

Sławomir Mięśowicz

**BADANIE ENANCJOSELEKTYWNOŚCI WYBRANYCH
REAKCJI Z UDZIAŁEM CHIRALNYCH
TRÓJKLESZCZOWYCH KOMPLEKSÓW ZASAD SCHIFFA
JAKO KATALIZATORÓW**

A-21-6
K-g-153
K-c-132
K-c-119

14.11.12.20

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

B.Org.332/11



10000000070376

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

Promotor:
prof. dr hab. Janusz Jurczak

Warszawa 2011

<http://rcin.org.pl>

B. Org. 332/11

W tym miejscu pragnę podziękować Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi za optymizm i cierpliwość oraz słowa konstruktywnej krytyki w trakcie przygotowywania niniejszej dysertacji.

Chciałbym również podziękować Wojciechowi Chaładajowi za dyskusje o chemii i niepowtarzalną atmosferę w laboratorium, a także koleżankom i kolegom, którzy w latach 2005-2011 tworzyli Zespół VIII.

Niniejsza praca została wykonana w latach 2005-2011 w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

Wyniki badań zostały częściowo opublikowane:

Oxo-Diels–Alder Reaction of Danishefsky's Diene with Aldehydes, Catalyzed by Chiral Tridentate Chromium(III)–Schiff Base Complexes
Synlett **2010**, 1421-1425

Wyniki badań opisane w pracy zostały częściowo zaprezentowane na konferencjach:

Komunikaty ustne

Sugars as Renewable Material for the Synthesis of Compounds of Biological Interests
Klekotki, Polska, 22-27 września 2006

IV Seminarium Sekcji Chemii Organicznej PTChem – Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych, Szklarska Poręba, 16-18 październik 2008

Plakaty

V Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession '08 Warszawa 16 maja 2008

5th Biannual Balticum Organicum Syntheticum Wilno, Litwa 29 czerwca – 2 lipca 2008

Tenth Tetrahedron Symposium – Challenges in Organic and Bioorganic Chemistry, Paryż, Francja 23-26 czerwca 2009

XXII Conference on Advances in Organic Synthesis, Karpacz, 8-12 lipca 2009

VII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików ChemSession '10 Warszawa 14 maja 2010

6th Biannual Balticum Organicum Syntheticum Ryga, Łotwa 27-30 czerwca 2010

17th International Symposium on Homogeneous Catalysis Poznań, 4-9 lipca 2010

Wykaz stosowanych skrótów

Ac	-	acetyl
Ad	-	adamantyl
Ar	-	podstawnik arylowy
Bn	-	benzyl
Boc	-	<i>tert</i> -butoksykarboil
Cbz	-	benzyloksykarboil
Cu(acac) ₂	-	acetyloacetonian miedzi
d.e.	-	nadmiar diastereomeryczny
DIPEA	-	N,N-diizopropylloetyloamina
DMAP	-	N,N-dimetylo-4-aminopirydyna
DMF	-	N,N-dimetyloformamid
d.r.	-	skład diastereomeryczny
e.e.	-	nadmiar enancjomeryczny
ekw.	-	równoważnik
ESI	-	jonizacja „elektrosprej”
Et	-	etyl
Fe(acac) ₃	-	acetyloacetonian żelaza
GC	-	chromatografia gazowa
h	-	godzina
HDA	-	reakcja hetero-Dielsa-Aldera
HPLC	-	wysokosprawna chromatografia cieczowa
<i>i</i> -Pr	-	izopropyl
kat.	-	katalizator
L	-	ligand
Lys	-	lizyna
Me	-	metyl
MS	-	spektrometria mas
MS 4Å	-	sita molekularne o wielkości porów 4Å
MTBE	-	eter metyloowo <i>tert</i> -butylowy
<i>n</i> -Bu	-	<i>n</i> -butyl
NMO	-	N-tlenek N-metylomorfoliny
Orn	-	ornityna

PG	–	grupa zabezpieczająca
Ph	–	fenyl
r.t.	–	temperatura pokojowa
RAS	–	rentgenowska analiza strukturalna
t.t.	–	temperatura topnienia
TBAF	–	fluorek tetrabutylamoniowy
TBDMS	–	<i>tert</i> -butyldimetylosilil
TBDPS	–	<i>tert</i> -butyldifenylosilil
<i>t</i> -Bu	–	<i>tert</i> -butyl
temp.	–	temperatura
TEMPO	–	radnik 2,2,6,6-tetrametylo-1-piperydynyloksylowy
TES	–	trietylosilil
TFA	–	kwas trifluorooctowy
THF	–	tetrahydrofuran
TMEDA	–	tetrametyloetylenodiamina
t_r	–	czas retencji
VO(acac) ₂	–	acetyloacetonian oksowanadu
X	–	przeciwjon np. Cl, SbF ₆ , BF ₄

Spis treści

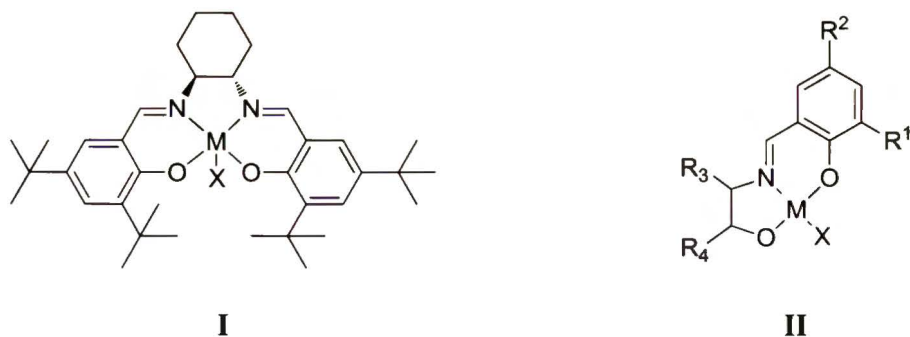
1. Założenia i cel pracy.....	1
2. Część literaturowa: otrzymywanie trójkleszczowych kompleksów zasad Schiffa i ich zastosowanie w syntezie asymetrycznej.....	3
2.1. Wprowadzenie	3
2.2. Synteza trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa oraz metody otrzymywania i struktura ich kompleksów z metalami	4
2.2.1. Metody otrzymywania ligandów	4
2.2.2. Metody otrzymywania kompleksów	5
2.2.2.1. Kompleksy chromowe	5
2.2.2.2. Kompleksy innych metali przejściowych.....	8
2.3. Przegląd reakcji katalizowanych omówionymi kompleksami	10
2.3.1. Utlenianie sulfidów do sulfotlenków.....	10
2.3.1.1. Reakcje katalizowane kompleksami oksowanadu.....	10
2.3.1.2. Reakcje utleniania sulfidów katalizowane kompleksami innych metali	21
2.3.2. [4+2] Cykloaddycje	25
2.3.2.1. Reakcje okso-Dielsa-Aldera z udziałem heterodienofilów	26
2.3.2.2. Reakcja Dielsa-Aldera o odwróconych wymaganiach elektronowych z udziałem heterodienów.....	34
2.3.2.3. Reakcje homo-Dielsa-Aldera	37
2.3.3. Reakcja okso-enowa.....	40
2.3.4. Pozostałe reakcje katalizowane trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa.....	45
2.3.4.1. Otwieranie pierścienia mezo-azyrydynowego.....	45
2.3.4.2. Reakcja Henry'ego	47
2.3.4.3. Addycja cyjanku trimetylsililu do aldehydów	48
2.3.4.4. Hydrofosfonylowanie aldehydów	50
2.4. Konkluzje	51
3. Badania własne	53
3.1. Wprowadzenie	53
3.2. Synteza katalizatorów	53
3.2.1. Synteza pochodnych aldehydu salicylowego	54
3.2.2. Synteza związków izoelektronowych do aldehydu salicylowego	57

3.2.3.	Synteza wybranych chiralnych aminoalkoholi	59
3.2.4.	Synteza trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa	60
3.2.5.	Synteza katalizatorów w oparciu o otrzymane zasady Schiffa	63
3.3.	Badania enancjoselektywności wybranych reakcji katalizowanych trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa	69
3.3.1.	Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków	69
3.3.2.	Reakcja hetero-Dielsa-Aldera z udziałem glioksalanu n-butylu	74
3.3.2.1.	Reakcje glioksalanu n-butylu z 1-metoksy-1,3-butadienem	74
3.3.2.2.	Reakcja glioksalanu n-butylu z 1,3-cykloheksadienem	76
3.3.2.3.	Reakcje glioksalanu n-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem	79
3.3.3.	Reakcja enowa z udziałem glioksalanu n-butylu	81
3.3.4.	Reakcja cyklokondensacji Danishefsky'ego	84
3.4.	Synteza kwasu galantymिनowego	98
4.	Podsumowanie i wnioski	103
5.	Część eksperymentalna	105
5.1.	Uwagi ogólne	105
5.2.	Synteza katalizatorów	106
5.2.1.	Synteza 3,5-dipodstawionych pochodnych aldehydu salicylowego	106
5.2.2.	Synteza związków izoelektronowych do aldehydu salicylowego	113
5.2.3.	Synteza wybranych chiralnych aminoalkoholi	114
5.2.4.	Synteza ligandów i ich kompleksów z wybranymi metalami	115
5.2.5.	Synteza katalizatorów w oparciu o otrzymane zasady Schiffa	126
5.3.	Badania enancjoselektywności wybranych reakcji katalizowanych trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa	129
5.3.1.	Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków	129
5.3.2.	Reakcja hetero Dielsa-Aldera z udziałem glioksalanu n-butylu	129
5.3.2.1.	Reakcja glioksalanu n-butylu z 1-metoksy-1,3-butadienem	129
5.3.2.2.	Reakcja glioksalanu n-butylu z 1,3-cykloheksadienem	129
5.3.2.3.	Reakcje glioksalanu n-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem	130
5.3.3.	Reakcja enowa z udziałem glioksalanu n-butylu	130
5.3.4.	Reakcja cyklokondensacji Danishefsky'ego	131
5.4.	Synteza kwasu galantymिनowego	133
6.	Literatura cytowana	139

1. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zapotrzebowanie na enancjomerycznie czyste związki chemiczne o ściśle określonej strukturze i jasno zdefiniowanych funkcjach. Oczekuje się, że związki takie można otrzymywać w warunkach najkorzystniejszych nie tylko z chemicznego punktu widzenia, ale również na drodze najatrakcyjniejszej ze względu na wymagania ekonomiczne i normy ekologiczne. Warunki te, w największym obecnie stopniu, wydaje się spełniać asymetryczna kataliza. Spośród wielu efektywnych, opracowanych na potrzeby syntezy organicznej katalizatorów, na szczególną uwagę zasługuje wąska grupa tzw. *"privileged chiral ligands and catalysts"* zdefiniowana niedawno przez Jacobsena.¹ Do tej grupy obok BINOL-u, BINAP-u, TADDOL-u, bisoksazolin i ich kompleksów, a także alkaloidów cynchoninowych, należą ligandy salenowe i ich kompleksy. Są one wysoce stabilne (obojętne względem wody i powietrza), cechuje je łatwość wprowadzania atomu centralnego w postaci różnorodnych metali oraz dogodność modyfikacji ligandów i kompleksów. Jedynym poważniejszym ich mankamentem jest fakt, że kompleksy te są raczej słabymi kwasami Lewisa, co niekiedy ogranicza ich zdolności katalityczne.

W większości reakcji stosuje się czterokleszczowe katalizatory salenowe typu I o symetrii C_2 . Okazało się, że w niektórych reakcjach, skutecznymi katalizatorami mogą być również trójkleszczowe kompleksy typu II, które zawierają wiele wspólnych elementów strukturalnych z tymi o symetrii C_2 .



Rysunek 1. Struktura kompleksów I i II

Kompleksy oksowanadu z trójkleszczowymi ligandami typu zasad Schiffa okazały się dobrymi katalizatorami reakcji utleniania sulfidów do sulfotlenków. Zaś wprowadzone przez Jacobsena chromowe kompleksy typu II ($M=Cr$; $X=Cl, SbF_6$), okazały się bardzo efektywnymi katalizatorami w niektórych reakcjach z aldehydami, głównie w [4+2] cykloaddycjach tak o normalnych, jak i o odwróconych wymaganiach elektronowych, a także w reakcji enowej z udziałem olefin bogatych w elektrony.

Mimo sporych osiągnięć w dziedzinie zastosowania trójkleszczowych kompleksów zasad Schiffa jako katalizatorów utleniania sulfidów do sulfotlenków, niewiele miejsca poświęcono układom katalitycznym opartym o ligandy na bazie 1,2-aminoalkoholi, znacznie tańszych niż powszechnie używany *tert*-leucynol. Również w przypadku reakcji Dielsa-Aldera czy okso-enowej można znaleźć obszary dotąd bardzo słabo poznane. Zakreślone powyżej zagadnienia były inspiracją dla moich badań, w pierwszej kolejności, reakcji utleniania siarczków za pomocą oksowanadowych kompleksów trójkleszczowych zasad Schiffa, opartych o inne niż *tert*-leucynol 1,2-aminoalkohole, a dodatkowo modyfikowane w jednostce salicylidenowej. Ponadto, postanowiłem poświęcić uwagę reakcjom z udziałem reaktywnych aldehydów, jakimi są glioksalany alkilowe, z mało reaktywnymi dienami oraz olefinami. Następnie zaplanowałem szczegółowe badania enancjoselektywnej reakcji prostych aldehydów z dienem Danishefsky'ego, która jak dotąd nie doczekała się systematycznych studiów z wykorzystaniem chromowych kompleksów trójkleszczowych zasad Schiffa. Tę reakcję planowałem następnie użyć w pierwszym etapie syntezy kwasu galantyminowego, wykorzystując wygenerowane we wspomnianej reakcji centrum stereogeniczne do wprowadzenia kolejnych, na drodze możliwie wysoce diastereoselektywnych transformacji.

Do realizacji powyższych założeń niezbędne jest także otrzymanie szeregu modyfikowanych sterycznie i elektronowo kompleksów typu II, w oparciu głównie o wanad i chrom. Założyłem, że modyfikacje jednostki salicylidenowej będą dotyczyć przeważnie grup R^1 i R^2 , natomiast do zmian w jednostce aminoalkoholowej postanowiłem zastosować kilka łatwo dostępnych optycznie czystych 1,2-aminoalkoholi. Tak więc głównym celem niniejszej pracy jest zbadanie wpływu struktury katalizatorów na enancjoselektywność przedstawionych wyżej przekształceń.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA: OTRZYMYWANIE TRÓJKLESZCZOWYCH KOMPLEKSÓW ZASAD SCHIFFA I ICH ZASTOSOWANIE W SYNTEZIE ASYMETRYCZNEJ

2.1. Wprowadzenie

Pierwsze niesymetryczne kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa z metalami przejściowymi otrzymano w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku.²⁻⁸ Wówczas skupiono się głównie na badaniu właściwości fizykochemicznych tego typu układów i pewnie nikt nie zdawał sobie sprawy z tego, że za kilkanaście lat zostaną one wykorzystane w zupełnie innym celu, a mianowicie jako katalizatory wielu istotnych, z punktu widzenia syntezy organicznej, przemian chemicznych i to w tym zdecydowanie trudniejszym wariancie, bo enancjoselektywnym. Spośród szeregu izoelektronowych kompleksów otrzymanych wcześniej na potrzeby badań fizykochemicznych, w dziedzinie asymetrycznej katalizy najczęściej spotyka się układ oparty o ligandy, w skład których wchodzi jednostka salicylidenowa skondensowana z chiralnym 1,2-aminoalkoholem. Ligandy te bardzo dobrze kompleksują metale przejściowe (M), takie jak wanad(IV) i (V),⁹⁻²² żelazo(III),^{23,24} miedź(II),²⁵⁻³⁰ chrom(III),³¹⁻⁴⁵ tytan(IV),⁴⁶⁻⁵¹ bądź glin(III),⁵² tworząc kompleksy typu II (**Rysunek 1**). Łatwy dostęp do optycznie czystych 1,2-aminoalkoholi na drodze redukcji odpowiednich aminokwasów, czy poprzez otwieranie łatwo osiągalnych optycznie czystych epoksydów sprawia, że omawiany układ katalityczny wydaje się niezwykle interesującym, może nie aż tak bardzo jak kompleksy zaliczone przez Jacobsena¹ do grupy „privileged catalysts”, aczkolwiek plasuje się w niedalekim sąsiedztwie tych dostępnych i wszechstronnie stosowanych katalizatorów. W zależności od skoordynowanego metalu, są one używane w różnych reakcjach. Kompleksy wanadylowe,⁹⁻²² żelazowe^{23,24} bądź miedziowe²⁵⁻²⁸ trójkleszczowych zasad Schiffa, w obecności czynników utleniających, tworzą aktywne formy, które pozwalają na przeprowadzenie katalitycznej reakcji utleniania sulfidów, bądź disulfidów, do odpowiednich sulfotlenków. Jeżeli atomem centralnym w kompleksie jest chrom(III) to odpowiednie kompleksy, jako słabe kwasy Lewisa, stosowane są w reakcji oksa-Dielsa-Aldera o normalnych³¹⁻³⁷ i odwróconych³⁸⁻⁴⁰ wymaganiach elektronowych, homo-Dielsa-Aldera z udziałem chinonów,⁴¹ oksoenowej,⁴²⁻⁴⁴ bądź otwierania azyrydyn czynnikami nukleofilowymi.⁴⁵

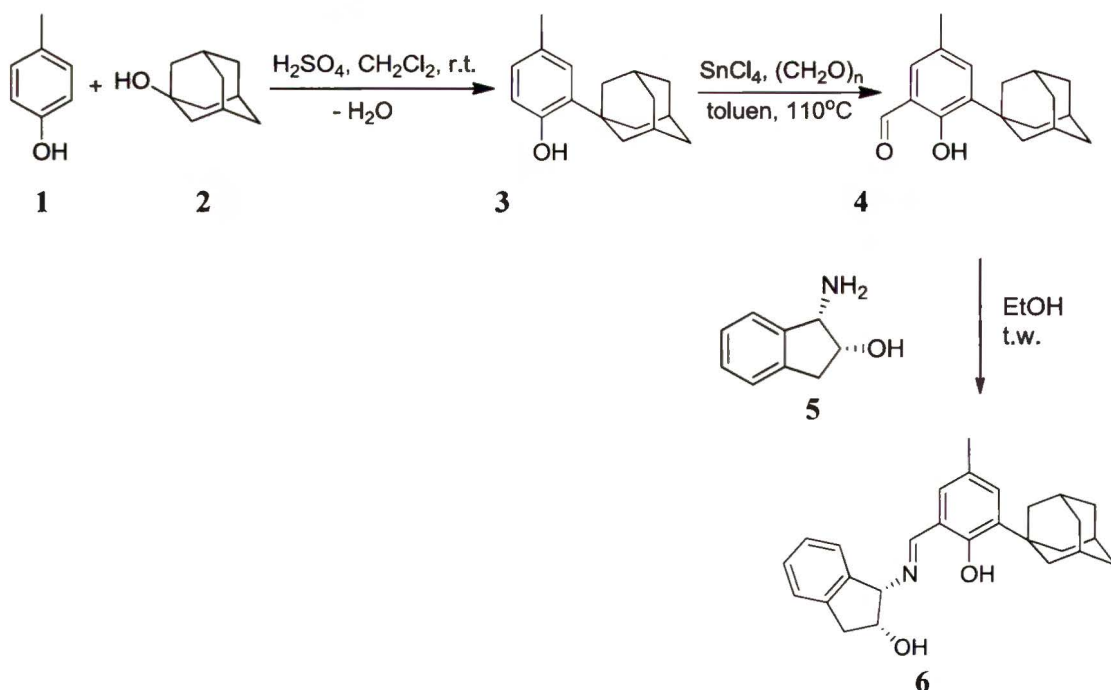
Analogiczne kompleksy tytanowe były również używane w reakcji okso-Dielsa-Aldera,⁴⁶⁻⁴⁸ a także w addycji cyjanku trimetylosililowego do aldehydów,⁴⁹⁻⁵¹ zaś miedziowe w reakcji Henry'ego.²⁹ Odpowiednie kompleksy glinowe znalazły natomiast zastosowanie jako katalizatory reakcji hydrofosfonylowania aldehydów.⁵²

Wszystkie wspomniane wyżej zastosowania trójkleszczowych kompleksów zasad Schiffa są przedmiotem niniejszego opracowania literaturowego.

2.2. Synteza trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa oraz metody otrzymywania i struktura ich kompleksów z metalami

2.2.1. Metody otrzymywania ligandów

W roku 1985 Aratani³⁰ po raz pierwszy zastosował kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa z miedzią(II) do reakcji cyklopropanowania olefin. Odpowiednie ligandy otrzymywał on na drodze kondensacji 1,2-aminoalkoholi z aldehydem salicylowym. Kilka lat później Oguni⁴⁹ wprowadził podstawnik w pozycję 3 jednostki salicylidenowej i używał analogicznych katalizatorów w reakcji cyjanosililowania. W roku 1999 Jacobsen³¹ zaproponował użycie chromowego kompleksu typu II do reakcji okso-Dielsa-Aldera pomiędzy aldehydami a dienami aktywowanymi funkcją tlenową. W pracy tej przedstawił efektywną metodę syntezy liganda, bazującą na zoptymalizowanej metodzie syntezy 3,5-dipodstawionych pochodnych aldehydu salicylowego i ich następczej kondensacji z 1,2-*cis*-aminoindanolem (Schemat 1).



Schemat 1. Przykład drogi syntezy trójkleszczowego liganda typu zasady Schiffa

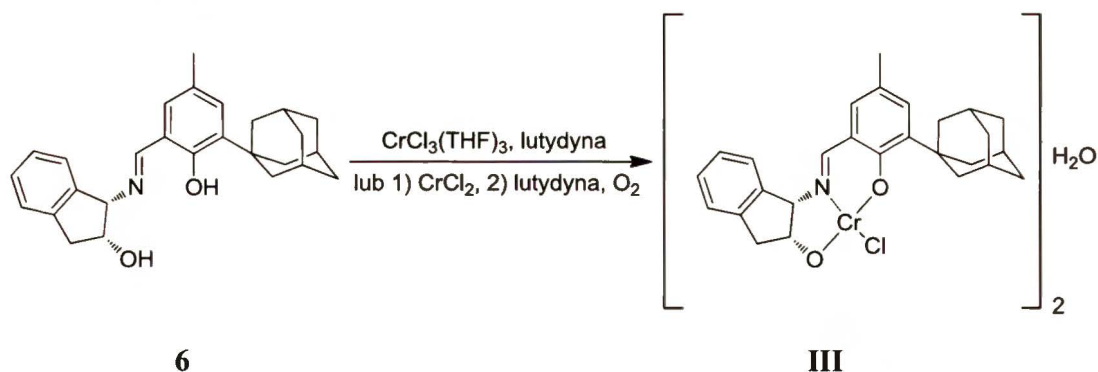
Na **Schemacie 1** pokazuję syntezę aldehydu 3-adamantyl-5-metylosalicylowego, gdzie pierwszym etapem jest alkirowanie fenolu **1**, w wyniku czego otrzymuje się pochodną **3**, którą następnie, wykorzystując metodę Casiraghiego⁵³ selektywnego formylowania fenoli w pozycji *orto* do grupy hydroksylowej, przeprowadza się w pochodną aldehydu salicylowego **4**. Tak otrzymany aldehyd **4** jest już gotowy do kondensacji z *cis*-aminoindanolem (**5**), która prowadzi do otrzymania liganda **6**. Przedstawiona metoda jest uniwersalna i pozwala otrzymać większość ze znanych dotychczas trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa.

2.2.2. Metody otrzymywania kompleksów

2.2.2.1. Kompleksy chromowe

Ze względu na moje zainteresowania powyższą tematyką, omawianie sposobów otrzymywania kompleksów zaczynam od pochodnych chromu(III). Ponadto, chciałbym również zwrócić uwagę czytelnika na mnogość form w jakich omawiane tutaj związki występują, co przedstawię na przykładzie chromowych kompleksów liganda **6**.

Ligand **6** można poddać działaniu chlorku chromu(II) lub kompleksu chlorku chromu(III) z tetrahydrofuranem, Drugi z odczynników jest zdecydowanie łatwiejszy w użyciu, gdyż w przeciwieństwie do chlorku chromu(II) nie jest higroskopijny i nie utlenia się na powietrzu. W wyniku tego przekształcenia zgodnie, z literaturą,⁴¹ otrzymuje się kompleks **III** o takiej samej strukturze, niezależnie od używanego reagenta zawierającego chrom (**Schemat 2**).

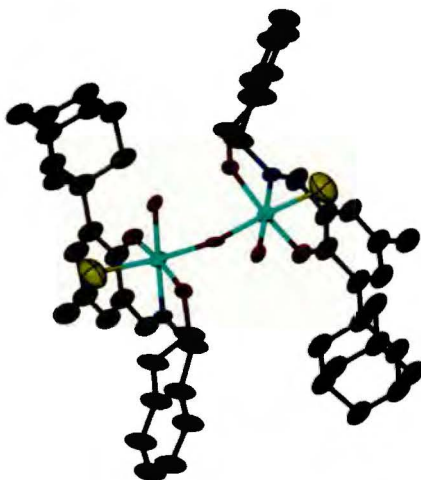


Schemat 2. Dwie drogi syntezy kompleksu chromowego **III**

Należy podkreślić, że w przypadku chromu(III) jako atomu centralnego, możliwe jest otrzymanie aż trzech różnych struktur dla tego samego kompleksu.

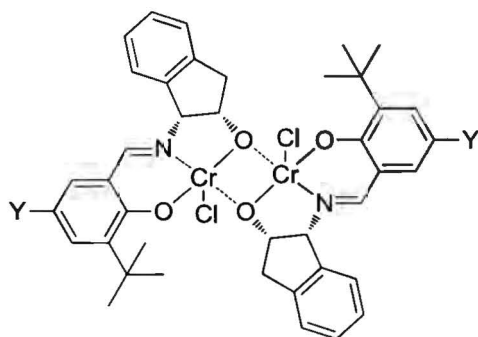
Pierwszą z nich jest dimeryczny kompleks **III**, gdzie jedna cząsteczka wody jest jednocześnie związana z dwoma atomami chromu, należącymi do dwóch różnych

cząsteczek kompleksu. Dokładne ustawienie względem siebie dwóch cząsteczek kompleksu i mostkowej cząsteczki wody, można obserwować dzięki zaprezentowanej przez Jacobsena Rentgenowskiej Analizie Strukturalnej (RAS) związku **III**, której wynik przedstawiony jest na **Rysunku 2**.



Rysunek 2. Struktura krystalograficzna kompleksu **III** (dla zwiększenia czytelności usunięto atomy wodoru)

Druga znana struktura tego typu kompleksów charakteryzuje się również dimeryczną budową, lecz nie zawiera mostkowej cząsteczki wody, a związanie dwóch cząsteczek kompleksu odbywa się poprzez koordynację indenylowego atomu tlenu do atomu chromu drugiej cząsteczki kompleksu tworzącej dimer, co przedstawiłem na **Rysunku 3**; struktura dimeru **IV** została również potwierdzona przez Jacobsena⁴² metodą RAS.



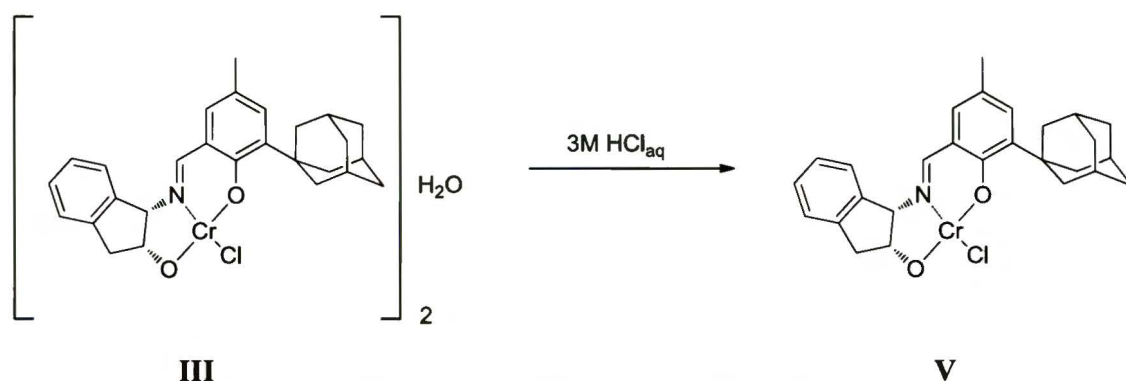
IVa Y = *t*-Bu
IVb Y = OTIPS
IVc Y = Br

IV

Rysunek 3. Kompleks o strukturze dimerycznej nie zawierający mostkującej molekuly wody

Ostatnią znaną strukturą omawianych kompleksów chromowych jest oczywiście forma monomeryczna **V** (**Schemat 3**). Jednak i w tym przypadku sfera koordynacyjna

chromu przypomina bipyramidę tetragonalną, dzięki obsadzeniu wakatów koordynacyjnych przez cząsteczki wody.



Schemat 3. Otrzymywanie monomerycznej formy katalizatora V z dimeru III

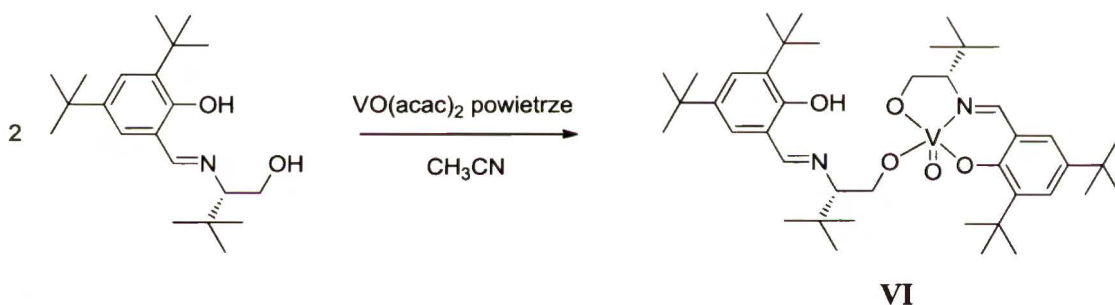
Przypomnę jeszcze, że wszystkie powyższe formy **III** - **V** zostały potwierdzone metodą RAS. W związku z tym nasuwa się pytanie czy oddziaływania między cząsteczkami kompleksów chromowych są na tyle silne, by z analogicznymi jak w ciele stałym strukturami mieć do czynienia w roztworach rozpuszczalników organicznych, w których prowadzone są reakcje z ich udziałem. Nie ma na to bezpośrednich dowodów, aczkolwiek obserwacje, dotyczące przebiegu katalizowanych omawianymi układami reakcji, ewidentnie wskazują, że w roztworze również powinna występować forma monomeryczna i obie dimeryczne. Pośrednim dowodem na to jest różna aktywność katalityczna kompleksu chromowego, w zależności od tego w jakiej formie występuje w ciele stałym; istotne różnice można było również zaobserwować w enancjoselektywności katalizowanych nimi reakcji. Jak na razie wiemy w jaki sposób otrzymać kompleks o strukturze **III**, który można w łatwy sposób przeprowadzić w pozostałe dwie formy; nie są znane w literaturze niezależne metody otrzymywania kompleksów **IV** i **V**. Kompleks o strukturze **IV** otrzymuje się przez rozpuszczenie dimeru **III** w suchym benzenie, a następnie usuwa się azeotropowo ślady wody. Związek o strukturze monomerycznej **V** otrzymuje się przez rozkład dimeru **III** w warunkach kwaśnych (Schemat 3).

Jak podaje Jacobsen,⁴¹ dimer **III** może być skutecznie oczyszczony działaniem 1M roztworu kwasu solnego (w celu usunięcia śladów lutydyny); natomiast już po jednokrotnym jego przemyciu 3M roztworem kwasu solnego, otrzymujemy monomeryczny kompleks **V**, przy czym geometria sfery koordynacyjnej nie ulega istotnym zmianom, tzn. dalej mamy do czynienia z bipyramidą tetragonalną.

2.2.2.2. Kompleksy innych metali przejściowych

W tym podrozdziale omówię otrzymywanie i strukturę kompleksów wanadu, żelaza, miedzi, tytanu i glinu.

Kompleksy oksowanadu z trójkleszczowymi zasadami Schiffa otrzymuje się działając na dany ligand acetyloacetonianem oksowanadu(IV)¹⁰ bądź tris(alkoksy)okso-wanadem(V).^{11,12} W przypadku stosowania tego pierwszego, otrzymywany kompleks ulega na powietrzu utleniającemu przekształceniu w produkt, w którym metal występuje na piątym stopniu utlenienia, a w przypadku nadmiaru liganda w stosunku do metalu, tworzy się kompleks VI (Schemat 4). W fazie stałej obserwowano tylko izomer *endo* tzn. taki, w którym grupa *okso* znajdowała się po przeciwnej stronie płaszczyzny w stosunku do grupy *tert*-butylowej.¹⁰ W przypadku kompleksów generowanych z tris(alkoksy)okso-wanadu(V) otrzymuje się kompleksy 1:1; ligand alkoksylowy jest w nich dość labilny i zwykle ulega wymianie na cząsteczkę wody lub wodoronadtlenku *tert*-butylu, które wykazują większe powinowactwo do wanadu(V).¹²



Schemat 4. Wykorzystanie VO(acac)₂ do otrzymywania kompleksów oksowanadu i struktura utlenionego kompleksu

Podobnie jak Ellman,¹⁰ Hartung¹² obserwował w stanie stałym tylko jeden diastereoizomer o konfiguracji na atomie metalu, zależnej od rodzaju grupy aminoalkoholowej. W kontekście analizy widm ⁵¹V NMR roztworów tych kompleksów, autorzy mieli wątpliwości co do przypisania niektórych sygnałów. Jednak Bryliakov,¹¹ posiłkując się analogią do kompleksów różniących się jedynie obecnością jednostki karboksylowej w miejsce aminoalkoholowej, już wcześniej wiązał występowanie dodatkowych sygnałów z obecnością diastereoizomerów różniących się konfiguracją na atomie wanadu.

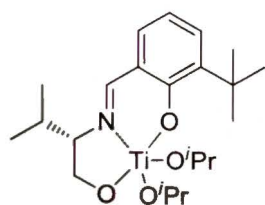
Osobnym zagadnieniem jest struktura aktywnej formy kompleksów oksowanadu w reakcji utleniania sulfidów do sulfotlenków. Na podstawie widm ⁵¹V NMR roztworów tych kompleksów, poddanych działaniu nadtlenu wodoru, autorzy zaobserwowali mieszaninę

różnych form kompleksów oksowanadu. Na podstawie analizy przesunięć chemicznych i korelacji ze związkami referencyjnymi założyli oni, że aktywną formą katalizatora jest struktura *perokso*. Obserwowali oni również (w niewielkim stopniu) dalsze utlenianie formy *perokso* do *diperokso*, co wiąże się z odkoordynowaniem liganda. Związek taki utlenia także sulfidy do sulfotlenków, jednak wtedy mechanizm wyklucza enancjoselekcję. Wpływ tego procesu jest szczególnie silny w rozpuszczalnikach dobrze mieszających się z wodą, co powoduje znaczny wzrost stężenia nadtlenku wodoru w stosunku do kompleksu oksowanadu.^{10,11} Maseras^{54,55} pokazał jednak, że w świetle obliczeń, opartych o metody mechaniki molekularnej i kwantowej, to nie forma *perokso* a *hydroperokso* jest trwalsza i powinna tworzyć się preferencyjnie.

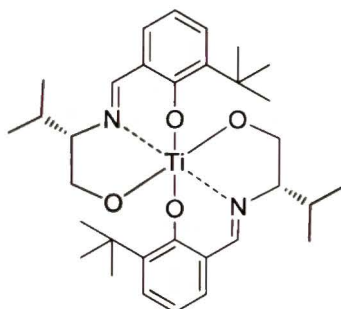
Znane są również kompleksy żelaza z omówionymi wcześniej ligandami. Niestety, z racji generowania ich *in situ*, brak jest dokładnych informacji dotyczących ich struktury. Wydaje się jednak, że sam kompleks żelaza(III) wykazuje strukturę monomeryczną, a w obecności kwasów karboksylowych bądź ich soli litowych, tworzy układy dimeryczne z mostkiem karboksylanowym, czym tłumaczy się różnice w wynikach reakcji utleniania sulfidów po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej źródła anionu karboksylanowego.^{23,24}

Kompleksy miedzi(II) z trójkleszczowymi zasadami Schiffa, podobnie jak omówione wcześniej połączenia wanadylowe, mogą być generowane *in situ* z wykorzystaniem acetyloacetonianu miedzi(II).²⁵ Znane są też przykłady otrzymywania ich z dioctanu miedzi(II).^{26,27} W tym wariantcie syntetycznym kompleksy były zawsze wydzielane i dawały się oczyszczać. Charakteryzują się one strukturą dimeryczną, analogiczną do kompleksu chromowego IV. Kompleksy miedzi(II) można łatwo zredukować do odpowiednich kompleksów miedzi(I), co wiąże się ze zmianą struktury kompleksu z dimerycznej na monomeryczną.³⁰

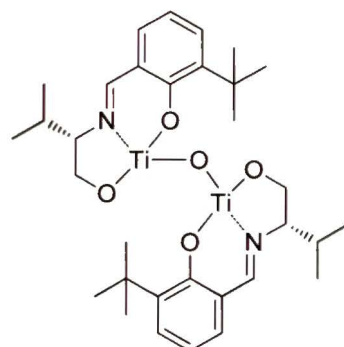
Kompleksy tytanu z omawianą grupą ligandów były również generowane *in situ*. Jako źródła metalu używano w tym przypadku tetrakis(izopropoksy)tytan.⁴⁹ W zależności od warunków otrzymywania, kompleksy te mogą występować w trzech formach VII-IX, przedstawionych na **Rysunku 4**.



VII



VIII



IX

Rysunek 4. Struktury tytanowych kompleksów trójkleszczowych zasad Schiffa

Kompleksy VII i VIII otrzymuje się działając na związek tytanu odpowiednio – jednym lub dwoma ekwiwalentami liganda. Taką strukturę potwierdza analiza ^{13}C NMR, choć w przypadku kompleksu 1:1 analiza z wykorzystaniem spektrometrii mas (FD MS) wskazuje również na obecność związków o masie VIII i IX. Autorzy tłumaczą to wpływem warunków panujących podczas jonizacji, a jako dowód podają wyniki pomiarów krioskopowych masy odpowiednich kompleksów. Warto tu jednak zwrócić uwagę na fakt, że analogiczne kompleksy ligandów salenowych łatwo tworzą, w obecności śladów wody, kompleksy o strukturze $\mu\text{-okso}$ ⁵⁶ czyli analogicznej do obserwowanej w warunkach spektrometrii mas struktury IX.

Glinowe kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa, używane w enancjoselektywnym hydrofosfonylowaniu aldehydów, otrzymywane były z użyciem chlorku dietyloglinu. Mimo braku dokładnych badań ich struktury wiadomo, że także one tworzą formę dimeryczną, o czym świadczy silny dodatni efekt nieliniowy, obserwowany w przypadku stosowania tego układu katalitycznego.⁵²

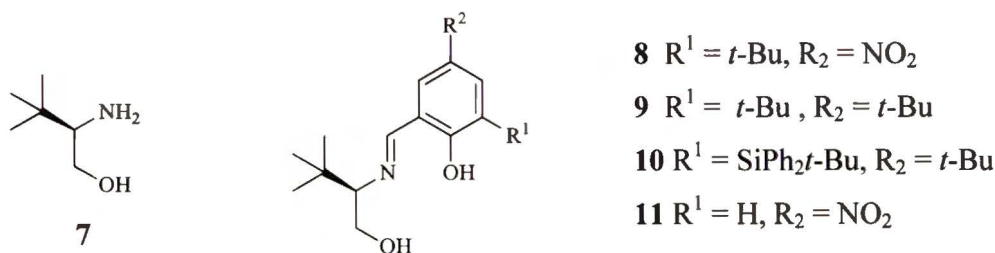
2.3. Przegląd reakcji katalizowanych omówionymi kompleksami

2.3.1. Utlenianie sulfidów do sulfotlenków

2.3.1.1. Reakcje katalizowane kompleksami oksowanadu

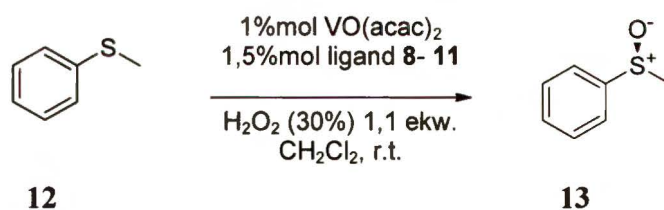
Chiralne sulfotlenki stanowią grupę efektywnych pomocników chiralnych w wielu transformacjach organicznych, jak również bywają elementem strukturalnym niektórych naturalnych i syntetycznych biologicznie aktywnych związków.^{57,58} Te zastosowania były główną siłą napędową rozwoju metod ich otrzymywania, który rozpoczął się opracowaniem przez Kagana⁵⁹ i Modenę⁶⁰ procedury utleniania prochiralnych sulfidów z użyciem tytanowego układu Sharplessa. Za przełomowe w tej dziedzinie uważa się

wprowadzenie modyfikacji, pozwalającej na katalityczne przeprowadzenie tego procesu.⁶¹ Metoda ta jednak straciła na znaczeniu po tym jak wykazano, że kompleksy wanadylowe na bazie ligandów **8 - 11** (Rysunek 5) są efektywniejszymi katalizatorami omawianej reakcji.⁹



Rysunek 5. Struktura ligandów używanych przez Bolma⁹ w reakcji utleniania prochiralnych sulfidów

Okazało się że wspomniany nowy układ katalityczny daje dobre wyniki nawet przy dodaniu katalizatora w ilościach znacznie poniżej 1% molowego (nawet do 0,01%mol), co więcej jest skuteczny w kombinacji z tak tanim i łatwo dostępnym utleniaczem jak perhydrol. Możliwość prowadzenia procesu bez konieczności unikania powietrza czy wilgoci, jest również ogromną zaletą, czego nie można powiedzieć o metodach wykorzystujących wodoronadtlenki alkilowe. Nie bez znaczenia jest też prostota liganda używanego do generowania katalizatora. Na przykładzie reakcji utleniania tioanizolu (**12**) (Schemat 5), Bolm⁹ stwierdził, że najlepszą enancjoselektywność uzyskuje się stosując ligandy **8 - 11** na bazie *tert*-leucynolu (**7**), *notabene* bardzo drogiego aminoalkoholu.



Schemat 5. Katalizowana kompleksem wanadylowym reakcja utleniania tioanizolu

Tabela 1. Wpływ struktury liganda na utlenianie tioanizolu (**12**)

L.p.	Ligand		Produkt 13		
	R^1	R^2	Wydajność [%]	e.e. [%]	
1	8	<i>t</i> -Bu	NO ₂	94	70
2	9	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	73	59
3	10	SiPh ₂ <i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	54	56
4	11	H	NO ₂	88	50

Badania utleniania tioanizolu (**12**) z użyciem katalizatorów o zmodyfikowanej jednostce salicylidenowej doprowadziły Bolma do wniosku, że dla uzyskania dobrej enancjoselektywności niezbędna jest obecność dużego objętościowo podstawnik R¹, np. grupy *tert*-butylowej (**Tabela 1**, wiersze 1-3). Korzystna jest także obecność w pozycji 5 grupy nitrowej (wiersze 1 i 4). Zamiana dużej grupy na atom wodoru w pozycji 3 jednostki salicylidenowej zmniejsza znacznie enancjoselektywność badanej reakcji (wiersz 1 vs 4).

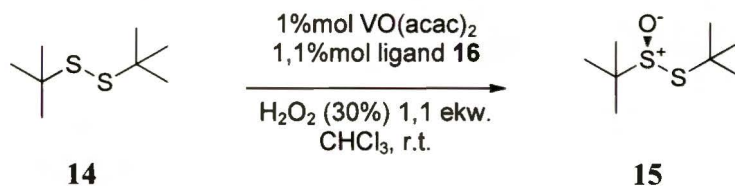
Autorzy niemieccy⁹ przebadali również wpływ struktury tioeteru na przebieg reakcji utleniania (**Tabela 2**).

Tabela 2. Wpływ struktury tioeteru na wyniki utleniania wobec kompleksu wanadylowego z ligandem **8**

L.p.	Substrat	Produkt utleniania	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph-S-Me	94	70
2	Ph-S- <i>i</i> -Pr	64	62
3	Ph-S- <i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	77	53
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ -S-Me	55	63
5	<i>t</i> -Bu-S-CH ₂ Ph	91	65

Najlepsze wyniki otrzymali autorzy dla tioanizolu, natomiast rozgałęzienie podstawnika alkilowego w bezpośrednim sąsiedztwie siarki (*i*-Pr) powodowało niewielki spadek enancjoselektywności (**Tabela 2**, wiersz 1 vs 2), który jeszcze wzrastał gdy podstawnik alkilowy był nierozgałęziony ale znacznie dłuższy (*n*-decyl) (wiersz 1 i 2 vs 3). Obserwowano również bardzo mały spadek nadmiaru enancjomerycznego, gdy w miejsce tioanizolu użyto tioeteru benzylo-*tert*-butylowego (wiersz 1 vs 5). Obecność podstawnika nitrowego w pozycji 4 grupy aryłowej powodowała nieznaczny spadek enancjoselektywności i widoczny spadek wydajności (wiersz 1 vs 4).

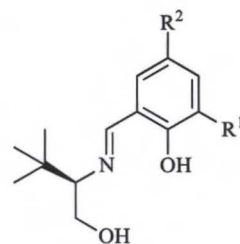
Nawiązując do omówionej wyżej pracy, Ellman¹³ skoncentrował się na utlenianiu disulfidu di-*tert*-butylowego (**14**) (**Schemat 6**, **Tabela 3**).



Schemat 6. Utlenianie disulfidu di-*tert*-butylu wobec wanadylowego kompleksu liganda **16**

Tabela 3. Ligandy będące prekursorami katalizatorów w utlenianiu disulfidu di-*tert*-butylu oraz wyniki uzyskane przy ich wykorzystaniu

L.p.	Ligand	Produkt 15			
		R ¹	R ²	Konwersja [%]	e.e. [%]
1	8	<i>t</i> -Bu	NO ₂	18	45
2	16	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	94	82
3	17	<i>t</i> -Bu	OMe	85	79
4	18	<i>t</i> -Bu	H	88	83
5	19	H	H	50	46
6	20	OMe	H	17	10

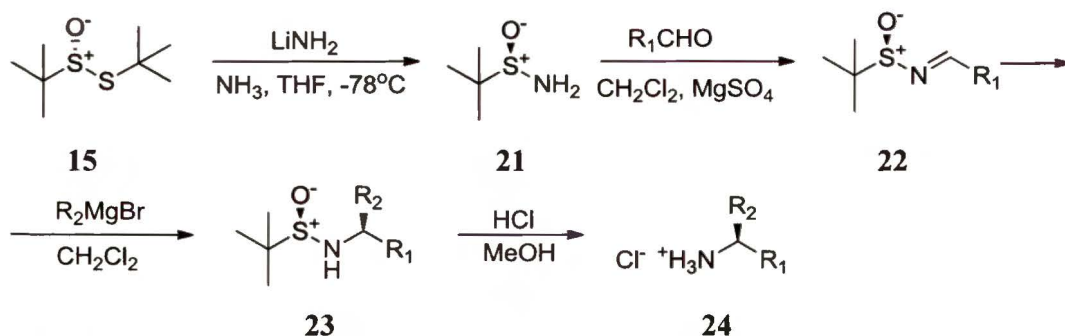


Prowadząc powyższą reakcję w warunkach analogicznych jak Bolm,⁹ spośród szeregu ligandów przedstawionych w **Tabeli 3**, autorzy¹³ wybrali jako najefektywniejszy ten o numerze **16** (wiersz 2). Tylko nieznacznie niższą enancjoselektywność autorzy otrzymywali stosując ligand zawierający w pozycji 5 jednostki salicylidenowej grupę metoksyłową (wiersz 2 vs 3), podczas gdy grupa nitrowa w tej pozycji powodowała silny spadek enancjoselektywności badanej reakcji (wiersz 2 vs 1). Zamiana grupy *tert*-butylowej na wodór prowadziła do zachowania wysokiej enancjoselektywności i niewielkiego spadku wydajności (wiersz 2 vs 4).

Analizując pozostałe wyniki można zauważyć, że również w przypadku tej reakcji, podstawnik R¹ wykazuje silny wpływ steryczny i elektronowy na enancjoselektywność (**Tabela 3**, wiersze 4, 5 i 6), podczas gdy grupa R² wydaje się nie wykazywać wpływu sterycznego, aczkolwiek jej natura elektronowa znajduje odzwierciedlenie w aktywności katalizatora i enancjoselektywności reakcji (wiersze 1, 2 i 3).

Autorzy pokazali również użyteczność zaprezentowanej na **Schemacie 7** reakcji utleniania disulfidu di-*tert*-butylu (**14**) w syntezie optycznie czystych α -rozgałęzionych amin.





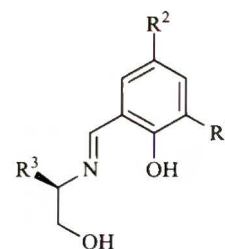
Schemat 7. Otrzymywanie α -rozgałęzionych amin ze związku 15

Przeprowadzili oni omówioną wyżej reakcję w skali 0,5 mola i wykazali, że możliwa jest dalsza redukcja ilości używanego katalizatora (do 0,5%mol), przy minimalnej stracie na wydajności i selektywności. Tak otrzymany produkt **15** poddano działaniu amidku litu w ciekłym amoniaku otrzymując chiralny *tert*-butylousulfamid **21**, który z kolei przeprowadzono w iminę **22**, poddawaną następnie reakcji ze związkami Grignarda, co prowadziło do odpowiednich sulfamidów **23**, z diastereoselektywnościami często przekraczającymi znacznie wartość 9:1. Następcza kwaśna hydroliza związku **23** prowadziła już do odpowiednich α -rozgałęzionych amin **24**.

W nawiązaniu do omówionej pracy Bolma,⁹ Skarzewski¹⁴ pokazał, że modyfikując strukturę liganda i obniżając temperaturę reakcji do 0°C, można uzyskać nieco lepsze wyniki dla reakcji utleniania tioanizolu (**12**) (**Tabela 4**), przy czym warto zauważyć, że zastąpił on w jednostce aminoalkoholowej *tert*-leucynol znacznie łatwiej dostępnym i tańszym walinolem.

Tabela 4. Wyniki utleniania tioanizolu (**12**) uzyskane przy użyciu ligandów **25-27**

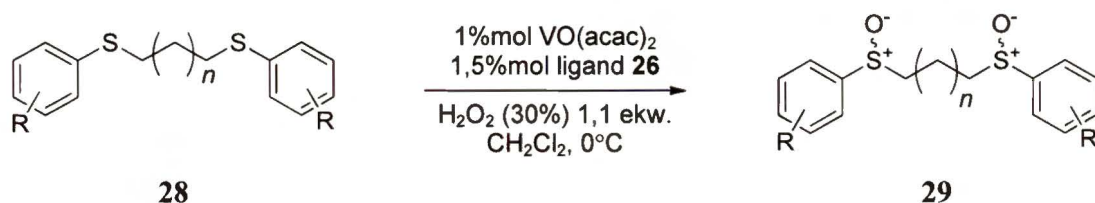
L.p.		Ligand			Produkt 12	
		R ¹	R ²	R ³	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	25	Ph	NO ₂	<i>t</i> -Bu	74	73
2	26	Ph	NO ₂	<i>i</i> -Pr	90	75
3	27	<i>t</i> -Bu	NO ₂	<i>i</i> -Pr	64	69



Autorzy,¹⁴ używając wanadylowych kompleksów ligandów **25-27** zauważyli, że wprowadzenie w ligandzie Bolma **8** modyfikacji, polegającej na zastąpieniu w pozycji 3 jednostki salicylidenowej grupy *tert*-butylowej podstawnikiem fenylowym, powoduje nieznaczną poprawę enancjoselektywności reakcji utleniania tioanizolu (**Tabela 4**, wiersz

1 vs **Tabela 1**, wiersz 1). W dalszych badaniach zauważyli, że zamiana aminoalkoholu z *tert*-leucynolu na walinol skutkuje jeszcze lepszym dopasowaniem katalizatora do stanu przejściowego badanej reakcji utleniania (**Tabela 4**, wiersz 2 vs 1), natomiast wymiana w ligandzie **26** podstawnika fenyłowego na *tert*-butylowy (**27**) powoduje zarówno niewielki spadek wydajności jak i enancjoselektywności (wiersz 2 vs 3).

Dodatkowo, Skarzewski¹⁴ jako pierwszy wykazał użyteczność kompleksu wanadylowego z ligandem **26**, do reakcji utleniania symetrycznych disulfidów **28**, otrzymując jako główne produkty chiralne disulfotlenki **29** (**Schemat 8**, **Tabela 5**).



Schemat 9. Reakcja utleniania disulfidów alkilowo-arylowych

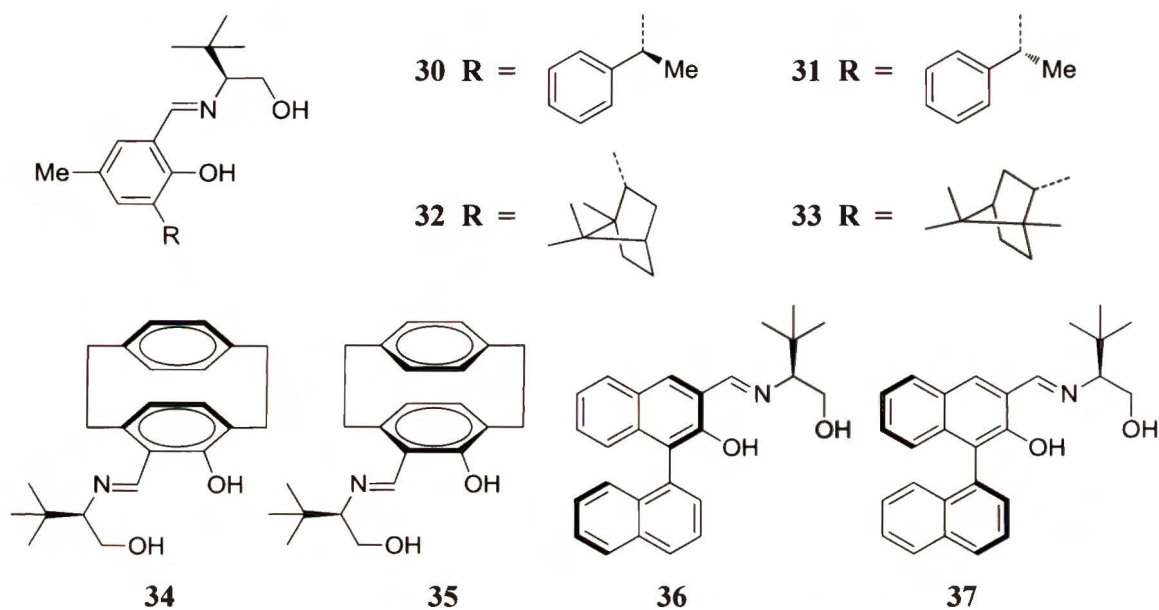
Tabela 5. Wyniki utleniania disulfidów alkilowo-arylowych, katalizowanego kompleksem wanadylowym na bazie liganda **26**

L.p.	Substrat 28		Produkt 29		
	R	<i>n</i>	Wydajność [%]	d.e. [%]	e.e. [%]
1	H	0	41	60	95
2	2-Me	0	62	14	91
3	2-OMe	0	95	65	>95
4	2-COOMe	0	12	84	20
6	H	1	92	>80	25

Uzyskane wyniki wskazują, że aktywna forma katalizatora wykazuje charakter elektrofilowy, czego efektem jest spadek wydajności wraz ze wzrostem elektrofilowego charakteru podstawnika R (**Tabela 5**, kolejno wiersze 3, 2 i 4). Dodatkowo, wydłużenie łącznika alkilowego powoduje spadek enancjoselektywności, przy bardzo dobrej diastereoselektywności i wydajności (wiersz 1 vs 6), co jak sądzą autorzy¹⁴ jest najprawdopodobniej wynikiem niskiej stereoselektywności pierwszego etapu utleniania, a także zaangażowania, istniejącej już funkcji sulfotlenkowej, w proces utleniania drugiej grupy sulfidowej.

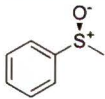
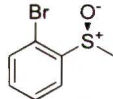
Interesujące podejście do utleniania tioeterów zaproponował Berkessel.¹⁵ Polegało ono na wprowadzeniu dodatkowego elementu stereogenicznego w obręb jednostki

salicylidenowej liganda. Autorzy zbadali działanie kompleksów wanadylowych na bazie otrzymanych ligandów **30-37** w reakcji utleniania tioanizolu (**12**) oraz *o*-bromotioanizolu (**Rysunek 6, Tabela 6**).



Rysunek 6. Ligandy zawierające dwa elementy stereogeniczne, stosowane w utlenianiu tioeterów

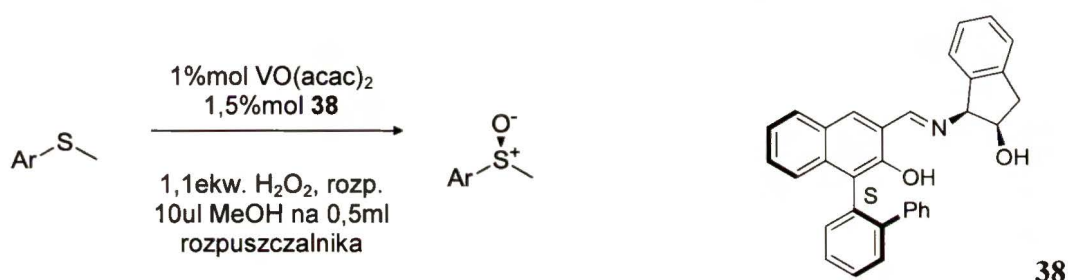
Tabela 6. Wyniki utleniania tioanizolu i *o*-bromotioanizolu do odpowiednich sulfotlenków, katalizowane wanadylowymi kompleksami na bazie ligandów **30 - 37**

L.p.	Ligand				
		Wydajność [%]	e.e. [%]	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	30	85	45 (S)	96	49 (S)
2	31	87	49 (S)	95	59 (S)
3	32	93	39 (S)	96	52 (S)
4	33	91	70 (S)	97	78 (S)
5	34	82	48 (S)	92	46 (S)
6	35	78	2 (R)	85	4 (R)
7	36	85	71 (S)	41	19 (S)
8	37	87	56 (S)	45	10 (S)

Spośród badanych przez Berkessela¹⁵ katalizatorów reakcji utleniania tioanizolu, tylko dwa, oparte o ligandy **33** i **36**, pozwalały uzyskać rozsądną enancjoselektywność w procesie utleniania tioanizolu (**Tabela 6**, wiersze 4 i 7). Zastosowanie ich w reakcji utleniania *o*-bromotioanizolu pokazuje, że pierwszy z nich faktycznie daje nieco lepszą enancjoselektywność (wiersz 4), ale w przypadku kompleksu liganda **36**, uzyskiwane

wyniki były drastycznie niższe (wiersz 7). Biorąc pod uwagę znaczne skomplikowanie syntetyczne prezentowanych ligandów i ich wysoką cenę, a także porównywalną efektywność do zaprojektowanego przez Bolma,⁹ znacznie łatwiej dostępnego i tańszego kompleksu liganda **8** (por. Tabela 1, wiersz 1), zaprezentowane wyniki wydają się stanowić tylko ciekawostkę poznawczą.

Z problemem wprowadzenia drugiego elementu stereogenicznego do struktury katalizatora znacznie lepiej poradził sobie Katsuki.¹⁶ Pokazał on, że stosując kompleks liganda **38**, na bazie odpowiedniej pochodnej 1,1'-bifenylu i 1,2-aminoindanolu można uzyskać znacznie lepsze wyniki od poprzedników (Schemat 10, Tabela 7).



Schemat 10. Utlenianie sulfidów arylo-metylowych wobec wanadylowego kompleksu z ligandem **38**

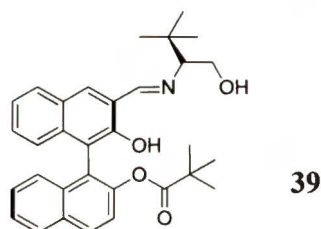
Tabela 7. Wyniki utleniania sulfidów arylo-metylowo wobec wanadylowego kompleksu liganda **38**

L.p.	Ar-S-CH ₃	Rozpuszczalnik	Ar-S(=O)-CH ₃	
			wydajność [%]	e.e. [%]
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	92	84
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CHCl ₃	83	88
3	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	92	65
4	<i>o</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	98	36
5	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	CHCl ₃	83	81
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CHCl ₃	92	80
7	2-naftyl	CH ₂ Cl ₂	94	93

Warto wspomnieć, że autorzy japońscy¹⁶ badali też wpływ dodatków, które miały poprawić enancjoselektywność procesu. Zauważyli, że wprowadzając do mieszaniny reakcyjnej niewielką ilość metanolu (10 μl na 0,5 ml rozpuszczalnika) uzyskiwali wzrost nadmiaru enancjomerycznego, przy czym w niektórych przypadkach różnica sięgała 10% e.e. Fenomen ten jest tłumaczony faktem, że dodatek donorowego liganda, jakim jest metanol, zmienia równowagę pomiędzy formami perokso katalizatora.

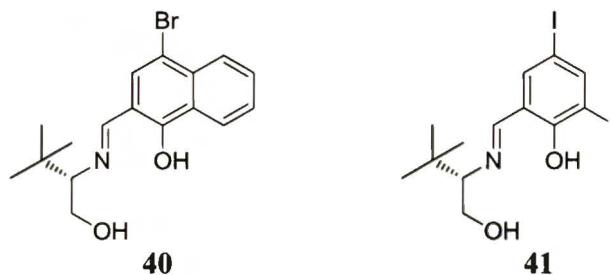
Autorzy pokazali również, że stosując w miejsce dichlorometanu, chloroform jako rozpuszczalnik, można w niektórych przypadkach uzyskać wyraźnie wyższą enancjoselektywność (Tabela 7, wiersz 1 vs 2, 3 vs 4 oraz 5 vs 6). Badając wpływ budowy sulfidu na otrzymywane wyniki nie obserwowali oni silnego wpływu elektronowego podstawników w pierścieniu arylowym na wydajność badanych reakcji, natomiast enancjoselektywność zmieniała się w bardzo szerokim zakresie. Najwyższą wartość osiągnęli autorzy dla sulfidu naftylo-metylowego (wiersz 7), podczas gdy zamiana grupy naftylowej na *p*-chlorofenyłową powodowała spadek enancjoselektywności (wiersz 7 vs 1). Najniższe enancjoselektywności obserwowano dla sulfidu zawierającego podstawnik w pozycji *orto* pierścienia benzenowego (wiersze 3 i 4).

Znany jest też ligand **39**, znacznie łatwiej dostępny niż ligand **38**, pozwalający uzyskać równie efektywny katalizator utleniania sulfidów.^{17,18}




Rysunek 7. Ligand zawierający dodatkowy element stereogeniczne w postaci BINOL-u

Wydawać by się mogło, że do uzyskania wyników porównywalnych z tymi osiąganymi przez Katsukiego¹⁶ oraz Ahna,^{17,18} niezbędne było znaczne skomplikowanie struktury organicznego fragmentu katalizatora, jednak okazało się, że również powrót do prostszej struktury liganda pozwala osiągnąć wysoką enancjoselektywność omawianego procesu, co pokazał w swej pracy Anson.¹⁹ Zapropował on dwa względnie proste ligandy (Rysunek 8), z których otrzymał efektywne katalizatory utleniania tioeterów arylo-metylowych (Tabela 8).



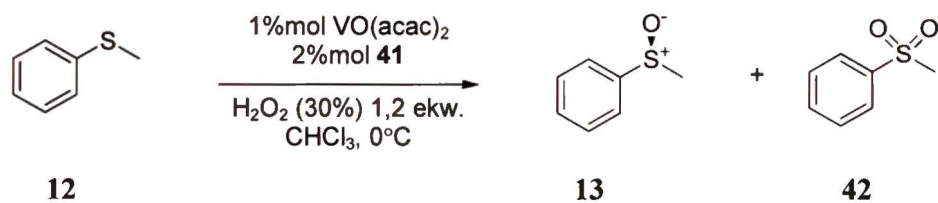
Rysunek 8. Ligandy Ansona,¹⁹ których kompleksy wanadylowe były stosowane w utlenianiu tioeterów

Tabela 8. Wyniki uzyskane w reakcji utleniania sulfidów wanadylowymi kompleksami ligandów **40** i **41**, prowadzonej w dichlorometanie w 0°C

L.p.	Ar-S-R		Ligand		
	Ar	R		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	C ₆ H ₅	Et	40	74	90
2	2-naftyl	Me	40	86	92
3	C ₆ H ₅	Me	41	81	90
4	C ₆ H ₅	Et	41	76	92
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	41	85	89
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	41	78	91
7	2-naftyl	Me	41	78	97

Obydwa katalizatory wanadylowe, oparte o ligandy **40** i **41**, działały bardzo dobrze, a ten drugi nawet czasem lepiej niż większość omówionych dotychczas. W przypadku wanadylowego katalizatora opartego o ligand **41**, zamiana w substracie podstawnika metylowego na etylowy nie powodowała większych zmian (**Tabela 8**, wiersz 3 vs 4), podobnie jak zamiana podstawników w pozycji 4 pierścienia benzenowego (wiersz 5 vs 6). Silną poprawę enancjoselektywności obserwowano natomiast, gdy grupa fenylowa w sulfidzie zastąpiona została naftylową (wiersz 3 vs 7).

Tak więc w końcu udało się znaleźć prosty katalizator, za pomocą którego udało się przekroczyć barierę 90% e.e. dla szerszego spektrum substratów. Do chwili pisania niniejszego omówienia nie znalazłem w literaturze drugiego tak prostego w budowie oksowanadowego katalizatora na bazie trójkleszczowych zasad Schiffa, wykazującego analogiczną bądź lepszą efektywność. Ale należy zwrócić uwagę, że to tylko niewiele ponad 90% nadmiaru enancjomerycznego. Prosty zabieg zaproponowany przez Jacksona²⁰ pozwolił znacznie podnieść czystość enancjomeryczną otrzymywanego produktu. Nie jest on może najefektywniejszy z punktu widzenia ekonomiki atomowej, aczkolwiek rozdział kinetyczny otrzymywanego w reakcji sulfotlenku z wykorzystaniem tego samego katalizatora, który używany jest do utleniania sulfidu, wydaje się być bardzo ciekawym podejściem do rozważanego problemu.



Schemat 11. Utlenianie tioanizolu do sulfotlenku wobec wanadylowego kompleksu liganda **41** z jednoczesnym rozdziałem kinetycznym otrzymywanego produktu **13**

Jackson i współpracownicy¹⁹ zbadali najpierw możliwość rozdziału racemicznego sulfotlenku fenylo-metylowego (**42**), działając na niego wanadylowym kompleksem liganda **41** w obecności perhydrołu, w temperaturze 0°C. Nie uzyskali w tych warunkach zadowalającej selektywności utleniania jednego z enancjomerów substratu do odpowiedniego sulfonu (współczynnik selektywności $S=1,1$), aczkolwiek całkiem znaczącą selektywność udało się im zaobserwować w wyniku podniesienia temperatury procesu do 20°C ($S=5,8$). Następnie pokazali, że prowadząc reakcję utleniania tioanizolu za pomocą wanadylowego kompleksu z ligandem **41**, w temperaturze 0°C, można po jej zakończeniu ogrzać mieszaninę reakcyjną do temperatury 20°C, dodać kolejną porcję perhydrołu i przeprowadzić rozdział kinetyczny produktu, otrzymując sulfotlenek **13** z wprowadzie dość niską wydajnością (44%), za to nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 97,3% e.e. Wyniki zaproponowanej przez Jacksona procedury dla szerszej gamy substratów przedstawione są w **Tabeli 9**.

Tabela 9. Utlenianie sulfidów alkilowo-arylowych w chloroformie przy użyciu liganda **41** wraz z VO(acac)₂, oraz perhydrołu (1,2 ekw.)

L.p.	Ar-S-R		Ar-S ⁺ (O ⁻)-R	
	Ar	R	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph	Me	70	96,7
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Me	70	>99,5
3	2-naftyl	Me	73	>99,5
4	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	Me	88	86,9
5	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Me	72	96,9
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Me	71	99,5
7	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	Me	79	95,5
8	Ph	<i>n</i> -Pr	86	98,3
9	Ph	Et	76	97,4

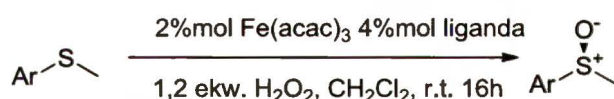
Niska wydajność skłoniła autorów do dalszej optymalizacji procesu. Zmiana rozpuszczalnika z dichlorometanu na chloroform okazała się być tutaj kluczowa, gdyż spowodowała istotny wzrost selektywności rozdziału kinetycznego ($S=7,7$), co więcej w tym przypadku biegł on efektywnie już w temperaturze 0°C ($S=11,6$).

Jak widać, we wszystkich przypadkach wydajności są zadowalające. Enancjoselektywność jedynie w przypadku obecności w grupie arylovej podstawnika nitrowego w pozycji 4 jest niższa niż 95% (**Tabela 9**, wiersz 4 vs pozostałe), aczkolwiek i tak jest to wynik sporo lepszy niż najlepsze uzyskiwane wcześniej.¹⁶

2.3.1.2. Reakcje utleniania sulfidów katalizowane kompleksami innych metali

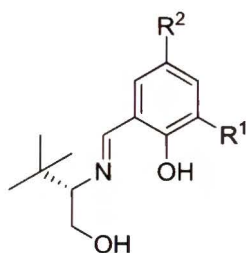
W poprzednim paragrafie omówiłem dość szczegółowo wpływ struktury liganda w kompleksach wanadylowych na enancjoselektywność katalizowanej nimi reakcji utleniania sulfidów. Jednak to nie jedyny element struktury kompleksu który determinuje aktywność katalizatora czy enancjoselektywność wywołanego nim procesu. Ten dodatkowy element czyli rodzaj atomu centralnego kompleksu, powinien być również uwzględniony. W tym rozdziale przedstawię kompleksy dwóch innych metali, które w połączeniu z omawianą w tej pracy grupą ligandów, były badane w reakcji utleniania sulfidów do sulfotlenków.²³⁻²⁵

Jako pierwszy na zmianę metalu w całkiem dobrze działającym układzie katalitycznym, opartym o trójkleszczowy ligand typu zasady Schiffa i oksowanad, zdecydował się Bolm.²³



Schemat 12. Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków katalizatorami opartymi o żelazo

Dotychczas stosowany metal zastąpił on żelazem (**Schemat 12**), pokazując jednocześnie, że taki układ katalityczny wydaje się być jeszcze bardziej atrakcyjny od poprzedniego z kilku przyczyn. Po pierwsze, reakcję można również prowadzić w obecności bardzo taniego i łatwo dostępnego utleniacza, jakim jest nadtlenek wodoru, przy równoczesnym zachowaniu prostoty procedury, tzn. reakcja nadal może być prowadzona w atmosferze powietrza. Natomiast drugim i przeważającym argumentem za stosowaniem żelaza jest jego dostępność, a co najważniejsze niska toksyczność. Autorzy stwierdzili, że najlepsze wyniki w reakcji utleniania tioanizolu (**12**) dają kompleksy ligandów na bazie *tert*-leucynolu (**Rysunek 9**, **Tabela 10**).



8 $R^1 = t\text{-Bu}$, $R^2 = \text{NO}_2$

9 $R^1 = R^2 = t\text{-Bu}$

41 $R^1 = R^2 = \text{I}$

43 $R^1 = R^2 = \text{Br}$

44 $R^1 = R^2 = \text{H}$

Rysunek 9. Ligandy, których kompleksy z żelazem(III) stosowano w utlenieniach sulfidów do sulfotlenków

Tabela 10. Wpływ struktury liganda na utlenianie tioanizolu (**12**) katalizatorami na bazie żelaza

L.p.	Ligand	Produkt 13	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	8	27	23
2	9	15	13
3	41	36	59
4	43	30	55
5	44	27	26

Badając wpływ struktury liganda na wyniki uzyskiwane w modelowej reakcji, autorzy niemieccy²³ zauważyli, że w przeciwieństwie do ligandów zawierających w pozycjach 3 i 5 jednostki salicylidenowej stosunkowo duży podstawnik *tert*-butylowy (**9**), obecność w tych pozycjach atomów bromu (**43**) a najlepiej jodu (**41**) znacząco poprawia enancjoselektywność (**Tabela 10**, wiersz 2 vs 4 i 3). Warto zwrócić uwagę, że obserwuje się istotny wpływ elektronowy podstawnika R^2 na enancjoselektywność, a jego elektronoakceptorowy charakter poprawia ten parametr (wiersz 2 vs 1). W świetle opublikowanych wyników trudno jednoznacznie stwierdzić, czy w przypadku podstawnika R^1 przeważa wpływ elektronowy czy steryczny. Gdy podstawniki R^1 i R^2 są atomami wodoru obserwuje się lepszą enancjoselektywność niż w przypadku gdy w tych pozycjach znajdują się duże objętościowo grupy *tert*-butylowe (wiersz 2 vs 5). Obserwuje się także wzrost enancjoselektywności wraz ze wzrostem promienia atomowego halogenu (wiersz 4 vs 3). Enancjoselektywność, a także wydajność, w znacznym stopniu zależą od struktury utlenianego sulfidu (**Tabela 11**).

Tabela 11. Wpływ struktury sulfidu na wyniki otrzymywane w reakcji utleniania katalizowanej żelazowym kompleksem liganda 41

L.p.	Ar-S-R		Ar-S ⁺ (O ⁻)-R	
	Ar	R	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph	Me	36	59
2	Ph	Et	30	44
3	Ph	Bn	40	27
4	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	41	78
5	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	21	90
6	2-naftyl	Me	44	70

Zamiana w utlenianym sulfidzie grupy metylowej na etylową lub benzyłową powoduje spadek enancjoselektywności (**Tabela 11**, wiersze 2 i 3 vs 1). Z kolei wprowadzenie w miejsce wodoru w grupie aryłowej, podstawnika bromowego lub nitrowego poprawia enancjoselektywność reakcji utleniania (wiersze 4 i 5 vs 1). Lepsze wyniki niż dla tioanizolu otrzymuje się także dla sulfidu 2-naftylometylowego (wiersz 6 vs 1). Brak obecności odpowiedniego sulfonu w mieszaninie poreakcyjnej potwierdza, że otrzymany nadmiar enancjomeryczny nie jest zawyżany przez równocześnie biegnący rozdział kinetyczny chiralnego sulfotlenku.

Mimo wielu zalet, procesu utleniania sulfidów omawianym układem katalitycznym, nie jest on jednak konkurencyjny w stosunku do metody omówionej wcześniej z udziałem katalizatorów wanadowych. W katalizie znane są jednak przypadki układów, których efektywność można istotnie poprawić stosując różnego rodzaju dodatki, bez konieczności przeprojektowywania struktury liganda.^{62,63} Taką zależność zaobserwował Bolm,²⁴ stosując w omawianej wyżej reakcji dodatek w postaci kwasu benzooesowego. Dalsze badania wpływu rodzaju dodatku wykazały, że najefektywniejszy jest kwas 4-metoksybenzooesowy, a w niektórych przypadkach jego sól litowa (**Tabela 12**).

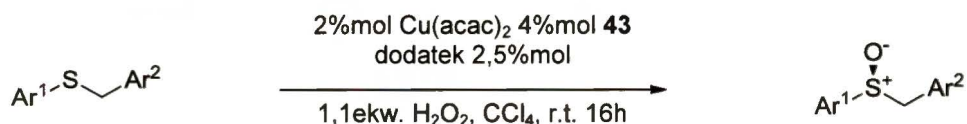
Tabela 12. Wyniki uzyskane w utlenianiu sulfidów w obecności kompleksu żelaza z ligandem **41**, modyfikowanego dodatkiem kwasu 4-metoksybenzoesowego lub jego solą litową

L.p.	Sulfid	Dodatek	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph-S-Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	61	77
2		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	64	88
3	Ph-S-Et	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	51	71
4		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	56	82
5	Ph-S-Bn	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	73	79
6		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	64	78
7	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ -S-Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	55	91
8		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	59	94
9	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -S-Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	60	92
10		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	53	92
11	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ -S-Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	41	91
12		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	36	96
13	2-naftyl-S-Me	4-MeO-C ₆ H ₄ -COOH	67	95
14		4-MeO-C ₆ H ₄ -COOLi	63	93

Jak sugerują autorzy, działanie dodatku jest najprawdopodobniej związane z tworzeniem dimeru kompleksu żelazowego, mostkowanego anionem karboksylanowym. Uzyskane wyniki sprawiają, że ta metodologia jest konkurencyjna do metod opartych o kompleksy oksowanadu, przynajmniej w przypadku brania pod uwagę wysokiej enancjoselektywności i niskiej toksyczności żelaza, bo wydajności, mimo ich znacznej poprawy, pozostają jednak wyraźnie niższe.

Poza omówionymi kompleksami wanadu i żelaza, w kontekście utleniania sulfidów, pojawia się w literaturze także wątek kompleksów miedziowych.^{27,28} Te jednak dawały zwykle niskie czystości enancjomeryczne odpowiednich sulfotlenków, a wydajność pozostawiała również sporo do życzenia. Jako przyczynę niskiej wydajności tych utlenień Iglesias⁶⁴ wskazywał na prawdopodobnie niekorzystną kinetykę tworzenia się aktywnej formy *okso* katalizatorów miedziowych.

Maguire²⁵ utleniał sulfidy arylowo-benzylowe kompleksem miedzi z ligandem **43** (Schemat 13, Tabela 13).



Schemat 13. Utlenianie sulfidów benzylowo-arylowych z użyciem miedziowego kompleksu liganda **43**

Tabela 13. Wyniki utleniania sulfidów arylowo-benzylowych kompleksem miedzi z ligandem **43**

L.p.	$\text{Ar}^1\text{-S-}\text{Ar}^2$		Produkty				
	Ar ¹	Ar ²	Bez dodatków		Dodatek	Wydajność [%]	e.e. [%]
			Wydajność [%]	e.e. [%]			
1					NMO	44	60
2	Ph	Ph	27	61	DMSO	25	62
3					ciecz jonowa	21	71
4	4-Br-C ₆ H ₄	Ph	23	30	NMO	20	37
5	4-F-C ₆ H ₄	Ph	13	39	NMO	21	40
6	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	17	39	NMO	45	44
7	2-MeO-C ₆ H ₄	Ph	29	79	NMO	49	81

Mimo, że układ powyższy działał najlepiej spośród kilku badanych ligandów to wyniki były jednak dalekie od oczekiwań i znacznie gorsze od uzyskiwanych z udziałem odpowiednich kompleksów wanadylowych jako katalizatorów.^{21,22} Niską wydajność reakcji autorzy tłumaczą dokoordynowaniem powstającego w reakcji sulfotlenku do katalizatora, co inhibuje przebieg reakcji. Autorzy pokusili się jednak o zbadanie wpływu dodatków takich jak NMO, DMSO czy cieczy jonowych. Najlepszą enancjoselektywność daje prowadzenie reakcji w obecności cieczy jonowej, podczas gdy wydajność osiąga najwyższą wartość w przypadku dodatku NMO. Najlepszy wynik autorzy uzyskali dla substratu, w którym grupa Ar¹ zawierała podstawnik metoksyłowy w pozycji 2 (Tabela 13, wiersz 7), co wytłumaczono generowaną zawadą przestrzenną w stanie przejściowym i jej korzystnym wpływem na selektywność.

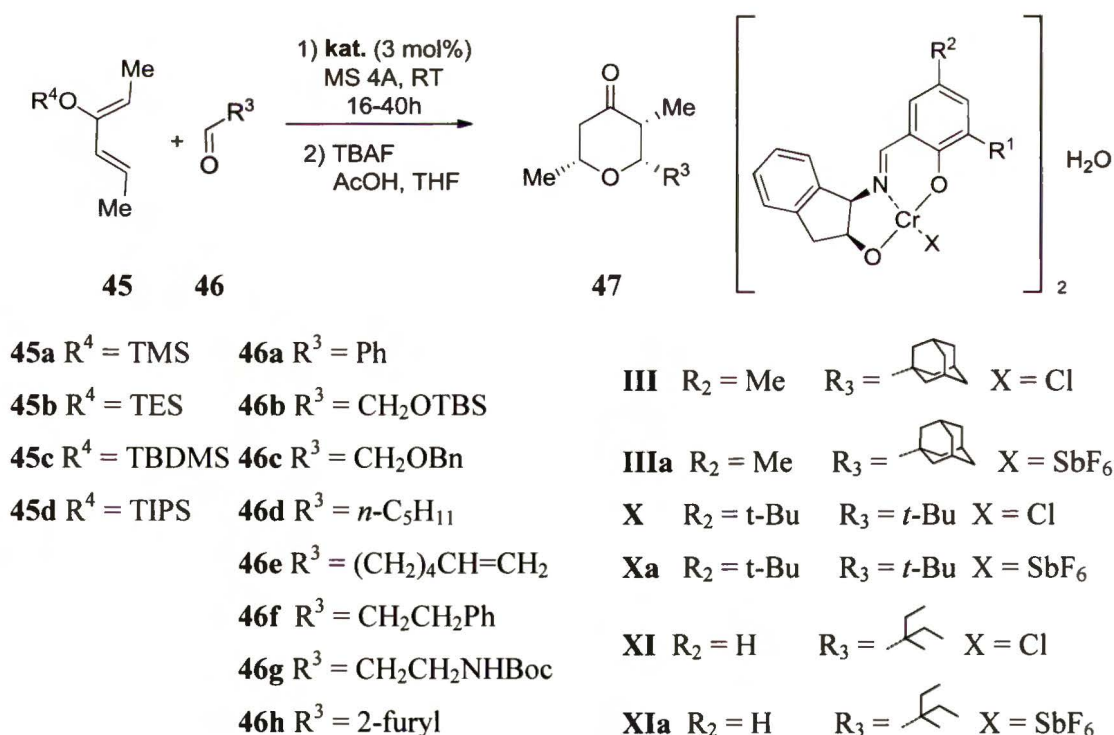
2.3.2. [4+2] Cykloaddycje

Reakcja Dielsa-Aldera, od czasu odkrycia w 1928 roku jest jedną z najczęściej używanych metod otrzymywania związków zawierających w swojej strukturze pierścień sześciocłonowy. Wariant okso-Dielsa-Aldera i jego modyfikacja, zaproponowana przez Danishefsky'ego, polegająca na zastąpieniu dienofila heterodienofilem w połączeniu z bogatymi w elektrony dienami, pozwalają w prosty sposób otrzymać sześciocłonowe związki heterocykliczne.

2.3.2.1. Reakcje okso-Dielsa-Aldera z udziałem heterodienofilów

Z uwagi na ogromne rozpowszechnienie pierścienia piranowego w produktach naturalnych oraz syntetycznych związkach biologicznie aktywnych, reakcja ta zyskała dużą popularność, a jej efektywna stereokontrola była od lat celem badań wielu wiodących zespołów naukowych na świecie. Dobre wyniki dawały tutaj układy katalityczne oparte o kompleksy metali przejściowych z ligandami takimi jak BINOL, Py-BOX, bisoksazoliny czy saleny.

Kompleksy ligandów typu **6** z chromem(III) zostały z powodzeniem zastosowane przez Jacobsena³¹ w reakcji pomiędzy słabo aktywowanymi dienami (tzn. posiadającymi tylko jedną funkcję tlenową) a aldehydami alifatycznymi i aromatycznymi (**Schemat 14**). Warto wspomnieć, że jest to pierwszy przykład prezentujący możliwość przeprowadzenia wspomnianej reakcji w sposób wysoce enacjo- i diastereoselektywny. Reakcja pomiędzy dienem **45b** a aldehydem **46b**, katalizowana kompleksami **III**, **X** lub **XIa**, po usunięciu grupy silylowej prowadziła z bardzo dobrą diastereoselektywnością do *all-cis* tetrahydropiranu typu **47**.



Schemat 14. Reakcja HDA aldehydów z dienami aktywowanymi jedną funkcją tlenową

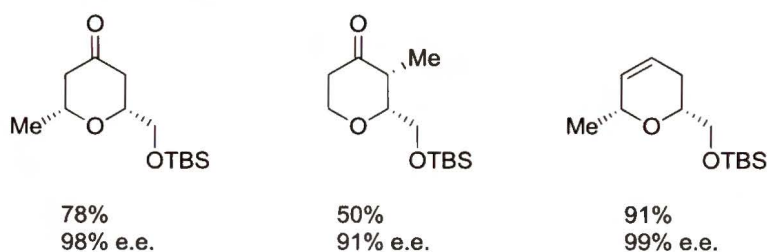
Podstawnik R¹ w jednostce salicylidenowej katalizatora okazał się w dużym stopniu odpowiedzialny za nadmiar enancjomeryczny, który rósł w szeregu **III** > **X** > **XI** (**Schemat 14**). Zauważono również, że obniżenie temperatury reakcji nie przyniosło spodziewanego wzrostu selektywności. Omawiane dotychczas wyniki dotyczyły procesu bez udziału rozpuszczalnika, aczkolwiek rozcieńczenie acetonem, mimo że skutkuje istotnym spowolnieniem szybkości reakcji, to jednak pozytywnie wpływa na enancjoselektywność procesu. Zamiana przeciwjonu, z chlorkowego na słabiej koordynujący heksafluoroantymonianowy, wpływa również na poprawienie enancjoselektywności omawianej reakcji, jednak kompleksy **IIIa**, **Xa** i **XIa** okazały się znacznie mniej trwałe od ich prekursorów chlorkowych. Mimo przechowywania w suchej atmosferze gazu obojętnego, już po dwóch tygodniach katalizowane nimi reakcje biegły zdecydowanie wolniej niż ze świeżo przygotowanymi kompleksami. Bez większego wpływu na enancjoselektywność pozostawał rodzaj grupy siliilowej dienu **45**. Natomiast duży wpływ, szczególnie na wydajność, ma struktura aldehydu, co przedstawia **Tabela 14**.

Tabela 14. Wyniki uzyskane w reakcji dienu 45b z aldehydami, katalizowanej kompleksem **IIIa**, prowadzonej w acetonie, (* lub bez udziału rozpuszczalnika)

L.p.	Aldehyd	Produkt 47	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	46a	72	90
2	46b	90	99
3	46c	89	94
4	46d	85*	98*
5	46e	78*	98*
6	46f	78	98
7	46g	28	96
8	46h	77	95

Przedstawione w **Tabeli 14** wyniki pokazują, że dla pewnych aldehydów reakcja biegnie z doskonałą enancjoselektywnością, przekraczającą 98% e.e. (**Tabela 14**, wiersze 2 i 4-6). Nieco gorsze wyniki uzyskiwali autorzy³¹ dla benzaldehydu (wiersz 1). Wydajności reakcji są zazwyczaj dobre, z wyjątkiem tej z udziałem aldehydu zawierającego w swej strukturze zabezpieczoną grupę aminową (wiersz 7). Warto zwrócić uwagę, że dla aldehydów **46d-e** reakcję prowadzono bez udziału rozpuszczalnika, co pozwoliło uzyskać wyższą wydajność, bez straty wysokiej czystości enancjomerycznej

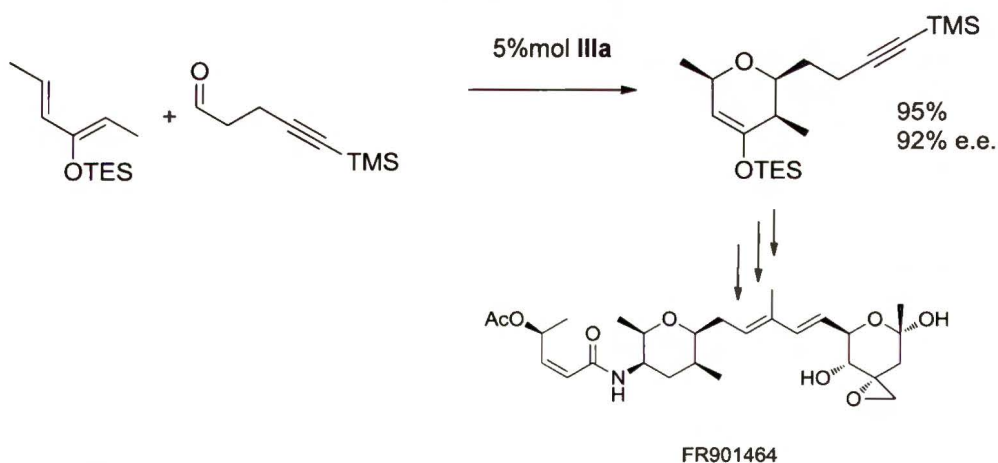
produktu (wiersze 4 i 5). Istotny jest też fakt, iż duże zatłoczenie steryczne w obrębie grupy karbonylowej aldehydu, tak jak ma to miejsce np. w przypadku aldehydu izobutyrylowego czy cykloheksylowego (nie pokazane w Tabeli 14) powoduje, że reakcja z żadnym z dienów 45a – 45d nie biegnie. Użyteczność przedstawionej metodologii wykazano poprzez jej rozszerzenie na kilka innych dienów, tym razem już z wykorzystaniem katalizatora III, co przedstawiłem na Rysunku 10.



Rysunek 10. Wyniki uzyskane dla reakcji HDA zabezpieczonego aldehydu glikolowego z różnymi monosiloksydienami, katalizowanej kompleksem III

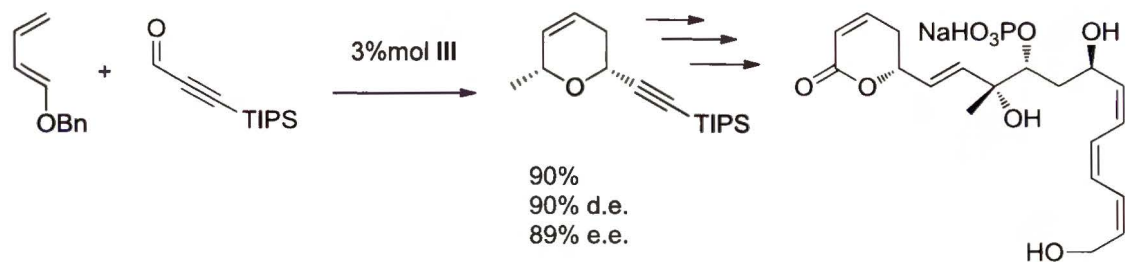
Wydawać by się mogło, że przeprowadzenie omawianej reakcji HDA pomiędzy słabo nukleofilowymi dienami a aldehydami wymaga silnego kwasu Lewisa. Autorzy³¹ nie zaobserwowali jednak mierzalnych objawów kompleksowania, analizując odpowiednie widma w podczerwieni, co oznacza, że katalizatory te są słabymi kwasami Lewisa.

Przedstawiona powyżej metodologia została wielokrotnie wykorzystana do syntezy związków biologicznie czynnych. Pierwszym z nich jest układ wykazujący aktywność antynowotworową o symbolu FR901464 (Schemat 15).^{32,33}



Schemat 15. Synteza FR901464

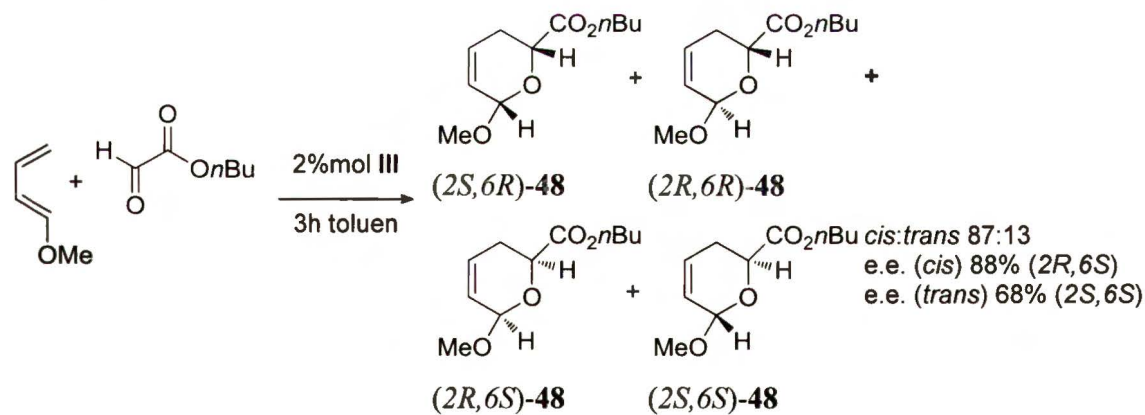
Kolejnym związkiem o udokumentowanej aktywności na poziomie *in vitro*, jak również *in vivo* przeciw szerokiemu spektrum komórek nowotworowych jest fostrecyna, zsyntezowana również w oparciu o opisana metodologię Jacobsena (Schemat 16).³⁴



Schemat 16. Synteza fostrecyny

Analogiczna reakcja, jak ta użyta w syntezie fostrecyny, pomiędzy 1-metoksy-1,3-butadieniem a pochodną aldehydu glikolowego **46b**, katalizowana kompleksem **III**, była badana również w warunkach wysokiego ciśnienia (10 kbar).³⁵ Niestety, w tych warunkach wydajność reakcji pozostaje na tym samym poziomie (80%), wraz z bardzo dobrą diastereoselektywnością (cis/trans 98:2), natomiast obserwuje się istotny spadek enancjoselektywności (65% e.e.) w porównaniu do wyników uzyskanych pod ciśnieniem atmosferycznym (98% e.e.).

Na uwagę zasługuje również reakcja pomiędzy wyżej wspomnianym 1-metoksy-1,3-butadieniem a znacznie aktywniejszym od aldehydu glikolowego (**46b**) glioksalem *n*-butylu (Schemat 17).

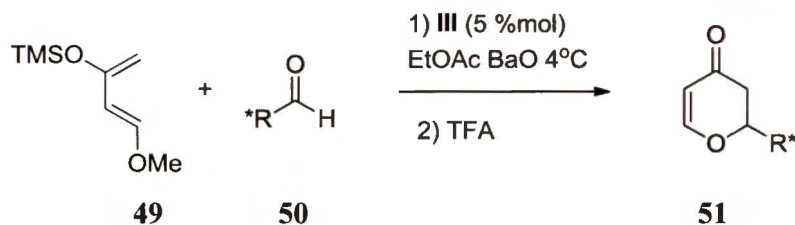


Schemat 17. Reakcja 1-metoksybuta-1,3-dieniu z glioksalem *n*-butylu

Może ona być prowadzona z użyciem chromowych kompleksów salenowych, jak również wobec katalizatorów **III** i **X**. Kompleksy posiadające słabiej koordynujący przeciwjon niż chlorkowy, powodują częściową polimeryzację dienu i z tego powodu używano tylko kompleksów chlorkowych. Spośród nich najlepsze wyniki otrzymano dla katalizatora **III**, zawierającego podstawnik adamantylowy w pozycji 3 jednostki salicylidenowej.³⁶ Reakcja biegnie lepiej w toluenie niż w chlorku metylenu czy MTBE, a dodatek sit molekularnych 4Å poprawia zarówno wydajność, jak i enancjoselektywność,

nieznacznie tylko pogarszając stosunek diastereoizomerów *cis:trans*. Podobnie jak wcześniej, obniżenie temperatury ma negatywny wpływ na enancjoselektywność, jednakże prowadzenie reakcji bez udziału rozpuszczalnika skutkuje również jej spadkiem.

Omawiane chromowe kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa, podobnie jak ich salenowe analogi, zostały wykorzystane przez Jacobsena³⁷ w reakcji bardziej reaktywnego od wcześniej przedstawionych, dienu Danishefsky'ego **49**, z O-zabezpieczonymi enancjomerycznie czystymi hydroksyaldehydami **50** (Schemat 18, Tabela 15).



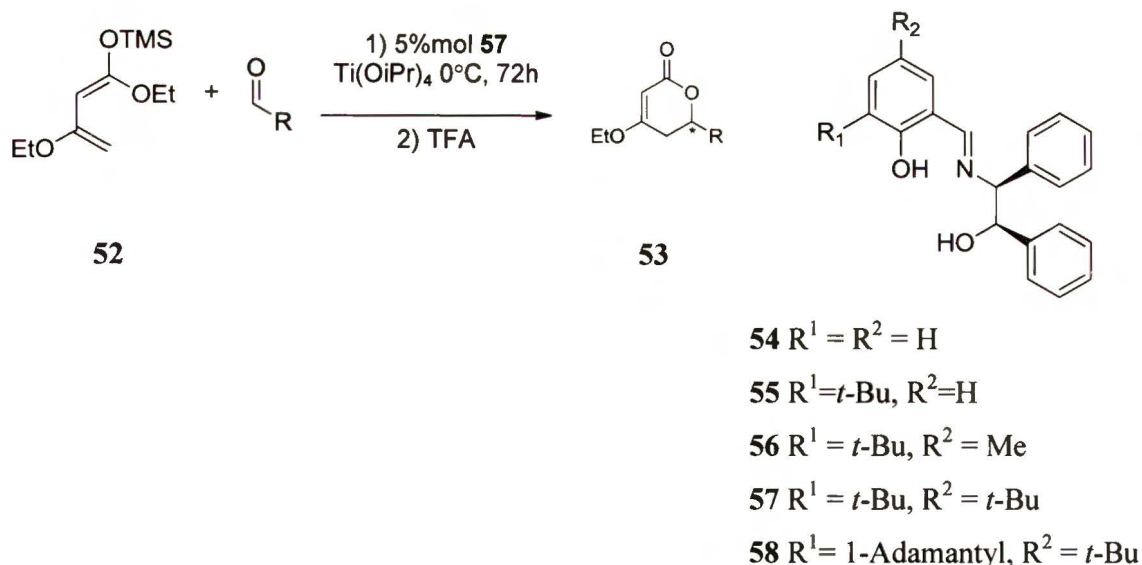
Schemat 18. Reakcja HDA dienu Danishefsky'ego **49** z chiralnymi aldehydami typu **50** kontrolowana stereochemią substratu i katalizatora

Tabela 15. Wyniki uzyskane w reakcji HDA dienu **49** z chiralnymi aldehydami typu **50**, katalizowanej **III**

L.p.	Produkt 51	Katalizator	Wydajność [%]	d.r.	Główny diastereoizomer	
					e.e. [%]	Konfiguracja
1		(<i>1R,2S</i>) III	96	1:12	>99	(<i>2R,1'S</i>)
2		(<i>1S,2R</i>) III	97	15:1	>99	(<i>2S,1'S</i>)
3		(<i>1R,2S</i>) III	90	1:11	>99	(<i>2R,1'S</i>)
4		(<i>1S,2R</i>) III	86	9,3:1	99	(<i>2S,1'S</i>)
5		(<i>1R,2S</i>) III	58	3,6:1	99	(<i>2R,1'S</i>)
6		(<i>1S,2R</i>) III	44	1:2,6	97	(<i>2S,1'S</i>)
7		(<i>1R,2S</i>) III	76	1;1,2	98	(<i>2S,4R</i>)
8		(<i>1S,2R</i>) III	84	1:33	98	(<i>2S,4R</i>)

Jacobsen³⁷ wykorzystując zasady podwójnej asymetrycznej indukcji pokazał możliwość „sterowania” konfiguracją nowo tworzącego się centrum stereogenicznego, przy użyciu katalizatora o odpowiedniej stereochemii. Oczywiście, widoczny jest wpływ dopasowania i niedopasowania (*match* i *mismatch*) katalizatora do chiralnego substratu, jednak osiągnęte wyniki, nawet dla tego drugiego przypadku, są zadowalające i znacznie lepsze od znanych wcześniej i uzyskiwanych przy użyciu wanadylowych kompleksów, będących pochodnymi kamfory.⁶⁵ Najlepsze wyniki uzyskiwano wykorzystując kompleks **III** w reakcji z udziałem aldehydów wykazujących stosunkowo nieduże zatłoczenie steryczne w otoczeniu grupy karbonylowej (Tabela 15, wiersze 1-4). Dla bardziej rozbudowanych przestrzennie aldehydów obserwowano spadek diastereoselektywności i coraz silniej ujawniające się dysproporcje, świadczące o stereochemicznym niedopasowaniu budowy katalizatora do substratu (wiersze 5-8).

Polem do popisu dla układów katalitycznych, opartych o chiralne trójkleszczowe zasady Schiffa, była również reakcja pomiędzy dienu Brassarda **52** a prostymi aromatycznymi aldehydami, prowadząca do bardzo użytecznych, z punktu widzenia syntezy organicznej, α,β -nienasyconych δ -laktonów (Schemat 19, Rysunek 11).^{46,47} Związki te są częstym elementem strukturalnym wielu produktów naturalnych, wykazujących działanie biologiczne, głównie przeciwgrzybicze i przeciwnowotworowe.⁶⁶

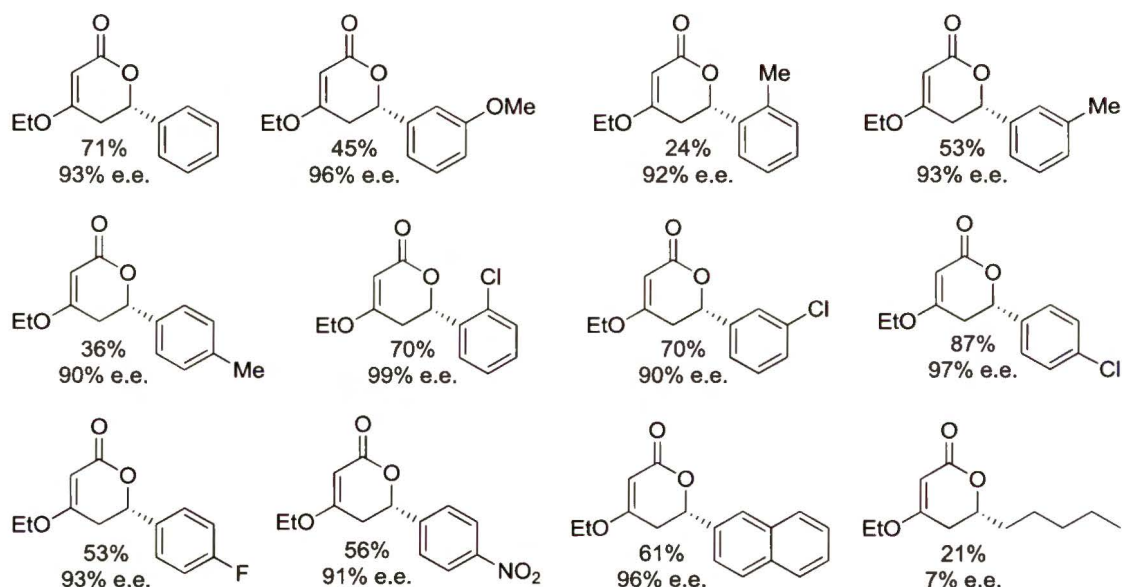


Schemat 19. Reakcja HDA dienu Brassarda z aldehydami

W omawianej reakcji najlepiej działały kompleksy tytanowe, generowane *in situ* z wykorzystaniem tetrakis(izopropoksy)tytanu. Struktura trójkleszczowego liganda była oczywiście przedmiotem optymalizacji. Obszary modyfikacji strukturalnej dotyczyły

głównie jednostki salicylidenowej, podczas gdy wpływ chiralnej części aminoalkoholowej, autorzy ograniczyli do wyboru pomiędzy aminoindanolem a 1,2-*cis* difenyl-1-aminoetan-2-olem, spośród których wybrano ten drugi. Autorzy pokazali, że wprowadzenie grup *tert*-butylowych w pozycje 3 i 5 jednostki salicylidenowej pozytywnie wpływa na enancjoselektywność badanej reakcji. Obecność w pozycji 3 podstawnika mniejszego niż grupa *tert*-butylowa, (np. metyl czy wodór) zmniejszają enancjoselektywność reakcji, podobnie jak wprowadzenie w tę pozycję większego od grupy *tert*-butylowej podstawnika adamantylogowego.

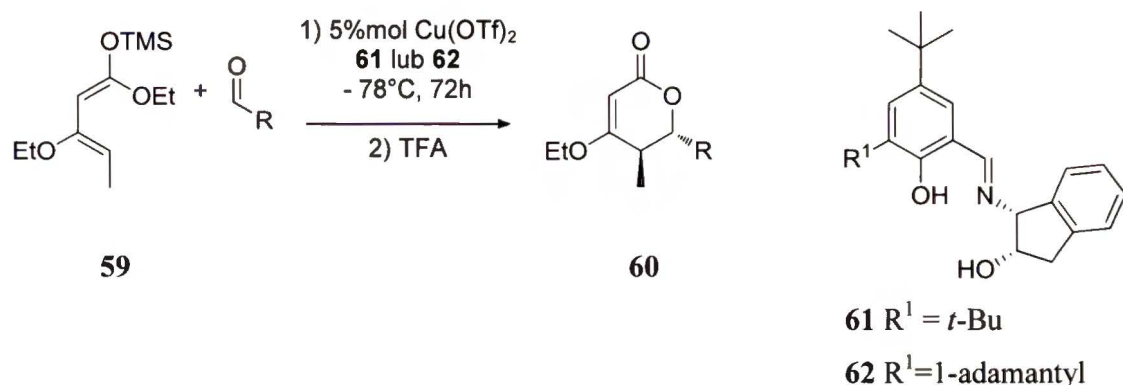
Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki miała również budowa aldehydu (**Rysunek 11**). W przypadku aldehydów aromatycznych enancjoselektywność przekraczała zazwyczaj 90% e.e. podczas gdy dla alifatycznych była bardzo niska.



Rysunek 11. Wyniki uzyskane w reakcji HDA dienu Brassarda z aldehydami

Autorzy zauważyli, że wydajność produktu spada ze wzrostem wpływu elektronowego podstawnika w pierścieniu aromatycznym i jest niska dla aldehydów zawierających zarówno grupy silnie elektronodonorowe jak i akceptorowe. Badania mechanizmu reakcji dienu Brassarda z aldehydami aromatycznymi dowiodły, że w niskiej temperaturze (-78°C) reakcja biegnie głównie na drodze aldolowej, zaproponowanej przez Mukaiyamę, natomiast w wyższych temperaturach (powyżej -20°C) przeważa reakcja hetero-Dielsa-Aldera, prowadząca do otrzymania produktu z wyższą enancjoselektywnością.

Użycie dienu **59**, zawierającego dodatkowo grupę metylową w pozycji 4, powoduje daleko idące konsekwencje w porównaniu z diem Brassarda (**Schemat 20**).⁴⁸



Schemat 20. Reakcja HDA dienu **59** z aldehydami

W omawianym przypadku, dobrze działający wcześniej układ katalityczny na bazie tytanu nie sprawdza się, natomiast lepsze wyniki daje zastąpienie tytanu miedzią(II), czego konsekwencją jest zmiana drogi reakcji z aldolowej na hetero-Dielsa-Aldera w temperaturze -78°C . Również struktura liganda wymagała zmiany, gdyż w tym przypadku na poprawę enancjoselektywności dobrze wpływało wprowadzenie ugrupowania *cis*-1,2-aminoindanolu (**Schemat 20**, **Tabela 16**).

Tabela 16. Wyniki uzyskane w reakcji HDA analogu dienu Brassarda **59** z aldehydami

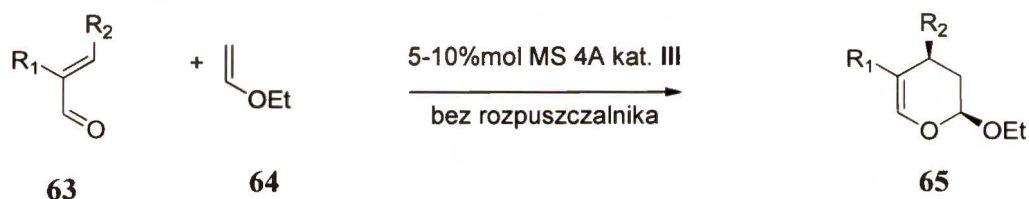
L.p.	Aldehyd	Ligand	Produkty		
			Wydajność [%]	<i>trans</i> : <i>cis</i>	e.e. <i>trans</i> [%]
1	2-metylobenzaldehyd	61	52	99:1	94
2	aldehyd 1-naftyłowy	61	57	98:2	92
3	benzaldehyd	62	70	95:5	98
4	2-metylobenzaldehyd	62	35	92:8	54
5	4-metylobenzaldehyd	62	40	98:2	96
6	aldehyd 1-naftyłowy	62	30	92:8	24
7	aldehyd 2-furyłowy	62	40	98:2	99
8	(<i>E</i>)-but-2-enal	62	58	90:10	62
9	butanal	62	15	59:41	73

Dla otrzymania produktu z dobrą enancjoselektywnością ogromne znaczenie ma także wielkość podstawnika R^1 w pozycji 3 jednostki salicylidenowej. W zależności od stosowanego w reakcji aldehydu lepsze wyniki osiąga się stosując bądź katalizator zawierający we wspomnianej pozycji grupę *tert*-butyłową (**Tabela 16**, wiersze 1 i 2) bądź adamantyłową (wiersze 3-9).

2.3.2.2. Reakcja Dielsa-Aldera o odwróconych wymaganiach elektronowych z udziałem heterodienów

Jednym z typów reakcji Dielsa-Aldera jest przypadek, kiedy odwrotnie niż w klasycznym scenariuszu tej reakcji, ubogi w elektrony dien reaguje z bogatym w elektrony dienofilem bądź heterodienofilem. Mamy wtedy do czynienia z reakcją o odwróconych wymaganiach elektronowych. Ten wariant [4+2] cykloaddycji również doczekał się efektywnie działającego układu katalitycznego, opartego o chiralne trójkleszczowe kompleksy zasad Schiffa.

Pierwsze przykłady pochodzą z laboratoriów Jacobsena,³⁸ który jak można się było przekonać w poprzednim rozdziale, aktywnie rozwijał zastosowania układu katalitycznego opartego na chromie(III). Rozszerzając swoje pionierskie badania, Jacobsen użył kompleks **III** jako katalizator reakcji α,β -nienasyconych aldehydów typu **63** z eterem etylowo-winylowym **64** (Schemat 21).

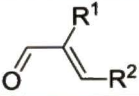


Schemat 21. Reakcja HDA o odwróconych wymaganiach elektronowych α,β -nienasyconych aldehydów z eterem etylowo-winylowym

Omawiana reakcja była wcześniej przedmiotem badań grup Evansa⁶⁷ i Jørgensena,⁶⁸ którzy używali związków typu **63** zawierających grupy elektronoakceptorowe jako 1,3-dienów, co pozwoliło zarówno zwiększyć reaktywność substratu, jak i jego lepsze oddziaływanie z katalizatorem. Natomiast Jacobsen³⁸ wybrał kompleks **III** jako katalizator tej reakcji. Należy zauważyć, że reakcja ta wymaga sporego, bo aż dziesięciokrotnego nadmiaru dienofila, by zapewnić dobrą wydajność. Prowadząc ją w rozpuszczalnikach takich jak MTBE czy dichlorometan, autorzy uzyskiwali przeciętną enancjoselektywność (72-78% e.e.), natomiast w warunkach bez udziału rozpuszczalnika obserwowano jej ogromną poprawę (94% e.e.).

Jacobsen wszechstronnie zbadał wpływ podstawników R^1 i R^2 w dienie typu **63** na wydajność i enancjoselektywność reakcji, której wyniki przedstawiłem w **Tabeli 17**.

Tabela 17. Wyniki reakcji HDA α,β -nienasyconych aldehydów z eterem **64**, katalizowanej kompleksem **III**

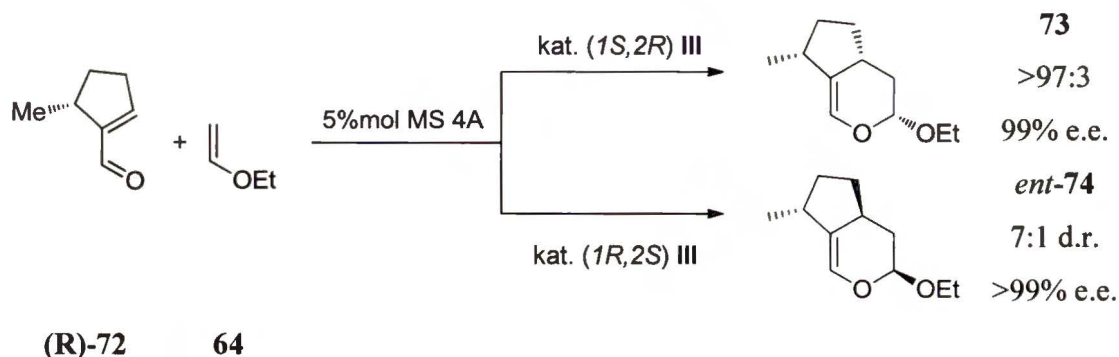
L.p.			Warunki reakcji		Produkt 65	
	R ¹	R ²	Katalizator [%mol]	Czas [h]	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	H	Me	5	24	75	94
2	H	Et	5	48	75	94
3	H	<i>i</i> -Pr	10	48	72	94
4	H	<i>n</i> -Pr	5	48	73	94
5	H	<i>n</i> -Bu	5	48	70	95
6	H	Ph	10	48	75	98
7	H	4-MeO-C ₆ H ₄	10	96	40	98
8	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	10	72	90	98
9	H	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	10	120	80	98
10	H	CH ₂ OBn	5	24	90	95
11	H	CH ₂ OTBS	5	24	95	92
12	H	CO ₂ OEt	5	24	90	95
13	H	OBz	5	48	80	89
14	Br	Ph	5	48	75	98
15	Me	Me	7	96	75	92

Widoczny jest wyraźny wpływ grupy R² w oksadieniu na wydajność reakcji. Zarówno dla podstawników aromatycznych, jak rozgałęzionych alkilowych, obserwuje się dobrą wydajność dopiero przy użyciu większej ilości katalizatora (Tabela 17, wiersze 3, 6-9). Rodzaj grupy R² wpływa też na enancjoselektywność reakcji, która jest najwyższa gdy R² jest podstawnikiem arylowym (wiersze 6-9).

W konkluzji autorzy³⁸ dochodzą do wniosku, że za wysoką enancjoselektywność odpowiada dimeryczna struktura katalizatora z mostkową cząsteczką wody. Jako dowód przedstawiają wyniki badań RAS i powołują się na niepublikowane dane dotyczące pomiarów masy molowej katalizatora w roztworze i na badania kinetyczne.

Użyteczność omówionej procedury potwierdza wykorzystanie jej w pierwszym etapie syntezy związków pochodzenia naturalnego - kolumbiazyny A i elizapterozyny B.³⁹ Jak wspomniałem wcześniej, pierścień tetrahydropiranyowy jest elementem pojawiającym się w strukturze irydoidów, czyli związków zawierających skondensowany heterocykl z pierścieniem pięciocłonowym. Zaproponowaną przez Jacobsena metodę syntezy takich związków pokazałem na Schemacie 22.⁴⁰

Drugie podejście do syntezy opisanych powyżej irydoidów wykorzystuje podwójną indukcję asymetryczną: używa się enancjomerycznie czysty aldehyd i steruje konfiguracją nowo tworzących się centrów stereogenicznych za pomocą katalizatora o odpowiedniej stereochemii (**Schemat 24**).

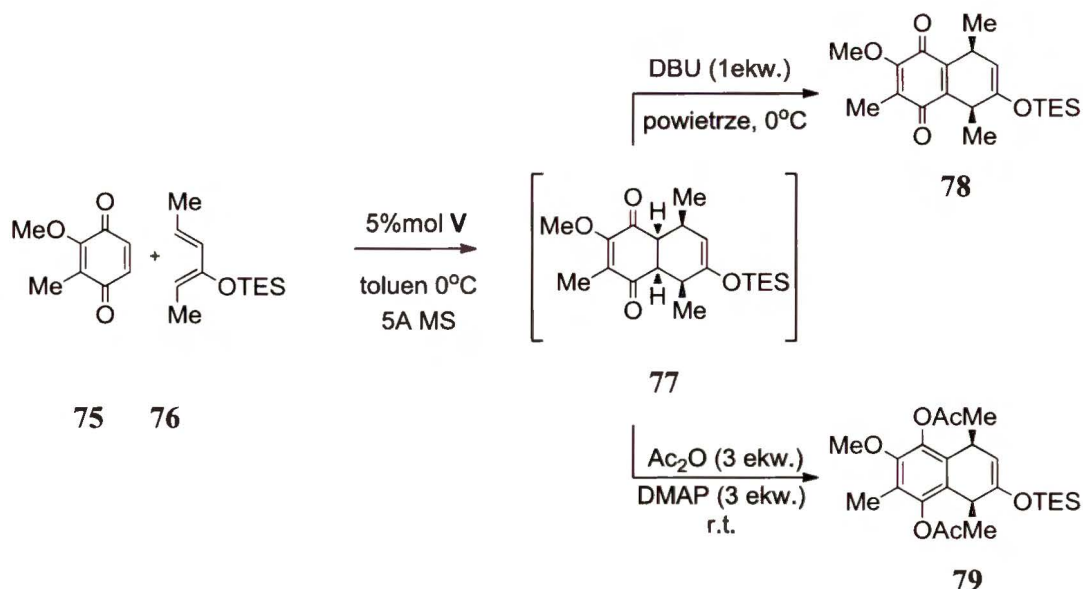


Schemat 24. Kontrolowana przy użyciu chiralnego katalizatora **III** reakcja HDA o odwróconych wymaganiach elektronowych

Wychodząc z aldehydu **(R)-72**, autorzy⁴⁰ otrzymali produkt **73** z doskonałą zarówno diastereo- jak i enancjoselektywnością, w wyniku dopasowania katalizatora do substratu, natomiast w przypadku braku dobrego dopasowania katalizatora w procesie otrzymywania cykloadduktu *ent-74* diastereoselektywność była znacznie niższa, ale enancjoselektywność pozostawała doskonała.

2.3.2.3. Reakcje homo-Dielsa-Aldera

Reakcja chinonów z 1,3-dienami była jedną z pierwszych [4+2] cykloaddycji badanych przez Dielsa i Aldera.⁶⁹ Jednak dopiero pod koniec ubiegłego wieku doczekała się ona efektywnych katalizatorów, pozwalających prowadzić ją w sposób enancjoselektywny. Pierwszym z tych katalizatorów był tytanowy kompleks BINOL-u, efektywny jedynie dla niewielu substratów.^{70,71} Z kolei, kompleksy bis(oksazolin) z lantanowcami wymagały obecności ugrupowania estrowego w strukturze chinonu dla umożliwienia dodatkowej aktywacji substratu tą samą cząsteczką katalizatora.⁷² W omawianej reakcji badane były także kationowe oksazoborolidyny, aktywujące niesymetryczne chinony przez pojedyncze wiązanie z grupą karbonylową będącą silniejszą zasadą Lewisa.⁷³ W tę tematykę wpisał się również Jacobsen⁴¹ badając reakcję pomiędzy chinonem **75** i dienem **76** (**Schemat 25**).



Schemat 25. Modelowa reakcja homo-Dielsa-Aldera z udziałem chinonu **75** i dienu **76**, połączona z przekształceniem nietrwałego produktu **77**

Autorzy zauważyli, że produkt **77** jest nietrwały na powietrzu, dlatego poddano go utlenianiu *in situ* do chinonu **78**, pokazując równocześnie, że „pułapkowanie” za pomocą acylowania również prowadzi do stabilnego produktu **79**.

Na przykładzie tej reakcji zaprezentowano wpływ struktury monomerycznej **V** i dimerycznej **III**, na przebieg badanej reakcji (**Tabela 18**).

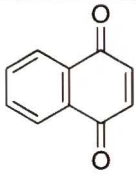
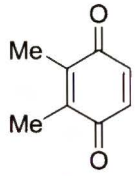

Tabela 18. Wpływ struktury monomerycznej i dimerycznej katalizatora na uzyskiwane wyniki w reakcji pomiędzy **75** i **76** (analizowano produkt **78**)

L.p.	Katalizator	Czas reakcji [h]	Produkt 78		
			Wydajność [%]	Regioselektywność	e.e. [%]
1	III	26	82	3.3:1	39
2	III + V	35	70	12:1	96
3	V	10	86	12:1	96

Przy zastosowaniu jako katalizatora dimeru **III**, reakcja biegła wolno, z niską enancjo- i regioselektywnością (**Tabela 18**, wiersz 1), natomiast w obecności monomerycznego katalizatora **V** była zakończona już po 10 minutach, przy czym uległa ogromnej poprawie jej enancjo- i regioselektywność (wiersz 3). Główny regioizomer jest tym, który powinien się tworzyć w wyniku aktywacji chinonu przez grupę karbonylową wykazującą słabszy charakter zasadowy Lewisa. Jest to więc przeciwny regioizomer w stosunku do tego, otrzymywanego przy zastosowaniu oksazoborolidyn.⁷³

Jacobsen⁴¹ rozszerzył omówioną powyżej procedurę o możliwość zastosowania niesfunkcjonalizowanych benzo- i naftochinonów (**Tabela 19**).

Tabela 19. Wyniki reakcji wybranych chinonów z dienem 76, katalizowanej kompleksem V

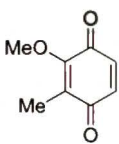
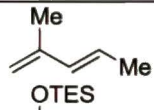
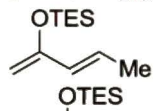
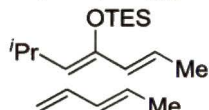
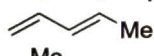
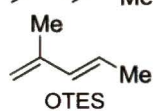
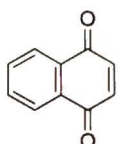
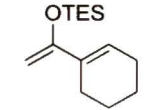
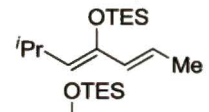
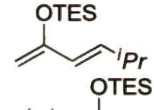
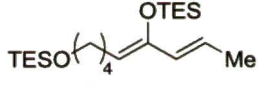
L.p.	Chinon	Warunki reakcji		Cykloaddukty	
		Temp. [°C]	Czas	Wydajność [%]	e.e. [%]
1		0	10 minut	85	94
2		0	10 minut	75	94
3		-40	3 h	80	86

Dodatkowe obserwacje nie potwierdzają jednak konieczności podwójnej aktywacji poprzez jednoczesne chelatowanie grupy karbonylowej i metoksylowej, gdyż równie dobre wyniki otrzymano dla chinonów nie zawierających podstawników elektronodonorowych (np. naftochinon czy niepodstawiony benzochinon) (**Tabela 18**, wiersz 3 vs **Tabela 19**, wiersze 1-3).

Autorzy⁴¹ zbadali również wpływ struktury dienu na przebieg reakcji Dielsa-Aldera z chinonami jako dienofilami (**Tabela 20**).

Omawiana reakcja biegnie nawet z dienami nieaktywowanymi funkcją tlenową (wiersze 1, 4 i 5). Dodatkowo, duże steryczne zatłoczenie, powodowane przez podstawniki izopropylowe w pozycji 1 i 3 dienu, wpływają pozytywnie na enancjoselektywność procesu, jednak do przeprowadzenia reakcji z ich udziałem niezbędne jest znaczne wydłużenie czasu reakcji (wiersze 3, 7 i 8).

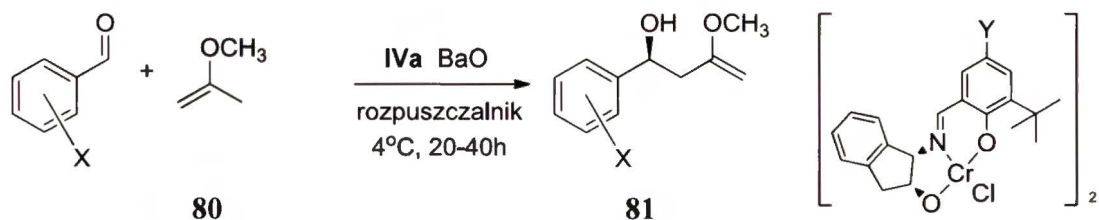
Tabela 20. Wyniki reakcji wybranych chinonów z różnymi dienami, katalizowanej kompleksem V

L.p.	Chinon	Dien	Warunki		Cykloaddukty	
			Temp. [°C]	Czas	Wydajność [%]	e.e. [%] (regioselektywność)
1			-40	15 h	86	93 (>30:1)
2			-40	1 h	62	97 (25:1)
3			0	20 h	75	90 (9:1)
4			0	14 h	90	90
5			0	1,5 h	75	91
6			0	25 min	91	90
7			-20	43 h	88	97
8			-40	19 h	83	96
9			0	1 h	62	91

2.3.3. Reakcja okso-enowa

Reakcja enowa została odkryta przez Aldera w 1943 roku i należy do rodziny reakcji pericyklicznych, przebiegających z udziałem sześciu elektronów. Biorą w niej udział olefiny posiadające allilowy atom wodoru oraz związki z deficytem elektronów, zawierające wiązanie wielokrotne – enofile. Reakcja ta swą użyteczność w syntezie organicznej zawdzięcza łatwości tworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel.^{74,75}

Pierwsze doniesienia o użyciu chromowych trójkleszczowych kompleksów zasad Schiffa w omawianym procesie, dotyczą reakcji pomiędzy aldehydami aromatycznymi a 2-metoksypropenem (**80**),⁴² przy czym najlepsze wyniki dawał katalizator **IVa** o strukturze dimerycznej bez mostkującej czasteczki wody (**Schemat 26**).



metoda A: aceton, 5%mol IVa

metoda B: octan etylu 7,5%mol IVa

IVa Y = t-Bu

IVb Y = OTIPS

IVc Y = Br

Schemat 26. Reakcja podstawionych aldehydów aromatycznych z 2-metoksypropenem (**80**), katalizowana chromowymi kompleksami trójkleszczowych zasad Schiffa

Autorzy⁴² stwierdzili, że reakcja biegnie z najlepszą wydajnością oraz enancjoselektywnością w rozpuszczalnikach takich jak aceton czy octan etylu, przy czym dla niektórych substratów konieczne było wydłużenie czasu reakcji i zwiększenie ilości używanego katalizatora (7,5%mol zamiast 5%mol). Odnotowano również pozytywny wpływ dodatku środka odwadniającego w postaci tlenku baru, wprowadzanego na kilka godzin przed rozpoczęciem reakcji do roztworu katalizatora. Taki zabieg pozwalał zwiększyć nadmiar enancjomeryczny otrzymywanego produktu reakcji, który w przypadku reakcji benzaldehydu ze wspomnianą olefiną wzrastał o 8% (do 88% e.e.). Istotny wpływ na uzyskiwane wyniki omawianej przemiany ma również rodzaj używanego aldehydu (**Tabela 21**).

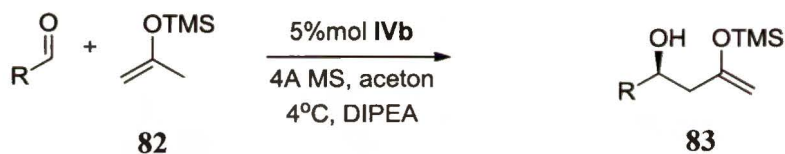
Tabela 21. Wyniki uzyskane w reakcji pomiędzy pochodnymi benzaldehydu a 2-metoksypropenem (**80**), katalizowanej kompleksem IVa

L.p.		Warunki reakcji		Produkt typu 81	
		Metoda	Czas [h]	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	H	B	40	82	88
2	2-Br	A	20	97	96
3	3-Br	A	36	94	86
4	4-Br	B	40	78	87
5	2-CH ₃	B	40	41	94
6	4-CH ₃	B	40	26	89
7	2-Cl	A	20	98	96
8	4-Cl	B	40	78	85
9	2-OMe	B	40	75	95
10	2-NO ₂	A	20	89	96
11	3-NO ₂	A	36	85	90
12	4-NO ₂	A	36	88	70

Pochodne benzaldehydu, zawierające podstawniki elektronoakceptorowe, reagowały szybciej i przy mniejszej ilości użytego katalizatora, dając produkt z wyższą wydajnością niż aldehydy bogate w elektrony (**Tabela 21**, wiersze 2-4, 10-12 vs 5, 6 i 9). Położenie podstawnika w pozycji *orto* do grupy karbonylowej powodowało, że odpowiednie aldehydy wykazywały większą reaktywność, dając produkty o wysokiej enancjoselektywności (wiersze 2 vs 3 i 4; 5 vs 6; 7 vs 8; 10 vs 11 i 12). Co więcej, metoda ta nie jest ograniczona tylko do aldehydów aromatycznych. W ich miejsce można z powodzeniem stosować aldehydy alifatyczne, a uzyskiwane wyniki są tylko nieznacznie gorsze. W przypadku heksanalu wydajność osiąga 54% a nadmiar enancjomeryczny dochodzi do 84% e.e.

Użyteczność opracowanej metodologii podkreśla fakt, że otrzymywane produkty reakcji mogą być poddane dalszym transformacjom z bardzo dobrymi wydajnościami.

Omówiona powyżej procedura została rozszerzona o wykorzystanie 2-(trimetylosililoksy)propenu (**82**) (**Schemat 27**).⁴³



Schemat 27. Reakcja aldehydów z eterem sililowym **82**

Autorzy nie obserwowali produktu reakcji aldolowej Mukaiyamy, co wskazuje, że reakcja biegnie na drodze pericyklicznej. Zmianie, w stosunku do reakcji z 2-metoksypropenem (**80**), uległ stosowany katalizator. W tym przypadku najefektywniejszym okazał się kompleks **IVb**, a nie jak poprzednio **IVa**, dając takie same wyniki stereochemiczne, natomiast z uwagi na jego lepszą rozpuszczalność, reakcje biegły prawie dwa razy szybciej.

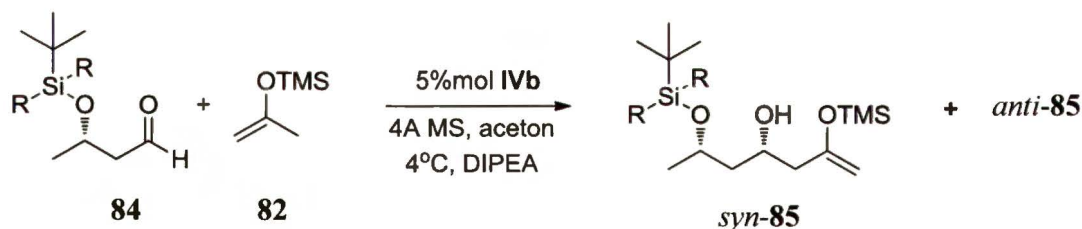
W przeciwieństwie do 2-metoksypropenu (**80**) omawiany substrat **82** znacznie lepiej spisuje się w reakcji z aldehydami alifatycznymi, prowadząc do produktów z wydajnościami przekraczającymi zazwyczaj 80% (**Tabela 22**).

Tabela 22. Wyniki reakcji aldehydów z 2(trimetylosililoksy)propenem, katalizowanej kompleksem IVb

L.p.	R-CHO	Czas reakcji [h]	Produkt 83	
			Wydajność [%]	e.e. [%]
1	<i>n</i> -Pr	65	87	89
2	<i>i</i> -Pr	72	83	90
3	<i>i</i> -Bu	72	77	87
4	cyklopropyl	72	47	93
5	TBDPS-O-CH ₂ -CH ₂	20	90	93
6	TBDPS-O-(CH ₂) ₃	40	87	90

Wpływ struktury aldehydu na enancjoselektywność nie jest duży, z wyjątkiem aldehydu piwaloilowego, z którym reakcja w ogóle nie biegnie. Natomiast wydajność omawianej reakcji była najlepsza dla pochodnych hydroksyaldehydów (**Tabela 22**, wiersz 5 i 6) i spadała wraz ze zmniejszaniem się objętości podstawnika alkilowego (wiersze 1-4), co częściowo można kompensować wydłużeniem czasu reakcji (wiersze 1-3 vs 4).

Wysoka reaktywność β-sililoksyaldehydów skłoniła autorów do zbadania możliwości kontrolowania, za pomocą katalizatora IVb, konfiguracji nowo tworzącego się centrum stereogenicznego w reakcji z chiralnymi aldehydami typu 85 (**Schemat 28**, **Tabela 23**).



Schemat 28. Reakcja chiralnych β-sililoksyaldehydów 84 z olefiną 82, katalizowana kompleksem IVb

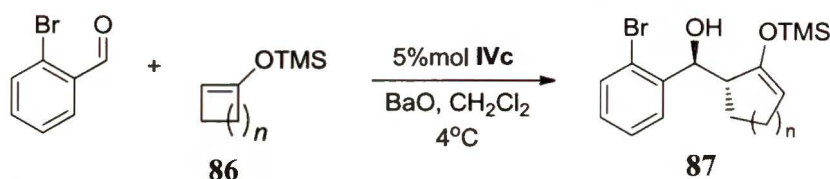
Tabela 23. Wyniki reakcji β-sililoksyaldehydów 84 z olefiną 82, katalizowanych kompleksem IVb

L.p.	R	Konfiguracja katalizatora	Konwersja [%]	<i>syn</i> -85: <i>anti</i> -85
1	CH ₃	(1R,2S)	92	46:1
2	CH ₃	(1S,2R)	92	1:14
3	Ph	(1R,2S)	51	4:1
4	Ph	(1S,2R)	91	1:160

Podwójną indukcję asymetryczną zbadano śledząc zmiany diastereoselektywności *syn:anti*. W przypadku aldehydu, zawierającego mniejszą grupę zabezpieczającą (R=CH₃),

diastereoselektywność jest bardzo dobra gdy mamy do czynienia z dopasowaniem konfiguracji katalizatora do konfiguracji aldehydu (**Tabela 23**, wiersz 1). W przypadku przeciwnej konfiguracji katalizatora, obserwowano zmianę kierunku indukcji, połączoną ze spadkiem diastereoselektywności (wiersz 1 vs 2). W przypadku dużego podstawnika (R=Ph) sytuacja jest odwrotna (wiersz 3 vs 4). Zatem odpowiednie dobranie konfiguracji katalizatora i grupy zabezpieczającej funkcję hydroksylową aldehydu pozwala uzyskać w dużej przewadze zarówno izomer *syn* jak i *anti*.

Autorom udało się również przeprowadzić reakcję pomiędzy 2-bromobenzaldehydem a bardziej sterycznie zatłoczonymi eterami sililowymi typu **86**, będącymi pochodnymi cyklicznych ketonów (**Schemat 29**).



Schemat 29. Reakcja enowa z udziałem cyklicznych eterów sililowych i 2-bromobenzaldehydu, katalizowana kompleksem **IVc**

Reakcji tej ulegają tylko aldehydy aromatyczne i to w nieco zmienionych warunkach (dichlorometan zamiast acetonu oraz katalizator **IVc**). Wyniki tej reakcji, uwzględniając wielkość pierścienia związków typu **86**, przedstawia **Tabela 24**.

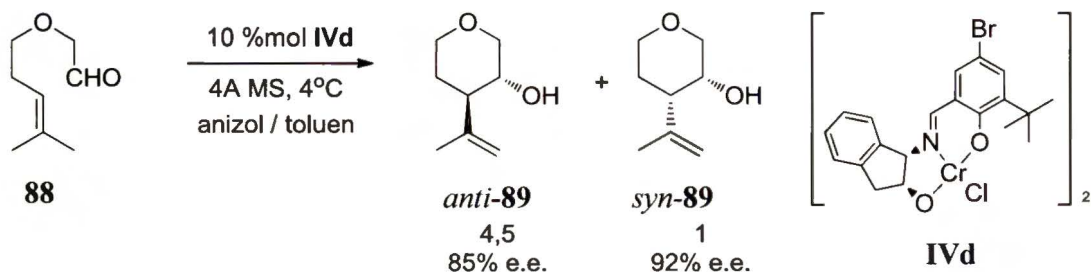
Tabela 24. Wyniki reakcji pomiędzy 2-bromobenzaldehydem a eterami sililowymi typu **87**, katalizowanej kompleksem **IVc**

L.p.	Substrat 86 n	Produkty typu 87		
		Wydajność [%]	<i>anti:syn</i>	e.e. <i>anti</i> [%]
1	1	88	13:1	75
2	2	98	>50:1	96
3	3	77	>50:1	95

W przypadku eterów sililowych enoli będących pochodnymi cyklopentanonu i cykloheksanonu wyraźnie dominuje produkt z bardzo wysokim udziałem izomeru *anti* (**Tabela 24**, wiersze 2 i 3). Natomiast dla trimetylosililoksyklobutanu, zarówno diastereo- jak i enancjoselektywność są znacznie niższe (wiersz 1).

Szczególnym przypadkiem reakcji enowej jest proces przebiegający wewnątrzcząsteczkowo. Do tej pory znanych jest zaledwie kilka takich przykładów i niejednokrotnie wymagają one stosowania stechiometrycznych ilości katalizatora.⁷⁵⁻⁷⁹

Jacobsen wraz ze współpracownikami⁴⁴ opisał kilka przykładów molekuł, które pod działaniem katalizatora **IV** ulegają cyklizacji na drodze reakcji enowej. Wykorzystując kontrolę entropową udało się przeprowadzić reakcję pomiędzy różnymi fragmentami jednej cząsteczki, zawierającymi jednostkę α -hydroksyaldehydu i nieaktywowane wiązanie podwójne (**Schemat 30**).



Schemat 30. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja enowa katalizowana kompleksem **IVd**

Głównym ograniczeniem tej procedury jest niska powtarzalność eksperymentów dla aldehydów posiadających atomy wodoru przy atomie węgla α do grupy karbonylowej, mogących ulegać konkurencyjnej enolizacji i następczej reakcji aldolowej.

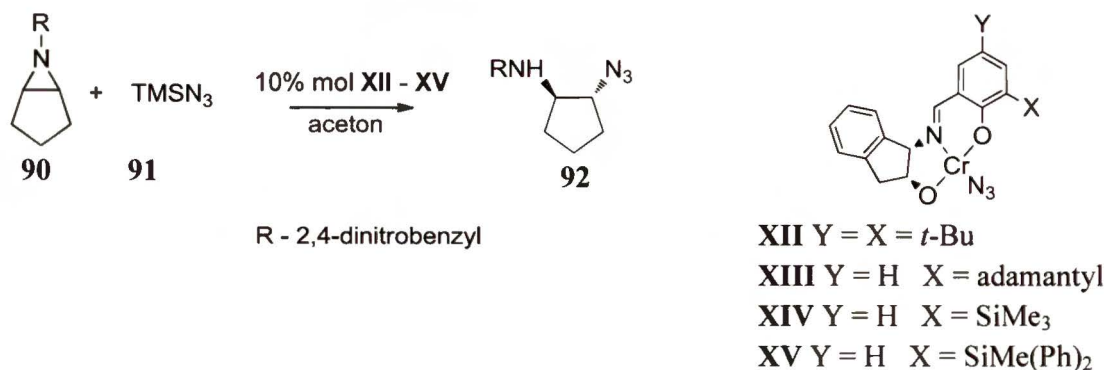
Tę samą procedurę można wykorzystać do przeprowadzenia reakcji z udziałem związków zawierających enancjotopowe grupy formylowe, bądź analogiczne wiązania podwójne. Proces desymetryzacji, w zależności od wyjściowego związku, biegnie z dobrą wydajnością oraz zwykle dobrą diastereo- i enancjoselektywnością.

2.3.4. Pozostałe reakcje katalizowane trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa

2.3.4.1. Otwieranie pierścienia mezo-azyrydynowego

Addycja odczynników nukleofilowych do elektrofilowych azyrydyn prowadzi do produktów o dużym potencjale w syntezie organicznej. Jedną z metod przeprowadzenia tego procesu w sposób enancjoselektywny jest zastosowanie chiralnego katalizatora, którego zadaniem jest dodatkowa aktywacja azyrydyn. Jednak katalizator będący zbyt silnym kwasem Lewisa może mocno wiązać się z grupą aminową, co utrudnia cykl katalityczny, natomiast zbyt słaba kwasowość kompleksu może okazać się niewystarczająca do przeprowadzenia reakcji. Wobec tego stosuje się pewien zabieg pozwalający zmniejszyć nukleofilowy charakter azotu i tym samym zwiększyć podatność azyrydyn na atak nukleofila. Jacobsen⁴⁵ wykorzystywał w tym celu wprowadzenie na atom azotu azyrydyny podstawnika 2,4-dinitrobenzylowego. Sama reakcja katalizowana była

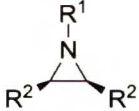
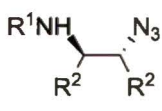
trójkleszczowymi kompleksami chromu(III) i polegała na otwarciu pierścienia azyrydynowego azydkiem **91** (Schemat 31).



Schemat 31. Reakcja otwierania azyrydyn azydkiem trimetylosililowym

Autorzy⁴⁵ stosowali w omawianej reakcji katalizatory chromowe **XII-XV** w formie monomerycznej. Wpływ struktury katalizatora na enancjoselektywność reakcji jest silnie uzależniony od jednostki aminoalkoholowej; najlepsze wyniki uzyskiwano stosując kompleksy ligandów zawierających w swej strukturze układ 1,2-*cis*-aminoindanolu. Również zatłoczenie steryczne, generowane przez podstawnik w pozycji 3 jednostki salicylidenowej kompleksu, ma wpływ na enancjoselektywność reakcji i wraz ze wzrostem wielkości tej grupy obserwowano wzrost enancjoselektywności. Nie bez znaczenia była także struktura otwieranej azyrydyny, co pokazuje Tabela 25.

Tabela 25. Wyniki reakcji otwierania wybranych azyrydyn azydkiem trimetylosililowym katalizowanej **XV**

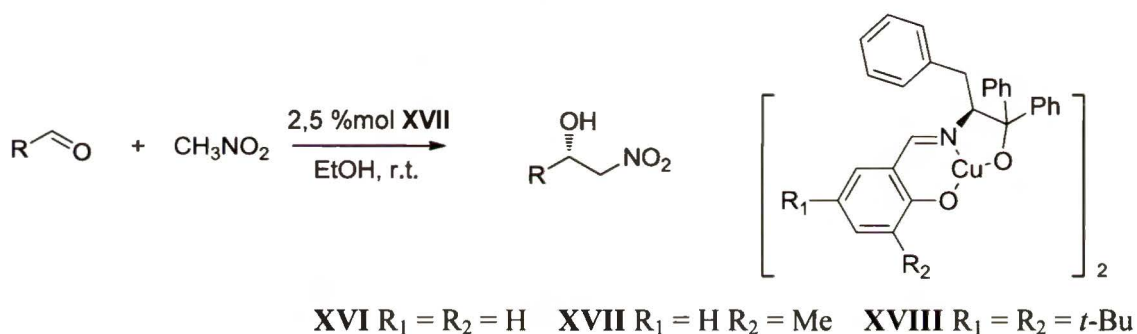
L.p.			Warunki reakcji			
	R ²	R ²	Temp. [°C]	Czas [h]	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	-(CH ₂) ₄ -		-30	48	95	94
2	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -		-30	100	75	88
3	-(CH ₂) ₃ -		-30	72	87	87
4	-CH ₂ OCH ₂ -		-15	90	73	90
5	CH ₃	CH ₃	-30	96	80	83

Autorzy⁴⁵ zauważyli, że reaktywność azyrydyn skondensowanych z innymi pierścieniami zależy od wielkości drugiego pierścienia, a uzyskiwane wyniki pogarszają się wraz z występującymi naprężeniami (Tabela 25, wiersze 1, 2 i 3). Obecność w

pierścieniu heteroatomu, np. tlenu, zmniejsza te naprężenia, co porawia enancjoselektywność (wiersz 4 vs 3).

2.3.4.2. Reakcja Henry'ego

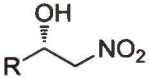
Reakcja pomiędzy aldehydami a nitroalkanami jest wysoce użyteczna z punktu widzenia syntezy organicznej. Duża łatwość, z jaką można przeprowadzić jej produkty w α -aminoalkohole czy związki α -hydroksykarbonylowe, spowodowała sprawdzenie sporej grupy katalizatorów, za pomocą których można bardzo wydajnie przeprowadzić ją na sposób enancjoselektywny. Chiralne kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa i miedzi okazały się bardzo efektywne w tej reakcji (**Schemat 32**).¹⁷



Schemat 32. Reakcja nitrometanu z aldehydami, katalizowana miedziowymi kompleksami trójkleszczowych zasad Schiffa

Optymalnym katalizatorem dla tej reakcji okazał się kompleks **XVII**, posiadający podstawnik metylowy w pozycji 3 jednostki salicylidenowej.¹⁸ Obecność grupy *tert*-butylowej (**XVIII**), bądź atomów wodoru w pozycji 3 i 5 (**XVI**), powoduje spadek enancjoselektywności modelowej reakcji i wykazuje niewielki wpływ na jej wydajność. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku omawianego układu katalitycznego nie jest konieczne stosowanie dodatkowo zasady organicznej. Co więcej, dodatek trietyloaminy powodował spadek enancjoselektywności, mimo dużego wzrostu wydajności reakcji. Spośród szeregu badanych rozpuszczalników, autorzy wybrali etanol jako ten, w którym reakcja biegnie najbardziej enancjoselektywnie. W optymalnych warunkach autorzy zbadali wpływ struktury aldehydu na uzyskiwane w reakcji wyniki (**Tabela 26**).

Tabela 26. Wyniki reakcji Henry’ego katalizowanej kompleksem XVII

L.p.	R-CHO	Czas reakcji [h]		
			Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph	24	76	91
2	2-Cl-Ph	24	85	96
3	3-Cl-Ph	24	82	91
4	4-Cl-Ph	24	81	90
5	2-NO ₂ -Ph	24	87	92
6	4-NO ₂ -Ph	24	86	92
7	2-Me-Ph	24	81	95
8	4-Me-Ph	48	67	91
9	2-MeO-Ph	24	83	93
10	4-MeO-Ph	36	72	84
11	1-naftyl	48	80	91
12	Ph-CH ₂	48	71	81
13	<i>i</i> -Bu	72	76	85
14	<i>n</i> -Pr	96	70	85

Gama aldehydów, dla których można uzyskać bardzo dobre wyniki jest szeroka. Wydajność dla aldehydów aromatycznych zmienia się w niewielkim zakresie (Tabela 26, wiersze 1-11), choć te zawierające podstawnik elektronodonorowy wymagają dłuższego czasu reakcji (wiersze 7-10). Wydajność dla aldehydów alifatycznych jest niewiele niższa (wiersze 12-14), jednak wymagany czas reakcji dla nich jest kilkakrotnie dłuższy niż dla benzaldehydu (wiersze 12-14 vs 1). Obecność podstawnika w pozycji 2 pierścienia aryłowego aldehydów aromatycznych sprawia, że reakcja w ich przypadku biegnie bardziej enancjoselektywnie (wiersz 1 vs 2, 5, 7 i 9), podczas gdy dla aldehydów alifatycznych wpływ rozgałęzienia łańcucha alkilowego jest nieobserwowalny (wiersz 14 vs 13).

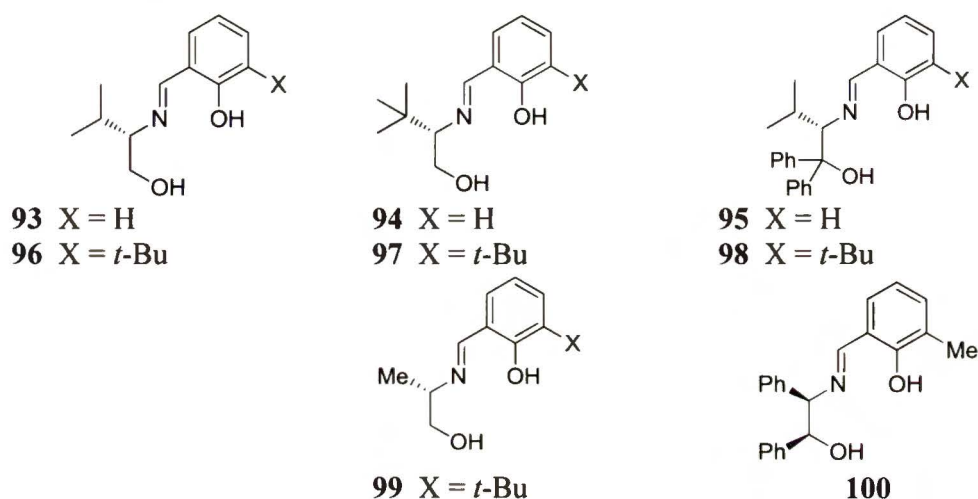
2.3.4.3. Addycja cyjanku trimetylsililu do aldehydów

Addycja cyjanku trimetylosililu do aldehydów prowadzi do cyjanohydrin – produktów o sporym potencjale syntetycznym, z racji dużej łatwości przeprowadzania ich w odpowiednie α -hydroksykwasz czy aminoalkohole, a więc często spotykane elementy strukturalne związków naturalnych i syntetycznych, wykazujących aktywność biologiczną.

Do przeprowadzenia wspomnianej transformacji na sposób enancjoselektywny używa się szeregu wysoce efektywnych układów katalitycznych. Wśród nich znalazły swoje miejsce również kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa (**Schemat 33**, **Rysunek 13**).⁵⁶



Schemat 33. Reakcja cyjanohydrynowania benzaldehydu, katalizowana tytanowymi kompleksami ligandów **93 - 100**



Rysunek 13. Ligandy, których kompleksy tytanowe stosowane były w reakcji addycji cyjanku trimetylosililowego do aldehydów

Spośród badanych w tej reakcji kompleksów wspomnianych ligandów, używano głównie układy oparte o tytan, dla których uzyskiwano dobre wyniki (**Tabela 27**).⁴⁹⁻⁵¹

Tabela 27. Wpływ struktury liganda na wyniki katalizowanej ich kompleksami tytanowymi reakcji cyjanohydrynowania benzaldehydu

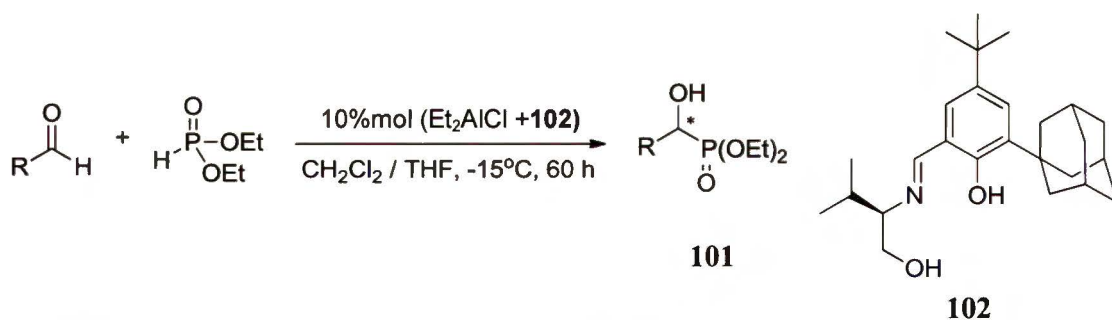
L.p.	Ligand	Warunki reakcji			Produkt	
		Ilość katalizatora [%mol]	Temperatura [°C]	Czas [h]	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	93	20	-80	36	69	22 (S)
2	94	20	-78	36	40	40 (S)
3	95	20	-78	36	28	60 (R)
4	96	20	-80	36	67	85 (R)
5	97	20	-78	36	51	63 (R)
6	98	20	-78	36	54	64 (R)
7	99	20	-80	36	60	60 (R)
8	100	5	-20	20	98	94 (S)

Oguni,⁴⁹ badając wpływ struktury liganda (**93–99**) w kompleksie tytanowym na enancjoselektywność pokazał, że dodatkowa zawada przestrzenna w postaci dwóch grup fenylowych (**Tabela 27**, wiersz 3), czy grupy *tert*-butylowej (wiersze 4-7), powoduje zmianę kierunku indukcji asymetrycznej, a uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny jest wyższy. Najlepsze wyniki otrzymał autor dla kompleksu liganda **96**, który posiada grupę *tert*-butylową w jednostce salicylidenowej i grupę izopropylową przy centrum stereogenicznym aminoalkoholu (wiersz 4).

Feng⁵¹ z kolei wykazał, że lepsze wyniki daje zmniejszenie podstawnika w jednostce salicylidenowej (metyl) i zwiększenie zatłoczenia sterycznego w otoczeniu aminoalkoholu (wiersz 8). Tak opracowany układ katalityczny również świetnie spisywał się w przypadku stosowania innych aldehydów niż badany w modelowej reakcji benzaldehyd.

2.3.4.4. Hydrofosfonylowanie aldehydów

Chiralne α -hydroksyfosfoniany są istotnym elementem budulcowym wielu związków wykazujących działanie biologiczne⁸⁰ i to właśnie z tego względu istnieje zapotrzebowanie na enancjoselektywne metody ich otrzymywania. We wspomnianej transformacji używano dotychczas głównie heterobimetaliczne kompleksy binaftoli⁸¹ oraz kompleksy glinu z ligandami salenowymi.⁸² Do tej grupy, Feng⁵² dołączył glinowe kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa (**Schemat 34**).



Schemat 34. Reakcja hydrofosfonylowania aldehydów katalizowana glinowym kompleksem liganda **102**

Decydujący wpływ na otrzymywany nadmiar enancjomeryczny produktu w reakcji hydrofosfonylowania benzaldehydu z wykorzystaniem fosfonianu dietylu miała natura przeciwjonu wspomnianego kompleksu glinowego. Najlepsze wyniki otrzymywano w przypadku gdy był nim anion chlorkowy. Duże znaczenie miała też struktura liganda w kompleksie. Obserwowano wyraźny wpływ steryczny i elektronowy podstawników w pozycji 3 i 5 w jednostce salicylidenowej. Obecność grupy *tert*-butylowej w pozycji 5 i

dużego objętościowo podstawnika w pozycji 3 pozytywnie wpływała na aktywność układu katalitycznego. Natomiast jednostkę aminoalkoholową stanowił L-walinol i wpływ modyfikacji w tym obszarze liganda nie był dyskutowany. Autorzy w zoptymalizowanych warunkach używali szerokiej gamy aldehydów, które mogą być z powodzeniem stosowane w tej reakcji, prowadzącej z wysoką wydajnością i niejednokrotnie bardzo wysoką enancjoselektywnością do oczekiwanych produktów. Analiza uzyskanych wyników nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do korelacji pomiędzy wpływem elektronowym podstawników w przypadku aldehydów aromatycznych, jak również i wpływem zawady sterycznej, bądź jej braku, w otoczeniu grupy karbonylowej aldehydu. Kilka przykładowych wyników zestawiono w Tabeli 28.

Tabela 28. Wybrane wyniki uzyskiwane w reakcji addycji fosfonianu dietylowego do aldehydów, katalizowanej glinowym kompleksem liganda **102**

L.p.	R-CHO	Produkty typu 101	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	Ph	96	95
2	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	81	92
3	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	79	94
4	4-MeO-C ₆ H ₄	94	97
5	2-MeO-C ₆ H ₄	87	95
6	1-naftyl	87	96
7	2-tienyl	90	93
8	<i>n</i> -Bu	92	85
9	<i>t</i> -Bu	73	91

2.4. Konkluzje

Przedstawiony przegląd literaturowy wyraźnie pokazuje, jak duży potencjał posiadają kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa w dziedzinie enancjoselektywnej katalizy. Ich zakres stosowalności w znacznym stopniu eksplorowany był w dwóch ważnych, z punktu widzenia nowoczesnej syntezy organicznej, reakcjach: Dielsa-Aldera oraz utleniania prochiralnych sulfidów do odpowiednich sulfotlenków. Niemalże znaczenie mają one także w reakcji okso-enowej, desymetryzacji mezo-azyrydyn, reakcji nitroaldolowej, czy też cyjanohydrinowaniu i hydrofosfonylowaniu aldehydów. Omówione układy katalityczne

pozwalają dla szerokiej gamy substratów, uzyskać świetne wyniki, zarówno jeżeli chodzi o wydajność, jak i enancjoselektywność. Blizsze przyjrzenie się reakcji utleniania sulfidów pokazuje, że mimo ogromu pracy wykonanej w tej dziedzinie, znanych jest zaledwie kilka ligandów, w oparciu o które można uzyskać dobre katalizatory, przy czym znaczna większość z nich zawiera szkielet drogiego *tert*-leucynolu, a metoda polegająca na jednoczesnym prowadzeniu reakcji utleniania i rozdziału kinetycznego, mimo, że jest ciekawym rozwiązaniem problemu, to stwarza jednak pewne trudności z powiększeniem skali. Chromowe katalizatory bazujące na trójkleszczowych zasadach Schiffa znalazły natomiast szerokie zastosowanie w reakcjach Dielsa-Aldera, zwłaszcza w przypadku reakcji pomiędzy 1,3-dienami a mało aktywnymi aldehydami lub olefinami. Katalizatory typu **II**, w parze z układami salenowymi **I**, pozwalają na kontrolowanie nowo tworzącego się centrum stereogenicznego w reakcji pomiędzy chiralnymi aldehydami i dienem Danishefsky'ego. Brak jest jednak systematycznych studiów dotyczących enancjoselektywnego wariantu tej reakcji z udziałem układów katalitycznych opartych o kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa. Warto tu także zwrócić uwagę na fakt, iż znaczne skomplikowanie struktury katalizatorów poprzez tworzenie asocjatów, często z udziałem dodatkowego czynnika asocjującego, sprawia, że wykazują one różne działanie katalityczne, przez co znacznie komplikują próby wyjaśnienia mechanizmu ich działania. Wydaje się więc zasadne dalsze badanie tego typu układów katalitycznych w celu lepszego zrozumienia wpływu struktury kompleksów na uzyskiwane wyniki, co doprowadzić może do zaprojektowania jeszcze bardziej efektywnych katalizatorów.

3. BADANIA WŁASNE

3.1. Wprowadzenie

Jak wspomniałem we wstępie głównym, celem niniejszej pracy jest zbadanie wpływu struktury katalizatorów na enancjoselektywność reakcji utleniania sulfidów, wybranych przykładów reakcji Dielsa-Aldera oraz okso-enowej, co powinno pozwolić na lepsze zrozumienie działania układów katalitycznych na bazie trójkleszczowych zasad Schiffa. W tym celu zsyntezowałem szereg modyfikowanych sterycznie i elektronowo trójkleszczowych kompleksów zasad Schiffa. Modyfikacje dotyczą głównie pozycji 3 i 5 jednostki salicylidenowej, jednak nieco miejsca poświęciłem też wpływowi struktury chiralnej jednostki aminoalkoholowej. Z uwagi na badane reakcje, skoncentrowałem się głównie na kompleksach opartych o chrom i wanad, śledząc w przypadku tych pierwszych również wpływ natury przeciwjonu obecnego w kompleksie.

Rozdział „Badania własne” składa się, poza niniejszym wstępem, z trzech podrozdziałów. W pierwszym z nich, w kilku paragrafach opisałem syntezę modyfikowanych sterycznie i elektronowo pochodnych aldehydu salicylowego i wybranych optycznie czystych aminoalkoholi, które następnie wykorzystałem do syntezy ligandów i ich kompleksów, głównie na bazie chromu i oksowanadu. Drugi podrozdział zawiera omówienie wpływu struktury odpowiednich kompleksów na enancjoselektywność katalizowanych nimi reakcji. Skupiłem się tutaj na wpływie odpowiednich modyfikacji na enancjoselektywność utleniania sulfidów do sulfotlenków, jak również reakcji aktywnych aldehydów, jakimi są gliksalany alkilowe, z mało reaktywnymi dienami i olefinami. Na koniec tego podrozdziału szczegółowo omówię enancjoselektywną reakcję pomiędzy dieniem Danishefsky’ego i prostymi aldehydami. W ostatnim podrozdziale tej części pracy podejmę próbę wykorzystania wspomnianej reakcji dienu Danishefsky’ego z zabezpieczonym aldehydem glikolowym w syntezie kwasu galantyminowego, starając się generować kolejne centra stereogeniczne w oparciu o już istniejące.

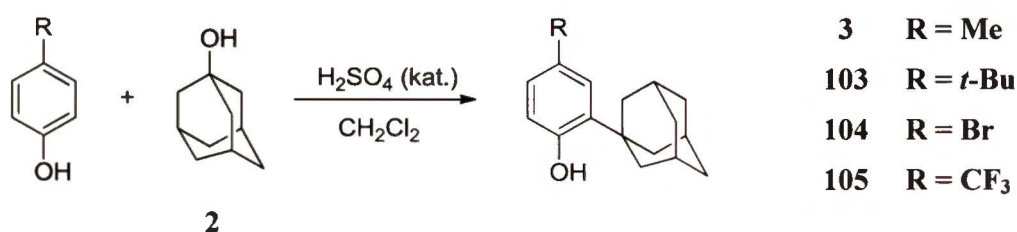
3.2. Synteza katalizatorów

Syntezę katalizatorów rozpocząłem od otrzymania odpowiednio modyfikowanych pochodnych aldehydu salicylowego i wybranych, łatwo dostępnych na drodze syntetycznej enancjomerycznie czystych 1,2-aminoalkoholi. Otrzymane pochodne aldehydu

salicylowego poddałem następnie kondensacji z różnymi 1,2-aminoalkoholami. W ten sposób otrzymałem szereg trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa, które z kolei przeprowadziłem w odpowiednie kompleksy metali, głównie chromu i oksowanadu, ale też glinu, tytanu, żelaza(III) i miedzi(II).

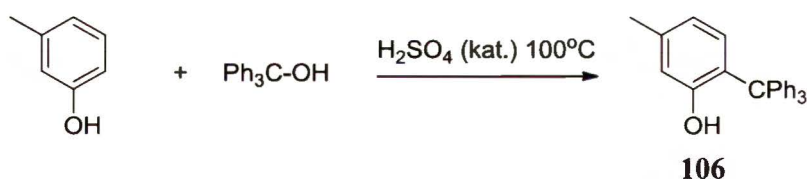
3.2.1. Synteza pochodnych aldehydu salicylowego

Używane w pracy pochodne aldehydu salicylowego otrzymałem na drodze formylowania odpowiednich fenoli. Do wprowadzania podstawnika adamantylowego w pozycję 2 fenoli stosowałem, analogicznie do Jacobsena,³¹ katalizowaną kwasem siarkowym(VI) reakcję typu Friedla-Craftsa pomiędzy 4-podstawionymi fenolami a alkoholem adamantylowym (**2**) (Schemat 35).



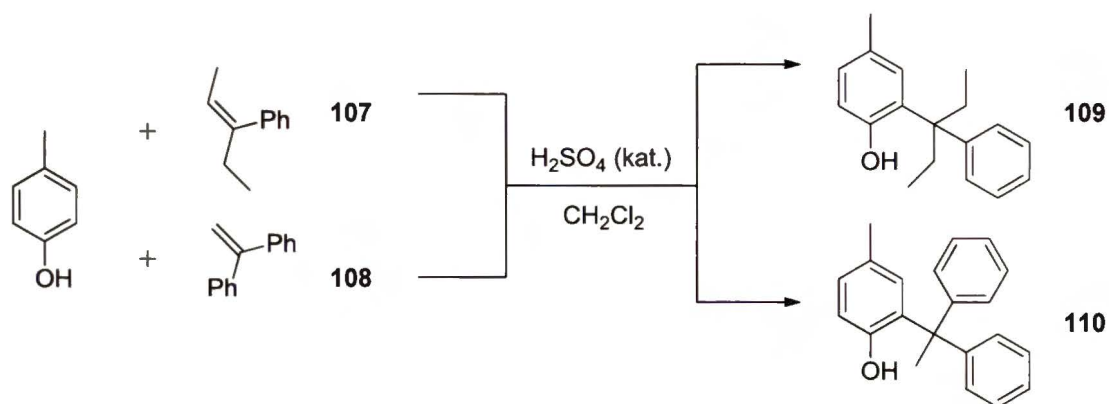
Schemat 35. Synteza 2-adamantylo-4-podstawionych fenoli

W analogiczny sposób, choć w bardziej drastycznych warunkach (brak rozpuszczalnika, 100°C), otrzymałem 2-[tris(fenilo)metylo]-5-metylofenol (**106**) (Schemat 36), przy czym, prawdopodobnie z uwagi na zatłoczenie steryczne, nie jest możliwe otrzymanie jego izomeru 2-[tris(fenilo)metylo]-4-metylofenolu.⁸³



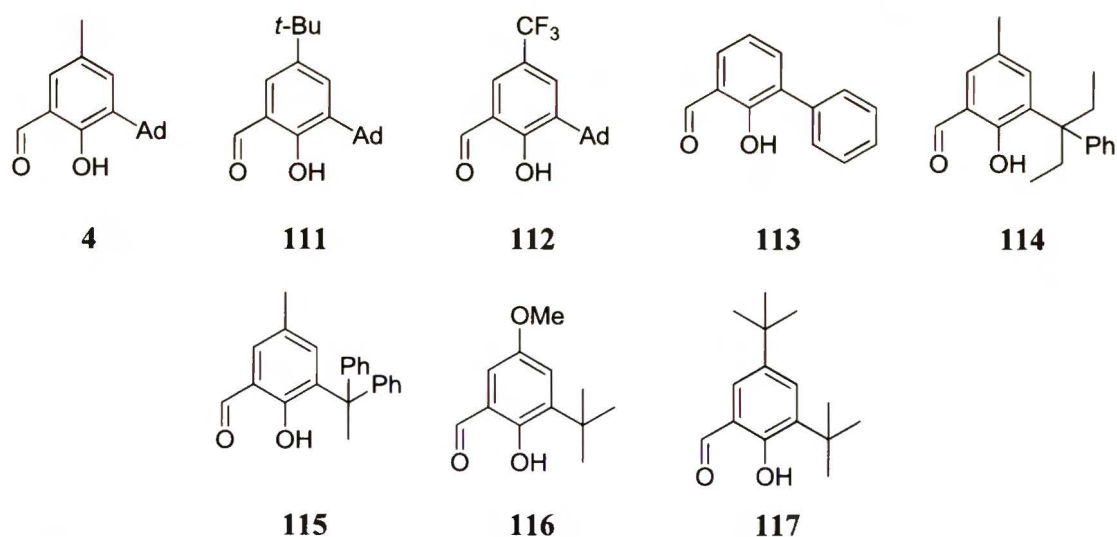
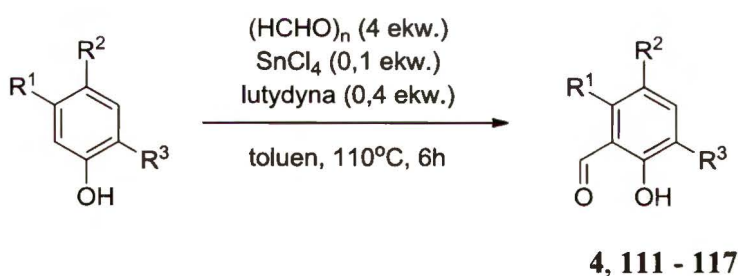
Schemat 36. Otrzymywanie 2-[tris(fenilo)metylo]-5-metylofenolu

Fenole **109** i **110** otrzymałem działając na *p*-krezol odpowiednimi olefinami, w obecności katalitycznych ilości kwasu siarkowego (Schemat 37). Użycie olefin **107** i **108**, zamiast odpowiednich alkoholi, było podyktowane wyższą wydajnością otrzymywanych produktów i czystszy przebiegiem reakcji (niski udział procesów ubocznych).



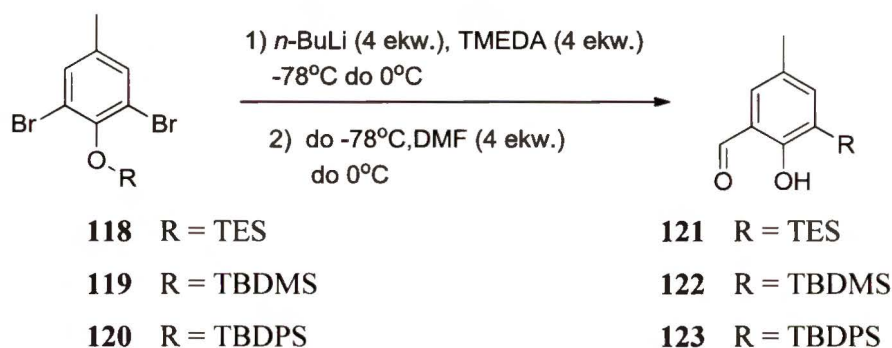
Schemat 37. Otrzymywanie 2-podstawionych fenoli z wykorzystaniem odpowiednich olefin jako czynników alkilujących

Otrzymane w ten sposób fenole, a także kilka ich analogów dostępnych handlowo, poddałem reakcji selektywnego formylowania metodą Casiraghiego⁵³ w pozycji α do grupy hydroksylowej (**Schemat 38**). Odpowiednie pochodne aldehydu salicylowego (**4** i **111 – 117**) uzyskiwałem z wydajnościami przekraczającymi zwykle 60%, (patrz Część Doświadczalna).



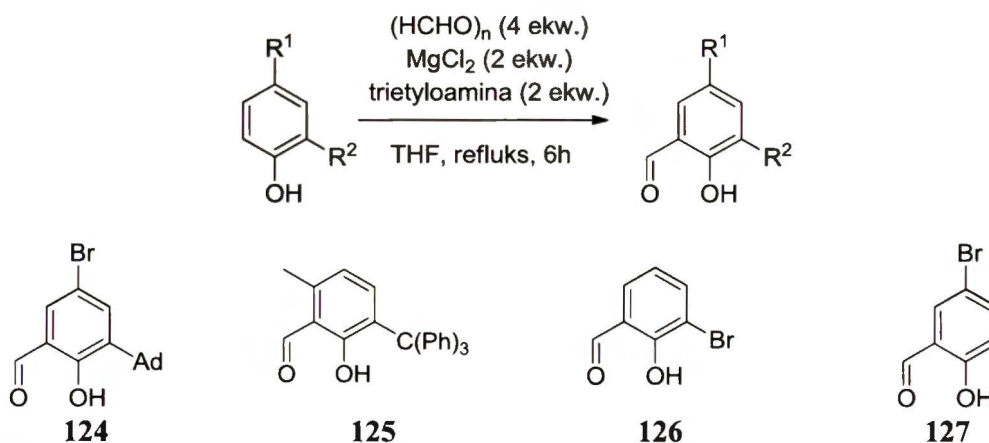
Schemat 38. Formylowanie fenoli metodą Casiraghiego

Kolejną grupę pochodnych aldehydu salicylowego (**121** – **123**), zawierających w pozycji 3 podstawnik silylowy (TIPS, TDBMS lub TBDPS) otrzymałem analogicznie do procedury Rawala,⁸⁴ na drodze podwójnego litowania odpowiednich eterów silylowych 2,6-dibromofenoli, przeprowadzając w jednym naczyniu reakcyjnym przegrupowanie retro-Brooka, a następnie formylowanie z wykorzystaniem DMF (Schemat 39).



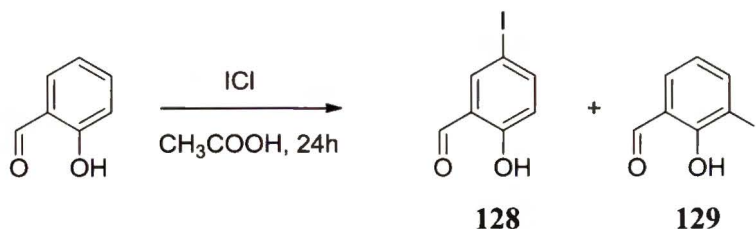
Schemat 39. Otrzymywanie pochodnych aldehydu salicylowego zawierających w pozycji 3 podstawnik silylowy

W przypadku otrzymywania pochodnych aldehydu salicylowego zawierających atomy halogenów w pozycjach 3 i/lub 5, stosowałem dwie metody. Pierwsza z nich polegała na bezpośrednim formylowaniu odpowiednich fenoli. W tym przypadku jednak metodę Casiraghiego, z uwagi na mniejszą reaktywność fenoli, zastąpiłem procedurą Hansena,⁸⁵ która polega na wykorzystaniu paraformaldehydu w obecności substechiometrycznych ilości chlorku magnezu i trietyloaminy (Schemat 40), co pozwala uzyskać znacznie wyższe wydajności, często przekraczające 60%. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że związki **126** i **127**, niezależnie od stosowanej metody, wydzielić można w stanie czystym jedynie przez krystalizację.



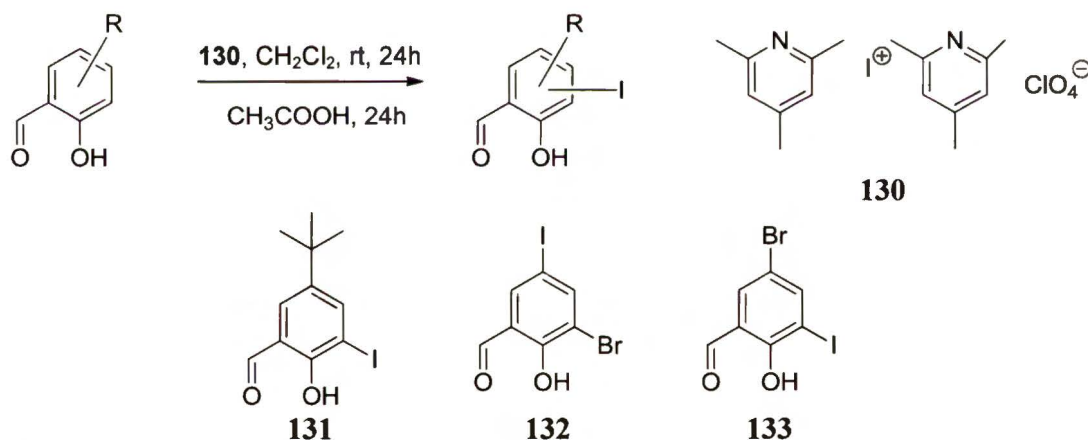
Schemat 40. Formylowanie fenoli metodą Hansena

Drugie podejście polegało na wprowadzeniu atomów halogenu w pozycję 3 i/lub 5 aldehydu salicylowego, lub jego pochodnych. Używając pokazaną na **Schemacie 41** procedurę opisaną przez Cho,⁸⁶ otrzymałem z dobrą wydajnością mieszaninę izomerów **128** i **129** w stosunku 7:3, którą rozdzieliłem na drodze chromatografii kolumnowej na czyste składniki.



Schemat 41. Otrzymywanie monoiodopochodnych aldehydu salicylowego

W podobny sposób otrzymałem związki **131** i **132**, wychodząc odpowiednio z aldehydu 5-*tert*-butylosalicylowego i 3-bromosalicylowego. Znacznie lepsze wyniki uzyskiwałem stosując zamiast chlorku jodu, kompleks Γ^+ z 2,4,6-kolidyną (**130**) (**Schemat 42**). Natomiast produkt **133** otrzymałem w wyniku bromowania monoiodopochodnej **129**.



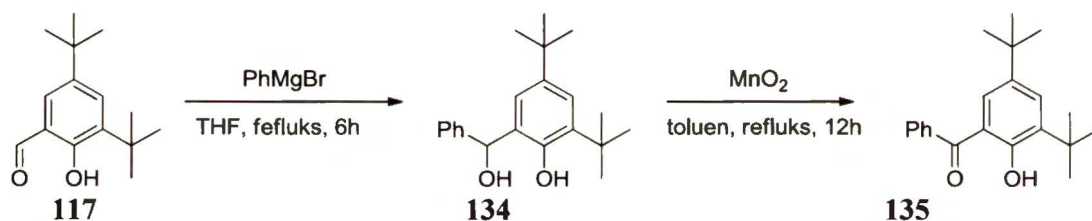
Schemat 42. Otrzymywanie monoiodopochodnych aldehydu salicylowego

3.2.2. Synteza związków izoelektronowych do aldehydu salicylowego

Omówione w poprzednim rozdziale pochodne aldehydu salicylowego modyfikowałem wyłącznie w pozycjach 3 i 5. Poniżej omówię dwa przykłady związków, które podobnie jak wcześniej omówione, wydawały się interesujące z punktu widzenia modyfikacji właściwości elektronowych finalnych trójkleszczowych ligandów (otrzymywanych w kondensacji z 1,2-aminoalkoholami).

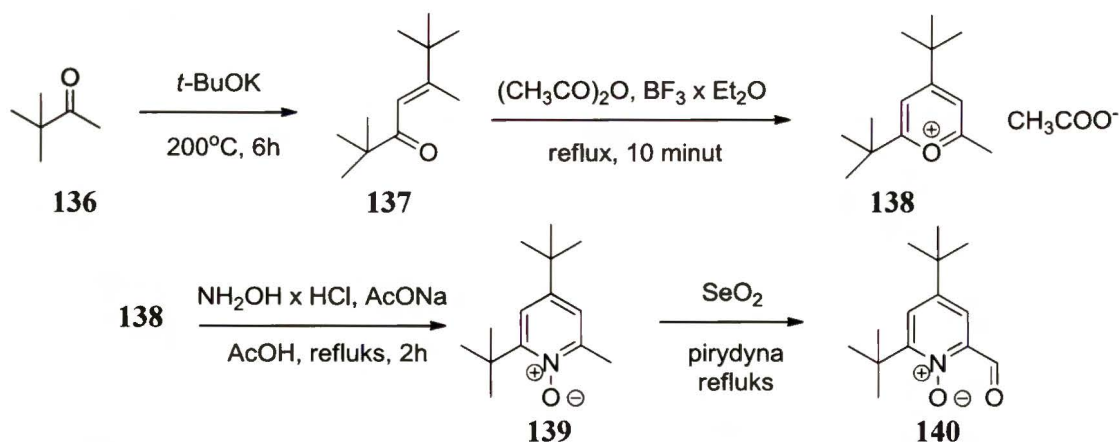
Przystępując do syntezy pierwszego z nich – 1-benzoilo-3,5-di-*tert*-butylofenolu (**135**), otrzymałem ester benzoesowy odpowiedniego fenolu, który następnie pod

działaniem chlorku glinu(III) poddałem przegrupowaniu Friesa. W rezultacie otrzymałem skomplikowaną mieszaninę produktów, wśród których oprócz pożądanego, znajdowały się również produkty usunięcia grup *tert*-butylowych. Nie udało się więc w taki sposób otrzymać w czystej postaci związku **135**. Dlatego zdecydowałem się na sprawdzenie, czy opisana przez Zaveriego⁸⁷ metoda, wykorzystująca chlorek tytanu(IV) jako mediator reakcji *orto*-acylowania fenoli, będzie równie efektywnie działać w przypadku zastosowania w miejsce chlorku acetylu, chlorku benzoilu. Niestety, podobnie jak poprzednio, produkty reakcji ubocznych miały mobilność chromatograficzną (R_f) bardzo zbliżony do pożądanego produktu, co uniemożliwiło mi chromatograficzne wydzielenie go w stanie czystym. Wobec tego zdecydowałem się przeprowadzić reakcję odpowiedniej pochodnej aldehydu salicylowego **117** z bromkiem fenylomagnezowym. Tak otrzymany, z bardzo dobrą wydajnością, alkohol **134** poddałem następnie reakcji utleniania za pomocą dwutlenku manganu, otrzymując z niemal ilościową wydajnością produkt **135** (Schemat 43).



Schemat 43. Otrzymywanie 1-benzoilo-3,5-di-*tert*-butylofenolu

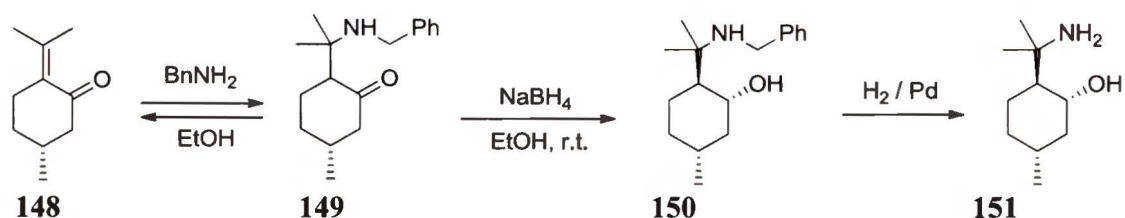
Drugi ze wspomnianych powyżej związków to N-tlenek **140**. Otrzymałem go analogicznie jak Dyker,⁸⁸ poddając kondensacji aldolowej keton metylo-*tert*-butylowy (**136**) (Schemat 44).



Schemat 44. Otrzymywanie N-tlenku 4,6-di-*tert*-butylopyridyno-2-karboaldehydu

Syntezę rozpocząłem od ozonolizy wiązania podwójnego β -pinenu, a otrzymany keton **145** przeprowadziłem w oksym **146**, który poddałem redukcji glinowodorkiem litu, otrzymując aminoalkohol **147**.

Z punktu widzenia aktywności i selektywności kompleksów odpowiednich zasad Schiffa, ciekawe wydawało się zbadanie wpływu odległości pomiędzy atomami tlenu i azotu w aminoalkoholu. Z tego powodu, w oparciu o metodę opracowaną przez Eliela,⁹⁰ zsyntezowałem 1,3-aminoalkohol **151**, dodatkowo usztywniony obecnością pierścienia sześciocząłowego (Schemat 47).



Schemat 47. Otrzymywanie 1,3-aminoalkoholu **151**

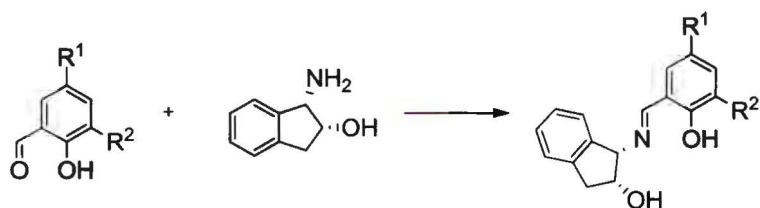
W tym celu, wychodząc z pulegonu (**148**), przeprowadziłem 1,4-addycję aminy do α,β -nienasyconego ketonu, a następnie otrzymany związek **149** poddałem redukcji borowodorkiem sodu. Na koniec usunąłem zabezpieczenie benzytowe z grupy aminowej, otrzymując 1,3-aminoalkohol **151**.

3.2.4. Synteza trójkleszczowych ligandów typu zasad Schiffa

Wszystkie tytułowe ligandy otrzymałem z odpowiednich pochodnych aldehydu salicylowego oraz 1,2- lub 1,3-aminoalkoholi, w wyniku prostej reakcji iminowania. Otrzymane przeze mnie ligandy zgrupowałem w cztery rodziny, w zależności od użytych w reakcji iminowania aminoalkoholi; zostaną one przedstawione na kolejnych czterech Schematach **48 - 51**.

Reakcje otrzymywania zasad Schiffa biegły zazwyczaj z wydajnościami przekraczającymi 90%. Jednak w niektórych badanych przeze mnie przypadkach napotykałem na trudności związane z procesami oczyszczania produktów, co odbijało się negatywnie na wydajności. Sprawy te były szczególnie istotne wtedy, kiedy generowanie kompleksów metali przejściowych następowało *in situ*, gdyż ta metoda nie pozwala na oczyszczanie gotowego kompleksu. W przypadku niemożności uzyskania zasady Schiffa w postaci czystej, nie prowadziłem dalszych prób otrzymywania kompleksu z zanieczyszczonego liganda, wymagających oczyszczania gotowego kompleksu na drodze krystalizacji. Ponadto, w przypadku kompleksów chromowych, występują skomplikowane

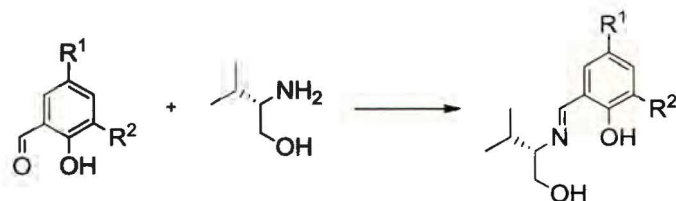
relacje pomiędzy różnymi formami tych katalizatorów (patrz str. 5-7) co w oczywisty sposób utrudnia najkorzystniejszy proces oczyszczania przez krystalizację.



	R ¹	R ²		R ¹	R ²
6	Me	Ad	152	Br	Ad
153	<i>t</i> -Bu	Ad	154	CF ₃	Ad
155	Me	TBDPS	156	Me	TIPS
157	<i>t</i> -Bu		158	<i>t</i> -Bu	
159	Me		160	Me	
161	Br	Br	162	<i>t</i> -Bu	Br
163	OMe	<i>t</i> -Bu	164	H	Ph
165	H	<i>t</i> -Bu	166	Me*	C(Ph) ₃

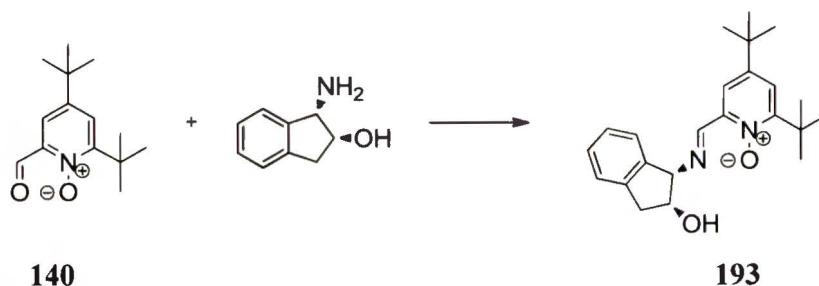
(* - podstawnik R₁ znajduje się w pozycji 6)

Schemat 48. Ligandy otrzymane w wyniku kondensacji pochodnych aldehydu salicylowego i (*1R,2S*)-1,2-*cis*-aminoindanolu



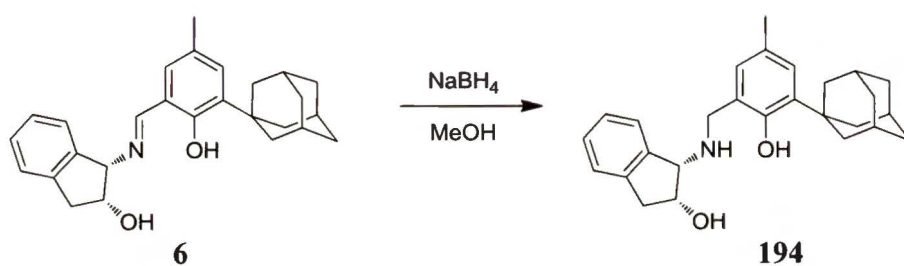
	R ¹	R ²		R ¹	R ²
167	Me	Ad	168	Br	Ad
169	<i>t</i> -Bu	Ad	170	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu
171	<i>t</i> -Bu		172	<i>t</i> -Bu	Br
173	<i>t</i> -Bu	I	174	Br	Br
175	Br	I	176	I	Br
177	I	I	178	I	H
179	Br	H	180	Cl	Br
181	NO ₂	Br	182	OMe	<i>t</i> -Bu
183	<i>t</i> -Bu		184 *	I	Br

Schemat 49. Ligandy otrzymane w wyniku kondensacji pochodnych aldehydu salicylowego z *L*-walinolem i *L*-*tert*-leucynolem*



Schemat 53. Próba otrzymania liganda na bazie N-tlenku **140**

W celach porównawczych, ligand **6** poddałem redukcji borowodorkiem sodu w metanolu (Schemat 54), otrzymując odpowiedni ligand aminowy **194**.

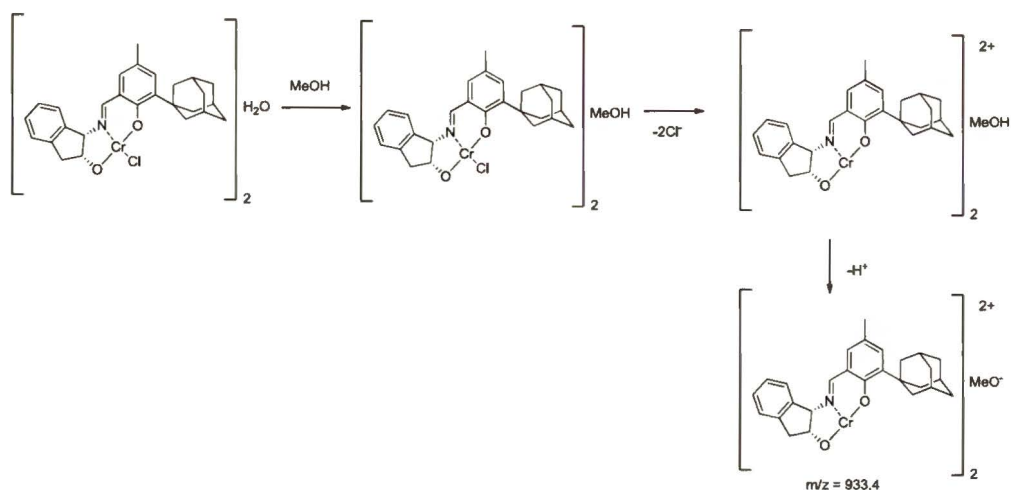


Schemat 54. Redukcja wiązania iminowego w ligandzie **6**

3.2.5. Synteza katalizatorów w oparciu o otrzymane zasady Schiffa

Trójkleszczowe ligandy typu zasad Schiffa, których otrzymywanie i strukturę przedstawiłem w poprzednim rozdziale, wykorzystałem następnie do uzyskania odpowiednich kompleksów, koncentrując się głównie na katalizatorach opartych o chrom(III). Do ich otrzymywania służą dwie metody opracowane przez Jacobsena. Pierwsza z nich, wykorzystująca chlorek chromu(II), prowadzi do mieszaniny z dominującą przewagą dimeru **III**.⁴¹ W drugiej metodzie wykorzystuje się niehygroskopijny kompleks chlorku chromu(III) z tetrahydrofuranem, co prowadzi, tak jak poprzednio, do otrzymania analogicznej mieszaniny również z przewagą **III**.³⁸ W przypadku drugiej metody, autor dodatkowo stosuje ługowanie otrzymanego produktu zimnym acetonem, w celu odmycia, innych niż **III**, form kompleksu. Z moich obserwacji wynika, że większy udział dimerycznego kompleksu **III** otrzymuje się stosując chlorek chromu(II) jako źródło metalu, a ługowanie może być z powodzeniem zastąpione przez rozpuszczenie mieszaniny poreakcyjnej w dużej ilości gorącego acetonu, w którym po dodaniu wody równowaga między formami przesunęta jest bardzo korzystnie w stronę **III**. Po usunięciu rozpuszczalnika, uzyskiwałem katalizatory z doskonałymi wydajnościami (95%), a więc wyższymi niż ma to miejsce w oryginalnej procedurze Jacobsena.

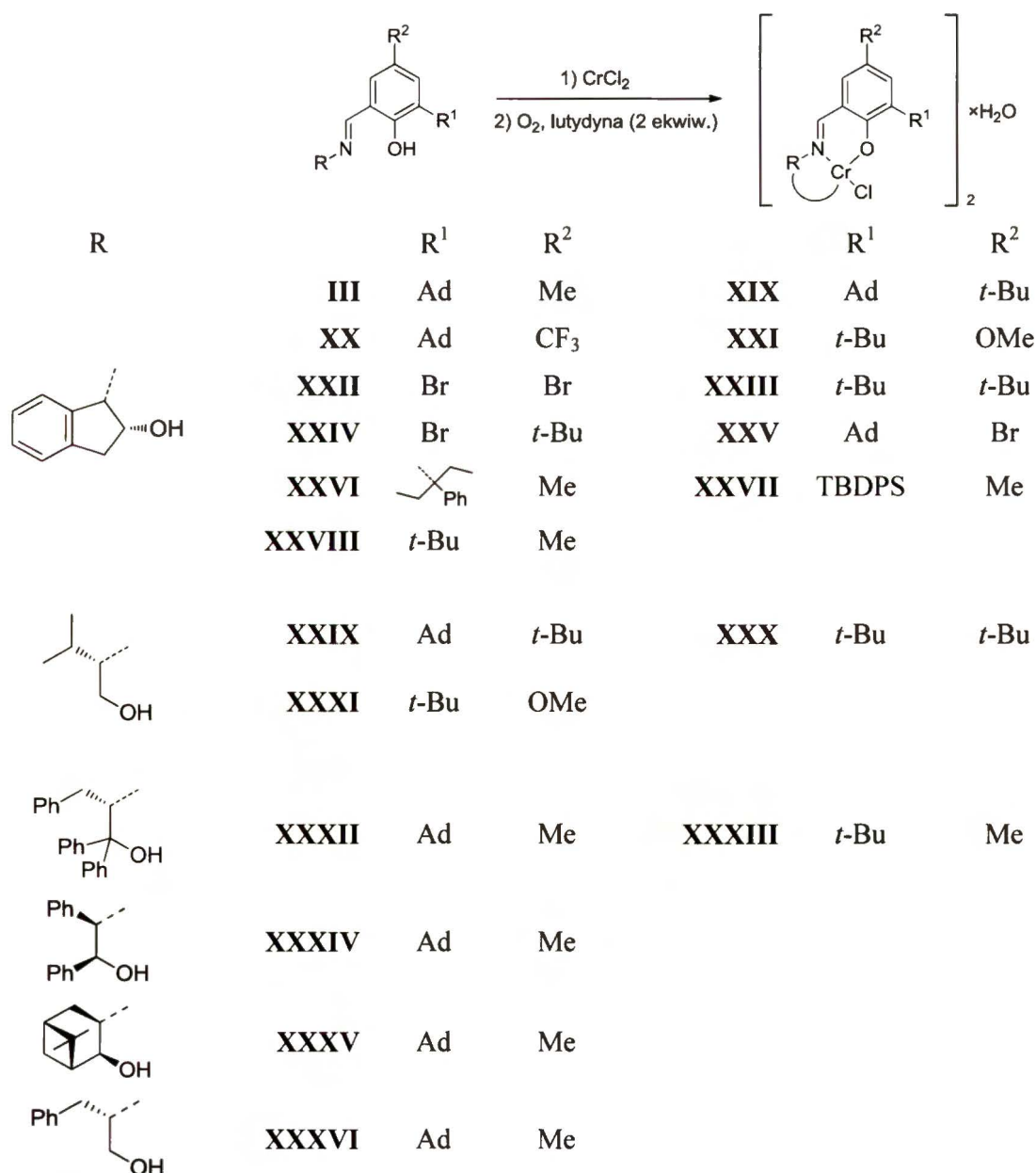
Do potwierdzenia struktury otrzymywanych kompleksów potrzebowalem szybkiej i łatwej metody analitycznej. Przypomnę, że Jacobsen używał w tym celu z powodzeniem analizy MS^{31,38} (FAB+NBA), a w celu uwiarygodnienia tak otrzymanych danych – RAS. Rozróżnienie formy monomerycznej od dimerycznej, w przypadku kompleksów chromowych z przeciwjonem chlorkowym, nie było z oczywistych powodów możliwe techniką NMR, natomiast widma IR formy III i V wykazywały mało diagnostyczne, nieznaczne różnice w szerokości pasma drgań rozciągających O-H powyżej 3100 cm⁻¹. Również spektroskopia UV-Vis nie była w tym przypadku diagnostyczna, z uwagi na nakładanie się pasm absorpcji w całym zakresie. Dlatego postanowiłem wykorzystać metodę spektrometrii mas, która została bardzo rozwinięta od czasu pierwszych badań Jacobsena w tej dziedzinie. Spośród metod jonizacji - FD, APPI, ESI tylko użycie tej ostatniej pozwalało zaobserwować wystarczająco intensywny sygnał pochodzący od badanego kompleksu. Zmierzona wartość m/z dla głównego piku III, w przypadku stosowania wspomnianej techniki jonizacji, wynosi 933,4. Zaproponowana przeze mnie interpretacja jego powstawania zakłada, w pierwszym etapie, wymianę mostkującej cząsteczki wody na cząsteczkę alkoholu metylowego, w którym rozpuszczana jest próbka do analizy, a następnie odszczepienie dwóch anionów chlorkowych i protonu (M+MeOH-2Cl⁻-H⁺)⁺ co skutkuje powstaniem piku m/z = 933,4 (Schemat 55). Zostało to potwierdzone analizą ESI MS wysokiej rozdzielczości. Dodatkowo, zmiana rozpuszczalnika z metanolu na etanol powoduje wzrost m/z o oczekiwaną wartość.



Schemat 55. Zaproponowana droga fragmentacji kompleksu podczas jonizacji z wykorzystaniem ESI MS

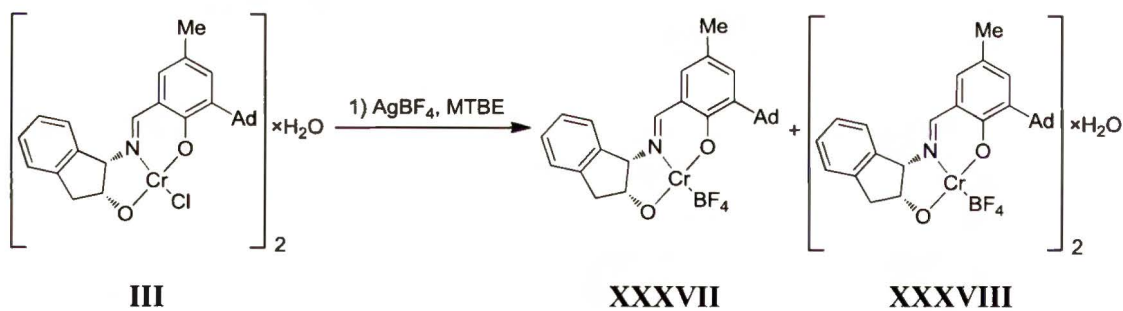
W przypadku widma ESI MS kompleksu **V**, stosunek m/z obserwowanego jonu wynosi 483,2 i wynika z odszczepienia anionu chlorkowego i solwatacji przez jedną cząsteczkę rozpuszczalnika: $(M+MeOH-Cl)^+ = 483,2$.

Mając w rękę efektywną metodę otrzymywania kompleksów chromowych, jak i niezbędne narzędzie analityczne do ich identyfikacji, otrzymałem szereg dimerycznych kompleksów chromowych z przeciwjonem chlorkowym (**Schemat 56**). Pewien wyjątek od procedury stanowiła synteza kompleksów **XXII**, **XXV** i **XXVII**. Otóż, w tych przypadkach używałem nie wolnej zasady Schiffa, tak jak poprzednio, lecz jej soli disodowej.



Schemat 56. Otrzymywanie dimerycznych kompleksów chromowych z wybranych ligandów na bazie różnych 1,2-aminoalkoholi

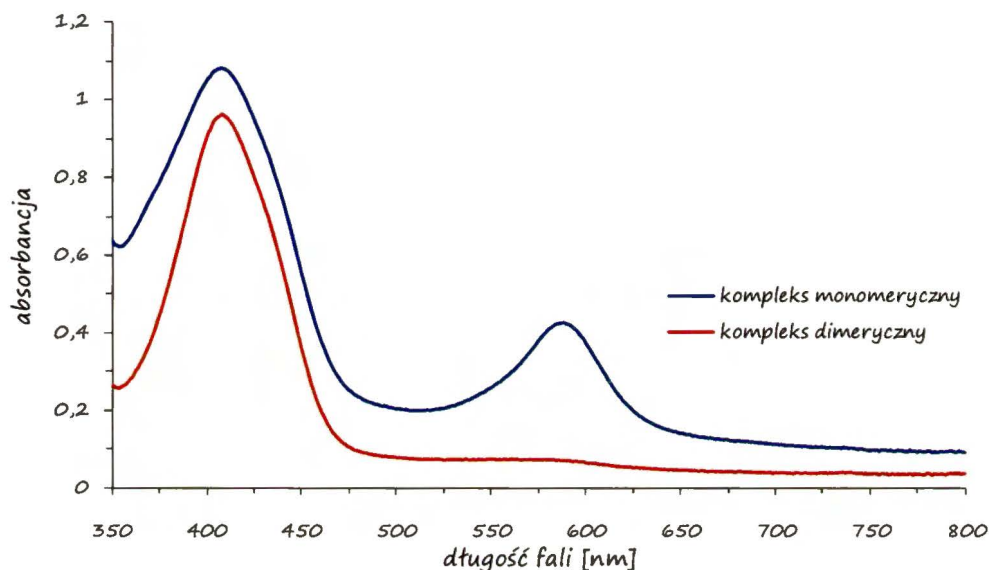
Wszystkie opisane powyżej kompleksy posiadają przeciwjon chlorkowy. Znany jest z literatury fakt zmiany aktywności i selektywności katalizatora w wyniku wymiany przeciwjonu. W wybranych kompleksach z grupy uprzednio otrzymanych (**III**, **XIX-XXXVI**) dokonałem wymiany przeciwjonu chlorkowego na słabiej koordynujące jony: tetrafluoroboranowy oraz heksafluoroantymonianowy, w celu zwiększenia aktywności katalizatorów. Wymiana przeciwjonu chlorkowego na heksafluoroantymonianowy była znana i stosowana przez Jacobsena.³¹ Otrzymany przez autora kompleks **IIIa**, mimo większej aktywności charakteryzował się małą trwałością, i nawet przechowywanie w ekzykatorze powodowało, że po około dwóch tygodniach jego aktywność była niższa. Tej negatywnej cechy pozbawiony był otrzymany przeze mnie kompleks **XXXVIII**, powstały wskutek wymiany przeciwjonu chlorkowego w kompleksie **III** na słabiej koordynujący tetrafluoroboranowy. Posłużyła mi do tego procedura dla wymiany przeciwjonu chlorkowego na heksafluoroantymonianowy, opisana przez Jacobsena.³¹ Jednak okazało się, że nawet stosując czysty dimer kompleksu **III**, otrzymywałem mieszaninę form monomerycznej **XXXVII** i dimerycznej **XXXVIII**, a ich udział silnie zależał od skali prowadzonej reakcji i wraz z jej wzrostem przeważał udział formy monomerycznej, co jest zapewne spowodowane higroskopijnym charakterem tetrafluoroboranu srebra używanego do reakcji wymiany, wiążącego wodę występującą w strukturze dimerycznych kompleksów **III** i **XXXVIII** (Schemat 57).



Schemat 57. Wymiana przeciwjonu w kompleksie **III** z chlorkowego na tetrafluoroboranowy

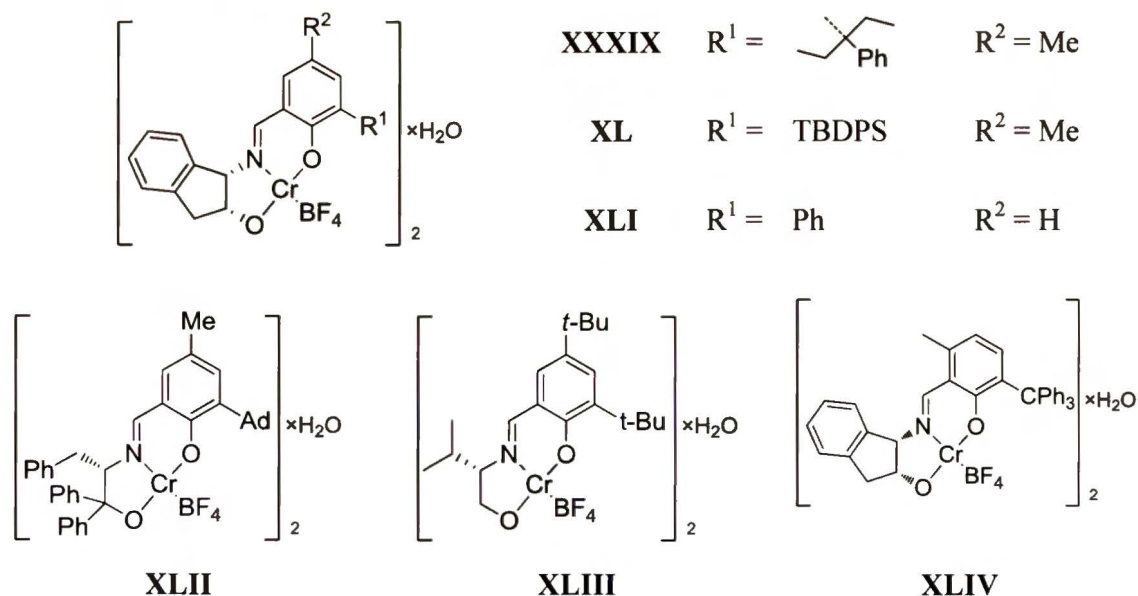
Wobec stwierdzenia powyższych faktów, postanowiłem otrzymaną mieszaninę kompleksów rozpuścić w dichlorometanie i poddać działaniu wody przez trzy dni. Ta modyfikacja procedury pozwalała uzyskać dimer, zawierający tylko niewielkie ilości formy monomerycznej **XXXVII**. Dodatkowo, w przypadku kompleksów **XXXVII** i **XXXVIII** obserwowałem istotne różnice w rozpuszczalności obydwu form w MTBE, co pozwoliło mi względnie łatwo oddzielić je od siebie, otrzymując obydwie formy w postaci czystej. Otwierało to prostą drogę do zbadania czystości otrzymanych produktów. Drogę tę

zrealizowałem badając widma UV-Vis formy monomerycznej, w których występuje pasmo absorpcji w zakresie 500-650 cm^{-1} , podczas gdy nie występuje ono w widmach formy dimerycznej. Na tej podstawie można jednoznacznie stwierdzić, że stosując zmodyfikowaną przez mnie procedurę można otrzymać kompleks dimeryczny o zadowalającej czystości (**Rysunek 14**).



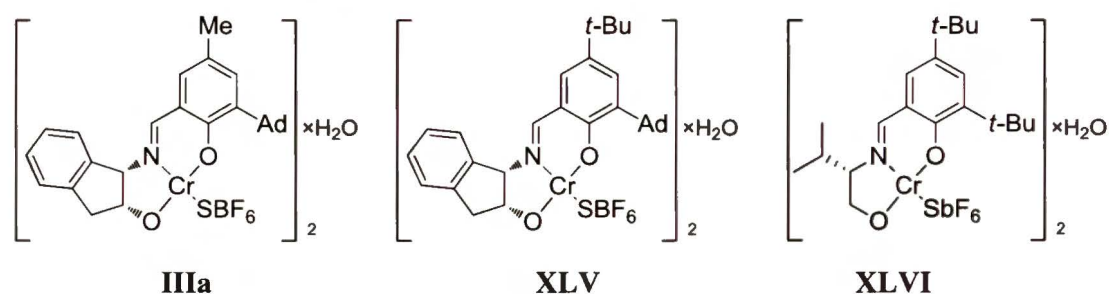
Rysunek 14. Porównanie widm UV-Vis kompleksów monomerycznego XXXVII i dimerycznego XXXVIII

Wykorzystując opisaną wcześniej procedurę, dokonałem wymiany przeciwjonu w wybranych kompleksach chlorkowych, otrzymując kompleksy tetrafluoroboranowe XXXIX- XLIV (**Rysunek 15**).



Rysunek 15. Kompleksy chromowe, otrzymane na drodze wymiany przeciwjonu z chlorkowego na tetrafluoroboranowy

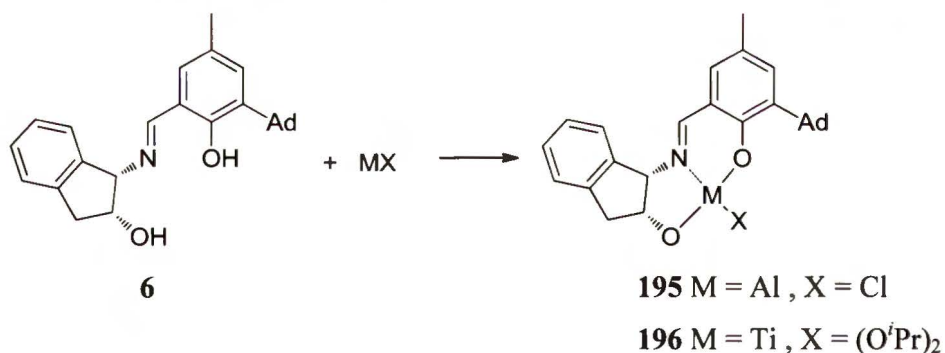
Otrzymałem także kilka kompleksów z przeciwjonem heksafluoroantymonianowym (**Rysunek 16**).



Rysunek 16. Otrzymane kompleksy chromowe z przeciwjonem heksafluoroantymonianowym

Kolejna grupa stosowanych przeze mnie kompleksów zawierała oksowanad jako jednostkę centralną. Podobnie jak Bolm,⁹ generowałem je *in situ*, gdyż próby ich wydzielenia kończyły się niepowodzeniem. Głównym tego powodem były trudności w krystalizacji tych związków, jak i fakt, iż ulegają one szybkiemu rozkładowi podczas chromatografii.

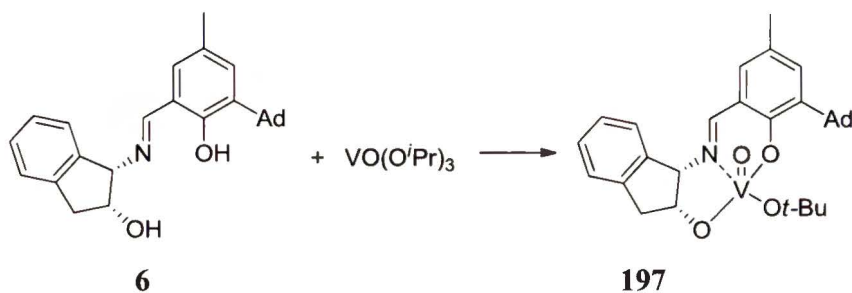
Sporadycznie stosowałem także kompleksy glinu i tytanu. Generowałem je *in situ*, odpowiednio z liganda **6** i chlorku dietyloglinu lub tetraizopropoksytytanu (**Schemat 58**).



Schemat 58. Otrzymywanie kompleksu glinowego i tytanowego

W przypadku kompleksu glinowego **195**, wykorzystując technikę ESI MS, wykazałem obecność dimeru, co jest w zgodzie z obserwowanym przez Fenga,⁵² dla tego typu kompleksów, silnym efektem nieliniowym, charakterystycznym dla struktur typu (ML)₂.

Otrzymałem również kompleks wanadu(V), wychodząc z tris(izopropoksy)oksowanadu(V) i liganda **6**, wymieniając jednocześnie ligand alkoksylowy na *tert*-butoksylowy (**Schemat 59**). Wykorzystując metodę ESI MS potwierdziłem, że kompleks **197** występuje w postaci monomerycznej.

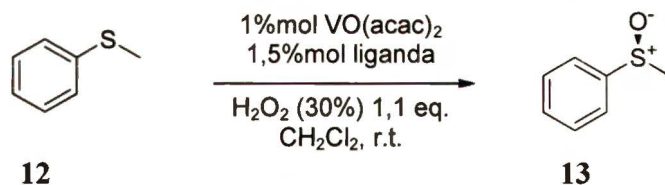


Schemat 59. Otrzymywanie kompleksu wanadylowego (V)

3.3. Badania enancjoselektywności wybranych reakcji katalizowanych trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa

3.3.1. Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków

Na podstawie analizy stanu wiedzy na temat reakcji utleniania sulfidów, który przedstawiłem w rozdziale 2.3.1, doszedłem do wniosku, że jest ona dość dobrze poznana. Istnieje jednak jej ważny aspekt dotyczący indukcji asymetrycznej, który moim zdaniem nie jest wystarczająco dobrze zbadany. Wyniki badań nad enancjoselektywnością tej reakcji dowodzą, że w modelowej reakcji utleniania tioanizolu (**12**) (Schemat 60) efektywnie działa zaledwie wąska grupa kompleksów, których chiralność pochodzi od *tert*-leucynolu (**7**). W moich badaniach również postanowiłem wykorzystać tę modelową reakcję, używając kompleksy ligandów opartych o znacznie tańsze aminoalkohole.



Schemat 60. Modelowa reakcja utleniania tioanizolu (**12**)

Stosując warunki uznane przez Bolma⁹ jako optymalne obserwowałem, w przypadku niektórych katalizatorów, silny efekt egzotermiczny reakcji. Nie udało się go wyeliminować poprzez wolne dodawanie perhydrolu, dlatego postanowiłem prowadzić reakcję przez pierwszą godzinę w temperaturze 0°C, co pozwoliło we wszystkich przypadkach całkowicie wyeliminować problem.

Studia nad powyższą reakcją modelową rozpocząłem od zbadania wpływu metalu na jej wydajność i enancjoselektywność (Tabela 29). Najlepsze wyniki uzyskałem stosując katalizator oparty o ligand **6** i wanad. W przypadku użycia żelaza oraz miedzi, obserwowałem spadek zarówno wydajności jak i enancjoselektywności, w większym

stopniu dla miedzi. Z tych powodów, w dalszych badaniach nad utlenianiem sulfidów postanowiłem używać katalizatory oparte o wanad.

Tabela 29. Wyniki uzyskane w reakcji utleniania tioanizolu z wykorzystaniem kompleksów liganda **6** z różnymi metalami

L.p.	Katalizator		Produkt 13	
	Ligand	Metal	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	6	V=O	64	39
2	6	Fe	18	10
3	6	Cu	10	0

Następnie zbadałem wpływ aminoalkoholu, obecnego w strukturze liganda kompleksu oksowanadylowego, na wydajność i enancjoselektywność modelowej reakcji (**Tabela 30**).

Tabela 30. Wyniki uzyskane w reakcji utleniania tioanizolu (**12**) z wykorzystaniem kompleksów opartych o różne aminoalkohole

L.p.	Katalizator		Produkt 13	
	Ligand	Metal	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	186	V=O	86	0
2	187	V=O	85	37
3	188	V=O	82	14
4	189	V=O	97	4
5	6	V=O	64	39
6	194	V=O	95	25
7	167	V=O	66	45

Stosując wanadylowy kompleks liganda **186**, opartego o 2-amino-1,1,3-trifenylopopan-1-ol (**143**), otrzymywałem produkt **13** z bardzo dobrą wydajnością, jednak w postaci racemicznej (**Tabela 30**, wiersz 1). Dla kompleksu liganda **187** wydajność reakcji była podobna, a uzyskany nadmiar enancjomeryczny osiągał wartość 37% e.e. (wiersz 2). Użycie katalizatora, powstałego z liganda **188**, dało zarówno nieco niższą wydajność, jak i enancjoselektywność (wiersz 3). Bardzo wysoką wydajność zaobserwowałem natomiast w reakcji z użyciem katalizatora opartego o ligand **189**, jednak jej enancjoselektywność była bardzo niska - bliska racematu (wiersz 4). Wyższą enancjoselektywność obserwowałem w przypadku katalizatora opartego o ligand **6**,

niestety towarzyszyło temu znaczne obniżenie wydajności (wiersz 5). Sprawdziłem również możliwość stosowania w miejsce liganda iminowego **6** produktu jego redukcji – liganda aminowego **194**. Taka zmiana strukturalna pociągnęła za sobą istotny wzrost wydajności modelowej reakcji, jednak uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny produktu był znacznie niższy (wiersz 6), co doprowadziło mnie do decyzji aby nie badać dalej katalizatorów opartych o aminy. Podobną wydajność reakcji, jak w przypadku liganda **6**, obserwowałem dla opartego o L-walinol liganda **167**, jednak uzyskiwana enancjoselektywność była jedną z wyższych (wiersz 7). Z uwagi na najlepszą enancjoselektywność uzyskiwaną dla kompleksów ligandów opartych o 1,2-*cis*-aminoindanol i walinol (wiersze 5 i 7), wybrałem je jako ligandy modelowe do dalszych badań.

Uwzględniając powyższe wnioski postanowiłem zająć się wpływem na przebieg modelowej reakcji utleniania tioanizolu (**12**), modyfikacji katalizatorów, opartych o 1,2-*cis*-aminoindanol, w jednostce salicylidenowej, a wyniki przedstawiłem w **Tabeli 31**.

Tabela 31. Wpływ modyfikacji elektronowych i sterycznych w pozycjach 3 i 5 jednostki salicylidenowej ligandów opartych o 1,2-*cis*-aminoindanol



L.p.	Katalizator				Produkt 13	
	Ligand	Podstawnik w jednostce salicylidenowej w pozycji		Metal	Wydajność [%]	e.e. [%]
		3	5			
1	6	Ad	Me	V=O	64	39
2	156	TIPS	Me	V=O	82	40
3	152	Ad	Br	V=O	82	69
4	161	Br	Br	V=O	64	57

Wykorzystując odpowiednie kompleksy oksowanadu i ligandów opartych o 1,2-*cis*-aminoindanol obserwowałem bardzo małe zmiany enancjoselektywności w przypadku dużych objętościowo podstawników w pozycji 3 jednostki salicylidenowej, choć jednoczesny wzrost wydajności może sugerować, że występuje pewna korelacja z wpływem elektronowym podstawników (**Tabela 31**, wiersz 1 vs 2). Zastąpienie grupy metylowej w pozycji 5, atomem bromu (wiersz 3) powodowało istotny wzrost tak wydajności, jak i selektywności, podczas gdy wprowadzenie drugiego atomu bromu w miejsce grupy adamantylowej, skutkowało spadkiem, zarówno wydajności, jak i nadmiaru

enancjomerycznego produktu (wiersz 3 vs 4). Te przykłady pokazują, że istotne znaczenie mają obydwa wpływy – steryczny i elektronowy.

Kolejna grupa ligandów, których kompleksy metali badałem w omawianej reakcji, oparta była o L-walinol. I tutaj, podobnie jak wcześniej, najlepsze rezultaty uzyskiwałem dla kompleksów wanadylowych, obserwując analogiczny spadek wydajności i enancjoselektywności dla kompleksów żelaza i miedzi. Wyniki badań nad wpływem modyfikacji ligandów w jednostce salicylidenowej na badaną reakcję modelową przedstawiłem w **Tabeli 32**.

Tabela 32. Wpływ modyfikacji elektronowych i sterycznych w pozycjach 3 i 5 jednostki salicylidenowej ligandów opartych o L-walinol

L.p.	Katalizator				Produkt 13	
	Ligand	Podstawnik w jednostce salicylidenowej w pozycji		Metal	Wydajność [%]	e.e. [%]
		3	5			
1	167	Ad	Me	V=O	66	45
2	168	Ad	Br	V=O	96	61
3	170	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	V=O	85	47
4	171		<i>t</i> -Bu	V=O	80	53
5	173	I	<i>t</i> -Bu	V=O	91	69
6	174	Br	Br	V=O	73	68
7	175	I	Br	V=O	88	65
8	176	Br	I	V=O	84	72
9	177	I	I	V=O	78	61
10	178	H	I	V=O	77	55
11	179	H	Br	V=O	86	55
12	180	Br	Cl	V=O	73	41
13	181	Br	NO ₂	V=O	83	16
14	182	<i>t</i> -Bu	OMe	V=O	75	48
15	183		<i>t</i> -Bu	V=O	80	53

* - ligand oparty o szkielet L-*tert*-leucynolu

W przypadku kompleksów ligandów tej grupy obserwowałem istotny wzrost, zarówno wydajności jak i enancjoselektywności, w przypadku wprowadzenia w miejsce grupy metylowej atomu bromu (**Tabela 32**, wiersz 1 vs 2). Wpływ steryczny grupy adamantylowej w tym przypadku nie jest duży, gdyż zastąpienie jej atomem wodoru

powodowało niewielki spadek tak wydajności, jak i enancjoselektywności (wiersz 2 vs 11). Znacznie większy wpływ wywiera natomiast zastąpienie grupy adamantylowej atomem bromu, co powoduje widoczny spadek wydajności, przy jednoczesnym wzroście selektywności (wiersz 2 vs 6). Warto również zwrócić uwagę na dwa przykłady ligandów zawierających w pozycji 3 atom bromu. Pierwszy z nich, związek **180**, zawiera w pozycji 5 atom chloru, co powoduje, że selektywność katalizatora jest znacznie niższa niż w przypadku związku **174**, gdy w pozycji 5 znajduje się atom bromu (wiersz 12 vs 6). Wprowadzenie w pozycję 5 grupy nitrowej, w towarzystwie bromu w pozycji 3, powoduje jeszcze bardziej dramatyczny spadek selektywności, podczas gdy wydajność zmienia się w niewielkim stopniu (wiersz 6 vs 13). Zdecydowanie przeciwny wpływ wywiera wprowadzenie zamiast drugiego atomu bromu (w pozycji 5) znacznie większego atomu jodu, co powoduje zarówno wzrost selektywności, jak i wydajności (wiersz 6 vs 8). Zamiana miejscami atomów bromu i jodu wywołuje z kolei niewielki spadek nadmiaru enancjomerycznego i nieznaczny wzrost wydajności (wiersz 8 vs 7). Zastąpienie atomu bromu w pozycji 3 drugim atomem jodu, powoduje spadek zarówno wydajności, jak i selektywności (wiersze 7 i 8 vs 9). Jednak, podobnie jak w przypadku bromu, zastąpienie drugiego atomu jodu w pozycji 3 atomem wodoru skutkuje niewielkim spadkiem selektywności, natomiast wydajność w tym przypadku pozostaje na niezmiennym poziomie (wiersz 9 vs 10). Bardzo korzystnie wpływa natomiast zastąpienie atomu jodu w pozycji 5, grupą *tert*-butylową, co skutkuje widocznym wzrostem selektywności i wydajności (wiersz 9 vs 5). Obecność atomu jodu w pozycji 3 powoduje wzrost selektywności, w porównaniu z uzyskiwaną dla ligandów o dużych podstawnikach alkilowych, w przypadku których selektywność katalizatora zmienia się tylko nieznacznie, wraz ze wzrostem objętości podstawnika (wiersz 5 vs 3, 4 i 15). W przypadku, gdy grupa *tert*-butylowa w pozycji 5 liganda **170** została zastąpiona grupą metoksyłową, obserwowalem tylko niewielki spadek wydajności, przy braku wpływu na enancjoselektywność (wiersz 3 vs 14).

Z przedstawionych wyżej danych eksperymentalnych wynika, że wpływ modyfikacji w jednostce salicylicznej jest połączeniem wpływu charakteru elektronowego podstawników w pozycjach 3 i 5 jak i, w nieco mniejszym stopniu, objętości podstawnika w pozycji 3.

Z uwagi na fakt, iż otrzymane przeze mnie wyniki są nawet w najlepszym przypadku niższe od otrzymywanych dla kompleksów metali z ligandami opartymi o *tert*-

leucynol, postanowiłem zbadać jak wymiana fragmentu walinolowego na fragment *tert*-leucynolowy w ligandzie **176** wpłynie na przebieg reakcji modelowej. Ku mojemu zaskoczeniu, dla liganda **184**, produktu tej wymiany, otrzymany nadmiar enancjomeryczny był tylko nieznacznie wyższy (75% e.e.) niż dla związku **176** (72% e.e.), podczas gdy różnica dla odpowiednich ligandów zawierających w jednostce salicylidenowej dwa atomy jodu wynosiła aż 30% (91% e.e dla liganda **41** vs 61% dla liganda **177**).

Warto tutaj również zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku ligandów **152** i **161**, opartych o 1,2-aminoindanol (**Tabela 31**, wiersz 3 i 4) zamiana atomu bromu w pozycji 3 jednostki salicylidenowej na ugrupowanie adamantylowe powoduje widoczny wzrost enancjoselektywności, natomiast analogiczna zamiana w przypadku ligandów **168** i **174**, opartych o L-walinol (**Tabela 32**, wiersz 2 i 6), wywołuje spadek enancjoselektywności. Te wyniki pokazują, jak silnie powiązane są zmiany w jednostce salicylidenowej z rodzajem obecnego w strukturze liganda aminoalkoholu.

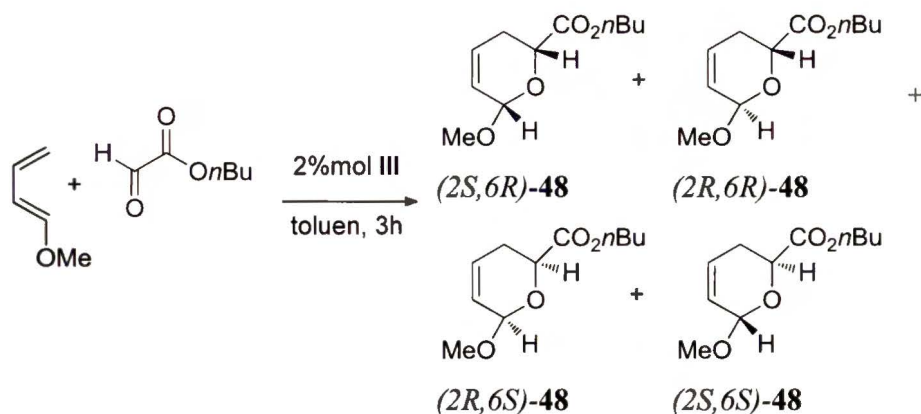
Na koniec chciałbym wspomnieć, że jest jeszcze jedno miejsce, w którym omawiane ligandy mogą być modyfikowane, a mianowicie ugrupowanie iminowe. Istnieje możliwość zastąpienia protonu iminowego innym podstawnikiem. Postanowiłem wprowadzić w miejsce atomu wodoru (ligand **170**, **Tabela 32**) podstawnik fenyłowy, otrzymując ligand **192**. Niestety, w modelowej reakcji z użyciem katalizatora na bazie liganda **192** uzyskałem, w porównaniu z katalizatorem opartym o ligand **170**, nieznacznie wyższą wydajność (90%) jednak otrzymany produkt był racematem.

3.3.2. *Reakcja hetero-Dielsa-Aldera z udziałem glioksalanu n-butyłu*

3.3.2.1. *Reakcje glioksalanu n-butyłu z 1-metoksy-1,3-butadienem*

W zespole VIII IChO PAN badana była wcześniej reakcja [4+2] cykloaddycji 1-metoksy-1,3-butadienu do glioksalanu *n*-butyłu, katalizowana kompleksem Jacobsena **III** (**Schemat 61**).³⁶

Praca ta nie zawiera studiów nad wpływem struktury katalizatora na enancjoselektywność, postanowiłem więc sprawdzić, jak działa kilka otrzymanych przeze mnie dimerycznych katalizatorów chromowych na stereochemiczny przebieg tej reakcji (**Tabela 33**).



Schemat 61. Reakcja 1-metoksy-1,3-butadienu z glioksalanem *n*-butylu

Tabela 33. Wpływ struktury katalizatora na wyniki reakcji glioksalanu *n*-butylu z 1-metoksy-1,3-butadienem

Lp.	Katalizator	Wydajność [%]	<i>cis:trans</i>	e.e. <i>cis</i> [%]	e.e. <i>trans</i> [%]
1	III	90	82:18	75 (<i>2R,6S</i>)	43 (<i>2S,6S</i>)
2	V	69	76:24	73 (<i>2R,6S</i>)	34 (<i>2S,6S</i>)
3	XXIX	72	71:29	12 (<i>2R,6S</i>)	3 (<i>2S,6S</i>)
4	XXX	94	63:37	6 (<i>2R,6S</i>)	40 (<i>2R,6R</i>)
5	XXXVI	99	77:23	5 (<i>2S,6R</i>)	7 (<i>2R,6R</i>)

Porównałem dimeryczny katalizator **III** z jego formą monomeryczną **V**. Otrzymane różnice w wynikach dla formy monomerycznej **V** i dimerycznej **III** były niewielkie (Tabela 33, wiersze 1 i 2). W przypadku katalizatora monomerycznego obserwowałem niewielki spadek diastereoselektywności i enancjoselektywności oraz nieco gorszą wydajność badanej reakcji.

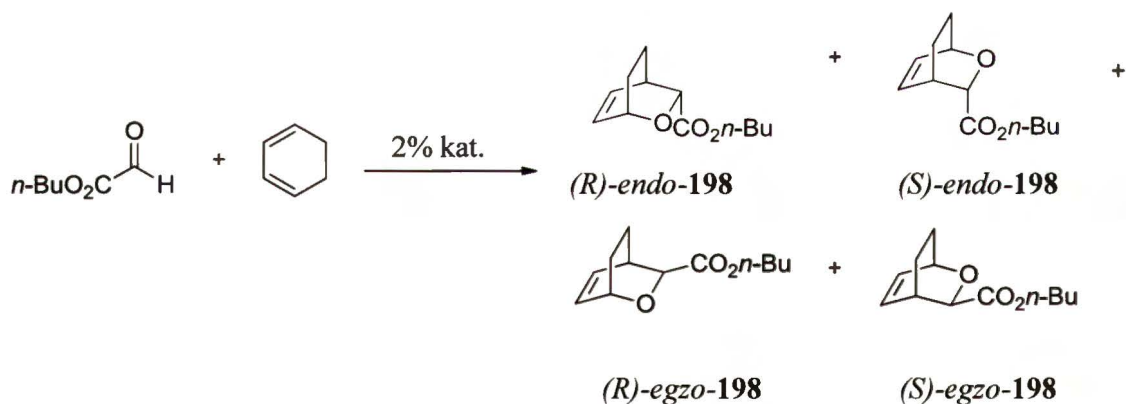
Arbitralnie wybrałem trzy inne katalizatory: **XXIX** i **XXX** - oparte o L-walinal oraz **XXXVI** - oparty o L-feniloalaninol. We wszystkich przypadkach obserwowałem dobre, bądź bardzo dobre wydajności, lecz bardzo niskie enancjoselektywności, a w przypadku kompleksów **XXX** oraz **XXXVI**, nieznaczne fluktuacje kierunku indukcji asymetrycznej. W przypadku kompleksów opartych o L-walinal, różniących się obecnością w pozycji 3 grupy *tert*-butylowej (**XXX**) zamiast adamantyłowej (**XXIX**), dla izomeru *cis* stwierdziłem spadek diastereoselektywności oraz enancjoselektywności wraz ze zmniejszeniem podstawnika w jednostce salicylidenowej, a dla produktu *trans* odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej (wiersz 4 vs 3). Stosując katalizator **XXXVI**, oparty o L-feniloalaninol, obserwowałem nieco lepszą diastereoselektwność niż w przypadku

katalizatora **XXIX**, opartego o L-walinol, jednak produkt charakteryzował się bardzo niskim nadmiarem enancjomerycznym (wiersz 5 vs 3).

Przeprowadzone badania pokazały, że najlepiej dla tej reakcji działają katalizatory chromowe w postaci dimerycznej, a kompleks Jacobsena **III**, oparty o *cis*-1,2-aminoindanol, jest najefektywniejszy spośród wąskiej grupy badanych przez mnie związków.

3.3.2.2. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z 1,3-cykloheksadienem

Jak pokazałem w rozdziale 2.3.2.1., chromowe kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa znalazły zastosowanie w dość wymagających reakcjach pomiędzy prostymi aldehydami a słabo aktywowanymi dienami. Dodatkowo pokazałem, że analogiczna reakcja pomiędzy glioksalanem *n*-butylu a 1-metoksy-1,3-butadienem, z udziałem wspomnianego układu katalitycznego, przebiega bardzo szybko. Wydawało się więc prawdopodobne, że analogiczna reakcja pomiędzy aktywnym dienofilem jakim jest glioksalan *n*-butylu a 1,3-cykloheksadienem powinna przebiegać z rozsądną wydajnością (**Schemat 62**), zwłaszcza, że z dobrymi wydajnościami biegnie ona przy zastosowaniu chromowych kompleksów salenowych typu **I**.



Schemat 62. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z 1,3-cykloheksadienem

W moich badaniach, stosując kompleks **III**, uzyskałem produkt **198** z wydajnością zaledwie 6% (**Tabela 34**, wiersz 1). Wynik ten był interesujący ze stereochemicznego punktu widzenia: jako dominujący diastereoizomer otrzymałem produkt *egzo* z nadmiarem enancjomerycznym 76% e.e., co skłoniło mnie do podjęcia prób w kierunku poprawy wydajności tej reakcji.

Tabela 34. Wpływ zmiennych eksperymentalnych na wyniki reakcji 1,3-cykloheksadienu z glioksalanem *n*-butylu, katalizowanej kompleksem **III**

Lp.	Rozpuszczalnik	Produkt 198			
		Wydajność [%]	<i>endo:egzo</i>	e.e. <i>egzo</i> [%]	e.e. <i>endo</i> [%]
1	toluen	6	25:75	76	60
2	nitrometan	1	70:30	26	0
3	DCM	1	71:29	15	0
4	Brak	6	29:71	78	78
5 ^a	toluen	1	75:25	6*	0
6 ^b	toluen	1	35:65	38*	24

^a reakcja prowadzona w obecności sit molekularnych 4Å; ^b reakcja prowadzona w obecności 5mol% katalizatora; * kierunek indukcji asymetrycznej przeciwny niż obserwowany w pozostałych przypadkach

Badania rozpocząłem od doboru optymalnego rozpuszczalnika. Jego zmiana z toluenu na nitrometan czy dichlorometan nie przyniosła wzrostu wydajności, ale miała wpływ, zarówno na diastereo- jak i enancjoselektywność (**Tabela 34**, wiersze 1, 2 i 3). Pewną poprawę enancjoselektywności, przy braku zmiany wydajności i niewielkiej zmianie diastereoselekcji, obserwuje się w przypadku wyeliminowania rozpuszczalnika ze środowiska reakcji (wiersz 4). Dalsze badania wpływu struktury katalizatora prowadziłem w toluenie, z uwagi na fakt, iż badania te miały na celu wybranie najefektywniejszego katalizatora do dalszych prób, które miały być prowadzone pod zwiększonym ciśnieniem; technika ta bezwzględnie wymaga stosowania takiego rozpuszczalnika, który pozwoli uniknąć zestalenia mieszaniny reakcyjnej i w konsekwencji kontroli dyfuzyjnej procesu.

Po wyborze toluenu jako rozpuszczalnika, porównałem dimeryczny katalizator **III** z monomerycznym **V**, otrzymując dla pierwszego zdecydowanie lepsze wyniki (**Tabela 35**, wiersz 1 vs 3). Wynik ten skłonił mnie do używania w dalszych badaniach wyłącznie kompleksów dimerycznych.

Tabela 35. Wpływ struktury katalizatora na uzyskiwane wyniki w reakcji glioksalanu *n*-butylu z 1,3-cykloheksadienem

Lp.	Katalizator	Produkt 198			
		Wydajność [%]	<i>endo:egzo</i>	e.e. <i>egzo</i> [%]	e.e. <i>endo</i> [%]
1	III	6	25:75	76	60
2	IIIa	35	31:69	27	5
3	V	1	39:61	18	-4
4	XIX	4	28:72	55	49
5	XX	1	40:60	7	5
6	XXVIII	2	36:64	34	25
7	XXIX	8	24:76	45	26
8	XXXIV	1	49:51	26	4
9	XXXVIII	28	29:71	17	4
10	XLV	31	27:73	30	7

Dość silny wpływ na stereochemię reakcji ma również rodzaj aminoalkoholu wchodzącego w skład liganda. Kompleks **XXXIV**, oparty o 2-amino-*cis*-1,2-difenyloetanol, prowadził do produktu z bardzo niskimi diastereo- i enancjoselektywnościami (**Tabela 35**, wiersz 8 vs 1). Lepsze efekty dawało użycie kompleksu **XXIX** z ligandem opartym o L-walinol, jednak mimo nieco wyższej diastereoselektywności, enancjoselektywność była niższa niż dla kompleksu **XIX**, opartego o *cis*-1,2-aminoindanol (wiersz 7 vs 4). Na podstawie wyżej omówionych wyników postanowiłem w dalszych badaniach stosować tylko chromowe kompleksy oparte o *cis*-1,2-aminoindanol. Zauważyłem, że zmiana podstawnika w pozycji 5 jednostki salicylidenowej z metylowego (**III**) na *tert*-butylowy (**XIX**) skutkuje zarówno spadkiem enancjoselektywności jak i diastereoselektywności (wiersz 1 vs 4). Podobny, aczkolwiek silniejszy, efekt obserwowałem w przypadku zmniejszenia objętości podstawnika w pozycji 3 jednostki salicylidenowej (wiersz 1 vs 6). Niepowodzeniem, niestety, zakończyła się próba zwiększenia aktywności dającego jak dotychczas najlepsze wyniki kompleksu **III**, poprzez zastąpienie grupy metylowej w pozycji 5 jednostki salicylidenowej, grupą trifluorometylową (wiersz 5 vs 1). Z tego powodu dalsze próby zwiększenia aktywności katalizatorów dotyczyły wymiany przeciwjonu chlorkowego na słabiej koordynujące – tetrafluoroboranowy **XXXVIII** czy heksafluoroantymonianowy **IIIa**. Wydajność, w

przypadku tych kompleksów, wzrosła odpowiednio do 28 i 35%, jednak zostało to okupione zmniejszeniem diastereoselektywności i bardzo silnym spadkiem enancjoselektywności (wiersz 9 vs 1 oraz 2 vs. 4).

Z uwagi na niepowodzenie prób zwiększenia aktywności badanych katalizatorów, przy zachowaniu rozsądnej selektywności badanej reakcji, zdecydowałem się na sprawdzenie wpływu wysokiego ciśnienia na badany układ (**Tabela 36**). W tym celu wybrałem katalizator **III**, pozwalający uzyskać najlepszą diastereo- i enancjoselektywność i przeprowadziłem reakcję pod ciśnieniem 10 kbar. Niestety, wydajność reakcji wzrosła w tych warunkach w niewielkim stopniu, a diastereo- i enancjoselektywność w badanych warunkach nieoczekiwanie mocno spadła.

Tabela 36. Wpływ ciśnienia na reakcję pomiędzy gliksalanem *n*-butylu a cykloheksadienem katalizowaną kompleksem **III**

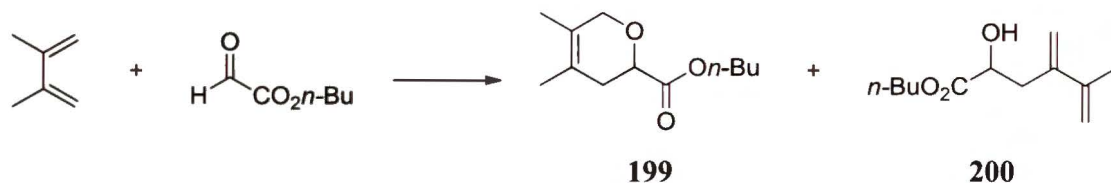
Lp.	Rozpuszczalnik	P [bar]	Produkt 198			
			Wydajność [%]	<i>egzo:endo</i>	e.e. <i>egzo</i> [%]	e.e. <i>endo</i> [%]
1	Toluen	1	6	75:25	76	60
2	Toluen	10 000	6	20:80	7	-1
3	CH ₂ Cl ₂	10 000	13	15:85	8	-1

Przedstawione wyżej wyniki nie zgadzają się z ogólnie znanymi dla reakcji Dielsa-Aldera zależnościami (ujemna objętość aktywacji tej reakcji powinna powodować przynajmniej wyraźny wzrost wydajności). Stąd można wnioskować, że wpływ wysokiego ciśnienia odnosi się głównie do dynamiki monomer-dimery. W wyniku tego może zostać przesunięta równowaga w kierunku monomeru, co powinno skutkować obniżeniem wydajności badanej reakcji.

3.3.2.3. Reakcje gliksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem

Z uwagi na negatywne wyniki katalitycznej reakcji gliksalanu *n*-butylu z 1,3-cykloheksadienem, w dalszych badaniach zdecydowałem się zastąpić go 2,3-dimetylo-1,3-butadienem. Oczekiwałem, że przy użyciu katalizatorów chromowych uda się uzyskać dobrą wydajność reakcji, zadowalający poziom indukcji asymetrycznej oraz chemoselektywność w kierunku produktu reakcji Dielsa-Aldera (**Schemat 63**). Z literatury⁹¹⁻⁹⁴ było wiadomo, że w przypadku 2,3-dimetylo-1,3-butadienu, [4+2] cykloadduktowi (np. **199**) towarzyszy produkt reakcji enowej **200**. Badania rozpocząłem

od wpływu rozpuszczalnika na przebieg reakcji, a uzyskane wyniki zamieściłem w Tabeli 37.



Schemat 63. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem

Tabela 37. Wyniki dla reakcji pomiędzy glioksalanem *n*-butylu i 2,3-dimetylo-1,3-butadienem

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Produkt			
			Wydajność 199+200 [%]	199:200	e.e. 199 [%]	e.e. 200 [%]
1	III 1%mol	Toluen	28	47:53	43	37
2	III 1%mol	Dichlorometan	50	43:57	48	23
3	III 1%mol	Chloroform	16	57:43	40	31
4	III 1%mol	Acetonitryl	7	53:47	32	-6
5	III 1%mol	Nitrometan	15	45:55	35	-5
6	III 1%mol	1,4-dioksan	1	-	-	-
7	III 1%mol	MTBE	31	49:51	55	38
8	III 5%mol	MTBE	47	54:46	49	71
9	III 1%mol	Brak	58	49:51	31	19
10	V 1%mol	MTBE	25	47:53	37	17
11	XXXVIII 1%mol	MTBE	67	42:58	11	-16
12	IIIa 1%mol	MTBE	85	32:68	-11	-25

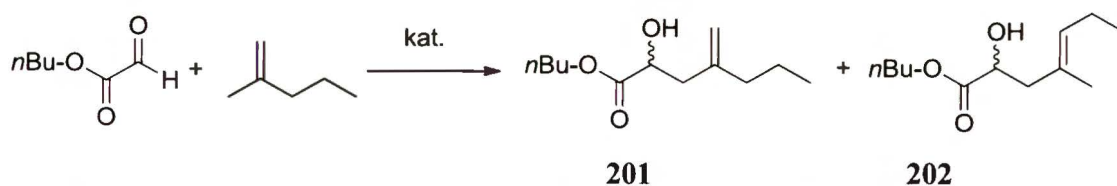
Rozpuszczalnik w niewielkim stopniu wpływał na chemoselektywność, która jest w całym zakresie bliska 1:1. Najlepszą wydajność uzyskiwałem prowadząc reakcję bez udziału rozpuszczalnika (Tabela 37, wiersz 9), a w dichlorometanie była ona tylko niewiele niższa (wiersz 2), podczas gdy prowadząc reakcję w 1,4-dioksanie produkty otrzymywałem ze śladową wydajnością (wiersz 6). Do dalszych badań jako rozpuszczalnik wybrałem MTBE, który pozwalał na uzyskanie najlepszej indukcji asymetrycznej dla produktów obydwu reakcji (wiersz 8). Zwiększenie ilości katalizatora do 5% powodowało

wzrost wydajności całkowitej oraz enancjoselektywności reakcji enowej, natomiast cykloaddukt otrzymywany był z enancjoselektywnością nieco niższą (wiersz 7 vs 8). W dalszej kolejności stwierdziłem, że użycie kompleksu monomerycznego w miejsce dimerycznego, powoduje spadek całkowitej wydajności, także enancjoselektywności obydwu reakcji (wiersz 7 vs 10). Próby podniesienia wydajności omawianej reakcji poprzez zastosowanie kompleksów ze słabiej koordynującymi przeciwjonami od anionu chlorkowego, przyniosły zamierzony skutek, jednak uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne produktów były dużo niższe i malały wraz ze zwiększeniem aktywności kompleksu, dążąc do odwrócenia kierunku indukcji asymetrycznej, obserwowanego dla kompleksu **IIIa** (por. wiersze 7, 11 i 12).

Z powyższych badań wyraźnie widać, że stosowane układy katalityczne na bazie chromu i trójkleszczowych zasad Schiffa są zbyt słabymi kwasami Lewisa, by uzyskać rozsądne wydajności w reakcji glioksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem. Jedyną metodą zwiększenia wydajności tych reakcji jest ich prowadzenie bez udziału rozpuszczalnika, bądź użycie bardziej aktywnych kompleksów, zawierających słabiej koordynujący przeciwjon. Jednak w tym ostatnim przypadku spadek selektywności jest bardzo duży. Badany układ katalityczny nie pozwala też na skuteczne kontrolowanie omawianego procesu, tak by możliwe było uzyskanie w znacznej przewadze produktu reakcji Dielsa-Aldera lub enowej. W tej sytuacji postanowiłem zbadać „czystą” reakcję enową, a mój wybór padł na reakcję glioksalanu *n*-butylu z prostymi olefinami.

3.3.3. *Reakcja enowa z udziałem glioksalanu n-butylu*

Doniesienia literaturowe omówione w rozdziale 2.3.3., odnoszące się do reakcji enowej z udziałem omawianych w niniejszej pracy układów katalitycznych, dotyczą prostych aldehydów i reaktywnych olefin, bądź wewnątrzcząsteczkowego wariantu tej reakcji. Postanowiłem więc rozszerzyć to pole badawcze na reakcję aktywnego aldehydu (glioksalan *n*-butylu) z nieaktywowanymi olefinami (**Schemat 64**, **Tabela 38**).



Schemat 64. Reakcja enowa pomiędzy glioksalanem *n*-butylu a 2-metylopentenem

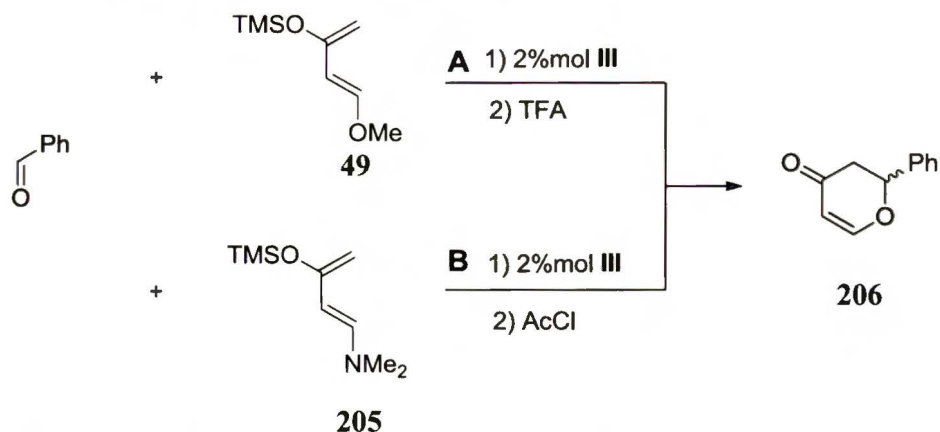
Tabela 38. Wyniki uzyskiwane w reakcji glioksalanu *n*-butylu z 2-metylopentenem

L.p.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Produkty		
			Wydajność [%] 201+202	201:202	e.e. 201 [%]
1	V	MTBE	32	55:45	95
2	III	MTBE	37	56:44	94
3	III	Brak	52	50:50	90
4	XIX	MTBE	36	57:43	94
5	XXIII	MTBE	35	52:48	75
6	XXVII	MTBE	34	54:46	85
7	XXIX	MTBE	34	64:36	92
8	XXXVI	MTBE	39	58:42	90
9	XXXVIII	MTBE	38	65:35	84

W poprzednim rozdziale stwierdziłem, że dla reakcji glioksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem, najkorzystniejszym rozpuszczalnikiem był MTBE. Wobec tego przyjąłem arbitralnie ten właśnie rozpuszczalnik dla wszystkich badanych przeze mnie reakcji enowych. Jako modelową wybrałem reakcję glioksalanu *n*-butylu z 2-metylopentenem i stwierdziłem, że uzyskane wyniki, przy zastosowaniu obydwu katalizatorów – monomerycznego V i dimerycznego III, są bardzo zbliżone (Tabela 38, wiersz 1 vs 2). Z uwagi na nieznacznie wyższą wydajność uzyskaną przy użyciu katalizatora III i niewielką różnicę enancjoselektywności, postanowiłem w dalszych badaniach używać wyłącznie kompleksów dimerycznych. W celu poprawienia wydajności zbadałem możliwość prowadzenia reakcji bez udziału rozpuszczalnika. Jednak, jak pokazał eksperyment, wzrost wydajności był okupiony wyraźnym spadkiem enancjoselektywności (wiersz 3 vs 2). Z tego powodu dalsze badania, mające określić wpływ struktury katalizatora na przebieg modelowej reakcji, prowadziłem z udziałem rozpuszczalnika. Zauważyłem, że kompleksy ligandów opartych o *cis*-1,2-aminoindanol (III, XIX) pozwalają otrzymać lepszą enancjoselektywność niż ich analogi oparte o L-fenyloalaninol (XXXVI) lub o L-walinol (XXIX) (wiersz 4 vs 7 i 2 vs 8). Badając wpływ wielkości podstawnika w pozycji 5 jednostki salicylidenowej, na przebieg reakcji modelowej zauważyłem, że zamiana grupy metylowej (III) na *tert*-butylową (XIX) nie powoduje istotnych różnic w uzyskiwanych wynikach (wiersz 2 vs 4). Wyraźny wpływ zarysowywał się natomiast dla podstawników w pozycji 3 jednostki salicylidenowej. Otóż

3.3.4. Reakcja cyklokondensacji Danishefsky'ego

Chromowe kompleksy trójkleszczowych zasad Schiffa znalazły szerokie zastosowanie w reakcjach Dielsa-Aldera pomiędzy aldehydami a mało reaktywnymi w tej reakcji dienami z jedną funkcją tlenową (np. 1-alkoksy- i 1-sililoksy-1,3-butadien). Wspomniany chromowy układ katalityczny dość dobrze spisuje się również w reakcji chiralnych aldehydów z dienem Danishefsky'ego, co szerzej przedstawiłem w rozdziale 2.3.2.1. Te prace były dla mnie inspiracją do zbadania możliwości prowadzenia kontrolowanej stereochemią katalizatora, reakcji cyklokondensacji pomiędzy optycznie czystymi N-zabezpieczonymi α -aminoaldehydami a dienem Danishefsky'ego. Niestety, niezależnie od tego czy stosowałem L-alaninal zabezpieczony grupą Boc czy Cbz, wyniki były negatywne, tzn. nie obserwowałem przebiegu reakcji w obecności katalizatora **III**. Można przypuszczać, że przyczyną była spora zawada przestrzenna generowana przez zabezpieczoną grupę aminową. Dlatego w dalszych studiach postanowiłem skoncentrować się na enancjoselektywności reakcji z udziałem prostych aldehydów i dienu Danishefsky'ego, katalizowanych kompleksami typu **III**. W literaturze brak jest publikacji, które szczegółowo omawiałyby takie reakcje. Są jedynie pojedyncze przykłady wykorzystania kompleksu **III** w enancjoselektywnym wariacie tej reakcji, badanej jako jeden z etapów syntezy docelowej.⁹⁵ Autorzy tych prac nawiązują do publikacji, w której Jacobsen³⁷ koncentruje się tylko i wyłącznie na diastereoselektywnej reakcji z udziałem chiralnych aldehydów, której stereochemia dodatkowo kontrolowana jest konfiguracją chiralnego katalizatora (podwójna asymetryczna indukcja). Przystępując do badań, sprawdziłem na wstępie możliwość zastosowania, obok dienu Danishefsky'ego **49**, dienu Rawala **205**, gdyż w przypadku reakcji obydwu dienów z aldehydem benzoesowym otrzymuje się ten sam produkt **206** (Schemat 66).



Schemat 66. Reakcja dienu Danishefsky'ego **49** i dienu Rawala **205** z benzaldehydem

W reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego **49** uzyskiwałem produkt z wysokim nadmiarem enancjomerycznym, podczas gdy użycie dienu Rawala **205**, mimo obniżenia temperatury reakcji, prowadziło wprawdzie z dobrą wydajnością, ale do racemicznego produktu. Rozszerzając badania na inne aldehydy z dienem Danishefsky'ego w obecności kompleksu **III** zauważyłem, że ogromne znaczenie dla uzyskania powtarzalności wyników ma czystość wyjściowych aldehydów. Śladowe ilości zanieczyszczeń w postaci kwasów karboksylowych, powstających w wyniku utleniania aldehydów, powodowały spadek wydajności cyklokondensacji, a przede wszystkim znaczne obniżenie jej enancjoselektywności. Rozwiązanie opisanego problemu nie nastęczyło dużych trudności, gdyż wystarczające okazało się oczyszczenie ciekłych aldehydów na drodze destylacji w atmosferze gazu obojętnego, czy jednokrotnej sublimacji krystalicznych substratów. Po uporaniu się z zarysowanymi wyżej trudnościami, zająłem się wpływem rozpuszczalnika na przebieg modelowej reakcji (**Schemat 66 A, Tabela 40**).

Tabela 40. Wpływ rozpuszczalnika na wyniki uzyskiwane w modelowej reakcji dienu Danishefsky'ego z benzaldehydem, katalizowanej kompleksem **III**

L.p.	Rozpuszczalnik	Produkt 206	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	aceton	55	75
2	dichlorometan	81	76
3	toluen	71	81
4	MTBE	65	82
5	octan etylu	70	84

Stosując w badanej reakcji aceton jako silnie koordynujący rozpuszczalnik, otrzymałem niskie – tak wydajność, jak i enancjoselektywność (**Tabela 40**, wiersz 1). Zastąpienie acetonu chlorkiem metylenu zaowocowało dużym wzrostem wydajności, jednak enancjoselektywność nie uległa widocznej poprawie (wiersz 2 vs 1); poprawę tę stwierdziłem natomiast, stosując w miejsce chlorku metylenu toluen, przy czym obserwowałem równocześnie spadek wydajności (wiersz 3 vs 2). Dalszy spadek wydajności powodowała zamiana toluenu na MTBE, podczas gdy enancjoselektywność reakcji pozostawała na tym samym poziomie; jej wzrost obserwowałem natomiast

używając w miejsce MTBE octanu etylu (wiersz 5 vs 4), który przy najlepszej enancjoselektywności dawał również rozsądną wydajność.

Ciekawe wyniki uzyskałem również zmieniając stężenie substratów w modelowej reakcji (**Schemat 66 A, Tabela 41**).

Tabela 41. Wpływ rozcieńczenia na wyniki uzyskiwane w reakcji dienu Danishefsky'ego z benzaldehydem, katalizowanej kompleksem **III**

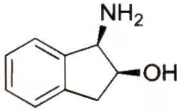
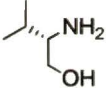
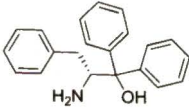
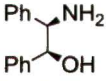
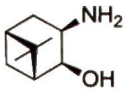
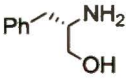
L.p.	Stężenie substratów [M]	Produkt 206	
		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	5	75	76
2	1	70	84
3	0,5	62	86

Najlepszą wydajność uzyskałem oczywiście używając mniejszej ilości rozpuszczalnika (**Tabela 41**, wiersz 1), jednak zależność enancjoselektywności od stężenia była odwrotna. Optimum pomiędzy selektywnością i wydajnością uzyskałem przy stężeniu benzaldehydu równym 1M (wiersz 2). Dalsze rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej zwiększało nieco enancjoselektywność przy wyraźnym spadku wydajności (wiersz 3).

Zauważyłem również, że obniżenie temperatury z 20°C do 0°C powoduje spodziewany spadek wydajności (z 70 do 45%), przy czym nieoczekiwanie obniżył się nadmiar enancjomeryczny uzyskiwanego produktu (z 84 do 79% e.e.).

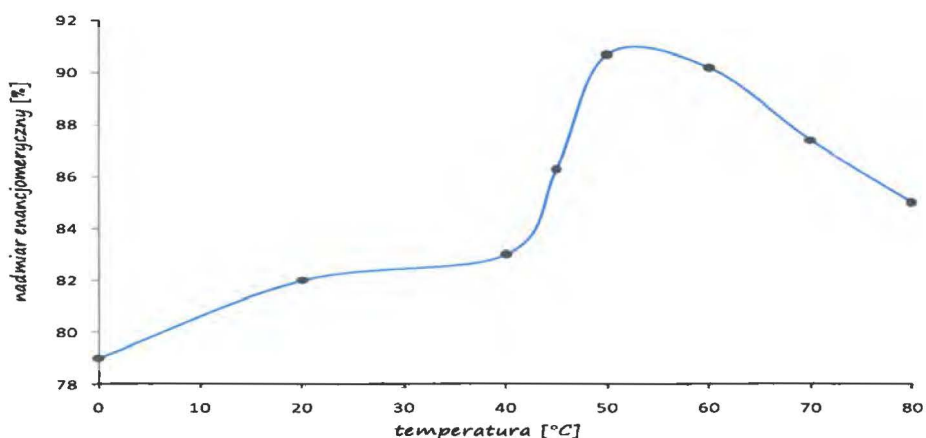
Następnie zająłem się zbadaniem wpływu struktury liganda na uzyskiwane wyniki modelowej reakcji (**Schemat 66 A, Tabela 42**). W pierwszej kolejności, spośród szeregu katalizatorów różniących się strukturą fragmentu aminoalkoholowego, wybrałem *cis*-1,2-aminoindanol, jako ten, który jak dotąd pozwalał uzyskać produkt z najlepszym nadmiarem enancjomerycznym (wiersz 1 vs 8-11 oraz 2 vs 7). Następnie sprawdziłem wpływ modyfikacji katalizatora **III** w pozycjach 3 i 5 jednostki salicylidenowej. Zamiana grupy metylowej w pozycji 5, na *tert*-butylową czy atom bromu, powoduje tylko nieznaczne zmiany w wydajności i enancjoselektywności modelowej reakcji (wiersz 1 vs 2 i 3). To pozwala sądzić, że wielkość oraz natura elektronowa podstawników w pozycji 5 nie mają większego wpływu na stereochemiczny przebieg reakcji.

Tabela 42. Wpływ struktury liganda kompleksu chromowego z przeciwjonem chlorkowym na wyniki uzyskiwane w reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego

L.p.		Katalizator		Aminoalkohol	Produkt 206	
		R ¹	R ²		Wydajność [%]	e.e. [%]
1	III	Ad	Me		70	85
2	XIX	Ad	<i>t</i> -Bu		68	83
3	XXV	Ad	Br		71	84
4	XXVI	3-fenylo-pent-3-yl	Me		60	58
5	XXVII	TBDPS	Me		60	62
6	XXVIII	<i>t</i> -Bu	Me		68	38
7	XXIX	Ad	<i>t</i> -bu		72	11
8	XXXII	Ad	Me		78	40
9	XXXIV	Ad	Me		71	6
10	XXXV	Ad	Me		65	3
11	XXXVI	Ad	Me		69	30

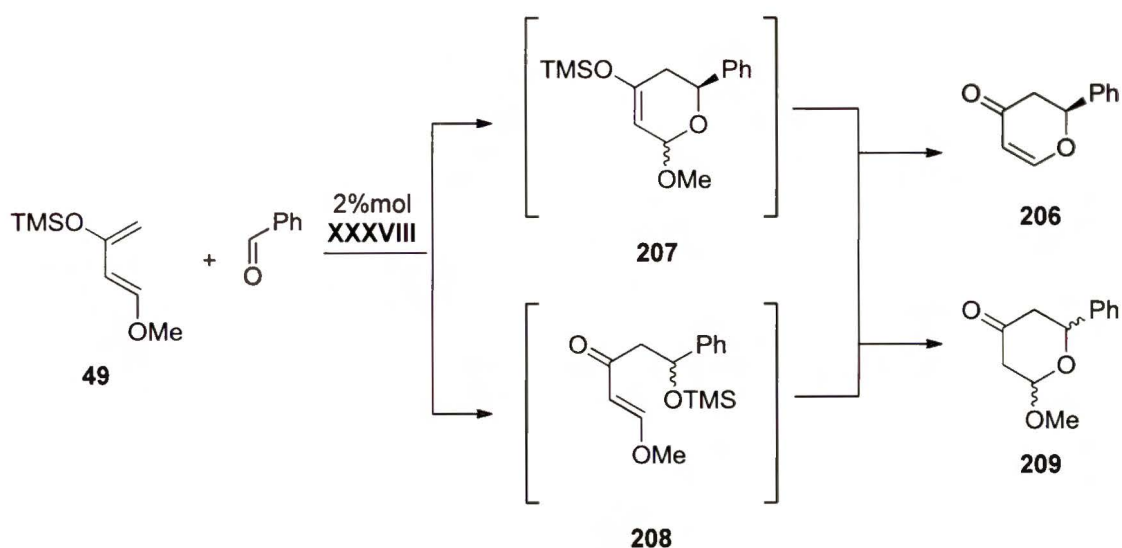
Natomiast znacznie większą rolę odgrywa podstawnik w pozycji 3. Tutaj wyraźnie widać, że wzrost jego objętości w szeregu *tert*-butyl < 3-fenylo-pent-3-yl < adamantyl, powoduje wzrost nadmiaru enancjomerycznego (kolejno wiersze 6, 4 i 1), natomiast wydajność jest porównywalna dla kompleksów zawierających podstawnik *tert*-butylowy i adamantylowy (wiersze 1 i 6), a w przypadku 3-fenylo-pent-3-ylowego nieco się obniża (wiersz 4 vs 1 i 6). Przykład kompleksu **XXVII**, zawierającego przy atomie węgla C-3 w jednostce salicylidenowej silnie rozbudowaną przestrzennie grupę TBDMS wskazuje, że dalszy wzrost objętości podstawnika wpływa już niekorzystnie na enancjoselektywność, powodując również spadek wydajności (wiersz 1 vs 5).

Na wydajność i enancjoselektywność omawianej reakcji wpływa również rodzaj przeciwjonu. W najefektywniejszym z dotychczas omówionych katalizatorów (III) postanowiłem wymienić przeciwjon z chlorkowego na tetrafluoroboranowy (XXXVIII). Taka modyfikacja spowodowała nieznaczny spadek nadmiaru enancjomerycznego modelowej reakcji (z 85 do 82% e.e.), przy jednoczesnym wzroście wydajności (z 70 na 82%). Zależność wydajności i enancjoselektywności od rozpuszczalnika i rozcieńczenia była dla kompleksu XXXVIII analogiczna jak dla wcześniej badanego kompleksu chlorkowego III. Różnica między nimi występowała jedynie przy zmianie temperatury, której obniżenie, podobnie jak poprzednio, powodowało spadek wydajności i nadmiaru enancjomerycznego. Jednak w tym przypadku temperatura 20°C nie okazała się być optymalną dla uzyskania najlepszej enancjoselektywności. Parametr ten przyjmował najwyższe wartości w temperaturze 50°C, a w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (80°C), w dalszym ciągu był wyższy od wartości uzyskanej w temperaturze pokojowej (Rysunek 17).



Rysunek 17. Zależność enancjoselektywności od temperatury dla modelowej reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego, katalizowanej kompleksem XXXVIII

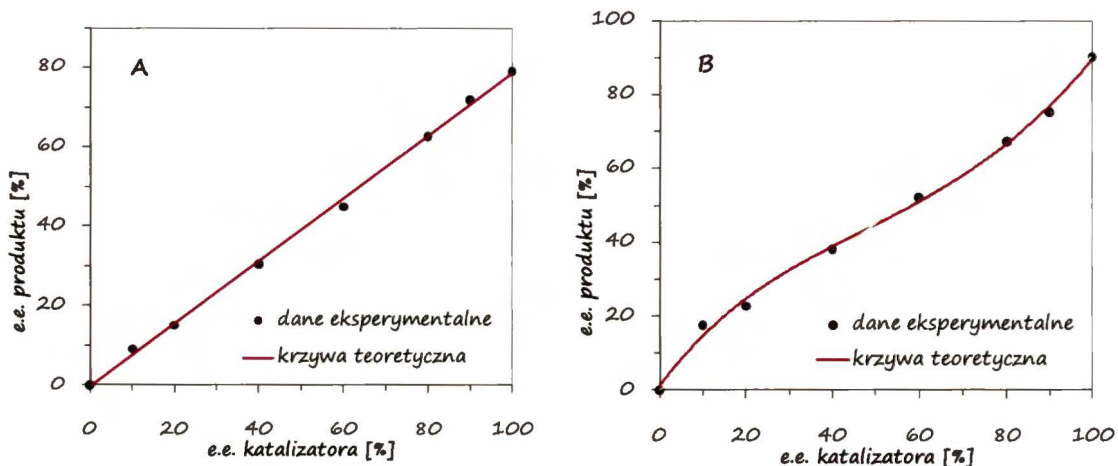
Uzyskanych wyników nie dało się wytłumaczyć w prosty sposób, dlatego postanowiłem podjąć próbę odpowiedzi na pytanie: według jakiego mechanizmu przebiega reakcja? Wiadomym jest, że zarówno na drodze reakcji hetero-Dielsa-Aldera, jak i reakcji aldolowej Mukayiamy z następczą cyklizacją w warunkach kwaśnych, otrzymuje się ten sam produkt 206 (Schemat 67).



Schemat 67. Przebieg reakcji pomiędzy dienem Danishefsky'ego a benzaldehydem na drodze reakcji HDA bądź aldolowej Mukajiamy

Wykonałem zatem eksperyment polegający na próbie wydzielenia pierwotnego produktu reakcji przed poddaniem go działaniu kwasu trifluorooctowego, w wyniku czego, zarówno gdy reakcję prowadziłem w temperaturze 0°C jak i 50°C, otrzymałem wyłącznie związek **209**. Z literatury wiadomo, że produkt ten powstaje w warunkach słabo kwaśnych, które nie są wystarczające do zajścia eliminacji metanolu ze związków pośrednich **207** i **208**. Warunki te są jednak wystarczające do usunięcia zabezpieczenia silylowego w związku **207**. W omawianym przypadku stwierdziłem odbezpieczenie silylowego eteru enolu w związku **207** już podczas chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Nie obserwowałem natomiast, na żadnym etapie badań, związku pośredniego **208** ani jakiegokolwiek produktu jego przekształcenia. Powyższe fakty wskazują, że reakcja najprawdopodobniej przebiega wyłącznie poprzez mechanizm hetero-Dielsa-Aldera.

Kluczowym dla zrozumienia działania katalizatora **XXXVIII** były badania nad wpływem jego czystości enancjomerycznej na enancjoselektywność modelowej reakcji prowadzonej w temperaturze 0°C, jak i w 50°C (**Rysunek 18**).



Rysunek 18. Zależność enancjoselektywności modelowej reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego od czystości enancjomerycznej katalizatora XXXVIII w stałej temperaturze A) 0°C; B) 50°C

W temperaturze 0°C omawiana zależność miała charakter liniowy (**Rysunek 18 A**) i była zgodna z oczekiwaniami wynikającymi ze zgromadzonej na ten temat wiedzy. Z kolei, w wyższej temperaturze (50°C) obserwowałem wyraźne odchylenie od efektu liniowego (**Rysunek 18 B**). Nieliniowy charakter tej zależności jest wysoce symetryczny i ma charakter dodatni dla niskich czystości enancjomerycznych (0-50% e.e.), natomiast dla wyższych (50-100% e.e.) zależność ma charakter ujemny. Literaturowe precedensy,^{96,97} wskazują, że takie przebiegi krzywych oznaczają iż zależności są charakterystyczne dla reakcji, w których w stanie przejściowym udział biorą cztery cząsteczki katalizatora, czy to w postaci jego tetrameru, czy w wyniku podwójnej aktywacji przez dwie cząsteczki jego dimeru.

W celu wyjaśnienia, czy w reakcji uczestniczy dimeryczna czy tetrameryczna forma katalizatora, zbadałem kinetykę omawianej reakcji w temperaturze 50°C. Dla reakcji dienu Danishefsky'ego z benzaldehydem równanie kinetyczne przyjmuje następującą postać:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k \times [kat]^n \times [A] \times [D]$$

Przy założeniu, że stężenia reagentów były takie same, a stężenie katalizatora w trakcie przebiegu reakcji nie uległo zmianie:

$$[A] = [D] \quad [kat] = const \quad k' = k \times [kat]$$

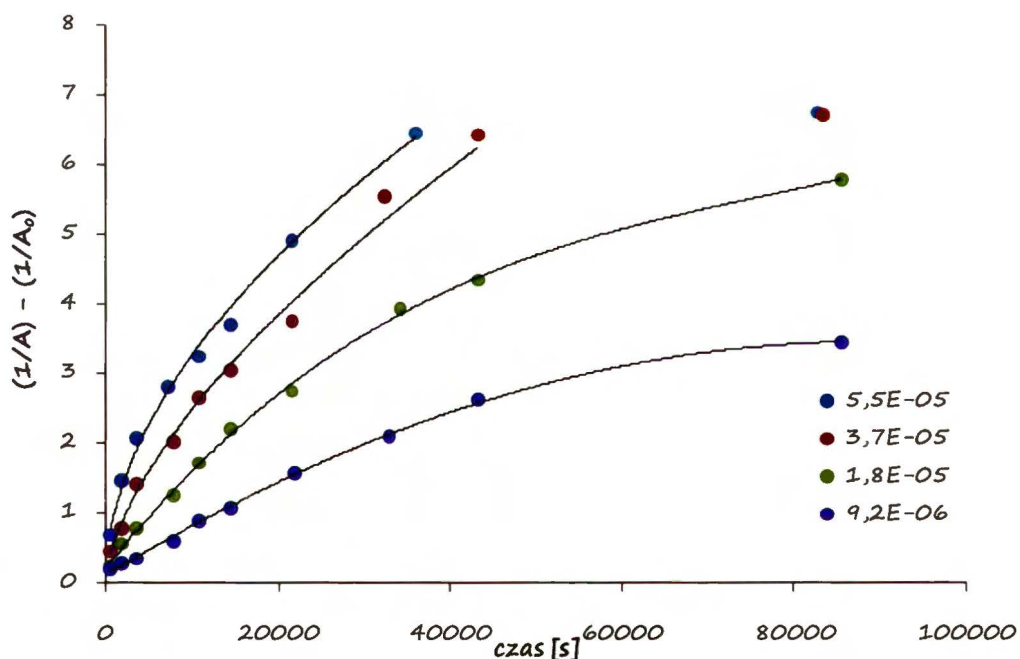
równanie kinetyczne można uprościć do postaci:

$$\frac{d[A]}{dt} = -k' \times [A]^2$$

co po scałkowaniu daje:

$$\frac{1}{A} - \frac{1}{A_0} = k' \times t$$

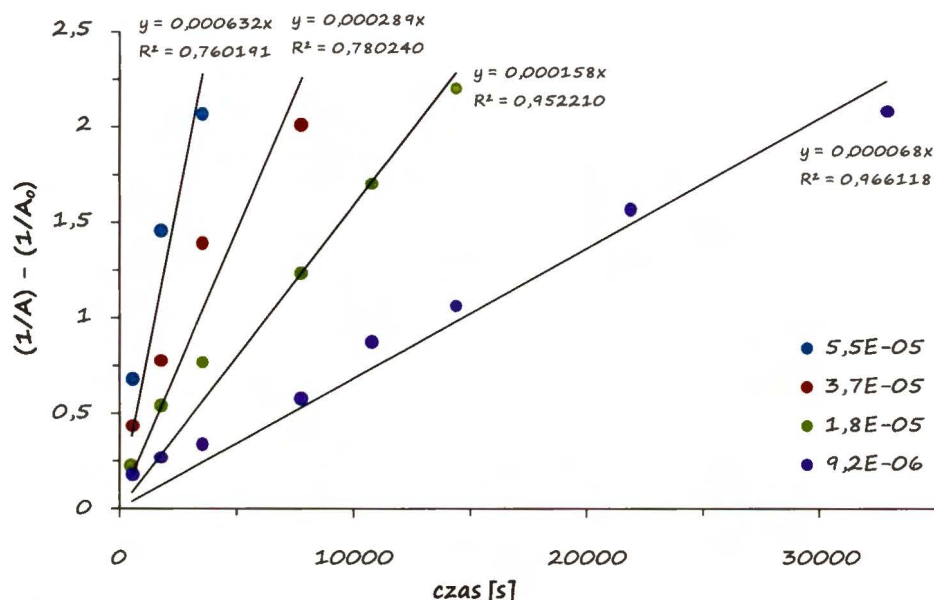
Sporządzenie wykresu zależności różnicy odwrotności stężeń benzaldehydu (chwilowego i początkowego) w funkcji czasu, powinno pokazać liniowe zależności, gdzie współczynnik kierunkowy otrzymanych prostych jest wartością k' dla danego stężenia katalizatora. Na **Rysunku 19** widać jednak, że zależność nie jest liniowa w całym badanym zakresie.



Rysunek 19. Wykres zależności różnicy odwrotności stężeń benzaldehydu - chwilowego i początkowego w funkcji czasu, dla różnych stężeń katalizatora

Jak widać z **Rysunku 19**, dla dwóch z najwyższych badanych stężeń, po 12 godzinach, reakcja została całkowicie zahamowana. Może to wyjaśnić obserwowane przeze mnie odstępstwa od liniowości poprzez założenie blokowania miejsc aktywnych katalizatora przez produkt, w miarę postępu reakcji, co potwierdza fakt, iż im większe stężenie katalizatora, tym wcześniej pojawiają się odstępstwa od liniowości. W przybliżeniu, liniową zależność obserwowałem dla wartości $(1/[A]) - (1/[A_0])$ w zakresie od

0 do 2,5 (Rysunek 20). Z tego wykresu wyznaczyłem współczynniki kierunkowe prostych, będące wartością k' .



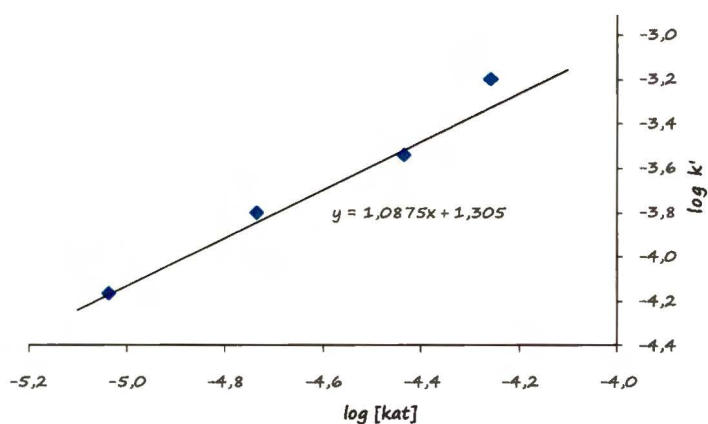
Rysunek 20. Wykres zależności różnicy odwrotności stężeń benzaldehydu (chwilowego i początkowego) w funkcji czasu, dla różnych stężeń katalizatora, w którym obserwuje się zakresy liniowej zależności

Wracając do wcześniej przyjętych założeń:

$$k' = k \times [\text{kat}]^n$$

po obustronnym zlogarytmowaniu powyższego wyrażenia, znając stężenie katalizatora i odpowiadającą mu wartość k' , można wyznaczyć wartość n będącą rzędem reakcji względem katalizatora:

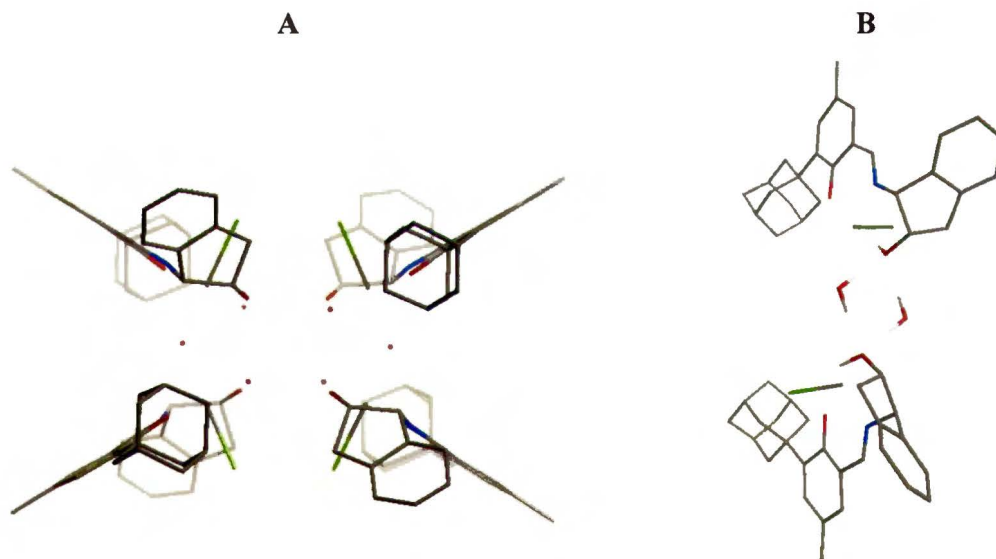
$$\log k' = \log k + n \log [\text{kat}]$$



Rysunek 21. Liniowa zależność $\log(k')=f(\log[\text{kat}])$

Rysunek 21 pokazuje, że rząd badanej przeze mnie reakcji wynosi 1, co oznacza, że katalizator uczestniczy w reakcji w postaci tetramerycznej.

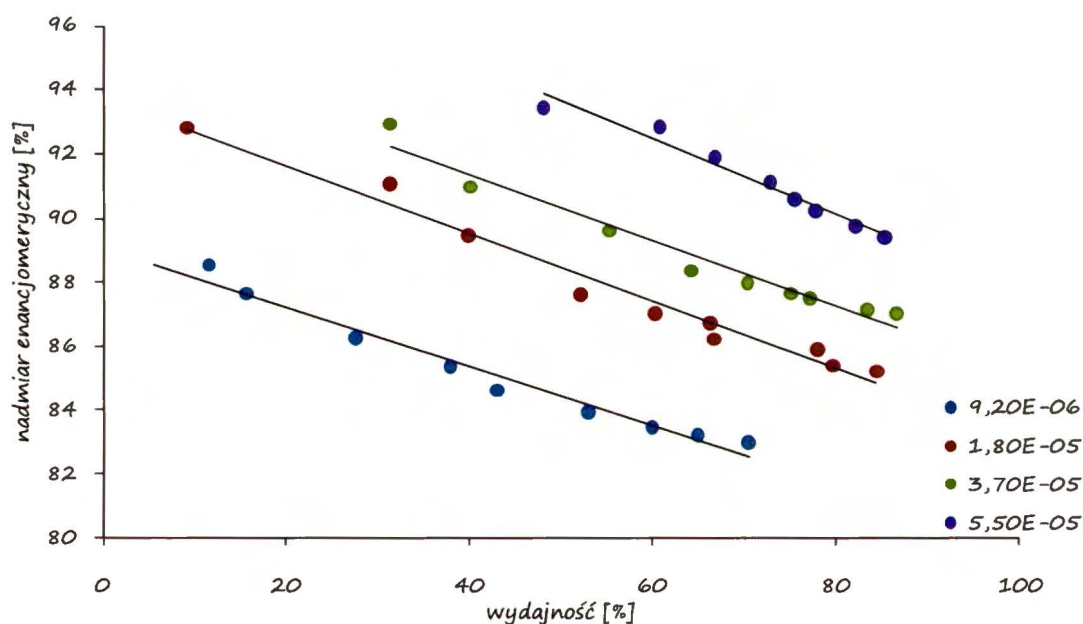
Nie udało się niestety wyhodować kryształu kompleksu **XXXVIII**, nadającego się do RAS. Prawdopodobną strukturę kompleksu można jedynie zaproponować na drodze analogii do struktury krystalograficznej kompleksu **III**, różniącego się tylko obecnością silniej koordynującego przeciwjonu chlorkowego. Jacobsen wyekstrahował z komórki elementarnej dimer, tłumacząc taką strukturą kompleksu jego zachowanie w reakcji, potwierdzone badaniami kinetycznymi. Jednak struktura krystaliczna wskazuje na istnienie w fazie stałej dwóch dimerów z mostkową cząsteczką wody (**Rysunek 22A**), które dodatkowo połączone są w tetramer ósmioma wiązaniami wodorowymi, poprzez cztery cząsteczki wody. W tworzenie wiązań wodorowych zaangażowane są tylko atomy tlenu z jednostek indenylowych, a rozmieszczenie atomów cząsteczek wody, zaangażowanych w wiązania wodorowe w obrębie sąsiadujących cząsteczek kompleksu, przedstawiłem na **Rysunku 22B**.



Rysunek 22. Rentgenowska analiza strukturalna kompleksu **III**; A) wzajemne położenie dwóch cząsteczek dimeru B) rozmieszczenie cząsteczek wody tworzących wiązania wodorowe pomiędzy dimerami (dla zwiększenia czytelności usunięto drugą cząsteczkę katalizatora tworzącą dimer)

Dodatkowo, podczas badania kinetyki reakcji zaobserwowałem, że nadmiar enancjomeryczny produktu zmienia się w czasie, w zależności od wartości najwyższej (na początku reakcji) i maleje wraz z postępem reakcji. Można by przypuszczać, że zmiany te są efektem zmiany położenia równowagi pomiędzy formami katalizatora w czasie trwania reakcji. Jednak nadmiar enancjomeryczny produktu, zmierzony po zakończeniu reakcji,

jest taki sam, niezależnie od czasu przez jaki kondycjonowano katalizator w roztworze. Również widmo UV-Vis roztworu katalizatora nie wykazywało zmian w trakcie ogrzewania w temperaturze 50°C przez 24h. Tak więc najrozsądniejszym wytłumaczeniem obserwowanej zależności indukcji asymetrycznej od postępu reakcji jest wzmiankowana wcześniej możliwość blokowania centrów aktywnych katalizatora przez cząsteczki produktu. Dla potwierdzenia tej tezy sporządziłem wykres pokazujący jak zmienia się nadmiar enancjomeryczny produktu w czasie trwania reakcji, dla różnych stężeń katalizatora (**Rysunek 23**).

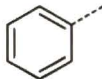
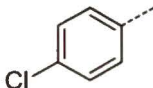
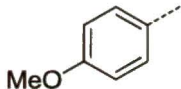

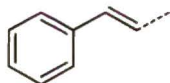



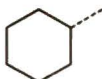



Rysunek 23. Zależność nadmiaru enancjomerycznego produktu od postępu modelowej reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego, prowadzonej przy różnych stężeniach katalizatora

W przybliżeniu liniowa relacja enancjoselektywność vs wydajność reakcji (o bardzo zbliżonym współczynniku kierunkowym otrzymanych prostych dla każdego z czterech badanych stężeń katalizatora) potwierdza tezę, że blokowanie katalizatora przez powstający w reakcji produkt jest głównym „winowajcą” spadku nadmiaru enancjomerycznego. Ta interpretacja wydaje się również tłumaczyć wzrost indukcji asymetrycznej wraz z podniesieniem temperatury do 50°C, jako wynik rozbicia wtórnego kompleksu katalizator-produkt. Skutkuje to przesunięciem równowagi w kierunku katalizatora, gotowego do mocniejszego oddziaływania z substratami reakcji.

Dysponując wcześniej przedstawionymi informacjami, w dalszej części pracy przystąpiłem do badania wpływu struktury aldehydu na wydajność i enancjoselektywność reakcji (**Tabela 43**).

Tabela 43. Wpływ struktury aldehydu na uzyskiwane wyniki reakcji różnych aldehydów z dienem Danishefsky'ego **49**, katalizowanej kompleksem **XXXVIII**

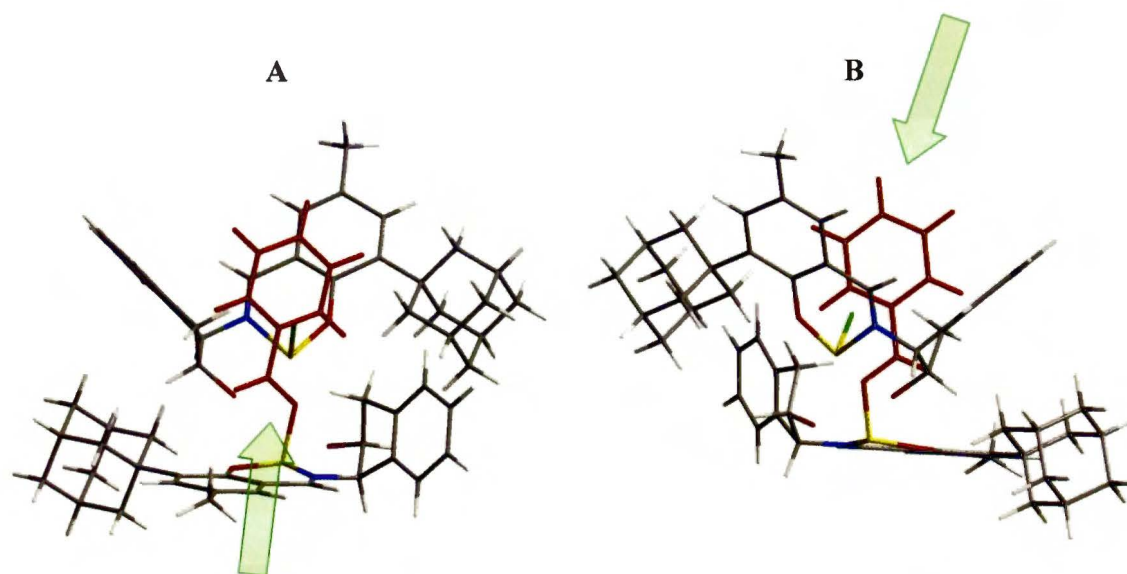
L.p.	R	20°C		50°C		Konfiguracja
		Wydajność [%]	e.e. [%]	Wydajność [%]	e.e. [%]	
1		82	82	91	90	S
2		95	80	99	85	S
3		63	86	81	85	S
4		54	82	78	83	S
5		66	88	85	90	S
6		67	88	95	94	S
7		98	76	96	75	S
8		99	95	99	96	R
9		73	95	90	97	S
10		72	93	91	96	S

W większości przypadków, gdy reakcję prowadziłem w temperaturze 50°C, uzyskiwałem wyższą enancjoselektywność (**Tabela 43**, wiersze 1, 2, 5, 6, 8-10). Wyjątkiem był 4-metoksybenzaldehyd, furfural oraz 2-oktynal, dla których enancjoselektywność była porównywalna w obydwu temperaturach (odpowiednio wiersze 3, 4 i 7). Aldehydy aromatyczne reagowały ze zbliżoną selektywnością za wyjątkiem benzaldehydu, z którym uzyskiwałem najlepszy wynik w tej grupie 90% (wiersz 1 vs 2 i 3). Natura elektronowa omawianych substratów wydaje się nie wywierać wpływu na

enantjoselektywność w wyższej temperaturze, podczas gdy w temperaturze pokojowej dla 4-podstawionych pochodnych benzaldehydu obserwowałem typową zależność pomiędzy reaktywnością i selektywnością (wiersze 1-3). Klasyczny wpływ natury elektronowej aldehydów aromatycznych ujawnia się, niezależnie od temperatury, w wydajności reakcji. Lepszą enantjoselektywność uzyskiwałem dla α,β -nienasyconych aldehydów, obserwując najwyższą wartość dla aldehydu krotonowego (wiersz 6 vs 5 i 7). Wyjątek w tej grupie stanowi 2-oktynal, który pozwala uzyskać produkt z bardzo dobrą wydajnością, jednak nadmiar enancjomeryczny jest najniższy spośród wszystkich badanych aldehydów (wiersz 6). Badany układ katalityczny okazał się natomiast szczególnie efektywny dla aldehydów alifatycznych, dla których uzyskiwałem, przy wydajnościach przekraczających 90%, produkty z nadmiarem enancjomerycznym przekraczającym 96% e.e. (wiersze 8-10).

Zaskoczeniem natomiast była reakcja z udziałem dienu Danishefsky'ego i glioksalanu *n*-butylu, gdyż mimo wydajności przekraczającej 90%, przy użyciu kompleksu **III** nie udało się uzyskać żadnego nadmiaru enancjomerycznego. Nie dziwi to zbytnio, gdyż reakcja jest prowadzona w temperaturze pokojowej, ponieważ równocześnie może przebiegać reakcja bez udziału katalizatora. Natomiast po obniżeniu temperatury reakcji do -40°C , w dalszym ciągu otrzymywałem produkt w postaci racemicznej, co wskazuje na brak selektywności katalizowanej reakcji z udziałem glioksalanu *n*-butylu i dienu Danishefsky'ego. Należy więc sądzić, że aktywacja glioksalanu *n*-butylu przez katalizator następuje z udziałem obydwu grup karbonylowych *co*, w porównaniu do prostych aldehydów, diametralnie zmienia stereochemiczny przebieg reakcji.

Kierunek indukcji asymetrycznej we wszystkich omawianych przypadkach jest taki sam, a konfiguracja absolutna *R*, produktu reakcji heksanal z dienem Danishefsky'ego, wynika ze zmiany pierwszeństwa podstawników w tym konkretnym przypadku. Model stereochemiczny, który tłumaczyłby uzyskane wyniki postanowiłem oprzeć o tetrameryczną strukturę kompleksu **III**, obserwowaną w ciele stałym. Wydaje się, że najbardziej prawdopodobna jest koordynacja związku karbonylowego do atomu chromu jednej z sąsiednich cząsteczek kompleksu, podczas, gdy druga z nich uniemożliwia atak dienu od swojej strony (**Rysunek 24**).



Rysunek 24. Sposób koordynacji benzaldehydu do tetramerycznego kompleksu XXXVIII (dla zwiększenia czytelności usunięto dwie pozostałe cząsteczki tetramery nie mające bezpośredniego wpływu na omawiany model stereochemiczny): **A)** kierunek ataku dienu prowadzący do produktu ze zgodnym z eksperymentem kierunkiem indukcji asymetrycznej; **B)** widok od strony przysłanianej przez drugą cząsteczkę katalizatora

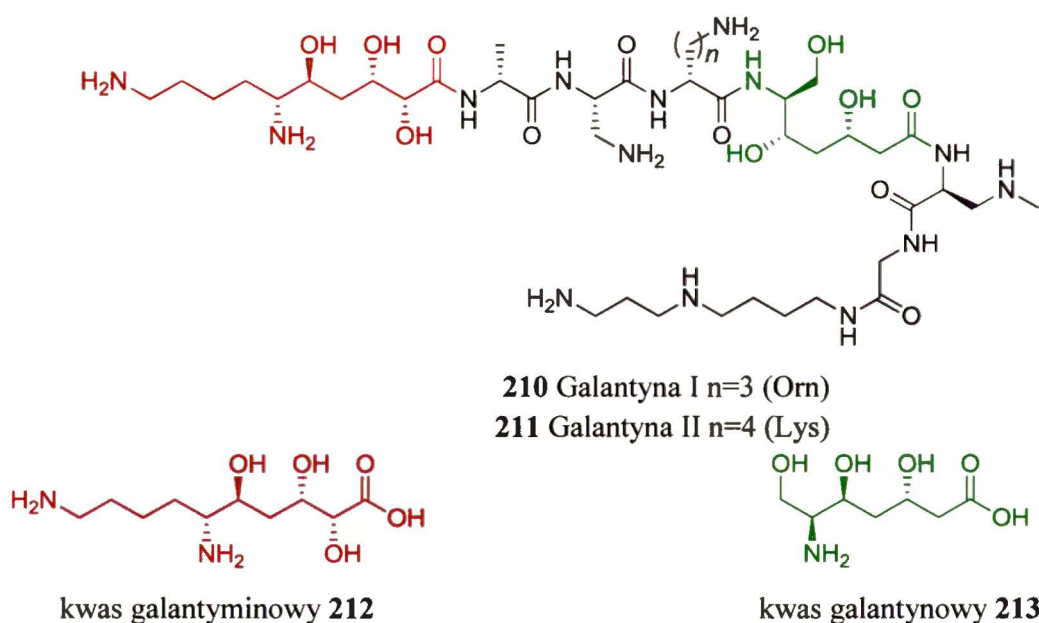
Biorąc pod uwagę fakt, że reakcja prostych aldehydów z dienem Danishefsky'ego nie biegnie bez udziału katalizatora, należy sądzić, że za uzyskiwany nadmiar enancjomeryczny jest odpowiedzialna różnica energetyczna pomiędzy dwoma kompleksami katalizatora z aldehydem, w których przysłaniania jest bądź strona *si* bądź *re* aldehydu. Mniej korzystnym ustawieniem benzaldehydu względem katalizatora jest takie, w którym proton formylowy znajduje się w pobliżu tlenu indenylowego; grupa fenylova napotyka wtedy na podstawnik adamantylovy sąsiedniej cząsteczki kompleksu generującej zawadę przestrzenną. Taki model tłumaczy wpływ wielkości podstawnika adamantylowego, jak również bardzo słabo zaakcentowaną rolę podstawnika w pozycji 5 jednostki salicylidenowej, który nie wpływa bezpośrednio na indukcję asymetryczną, a może jedynie nieco utrudniać atak dienu w przypadkach gdy zawada steryczna byłaby bardzo duża. Obserwowany natomiast spadek indukcji i wydajności, w sytuacji gdy w pozycji 3 znajdował się podstawnik znacznie większy od grupy adamantylowej, może być spowodowany dużą zawadą steryczną, która uniemożliwia istnienia kompleksu w postaci tetramerycznej. Niską enancjoselektywność dla oktynalu należy natomiast tłumaczyć liniową geometrią wiązania potrójnego, a więc mniejszą zawadą steryczną w otoczeniu

grupy adamantylowej, przez co różnica energetyczna między kompleksami katalizatora z aldehydem, w których przysłaniane są odpowiednio strony *si* bądź *re*, jest mniejsza.

Dysponując w miarę spójnym obrazem indukcji asymetrycznej powodowanej katalizatorami chromowymi typu II z chiralnymi ligandami, postanowiłem podjąć próbę ich zastosowania w syntezie docelowej wybranego produktu naturalnego. Mój wybór padł na kwas galantyminowy, jeden z dwóch kluczowych komponentów polipeptydowego antybiotyku – galantyny.

3.4. Synteza kwasu galantyminowego

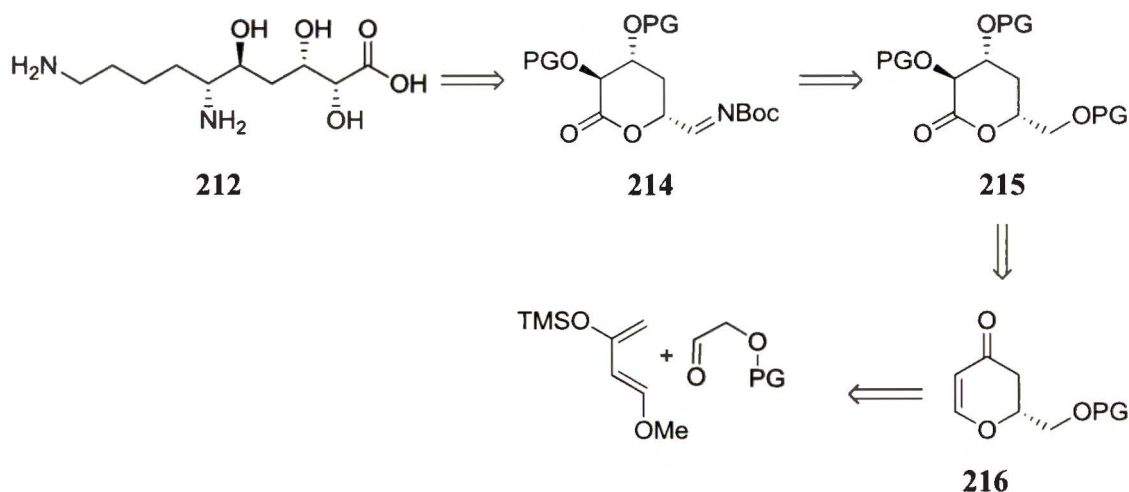
Galantyna,⁹⁸ – polipeptydowy antybiotyk wyizolowany ze szczepu *Bacillus pulvifaciens* w postaci mieszaniny kongenerów, zawierających w swej strukturze podjednostkę ornitynową bądź lizynową. Posiada ona w swojej budowie dwa nietypowe aminokwasy – kwas galantyminowy i kwas galantynowy (**Rysunek 25**).



Rysunek 25. Struktura Galantyny i wchodzących w jej skład kwasów galantyminowego 212 i galantynowego 213

Otrzymanie aminokwasów 212 i 213 w postaci enancjomerycznie czystej było podstawowym problemem podczas totalnej syntezy galantyny.⁹⁹ I o ile kwas galantynowy (213) doczekał się opracowania kilku enancjoselektywnych metod jego otrzymywania,¹⁰⁰ to dla kwasu galantyminowego (212) w dalszym ciągu znana jest jedynie metoda diastereoselektywny, bazująca na wykorzystaniu pochodnej naturalnego aminokwasu L-lizyny.^{101,102}

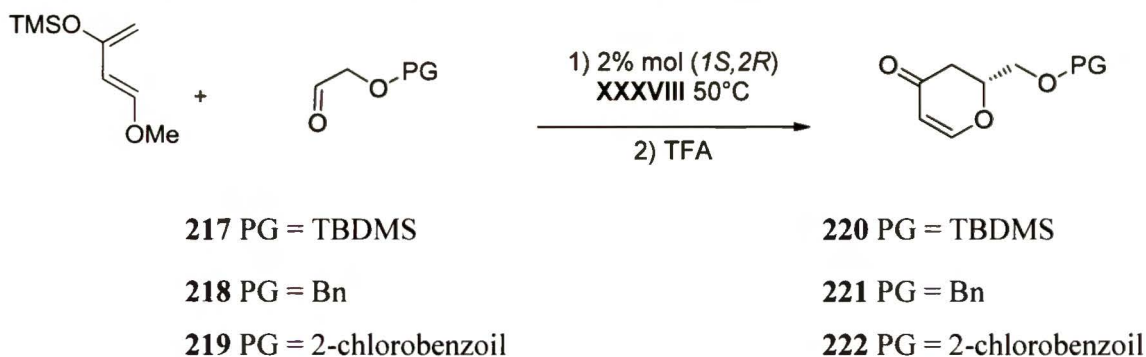
Analiza retrosyntetyczna kwasu galantymिनowego **212** (Rysunek 26) pokazuje, że kluczowym etapem, w jego syntezie może być reakcja [4+2] cykloaddycji dienu Danishefsky'ego **49** do odpowiednio zabezpieczonego aldehydu glikolowego, katalizowana np. kompleksem XXXVIII. W czasie tej reakcji należy wygenerować z najwyższą możliwą enancjoselektywnością centrum stereogeniczne, od którego w następnych etapach zależeć będzie efektywność procesów diastereoselektywnych.



Rysunek 26. Analiza retrosyntetyczna kwasu galantymिनowego **212**

Syntezę kwasu galantymिनowego, według planu retrosyntetycznego pokazanego na **Rysunku 26** postanowiłem rozpocząć od wyboru grup zabezpieczających. Pierwsza z nich jest wprowadzana już w reakcji przygotowującej odpowiednio zabezpieczony aldehyd glikolowy i oczekiwałem, że będzie ona determinowała nadmiar enancjomeryczny kluczowej reakcji z dienem Danishefsky'ego **49**. Pod uwagę brałem możliwość stosowania grupy TBDMS, benzylowej oraz 2-chlorobenzoilowej.

Badania rozpocząłem od wybrania odpowiednio zabezpieczonego aldehydu glikolowego do reakcji z dienem Danishefsky'ego **49** (**Schemat 68**).



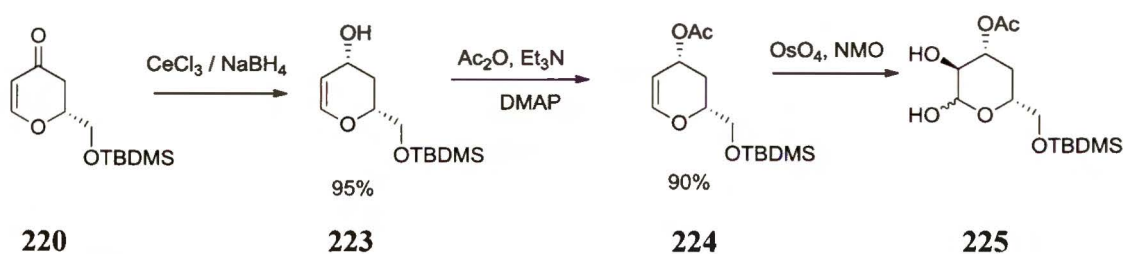
Schemat 68. Reakcja dienu Danishefsky'ego z zabezpieczonym aldehydem glikolowym.

Jak zaznaczyłem wcześniej, rozważałem trzy grupy zabezpieczające, które nie powinny nastręczać trudności w trakcie dalszych planowanych etapów syntezy i zbadałem jak wpływają one na enancjoselektywność omawianej reakcji (**Schemat 68**, **Tabela 44**).

Tabela 44. Wpływ grupy zabezpieczającej aldehydu glikolowego na uzyskiwane wyniki w reakcji z dienem Danishefsky'ego **49**

L.p.	PG	Wydajność [%]	e.e. [%]
1	TBDMS	83	91
2	benzyl	92	81
3	2-chlorobenzoil	75	56

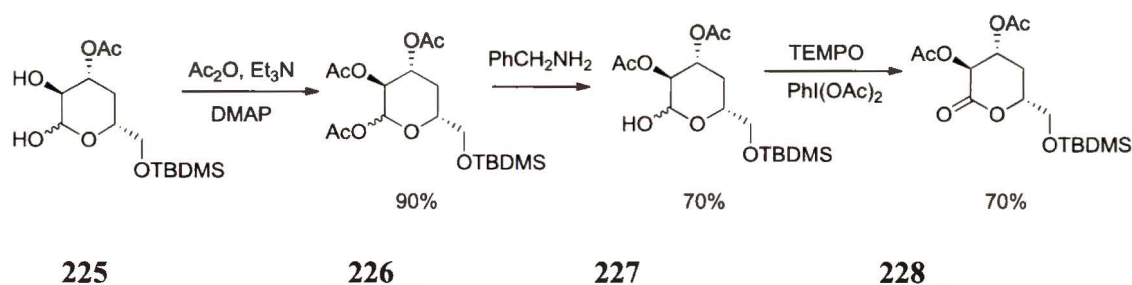
Najlepszą enancjoselektywność otrzymałem w przypadku aldehydu glikolowego zabezpieczonego grupą TBDMS (**217**), wyraźnie niższą uzyskałem zaś w przypadku stosowania grupy benzylowej (**218**), choć przy najlepszej wydajności (**Tabela 44**, wiersz 1 vs 2). Najgorszy efekt przyniosło zastosowanie grupy 2-chlorobenzoilowej (wiersz 3); mimo, że produkt reakcji w tym przypadku jest krystaliczny i dzięki temu umożliwia łatwe zwiększenie czystości enancjomerycznej, to jednak zarówno wydajność jak i uzyskiwana enancjoselektywność sprawia, że należy tę drogę odrzucić. Wybrałem więc do dalszych badań silylowany produkt **220**. Dalsze etapy syntezy kwasu galantymिनowego przedstawione są na Schemacie **69**.



Schemat 69. Pierwsze etapy syntezy kwasu galantymिनowego

Związek **220** poddałem redukcji w warunkach Luche'a, otrzymując produkt reakcji - alkohol **223** z wydajnością 95% i z zamierzoną konfiguracją nowo tworzącego się centrum stereogenicznego, nie obserwując przy tym drugiego diastereoizomeru (**Schemat 69**). Tak otrzymany alkohol jest mało trwały i bez oczyszczania natychmiast poddawałem go reakcji acylowania. Na tym etapie sprawdziłem również możliwość stosowania w miejsce grupy acylowej, zabezpieczenia benzylowego. Niestety, o ile wydajność reakcji acylowania była ponad 90%, to benzylowanie biegło z wydajnością nie przekraczającą

50%. Następnie, produkt reakcji acylowania **224** poddałem *cis*-dihydroksylacji, otrzymując odpowiedni diol **225** z wydajnością 90% i zamierzoną konfiguracją na nowych centrach stereogenicznych, przy czym otrzymany związek łatwo ulegał epimeryzacji, co jednak nie stanowiło przeszkody, gdyż na późniejszym etapie syntezy to centrum stereogeniczne było przeznaczone do usunięcia, co przedstawiają kolejne etapy syntezy na Schemacie **70**.



Schemat 70. Sekwencja reakcji zabezpieczenia/odbezpieczenia pozwalająca na selektywne utlenienie grupy hemiacetalowej

Obecna w produkcie **225** grupa hemiacetalowa powinna ulegać reakcji utleniania do odpowiedniego laktonu znacznie łatwiej od drugiej, niezabezpieczonej drugorzędowej grupy hydroksylowej. Niestety, stosując łagodne metody utleniania (TEMPO-diacetoksyjodobenzen, PCC, Dess-Martin, $\text{RhCl}_3\text{-NaIO}_4$, okson, trójtlenek chromu), nie udało mi się otrzymać pożądanego laktonu. Jedyną metodą która pozwalała na selektywne utlenienie grupy hemiacetalowej polegała na wykorzystaniu kompleksu wodorku rodu z trifenylfosfiną $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$ w obecności substechiometrycznych ilości benzylidenoacetonu. Niestety, wydajność uzyskiwana w skali 0,15 mmol wynosiła 43%. Co ciekawe zwiększenie skali do 1,5 mmol powodowało spadek wydajności do 10%, i mimo sprawdzenia wielu czynników nie udało się znaleźć tego, odpowiedzialnego za silne zmiany wydajności przy zwiększaniu skali reakcji. Z uwagi na te niepowodzenia postanowiłem zabezpieczyć obydwie wolne ugrupowania hydroksylowe grupami acylowymi (związek **226**) i selektywnie usunąć zabezpieczenie z grupy hemiacetalowej. Tak otrzymany hemiacetal **227** poddałem następnie reakcji utleniania w układzie TEMPO-diacetoksyjodobenzen otrzymując związek **228**. W ramach tej sekwencji reakcji jedynie acylowanie biegło z bardzo dobrą wydajnością (96%), natomiast wydajność zarówno procesu odbezpieczenia, jak i utleniania, oscylowała w okolicy 70%.

Związek 228 (Schemat 70) odpowiada strukturze 215 przedstawionej w analizie retrosyntetycznej (Rysunek 26) i pokazuje, że jest on dość bliskim prekursorem kwasu galantyminowego 212. Mam nadzieję, że w niedalekiej przyszłości uda mi się sfinalizować zamierzoną syntezę docelową.

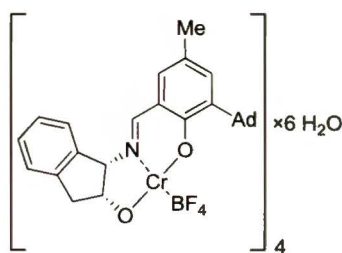
4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przyjęte przeze mnie, a przedstawione w rozdziale „Założenia i cel pracy”, wyzwania badawcze podzielić można na cztery grupy:

1. synteza modyfikowanych ligandów do generowania *in situ* kompleksów wanadylowych zdolnych do efektywnego katalizowania enancjoselektywnego utleniania sulfidów;
2. synteza modyfikowanych kompleksów chromowych typu II i ich zastosowanie, jako enancjoselektywnych katalizatorów reakcji pericyklicznych;
3. racjonalizacja uzyskanych wyników, ze szczególnym uwzględnieniem indukcji asymetrycznej;
4. podjęcie próby wykorzystania opracowanej metodyki w docelowej syntezie związku pochodzenia naturalnego – kwasu galantyminowego (**212**).

W pierwszym elemencie mojej rozprawy opracowałem, wykorzystując dotychczasowe badania poprzedników, oryginalny układ katalityczny do utleniania sulfidów, generowany *in situ* z acetyloacetonianu oksowanadu i liganda **175**. System ten pozwala na uzyskiwanie wysokich wydajności utleniania sulfidów do sulfotlenków, z dobrą enancjoselektywnością (do 70% e.e.). Niestety zaproponowany przeze mnie układ nie przewyższał katalizatorów opracowanych wcześniej.

W drugim etapie badań, poświęconemu syntezie modyfikowanych kompleksów chromowych typu II i ich zastosowaniom, doprowadziłem do skonstruowania wysoce efektywnego szczególnie w cyklokondensacji Danishefsky’ego, katalizatora **XXXVIII** (Rysunek 27).



XXXVIII

Rysunek 27. Struktura katalizatora efektywnego w reakcji cyklokondensacji dienu Danishefsky’ego z aldehydami

Wyselekcjonowany w wyniku badań własnych katalizator **XXXVIII** jest modyfikacją oryginalnego katalizatora Jacobsena **III**, polegającą na zamianie przeciwjonu chlorkowego na słabiej koordynujący przeciwjon tetrafluoroboranowy, nieużywany dotąd w omawianej chemii. W wyniku zastosowania katalizatora **XXXVIII** do cyklokondensacji dienu **49** z szeregiem prostych aldehydów, otrzymałem nieznaną dla tej reakcji prawidłowość, polegającą na wzroście indukcji asymetrycznej wraz ze wzrostem temperatury.

Zjawisko to zracjonalizowałem w oparciu o wyniki badań kinetycznych i analizy stereochemicznej. Zaproponowałem model stereochemicznego przebiegu badanej reakcji, który dobrze tłumaczy indukcję asymetryczną, jej zależność od temperatury oraz towarzyszące jej zjawisko nieliniowej zależności enancjoselektywności od składu enancjomerycznego katalizatora.

Założyłem, że ukoronowaniem mojej pracy doktorskiej będzie, oparta o opracowane przeze mnie metody, synteza docelowa kwasu galantyminowego (**212**). Podjąłem taką próbę i po uzyskaniu bardzo dobrej indukcji asymetrycznej w kluczowej dla powodzenia całej syntezy reakcji cyklokondensacji dienu **49** z zabezpieczonym aldehydem glikolowym (wydajność 83%, 91% e.e.), doprowadziłem zaplanowaną syntezę do etapu otrzymywania bliskiego prekursora kwasu galantyminowego – laktonu **228**.

Zaprezentowane powyżej wyniki mogą być inspiracją do dalszych prac, szczególnie nad zastosowaniem zmodyfikowanych przeze mnie katalizatorów typu **XXXVIII** w syntezie asymetrycznej, szczególnie w obszarze reakcji pericyklicznych. Ponadto, przedstawione rozważania nad stereochemicznym przebiegiem badanych reakcji mogą stanowić interesujący punkt wyjścia do dalszych, zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych, badań w tej dziedzinie.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Uwagi ogólne

Odczynniki i rozpuszczalniki o czystości cz. d. a. używałem zazwyczaj bez oczyszczania; w przypadkach kiedy konieczne było dodatkowe oczyszczanie będzie to zaznaczone w tekście. W przypadku stosowania bezwodnych rozpuszczalników, do ich suszenia wykorzystałem standardowe metody oczyszczania.¹⁰³ Reakcje, z udziałem rozpuszczalników wrażliwych na wilgoć bądź tlen, prowadziłem w atmosferze argonu (czystość 5N), używając w takim przypadku aparatury osuszonej strumieniem gorącego argonu.

Analityczną chromatografię cienkowarstwową (TLC) przeprowadzałem używając aluminiowych płytek pokrytych żelem krzemionkowym (Keisegel 60 F₂₅₄) firmy Merck i wizualizowałem w świetle UV, a następnie wywoływałem termicznie z użyciem wywoływacza cerowo-molibdenowego.

Preparatywną chromatografię kolumnową wykonywałem z użyciem żelu krzemionkowego Keisegel 60 (230-400 mesh) firmy Merck.

Analizy z wykorzystaniem chromatografii gazowej wykonywałem na aparacie Finnigan Trace GC firmy Thermo Electron, wyposażonym w detektor płomieniowo-jonizacyjny (FID) oraz chiralną kolumnę β -Dex 120, 30m x 0,25mm firmy Supelco. Jako gaz nośny stosowałem azot pod ciśnieniem 100 kPa. Pomiarów wykonywałem przy następujących ustawieniach aparatu:

- temperatura pieca – zależna od analizowanego związku,
- temperatura dozownika 230°C,
- temperatura detektora 250°C,
- ciśnienie wodoru i powietrza odpowiednio, 50 i 150 kPa.

Analizy wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) wykonywałem na aparacie ChromElite firmy Merck, wyposażonym w kolumny z chiralnym wypełnieniem firmy Chiralpak (OD-H, AD-H, AS-H), używając jako eluenta mieszaniny heksanu i izopropanolu w proporcjach zależnych od analizowanego związku.

Temperatury topnienia związków mierzyłem na automatycznym aparacie MPA-120 (EZ-Melt) firmy Stanford Research Systems, Inc.

Pomiary skręcalności właściwej wykonałem na aparacie Jasco P-200, w temperaturze pokojowej, w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D sodu.

Pomiary spektrometrii mas zostały wykonane techniką ESI na aparacie Mariner PE Biosystem z analizatorem czasu przelotu (TOF).

Widma w podczerwieni rejestrowane były na aparacie Perkin-Elmer Spectrum 2000, z użyciem pastylek KBr (dla substancji krystalicznych), bądź filmu powstałego w wyniku naniesienia związku w odpowiednim rozpuszczalniku i jego odparowaniu (dla olejów).

Analizy elementarne w skali mikro przeprowadzane były na automatycznym analizatorze firmy Perkin-Elmer typ 240.

Widma NMR rejestrowane były na aparatach Varian (600 MHz, 500MHz lub 200MHz) albo Bruker 500MHz. Przesunięcia chemiczne podałem w ppm względem tetrametylosilanu, stosowanego jako wzorzec wewnętrzny. Widma ^{13}C -NMR kalibrowane były na przesunięcie chemiczne rozpuszczalnika ($\text{CDCl}_3 - 77,0$ ppm). Stałe sprzężenia wyraziłem w hercach (Hz). W opisie układów spinowych stosowałem następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – triplet, k – kwartet, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, lub kombinację skrótów np. bdt – poszerzony dublet tripletów.

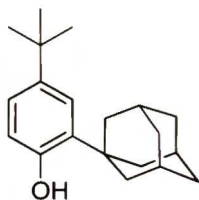
5.2. Synteza katalizatorów

5.2.1. Synteza 3,5-dipodstawionych pochodnych aldehydu salicyłowego

Ogólna procedura otrzymywania 2-(1-adamantyl)-4-podstawionych fenoli

Do roztworu 1-adamantanolu (1,7g, 11 mmol) i 4-podstawionego fenolu (10 mmol) w dichlorometanie (15 ml) wkropliłem stężony kwas siarkowy(VI) (1 ml) i mieszałem przez 3 h. Po tym czasie dodałem wodę (20 ml) i mieszaninę zneutralizowałem 2M roztworem NaOH, a następnie ekstrahowałem dichlorometanem (2×20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem solanką (20 ml), wysuszyłem siarczanem magnezu, a następnie zatężyłem. Produkt oczyszczałem chromatograficznie lub poprzez krystalizację.

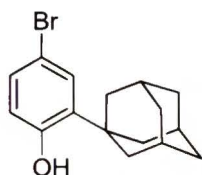
2-(1-Adamantyl)-4-metylo fenol (3) Widma ^1H NMR i ^{13}C -NMR zgodne z danymi literaturowymi.³¹



2-(1-Adamantyl)-4-(tert-butyl)fenol (103)

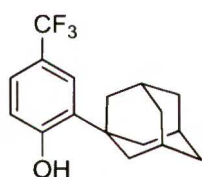
Produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji z etanolu, uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością 68%; t.t. 128°C; ^1H NMR (200MHz) 1.29 s(9H), 1.72-1.85 (m, 6H), 2.0-2.2 (m, 9H), 4.72 (bs,

1H), 6.57 (d, J=8.2, 1H), 7.08 (dd, J=2.4, 8.2, 1H), 7.25 (d, J=2.4, 1H); ¹³C NMR (50MHz) 29.1, 31.6, 34.3, 36.9, 37.1, 40.6, 116.1, 123.4, 124.0, 135.5, 143.0, 152.0; IR (KBr) 3453, 2912, 2880, 2848, 1482, 1400, 1244, 1168, 1121; HRMS (EI): obliczona M⁺ = 284.21402, zmierzona M⁺ = 284.21382; Anal. element. obliczona dla C₂₀H₂₈O: %C 84.45, %H 9.92, zmierzona: %C 84.23, %H 9.85.



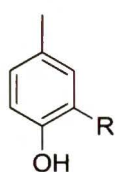
2-(1-Adamantylo)-4-bromofenol (104)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie i przekrystalizowałem z heksanu, otrzymując bezbarwne kryształy z wydajnością 68%; t.t. 154°C; ¹H-NMR (200 MHz) 1.77 (s, 6H), 2.08 (s, 9H), 4.78 (bs, 1H), 6.52 (d, J=8.4, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 2.6, 1H), 7.29 (d, J=2.6, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 28.9, 36.9, 40.2, 113.2, 118.3, 129.3, 130.2, 138.7, 153.5; IR (KBr) 3553, 2910, 2884, 2850, 1484, 1399, 1245, 1170, 1117, 808; HRMS (EI): obliczona M⁺ = 306.06193, zmierzona M⁺ = 306.06112; Anal. element. obliczona dla C₁₆H₁₉BrO: %C 62.55, %H 6.23, %Br 26.01, zmierzona: %C 62.44, %H 6.14, %Br 26.00.



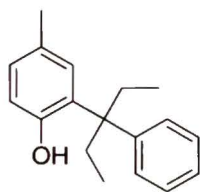
2-(1-Adamantylo)-4-(trifluorometylo)fenol (105)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując bezbarwne kryształy z wydajnością 59%; t.t. 87°C; ¹H-NMR (200 MHz) 1.78 (s, 6H), 2.12 (s, 9H), 5.41 (bs, 1H), 6.71 (d, J=8, 1H), 7.33 (d, J=9, 1H), 7.45 (s, 1H); IR (KBr) 3610, 2911, 2885, 2851, 1614, 1455, 1426, 1328, 1287, 1174, 1155, 119, 1099, 897, 823, 623; HRMS (EI): obliczona M⁺ = 296.13880, zmierzona M⁺ = 296.13869; Anal. element. obliczona dla C₁₇H₁₉F₃O: %C 68.90, %H 6.46 zmierzona: %C 86.80, %H 6.35.



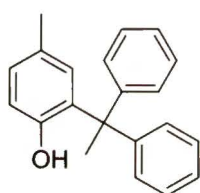
Ogólna procedura otrzymywania 2-podstawionych-4-metylofenoli 109 i 110

Do roztworu p-krezolu (5 mmol), rozpuszczonego w 20 ml CH₂Cl₂, i odpowiedniej olefiny (7,5 mmol) dodałem kilka kropli stężonego kwasu siarkowego (4-5) i mieszałem przez 12h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem wodą (ok. 30ml) i ekstrahowałem dichlorometanem (3×50ml). Połączone ekstrakty przemyłem wodą (50ml), a następnie nasyconym roztworem NaHCO₃ i solanką. Fazę organiczną suszyłem siarczanem magnezu. Po zateżeniu, surowy produkt oczyszczałem chromatograficznie lub na drodze krystalizacji z etanolu.



2-(3-Fenylopent-3-ylo)-4-metylofenol (109)

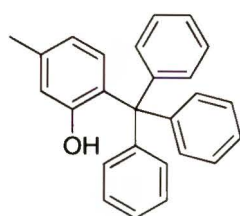
Produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji z etanolu otrzymując 1.9g bezbarwnych kryształów z wydajnością 46%; t.t. 72°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.50 (t, $J=7.4$, 6H), 2.00-2.30 (m, 5H), 4.20 (bs, 1H), 6.1 (d, $J=8$, 1H), 6.96 (dd $J=2$, 8.2, 1H), 7.25 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 8.3, 21.0, 27.3, 27.4, 48.1, 117.6, 126.9, 127.4, 128.2, 128.7, 128.8, 132.9, 146.4, 151.6; IR (KBr) 3442, 2967, 2874, 1599, 1492, 1220, 763, 700; HRMS (EI): obliczona M^+ = 254.16707, zmierzona M^+ = 254.16786; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}$: %C 84.99, %H 8.27, zmierzona: %C 85.11, %H 8.55.



2-(1,1-Difenyloetylo)-4-metylofenol (110)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując 0.59g bezbarwnych kryształów z wydajnością 45%; t.t. 105°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 2.19 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.35 (bs, 1H) 6.72 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=8.0$, 2.2, 1H), 7.2-7.4 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 20.8, 29.3, 51.0, 117.7, 126.7, 128.2, 128.5, 128.9, 129.6, 134.1, 146.4, 151.8; IR (KBr) 3520, 2982, 2923, 1494, 1465, 1329, 1189, 1024, 820, 762, 704; HRMS (ESI): obliczona ($M+\text{Na}^+$) = 311.14064, zmierzona ($M+\text{Na}^+$) = 311.13924; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}$: %C 87.46, %H 6.99, zmierzona: %C 87.36, %H 6.77.

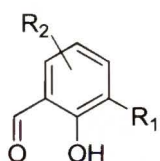
Niezbędna w syntezie olefina **108** jest znana i została otrzymana na drodze reakcji Grignarda,¹⁰⁴ natomiast olefina **109** jest dostępna handlowo.



2-(Trifenyloetylo)-5-metylofenol (106)

W kolbie umieściłem 3-metylofenol (5 g) i dodałem trifenylometanol (3 g). Mieszaninę następnie ogrzałem do temperatury 100°C i powoli wkropliłem kilka kropli stężonego kwasu siarkowego(VI). Reakcję prowadziłem do zestalenia się mieszaniny reakcyjnej (24h). Po tym czasie produkt roztarłem w metanolu odsączyłem, przemyłem dodatkową porcją metanolu, a po wysuszeniu przekryształizowałem z etanolu. Uzyskałem 4.8 g bezbarwnych kryształów z wydajnością 74%. Produkt ten otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową;⁸³ z uwagi na brak pełnych danych analitycznych w literaturze zamieściłem je poniżej: t.t. 196°C; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 2.30 (s, 3H), 4.43 (bs, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.8$, 1H), 7.15-7.33 (m, 15H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 20.8, 62.4, 118.5, 120.9, 126.7, 127.9, 130.2, 130.8, 130.9,

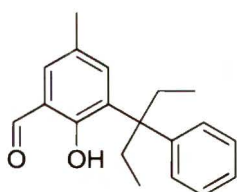
139.1, 144.3, 154.3; IR (KBr) 3525, 3054, 2921, 1490, 1443, 749, 702, HRMS (EI): obliczona M^+ = 350.16707, zmierzona M^+ = 350.16837; Anal. element. obliczona dla $C_{26}H_{22}O$: %C 89.11, %H 6.33, zmierzona: %C 88.9, %H 6.41.



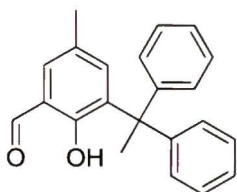
Ogólna procedura formylowania fenoli metodą Casiraghiego⁵³

Do odpowiedni 2,4- lub 2,5-dipodstawionego fenolu (4 mmol) rozpuszczonego w suchym toluenie (20 ml) powoli dodałem 1,6 mmol lutydyny. Do tak otrzymanego roztworu, w atmosferze gazu obojętnego, powoli wkropliłem 0.4 mmol $SnCl_4$ (104mg, 0.47ml) i mieszałem w temperaturze pokojowej 20 minut. Następnie, w jednej porcji, dodałem paraformaldehyd (32 mmol) i ogrzewałem do wrzenia pod chłodnicą zwrotną lub w zamkniętej ampułce w temperaturze 100-110°C przez 6 h. Z kolei po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, rozcieńczałem ją eterem dietylowym (30 ml) i dodawałem wodę (20 ml) i zakwasałem do pH 1-2, wykorzystując w tym celu 2M roztwór kwasu solnego. Następnie fazę wodną ekstrahowałem eterem (3×20ml), a połączone fazy organiczne przemyłem wodą (20ml), nasyconym roztworem wodorowęglanu potasu (20ml) i solanką (20ml). Po wysuszeniu siarczanem magnezu, roztwór zatężyłem i oczyszczałem na drodze krystalizacji z etanolu bądź chromatografii kolumnowej.

2-Hydroksy-5-metylo-3-(3-fenylopent-3-yl)benzaldehyd (114)



Produkt oczyszczałem przez krystalizację z etanolu, uzyskując bezbarwne kryształy z wydajnością 42%; t.t. 85°C; ¹H-NMR (200 MHz) 0.50 (t, J=7.4, 6H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.3-3.6 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 6H), 7.53 (d, J=2, 1H), 9.74 (s, 1H), 11.12 (s, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 8.4, 20.7, 26.7, 48.3, 120.3, 125.1, 126.8, 127.4, 127.6, 131.6, 135.7, 137.0, 147.7, 158.4, 196.6; IR (KBr) 2974, 1649, 1449, 1245, 742, 699; HRMS (EI): obliczona M^+ = 282.16198, zmierzona M^+ = 282.16305; Anal. element. obliczona dla $C_{19}H_{22}O_2$: %C 80.82, %H 7.85, zmierzona: %C 80.88, %H 7.80.



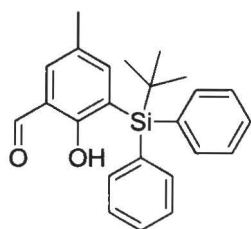
3-(1,1-Difenylo)-2-hydroksy-5-metylobenzaldehyd (115)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, uzyskując wydajność 95%; t.t. 139°C (EtOH); ¹H-NMR (200 MHz) 2.17 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 6.73 (d, J=2, 1H), 7.15-7.34 (m, 11H), 9.82, (s, 1H), 11.40 (s,

1H); ^{13}C -NMR (50MHz) 20.6, 27.4, 51.2, 120.5, 126.0, 127.9, 128.2, 128.5, 132.3, 136.9, 138.7, 147.5, 158.4, 196.7; IR (KBr) 3014, 1982, 2856, 1650, 1493, 1441, 1318, 1270, 1078, 761, 702; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 339.13555, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 339.13515; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2$: %C 83.51, %H 6.37, zmierzona: %C 83.45, %H 6.15.

Otrzymywanie pochodnych aldehydu salicylowego zawierających w pozycji 3 podstawnik silylowy

Do otrzymywania pochodnych aldehydu salicylowego zawierających w pozycji 3 podstawnik silylowy stosowałem zmodyfikowaną metodę Rawala. *O*-Silylowanie 2,4-dibromo-4-metylofenolu wykonałem zgodnie z procedurą literaturową.⁸⁴ Tak otrzymany eter silylowy (1.225g, 2.51mmol) rozpuściłem w 4 ml suchego eteru dietylowego i schłodziłem do temperatury -78°C , następnie dodałem tetrametyloetylenodiaminę (4 ekwiwalenty) i powoli wkropiłem roztwór butylolitu (2.5M w heksanie 5.8 ml (4ekw.)). Roztwór mieszałem przez 2 h, po czym powoli doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawiłem na 45 minut. Następnie ponownie schłodziłem ją do temperatury -78°C i dodałem w jednej porcji *N,N*-dimetyloformamid. Po 1,5 h mieszaninę reakcyjną ponownie doprowadziłem do temperatury pokojowej i dodałem 5 ml nasyconego roztworu chlorku amonu; po rozcieńczeniu eterem rozdzieliłem fazy, a następnie przemyłem fazę organiczną wodą ($2\times 30\text{ml}$) i solanką (30ml). Po wysuszeniu fazy organicznej (MgSO_4) zatężyłem ją, a surowy produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując czysty produkt.



3-(*tert*-Butylodifenylsilylo)-2-hydrokso-5-metylobenzaldehyd (123)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując 0.72g bezbarwnych kryształów z wydajnością 77%; t.t. 142°C ; ^1H -NMR (200 MHz) 1.20 (s, 9H), 2.19 (s, 3H), 7.23, (d, $J=2$, 1H), 7.2-7.4 (m, 7H), 7.5-7.6 (m, 4H); ^{13}C -NMR (50MHz) 18.6, 20.4, 29.6, 119.5, 124.0, 127.6, 128.7, 129.1, 134.8, 135.5, 136.1, 147.7, 164.4, 196.7; IR (KBr) 3068, 2936, 2848, 1646, 1582, 1426, 1305, 1105, 868, 703; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 397.15943, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 397.15757; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: %C 76.96, %H 7.00, zmierzona: %C 76.72, %H 6.99.

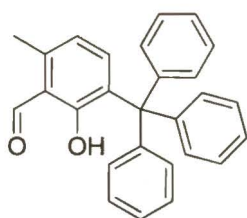
Ogólna procedura formylowania fenoli metodą Hansena⁸⁵

W przepłukanej argonem trójzszyjnej kolbie, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną umieściłem bezwodny chlorek magnezu (8 mmol, 0.76g) i paraformaldehyd (24 mmol, 0,64g), następnie wprowadziłem 15 ml suchego THF-u i powoli wkropiłem trietyloaminę (8 mmol, 0.81 g) i mieszałem przez 20 minut. Do mieszaniny dodałem odpowiedni fenol (4 mmol) i całość ogrzewałem do wrzenia rozpuszczalnika. Po 6-8 godzinach ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i dodałem 20 ml eteru dietylowego oraz 20 ml 1M kwasu solnego, po czym mieszaninę przenieśliem do rozdzielacza, rozdzieliłem fazy i przemyłem fazę organiczną 1M kwasem solnym (2×20 ml) a następnie wodą (3×20ml). Fazę organiczną wysuszyłem (MgSO₄) i zatężyłem, a surowy produkt oczyszczałem chromatograficznie bądź przez krystalizację.



2-Hydroksy-3-(1-adamantylo)-5-bromobenzaldehyd (124)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując 816 mg lekko żółtych kryształów z wydajnością 88%; t.t. 158°C (EtOH); ¹H-NMR (200 MHz) 1.77 (s, 6H), 2.10 (s, 9H), 7.50 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 26.9, 36.8, 39.9, 41.2, 111.4, 121.7, 133.4, 137.2, 141.2, 160.4, 196.1; IR (KBr) 3623, 2908, 2847, 1643, 1431, 1305, 1264, 1208, 877, 762, 742, 713; HRMS (ESI): obliczona (M-H)⁻ = 333.04956, zmierzona (M-H)⁻ = 333.04879; Anal. element. obliczona dla C₁₇H₁₉BrO₂: %C 60.91, %H 5.71, %Br 23.83, zmierzona: %C 60.87, %H 6.03, %Br 23.75.



2-Hydroksy-3-(trifenylo-metylo)-6-metylobenzaldehyd (125)

Produkt oczyszczałem przez krystalizację z etanolu, otrzymując bezbarwne kryształy z wydajnością 67%; t.t. 191°C; ¹H-NMR (200 MHz) 2.57 (s, 3H), 6.3 (d, J=8, 1H), 7.05-7.34 (m, 15H), 7.37 (d, J=8, 1H), 10.24 (s, 1H), 12.25 (s, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 17.9, 62.8, 118.6, 120.8, 125.7, 127.2, 130.9, 133.9, 138.1, 141.2, 144.9, 162.3, 195.3; IR (KBr) 3023, 2894, 1627, 1492, 1430, 1328, 748, 699; HRMS (EI): obliczona M⁺ = 378.16198, zmierzona M⁺ = 378.16066; Anal. element. obliczona dla C₂₇H₂₂O₂: %C 85.69, %H 5.86, zmierzona: %C 85.70, %H 5.88.

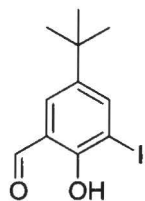
W analogiczny sposób formylowałem 2-bromofenol i 4-bromofenol, otrzymując odpowiednie pochodne aldehydu salicylowego **126** i **127** charakteryzujące się analogicznymi danymi analitycznymi jak podaje literatura.⁸⁵

Otrzymywanie 3 i 5 jodopodstawionych pochodnych aldehydu salicylowego **128** i **129**

W kolbie umieściłem aldehyd salicylowy (2.44 g, 20 mmol) i dodałem stężonego kwasu octowego do uzyskania homogenicznej mieszaniny (25 ml). Następnie ochłodziłem mieszaninę do temperatury 0°C i powoli (z uwagi na silny efekt egzotermiczny) wkropiłem ICl, cały czas mieszając. Po około 1h doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i mieszałem przez kolejne 24 h. Po tym czasie odsączyłem osad, który następnie rozpuściłem w dichlorometanie (20 ml) i przemyłem 5% roztworem tiosiarczanu sodu (2×20 ml), wodą (2×20ml) i solanką (20ml). Po wysuszeniu (MgSO₄), zatężyłem fazę organiczną otrzymując mieszaninę pochodnych aldehydu salicylowego, zawierających atom jodu w pozycji 3 i 5. Izomery rozdzieliłem chromatograficznie, używając w tym celu jako eluenta roztworu heksan:eter dietylowy 95:5. Sumaryczna wydajność otrzymywania obydwu monojodopochodnych wyniosła 91% a stosunek izomerów zawierających atom jodu odpowiednio w pozycji 3 i 5 wynosił 3:7. Dane analityczne obydwu produktów były zgodne z literaturowymi.^{86,105}

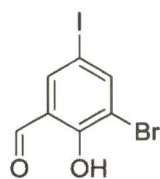
Jodowanie aldehydu 5-*tert*-butylosalicylowego i 3-bromosalicylowego

Aldehyd (2.5 mmol) rozpuściłem w dichlorometanie, dodałem tetrafluoroboranowy kompleks jodu z kolidyną (2,6 mmol) i mieszałem przez 12 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączyłem i zatężyłem; produkt oczyszczałem chromatograficznie. Używany w reakcji tetrafluoroboranowy kompleks jodu z kolidyną otrzymałem zgodnie z procedurą literaturową.¹⁰⁶



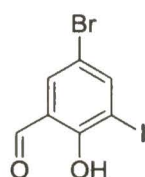
5-*tert*-Butylo-2-hydroksy-3-jodobenzaldehyd (131)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując 706 mg lekko żółtych kryształów 87%; t.t. 78°C (EtOH); ¹H-NMR (200 MHz) 1.33 (s, 9H), 7.54 (d, J=2, 1H), 8.01 (d, J=2, 1H), 9.76 (s, 1H), 11.6 (s, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 31.2, 34.1, 85.3, 119.8, 130.5, 143.7, 144.8, 158.2, 196.1; IR (KBr) 3101, 2963, 2950, 2849, 1665, 1451, 1413, 1378, 1262, 1220, 1148, 1121, 895, 736, 721, 686; HRMS (EI): obliczona M⁺ = 303.99603, zmierzona M⁺ = 303.99693; Anal. element. obliczona dla C₁₁H₁₃IO₂: %C 43.44, %H 4.31, %I 41.73, zmierzona: %C 43.56, %H 4.48, %I 41.63.



3-Bromo-2-hydrokso-5-jodobenzaldehyd (132)

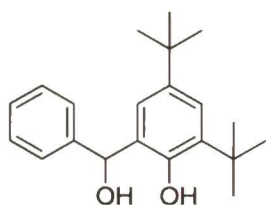
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując z wydajnością 86%, 0.82g lekko żółtawych drobnych kryształów; t.t. 99°C (EtOH); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 7.82 (d, $J=2$, 1H), 8.04 (d, $J=2$, 1H), 9.80 (s, 1H), 11.52 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 80.1, 112.6, 122.7, 141.0, 147.2, 157.8, 194.7; IR (KBr) 3058, 2855, 1662, 1455, 1425, 1408, 1285, 1276, 1207, 1155, 876, 735, 699; HRMS (EI): obliczona M^+ = 325.8439, zmierzona M^+ = 325.8453; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrIO}_2$: %C 25.72, %H 1.23, zmierzona: %C 25.91, %H 1.12.



5-Bromo-2-hydrokso-2-jodobenzaldehyd (133)

Aldehyd 3-jodosalicylowy (0.5 g, 2.01 mmol) rozpuściłem w dichlorometanie, a następnie powoli wkropliłem brom (0.47 g, 3 mmol). Reakcję prowadziłem przez 24 h, po czym rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną dichlorometanem (20 ml), dodałem 20 ml wody i zneutralizowałem węglanem potasu; fazę organiczną przemyłem dodatkowo wodą, a następnie 5% roztworem tiosiarczanu sodu (2×20ml) znowu wodą (20ml) i solanką (20ml). Fazę organiczną wysuszyłem (MgSO_4) i zateżyłem, a produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując 513 mg krystalicznego produktu barwy jasnożółtej z wydajnością 78%; t.t. 87°C (heksan); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 7.69 (d, $J=2$, 1H), 8.09 (d, $J=2$, 1H), 9.73 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 86.6, 112.1, 120.9, 135.9, 147.7, 159.5, 194.8; IR (KBr) 3181, 2848, 1660, 1404, 1277, 1195, 1141, 1123, 878, 707, 665; HRMS (EI): obliczona M^+ = 325.84394, zmierzona M^+ = 325.84287; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrIO}_2$: %C 25.72, %H 1.23, zmierzona: %C 25.78, %H 1.02.

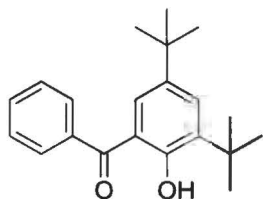
5.2.2. Synteza związków izoelektronowych do aldehydu salicylowego



2,4-di-*tert*-butylo-6-(hydroksyl(fenyl)metylo)fenol (134)

W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i przepłukanej argonem umieściłem wiórki magnezowe (0.5g) i 30 ml suchego tetrahydrofuranu. Następnie powoli wkropliłem bromobenzen (2.5g) obserwując po wkropleniu około jednej trzeciej zmętnienie roztworu świadczące o przebiegającej reakcji. Po około 30 minutach od wkroplenia całości bromobenzenu rozpocząłem powolne wkraplanie roztworu aldehydu 2,4-di-*tert*-butylosalicylowego (1g w 20 ml THF). Po wkropleniu całości utrzymywałem mieszaninę

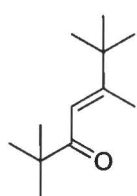
reakcyjną w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 3 h. Po tym czasie ochłodziłem do temperatury pokojowej i powoli dodałem 50 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Ekstrahowałem eterem, połączone fazy organiczne przemyłem solanką i suszyłem siarczanem magnezu. Po chromatograficznym oczyszczeniu uzyskałem produkt z 90% wydajnością.



1-benzoil-3,5-di-*tert*-butylofenol (135)

Otrzymany wcześniej alkohol 135 (1,10g) rozpuściłem w toluenie (20ml) i dodałem dwutlenek manganu (0.9g). Mieszaninę reakcyjną utrzymywałem w temperaturze 100°C przez 16 h, a następnie ostudziłem do temperatury pokojowej, po czym przesączyłem przez celit, a przesącz zatężyłem. Otrzymany produkt krystalizowałem z metanolu.

Dane analityczne obydwu produktów (134 i 135) zgodne były z literaturowymi.¹⁰⁷



(*E*)-2,2,5,6,6-pentametylohept-4-en-3-on (137)

Mieszaninę *tert*-butanoloanu potasu (15g) i 3,3-dimetylobutan-2-onu (8g) ogrzewałem w temperaturze 150-160°C przez 7 godzin. Po tym czasie dodałem 100 ml 1M kwasu siarkowego. Fazę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym (3×100 ml), połączone fazy organiczne wysuszyłem siarczanem magnezu, zatężyłem, a otrzymany surowy produkt oczyszczałem chromatograficznie uzyskując 6.4 g gęstego oleju (wydajność 87%). Dane analityczne produktu jak i procedura przeprowadzenia otrzymanego związku w N-tlenek 2,4-di-*tert*-butylo-6-formylopirydyny (140) były zgodne z literaturą.⁸⁸

5.2.3. Synteza wybranych chiralnych aminoalkoholi

Redukcję L-feniloalaniny i L-waliny do odpowiednich aminoalkoholi wykonałem zgodnie z opisaną w literaturze procedurą.¹⁰⁸

Aminoalkohol 143 otrzymałem w wyniku reakcji Grignarda i estru metylowego L-feniloalaniny zgodnie z procedurą literaturową.¹⁰⁹

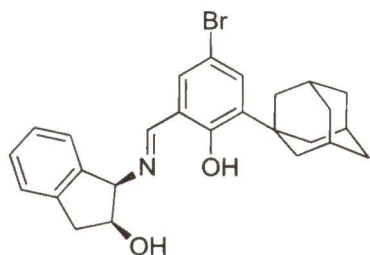
Aminoalkohol 147 otrzymałem wychodząc z β -pinenu w cyklu przejść opisanych w literaturze.⁸⁹ Modyfikacja dotyczyła procedury ozonolizy. Wykonałem ją w mieszaninie dichlorometanu i metanolu (8:2), do rozłożenia ozonków i nadtlenczków stosowałem sulfid dimetylowy w 8-krotnym nadmiarze. Keton 145 utrzymywałem z wydajnością 86%.

Wychodząc z (+)-pulegonu w cyklu przemian zaproponowanych przez Eliela⁹⁰ otrzymałem 1,3-aminoalkohol **151**.

5.2.4. Synteza ligandów i ich kompleksów z wybranymi metalami

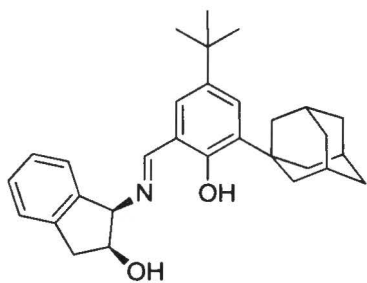
Ogólna procedura otrzymywania ligandów typu trójkleszczowych zasad Schiffa

Optycznie czysty aminoalkohol (1.05 mmol) rozpuściłem w etanolu i dodałem odpowiednią pochodną aldehydu salicylowego (1 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia rozpuszczalnika przez około 5-8 h (do zaniku aldehydu, kontrolując postęp reakcji na płytce TLC). Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną pozostawiałem w lodówce (0°C) do krystalizacji. W przypadku gdy po 24 h produkt nie krystalizował, zatężałem mieszaninę reakcyjną do objętości 3-4 ml i ponownie pozostawiałem do krystalizacji. W przypadku gdy po dwóch dniach produkt nie krystalizował, zatężałem mieszaninę reakcyjną do sucha i oczyszczałem chromatograficznie, stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu.



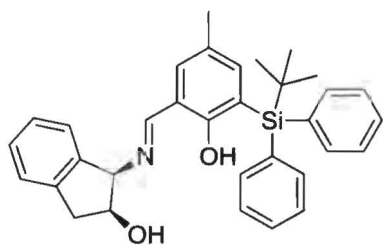
(1R,2S)-N-(3-(1-Adamantylo)-5-bromosalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (**152**)

Produkt krystalizowałem z etanolu otrzymując żółte kryształy z wydajnością 85%; t.t. 224°C (topnienie połączone z rozkładem); $[\alpha]_D^{20} = -30.45$ ($c=0.534$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.75 (bs, 6H), 1.98-2.16 (m, 9H), 3.10 (dd, $J=16.0, 5.0$, 1H), 3.25 (dd, $J=16.0, 5.8$, 1H), 4.62-4.74 (m, 1H), 4.79 (d, $J=5.4$, 1H), 7.14-7.37 (m, 6H), 8.47 (s, 1H), 13.50 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 28.9, 36.9, 37.3, 39.7, 40.0, 75.2, 75.4, 110.3, 119.8, 124.9, 125.5, 127.1, 128.7, 131.8, 133.0, 140.3, 140.5, 140.7, 159.7, 166.5; IR (KBr) 3584, 2902, 2886, 2849, 1621, 1437, 1263, 1105, 1082, 1053, 755, 736; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 488.11956, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 466.12014; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrNO}_2$: %C 66.95, %H 6.05, %N 3.00, %Br 17.13, zmierzona: %C 66.97, %H 6.20, %N 3.13, %Br 17.21.



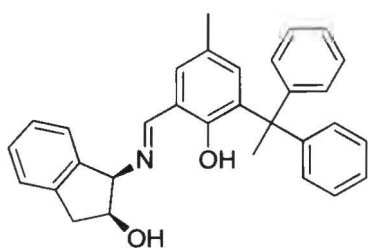
(1R,2S)-N-(3-(1-Adamantylo)-5-*tert*-butylsalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (153)

Produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji z etanolu otrzymując żółte kryształy z wydajnością 64%; t.t. 276°C (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = -45.23$ ($c=0.677$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.32 (s, 9H), 1.77 (bs, 6H), 2.06 (bs, 3H), 2.15 (bs, 9H), 3.12 (dd, $J=16.0, 5.0$, 1H), 3.26 (dd, $J=15.8, 5.6$, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.79 (d, $J=5.4$, 1H), 7.12-7.38 (m, 6H), 8.62 (s, 1H), 13.14 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 29.1, 31.5, 34.2, 37.1, 37.2, 39.7, 40.3, 75.2, 75.8, 117.8, 124.9, 125.4, 125.4, 126.3, 127.0, 127.7, 128.5, 137.2, 140.6, 140.9, 158.2, 168.4; IR (KBr) 3578, 2947, 2901, 2848, 1623, 1459, 1254, 1100, 1059, 754; HRMS (ESI): obliczona $(\text{M-H})^- = 442.27406$, zmierzona $(\text{M-H})^- = 442.27467$; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_2$: %C 81.22, %H 8.41, %N 3.16, zmierzona: %C 81.02, %H 8.29, %N 3.04.



(1R,2S)-N-(3-(*tert*-Butyldipenylosililo)-5-metylosalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (155)

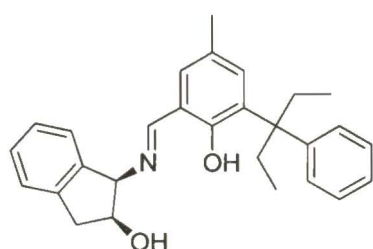
Produkt krystalizowałem z etanolu otrzymując 420 mg żółto pomarańczowych igieł z wydajnością 83%; t.t. 149°C; $[\alpha]_D^{20} = -54.55$ ($c=0.714$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.18 (s, 9H), 2.17 (s, 3H), 3.05 (dd, $J=15.8, 4.6$, 1H), 3.20 (dd, $J=16, 5.6$, 1H), 4.60-4.71 (m 1H), 4.84 (d, $J=5.4$, 1H), 7.07 (d, $J=2.4$, 1H), 7.13-7.40 (m, 11H), 7.50-7.55 (m, 4H), 8.57 (s, 1H), 12.80 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ 18.6, 20.5, 29.7, 39.7, 75.0, 75.4, 117.4, 122.7, 124.9, 125.5, 127.0, 127.5, 128.5, 128.9, 134.3, 135.4, 136.2, 140.4, 140.9, 143.6, 163.7, 167.5; IR (KBr) 3532, 3442, 2956, 2929, 2854, 1629, 1427, 1298, 1105, 1055, 879, 748, 702, 605; HRMS (ESI): obliczona $(\text{M}+\text{Na}^+) = 528.23293$, zmierzona $(\text{M}+\text{Na}^+) = 528.23306$; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_2$: %C 78.37, %H 6.98, %N 2.77, zmierzona: %C 77.97, %H 6.79, %N 2.57.



(1R,2S)-N-(3-(1,1-Difenylo)-5-metylosalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (159)

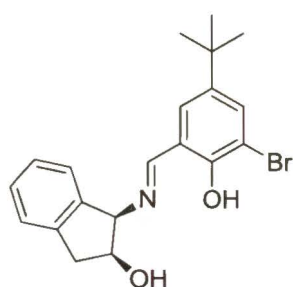
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 78%; t.t. 95°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -41.03$ ($c=0.672$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz)

2.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.01 (dd, J=15.8, 5.0, 1H), 3.17 (dd, J=15.8, 5.8, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.73 (d, J=5.6, 1H), 6.49 (d, J=2.2, 1H), 7.02, (d, J=1.6, 1H), 7.26-7.34 (m, 14H), 8.51 (s, 1H), 12.82 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 20.3, 27.3, 39.6, 51.7, 75.0, 75.5, 118.5, 124.9, 125.4, 125.8, 126.6, 126.9, 127.8, 128.3, 128.5, 131.0, 134.9, 136.1, 140.5, 140.8, 148.2, 157.5, 167.4; IR (KBr) 3402, 3020, 2943, 2919, 1625, 1596, 1493, 1442, 1271, 1077, 1026, 577, 738, 699; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 470.2095, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 470.2113; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: %C 83.19, %H 6.53, %N 3.13, zmierzona: %C 83.08, %H 6.40, %N 3.03.



(1R,2S)-N-(5-Metylo-3-(3-fenylo-pent-3-ylo)salicylicy-lideno)-1-aminoindan-2-ol (160)

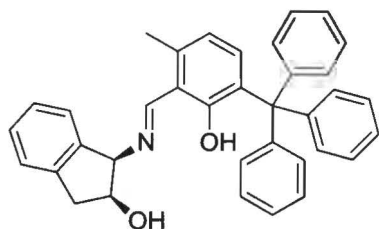
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółty olej z wydajnością 83%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.05$ ($c=0.951$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.58 (t, J=7.2, 6H), 1.86-2.08 (m, 2H), 2.22-2.50 (m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.98 (dd, J=16.0, 5.0 1H), 3.14 (dd, J=9.2, 5.8, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.69 (d, J=5.2, 1H), 6.98-7.26 (m, 11H), 7.35 (d, J=2.0, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.43 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ 8.5, 8.6, 20.8, 26.5, 27.2, 39.5, 48.4, 75.0, 75.5, 118.2, 124.8, 124.9, 125.4, 126.3, 126.8, 126.9, 127.3, 128.4, 130.4, 133.2, 134.8, 140.6, 140.9, 148.3, 157.4, 167.6; IR (KBr) 3401, 2964, 2933, 2875, 1625, 1596, 1446, 1249, 759, 740, 699; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 436.22470, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 436.22627; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_2$: %C 81.32, %H 7.56, %N 3.39, zmierzona: %C 81.35, %H 7.65, %N 3.18.



(1R,2S)-N-(5-Bromo-3-tert-butylsalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (162)

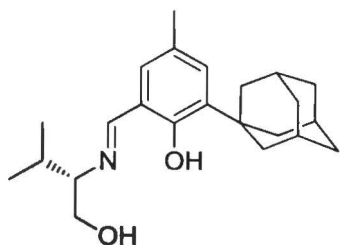
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując 185mg żółtych kryształów z wydajnością 95%; t.t. 74°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -42.79$ ($c=0.368$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.28 (s, 9H), 3.06 (dd, J=16.0, 5.6, 1H), 3.23 (dd, J=16, 6.0, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 4.86 (d, J=5.2, 1H), 7.12-7.34 (m, 5H), 7.59 (d, J=2.4, 1H), 8.42 (s, 1H), 14.10 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 31.3, 34.1, 39.4, 73.7, 74.9, 111.7, 118.0, 124.9, 125.5, 127.1, 128.9, 134.0, 139.8, 140.8, 141.8, 157.7, 165.9; IR (KBr) 3263, 2960, 2904, 2869, 1631, 1460, 1257, 1227, 1146, 1095, 735; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 410.07261, zmierzona

(M+Na⁺) = 410.07064; Anal. element. obliczona dla C₂₀H₂₂BrNO₂: %C 61.86, %H 5.71, %Br 20.58, %N 3.61, zmierzona: %C 61,94, %H 5.85, %Br 20,32 %N 3,51.



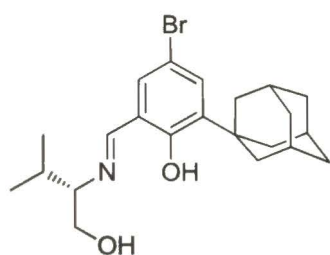
(1R,2S)-N-(3-(Trifenylo-metylo)-6-metylosalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (166)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 76%; t.t. 95°C; $[\alpha]_D^{20} = -62.89$ (c=0.527, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz) 2.45 (s, 3H), 2.93 (dd, J=16.0, 4.8, 1H), 3.12 (dd, J=15.8, 5.6, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.72 (d, J=5.2, 1H), 6.59 (d, J=8, 1H), 7.02-7.26 (m, 20H), 8.84 (s, 1H), 13.68 (bs, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 18.8, 39.6, 63.1, 74.9, 75.2, 116.7, 119.4, 124.8, 125.4, 126.8, 127.1, 128.4, 130.9, 133.4, 134.5, 138.4, 140.3, 140.8, 145.5, 161.8, 164.7; IR (KBr) 3564, 2950, 2927, 2853, 1622, 1583, 1428, 1244, 881, 835, 755; HRMS (ESI): obliczona (M+Na⁺) = 532.22470, zmierzona (M+Na⁺) = 532.22726; Anal. element. obliczona dla C₃₆H₃₁NO₂: %C 84.84, %H 6.13, %N 2.75, zmierzona: %C 84.51, %H 5.95, %N 2.49.



(S)-N-(3-(1-Adamantylo)-5-metylosalicylideno)walinol (167)

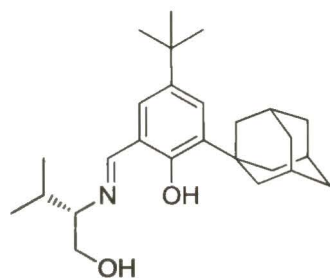
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 99%; t.t. 106°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -35.13$ (c=0.730, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz) 0.94 (d, J=6.8, 3H), 0.95 (d, J=6.8, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 2H), 6.93 (d, J=1.6, 1H), 7.09 (d, J=1.6, 1H), 8.31 (s, 1H), 13.50 (bs, 1H); ¹³C-NMR (50MHz) 18.9, 19.8, 20.7, 29.1, 30.1, 36.9, 37.1, 40.3, 64.6, 78.0, 118.2, 126.8, 129.6, 130.6, 137.4, 158.4, 166.8; IR (KBr) 3369, 2961, 2904, 2848, 1631, 1455, 1271, 1249, 1025, 861; HRMS (ESI): obliczona (M+Na⁺) = 378.24035, zmierzona (M+Na⁺) = 378.24202; Anal. element. obliczona dla C₂₃H₃₃NO₂: %C 77.70, %H 9.36, %N 3.94, zmierzona: %C 77.66, %H 9.33, %N 3.93.



(S)-N-(3-(1-Adamantyl)-5-bromosalicylideno)walinol

(168)

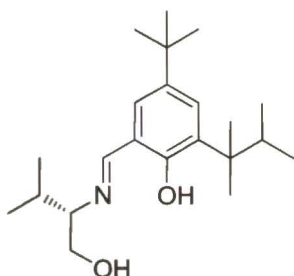
Produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując gęsty żółty olej z wydajnością 84%; $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.94 (d, $J=6.8$, 3H). 0.96 (d, $J=7.0$, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.13 (s, 9H), 2.99-3.08 (m, 1H), 3.68-3.90 (m, 2H), 7.25 (d, $J=1.3$, 1H), 7.33 (d, $J=1.6$, 1H), 8.27 (s, 1H), 13.85 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.8, 19.8, 29.0, 30.0, 37.0, 37.3, 40.1, 64.4, 77.7, 110.2, 119.8, 131.6, 132.6, 140.4, 159.8, 165.5; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 442.13521, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 442.13557; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrNO}_2$: %C 59.60, %H 6.82, %N 3.16, %Br 18.02, zmierzona: %C 59.85, %H 6.92, %N 3.24, %Br 17.87.



(S)-N-(3-(1-Adamantyl)-5-*tert*-butylsalicylideno)walinol

(169)

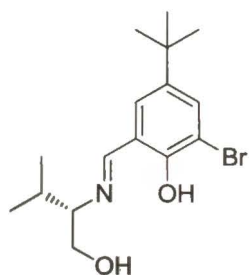
Produkt oczyszczałem na drodze krystalizacji z EtOH, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 65%; t.t. 184°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.83$ ($c=0.593$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.95 (d, $J=6.6$, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$, 3H), 1.31 (s, 9H), 1.56 (bs, 1H), 1.78 (s, 6H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 7.12 (d, $J=2.6$, 1H), 7.34 (d, $J=2.6$, 1H), 8.37 (s, 1H), 13.55 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.9, 19.8, 29.1, 30.1, 31.5, 34.2, 37.1, 37.2, 40.3, 64.7, 78.0, 117.7, 126.0, 127.1, 137.0, 140.2, 158.3, 167.2; IR (KBr) 3325, 2963, 2904, 2828, 1629, 1457, 1361, 1253, 1018, 877; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{H}^+$) = 398.30536, zmierzona ($\text{M}+\text{H}^+$) = 398.30567; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_2$: %C 78.54, %H 9.89, %N 3.52, zmierzona: %C 78.40, %H 10.07, %N 3.36.



(S)-N-(5-*tert*-Butyl-3-(2,3-dimetylobut-2-yl)salicylideno)walinol (171)

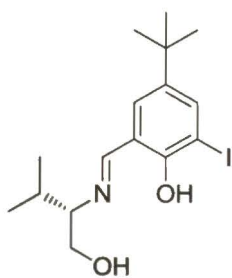
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółty gęsty olej z wydajnością 89%; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -37.08$ ($c=0.625$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.75 (d, $J=6.8$, 3H), 0.78 (d, $J=6.8$, 3H), 0.94 (d, $J=6.8$, 3H), 0.96 (d, $J=6.8$, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.85-2.02 (m, 1H), 2.66-2.88 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.66-3.88 (m, 2H), 7.11 (d,

$J=2.6$, 1H), 7.34 (d, $J=2.6$, 1H), 8.37 (s, 1H), 13.50 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 18.1, 18.2, 18.9, 19.8, 23.3, 23.6, 30.1, 31.5, 31.9, 34.1, 41.4, 64.7, 77.9, 117.6, 125.9, 128.6, 136.6, 139.9, 158.0, 167.2; IR (KBr) 3393, 2963, 2874, 1631, 1466, 1390, 1269, 1140, 1062; HRMS (ESI): obliczona ($M+H^+$) = 348.28971, zmierzona ($M+H^+$) = 348.28936; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$: %C 76.03, %H 10.73, %N 4.03; zmierzona: %C 76.38, %H 11.02 %N 3.82.



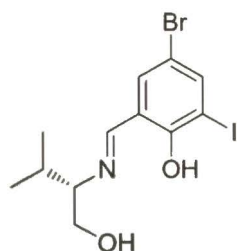
(S)-N-(3-Bromo-5-*tert*-butylosalicylideno)walinol (172)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 84%; t.t. 132°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -21.77$ ($c=0.635$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.97 (d, $J=6.8$, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.87-2.08 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=11.2$, 8.4, 1H), 3.85 (dd, $J=11.4$, 4.0, 1H), 7.20 (d, $J=2.2$, 1H), 7.57 (d, $J=2.2$, 1H), 8.29 (s, 1H), 14.20 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 18.5, 19.8, 30.0, 31.3, 34.1, 64.3, 76.5, 111.2, 118.0, 127.5, 133.4, 141.8, 157.4, 165.5; IR (KBr) 3276, 2964, 2933, 2872, 1634, 1498, 1362, 1256, 1221, 1062, 876; HRMS (ESI): obliczona ($M+\text{Na}^+$) = 364.08826, zmierzona ($M+\text{Na}^+$) = 364.08728; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{BrN O}_2$: %C 56.15, %H 7.07, %Br 23.35, %N 4.09; zmierzona: %C 56.47, %H 7.32, %Br 22.96, %N 4.26.



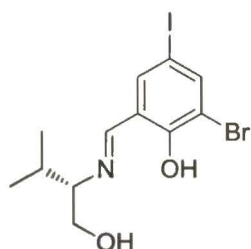
(S)-N-(5-*tert*-Butylo-3-jodosalicylideno)walinol (173)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 88%; t.t 145°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -17.80$ ($c=0.710$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.95 (d, $J=6.8$, 6H), 1.28 (s, 9H), 1.93 (sp, $J=6.8$, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=12.2$, 4.4, 1H), 3.85 (dd, $J=11.2$, 3.6, 1H), 7.23 (d, $J=2.4$, 1H), 7.77 (d, $J=2.4$, 1H), 8.21 (s, 1H) 14.40 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.6, 19.8, 29.9, 31.3, 33.9, 64.2, 76.2, 87.0, 116.7, 128.9, 139.6, 142.2, 160.2, 165.4; IR (KBr) 3311, 2961, 2931, 2872, 1632, 1492, 1256, 1063; HRMS (ESI): obliczona ($M+\text{Na}^+$) = 412.07440, zmierzona ($M+\text{Na}^+$) = 412.07244; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N O}_2\text{I}$: %C 49.37, %H 6.21, %N 3.60, %I 32.6; zmierzona: %C 49.61, %H 6.12, %N 3.47, %I 32.71.



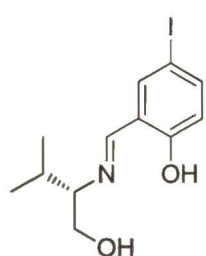
(S)-N-(5-Bromo-3-jodosalicylideno)walinol (175)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 81%; t.t. 127°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -28.46$ ($c=0.523$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.98 (d, $J=6.2$, 6H), 1.96 (sp, $J=6.2$, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.91 (dd, $J=11.6$, 3.4, 1H), 7.30 (d, $J=2.4$, 1H), 7.82 (d, $J=2.6$, 1H), 8.09 (s, 1H) 14.75 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.5, 19.7, 29.7, 64.0, 74.9, 90.7, 108.1, 116.6, 134.4, 144.4, 164.3; IR (KBr) 3289, 2962, 2869, 1638, 1489, 1212, 1067, 857, 680; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 433.92231, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 433.92025; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N O}_2\text{BrI}$: %C 34.98, %H 3.67, %N 3.40; zmierzona: %C 35.05, %H 3.72 %N 3.36.



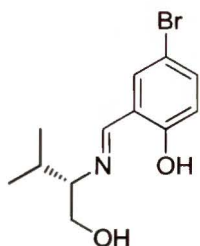
(S)-N-(3-Bromo-5-jodosalicylideno)walinol (176)

Produkt krystalizowałem z EtOH, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 65%; t.t. 145°C. $[\alpha]_D^{20} = -23.52$ ($c=0.554$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.99 (d, $J=6.8$, 3H), 1.00 (d, $J=6.8$, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.9 (dd, $J=11.7$, 3.2, 1H), 7.39 (d, $J=2.4$, 1H), 7.71 (d, $J=2.2$, 1H), 8.10 (s, 1H), 14.70 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.4, 19.7, 29.5, 63.8, 74.2, 74.8, 115.6, 118.2, 139.9, 144.1, 164.6; IR (KBr) 3296, 2.872, 1640, 1492, 1214, 1067, 862, 678 HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 433.92231, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 433.92182; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N O}_2\text{BrI}$: %C 34.98, %H 3.67, %N 3.40; zmierzona: %C 35.09, %H 3.77 %N 3.46.



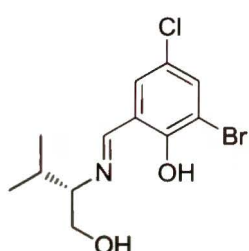
(S)-N-(3-Jodosalicylideno)walinol (178)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 93%; t.t. 109°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -39.38$ ($c=0.485$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.92 (d, $J=6.6$, 3H), 0.94 (d, $J=6.8$, 3H), 1.93 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=11.2$, 8.4, 1H), 3.83 (dd, $J=11.2$, 4.0, 1H), 6.72 (d, $J=9.2$, 1H), 7.55 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 13.50 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.5, 19.8, 30.0, 64.3, 77.4, 79.0, 119.6, 120.6, 139.7, 140.8, 161.3, 164.4; IR (KBr) 3259, 2958, 2929, 1631, 1474, 1279, 1028, 823; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 356.01180, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 356.01018; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{I}$: %C 43.26, %H 4.84, %N 4.20, %I 38.09; zmierzona: %C 43.31, %H 4.75, %N 4.19, %I 38.00.



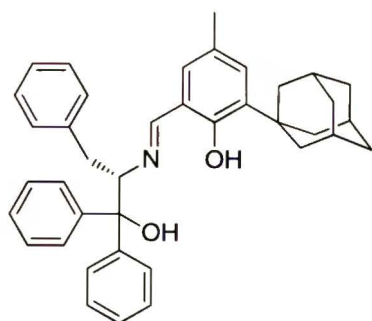
(S)-N-(3-Bromosalicylideno)walinol (179)

Produkt krystalizowałem z etanolu, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 67%; t.t. 114°C; $[\alpha]_D^{20} = -43.32$ ($c=0.785$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.93 (d, $J=6.8$, 3H), 0.95 (d, $J=6.8$, 3H), 1.94 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.73 (dd, $J=11.4$, 8.4, 1H), 3.84 (dd, $J=11.2$, 3.8, 1H), 6.83 (d, $J=9.6$, 1H), 7.38 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 13.45 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.5, 19.8, 30.0, 64.3, 77.4, 110.0, 119.1, 119.8, 133.6, 135.1, 160.5, 164.5; IR (KBr) 3263, 2962, 2930, 2875, 1636, 1478, 1376, 1277, 1074, 1028, 827, 628; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 308.02566, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 308.02598; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{Br}$: %C 50.37, %H 5.64, %N 4.89, %Br 27.92; zmierzona: %C 50.45, %H 5.52, %N 4.84, %I 27.76.



(S)-N-(3-Bromo-5-chlorosalicylideno)walinol (180)

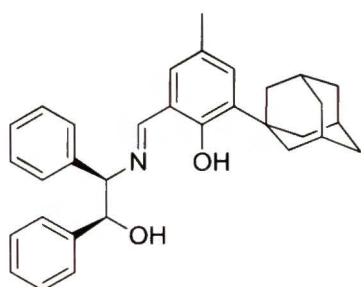
Produkt oczyszczałem przez krystalizację z etanolu, otrzymując żółtawe kryształy z wydajnością 59%; t.t. 138°C; $[\alpha]_D^{20} = -93.42$ ($c=0.677$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.98 (d, $J=6.8$, 3H), 1.00 (d, $J=6.8$, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.00-3.24 (bs, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.72 (dd, $J=11.6$, 8.6, 1H), 3.90 (dd, $J=11.6$, 3.4, 1H), 7.09 (d, $J=2.6$, 1H), 7.45 (d, $J=2.6$, 1H), 8.12 (s, 1H), 14.70 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50MHz) 18.3, 19.7, 29.6, 63.8, 74.6, 114.5, 116.6, 120.6, 130.3, 136.3, 162.9, 164.6; IR (KBr) 3260, 2966, 2931, 2874, 1643, 1500, 1211, 1069, 857, 727; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 341.98669, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 341.98700; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrClNO}_2$: %C 44.96, %H 4.72, %N 4.37, zmierzona: %C 44.79, %H 4.76, %N 4.31.



(2S)-N((3-(1-Adamantylo)-5-metylo)salicylideno)-1,1,3-trifenylo-2-aminopropan-1-ol (186)

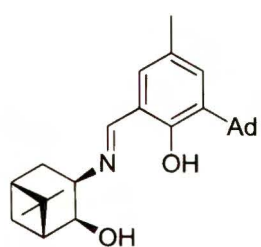
Produkt krystalizowałem z etanolu, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 67%; t.t. 185°C; $[\alpha]_D^{20} = -160.08$ ($c=1.082$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.78 (bs, 6H), 2.11 (m, 9H), 2.17 (s, 3H), 2.80-3.04 (m, 2H), 3.13 (bs, 1H), 4.33 (dd, $J=9.4$, 2.4, 1H), 6.52 (d, $J=2.2$, 1H), 6.88-7.02 (m, 3H), 7.08-7.30 (m, 7H), 7.34-7.52 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 12.80 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 20.6, 29.1, 36.9, 37.2, 37.4, 40.2, 78.6, 79.7, 118.0,

125.9, 126.1, 126.2, 126.6, 126.8, 126.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.6, 130.7, 137.2, 139.0, 144.2, 145.6, 157.8, 167.4; IR (KBr) 3554, 2903, 2849, 1630, 1596, 1492, 1447, 1248, 1085, 1059, 744, 703; HRMS (ESI): obliczona (M-H)⁻ = 554.30645, zmierzona (M-H)⁻ = 554.30463; Anal. element. obliczona dla C₃₉H₄₁NO₂: %C 84.29, %H 7.44, %N 2.52, zmierzona: %C 84.41, %H 7.22, %N 2.47.



(1R,2S)-N-(3-(1-Adamantylo)-5-metylosalicylideno)-1,2-difenylo-1-aminoetan-2-ol (187)

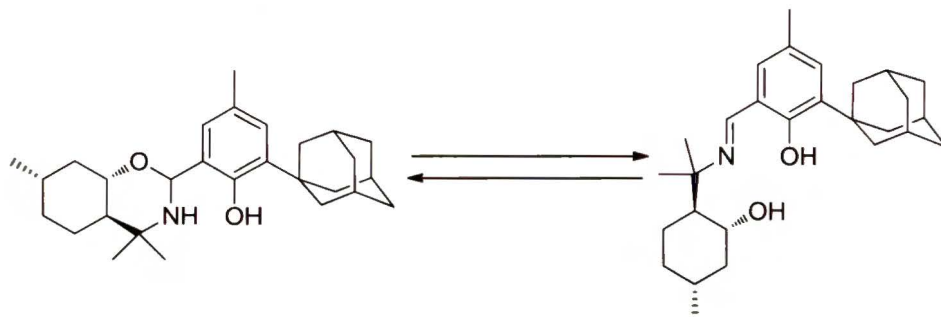
Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 94%; t.t. 78°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -3.21$ (c=1.065, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz) 1.81 (bs, 6H), 2.02-2.34 (m, 4H), 2.16 (bs, 6H), 2.21 (s, 3H), 4.44 (d, J=7, 1H), 5.05 (dd, J=7, 2.8, 1H), 6.69 (d, J=1.6, 1H), 7.03 (d, J=1.6, 1H), 7.22-7.41 (m, 10H), 8.00 (s, 1H), 13.33 (s, 1H); ¹³C-NMR (50 MHz) 20.6, 29.1, 36.9, 37.2, 40.2, 78.3, 80.4, 118.2, 126.6, 127.1, 127.9, 128.0, 128.1, 128.7, 129.7, 130.7, 137.3, 139.5, 140.2, 158.2, 166.7; IR (KBr) 3428, 2904, 2848, 1629, 1453, 1249, 1028, 699; HRMS (ESI): obliczona (M+H⁺) = 466.27406, zmierzona (M+H⁺) = 466.27592; Anal. element. obliczona dla C₃₂H₃₅NO₂: %C 82.54, %H 7.58, %N 3.01, zmierzona: %C 82.49, %H 7.34, %N 2.96.



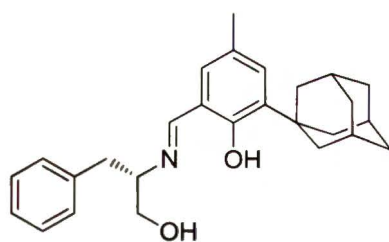
(1R,2S,3R,5R)-N((3-(1-Adamantylo)-5-metylo)salicylideno)-3-amino-6,6-dimetylo-2-hydroksy-bicyklo[3.1.1]heptan (188)

Produkt oczyszczałem chromatograficznie, otrzymując żółte kryształy z wydajnością 78%; t.t. 91°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = 13.38$ (c=0.386, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz) 1.21 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.30-1.45 (m 2H), 1.79 (bs, 6H), 1.92-2.48 (m, 16H), 3.95 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.91 (d, J=1.4, 1H), 7.09 (d, J=1.4, 1H), 8.37 (s, 1H), 13.16 (bs, 1H); ¹³C-NMR (50 MHz) 20.7, 22.9, 25.3, 27.3, 29.1, 34.0, 36.9, 37.2, 38.6, 40.2, 40.6, 46.3, 63.1, 73.8, 118.4, 126.9, 129.7, 130.9, 137.5, 158.1, 167.1; IR (KBr) 3427, 2905, 2848, 1627, 1454, 1271, 1249, 1057, 860; HRMS (ESI): obliczona (M+H⁺) = 408.28971, zmierzona (M+H⁺) = 408.29064; Anal. element. obliczona dla C₂₇H₃₇NO₂: %C 79.56, %H 9.15, %N 3.44, zmierzona: %C 79.69, %H 9.08, %N 3.15.

2-(1-Adamantyl)-4-metylo-6-((4aR,7S,8aS)-4,4,7-trimetylooktahydro-2H-benzo-1,3-oksazyn-2-ylo)fenol (189)



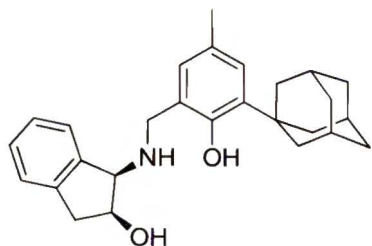
Produkt krystalizowałem z etanolu, otrzymując bezbarwne drobne kryształki z wydajnością 82%; t.t. 189°C; $[\alpha]_D^{20} = 76.56$ ($c=0.889$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 0.80-1.06 (m, 5H), 1.06-1.20 (m, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.36-1.60 (bs, 1H), 1.60-1.88 (m, 8H), 1.98-2.24 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 5.37 (bs, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 9.81 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 19.7, 21.0, 22.2, 15.3, 19.2, 29.8, 31.3, 34.8, 36.8, 37.2, 40.5, 41.3, 51.4, 52.0, 75.4, 81.0, 123.9, 124.8, 127.1, 127.4, 136.8, 152.1; IR (KBr) 2967, 2905, 2894, 1606 (bardzo niska intensywność), 1355, 1241, 1095, 1055, 862; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{H}^+$) = 424.32101, zmierzona ($\text{M}+\text{H}^+$) = 424.32297; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_2$: %C 79.39, %H 9.76, %N 3.31, zmierzona: %C 79.35, %H 9.82, %N 3.02.



(1S)-N-(3-(1-Adamantyl)-5-metylosalicylideno) fenyloalaninal (190)

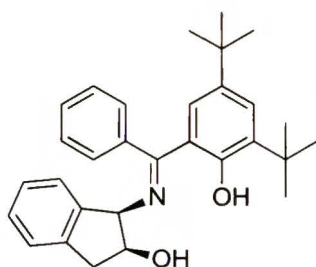
Produkt oczyszczałem chromatograficznie otrzymując żółte kryształki z wydajnością 90%; t.t. 85°C (heksan); $[\alpha]_D^{20} = -233.35$ ($c=0.523$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.80 (bs, 6H), 2.09 (bs, 3H), 2.17 (bs, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.80-3.02 (m, 2H), 3.42-3.55 (m, 1H), 3.77 (d, $J=6.0$, 2H), 6.78 (d, $J=2.0$, 1H), 7.07 (d, $J=2.0$, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 13.65 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 21.0, 29.4, 37.3, 37.5, 39.5, 40.6, 66.2, 73.7, 118.4, 126.7, 127.1, 128.7, 129.8, 130.0, 131.0, 137.7, 138.3, 158.6, 167.3; IR (KBr) 3361, 2903, 2848, 1629, 1453, 1249, 1032, 700; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 426.24035, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 426.24135; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: %C 80.36, %H 8.24, %N 3.47, zmierzona: %C 80.29, %H 8.04, %N 3.30.

Dane analityczne pozostałych ligandów były zgodne z literaturowymi: **163**,¹¹⁰ **165**,¹⁹ **170**,¹¹¹ **174**,¹¹² **177**,¹¹³ **182**.¹¹⁰



(1R,2S)-N-(Metylideno(3-(1-adamantylo)-2-hydroksy-5-metylofenylo)-1-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-ol (194)

W metanolu (20 ml) rozpuściłem (1R,2S)-N-(3-(1-adamantylo)-5-bromosalicylideno)-1-aminoindan-2-ol (0.4 g, 1 mmol) i ogrzałem do temperatury lekkiego wrzenia rozpuszczalnika. Następnie dodawałem porcjami borowodorek sodu (76 mg, 2 mmol), a po dodaniu całości, ogrzewałem jeszcze przez 2h do odbarwienia się roztworu świadczącego o zaniku substratu, po czym ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i rozcieńczyłem eterem dietylowym (40 ml) dodając także nasycony roztwór chlorku amonu (20 ml). Po rozdzieleniu faz, warstwę wodną przemyłem eterem dietylowym (20 ml), a połączone ekstrakty przemyłem kolejno nasyconym roztworem wodorowęglanu potasu (20 ml), wodą (20 ml) i solanką. Po wysuszeniu ($MgSO_4$) roztwór zatężyłem uzyskując surowy produkt, który oczyszczałem chromatograficznie otrzymując bezbarwny krystaliczny produkt z wydajnością 94%; t.t. 83°C; $[\alpha]_D^{20} = 22.60$ ($c=0.584$, $CHCl_3$); 1H -NMR (200 MHz) 1.72 (bs, 1H), 1.79 (bs, 6H), 2.08 (bs, 3H), 2.18 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.90 (dd, $J=16.6, 1.6$, 1H), 3.10 (dd, $J=16.6, 4.8$, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.97-4.28 (m, 3H), 4.66 (m, 1H), 6.75 (d, $J=1.8$, 1H), 6.96 (d, $J=1.8$, 1H), 7.18-7.48 m, 4H), 13.50 (bs, 1H); ^{13}C -NMR (50 MHz) 20.8, 29.2, 36.8, 37.2, 40.1, 40.5, 51.1, 64.5, 71.8, 122.7, 124.8, 125.4, 126.8, 127.1, 127.2, 127.5, 128.1, 137.1, 139.6, 141.4, 154.8; IR (KBr) 3306, 2903, 2847, 1455, 1245, 858, 744; HRMS (ESI): obliczona ($M+H^+$) = 404.25841, zmierzona ($M+H^+$) = 404.25974; Anal. element. obliczona dla $C_{27}H_{33}NO_2$: %C 80.36, %H 8.24, %N 3.47, zmierzona: %C 80.45, %H 8.31, %N 3.51.



(1R,2S)-N-((3,5Di-*tert*-butylo-2-hydroksyfenylo)fenylo metylideno)-1-amino-indan-2-ol (191)

W suchym toluenie (6 ml) rozpuściłem 2-benzoilo-4,6-*tert*-butylofenol (0.248g, 0.8 mmol), dodałem (1R,2S)aminoindan-2-ol (0.12g 0.805mmol) oraz świeżo aktywowane sita molekularne 4Å (0.5 g). Całość ogrzewałem w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika pod chłodnicą zwrotną przez 8 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temperatury pokojowej, przesączyłem przez Celit, a następnie

odparowałem część toluenu i pozostałość naniosłem na kolumnę chromatograficzną. Otrzymałem 0.256 mg produktu z wydajnością 73% w postaci żółtych kryształów.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) 1.12, (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.11 (d, $J=4.4$, 2H), 4.44 (k, $J=4.8$, 1H), 4.77 (d, $J=5$, 1H), 6.72 (d, $J=2.6$, 1H), 7.10-7.60 (m, 10H), 13.25 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) 29.5, 31.3, 34.1, 35.2, 40.0, 68.4, 75.8, 118.9, 124.6, 125.3, 126.6, 127.0, 127.5, 127.7, 128.1, 128.6, 129.0, 134.9, 137.3, 138.7, 140.5, 141.8, 160.0, 177.6; IR (KBr) 3421, 2956, 2868, 1607, 1580, 1476, 1440, 1361, 1251, 1053, 887, 745, 703; HRMS (ESI): obliczona ($M+H^+$) = 464.25600, zmierzona ($M+Na^+$) = 464.25761; Anal. element. obliczona dla $C_{30}H_{35}NO_2$: %C 81.59, %H 7.99, %N 3.17, zmierzona: %C 81.48, %H 8.15, %N 3.00.

Dane analityczne liganda **172** były zgodne z literaturowymi.¹⁰⁷

5.2.5. *Synteza katalizatorów w oparciu o otrzymane zasady Schiffa*

Otrzymywanie kompleksów chromowych z przeciwjonem chlorkowym

Do przepłukanej argonem kolby wprowadziłem odważony ligand (1.2 mmol) oraz chlorek chromu (II) (1.45 mmol), następnie całość rozpuściłem w suchym tetrahydrofuranie (15ml) i mieszałem przez 5 h. Po tym czasie wyjąłem septum i mieszałem przez kolejne 12 h. Następnie dodałem lutydynę (2.4mmol) i mieszałem dodatkowo przez 3 h. Po zakończeniu rozcieńczyłem mieszaninę reakcyjną dichlorometanem (30ml) i przemyłem nasyconym roztworem chlorku amonu (3×20 ml) i solanką (20ml). Fazę organiczną zatężyłem uzyskując surowy katalizator, który rozpuściłem w gorącym acetonie, po ostudzeniu dodałem wodę do pojawienia się lekkiego zmętnienia i pozostawiałem na 3-4 dni. Po tym czasie usuwałem powoli rozpuszczalnik otrzymując kompleks w postaci dimeru zmostkowanego cząsteczką wody, z wydajnością powyżej 95%.

W przypadku kompleksów **XXII**, **XXV** i **XXVIII**, w miejsce liganda w wyżej opisanej procedurze stosowałem jego sól sodową otrzymaną przez działanie na ligand (0.5 mmol) w suchym tetrahydrofuranie wodorkiem sodu (1.1 mmol). Dalej procedura była analogiczna jak wyżej, za wyjątkiem dodatku lutydyny, gdyż w przypadku stosowania soli disodowej jest to zbędne.

Tabela 45. Wyniki pomiarów ESI MS otrzymanych kompleksów chromowych z przeciwjonem chlorkowym

L.p.	Katalizator	m/z obliczona (M- H ₂ O+MeOH-2Cl ⁻ - H ⁺)	m/z zmierzona
1	III	933.33962	933.3397
2	XIX	1017.43	1017.4
3	XX	1041.28	1041.3
4	XXI	809.24	809.3
5	XXII	948.73	948.7
6	XXIII	830.32	830.2
7	XXIV	905.04	905.0
8	XXV	1061.13	1061.1
9	XXVI	957.34	957.4
10	XXVII	1141.36	1141.3
11	XXVIII	777.25	777.3
12	XXIX	925.46	925.4
13	XXX	769.37	769.4
14	XXXI	717.27	717.2
15	XXXII	1241.50	1241.4
16	XXXIII	1085.40	1085.4
17	XXXIV	1061.40	1161.3
18	XXXV	945.44	945.4
19	XXXVI	937.37	937.4

Kompleks monomeryczny **V** otrzymywałem analogicznie jak Jacobsen przemywając dimer **III** dwukrotnie 3M kwasem solnym.⁴¹

Ogólna procedura wymiany przeciwjonu z chlorkowego na tetrafluoroboranowy

Kompleks chlorkowy (0.5 mmol) rozpuściłem w THF (20 ml) i dodałem odważony tetrafluoroboran srebra (0.55 mmol). Kolbę zawiązałem w folię aluminiową w celu odizolowania od światła jej zawartości i mieszałem przez 24h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez Celit, przemywając obficie warstwę Celitu dichlorometanem. Przesącz przemyłem wodą destylowaną i zateżyłem. Otrzymany kompleks rozpuściłem w chlorku metylenu (30 ml), dodałem wodę (20ml) i mieszałem

przez 2-3 dni. Po tym czasie oddzielałem fazę wodną, a otrzymaną fazę organiczną zatężałem.

W przypadku wymiany przeciwjonu w kompleksie **III**, zamiast rozpuszczać produkt w dichlorometanie i działać na niego wodą, można rozpuścić dimer **XXXVIII** w MTBE i odsączyć nierozpuszczalny kompleks monomeryczny **XXXVII** uzyskując oba kompleksy (monomeryczny i dimeryczny) z wydajnościami odpowiednio 35% i 65%.

Tabela 46. Wyniki pomiarów ESI MS niskiej rozdzielczości kompleksów z przeciwjonem tetrafluoroboranowym

L.p.	Katalizator	Wydajność [%]	m/z obliczona (M- H ₂ O+MeOH-2Cl ⁻ - H ⁺)	m/z zmierzona
1	XXXVIII	89	933.34	933.2
2	XXXIX	96	957.34	957.3
3	XL	92	1141.36	1141.3
4	XLI	94	789.15	789.2
5	XLII	96	1241.50	1241.4
6	XLIII	98	769.37	769.4
7	XLIV	95	1149.34	1149.4

Ogólna procedura wymiany przeciwjonu z chlorkowego na heksafluoroantymonia- nowy³¹

Chromowy kompleks chlorkowy (0.5 mmol) rozpuściłem w suchym MTBE (20 ml) i dodałem heksafluoroantymonian srebra (0.50 mmol). Kolbę owinąłem w folię aluminiową w celu odizolowania od światła jej zawartości i mieszałem przez 24 h. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę Celitu, który następnie przemyłem dichlorometanem. Przesącz zatężyłem i suszyłem pod próżnią. Pożądane kompleksy otrzymywałem z wydajnością powyżej 95%.

Tabela 47. Wyniki pomiarów ESI MS chromowych kompleksów z przeciwjonem heksafluoroantymonianowym

L.p.	Katalizator	m/z obliczona	m/z zmierzona
1	IIIa	933.34	933.3
2	XLV	1017.43	1017.5
3	XLVI	769.37	769.4

5.3. Badania enancjoselektywności wybranych reakcji katalizowanych trójkleszczowymi kompleksami zasad Schiffa

5.3.1. Reakcja utleniania sulfidów do sulfotlenków

Ligand (0.015 mmol) i acetyloacetonian oksowanadu(IV) (0.01 mmol) rozpuściłem w dichlorometanie (1ml) i mieszałem przez 2 h. Następnie dodałem tioanizol (1mmol) i mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temperatury 0°C, po czym powoli (w czasie 5 minut) wkropliłem perhydrol (1.1 mmol), intensywnie mieszając. Po 30 minutach doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i pozostawiłem, intensywnie mieszając, na 23.5h. Następnie rozdzieliłem fazy, organiczną zatężyłem, a otrzymany sulfotlenek oczyszczałem chromatograficznie. Nadmiar enancjomeryczny określiłem metodą HPLC, używając kolumny chromatograficznej Chiralcel OD-H oraz jako eluent mieszaninę heksan:izo-propanol 9:1 (z przepływem 1 ml/min). Czasy retencji (R)-**13** – 10.4 min.; (S)-**(13)** – 12.1 min. Dane analityczne produktu były zgodne z literaturowymi.⁹

W przypadku badania wpływu metalu na przebieg reakcji utleniania tioanizolu w miejsce acetyloacetonianu oksowanadu(IV) stosowałem odpowiednio acetyloacetonian miedzi(II) lub acetyloacetonian żelaza(III).

5.3.2. Reakcja hetero Dielsa-Aldera z udziałem glioksalanu *n*-butylu

5.3.2.1. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z 1-metoksy-1,3-butadienem

Odważony katalizator (2% mol) rozpuściłem w suchym toluenie (0.5 ml) i dodałem świeżo przedestylowany glioksalan *n*-butylu (0.25 mmol) a następnie 1-metoksy-1,3-butadien (0,3 mmol), reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 3 h. Produkt oczyszczałem chromatograficznie, a nadmiar enancjomeryczny i stosunek *cis:trans* określiłem metodą GC, używając w tym celu kolumny chromatograficznej Supelco β-Dex-120. Analizę GC wykonałem w temperaturze 140°C. $t_r((2S,6S)\text{-}\mathbf{48}) = 34.6$ min; $t_r((2R,6R)\text{-}\mathbf{48}) = 35.6$ min; $t_r((2R,6S)\text{-}\mathbf{48}) = 39.7$ min; $t_r((2S,6R)\text{-}\mathbf{48}) = 40.7$ min. Dane analityczne otrzymanego produktu pozostawały w zgodzie z literaturowymi.³⁶

5.3.2.2. Reakcja glioksalanu *n*-butylu z 1,3-cykloheksadienem

Odważony katalizator (2 mol%) rozpuściłem w suchym toluenie (0.5 ml) i dodałem świeżo przedestylowany glioksalan *n*-butylu (1 mmol) oraz 1,3-cykloheksadien (1,5mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 24h. W przypadku reakcji pod ciśnieniem 10 kbar procedura wyglądała analogicznie, a reakcja również była prowadzona

przez 24h. Produkt oczyszczałem chromatograficznie. Stosunek *egzo:endo* oraz nadmiar enancjomeryczny określiłem na podstawie analizy GC, używając kolumny kapilarnej Supelco β -Dex 120, a analizę wykonywałem w 150°C. Czasy retencji: $t_{R1}(\text{egzo-198}) = 29.9$ min.; $t_{R2}(\text{egzo-198}) = 30.7$ min.; $t_{R1}(\text{Endo-198}) = 33.1$ min.; $t_{R2}(\text{Endo-198}) = 34.1$ min.

Dane analityczne produktu były zgodne z literaturowymi.¹¹⁴

5.3.2.3. Reakcje glioksalanu *n*-butylu z 2,3-dimetylo-1,3-butadienem

W koblce umieściłem 1%mol katalizatora (2% mol w przeliczeniu na chrom) i dodałem suszony MTBE (0.5 ml). Do roztworu katalizatora dodałem glioksalan *n*-butylu (0.5 mmol) i 2,3-dimetylo-1,3-butadien (0.75 mmol). Reakcję prowadziłem przez 24 h. Po tym czasie analizowałem jej skład za pomocą GC, a następnie produkt oczyszczałem chromatograficznie. Badając wpływ rozpuszczalnika, w miejsce MTBE stosowałem toluen, dichlorometan, chloroform, acetonitryl, nitrometan, lub 1,4-dioksan, w takiej samej ilości tj. 0.5 ml. W przypadku prowadzenia reakcji bez udziału rozpuszczalnika, kolejność dodawania reagentów była taka sama, tj. najpierw glioksalan *n*-butylu a następnie dien.

Dane analityczne były zgodne z literaturowymi.⁹⁴

5.3.3. Reakcja enowa z udziałem glioksalanu *n*-butylu

Do roztworu katalizatora (2%mol w przeliczeniu na chrom) w MTBE (0.5 ml) dodałem świeżo przedestylowany glioksalan *n*-butylu i odpowiednią olefinę. Reakcję prowadziłem przez 24 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną zatężyłem i oczyszczałem chromatograficznie uzyskując dwa regioizomery. Ich wzajemny stosunek oraz nadmiar enancjomeryczny określiłem na podstawie GC. Dane analityczne otrzymanych produktów pozostawały w zgodzie z literaturą.^{115,116}

Tabela 48. Warunki rozdziału i czasy retencji produktów reakcji enowej glioksalanu *n*-butylu

L.p.	Olefina	Kolumna	Temp. [°C]	203		204	
				$t_{R1(R)}$ [min]	$t_{R1(S)}$ [min]	$t_{R2(R)}$ [min]	$t_{R2(S)}$ [min]
1	2-metylopenten	β -Dex 120	160	8.9	9.1	8.45	8.6
2	izobutylen	β -Dex 120	120	15.2	15.8	–	–
3	2,3-dimetylobuten	β -Dex 120	130	30.3	31.3	23.5	24.0

5.3.4. Reakcja cyklokondensacji Danishefsky'ego

W ampule Schlenka o pojemności 4 ml odważyłem katalizator (2%mol w przeliczeniu na chrom) i umieściłem element mieszający. Następnie trzykrotnie przepłukałem argonem i w przeciwwądmie argonu wprowadziłem suchy i odtleniony rozpuszczalnik (0.5 ml). W przypadku prowadzenia reakcji w podwyższonej lub obniżonej temperaturze, pozostawiałem układ w tej temperaturze na 10 minut do ustabilizowania. Następnie dodawałem uprzednio oczyszczony (destylacja w atmosferze argonu lub sublimacja pod próżnią) aldehyd (0.5 mmol) i dien Danishefsky'ego (0.55 mmol). Reakcję prowadziłem przez 24 h. Po tym czasie dodawałem 3 krople kwasu trifluorooctowego i mieszałem przez 0.5 h, a następnie mieszaninę reakcyjną zatężałem i chromatografowałem. Nadmiar enancjomeryczny produktów określałem za pomocą GC lub HPLC. Dane analityczne produktów zgodne były z literaturowymi.^{117,118}

Tabela 49. Warunki rozdziału i czasy retencji produktów reakcji aldehydów z dienem Danishefsky'ego

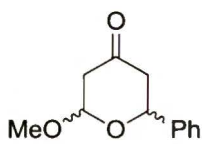
L.p.	Aldehyd	Metoda analizy	Warunki analizy	$t_{r(R)}$	$t_{r(S)}$
1	benzoesowy	GC β -Dex-120	160°C	32.3	33.3
2	<i>p</i> -chlorobenzoesowy	HPLC AS-H	<i>i</i> -Pa:Heksan 1:9	27.07	28.88
3	<i>p</i> -metoksybenzoesowy	HPLC AD-H	<i>i</i> -PrOH:Heksan 1:9	12.77	14.08
4	furfural	GC β -Dex-120	140°C	29.1	30.3
5	cynamonowy	HPLC OD-H	<i>i</i> -PrOH:Heksan 2:8	11.9	23.2
6	krotonowy	GC β -Dex-120	115°C	21.6	23.1
7	2-oktynal	HPLC AD-H	<i>i</i> -PrOH:Heksan 1:9	6.1	6.6
8	heksanal	GC β -Dex-120	130°C	28.6	29.5
9	cykloheksanal	GC β -Dex-120	150°C	37.5	40.1
10	2-metylopropanal	GC β -Dex-120	115°C	17.6	18.8

Badanie wpływu czystości enancjomerycznej katalizatora na enancjoselektywność reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego

W ampułach Schlenka sporządziłem roztwory katalizatorów (*R,S*)-XXXVIII i (*S,R*)-XXXVIII (0.03 mmol katalizatora, 3 ml octanu etylu), do których dodałem benzaldehyd (3 mmol). Tak przygotowane roztwory pobierałem strzykawką mikrolitrową by otrzymać 0.55ml roztworu katalizatora o odpowiedniej czystości enancjomerycznej (0, 10, 20, 40, 40, 80, 90, 100 % e.e.). Naczynia reakcyjne umieszczałem w łaźni o odpowiedniej temperaturze (0 lub 50°C) i po 10 minutach dodawałem dien Danishefsky'ego (0.55 mmol). Wszystkie reakcje z jednej serii temperaturowej prowadziłem równolegle by uniknąć wpływu fluktuacji temperatury. Po 24 h do mieszanin reakcyjnych dodawałem po 3 krople TFA. Nadmiar enancjomeryczny produktu analizowałem na GC w warunkach podanych wyżej (Tabela 49, wiersz 1). Pomiar w temperaturze 50°C wykonano dwukrotnie.

Ustalanie drogi reakcji benzaldehydu z dienem Danishefsky'ego

Zgodnie z opisaną wyżej procedurą reakcji cyklokondensacji dienu Danishefsky'ego z aldehydami, przeprowadziłem reakcję z udziałem benzaldehydu katalizowaną kompleksem XXXVIII. Różnica w postępowaniu w tym przypadku polegała na tym, iż nie dodawałem na koniec reakcji kwasu trifluorooctowego, lecz mieszaninę reakcyjną zatężyłem i oczyszczałem chromatograficznie. Obserwowałem wyłącznie jeden produkt reakcji (**209**) niezależnie od temperatury reakcji (0 i 50°C), jak i stężenia reagentów (1 i 0.3 mol/dm³).



2-Metoksy-6-fenyl-2H-dihydropiran-4(3H)-on (**209**)

t.t. 51°C; $[\alpha]_D^{20} = -171.43$ ($c=0.701$, CHCl₃); ¹H-NMR (200 MHz) 2.51-2.66 (m, 3H), 2.72-2.83 (m, 1H), 4.64-4.73 (m, 1H), 4.73 (dd, $J=8.4$, 3, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H); ¹³C-NMR (50 MHz) 47.6, 48.6, 56.6, 73.2, 101.2, 125.7, 128.1, 128.7, 140.0, 204.9; IR (KBr) 2995, 2968, 2848, 1722, 1391, 1276, 1135, 1045, 762, 700; HRMS (ESI): obliczona ($M+MeOH+Na^+$) = 261.10973, zmierzona ($M+MeOH+Na^+$) = 261.11094; obliczona ($M+EtOH+Na^+$) = 275.12538, zmierzona ($M+EtOH+Na^+$) = 275.12403; Anal. element. obliczona dla C₁₂H₁₄O₃: %C 69.88, %H 6.84; zmierzona: %C 69.93, %H 6.91.

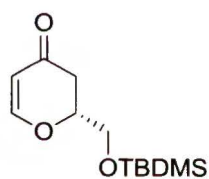
5.4. Synteza kwasu galantymिनowego

Zgodnie z procedurą cyklokondensacji dienu Danishefsky'ego, podaną w poprzednim rozdziale, przeprowadziłem reakcję z zabezpieczonymi aldehydami glikolowymi w obecności katalizatora XVIII.

Tabela 50. Warunki rozdziału i czasy retencji produktów reakcji dienu Danishefsky'ego z zabezpieczonymi aldehydami glikolowymi

L.p.	PG	Metoda analizy	Warunki analizy	$t_{r(R)}$	$t_{r(S)}$
1	TBDMS	GC β -Dex-120	150°C	25.5	26.2
2	benzyl	HPLC OD-H	<i>i</i> -Pa:Heksan 1:9	17.4	20.2
3	2-chlorobenzoil	HPLC OD-H	<i>i</i> -PrOH:Heksan 1:9	25.3	29.7

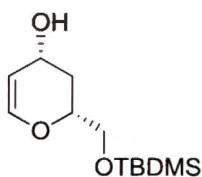
Dane analityczne dla produktów 221 i 222 były zgodne z literaturowymi.^{119,118}



(R)-2-((*tert*-butylodimetylosililooksy)metylo)-2,3-dihydropirany-4-on (220)

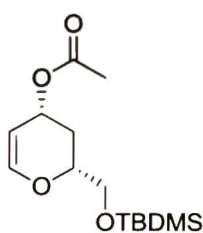
W suchej kolbie umieściłem pod argonem katalizator (1S,2R)-XXXVIII (56 mg, 1%mol), a następnie dodałem 5 ml suchego octanuu etylu. Kolbę ogrzałem do temperatury 50°C, i dodałem zabezpieczony aldehyd glikolowy (5mmol). Po 10 minutach dodałem dien Danishefsky'ego (1,2 ml, 6mmol) i prowadziłem reakcję przez 24 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ostudziłem, dodałem 10 kropli kwasu trifluoroctowego i mieszałem przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną następnie zatężyłem i chromatografowałem (heksan:octan etylu 85:15). Produkt suszyłem pod próżnią w temperaturze 40°C uzyskując go w postaci brązowego oleju z wydajnością 84%. ¹H-NMR (500 MHz) 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.41 (dd, J=16.8, 3.1, 1H); 2.73 (dd, J=16.8, 14.0, 1H), 3.82 (dd, J=11.3, 4.6, 1H), 3.89 (dd, J=11.3, 4.0, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 5.39 (d, J=5.8, 1H), 7.35 (d, J=5.9, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz) -5.4, -5.3, 18.3, 25.9, 38.1, 64.2, 79.6, 106.9, 162.9, 192.4; IR (film CH₂Cl₂) 2956, 2930, 2858, 1683, 1598, 1406, 1261, 1137, 838, 779; HRMS (ESI): obliczona (M+Na⁺) = 265.12304, zmierzona (M+Na⁺) = 265.12235; Anal. element. obliczona dla C₁₂H₂₂O₃Si: %C 59.46, %H 9.15, zmierzona: %C 59.54, %H

9.23; Warunki rozdziału: GC, temp. 150°C, kolumna - β -Dex-120, $t_{r(S)}$ =25.5 min, $t_{r(R)}$ =26.2 min.; e.e. = 90.8%.



(2*R*,4*R*)-2-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)-3,4-dihydropiran-4-ol (223)

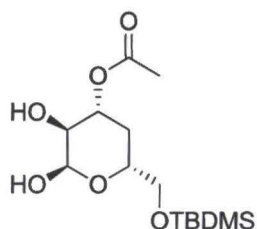
W metanolu (17 ml) rozpuściłem siedmiowodny chlorek ceru(III) (1.84g, 4.9 mmol) i dodałem cykloaddukt **220** (1g, 4.12 mmol) rozpuszczony uprzednio w chlorku metylenu (17ml). Mieszaninę schłodziłem do -30°C i powoli, porcjami dodawałem borowodorek sodu (185mg, 4.9 mmol). Po dodaniu całej ilości borowodoru sodu, reakcję kontynuowałem przez 45 minut, po czym dodałem 25 ml chlorku metylenu i wkropliłem nasycony wodny roztwór chlorku amonu (20ml). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury pokojowej i przesączyłem przez Celit. Rozdzieliłem fazy przesącza i warstwę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym (3×30ml). Połączone fazy organiczne wysuszyłem siarczanem magnezu i zatężyłem, uzyskując pożądany produkt jako brązowy olej otrzymałem z wydajnością 95%. Z uwagi na jego małą trwałość używałem w następnej reakcji bez oczyszczania. ¹H-NMR (500 MHz) 0.08 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.9-2.1 (bs, 1H) 2.20-2.28 (m, 1H), 3.72-3.80 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 6.37 (d, J=5.9); ¹³C-NMR (125Hz) -5.4, -5.3, 18.4, 25.9, 34.4, 61.7, 65.7, 74.6, 105.0, 144.9 ; IR (CH₂Cl₂) 3351, 2955, 2929, 2884, 2858, 1643, 1472, 1253, 1234, 1104, 837, 777; HRMS (ESI): obliczona (M+Na⁺) = 267.13869, zmierzona (M+Na⁺) =267.13823.



Octan (2*R*,4*R*)-2-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)-3,4-dihydro-2H-piran-4-ylu (224)

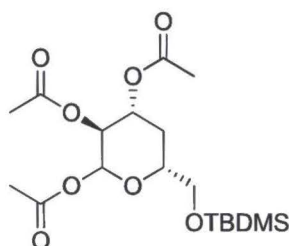
Do roztworu alkoholu **223** (0.9g, 3.89 mmol) i trietyloaminy (0.58g, 5.8mmol) w dichlorometanie (15ml), wkropliłem w temperaturze 0°C bezwodnik octowy (0.59g, 5.8 mmol) zawierający katalityczną ilość DMAP (10mg). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury pokojowej i mieszałem przez 5 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodałem wodę (20ml) i ekstrahowałem chlorkiem metylenu (3×30ml). Połączone fazy organiczne suszyłem siarczanem magnezu, a następnie zatężyłem i oczyszczałem chromatograficznie. Otrzymałem 0.99g gęstego oleju z wydajnością 90%. ¹H NMR (200 MHz) 0.06 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.70-1.95 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.10-2.30 (m, 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.95-

4.15 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H), 6.43 (d, J=5.0, 1H); ^{13}C NMR (50 MHz) -5.3, 18.4, 21.3, 25.9, 29.8, 64.8, 65.2, 74.9, 100.8, 146.4, 170.8; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 286.16004, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 286.16035; Anal. element. Obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$: %C 58.70, %H 9.15, zmierzona: %C 58.87, %H 9.07.



Octan (2R,3S,4R,6R)-6-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)-2,3-dihydroksytetrahydropiran-4-ylu (225)

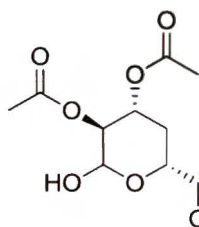
Octan **224** (0,8 g, 2.8 mmol) rozpuściłem w tetrahydrofuranie (8ml) i dodałem N-tlenek N-metylmorfoliny (0.79g, 6.72mmol), a następnie 6 kropeł roztworu czterotlenku osmu w *tert*-butanolu i całość mieszałem przez 24 h. Po tym czasie usunąłem rozpuszczalnik, a produkt oczyszczałem chromatograficznie. Otrzymałem 0.81g produktu z wydajnością 91%, w postaci wolno zastygającego oleju. ^1H NMR (600MHz) 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.44-1.52 (m, 1H), 2.38 (ddd, J=12.7, 5.0, 2.0, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.52 (d, J=8.5, 1H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 5.11-5.17 (m, 1H), 5.3 (s, 1H), ^{13}C NMR (150 MHz) -5.3, 18.4, 21.2, 25.9, 32.7, 65.6, 68.3, 71.2, 72.0, 93.2, 171.5; IR (KBr) 3455, 3343, 2957, 2930, 2859, 1734, 1374, 1258, 1099, 1045, 853, 870; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 343.15474, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 343.15311; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Si}$: %C 52.47, %H 8.81, zmierzona: %C 52.31, %H 8.68.



Trioctan (3S,4R,6R)-6-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)tetrahydropyran-2,3,4-ylu (226)

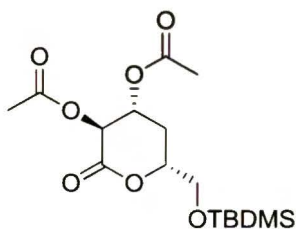
Diol **225** (1.12g, 3.49mmol) rozpuściłem w chlorku metylenu (15ml), dodałem trietyloaminę (1,16ml, 8.39 mmol), mieszaninę ochłodziłem do temperatury 0°C i powoli wkropliłem bezwodnik octowy (0.8 ml, 8.39 mmol). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury otoczenia i mieszałem przez 24h. Po tym czasie dodałem wodę (20ml), rozdzieliłem warstwy i fazę wodną ekstrahowałem chlorkiem metylenu ($2 \times 20\text{ml}$). Połączone ekstrakty wysuszyłem siarczanem magnezu i zatężyłem. Surowy produkt oczyszczałem chromatograficznie, uzyskując produkt z wydajnością 91% w postaci wolno zastygającego oleju. ^1H NMR (600MHz) (mieszanina epimerów) 0.02-0.05 (m, 12H), 0.85-0.87 (m, 18H), 1.54-1.66 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 18H), 2.18-2.26 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.71-3.75 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 2H), 5.02-

5.07 (m, 1H), 5.26-5.32 (m, 1H), 5.62 (d, J=8.09, 1H), 6.63 (d, J=3.6, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz) -5.4, -5.3, 18.2, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.0, 25.8, 32.5, 64.8, 65.0, 67.7, 70.5, 70.6, 70.9, 71.6, 72.9, 90.3, 92.3, 169.1, 169.2, 169.7, 170.0, 170.2, 170.3; IR (CH_2Cl_2) 2956, 2931, 2886, 2858, 1752, 1370, 1249, 1223, 1114, 1069, 1047, 838; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 427.17587, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 427.17415; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Si}$: %C 53.44, %H 7.97, zmierzona: %C 53.32, %H 7.86.



Diocetan (3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)-2-hydroksytetrahydropiran-3,4-diyłu (227)

Triocetan **226** (1.3g, 3.2mmol) rozpuściłem w tetrahydrofuranie (20 ml) i powoli dodałem benzyloaminę (0.7ml, 6.4mmol). Reakcję prowadziłem przez 5 h, po tym czasie mieszaninę reakcyjną zatężyłem i produkt oczyszczałem chromatograficznie, uzyskując produkt z wydajnością 69% (0.79 g) w postaci żółtawego oleju. ^1H NMR (500MHz) (mieszanina epimerów) 0.06 (s, 12H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.02-2.03 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.62 (d, J=7.8, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 4.85 (dd, J=10.2, 3.6, 1H), 5.02-5.08 (m, 1H), 5.12-5.20 (m, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.43 (d, J=3.6, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz) -5.37, -5.35, -5.34, -5.32, 18.34, 18.40, 20.87, 20.88, 20.96, 21.04, 32.91, 32.93, 25.87, 25.91, 65.13, 65.48, 67.73, 67.92, 70.36, 72.42, 75.03, 91.07, 95.78, 170.28, 170.31, 170.42, 171.37; IR (CH_2Cl_2) 3446, 2956, 2930, 2885, 2858, 1747, 1370, 1250, 1103, 1060, 837, 778; HRMS (ESI): obliczona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 385.16530, zmierzona ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 385.16583; Anal. element. obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Si}$: %C 53.01, %H 8.34, zmierzona: %C 53.17, %H 8.49.



Diocetan (3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*tert*-butylodimetylosililoksy)metylo)-2-okсотetrahydropiran-3,4-diyłu (228)

hemiacetal **227** (313mg, 0.86mmol) rozpuściłem w chlorku metylenu (3ml) i dodałem diocetan jodobenzenu (417mg, 1.29mmol), a następnie katalityczną ilość TEMPO (10mg). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 24h, po czym mieszaninę reakcyjną zatężyłem i oczyszczałem chromatograficznie, uzyskując 209mg produktu z wydajnością

68%. ¹H NMR (500 MHz) 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.36-2.42 (m, 1H), 3.75 (dd, J=11.0, 3.5, 1H), 3.82 (dd, J=11.0, 4.6, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 5.06 (d, J=9.7, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz) -5.5, -5.4, 18.3, 20.5, 20.9, 25.8, 30.4, 64.2, 68.6, 71.5, 76.6, 166.4, 169.9, 170.0; IR (CH₂Cl₂) 2954, 2931, 2885, 2858, 1753, 1373, 1226, 1089, 837; HRMS (ESI): obliczona (M+Na⁺) = 383.14965, zmierzona (M+Na⁺) = 383.14925; Anal. element. obliczona dla C₁₆H₂₈O₇Si: %C 53.31, %H 7.83, zmierzona: %C 53.24, %H 7.74.

6. LITERATURA CYTOWANA

-
- ¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
- ² Verter, H. S.; Frost, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *81*, 85.
- ³ Hatfield, W. E.; Bunger, F. L. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1161.
- ⁴ Ginsberg, A. P.; Koubek, E.; Williams, H. J. *Inorg. Chem.* **1966**, *5*, 1656.
- ⁵ O'Connor, M. J.; Ernst, R. E.; Schoenborn, J. E.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1744.
- ⁶ Hopgood, D.; Leussing, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1969.
- ⁷ Syamal, A.; Carey, E. F.; Theriot, L. J. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 245.
- ⁸ Herchel, R.; Boča, R.; Gembisky, M.; Falk, K.; Fuess, H.; Haase, W.; Svoboda, I. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1544.
- ⁹ Bolm, C.; Bienewald, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2640.
- ¹⁰ Blum, S. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 150.
- ¹¹ Kaspyshev, N. N.; Fominsky, S. A.; Tolstikov, A. G.; Talsi, E. P.; Bryliakov, K. P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *171*, 73.
- ¹² Dress, S.; Greb, M.; Schmidt, P.; Svoboda, I.; Fuess, H.; Murso, A.; Stalke, D.; Hartung, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388.
- ¹³ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- ¹⁴ Ostrycharz, E.; Siedlecka, R.; Skarżewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3457.
- ¹⁵ Vetter, A. H.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1741.
- ¹⁶ Ohta, C.; Shimizu, H.; Kondo, A.; Katsuki, T. *Synlett* **2002**, 161.
- ¹⁷ Jeong, Y.-C.; Yao, S.; Hwang, Y. D.; Ahn, K.-W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9249.
- ¹⁸ Jeong, Y.-C.; Huang, Y. D.; Choi, S.; Ahn, K.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3479.
- ¹⁹ Pelotier, B.; Campbell, I. B.; McDonald, S. J. F.; Priem, G.; Jackson, R. F. W.; Anson, M. S. *Synlett* **2002**, 1055.
- ²⁰ Drago, C.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7221.
- ²¹ Kelly, P.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4500.
- ²² Kelly, P.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *Synlett* **2006**, *10*, 1569.
- ²³ Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5487.
- ²⁴ Legros, J.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4225.

-
- ²⁵ Kelly, P.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R. *Synlett* **2007**, 1501.
- ²⁶ Lai, G.; Wang, S.; Wang, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1813.
- ²⁷ Bounce, S.; Cross, R. J.; Farrugia, L. J.; Kunchandy, S.; Meason, L. L.; Muir, K. W.; O'Donnell, M.; Peacock, R. D.; Stirling, D.; Teat, S. J. *Polyhedron* **1998**, *17*, 4179.
- ²⁸ Plitt, P.; Pritzkow, H.; Oeser, T.; Kraemer, R. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1230.
- ²⁹ Gan, C.; Lai, G.; Wang, Z.; Zhou, M.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 725.
- ³⁰ Aratani, T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- ³¹ Dossetter, A. G.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2398.
- ³² Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10482.
- ³³ Thompson, C. F.; Jamison, T. F.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974.
- ³⁴ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3667.
- ³⁵ Malinowska, M.; Kwiatkowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7693.
- ³⁶ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Jurczak, J. *Synlett* **2004**, 1755.
- ³⁷ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1795.
- ³⁸ Gademan, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059.
- ³⁹ Beozio, A. A.; Jarvo, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *117*, 6200.
- ⁴⁰ Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2005**, *5*, 2563.
- ⁴¹ Javro, E. R.; Lawrence, B. M.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6043.
- ⁴² Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.
- ⁴³ Ruck, R. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4771.
- ⁴⁴ Grachan, M. L.; Tudge, M. T.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1469.
- ⁴⁵ Li, Z.; Fernández, M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1611.
- ⁴⁶ Fan, Q.; Lin, L.; Huang, Y.; Feng, X.; Zhang, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2185.
- ⁴⁷ Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2007**, 2147.
- ⁴⁸ Lin, L.; Fan, Q.; Qin, B.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4141.
- ⁴⁹ Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515.
- ⁵⁰ Gama, A.; Flores-Lopez, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Walsh, P. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 149.
- ⁵¹ Li, Y.; He, B.; Zhang, G.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7910.
- ⁵² Zhou, X.; Liu, X.; Shang, D.; Xin, J.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 392.
- ⁵³ Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1862.

-
- ⁵⁴ Balcells, B.; Lledós, A.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4265.
- ⁵⁵ Balcells, D.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3624.
- ⁵⁶ Usanov, L.; Young, C.; North, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146.
- ⁵⁷ Bentley, R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 609.
- ⁵⁸ Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 19.
- ⁵⁹ Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.
- ⁶⁰ Di Furia, F.; Seraglia, R.; Modena, G. *Synthesis* **1984**, 325.
- ⁶¹ Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan H. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5135.
- ⁶² Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.
- ⁶³ White, M. C.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7194.
- ⁶⁴ Alcón, M. J.; Corma, A.; Sanchez, F.; Iglesias, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *178*, 253.
- ⁶⁵ Togni, A. *Organometallics* **1990**, *9*, 3106.
- ⁶⁶ Davies-Coleman, M. T.; Rivett, D. E. A. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* Vol. 55, Springer Verlag, New York 1989.
- ⁶⁷ a) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895; b) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372.
- ⁶⁸ Thorhauge, J.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404.
- ⁶⁹ Diels, O.; Alder, K. *Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98.
- ⁷⁰ Motoyama, Y.; Terada, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- ⁷¹ Vassilikogiannakis, G.; Magerlein, W.; Kranich, R.; Nicolau, K. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5359.
- ⁷² Wu, J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10162.
- ⁷³ Ryu, D. H.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800.
- ⁷⁴ Shimizu, M.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- ⁷⁵ Jacobsen, E. N.; Pfalz, A.; Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin 1999.
- ⁷⁶ Sakane, S.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2203.
- ⁷⁷ Sawa, E.; Terrada, M.; Mikami, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1403.
- ⁷⁸ Koizumi, A.; Osawa, M.; Terada, M.; Takayama, H.; Nakagawa, K.; Okano, T.; Mikami, K. *Synlett* **1999**, *11*, 1899.
- ⁷⁹ Ziegler, F. E.; Sobolov, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2749.

-
- ⁸⁰ a) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5587; b) Patel, D. V.; Rielly-Gauvin, K.; Ryono, D. E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5591; c) Stowasser, B.; Budt, K. H.; Li, J.; Peyman, A.; Ruppert, D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6625; d) Sikorski, J. A.; Miller, M. J.; Braccolino, D. S.; Cleary, D. J.; Corey, S. G.; Font, L. J.; Gruys, K. J.; Han, C. Y.; Lin, K. C.; Pansegrau, P. D.; Ream, J. E.; Schnur, D.; Shah, A.; Walker, M. C. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *76*, 375.
- ⁸¹ Arai, T.; Bougauchi, M.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2926.
- ⁸² a) Ward, C. V.; Jiang, M.; Kee, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6181; b) Saito, B.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4600; c) Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1978.
- ⁸³ Shulgin, A. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3868.
- ⁸⁴ Thadani, A. N.; Huang, Y.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3873.
- ⁸⁵ Skattebøl, L.; Hansen, T. V. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 64.
- ⁸⁶ Rho, K. Y.; Keum, S. R.; Kim, S. H.; Yoon, C. M.; Cho, Y. J. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 2061.
- ⁸⁷ Bensari, A.; Zaveri, T. *Synthesis* **2003**, 267.
- ⁸⁸ Hölzer, B.; Henkel, G.; Dyker, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3297.
- ⁸⁹ Krzemiński, M. P.; Wojtczak, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8299.
- ⁹⁰ He, H.-C.; Eliel, E. L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4979.
- ⁹¹ Johannsen, M.; Jørgensen, K. A.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5757.
- ⁹² Terada, M.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2391.
- ⁹³ Oi, S.; Terada, E.; Ohuchi, K.; Kato, T.; Tachibana, Y.; Inoue, Y.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8660.
- ⁹⁴ Kwiatkowski, P.; Asztemborska, M.; Caille, J.-C.; Jurczak, J. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 506.
- ⁹⁵ a) Bhattacharjee, A.; De Brabander, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8069; b) Paterson, I.; Steven, A.; Luckhurst, C. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3026; c) Smith, III, A. B.; Razler, T. M.; Ciavarrri, J. P.; Hirose, T.; Ishikawa, T.; Meis, R. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1192.
- ⁹⁶ Guillaneux, D.; Zhao, S.-H.; Samuel, O.; Rainford, D.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430.
- ⁹⁷ Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.

- ⁹⁸ Shoji, J.; Sakajaki, R.; Koizumi, K.; Maturra, S. *J. Atibiot.* **1975**, *28*, 122.
- ⁹⁹ a) Ando, T.; Terashima, S.; Kawata, M.; Teshima, T.; Wakamiya, T.; Shiba, T. *Peptide Chemistry*, Protein Reserch 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, T.; Kawata, M.; Teshima, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1422.
- ¹⁰⁰ a) Raghavan, S.; Ramakrishna, Reddy, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5754; b) Pandey, S. K.; Kandula, S. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5877; c) Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1223.
- ¹⁰¹ Ohfuné, Y.; Kurokawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1587.
- ¹⁰² Reissig, H-U.; Hippeli, C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3886.
- ¹⁰³ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals, 5th Edition*, Butterworth-Heinemann Oxford, 2003.
- ¹⁰⁴ Cahiez, G.; Gager, O.; Habik, V. *Synthesis* **2008**, *16*, 2636.
- ¹⁰⁵ Crich, D.; Grant, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2384.
- ¹⁰⁶ Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis* **1987**, 551.
- ¹⁰⁷ Hayashi, M.; Tanaka, K.; Oguni, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1833.
- ¹⁰⁸ McKennon, M. J.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3568.
- ¹⁰⁹ Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2039.
- ¹¹⁰ Gama, A.; Flores-Lopez, L. Z.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Cole, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1167.
- ¹¹¹ Hayashi, M.; Inoue, T.; Miyamoto, Y.; Oguni, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4385.
- ¹¹² Isaki, Y.; Kudo, M.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6329.
- ¹¹³ Wojaczyńska, E.; Skarzewski, J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 1323.
- ¹¹⁴ Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Synlett* **2006**, *10*, 3263.
- ¹¹⁵ Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 5116.
- ¹¹⁶ Chaladaj, W.; Kwiatkowski, P.; Majer, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2405.
- ¹¹⁷ Anada, M.; Washio, T.; Shimada, N.; Kitagaki, S.; Nakajima, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. In. Ed.* **2004**, *43*, 2665.
- ¹¹⁸ Schaus, S. E.; Branalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403.
- ¹¹⁹ Keck, G. E.; Xiang-Yi, L.; Krishnamurthy, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5998.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

B.Org.332/11



1000000070376