PRACA DOKTORSKA

http://rcin.org.pl

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Maria Rogozińska-Szymczak

Asymetryczna reakcja Michaela w/na wodzie katalizowana chiralnymi aminami

A-21-6
K-g-172
K-g-182
K-c-130
K-c-119

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

Promotor pracy: prof. dr hab. Jacek Młynarski

Warszawa 2016

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN
O-B.388/16

Instytut Chemii Organicznej PAN
BIBLIOTEKA
B. Org. 388/16

http://rcin.org.pl

Serdeczne podziękowania składam mojemu promotorowi,
Panu prof. Jackowi Młynarskiemu
za wskazanie ciekawego tematu badawczego
oraz wszechstronną pomoc i opiekę merytoryczną nad moją pracą.

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

Dziękuję również Koleżankom i Kolegom z Instytutu Chemii Organicznej PAN za wszelką pomoc, życzliwość i miłą atmosferę pracy.

Kasi, Kasi i Uli dziękuję za wiarę we mnie i wsparcie w trudnych chwilach.

Swoją dysertację pragnę dedykować mojemu mężowi Krzysztofowi, dziękując mu za pomoc, cierpliwość i wyrozumiałość okazaną podczas przygotowywania niniejszej pracy.

http://rcin.org.pl

Wyniki badań opisane w niniejszej dysertacji zostały opublikowane w następujących artykułach:

- Rogozinska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. Efficient "on water" organocatalytic protocol for the synthesis of optically pure warfarin anticoagulant *Green Chem.* **2011**, *13*, 1155.
- Rogozinska-Szymczak, M.; Mlynarski, J. Asymmetric synthesis of warfarin and its analogues on water *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 813.
- Rogozinska-Szymczak, M.; Mlynarski, J. Unmodified Primary Amine Organocatalysts for Asymmetric Michael Reactions in Aqueous Media *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6047.

Wyniki badań opisane w niniejszej dysertacji zostały zaprezentowane podczas konferencji:

- 12th Frühjahrssymposium 2010, Getynga, 17-20. 03. 2010 r. (poster: Synthesis of optically active warfarin)
- IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Warszawa, 6-9. 04. 2011 r. (poster: Asymetryczna synteza warfaryny – I nagroda)
- International Conference Catalysis In Organic Synthesis, Moskwa, 15-20. 09.2012 r. (poster: Synthesis of optically active warfarin)
- Post-Conference Symposium Frontiers of Organometallic Chemistry, Sankt Petersburg, 21-22. 09. 2012 r. (poster: Synthesis of optically active warfarin)
- 14th Tetrahedron Symposium, Wiedeń, 25-28. 06. 2013 r. (poster: Organocatalytic asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroolefins on water)
- 18th European Symposium on Organic Chemistry, Marsylia, 7-12. 07. 2013 r. (poster: Organocatalytic asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroolefins catalyzed by vicinal amino alcohols)
- Challenges in Organic Chemistry, Szanghaj, 7-10. 08. 2014 r. (poster: Organocatalytic asymmetric Michael addition of aldehydes to nitroolefins catalyzed by vicinal amino alcohols)

Pozostałe publikacje, bezpośrednio niezwiązane z tematem niniejszej dysertacji:

- Paradowska, J.; Rogozińska, M.; Mlynarski, J. Direct asymmetric aldol reaction of hydroxyacetone promoted by chiral tertiary amines *Tetrahedron Lett.* **2009,** 50, 1639.
- Pasternak, M.; Paradowska, J.; Rogozińska, M.; Mlynarski, J. Direct asymmetric hydroxymetylation of ketones in homogeneous aqueous solvents *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4088.
- Paradowska, J.; Rogozińska, M.; Mlynarski, J. Asymmetric Aldol Reaction: Part II - Catalytic Asymmetric Aldol Reaction in Aqueous Media *Wiad. Chem.* **2010**, *64*, 599.

http://rcin.org.pl

Streszczenie

Asymetryczna sprzężona addycja jest jedną z najczęściej stosowanych metod tworzenia wiązania węgiel-węgiel. Reakcja Michaela, zarówno w wariancie wewnątrz-, jak i międzycząsteczkowym, jest często kluczowym etapem wielu syntez związków wykazujących aktywność biologiczną. Ze względu na użyteczność omawianej reakcji, poszukiwanie nowych, efektywnych katalizatorów tego procesu wciąż stanowi ważne zadanie. W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój organokatalizy. Istotą tego podejścia jest stosowanie małych cząsteczek organicznych jako katalizatorów reakcji. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się reakcje prowadzone w środowisku wodnym ze względu na ich zalety z punktu widzenia ekologii, bezpieczeństwa i kosztów prowadzenia procesu.

W niniejszej dysertacji zaprezentowałam możliwość przeprowadzenia reakcji Michaela aldehydów i nitroolefin w środowisku wodnym z wykorzystaniem pierwszorzędowych amin oraz aminoalkoholi jako katalizatorów reakcji. Pokazałam, że dodatek wody do rozpuszczalnika organicznego poprawia wydajność oraz selektywność otrzymywania produktu. Opracowaną metodologię wykorzystałam do syntezy szeregu adduktów Michaela β-nitrostyrenu i wybranych aldehydów. Chiralna, handlowo dostępna (1*S*,2*S*)-1,2-difenyloetylenodiamina efektywnie promowała reakcje bardziej wymagających α,α-dipodstawionych aldehydów, prowadząc do produktów z wysoką enancjoselektywnością (do 98% *ee*). Zaproponowałam również model stanu przejściowego dla reakcji β-nitrostyrenu i aldehydu izomasłowego katalizowanej diaminą, wyjaśniający stereochemię otrzymanego produktu.

Jako podsumowanie badań przeprowadziłam syntezę związku wykazującego aktywność biologiczną. Moją uwagę zwróciła warfaryna – będąca składnikiem leków antykoagulacyjnych stosowanych w terapii zakrzepicy. Reakcję prowadziłam w wodzie, używając płuczki ultradźwiękowej w celu umożliwienia emulgacji składników mieszaniny reakcyjnej. Jako alternatywną metodę oczyszczania produktu reakcji 4-hydroksykumaryny i benzylidenoacetonu wykorzystałam krystalizację, co prowadziło do otrzymania optycznie czystej (*S*)-warfaryny oraz umożliwiło eliminację etapu chromatografii kolumnowej z procedury syntezy. Opracowaną metodologię zastosowałam do syntezy pochodnych warfaryny, co pokazało uniwersalność zaproponowanego podejścia.

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

Abstract

Asymmetric conjugated addition is a useful method for carbon-carbon bond formation. Both inter- and intramolecular Michael reactions are often a key step in synthesis of biologically active compounds. For this reason, constant search for new, effective catalysts of this process is an always present concern for scientists. In last few years there was observed dynamic growth of organocatalysis, which uses small organic molecules as catalysts. Special interest gathers reactions carried out in aqueous media due to its ecological benefits, safety and total cost of the process.

Herein, I presented possibility of conducting Michael reaction of aldehydes and nitroolefines in aqueous media catalysed by primary amines and secondary aminoalcoholes. I showed that addition of water to organic solvent improves yield and selectivity of the reaction. This methodology I used in synthesis of Michael adducts of β-nitrostyrene to a number of aldehydes. Chiral, commercially available (1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethylenediamine effectively promoted reaction of more demanding α,α-disubstituted aldehydes, leading to products with high enantioselectivity (up to 98% *ee*). I proposed also transition state model for the reaction of β-nitrostyrene and isobutyric aldehyde, catalysed by diamine, explaining stereochemistry of the product.

Finally, I accomplished synthesis of biologically active compound. My attention was drown by warfarin – anticoagulating drug used in *thrombosis* therapy. Reaction was conducted in water. I used ultrasound bath to enable emulsification of reaction components. I proposed crystallisation, as an alternative method for purifying the product of the reaction of 4-hydroxycumarine and benzylideneacetone. The main advantage of this method was that it excluded use of expensive silica gel chromatography from the procedure and led to optically pure (*S*)-warfarin. I used this methodology in synthesis of warfarin derivatives to show universality of proposed approach.

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

Wykaz skrótów stosowanych w niniejszej dysertacji:

Ac – acetyl
Ala – alanina
Ar – aryl
BINOL – [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol
bmim – 1-butylo-3-metyloimidazol
Bn – benzyl
Boc – *tert*-butoksykarbonyl
Bu – butyl
i-Bu – izobutyl
t-Bu – *tert*-butyl
Cbz – benzyloksykarbonyl
CMC – krytyczne stężenie micelizacji
CSA – kwas kamforosulfonowy
DBSA – kwas 4-dodecylobenzenosulfonowy
de – nadmiar diastereomeryczny
DiMePEG – glikol dimetylopolietylenowy
DMAP – 4-(*N*,*N*-dimetyloamino)pirydyna
DMF – *N*,*N*-dimetyloformamid
DMSO – dimetylosulfotlenek
dr – stosunek diastereomerów
EI – jonizacja elektronami
ee – nadmiar enancjomeryczny
eq – równoważnik
ESI – jonizacja typu elektrosprej
Et – etyl
EWG – grupa elektronoakceptorowa
Glu – kwas glutaminowy
His - histydyna
HOMO – najwyższy obsadzony orbital molekularny
HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS – spektrometria masowa wysokiej rozdzielczości
Im – 1*H*-imidazol-2-yl
IR – spektroskopia podczerwieni
LDA – amidek diizopropylowy
LUMO – najniższy nieobsadzony orbital molekularny
Me – metyl
NMP – *N*-metylo-2-pirolidon
NMR – magnetyczny rezonans jądrowy
MOM – metoksymetyl
MS – spektrometria masowa
Ms – metanosulfonyl (mesyl)
MW – mikrofale
Nu - nukleofil
Ph – fenyl
Pr – propyl
i-Pr – izopropyl
i-PBP – *N*-izopropylo-2,2'-bipirolidyna
Pro – prolina
rr – stosunek regioizomerów
rt – temperatura pokojowa
TA – kwas winowy
TBDMS – *tert*-butylodimetylosilil
TA – kwas winowy
Tf – trifluorometanosulfonyl
TFA – kwas trifluorooctowy
THF – tetrahydrofuran
TLC – chromatografia cienkowarstwowa
TMS – trimetylosilil
Ts – *p*-toluenosulfonyl (tosyl)
TSA – kwas *p*-toluenosulfonowy

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

Spis treści

Wprowadzenie i cel pracy 11
CZĘŚĆ LITERATUROWA 13
1. Reakcja Michaela 13
2. Woda jako środowisko reakcji organicznych 15
2.1. Wstęp 15
2.2. Budowa i właściwości wody 16
2.2.1. Pojedyncza cząsteczka wody 16
2.2.2. Ciekła woda 17
2.2.3. Woda jako medium reakcyjne w syntezie organicznej 18
2.2.4. Właściwości rozpuszczalnikowe wody 18
2.2.5. Wodne roztwory elektrolitów, liczba hydratacyjna 19
2.2.6. Efekt hydrofobowy 20
2.2.7. Reaktywność substancji organicznych w wodzie 22
2.3. Zalety stosowania wody 26
2.3.1. Zwiększenie reaktywności i selektywności 26
2.3.2. Łatwiejsze oczyszczanie 28
2.3.3. Wielokrotne użycie katalizatora 29
2.3.4. Łagodne warunki reakcji 31
2.3.5. Oczyszczanie i przygotowanie wody 32
2.3.6. Synteza związków naturalnych i bioaktywnych 33
2.4. Podsumowanie 35
3. Katalizatory asymetrycznej organokatalitycznej reakcji Michaela 37
3.1. Prolina 40
3.2. Pochodne proliny 42
3.3. 2,2'-Bipirolidyny i 2,2'-bimorfoliny 48
3.4. Tetrazole i triazole 52
3.5. Diaryloprolinole 54
3.6. Sulfonamidy 58
3.7. Tiomoczniki 61
3.8. Ciecze jonowe 64
3.9. Peptydy 65
3.10. Inne 67
4. Synteza inhibitorów witaminy K 71

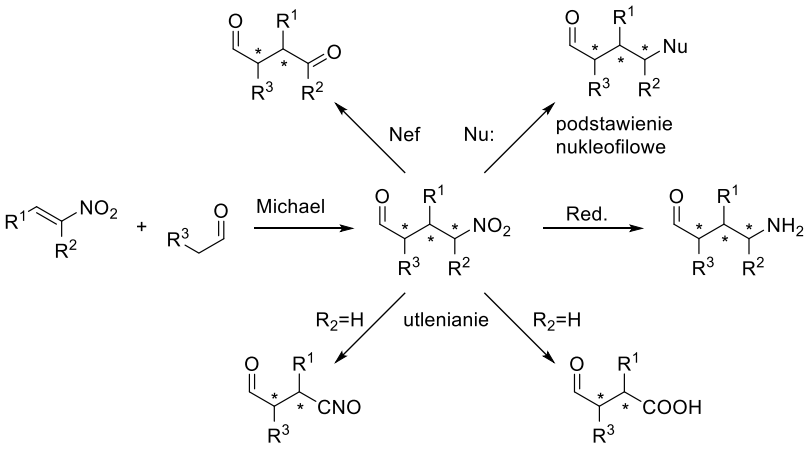
http://rcin.org.pl

4.1. Cykl witaminy K 71
4.2. Metody syntezy warfaryny i jej pochodnych 73
BADANIA WŁASNE 79
5. Wstęp 79
6. Reakcja Michaela aldehydów i nitroolefin 81
6.1 Reakcja Michaela pentanalu i nitrostyrenu katalizowana amidami 81
6.2 Reakcja Michaela pentanalu i nitrostyrenu katalizowana aminoalkoholami 86
6.3 Reakcja aldehydu izomasłowego z nitrostyrenem katalizowana diaminą 89
7. Synteza warfaryny i jej pochodnych 99
8. Podsumowanie i wnioski 115
CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA 117
9. Informacje ogólne 117
10. Syntezy katalizatorów 118
11. Synteza adduktów Michaela aldehydów i nitroolefin 129
12. Synteza α,β-nienasyconych ketonów 132
13. Synteza warfaryny i jej pochodnych 135
LITERATURA 145

http://rcin.org.pl

Wprowadzenie i cel pracy

Asymetryczna sprzężona addycja jest jedną z najczęściej stosowanych metod tworzenia wiązania węgiel-węgiel. W wyniku reakcji powstaje addukt posiadający do trzech nowych centrów stereogenicznych. Reakcja Michaela, zarówno w wariancie wewnątrz-, jak i międzycząsteczkowym, jest często kluczowym etapem wielu syntez związków wykazujących aktywność biologiczną. Wśród licznych akceptorów Michaela, nitroalkeny są szczególnie atrakcyjne, ponieważ grupa nitrowa jest grupą silnie wyciągającą elektrony, a tym samym dobrze stabilizującą cząstkowy ładunek ujemny i zwiększającą reaktywność olefiny w stosunku do nukleofila. W wyniku reakcji nitroalkenów z aldehydami otrzymuje się związki γ-nitrokarbonylowe, które są użytecznymi blokami budulcowymi, a ponadto łatwo mogą zostać przekształcone w inne ważne pochodne np. w wyniku reakcji Nefa, nukleofilowego podstawienia, redukcji grupy aminowej, reakcji Meyera czy przekształcenia w tlenek nitrylu (Schemat 1).[1]



Schemat 1

Ze względu na użyteczność omawianej reakcji, poszukiwanie nowych, efektywnych katalizatorów asymetrycznej, bezpośredniej reakcji Michaela stanowi ważne zadanie. Większość znanych w literaturze organokatalizatorów aktywuje związek karbonylowy poprzez przekształcenie go w enaminę – umożliwiając efektywny atak nukleofilowy na nitrozwiązek. W wyniku reakcji otrzymujemy dwa diastereoizomeryczne produkty – *syn* i *anti*.

W ostatnich latach nastąpił dynamiczny rozwój organokatalizy. Istotą tego podejścia jest stosowanie małych cząsteczek organicznych jako katalizatorów reakcji. Takie związki mają przewagę zarówno nad katalizatorami metalicznymi ze względu na ich stabilność, odporność na wilgoć i powietrze oraz nietoksyczność, jak i nad enzymami czy przeciwciałami – w przeciwieństwie do nich mogą być stosowane do szerokiego zakresu substratów. Dodatkową zaletą jest możliwość stosowania wody jako rozpuszczalnika, co doskonale spełnia założenia metodologii „zielonej

http://rcin.org.pl

chemii”. Woda posiada ponadto ważne właściwości fizyczne takie, jak wysokie napięcie powierzchniowe, zdolność tworzenia wiązań wodorowych czy polarność, które odgrywają istotną rolę w przebiegu reakcji chemicznych.

Możliwość prowadzenia reakcji organicznych w środowisku wodnym jest jednym z ważnych tematów prac naukowych na całym świecie. W grupie prof. Młynarskiego badano przebieg reakcji aldolowej w wodzie oraz w mieszaninach rozpuszczalników organicznych i wody. Kontynuując tę tematykę zainteresowałam się możliwością prowadzenia asymetrycznej reakcji Michaela w środowisku wodnym. Celem mojej pracy było zbadanie przebiegu reakcji między aldehydami i nitroolefinami oraz wpływu wody na wydajność oraz selektywność reakcji.

Po przeprowadzeniu studiów literaturowych stwierdziłam, że większość badaczy jako katalizatory reakcji Michaela wybierała aminy drugorzędowe, zawierające jednostkę pirolidynową w swojej strukturze. Podejście takie jest zrozumiałe ze względu na efektywność tworzenia enaminy ze związkiem karbonylowym i tym samym aktywację donora Michaela. Ja postanowiłam skupić się na aminach pierwszorzędowych oraz aminoalkoholach – związki te mogą tworzyć wiązania wodorowe, które są szczególnie pożądane w środowisku wodnym. Oprócz znalezienia najlepszego katalizatora reakcji moim zadaniem była optymalizacja procesu.

Jako podsumowanie moich badań przeprowadziłam syntezę związku wykazującego aktywność biologiczną, w której wykorzystałam wcześniej zoptymalizowane procesy. Moją uwagę zwróciła warfaryna – będąca składnikiem leków antykoagulacyjnych stosowanych w terapii zakrzepicy. Aktualnie stosowana jest ona w postaci racemicznej, dlatego też metoda otrzymania związku czystego optycznie jest ważnym zadaniem. W przypadku syntezy związków stosowanych jako farmaceutyki prowadzenie reakcji w środowisku wodnym, bez obecności jonów metali stanowi dodatkową zaletę.

http://rcin.org.pl

CZĘŚĆ LITERATUROWA

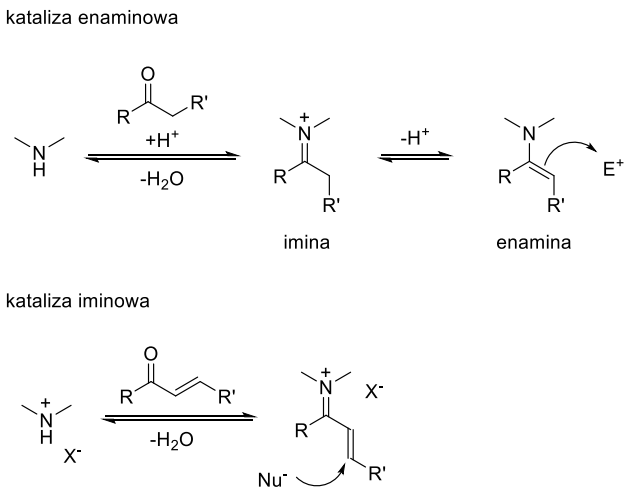
1. Reakcja Michaela

Reakcje α,β-nienasyconych związków karbonylowych z anionami enolanowymi znane są w literaturze jako addycja Michaela. Reakcje Michaela nie są ograniczone jedynie do sprzężonych enonów, funkcję akceptora elektrofilowego mogą pełnić również sprzężone aldehydy, estry, nitryle, amidy oraz nitrozwiązki. Podobnie, nukleofilowymi donorami elektronów wykorzystywanymi w tych reakcjach mogą być różne pochodne karbonylowe, na przykład β-diketony, β-oksoestry, estry malonowe, β-oksonitryle, związki nitrowe. W zależności od typu i mocy grupy elektronoakceptorowej w aktywnym związku metylenowym (grupy stabilizującej ładunek ujemny) możliwe jest użycie relatywnie słabej zasady np. Et_3N. Co więcej możliwe jest przeprowadzenie reakcji przy użyciu jedynie katalitycznych ilości zasady. Zastosowanie pełnego równoważnika powoduje, że produkt jest anionem, który można poddać kolejnym reakcjom z elektrofilami. Reakcję można prowadzić zarówno w protycznych, jak i aprotycznych rozpuszczalnikach. Istnieje wersja wewnątrz i międzycząsteczkowa. W przypadku, gdy zarówno donor, jak i akceptor Michaela są czynne optycznie, reakcja może być wysoce diastereoselektywna, znane są też przykłady asymetrycznej wersji reakcji, chociaż wciąż stanowi ona przedmiot badań. Otrzymanie pożądanego produktu reakcji Michaela może konkurować z innymi reakcjami takimi jak 1,2-addycja czy samokondensacja węglowego nukleofila, ale ostrożny wybór warunków reakcji, rozpuszczalnika oraz dodatków może wyeliminować reakcje uboczne.

W syntezie asymetrycznej, oprócz kompleksów metali przejściowych i enzymów, w ostatnich latach duży udział mają także organokatalizatory. Szczególną rolę pełnią aminokatalizatory, które mogą działać dwojako: poprzez aktywowanie substratu karbonylowego w wyniku przekształcenia go w enaminę (aktywny nukleofil) lub przez aktywowanie α,β-nienasyconego związku karbonylowego, przekształcając go w iminę (elektrofil) (Schemat 2).[2]

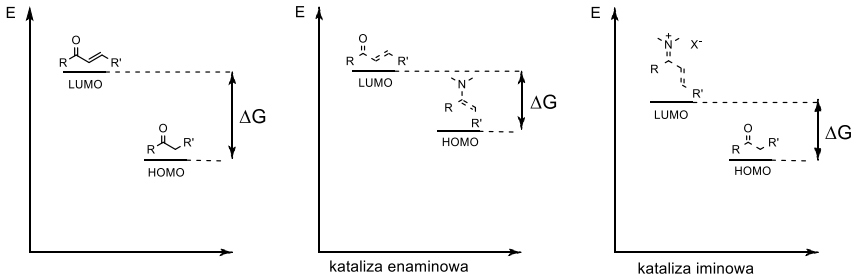
Instytut Chemii Organicznej PAN BIBLIOTEKA

http://rcin.org.pl



Schemat 2

Tworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel polega na przesunięciu elektronów z orbitalu HOMO nukleofila do orbitalu LUMO nienasyconego związku karbonylowego. W katalizie iminiowej dodanie katalizatora aminowego do α,β-nienasyconego związku karbonylowego tworzy jon iminiowy o niższej energii LUMO niż substrat, który może łatwiej reagować z nukleofilem. W katalizie enaminowej deprotonowanie jonu iminiowego prowadzi do enaminy, nukleofilowego produktu przejściowego o wyższej energii HOMO, który atakuje elektrofil (Schemat 3).



Schemat 3

http://rcin.org.pl

2. Woda jako środowisko reakcji organicznych

2.1. Wstęp

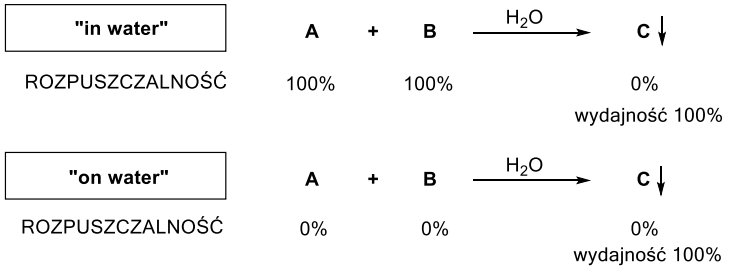
Woda jest rozpuszczalnikiem w reakcjach biologicznych biegnących w naturze. Biorąc pod uwagę ogromną różnorodność biochemicznych ścieżek syntetycznych i stopień skomplikowania struktur molekularnych i materiałów, w tym obecność centrów stereogenicznych, które znajdują się w cząsteczkach biologicznych, może dziwić fakt, że do niedawna w syntezie organicznej unikano wody. Chemicy oraz technologowie najczęściej używali organicznych rozpuszczalników takich jak toluen czy benzen. Całe pokolenia chemików organików nie uwzględniały wody jako użytecznego rozpuszczalnika reakcji. Prawdopodobnie było to wynikiem połączenia obawy przed szkodliwym wpływem hydrolizy oraz przeświadczeniem, że reagenty muszą być rozpuszczone w roztworze, aby reakcja chemiczna mogła przebiec. Sytuację zmieniły prace Breslowa,[3] które pokazały, że woda przyspiesza reakcję Dielsa-Aldera. Był to jeden z pierwszych przypadków, w którym użyto wody jako medium reakcyjnego. Późniejsze badania efektu hydrofobowego[4] znacznie zwiększyły zainteresowanie chemików organików reakcjami w wodzie.

Woda jest nietoksyczna, nie ma właściwości rakotwórczych, ani mutagennych. Ponadto jest tania, niewybuchowa i niepalna jak również bezwonna. Praktyczne korzyści dla reakcji syntetycznych to łatwa kontrola temperatury, korzystne warunki separacji produktów, oraz fakt, że w wielu przypadkach nie są wymagane procedury zabezpieczania/odbezpieczania dla reaktywnych grup funkcyjnych. Procesy przemysłowe na dużą skalę także są realizowane przy użyciu wody jako środowiska reakcji. Istnieją jednak również pewne wady, z których najważniejszą jest wysokie ciepło parowania.[5]

Dyskusja na temat roli wody używanej jako medium reakcyjnego angażuje badaczy na całym świecie. Rozważano przypadki, kiedy reakcje są prowadzone w wodzie oraz gdy woda stanowi jedynie dodatek do rozpuszczalnika organicznego. Sharpless[6] określił jako „on water" (na wodzie) grupę reakcji organicznych, w których tworzy się emulsja i może nastąpić przyspieszenie szybkości reakcji w porównaniu do procesu biegnącego w rozpuszczalniku organicznym. Hayashi[7] wprowadził terminy „in water" (w wodzie) oraz „in presence of water" (w obecności wody). Pierwszy proponował dla reakcji, w których substraty są homogenicznie rozpuszczone, natomiast drugi dla reakcji zachodzących w skoncentrowanych fazach organicznych, gdy woda jest obecna i wpływa na reakcję w fazie organicznej. Dla reakcji „on water" obserwowany jest efekt przyspieszenia reakcji, podczas gdy dla reakcji „in presence of water" efekt zwiększenia enancjoselektywności. [8]

http://rcin.org.pl

Reakcje chemiczne przeprowadzane „na” lub „w wodzie” rzadko spełniają wymagania określone jako „idealnie zielone reakcje” (Schemat 4).[9]



Schemat 4

W obu przypadkach produkt C powinien mieć zerową rozpuszczalność i tworzyć się ilościowo, zużywając całkowicie A i B tak, żeby odsączenie produktu C pozostawiło czystą wodę. W rzeczywistości przesącz zawiera A, B i C na poziomie części na milion, części na tysiąc lub wyższym i ekologiczne oraz ekonomiczne korzyści wynikające z procesu będą zależały od dodatkowych działań podjętych w celu wyizolowania produktu i odzyskania wody wolnej od substancji organicznych do dalszego wykorzystania. Ponadto przeprowadzenie reakcji w wodzie może wymagać obecności buforów lub katalizatorów, które potencjalnie mogą nie być przyjazne środowisku.

2.2. Budowa i właściwości wody

2.2.1. Pojedyncza cząsteczka wody

Pojedyncza cząsteczka wody, składająca się z elektroujemnego atom tlenu i dwóch atomów wodoru, jest zarówno słabym kwasem, jak i słabą zasadą, nukleofilem i stosunkowo silnym donorem wiązania wodorowego oraz jego akceptorem. Istotną właściwością jest jednak jej mały rozmiar, promień van der Waalsa wody wynosi 3.2 Å i spada do 2.8 Å, gdy wodór jest związany z innymi cząsteczkami, co ma ważne konsekwencje dla braku rozpuszczalności cząsteczek niepolarnych w wodzie.

Długość wiązania O-H w wodzie wynosi 0.9572 Å a kąt między atomami H-O-H ma miarę 104.52°, ze względu na odpychanie Pauliego pomiędzy parami elektronowymi i odpychanie elektrostatyczne pomiędzy atomami wodoru. Całkowita gęstość elektronów cząsteczki wody wykazuje zdolność akceptora wiązania wodorowego i ma w przybliżeniu kształt kulisty.

Rozkład dodatnich i ujemnych ładunków (+0.41 *e* na każdym wodorze, -0.82 *e* na tlenie) w cząsteczce wody nie wykazuje symetrii tetraedrycznej. Różnica elektroujemności pomiędzy atomem tlenu i atomami wodoru czyni cząsteczkę wody polarną z momentem dipolowym 1.85 D.

http://rcin.org.pl

W ciekłej wodzie moment dipolowy jest znacznie większy (około 2.8 D), co wynika z polaryzowalności dipola w sieci wiązań wodorowych.

Pojedyncza cząsteczka wody w fazie gazowej ma trzy podstawowe częstotliwości drgań: symetryczne rozciągające (ν_1 = 3657 cm^{-1}), zginające (ν_2 = 1595 cm^{-1}) i asymetryczne rozciągające (ν_3 = 3756 cm^{-1}). Częstotliwości te są modyfikowane, gdy woda jest zaangażowana w interakcje z innymi cząsteczkami wody lub z substancjami rozpuszczonymi.

2.2.2. Ciekła woda

W temperaturze pokojowej wszystkie cząsteczki wody poruszają się szybko w cieczy, co powoduje interakcje z sąsiadującymi molekułami. Cząsteczki podlegają dyspersyjnym siłom Londona, ale są one stosunkowo słabe ze względu na małą polaryzowalność niewielkiej cząsteczki. W oddziaływaniach woda-woda, siły Londona stanowią około 24% całkowitej energii oddziaływań, podczas gdy aż 76% stanowią wiązania wodorowe. W temperaturze 298 K wiązanie wodorowe pomiędzy cząsteczkami wody ma energię około 21 $kJ \cdot mol^{-1}$ i jest znacznie mocniejsze niż zwykłe oddziaływania van der Waalsa między dwiema cząsteczkami. Wiązanie wodorowe wykazuje wyraźną kierunkowości z preferencją dla niemal liniowego ułożenia atomów O-H-O.

Woda tworzy trójwymiarową sieć wiązań wodorowych, dlatego nazywana jest "ciekłym lodem". Sieć ta jest bardzo dynamiczna, a średni okres półtrwania wiązania wodorowego wynosi 10^{-11}-10^{-10} s. Najważniejszą konsekwencją tych zależności jest wysokie ciepło właściwe, ma to ogromne znaczenie dla procesów życiowych na Ziemi, ponieważ umożliwia przechowywanie dużych ilości energii przez morza i oceany, co pozwala utrzymywać względnie stałą temperaturę na Ziemi. Stosunkowo silne oddziaływania międzycząsteczkowe wyjaśniają również wysokie ciepło parowania i ciepło topnienia. Molowa entropia ciekłej wody w temperaturze 273 K jest zbliżona do entropii lodu, co ilustruje znaczenie wiązań wodorowych w strukturze ciekłej wody. Inne warte podkreślenia właściwości wody, których źródłem jest sieć wiązań wodorowych to wysoka temperatura topnienia i wrzenia dla tak małej cząsteczki, wysokie napięcie powierzchniowe, niezwykle wysoka ruchliwość protonu i grupy wodorotlenkowej oraz szybka dyfuzja.

Ważną anomalią wody jest fakt, że ciecz ta ma maksymalną gęstość w temperaturze 4 °C i przy ogrzewaniu oraz chłodzeniu następuje ekspansja objętości. W konsekwencji lód pływa po wodzie, zamarzanie zbiorników wodnych następuje od góry do dołu a woda w ich dolnej części ma zawsze temperaturę kilka stopni wyższą od temperatury zamarzania. Utrudnia to całkowite zamarzanie w zimie i pomaga rybom i innym stworzeniom przeżyć.

http://rcin.org.pl

2.2.3. Woda jako medium reakcyjne w syntezie organicznej

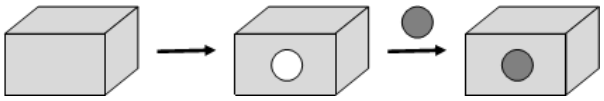
Zarówno stała równowagi chemicznej, jak i szybkość reakcji zazwyczaj silnie zależą od rozpuszczalnika. Szybkość reakcji w wodzie jest opisywana za pomocą teorii stanu przejściowego, w większości przypadków wykazując różnice w hydratacji stanu początkowego i kompleksu aktywnego.

Woda jest wysoce polarnym rozpuszczalnikiem, mogącym tworzyć wiązania wodorowe. Dla naładowanych lub polarnych substratów i kompleksów aktywnych właściwości te odgrywają ważną rolę. Cząsteczki niepolarnych regentów mają ograniczoną rozpuszczalność w wodzie i uczestniczą w oddziaływaniach hydrofobowych.

2.2.4. Właściwości rozpuszczalnikowe wody

2.2.4.1. Rozmiar cząsteczek wody

Ilościowy wgląd w proces hydratacji można uzyskać z analizy termodynamiki rozpuszczania różnych substancji w wodzie. Proces rozpuszczania można przedstawić w dwóch etapach: tworzenie wnęki w wodzie o takiej samej wielkości jak rozpuszczona substancja z uwzględnieniem reorganizacji wody na powierzchni wnęki oraz wprowadzenie cząsteczki rozpuszczonej substancji z fazy gazowej do wnęki o odpowiednim rozmiarze i rozpoczęcie oddziaływań między substancją rozpuszczoną a wodą (Schemat 5).



Schemat 5

Entalpia swobodna (ΔG_{tw}), entalpia (ΔH_{tw}) i entropia (ΔS_{tw}) tworzenia wnęki nie są bezpośrednio mierzalne. Zmiana entalpii tworzenia wnęki jest całkowicie kompensowana przez wkład entropii wynikającej z reorganizacji strukturalnej ciekłych cząsteczek. Zatem ΔG_{tw} ma charakter entropowy, gdyż wynika ze zmniejszenia przestrzeni konfiguracji dostępnej dla cząsteczek cieczy. Pomimo niskiej gęstości upakowania dla wody, tworzenie wnęki jest bardzo niekorzystne i silnie zdominowane przez entropię. Drugim czynnikiem jest trójwymiarowość sieci wiązań wodorowych wody w stanie ciekłym, dzięki której małe zwiększenie objętości nie powoduje zmniejszenia siły i liczby wiązań wodorowych.

Można przypuszczać, że aby umożliwić rozpuszczenie się substancji w wodzie, drugiemu etapowi w opisanym procesie powinny towarzyszyć wystarczająco korzystne oddziaływania substancji rozpuszczonej z wodą. Ograniczona rozpuszczalność niepolarnych substancji jest w dużej mierze spowodowana małym rozmiarem cząsteczek wody, co prowadzi do bardzo

http://rcin.org.pl

niekorzystnej entropii procesu tworzenia wnęki, która nie może być dostatecznie kompensowana przez oddziaływania substancji rozpuszczonej z wodą. Tylko substancje organiczne posiadające grupy funkcyjne, które mogą uczestniczyć w wiązaniach wodorowych lub innych rodzajach oddziaływań dipolowych są znacząco rozpuszczalne w wodzie.

2.2.4.2. Polarność rozpuszczalnika

Zdecydowanie najpopularniejszym wskaźnikiem polarności rozpuszczalnika jest stała dielektrycza (ε_r). Definiuje się ją jako bezwymiarową wielkość $\varepsilon/\varepsilon_0$ gdzie ε_0 to przenikalność próżni. Dla wody ε_r = 78.30 (25 °C), dla popularnych rozpuszczalników organicznych wartość ta jest zwykle niższa. Wysoka polarność wody, wynikająca z trójwymiarowej sieci wiązań wodorowych, utrudnia tworzenie się par między jonami przez osłanianie ładunków elektrycznych, co sprawia, że jest ona dogodnym wzorcem do badań mechanistycznych i do określania stałej dysocjacji elektrolitów. Przy pomiarze szybkości reakcji oraz stałej dysocjacji istnieją pewne ograniczenia. Są one spowodowane tym, że wartość ε_r wewnątrz warstwy solwatacyjnej, wokół substancji rozpuszczonej, różni się od wartości dla czystego rozpuszczalnika. Zmiana temperatury i ciśnienia ma znaczący wpływ na ε_r ze względu na wrażliwość sieci wiązań wodorowych na te parametry.

2.2.5. Wodne roztwory elektrolitów, liczba hydratacyjna

Woda jest rozpuszczalnikiem polarnym, małe cząsteczki wody w cieczy posiadają duży moment dipolowy. Właściwości wody sprawiają, że jest ona doskonałym rozpuszczalnikiem dla elektrolitów. Warunkiem koniecznym jest, żeby entalpia swobodna hydratacji kationów i anionów (ΔG_{hydr}) mogła przekroczyć energię sieciową soli (ΔG_{siec}), prowadząc do korzystnej entalpii swobodnej roztworu $\Delta G_{rozt} = \Delta G_{hydr} - \Delta G_{siec}$. Większość rozpuszczalników organicznych nie spełnia tego wymagania ze względu na mały moment dipolowy i brak możliwości tworzenia wiązań wodorowych. Wyjątkami są alkohole, cukry, karboksyamidy (np. DMF) czy DMSO.

Hydratację jonu określa liczba hydratacyjna, która opisuje labilność sfery hydratacji, rozumianą jako szybkość wymiany wody hydratowanej z wodą niezwiązaną z jonem. Liczbę cząsteczek wody otaczającą jon można określać w różny sposób. Termin liczba koordynacyjna stosuje się w odniesieniu do liczby cząsteczek wody w pierwszej sferze koordynacyjnej, które biorą udział w bezpośrednich oddziaływaniach jonów z wodą. Liczba hydratacyjna oznacza liczbę cząsteczek wody, które pozostają dołączone do jonu wystarczająco długo, aby poczuć ruchy translacyjne jonów. Liczba hydratacyjna zależy od sposobu pomiaru i jonu odniesienia. Popularnymi metodami pomiaru są eksperymenty NMR, rozpraszanie neutronów oraz metody rentgenowskie. Coraz szerzej stosowane są również metody teoretyczne.

http://rcin.org.pl

2.2.6. Efekt hydrofobowy

Organiczne substancje nierozpuszczalne w wodzie określa się jako hydrofobowe, co sugeruje ich niechęć do wody. Terminologia ta jest nieco myląca. Z punktu widzenia substancji rozpuszczonej jej oddziaływania z otaczającymi cząsteczkami wody są porównywalne, a czasami nawet silniejsze, niż oddziaływania z cząsteczkami tej samej substancji rozpuszczonej w stanie ciekłym. Jeśli decyzja, czy oddziaływać z innymi cząsteczkami rozpuszczonymi w roztworze wodnym, czy pozostać w powłoce hydratacyjnej należałaby do substancji rozpuszczonej, to wybrałaby ona drugie rozwiązanie. Niepolarne cząsteczki grupują się w wodnym roztworze (oddziaływania hydrofobowe). Nie wynika to z wzajemnych oddziaływań między cząsteczkami niepolarnymi (większość z nich nie łączy się w innym rozpuszczalniku), lecz jest spowodowane silnymi interakcjami pomiędzy cząsteczkami wody, które powodują niską rozpuszczalność związków niepolarnych i ściskają cząsteczki niepolarnych substancji razem.

W dyskusji nad hydratacją podkreśla się unieruchomienie cząsteczek wody w bezpośrednim sąsiedztwie niepolarnych substancji rozpuszczonych. Istnieją pewne przesłanki dla strukturalizacji cząsteczek wody w tym obszarze, ale nie ma potwierdzenia doświadczalnego wzrostu liczby i siły wiązań wodorowych w hydrofobowej powłoce hydratacyjnej, jedynie wskazania do zmniejszonej entropii cząsteczek wody, które tworzą te otoczki. W związku z tym możemy mówić o strukturyzacji powłoki hydratacyjnej jedynie w sensie entropii.

2.2.6.1. Hydratacja hydrofobowa

Proces przejścia niepolarnej cząsteczki z fazy gazowej do ciekłej wydaje się entalpowo niekorzystny, gdyż w celu utworzenia miejsca dla niepolarnej substancji w roztworze wodnym, wiązania wodorowe pomiędzy cząsteczkami wody musiałyby zostać zerwane. W rzeczywistości przeniesienie niepolarnej substancji z fazy gazowej do wody charakteryzuje się dużym zmniejszeniem entropii, ale entalpowo jest korzystne.

Woda jest w stanie zapobiec pękaniu wiązań wodorowych, lecz skutkuje to zmniejszeniem entropii. Hydrofobowa substancja rozpuszczona zajmuje objętość, z której małe cząsteczki wody są wykluczane, ograniczając ich entropię. Ponadto efekt ten można tłumaczyć zmniejszeniem liczby możliwych orientacji cząsteczek wody występujących w hydrofobowych powłokach hydratacyjnych. Liczba orientacji, które mogą one przyjąć przy zachowaniu wiązań wodorowych z otaczającymi cząsteczkami wody maleje przez obecność substancji rozpuszczonej. Niepolarna substancja nie bierze udziału w tworzeniu wiązań wodorowych, nie zmieniając ich liczby. Może to prowadzić do ułożenia wiązania O-H równolegle do powierzchni substancji rozpuszczonej (kierunek styczny). Dla większości niepolarnych substancji rozpuszczonych, ten układ

http://rcin.org.pl

w hydrofobowej powłoce hydratacyjnej, jest korzystniejszy od sytuacji, w której wiązania wodorowe byłyby zrywane.

Utrzymanie rozległej sieci wiązań wodorowych wokół niepolarnej substancji rozpuszczonej jest entropowo kosztowne, dlatego stosunkowo łatwe jest niszczenie niektórych z tych wiązań, ryzyko takiego procesu wzrasta wraz ze zwiększeniem temperatury wody. Podobne efekty zaobserwowano przy udziale dodatkowego rozpuszczalnika, kiedy tworzenie hydrofobowych powłok hydratacyjnych staje się coraz mniej korzystne wraz ze wzrostem stężenia współrozpuszczalnika.

Wielkość i kształt niepolarnej substancji rozpuszczonej wpływa na powstawanie hydrofobowych powłok hydratacyjnych. Szczególnie ważna jest krzywizna powierzchni niepolarnej substancji. Drobne, sferyczne cząsteczki pozwalają na tworzenie otoczki hydratacyjnej, bez rozrywania wiązań wodorowych. Kiedy krzywizna powierzchni niepolarnej zmniejsza się, stopień zerwania wiązań wodorowych wzrasta. Hydratacja płaskiej powierzchni charakteryzuje się znaczną liczbą labilnych wiązań wodorowych.

2.2.6.2. Interakcje hydrofobowe

Oddziaływania pomiędzy związkami niepolarnymi są silniejsze w wodzie niż w rozpuszczalnikach organicznych, co tłumaczy skłonność do asocjacji niepolarnych cząsteczek w wodzie. Oddziaływania hydrofobowe można podzielić na trzy kategorie. W układach, w których nie ma agregacji ani rozdzielenia faz, mogą wystąpić *parujące (pairwise) oddziaływania hydrofobowe*. Cząsteczka substancji rozpuszczonej osiąga najniższą energię wówczas, gdy jest całkowicie otoczona przez cząsteczki wody. Spotkając się z innymi molekułami, tworzy ona nietrwałe kompleksy. W wodzie, czas życia tych kompleksów jest większy niż w rozpuszczalnikach organicznych, ponieważ częściowa desolwatacja towarzysząca powstawaniu kompleksów, jest mniej niekorzystna w wodzie niż w rozpuszczalnikach organicznych.

Gdy stężenie niepolarnej substancji rozpuszczonej zwiększa się, entropia mieszania nowo wprowadzonych cząsteczek, stopniowo się zmniejsza. Przy pewnym stężeniu krytycznym entropia mieszania jest niewystarczająca, aby przezwyciężyć niekorzystny wpływ entalpi hydratacji i następuje rozdzielenie faz. W zależności od struktury rozpuszczonej substancji, ten proces może prowadzić do utworzenia układu dwufazowego lub tworzenia emulsji. W wodzie, interakcje, które napędzają rozdzielenie faz określa się jako *masowe (bulk) oddziaływania hydrofobowe*.

Trzeci rodzaj oddziaływań hydrofobowych występuje wtedy, gdy między dwiema niepolarnymi cząsteczkami zachodzi reakcja chemiczna. *Wymuszone (enforced) oddziaływania hydrofobowe,* które zapewniają szybkość tej reakcji, w wodzie są większe w porównaniu do

http://rcin.org.pl

rozpuszczalników organicznych. W wyniku reakcji chemicznej, entropowa cena dla asocjacji dwóch hydrofobowych składników jest częścią procesu aktywacji. Dla reakcji nieodwracalnych połączenie jest stałe, co odróżnia wymuszone interakcje hydrofobowe od parujących oddziaływań hydrofobowych.

2.2.7. Reaktywność substancji organicznych w wodzie

Woda ma wiele zaskakujących właściwości, jest też bardzo specyficznym rozpuszczalnikiem dla reakcji organicznych, dlatego jej użycie nie zawsze jest oczywiste. Ze względu na silnie spolaryzowane wiązania O-H woda uczestniczy w niekowalencyjnych oddziaływaniach i wchodzi w reakcje chemiczne z wieloma różnymi cząsteczkami. Przez efekty hydrofobowe woda może natomiast wpływać na cząsteczki, z którymi nie oddziałuje bezpośrednio i nie wchodzi w reakcje.

2.2.7.1. Kataliza w wodzie

Woda sama w sobie jest twarda w świetle teorii słabych i mocnych kwasów, co ma skutki w stosowaniu jej jako rozpuszczalnika dla reakcji katalitycznych. Wielu reakcji katalizowanych przez twarde kwasy Lewisa, które bardzo dobrze biegną w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, nie można łatwo przenieść do wody. W eterze dietylowym kation metalu przejściowego od początku koordynuje grupę karbonylową reagenta, podczas gdy w wodzie istnieje konkurencja między rozpuszczalnikiem a substratem.

Z kolei reakcje katalizowane przez miękkie jony metali nie są wrażliwe na ingerencję twardego rozpuszczalnika. Małe i słabo polaryzowalne cząsteczki wody nie oddziałują z dużymi polaryzowalnymi reagentami. W reakcjach, w których proces katalityczny biegnie przez oddziaływanie katalizatora z niepolarną, ale polaryzowalną częścią cząsteczki organicznej, np. wiązaniem C=C, woda nie będzie wchodzić w interakcje. Procesy takie jak uwodornienie czy hydroformylowanie, katalizowane przez miękkie katalizatory zawierające pallad, rod, ruten, z powodzeniem biegną w wodnym roztworze. Jednak brak skutecznych oddziaływań między wodą i katalizatorem powoduje nierozpuszczalność katalizatora. W efekcie, wiele ligandów wykorzystywanych w tych procesach musi posiadać silnie polarne lub jonowe grupy, aby zapewnić rozpuszczalność w wodzie.

Silne oddziaływania między wodą i związkami jonowymi mogą czasami zmniejszać reaktywność lub aktywność katalityczną. Jednocześnie oddziaływanie par jonowych i tworzenie całego rozkładu klastrów jest znacznie słabsze w wodzie w porównaniu z rozpuszczalnikami

http://rcin.org.pl

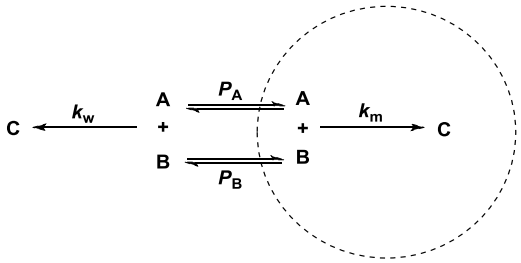
organicznymi. Upraszcza to mechanistyczne badania reakcji. W rezultacie stopień przewidywalności reakcji w wodzie jest często większy niż w rozpuszczalnikach organicznych.

2.2.7.2. Kataliza w micelach

Substraty związane w micelach znajdują się w środowisku reakcji innym niż woda, a zatem mogą wykazywać różną reaktywność. Micele mogą przyspieszać lub hamować reakcje organiczne.

Roztwory micelarne powstają w wyniku rozpuszczenia w wodzie substancji organicznych, posiadających charakter amfifilowy. Cząsteczki takie składają się z jonowej lub nienaładowanej grupy hydrofilowej, oraz niepolarnej grupy hydrofobowej, którą najczęściej stanowi długi łańcuch alifatyczny. Dla stężeń niższych niż stężenie krytyczne (CMC) cząsteczki występują w roztworze jako monomery, a powyżej CMC agregują tworząc micele. Obecność miceli wpływa na stałe szybkości i stałe równowagi wielu reakcji chemicznych zachodzących w roztworach wodnych. Przyczyną jest rozdział reagentów pomiędzy fazę objętościową (fazę wodną) i fazę micelarną, z jednoczesnym przebiegiem reakcji w obu fazach.

Katalizę micelarną najczęściej analizuje się przy użyciu modelu pseudofazowego (Schemat 6), przedstawiając system micelarny jako dwie oddzielne fazy. W najprostszym przypadku katalizy micelarnej stosuje się reakcje jednocząsteczkowe, gdzie efekt katalityczny zależy od efektywności wiązania substratu z micelą [ilościowy współczynnik podziału (P), stałe szybkości reakcji w micelarnej pseudofazie (k_m) i fazie wodnej (k_w)]. Wymiana substratów A i B oraz produktu P pomiędzy obszarami jest szybkim procesem, o kinetyce kontrolowanej przez dyfuzję.



Schemat 6

Efekt katalityczny w reakcjach jednocząsteczkowych może być spowodowany wyłącznie wpływem medium reakcyjnego. Dla reakcji wyższego rzędu, szybkość reakcji zależy także od miejscowego stężenia reagentów. Dla tych procesów również obowiązuje model pseudofazowy, ale konieczna jest niezależna ocena co najmniej jednego ze współczynników podziału, aby uzyskać dostęp do innych istotnych parametrów.

http://rcin.org.pl

2.2.7.3. Efekty hydrofobowe a reaktywność: efekt stanu początkowego a efekty stanu przejściowego

Efekty hydrofobowe są unikalną właściwością wody, szeroko wykorzystywaną w przyrodzie, ale rzadko uwzględnianą w syntezie organicznej. W 1980 roku Rideout i Breslow[3] stosując wodę jako rozpuszczalnik, zauważyli przyspieszenie reakcji Dielsa-Aldera. Uznano wówczas, że oddziaływania hydrofobowe można wykorzystać do zwiększenia reaktywności związków organicznych.

Szczegółowe badania kinetyczne i mechanistyczne, a także zaawansowane symulacje komputerowe dynamiki molekularnej pokazały, że tworzenie aktywnego kompleksu wymaga redukcji powierzchni cząsteczek dostępnej dla wody w stosunku do powierzchni reagentów. Efekt ten określono mianem wymuszonych oddziaływań hydrofobowych. Postulowano także, że centrum aktywne w reakcji Dielsa-Aldera w procesie aktywacji całkowicie traci swój niepolarny charakter. Stan początkowy reakcji w wodzie jest destabilizowany w stosunku do stanu początkowego w rozpuszczalnikach organicznych. W stanie przejściowym efekt ten jest w dużej mierze nieobecny, tak że entalpia swobodna reakcji Dielsa-Aldera w wodzie zmniejsza się w porównaniu do rozpuszczalników organicznych.

Reakcje, w których w procesie aktywacji następuje zmniejszenie powierzchni hydrofobowej są przyspieszane w wodzie. Dobrymi kandydatami są reakcje pomiędzy cząsteczkami niepolarnymi z ujemną objętością aktywacji, ponieważ zmniejszeniu objętości całkowitej zwykle towarzyszy utrata pola powierzchni eksponowanej na rozpuszczalnik. Jednakże korzystne działanie wody nie jest ograniczone do procesów, które charakteryzują się dużą ujemną objętością aktywacji. Również reakcje, w których efekt ten jest niewielki mogą być przyspieszane przez wodę, ale warunkiem koniecznym jest zmniejszenie niepolarnego charakteru cząsteczek reagujących w procesie aktywacji.

2.2.7.4. Wpływ dodatków na reaktywność w wodzie

Użycie wody jako rozpuszczalnika w reakcjach organicznych jest utrudnione ze względu na to, że wiele organicznych cząsteczek tylko w niewielkim stopniu rozpuszcza się w tym medium. Poprzez użycie dodatków, w postaci współrozpuszczalnika lub soli, rozpuszczalność może być zmieniona. Organiczne współrozpuszczalniki mają tendencje do zwiększania rozpuszczalności niepolarnych związków, sole natomiast mogą powodować zarówno wzrost, jak i spadek rozpuszczalności w zależności od typu soli. Dodatki nie pozostają także bez wpływu na reaktywność.

http://rcin.org.pl

2.2.7.4.1. Efekty solne

Dodatek niektórych soli zwiększa rozpuszczalność (*salt-in*), podczas gdy innych powoduje efekt odwrotny (*salt-out*). Sądzono, że efektowi *salt-in* towarzyszy zmniejszenie, a efektowi *salt-out* zwiększenie sieci wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami wody, wywołane przez dodatek soli. Najnowsze symulacje dynamiki molekularnej sugerują, że efekt *salt-in* występuje w dużej mierze z powodu bezpośrednich interakcji pomiędzy solą i niepolarnymi substancjami rozpuszczonymi. Zwiększona gęstość cząsteczek wody wokół jonów, które silnie z nią oddziałują, może odgrywać rolę w efekcie *salt-out*.

Sole mają wpływ na właściwości roztworów wodnych, oddziaływania hydrofobowe oraz na szybkość zachodzących reakcji.

2.2.7.4.2. Efekt współrozpuszczalnikowy

Stosowanie dodatkowych rozpuszczalników w celu zwiększenia rozpuszczalności reagentów organicznych w wodzie wpływa na reaktywność. Efekty te polegają na preferencyjnej solwatacji, najczęściej w wyniku słabych oddziaływań hydrofobowych, między niepolarnymi częściami reagentów i współrozpuszczalnikiem.

Wpływ współrozpuszczalnika na szybkość reakcji organicznych silnie zależy od procesu. Reakcje obejmujące duże zmiany w separacji ładunków pomiędzy stanem początkowym i kompleksem aktywnym są najbardziej wrażliwe na dodatek współrozpuszczalnika. Użycie współrozpuszczalnika może negatywnie wpływać na korzystne działanie wody poprawiające reaktywność. Niezależnie od tego współrozpuszczalniki są przydatne dla reakcji prowadzonych w skali preparatywnej. Ostatecznie należy rozważyć zalety płynące z wydajniejszego przenoszenia masy słabo rozpuszczalnych reagentów oraz wpływ na szybkość reakcji. Równowaga ta zależy w znacznym stopniu od charakteru konkretnej reakcji.

2.2.7.5. Reakcje w wodzie w stanie nadkrytycznym

Woda w stanie nadkrytycznym ma właściwości pomiędzy gazem i cieczą. Tworzy jednorodną fazę z cząsteczkami organicznymi, usuwając problem przenoszenia masy, co stanowi trudność w heterogenicznych warunkach. Ponadto, szybkość reakcji jest z natury większa w wysokich temperaturach wymaganych do osiągnięcia punktu krytycznego wody. Oddzielenie produktu jest stosunkowo proste: po ochłodzeniu, wiele związków organicznych i gazowych po prostu się rozwarstwia. Stała autodysocjacji wody zwiększa się w pobliżu punktu krytycznego, dzięki czemu w stanie nadkrytycznym woda jest skutecznym medium dla reakcji przebiegających

http://rcin.org.pl

zarówno w warunkach kwasowych, jak i katalizowanych zasadą. Wadami stosowania wody w stanie nadkrytycznym są wysokie temperatura i ciśnienie, które wymagają specjalnego sprzętu.

2.3. Zalety stosowania wody

Przemysł chemiczny stanowi jedną z najważniejszych gałęzi gospodarki, nie dziwi więc fakt, że na chemików położony jest duży nacisk na tworzenie zrównoważonych procesów. W tym kontekście zdefiniowana została koncepcja „zielonej chemii" jako projektowanie produktów i procesów chemicznych, tak aby zmniejszyć lub wyeliminować stosowanie i wytwarzanie substancji niebezpiecznych.

Szczególnym problemem jest stosowanie rozpuszczalników organicznych, z którymi wiążą się toksyczność, zagrożenia palnością i wybuchowością, zanieczyszczenia oraz konieczność utylizacji. Co więcej to rozpuszczalnik najczęściej stanowi główne źródło zanieczyszczenia po procesie. Z punktu widzenia „zielonej chemii" najlepszym byłoby prowadzenie reakcji bez rozpuszczalnika. Jednakże bardzo często jest to niemożliwe, gdyż rozpuszczalnik ułatwia kontakt między substratami i umożliwia przenoszenie energii. Ponadto właściwy dobór rozpuszczalnika pozwala na szybkie prowadzenie reakcji, selektywność i właściwy kierunek równowagi chemicznej. W związku z tym użycie wody jako rozpuszczalnika cieszy się ostatnio dużą popularnością.

Woda ma wiele zalet. Jest tanim, łatwo dostępnym rozpuszczalnikiem, nietoksycznym i niepalnym, co jest atrakcyjne zarówno z ekonomicznego, jak i ekologicznego punktu widzenia. Na pierwszy rzut oka woda wydaje się złym rozpuszczalnikiem dla reakcji organicznych, ponieważ większość związków organicznych nie rozpuszcza się w niej. Ostatnie badania pokazały, że unikalna struktura i właściwości fizykochemiczne wody prowadzą do specyficznych oddziaływań takich jak wiązania wodorowe, efekt hydrofobowy i oddziaływania międzyfazowe, które mogą wpływać na przebieg reakcji. Dlatego też użycie wody jako rozpuszczalnika należy rozważyć nie tylko ze względu na jej wpływ na środowisko, ale również pod względem efektywności procesu, ekonomii atomów, wydajności i oczyszczaniu produktu końcowego.[10] Poniższe przykłady pokazują, że wybór wody jako medium reakcyjnego przynosi zasadnicze korzyści.

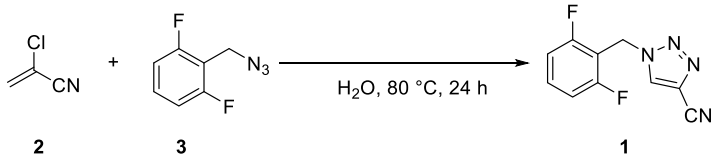
2.3.1. Zwiększenie reaktywności i selektywności

Poprawa szybkości i selektywności wpływa na skrócenie czasu reakcji, możliwość zastosowania niższej temperatury, mniejszej ilości katalizatora, lepszą wydajność oraz łatwiejsze oczyszczanie. Impulsem do zastosowania wody jako środowiska reakcji były prace grupy Breslowa[3] nad reakcją Dielsa-Aldera, która dawała znacznie lepsze rezultaty w wodzie niż w innych rozpuszczalnikach. Autorzy tłumaczyli swoje obserwacje działaniem efektu hydrofobowego.

http://rcin.org.pl

Ta właściwość wody pochodzi z odpychających oddziaływań między cząsteczkami organicznymi i cząsteczkami wody, co prowadzi do powstawania hydrofobowych agregatów, które umożliwiają zmniejszenie odległości pomiędzy reagentami. Utrzymując sieć wiązań wodorowych, woda owija się wokół tych agregatów, działając jak wewnętrzne ciśnienie, co przyspiesza reakcje o ujemnej objętości aktywacji.

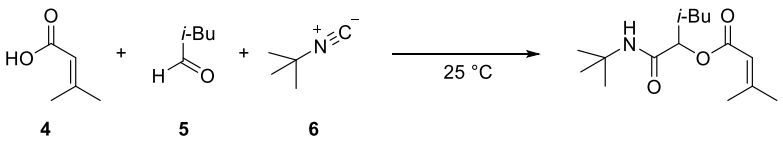
W pewnych przypadkach woda może poprawić wydajność nie tylko przez przyspieszenie reakcji, lecz także dlatego, że eliminuje lub zmniejsza reakcje uboczne. Taką koncepcję na skalę przemysłową zastosował Novartis[11] do syntezy jednopodstawionych 4-cyjano-1,2,3-triazoli (**1**) z 2-chloroakrylonitrylu (**2**) i organicznych azydków **3** (Schemat 7). 1,3-Dipolarna cykloaddycja następuje przez aromatyzację, w której wytwarza się chlorowodór jako produkt uboczny, a głównym problemem jest polimeryzacja 2-chloroakrylonitrylu zarówno w warunkach kwasowych, jak i zasadowych. W rozpuszczalnikach organicznych, produkowany chlorowodór zwiększa kwasowość mieszaniny reakcyjnej, co sprzyja polimeryzacji olefin i zmniejsza wydajność otrzymywania produktu. Aby osiągnąć dobre wydajności trzeba zastosować wysokie rozcieńczanie lub nadmiar odczynnika. W związku z tym użycie wody okazało się bardzo dogodną alternatywą, ponieważ pozwoliło na zajście reakcji w fazie organicznej, podczas gdy generowany chlorowodór rozpuszczony jest w fazie wodnej, co pozwala na minimalizację polimeryzacji alkenu.



Schemat 7

Grupa Pirrunga[12] badała wpływ rozpuszczalnika na reakcje multikomponentowe takie jak reakcja Ugiego i Passeriniego. Reakcje składające się z trzech lub więcej substratów, które tworzą pojedynczy produkt, przechodzą przez stan przejściowy wynikający z kondensacji kilku cząsteczek, co wiąże się z ujemną objętością aktywacji. Początkowo autorzy badali reakcję Passeriniego kwasu 3-metylobut-2-enowego (**4**), 3-metylobutanalu (**5**) i 2-izocyjano-2-metylopropanu (**6**) w kilku różnych rozpuszczalnikach (Schemat 8). Najlepsze rezultaty otrzymywali w chlorku metylenu (50% wydajności po 18 godzinach), w metanolu nie otrzymywano produktu a w *N*,*N*-dimetyloformamidzie powstawał on tylko z 15% wydajnością. Zastosowanie wody pozwoliło ilościowo otrzymać oczekiwany produkt po 3.5 godzinie. Ponadto reakcja może być jeszcze przyspieszona poprzez zastosowanie dodatków takich jak chlorek litu (szesnastokrotne przyspieszenie) czy glukoza (siedmiokrotne przyspieszenie).

http://rcin.org.pl

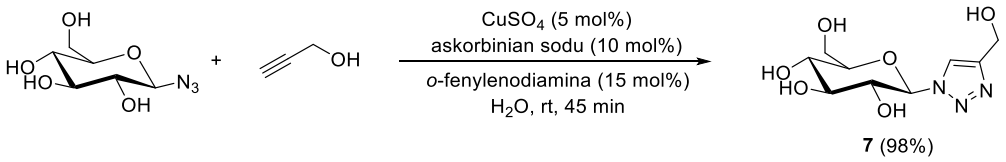


Schemat 8

2.3.2. Łatwiejsze oczyszczanie

Zastosowanie wody jako środowiska reakcji niekoniecznie pozwoli wyeliminować rozpuszczalniki organiczne z całego procesu. Procedura oczyszczania, w tym ekstrakcja czy chromatografia mogą być odpowiedzialne za zużycie ogromnych ilości rozpuszczalników w porównaniu do masy otrzymanego produktu. W idealnych warunkach należałoby wykluczyć stosowanie chromatografii do oczyszczania produktu. Dlatego też wymagane jest użycie bardzo wydajnych i selektywnych reakcji oraz oddzielenie produktu od produktów ubocznych i katalizatora.

Przykładem tej koncepcji może być reakcja glikozylacji alkinów katalizowana solami miedzi(I) prowadząca do niezabezpieczonych glikokoniugatów **7**. Vauzeilles i współpracownicy[13] generowali *in situ* aktywne katalizatory z mieszaniny siarczanu miedzi(II) oraz askorbinianu sodu. W celu oddzielenia organicznych produktów reakcji od polarnych produktów ubocznych (takich jak produkt utleniania askorbinianu) użyli katalitycznej ilości *o*-fenylenodiaminy co pozwoliło na tworzenie pochodnych chinoksaliny z dehydroaskorbinianem. Związki te, jak i kompleksy miedzi są następnie łatwo usuwane przez adsorpcję na węglu aktywnym i po wykonaniu filtracji uzyskano czysty produkt bez potrzeby oczyszczania chromatograficznego (Schemat 9).

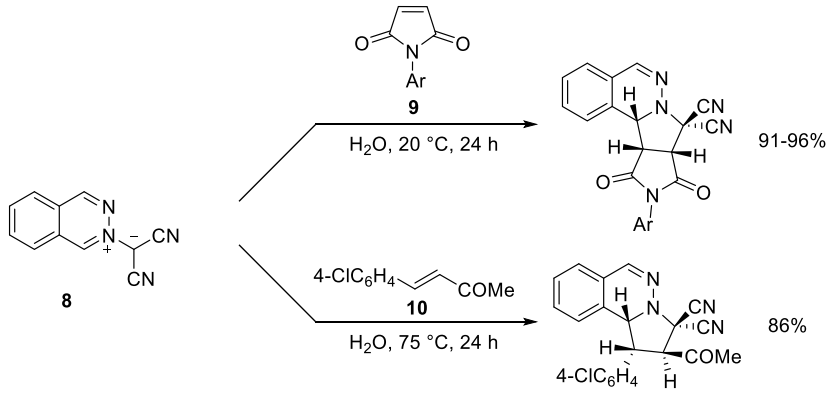


Schemat 9

Ponieważ w większości przypadków produkt organiczny jest słabo rozpuszczalny w wodzie, polecanymi procedurami oczyszczania reakcji przeprowadzanych w środowisku wodnym są filtracja lub rozdzielenie faz. Grupa Butlera[14] przeprowadziła 1,3-dipolarną cykloaddycję ftalazynio-2-dicyjanometanidu (**8**) z różnymi alkenami, prowadzącą do słabo rozpuszczalnych w wodzie adduktów, które można wydzielić z mieszaniny reakcyjnej przez prostą filtrację. W przypadku *N*-arylomaleimidów **9** reakcje można prowadzić w temperaturze pokojowej, ponieważ ich słaba rozpuszczalność w wodzie pozwala na reagowanie z dipolarnym substratem.

http://rcin.org.pl

Stosowanie nierozpuszczalnych dipolarofili, takich jak 4-chlorobenzylidenoaceton (**10**), wymagało przeprowadzenia reakcji w temperaturze ich upłynnienia (Schemat 10).



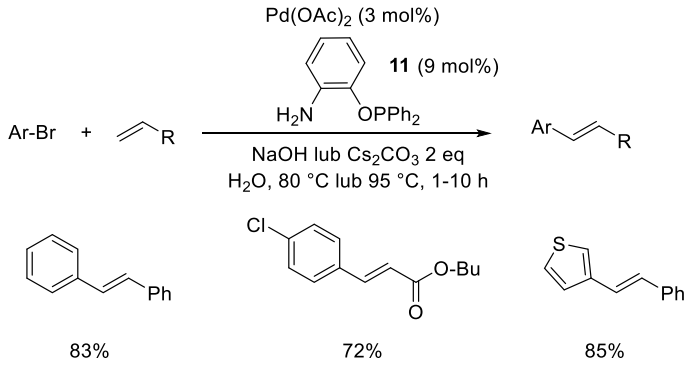
Schemat 10

2.3.3. Wielokrotne użycie katalizatora

Kataliza jest uznawana za ważną metodę w syntezie organicznej i oferuje wiele korzyści z punktu widzenia „zielonej chemii". Przyspiesza reakcje i umożliwia wytwarzanie bardziej złożonych struktur z mniej aktywnych lub niefunkcjonalizowanych materiałów wyjściowych. Jako katalizatory najczęściej stosowane są metale – często drogie i wykazujące toksyczność oraz organokatalizatory – nierzadko o skomplikowanej strukturze i określonej stereochemii, powstające w kilkuetapowych syntezach. Dlatego też bardzo ważnym zagadnieniem jest odzyskiwanie katalizatora oraz jego ponowne użycie.

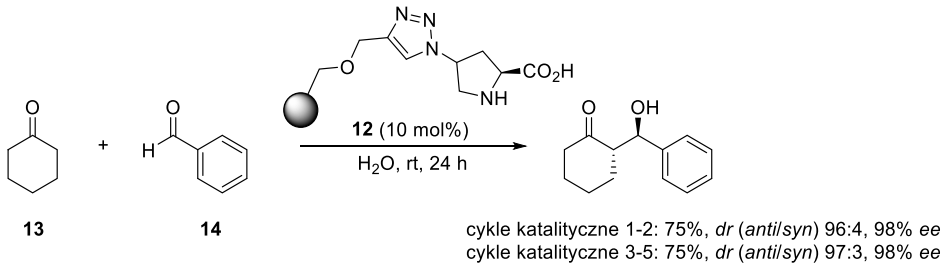
W 2009 roku grupa Firouzabadiego[15] zaprezentowała skuteczną reakcję Mizoroki-Hecka w wodzie przy użyciu heterogenicznego kompleksu palladu. Autorzy pokazali, że użycie 2-aminofenyloksydifenylofosfiny (**11**), która jest stabilnym wobec powietrza i wody ligandem, wraz z octanem palladu generuje nierozpuszczalny kompleks, który katalizował reakcje halogenków arylowych i różnych alkenów w wodzie w atmosferze powietrza w podwyższonej temperaturze. Po zakończeniu reakcji katalizator można oddzielić przez odsączenie lub odwirowanie i ponownie użyć do sześciu cykli katalitycznych, uzyskując produkt z wydajnością 72-85% (Schemat 11).

http://rcin.org.pl



Schemat 11

Grupa Pericasa[16] wykorzystała żywicę Merrifielda, na której osadziła pochodną 4-hydroksyproliny **12**, przygotowaną według metodologii chemii klik i użyła jej do asymetrycznej reakcji aldolowej cykloheksanonu (**13**) i benzaldehydu (**14**) prowadzonej w środowisku wodnym. Katalizator może być używany do pięciu cykli katalitycznych bez istotnej utraty wydajności i selektywności (Schemat 12). Co ciekawe okazało się, że szkielet polistyrenu pełni ważną rolę dla wyniku reakcji, zachowując się jak hydrofobowa kieszeń w naturalnych aldolazach typu I.

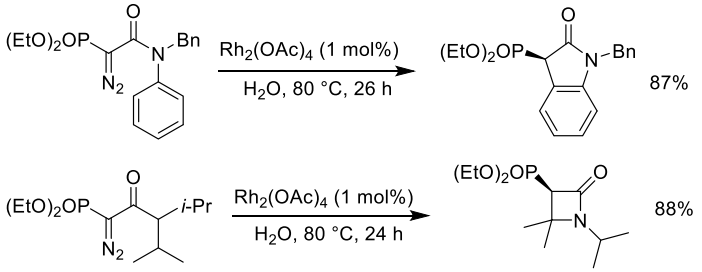


Schemat 12

Kataliza homogeniczna oferuje wiele korzyści w porównaniu do katalizy hetrogenicznej pod względem działania i selektywności, ale problemem jest odzyskiwanie katalizatora. Prowadzenie reakcji w wodzie i wykorzystywanie rozpuszczalnych w tym środowisku katalizatorów jest sposobem na zrealizowanie wydajnych procesów i oddzielenie katalizatora po reakcji.

Afonso i współpracownicy[17] pokazali, że rozpuszczalny w wodzie kompleks dirodowy(II) $Rh_2(OAc)_2$ katalizował selektywne tworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania węgiel-węgiel w α-diazo-α-fosforowych substratach w wodzie prowadzące do laktamów z dobrą wydajnością. Ekstrakcja produktu z fazy wodnej i dodanie nowych substratów pozwoliły na ponowne wykorzystania katalizatora aż dziesięciokrotnie z przeciętną wydajnością 88%. Pomiar zawartości rodu w fazie organicznej wykazał, że tylko 0.4 do 2.3% metalu utracono podczas każdego cyklu (Schemat 13).

http://rcin.org.pl

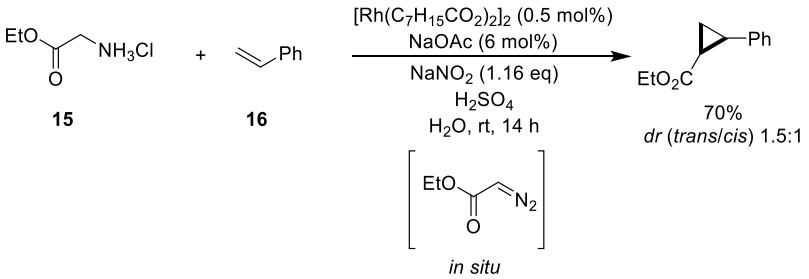


Schemat 13

2.3.4. Łagodne warunki reakcji

Stosowanie łagodnych warunków reakcji jest ważne, nie tylko dlatego, że może prowadzić do bezpieczniejszych procesów, ale również dlatego, że używane są mniej reaktywne, łatwiej dostępne reagenty i stosowane łagodniejsze procedury.

Grupa Charette'a[18] opisała asymetryczną reakcję cyklopropanowania różnych olefin w wodzie katalizowaną metalami przejściowymi. Reakcja obejmowała syntezę i późniejsze wykorzystanie potencjalnie wybuchowego diazooctanu etylu. Aby rozwiązać ten problem autorzy opisali warunki umożliwiające syntezę *in situ* związku diazowego z chlorowodorku estru etylowego glicyny (**15**), azotanu (III) sodu i kwasu siarkowego. Tak przygotowany reagent, poddany reakcji z katalizatorem rodowym i styrenem (**16**) prowadzi do oczekiwanego cyklopropanu z dobrymi wydajnościami i średnią selektywnością (Schemat 14).

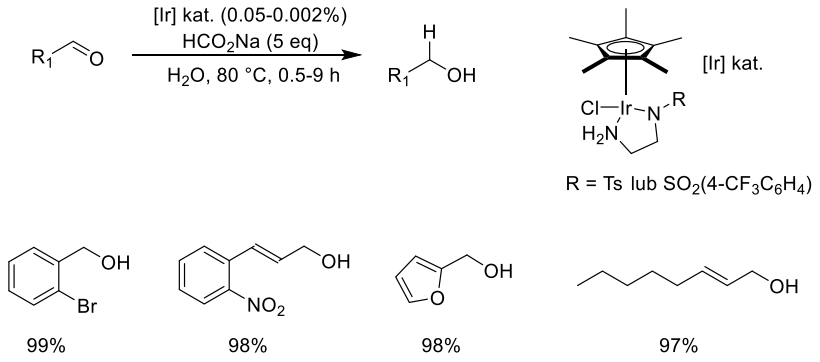


Schemat 14

Redukcja podwójnego wiązania jest szeroko stosowaną metodą w syntezie, służącą m.in. do wprowadzenia różnych grup funkcyjnych oraz centrów stereogenicznych do cząsteczki organicznej. Wiąże się ona z zastosowaniem gazowego wodoru a często także użyciem wysokiego ciśnienienia, dlatego reakcja przeniesienia wodoru jest bezpieczniejszą alternatywą. Użycie wody, jako rozpuszczalnika w reakcji przeniesienia wodoru zyskuje coraz większe zainteresowanie badaczy. W 2006 r. Xiao i współpracownicy[19] opisali przebiegającą w bardzo łagodnych warunkach, wydajną i chemoselektywną redukcję aldehydów do alkoholi katalizowaną kompleksem irydu. Wykazali, że reakcja może przebiegać w obecności wielu grup funkcyjnych takich jak halogeny,

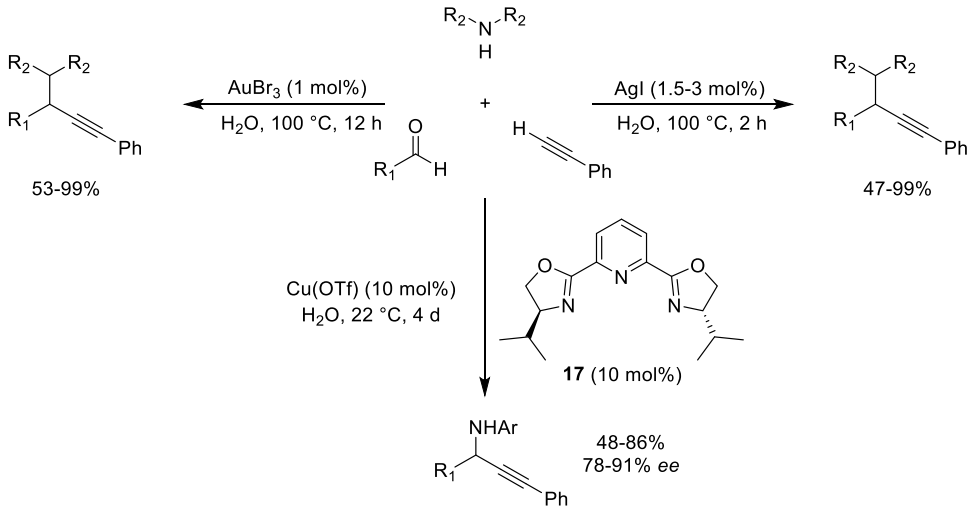
http://rcin.org.pl

olefiny, grupa nitrowa i nie wymaga obojętnej atmosfery a konieczna ilość katalizatora jest niezwykle niska (Schemat 15).



Schemat 15

Addycja nukleofilowa acetylenków do elektrofili jest ważną reakcją, dającą dostęp do związków, które można modyfikować w szerokim zakresie. Reakcja ta często wymaga stechiometrycznych ilości katalizatora oraz bezwodnych i obojętnych warunków. Grupa Li[20] pokazała, że trójkomponentowa reakcja sprzęgania aldehydów, amin i alkinów (sprzęganie A[3]) może być przeprowadzona w wodzie przy użyciu dostępnych handlowo katalizatorów zawierających złoto lub srebro. Ponadto rozwinęli oni asymetryczną wersję tej reakcji w wodzie używając tryflanu miedzi (I) i liganda bisoksazolinowego **17** jako układu katalitycznego, który prowadził do produktów z dobrymi wydajnościami i enancjoselektywnościami. (Schemat 16).



Schemat 16

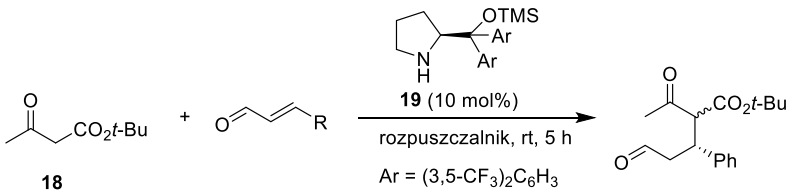
2.3.5. Oczyszczanie i przygotowanie wody

Badania stopnia czystości wody, wymaganego do użycia jej jako rozpuszczalnika, jak również wykorzystanie lub utylizacja fazy wodnej po reakcji są rzadko opisywane w literaturze,

http://rcin.org.pl

mimo znaczenia tych zagadnień w kontekście „zielonej chemii”. W skali laboratoryjnej nie jest to wielki problem, ale podczas reakcji na skalę przemysłową może mieć kluczowe znaczenie.

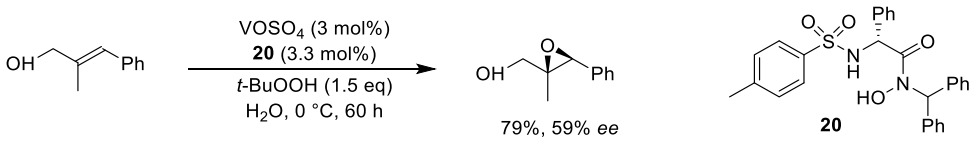
Jørgensen i współpracownicy[21] zaprezentowali organokatalityczną addycję Michaela estru *tert*-butylowego kwasu 3-oksomasłowego (**18**) do α,β-nienasyconych aldehydów w temperaturze pokojowej stosując jako katalizator pochodną prolinolu **19**. Reakcja biegła w warunkach bez rozpuszczalnika, w wodzie destylowanej, ale użycie wody morskiej a nawet piwa okazało się równie skuteczne (Schemat 17).



rozpuszczalnik	wydajność (%)	*ee* (%)
-	90	94
woda	97	94
woda morska	88	93
piwo	98	96

Schemat 17

Równie ważnym zagadnieniem jest usuwanie śladów metali i substancji organicznych z fazy wodnej. Jednym ze sposobów zmniejszenia zanieczyszczenia fazy wodnej jest stosowanie wysoce hydrofobowych katalizatorów. Bourhani i Malkov[22] opisali bardzo skuteczny układ złożony z soli wanadu oraz liganda **20**, katalizujący asymetryczne epoksydowanie alkoholi allilowych przy użyciu wody jako rozpuszczalnika. Katalizator ten jest wysoce rozpuszczalny w fazie organicznej (w warunkach „on water”) i faza wodna pozostaje wolna od atomów metalu. Stwierdzono również, że ligand przyspieszał reakcję w wodzie w porównaniu do zastosowania wyłącznie soli metalu (Schemat 18).



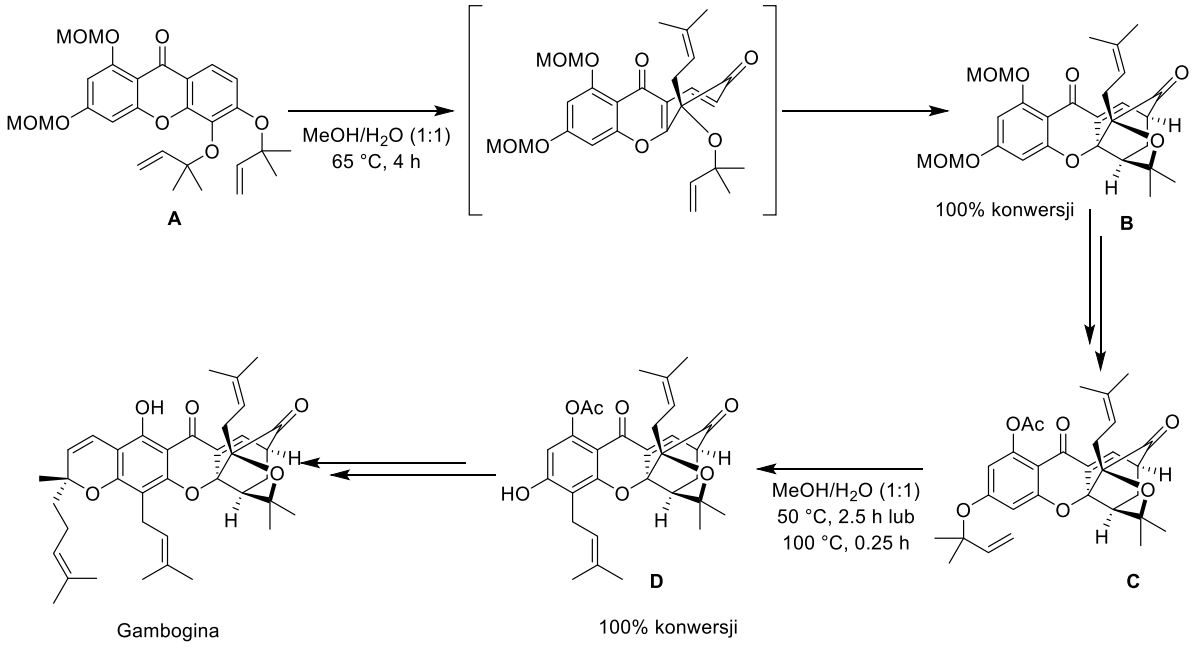
Schemat 18

2.3.6. Synteza związków naturalnych i bioaktywnych

Zastosowanie środowiska wodnego pozwoliło grupie Nicolaou[23] uzyskać znaczne skrócenie czasu reakcji dwóch kluczowych etapów syntezy Gamboginy. Produkt pośredni **B** otrzymuje się z prekursora **A** w kaskadowej sekwencji obejmującej przegrupowanie Claisena oraz cykloaddycję Dielsa-Aldera. Związek **A** w mieszaninie woda/metanol (1:1) w 65 °C prowadzi do

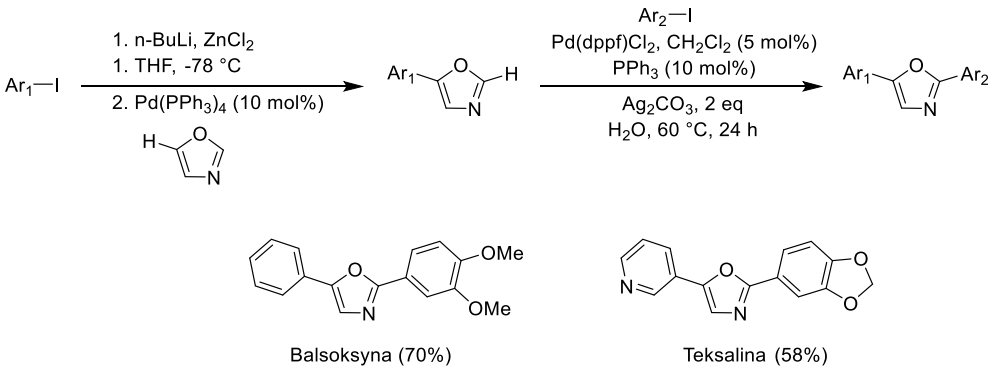
http://rcin.org.pl

oczekiwanego produktu po 4 godzinach z całkowitą konwersją, podczas gdy stosując te same warunki w rozpuszczalnikach organicznych produkt nie powstawał. Następnie przegrupowanie Claisena związku **C** do **D** także przeprowadzono w warunkach wodnych w 50 °C lub 100 °C. Stwierdzono, że obecność wody jest niezbędna dla uzyskania dobrej wydajności w tym etapie reakcji (Schemat 19).



Schemat 19

W dziedzinie syntezy produktów naturalnych zawierających ugrupowania biarylowe, bezpośrednie arylowanie stanowi prostą strategię ze względu na możliwość korzystania z łatwo dostępnych materiałów wyjściowych. Grupa Greaneya[24] opracowała bezpośrednie arylowanie tiazoli i oksazoli za pomocą jodków arylowych, katalizowane związkami palladu z użyciem wody jako rozpuszczalnika i zastosowała tę metodologię do syntezy Balsoksyny i Teksaliny. Autorzy pokazali, że te naturalne produkty można otrzymać w dwóch etapach z wydajnością odpowiednio 70% i 58%, skracając czas reakcji w porównaniu ze znaną wcześniej metodą (Schemat 20).



Schemat 20

http://rcin.org.pl

2.4. Podsumowanie

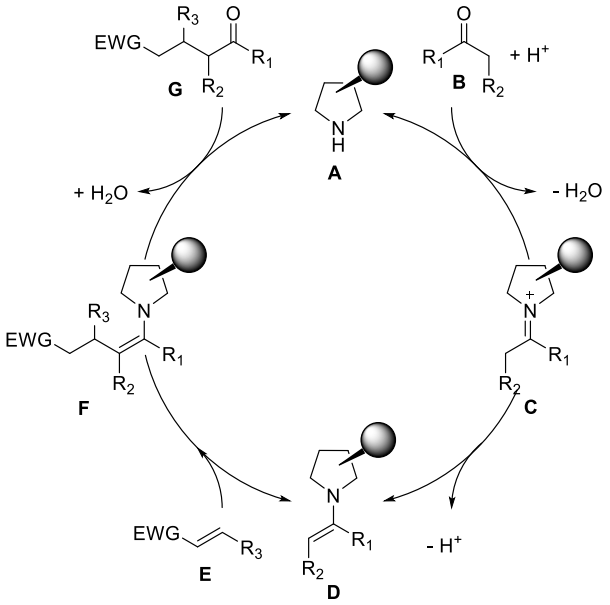
Dzięki wysiłkom wielu naukowców wiedza na temat procesów biegnących w środowisku wodnym stale się poprawia, co powoduje wzrost zainteresowania tym rozpuszczalnikiem jako medium reakcyjnym. Jednak wykorzystanie wody w chemii organicznej wciąż nie jest zbyt popularne. Wysoka reaktywność i niestabilność pewnych związków w wodzie stanowi poważne ograniczenie. Dodatkowo słaba rozpuszczalność niepolarnych cząsteczek jest często przyczyną wielu obaw chemików syntetyków. Jednak sama słaba rozpuszczalność może być zaletą i powodować przyspieszenie reakcji, w reakcjach „in water" prowadząc do zmniejszenia hydrofobowej powierzchni podczas procesu aktywacji, a w heterogenicznych warunkach, w reakcjach "on water", w wyniku aktywacji przez wiązanie wodorowe na styku fazy organicznej i wodnej.

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

3. Katalizatory asymetrycznej organokatalitycznej reakcji Michaela

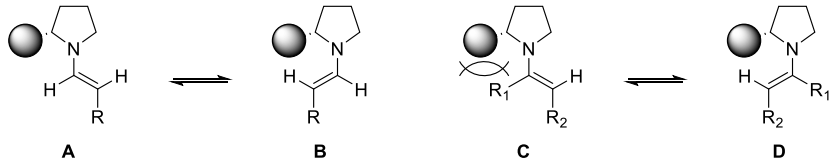
Małe chiralne aminy mogą katalizować asymetryczną sprzężoną addycję ketonów i aldehydów do akceptorów Michaela przez przekształcenie grupy karbonylowej w enaminę. Mechanizm ten jest przedstawiony na poniższym schemacie (Schemat 21). Jon iminiowy **C** jest tworzony w odwracalnej reakcji pomiędzy chiralną aminą **A** i związkiem karbonylowym **B**. Ze względu na wzrost kwasowości, związek **C** może być znacznie łatwiej deprotonowany tworząc nukleofilowy związek pośredni enaminę **D**. Związek **D**, jako odpowiednik karboaninu może reagować z ubogą w elektrony olefiną **E** tworząc nowe wiązanie węgiel-węgiel. Następcza hydroliza jonu iminiowego **F** prowadzi do adduktu Michaela **G** i odtwarza katalizator **A**, który można użyć w nowym cyklu katalitycznym.



Schemat 21

Geometria enaminy (*E* lub *Z*) jest determinowana przez strukturę katalizatora. Uwzględniając wpływ zawady sterycznej zarówno aldehydy, jak i ketony z aminami powinny tworzyć termodynamicznie korzystną (*E*)-enaminę, chyba że występują specyficzne oddziaływania mogące faworyzować (*Z*)-enaminę. Oprócz kontroli geometrii enaminy chiralny podstawnik w katalizatorze wpływa na równowagę pomiędzy rotamerami (**A** i **B** dla aldehydów oraz **C** i **D** dla ketonów) a także decyduje o wyborze strony ataku (Schemat 22).

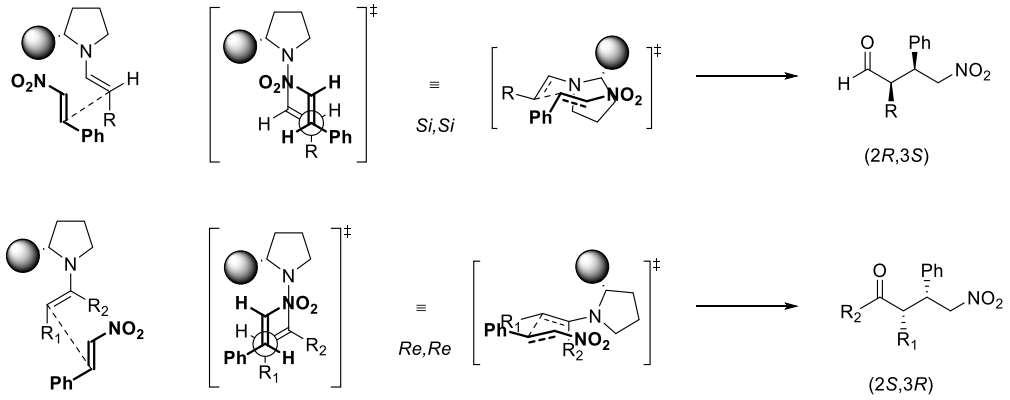
http://rcin.org.pl



Schemat 22

Selektywność międzycząsteczkowej sprzężonej addycji można tłumaczyć oddziaływaniami elektronowymi lub sterycznymi (Schemat 23 i Schemat 24).

Jeśli katalizator nie oddziałuje z akceptorem Michaela, wówczas wpływ mają jedynie efekty steryczne. W przypadku aldehydów w przewadze znajduje się konformer **A**, w którym atom wodoru jako najmniejsza grupa znajduje się po tej samej stronie co największa objętościowo grupa. Dla ketonów preferowany jest rotamer **D**, w którym bliżej zawady sterycznej znajduje się mniej rozgałęziona strona wiązania podwójnego. Aktywowany związek karbonylowy reaguje z akceptorem Michaela poprzez acykliczny synklinalny stan przejściowy, analogiczny do stanu przejściowego Zimmermanna-Traxlera. Podejście akceptora Michaela następuje od strony przeciwnej do zawady sterycznej, w przypadku ketonów mamy do czynienia z podejściem *Re*,*Re*, w odróżnieniu dla aldehydów, gdzie występuje podejście *Si*,*Si*. W obu przypadkach otrzymujemy addukty *syn*.

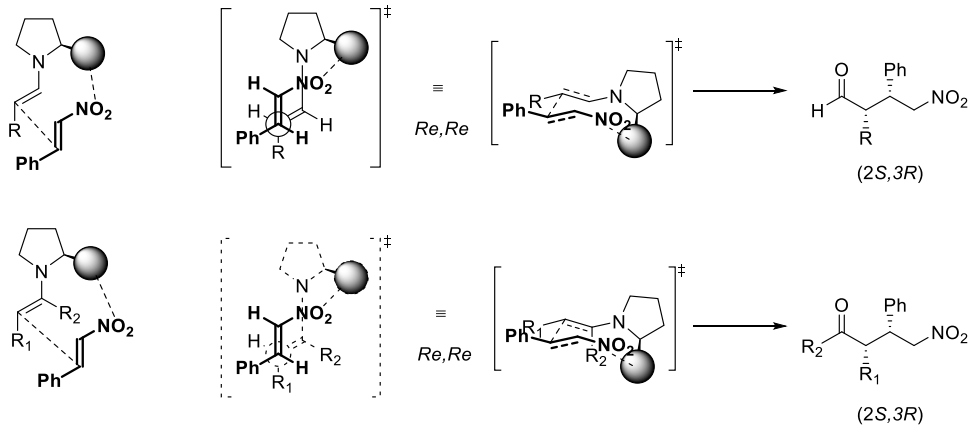


Schemat 23

Problem jest bardziej złożony, gdy katalizator oddziałuje z akceptorem Michaela np. poprzez wiązania wodorowe. Wpływa to na położenie stanu równowagi pomiędzy rotamerami, co w przypadku aldehydów prowadzi do stabilizacji rotameru **A** natomiast dla ketonów przeważa rotamer **C**, mimo niekorzystnego oddziaływania sterycznego. Akceptor Michaela z uwagi na interakcje z katalizatorem podchodzi od strony chiralnego podstawnika, reakcja biegnie poprzez analogiczny, acykliczny stan przejściowy. W przypadku ketonów mamy do czynienia z podejściem *Re*,*Re*, natomiast w aldehydach różnica energii między konformerami jest niewielka, co nie zawsze pozwala przewidzieć stereochemię produktu. W większości przypadków

http://rcin.org.pl

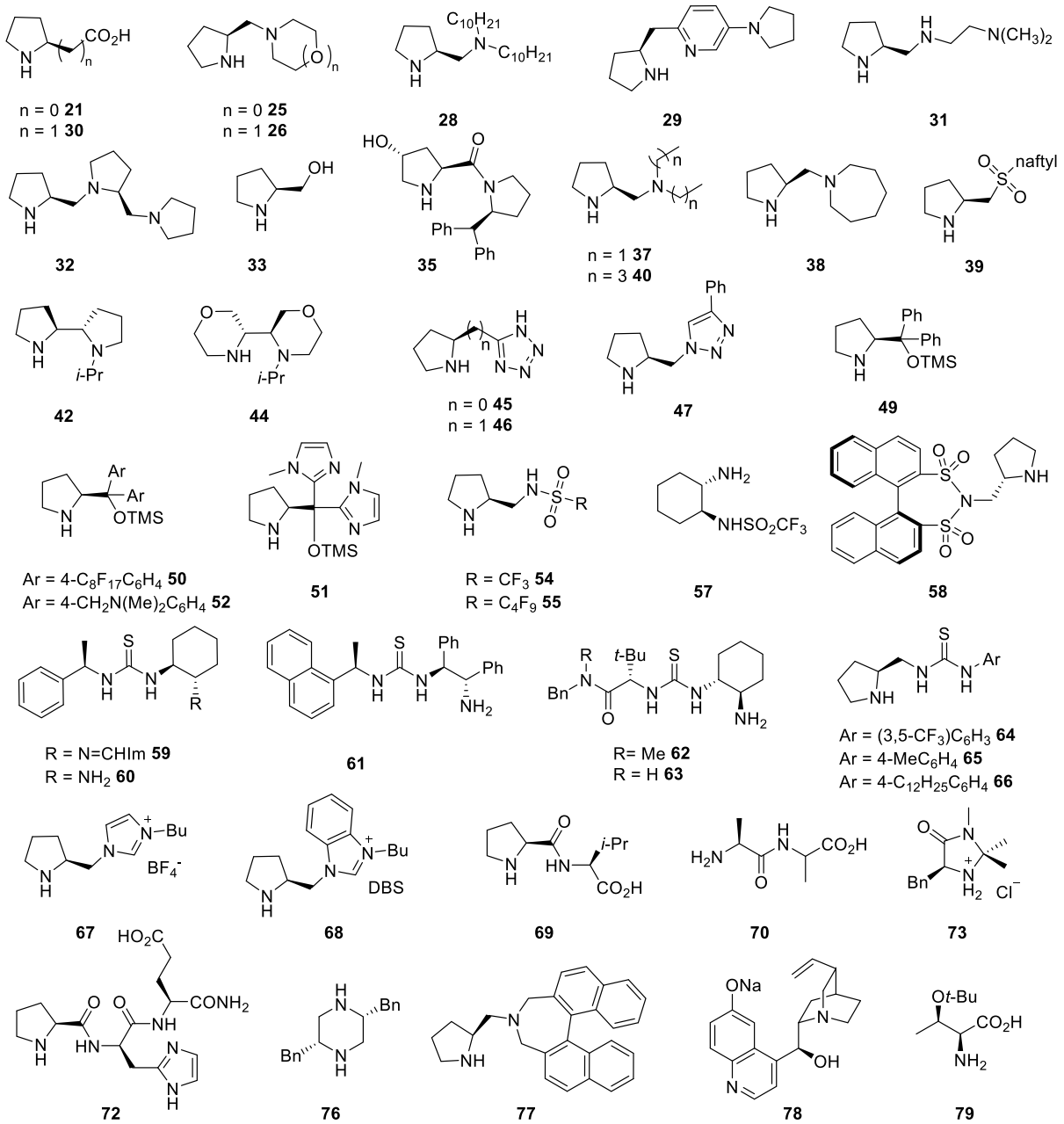
preferowane jest podejście *Re*,*Re*, ale w większości katalizatorów występują jeszcze dodatkowe czynniki wpływające na stereochemię produktu.



Schemat 24

Znanych jest wiele katalizatorów asymetrycznej reakcji Michaela, wybrane przykłady przedstawiam na poniższym schemacie (Schemat 25). W dalszej części pracy omówię ich zastosowanie, dzieląc je na grupy według struktury chemicznej.

http://rcin.org.pl



Schemat 25

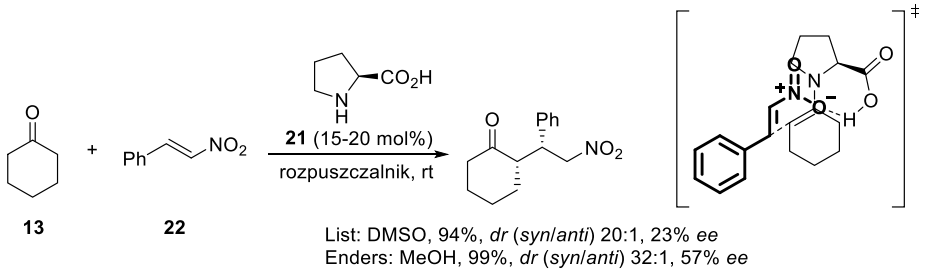
3.1. Prolina

Zachęceni sukcesem zastosowania L-proliny (**21**) jako organokatalizatora reakcji aldolowej,[25] List i współpracownicy sprawdzili jej efektywność w reakcji Michaela.[26] Jako testową wybrali reakcję między ketonami i nitroalkenami prowadzącą do γ-nitroketonów, w której używali 15 mol% katalizatora a proces prowadzili w DMSO. Stosowali niemodyfikowane i nieaktywowane ketony, które reagowały z nitroalkenami na drodze katalizy enaminowej. Autorzy otrzymywali produkty z dobrą wydajnością i diastereoselektywnością, ale enancjoselektywność była niska.

http://rcin.org.pl

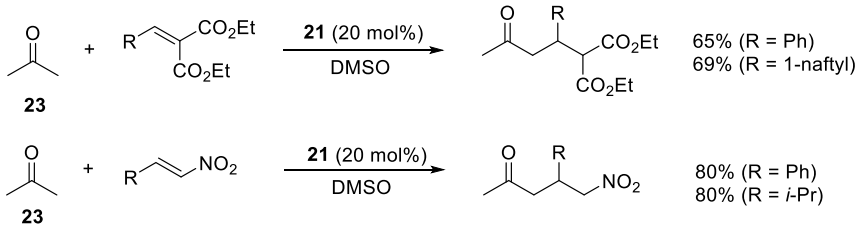
Uzyskane addukty Michaela były łatwo przekształcane w odpowiednie optycznie czynne pirolidyny na drodze reakcji uwodornienia.

Enders i Seki[27] wykazali, że lepszym rozpuszczalnikiem dla omawianej reakcji jest metanol, który prowadził do adduktów Michaela z wyższą enancjoselektywnością. Aby osiągnąć taki wynik autorzy zastosowali dziesięciokrotny nadmiar cykloheksanonu (**13**) w stosunku do nitrostyrenu (**22**). W swojej pracy badacze zaproponowali także możliwy stan przejściowy, w którym zakładają aktywację ketonu przez katalizator na skutek utworzenia enaminy, zwracają również uwagę na stabilizujące wiązania wodorowe między grupą nitrową a atomem wodoru z grupy karboksylowej L-proliny (**21**) (Schemat 26).



Schemat 26

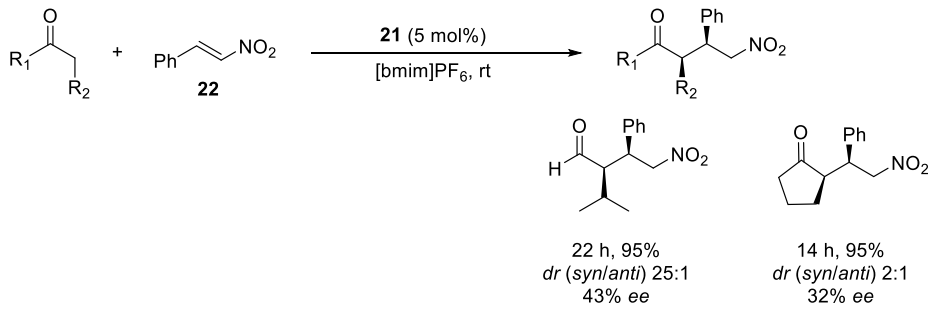
Tematyką tą zajmowali się również Barbas i współpracownicy,[28] którzy opracowali warunki prowadzenia reakcji aldolowej przy udziale L-proliny (**21**), a następnie zastosowali je w addycji Michaela acetonu (**23**) do malonianów alkilidenowych oraz nitroolefin, uzyskując produkty z dobrymi wydajnościami, ale racemiczne (Schemat 27).



Schemat 27

Kilka lat później ponowną próbę zastosowania L-proliny (**21**) jako katalizatora reakcji Michaela podjęli Toma i współpracownicy.[29] Badali oni reakcje Michaela między ketonami i aldehydami a nitroolefinami, ale jako rozpuszczalnik stosowali ciecze jonowe. Reakcje prowadzili w heksafluorofosforanie 1-butylo-3-metyloimidazoliowym ([bmim]PF_6) przy użyciu jedynie 5 mol% katalizatora. Aldehydy okazały się lepszymi donorami niż ketony, które z kolei dawały lepsze rezultaty w porównaniu do diketonów. Reakcje z ketonami wymagały podwyższonych temperatur w celu osiągnięcia lepszych wydajności. Otrzymywano addukty ze średnimi selektywnościami i wydajnościami (Schemat 28).

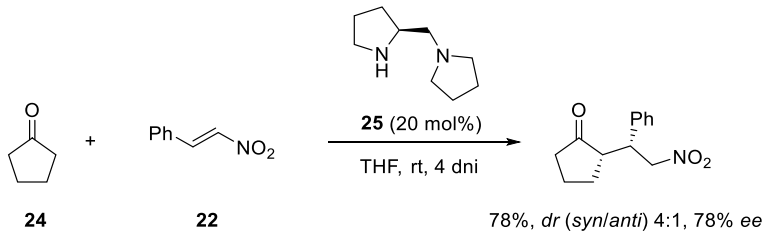
http://rcin.org.pl



Schemat 28

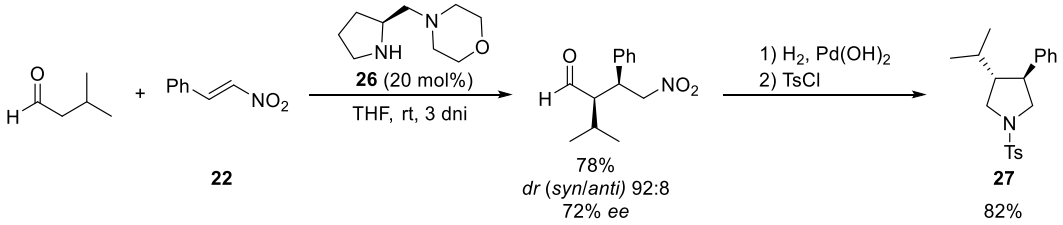
3.2. Pochodne proliny

Barbas i współpracownicy[30] zaproponowali nowy katalizator addycji Michaela. W reakcji nitrostyrenu (**22**) i cyklopentanonu (**24**), stosując 20 mol% (*S*)-1-(2-pirolidynometylo)pirolidyny (**25**) otrzymali produkt ze znacznie lepszą enancjoselektywnością (78% *ee*) w porównaniu do reakcji katalizowanych L-proliną (**21**) w tych samych warunkach (29% *ee*) (Schemat 29).



Schemat 29

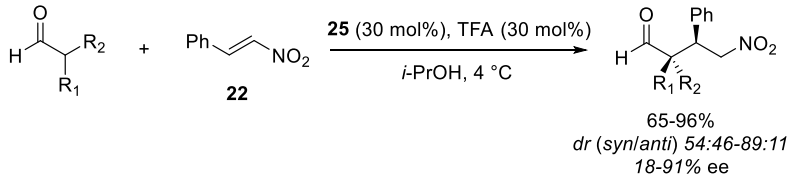
Ta sama grupa badawcza kontynuowała swoje prace, rozszerzając je o reakcje Michaela niemodyfikowanych aldehydów i nitroolefin.[31] W roli katalizatorów użyto L-proliny (**21**) oraz jej pochodnych. Najlepsze wyniki uzyskano stosując (*S*)-2-(morfolinometylo)pirolidynę (**26**) w reakcji z rozgałęzionymi aldehydami. Głównym otrzymywanym diastereoizomerem był produkt o konfiguracji *syn*, co można wytłumaczyć podejściem nitroolefiny od mniej zatłoczonej strony *Si*. W wyniku reakcji otrzymywano γ-nitroaldehydy, które są użytecznymi prekursorami licznych ważnych związków organicznych. Autorzy zaprezentowali możliwe przekształcenie adduktu Michaela na drodze reduktywnego aminowania, otrzymując 3,4-dipodstawioną pirolidynę **27** (Schemat 30).



Schemat 30

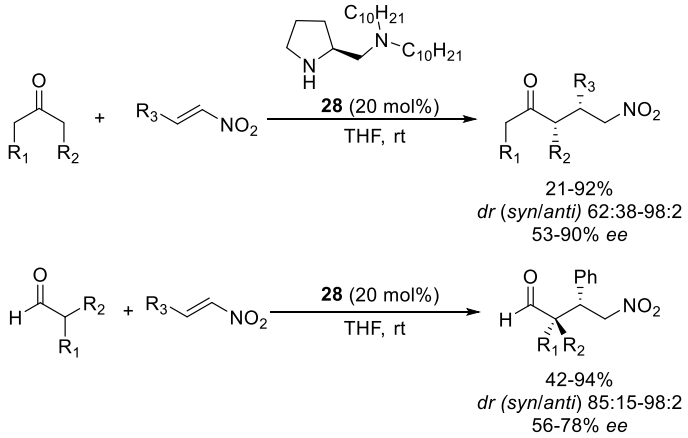
http://rcin.org.pl

W dalszych badaniach autorzy[32] rozszerzyli zakres stosowanych reagentów i pokazali możliwość tworzenia czwartorzędowego centrum stereogenicznego z wysoką enancjoselektywnością i *syn*-diastereoselektywnością. W tym celu zastosowano katalizator **25**, który najlepsze rezultaty dawał w połączeniu z kwasem trifluorooctowym (Schemat 31).



Schemat 31

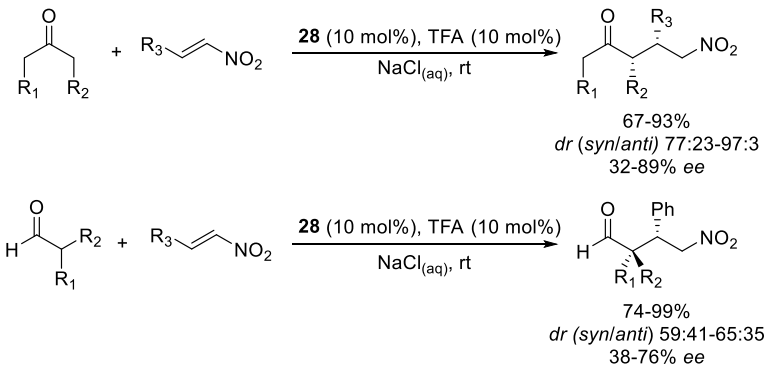
Modyfikując wcześniej zaproponowany katalizator, Barbas i współpracownicy[33] zaprezentowali przykład sprzężonej addycji cykloheksanonu do nitrostyrenu przy użyciu diaminy **28** posiadającej hydrofobowe grupy alkilowe. Prowadząc reakcję w tetrahydrofuranie otrzymano produkt z dobrą wydajnością i stereoselektywnością (Schemat 32). Stereochemia produktu może być wytłumaczona przez podejście nitrostyrenu od mniej zatłoczonej strony *Re* enaminy.



Schemat 32

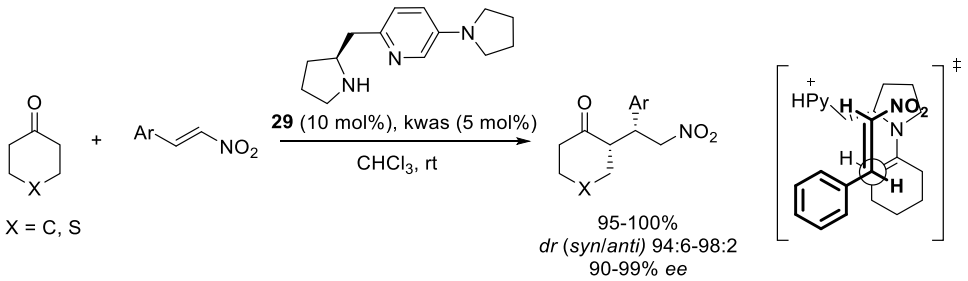
W dalszych pracach autorzy pokazali, że dodatek kwasu trifluorooctowego oraz zastosowanie solanki jako rozpuszczalnika prowadzi do poprawy wydajności i selektywności otrzymywanych adduktów.[34] W reakcjach katalizowanych diaminą **28**, w których substratem były ketony uzyskiwano dobre wydajności i selektywności, natomiast gdy zastosowano aldehydy otrzymano produkty z średnia wydajnością, diastereoselektywnością i enancjoselektywnością. Efekt działania solanki polega na tworzeniu wysoce skoncentrowanej fazy organicznej, z której woda jest wykluczana (efekt *salt-out*), co powoduje przesunięcie równowagi w kierunku tworzenia enaminy i wpływa na wydajność reakcji. W procesie tym pomaga również dodatek kwasu, który przyspiesza tworzenie enaminy (Schemat 33).

http://rcin.org.pl



Schemat 33

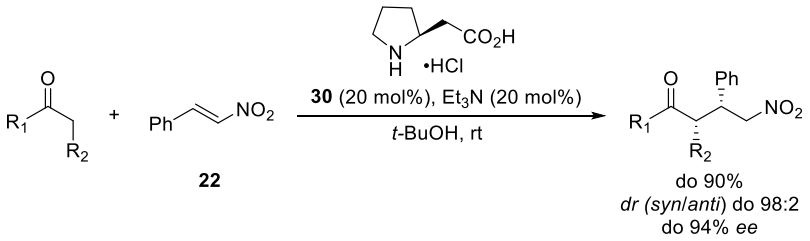
Kotsuki i współpracownicy[35] zaprojektowali pirolidyno-pirydynową zasadę **29**, którą zastosowali w asymetrycznej addycji Michaela. Reakcję prowadzono używając 10 mol% katalizatora **29** z dodatkiem kwasu 2,4-dinitrobenzoesowego, otrzymując pożądane addukty z dobrymi wydajnościami oraz enancjoselektywnością i *syn*-diastereoselektywnością. Aby wytłumaczyć wysoką stereoselektywność reakcji Michaela grupa Kotsukiego zaproponowała acykliczny synklinalny model stanu przejściowego. Autorzy postulują, że amina aktywuje związek karbonylowy przez tworzenie enaminy a obecność pierścienia pirydynowego skutecznie chroni jedną stronę podwójnego wiązania, pozwalając na podejście nitroalkenu preferencyjnie od strony *Re*, co prowadzi do addukty *syn* (Schemat 34).



Schemat 34

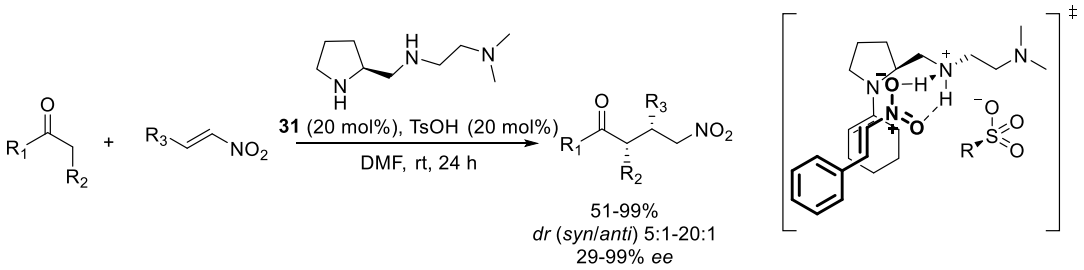
Wykorzystując handlowo dostępną (*S*)-homoprolinę (**30**) grupa Oriyamy[36] pokazała, że związek ten może efektywnie katalizować wysoce enancjoselektywne tworzenie wiązań węgiel-węgiel. Autorzy opracowali metodologię asymetrycznej addycji Michaela ketonów do nitrostyrenu (**22**) i jego pochodnych w obecności chiralnego organokatalizatora i dodatku trietyloaminy. Reakcja prowadziła do produktów z wysoką diastereoselektywnością i enancjoselektywnością (Schemat 35).

http://rcin.org.pl



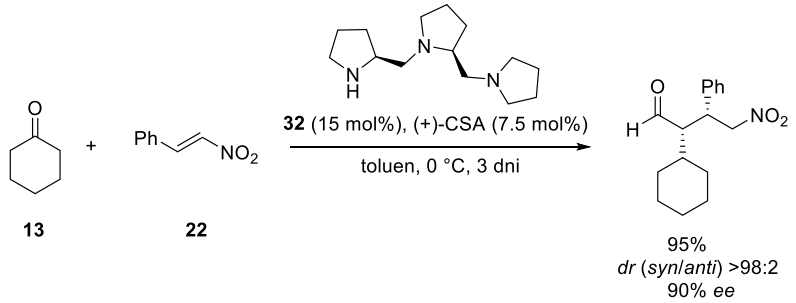
Schemat 35

Pansare i współpracownicy[37] zaprezentowali triaminowy katalizator **31**, który w połączeniu z kwasem *p*-toluenosulfonowym tworzy aktywny układ katalityczny. Działanie tego katalizatora sprawdzono w asymetrycznej reakcji Michaela ketonów i nitroolefin otrzymując produkty z bardzo dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami. Autorzy zauważyli, że dodatek kwasu powodował znaczną poprawę wydajności i stereoselektywności, co tłumaczyli protonowaniem katalizatora, który w takiej formie tworzy wiązania wodorowe z nitroalkenem, stabilizując w ten sposób jego ułożenie (Schemat 36).



Schemat 36

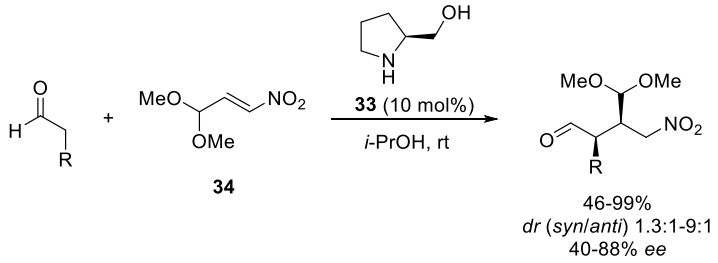
Badania nad asymetryczną addycją Michaela ketonów do nitroolefin prowadzili również Gong i współpracownicy,[38] którzy zaproponowali katalizator **32,** składający się z trzech pierścieni pirolidynowych. Właściwości katalityczne oraz selektywność reakcji były istotnie zwiększone w obecności kwasu (±)-kamforosulfonowego (CSA). Chiralność centrum stereogenicznego kwasu miała mały wpływ na enancjoselektywność. Obecność większej zawady sterycznej, w porównaniu do katalizatorów złożonych z dwóch pierścieni pirolidyny, może tłumaczyć lepszą enancjoselektywność na skutek efektywniejszego osłaniania jednej strony enaminy (Schemat 37).



Schemat 37

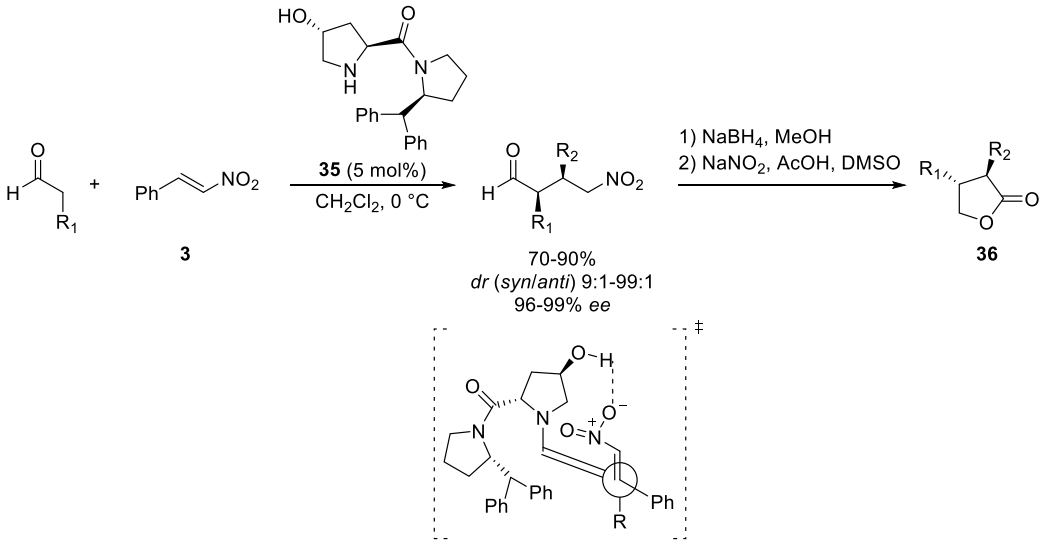
http://rcin.org.pl

Ostatnio Vicario i współpracownicy[39] użyli L-prolinolu (**33**) jako katalizatora reakcji Michaela aldehydów i acetalu dimetylowego β-nitroakroleiny (**34**). W reakcji tej otrzymano wysoce funkcjonalizowalny produkt z dwiema różnymi grupami formylowymi. Warto zauważyć, że reakcja biegła przy równomolowej ilości substratów i stosunkowo niewielkiej ilości katalizatora (10 mol%) (Schemat 38).



Schemat 38

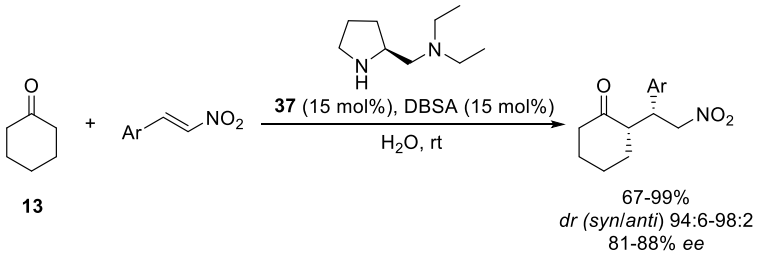
Palomo i współpracownicy[40] zaprezentowali katalizator **35**, którego zadaniem było promowanie reakcji Michaela między aldehydami a nitroolefinami. Dzięki obecności zatłoczonych grup fenylowych skutecznie osłaniał on jedną stronę enaminy, podczas gdy grupa hydroksylowa stabilizowała położenie nitroolefiny poprzez wiązanie wodorowe. Z tych powodów katalizator ten prowadził do adduktów z wysoką wydajnością i bardzo wysoką stereoselektywnością. Warto zauważyć, że wystarczyło jedynie 5 mol% katalizatora, aby reakcja przebiegała skutecznie, nawet przy niemal równomolowym stosunku substratów. Powstałe produkty są ważnymi prekursorami dla wielu związków organicznych. Autorzy pokazali, że otrzymane addukty można łatwo przekształcić w γ-butyrolaktamy **36**, które są popularną jednostką strukturalną w produktach naturalnych (Schemat 39).



Schemat 39

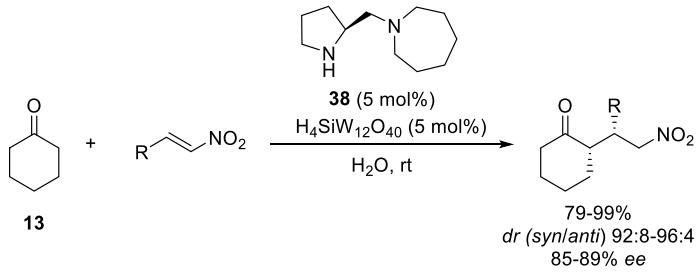
http://rcin.org.pl

Stosując strategię opracowaną wcześniej dla reakcji aldolowej Cheng i współpracownicy[41] badali reakcję Michaela cykloheksanonu (**13**) i nitroolefin. Zaproponowali oni nowe podejście, w którym katalizator był tworzony *in situ* w środowisku reakcji w wyniku oddziaływania jon-jon pomiędzy pochodną pirolidyny **37** i kwasem 4-dodecylobenzenosulfonowym o strukturze środka powierzchniowo czynnego. Dodatkowo kwas brał udział w cyklu katalitycznym jako donor protonu, przyspieszając tworzenie enaminy. Prowadząc reakcje w wodzie, przy użyciu katalizatora **37** autorzy otrzymywali produkty z wysokimi wydajnościami i stereoselektywnościami (Schemat 40).



Schemat 40

Opierając się na wcześniejszych wynikach Luo i Cheng[42] zaprezentowali nową strategię syntezy katalizatorów. Zaproponowali oni układy katalityczne tworzone w oparciu o oddziaływania kwasowo-zasadowe pomiędzy chiralnymi aminami oraz stałymi kwasami polioksymetalicznymi. Zaletą tych katalizatorów była ich wysoka aktywność katalityczna, oraz łatwość odzyskiwania i możliwość ponownego użycia. Autorzy opracowali metodologię reakcji aldolowej oraz reakcji Michaela bez użycia rozpuszczalnika oraz w środowisku wodnym. Walorem prowadzenia procesu w środowisku wodnym była możliwość zmniejszenia nadmiaru ketonu w stosunku do nitroolefiny w reakcji Michaela. Najlepszym układem katalitycznym okazało się połączenie diaminy **38** z $H_4SiW_{12}O_{40}$ (Schemat 41).

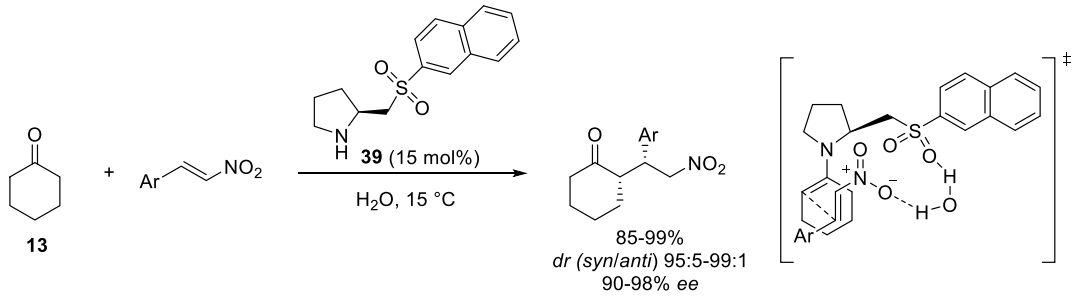


Schemat 41

Lin i współpracownicy[43] zaproponowali katalizator o strukturze suflonu **39** i pokazali jego użyteczność w reakcji Michaela cykloheksanonu (**13**) i nitroolefin. Najlepszym medium reakcyjnym okazała się woda, której użycie pozwalało na skrócenie czasu reakcji i prowadziło do lepszych wyników w porównaniu z rozpuszczalnikami organicznymi. Autorzy poszerzyli bazę produktów o szereg nitrololefin z różnymi podstawnikami aromatycznymi. Badacze postulowali aktywację

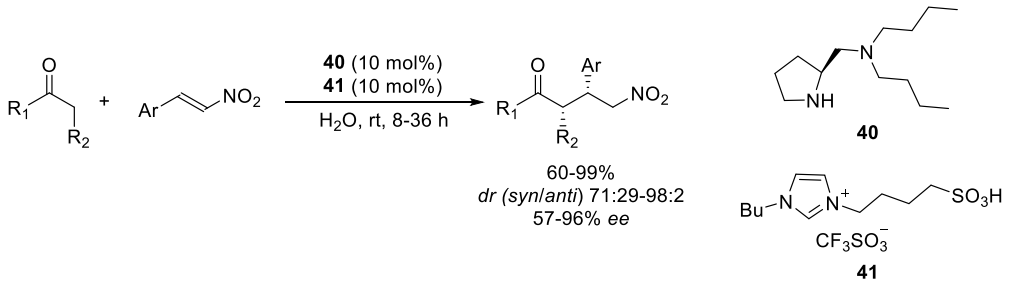
http://rcin.org.pl

cykloheksanonu (**13**) poprzez tworzenie enaminy oraz stabilizację za pomocą wiązań wodorowych z udziałem cząsteczki wody, tak aby faworyzowany był atak tylko od jednej strony nitroolefiny, co prowadzi do produktów z wysoką stereoselektywnością. Okazało się, że reakcja jest ograniczona tylko do cykloheksanonu, inne ketony cykliczne takie jak cyklopentanon w opracowanych warunkach nie prowadziły do oczekiwanych adduktów, natomiast reakcje ketonów acyklicznych wymagały znacznie dłuższych czasów reakcji i dawały produkty z niskimi wydajnościami (Schemat 42).



Schemat 42

Ostatnio Ni i współpracownicy[44] zaprezentowali układ katalityczny składający się z chiralnej pochodnej proliny i kokatalizatora o strukturze cieczy jonowej. Autorzy przetestowali szereg pirolidynowych katalizatorów, jak również kilka cieczy jonowych. W wyniku eksperymentów wybrano aminę **40** w układzie z cieczą jonową **41**. Autorzy sprawdzali aktywność katalityczną wybranych związków w asymetrycznej bezpośredniej addycji Michaela aldehydów i ketonów do nitroolefin. Proces przebiegał w wodzie w łagodnych warunkach i prowadził do produktów z wysokimi wydajnościami oraz selektywnościami (Schemat 43).



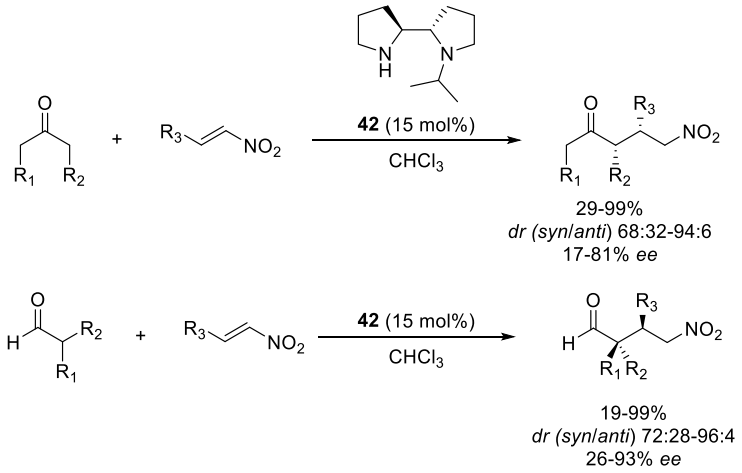
Schemat 43

3.3. 2,2'-Bipirolidyny i 2,2'-bimorfoliny

Grupa Alexakisa[45] zsyntezowała szereg *N*-alkilo-2,2'-bipirolidynowych katalizatorów, których skuteczność badała w asymetrycznej reakcji Michaela pomiędzy aldehydami i ketonami a nitroolefinami. Reakcje testowe wykazały, że najlepsze rezultaty otrzymano stosując *N*-izopropylo-2,2'-bipirolidynę (**42**) (*i*-PBP). Zauważono także, że dodatek kwasu poprawia wydajność reakcji, co jest skutkiem szybszego tworzenia enaminy. Optymalnym rozpuszczalnikiem

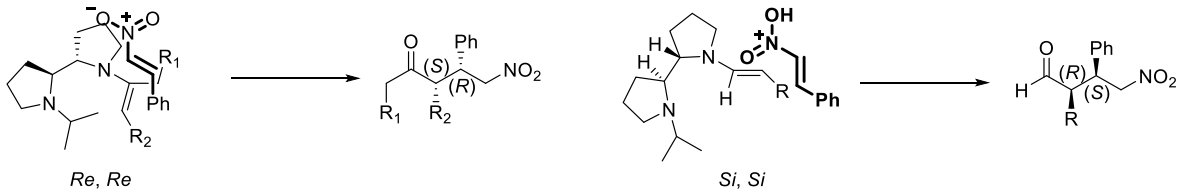
http://rcin.org.pl

dla reakcji okazał się chloroform. Aldehydy o budowie liniowej takie jak propionaldehyd reagowały szybciej i prowadziły do produktów z wyższymi nadmiarami enancjomerycznymi w porównaniu do aldehydów rozgałęzionych. Dla mniej zatłoczonych aldehydów, obniżenie temperatury pozwoliło na wzrost diastereo- i enancjoselektywności przy zachowaniu reaktywności. Wśród ketonów najlepsze wyniki otrzymano stosując cykloheksanon, w reakcji z acetonem powstawały niewielkie ilości dinitroadduktu, ale dodanie katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego całkowicie wyeliminowało powstawanie tego produktu ubocznego oraz pozytywnie wpłynęło na szybkość reakcji (Schemat 44).



Schemat 44

Dla osiągnięcia dobrej enancjoselektywności ważne jest, aby jedna ze stron enaminy była mniej dostępna oraz aby równowaga pomiędzy rotamerami enaminy była wyraźnie przesunięta w jednym kierunku. Grupa izopropylowa odgrywa kluczową rolę, ponieważ blokuje tylną stronę na podejście nitroolefiny i jednocześnie przesuwa równowagę w stronę jednego z dwóch rotamerów. W przypadku ketonów najmniej zatłoczoną stroną jest ta z podwójnym wiązaniem enaminowym podczas gdy wodór jest najmniejszą grupą dla aldehydów. Dlatego też stan przejściowy *Si*,*Si* jest uprzywilejowany dla aldehydów, podczas gdy *Re*,*Re* dla ketonów (Schemat 45). Selektywność *syn* jest zgodna z modelem Seebacha uwzględniającym interakcje stereoelektronowe, jak również odziaływanie elektrostatyczne pomiędzy azotem enaminy i grupą nitrową.

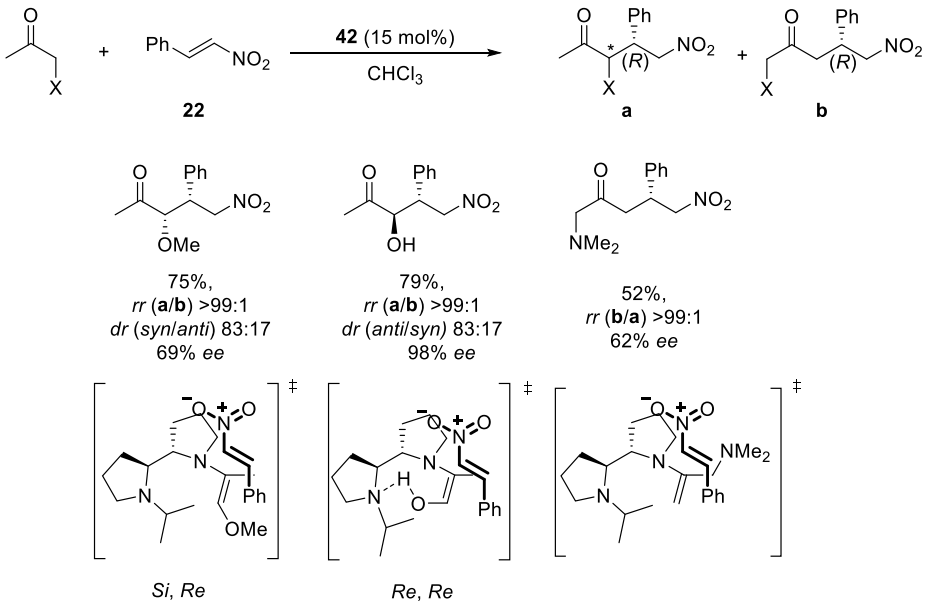


Schemat 45

http://rcin.org.pl

Ta sama grupa rozszerzyła swoje badania nad zastosowaniem katalizatora **42** w reakcji α-hydroksyketonów i nitroolefin.[45b,46] Autorów zaciekawił fakt, że w przypadku reakcji hydroksyacetonu, stosując jako katalizator L-prolinę (**21**) w przewadze tworzył się addukt *syn*, natomiast gdy użyto *N*-izopropylo-2,2'-bipirolidyny (**42**) otrzymywali głównie produkt *anti*. Podobne wyniki obserwowali dla reakcji hydroksyacetonu i zabezpieczonego hydroksyacetonu w reakcji promowanej aminą **42.** W pierwszym przypadku tworzył się produkt *anti* a w drugim w przewadze *syn*. Obserwowane różnice autorzy tłumaczyli obecnością drugiego atomu azotu w katalizatorze **42**, który stabilizował enaminę poprzez tworzenie wiązania wodorowego z grupą hydroksylową hydroksyacetonu i tym samym wymuszał przyjmowanie konformacji (*Z*)-enaminy, która prowadzi do produktu *anti*. W przypadku zabezpieczonego hydroksyacetonu takie wiązanie wodorowe nie mogło zostać utworzone, podobnie jak przy stosowania L-proliny (**21**) jako katalizatora, co prowadziło do przewagi produktów *syn*.

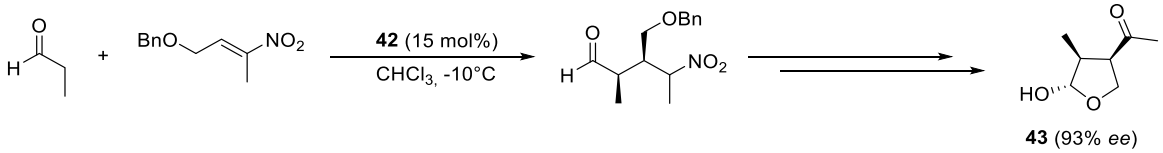
Kontynuowano badania nad α-heteropodstawionymi ketonami i rozszerzono je na związki karbonylowe z atomem azotu w pozycji alfa.[45b] W tych przypadkach należało również rozważyć regioselektywność i oddziaływanie heteroatomu. Zwiększenie kwasowości poprzez wprowadzenie atomu tlenu prowadziło do tworzenia enaminy faworyzującej rozgałęziony addukt **a**, podstawienie atomem azotu odwracało ten problem, prowadząc w przewadze do terminalnej enaminy i tym samym do liniowego produktu **b** (Schemat 46).



Schemat 46

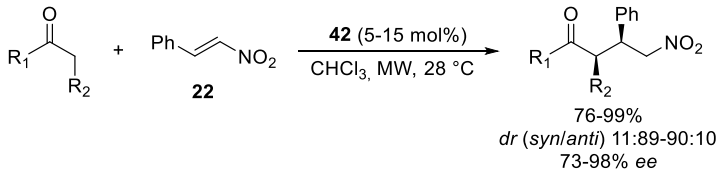
Katalizator **42** został następnie użyty w asymetrycznej syntezie (−)-botryodipodinu (**43**), antybiotyku, który wykazuje również działanie antybiałaczkowe (Schemat 47).[47]

http://rcin.org.pl



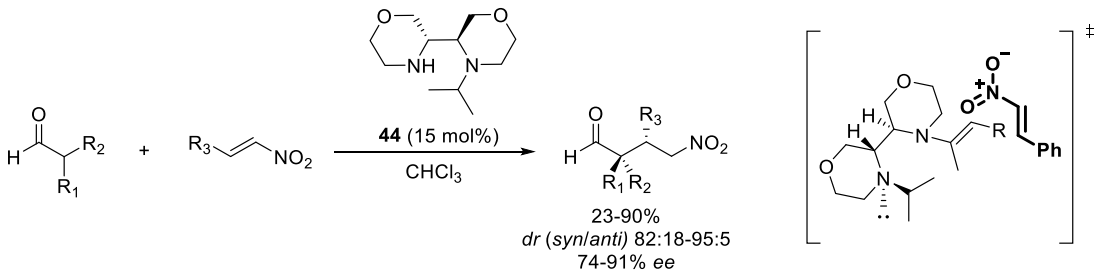
Schemat 47

Stosowanie organokatalizatorów prowadzi do produktów z wysokimi stereoselektywnościami, ale często wymaga długich czasów reakcji oraz dużej ilości katalizatora. Jedną z metod usunięcia tych problemów jest wykorzystanie promieniowania mikrofalowego. Od czasu pierwszych eksperymentów mikrofale przyniosły ogromne korzyści i często są narzędziem w syntezie organicznej. Ich wpływ jest widoczny na przykład w sprzężonej addycji rozgałęzionych aldehydów i hydroksyacetonu do nitrostyrenu (**22**) katalizowanej diaminą **42**. We wszystkich przypadkach czas reakcji mógł być znacznie skrócony bez utraty selektywności. Co więcej wykorzystanie technologii mikrofal pozwoliło zmniejszyć ilość katalizatora z 15 mol% do 5 mol% przy zachowaniu dobrej wydajności i stereoselektywności procesu (Schemat 48).[48]



Schemat 48

Ta sama grupa badawcza zaprezentowała katalizator, w którym zastąpiła grupę pirolidynową morfoliną.[49] Opracowany diaminowy katalizator **44** (*i*-PBM) autorzy użyli w reakcji Michaela aldehydów i nitroolefin. Zauważono poprawę selektywności dla umiarkowanie zatłoczonych aldehydów w porównaniu z wcześniej opisywanym katalizatorem. Może to sugerować, że reaktywność opiera się na nukleofilowości przejściowej enaminy, stąd bardziej nukleofilowa amina **42** wykazywała wyższą reaktywność niż amina **44** kosztem selektywności. Natura aromatycznych nitroolefin nie miała wpływu na stereoselektywność i na wydajność, ale obecność grup niearomatycznych w nitroolefinie odegrała kluczową rolę w zakresie reaktywności (Schemat 49).

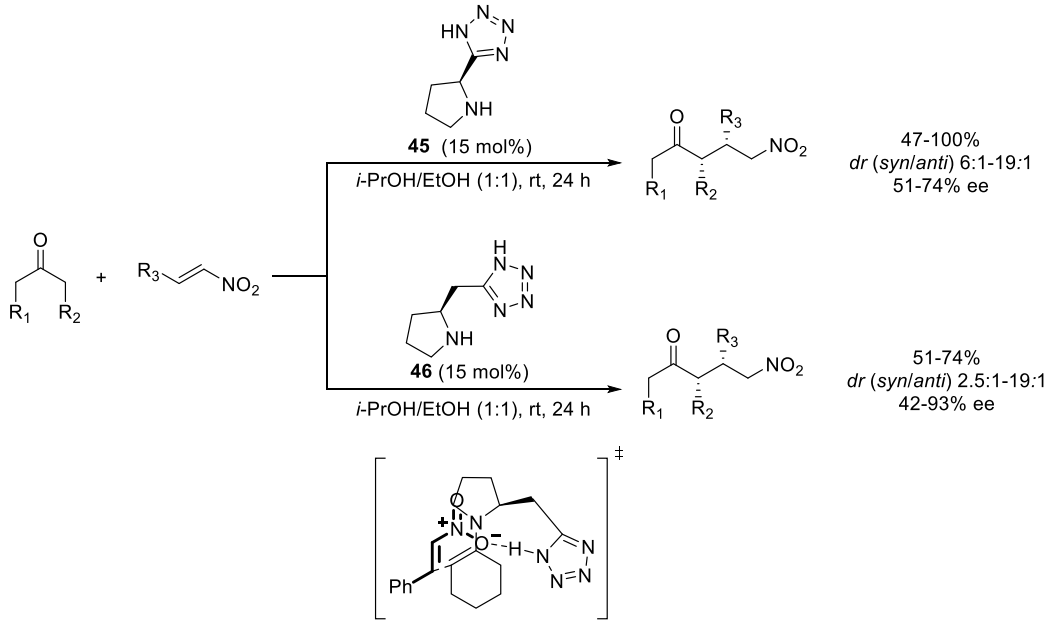


Schemat 49

http://rcin.org.pl

3.4. Tetrazole i triazole

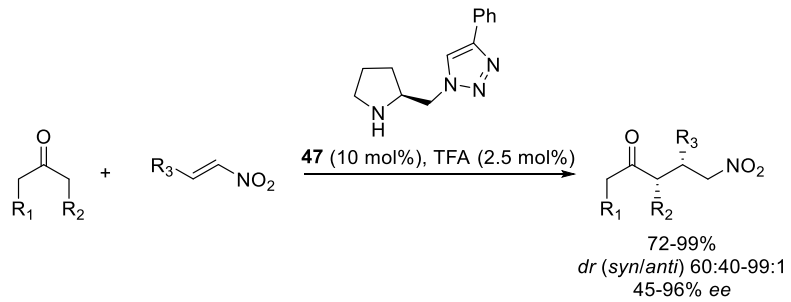
Ley i współpracownicy[50] zastąpili grupę karboksylową L-proliny (**21**) tetrazolem otrzymując katalizator **45**, który zastosowali w sprzężonej addycji ketonów do nitroolefin. Jako optymalny układ rozpuszczalników wybrano mieszaninę alkoholi *i*-PrOH/EtOH (1:1), w tych warunkach reakcja nie wymagała dużego nadmiaru ketonu (1.5 eq). Poprawę aktywności można tłumaczyć tworzeniem mocniejszego wiązania wodorowego miedzy tetrazolem w porównaniu do wiązania utworzonego przez grupę karboksylową L-proliny (**21**), oraz lepszą rozpuszczalnością katalizatora. Dalsza optymalizacja doprowadziła do modyfikacji struktury katalizatora i zaproponowania aminy **46** opartej na homoprolinie, która prowadziła do adduktów z wyższą enancjoselektywnością (Schemat 50).[51]



Schemat 50

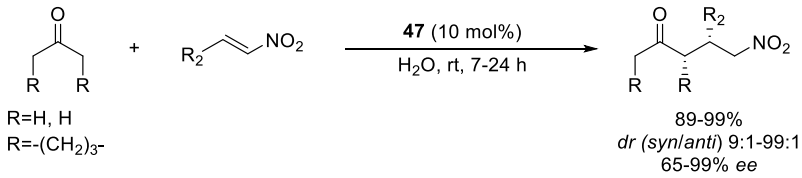
Wykorzystując metodologię chemii klik Cheng i Luo[52] zsyntezowali bibliotekę chiralnych katalizatorów zawierających pierścień triazolowy. Katalizatory te mogą być łatwo otrzymane w reakcji pochodnych L-proliny (**21**) podstawionej azydkiem z odpowiednim alkinem. Po przetestowaniu przez autorów szeregu związków, stwierdzili oni, że najlepsze rezultaty w asymetrycznej reakcji Michaela otrzymywali stosując katalizator **47**. Dobre efekty działania katalizatora autorzy tłumaczyli tym, że polarna, duża objętościowo i płaska grupa triazolowa efektywnie osłania jedną ze stron enaminy powodując, że podejście nitroolefiny jest możliwe tylko z jednej strony (Schemat 51).

http://rcin.org.pl



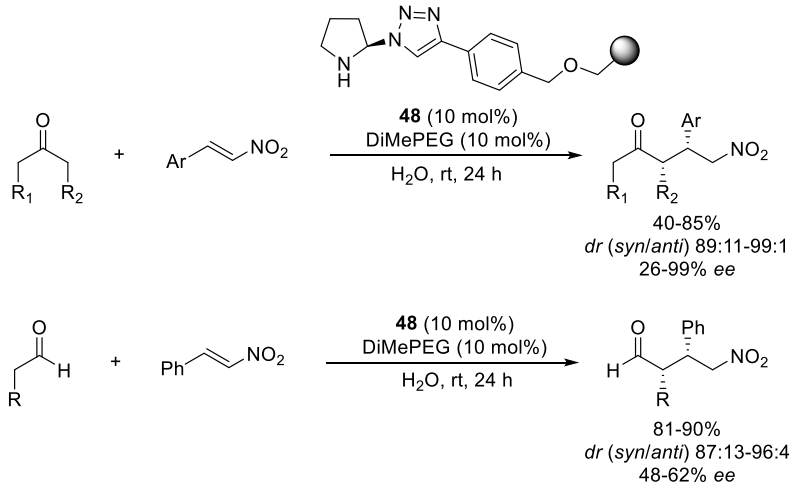
Schemat 51

Liang i współpracownicy[53] wykorzystali opisany powyżej katalizator **47** w reakcji Michaela, ale jako medium reakcyjne wybrali wodę. Autorzy przeprowadzili szereg reakcji cykloheksanonu i acetonu z różnymi nitoolefinami, w każdym przypadku prowadząc reakcje zarówno w wodzie, jak i w chloroformie. We wszystkich próbach reakcja w wodzie biegła szybciej i prowadziła do adduktów z lepszą enancjoselektywnością (Schemat 52).



Schemat 52

W literaturze znany jest również przykład zastosowania katalizatora **48** immobilizowanego na polimerze.[54] Również w tym przypadku woda była użyta jako rozpuszczalnik, natomiast dodatek DiMePEG prowadził do poprawy zarówno konwersji, jak i stereoselektywności. Autorzy pokazali, że zaprojektowany przez nich katalizator może skutecznie promować reakcje ketonów i nitroolefin, działa również w odniesieniu do aldehydów, ale wówczas stereoselektywności są niższe. Osadzenie katalizatora na stałym nośniku ułatwia jego oddzielenie po reakcji i umożliwia ponowne wykorzystanie (Schemat 53).

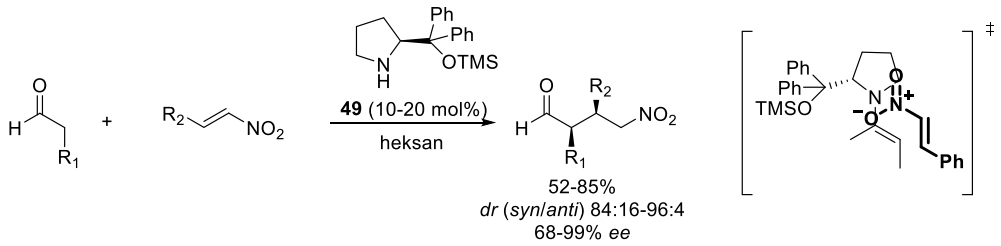


Schemat 53

http://rcin.org.pl

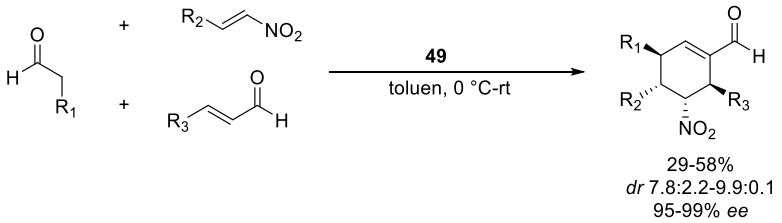
3.5. Diaryloprolinole

Eter sililowy difenyloprolinolu **49**, zaprojektowany przez Hayashiego i współpracowników[55] prowadził do adduktów Michaela z doskonałą diastereoselektywnością i enancjoselektywnością. Ponadto wykazywał on dużą tolerancję w odniesieniu do szerokiego zakresu akceptorów i donorów Michaela. Produkty były tworzone z wysoką wydajnością, co przypisywano aktywowaniu aldehydu poprzez tworzenie enaminy z katalizatorem, tworzona *anti* enamina, w której wiązanie podwójne jest zorientowane dalej od grupy difenylosiloksymetylowej, reaguje z nitrostyrenem przez acykliczny synklinalny stan przejściowy zaproponowany przez Seebacha i Golinskiego.[56] Model ten zakłada elektrostatyczne oddziaływanie między grupą nitrową a atomem azotu enaminy. Zatłoczona grupa difenylosiloksymetylowa odgrywa podwójną rolę przyczyniając się do uzyskania doskonałej enancjoselektywności. Promuje selektywne tworzenie się *anti* enaminy oraz osłania stronę *Re* podwójnego wiązania enaminy (Schemat 54).



Schemat 54

Skuteczność difenylowego katalizatora **49** została potwierdzona przez Endersa i współpracowników,[57] którzy w potrójnej kaskadowej reakcji organokatalitycznej otrzymali czteropodstawione cykloheksylokarboksyaldehydy. Cztery centra stereogeniczne były generowane w sekwencji reakcji Michaela-Michaela-aldolowej z wysoką diastereoselektywnością i enancjoselektywnością (Schemat 55).

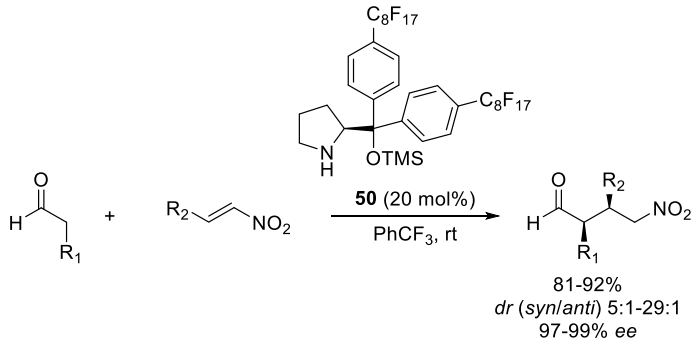


Schemat 55

Wang i współpracownicy[58] zastosowali katalizator **50**, w którym w pozycji *para* podstawnika arylowego umieścili grupę *n*-C_8F_{17} a reakcję prowadzili w trifluorometylobenzenie. Umożliwiło to proste oddzielenie katalizatora po każdej reakcji i ponowne jego użycie. Autorzy

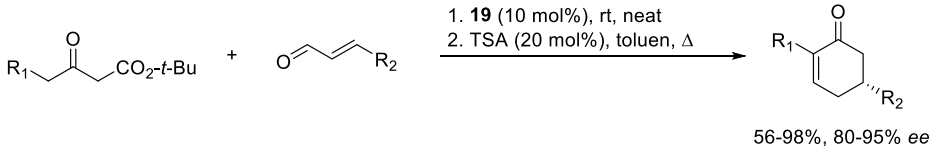
http://rcin.org.pl

pokazali, że do szóstego cyklu katalitycznego ich katalizator prowadził do oczekiwanego adduktu z dobrą wydajnością i selektywnością (Schemat 56).



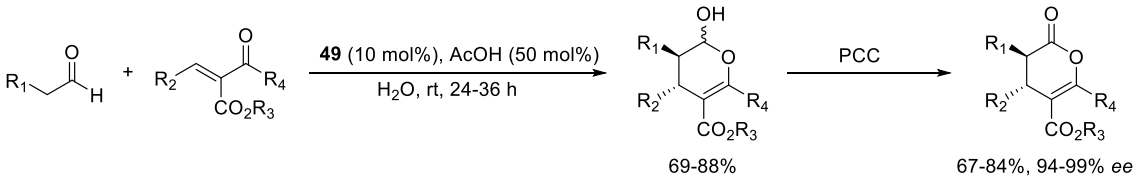
Schemat 56

Grupa Jørgensena[21] zaprezentowała nową metodę syntezy aktywnych optycznie cykloheksenonów. Decydującym etapem była reakcja między α,β-nienasyconym aldehydem i β-ketoestrem. Dla tego procesu zaproponowano użycie jako katalizatora dipodstawionego estru prolinolu **19**. Autorom zależało na opracowaniu warunków przyjaznych środowisku, najlepsze wyniki uzyskiwano stosując wodę jako rozpuszczalnik lub prowadząc reakcję bez rozpuszczalnika. W zoptymalizowanych warunkach otrzymywano produkty z dobrymi wydajnościami i selektywnościami (Schemat 57).



Schemat 57

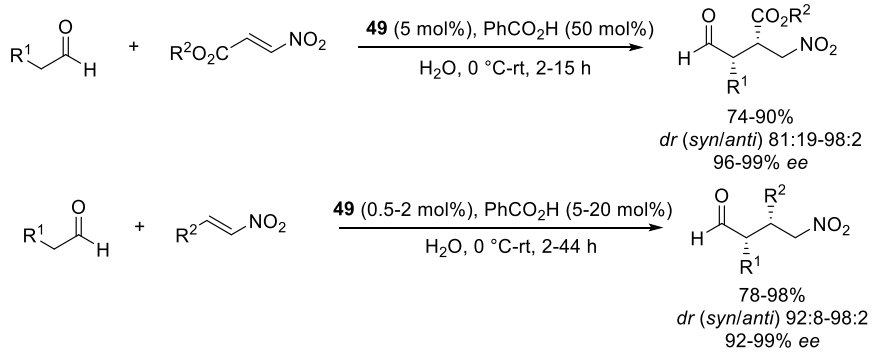
Czteropodstawione dihydropirydony są ważną klasą związków organicznych. Ma i współpracownicy[59] zaprezentowali enancjoselektywną metodę syntezy tej grupy. Proces był katalizowany przez pochodną prolinolu **49** i przebiegał w środowisku wodnym. W wyniku dwuetapowej syntezy uzyskano produkty o zdefiniowanej konfiguracji stereochemicznej, z dobrymi wydajnościami i doskonałymi stereoselektywnościami. Autorzy postulują, że pierwszy etap może biec według mechanizmu addycji Michaela lub cykloaddycji hetero-Dielsa-Aldera (Schemat 58).



Schemat 58

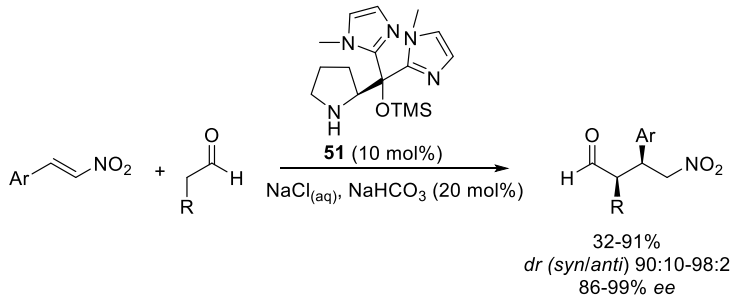
http://rcin.org.pl

Ta sama grupa badawcza opracowała warunki reakcji β-nitroakrylanów i aldehydów, katalizowanej difenyloprolinolem **49**,[60] w której otrzymywano produkty z wysoką wydajnością i stereoselektywnością. Powstające związki mogą być łatwo przekształcane w użyteczne bloki budulcowe takie jak β-aminokwasy. Autorzy zauważyli, że zmniejszenie ilości dodatku kwasu oraz katalizatora powoduje poprawę stereoselektywności a wydłużenie czasu reakcji może skompensować zmniejszenie aktywności katalitycznej. Autorzy pokazali również, że przy pomocy katalizatora **49** możliwe jest przeprowadzenie reakcji między nitroalkenami a aldehydami. W tym procesie wystarczyło jedynie 0.5-2 mol% katalizatora aby otrzymywać produkty z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami (Schemat 59).



Schemat 59

Ni i Headley[61] zaprezentowali katalizator **51** addycji Michaela aldehydów do nitroolefin, oparty o strukturę zabezpieczonego prolinolu. W przeciwieństwie do znanych wcześniej katalizatorów, jako podstawniki posiada on hydrofilowe grupy metyloimidazolowe. Najlepszym medium reakcyjnym okazała się solanka a dodatek wodorowęglanu sodu skrócił czas reakcji. Odpowiednie addukty były otrzymywane ze średnimi do wysokich wydajnościami oraz dobrymi diastereo- i enancjoselektywnościami (Schemat 60).

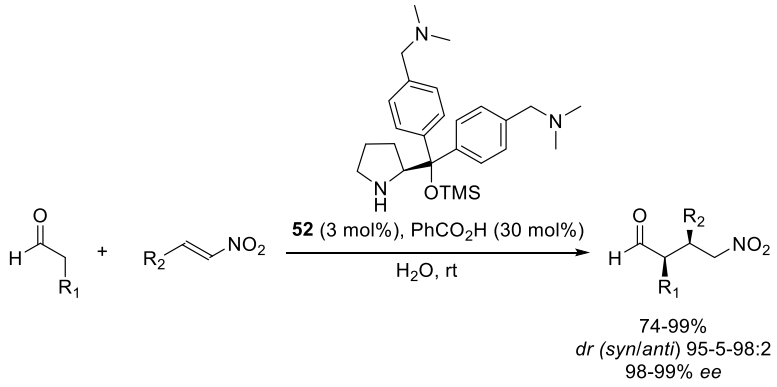


Schemat 60

W kolejnych pracach[62] ten sam zespół kontynuował badania nad asymetryczną addycją Michaela aldehydów do nitroolefin. Autorzy zastosowali katalizator **52** o strukturze eteru sililowego diaryloprolinolu a reakcje prowadzono w środowisku wodnym. W układzie z dodatkiem kwasu benzoesowego, zaproponowany przez nich katalizator okazał się bardzo aktywny, jedynie

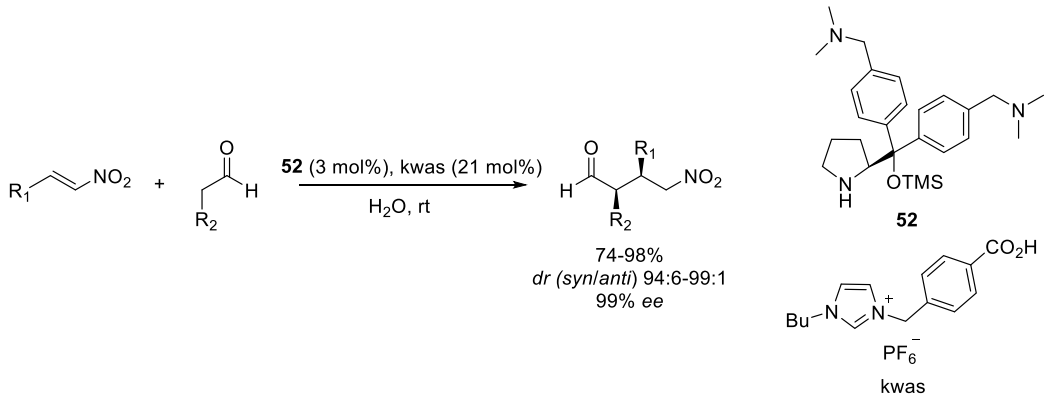
http://rcin.org.pl

3 mol% wystarczyło, aby otrzymywać addukty z dobrymi wydajnościami i selektywnościami. Ponadto autorzy pokazali, że możliwe jest odzyskanie katalizatora i jego ponowne użycie (Schemat 61).



Schemat 61

Wadą systemu zaprezentowanego powyżej był fakt, że do fazy organicznej przechodził zarówno katalizator, jak i produkt, co powodowało trudności z oddzieleniem tych reagentów. W najnowszych badaniach[63] ta sama grupa przedstawiła system katalityczny, w którym do kwasu benzoesowego dołączono fragment cieczy jonowej. Tak zaprojektowany układ, w przypadku prowadzenia reakcji w wodzie, pozostaje w fazie wodnej i może być łatwo oddzielony od produktu oraz ponownie użyty w następnych cyklach katalitycznych (do 12 cykli katalitycznych). Autorzy pokazali działanie takiego systemu w reakcji Michaela nitroolefin z różnymi aldehydami. Otrzymywali addukty z bardzo dobrymi wydajnościami oraz doskonałymi selektywnościami (Schemat 62).

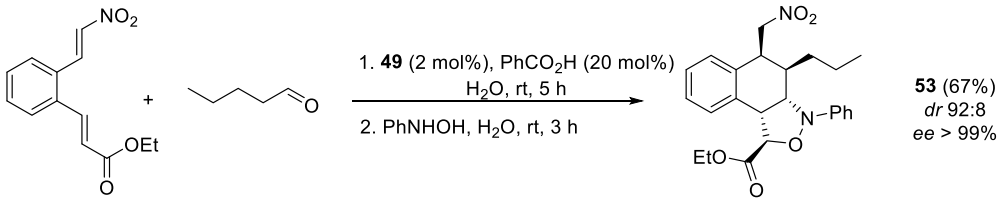


Schemat 62

W 2010 r. grupa Zhonga[64] przeprowadziła w jednym naczyniu organokatalityczną syntezę podstawionych tetrahydronaftalenowych izooksazolidyn **53**. W wyniku sekwencji addycji Michaela/wewnątrzcząsteczkowej [3+2] cykloaddycji powstaje pięć centrów stereogenicznych w sposób diastereo- i enancjoselektywny. W wyniku procesu optymalizacji badacze wybrali wodę jako najbardziej optymalny rozpuszczalnik reakcji w porównaniu do heksanu czy chlorku metylenu.

http://rcin.org.pl

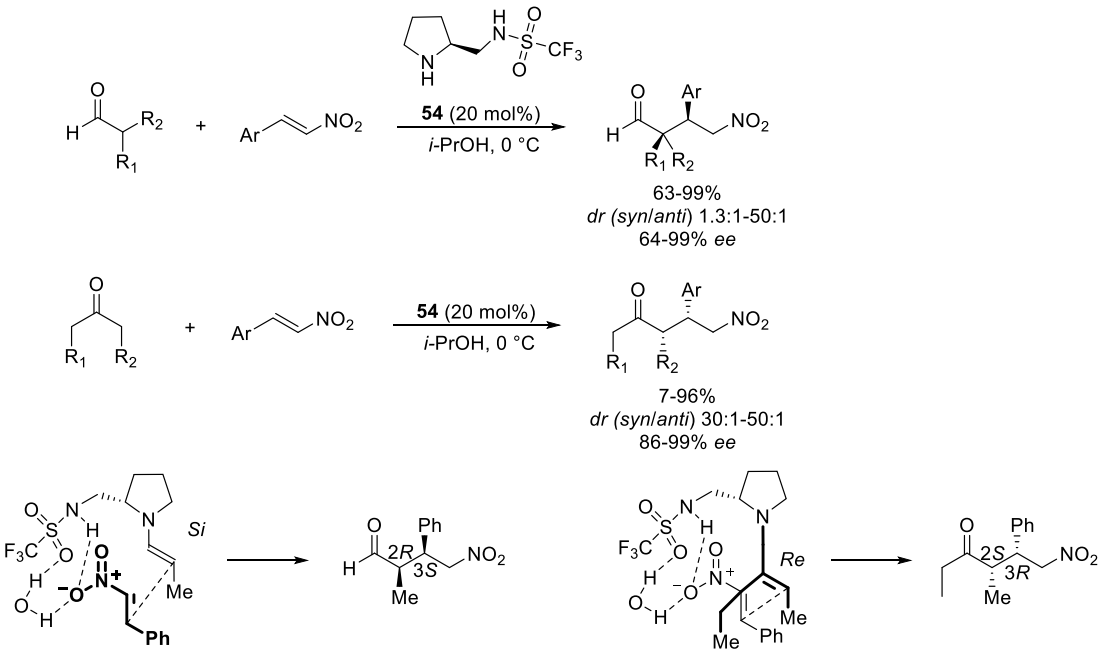
Zastosowanie dodatku kwasu karboksylowego było niezbędne, aby osiągnąć dobre wydajności, prawdopodobnie dlatego, że katalizuje on zarówno wytwarzanie enaminy, jak i hydrolizę jonów iminiowych niezbędną do zakończenia cyklu katalitycznego (Schemat 63).



Schemat 63

3.6. Sulfonamidy

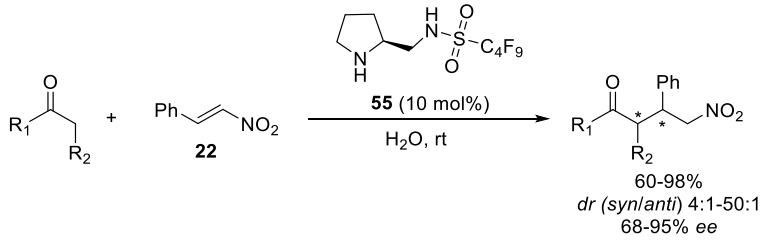
Wang i współpracownicy[65] zsyntezowali pirolidynowy sulfonamid **54,** który okazał się efektywnym katalizatorem sprzężonej addycji ketonów i aldehydów do nitroolefin. Wzmocniona aktywność i selektywność katalizatora **54** w porównaniu do L-proliny (**21**) są konsekwencją kwasowości oraz sterycznych właściwości grupy NHTf. Autorzy zaproponowali modele stanu przejściowego dla aldehydów i ketonów, w których uwzględniają tworzenie wewnątrzcząsteczkowych (między atomem wodoru z grupy NH w katalizatorze a grupą nitrową) i międzycząsteczkowych (z udziałem wody z rozpuszczalnika) wiązań wodorowych, którymi tłumaczą wysoką aktywność katalityczną. Selektywność natomiast wydaje się pochodzić z zawady przestrzennej pomiędzy zatłoczoną grupą sulfonamidową a podstawnikiem alkilowym enaminy. Przypuszczenia te potwierdzili badaniami komputerowymi (Schemat 64).



Schemat 64

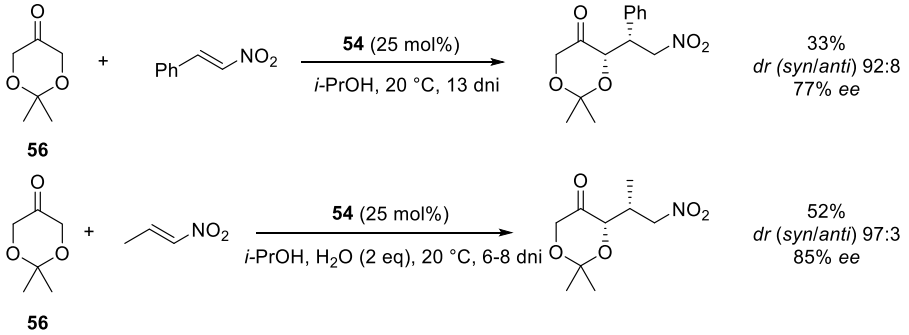
http://rcin.org.pl

Ważnym celem katalizy jest poszukiwanie nowych organokatalizatorów, które promują reakcję w czystym dla środowiska, bezpiecznym oraz tanim rozpuszczalniku jakim jest woda. Mając na uwadze wymienione zalety ta sama grupa, rozszerzając poprzednie badania, zaprezentowała podobny katalizator **55**, który zamiast grupy trifluorometylowej posiadał grupę -C_4F_9, co czyniło go bardziej hydrofobowym.[66] Autorzy katalizator ten z powodzeniem zastosowali w reakcji Michaela aldehydów i ketonów do nitoolefin, uzyskując bardzo dobre wyniki dla reakcji w wodzie, co tłumaczyli jako rezultat wzmocnionej agregacji katalizatora z substratami w środowisku wodnym (Schemat 65). Co więcej pokazali oni, że katalizator może być łatwo odzyskany i użyty w kolejnych cyklach katalitycznych.



Schemat 65

Enders i współpracownicy[67] użyli zabezpieczonego dihydroksyacetonu **56** jako donora w reakcji Michaela z różnymi nitroalkenami. Najlepsze wynik obserwowali, kiedy używali pirolidynowego sulfonamidu **54**, który prowadził do adduktu Michaela z wysoką diastereo- i enancjoselektywnością. Dodatek wody przyspieszał reakcję i zwiększał wydajność przez skrócenie czasu reakcji. Wynik stereochemiczny reakcji może być kontrolowany poprzez oddziaływanie elektronowe oraz przez wiązania wodorowe (Schemat 66).

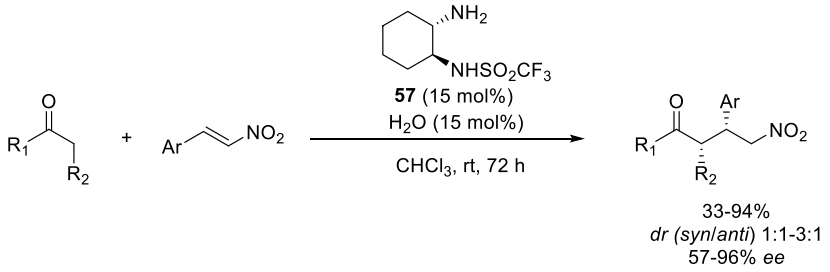


Schemat 66

Dobre wyniki obserwowano także dla sulfonamidowego katalizatora **57** opartego o strukturę (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-diaminocykloheksanu, zawierającego pierwszorzędową grupę aminową.[68] Autorzy zastosowali zaproponowany katalizator w reakcji ketonów i nitroolefin. Najlepsze wyniki otrzymywano stosując chloroform jako rozpuszczalnik, ale niewielki dodatek wody znacznie poprawiał enancjoselektywność oraz wydajność reakcji. Warto zauważyć,

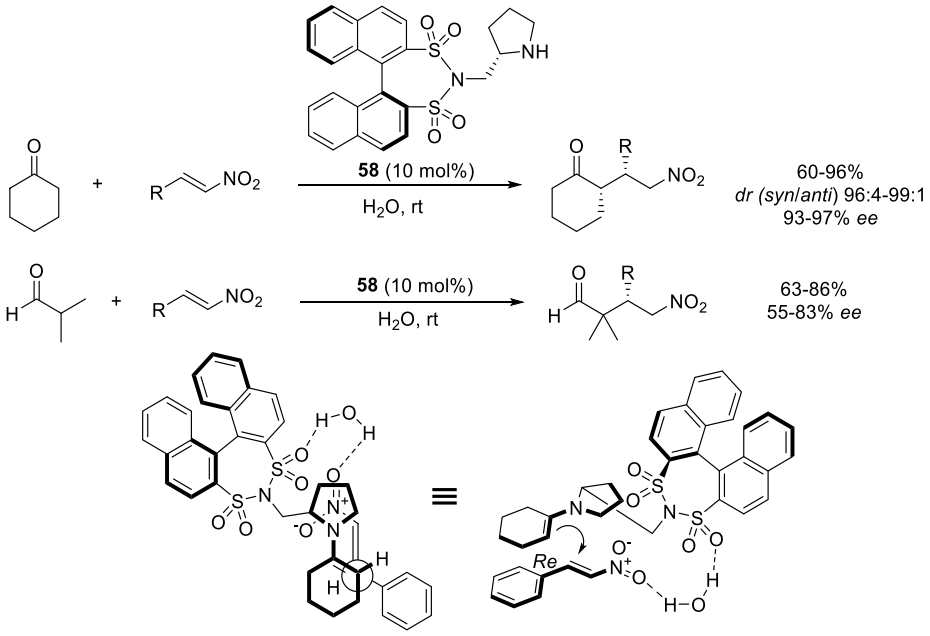
http://rcin.org.pl

że prowadząc reakcje w samej wodzie nie otrzymywano produktu. Korzystny wpływ wody na wydajność reakcji autorzy tłumaczyli jej rolą w zwiększaniu liczby cykli katalitycznych poprzez uwalnianie pierwszorzędowej aminy z iminy w cyklu katalitycznym. Poprawę enancjoselektywności wyjaśniali tym, że w stanie przejściowym cząsteczka wody uczestniczy w tworzeniu wiązania wodorowego a tym samym w stabilizacji substratów (Schemat 67).



Schemat 67

Du i Luo[69] zaproponowali nowy katalizator reakcji Michaela. Związek o strukturze binaftylowego sulfonimidu **58** promował reakcje pomiędzy ketonami i aldehydami a nitroolefinami, prowadząc do produktów z dobrymi wydajnościami i doskonałymi stereoselektywnościom. Reakcje biegły szybciej i bardziej selektywnie w porównaniu z rozpuszczalnikami organicznymi, kiedy jako rozpuszczalnik zastosowano wodę. Autorzy postulują, że katalizator aktywuje związek karbonylowy poprzez przekształcenie go w enaminę oraz stabilizuje położenie nitroolefiny przy pomocy sieci wiązań wodorowych, w tworzeniu których bierze udział również cząsteczka wody, tak iż faworyzowane jest podejście tylko od jednej strony (Schemat 68).



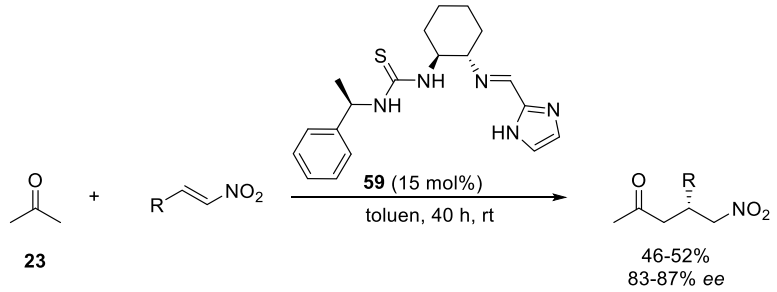
Schemat 68

http://rcin.org.pl

3.7. Tiomoczniki

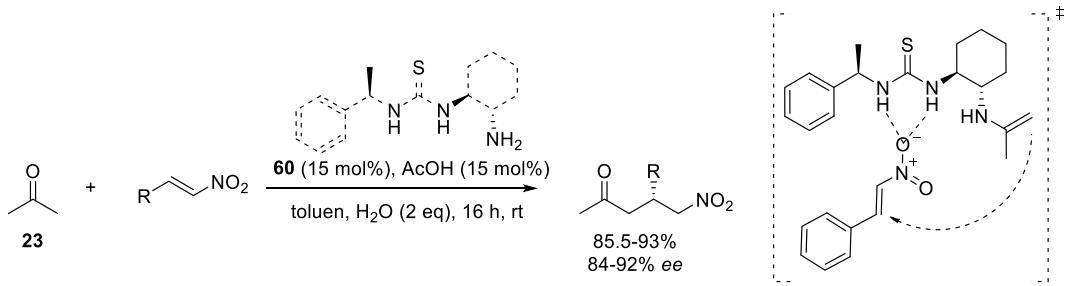
Różne grupy badawcze pokazały, że chiralne związki oparte o szkielet tiomocznika mogą być skutecznymi, bifunkcyjnymi organokatalizatorami asymetrycznej reakcji Michaela pomiędzy ketonami i nitroolefinami.

Tsogoeva i współpracownicy[70] zaprojektowali chiralny katalizator **59** oparty o strukturę tiomocznika i wyposażony w grupę imidazolową. Autorzy zastosowali go do katalizowania reakcji Michaela acetonu i nitrostyrenu w zoptymalizowanych warunkach, otrzymując produkt ze średnią wydajnością i enancjoselektywnością (Schemat 69).



Schemat 69

Ta sama grupa badawcza rozwinęła swoje badania nad asymetryczną reakcją Michaela i zaproponowała zastąpienie grupy imidazolowej grupą aminową, która aktywowała związek karbonylowy tworząc enaminę.[71] Tak zaprojektowany katalizator **60** dawał lepsze rezultaty niż wcześniej testowana pochodna. Ponadto zastosowanie niewielkiej ilości wody oraz kwasu octowego jako dodatków spowodowało przyspieszenie formowania enaminy a tym samym znacząco wpłynęło na skrócenie czasu reakcji. Przeprowadzone obliczenia komputerowe wykazały, że w stanie przejściowym prawdopodobnie tylko jeden atom tlenu uczestniczy w tworzeniu wiązania wodorowego, a nie jak dotychczas sądzono oba (Schemat 70).

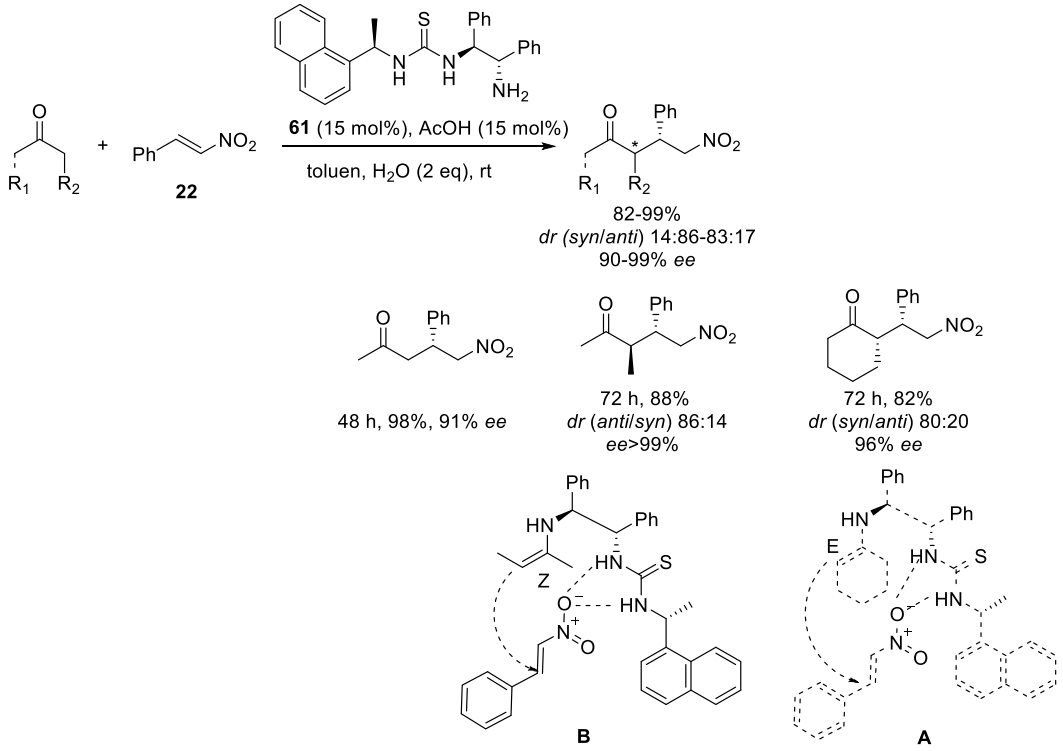


Schemat 70

Jeszcze lepsze wyniki badacze uzyskiwali stosując pochodną tiomocznika **61**.[72] Ten dwufunkcyjny katalizator bierze udział w tworzeniu enaminy oraz utrzymuje nitroolefinę we właściwym ułożeniu za pomocą wiązań wodorowych z grupą tiomocznikową. Taka aktywacja pozwala uzyskiwać addukty z bardzo wysoką enancjoselektywnoscią. Dla cyklicznych ketonów

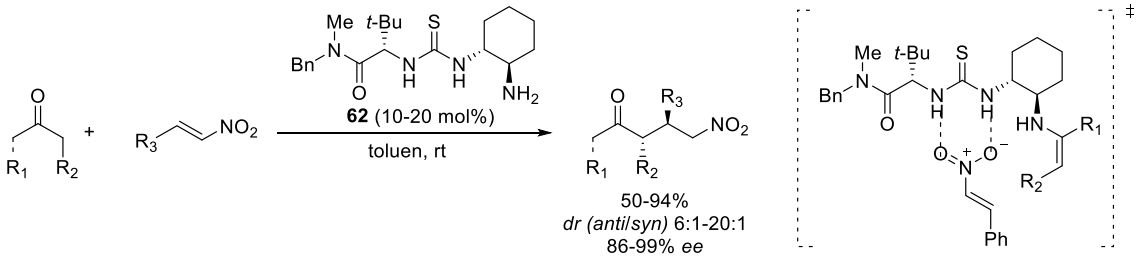
http://rcin.org.pl

obserwowano tworzenie się produktów o konfiguracji *syn* (rysunek **A**), podczas gdy w przypadku ketonów acyklicznych głównym diastereoizomerem był produkt *anti* (rysunek **B**), co można tłumaczyć tworzeniem się (*Z*)-enaminy (Schemat 71).



Schemat 71

Jacobsen i Huang[73] zaproponowali dwufunkcyjny katalizator **62**, będący pochodną tiomocznika, który indukował wysoką selektywność dla szerokiego spektrum substratów reakcji Michaela ketonów do nitroolefin. Katalityczne ilości kwasu benzoesowego ograniczały reakcje uboczne takie jak podwójne alkilowanie oraz przyspieszały reakcje. Selektywne formowanie diastereoizomeru *anti* autorzy tłumaczyli preferencyjnym tworzeniem się (*Z*)-enaminy w stanie przejściowym, a wysoką regio- i stereoselektywność uczestnictwem ugrupowania tiomocznikowego w stanie przejściowym poprzez wiązanie olefiny (Schemat 72).

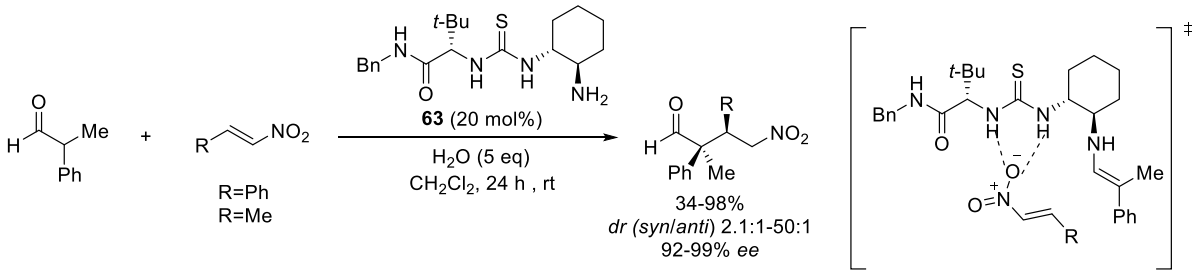


Schemat 72

Zainspirowani wynikami wcześniejszych prac, gdy substratami były ketony, Jacobsen i współpracownicy,[74] postanowili zbadać pierwszorzędowe aminy zawierające fragment

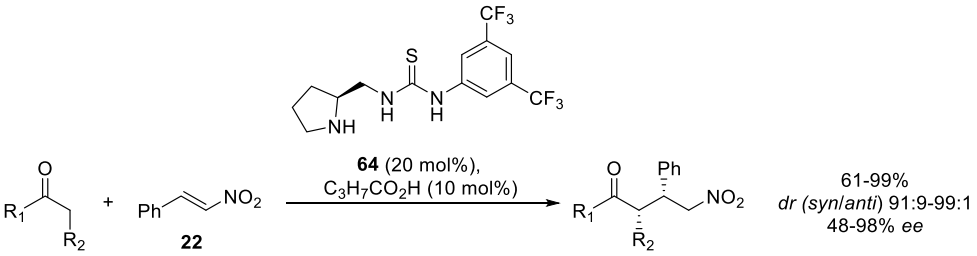
http://rcin.org.pl

tiomocznika jako katalizatory addycji α,α-dipodstawionych aldehydów do nitroolefin. Dwufunkcyjny katalizator **63** znalazł zastosowanie do szerokiego zakresu substratów i generował związki z czwarto- i trzeciorzędowym centrum stereogenicznym z wysoką stereoselektywnością (92-99% *ee*). Wysoką stereoindukcję autorzy tłumaczyli jednoczesną aktywacją nukleofila i elektrofila przez katalizator. Badacze postulowali aktywację aldehydu poprzez utworzenie (*E*)-enaminy oraz stabilizację położenia nitrozwiązku poprzez wiązania wodorowe z grupą tiomocznikową. Pozytywny wpływ wody polega na zwiększeniu aktywności katalitycznej przez wyeliminowanie produktu ubocznego i przyspieszenie hydrolizy iminy tworzonej w cyklu katalitycznym (Schemat 73).



Schemat 73

Tang i współpracownicy[75] postanowili połączyć właściwości katalityczne tiomocznikowych pochodnych oraz łatwość z jaką pochodne pirolidyny tworzą enaminę, przez co aktywują substrat karbonylowy. Efektem ich prac był pirolidyno-tiomocznikowy katalizator **64**. Użycie tego dwufunkcyjnego katalizatora w połączeniu z kwasem *n*-butylowym bez rozpuszczalnika dało bardzo dobre efekty w sprzężonej addycji ketonów i aldehydów do nitrostyrenu (Schemat 74).

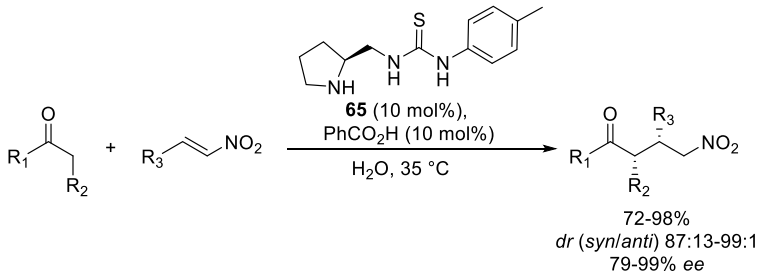


Schemat 74

Xiao[76] i współpracownicy zaproponowali organokatalizator reakcji Michaela o strukturze tiomocznika zawierającego pierścień pirolidynowy. Katalizator **65** aktywował zarówno akceptor, jak i donor Michaela. Jako modelową wybrano reakcję pomiędzy cykloheksanonem i nitrostyrenem. Optymalizacja warunków reakcji wykazała, że najlepsze wyniki otrzymano stosując 10 mol% katalizatora z dodatkiem kwasu benzoesowego. Autorzy prowadzili proces w heksanie, ale pokazali również, że reakcję można z powodzeniem przeprowadzić w solance. W następnej pracy[77] autorzy poszerzyli zakres stosowanych ketonów i nitroolefin, reakcje

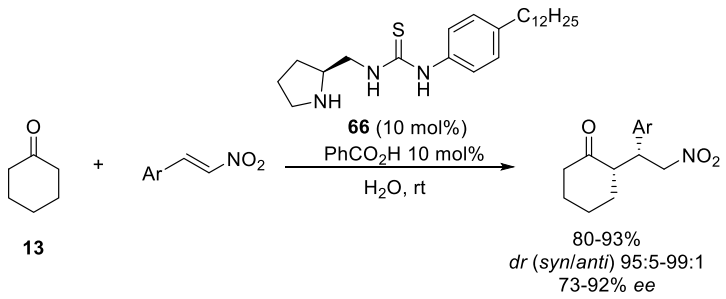
http://rcin.org.pl

prowadzili w wodzie w podwyższonej temperaturze uzyskując addukty z dobrymi wydajnościami i selektywnościami (Schemat 75).



Schemat 75

Liu i współpracownicy[78] zaproponowali katalizator **66** asymetrycznej reakcji Michaela. Związek oparty o szkielet tiomocznika i wyposażony w długi łańcuch węglowodorowy pełniący funkcję surfaktanta, doskonale sprawdził się jako katalizator reakcji w wodzie. Dodatek kwasu benzoesowego znacząco zwiększył szybkość reakcji oraz poprawił enancjoselektywność. W modelowej reakcji cykloheksanonu z różnymi nitroolefinami otrzymano addukty z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami. (Schemat 76).

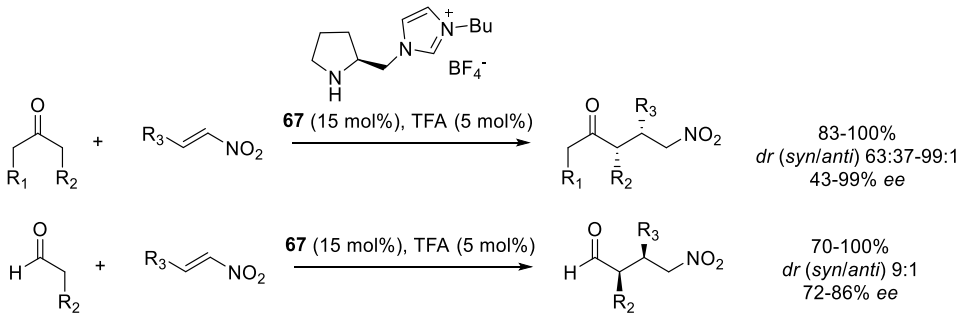


Schemat 76

3.8. Ciecze jonowe

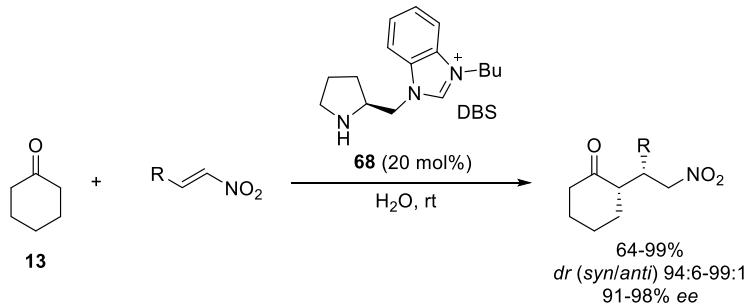
Chiralne ciecze jonowe zawierające motyw strukturalny pirolidyny, takie jak **67** zostały zaprezentowane przez Luo i Chenga[79] jako katalizatory reakcji Michaela. Autorzy prowadzili reakcje bez rozpuszczalnika, w obecności 15 mol% cieczy jonowej i 5 mol% kwasu trifluorooctowego. Obecność kwasowego kokatalizatora jest kluczowa w tym systemie katalitycznym dla przyspieszenia reakcji. Ciecz jonowa ułatwia recykling katalizatora oraz umożliwia jego ponowne użycie. Obecność zawady sterycznej indukuje wysoką selektywność i powoduje, że substrat będzie podchodził preferencyjnie z jednej strony enaminy (Schemat 77).

http://rcin.org.pl



Schemat 77

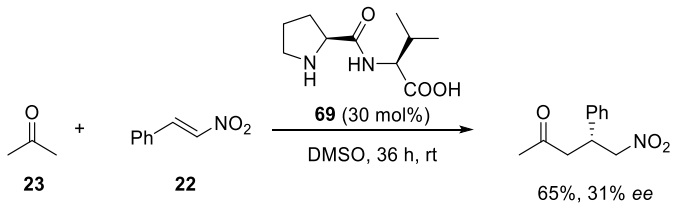
Ta sama grupa badawcza zastosowała wodę jako środowisko reakcji w procesie katalizowanym cieczą jonową **68** w połączeniu z anionem *p*-dodecylobenzenosulfonianowym (Schemat 78). Ten organokatalizator typu surfaktanta bardzo dobrze działał w reakcji cykloheksanonu z różnymi nitroolefinami, prowadząc do produktów z wysokimi wydajnościami oraz stereoselektywnościami. Przebieg reakcji tłumaczono w oparciu o teorię katalizy międzyfazowej, a otrzymane wyniki wyjaśniano efektem hydrofobowym w wodnym systemie micelarnym. Dodatkową zaletą była możliwość wydzielenia otrzymanego adduktu Michaela bezpośrednio z wody bez konieczność użycia rozpuszczalników organicznych - produkt wytrącał się i był odwirowywany.[80]



Schemat 78

3.9. Peptydy

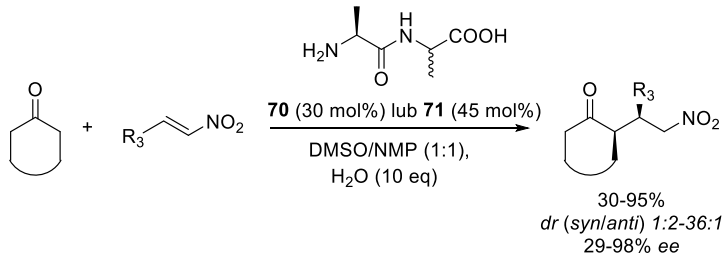
Użycie peptydów w sprzężonej addycji acetonu do nitrostyrenu zaprezentowali List i Martin.[81] Autorzy sprawdzili kilkanaście katalizatorów, w których na *N*-końcu znajdowała się L-prolina. Najlepszym katalizatorem okazał się dipeptyd L-Pro-L-Val-OH (**69**) (Schemat 79).



Schemat 79

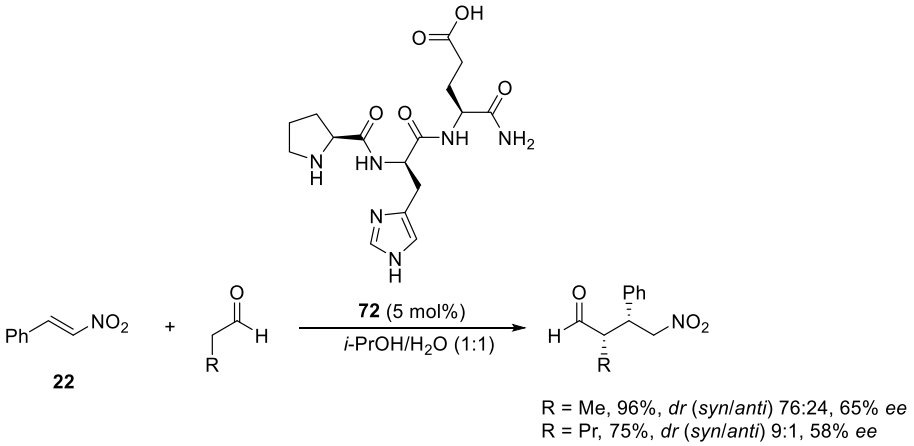
http://rcin.org.pl

Cordova i współpracownicy[82] sprawdzili różne di- i tripeptydy jako katalizatory reakcji Michaela. Najlepsze rezultaty otrzymano stosując proste dipeptydy L-Ala-L-Ala (**70**) oraz L-Ala-D-Ala (**71**) z terminalną pierwszorzędową grupą aminową, która katalizowała addycję szerokiego zakresu cyklicznych ketonów do nitroolefin z enancjoselektywnością aż do 98% *ee*. Jako rozpuszczalnik wybrano mieszaninę DMSO/NMP (1:1) a szczegółowe badania wykazały, że niewielki dodatek wody poprawia zarówno wydajność, jak i selektywność reakcji. Rezultat ten autorzy tłumaczyli tym, że woda przyspiesza formowanie enaminy i może brać udział w tworzeniu wiązań wodorowych stabilizujących stan przejściowy, przyspiesza również przeniesienie protonu. Wiązania wodorowe, ze względu na obecność grupy karboksylowej, grup amidowych oraz wody, mogą być zaangażowane w stanie przejściowym (Schemat 80).



Schemat 80

Abdul Rahman i współpracownicy[83] zaproponowali użycie prostych tripeprtydów jako katalizatorów reakcji Michaela. Wśród przetestowanych katalizatorów najlepsze wyniki otrzymywano dla tripeptydu L-Pro- L-His- L-Glu-NH_2 (**72**). Autorzy podkreślają ważną role wiązań wodorowych, dlatego wybrali takie struktury katalizatorów, które mogą tworzyć liczne wiązania wodorowe w stanie przejściowym. Reakcje prowadzono w mieszaninie 2-propanolu i wody, jako modelowe substraty wybrano nitrostyren (**22**) i proste liniowe aldehydy – propanal oraz pentanal (Schemat 81).

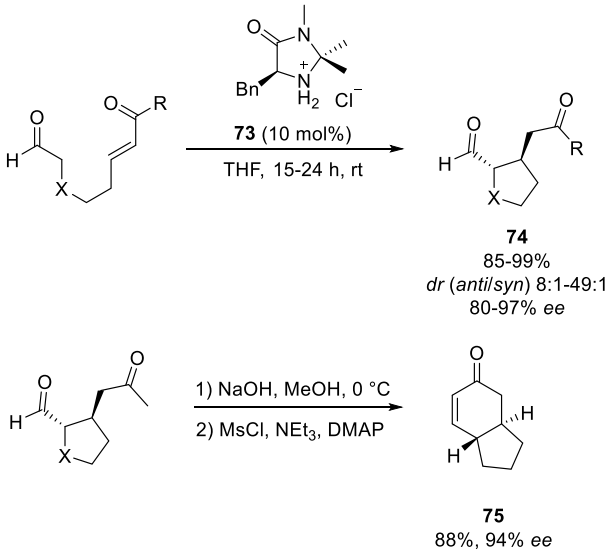


Schemat 81

http://rcin.org.pl

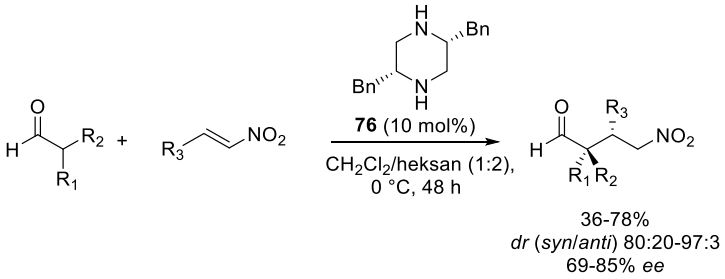
3.10. Inne

List i Hechavarria Fonseca[84] opisali katalityczną, asymetryczną, wewnątrzcząsteczkową reakcję aldehydów katalizowaną imidazolidynonem MacMillana (**73**). Proces prowadził do cyklicznych ketoaldehydów **74** z doskonałą wydajnością i wysoką stereoselektywnością w łagodnych i wygodnych warunkach reakcji. Otrzymany addukt może być przekształcony w wyniku procesu tandemowego, w którym produkt łatwo ulega aldolizacji, prowadząc do odpowiednich enonów **75** (Schemat 82). Ten motyw strukturalny powszechnie występuje w wielu związkach biologicznych.



Schemat 82

Barros i Phillips[85] badali właściwości katalityczne chiralnej 2,5-dwupodstawionej piperazyny **76** – organokatalizatora zastosowanego w reakcji syntezy γ-nitroaldehydów. Autorzy pokazali, że opracowany przez nich związek jest dobrym katalizatorem szerokiej gamy aldehydów oraz różnie podstawionych nitroolefin (Schemat 83).

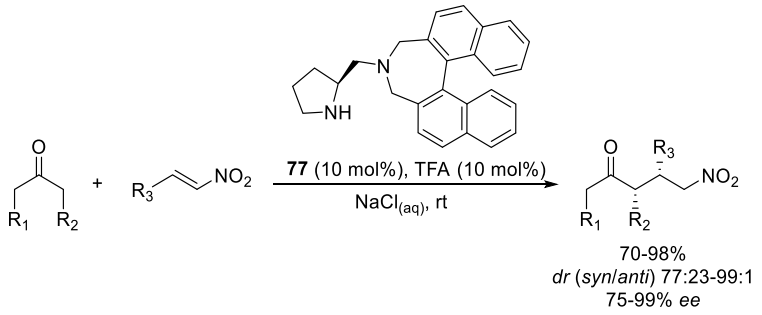


Schemat 83

Hydrofobową chiralną diaminę **77** wykorzystano jako katalizator reakcji Michaela ketonów i nitroolefin.[86] W rozpuszczalnikach niepolarnych otrzymano produkty z niską enancjoselektywnością, natomiast polarne rozpuszczalniki organiczne dały lepsze wyniki, zarówno

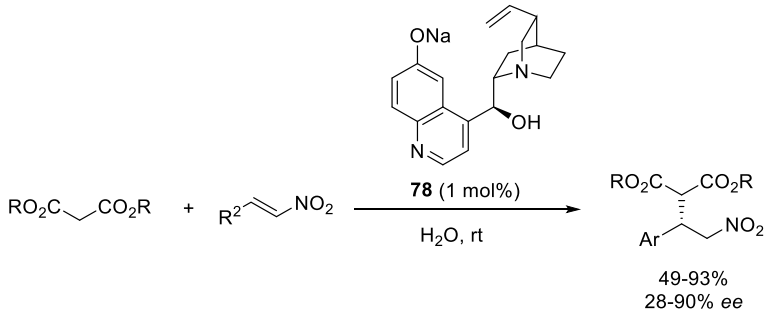
http://rcin.org.pl

pod względem wydajności, jak i selektywności. Najlepsze wyniki otrzymano stosując solankę z dodatkiem kwasu trifluorooctowego, co tłumaczono tym, że grupy binaftolowe obecne w strukturze katalizatora wytwarzają hydrofobowe otoczenie, w którym substraty, zbliżone na niewielką odległość, mogą łatwo reagować prowadząc do produktów z wysokimi wydajnościami i stereoselektywnościami (Schemat 84).



Schemat 84

Grupa Wanga[87] badała reakcję Michaela malonianów i nitroalkenów. Jako optymalny katalizator dla tego procesu zaproponowali oni sól sodową demetylochininy **78**. Autorzy wykazali, że najlepsze wyniki w omawianej reakcji otrzymywali prowadząc proces w środowisku wodnym. Warto podkreślić, że jedynie 1 mol% katalizatora wystarczał, aby otrzymywać produkty z dobrymi wydajnościami i średnimi do dobrych enancjoselektywnościami. Autorzy wykazali również, że można użyć wielokrotnie tej samej porcji katalizatora (do siedmiu cykli katalitycznych) a produkt łatwo odizolować w procesie ekstrakcji rozpuszczalnikiem organicznym (Schemat 85).

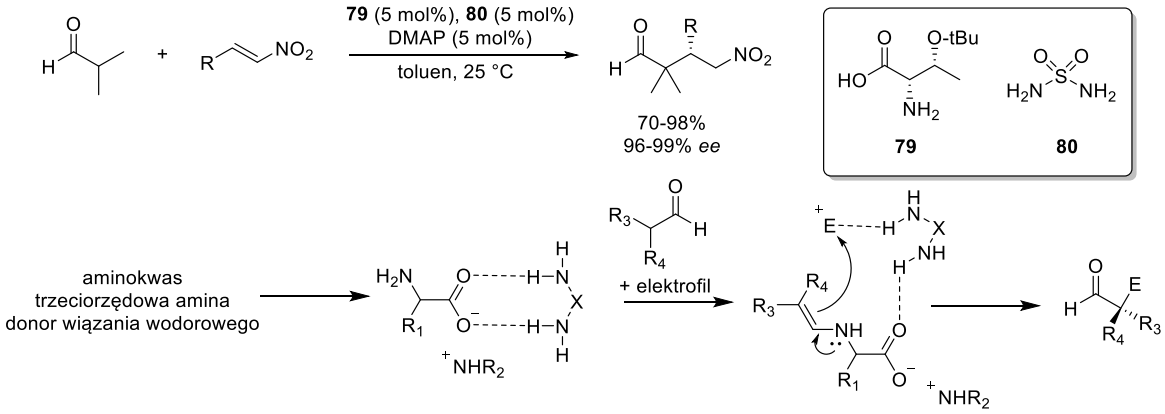


Schemat 85

Nugent i współpracownicy[88] zaprezentowali trójskładnikowy układ katalityczny, w skład którego wchodziły – handlowo dostępny aminokwas *O-tert*-butylo-L-treonina (**79**), donor wiązania wodorowego (sulfamid **80**) oraz zasada (DMAP). Tak zaprojektowany system pozwalał przeprowadzić reakcję Michaela α,α-rozgałęzionych aldehydów i nitroolefin z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami. Zaletami opracowanej metodologii są mała ilość katalizatora (5 mol%), niewielki nadmiar aldehydu w stosunku do nitroolefiny (1.2-2 eq) oraz krótki czas reakcji. Jako modelowa została wybrana reakcja aldehydu izomasłowego z nitrostyrenem, a po optymalizacji warunków, jej zakres rozszerzono na różne aldehydy oraz nitroolefiny.

http://rcin.org.pl

W zastosowanym układzie katalitycznym aminokwas aktywuje związek karbonylowy przekształcając go w enaminę, DMAP pełni rolę zasady, zapewniającej odpowiednie pH reakcji tak, by aminokwas nie występował w postaci jonu obojnaczego, sulfonamid natomiast jest donorem wiązań wodorowych, stabilizując w ten sposób reagenty w stanie przejściowym i przyczyniając się do uzyskania wysokich stereoselektywności reakcji (Schemat 86).



Schemat 86

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

4. Synteza inhibitorów witaminy K

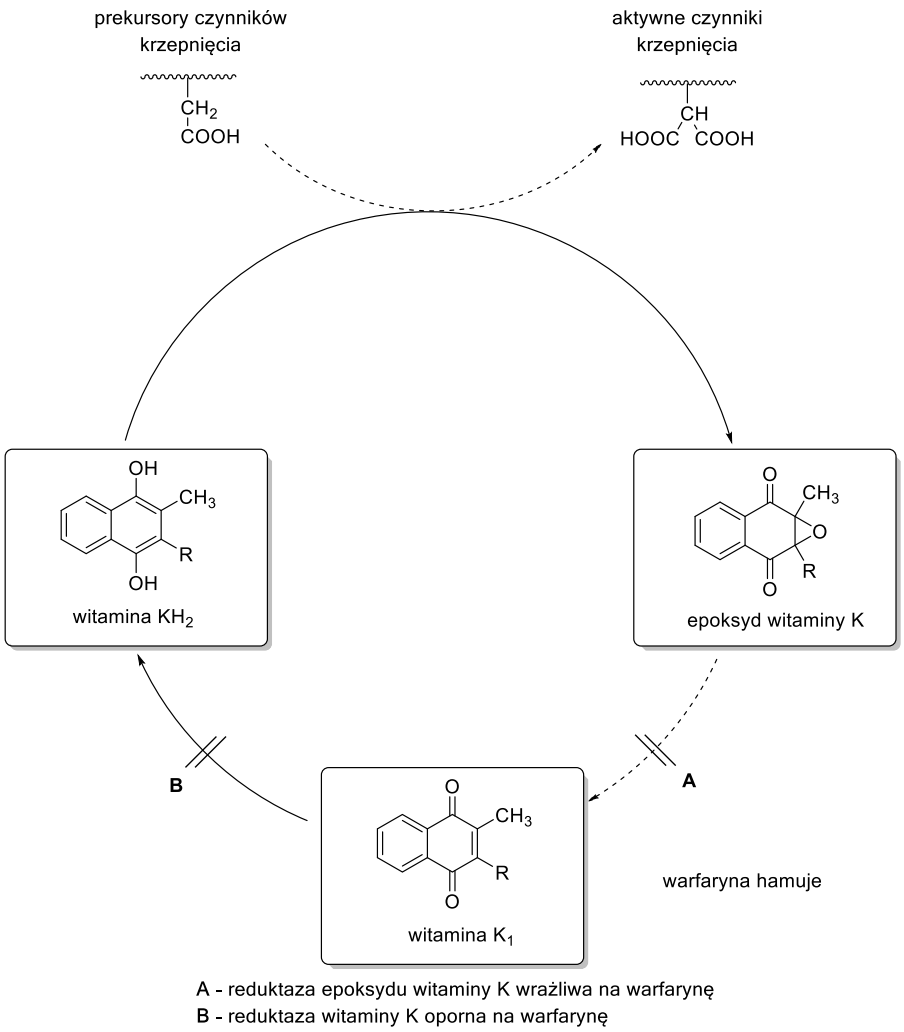
Układy fizjologiczne, które kontrolują płynność krwi są szczególnie ważne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, ale zarazem niezwykle skomplikowane. Z jednej strony krew w organizmie musi pozostawać w stanie płynnym, by bez przeszkód transportować tlen oraz inne ważne substancje w całym ciele, z drugiej natomiast musi szybko krzepnąć w miejscu jego uszkodzenia. Tę delikatną równowagę u zdrowego człowieka regulują skomplikowane mechanizmy, w których ważną rolę odgrywa cykl witaminy K.

Historia badań nad substancjami wpływającymi na krzepliwość krwi sięga lat 20 XX wieku, kiedy to zauważono, że bydło pasące się na pastwiskach północnej Kanady szczególnie często umiera w wyniku krwawień wewnętrznych. Winowajcą okazała się niepozorna roślina o białych kwiatach o nazwie *Galium odoratum*, z której dwadzieścia lat później wyizolowano związek z rodziny dikumaryn. Dalsze badania pozwoliły badaczom z Uniwersytetu w Wisconsin zaproponować strukturę warfaryny, antagonisty witaminy K, która jest niezbędna do syntezy czynników krzepnięcia. Już na początku lat 50 XX wieku została ona zarejestrowana jako lek przeciwkrzepliwy w Stanach Zjednoczonych.[89]

4.1. Cykl witaminy K

Pochodne kumaryny są antagonistami witaminy K. Biorąc udział w cyklu przemian cząsteczki witaminy K i jej 2,3-epoksydu w organizmie, wpływają na krzepliwość krwi. Efekt antykoagulacyjny pochodnych kumaryny polega na hamowaniu cyklu przemian witaminy K, czego wynikiem jest wytwarzanie w wątrobie częściowo karboksylowanych i dekarboksylowanych białek o zmniejszonej aktywności prokoagulacyjnej. Do przeprowadzenia procesu karboksylacji niezbędna jest zredukowana postać witaminy K (witamina KH_2). Witamina KH_2 jest utleniana do epoksydu, który następnie ponownie jest przekształcany w witaminę KH_2 w wyniku dwuetapowej redukcji. W pierwszym etapie odpowiednia reduktaza przekształca epoksyd do witaminy K_1 (jest to naturalna postać witaminy K, dostarczana z pożywieniem). Dopiero w kolejnym etapie, druga reduktaza przekształca witaminę K_1 do witaminy KH_2. Jedynie pierwszy proces jest wrażliwy na działanie antagonistów witaminy K, druga reduktaza jest odporna na ich działanie. Leczenie substancjami z tej grupy powoduje zmniejszenie ilości witaminy KH_2, w wyniku czego następuje ograniczenie γ-karboksylacji białek układu krzepnięcia (Schemat 87).[90]

http://rcin.org.pl



Schemat 87

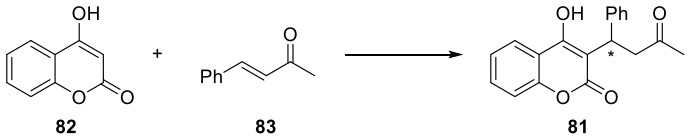
Warfaryna podawana jest pacjentom jako mieszanina racemiczna dwóch optycznie czynnych izomerów. Enancjomer *S* działa pięć do ośmiokrotnie silniej od enancjomeru *R* i odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi klinicznej.[91] Enancjomery są metabolizowane na drodze różnych ścieżek, co wyraża się w różnych czasach połowicznego rozpadu w organizmie. Jest to przyczyną trudności z podaniem i utrzymaniem stabilnej dawki, gdyż zbyt wysoka może spowodować krwotok wewnętrzny u pacjenta. Problem dawki jest bardziej skomplikowany przez fakt, że maksimum efektu farmakologicznego pojedynczej dawki jest osiągane dopiero po 48 godzinach a efekt farmakologiczny utrzymuje się przez 4-5 dni. Ponieważ organizm każdego pacjenta reaguje inaczej na substancję czynną podawaną w leku, rozwiązaniem może być podawanie optycznie czystej formy leku, co usunie problem dawkowania. Kolejną zaletą używania czystej substancji byłoby to, że pacjenci, którzy nie tolerują mocniejszej racemicznej lub (*S*)-warfaryny będą mogli używać słabszej (*R*)-warfaryny. Jednakże prawdopodobnie najważniejszą zaletą stosowania optycznie czystej formy jest możliwość eliminacji oddziaływań lek-lek, co stanowi kolejny poważny

http://rcin.org.pl

problem z racemiczną warfaryną, gdyż enzymy, które są odpowiedzialne za metabolizm warfaryny, są odpowiedzialne za metabolizm wielu innych leków.

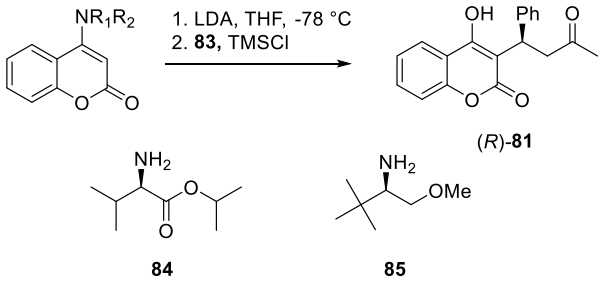
4.2. Metody syntezy warfaryny i jej pochodnych

Synteza enancjomerycznie wzbogaconej warfaryny (**81**) jest celem wielu zespołów badawczych. Najczęściej stosowanym podejściem jest wykorzystanie reakcji Michaela 4-hydroksykumaryny (**82**) i benzylidenoacetonu (**83**) (Schemat 88).



Schemat 88

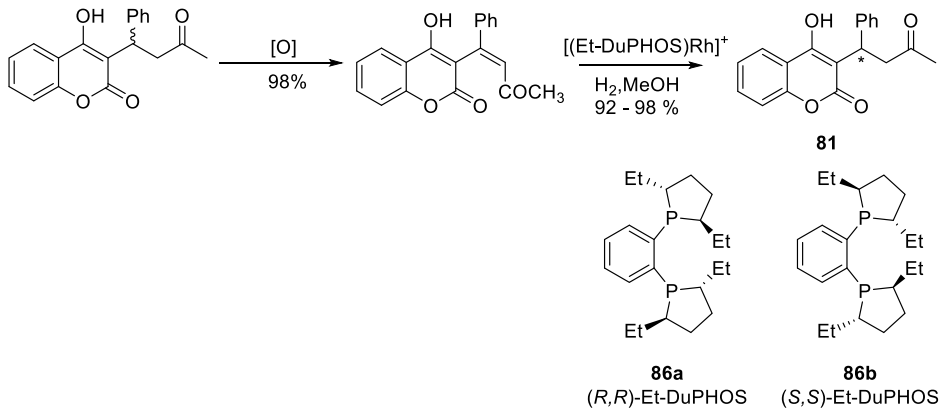
W 1996 r. Demir i współpracownicy[92] użyli chiralnych amin pierwszo- i drugorzędowych do aktywowania 4-hydroksykumaryny (**82**). Tak przygotowana enamina reagowała następnie z benzylidenoacetonem (**83**) w obecności LDA i kwasu Lewisa. Najlepszymi katalizatorami okazały się pochodne waliny **84** i *tert*-leucyny **85**. Autorzy otrzymywali (*R*)-warfarynę ((*R*)-**81**) ze średnimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (63-68% *ee*, Schemat 89).



Schemat 89

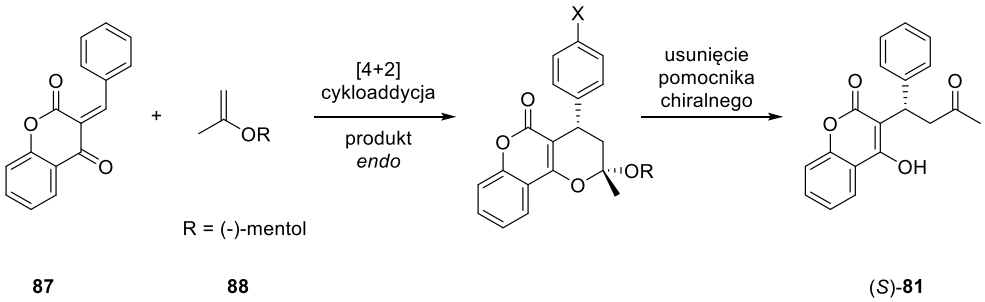
Inną ścieżkę syntetyczną zastosowali Li i współpracownicy[93] w DuPont Merck Pharmaceutical. Uzyskali oni wzbogaconą enancjomerycznie warfarynę ((*R*)-**81**) wychodząc z racemicznego związku i stosując procedurę utleniania a następnie asymetrycznego uwodornienia. W zależności od stereochemii liganda **86a** i **86b** użytego w etapie wodorowania można uzyskać produkt o konfiguracji *S* lub *R* z enancjoselektywnością 83-86% (Schemat 90).

http://rcin.org.pl



Schemat 90

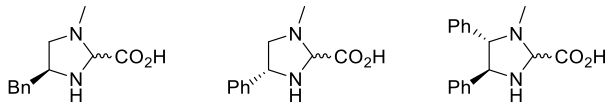
Cravotto wraz z zespołem[94] zaproponował trójkomponentową tandemową reakcję Knoevenagela–hetero-Dielsa-Aldera, wykorzystując *in situ* generowany 3-arylideno-chromano-2,4-dion (**87**) i eter izopropenylowy (-)mentolu (**88**). Po dwóch krystalizacjach otrzymano produkt z 95% *ee*, jednak ze względu na długość syntezy wydajności były umiarkowane (Schemat 91).



Schemat 91

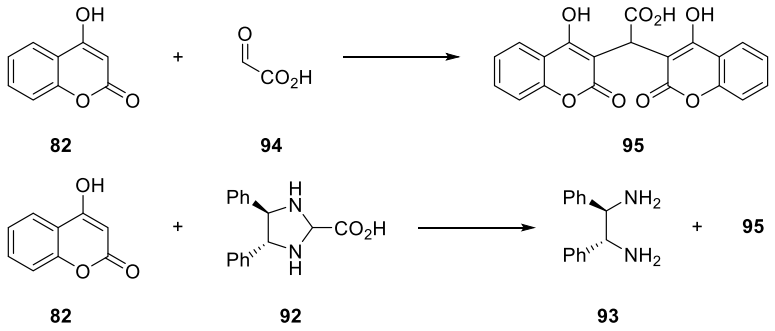
W 2003 roku grupa Jørgensena[95] zaprezentowała prostą i efektywną syntezę optycznie czystej (*S*)-warfaryny ((*S*)-**81**) w reakcji 4-hydroksykumaryny (**82**) z benzylidenoacetonem (**83**) w której rolę katalizatora odgrywały chiralne imidazolidyny **89**-**91** (Schemat 92). Najlepsze wyniki uzyskiwano w reakcji katalizowanej związkiem **91**, prowadząc do produktu z wysoką wydajnością i 82% *ee*. Po rekrystalizacji z mieszaniny woda/aceton otrzymano optycznie czystą (*S*)-warfarynę ((*S*)-**81**). Autorzy pokazali również, że możliwe jest wdrożenie opracowanej metody do syntezy produktu na dużą skalę. Ostatnim krokiem było rozszerzenie zastosowanej metodologii do syntezy pochodnych warfaryny. Badacze pokazali, że reakcja katalizowana imidazolidyną **91** ma szerokie zastosowanie i jest tolerancyjna w odniesieniu do zmian w strukturze zarówno α,β-nienasyconego enonu, jak i związku 1,3-dikarbonylowego.

http://rcin.org.pl



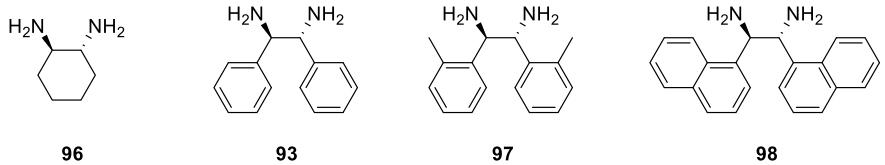
Schemat 92

Chin i współpracownicy[96] postulowali, że skuteczność katalizatora zaproponowanego przez grupę Jørgensena wynika z rozkładu cząsteczki imidazolidyny **92**, i że właściwym katalizatorem reakcji tworzenia warfaryny jest diamina **93**. W oparciu o wyniki poprzednich badań, które pokazują możliwość reakcji 4-hydroksykumaryny (**82**) z aldehydami, w tym także z kwasem glioksalowym (**94**),[97] badacze przypuszczali, że 4-hydroksykumaryna (**82**) reaguje z katalizatorem imidazolidynowym **92**, dając dimer kumaryny (**95**) i diaminę **93**, która jest rzeczywistym katalizatorem reakcji (Schemat 93). Przypuszczenia te potwierdziły się po wykonaniu szeregu eksperymentów.



Schemat 93

Na potwierdzenie swoich badań autorzy przeprowadzili reakcję bezpośredniej syntezy warfaryny, w której jako katalizatory zastosowali diamny (**93**, **96**-**98**) (Schemat 94). Najlepsze wyniki otrzymali dla reakcji promowanej związkiem **97** (10 mol%). Prowadząc reakcję w tetrahydrofuranie, w temperaturze pokojowej z dodatkiem kwasu octowego otrzymali (*R*)-warfarynę ((*R*)-**81**) z doskonała wydajnością i enancjoselektywnością 92%.

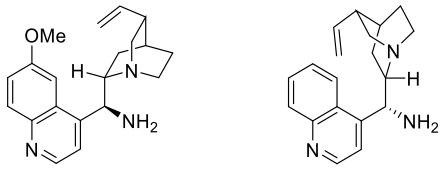


Schemat 94

W 2007 roku Chen i współpracownicy rozwinęli swoje wcześniejsze badania[98] i pokazali, że pochodne alkaloidów kory chinowca mogą katalizować reakcję między 4-hydroksykumaryną (**82**) i benzylidenoacetonem (**83**). Najlepszą aktywność katalityczną wykazywała 9-amino-9-deoksyepichinina (**99**) w połączeniu z kwasem trifluorooctowym.[99] Prowadząc reakcję w chlorku metylenu, w temperaturze 0 °C przez 96 godzin otrzymano do (*S*)-warfarynę ((*S*)-**81**) z wydajnością

http://rcin.org.pl

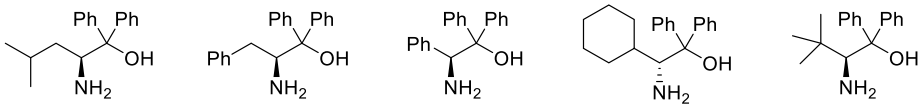
88% i 96% *ee*. Zastosowanie epimeru katalizatora, 9-amino-9-deoksyepicynchoniny (**100**) pozwoliło otrzymać warfarynę o przeciwnej konfiguracji i porównywalnym nadmiarze enancjomerycznym. Następnie opracowaną metodologię rozszerzono do różnych związków 1,3-dikarbonylowych oraz α,β-nienasyconych ketonów otrzymując pochodne warfaryny z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 95).



99 **100**

Schemat 95

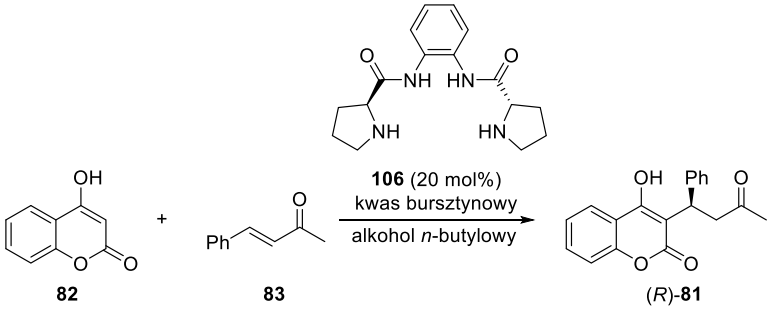
Hansen i współpracownicy[100] postanowili wykorzystać naturalne lub łatwo dostępne syntetycznie aminokwasy jako substraty do syntezy aminoalkoholi (**101-105**) (Schemat 96), które następnie zastosowali jako katalizatory w asymetrycznej reakcji Michaela 4-hydroksykumaryny (**82**) i benzylidenoacetonu (**83**). Najlepsze wyniki uzyskali dla reakcji katalizowanej pochodną fenyloglicyny **103**. Używając kwasu octowego jako kokatalizatora, otrzymywali (*R*)-warfarynę ((*R*)-**81**) z dobrą wydajnością i z 80% *ee* prowadząc reakcję w tetrahydrofuranie przez 24 godziny. Stwierdzili także, że obecność grupy arylowej obok grupy aminowej ma kluczowe znaczenie dla otrzymywania produktu z dobrą selektywnością.



101 **102** **103** **104** **105**

Schemat 96

W tym samym czasie opublikowano raport, w którym Feng i współpracownicy[101] pokazali użyteczność amidów (Schemat 97) utworzonych w reakcji diamin z aminokwasami, jako efektywnych katalizatorów reakcji syntezy warfaryny.

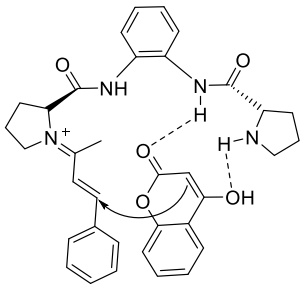


82 **83** (*R*)-**81**

Schemat 97

http://rcin.org.pl

Najlepsze wyniki otrzymywano w reakcji katalizowanej pochodną L-proliny i 1,2-diaminobenzenu **106** (20 mol%). Po zbadaniu serii rozpuszczalników oraz dodatków autorzy wybrali alkohol *n*-butylowy oraz kwas bursztynowy jako optymalne warunki dla formowania warfaryny. Podniesienie temperatury do 40 °C pozwoliło skrócić czas reakcji do 12 godzin bez znaczącej utraty selektywności. Warto podkreślić, że niewielki dodatek wody (50 µl) poprawiał enancjoselektywność, ale zastosowanie większej ilości wody miało negatywny wpływ na wyniki reakcji. W zoptymalizowanych warunkach przeprowadzono szereg syntez pochodnych warfaryny, jak również pokazano, że procedurę można zastosować do reakcji w skali 1 g (99% wydajności, 83% *ee*). Autorzy zaprezentowali także możliwy stan przejściowy. Zaproponowali mechanizm obejmujący formowanie jonów iminiowych z α,β-nienasyconego ketonu i aminy w katalizatorze oraz aktywację 4-hydroksykumaryny (**82**) przez wiązania wodorowe. Obserwowany izomer (*R*)-warfaryny ((*R*)-**81**) powstawał przez atak jonu iminiowego od strony *Re* (Schemat 98).



Schemat 98

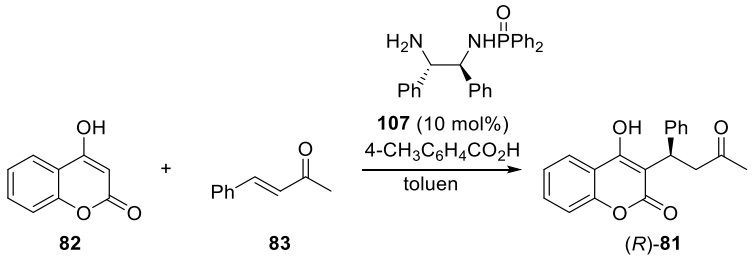
W 2010 r. grupa Xu[102] zaprezentowała badania nad asymetryczna reakcją Michaela 4-hydroksykumaryny (**82**) i benzylidenoacetonu (**83**), w której rolę katalizatora odgrywał układ chlorku żelaza (III) oraz aminy pierwszorzędowej. Zbadano kilka chiralnych amin, najlepsze wyniki uzyskując w przypadku zastosowania diaminy **93**. Sole żelaza wykazują silny efekt chelatacji a przy tym są niedrogie, zazwyczaj mało wrażliwe na powietrze i wilgoć oraz prawie nietoksyczne. Wykonane eksperymenty pokazały, że dodatek soli żelaza pozwala znacząco obniżyć ilość katalizatora (do 5 mol%) tak, by reakcja prowadziła do produktów z dobrą wydajnością i wyższym nadmiarem enancjomerycznym (aż do 91%). Oprócz $FeCl_3$ stosowano również inne sole żelaza tj. $FeCl_2 \cdot 4\ H_2O$, $Fe(ClO_4)_3$.

Ta sama grupa rozszerzyła swoje badania nad asymetryczną syntezą warfaryny (**81**) stosując sole różnych metali w połączeniu z wcześniej zaproponowanym katalizatorem, pierwszorzędową diaminą **93**.[103] Po przetestowaniu licznych dodatków, okazało się, że najlepsze rezultaty osiągnięto stosując $LiClO_4$. Reakcje prowadzono z udziałem kwasu octowego w 1,4-dioksanie uzyskując (*R*)-warfarynę ((*R*)-**81**) z bardzo dobrą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym (92% *ee*). Opracowana koncepcja jest obiecującą strategią pozwalającą łączyć organokatalizę z katalizą metalami. Aby potwierdzić hipotezę o współdziałaniu pierwszorzędowej

http://rcin.org.pl

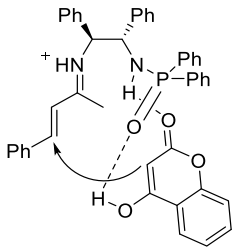
aminy i soli metalu wykonano badania ESI-MS. Na podstawie badań doświadczalnych oraz mechanistycznych zaproponowano cykl katalityczny, w którym lit odgrywa rolę kwasu Lewisa aktywując 4-hydroksykumarnę (**82**) i zwiększając wydajność i enancjoselektywność reakcji.

Ostatnio Dong i Du[101] zsyntezowali serię katalizatorów o strukturze fosfinamidów (Schemat 99), powstałych w oparciu o szkielet pierwszorzędowych diamin. Zaproponowane przez badaczy związki zostały zastosowane w asymetrycznej reakcji Michaela między 4-hydroksykumaryną (**82**) i benzylidenoacetonem (**83**).



Schemat 99

Najlepszym katalizatorem okazał się związek **107**. Prowadząc reakcję w toluenie, przy zastosowaniu 10 mol% wybranego fosfinamidu oraz z dodatkiem kwasu 4-metylobenzoesowego otrzymywano (*R*)-warfarynę ((*R*)-**81**) z wydajnością 99% i doskonałym nadmiarem enancjomerycznym (94% *ee*). Uwzględniając konfigurację absolutną otrzymywanego produktu autorzy zaproponowali model stanu przejściowego, w którym postulują aktywację enonu przez utworzenie jonu iminiowego z wolną grupą aminową katalizatora oraz oddziaływanie katalizatora z 4-hydroksykumaryną (**82**) w oparciu o wiązania wodorowe z grupą P=O (Schemat 100).



Schemat 100

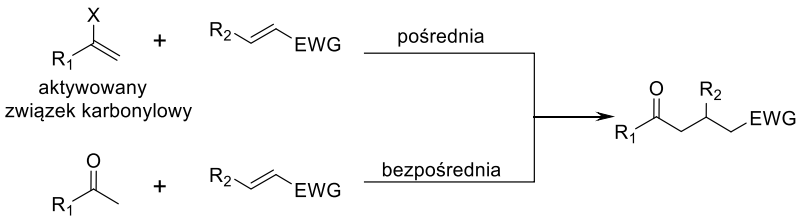
http://rcin.org.pl

BADANIA WŁASNE

5. Wstęp

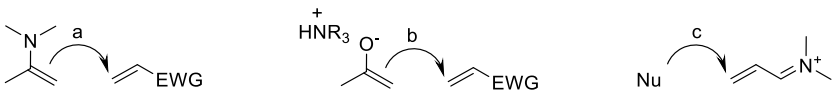
Tworzenie wiązania węgiel-węgiel przez addycję nukleofila do węgla w pozycji β α,β-nienasyconego związku karbonylowego (reakcja Michaela) jest często używane w syntezie organicznej. Coraz większe zapotrzebowanie na metody syntezy czynnych optycznie związków spowodowało wzrost zainteresowania reakcją Michaela, która może służyć do tworzenia nowych centrów stereogenicznych. Znaczący postęp dokonał się w projektowaniu asymetrycznych katalizatorów zawierających metale, ale dopiero niedawno opublikowano transformacje asymetryczne, które są katalizowane za pomocą małych cząsteczek organicznych.

Nukleofile węglowe, zawierające aktywne grupy metylenowe, były szeroko stosowane w bezpośredniej addycji Michaela, podczas gdy proste związki karbonylowe musiały być przekształcane w bardziej aktywne cząsteczki, takie jak etery enoli lub enaminy (Schemat 101). Bardziej obiecującą i ekonomiczną strategią jest bezpośrednia addycja niemodyfikowanych związków karbonylowych do akceptorów Michaela, stąd też tak znaczący wzrost zainteresowania aminokatalizą.



Schemat 101

Donor w reakcji Michaela może być aktywowany katalitycznie poprzez tworzenie enaminy (droga a) albo enolanu (droga b) . Natomiast akceptory Michaela mogą być aktywowane poprzez tworzenie jonów iminiowych (droga c) (Schemat 102).



Schemat 102

http://rcin.org.pl

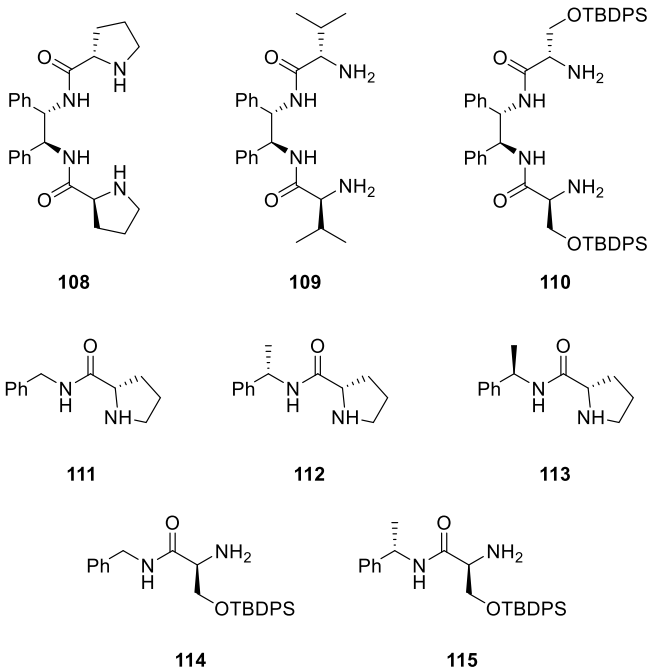
http://rcin.org.pl

6. Reakcja Michaela aldehydów i nitroolefin

6.1 Reakcja Michaela pentanalu i nitrostyrenu katalizowana amidami

Prace nad asymetryczną addycją Michaela rozpoczęłam od zbadania reakcji β-nitrostyrenu (**22**) z liniowym aldehydem alifatycznym – pentanalem. Zanim przystąpiłam do testów z chiralnymi katalizatorami otrzymałam racemiczny produkt w reakcji katalizowanej morfoliną i w oparciu o dane literaturowe ustaliłam parametry do rozdziału chromatograficznego metodą HPLC.

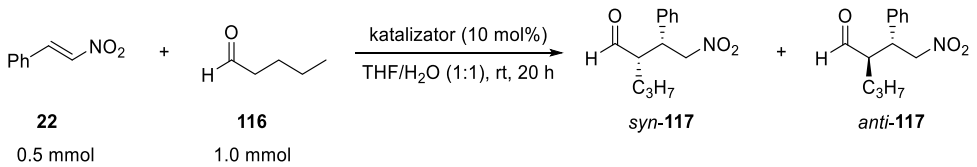
W pierwszych eksperymentach sprawdziłam działanie katalizatorów amidowych, które w swojej strukturze posiadały fragment naturalnego aminokwasu (proliny, waliny lub seryny). W tym celu zsyntezowałam amidy o symetrii C_2 oraz odpowiednie katalizatory niewykazujące tej symetrii. W wyniku reakcji wybranych amin z zabezpieczonymi aminokwasami oraz następczej reakcji deprotekcji otrzymałam katalizatory **108**-**115** (Schemat 103).



Schemat 103

Pierwsze reakcje prowadziłam w mieszaninie rozpuszczalników THF/woda. Ze względu na możliwość reakcji autokondensacji, zastosowałam dwukrotny nadmiar aldehydu walerianowego (**116**). Stosując 10 mol% katalizatora i prowadząc reakcje w temperaturze pokojowej przez 20 godzin, otrzymywałam oczekiwany addukt Michaela **117**. We wszystkich przypadkach w przewadze występował produkt o konfiguracji *syn* (Tabela 1).

http://rcin.org.pl



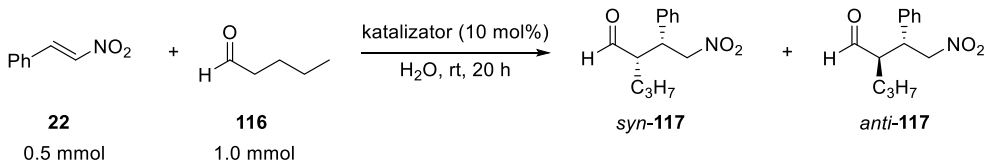
lp.	katalizator	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**108** (10 mol%)	74%	87:13	21%	25%
2	**109** (10 mol%)	40%	86:14	7%	4%
3	**110** (10 mol%)	20%	70:30	57%	49%
4	**111** (10 mol%)	40%	86:14	46%	12%
5	**112** (10 mol%)	23%	86:14	28%	rac.
6	**113** (10 mol%)	35%	86:14	31%	14%
7	**114** (10 mol%)	21%	69:31	49%	74%

Tabela 1

Najlepszą wydajność reakcji otrzymałam używając katalizatorów zawierających w swoim szkielecie fragment proliny **108**, **112**, **113**, bardziej efektywny okazał się katalizator (bis)amidowy **108**. Reakcja biegła ze średnią diastereoselektywnością i prowadziła do uzyskania produktu **117** z nadmiarem enancjomerycznym do 46% dla głównej pary diastereoizomerów (*syn*). Stosując katalizatory z jednostką sililowanej seryny **110**, **114** produkt tworzył się za znacznie niższą wydajnością, ale wyższą enancjoselektywnością. Katalizator zawierający w swoim szkielecie fragment waliny **109** okazał się najmniej efektywny spośród testowanych związków.

W kolejnym eksperymencie sprawdziłam, czy możliwe będzie przeprowadzenie reakcji w samej wodzie, bez dodatku rozpuszczalnika organicznego (Tabela 2). Woda doskonale wpisuje się w ideę „zielonej chemii". Jest to rozpuszczalnik bezpieczny, tani i przyjazny środowisku. Dzięki swoim właściwościom może korzystnie wpływać na enancjoselektywność reakcji, na przykład poprzez tworzenie wiązań wodorowych, oraz uczestniczyć w stabilizowaniu stanu przejściowego.

http://rcin.org.pl

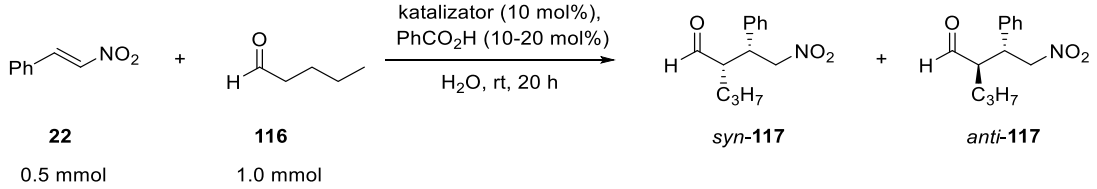


lp.	katalizator	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**108** (10 mol%)	77%	83:17	21%	27%
2	**109** (10 mol%)	28%	80:20	rac.	10%
3	**110** (10 mol%)	21%	68:32	44%	36%
4	**112** (10 mol%)	49%	82:18	44%	40%
5	**113** (10 mol%)	43%	84:16	23%	29%
6	**115** (10 mol%)	24%	69:31	68%	48%

Tabela 2

Otrzymane wyniki pokazują, że możliwe jest przeprowadzenie reakcji w wodzie. W większości przykładów otrzymałam nieco niższą wydajność w porównaniu do reakcji w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego i wody, czego przyczyną może być niejednorodność mieszaniny reakcyjnej.

W następnych reakcjach sprawdziłam, jak na przebieg reakcji wpływa dodatek kwasu. Przeprowadziłam serię reakcji z udziałem wybranych katalizatorów z dodatkiem kwasu benzoesowego. W poniższej tabeli zebrałam otrzymane wyniki (Tabela 3).



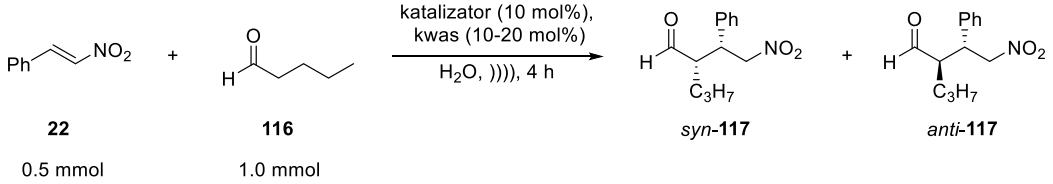
lp.	katalizator	$PhCO_2H$	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**108** (10 mol%)	(20 mol%)	96%	70:30	27%	40%
2	**109** (10 mol%)	(20 mol%)	17%	70:30	22%	13%
3	**111** (10 mol%)	(10 mol%)	95%	75:25	57%	59%
4	**112** (10 mol%)	(10 mol%)	93%	74:26	63%	67%
5	**113** (10 mol%)	(10 mol%)	96%	64:36	47%	54%
6	**114** (10 mol%)	(10 mol%)	20%	76:24	65%	35%
7	**115** (10 mol%)	(10 mol%)	18%	67:33	48%	11%

Tabela 3

http://rcin.org.pl

W przypadku katalizatorów zawierających fragment proliny **108**, **112**, **113** nastąpił wzrost wydajności reakcji. Ponadto produkty otrzymywałam z lepszymi nadmiarami enancjomerycznymi, chociaż przewaga diastereoizomerów *syn* nieznacznie zmalała. Przypuszczam, że dodatek kwasu spowodował protonowanie pirolidynowego atomu azotu w katalizatorze, co z kolei umożliwiło jego działanie na granicy między fazą organiczną a fazą wodną i poprawiło emulgowanie się mieszaniny reakcyjnej. W przypadkach pozostałych katalizatorów zastosowanie dodatku kwasu nie wpłynęło na wydajność oraz selektywność reakcji.

W przypadku prowadzenia reakcji w środowisku wodnym bardzo ważne jest zapewnienie kontaktu między substratami tak, aby reakcja przebiegała jak najwydajniej a jednocześnie, aby otrzymywane wyniki były możliwe do powtórzenia. Jedną z możliwości osiągnięcia takiego stanu jest użycie łaźni ultradźwiękowej. Poniższa tabela przedstawia wyniki otrzymane w opisanych warunkach (Tabela 4).



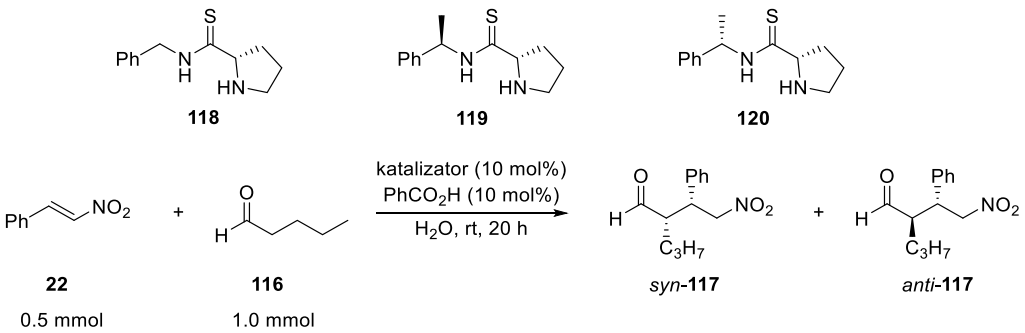
lp.	katalizator	dodatek	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**108** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	98%	58:42	25%	28%
2	**112** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (10 mol%)	95%	78:22	56%	55%
3	**113** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (10 mol%)	94%	70:30	56%	55%
4	**112** (10 mol%)	AcOH (10 mol%)	62%	73:27	23%	23%
5	**113** (10 mol%)	AcOH (10 mol%)	45%	66:34	29%	30%

Tabela 4

Zastosowanie płuczki ultradźwiękowej pozwoliło na otrzymanie emulsji, co poprawiło kontakt między reagentami i wpłynęło na szybkość tworzenia produktu. Stosując testowane katalizatory amidowe otrzymałam addukty Michaela z bardzo dobrą wydajnością już po czterech godzinach prowadzenia reakcji. Niestety równocześnie pogorszyła się selektywność tworzenia produktu. Porównanie przebiegu reakcji z dodatkiem kwasu octowego i benzoesowego pokazuje, że lepsze rezultaty otrzymuje się stosując kwas aromatyczny.

W kolejnych eksperymentach sprawdziłam również działanie katalizatorów o strukturze tioamidów zawierających fragment proliny. Opierając się na procedurze literaturowej,[104] w kilkuetapowej syntezie otrzymałam interesujące mnie katalizatory **118**-**120**, których działanie sprawdziłam następnie w reakcji Michaela w wodzie (Tabela 5).

http://rcin.org.pl



lp.	katalizator	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**111** (10 mol%)	95%	75:25	57%	59%
2	**112** (10 mol%)	94%	74:26	63%	67%
3	**113** (10 mol%)	96%	64:36	47%	54%
4	**118** (10 mol%)	25%	90:10	71%	62%
5	**119** (10 mol%)	45%	92:8	76%	40%
6	**120** (10 mol%)	40%	93:7	76%	31%

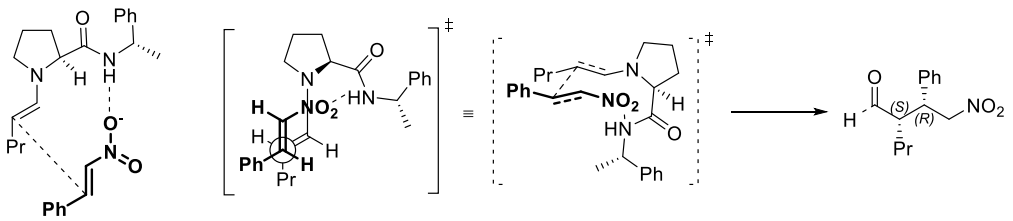
Tabela 5

Stosując katalizatory tioamidowe **118**-**120** otrzymywałam produkt z wyższą diastereo- i enancjoselektywnością w porównaniu do katalizatorów nie zawierających atomu siarki **111**-**113**. Wydajność otrzymywania odpowiednich adduktów była jednakże znacznie niższa, w przypadku siarkowych pochodnych katalizatorów. Centrum stereogeniczne w aminie nie miało wpływu na stereochemię otrzymywanego produktu. Decydujące znaczenie wydaje się mieć centrum stereogeniczne w aminokwasie.

Podsumowując tę część badań, najlepsze wyniki otrzymywałam stosując katalizatory o strukturze amidów zawierające pierścień pirolidynowy w swojej strukturze. Pokazałam, że reakcję można przeprowadzić w środowisku wodnym, otrzymując produkt z dobrą wydajnością i selektywnością.

Mogę przypuszczać, że atom azotu z pierścienia pirolidynowego katalizatora bierze udział w tworzeniu enaminy, przez co aktywuje związek karbonylowy. Położenie nitrostyrenu jest stabilizowane przez wiązanie wodorowe utworzone między atomem tlenu grupy nitrowej a atomem wodoru z katalizatora. Postulowany schemat stanu przejściowego (Schemat 104) oparty na modelu stereochemicznym przedstawionym na Schemacie 24, tłumaczy powstawanie w przewadze produktu *syn*, o konfiguracji 2*S*,3*R*.

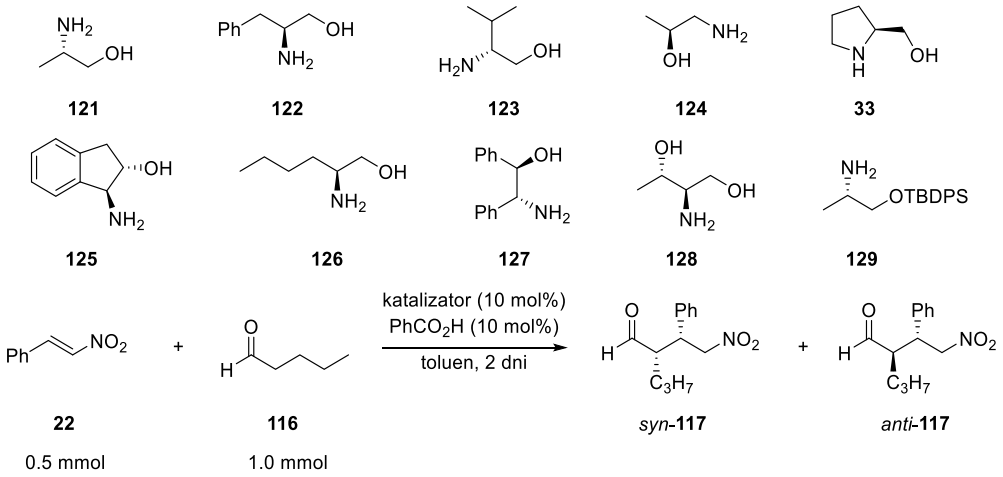
http://rcin.org.pl



Schemat 104

6.2 Reakcja Michaela pentanalu i nitrostyrenu katalizowana aminoalkoholami

W następnym kroku sprawdziłam aktywność katalityczną wybranych aminoalkoholi **33**, **121**-**129**. Związki te posiadają zarówno grupę aminową, która może katalizować reakcję poprzez aktywację donora karbonylowego, jak i grupę hydroksylową, która z kolei może tworzyć wiązania wodorowe, stabilizujące tworzący się stan przejściowy.



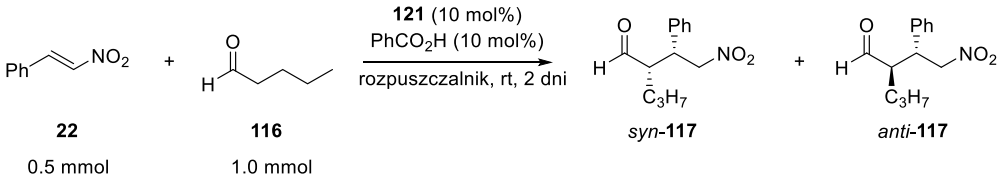
lp.	katalizator	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	**121** (10 mol%)	20%	87:13	77%	46%
2	**122** (10 mol%)	10%	85:15	45%	25%
3	**123** (10 mol%)	10%	83:17	33%	13%
4	**124** (10 mol%)	24%	76:24	39%	20%
5	**33** (10 mol%)	53%	65:35	52%	39%
6	**125** (10 mol%)	21%	72:29	33%	27%
7	**126** (10 mol%)	13%	69:31	34%	17%
8	**127** (10 mol%)	15%	77:23	4%	39%
9	**128** (10 mol%)	14%	74:26	77%	58%
10	**129** (10 mol%)	11%	67:33	5%	24%

Tabela 6

http://rcin.org.pl

Dla dwóch spośród testowanych katalizatorów otrzymałam produkt z wysoką enancjoselektywnością – katalizatory **121** i **128** pozwalały na otrzymanie głównego diastereoizomeru z nadmiarem enancjomerycznym 77% (Tabela 6). Niestety w obu przypadkach, jak również w pozostałych katalizatorach zawierających pierwszorzędową grupę aminową, wydajność reakcji była na niskim poziomie. Jedynie w przypadku katalizatora **33** otrzymałam produkt z większą wydajnością, co można tłumaczyć obecnością drugorzędowej grupy aminowej i łatwiejszym tworzeniem się enaminy w stanie przejściowym. Warto zauważyć, że stosując katalizator **129** posiadający zabezpieczoną grupę hydroksylową otrzymałam produkt z dużo niższym nadmiarem enancjomerycznym w porównaniu z reakcją aktywowaną związkiem **121** z wolną grupą OH. Eksperyment ten potwierdził konieczność obecności grupy hydroksylowej do stabilizacji substratów w stanie przejściowym.

W następnych eksperymentach zbadałam, jak na przebieg reakcji katalizowanej aminoalkoholem wpływa zastosowany rozpuszczalnik, temperatura, czas reakcji i dodatek kwasu. Jako katalizatora używałam związku **121** (10 mol%), reakcje prowadziłam w różnych rozpuszczalnikach (Tabela 7).



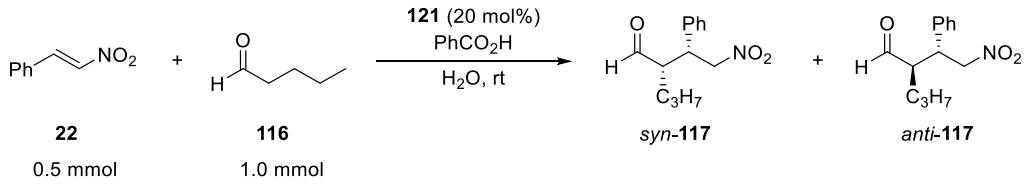
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	Toluen	20%	87:13	77%	46%
2	H_2O	28%	83:17	71%	13%
3	CH_2Cl_2	25%	77:23	69%	34%
4	CCl_4	12%	81:19	75%	26%
5	$CHCl_3$	12%	82:18	71%	22%
6	*i*-PrOH	26%	68:32	41%	10%
7	*i*-PrOH/H_2O (1:1)	32%	82:18	41%	8%
8	THF	22%	72:28	50%	29%
9	-	18%	82:18	71%	11%
10	$NaCl_{(aq)}$	8%	80:20	68%	8%

Tabela 7

http://rcin.org.pl

Stosując rozpuszczalniki niepolarne, takie jak toluen czy CCl_4, otrzymywałam produkt z najlepszą enancjoselektywnością, ale z niską wydajnością. W rozpuszczalnikach polarnych efektywność procesu była wyższa, ale otrzymywałam produkty z niższym nadmiarem enancjomerycznym. Reakcja może być prowadzona w środowisku wodnym, problemem jednakże jest niska wydajność reakcji, na uwagę zasługuje za to wysoki nadmiar enancjomeryczny, dla głównej pary diasteroizomerów. Porównywalne wyniki otrzymywałam dla reakcji biegnącej bez rozpuszczalnika, co może oznaczać, że woda nie uczestniczy w stanie przejściowym, a jedynie ułatwia interakcje pomiędzy reagentami i katalizatorem.

W następnych badaniach sprawdziłam, czy na przebieg reakcji wpływa dodatek kwasu oraz jego ilość. Reakcje prowadziłam stosując 20 mol% katalizatora, mając nadzieję na poprawę wydajności reakcji. Otrzymane wyniki zebrałam w poniższej tabeli (Tabela 8).



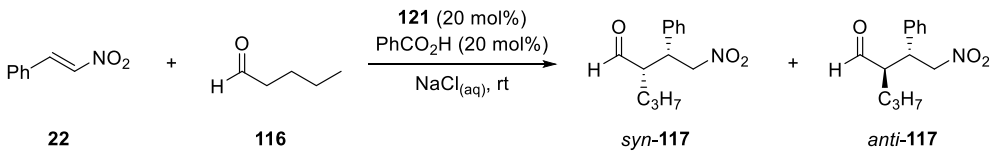
lp.	$PhCO_2H$	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	-	20%	76:24	43%	6%
2	10 mol%	30%	82:18	77%	12%
3	20 mol%	15%	83:17	78%	15%
4	40 mol%	5%	82:18	81%	10%

Tabela 8

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów stwierdziłam, że dodatek kwasu poprawia selektywność badanej reakcji. Kwas protonuje aminę, tworząc sól, katalizator w takiej postaci łatwiej może przenikać do fazy wodnej lub działać na granicy faz. Optymalną ilością jest stosowanie 10-20 mol% dodatku kwasu benzoesowego. Zbyt duży dodatek kwasu hamował reakcję, natomiast jego brak drastycznie obniżał diastereo- i enancjoselektywność tworzenia produktu.

Sprawdziłam również, jak na wynik reakcji wpływa stosunek użytych reagentów. Zastosowanie nadmiaru aldehydu w stosunku do nitrostyrenu pozwala ograniczyć wpływ autokondensacji aldehydu.

http://rcin.org.pl



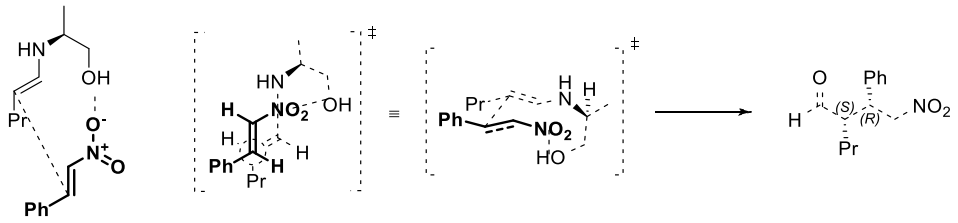
lp.	nitrostyren/aldehyd	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	2:1	10%	82:18	76%	8%
2	1:1	10%	80:20	75%	rac.
3	1:2	17%	80:20	74%	6%
4	1:5	14%	80:20	75%	rac.
5	1:10	30%	80:20	70%	6%

Tabela 9

Na podstawie otrzymanych wyników (Tabela 9) można stwierdzić, że użycie większego nadmiaru aldehydu poprawia wydajność reakcji, jednocześnie mając niewielki wpływ na jej selektywność.

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów nie udało mi się znacząco poprawić wydajności otrzymywania adduktu Michaela. Wybrany aminoalkohol pozwala otrzymywać produkty z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi, ale z niewielką wydajnością. Pokazałam, że reakcja może przebiegać w środowisku wodnym, jednak wydaje się, że udział rozpuszczalnika w tym procesie nie ma większego znaczenia dla stereoselektywnego tworzenia się produktu.

Na poniższym schemacie (Schemat 105) przedstawiam postulowany model stanu przejściowego. Aminoalkohol aktywuje związek karbonylowy poprzez przekształcenie go w enaminę. W przypadku aminy pierwszorzędowej jest to proces wolny, co może tłumaczyć niską wydajność reakcji. Jednocześnie grupa hydroksylowa stabilizuje położenie związku nitrowego. Głównym produktem jest związek o konfiguracji *syn* pokazany poniżej.



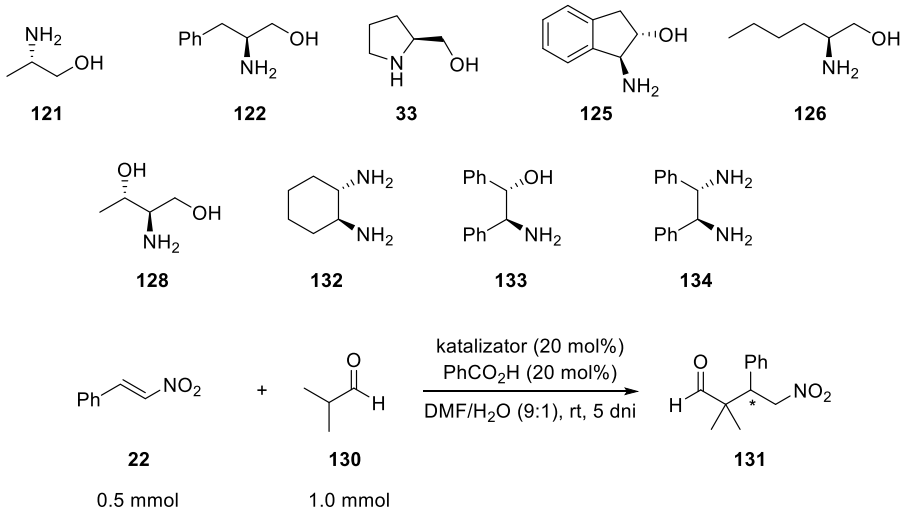
Schemat 105

6.3 Reakcja aldehydu izomasłowego z nitrostyrenem katalizowana diaminą

W kolejnych eksperymentach zmieniłam używany liniowy aldehyd na związek rozgałęziony – aldeyd izomasłowy (**130**), który w reakcji z β-nitrostyrenem (**22**) prowadził

http://rcin.org.pl

do adduktu **131**. Badania rozpoczęłam od wypróbowania testowanych wcześniej katalizatorów o strukturze aminoalkoholi. Wybierając jako rozpuszczalnik mieszaninę DMF/woda, kierowałam się tym, aby mieszanina reakcyjna była układem homogenicznym, ale również zależało mi na sprawdzeniu możliwości przebiegu reakcji w środowisku wodnym. W pierwszych testach zastosowałam 20 mol% katalizatora a jako dodatek użyłam kwasu benzoesowego. Otrzymane wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 10).



lp.	katalizator	wydajność	*ee*
1	**121** (20 mol%)	20%	22% (*R*)
2	**122** (20 mol%)	36%	11% (*S*)
3	**33** (20 mol%)	45%	48% (*R*)
4	**125** (20 mol%)	62%	16% (*S*)
5	**126** (20 mol%)	57%	20% (*S*)
6	**128** (20 mol%)	8%	8% (*S*)
7	**132** (20 mol%)	22%	30% (*R*)
8	**133** (20 mol%)	28%	93% (*S*)
9[a]	**134** (20 mol%)	42%	91% (*S*)

[a] zastosowałam 40 mol% $PhCO_2H$

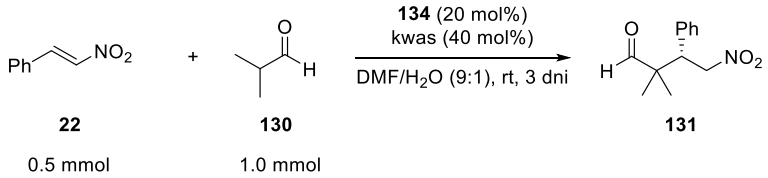
Tabela 10

Na uwagę zasługują szczególnie dwa wyniki – reakcje katalizowane związkami **133** i **134** prowadziły do otrzymania produktu z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Wydajność reakcji była umiarkowana, mimo prowadzenia reakcji przez pięć dni. Katalizator **33** posiadający pierścień pirolidynowy, pozwalał otrzymywać produkt z umiarkowanymi wydajnością

http://rcin.org.pl

oraz selektywnością. Pozostałe aminoalkohole prowadziły do produktów z niską enancjoselektywnością. Do dalszej optymalizacji warunków reakcji wybrałam katalizator **134**, ponieważ pozwalał on otrzymywać oczekiwany addukt z wyższą wydajnością.

W następnych reakcjach sprawdziłam jak na wydajność oraz selektywność reakcji wpływa dodatek kwasu. Reakcje prowadziłam stosując katalizator **134** oraz wybrane organiczne oraz nieorganiczne kwasy. Wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 11).



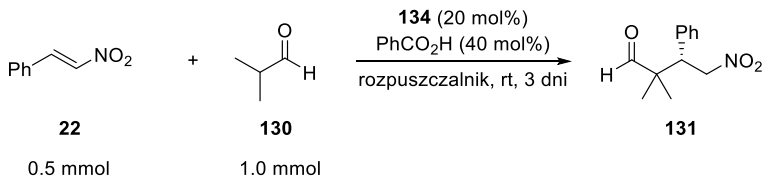
lp.	dodatek	wydajność	*ee*
1	-	14%	84%
2	HCl	20%	93%
3	CF_3CO_2H	ślady	-
4	Kwas salicylowy	22%	98%
5	HCO_2H	21%	92%
6	$PhCO_2H$	42%	91%
7	AcOH	35%	90%
8	$C_2H_5CO_2H$	32%	90%
9	3-nitrofenol	22%	76%
10	PhOH	16%	79%

Tabela 11

Dodatek kwasu w większości przypadków powodował zwiększenie enancjoselektywności otrzymywania adduktu Michaela oraz pozytywnie wpływał na wydajność reakcji. Mogę przypuszczać, że kwas przyspiesza formowanie enaminy, co prowadzi do otrzymywania produktu z większą wydajnością. Prawdopodobnie jest zaangażowany również w stanie przejściowym, czego dowodem jest otrzymywanie produktu z wyższym nadmiarem enancjomerycznym. Najlepsze wyniki otrzymywałam używając kwasu octowego oraz benzoesowego. Do dalszej optymalizacji warunków reakcji wybrałam kwas aromatyczny.

Rozpuszczalnik użyty do reakcji wpływa na wydajność reakcji a nierzadko również na selektywność otrzymywania jednego ze stereoizomerów. W kolejnym kroku sprawdziłam przebieg reakcji w kilku rozpuszczalnikach, wybierając zarówno protyczne, jak i aprotyczne rozpuszczalniki o różnej polarności.

http://rcin.org.pl



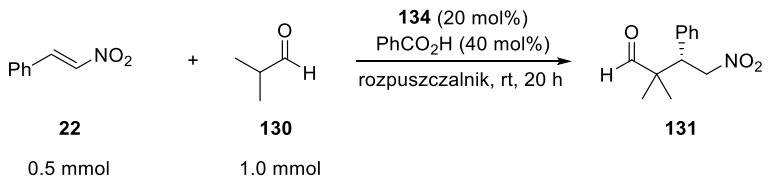
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	DMF	26%	82%
2	Toluen	12%	90%
3	CH_2Cl_2	27%	94%
4	THF	30%	97%
5	MeOH	55%	75%
6	CH_3Cl	20%	95%
7	DMSO	18%	66%
8	H_2O	36%	84%
9	EtOH	54%	76%
10	Et_2O	28%	94%
11	-	28%	72%

Tabela 12

Prowadząc reakcje w rozpuszczalnikach niepolarnych otrzymywałam produkt z bardzo wysoką enancjoselektywnością, ale wydajność procesu była niska. Polarne, protyczne rozpuszczalniki takie jak metanol czy etanol prowadziły do adduktów z najlepszą wydajnością, chociaż selektywność procesu była mniejsza. Na uwagę zasługuje wynik reakcji przebiegającej w wodzie, produkt powstawał ze średnią wydajnością, ale dobrą enancjoselektywnością. Prowadząc reakcje w warunkach bez rozpuszczalnika otrzymywałam produkt z niską wydajnością i selektywnością, co było spowodowane prawdopodobnie utrudnionym kontaktem między reagentami (Tabela 12). Za najlepsze rozpuszczalniki dla optymalizowanej reakcji uznałam wodę oraz alkohole. Przypuszczam, że wiązania wodorowe, jakie mogą tworzyć cząsteczki tych rozpuszczalników brały również udział w stabilizacji reagentów w stanie przejściowym i miały wpływ na lepsze wyniki.

W kolejnym kroku, sprawdziłam przebieg reakcji w mieszaninie rozpuszczalnika organicznego i wody. Taki układ zapewnia homogeniczność warunków reakcji i poprawia kontakt między reagentami, a jednocześnie dodatek wody może pomagać w poprawie selektywności otrzymywania produktów poprzez uczestniczenie w tworzeniu wiązań wodorowych w stanie przejściowym. Stosowałam kilka wybranych układów, w których woda miała różny udział objętościowy. Wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 13).

http://rcin.org.pl



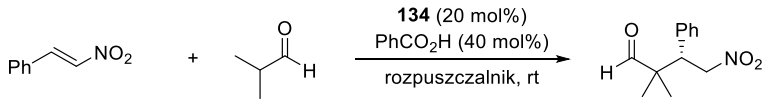
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	MeOH/H_2O (9:1)	42%	92%
2	MeOH/H_2O (1:1)	46%	91%
3	EtOH/H_2O (9:1)	51%	90%
4	EtOH/H_2O (1:1)	58%	91%
5	THF/H_2O (9:1)	35%	98%
6	THF/H_2O (1:1)	47%	98%

Tabela 13

Stosując zarówno 10%, jak i 50% objętościowych wody otrzymywałam produkt z równie dobrymi wydajnościami i selektywnościami. We wszystkich przypadkach dodatek wody pozwalał otrzymać produkt z wyższym nadmiarem enancjomerycznym w porównaniu do rozpuszczalnika organicznego. Stosując mieszaninę wody i etanolu otrzymywałam produkt z najwyższą wydajnością i bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym, co czyni te warunki szczególnie atrakcyjnymi. Na uwagę zasługuje także wynik reakcji przebiegającej w mieszaninie THF/woda, gdy enancjomer *S* adduktu tworzył się z największą selektywnością, jednak wydajność reakcji była umiarkowana.

Następnie sprawdziłam, jak na wydajność reakcji oraz na selektywność otrzymywania produktu wpływa czas prowadzenia reakcji. Testowałam przebieg procesu w różnych mieszaninach rozpuszczalników, prowadząc reakcję przez dwa oraz trzy dni.

http://rcin.org.pl



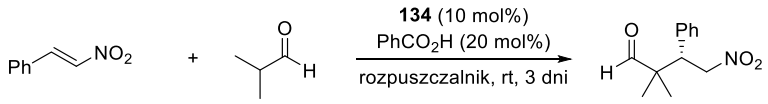
lp.	rozpuszczalnik	czas	wydajność	*ee*
1	MeOH/H_2O (9:1)	2 dni	50%	87%
2	MeOH/H_2O (9:1)	3 dni	58%	88%
3	MeOH/H_2O (1:1)	2 dni	54%	90%
4	MeOH/H_2O (1:1)	3 dni	59%	89%
5	EtOH/H_2O (9:1)	2 dni	56%	90%
6	EtOH/H_2O (9:1)	3 dni	67%	91%
7	EtOH/H_2O (1:1)	2 dni	60%	89%
8	EtOH/H_2O (1:1)	3 dni	65%	90%
9	THF/H_2O (9:1)	2 dni	40%	98%
10	THF/H_2O (9:1)	3 dni	50%	97%
11	THF/H_2O (1:1)	2 dni	52%	97%
12	THF/H_2O (1:1)	3 dni	52%	96%
13	DMF/H_2O (9:1)	3 dni	42%	91%
14	DMF/H_2O (1:1)	3 dni	48%	93%
15	CH_2Cl_2/H_2O (9:1)	3 dni	24%	95%

Tabela 14

We wszystkich przypadkach (Tabela 14) wydłużenie czasu reakcji poprawiło wydajność otrzymywania adduktu bez znaczącej utraty selektywności. Na podstawie tych wyników mogę stwierdzić, że dla badanego procesu optymalny czas reakcji to 2-3 dni.

Stosując testowane wcześniej mieszaniny rozpuszczalników organicznych i wody sprawdziłam przebieg reakcji przy zmniejszonej ilości katalizatora. Reakcje prowadziłam przez trzy dni, wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 15).

http://rcin.org.pl



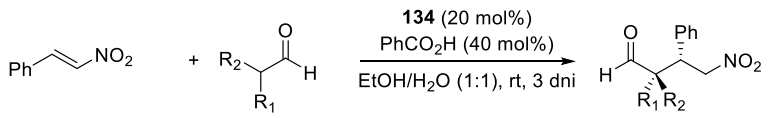
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	MeOH/H_2O (9:1)	35%	82%
2	MeOH/H_2O (1:1)	40%	86%
3	EtOH/H_2O (9:1)	45%	85%
4	EtOH/H_2O (1:1)	54%	86%
5	THF/H_2O (9:1)	33%	96%
6	THF/H_2O (1:1)	38%	96%

Tabela 15

We wszystkich przypadkach zauważyłam znaczące obniżenie wydajności tworzenia adduktu Michaela, produkt otrzymywałam także z mniejszym nadmiarem enancjomerycznym, ale zazwyczaj była to różnica niewielka.

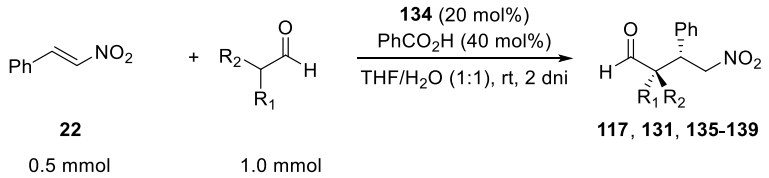
Po zoptymalizowaniu warunków reakcji wybrałam kilka liniowych i rozgałęzionych aldehydów a następnie przeprowadziłam reakcję Michaela z nitrostyrenem katalizowaną diaminą **134**. Produkty otrzymywałam stosując jako środowisko reakcji mieszaniny etanol/woda (Tabela 16) oraz THF/woda (Tabela 17).

http://rcin.org.pl



lp.	R_1	R_2	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	-Me	-Me	65% (**131**)	-	90%	-
2	-Ph	-H	70% (**135**)	63:37	50%	44%
3	-Ph	-Me	75% (**136**)	86:14	55%	61%
4	$-C_8H_{17}$	-H	65% (**137**)	65:35	29%	43%
5	-Et	-Et	50% (**138**)	-	94%	-
6	-Pr	-Me	63% (**139**)	68:32	96%	85%
7	-Pr	-H	64% (**117**)	57:43	15%	17%

Tabela 16



lp.	R_1	R_2	wydajność	*dr* (*syn*/*anti*)	*ee* (*syn*)	*ee* (*anti*)
1	-Me	-Me	52% (**131**)	-	96%	-
2	-Ph	-H	50% (**135**)	60:40	47%	40%
3	-Ph	-Me	60% (**136**)	94:6	72%	26%
4	$-C_8H_{17}$	-H	53% (**137**)	67:33	45%	47%
5	-Et	-Et	35% (**138**)	-	97%	-
6	-Pr	-Me	54% (**139**)	64:36	98%	94%
7	-Pr	-H	48% (**117**)	66:34	48%	54%

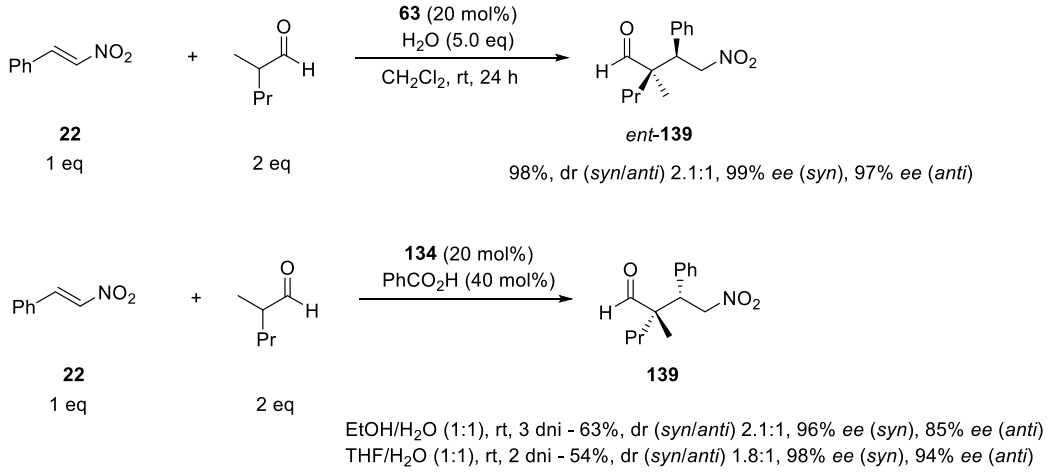
Tabela 17

W przypadku aldehydów rozgałęzionych otrzymywałam produkty z wyższą selektywnością w porównaniu z aldehydami liniowymi. W reakcjach prowadzonych w mieszaninie THF/woda zazwyczaj otrzymywałam produkty z niższą wydajnością, ale z wyższym nadmiarem enancjomerycznym w porównaniu do mieszaniny etanol/woda.

Uzyskane wyniki mogę porównać z rezultatami opisanymi przez badaczy z grupy Jacobsena,[74] którzy podkreślali użyteczność zaproponowanego katalizatora o strukturze

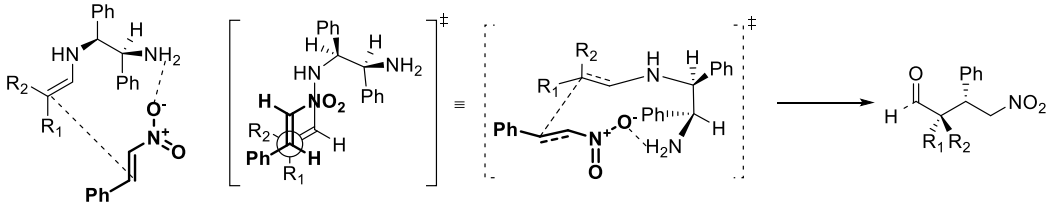
http://rcin.org.pl

tiomocznika z pierwszorzędową grupą aminową, jako efektywnego promotora reakcji α,α-dipodstawionych aldehydów i nitroolefin (Schemat 73). Autorzy zwrócili uwagę na konieczność obecności wody w mieszaninie reakcyjnej, która przyspieszała hydrolizę iminy tworzonej w cyklu katalitycznym, co pozwalało otrzymywać produkt z dobrą wydajnością. Przedstawiony przeze mnie katalizator działa równie selektywnie co związek pokazany przez omawianą grupę badawczą (Schemat 106), efektywność działania diaminy **134** jest nieco niższa, potrzeba dłuższego czasu reakcji dla uzyskania adduktu Michaela, ale w porównaniu do katalizatora **63** związek ten nie wymaga kilkuetapowej syntezy.



Schemat 106

Otrzymane rezultaty potwierdzają użyteczność C_2-symetrycznej, chiralnej diaminy **134** jako efektywnego katalizatora asymetrycznej reakcji Michaela. Dodatek wody poprawił zarówno wydajność, jak i selektywność tworzenia odpowiednich adduktów Michaela. Na podstawie eksperymentów oraz literatury mogę przypuszczać, że jedna z grup aminowych aktywuje substrat karbonylowy, natomiast druga bierze udział w stabilizacji reagentów w stanie przejściowym poprzez tworzenie wiązań wodorowych (Schemat 107). Większy podstawnik (R_1) w związku karbonylowym znajduje się w położeniu *pseudo*-ekwatorialnym, podczas, gdy mniejszy (R_2) zajmuje pozycję *pseudo*-aksjalną. W konsekwencji prowadzi to do tworzenia się w przewadze adduktu o konfiguracji *syn*.



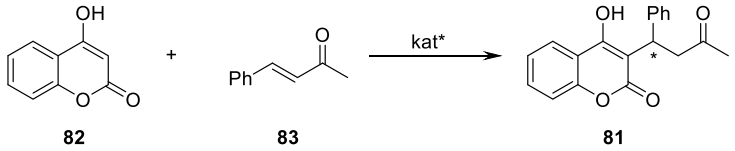
Schemat 107

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

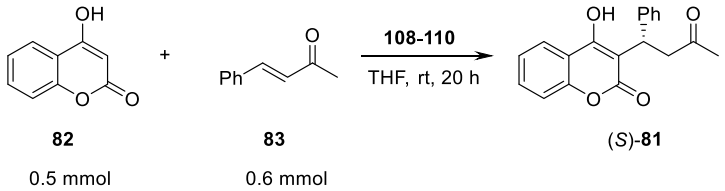
7. Synteza warfaryny i jej pochodnych

Asymetryczna addycja Michaela pomiędzy 4-hydroksykumaryną (**82**) i benzylidenoacetonem (**83**) katalizowana chiralną aminą pozwala otrzymywać wzbogaconą enancjomerycznie warfarynę (**81**). Reakcja ta była szeroko opisywana i badana przez różne grupy naukowe, co omówiłam w części literaturowej niniejszej dysertacji. Dla syntezy związków biologicznie aktywnych szczególnie istotne jest unikanie metali ciężkich, które mogą pozostać w śladowych ilościach w produkcie. Zgodnie z zasadami „zielonej chemii" równie istotne jest ograniczanie ilości rozpuszczalników organicznych tak w procesie syntezy, jak i oczyszczania produktu. Mając na uwadze te względy oraz posiłkując się wynikami innych grup badawczych próbowałam znaleźć odpowiednie warunki dla syntezy enancjomerycznie czystej warfaryny w środowisku wodnym.



Schemat 108

Poszukiwanie aktywnych katalizatorów wspomnianej reakcji rozpoczęłam od sprawdzenia C_2-symetrycznych, chiralnych związków o strukturze bis(amidów) **108**-**110**. Związki te były wcześniej badane w naszym zespole i okazały się efektywnymi katalizatorami i ligandami w reakcji aldolowej[105] oraz reakcji α-hydroksymetylowania ketonów.[106] W pierwszych testach jako rozpuszczalnik stosowałam tetrahydrofuran, reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Otrzymane wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 18).



lp.	katalizator	wydajność	*ee*
1	**108** (20 mol%)	83%	22%
2	**109** (20 mol%)	63%	18%
3	**110** (10 mol%)	40%	46%

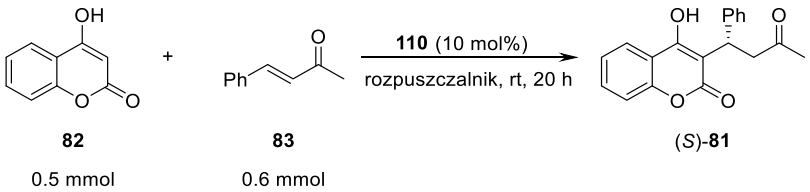
Tabela 18

Używając bis(prolinamidu) **108** otrzymałam produkt z najlepszą wydajnością, ale reakcja biegła z niskim nadmiarem enancjomerycznym. Gdy stosowałam katalizator **109** z wbudowanym

http://rcin.org.pl

fragmentem waliny, produkt tworzył się z gorszą wydajnością oraz niższą enancjoselektywnością. Przy użyciu katalizatora bis(serynowego) **110** otrzymałam produkt z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym, także wydajność była zadowalająca, szczególnie, że w tej reakcji użyłam jedynie 10 mol% katalizatora. Katalizator **110** wybrałam do dalszego procesu optymalizacji.

W następnym kroku sprawdziłam przebieg reakcji w różnych rozpuszczalnikach. Do badań wybrałam zarówno rozpuszczalniki protyczne, jak i aprotyczne. Otrzymane wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 19).



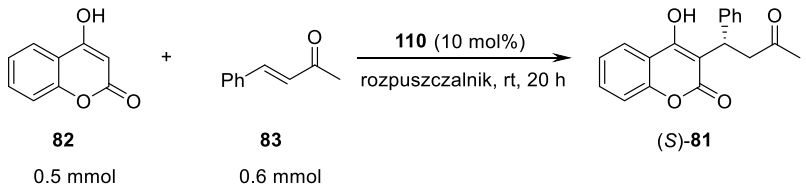
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	THF	40%	46%
2	$CHCl_3$	47%	35%
3	CH_2Cl_2	25%	40%
4	DMF	16%	28%
5	EtOH	42%	18%

Tabela 19

Przy użyciu dimetyloformamidu – polarnego aprotycznego rozpuszczalnika – otrzymałam produkt z niską wydajnością i małym nadmiarem enancjomerycznym. Zastosowanie aprotycznych rozpuszczalników o mniejszej polarności np. chlorku metylenu lub chloroformu pozwoliło poprawić wyniki zarówno pod względem wydajności, jak i enancjoselektywności. Najlepsze rezultaty otrzymałam przy zastosowaniu tetrahydrofuranu i ten rozpuszczalnik wybrałam do dalszych testów.

Jednym z celów organokatalizy jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalnikach przyjaznych środowisku. Założenie to najlepiej realizuje woda, jednak ze względu na jej właściwości i niską rozpuszczalność związków organicznych jej zastosowanie jest ograniczone. Jednak nawet niewielki dodatek wody jest pożądany, gdyż często wpływa na poprawę enancjoselektywności. Dlatego postanowiłam sprawdzić, jak testowana przeze mnie reakcja będzie przebiegała w mieszaninach rozpuszczalnika organicznego i wody.

http://rcin.org.pl

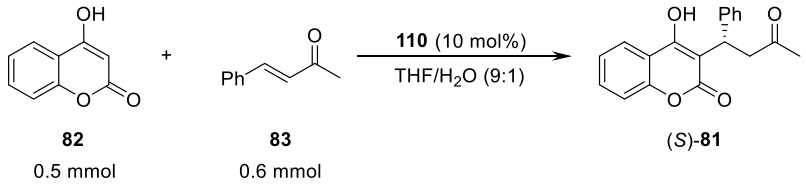


lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	THF	40%	46%
2	THF/H_2O (9:1)	45%	33%
3	THF/H_2O (1:1)	43%	27%

Tabela 20

Dodatek wody spowodował nieznaczne podwyższenie wydajności reakcji, ale równocześnie produkt otrzymywałam z mniejszym nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 20). Warto zauważyć, że nawet znaczne zwiększenie ilości wody nie wpłynęło znacząco na wyniki. Zwiększenie wydajności można tłumaczyć, tworzeniem się miceli, w których substraty mają lepszy kontakt, przez co reakcja zachodzi efektywniej.

Sprawdziłam również, jaki wpływ na wydajność i enancjoselektywność reakcji ma temperatura oraz czas prowadzenia reakcji. W poniższej tabeli przedstawiam otrzymane wyniki (Tabela 21).



lp.	temperatura	czas	wydajność	*ee*
1	rt	24 h	45%	33%
2	40 °C	24 h	96%	48%
3	40 °C	6 h	72%	45%
4	4 °C	96 h	69%	36%
5	4 °C	24 h	36%	30%

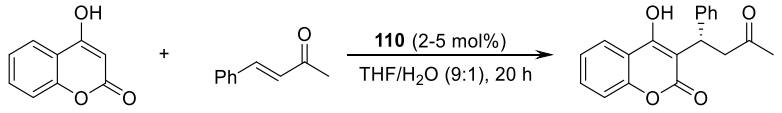
Tabela 21

Podwyższenie temperatury spowodowało znaczący wzrost wydajności reakcji, co pozwoliło również na skrócenie czasu prowadzenia reakcji. Warto zauważyć, że jednocześnie

http://rcin.org.pl

zwiększył się nadmiar enancjomeryczny. Obniżenie temperatury spowodowało zarówno zmniejszenie wydajności, jak i enancjoselektywności reakcji.

Zachęcona powyższymi rezultatami, postanowiłam sprawdzić, czy zmniejszenie ilości katalizatora pozwoli otrzymywać oczekiwany produkt z równie dobrą wydajnością. Ilość katalizatora obniżyłam kolejno do 5 mol% i 2 mol%.



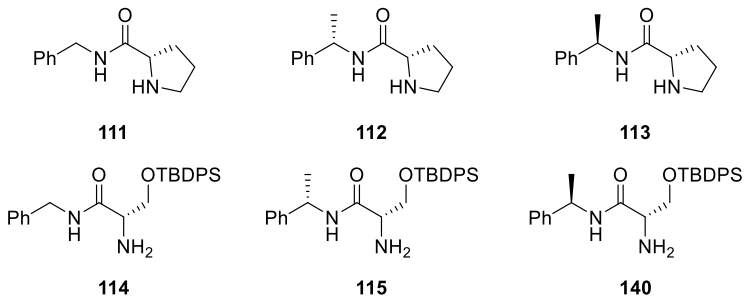
82 0.5 mmol | **83** 0.6 mmol | (*S*)-**81**

lp.	katalizator	temperatura	wydajność	*ee*
1	**110** (5 mol%)	rt	46%	38%
2	**110** (5 mol%)	40 °C	95%	48%
3	**110** (2 mol%)	rt	30%	38%
4	**110** (2 mol%)	40 °C	65%	42%

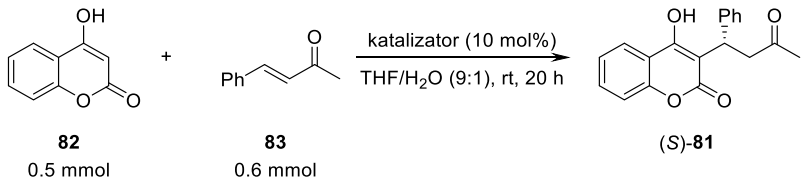
Tabela 22

Zmniejszenie ilości katalizatora do 5 mol% nie wpłynęło znacząco na wydajność ani na enancjoselektywność reakcji. Gdy użyłam 2 mol% katalizatora, produkt otrzymywałam z niższą wydajnością, ale porównywalną enancjoselektywnością (Tabela 22).

Postanowiłam również zbadać właściwości katalityczne amidów nieposiadających symetrii C_2. Sprawdziłam działanie otrzymanych wcześniej katalizatorów, w strukturze których znajdowały się fragmenty proliny oraz sililowanej seryny **111**-**115**, **140** (Tabela 23).



http://rcin.org.pl

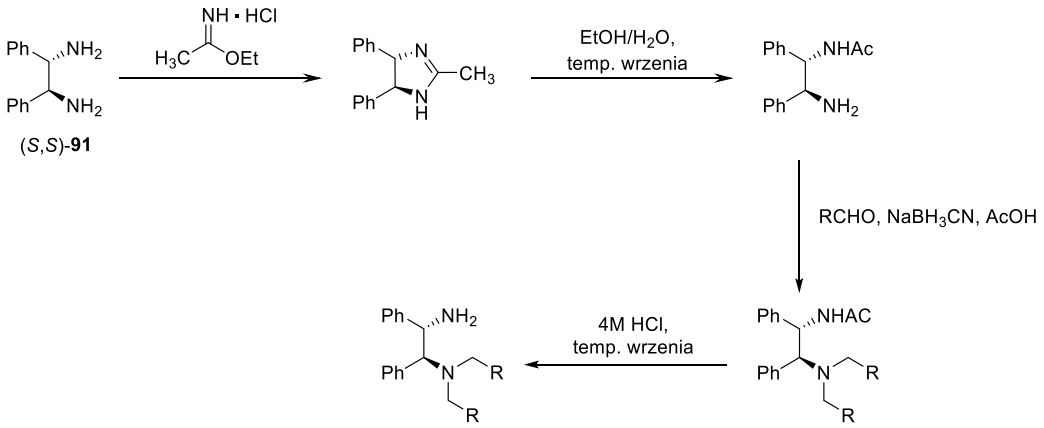


lp.	katalizator	wydajność	*ee*
1	**111** (10 mol%)	55%	10%
2	**112** (10 mol%)	32%	21%
3	**113** (10 mol%)	36%	24%
4	**114** (10 mol%)	73%	28%
5	**115** (10 mol%)	49%	25%
6	**140** (10 mol%)	54%	26%

Tabela 23

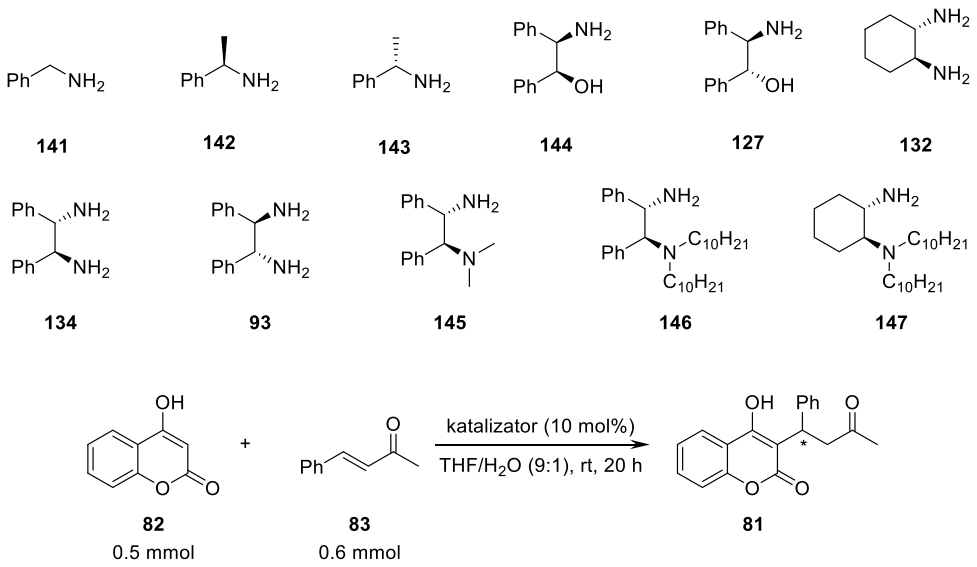
W obecności powyższych katalizatorów obserwowałam tworzenie się produktu z wydajnością porównywalną do wcześniejszych prób z katalizatorami o symetrii C_2, jednak uzyskiwane nadmiary enancjomeryczne były niższe. Porównując wyniki dla katalizatorów **112** i **113** oraz **115** i **140** mogę stwierdzić, że decydującym czynnikiem, wpływającym na enancjoselektywność reakcji jest centrum stereogeniczne w aminokwasie.

Kontynuując poszukiwania aktywnych katalizatorów zwróciłam uwagę na różne handlowo dostępne aminy pierwszorzędowe oraz aminoalkohole. Diaminy z wolną grupą aminową otrzymywałam zgodnie ze schematem (Schemat 109) według znanej procedury literaturowej.[107] Pierwsze reakcje przeprowadziłam w mieszaninie THF/H_2O, w temperaturze pokojowej, stosując 10 mol% katalizatora (Tabela 24).



Schemat 109

http://rcin.org.pl



lp.	katalizator	wydajność	*ee*
1	**141** (10 mol%)	55%	rac.
2	**142** (10 mol%)	30%	24% (*S*)
3	**143** (10 mol%)	34%	20% (*R*)
4	**144** (10 mol%)	22%	18% (*S*)
5	**127** (10 mol%)	22%	20% (*R*)
6	**132** (10 mol%)	56%	44% (*S*)
7	**134** (10 mol%)	98%	55% (*S*)
8	**93** (10 mol%)	91%	53% (*R*)
9	**145** (10 mol%)	40%	30% (*S*)
10	**146** (10 mol%)	31%	31% (*S*)
11	**147** (10 mol%)	44%	13% (*S*)

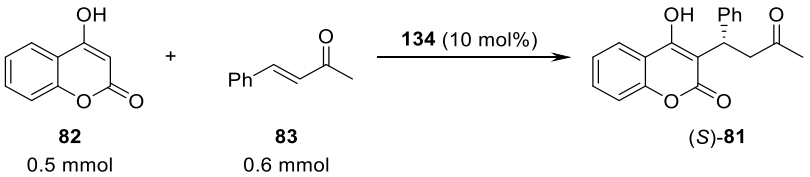
Tabela 24

Stosując fenylometyloaminę (**141**) oraz oba enancjomery 1-fenyloetyloaminy (**142** i **143**) otrzymywałam produkt z niską wydajnością i niewielkim nadmiarem enancjomerycznym. Aminoalkohole **144** i **127**, które mogłyby stabilizować reagenty w stanie przejściowym poprzez tworzenie wiązania wodorowego, również nie poprawiły otrzymywanych wyników. Dopiero użycie C_2-symetrycznej, chiralnej 1,2-difenyloetylenodiaminy (**93 i 134**) pozwoliło na otrzymanie warfaryny z wydajnością ponad 90% i dobrym nadmiarem enancjomerycznym. Diamina **134** prowadziła do produktu z przewagą enancjomeru *S*, który cechuje się większą aktywnością biologiczną, dlatego ten katalizator wybrałam do dalszych badań. Obie grupy aminowe odgrywają

http://rcin.org.pl

ważną rolę w katalizowaniu reakcji. Nieobecność lub zablokowanie jednej z nich powoduje, że otrzymuje się produkt ze znacznie mniejszą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym.

Stosując katalizator wybrany w wyniku wcześniejszych reakcjach testowych, sprawdziłam przebieg reakcji syntezy warfaryny w zależności od zastosowanej temperatury i czasu prowadzenia procesu. Reakcje prowadziłam używając diaminy **134** (10 mol%), a jako rozpuszczalnik stosowałam tetrahydrofuran oraz mieszaninę tetrahydrofuranu i wody (Tabela 25).



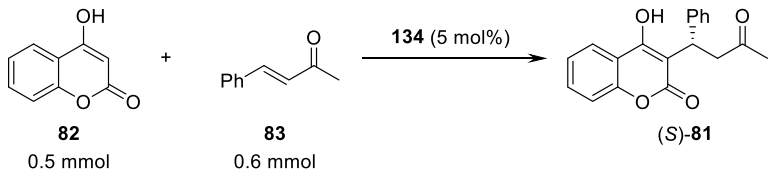
lp.	rozpuszczalnik	temperatura	czas	wydajność	*ee*
1	THF/H_2O (9:1)	rt	20 h	98%	55%
2	THF	rt	20 h	89%	62%
3	THF/H_2O (9:1)	40 °C	20 h	98%	62%
4	THF	40 °C	20 h	97%	45%
5	THF/H_2O (9:1)	60 °C	12 h	98%	55%
6	THF	60 °C	12 h	96%	33%
7	THF	rt	48 h	90%	58%
8	THF	rt	168 h	99%	48%

Tabela 25

Podwyższenie temperatury zarówno przy prowadzeniu reakcji w tetrahydrofuranie, jak i w mieszaninie THF/H_2O (9:1) powodowało zwiększenie wydajności oraz obniżenie nadmiaru enancjomerycznego. Warto zauważyć, że w temperaturze 60 °C już po 12 godzinach otrzymywałam produkt z bardzo wysoką wydajnością. W temperaturze pokojowej wydłużenie czasu prowadzenia reakcji spowodowało poprawę wydajności, ale jednoczenie produkt otrzymywałam z niższym nadmiarem enancjomerycznym. Na podstawie otrzymanych wyników mogę przypuszczać, że czynnik kinetyczny ma duże znaczenie w przypadku prowadzonej przeze mnie syntezy. Dłuższy czas reakcji oraz wyższa temperatura zwiększają znaczenie efektu termodynamicznego.

W kolejnym kroku sprawdziłam czy możliwe jest obniżenie ilości katalizatora użytego do reakcji. Przeprowadziłam kilka prób z użyciem 5 mol% katalizatora **134**, jednocześnie sprawdzając, jaki wpływ na wyniki będzie miała temperatura. Poniżej przedstawiam uzyskane rezultaty (Tabela 26).

http://rcin.org.pl

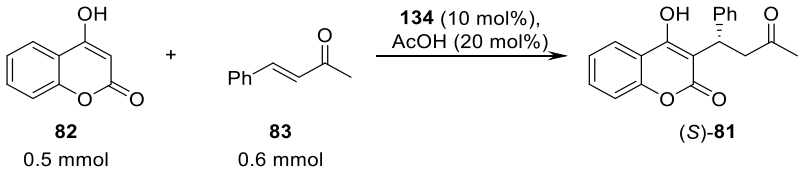


lp.	rozpuszczalnik	temperatura	czas	wydajność	*ee*
1	THF/H_2O (9:1)	4 °C	48 h	68%	75%
2	THF	4 °C	48 h	42%	71%
3	THF/H_2O (9:1)	rt	20 h	88%	60%
4	THF	rt	20 h	84%	58%
5	THF/H_2O (9:1)	40 °C	20 h	98%	61%
6	THF	40 °C	20 h	96%	42%

Tabela 26

Stosując 5 mol% katalizatora w temperaturze pokojowej otrzymałam warfarynę z niższą wydajnością, ale porównywalną enancjoselektywnością jak przy użyciu dwukrotnie większej ilości katalizatora. Podwyższenie temperatury poprawiło wydajność tworzenia produktu. Obniżenie temperatury do 4 °C pozwoliło na otrzymanie warfaryny z lepszym wynikiem stereochemicznym, ale ze słabą wydajnością, pomimo prowadzenia reakcji przez 48 godzin.

Następnie sprawdziłam, jaki wpływ na wynik reakcji będzie miał dodatek kwasu, który powoduje protonowanie katalizatora i tym samym ułatwia przenoszenie katalizatora między fazą organiczną i wodną. Poniżej przedstawiam wyniki tych reakcji (Tabela 27).



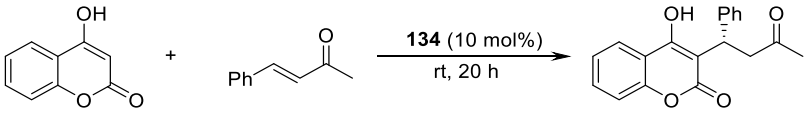
lp.	rozpuszczalnik	czas	wydajność	*ee*
1	THF	48 h	92%	86%
2	THF/H_2O (9:1)	20 h	85%	84%
3	H_2O	20 h	30%	70%

Tabela 27

W obu przypadkach w obecności 20 mol% kwasu otrzymywałam produkty z większą wydajnością, obserwowałam również wyraźną poprawę enancjoselektywności reakcji.

http://rcin.org.pl

W kolejnym kroku sprawdziłam, czy możliwe jest zwiększenie ilości wody i jak wpływa to na wydajność i nadmiar enancjomeryczny syntezowanego produktu (Tabela 28).



82 0.5 mmol | **83** 0.6 mmol | (*S*)-**81**

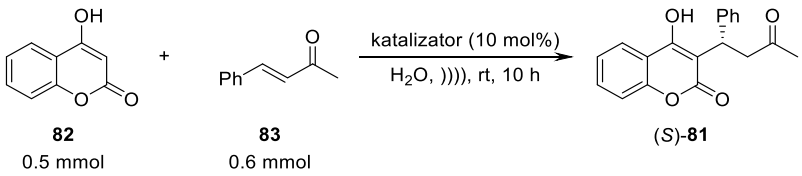
lp.	rozpuszczalnik	wydajność	*ee*
1	THF/H_2O (9:1)	96%	74%
2	THF/H_2O (1:1)	94%	62%
3	H_2O	8%	62%

Tabela 28

Zwiększenie ilości wody nieznacznie wpłynęło na obniżenie wydajności reakcji. Produkt otrzymałam z niższym nadmiarem enancjomerycznym, ale wpływ ten jest również niewielki.

Zachęcona powyższymi wynikami postanowiłam sprawdzić przebieg reakcji w samej wodzie, bez dodatku rozpuszczalnika organicznego. Jednym z celów organokatalizy jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalnikach przyjaznych środowisku. Założenie to najlepiej realizuje woda, jednak ze względu na jej właściwości i nierozpuszczalność związków organicznych jej zastosowanie jest ograniczone. Problem utrudnionego kontaktu substratów w tym środowisku spróbowałam rozwiązać poprzez zastosowanie łaźni ultradźwiękowej. W nowych warunkach sprawdziłam działanie testowanych wcześniej katalizatorów o strukturze bis(amidów) oraz amin pierwszorzędowych. Reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 10 godzin.

http://rcin.org.pl



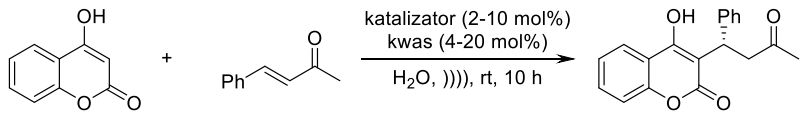
lp.	katalizator	wydajność	*ee*
1	**108** (10 mol%)	72%	rac.
2	**109** (10 mol%)	52%	25%
3	**110** (10 mol%)	50%	40%
4	**134** (10 mol%)	92%	60%
5	**93** (10 mol%)	90%	56% (*R*)
6	**132** (10 mol%)	70%	29%

Tabela 29

Najlepszym katalizatorem ponownie okazała się diamina **134** (Tabela 29). W reakcji prowadzonej w wodzie, w temperaturze pokojowej otrzymałam produkt z wydajnością 92% i nadmiarem enancjomerycznym 60%. Pozostałe sprawdzane przeze mnie katalizatory dawały znacznie słabsze wyniki.

W następnym kroku sprawdziłam, jak na przebieg reakcji w wodzie wpłynie dodatek kwasu. W reakcjach wypróbowałam kilka dostępnych kwasów a wyniki zebrałam w poniższej tabeli (Tabela 30).

http://rcin.org.pl



83 0.5 mmol | **82** 0.6 mmol | (*S*)-**81**

lp.	katalizator	dodatek	wydajność	*ee*
1	**134** (10 mol%)	AcOH (20 mol%)	98%	68%
2	**134** (10 mol%)	AcOH (10 mol%)	97%	58%
3	**134** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	98%	72%
4	**134** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	66%	75%[a]
5	**134** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (10 mol%)	90%	66%
6	**134** (5 mol%)	$PhCO_2H$ (10 mol%)	87%	68%
7	**134** (2 mol%)	$PhCO_2H$ (4 mol%)	78%	70%
8	**134** (10 mol%)	CF_3CO_2H (20 mol%)	68%	44%
9	**134** (10 mol%)	CSA (D) (20 mol%)	25%	7%
10	**134** (10 mol%)	HCl (20 mol%)	42%	39%
11	**134** (10 mol%)	TA (L) (20 mol%)	16%	24% (*R*)
12	**134** (10 mol%)	HCO_2H (20 mol%)	86%	50%
13	**134** (10 mol%)	$C_2H_5CO_2H$ (20 mol%)	98%	60%
14	**134** (10 mol%)	$(CH_2CO_2H)_2$ (20 mol%)	84%	65%
15	**134** (10 mol%)	$(CH_2CO_2H)_2$ (10 mol%)	75%	60%
16	**134** (10 mol%)	PhOH (20 mol%)	94%	58%
17	**93** (10 mol%)	TA (L) (20 mol%)	22%	37% (*R*)
18	**145** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	47%	27%
19	**145** (10 mol%)	AcOH (20 mol%)	86%	50%

[a] czas reakcji 2 godziny

Tabela 30

Dodatek kwasu octowego pozwalał na otrzymywanie oczekiwanego produktu z bardzo dobrą wydajnością i dobrym nadmiarem enancjomerycznym. Większość z pozostałych testowanych przeze mnie kwasów dawała gorsze wyniki. Porównywalne *ee* otrzymywałam przy zastosowaniu kwasu bursztynowego, ale wydajność reakcji była niższa. Produkt z najlepszym nadmiarem enancjomerycznym otrzymałam stosując dodatek kwasu benzoesowego i ten kwas wybrałam do dalszych reakcji testowych. Zmniejszenie ilości użytego katalizatora spowodowało,

http://rcin.org.pl

że produkt tworzył się mniej efektywnie, ale selektywność pozostawała na porównywalnym poziomie. Skrócenie czasu reakcji do 2 godzin spowodowało znaczące obniżenie wydajności tworzenia adduktu Michaela.

Kolejnym krokiem było sprawdzenie, czy w zaproponowanych przez mnie warunkach można przeprowadzić badaną reakcję w większej skali. Dziesięciokrotnie zwiększając ilość substratów otrzymałam warfarynę z dobrą wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym, co przedstawia poniższa tabela (Tabela 31).

lp.	katalizator	dodatek	wydajność	*ee*
1	**134** (10 mol%)	AcOH (20 mol%)	92%	64%
2	**134** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	88%	67%
3	**93** (10 mol%)	$PhCO_2H$ (20 mol%)	90%	68% (*R*)

Tabela 31

Przeprowadzenie krystalizacji otrzymanego przeze mnie produktu pozwoliło na zwiększenie nadmiaru enancjomerycznego, aż do otrzymania czystej optycznie (*S*)-warfaryny ((*S*)-**81**).

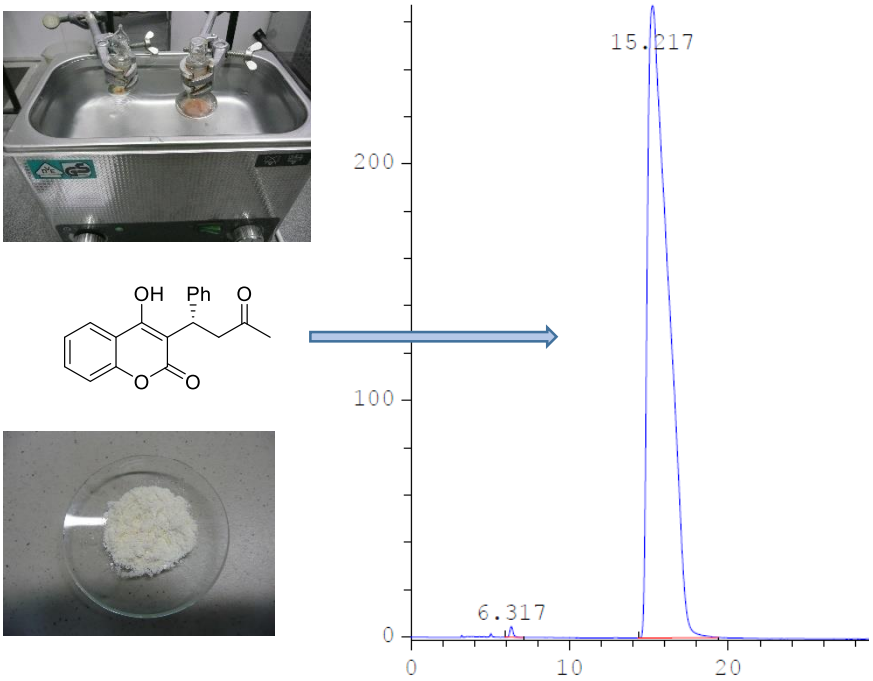
Po sprawdzeniu możliwości otrzymywania interesującego mnie produktu na większą skalę, postanowiłam spróbować wyeliminować etap chromatografii kolumnowej na rzecz krystalizacji. Najlepszym rozpuszczalnikiem do krystalizacji okazał się heksan, z którego, po jednokrotnej krystalizacji otrzymałam z dobrą wydajnością optycznie czystą (*S*)-warfarynę ((*S*)-**81**) (Tabela 32).

lp.	katalizator	dodatek	wydajność[a]	*ee*
1	**134** (10 mol%)	AcOH (20 mol%)	61%	>99%
2	**134** (2 mol%)	AcOH (4 mol%)	52%	>99%
3	**134** (2 mol%)	$PhCO_2H$ (4 mol%)	50%	>99%
4	**134** (5 mol%)	$PhCO_2H$ (10 mol%)	55%	>99%

[a] wydajność po jednokrotnej krystalizacji

Tabela 32

http://rcin.org.pl



Następnie sprawdziłam, czy możliwe jest odzyskiwanie katalizatora i ponowne użycie go do reakcji syntezy warfaryny. Amina w reakcji z kwasem benzoesowym tworzy sól, która zostaje w fazie wodnej, podczas gdy nierozpuszczalne w wodzie reagenty organiczne tworzą osad. Po zakończeniu reakcji oddzielałam fazę wodną a następnie dodawałam do niej kolejną porcję substratów. Otrzymane wyniki przedstawia poniższa tabela (Tabela 33).

lp.	wydajność[a]	*ee*[b]	*ee*[c]
1	98%	74%	>99%
2	95%	73%	>99%
3	95%	74%	>99%
4	30%	70%	>99%
5	b.d.	-	-

[a] wydajność po oczyszczaniu za pomocą chromatografii kolumnowej,

[b] nadmiar enancjomeryczny określony za pomocą HPLC z chiralnymi fazami stałymi,

[c] nadmiar enancjomeryczny określony za pomocą HPLC z chiralnymi fazami stałymi po jednokrotnej krystalizacji z heksanu.

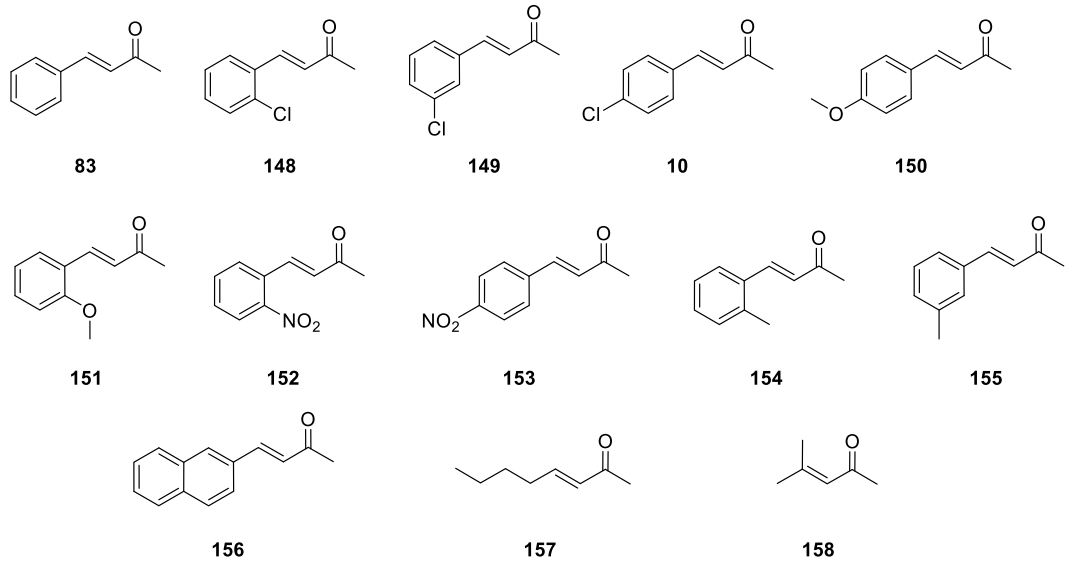
Tabela 33

Trzy cykle reakcyjne biegły z bardzo dobrą wydajnością oraz stereoselektywnością. W czwartej reakcji zaobserwowałam znaczący spadek wydajności, ale nadmiar enancjomeryczny pozostał na tym samym poziomie. W kolejnej próbie nie obserwowałam tworzenia się produktu.

http://rcin.org.pl

Przeprowadzone doświadczenie pokazało, że używany przeze mnie katalizator może być odzyskany po reakcji i ponownie użyty w kolejnych procesach.

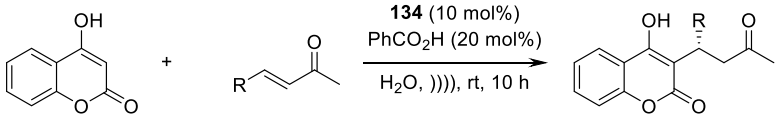
Następnie sprawdziłam, czy zaproponowaną przeze mnie metodologię można zastosować do szerszego zakres substratów. W tym celu wykorzystałam szereg α,β-nienasyconych ketonów metylowych, których struktury przedstawiam na poniższym rysunku (Schemat 110). Związki **148-156**, oraz **158** otrzymałam w reakcji kondensacji aldolowej zgodnie ze znaną procedurą literaturową,[108] natomiast ketony **83** i **157** były produktami handlowymi.



Schemat 110

Reakcje przeprowadziłam w zoptymalizowanych wcześniej warunkach. Produkty oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej. Wyniki przedstawiam w poniższej tabeli (Tabela 34).

http://rcin.org.pl



82 0.5 mmol | **10**, **83**, **148-158** 0.6 mmol | **81**, **159-170**

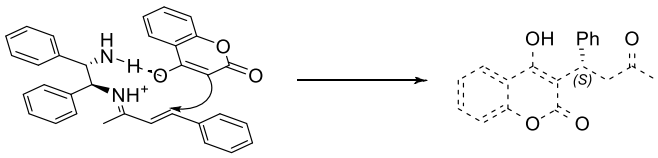
lp.	R	wydajność	ee
1	-Ph	98% (**81**)	72%
2	2-ClC_6H_4-	90% (**159**)	68%
3	3-ClC_6H_4-	93% (**160**)	67%
4	4-ClC_6H_4-	89% (**161**)	72%
5	2-$MeOC_6H_4$-	93% (**162**)	76%
6	4-$MeOC_6H_4$	94% (**163**)	71%
7	2-$NO_2C_6H_4$-	93% (**164**)	66%
8	4-$NO_2C_6H_4$-	93% (**165**)	60%
9	2-$CH_3C_6H_4$-	91% (**166**)	76%
10	3-$CH_3C_6H_4$-	92% (**167**)	73%
11	2-naftyl-	97% (**168**)	70%
12	-C_4H_9	81%(**169**)	74%
13	-*i*-Pr	73% (**170**)	72%

Tabela 34

Z powyższej tabeli wynika, że możliwe jest zastosowanie opracowanej przeze mnie metodologii do otrzymywania pochodnych warfaryny. Pochodne z podstawnikiem aromatycznym (**81**, **159**-**168**) otrzymałam z większą wydajnością, niż z podstawnikiem alifatycznym (**169**-**170**). Najlepszy nadmiar enancjomeryczny uzyskiwałam dla związków, które w pierścieniu aromatycznym zawierały grupy dostarczające elektrony takie jak grupa metoksylowa czy metylowa. Natomiast obecność grup wyciągających elektrony prowadziła do produktów z niższą enancjoselektywnością.

Formowanie w przewadze produktu o konfiguracji *S* można tłumaczyć w oparciu o poniższy schemat stanu przejściowego (Schemat 111). Zastosowany katalizator zarówno aktywuje α,β-nienasycony związek karbonylowy, przekształcając go w jon iminiowy, jak i stabilizuje ułożenie 4-hydroksykumaryny poprzez tworzenie wiązania wodorowego.

http://rcin.org.pl



Schemat 111

http://rcin.org.pl

8. Podsumowanie i wnioski

Za najważniejsze osiągnięcia uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej uważam:

- Przeprowadzenie reakcji Michaela aldehydów i nitroolefin w środowisku wodnym z wykorzystaniem amin pierwszorzędowych oraz aminoalkoholi jako katalizatorów reakcji.
- Pokazanie roli wody jako współrozpuszczalnika reakcji Michaela, który wpływa na wydajność oraz enancjoselektywność otrzymywanych adduktów.
- Wykorzystanie opracowanej metodologii do syntezy szeregu adduktów Michaela β-nitrostyrenu (**22**) i wybranych aldehydów.
- Zaproponowanie modelu stanu przejściowego dla reakcji Michaela β-nitrostyrenu (**22**) i aldehydu izomasłowego (**130**) katalizowanej diaminą **134**, wyjaśniającego stereochemię otrzymanego produktu.
- Opracowanie metodologii syntezy warfaryny w wodzie; zaproponowanie użycia płuczki ultradźwiękowej w celu umożliwienia emulgacji składników mieszaniny reakcyjnej.
- Zaproponowanie krystalizacji, jako alternatywnej metody oczyszczania produktu reakcji 4-hydroksykumaryny (**82**) i benzylidenoacetonu (**83**), prowadzącej do otrzymania optycznie czystej (*S*)-warfaryny ((*S*)-**81**), co umożliwiło eliminację etapu chromatografii kolumnowej z procedury syntezy.
- Zastosowanie opracowanej metodologii do syntezy pochodnych warfaryny, co pokazuje uniwersalność zaproponowanego podejścia.
- Zaproponowanie modelu stanu przejściowego dla reakcji 4-hydroksykumaryny (**82**) i benzylidenoacetonu (**83**) tłumaczącego tworzenie się w przewadze produktu o konfiguracji *S*.

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

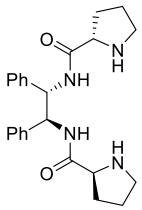
CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

9. Informacje ogólne

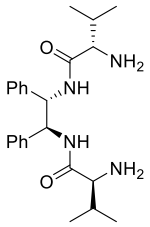
- Widma magnetycznego rezonansu jądrowego ^{1}H NMR i ^{13}C NMR rejestrowałam na aparatach Varian (200 MHz, 400 MHz i 600 MHz) i Bruker (500 MHz). Przesunięcia chemiczne sygnałów podałam w ppm w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca zewnętrznego, natomiast stałe sprzężenia podałam w Hz. Przy opisie multipletów stosowałam następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, m – multiplet oraz br – poszerzenie sygnału.
- Widma w podczerwieni zarejestrowałam na spektrometrze FTIR JASCO 6200 z pastylek z bromku potasu (KBr) lub jako film z rozpuszczalnika (film). Przy ich opisie uwzględniłam jedynie częstości charakterystyczne dla kluczowych grup funkcyjnych oraz częstości wyróżniające się szczególną intensywnością.
- Widma masowe wysokiej rozdzielczości (HRMS) zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometru Waters SYNAPT G2-S HDMS QqTOF z detektorem czasu przelotu (TOF), natomiast widma masowe niskiej rozdzielczości na aparacie AMD604 Intectra techniką jonizacji elektronowej (EI).
- Pomiaru skręcalności dokonywałam na polarymetrze Jasco P-2000, stosując kuwety o objętości 1 ml oraz 0.5 ml.
- Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowałam płytki chromatograficzne Kieselgel S60 F_{254} firmy Merck na podłożu aluminiowym. Wizualizację na płytkach TLC prowadziłam w świetle UV (254 nm) lub poprzez wywołanie przy użyciu roztworów wywołujących: wywoływacz molibdenowo-cerowy, roztwór ninhydryny w metanolu, roztwór manganianu (VII) potasu w nasyconym węglanie sodu.
- Preparatywną chromatografię wykonałam metodą „flash" na kolumnach wypełnionych żelem krzemionkowym Kieselgel S60 (230-400 mesh) firmy Merck.
- Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonałam przy użyciu chromatografu firmy Knauer z detektorem UV, na kolumnach chirlanych Daicel Chiralpack.
- Rozpuszczalniki i handlowe odczynniki oczyszczałam i osuszałam według standardowych metod opisanych w literaturze.[109]

http://rcin.org.pl

10. Syntezy katalizatorów



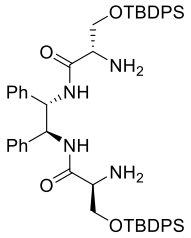
(2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(pirolidyno-2-karboksyamid) (**108**)[105b] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (2.0 mmol, 430 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (2.2 mmol, 223 mg, 307 µl) oraz chloromrówczan etylu (2.0 mmol, 217 mg, 191 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam zawiesinę (1*S*,2*S*)-(−)-1,2-difenyloetylenodiaminy (**134**) (1.0 mmol, 212 mg) w chlorku metylenu. Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w chlorku metylenu (10 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (1 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie metanol/octan etylu (1:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ metanol/octan etylu (1:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 80%) w postaci białego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = -6.1 (*c* = 1.05 w chlorku metylenu), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = -4.5 (*c* = 1.00 w chlorku metylenu)}[105b]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (2 H, d, *J* 5.0 Hz), 7.23-7.13 (6 H, m), 7.12-7.04 (4 H, m), 5.21 (2 H, dd, *J* 6.4, 2.4 Hz), 3.73 (2 H, dd, *J* 9.0, 5.4 Hz), 2.98 (2 H, dt, *J* 10.2, 6.4 Hz), 2.86 (2 H, dt, *J* 10.2, 6.4 Hz), 2.40 (2 H, brs), 2.14-2.03 (2 H, m), 1.85-1.73 (2 H, m), 1.71-1.56 (4 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.1, 138.7, 128.3, 127.4, 127.3, 60.6, 58.6, 47.1, 30.5, 25.9



(2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-metylobutanamid) (**109**)[105b] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-walinę (2.0 mmol, 455 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (2.2 mmol, 223 mg, 307 µl) oraz chloromrówczan etylu (2.0 mmol, 217 mg, 191 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam zawiesinę (1*S*,2*S*)-(−)-1,2-difenyloetylenodiaminy (**134**) (1.0 mmol, 212 mg) w chlorku metylenu. Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną

http://rcin.org.pl

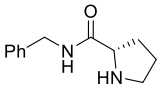
rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w chlorku metylenu (10 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (1 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie metanol/octan etylu (1:4). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ metanol/octan etylu (1:9) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 70%) w postaci białego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = +30.8 (*c* = 1.02 w metanolu), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = -25.9 (*c* = 0.99 w chlorku metylenu)}[105b]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.21 (2 H, d, *J* 3.3 Hz), 7.22-7.03 (10 H, m), 5.28 (2 H, dd, *J* 5.9, 2.5 Hz), 3.23 (2 H, d, *J* 4.0 Hz), 2.27-2.17 (2 H, m), 1.56 (4H, brs), 0.95 (6 H, d, *J* 6.9 Hz), 0.71 (6 H, d, *J* 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.6, 138.8, 128.4, 127.5, 127.4, 60.2, 58.8, 30.9, 19.6, 16.0.



(2*S*,2'*S*)-*N*,*N*'-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)propanamid) (**110**)[105c] Cbz-L-serynę (8.36 mmol, 2000 mg), imidazol (21.74 mmol, 1483 mg) oraz kilka kryształów DMAP rozpuściłam w DMF (5 ml) i całość ochłodziłam do 0 °C. Następnie powoli wkropliłam chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (9.2 mmol, 2529 mg, 2.4 ml). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam wodą. Warstwę wodną trzykrotnie ekstrahowałam MTBE. Połączone warstwy organiczne przemyłam wodą oraz solanką a następnie wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent układ heksan/octan etylu (85:15). Otrzymałam produkt (wydajność 73%) w postaci jasnożółtego oleju, który użyłam do następnego etapu reakcji. Reakcję z diaminą prowadziłam w atmosferze argonu. Otrzymaną w pierwszym etapie sililowaną Cbz-L-serynę (6.15 mmol, 2936 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (10 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (6.75 mmol, 683 mg, 940 µl) oraz chloromrówczan etylu (6.15 mmol, 667 mg, 586 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam zawiesinę (1*S*,2*S*)-(−)-1,2-difenyloetylenodiaminy (**134**) (3.0 mmol, 637 mg) w chlorku metylenu. Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą

http://rcin.org.pl

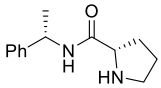
bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosowałam mieszaninę heksan/octan etylu (85:15). Oczyszczony produkt poddałam reakcji wodorowania. Zabezpieczony bis(serynamid) (2.5 mmol, 2.8 g) rozpuściłam w metanolu (50 ml). Do mieszaniny dodałam roztwór amoniaku w metanolu (1.25 mmol, 180 µl, 7M roztwór NH_3 w MeOH) oraz pallad na węglu aktywnym (215 mg, 10% Pd zwilżony wodą). Reakcję prowadziłam w atmosferze wodoru przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez celit i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej , jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (3:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 72% po dwóch etapach) w postaci białego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = +21.6 (*c* = 1.08 w metanolu), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = +21.3 (*c* = 0.91 w metanolu)}[105b]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.33 (2 H, dd, *J* 5.9, 2.2 Hz), 7.62-7.55 (8 H, m), 7.45-7.38 (4 H, m), 7.38-7.31 (8 H, m), 7.19-7.13 (6 H, m), 7.12-7.08 (4 H, m), 5.28 (2 H, dd, *J* 6.1, 2.5 Hz), 3.87-3.81 (4 H, m), 3.48-3.43 (2 H, m), 1.76 (4 H, brs), 0.98 (18 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.7, 138.6, 135.6, 135.5, 133.2, 132.9, 129.7, 129.7, 128.4, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 65.9, 58.8, 56.7, 26.7, 19.2



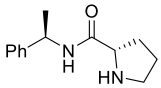
(*S*)-*N*-Benzylopirolidyno-2-karboksyamid (**111**)[110] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (1.0 mmol, 215 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam benzyloaminę (**141**) (1.0 mmol, 107 mg, 109 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w chlorku metylenu (5 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (0.5 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie metanol/octan etylu (1:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ metanol/octan etylu (1:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 80%) w postaci żółtego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = -42.5 (*c* = 1.20 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = -45.7 (*c* = 1.00 w chloroformie)}[111]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.96 (1 H, brs), 7.51-7.14 (5 H, m), 4.45 (2 H, d,

http://rcin.org.pl

J 6.0 Hz), 3.81 (1 H, dd, *J* 9.1, 5.3 Hz), 2.96 (2 H, dtd, *J* 12.6, 10.2, 6.6 Hz), 2.26-2.14 (1 H, m), 2.12 (1 H, s) 1.99 (1 H, td, *J* 12.6, 6.6 Hz), 1.82-1.64 (2 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.1, 138.7, 128.6, 127.6, 127.3, 60.6, 47.3, 42.9, 30.8, 26.2.



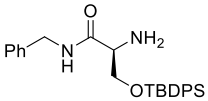
(*S*)-*N*-((*S*)-1-fenyloetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (**112**)[112] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (1.0 mmol, 215 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*S*)-1-fenyloetyloaminę (**143**) (1.0 mmol, 121 mg, 129 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w chlorku metylenu (5 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (0.5 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie metanol/octan etylu (1:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ metanol/octan etylu (1:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 78%) w postaci żółtego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = -68.1 (*c* = 1.10 w metanolu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = -71.1 (*c* = 1.10 w metanolu)}[112b]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.91 (1 H, brs), 7.43-7.16 (5 H, m), 5.12 (1 H, dq, *J* 13.9, 6.9 Hz), 3.73 (1 H, dd, *J* 9.1, 5.4 Hz), 2.98 (2 H, dtd, *J* 12.3, 10.2, 6.2 Hz), 2.22-2.10 (1 H, m), 2.02 (1 H, s), 2.01-1.92 (1 H, m), 1.82-1.67 (2 H, m), 1.49 (3 H, d, *J* 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.1, 143.5, 128.5, 127.1, 126.1, 60.5, 47.9, 47.2, 30.7, 26.2, 22.1.



(*S*)-*N*-((*R*)-1-fenyloetylo)pirolidyno-2-karboksyamid (**113**)[112a,113] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (1.0 mmol, 215 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*R*)-1-fenyloetyloaminę (**142**) (1.0 mmol, 121 mg, 127 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE

http://rcin.org.pl

i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w chlorku metylenu (5 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (0.5 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie metanol/octan etylu (1:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ metanol/octan etylu (1:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 74%) w postaci żółtego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = +20.5 (*c* = 1.16 w metanolu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = +21.5 (*c* = 1.00 w metanolu)}[112a]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.99 (1 H, brs), 7.40-7.19 (5 H, m), 5.16=4.98 (1 H, m), 3.79 (1 H, dd, *J* 9.1, 5.2 Hz), 2.95 (2 H, dtd, *J* 12.6, 10.2, 6.6 Hz), 2.58 (1 H, s), 2.21-2.04 (1 H, m), 1.90 (1 H, td, *J* 12.6, 6.6 Hz), 1.80-1.63 (2 H, m), 1.49 (3 H, d, *J* 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.9, 143.7, 128.6, 127.0, 125.9, 60.6, 48.0, 47.2, 30.7, 26.1, 22.2.

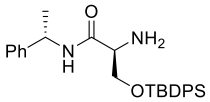


(*S*)-2-Amino-*N*-benzylo-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)propanamid (**114**)[105c]

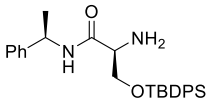
Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sililowaną Cbz-L-serynę (1.0 mmol, 477 mg), otrzymaną według procedury opisanej dla związku **110**, rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam benzyloaminę (**141**) (1.0 mmol, 107 mg, 109 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosowałam mieszaninę heksan/octan etylu (85:15). Oczyszczony produkt poddałam reakcji wodorowania. Zabezpieczony serynamid (0.8 mmol, 340 mg) rozpuściłam w metanolu (5 ml). Do mieszaniny dodałam roztwór amoniaku w metanolu (0.2 mmol, 30 µl, 7M roztwór NH_3 w MeOH) oraz pallad na węglu aktywnym (35 mg, 10% Pd zwilżony wodą). Reakcję prowadziłam w atmosferze wodoru przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez celit i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (3:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 75% po dwóch etapach) w postaci białego

http://rcin.org.pl

ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = -7.3 (*c* = 0.80 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = -10.0 (*c* = 1.00 w chloroformie)}[105c]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76-7.69 (1 H, m), 7.66-7.60 (4 H, m), 7.48-7.33 (6 H, m), 7.32-7.19 (4 H, m), 4.45 (2 H, qd, *J* 14.8, 5.6 Hz), 3.99 (1 H, dd, *J* 10.0, 5.6 Hz), 3.87 (1 H, dd, *J* 10.0, 4.4 Hz), 3.52 (1 H, dd, *J* 5.3, 4.4 Hz), 1.70 (2 H, brs), 1.04 (9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.4, 135.6, 135.5, 129.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.7, 127.3, 66.2, 56.6, 43.2, 26.9, 19.3.



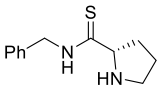
(*S*)-2-Amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-*N*-((*S*)-1-fenyloetylo)propanamid (**115**)[105c] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sililowaną Cbz-L-serynę (1.0 mmol, 477 mg), otrzymaną według procedury opisanej dla związku **110**, rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*S*)-1-fenyloetyloaminę (**143**) (1.0 mmol, 121 mg, 129 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosowałam mieszaninę heksan/octan etylu (85:15). Oczyszczony produkt poddałam reakcji wodorowania. Zabezpieczony serynamid (0.75 mmol, 338 mg) rozpuściłam w metanolu (5 ml). Do mieszaniny dodałam roztwór amoniaku w metanolu (0.2 mmol, 30 µl, 7M roztwór NH_3 w MeOH) oraz pallad na węglu aktywnym (35 mg, 10% Pd zwilżony wodą). Reakcję prowadziłam w atmosferze wodoru przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez celit i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (3:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 72%) w postaci kremowego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = -43.1 (*c* = 1.35 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{22}$ = -37.1 (*c* = 1.26 w chloroformie)}[105c]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.74 (1 H, bd, *J* 8.4 Hz), 7.71-7.64 (4 H, m), 7.50-7.38 (6 H, m), 7.37-7.30 (4 H, m), 5.15 (1 H, dq, *J* 14.0, 6.9 Hz), 4.02 (1 H, dd, *J* 10.0, 5.5 Hz), 3.88 (1 H, dd, *J* 10.0, 4.4 Hz), 3.49 (1 H, dd, *J* 5.5, 4.4 Hz), 1.72 (2 H, s), 1.52 (3 H, d, *J* 6.9 Hz), 1.10 (9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.7, 143.4, 135.6, 135.5, 133.2, 132.9, 129.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.2, 126.2, 66.3, 56.5, 48.4, 26.9, 22.1, 19.3.



(*S*)-2-Amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-*N*-((*R*)-1-fenyloetylo)propanamid (**141**)[105c] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sililowaną Cbz-L-serynę (1.0 mmol, 477 mg), otrzymaną według procedury opisanej dla związku **110**, rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną

http://rcin.org.pl

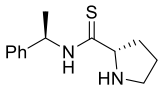
ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (1.1 mmol, 112 mg, 154 µl) oraz chloromrówczan etylu (1.0 mmol, 109 mg, 95 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*R*)-1-fenyloetyloaminę (**142**) (1.0 mmol, 121 mg, 127 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosowałam mieszaninę heksan/octan etylu (85:15). Oczyszczony produkt poddałam reakcji wodorowania. Zabezpieczony serynamid (0.73 mmol, 325 mg) rozpuściłam w metanolu (10 ml). Do mieszaniny dodałam roztwór amoniaku w metanolu (0.2 mmol, 30 µl, 7M roztwór NH_3 w MeOH) oraz pallad na węglu aktywnym (35 mg, 10% Pd zwilżony wodą). Reakcję prowadziłam w atmosferze wodoru przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez celit i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (3:2) + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 70%) w postaci białego ciała stałego. $[\alpha]_D^{23}$ = +32.9 (*c* = 1.06 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{23}$ = +34.6 (*c* = 1.02 w chloroformie)}[105c]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.72 (1 H, bd, *J* 8.5 Hz), 7.67-7.60 (4 H, m), 7.48-7.42 (2 H, m), 7.41-7.35 (4 H, m), 7.33-7.22 (4 H, m), 5.24-5.08 (1 H, m), 3.99 (1 H, dd, *J* 10.0, 5.4 Hz), 3.85 (1 H, dd, *J* 10.0, 4.5 Hz), 3.52-3.47 (1 H, m), 1.70 (2 H, s), 1.53 (3 H, d, *J* 6.9 Hz), 1.05 (9 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 171.7, 143.4, 135.6, 135.5, 133.2, 132.9, 129.8, 129.8, 128.6, 127.8, 127.7, 127.1, 126.1, 66.1, 56.4, 48.3, 26.8, 22.1, 19.3.



(*S*)-*N*-benzylopirolidyno-2-karbotioamid (**118**)[104,114] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (3.0 mmol, 645 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (15 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (3.3 mmol, 336 mg, 462 µl) oraz chloromrówczan etylu (3.0 mmol, 327 mg, 285 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam benzyloaminę (**141**) (3.0 mmol, 121 mg, 327 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (4:1). Produkt pierwszego etapu (2.2 mmol, 660 mg) oraz odczynnik Lawessona (1.1 mmol, 445 mg) rozpuściłam w destylowanym toluenie (30 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 3 godziny. Następnie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ

http://rcin.org.pl

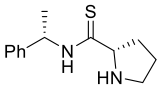
heksan/octan etylu (4:1). Otrzymany związek (2.0 mmol, 632 mg) rozpuściłam w chlorku metylenu (10 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (2 ml) oraz Et_3SiH (4.7 mmol, 0.8 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie heksan/octan etylu (3:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując octan etylu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 56%) w postaci kremowego ciała stałego. $[\alpha]_D^{22}$ = -105.0 (*c* = 1.00 w chlorku metylenu), {Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = -107.2 (*c* = 0.99 w chlorku metylenu)}[104,114]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.10 (1 H, brs), 7.38-7.26 (5 H, m), 4.86 (2 H, d, *J* 5.2 Hz), 4.27-4.24 (1 H, m), 3.08-3.02 (1 H, m), 2.93-2.87 (1 H, m), 2.46-2.37 (1 H, m), 2.11-2.03 (1 H, m), 1.85 (1 H, brs), 1.75-1.63 (2 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.2, 136.2, 128.8, 127.9, 127.8, 68.1, 48.6, 47.4, 34.6, 26.1.



(*S*)-*N*-((*R*)-1-fenyloetylo)pirolidyno-2-karbotioamid (**119**)[104,114] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (3.0 mmol, 645 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (15 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (3.3 mmol, 336 mg, 462 µl) oraz chloromrówczan etylu (3.0 mmol, 327 mg, 285 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*R*)-1-fenyloetyloaminę (**142**) (3.0 mmol, 363 mg, 381 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (4:1). Produkt pierwszego etapu (2.5 mmol, 810 mg) oraz odczynnik Lawessona (1.25 mmol, 505 mg) rozpuściłam w destylowanym toluenie (30 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 3 godziny. Następnie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (4:1). Otrzymany związek (2.2 mmol, 730 mg) rozpuściłam w chlorku metylenu (10 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (2.2 ml) oraz Et_3SiH (5.0 mmol, 0.98 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie heksan/octan etylu (3:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz

http://rcin.org.pl

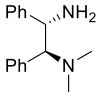
solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując octan etylu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 65%) w postaci kremowego ciała stałego. $[\alpha]_D^{21}$ = +81.0 (*c* = 1.40 w chlorku metylenu), {Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = +57.5 (*c* = 1.05 w chlorku metylenu)}[104,114]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.10 (1 H, brs), 7.35-7.26 (5 H, m), 5.74-5.68 (1 H, m), 4.27-4.23 (1 H, m), 3.09-3.04 (1 H, m), 2.94-2.88 (1 H, m), 2.41-2.31 (1 H, m), 2.2 (1 H, brs), 1.75-1.61 (2 H, m), 1.6 (3 H, d, *J* 8.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.5, 141.9, 128.7, 127.4, 126.2, 68.0, 52.9, 47.3, 34.4, 26.0, 20.6.



(*S*)-*N*-((*S*)-1-fenyloetylo)pirolidyno-2-karbotioamid (**120**)[104,114] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Boc-L-prolinę (3.0 mmol, 645 mg) rozpuściłam w świeżo przedestylowanym chlorku metylenu (15 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam trietyloaminę (3.3 mmol, 336 mg, 462 µl) oraz chloromrówczan etylu (3.0 mmol, 327 mg, 285 µl). Zawartość kolby mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam (*S*)-1-fenyloetyloaminę (**143**) (3.0 mmol, 363 mg, 387 µl). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam MTBE i przemyłam nasyconymi roztworami wodorowęglanu sodu oraz solanki. Warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego $MgSO_4$ a następnie zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (4:1). Produkt pierwszego etapu (2.2 mmol, 710 mg) oraz odczynnik Lawessona (1.1 mmol, 445 mg) rozpuściłam w destylowanym toluenie (30 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 3 godziny. Następnie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną i odparowałam rozpuszczalnik. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując układ heksan/octan etylu (4:1). Otrzymany związek (1.2 mmol, 401 mg) rozpuściłam w chlorku metylenu (10 ml) i dodałam kwas trifluorooctowy (1.2 ml) oraz Et_3SiH (2.8 mmol, 0.46 ml). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej a jej przebieg kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC w układzie heksan/octan etylu (3:2). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do pH = 12 za pomocą 1 M roztworu NaOH. Zawartość kolby rozcieńczyłam octanem etylu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam kolejno wodą oraz solanką a następnie suszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce a surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując octan etylu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 36%) w postaci kremowego ciała stałego. $[\alpha]_D^{22}$ = -267.0 (*c* = 1.02 w chlorku metylenu), {Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = -300.1 (*c* = 1.05 w chlorku metylenu)}[104,114]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.10 (1 H, brs), 7.36-7.26 (5 H, m), 5.76-5.67 (1 H, m), 4.20-4.10 (1 H, m), 3.10-2.80 (2 H, m), 2.45-2.33 (1 H, m), 2.10-1.90 (1 H, m),

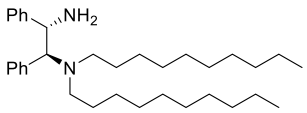
http://rcin.org.pl

1.80 (1 H, brs), 1.70-1.60 (2 H, m), 1.57 (3 H, d, 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.6, 141.6, 128.7, 127.6, 126.4, 68.1, 52.9, 47.3, 34.5, 26.0, 20.5.

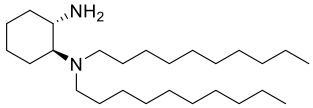


(1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-dimetylo-1,2-difenyloetano-1,2-diamina (**145**)[107,115] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sól Pinnera (2 mmol, 247 mg) rozpuściłam w etanolu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam (1*S*,2*S*)-(−)-1,2-difenyloetylenodiaminę (**134**) (1.0 mmol, 212 mg). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w metanolu. Po zakończeniu reakcji dodałam roztwór 1 M NaOH (4 ml), mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu. Rozdzieliłam fazy, warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w mieszaninie etanol/woda (1:1) (20 ml) ogrzewałam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałam na wyparce obrotowej. Produkt poprzedniego etapu (0.69 mmol, 162 mg) rozpuściłam w acetonitrylu (10 ml) i dodałam wodny roztwór formaldehydu (37 % w/w, 3.5 mmol, 0.3 ml). Zawartość kolby mieszałam przez 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałam $NaBH_3CN$ (1.4 mmol, 95 mg) i całość mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam kwas octowy (0.2 ml) i całość mieszałam przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 M NaOH (3 x 20 ml) a następnie wysuszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce. Otrzymany produkt rozpuściłam w 4 M HCl (20 ml) i ogrzewałam w temperaturze rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zobojętniłam za pomocą 4 M NaOH (20 ml). Mieszaninę reakcyjną ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone warstwy organiczne suszyłam za pomocą Na_2SO_4 i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując chlorek metylenu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 54%) w postaci żółtego oleju. $[\alpha]_D^{22}$ = –48.0 (c = 0.80 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = +86.4 (c = 0.50 w chloroformie, dla enancjomeru związku **145**)}[115b]; IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 3381, 3302, 3060, 3028, 2933, 2859, 2826, 2783, 1493, 1452, 1031, 750, 700, 562 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.30-7.24 (2 H, m), 7.21-7.10 (5 H, m), 7.06-7.01 (2 H, m), 4.48 (1 H, d, *J* 10.6 Hz), 3.73 (1 H, d, *J* 10.6 Hz), 2.77 (2 H, brs), 2.26 (6 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 142.6, 133.6, 129.8, 128.1, 128.0, 127.4, 127.0, 126.9, 74.9, 55.6, 40.9; (EI) *m/z* 178 (12), 134 (100), 118 (14), 106 (6), 91 (16), 77 (8), 51 (16), 43 (11%); HRMS (ESI): *m/z* dla $C_{16}H_{21}N_2^+$ obliczyłam $[M+H]^+$ = 241.1699; otrzymałam 241.1705.

http://rcin.org.pl



(1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-didecylo-1,2-difenyloetano-1,2-diamina (**146**) Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sól Pinnera (2.0 mmol, 247 mg) rozpuściłam w etanolu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C. Następnie dodałam (1*S*,2*S*)-(−)-1,2-difenyloetylenodiaminę (**134**) (1.0 mmol, 212 mg). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w metanolu. Po zakończeniu reakcji dodałam roztwór 1 M NaOH (4 ml), mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu. Rozdzieliłam fazy, warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w mieszaninie etanol/woda (1:1) (20 ml) ogrzewałam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałam na wyparce obrotowej. Produkt poprzedniego etapu (0.66 mmol, 155 mg) rozpuściłam w acetonitrylu (10 ml) i dodałam dekanal (3.3 mmol, 515 mg, 0.62 ml). Zawartość kolby mieszałam przez 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałam $NaBH_3CN$ (1.3 mmol, 88 mg) i całość mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam kwas octowy (0.2 ml) i całość mieszałam przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 M NaOH (3 x 20 ml) a następnie wysuszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce. Otrzymany produkt rozpuściłam w 4 M HCl (20 ml) i ogrzewałam w temperaturze rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zobojętniłam za pomocą 4 M NaOH (20 ml). Mieszaninę reakcyjną ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone warstwy organiczne suszyłam za pomocą Na_2SO_4 i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując chlorek metylenu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 49%) w postaci żółtego oleju. $[\alpha]_D^{23}$ = +39.6 (c = 1.18 w metanolu), IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 3313, 3085, 3061, 3029, 2953, 2925, 2853, 1673, 1493, 1466, 1454, 1377, 1078, 757, 699 cm^{-1}; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.27-7.20 (4 H, m), 7.18-6.99 (6 H, m), 4.45 (1 H, d, *J* 10.6 Hz), 3.82 (1 H, d, *J* 10.6 Hz), 2.71-2.61 (2 H, m), 2.17-2.00 (3 H, m), 1.56 (4 H, brs), 1.32 (32 H, brs), 0.92 (6 H, t, *J* 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.6, 136.0, 129.7, 128.1, 127.9, 127.4, 126.7, 126.6, 70.9, 55.9, 50.1, 31.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 28.9, 27.6, 22.7, 22.7, 14.1, 14.1; (EI) *m/z* 386 (100), 274 (9), 260 (9), 246 (6), 196 (5), 170 (6), 106 (8), 91 (14), 57 (7), 43 (12%); HRMS (ESI): *m/z* dla $C_{34}H_{57}N_2^+$ obliczyłam $[M+H]^+$ = 493.4516; otrzymałam 493.4522.



(1*S*,2*S*)-*N*^{1},*N*^{1}-didecylocykloheksano-1,2-diamina (**147**)[115b] Reakcję prowadziłam w atmosferze argonu. Sól Pinnera (2.0 mmol, 247 mg) rozpuściłam w etanolu (5 ml). Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do

http://rcin.org.pl

0 °C. Następnie dodałam (1*S*,2*S*)-(+)-1,2-diaminocykloheksan (**132**) (1.0 mmol, 114 mg). Reakcję prowadziłam przez noc w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej w metanolu. Po zakończeniu reakcji dodałam roztwór 1 M NaOH (4 ml), mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam chlorkiem metylenu. Rozdzieliłam fazy, warstwę organiczną wysuszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4 a następnie zatężyłam. Surowy produkt, bez oczyszczania po pierwszym etapie, rozpuściłam w mieszaninie etanol/woda (1:1) (20 ml) ogrzewałam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowałam na wyparce obrotowej. Produkt poprzedniego etapu (0.58 mmol, 80 mg) rozpuściłam w acetonitrylu (10 ml) i dodałam dekanal (3.0 mmol, 468 mg 0.56 ml). Zawartość kolby mieszałam przez 30 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałam $NaBH_3CN$ (1.2 mmol, 81 mg) i całość mieszałam przez 15 minut, po czym dodałam kwas octowy (0.2 ml) i całość mieszałam przez 2 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńczyłam chlorkiem metylenu i rozdzieliłam fazy. Fazę organiczną przemyłam 1 M NaOH (3 x 20 ml) a następnie wysuszyłam używając bezwodnego Na_2SO_4. Rozpuszczalnik organiczny odparowałam na wyparce. Otrzymany produkt rozpuściłam w 4 M HCl (20 ml) i ogrzewałam w temperaturze rozpuszczalnika przez 12 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zobojętniłam za pomocą 4 M NaOH (20 ml). Mieszaninę reakcyjną ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 30 ml). Połączone warstwy organiczne suszyłam za pomocą Na_2SO_4 i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując chlorek metylenu + 0.5% Et_3N. Otrzymałam produkt (wydajność 47%) w postaci żółtego oleju. $[\alpha]_D^{22}$ = 58.1 (*c* = 1.05 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{20}$ = -59.3 (*c* = 1.00 w chloroformie, dla enancjomeru związku **147**)}[115b]; IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 3357, 3310, 2925, 2854, 2811, 1466, 1378, 1089, 850, 721 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.66-2.52 (1 H, m), 2.51-2.41 (2 H, m), 2.35-2.24 (2 H, m), 2.14-2.05 (1 H, m), 2.04-1.97 (1 H, m), 1.79-1.77 (2 H, m), 1.68-1.66 (1 H, m), 1.48-1.37 (3 H, m), 1.34 (30 H, brs), 1.19-1.01 (4 H, m), 0.90 (6 H, t, *J* 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 66.8, 51.4, 50.2, 35.0, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 27.5, 26.1, 25.2, 22.9, 22.7, 14.1; (EI) *m/z* 394 (14, $[M]^+$), 336 (35), 308 (32), 296 (47), 267 (100), 253 (13), 170 (21), 98 (26), 70 (11), 57 (14), 43 (24%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{26}H_{54}N_2$ obliczyłam $[M]^+$ = 394.4287; otrzymałam 394.4278.

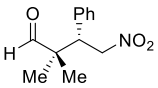
11. Synteza adduktów Michaela aldehydów i nitroolefin

Ogólna procedura organokatalitycznej reakcji Michaela aldehydów i nitroolefin

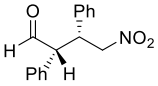
Do roztworu β-nitrostyrenu (**22**) (75.0 mg, 0.5 mmol), (1*S*,2*S*)-(-)1,2-difenyloetylenodiaminy (**134**) (0.1 mmol, 20 mol%) i kwasu karboksylowego (0.2 mmol, 40 mol%) w wybranym rozpuszczalniku dodałam odpowiedni aldehyd (1.0 mmol) i całość mieszałam w temperaturze pokojowej przez

http://rcin.org.pl

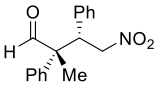
2-3 dni, w zależności od rozpuszczalnika. Po tym czasie odparowałam rozpuszczalnik organiczny i pozostałość rozpuściłam w octanie etylu i przemywałam wodą oraz solanką. Fazę organiczną suszyłam za pomocą bezwodnego Na_2SO_4. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej, jako eluent stosując mieszaninę heksan/octan etylu, otrzymując czysty produkt. Nadmiar enancjomeryczny produktu wyznaczałam za pomocą HPLC, używając kolumn chromatograficznych z chiralnym wypełnieniem.



(*S*)-2,2-Dimetylo-4-nitro-3-fenylobutanal (**131**)[74] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (9:1) otrzymywałam produkt w postaci bezbarwnego lub jasnożółtego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 220 nm): t_R = 13.7 min (mniejszy), t_R = 20.2 min (większy). Dane dla próbki o czystości 90% (*S*): $[\alpha]_D^{24}$ = –4.7 (c = 1.10 w chloroformie), {Lit. $[\alpha]_D^{26}$ = –4.9 (c = 1.00 w chloroformie), *ee* = 98% (*S*)}[32]; IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 2962, 2919, 2849, 1724, 1553, 1378, 881, 704 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.53 (1 H, s), 7.35-7.27 (3 H, m), 7.20-7.18 (2 H, m), 4.85 (1 H, dd, *J* 13.1, 11.2 Hz), 4.69 (1 H, dd, *J* 13.1, 4.2 Hz), 3.78 (1 H, dd, *J* 11.2, 4.2 Hz), 1.13 (3 H, s), 1.01 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 204.2, 135.4, 129.1, 128.7, 128.1, 76.3, 48.5, 48.2, 21.7, 18.9; (EI) *m/z* 221 (0.5, $[M]^+$), 145 (25), 131 (11), 117 (12), 104 (100), 91 (60), 77 (16), 72 (22), 43 (23%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{12}H_{15}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 221.1052; otrzymałam 221.1048.



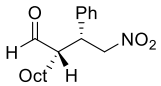
(2*R*,3*R*)-4-Nitro-2,3-difenylobutanal (**135**)[45b,116] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (98:2), 0.8 ml/min, λ = 208 nm): t_R = 27.3 min (większy, *anti*), t_R = 30.3 min (mniejszy, *anti*), t_R = 33.9 min (większy, *syn*), t_R = 36.5 min (mniejszy, *anti*), IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3406 (br), 3026, 2861, 1712, 1546, 1382, 758, 702, 559 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.56 (1 H, d, *J* 2.1 Hz), 7.46-7.25 (10 H, m), 4.49 (1 H, dd, *J* 12.8, 10.2 Hz), 4.40 (1 H, dd, *J* 12.8, 4.4 Hz), 4.30 (1 H, dt, *J* 10.2, 4.4 Hz), 4.07 (1 H, dd, *J* 10.2, 2.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 196.7, 137.0, 132.4, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9, 128.2, 128.1, 78.4, 61.7, 44.4; (EI) *m/z* 269 (13, $[M]^+$), 193 (23), 178 (15), 120 (100), 115 (30), 104 (97), 91 (86), 78 (17), 65 (16%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{16}H_{15}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 269.1052; otrzymałam 269.1054.



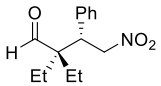
(2*R*,3*S*)-2-Metylo-4-nitro-2,3-difenylobutanal (**136**)[74] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymywałam produkt w postaci bezbarwnego lub żółtego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (97:3), 1.0 ml/min, λ =

http://rcin.org.pl

254 nm): t_R = 25.2 min (mniejszy, *anti*), t_R = 27.0 min (większy, *syn*), t_R = 33.1 min (większy, *anti*), t_R = 41.7 min (mniejszy, *syn*), IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 , 3027, 3000, 2980, 2827, 2724, 1717, 1557, 1494, 1455, 1430, 1378, 1205, 919, 700, 557 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.57 (1 H, s), 7.34-7.27 (3 H, m), 7.18-7.11 (3 H, m), 7.09-7.04 (2 H, m), 6.96-6.93 (2 H, m), 5.03 (1 H, dd, *J* 13.1, 11.5 Hz), 4.85 (1 H, dd, *J* 13.1, 3.8 Hz), 4.20 (1 H, dd, *J* 11.5, 3.8 Hz), 1.53 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.0, 137.3, 135.4, 129.3, 129.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 76.2, 56.7, 49.7, 16.9 ppm; (EI) *m/z* 283 (9, $[M]^+$), 207 (8), 178 (9), 134 (43), 129 (16), 115 (14), 105 (100), 91 (28), 77 (36), 65 (6), 51 (11%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{17}H_{17}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 283.1208; otrzymałam 283.1214.

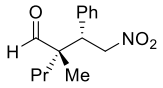


(*S*)-2-((*R*)-2-Nitro-1-fenyloetylo)dekanal (**137**) Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (98:2) otrzymałam produkt w postaci jasnożółtego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 0.2 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 47.5 min (większy, *syn*), t_R = 50.5 min (większy, *anti*), t_R = 58.9 min (mniejszy, *syn*), t_R = 79.7 min (mniejszy, *anti*), IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2926, 2855, 1724, 1555, 1455, 1379, 701 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.71 (0.6 H, d, *J* 2.8 Hz), 9.48 (0.4 H, d, *J* 3.0 Hz), 7.38-7.27 (3 H, m), 7.17 (2 H, dd, *J* 8.1, 1.2 Hz), 4.86-4.59 (2 H, *m*), 3.84-3.73 (1 H, m), 2.74-2.57 (1 H, m), 1.74-1.42 (2 H, m), 1.35-1.07 (12 H, m), 0.87 (3 H, dt, *J* 8.5, 6.9 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.3, 203.2, 136.8, 136.3, 129.1, 129.1, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 78.4, 77.9, 53.9, 53.5, 44.5, 43.2, 31.8, 31.7, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 29.1, 29.0, 27.5, 27.3, 27.0, 26.4, 22.6, 22.6, 14.0, 14.0; (EI) *m/z* 305 (2, $[M]^+$), 258 (8), 162 (27), 145 (95), 131 (41), 117 (57), 104 (100), 91 (93), 78 (18), 69 (23), 55 (34), 41 (43%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{18}H_{27}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 305.1991; otrzymałam 305.1982.

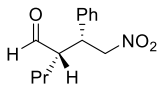


(*S*)-2,2-Dietylo-4-nitro-3-fenylobutanal (**138**) Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (9:1) otrzymałam produkt w postaci bezbarwnego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (97:3), 0.5 ml/min, λ = 220 nm): t_R = 32.1 min (mniejszy), t_R = 34.6 min (większy). Dane dla próbki o czystości 94% *ee (S)*: $[\alpha]_D^{24}$ = +7.7 (c = 1.00 w chloroformie); IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 2969, 2942, 2882, 1719, 1556, 1455, 1379, 704 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.58 (1 H, s), 7.40-7.27 (3 H, m), 7.15-7.12 (2 H, m), 4.88-4.78 (2 H, m), 3.70 (1 H, dd, *J* 9.8, 5.8 Hz), 1.79-1.49 (4 H, m), 0.92 (3 H, t, *J* 7.5 Hz), 0.89 (3 H, t, *J* 7.5 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 207.6, 135.6, 129.1, 128.7, 128.1, 76.9, 53.3, 48.1, 23.5, 22.7, 7.9, 7.5; (EI) *m/z* 249 (3, $[M]^+$), 173 (20), 150 (15), 131 (33), 117 (26), 104 (100), 100 (80), 91 (73), 85 (13), 77 (20), 71 (26), 57 (30), 43 (52%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{14}H_{19}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 249.1365; otrzymałam 249.1374.

http://rcin.org.pl



(*S*)-2-Metylo-2-((*S*)-2-nitro-1-fenyloetylo)pentanal (**139**)[32] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt w postaci bezbarwnego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OJ-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (9:1), 0.8 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 29.4 min (większy, *syn*), t_R = 32.7 min (mniejszy, *anti*), t_R = 38.3 min (większy, *anti*), t_R = 46.7 min (mniejszy, *syn*), IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 2963, 2935, 2873, 1723, 1555, 1456, 1379, 751, 705 cm^{-1}; ^1H NMR (400 $CDCl_3$): δ = 9.54 MHz, (0.8 H, s), 9.52 (0.2 H, s), 7.37-7.27 (3 H, m),7.22-7.15 (2 H, m), 4.90-4.71 (1 H, m), 4.63 (1 H, dd, *J* 13.0, 3.9 Hz), 3.80-3.75 (1 H, m), 1.56-1.41 (1 H, m), 1.29-1.16 (3 H, m), 1.11 (2.4 H, s), 1.10 (0.6 H, s), 0.92-0.82 (3 H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 205.3, 135.4, 129.2, 128.7, 128.1, 77.2, 51.6, 47.7, 37.6, 17.0, 15.9, 14.5; (EI) *m/z* 249 (0.4, $[M]^+$), 203 (7), 173 (11), 159 (13), 150 (14), 131 (34), 104 (100), 100 (74), 91 (69), 77 (13), 71 (32), 43 (38%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{14}H_{19}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 249.1365; otrzymałam 249.1369.



(*S*)-2-((*R*)-2-Nitro-1-fenyloetylo)pentanal (**117**)[116] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt w postaci jasnożółtego oleju. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (9:1), 0.8 ml/min, λ = 208 nm): t_R = 23.4 min (większy, *syn*), t_R = 25.5 min (większy, *anti*), t_R = 28.3 min (mniejszy, *syn*), t_R = 38.9 min (mniejszy, *anti*), IR (film, CH_2Cl_2): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2933, 2873, 1721, 1554, 1380, 702 cm^{-1}; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.71 (0.6 H, d, *J* 2.8 Hz), 9.48 (0.4 H, d, *J* 3.0 Hz), 7.37-7.28 (3 H, m), 7.21-7.12 (2 H, m), 4.83-4.62 (2 H, m), 3.81-3.75 (1 H, m), 2.74-2.60 (1 H, m), 1.75-1.11 (4 H, m), 0.93 (1.2 H, t, *J* 7.3 Hz), 0.81 (1.8 H, t, *J* 7.1 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 203.3, 203.1, 136.8, 136.2, 129.1, 129.1, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 78.4, 77.9, 53.8, 53.3, 44.5, 43.2, 29.6, 29.5, 20.3, 19.8, 13.9, 13.9; (EI) *m/z* 235 (2, $[M]^+$), 145 (77), 131 (15), 117 (49), 104 (86), 91 (100), 78 (26), 55 (21), 41 (27%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{13}H_{17}NO_3$ obliczyłam $[M]^+$ = 235.1208; otrzymałam 235.1208.

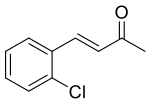
12. Synteza α,β-nienasyconych ketonów

Ogólna procedura syntezy α,β-nienasyconych ketonów:

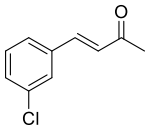
Do roztworu aldehydu (5 mmol) w acetonie (5 ml) dodałam 0.5 ml wody. Mieszaninę reakcyjną ochłodziłam do 0 °C i w tej temperaturze powoli wkropliłam 0.5 ml wodnego roztworu NaOH o stężeniu 10%. Po dodaniu zasady usunęłam łaźnię chłodzącą i prowadziłam reakcję aż do całkowitego zaniku substratu (10-30 minut). Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po wyczerpaniu substratu dodałam 1 M roztwór kwasu solnego i doprowadziłam mieszaninę reakcyjną do pH = 4. Następnie wykonałam ekstrakcję

http://rcin.org.pl

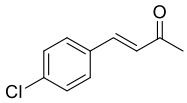
octanem etylu. Warstwę organiczną przemyłam kolejno roztworem $NaHCO_3$ i solanką a następnie suszyłam bezwodnym Na_2SO_4. Surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej.



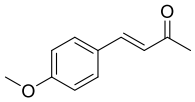
(*E*)-4-(2-Chlorofenlo)but-3-en-2-on (**148**)[108,117] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 89%) w postaci żółtego oleju; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.94 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 7.65-7.63 (1 H, m), 7.45-7.42 (1 H, m), 7.35-7.27 (2 H, m), 6.67 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 2.42 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 198.3, 139.2, 135.1, 132.6, 131.2, 130.2, 129.6, 127.5, 127.2, 27.2.; (EI) *m/z* 180 (12, $[M]^+$), 165 (31), 145 (100), 137(24), 102 (11), 43 (5%).



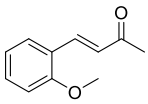
(*E*)-4-(3-Chlorofenlo)but-3-en-2-on (**149**)[108,117b,118] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (9:1) otrzymałam produkt (wydajność 63%) w postaci żółtego oleju.; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.53 (1 H, m), 7.46-7.31 (4 H, m), 6.71 (1 H, d, *J* 16.0 Hz), 2.38 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.9, 141.6, 136.2, 134.9, 130.3, 130.2, 128.1, 127.9, 126.3, 27.8; (EI) *m/z* 180 (44, $[M]^+$), 165 (100), 145 (30), 137 (32), 102 (25), 75 (10), 43 (7%).



(*E*)-4-(4-Chlorofenlo)but-3-en-2-on (**10**)[108,117a,118-119] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (9:1) otrzymałam produkt (wydajność 94%) w postaci kremowego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.49-7.44 (3 H, m), 7.39-7.36 (2 H, m), 6.68 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 2.38 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.1, 141.8, 136.4, 132.9, 129.4, 129.2, 127.4, 27.7; (EI) *m/z* 180 (39, $[M]^+$), 165 (100) , 145 (22), 137 (32), 102 (20), 75 (9) 43 (6%).



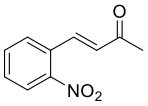
(*E*)-4-(4-Metoksyfenylo)but-3-en-2-on (**150**)[108,118,119b,c] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (9:1) otrzymałam produkt (wydajność 84%) w postaci żółtego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52 -7.46 (3 H, m), 6.94-6.90 (2 H, m), 6.61 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 3.85 (3 H, s), 2.36 (3 H, s)**;** ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.4, 161.6, 143.2, 129.9, 127.0, 125.0, 114.4, 55.4, 27.4**;** (EI) *m/z* 176 (50, $[M]^+$), 161 (100) , 145 (7), 133 (40), 118 (11), 77 (11), 43 (13%).



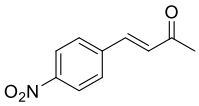
(*E*)-4-(2-Metoksyfenylo)but-3-en-2-on (**151**)[119c,120] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 67%) w postaci żółtego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.89 (1 H, d, *J* 16.6 Hz), 7.57-7.52 (1 H, m), 7.41-7.33 (1 H, m), 7.01-6.90 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, *J* 16.5 Hz), 3.89 (3 H, s), 2.39 (3

http://rcin.org.pl

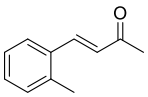
H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.3, 158.2, 138.6, 131.7, 128.3, 127.7, 123.3, 120.7, 111.1, 55.5, 27.1; (EI) *m/z* 176 (13, $[M]^+$), 161 (49), 145 (100), 118 (27), 105 (33), 89 (13), 77 (16), 43 (27%).



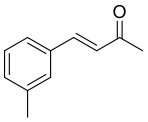
(*E*)-4-(2-Nitrofenylo)but-3-en-2-on (**152**)[117a,118,120] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 84%) w postaci beżowego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09-7.97 (1 H, m), 7.99 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 7.71-7.65 (2 H, m), 7.60-7.55 (1 H, m), 6.58 (1 H, d, *J* 16.0 Hz), 2.44 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.1, 148.3, 139.0, 133.7, 131.9, 130.8, 130.0, 129.1, 125.1, 27.0; (EI) *m/z* 191 (7, $[M]^+$), 176 (9), 145 (37), 130 (53), 120 (34), 102 (28), 93 (20), 77 (21), 65 (18), 43 (100%)



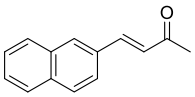
(*E*)-4-(4-Nitrofenylo)but-3-en-2-on (**153**)[117a,118,119b,120-121] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 89%) w postaci żółtego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.28-8.21 (2 H, m), 7.73-7.69 (2 H, m), 7.56-7.51 (1 H, m), 6.83 (1 H, d, *J* 16.0 Hz), 2.43 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 197.5, 140.6, 140.1, 130.3, 128.8, 127.3, 124.2, 28.0; (EI) *m/z* 191 (24, $[M]^+$), 176 (100), 144 (10), 130 (31), 102 (35), 90 (14), 76 (14), 43 (36%)



(*E*)-4-(2-Tolilo)but-3-en-2-on (**154**)[108,121a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 97%) w postaci jasnożółtego oleju; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.82 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 7.58-7.56 (1 H, m), 7.31-7.21 (3 H, m), 6.65 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 2.45 (3 H, s), 2.39 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.4, 140.8, 137.8, 133.3, 130.8, 130.2, 128.1, 126.4, 126.3, 27.8, 19.8; (EI) *m/z* 160 (15, $[M]^+$), 145 (100), 117 (17), 115 (27), 91 (10), 43 (4%)

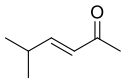


(*E*)-4-(3-Tolilo)but-3-en-2-on (**155**)[119a,122] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 98%) w postaci jasnożółtego oleju; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52-7.47 (1 H, m), 7.36-7.26 (3 H, m), 7.23-7.21 (1 H, m), 6.71 (1 H, d, *J* 16.4 Hz), 2.39 (3 H, s), 2.38 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.5, 143.6, 138.6, 134.3, 131.4, 128.9, 128.8, 127.0, 125.5, 27.5, 27.3; (EI) *m/z* 160 (39, $[M]^+$), 145 (100), 117 (21), 115 (24), 91 (11), 43 (4%)



(*E*)-4-(Naftalen-2-yl)but-3-en-2-one (**156**)[118,123] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (95:5) otrzymałam produkt (wydajność 95%) w postaci żółtego ciała stałego; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.95 (1 H, s), 7.87-7.82 (3 H, m), 7.69-7.65 (2 H, m), 7.54-7.49 (2 H, m), 6.83 (1 H, d, *J* 16.0 Hz), 2.42 (3 H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.3, 143.5, 134.3, 133.3, 131.9, 130.3, 128.8, 128.5, 127.8, 127.4, 127.2, 126.7, 123.5, 27.6; (EI) *m/z* 196 (75, $[M]^+$), 181 (100), 153 (88), 127 (14), 76 (21), 63 (10),43 (29%).

http://rcin.org.pl



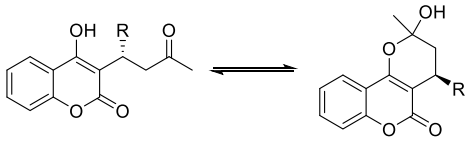
(*E*)-5-Metyloheks-3-en-2-on (**158**)[124] Po wykonaniu destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (22 Torr, 61-62 °C) otrzymałam produkt (wydajność 61%) w postaci żółtego oleju; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.77 (1 H, dd, *J* 16.0, 6.4 Hz), 6.03 (1 H, dd, *J* 16.0, 1.6 Hz), 2.48 (1 H, m), 2.25 (3 H, s), 1.08 (6 H, d, *J* 6.8 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.1, 154.5, 128.4, 31.1, 26.8, 21.2; (EI) *m/z* 112 (46, $[M]^+$), 97 (37), 69 (52), 43 (100), 41 (74%).

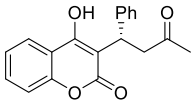
13. Synteza warfaryny i jej pochodnych

Ogólna procedura organokatalitycznej reakcji Michaela nienasyconych enonów i cyklicznych związków 1,3-dikarbonylowych.

Zawiesinę 4-hydroksykumaryny (**82**) (81.0 mg, 0.5 mmol), α,β – nienasyconego enonu (0.6 mmol), (1*S*,2*S*)-(-)-difenyloetylenodiaminy (**134**) (0.05 mmol, 10 mol%), kwasu karboksylowego (0.1 mmol, 20 mol%) i wody (1 ml) mieszałam za pomocą płuczki ultradźwiękowej przez 10 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie przeprowadziłam ekstrakcję octanem etylu i wodą, surowy produkt oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymując czysty produkt. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą HPLC używając chiralnych faz stacjonarnych.

Produkt addycji Michaela istnieje w postaci dwóch pseudodiastereomerycznych form jako keton i hemiketal. Równowaga pomiędzy nimi ustala się na tak szybko, że nie mogą być one obserwowane w czasie analizy HPLC, ale jednocześnie wystarczająco wolno, że w spektroskopii ^{1}H NMR mogłam zauważyć sygnały od jednej i drugiej formy.

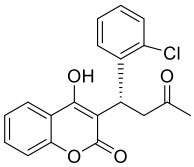




(*S*)-3-(1-Fenylo-3-oksobutylo)-4-hydroksy-2*H*-chromen-2-on (warfaryna) (**81**)[95,99,125] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 6.3 min (mniejszy), t_R = 15.2 min (większy). Dane dla próbki o czystości *ee* >99% (*S*): $[\alpha]_D^{24}$ = –10.7 (c = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{22}$ = –12.0 (c = 0.30 w acetonitrylu), *ee* = 96% (*S*)}[99]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3409, 3029, 2839, 2738, 1719, 1548, 1456, 1380, 759, 698 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.47 (0.3 H, s, OH, keto), 7.93 (0.3 H, d, *J* 7.6 Hz, ArH), 7.88 (0.9 H, d, *J* 7.8 Hz, ArH), 7.80 (1.1 H, d, *J* 7.6 Hz, ArH), 7.55 (1.0 H, t, *J* 7.6 Hz, ArH), 7.47 (1.5 H, m, ArH),

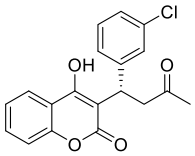
http://rcin.org.pl

7.34–7.18 (18.0 H, m, ArH), 4.69 (0.3 H, d, *J* 10.0 Hz, CH, keto), 4.27 (1.0 H, dd, *J* 6.2, 2.4 Hz, CH, ketal), 4.15 (1.1 H, dd, *J* 11.2, 6.7 Hz, CH, ketal), 3.85 (0.3 H, dd, *J* 19.5, 10.3 Hz, CH_2, keto), 3.38 (1.0 H, brs, OH, ketal), 3.30 (0.3 H, d, *J* 19.1 Hz, CH_2, keto), 3.21 (1.1 H, brs, OH, ketal), 2.53 (1.0 H, dd, *J* 14.3, 2.9 Hz, CH_2, ketal), 2.46 (1.1 H, dd, *J* 13.8, 6.8 Hz, CH_2, ketal), 2.40 (1.0 H, dd, *J* 14.0, 6.9 Hz, CH_2, ketal), 2.28 (0.9 H, s, CH_3, keto), 2.00 (1.1 H, dd, *J* 13.5, 11.8 Hz, CH_2, ketal), 1.70 (3.3 H, s, CH_3, ketal), 1.66 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.1, 161.2, 159.6, 158.7, 152.9, 152.8, 143.1, 141.4, 131.9, 131.7, 131.5, 129.2, 128.6, 128.1, 127.9, 127.2, 127.0, 126.9, 126.6, 126.4, 123.9, 123.8, 123.5, 123.0, 122.6, 116.6, 116.4, 116.1, 115.8, 115.5, 104.1, 101.1, 100.4, 98.9, 45.1, 42.5, 39.9, 35.3, 34.8, 34.1, 30.0, 28.1, 27.7, 26.9; (EI) *m*/*z* 308 (22, $[M]^+$), 265 (100), 251 (11), 187 (14), 121 (22), 44 (16%); HRMS (EI): *m*/*z* dla $C_{19}H_{16}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 308.1049; otrzymałam 308.1045.

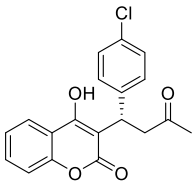


(*R*)-3-[1-(2-Chlorofenylo)-3-oksobutylo]-4-hydroksy-2*H*-chromen-2-on (**159**)[125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 7.2 min (mniejszy), t_R = 11.1 min (większy). Dane dla próbki o czystości 68% *ee* (*R*): $[\alpha]_D^{24}$ = –28.9 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = +35.1 (*c* = 0.61 w acetonitrylu), *ee* = 79% (*S*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3364 (br), 3066, 2969, 2933, 1689, 1621, 1570, 1492, 1382, 1072, 756 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.54 (0.2 H, s, OH, keto), 7.96 (0.3 H, dd, *J* 7.9, 1.6 Hz, ArH), 7.87 (0.9 H, dd, *J* 7.9, 1.6 Hz, ArH), 7.80 (1.0 H, dd, *J* 8.2, 1.50 Hz, ArH), 7.68 (0.3 H, dd, *J* 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.56–7.53 (1.0 H, m, ArH), 7.50–7.43 (1.7 H, m, ArH), 7.41–7.39 (1.1 H, m, ArH), 7.35–7.29 (3.0 H, m, ArH), 7.26–7.23 (4.0 H, m, ArH), 7.18–7.08 (6.5 H, m, ArH), 4.81 (0.3 H, dd, *J* 11.1, 1.8 Hz, CH, keto), 4.53 (1.0 H, dd, *J* 7.9, 3.0 Hz, CH, ketal), 4.01 (1.0 H, m, CH, ketal), 3.97 (0.3 H, dd, *J* 19.3, 11.1 Hz, CH_2, keto), 3.22 (0.9 H, brs, OH, ketal), 3.16 (0.3 H, dd, *J* 19.2, 1.8 CH_2, keto) 2.56 (2.0 H, dd, *J* 14.3, 3.0, CH_2, ketal), 2.35 (1.0, dd, *J* 14.4, 7.6, CH_2, ketal), 2.27 (0.9 H, s, CH_3, keto), 1.72 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.68 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.7, 161.0, 159.9, 152.9, 152.8, 138.9, 133.7, 131.9, 131.6, 130.2, 129.2, 128.2, 128.1, 127.6, 127.1, 126.8, 126.1, 124.1, 123.8, 123.6, 122.9, 122.7, 116.6, 116.5, 116.1, 115.8, 115.5, 101.2, 100.3, 99.1, 45.8, 37.1, 32.6, 29.9, 28.2, 28.0, 25.3; (EI) *m*/*z* 342 (19, $[M]^+$), 307 (52), 299 (65), 263 (66), 249 (100), 187 (11), 121 (54), 92 (21), 65 (20), 45 (49), 43 (80%); HRMS (EI): *m*/*z* dla $C_{19}H_{15}O_4Cl$ obliczyłam $[M]^+$ = 342.0659; otrzymałam 342.0667.

http://rcin.org.pl



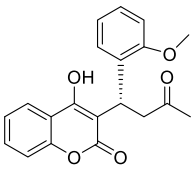
(*S*)-3-[1-(3-Chlorofenylo)-3-oksobutylo]-4-hydroksy-2*H*-chromen-2-on (**160**)[125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci jasnożółtego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 5.8 min (mniejszy), t_R = 12.3 min (większy). Dane dla próbki o czystości 67% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{22}$ = +1.3 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_{405}^{25}$ = +17.8 (*c* = 0.36 w acetonitrylu), *ee* = 75% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3307 (br), 2958, 2929, 2852, 1686, 1623, 1575, 1495, 1381, 1071, 759 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.55 (0.3 H, s, OH, keto), 7.94 (0.3 H, d, *J* 7.9 Hz, ArH), 7.86 (0.9 H, d, *J* 7.9 Hz, ArH), 7.79 (1.4 H, d, *J* 7.8 Hz, ArH), 7.61–7.41 (2.9 H, m, ArH), 7.37–7.05 (17.4 H, m, ArH), 4.63 (0.35 H, dd, *J* 10.3, 1.7 Hz, CH, keto), 4.18 (1.0 H, dd, *J* 7.0, 3.5 Hz, CH, ketal), 4.13 (1.6 H, m, CH, ketal), 3.82 (0.35 H, dd, *J* 19.4, 10.3 Hz, CH_2, keto), 3.47 (1.1 H, brs, OH, ketal), 3.27 (0.35 H, dd, *J* 19.4, 1.7 CH_2, keto), 2.44 (2.7 H, m, CH_2, ketal), 2.37 (1.1 H, ddd, *J* 10.9, 7.0, 3.5, CH_2, ketal), 2.28 (1.0 H, s, CH_3, keto), 1.93 (1.7 H, m, CH_2, ketal), 1.72 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.71 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.9, 161.2, 159.7, 159.0, 152.9, 152.8, 145.4, 144.2, 134.6, 134.3, 132.1, 131.9, 131.7, 129.9, 129.8, 129.3, 128.2, 127.5, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 126.2, 125.5, 125.3, 123.9, 123.9, 123.7, 122.9, 122.7, 116.7, 116.5, 116.2, 115.7, 115.4, 103.5, 100.9, 100.2, 98.9, 44.9, 42.3, 39.8, 35.2, 34.5, 34.4, 30.0, 28.2, 27.8; (EI) *m*/*z* 342 (23, $[M]^+$), 299 (100), 249 (10), 121 (22), 43 (15%); HRMS (EI): *m*/*z* dla $C_{19}H_{15}O_4Cl$ obliczyłam $[M]^+$ = 342.0659; otrzymałam 342.0666.



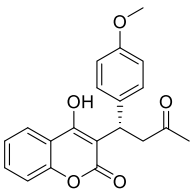
(*S*)-3-[1-(4-Chlorofenylo)-3-oksobutylo]-4-hydroksy-2*H*-chromen-2-on (**161**)[95,99,125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 6.7 min (mniejszy), t_R = 15.7 min (większy). Dane dla próbki o czystości 72% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{23}$ = +10.0 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = -8.8 (*c* = 0.28 w acetonitrylu), *ee* = 79% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3377, 2984, 2934, 2855, 1686, 1608, 1565, 1490, 1385, 1377, 1071 cm^{-1}, ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.47 (0.2 H, s, OH, keto), 7.93 (0.2 H, dd, 8.0 1.5 Hz, ArH), 7.86 (0.7 H, dd, *J* 8.0, 1.5 Hz, ArH), 7.78 (1.0 H, dd, *J* 8.2, 1.43 Hz, ArH), 7.55 (0.7 H, dt, *J* 8.7, 1.5 Hz, ArH), 7.48–7.46 (1.3 H, m, ArH), 7.33–7.13 (12.7 H, m, ArH), 4.63 (0.2 H, dd, *J* 10.4, 2.3 Hz, CH, keto), 4.17 (0.7 H, dd, *J* 6.8. 3.7 Hz, CH, ketal), 4.13 (1.1 H, dd, *J* 11.7, 6.8 Hz, CH, ketal), 3.82 (0.2 H, dd, *J* 19.3, 10.3 Hz, CH_2, keto), 3.44 (0.8 H, brs, OH, ketal), 3.25 (0.2 H, dd, *J* 19.3, 2.3 Hz, CH_2, keto), 3.11 (0.7 H, brs, OH, ketal), 2.43 (1.8 H, dd, *J* 14.1, 6.7 Hz, CH_2, ketal), 2.37 (0.7 H, dd, *J* 14.2, 7.2 Hz, CH_2, ketal), 2.28 (0.7 H, s, CH_3, keto), 1.92 (1.1 H, CH_2, ketal), 1.72 (3.3 H, s, CH_3, ketal), 1.67 (2.1 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz,

http://rcin.org.pl

$CDCl_3$): δ = 161.9, 161.2, 159.6, 158.9, 152.9, 152.8, 152.8, 141.7, 140.5, 138.2, 132.5, 132.4, 132.1, 131.9, 131.7, 131.7, 129.4, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 123.9, 123.9, 123.7, 122.9, 122.7, 116.7, 116.5, 116.5, 116.5, 116.2, 115.7, 115.4, 107.5, 103.7, 101.2, 100.2, 98.9, 98.9, 45.1, 42.3, 39.8, 34.8, 34.1, 30.0, 28.2, 27.8, 26.8; (EI) *m/z* 342 (44, $[M]^+$), 299 (100), 285 (16), 187 (24), 121 (39), 92 (13), 43 (37%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{19}H_{15}O_4Cl$ obliczyłam $[M]^+$ = 342.0659; otrzymałam 342.0668.



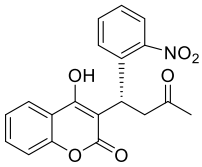
(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(2-metoksyfenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**162**)[125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci żółtego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 8.3 min (mniejszy), t_R = 14.4 min (większy). Dane dla próbki o czystości 70% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{24}$ = -19.5 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = +52.0 (*c* = 0.20 w acetonitrylu), *ee* = 89% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3373 (br), 3034, 2935, 2838, 1681, 1619, 1571, 1492, 1394, 1063, 748 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.13 (0.9 H, brs, OH, keto), 7.90–7.87 (2.7 H, ArH), 7.79 (0.9 H, dd, *J* 7.9, 1.3 Hz, ArH), 7.68 (1.0 H, dd, *J* 7.8, 1.3 Hz, ArH), 7.55–7.52 (2.0 H, m, ArH), 7.34 (1.8 H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), 7.48–7.43 (2.0 H, m, ArH), 7.31–7.23 (2 H, m, ArH), 7.26–7.17 (9.0 H, m, ArH), 7. 05 (2.0 H, d, *J* 7.7 Hz, ArH), 7.01–6.98 (2 H, m, ArH), 6. 93 (2.0 H, d, *J* 8.2 Hz, ArH), 6.89–6.82 (5 H, m, ArH), 4.95 (1.0 H, dd, *J* 8.5, 5.4 Hz, CH, keto), 4.52 (2.0 H, m, CH, ketal), 3.92 (3.0 H, s, OCH_3, keto), 3.89 (6.0 H, s, OCH_3, ketal), 3.82 (1.0 H, m, CH_2, keto), 3.51 (1.7 H, brs, OH, ketal), 3.45 (1.0 H, brs, OH, ketal), 2.63 (2.0 H, dd, *J* 14.5, 2.0 Hz, CH_2, ketal), 2.47 (1.0 H, dd, *J* 13.8, 6.9, CH_2, keto), 2.28 (2.0 H, dd, *J* 14.5, 7.2 Hz, CH_2, ketal), 2.17 (3 H, s, CH_3, keto), 1.67 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.65 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.2, 161.9, 161.2, 160.9, 159.8, 157.1, 156.8, 155.2, 152.93, 152.8, 152.6, 131.8, 131.5, 131.3, 129.1, 128.8, 128.7, 127.9, 127.5, 126.3, 123.8, 123.7, 123.6, 123.5, 123.0, 122.6, 121.7, 121.0, 120.7, 116.6, 116.4, 116.3, 116.0, 115.6, 111.2, 110.9, 110.7, 106.2, 101.2, 100.7, 99.2, 56.2, 55.5, 55.3, 45.3, 36.9, 30.2, 29.1, 28.2, 28.1; (EI) *m/z* 338 (58, $[M]^+$), 295 (100), 249 (28), 175 (83), 121 (56), 43 (35%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{20}H_{18}O_5$ obliczyłam $[M]^+$ = 338.1154; otrzymałam 338.1152.



(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(4-metoksyfenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**163**)[95,125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci żółtego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 8.8 min (mniejszy), t_R = 24.6 min (większy). Dane dla próbki o czystości 71% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{25}$ = +4.3 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{24}$

http://rcin.org.pl

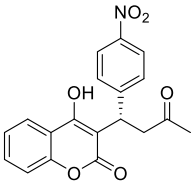
= -8.7 (*c* = 0.37 w acetonitrylu), *ee* = 87% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3387 (br), 2987, 2937, 2837, 1683, 1608, 1512, 1377, 1250, 1070, 764 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.48 (0.3 H, brs, OH, keto), 7.91 (0.3 H, dd, *J* 8.0, 1.3 Hz, ArH), 7.88 (0.9 H, dd, *J* 8.0, 1.3 Hz, ArH), 7.78 (0.9 H, dd, *J* 7.8, 1.5 Hz, ArH), 7.54 (1.0 H, m, ArH), 7.48–7.44 (1.4 H, m, ArH), 7.33–7.27 (2 H, m, ArH), 7.23–7.19 (3.7 H, m, ArH), 7.17 (2 H, m, ArH), 7.13–7.11 (2 H, m, ArH), 6.85–6.78 (4.4 H, m, ArH), 4.64 (0.3 H, dd, *J* 10.0, 2.6 Hz, CH, keto), 4.22 (1.0 H, dd, *J* 7.0, 3.0 Hz, CH, ketal), 4.11 (1.0 H, dd, *J* 11.3, 7.0 Hz, CH, ketal), 3.81 (0.6 H, dd, *J* 19.0, 10.0 Hz, CH_2, keto), 3.76 (0.9 H, s, OCH_3, keto), 3.75 (6 H, s, OCH_3, ketal), 3.51 (1 H, bs, OH, ketal), 3.33 (1 H, brs, OH, ketal),2.50 (1.0 H, dd, *J* 14.0, 3.0 Hz, CH_2, ketal), 2.43 (1 H, dd, *J* 14.0, 7.0 Hz, CH_2, ketal), 2.36 (1.0 H, dd, *J* 14.0, 7.0 Hz, CH_2, ketal), 2.26 (0.9 H, s, CH_3, keto), 1.98 (1 H, dd, *J* 14.0, 11.0 Hz, CH_2, ketal), 1.69 (3 H, s, CH_3, ketal), 1.66 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.1, 161.3, 159.5, 158.7, 158.6, 158.1, 153.0, 152.9, 135.1, 133.0, 131.9, 131.5, 129.1, 128.0, 123.9, 123.6, 123.0, 122.7, 116.7, 116.5, 115.9, 115.6, 114.7, 114.0, 113.6, 104.4, 101.3, 100.5, 99.0, 99.0, 55.2, 55.2, 42.6, 39.8, 34.5, 33.2, 28.2, 27.8; (EI) *m/z* 338 (60, $[M]^+$), 295 (100), 281 (38), 187 (51), 121 (37), 43 (24%), HRMS (EI): *m/z* dla $C_{20}H_{18}O_5$ obliczyłam $[M]^+$ = 338.1154; otrzymałam 338.1154.



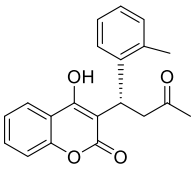
(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(2-nitrofenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**164**) Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci żółtego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę OD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 0.5 ml/min, λ = 220 nm): t_R = 21.5 min (mniejszy), t_R = 34.2 min (większy). Dane dla próbki o czystości 66% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{25}$ = +74.5 (*c* = 1.00 w acetonitrylu); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3336 (br), 3073, 2938, 2868, 1687, 1622, 1572, 1526, 1384, 1176, 1079, 760 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.66 (0.3 H, s, OH, keto), 8.05 (0.3 H, dd, *J* 8.3, 1.3 Hz, ArH), 7.98 (2.0 H, dd, *J* 8.2, 1.0 Hz, ArH), 7.86 (2.0 H, dd, *J* 8.2 1.5 Hz, ArH), 7.80 (1.4 H, d, *J* 7.6 Hz, ArH), 7. 69 (1.0 H, dd, *J* 8.2, 1.3 Hz, ArH), 7.56–7.52 (1.0 H, m, ArH), 7.51–7.36 (5.0 H, m, ArH), 7.34–7.28 (4.6 H, m, ArH), 7.27–7.18 (5.0 H, m, ArH), 5.27 (0.3 H, dd, *J* 8.0 5.1 Hz, CH, keto), 4.77 (2.0 H, dd, *J* 7.6, 4.1 Hz, CH, ketal), 3.70 (0.3 H, dd, *J* 19.1, 8.0 Hz, CH_2, keto), 3.54 (1.0 H, brs, OH, ketal), 3.49 (0.3 H, dd, *J* 19.1, 5.1 Hz, CH_2, keto), 3.34 (1.0 H, brs, OH, ketal), 2.53 (1.0 H, dd, *J* 14.5, 7.7 Hz, CH_2, ketal), 2.41 (1.0 H, dd, *J* = 14.5, 4.2 Hz, CH_2, ketal), 2.20 (0.9 H, s, CH_3, keto), 1.99–1.85 (1.0 H, m, CH_2, ketal), 1.78 (4.0 H, s, CH_3, ketal), 1.68 (3.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.7, 161.1, 160.1, 159.5, 152.9, 152.8, 149.7, 148.9, 138.5, 137.8, 137.7, 135.2, 133.0, 132.8, 132.8, 132.3, 132.1, 131.8, 131.4, 130.1, 129.9, 128.9, 128.4, 128.1, 127.9, 127.4, 127.2, 126.0, 125.1, 124.6, 124.4, 124.2, 124.0, 123.8, 122.9, 122.8, 116.7, 116.5, 116.1, 115.9, 115.7, 115.5, 104.7, 103.7, 101.7, 100.4, 99.1, 47.2, 40.8, 38.8, 31.8, 31.7, 30.7, 30.3, 29.8, 29.0, 28.2, 27.7; (EI) *m/z* 353 (3, $[M]^+$), 293 (35),

http://rcin.org.pl

276 (38), 264 (35), 248 (27), 215 (60), 198 (18), 156 (21), 121 (100), 92 (20), 43 (56%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{19}H_{15}NO_6$ obliczyłam $[M]^+$ = 353.0899; otrzymałam 353.0906.



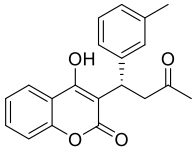
(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(4-nitrofenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**165**)[95,99,101] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 12.3 min (mniejszy), t_R = 22.7 min (większy). Dane dla próbki o czystości 60% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{25}$ = +10.9 (*c* = 0.65 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{25}$ = +1.8 (*c* = 1.00 w dichlorometanie), *ee* = 91% (*R*)}[101]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3326 (br), 3076, 2934, 2852, 1688, 1619, 1515, 1346, 1068, 759 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz CDCl3): δ = 9.66 (0.2 H, s, OH, keto), 8.16–8.13 (2.0 H, m, ArH), 8.12–8.10 (1.4 H, m, ArH), 7.96 (0.2 H, dd, *J* 7.9, 1.6 Hz, ArH), 7.86 (0.6 H, dd, *J* 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.80 (1.0 H, dd, *J* 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.57 (0.6 H, ddd, J 8.7, 7.5, 1.6 Hz, ArH), 7.53–7.50 (1.2 H, m, ArH), 7.46–7.44 (0.4 H, m, ArH), 7.40–7.21 (6.0 H, m, ArH), 4.73 (0.2 H, dd, *J* 10.5, 1.9 Hz, CH, keto), 4.26 (1.6 H, m, CH, ketal), 3.88 (0.2 H, dd, *J* 19.3, 10.5 Hz, CH_2, keto), 3.38 (0.8 H, s, OH, ketal), 3.33 (0.2 H, dd, *J* 19.3, 2.0 Hz, CH_2, keto), 3.01 (0.5 H, s, OH, ketal), 2.46 (1.6 H, m, CH_2, ketal), 2.40 (0.6 H, s, CH_3, keto), 1.94–1.89 (1.1 H, m, CH_2, ketal), 1.77 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.72 (2.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl3): δ = 161.9, 161.2, 159.8, 159.3, 152.9, 152.9, 151.3, 150.4, 146.7, 146.5, 132.3, 132.0, 128.9, 128.4, 127.9, 124.1, 124.0, 123.8, 123.6, 123.2, 122.9, 122.7, 116.8, 116.6, 116.3, 115.5, 115.3, 103.0, 100.9, 99.8, 98.7, 41.8, 39.3, 35.4, 34.9, 34.8, 30.0, 28.3, 28.1; (EI) *m/z* 353 (41, $[M]^+$), 310 (100), 249 (11), 121 (41), 92 (12), 43 (22%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{19}H_{15}NO_6$ obliczyłam $[M]^+$ = 353.0899; otrzymałam 353.0912.



(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(2-metylofenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**166**) Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 5.5 min (mniejszy), t_R = 12.8 min (większy). Dane dla próbki o czystości 76% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{23}$ = +3.76 (*c* = 2.00 w acetonitrylu), IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3377 (br), 3080, 2961, 2926, 2871, 1712, 1681, 1615, 1569, 1492, 1385, 1046, 757 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.53 (0.2 H, s, OH, keto), 7.93 (0.2 H, dd, *J* 7.9, 1.6, ArH), 7.90 (0.5 H, dd, *J* 7.9, 1.5, ArH), 7.78 (0.9 H, dd, *J* 8.2, 1.5, ArH), 7.58–7.53 (0.7 H, m, ArH), 7.49–7.42 (1.2 H, m, ArH), 7.33–7.30 (1.0 H, m, ArH), 7.26–7.16 (3.6 H, m, ArH), 7.16–7.11 (2.0 H, m, ArH), 7.10–7.06 (3.2 H, m, ArH), 6.97 (1H, d, *J* 7.2, ArH), 4.61 (0.2 H, dd, *J* 10.6, 2.2, CH, keto), 4.40–4.35 (1.4 H, m, CH, ketal), 3.93

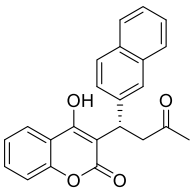
http://rcin.org.pl

(0.2 H, dd, *J* 19.3, 10.6, CH_2, keto), 3.60 (0.7H H, s, OH, ketal), 3.47 (0.7 H, s, OH, ketal), 3.23 (0.2 H, dd, *J* 19.3, 2.2, CH_2, keto), 2.48 (3.0 H, s, Ar-CH_3, ketal), 2.45–2.42 (1.4 H, m, CH_2, ketal), 2.39–2.30 (1.4 H, m, CH_2, ketal), 2.28 (0.7 H, s, Ar-CH_3, keto) 2.15 (0.7 H, s, CH_3, keto), 1.71 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.66 (2.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.9, 161.1, 159.7, 158.6, 152.9, 152.8, 141.4, 139.4, 136.0, 135.6, 131.9, 131.7, 131.7, 131.3, 130.5, 130.3, 129.1, 127.3, 126.9, 126.6, 126.3, 126.2, 125.6, 125.0, 123.8, 123.7, 123.5, 122.9, 122.5, 116.6, 116.4, 116.2, 115.9, 115.5, 105.1, 101.8, 100.5, 98.9, 46.3, 40.8, 37.8, 32.3, 31.8, 31.7, 29.9, 28.2, 27.8; (EI) *m/z* 322 (32, $[M]^+$), 279 (100), 265 (11), 249 (11), 187 (39), 121 (34), 115 (19), 65 (10), 44 (41%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{20}H_{18}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 322.1205; otrzymałam 322.1204.

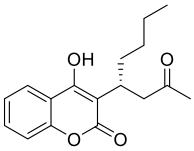


(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(3-metylofenylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**167**)[125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 5.7 min (mniejszy), t_R = 15.2 min (większy). Dane dla próbki o czystości 74% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{23}$ = -9.4 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{24}$ = +6.1 (*c* = 0.39 w acetonitrylu), *ee* = 87% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3299 (br), 2985, 2960, 2933, 1721, 1689, 1625, 1575, 1495, 1380, 1073, 759 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.41 (0.2 H, s, OH, keto), 7.93 (0.3 H, dd, *J* 7.9, 1.6, ArH), 7.89 (0.9 H, dd, *J* 7.9, 1.5, ArH), 7.78 (1.0 H, dd, *J* 7.8, 1.5, ArH), 7.57–7.53 (1.0 H, m, ArH), 7.50–7.43 (1.4 H, m, ArH), 7.34–7.29 (2.0 H, m, ArH), 7.27–7.14 (6.0 H, m, ArH), 7.07–7.00 (7.0 H, m, ArH), 4.66 (0.3 H, dd, *J* 10.0, 2.5, CH, keto), 4.24 (1.0 H, dd, *J* 6.9, 3.2, CH, ketal), 4.12 (1.0 H, dd, *J* 11.4, 6.9, CH, ketal), 3.81 (0.3 H, dd, *J* 19.3, 10.0, CH_2, keto), 3.63 (1.0 H, s, OH, ketal), 3.38 (1.0 H, s, OH, ketal), 3.29 (0.3 H, dd, *J* 19.3, 2.5, CH_2, keto), 2.52 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 3.2, CH_2, ketal), 2.44 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 6.9, CH_2, ketal), 2.37 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 6.9, CH_2, ketal), 2.29 (7.0 H, s, Ar-CH_3, ketal, keto), 2.27 (0.9 H, s, CH_3, keto), 1.97 (1.0 H, dd, *J* 14.1, 11.4, CH_2, ketal), 1.68 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.67 (4.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.2, 161.3, 160.9, 159.6, 158.7, 152.9, 152.8, 152.7, 143.1, 141.2, 139.6, 139.0, 138.1, 137.7, 131.9, 131.7, 131.4, 129.2, 128.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.0, 124.9, 124.1, 123.9, 123.8, 123.5, 123.1, 122.7, 116.6, 116.6, 116.5, 116.4, 116.2, 115.9, 115.5, 107.9, 104.2, 101.1, 100.6, 99.0, 98.9, 45.2, 42.6, 39.9, 35.4, 35.2, 34.8, 33.9, 30.0, 28.1, 28.0; (EI) *m/z* 322 (36, $[M]^+$), 279 (100), 265 (10), 187 (20), 121 (19), 43 (12%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{20}H_{18}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 322.1205; otrzymałam 322.1202.

http://rcin.org.pl



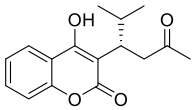
(*S*)-4-Hydroksy-3-[1-(naftalen-2-ylo)-3-oksobutylo]-2*H*-chromen-2-on (**168**)[95,125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (4:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 8.8 min (mniejszy), t_R = 24.6 min (większy). Dane dla próbki o czystości 70% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{25}$ = +28.2 (*c* = 1.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{26}$ = -9.8 (*c* = 0.61 w acetonitrylu), *ee* = 83% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3321 (br), 3050, 2931, 1717, 1686, 1621, 1572, 1492, 1381, 1072, 759 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.53 (0.2 H, s, OH, keto), 7.94–7.91 (1.2 H, m, ArH), 7.83–7.81 (2.0 H, m, ArH), 7.78–7.73 (5.5 H, m, ArH), 7.71–7.64 (3.4 H, m, ArH), 7.59–7.56 (1.0 H, m, ArH), 7.49–7.46 (1.5 H, m, ArH), 7.43–7.30 (9.0 H, m, ArH), 7.27–7.20 (3.5 H, m, ArH), 4.85 (0.3 H, dd, *J* 9.8, 2.2 Hz, CH, keto), 4.41 (1.0 H, dd, *J* 6.9, 3.1 Hz, CH, ketal), 4.32 (1.2 H, dd, *J* 11.3, 6.9 Hz, CH, ketal), 3.94 (0.3 H, dd, *J* 19.2, 9.8 Hz, CH_2, keto), 3.60 (1.0 H, s, OH, ketal), 3.42 (0.3 H, dd, *J* 19.2, 2.2 Hz, CH_2, keto), 3.37 (1.1 H, s, OH, ketal), 2.61 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 3.2 Hz, CH_2, ketal), 2.47 (1.0 H, dd, *J* 14.1, 6.7 Hz, CH_2, ketal), 2.43 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 6.9 Hz, CH_2, ketal), 2.31 (0.9 H, s, CH_3, keto), 2.07–2.03 (1.3 H, m, CH_2, ketal), 1.66 (6.0 H, s, CH_3, ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.2, 161.3, 159.8, 158.9, 153.0, 152.9, 140.6, 138.9, 133.6, 133.5, 132.6, 132.4, 132.0, 131.8, 131.6, 129.2, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 126.5, 126.3, 126.0, 125.9, 125.7, 125.6, 125.3, 125.2, 124.9, 123.9, 123.6, 123.1, 122.7, 116.7, 116.5, 116.2, 115.9, 115.6, 104.0, 101.1, 100.6, 99.0, 45.2, 42.4, 39.6, 35.4, 35.1, 34.4, 30.1, 28.1, 27.7, 26.9; (EI) *m/z* 358 (63, $[M]^+$), 315 (100), 299 (19), 187 (39), 152 (21) 121 (27), 43 (19%); HRMS (EI): *m/z* dla $C_{23}H_{18}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 358.1205; otrzymałam 358.1212.



(*R*)-4-Hydroksy-3-(2-oksooktan-4-ylo)-2*H*-chromen-2-on (**169**)[95] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci bezbarwnego oleju, krystalizującego w lodówce. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (9:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 8.9 min (mniejszy), t_R = 15.4 min (większy). Dane dla próbki o czystości 74% *ee* (*R*): $[\alpha]_D^{20}$ = -32.5 (*c* = 0.65 w acetonitrylu); IR (film z cieczy): $\tilde{\nu}$ = 3374 (br), 2958, 2929, 2861, 1710, 1684, 1619, 1572, 1493, 1393, 1108 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.56 (1.8 H, brs, OH, keto), 7.90 (2.0 H, dd, *J* 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.74 (1.5 H, ddd, *J* 13.2, 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.52–7.41 (3.7 H, m, ArH), 7.28–7.17 (8.0 H, m, ArH), 3.35 (3.0 H, dd, *J* 19.9, 10.5 Hz, CH_2, keto), 3.18 (3.0 H, dd, *J* 16.4, 8.2, CH, keto), 3.00-2.93 (1.0 H, m, CH, ketal), 2.80 (1.0 H, ddd, *J* 14.3, 7.1, 3.6 Hz, CH, ketal), 2.75 (2.0 H, d, *J* 19.9 Hz, CH_2, keto), 2.31 (1.0 H, dd, *J* 13.8, 7.0 Hz, CH_2, ketal), 2.27-2.21 (1.0 H, m, CH_2, ketal), 2.27-2.21 (1.0 H, m), 2.18 (6.6 H, s, CH_3, keto), 2.16-2.08 (2.6 H, m), 2.04-1.97 (1.0 H, m), 1.93 (1.0 H, dd, *J* 14.2, 6.9 Hz, CH_2, ketal), 1.76 (3.0 H, s, CH_3, ketal), 1.81-

http://rcin.org.pl

1.72 (2.0 H, m), 1.70 (2.3 H, s, CH_3, ketal), 1.65-1.51 (1.0 H, m, CH_2, ketal), 1.65-1.51 (3.0 H, m), 1.49-1.42 (1.0 H, m), 1.41-1.29 (4.3 H, m), 1.29-1.21 (7.5 H, m), 1.16-1.09 (5.0 H, m), 0.89 (5.2 H, dt, *J* 12.5, 7.1 Hz, CH_3, *n*-Bu-ketal), 0.82 (7.0 H, t, *J* 7.3 Hz, CH_3, *n*-Bu-keto); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 213.9, 162.5, 161.8, 161.7, 157.9, 157.3, 152.7, 152.5, 131.5, 131.2, 131.2, 123.8, 123.7, 123.6, 123.5, 122.6, 122.5, 116.6, 116.4, 116.2, 116.1, 116.0, 115.8, 107.0, 105.3, 105.1, 99.9, 98.8, 47.9, 37.9, 34.0, 31.1, 30.9, 30.8, 30.5, 30.3, 29.7, 29.3, 28.7, 28.4, 28.1, 22.8, 22.6, 22.4, 14.1, 13.9; (EI) *m/z* 288 (27, $[M]^+$), 245 (64), 231 (66), 203 (15), 189 (100), 175 (69), 121 (56), 43 (31%), HRMS (EI): *m/z* dla $C_{17}H_{20}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 288.3508; otrzymałam 288.3503.



(*S*)-4-Hydroksy-3-(2-metylo-5-oksoheksan-3-ylo)-2*H*-chromen-2-on (**170**)[95,125a] Po wykonaniu chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu (4:1) otrzymałam produkt w postaci bezbarwnego oleju, krystalizującego w lodówce. Nadmiar enancjomeryczny określałam za pomocą analizy HPLC, stosując kolumnę AD-H, w układzie heksan/*i*-PrOH (9:1), 1.0 ml/min, λ = 254 nm): t_R = 7.8 min (mniejszy), t_R = 15.8 min (większy). Dane dla próbki o czystości 72% *ee* (*S*): $[\alpha]_D^{24}$ = -72.1 (*c* = 2.00 w acetonitrylu), {Lit. $[\alpha]_D^{21}$ = +48.7 (*c* = 0.50 w acetonitrylu), *ee* = 57% (*R*)}[125a]; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383 (br), 3080, 2963, 2871, 1712, 1681, 1615, 1569, 1492, 1384, 1077, 757 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.48 (0.7 H, s, OH, keto), 7.90 (0.9 H, dd, *J* 7.8, 1.1 Hz, ArH), 7.73 (0.3 H, dd, *J* 7.9, 1.5 Hz, ArH), 7.51–7.41 (1.4 H, m, ArH), 7.30–7.17 (3.0 H, m, ArH), 3.29 (1.2 H, dd, *J* 20.0, 10.2 Hz, CH_2, keto), 3.25 (0.4 H, m, CH, ketal), 3.07-2.97 (0.5 H, m, CH, ketal), 2.94 (1.0 H, d, *J* 20.0 Hz, CH_2, keto), 2.74 (1.0 H, t, *J* 9.9 Hz, CH, keto), 2.61-2.48 (1.0 H, m, CH, *i*-Pr-keto), 2.18 (3.0 H, s, CH_3, keto), 2.12 (0.4 H, dd, *J* 13.8, 7.1 Hz, CH_2, ketal), 2.02 (0.8 H, m, CH_2, ketal), 1.79 (0.4 H, m, CH_2, ketal), 1.79 (1.2 H, s, CH_3, ketal), 1.56 (0.4 H, m, CH, *i*-Pr-ketal), 0.99 (1.2 H, d, *J* 7.0 Hz, CH_3, *i*-Pr-ketal), 0.97 (3.0 H, d, *J* 6.5 Hz, CH_3, *i*-Pr-keto), 0.74 (3.0 H, d, *J* 6.5 Hz, CH_3, *i*-Pr-keto), 0.65 (1.2 H, d, *J* 7.0 Hz, CH_3, *i*-Pr-ketal); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 214.2, 161.7, 161.6, 158.6, 152.7, 152.6, 131.5, 131.4, 131.2, 123.8, 123.7, 123.6, 123.5, 122.7, 122.6, 116.5, 116.3, 116.2, 116.1, 116.0, 107.6, 104.9, 101.6, 98.9, 45.6, 38.5, 33.3, 33.1, 31.2, 29.9, 28.7, 27.1, 25.4, 25.3, 21.7, 21.5, 21.0, 20.6, 20.3, 16.9, 15.7; (EI) *m/z* 231 (29), 217 (40), 102 (100), 121 (29), 43 (16%), HRMS (EI): *m/z* dla $C_{16}H_{18}O_4$ obliczyłam $[M]^+$ = 274.1205; otrzymałam 274.1207

http://rcin.org.pl

http://rcin.org.pl

LITERATURA

(1) Berner, Otto M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 1877.

(2) Sulzer-Mosse, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123.

(3) Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.

(4) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.

(5) Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Structure and Properties of Water. In *Water in Organic Synthesis*; 1st ed.; Kobayashi, S., Ed.; Science of Synthesis Reference Library; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, Germany, 2012, pp 17-48.

(6) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.

(7) Hayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8103.

(8) Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 33.

(9) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302.

(10) Simon, M.-O.; Li, C.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415.

(11) Portmann, R.; Process for preparing 1-substituted 4-cyano-1,2,3-triazoles. PCT Int. Appl. WO 98/02423 A1, Jan. 22, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 140707.

(12) (a) Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 444; (b) Pirrung, M. C.; Sarma, K. D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456.

(13) Baron, A.; Bleriot, Y.; Sollogoub, M.; Vauzeilles, B. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1898.

(14) Butler, R. N.; Coyne, A. G.; Moloney, E. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3501.

(15) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7079.

(16) Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337.

(17) Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.* **2005**, 391.

(18) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4531.

(19) Wu, X.; Liu, J.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Hancock, F.; Vinci, D.; Ruan, J.; Xiao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6718.

(20) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638.

(21) Carlone, A.; Marigo, M.; North, C.; Landa, A.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 4928.

(22) Bourhani, Z.; Malkov, A. V. *Chem. Commun.* **2005**, 4592.

http://rcin.org.pl

(23) Nicolaou, K. C.; Xu, H.; Wartmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 756.

(24) Ohnmacht, S. A.; Mamone, P.; Culshaw, A. J.; Greaney, M. F. *Chem. Commun.* **2008**, 1241.

(25) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

(26) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.

(27) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, *2002*, 0026.

(28) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260.

(29) Kotrusz, P.; Toma, S.; Schmalz, H.-G.; Adler, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1577.

(30) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Barbas Iii, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441.

(31) Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737.

(32) Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527.

(33) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas Iii, C. F. *Synthesis* **2004**, *2004*, 1509.

(34) Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966.

(35) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558.

(36) Terakado, D.; Takano, M.; Oriyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 962.

(37) Pansare, S. V.; Pandya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9624.

(38) Zhu, M.-K.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 491.

(39) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6135.

(40) Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A.; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984.

(41) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Mi, X.; Zheng, X.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11307.

(42) Li, J.; Hu, S.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 132.

(43) Syu, S.-e.; Kao, T.-T.; Lin, W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 891.

(44) Chen, Q.; Qiao, Y.; Ni, B. *Synlett* **2013**, *24*, 839.

(45) (a) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611; (b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernardinelli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147.

(46) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559.

(47) Andrey, O.; Vidonne, A.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7901.

http://rcin.org.pl

(48) Mossé, S.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3577.

(49) Mossé, S.; Laars, M.; Kriis, K.; Kanger, T.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2559.

(50) Cobb, A. J. A.; Longbottom, D. A.; Shaw, D. M.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2004**, 1808.

(51) Mitchell, C. E. T.; Cobb, A. J. A.; Ley, S. V. *Synlett* **2005**, *2005*, 611.

(52) Luo, S.; Xu, H.; Mi, X.; Li, J.; Zheng, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9244.

(53) Yan, Z.-Y.; Niu, Y.-N.; Wei, H.-L.; Wu, L.-Y.; Zhao, Y.-B.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3288.

(54) Alza, E.; Cambeiro, X. C.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717.

(55) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

(56) Seebach, D.; Goliński, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1413.

(57) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861.

(58) Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Yu, X.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5131.

(59) Wang, J.; Yu, F.; Zhang, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2561.

(60) Zhu, S.; Yu, S.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.

(61) Wu, J.; Ni, B.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354.

(62) Zheng, Z.; Perkins, B. L.; Ni, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50.

(63) Sarkar, D.; Bhattarai, R.; Headley, A. D.; Ni, B. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1993.

(64) Tan, B.; Zhu, D.; Zhang, L.; Chua, P. J.; Zeng, X.; Zhong, G. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 3842.

(65) (a) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369; (b) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12*, 4321.

(66) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077.

(67) Enders, D.; Chow, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4578.

(68) Xue, F.; Zhang, S.; Duan, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2194.

(69) Luo, C.; Du, D.-M. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1968.

(70) Tsogoeva, S. B.; Yalalov, D. A.; Hateley, M. J.; Weckbecker, C.; Huthmacher, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4995.

(71) Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 826.

(72) (a) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451; (b) Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Catal. Today* **2007**, *121*, 151.

http://rcin.org.pl

(73) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170.

(74) Lalonde, M. P.; Chen, Y.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6366.

(75) Cao, C.-L.; Ye, M.-C.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2901.

(76) Cao, Y.-J.; Lu, H.-H.; Lai, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2006**, *2006*, 3795.

(77) Cao, Y.-J.; Lai, Y.-Y.; Wang, X.; Li, Y.-J.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 21.

(78) Li, J.; Liu, Y.; Liu, L. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 51.

(79) Luo, S.; Mi, X.; Zhang, L.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093.

(80) Luo, S.; Mi, X.; Liu, S.; Xu, H.; Cheng, J.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 3687.

(81) Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, *2003*, 1901.

(82) Xu, Y.; Zou, W.; Sundén, H.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418.

(83) Bayat, S.; Tejo, B. A.; Abdulmalek, E.; Yahya, N. M.; Salleh, A. B.; Abdul Rahman, M. B. *Synth. Comunn.* **2013**, *43*, 2725.

(84) Hechavarria Fonseca, M. T.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958.

(85) Barros, M. T.; Faísca Phillips, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 178.

(86) Vishnumaya; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1117.

(87) (a) Chen, F.-X.; Shao, C.; Wang, Q.; Gong, P.; Zhang, D.-Y.; Zhang, B.-Z.; Wang, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8456; (b) Chen, F.-X.; Shao, C.; Liu, Q.; Gong, P.; Liu, C.-L.; Wang, R. *Chirality* **2009**, *21*, 600.

(88) (a) Nugent, T. C.; Shoaib, M.; Shoaib, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 52; (b) Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 4088.

(89) Sidłowska, E.; Kozłowski, D. *Geriatria* **2008**, *2*, 169.

(90) Hirsh, J.; Dalen, J. E.; Anderson, D. R.; Poller, L.; Bussey, H.; Ansell, J.; Deykin, D. Część III: Doustne antykoagulanty, leki przeciwpłytkowe. *Profilaktyka przeciwzakrzepowa i leczenie zakrzepicy w różnych stanach klinicznych – VI* [Online]; Wydanie specjalne; Medycyna Praktyczna: 2002; Vol. 2. http://www.mp.pl/artykuly/1249 (accessed March 1, 2015); translated into polish by Sznajd, J. from *Chest* **2001**, *119*, 8S-21S.

(91) (a) O'Reilly, R. A. *N. Engl. J. Med.* **1976**, *295*, 354; (b) Wingard, L. B., Jr.; O'Reilly, R. A.; Levy, G. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1978**, *23*, 212; (c) Dale, M. M.; Rang, H. P.; Dale, M. M. *Rang & Dale's pharmacology*; Churchill Livingstone: Edinburgh, 2007.

(92) Demir, A. S.; Tanyeli, C.; Gulbeyaz, V.; Akgun, H. *Turk. J. Chem.* **1996**, *20*, 139.

(93) (a) Robinson, A.; Li, H.-Y.; Feaster, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8321; (b) Li, H.-y.; Robinson, A. J.; Asymmetric synthesis of R- and S-warfarin and its analogs. U.S. Patent US 5,686,631 A, Nov. 11, 1997; *Chem. Abstr.* **1997**, *128*, 735949.

http://rcin.org.pl

(94) Cravotto, G.; Nano, G. M.; Palmisano, G.; Tagliapietra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 707.

(95) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.

(96) Kim, H.; Yen, C.; Preston, P.; Chin, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5239.

(97) (a) Sullivan, W. R.; Huebner, C. F.; Stahmann, M. A.; Link, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2288; (b) Khan, K. M.; Iqbal, S.; Lodhi, M. A.; Maharvi, G. M.; Ullah, Z.; Choudhary, M. I.; Rahman, A.-u.; Perveen, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1963.

(98) Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J.; Deng, J.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 389.

(99) Xie, J.-W.; Yue, L.; Chen, W.; Du, W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 413.

(100) Kristensen, T. E.; Vestli, K.; Hansen, F. K.; Hansen, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5185.

(101) Dong, J.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8125.

(102) Yang, H.-M.; Gao, Y.-H.; Li, L.; Jiang, Z.-Y.; Lai, G.-Q.; Xia, C.-G.; Xu, L.-W. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3836.

(103) Yang, H.-M.; Li, L.; Jiang, K.-Z.; Jiang, J.-X.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9708.

(104) Gryko, D.; Lipiński, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948.

(105) (a) Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041; (b) Paradowska, J.; Pasternak, M.; Gut, B.; Gryzło, B.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173; (c) Popik, O.; Zambroń, B.; Mlynarski, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7484.

(106) Pasternak, M.; Paradowska, J.; Rogozińska, M.; Mlynarski, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4088.

(107) Mitchell, J. M.; Finney, N. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8431.

(108) Li, X.; Li, L.; Tang, Y.; Zhong, L.; Cun, L.; Zhu, J.; Liao, J.; Deng, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2981.

(109) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals.*; 7 ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2012.

(110) (a) Held, I.; Larionov, E.; Bozler, C.; Wagner, F.; Zipse, H. *Synthesis* **2009**, *2009*, 2267; (b) Escorihuela, J.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 551.

(111) Yasuda, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2012**, *86*, 745.

(112) (a) Kelleher, F.; Kelly, S.; Watts, J.; McKee, V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3525; (b) Yadav, G. D.; Singh, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1156.

(113) Mao, J.; Guo, J. *Chirality* **2010**, *22*, 173.

(114) Gryko, D.; Lipiński, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 3864.

http://rcin.org.pl

(115) (a) Zong, H.; Huang, H.; Bian, G.; Song, L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11768; (b) Luo, S.; Xu, H.; Li, J.; Zhang, L.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074.

(116) Laars, M.; Ausmees, K.; Uudsemaa, M.; Tamm, T.; Kanger, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3772.

(117) (a) Lin, Y.-M.; Li, Z.; Casarotto, V.; Ehrmantraut, J.; Nguyen, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5531; (b) He, Y.; Shen, N.; Fan, X.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8818.

(118) Mal, K.; Sharma, A.; Maulik, P. R.; Das, I. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 662.

(119) (a) Dhuru, S.; Bhedi, D.; Gophane, D.; Hirbhagat, K.; Nadar, V.; More, D.; Parikh, S.; Dalal, R.; Fonseca, L. C.; Kharas, F.; Vadnal, P. Y.; Vishwakarma, R. A.; Sivaramakrishnan, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3784; (b) Stern, T.; Rückbrod, S.; Czekelius, C.; Donner, C.; Brunner, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1983; (c) McConville, M.; Saidi, O.; Blacker, J.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2692.

(120) Feng, X.-W.; Li, C.; Wang, N.; Li, K.; Zhang, W.-W.; Wang, Z.; Yu, X.-Q. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1933.

(121) (a) Bigi, M. A.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7831; (b) Wang, Y.-F.; Gao, Y.-R.; Mao, S.; Zhang, Y.-L.; Guo, D.-D.; Yan, Z.-L.; Guo, S.-H.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1610.

(122) Liao, F. X.; Wang, Y. G.; Zhu, Q. *Synth. Comunn.* **2014**, *44*, 161.

(123) Nordqvist, A.; Björkelid, C.; Andaloussi, M.; Jansson, A. M.; Mowbray, S. L.; Karlén, A.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8986.

(124) (a) Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906; (b) Pulis, A. P.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11298.

(125) (a) Dong, Z.; Wang, L.; Chen, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 5192; (b) Rogozinska, M.; Adamkiewicz, A.; Mlynarski, J. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1155.

B. Org. 388/16

Instytut Chemii Organicznej PAN
BIBLIOTEKA

http://rcin.org.pl