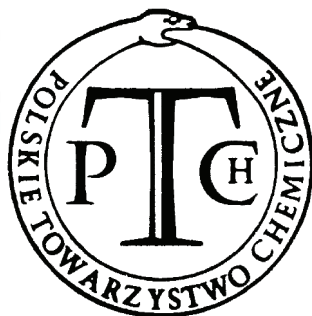
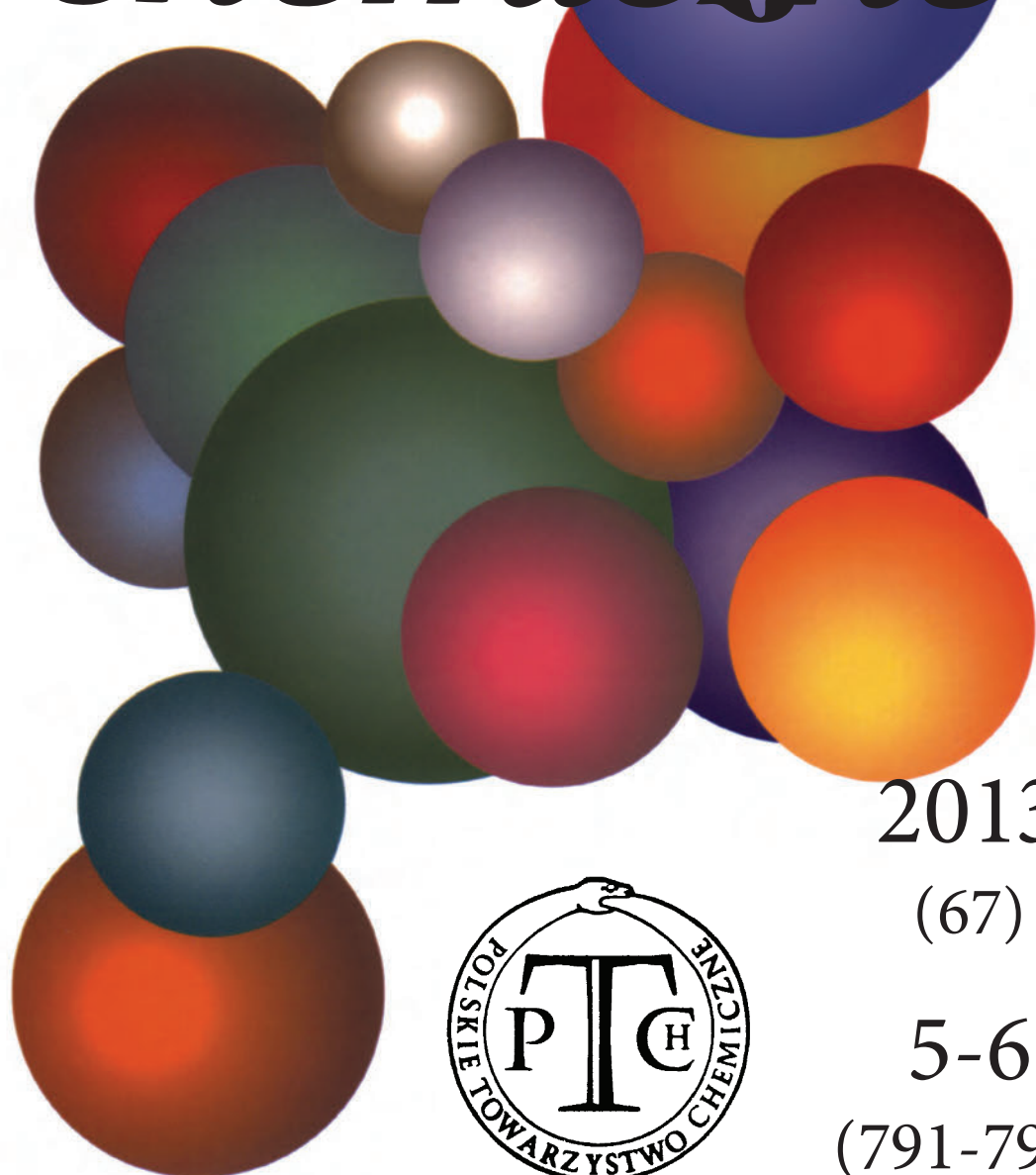


WIADOMOŚCI *chemiczne*



2013

(67)

5-6

(791-792)

CZASOPISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA CHEMICZNEGO

Publikacja dotowana przez MNiSW

RADA REDAKCYJNA

RYSZARD ADAMIAK, IRENA BARANOWSKA, ANDRZEJ BARAŃSKI,
JERZY BŁAŻEJOWSKI, ANATOL KOJŁO, TADEUSZ M. KRYGOWSKI, ANDRZEJ KUTNER,
PIOTR PANETH (PRZEWODNICZĄCY), K. MICHAŁ PIETRUSIEWICZ, DARIUSZ POGOCKI,
MAREK POTRZEBOWSKI, GRZEGORZ SCHROEDER, ANDRZEJ SOKALSKI, ARTUR P. TERZYK

KOMITET REDAKCYJNY

JERZY P. HAWRANEK, ADAM JEZIERSKI, LUDWIK KOMOROWSKI, MIROSŁAW SOROKA,
MARIA SUSZYŃSKA, SŁAWOMIR SZAFERT, ANDRZEJ TROCHIMCZUK

REDAKTOR NACZELNY

ZDZISŁAW LATAJKA

SEKRETARZ REDAKCJI

BEATA ŚWIĄTEK-TRAN

BARBARA LATKO (FINANSE)

KAZIMIERA LUKJAN (KOLPORTAŻ)

Korespondencję należy kierować pod adresem:

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław

tel.: 71 375 73 89, tel./fax: 71 322 14 06

e-mail: wchem@wchuwr.pl

INTERNET

<http://www.wchuwr.pl/wiadchem.htm> (English abstracts)

<http://www.dbc.wroc.pl> (pełne teksty publikacji od roku 2006)

„Wiadomości Chemiczne” są wydawane w ramach serii *Acta Universitatis Wratislaviensis*

© Copyright by Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, Wrocław 2013

pISSN 0043-5104

eISSN 2300-0295

Maszynopis niniejszego numeru przekazano Wydawcy w marcu/kwietniu 2013

Przygotowanie do druku i druk:

Firma Wydawnicza K2, al. s tanów Zjednoczonych 51, 04-026 Warszawa

tel. 22 517 78 12, fax 22 517 78 11, e-mail: k2@druk-k2.pl

PROLEGOMENA DO ZESZYTU OFIAROWANEGO JACKOWI GAWROŃSKIEMU

Prof. dr hab. Jacek Gawroński jest niekwestionowanym autorytetem naukowym w dziedzinie chemii organicznej. Jego prace, a w szczególności dotyczące stereokontrolowanej syntezy organicznej, czy też zastosowań spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego odbiły się szerokim echem w świecie chemików. Świadczy o tym bardzo duża liczba cytowań Jego prac (2700) oraz bardzo wysoka wartość indeksu Hirscha (28). Dzisiejsze osiągnięcia nauki polskiej w tej dziedzinie nie byłyby możliwe, gdyby nie zaangażowanie i doskonała znajomość zagadnień naukowych Profesora.

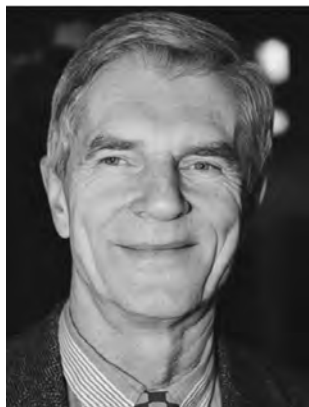
W tym roku Profesor obchodzi Jubileusz 70-lecia urodzin. Chcąc uczcić tę ważną rocznicę najbliżsi współpracownicy Profesora zamieścili w zeszycie „Wiadomości Chemicznych” swoje prace zadedykowane Mistrzowi, które z olbrzymią przyjemnością prezentujemy.

Wielce Szanowny Panie Profesorze!

Z okazji Jubileuszu 70-lecia urodzin w imieniu Redakcji pragnę Panu przekazać życzenia wszelkiej pomyślności, wielu lat dalszej pracy, sukcesów na polu działalności naukowej oraz szczęścia w życiu osobistym.

prof. dr hab. Zdzisław Latajka
Redaktor Naczelny

PROFESOR JACEK GAWROŃSKI – MAESTRO WSZECHSTRONNY



Jacek Gawroński urodził się 20 kwietnia 1943 w Jutrosinie koło Krotoszyna i tam też pobierał pierwsze nauki w szkole podstawowej. Po zakończeniu tego pierwszego etapu dalszą edukację kontynuuje w pobliskim Koźminie i w koźmińskim liceum zdaje maturę. Nie wiadomo jak potoczyłyby się losy przyszłego profesora gdyby nie nauczyciel chemii z koźmińskiego liceum, który swoją pasją zaraził również i młodego Jacka Gawrońskiego. Stąd też wynikła decyzja by po ukończeniu szkoły średniej podjąć studia chemiczne. Od 1961 roku Jacek Gawroński jest studentem na Wydziale Matematyczno-Przyrodniczym Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza i z tą uczelnią wiąże się praktycznie na stałe – z krótkimi przerwami związanymi ze stażami zagranicznymi. Doktorat obroniony w roku 1972 oraz szybka habilitacja już pięć lat później, wskazują nie tylko na wielką pracowitość, ale i na znaczny potencjał naukowy uczonogo. Dalsze etapy kariery naukowej są wyraźnym potwierdzeniem tej tezy – w roku 1990 dr hab. Jacek Gawroński uzyskuje stanowisko profesora nadzwyczajnego by już po trzech latach otrzymać tytuł profesora zwyczajnego. Profesor Gawroński od 1981 roku kieruje Zakładem Chemii Produktów Naturalnych, który następnie – zgodnie z zainteresowaniami naukowymi Profesora – zostaje przemianowany na Zakład Stereochemii Organicznej.

Od 1970 roku Profesor Gawroński odbywa szereg staży naukowych w USA (1970, Kansas State University, Lawrence, prof. A.W. Burgstahler; Uniwersytet w Nowadzie, prof. D.A. Lightner; Uniwersytet Stanu Floryda, prof. H.M. Walborsky), Japonii (Uniwersytet Tohoku, prof. N. Harada) i Europie (Uniwersytet w Groningen, prof. H. Wynberg oraz Uniwersytet w Bazylei, prof. Ch. Tamm).

Zainteresowania naukowe Profesora Gawrońskiego wykryły się bardzo szybko i do dziś obejmują stereochemię, spektroskopię elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) oraz stereokontrolowaną syntezę organiczną. Można zaryzykować tezę, że to właśnie prof. Gawroński wraz z prof. M. Kiełczewskim byli w Polsce pionierami badań strukturalnych związków optycznie czynnych przy użyciu spektroskopii dichroizmu kołowego i odkryli dla polskiego środowiska naukowego znaczny

potencjał tkwiący w tej metodzie, m.in. tłumacząc z angielskiego książkę P. Crab-bého pt. „*Metody chiralooptyczne w chemii*” (1974).

W zakresie spektroskopii ECD prace Profesora początkowo koncentrowały się na analizie czynności optycznej oraz oznaczaniu konfiguracji absolutnej szeregu produktów naturalnych bądź ich prekursorów, np. dienów, enonów, butenolidów oraz benzoesanów acyklicznych polioli. Potwierdzeniem tego były zarówno praca doktorska (1972): „*Wpływ podstawników na własności chiralooptyczne chromo-foru olefinowego i dienowego. Synteza i konformacje $\Delta^{2,4}$ -dienów stereoidowych*” jak i praca habilitacyjna (1977): „*Konformacja i czynność optyczna cyklicznych α,β -nienasyconych ketonów*”.

Znaczącym rozszerzeniem użyteczności ekscytonowego ECD – jednej z najbardziej fundamentalnych metod analizy struktury związków organicznych, było opracowanie szeregu chromoforów imidowych oraz sond chromoforowych NAB i NAN do oznaczania konfiguracji absolutnej i konformacji, zwłaszcza amin. Niedawno zespół Profesora po raz pierwszy zademonstrował, że przy pomocy badań indukowanego dichroizmu kołowego, chiralne rotory triarylometanowe stanowią urządzenia molekularne funkcjonujące jako reportery chiralności związków organicznych.

Od kilku lat badania stereochemiczne z wykorzystaniem spektroskopii CD wykorzystują nowoczesne podejście „konfrontacyjne” wspomagane obliczeniami. Tutaj zespół Profesora był pionierem w kraju. Na tym polu zaproponowano nową interpretację czynności optycznej pochodnych 9,10-dihydrofenantrenu. Po raz pierwszy wykazano, że widma ECD umożliwiają równoczesne ustalenie absolutnej konfiguracji, jak i konformacji cząsteczek. W szczególności przeanalizowano dihydroksylowane metabolity arenów – ważne bloki budulcowe w syntezie diastereoselektywnej, otrzymywane metodami biotechnologicznymi.

Ważnym obszarem zainteresowań Profesora jest rozwój metod syntezy stereoselektywnej. W tym obszarze warto wymienić opracowanie oryginalnej metody syntezy oraz ustalenie struktur nowego typu chiralnych makrocykli: trianglimin, trianglamin, rombimin, kaliksalenów oraz klatek molekularnych. Wysokowydajna synteza takich związków bazuje na kontroli termodynamicznej i stereochemicznej reakcji cyklokondensacji *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i aromatycznych di- lub trialdehidów. Otrzymywane w takich wysoce wydajnych reakcjach chiralne makrocykliczne poliiminy i poliaminy znalazły liczne zastosowania w syntezie enancjoselektywnej i jako chiralne selektory. Chemia kwasu winowego oraz alkaloidów chinowca stanowią inny nurt aktywności naukowej Profesora, kontynuowany od początku jego zainteresowań produktami naturalnymi.

Dorobek naukowy Profesora Jacka Gawrońskiego obejmuje niemal 200 prac naukowych, 3 monografie (w tym wysoko oceniona na rynku światowym pozycja: J. Gawroński, K. Gawrońska „*Tartaric and Malic Acids in Synthesis – A Source Book of Building Blocks, Ligands, Auxiliaries, and Resolving Agents*” J. Wiley and Sons, New York 1999) oraz 8 rozdziałów w książkach anglojęzycznych.

Warto zaznaczyć, że Profesor przykłada wielką wagę do dydaktyki czego owocem są choćby dwa podręczniki akademickie. Podręcznik: J. Gawroński, K. Gawrońska „*Stereochemia w syntezie organicznej*”, PWN, Warszawa 1988 – była to pierwsza w kraju publikacja, przybliżającą studentom osiągnięcia światowej syntezy stereoselektywnej. Druga książka, J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit „*Współczesna synteza organiczna – wybór eksperymentów*”, PWN, Warszawa 2004; okazała bestsellerem, aktualnie dostępne jest jej drugie wznowienie.

Do dziś Profesor Jacek Gawroński wypromował ponad 60 magistrów, 10 doktorów oraz 2 doktorów habilitowanych. O wysokiej klasie Promotora i jakości prowadzonych badań świadczy fakt, że wychowankowie Profesora byli laureatami wielu prestiżowych nagród i stypendiów (m.in. Nagrody Prezesa Rady Ministrów, Stypendium Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej, Stypendium Tygodnika „Polityka”, Nagrody PTChem i Sigma-Aldrich i inne).

Profesor Jacek Gawroński został odznaczony wieloma medalami i jest laureatem licznych nagród, z których warto wymienić m.in. Medal PTChem im. S. Kostaneckiego (2000), Medal Komisji Edukacji Narodowej (2005) oraz Nagrodę Naukową PAN im. M. Skłodowskiej-Curie (2006). W roku 2012 Profesor Jacek Gawroński otrzymał Nagrodę Prezesa Rady Ministrów, a w bieżącym roku także prestiżowy grant Maestro, Narodowego Centrum Nauki.

Nieźródnana (typowo poznańska) organizacja, wielka pracowitość oraz perfekcjonizm są zawodowymi wyróżnikami Profesora, natomiast Jego stonowane emocje i dyskretny humor oraz wielka życzliwość czynią go lubianym i szanowanym człowiekiem.

Po godzinach, Profesor jest znany jako wytrawny znawca i koneser win oraz miłośnik filozofii, zwłaszcza tej zakładającej zrównoważony rozwój ducha i ciała. To ostatnie realizuje, będąc od lat jednym z czołowych graczy profesorskiej drużyny piłki siatkowej. Należy podkreślić, że w rywalizacji sportowej prof. Gawroński w pełni kieruje się słowami barona Pierre de Cobertin – ojca nowożytnego ruchu olimpijskiego: „Istotą igrzysk nie jest zwyciężyć, ale wziąć udział”.

Jest zatem Profesor Gawroński postacią nietuzinkową – pasjonatem nauki, który niczym starożytny żeglarz odkrywa nieznanne lądy, czyniąc miejsce na pokładzie wszystkim poszukującym prawdy, dobra i piękna.

Marcin Kwit, Karol Kacprzak

Dane scjentometryczne:

Liczba publikacji: 185

Liczba cytowań: 2700 (na podstawie *Web of Knowledge*)

Indeks Hirscha: 28

PIĘĆ NAJCZĘŚCIEJ CYTOWANYCH PRAC:

- [1] K. Kacprzak, J. Gawronski, Cinchona alkaloids and their derivatives: Versatile catalysts and ligands in asymmetric synthesis, *Synthesis*, 2001, 961. Ilość cytowań: 244.
- [2] P. Mohr, N. Waesperarcevic, C. Tamm, K. Gawronska, J. Gawronski, A study of stereoselective hydrolysis of symmetrical diesters with pig-liver esterase, *Helvetica Chimica Acta*, 1983, **66**, 2501. Ilość cytowań: 220.
- [3] D.A. Lightner, J.K. Gawroński, D.W.M. Wijekoon, Complementarity and chiral recognition: Enantioselective complexation of bilirubin, *Journal of the American Chemical Society*, 1987, **109**, 6354. Ilość cytowań: 134.
- [4] J. Gawroński, H. Kolbon, M. Kwit, A. Katrusiak, Designing large triangular chiral macrocycles: Efficient [3 + 3] diamine-dialdehyde condensations based on conformational bias, *Journal of Organic Chemistry*, 2000, **65**, 5768. Ilość cytowań: 94.
- [5] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, Recent progress in Lewis base activation and control of stereoselectivity in the additions of trimethylsilyl nucleophiles, *Chemical Reviews*, 2008, 108, 5227. Ilość cytowań: 87.

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**TRANS-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSAN
– NIEZWYKŁA KARIERA OUTSIDERA**

**TRANS-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE
– UNPRECEDENTED OUTSIDER'S CAREER**

Małgorzata Petryk, Marcin Kwit*

*Zakład Stereochemii Organicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: Marcin.Kwit@amu.edu.pl

Abstract

Wykaz skrótów i symboli stosowanych w pracy

Wstęp

1. Synteza i struktura *trans*-1,2-diaminocykloheksanu; 1.1. Otrzymywanie optycznie czynnego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z produktów odpadowych przemysłu włókien sztucznych; 1.2. Konformacja pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu

2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan jako chiralny blok budulcowy w syntezie cząsteczek złożonych; 2.1. Symetryczne i niesymetryczne pochodne DACH-u; 2.2. Makrocycliczne pochodne DACH-u; 2.2.1. Syntezy z użyciem szablonu; 2.2.2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan – molekularny klocek LEGO[®]

3. Zastosowanie pochodnych DACH-u jako chiralnych ligandów i katalizatorów; 3.1. Metalosoleny; 3.1.1. Asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów; 3.1.2. Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu. Hydrolityczny, kinetyczny rozdział epoksydów metodą Jacobsena; 3.1.3. Asymetryczne cyklopropanowanie alkenów; 3.1.4. Reakcje cykloaddycji; 3.1.5. Synteza aminokwasów w warunkach katalizy międzycząściowej; 3.1.6. Asymetryczne trimetylosililocyjanowanie aldehydów; 3.2. Asymetryczna substytucja nukleofilowa w pozycji alilowej; 3.3. Addycja dialkilocynku do grupy karbonylowej katalizowana sulfonamidowymi pochodnymi DACH-u; 3.4. Kataliza mocznikowymi pochodnymi DACH-u

4. Rozpoznanie molekularne

5. Niektóre zastosowania farmakologiczne

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Małgorzata Petryk, studentka I roku studiów II stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2012 roku ukończyła studia chemiczne I stopnia na Wydziale Chemii UAM. Projekt licencjacki wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Urszuli Rychlewskiej. Od 2011 roku pracuje jako wolontariusz w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM pod kierunkiem dra hab. Marcina Kwita. W latach 2010–2011 otrzymywała stypendium za dobre wyniki w nauce, od 2011 roku otrzymuje stypendium rektora dla najlepszych studentów.



dr hab. Marcin Kwit ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 1998 roku. Pracę doktorską poświęconą reakcjom makrocyclizacji i *N*-arylowaniu chiralnych diamin obronił w 2003 roku. Staż podoktorski odbył w Holandii, w grupie prof. Bena L. Feringi. Od 2004 roku pracuje jako adiunkt w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM. Za pracę naukową dr hab. M. Kwit został wyróżniony m.in. Stypendium Miasta Poznania (2003), Stypendium Fundacji Nauki Polskiej (2004 i 2005), Nagrodą Prezesa Rady Ministrów (2004) oraz wyróżnieniem do Nagrody im. W. Kemuli (2010). Jego zainteresowania badawcze koncentrują się wokół stereoselektywnej syntezy układów makrocyclicznych, katalizy asymetrycznej kompleksami metali, stereochemii cząsteczek o dużej swobodzie konformacyjnej oraz spektroskopii dichroizmu kołowego.

ABSTRACT

An enantiopure *trans*-1,2-diaminocyclohexane is one of the most widely used chiral diamines in modern organic chemistry. This chiral building block, readily available from waste industrial products, emerges as a major figure in the field of asymmetric synthesis. The unique structural and conformational properties of *trans*-1,2-diaminocyclohexane make it very useful for the development of new synthetic strategies, taking advantage of its geometrical pre-organization. In this short article, we will highlight the utility of enantiomerically pure *trans*-1,2-diaminocyclohexane derivatives as broad-range chiral reagents and ligands for catalytic cycles. A brief overview of the aspects of applications in the field of molecular recognition will also be given.

Keywords: structure, chirality, conformation, asymmetric synthesis, molecular recognition

Słowa kluczowe: struktura, chiralność, konformacja, synteza symetryczna, rozpoznanie molekularne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

4-PPNO	- <i>N</i> -tlenek-4-fenylopirydyny
<i>i</i> -Pr	- 2-propyl (izopropyl)
AAA	- asymetryczna substytucja nukleofilowa w położeniu allilowym
L	- ligand
Ac	- acetyl
Me	- metyl
AE	- asymetryczne epoksydowanie
MS	- sita molekularne
Ar	- aryl
<i>n</i> -Bu	- <i>n</i> -butyl
ARO	- asymetryczne otwarcie pierścienia (epoksydu)
NMR	- magnetyczny rezonans jądrowy
BINOL	- 1,1'-dihydroksy-2,2'-binaftalen
Nu	- nukleofil
Bn	- benzyl
PEA	- 1-amino-1-fenyletan
Bz	- benzoil (grupa benzoilowa)
Ph	- fenyl
CAL-B	- lipaza ze szczepu <i>Candida antarctica</i>
Pht	- ftaloil (grupa ftaloilowa)
CH	- konformacja krzesłowa cykloheksanu
Piv	- piwaloil (reszta kwasu dimetylopropanowego)
Cy	- cykloheksyl
PTC	- kataliza przeniesienia międzyfazowego
d.r.	- nadmiar diastereoizomeryczny
rac	- racemiczny (mieszanina racemiczna)
DACH	- <i>trans</i> -1,2-diaminocykloheksan
TA	- kwas winowy
DIAD	- ester dietylowy kwasu azadikarboksylowego
TADDOL	- $\alpha, \alpha', \alpha''$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanol
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
TB	- konformacja skręconej łódki cykloheksanu
DPPA	- 2-(difenylfosfino)anilina
<i>t</i> -Bu	- <i>tert</i> -butyl
DPPBA	- kwas 2-(difenylfosfino)benzoesowy
Tf	- trifyl (grupa trifluorometylosulfonowa)
e.e.	- nadmiar enancjomeryczny
TMS	- trimetylosilil
ECD	- elektronowy dichroizm kołowy
TMSCN	- cyjanek trimetylosililu

EDG	- grupa elektronodonorowa
TMSN ₃	- azydek trimetylosililu
Et	- etyl
wyd.	- wydajność
HKR	- hydrolytyczny rozdział kinetyczny
zasada Hüniga	- <i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina

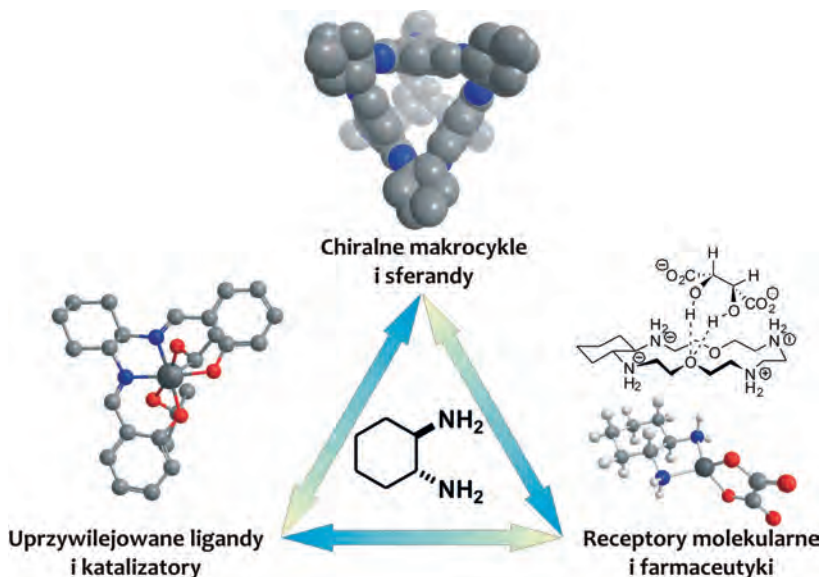
WSTĘP

Katalityczna synteza asymetryczna stanowi dynamicznie rozwijającą się w ostatnich latach dziedzinę chemii organicznej. Metody stereoselektywnego tworzenia wiązań węgiel–węgiel lub węgiel–heteroatom, wykorzystujące stechiometryczne lub katalityczne ilości chiralnych reagentów (katalizatorów) znalazły szerokie zastosowanie nie tylko w praktyce laboratoryjnej, ale również przemysłowej. Odbiciem tego stanu rzeczy jest znaczący wzrost liczby publikacji poświęconych syntezie stereoselektywnej, na czele z „encyklopedią” poświęconą temu tematowi, jaką jest praca zbiorowa *Stereoselective Synthesis* [1]. Naturalną konsekwencją rozwoju metod syntezy stał się rozwój metod analitycznych, zwłaszcza tych dających informację na temat trójwymiarowej struktury cząsteczek, bądź czystości enancjomerycznej związków.

Wybór chiralnego reagenta lub katalizatora stosowanego dla danej transformacji jest uwarunkowany kombinacją trzech elementów: jego efektywności, dostępności i ceny. Idealną kombinacją tych czynników wykazują alkaloidy kory chinowej, 1,1'-binaftolu (BINOL-u) i ich pochodne [2–5]. Innymi powszechnie stosowanymi reagentami lub katalizatorami są chiralne wicynalne diole (np. pochodne kwasu winowego, takie jak np. TADDOL) oraz diaminy, a w szczególności *trans*-1,2-diaminocykloheksan i jego pochodne [6–8]. Liczba publikacji poświęconych zastosowaniu pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jest imponująca. Od czasu opublikowania przez Bennaniego i Hanessiana przeglądu [8] ukazało się ponad 3200 prac (wg bazy *Scopus*) zawierających w tytule lub słowach kluczowych frazę „diaminocykloheksan”. Nawet tylko pobieżna lektura tych prac prowadzi do wniosku, że wykorzystanie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu nie ogranicza się jedynie do syntezy asymetrycznej. Dzięki określonym właściwościom struktury *trans*-1,2-diaminocykloheksan jest często stosowany jako chiralne rusztowanie w stereoselektywnej syntezie makrocykli, do otrzymywania chiralnych faz stacjonarnych w chromatografii, a nawet – w kompleksach z platyną – jako efektywny lek antyrynowy [9].

Różne możliwości wykorzystania pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu przedstawia Rysunek 1.

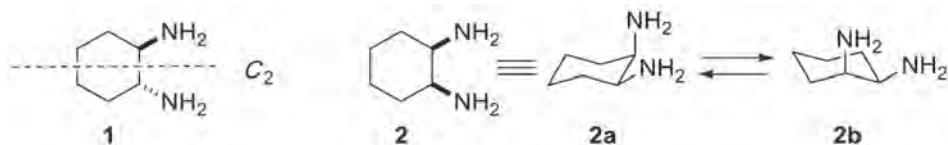
Niniejszy, z konieczności bardzo wybiórczy, przegląd zorganizowany został w taki sposób, by w pierwszej części przybliżyć Czytelnikowi zagadnienia związane z możliwościami syntezy i otrzymywania, a także strukturą *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i jego pochodnych. Predyspozycje strukturalne *trans*-1,2-diaminocykloheksanu decydują o jego późniejszych zastosowaniach jako chiralnego bloku budulcowego do syntezy bardziej złożonych układów molekularnych, co zostanie omówione w części drugiej. Ze względu na olbrzymią liczbę przykładów, wykorzystanie pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jako ligandów i katalizatorów w syntezie asymetrycznej zostanie ograniczone do najbardziej reprezentatywnych przypadków (część trzecia), odsyłając jednocześnie Czytelnika do bardziej szczegółowych opracowań. W części czwartej pokazane zostaną wybrane przykłady molekularnych receptorów bazujących na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie.



Rysunek 1. Różne możliwości wykorzystania *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i jego pochodnych
 Figure 1. Different ways of using *trans*-1,2-diaminocyclohexane and its derivatives

1. SYNTEZA I STRUKTURA *TRANS*-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

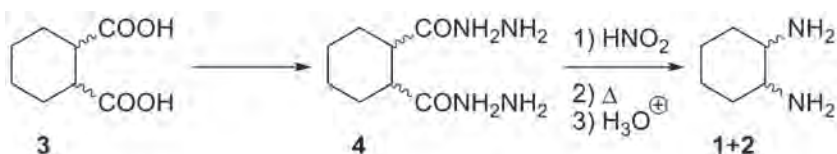
1,2-Diaminocykloheksan może występować w postaci dwóch izomerów: *trans* i *cis*. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan (często w literaturze, również i w tej pracy, oznaczany jest jako DACH) (**1**, Rys. 2), jest cząsteczką chiralną o symetrii C_2 . Oś dwukrotna przechodzi przez środki wiązań łączących atomy węgla C(1)-C(2) i C(4)-C(5). *cis*-1,2-Diaminocykloheksan (**2**, Rys. 2) można opisać jako molekułę o symetrii C_1 , gdzie jedna z grup aminowych zajmuje położenie aksjalne, a druga ekwatorialne, co powoduje, że cząsteczka jako taka jest chiralna. Natomiast w roztworze ustala się równowaga między konformerami **2a** i **2b** – populacja **2a** i **2b** jest jednakowa. Z tego powodu *cis*-1,2-diaminocykloheksan nie może zostać rozdzielony na enancjomery i jest nieczynny optycznie (Rys. 2). W przeciwieństwie do izomeru *cis*, *trans*-1,2-diaminocykloheksan może zostać w prosty sposób rozdzielony na enancjomery.



Rysunek 2. Izomery 1,2-diaminocykloheksanu: *trans*-1,2-diaminocykloheksan (1) i jego konformery

Figure 2. 1,2-Diaminocyclohexane isomers: *trans*-1,2-diaminocyclohexane (1) and *cis*-1,2-diaminocyclohexane (2)

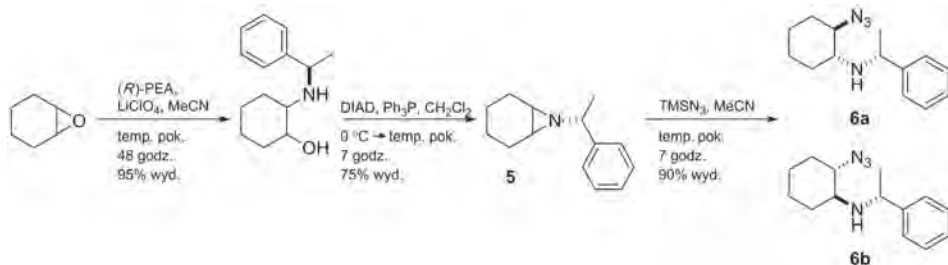
Pierwsza wiarygodna synteza 1,2-diaminocykloheksanu została dokonana przez Wielanda i współpracowników w 1926 r. i polegała na przekształceniu kwasu heksahydroftalowego (3) w hydrazyd 4, a następnie poddanie go reakcji Curtiusa (Schemat 1). Produktem otrzymanym przez Wielanda była mieszanina stereoizomerów 1,2-diaminocykloheksanu [10].



Schemat 1. Synteza Wielanda izomerów 1,2-diaminocykloheksanu

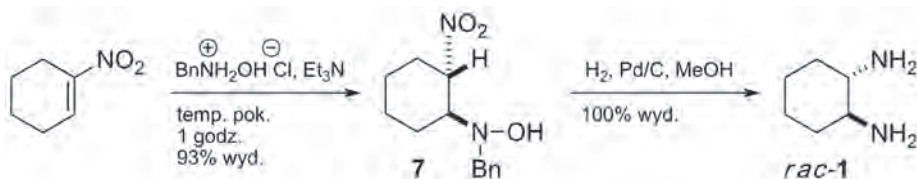
Scheme 1. Wieland synthesis of 1,2-diaminocyclohexane isomers

Przykładem współczesnej syntezy optycznie czynnego DACH-u jest otwarcie pierścienia azyrydyny 5 za pomocą azydku trimetylosililu (TMSN_3). Substratem jest tlenek cykloheksenu, który przekształcany jest w chiralną azyrydynę 5 w wyniku otwarcia pierścienia epoksydu poprzez (*R*)-2-fenyletyloaminę ((*R*)-PEA) i kolejnej reakcji Mitsunobu. Produktami reakcji 5 z TMSN_3 są diastereoizomery 6a i 6b (otrzymane w stosunku ilościowym 4:1), które mogą być łatwo rozdzielone chromatograficznie. Hydrogenacja 6a prowadzi do (*R,R*)-1 z wydajnością 95% i czystością optyczną równą 100% (Schemat 2) [11].



Schemat 2. Diastereoselektywna synteza pochodnych DACH-u

Scheme 2. Diastereoselective synthesis of DACH derivatives



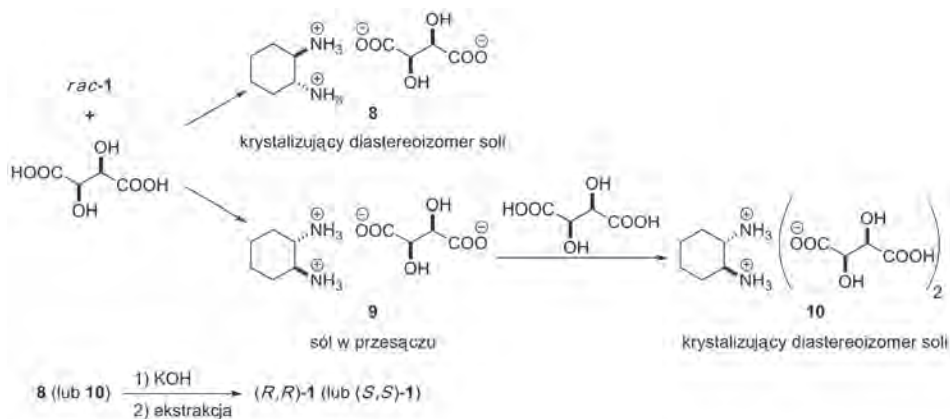
Schemat 3. Synteza *rac*-1 w wyniku *syn*-addycji chlorowodorku *N*-benzylhydroksylaminy do nitrocykloheksenu

Scheme 3. Synthesis of *rac*-1 via *syn*-addition of *N*-benzylhydroxylamine hydrochloride to nitrocyclohexane

Stereoselektywna *syn*-addycja chlorowodorku *N*-benzylhydroksylaminy do nitrocykloheksenu, a następnie redukcja i hydrogenacja adduktu **7** pozwala na otrzymanie *rac*-1 z wysoką wydajnością chemiczną (Schemat 3) [12].

1.1. OTRZYMYWANIE OPTYCZNIE CZYNNEGO TRANS-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU Z PRODUKTÓW ODPADOWYCH PRZEMYSŁU WŁÓKNIEN SZTUCZNYCH

Powyższe syntezy potwierdzają możliwość otrzymania DACH-u, jednakże ich praktyczna przydatność jest dyskusyjna. Nie gwarantują też otrzymania diaminy w skali wielogramowej. Najdogodniejszym źródłem pozyskania **1**, są produkty uboczne otrzymywania Nylonu 66, zawierające oprócz *rac*-1 jeszcze między innymi 1,2-, 1,6-heksanodiaminę a także *cis*- oraz *trans*-2-(aminometylo)cyklopentylaminę.



Schemat 4. Rozdział *rac*-1 na enancjomery za pomocą kwasu winowego

Scheme 4. Resolution of *rac*-1 by precipitation/crystallization of the corresponding tartrate salt

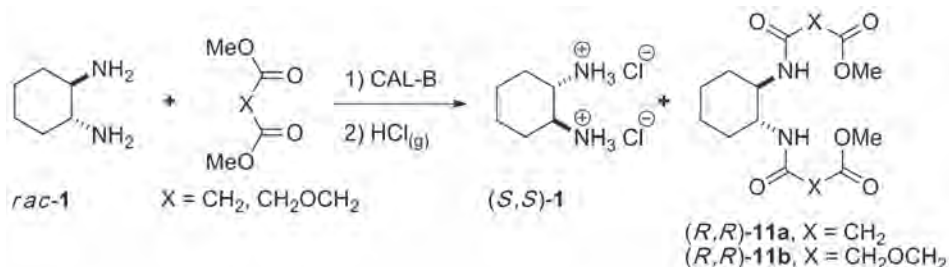
Mieszaninę zawierającą *rac*-1 rozszczepia się na enancjomery przy użyciu kwasu (R,R) -winowego ((R,R) -TA) wykorzystując fakt różnej rozpuszczalności soli **1** z kwasem. Diastereoizomer **8**, który jest solą (R,R) -1 z jedną cząsteczką (R,R) -TA, krystalizuje łatwiej niż sól (S,S) -1 z jedną cząsteczką (R,R) -TA (**9**). Po odsącze-

niu **8**, do roztworu **9** dodaje się jeszcze jeden równoważnik molowy kwasu (*R,R*)-winowego, co powoduje krystalizację diastereoizomeru **10** – soli (*S,S*)-**1** z dwiema cząsteczkami (*R,R*)-TA. Wyparcie aminy z soli przez silną zasadę (KOH lub NaOH) i ekstrakcja alkalicznego roztworu w aparacie Soxhleta benzenem prowadzi do (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** z wysoką wydajnością i praktycznie 100% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 4) [13, 14].

Krystalizacja (*R,R*)-**1** z jedną, a (*S,S*)-**1** z dwiema cząsteczkami kwasu (*R,R*)-winowego jest przykładem chiralnego rozpoznania, często spotykanego w przypadku cząsteczek zawierających fragmenty DACH-u [15].

Rozdział *rac*-**1** na enancjomery przy użyciu naturalnego kwasu winowego nie jest jedyną metodą otrzymywania optycznie czystego DACH-u. Niedawno Galland opisał metodę preparatywnego rozdziału (\pm)-**1** na enancjomery poprzez preferencyjną krystalizację soli DACH-u z kwasem cytrynowym [16].

Inna prosta ogólna metoda otrzymywania optycznie czynnych amin i diamin, rozwijana w ostatnich dekadach, to enzymatyczny rozdział odpowiednich racematów. Alfonso i współpracownicy użyli lipazy z *Candida antarctica* (CAL-B) do stopniowego rozdziału kinetycznego *rac*-**1** (Schemat 5). Zarówno (*S,S*)-**1** jak i produkty **11a** i **11b** są enancjomerycznie czyste i mogą zostać użyte do syntezy chiralnych poliazamakrocycli, selektywnych receptorów chiralnych anionów [17].

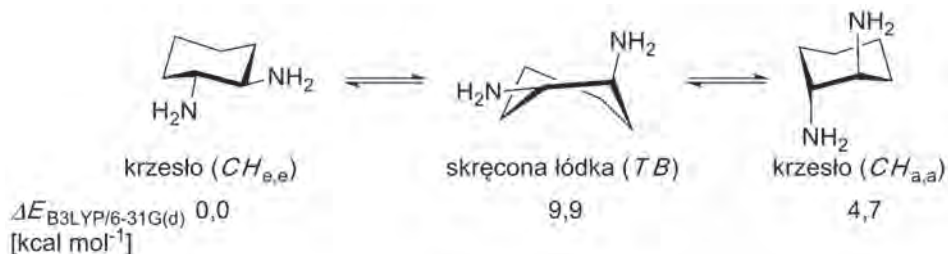


Schemat 5. Enzymatyczny rozdział racemicznego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.

Scheme 5. Enzymatic resolution of racemic *trans*-1,2-diaminocyclohexane.

1.2. KONFORMACJA POCHODNYCH *TRANS*-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

Zarówno *trans*-1,2-diaminocykloheksan, jak i znacząca większość jego pochodnych występuje zarówno w roztworze, jak i w fazie stałej w konformacji krzesłowej (*CH*) z grupami aminowymi w położeniu ekwatorialnym (Schemat 6). Kąt torsyjny N-C*-C*-N w zależności od enancjomera wynosi $\pm 60^\circ$. Różnica energii pomiędzy konformerami charakteryzującymi się diekwatorialnym i diaksjalnym położeniem grup aminowych została oszacowana na 4,67 kcal mol⁻¹ na korzyść konformera diekwatorialnego. Konformer o strukturze skręconej łódki (*TB*), będący minimum energetycznym znalezionym przy pomocy metod obliczeniowych jest energetycznie najmniej uprzywilejowany (Schemat 6) [18].



Schemat 6. Zależności energetyczne pomiędzy konformerami (R,R)-1
 Scheme 6. Energy relationship calculated for (R,R)-1 conformers

Preferowana diekwatorialna konformacja DACH-u z grupami aminowym w położeniu *gauche* jest uznawana za przyczynę różnic w zasadowości **1** i np. niecyklicznego diaminoetanu. DACH charakteryzuje się większą zasadowością grup aminowych w przypadku pierwszego protonowania i znacznie mniejszą zasadowością w przypadku drugiego protonowania niż diaminoetan [19]. Wzajemna relacja grup aminowych w **1** umożliwia tworzenie się silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego [NH...H⁺...NH], ale z drugiej strony bliskość obydwu grup aminowych jest czynnikiem niekorzystnym w momencie przyłączenia drugiego protonu. Innymi konsekwencjami właściwości strukturalnych DACH-u są m.in. duża zdolność do koordynacji jonów metali, zarówno przez wolną aminę, jak i jej pochodne, a także dużo lepsze możliwości upakowywania się w sieci krystalicznej przez pochodne DACH-u niż ma to miejsce w przypadku innych 1,2-diamin.

Dogodnymi metodami instrumentalnymi pozwalającymi na określenie konformacji pochodnych DACH-u to spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) [20, 21]. W przypadku funkcjonalizacji grup aminowych DACH-u odpowiednimi chromoforami, charakteryzującymi się dużym elektrycznym momentem dipolowym przejścia elektronowego, na widmach ECD można obserwować dwuznakowy tzw. ekscytonowy efekt Cottona, korelujący się bezpośrednio z konformacją grup aminowych w cząsteczce [22].

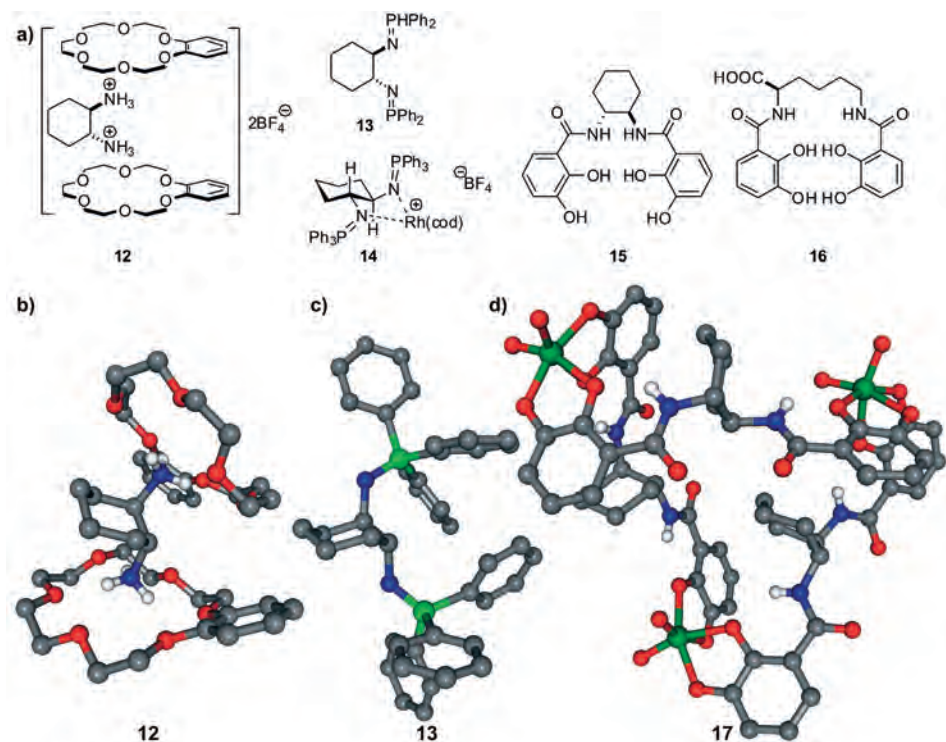
Znane są nieliczne przykłady pochodnych DACH-u, w których grupy aminowe są w położeniu diaksjalnym. Protonowanie DACH-u prowadzi do dikationu $1 \times 2\text{H}^+$, w którym na skutek oddziaływań elektrostatycznych grupy amoniowe powinny przyjmować konformację diaksjalną. Jednakże w kryształach struktura dichlorowodoru DACH-u została określona jako diekwatorialna [23]. Podobna preferencja konformacji diekwatorialnej nad diaksjalną jest obserwowana w czasie odwracalnego protonowania *N,N'*-diarylowych pochodnych DACH-u, zaś za zmianę sekwencji ekscytonowych efektów Cottona odpowiada zmiana struktury protonowanych grup aminowych, a nie zmiana konformacji szkieletu cykloheksanu [24].

Sytuacja ulega zmianie, gdy istnieje możliwość oddziaływania protonowanego DACH-u z innymi cząsteczkami. W obecności [18]korony-6, benzo[18]korony-6, dibenzo[18]korony-6 i dicykloheksano[18]korony-6, grupy amoniowe dikationu

$1 \times 2H^+$ tworzą silne wiązania wodorowe z atomami tlenu eteru koronowego co prowadzi do utworzenia supermolekuł o wzorze ogólnym $[(1 \times 2H^+)(\text{eter koronowy})_2](BF_4^-)_2$ o strukturze podobnej do kompleksu sandwiczowego (**12**, Rys. 3), w którym protonowana diamina przyjmuje konformację diaksjalną [25].

W większości przypadków sterowanie konformacją pochodnych DACH-u zachodzi najłatwiej poprzez kompleksowanie liganda odpowiednim jonem metalu.

Difosfina **13**, otrzymana z **1** i Ph_3PBr_2 przez Reetza i współpracowników charakteryzuje się znaczącą jak na pochodne cykloheksanu dynamiką konformacyjną. W wolnym ligandzie duże podstawniki fosfinowe przyjmują położenie diaksjalne. Utworzenie koordynacyjnego wiązania między jonem metalu (np. rodu(I) lub kobaltu(II), **14**) a atomem azotu powoduje powrót podstawników do położenia diekwatorialnego (Rys. 3) [26].



Rysunek 3. Struktury związków **12-16** (a). Oznaczone metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich struktury niektórych diaksjalnych pochodnych *trans-1*: kompleks sandwiczowy $[(1 \times 2H^+)(\text{dibenzo}[18]\text{krona-6})_2](BF_4^-)_2$ (**12**) (b) ligand fosfinowy Reetza **13**; (c) kompleks **17** (d) [25–27]

Figure 3. Structures of compounds **12-16** (a). Structures of some *trans-1* diaxial derivatives determined by X-ray diffraction: sandwich complex $[(1 \times 2H^+)(\text{dibenzo}[18]\text{crown})_2](BF_4^-)_2$ (**12**) (b); Reetz's phosphine ligand **13** (c) complex **17** (d) [25–27]

Sytuację odwrotną spotyka się w przypadku funkcjonalizowanego benzamidu **15**, syntetycznego analogu azotocheliny (**16**), naturalnego czynnika chelatu-

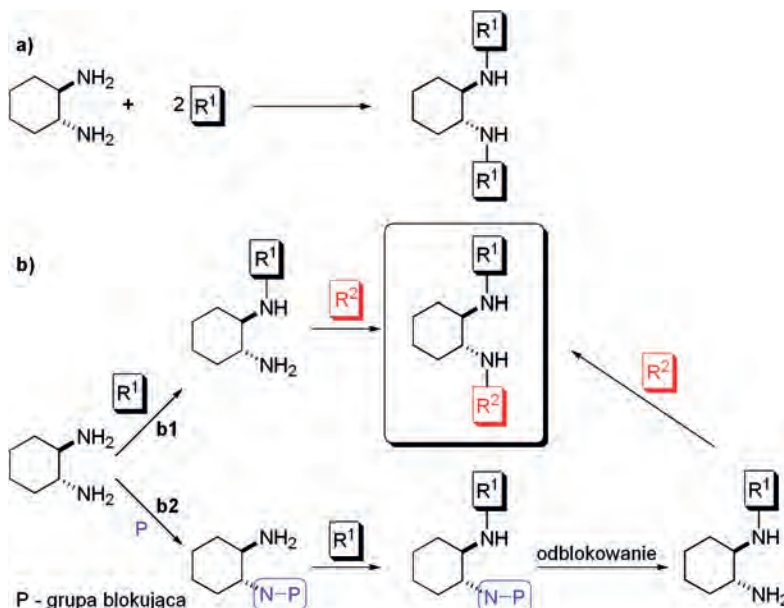
jącego z *Azotobacter vinelandii*. Związki tego typu, nazywane sideroforami, umożliwiają mikroorganizmom pobieranie żelaza z otoczenia.

Niezwiązany **15** charakteryzuje się diekwatorialnym położeniem grup benzamidowych (typowym dla innych pochodnych tego typu), natomiast w kompleksie Δ, Δ, Δ -[MoO₂(R,R)-**15**]₃⁶⁻ (**17**) położenie grup benzamidowych zmienia się na diaksjalne (Rys. 3) [27].

Kompleks **17** jest trwały tylko w fazie stałej. W roztworze wodnym pomiary czasowo zależnych widm dichroizmu kołowego wskazują na zachodzącą szybką zmianę konfiguracji kompleksu **17**. Tworzący się kompleks $\Lambda, \Lambda, \Lambda$ -[MoO₂(R,R)-**15**]₃²ⁿ⁻ jest diastereomerem **17**, ulegającym jednak stopniowej, sekwencyjnej hydrolizie, co związane jest z powrotem grup benzamidowych do położenia diekwatorialnego. Badanie równowag konformacyjnych w roztworach **17** jest przykładem efektywnego wykorzystania spektroskopii ECD w badaniach stereochemicznych.

2. TRANS-DIAMINOCYKLOHEKSAN JAKO CHIRALNY BLOK BUDULCOWY W SYNTYZIE CZĄSTECZEK ZŁOŻONYCH

2.1. SYMETRYCZNE I NIESYMETRYCZNE POCHODNE DACH-U

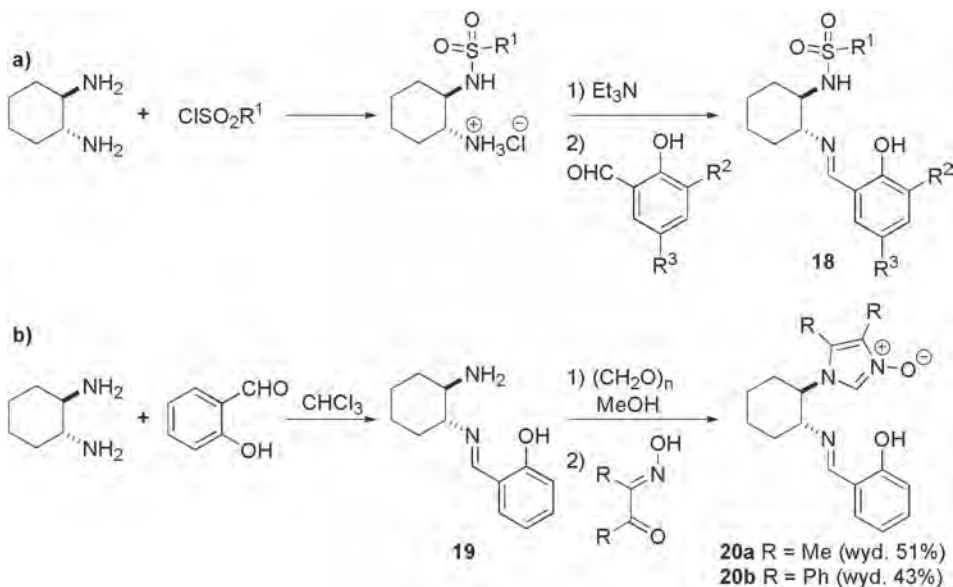


Schemat 7. Synteza symetrycznych (a) i niesymetrycznych (b) pochodnych DACH-u
 Scheme 7. Synthesis of symmetrical (a) and nonsymmetrical (b) DACH derivatives

Otrzymywanie symetrycznych pochodnych DACH-u jest stosunkowo proste: DACH poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami molowymi odpowiedniego odczynnika (Schemat 7a) [8, 28]. Obecnie znanych jest wiele przykładów syntez prostych ligandów o symetrii C_2 opierających się albo na kondensacji **1** z aldehydami, albo na reakcjach substytucji nukleofilowej – głównie w grupie karbonylowej – lub innych reakcjach [29–46].

Otrzymywanie niesymetrycznych pochodnych DACH-u pociąga za sobą konieczność różnicowania grup aminowych (Schemat 7b). Może to zostać przeprowadzone przez reakcję z jednym równoważnikiem molowym odczynnika R^1 (droga **b1**, Schemat 7b) lub poprzez selektywne blokowanie jednej z grup aminowych.

Przykładem reakcji, w której reagent selektywnie przekształcał tylko jedną z grup aminowych może być synteza chiralnych ligandów sulfonamidowo-iminowych **18** przeprowadzona przez zespół Walsha (Schemat 8a) [47, 48]. W tej reakcji chlorek kwasu sulfonowego reagował z diaminą tak, że jedna z grup aminowych była sulfonowana, a druga działała jako zasada wiążąc wydzielający się chlorowodór. Otrzymane z wydajnościami ~80% sulfonamidy przekształcane były w następnych reakcjach w ligandy **18**.



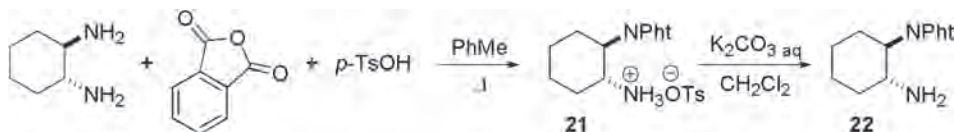
Schemat 8. Synteza niesymetrycznych pochodnych DACH-u w wyniku sekwencyjnych reakcji z dwoma różnymi substratami

Scheme 8. Synthesis of nonsymmetrical DACH derivatives by sequential reactions with two different substrates

Bazując na podobnej koncepcji zespół Mlostonia zaproponował efektywną syntezę chiralnych *N*-tlenków imidazoli **20**. Produkt przejściowy monoimina **19** otrzymywany był z wysoką wydajnością w wyniku kondensacji aldehydu salicylowego z enancjomerycznie czystym **1** (Schemat 8b) [49]. Natomiast trifluoroocetan etylu,

który przez Prasada i współpracowników określony został jako „potężne narzędzie różnicowania grup aminowych”, okazał się zupełnie nieskuteczny w przypadku reakcji z *trans*-**1**, dając praktycznie 1:1 mieszaninę produktów mono- i diacylowanego [50].

W zespole Gawrońskiego opracowana została dogodna metoda monofunkcjonalizowania DACH-u. W wyniku ogrzewania równomolowych ilości **1**, bezwodnika ftalowego i *p*-TsOH, w toluenie, otrzymuje się sól tosyłową *N*-ftalimido-DACH-u (**21**) z wydajnością ilościową. Późniejsza ekstrakcja w układzie CH₂Cl₂/K₂CO_{3(aq)} pozwala na wyodrębnienie monoaminy (**22**) (Schemat 9) [51].



Schemat 9. Dogodna metoda blokowania jednej grupy aminowej DACH-u

Scheme 9. Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane

2.2. MAKROCYKLICZNE POCHODNE DACH-U

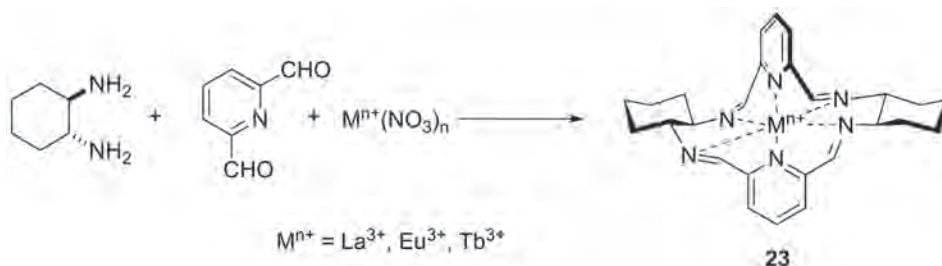
Makrocykliczne molekuly o pierścieniach większych niż 20-członowe są o wiele rzadziej spotykane niż ich odpowiedniki o mniejszych rozmiarach pierścienia [52]. Rozwój metod syntetycznych, zwłaszcza reakcji zamknięcia pierścienia na drodze metatezy olefin oraz reakcji templatowych, pozwala na syntezę związków cyklicznych o niemal każdej wielkości. Tym niemniej są to metody wymagające spełnienia restrykcyjnych warunków prowadzenia procesu, a przypadki syntez makrocykli zawierających większą liczbę heteroatomów są stosunkowo rzadkie [53–57].

Standardową metodą stosowaną w celu otrzymania poliazamakrocykli jest kondensacja aromatycznych dialdehydów i alifatycznych diamin, prowadzona w warunkach dużego rozcieńczenia, a następnie ewentualna redukcja otrzymanego produktu kondensacji lub reakcja substytucji pomiędzy alifatycznymi diaminami i chlorkami aromatycznych bądź alifatycznych kwasów dikarboksyłowych [58–68].

2.2.1. Syntezy z użyciem templaty

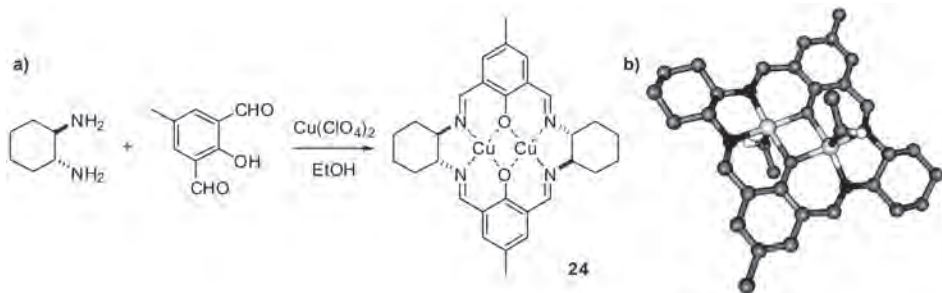
Zdolność imin do koordynacji jonów metali jest często wykorzystywana do syntez templatowych. Chiralne kompleksy typu **23** otrzymywane były przez Moritę i Lisowskiego w jednoetapowej reakcji pomiędzy (*R,R*)-DACH-em, 2,6-diformylopirydyną i azotanem odpowiedniego lantanowca (Schemat 10) [69, 70]. Wykorzystując metody chiralooptyczne, w tym luminescencyjne, Morita i Lisowski, niezależnie od siebie zaproponowali strukturę **23**, w której chromofory tworzą układ skręcony o symetrii *D*₂. Kompleks lantanu(III) wykazuje zdolność do dimeryzacji,

przy czym dimeryzują jedynie makrocykle charakteryzujące się tym samym sensem chiralności centrów stereogenicznych [71]. Z kolei użycie dwóch jonów kadmu jako matrycy prowadzi do produktu kondensacji trzech cząsteczek dialdehydu z trzema cząsteczkami diaminy [72]. Ta sama reakcja, prowadzona bez udziału templaty prowadzi do otrzymania mieszaniny produktów [73].



Schemat 10. Synteza templatowa makrocyklicznej pochodnej DACH-u **23**
Scheme 10. Template synthesis of macrocyclic DACH derivative **23**

Innym, często wykorzystywanym w syntezie templatowej makrocykli, dialdehydem jest 2,6-diformylo-4-metylofenol, jego pochodne i analogi [57, 74]. Wielkość tworzącego się makrocyklu jest zależna od jonu metalu stanowiącego matrycę, jego zdolności koordynacyjnych i w przypadku zastosowania jonów miedzi(II) prowadzi selektywnie do produktu [2 + 2] cyklokondensacji **24** (Schemat 11) [75].



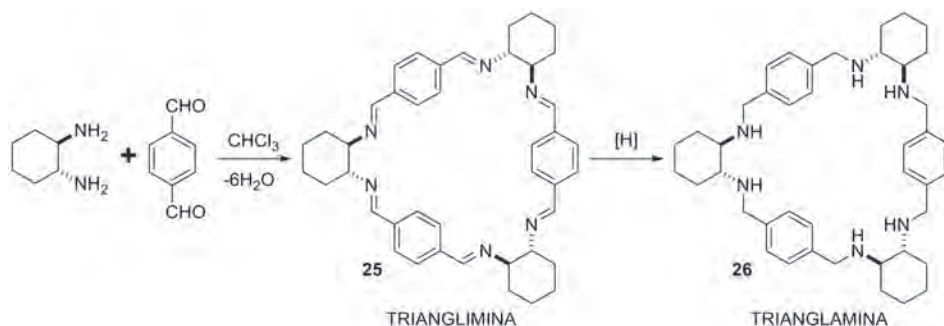
Schemat 11. Jednoetapowa synteza makrocyklicznego kompleksu miedzi(II) (a). Oznaczona rentgenograficznie struktura kompleksu **24**·2MeOH (niektóre atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) (b) [75]

Scheme 11. One-step synthesis of macrocyclic copper(II) complex **24** (a). Structure of **24**·2MeOH complex determined by X-ray diffraction (some hydrogen atoms were omitted for clarity) (b) [75]

2.2.2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan – molekularny klocek LEGO®

Tworzenie wiązania iminowego jest jedną z niewielu „żyjących” reakcji w chemii organicznej. Odwracalność tej reakcji skłania do postulatu, że po odpowiednio długim czasie prowadzenia procesu, równowaga reakcji przesunięta będzie w stronę

produktu termodynamicznie najbardziej stabilnego. Jeżeli substraty: aminowy i karbonylowy będą strukturalnie predysponowane do cyklizacji, to w wyniku równowagowania reakcja kondensacji prowadzić powinna do produktu makrocyklicznego. Przykładem potwierdzającym tę hipotezę jest efektywna (i efektowna) synteza makrocyklicznego produktu [3 + 3] cyklokondensacji **25** pomiędzy DACH-em a aldehydem tereftalowym (Schemat 12) [76, 77]. Powstający produkt ma strukturę przypominającą trójkąt równoboczny, stąd ten i analogiczne związki nazywane są *triangliminami*. Łatwa redukcja wiązań podwójnych węgiel–azot w triangliminie prowadzi do nowej klasy makrocyklicznych ligandów nazywanych *trianglaminami* (**26**) [78].

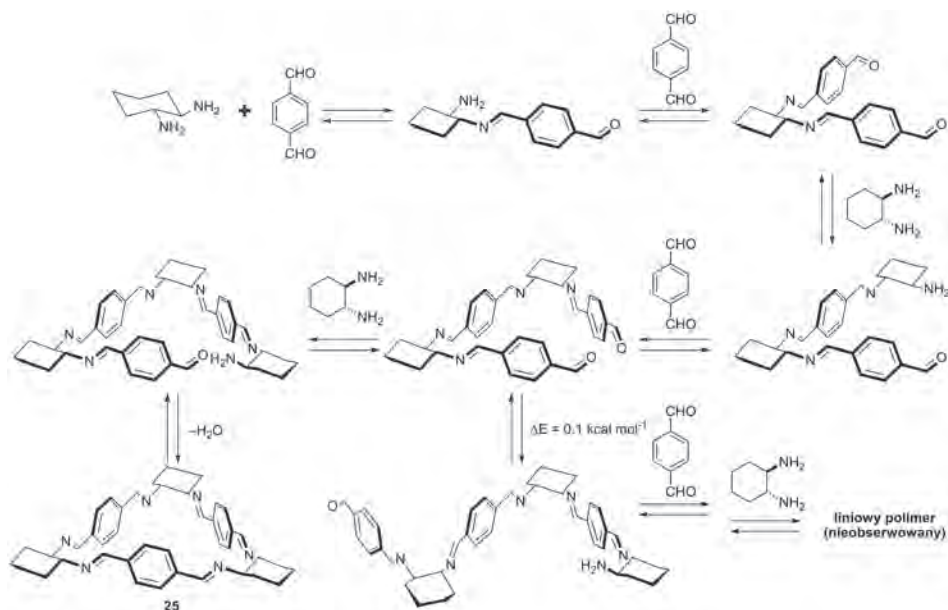


Schemat 12. Efektywna [3 + 3] cyklokondensacja pomiędzy DACH-em a aldehydem tereftalowym prowadząca do triangliminy **25**

Scheme 12. Effective [3 + 3] cyclocondensation of DACH and terephthalic aldehyde providing trianglimine **25**

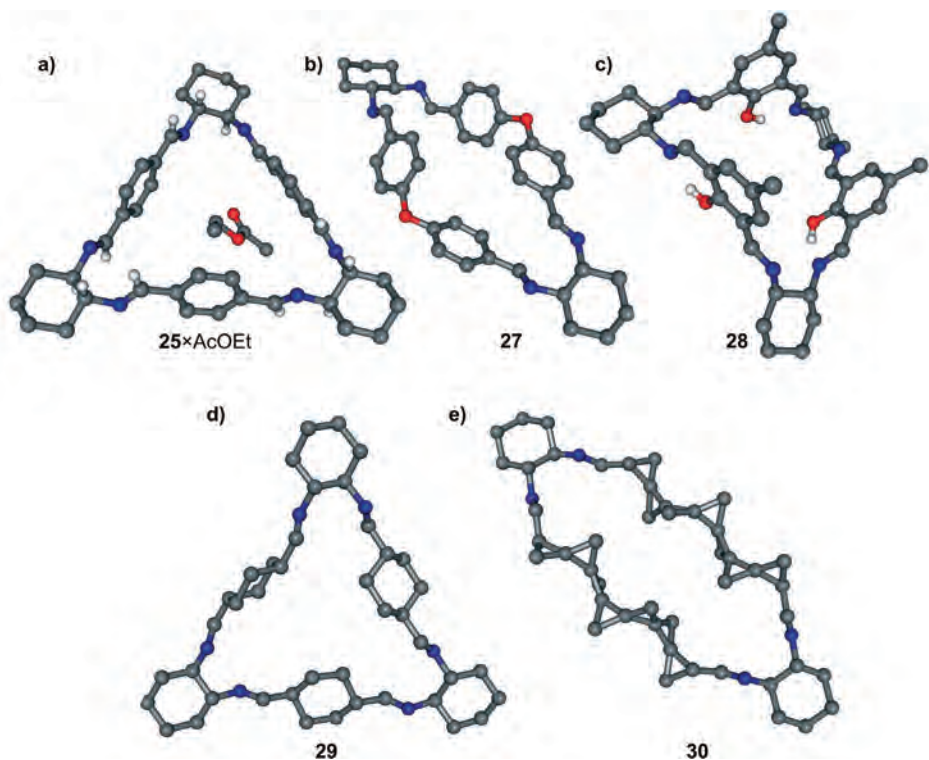
Celem wyjaśnienia selektywności reakcji (produkt **25** jest izolowany praktycznie ilościowo) założono, że tworzenie triangliminy zachodzi stopniowo, a kolejne fragmenty dokładane są jak cegiełki (klocki) do budowli. Co ciekawe obliczona różnica energii pomiędzy dwoma konformerami, z których jeden prowadzi do produktu cyklicznego a drugi do liniowego polimeru, wynosi zaledwie $0,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ na korzyść tego pierwszego [76]. Stopniowe budowanie pierścienia zostało ostatnio dowiedzione eksperymentalnie (Schemat 13) [79].

Kontrolowana termodynamicznie [n + n] cyklokondensacja pomiędzy (*R,R*)-DACH-em a różnymi dialdehydami aromatycznymi jest reakcją ogólną i prowadzi do wysokosymetrycznych układów makrocyklicznych, których struktura zależna jest od zastosowanego komponentu karbonylowego, np. *rombiminy*, *kaliksaleny* (Rys. 4a,b) [80–86]. Należy nadmienić, że cykliczna struktura tego typu pochodnych jest odpowiedzialna za szczególną trwałość produktów kondensacji DACH-u z aldehydami alifatycznymi (Rys. 4,c,d) [87]. Synteza **30** jest również przykładem swoistego rozpoznania molekularnego – ze względu na chiralność karbonylowego łącznika (triangulanu), tylko jeden z enancjomerów **1** daje produkt cykliczny.



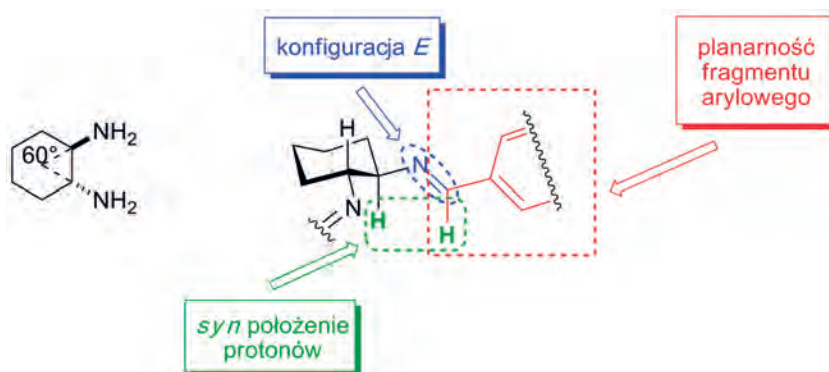
Schemat 13. Predyspozycja strukturalna w reakcji stopniowego tworzenia pierścienia triangliminy **25**
 Scheme 13. Structural predisposition in sequential trianglimine **25** ring formation

Warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym do powodzenia reakcji cyklo-kondensacji pomiędzy DACH-em a aldehydami aromatycznymi jest diekwatorialne położenie podstawników diaminocykloheksanu. Kąt tworzony przez proste o kierunkach wyznaczonych przez wiązania C–N wynosi 60° , punktem przecięcia się prostych jest środek pierścienia cykloheksanu. Jest to również formalny środek trójkąta równobocznego, którego bokami są fragmenty arylowe (Rys. 5). Kolejnym warunkiem jest położenie *syn* protonów: metinowego i związanego z centrum stereogenicznym. Wymogiem strukturalnym związanym z konformacją łącznika arylowego jest przyjmowanie przez niego planarnej konformacji, o ile to możliwe stabilizowanej oddziaływaniami wewnątrzcząsteczkowymi (np. wiązaniem wodorowym w przypadku kaliksalenów). Wiązanie iminowe ma konfigurację *E* [76, 88].

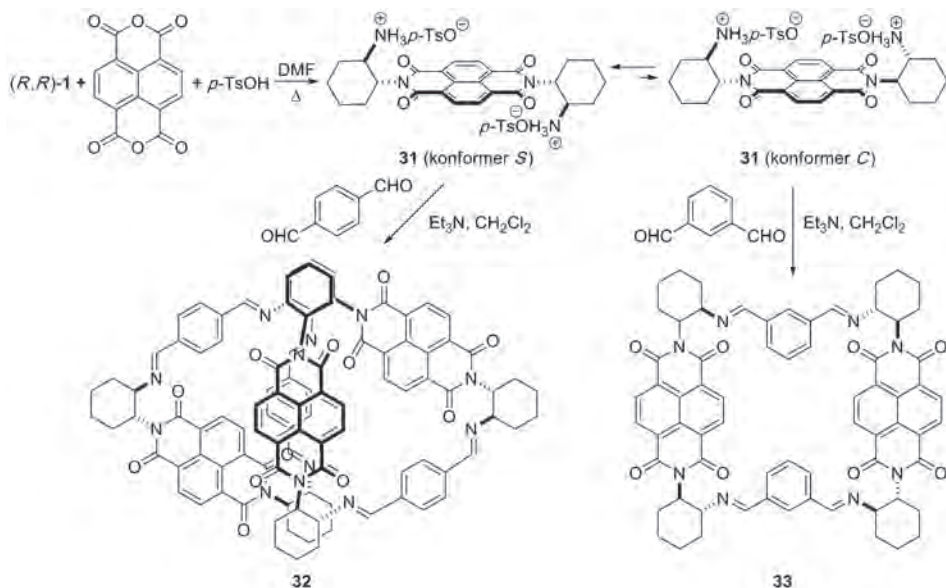


Rysunek 4. Oznaczone rentgenograficznie struktury różnych pochodnych makrocyklicznych DACH-u: 25×AcOEt (a); rombiminy 27 (b); kaliksalenu 28 (c) całkowicie alifatycznych imin 29 (d) i 30 (d) (niektóre atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) [76, 80, 84, 87]

Figure 4. Structures of different macrocyclic DACH derivatives determined by X-ray diffraction: 25×AcOEt (a); rhombimine 27 (b); calixalene 28 (c); absolutely aliphatic imines 29 (d) and 30 (e) (some of hydrogen atoms were omitted for clarity) [76, 80, 84, 87]



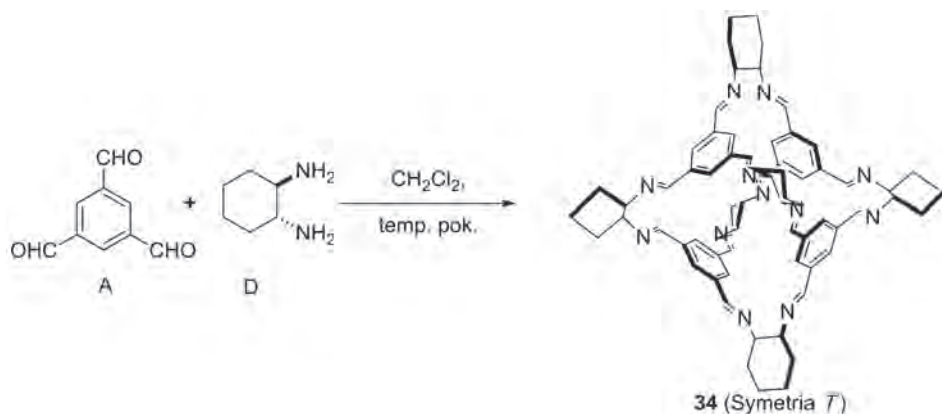
Rysunek 5. Czynniki strukturalne umożliwiające syntezę makrocyklicznych zasad Schiffa
Figure 5. Structural features which enable synthesis of macrocyclic Schiff bases



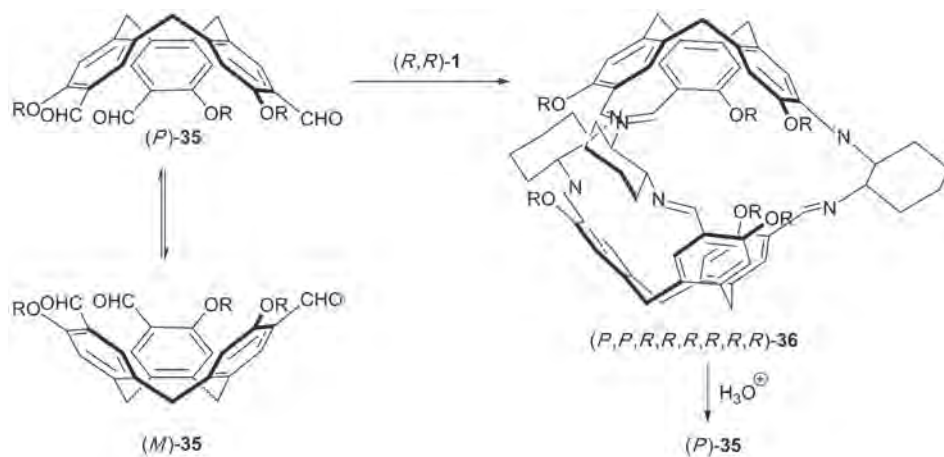
Schemat 14. Synteza loopiminy **32** i rektangliminy **33** w wyniku reakcji [3 + 3] lub [2 + 2] cyklokondensacji
 Scheme 14. Synthesis of loopimine **32** and rectanglimine **33** by [3 + 3] or [2 + 2] cyclocondensation reactions, respectively

Reakcja dwóch moli DACH-u z jednym molem bezwodnika kwasu 1,4,5,8-naftalenotetrakarboksylowego, w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego, prowadzi do nowej klasy diamin, a raczej soli amoniowych **31**. Cechą charakterystyczną tych związków jest możliwość występowania w dwóch stabilnych konformacjach *C* i *S* różniących się wzajemnym położeniem grup aminowych względem pierścienia aromatycznego. Reakcja **31** z prostymi dialdehydami: tere- i izoftalowym, w obecności trietyloaminy, prowadzi do produktów różniących się stechiometrią i strukturą. Konformer *S* aminy **31** po [3 + 3] cyklokondensacji z aldehydem tereftalowym daje loopiminę **32**, podczas gdy struktura przypominająca prostokąt (rektanglimina, **33**) powstaje w wyniku [2 + 2] cyklokondensacji pomiędzy **31** w konformacji *C* oraz aldehydem izoftalowym (Schemat 14) [89].

Jeżeli zmieni się „klocek” karbonylowy z dipodalnego na tripodalny, np. na 1,3,5-triformylobenzen wówczas [4 + 6] kondensacja aldehydu (A) z **1** (D) prowadzi do nowej klasy produktów, o nietypowej symetrii tetraedrycznej *T*, nazywanych iminosferandami **34** (Schemat 15) [90].



Schemat 15. Jednoetapowa synteza chiralnego iminosferandu (D_6A_4) (**34**) o symetrii tetraedycznej
 Scheme 15. One-pot synthesis of a chiral iminospherand (D_6A_4) (**34**) with tetrahedral symmetry



Schemat 16. Synteza kryptofanu **36** w celu dynamicznego rozdzielania kinetycznego trialdehydu **35**
 Scheme 16. Synthesis of cryptophane **36** for the dynamic kinetic resolution of the trialdehyde **35**

Zdolność DACH-u do tworzenia struktur sferycznych została wykorzystana przez Xu i Warmutha do otrzymania trialdehydu **35** w postaci pojedynczego enancjomeru *P*. W obecności katalitycznych ilości kwasu trifluorooctowego aldehyd **35** racemizuje, a jego *P*-izomer reaguje z (*R,R*)-**1** dając czysty kryptofan (*P,P,R,R,R,R,R,R*)-**36** z wydajnością 92% (Schemat 16). Diastereoizomer (*P,P,R,R,R,R,R,R*)-**36** można następnie łatwo zhydrolizować przy pomocy wodnego roztworu kwasu trifluorooctowego otrzymując enancjomerycznie czysty (e.e. 99%) (*P*)-**35**. Ta reakcja jest przykładem dynamicznego rozdzielania kinetycznego i pokazuje nowe możliwości zastosowania DACH-u w chemii supramolekularnej [91].

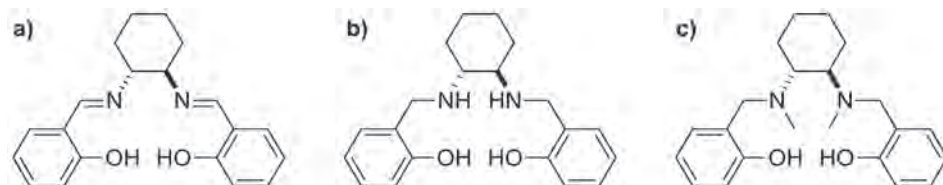
3. ZASTOSOWANIE POCHODNYCH DACH-U JAKO CHIRALNYCH LIGANDÓW I KATALIZATORÓW

Szywny pierścień cykloheksanu i ekwatorialne położenie grup aminowych zdecydowały o licznych aplikacjach pochodnych DACH-u w syntezie asymetrycznej. Najbardziej znanymi przykładami chiralnych katalizatorów pochodnych DACH-u są salenowe kompleksy metali przejściowych (Jacobsen) oraz fosfinowe kompleksy palladu stosowane w reakcjach asymetrycznej allilowej substytucji (Trost) [92–97]. Z kolei makrocycliczne triaglamininy wykorzystano w enancjoselektywnej redukcji prochiralnych substratów [98]. Z drugiej strony, mocznikowe i tiomocznikowe pochodne DACH-u umożliwiają prowadzenie procesów katalitycznych bez użycia jonu metalu [99].

Ze względu na bardzo obszerny materiał źródłowy poniżej zostaną przedstawione tylko niektóre, arbitralnie uznane jako ważne, zastosowania pochodnych (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** w reakcjach enancjoselektywnych.

3.1. METALOSALENY

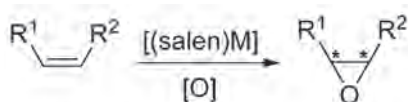
W ostatnich dekadach optycznie czynne kompleksy salenów (Rys. 6) z jonami metali, głównie grup przejściowych, zyskały ważne miejsce w syntezie asymetrycznej. Ich popularność i wszechstronność opiera się na co najmniej trzech ważnych czynnikach: (i) łatwości otrzymywania – większość kompleksów może być otrzymana poprzez proste zmieszanie diaminy, funkcjonalizowanego aldehydu salicylowego i soli odpowiedniego metalu; (ii) łatwości tworzenia sfery koordynacyjnej gwarantującej wysoką indukcję asymetryczną; (iii) wszechstronności użycia w różnych reakcjach, jak np.: epoksydowania, utleniania, cyklopropanowania, reakcji Dielsa-Aldera, cyjanowania, otwierania pierścienia epoksydu lub utleniającego sprzęgania. Dodatkowym atutem salenów jest możliwość ich dalszej funkcjonalizacji, a także – po redukcji grup iminowych – łatwość przekształcenia w ligandy salanowe i *N,N'*-alkilosalanowe (Rys. 6) [100–102].



Rysunek 6. Iminowe i aminowe ligandy na bazie DACH-u: a) salen; b) salan, c) *N,N'*-dimetylsalan
Figure 6. Imine and amine ligands having DACH moiety: a) salen; b) salan c) *N,N'*-dimethylsalan

3.1.1. Asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów

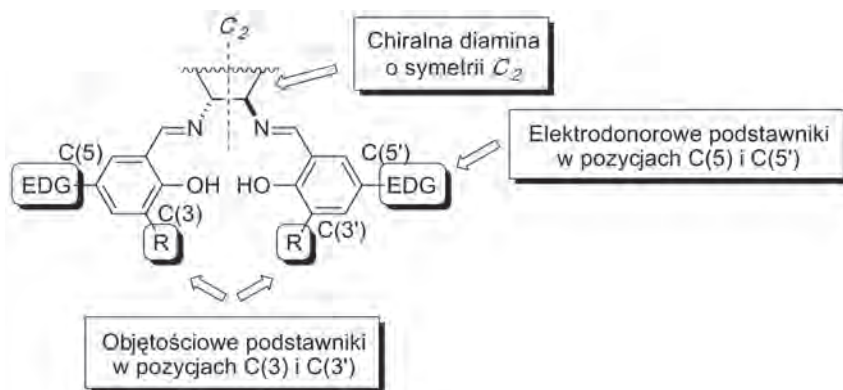
Asymetryczne epoksydowanie (AE) Katsuki-Sharplessa katalizowane kompleksami tytanu z kwasem winowym jest użyteczną metodą funkcjonalizowania alkoholi allilowych [102]. Od 1990 roku znane jest asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów, katalizowane związkami koordynacyjnymi metali przejściowych i ligandami typu zasad Schiffa (salenami). Metodę tę wprowadzili do syntezy niezależnie od siebie Jacobsen i Katsuki, i dzisiaj jest ona niezwykle dogodnym sposobem generowania centrów stereogenicznych w cząsteczkach, szeroko stosowanym w laboratoriach naukowych i przemyśle (Schemat 17) [103–107]. Powszechnie stosowanymi utleniaczami są podchloryn sodu (NaOCl_{aq}), jodozobenzen (PhIO), kwas *m*-chloronadbenzoesowy (*m*-CPBA) oraz nadtlenek wodoru (H_2O_2).



Schemat 17. AE alkenów katalizowane metalosalenami [(salen)M]
Scheme 17. AE of alkenes catalyzed by metalsalen complexes [(salen)M]

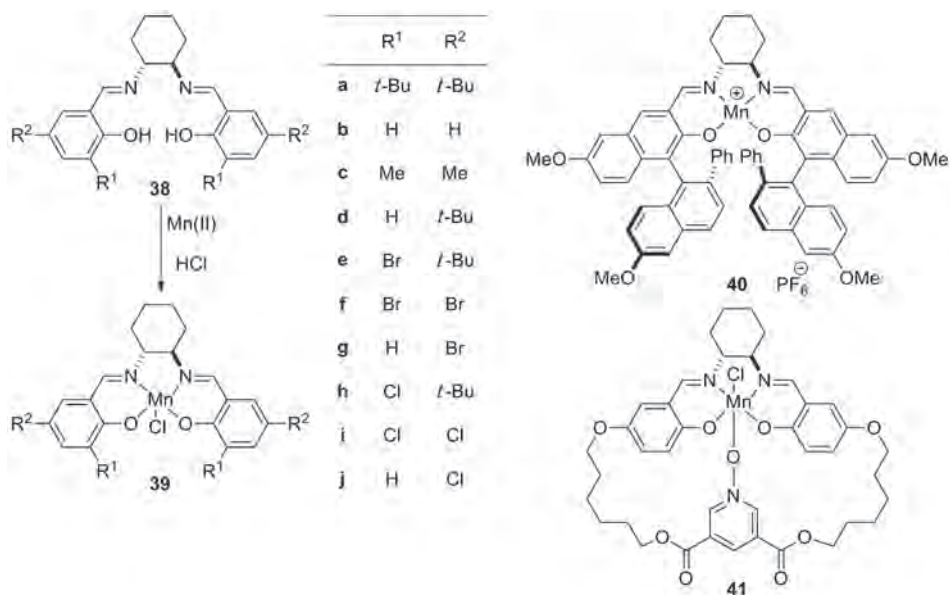
Systematyczne badania nad strukturą i aktywnością układów katalitycznych doprowadziły do wniosku, że optymalnym metalem stosowanym w AE jest mangan, zaś wymaganiami strukturalnymi dotyczącymi salenu są (Rys. 7):

- zastosowanie chiralnej diaminy o symetrii C_2 ;
- objętościowe podstawniki w pozycji C(3) i C(3') grupy salicydenowej liganda;
- elektronodonorowe podstawniki (EDG) w pozycji C(5) i C(5').



Rysunek 7. Czynniki strukturalne wpływające na enancjoselektywność reakcji AE
Figure 7. Structural factors determining enantioselectivity of AE reactions

Chiralną diamina stosowaną jako substrat w reakcji otrzymywania odpowiedniego salenu jest najczęściej **1**.



Rysunek 8. Przykłady ligandów i kompleksów salenowych stosowanych w reakcjach AE
 Figure 8. Examples of ligands and salen complexes used in AE reactions

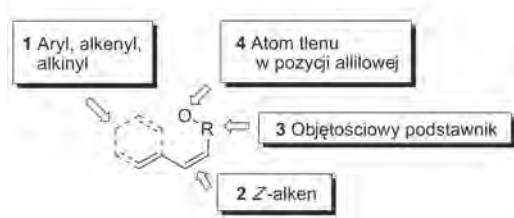
Ze względów praktycznych najczęściej stosowanym katalizatorem jest **39a** otrzymywany z liganda **38a** (Rys. 8). Ze względu na powszechność stosowania ligand **38a** jest w literaturze określany krótko jako salen, lub salen Jacobsena.

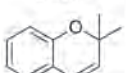
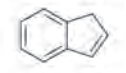

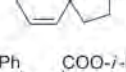


Manganowy kompleks **40** stosowany przez Katsuki zawiera dodatkowe elementy chiralności osiowej generowane przez duże podstawniki naftyłowe w pozycjach C(3) i C(3'), jednak w przypadku zastosowania **40** jako katalizatora indukcja asymetryczna okazała się niższa niż w przypadku kompleksów odkrytych przez Jacobsena.

Obok DACH-u diaminą stosowaną do syntezy salenów jest 2,2'-diamino-bi-1,1'-naftalen lub 1,2-difenylo-1,2-diaminoetan [108, 109].

Indukcja asymetryczna i wydajność reakcji AE, zależą również od substancji pomocniczych – ligandów koordynujących z atomem metalu w kompleksie. Zostało to wykazane przez Jacobsena, poprzez zastosowanie w reakcji kompleksu **34**, zawierającego kowalencyjnie związany z ligandem *N*-tlenek morfoliny. Innymi ligandami pomocniczymi mogą być 2-metyloimidazol, *N*-tlenek-*N,N*-dimetyloaminopirydyny i *N*-tlenek-4-fenylpirydyny (4-PPNO).

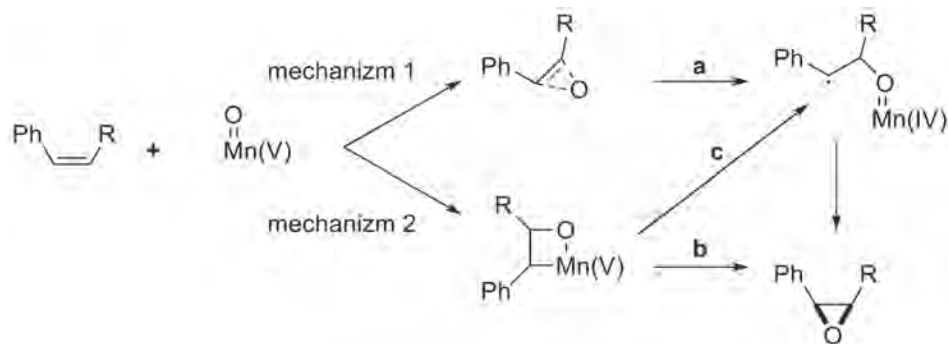
Oprócz katalizatora, na stopień indukcji asymetrycznej wpływa struktura substratu poddawanego epoksydowaniu. Empiryczna reguła opracowana przez Jacobsena może być pomocna przy szacowaniu stopnia indukcji (Rys. 9).



Alken	Element struktury	E.e [%]
	1, 2, 3, 4	97
	1, 2	88
	2, 3, 4	94
	2, 3	25
Ph-CH=CH-COO- <i>i</i> -Pr	1, 2, 3, 4	96
	1, 2, 3	93
	1, 2	78

Rysunek 9. Reguła empiryczna pozwalająca na szacowanie stopnia indukcji asymetrycznej reakcji AE
 Figure 9. Empirical rule that allows the estimation of asymmetric induction level of AE reactions

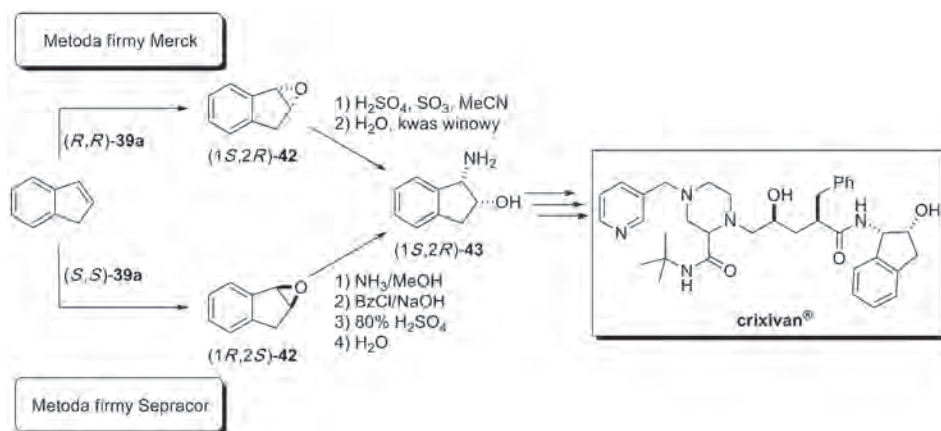
Mechanizm reakcji epoksydowania – przeniesienia atomu tlenu z utlenionej formy kompleksu manganowego do olefiny, nie jest do końca poznany. W oparciu o badania nad efektami elektronowymi, kinetycznym efektem izotopowym i efektami temperaturowymi, Jacobsen zaproponował mechanizm uzgodniony (mechanizm 1b, Schemat 18). Z drugiej strony Norby ze współpracownikami i zespół Katsuki, niezależnie od siebie, proponują mechanizm etapowego tworzenia i rozrywania wiązań z udziałem metalooksetanowego produktu przejściowego (mechanizm 2) przekształcającego się w epoksyd bezpośrednio (b) lub poprzez rodnik (c) (Schemat 18) [103, 111].



Schemat 18. Proponowane mechanizmy reakcji AE
 Scheme 18. Proposed reaction mechanisms of AE

Reakcja AE Jacobsena jest stosowana głównie dla cyklicznych i acyklicznych *Z*-dwu- i trójpodstawionych olefin. Czteropodstawione olefiny jedynie w niektórych przypadkach dają produkty o nadmiarze enancjomerycznym powyżej 90%, zaś terminalne olefiny można epoksydować z zadowalającymi nadmiarami enancjomerycznymi jedynie przy użyciu salenów opartych na 1,2-diamino-1,2-difenyloetanie.

Ciekawym przykładem przemysłowego zastosowania reakcji AE jest epoksydowanie indenu. Epoksyindany **42** są prekursorami *cis*-1-amino-2-indanoli (**43**) – substratów w syntezie ligandów i chiralnych pomocników a także indinawiru (crixivan®) i jego analogów – skutecznych inhibitorów proteaz HIV [112–115]. Synteza (1*S*,2*R*)-**43** może być przeprowadzona dwoma sposobami opatentowanymi przez firmy Merck i Sepracor (Schemat 19); w pierwszym etapie reakcji inden epoksydowany jest przy użyciu enancjomerycznie czystych kompleksów **39a** [116–118].



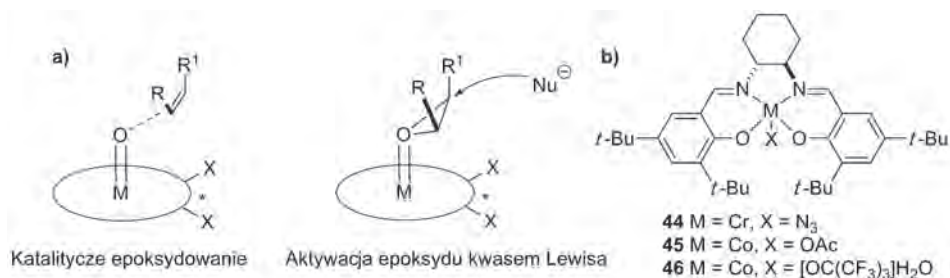
Schemat 19. Synteza crixivanu® Mercka i Sepracora

Scheme 19. Merck's and Sepracor's crixivan® synthesis

3.1.2. Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu. Hydrolityczny, kinetyczny rozdział epoksydów metodą Jacobsena

Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu (ARO) stanowi dogodną metodę otrzymywania syntetycznie użytecznych związków w formie optycznie aktywnej i może być traktowane jako reakcja następcza AE. Schematyczne porównanie reakcji AE z ARO przedstawia Rysunek 10a [119, 120].

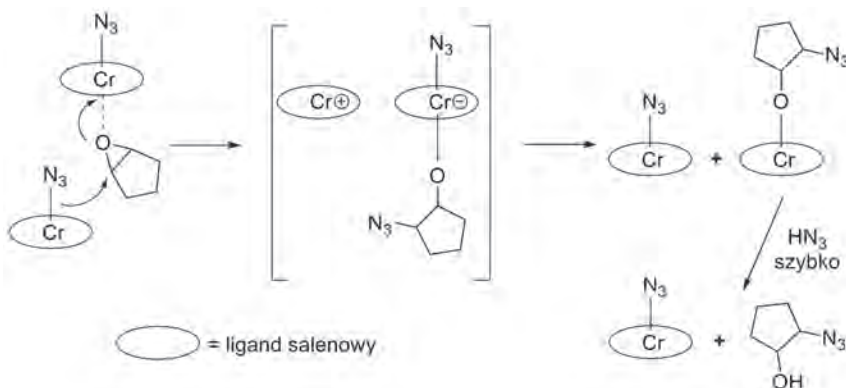
Podobnie jak ma to miejsce w reakcjach AE jako katalizatory stosuje się kompleksy salenowe metali grup przejściowych, głównie chromu i kobaltu (Rys. 10b), z których *in situ* generowane są ich aktywne katalitycznie formy $[\text{M}(\text{salen})]^+\text{Nu}^-$ [120–25].



Rysunek 10. Porównanie reakcji AE z ARO (a). Niektóre aktywne katalityczne kompleksy [M(salen)] stosowane w reakcjach ARO (b)

Figure 10. Comparison of AE and ARO reactions (a). Some of catalytically active [M(salen)] complexes used in ARO reactions (b)

Kompleks [Cr(salen)] nie jest koordynacyjnie nasycony i może tworzyć addukty zarówno z nukleofilem (np. N₃⁻) jak i elektrofilem (np. THF, epoksyd), co zostało potwierdzone analizą rentgenowską [126]. Tworzenie adduktu [Cr(salen)]N₃(epoksyd) jest kluczowe dla reakcji ARO, ale nie tłumaczy mechanizmu.



Schemat 20. Postulowany przez Jacobsena mechanizm reakcji ARO

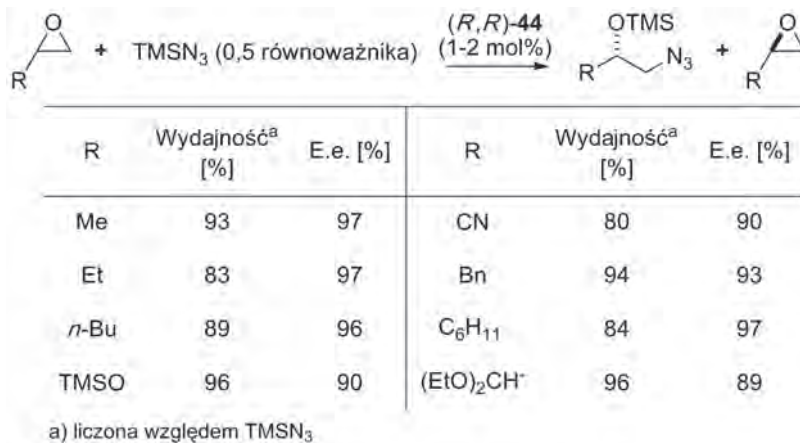
Scheme 20. Jacobsen's proposal of ARO reaction mechanism

Na podstawie badań kinetycznych reakcji ARO tlenku cyklopentenu Jacobson zaproponował mechanizm, w którym biorą udział dwie cząsteczki katalizatora, z których jedna tworzy kompleks [Cr(salen)]N₃(epoksyd), a druga jest donorem nukleofila (Schemat 20). Ponadto możliwe są dwa ułożenia kompleksów salenowych w „sandwiczowym” stanie przejściowym N₃[Cr(salen)](epoksyd)N₃[Cr(salen)]. Pierwsze z nich „głowa do ogona” prowadzi do produktu o dużym nadmiarze enancjomerycznym, w przeciwieństwie do ułożenia „głowa do głowy” [126].

W przypadku zastosowania TMSN₃ jako reagenta niezbędna jest katalityczna ilość wody, a reagentem aktywnym jest HN₃.

Reakcję ARO prowadzi się często w warunkach rozdziału kinetycznego. Stosując 0,5 równoważnika molowego nukleofila, jako produkt otrzymuje się prostą do

rozdziłu mieszaninę enancjomerycznie wzbogaconego substratu i enancjomerycznie wzbogaconego produktu (Schemat 21).



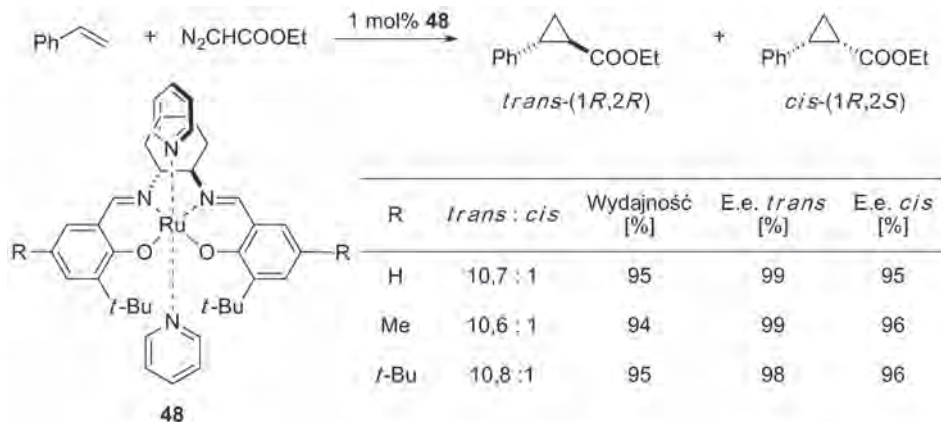
Schemat 21. Dynamiczny rozdział kinetyczny racemicznych epoksydów
Scheme 21. Dynamic kinetic resolution of racemic epoxides

Dużym osiągnięciem reakcji ARO katalizowanymi kompleksami salenowymi było zastosowanie wody w roli nukleofila. W przypadku zastosowania 0,5 równoważnika molowego wody reakcję nazywa się hydrolitycznym rozdziałem kinetycznym (HKR). Katalizatorem jest salenowy kompleks kobaltu **45**.

Oprócz prostych kompleksów typu **44** stosowane są również ich dimery, a nawet trimery. Zastosowanie katalizatorów dimerycznych daje porównywalne wydajności i nadmiary enancjomeryczne w kontrolnej reakcji ARO tlenku cyklopentenu [126].

3.1.3. Asymetryczne cyklopropanowanie alkenów

Fragment cyklopropanu często występuje wśród związków pochodzenia naturalnego i ważnych syntetycznie półproduktów [127–129]. Reakcja cyklopropanowania jest reakcją ważną ze względów historycznych. Pierwszy chiralny katalizator, kompleks miedzi z dwiema cząsteczkami (*R*)-2-((1-fenyletylimino)metylo)fenolu (**47**), był zastosowany w reakcji styrenu z estrem etylowym kwasu diazoctowego [129–131]. Chociaż w tym przypadku indukcja asymetryczna nie była wysoka, to asymetryczna reakcja cyklopropanowania stała się ważnym punktem w rozwoju katalitycznej syntezy asymetrycznej.



Schemat 22. Cyklopropanowanie styrenu katalizowane oktaedrycznymi kompleksami salenowymi Ru
 Scheme 22. Cyclopropanation of styrene catalyzed by octahedric salen-Ru complexes

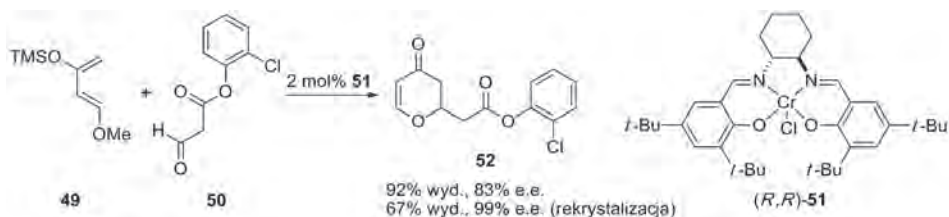
Salenowe kompleksy rutenu(II) ($[(\text{salen})\text{Ru}(\text{II})]$) były intensywnie badane przez Zhenga i współpracowników pod kątem zastosowań w reakcji cyklopropanowania styrenu przy użyciu diazoocetanu etylu. Duże grupy R^2 w położeniu C5 i C5' pierścieni aromatycznych (Rys. 7) mają negatywny wpływ na enancjoselektywność procesu. Odwrotną tendencję obserwuje się, gdy grupami R^2 są podstawniki elektroakceptorowe i reakcja przebiega w obecności Et_3N [132]. Lepsze wydajności chemiczne i wyższą indukcję asymetryczną dają kompleksy typu **48**. Niezależnie od wielkości grupy R, w pozycji C5 salen wydajności i enancjoselektywności testowej reakcji cyklopropanowania styrenu były wysokie (Schemat 22).

Katalizatory **48** są efektywne w reakcjach cyklopropanowania olefin zarówno z podstawnikami elektronodonorowymi i elektroakceptorowymi [133].

Reakcja cyklopropanowania styrenu katalizowana kompleksem **13** z CuOTf daje wprawdzie wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne, ale przebiega z niską stereoselektywnością (równomolowa ilość produktów *trans* i *cis*) [26].

3.1.4. Reakcje cykloaddycji

Z laboratorium Jacobsena pochodzi asymetryczna wersja reakcji hetero-Diels-Aldera pomiędzy pochodną butadienu **49** a aldehydem **50**. Reakcja zachodzi w obecności salenowego kompleksu chromu **51**. Wydajność chemiczna adduktu **52** jest wysoka a nadmiar enancjomeryczny po rekrystalizacji wynosi 99% (Schemat 23) [134].

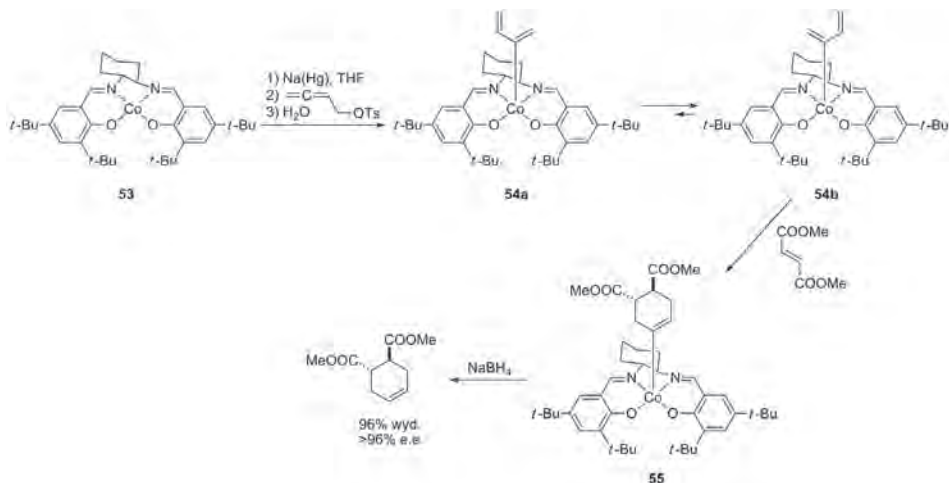


Schemat 23. Reakcja hetero-Dielsa-Aldera katalizowana salenowym kompleksem chromu 51

Scheme 23. Hetero-Diels-Alder reaction catalyzed by salen Cr complex 51

Model stereochemiczny tej i innych reakcji katalizowanych salenowymi kompleksami chromu był niedawno krytycznie analizowany przez Chaładaj i Jurczaka [135].

Chiralna pochodna butadienu **54** otrzymana w wyniku reakcji kompleksu salenowego **53** z 4-tosylo-1,3-butadienem występuje w fazie stałej w postaci dwóch konformerów: **53a** i **53b**. W roztworze równowaga jest przesunięta w stronę **53b**, a na przesunięcie stanu równowagi ma wpływ obecność kwasu Lewisa. Cykloaddycja [4 + 2] konformeru **53b** do fumaranu dimetylu daje addukt **55**, który pod wpływem NaBH_4 ulega demetalowaniu z odzyskaniem kompleksu **53** i estru dimetylowego kwasu *trans*-1,2-cykloheks-4-enodikarboksylowego o konfiguracji *S,S*. Reakcja zachodzi z całkowitą wydajnością 95% i indukcją asymetryczną rzędu 99%; wykazano, że może być ona rozszerzona na inne dienofile (Schemat 24). Należy w tym miejscu dodać, że kompleks **53** nie jest w tej reakcji katalizatorem, lecz pełni rolę chiralnego pomocnika [136].



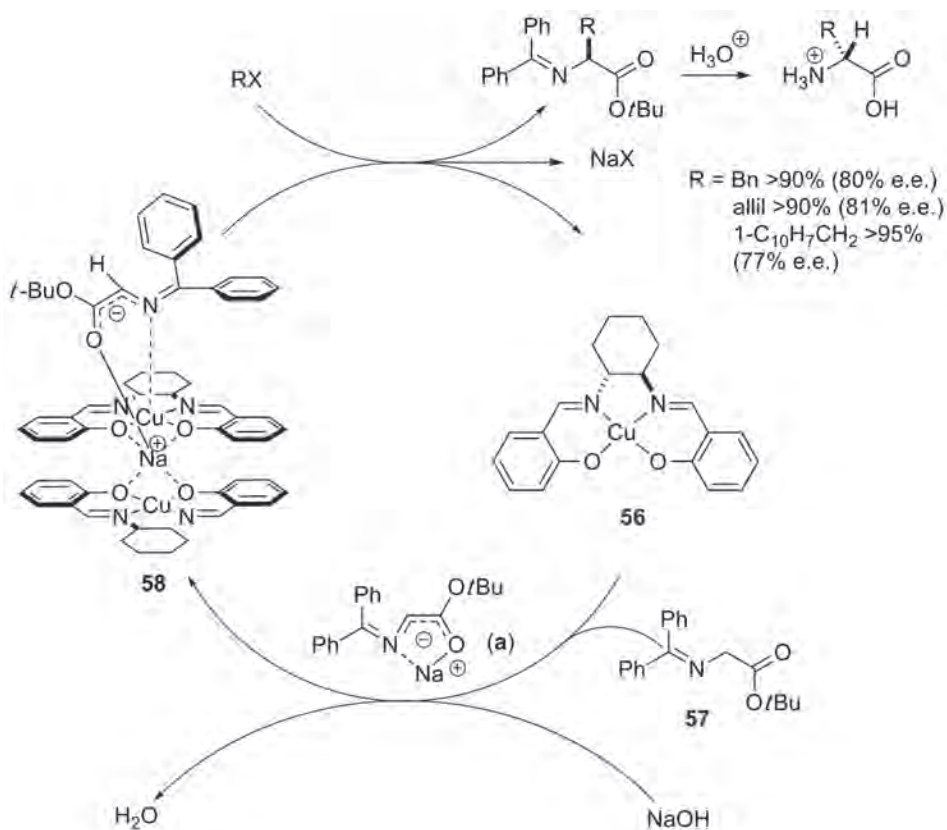
Schemat 24. Reakcja Dielsa-Aldera z wykorzystaniem chiralnego pomocnika 53

Scheme 24. Diels-Alder reaction with the use of chiral auxiliary 53

3.1.5. Synteza aminokwasów w warunkach katalizy międzyfazowej

C-Alkilowanie zasad Schiffa estrów alaniny lub glicyny typu **57** w warunkach katalizy PTC jest dobrą i wydajną metodą syntezy nieracemicznych α -aminokwasów. Katalizatorem z wyboru użytym przez Belokona i współpracowników jest kompleks [(salen)Cu] **56**. Reakcja zachodzi w toluenie wobec stałego NaOH, a wydajności i enancjoselektywności zależą od czynnika alkilującego (Schemat 25).

Proponowany mechanizm zakłada tworzenia pary jonowej [substrat]⁻Na⁺ (a), która z katalizatorem **56** tworzy hydrofobowy kompleks **58**, przenoszony do roztworu. Struktura **58** może zawierać dwa lub więcej fragmenty [Cu(salen)] wiążące kation. Zachodzące w roztworze alkilowanie koordynowanego karboanionu uwalnia katalizator (Schemat 25) [137].



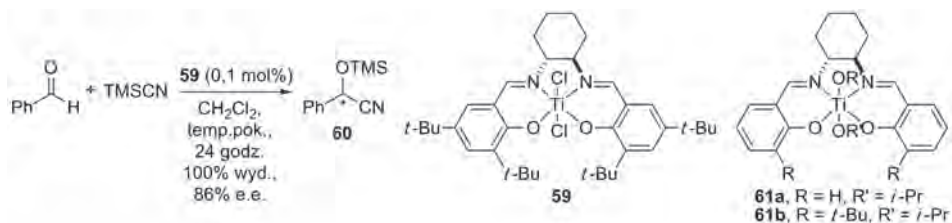
Schemat 25. Synteza aminokwasów w warunkach PTC

Scheme 25. Aminoacids synthesis with the use of PTC

3.1.6. Asymetryczne (trimetylosililo)cyanowanie aldehydów

Katalizowane kwasami Lewisa enancjoselektywne cyjanosililowanie aldehydów i ketonów stanowi jedną z najintensywniej badanych reakcji asymetrycznych. Kompleksy zawierające w strukturze ligandy bazujące na DACH-u stanowią dużą, o ile nie największą, grupę badanych katalizatorów [138]. North i współpracownicy zastosowali chiralny kompleks [Ti(salen)] **59** w asymetrycznym (trimetylosililo)cyjanowaniu benzaldehydu, otrzymując (*S*)-2-fenyl-2-trimetylosililoksyacetonitryl (**60**) z 86% nadmiarem enancjomerycznym i ilościową wydajnością (Schemat 26). Do efektywnego prowadzenia reakcji potrzebny jest zaledwie 0,1% molo-owego katalizatora [139].

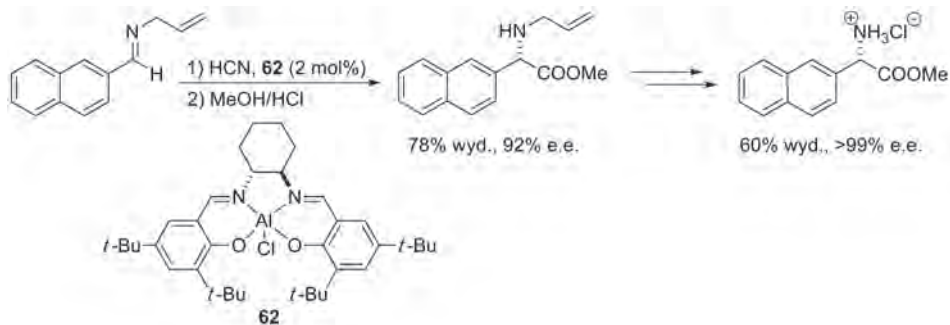
Belokon zastosował prostsze katalizatory **61** do (trimetylosililo)cyjanowania α,β -nienasyconych aldehydów z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi [140].



Schemat 26. Przykładowa reakcja cyjanosililowania benzaldehydu katalizowana salenowym kompleksem tytanu

Scheme 26. Example of addition of (trimethylsilyl)cyanide to benzaldehyde catalyzed by salen complex of titanium

Pokrewną reakcją jest addycja cyjanowodoru do imin katalizowana kompleksem [(salen)Al(III)] **62**, umożliwiającą, między innymi, syntezę nienaturalnych aminokwasów z niemal 100% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 27) [141].

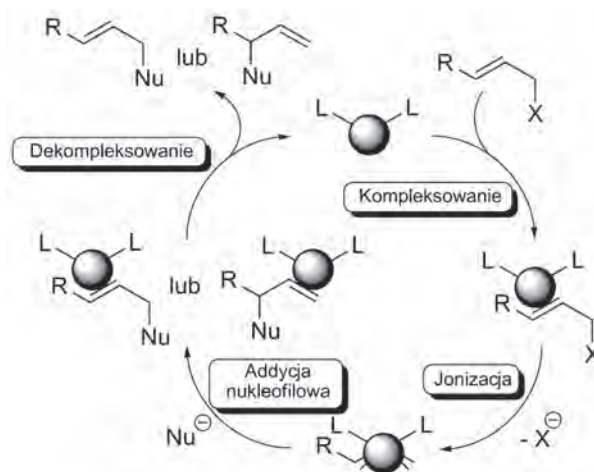


Schemat 27. Addycja cyjanowodoru do imin katalizowana salenowym kompleksem glinu **62**

Scheme 27. Addition of hydrogen cyanide to imines catalyzed by salen-Al complex **62**

3.2. ASYMETRYCZNA SUBSTYTUCJA NUKLEOFILOWA W POZYCJI ALLILOWEJ

Katalizowane kompleksami metali przejściowych asymetryczne allilowe podstawienie nukleofilowe (lub asymetryczne alkilowanie allilowe, AAA) jest uniwersalną metodą syntezy (Schemat 28), z której rozwojem związane jest nazwisko Trosta – uważanego za pioniera badań nad reakcjami tego typu [20, 63]. Głównym problemem w efektywnym wykorzystaniu tej metody jest stereochemiczna relacja pomiędzy wiązaniem utworzonym i zrywanym a jonem metalu. Ogólny mechanizm reakcji allilowej substytucji nukleofilowej przedstawiony jest na Schemacie 28 i jest to mechanizm substytucji zarówno miękkimi jak i twardymi nukleofilami.



Schemat 28. Substytucja nukleofilowa w pozycji allilowej

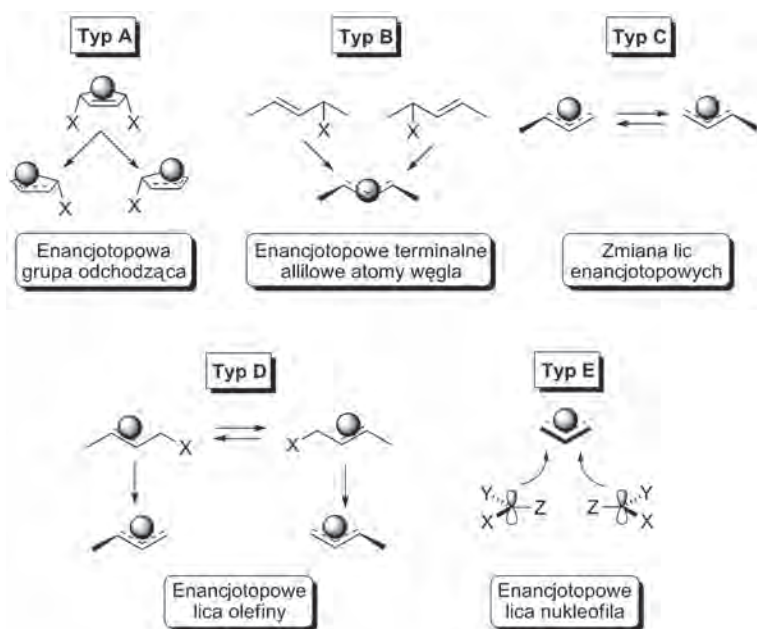
Scheme 28. Nucleophilic substitution at allylic position

Dla obydwu rodzajów nukleofilu można wyróżnić cztery etapy cyklu katalizacyjnego. W zależności od struktury substratu każdy etap daje sposobność do enancjoselekcji – za wyjątkiem etapu dekompleksowania zachodzącego po etapie tworzenia nowego wiązania, przy czym szybkość reakcji i selektywność zależą również od warunków prowadzenia procesu [142]. Dogłębne zrozumienie mechanizmu tej reakcji pozwoliło później na racjonalne projektowanie ligandów.

Pierwszy z etapów cyklu to kompleksowanie z utworzeniem izolowalnego π -allilowego kompleksu. Po następnym etapie, czyli jonizacji, następuje addycja nukleofila, która może zachodzić dwiema drogami; znajduje to swoje odbicie w stereochemii otrzymywanego produktu. Miękkie (stabilizowane) nukleofile, za które uważa się związki, których sprzężone kwasy mają $pK_a < 25$, zazwyczaj przyłączają się do allilowego liganda od strony przeciwnej do jonu metalu dając produkt z retencją konfiguracji. Twarde (niestabilizowane) nukleofile, których sprzężone kwasy wykazują $pK_a > 25$, przyłączają się za pośrednictwem etapu transmetalowania, w którym nukleofil atakuje metal π -allilowego kompleksu przejściowego; ostatnim etapem

reakcji jest redukcyjna eliminacja. Ta droga w konsekwencji powoduje inwersję konfiguracji w uzyskiwanym produkcie.

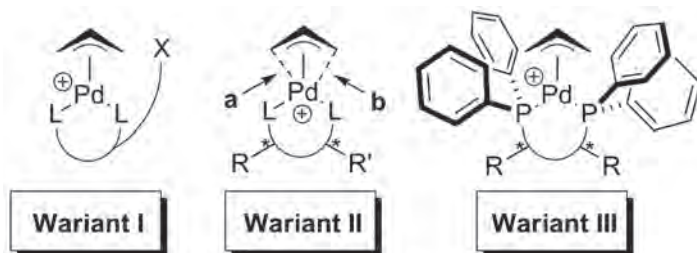
Istotną zaletą reakcji asymetrycznego podstawienia nukleofilowego jest możliwość przekształcania różnych typów substratów (racemicznych, *mezo* lub achiralnych) w produkty optycznie czynne. Na Rysunku 11 przedstawione zostały różne źródła enancjodyskryminacji w reakcji asymetrycznej substytucji nukleofilowej w pozycji allilowej.



Rysunek 11. Różne źródła enancjodyskryminacji w reakcjach asymetrycznego allilowania
Figure 11. Different sources of enantiodiscrimination in asymmetric allylic reactions

Pierwsza z możliwości zakłada różnicowanie enancjotopowych grup odchodzących (Typ A), natomiast druga, czyli typ B polega na przekształceniu dwóch enancjomerów racemicznego substratu w kompleks *mezo*- π -allilowy. Preferowany atak nukleofila na jeden z allilowych atomów węgla prowadzi do indukcji asymetrycznej. Trzecia możliwość wymaga różnicowania energii enancjotopowych stanów przejściowych reakcji (Typ C). Alternatywnie, takie różnicowanie może zachodzić na etapie kompleksowania alkenu (Typ D). Jeżeli nukleofil jest związkiem prochiralnym lub równowagową mieszaniną racemiczną, indukcja asymetryczna może zachodzić na etapie addycji nukleofila (Typ E).

Naturalną konsekwencją problemów związanych z różnymi możliwościami enancjodyskryminacji było takie projektowanie chiralnych ligandów stosowanych w reakcjach, aby transfer chiralności był jak najbardziej efektywny. Jak pokazano na Rysunku 12 możliwe są trzy warianty rozwiązania tego problemu.

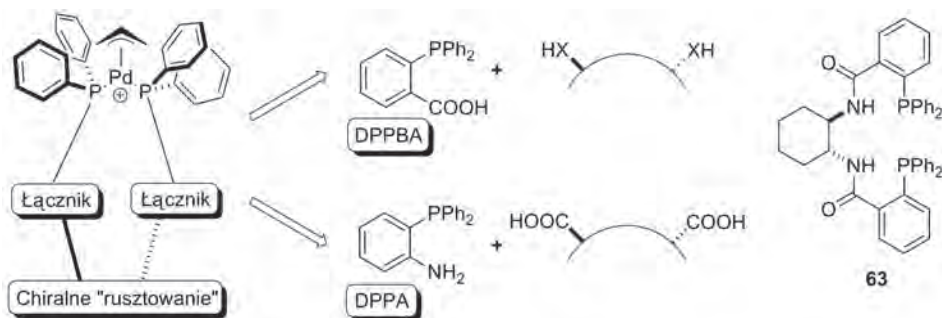


Rysunek 12. Możliwe koncepcje stosowane w projektowaniu ligandów
Figure 12. Different ways of ligands designing

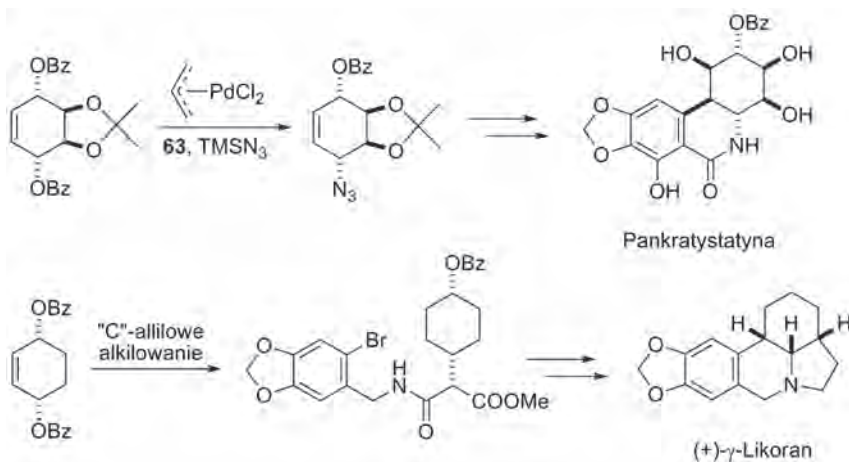
Wariant I: Zastosowanie funkcjonalizowanego „ogona” przyłączonego do liganda w celu wywołania interakcji z nukleofilem. Wariant II: Narzucona czynnikami elektronowymi desymetryzacja donorowego atomu liganda, przez różne długości wiązań a i b, wywołująca różną reaktywność terminalnych allilowych atomów węgla. Wariant III: Zakłada odpowiednie dopasowywanie substratu do „przestrzeni chiralnej”, która może być generowana, np. poprzez odpowiednie ułożenie grup fenylowych, gdzie chiralność jest indukowana oddziaływaniami krawędź–płaszczyzna, a pierwotnym jej źródłem jest centrum stereogeniczne [143–146].

Zgodnie z tą ostatnią koncepcją i bazując na łatwo dostępnych kwasie 2-(difenylfosfino)benzoesowym (DPPBA) i 2-(difenylfosfino)aniline (DPPA) otrzymano wiele ligandów o symetrii C_2 wychodząc z chiralnych dioli, diamin i kwasów dikarboksylowych (Schemat 29). Przykładem często stosowanego liganda opartego na DPPBA jest ligand Trosta **63** [96, 147–150].

Kompleksy palladu z **63** były wykorzystane w licznych reakcjach allilowych substytucji nukleofilowych, będących ważnym etapem syntezy, np. pankratystyny i γ -likoranu (Schemat 30), α -aminokwasów, nukleozydów oraz innych, ważnych grup związków organicznych [142, 151].



Schemat 29. Dwa różne podejścia do konstrukcji chiralnych ligandów reakcji AAA
Scheme 29. Two different approaches for designing of chiral ligands of AAA reaction

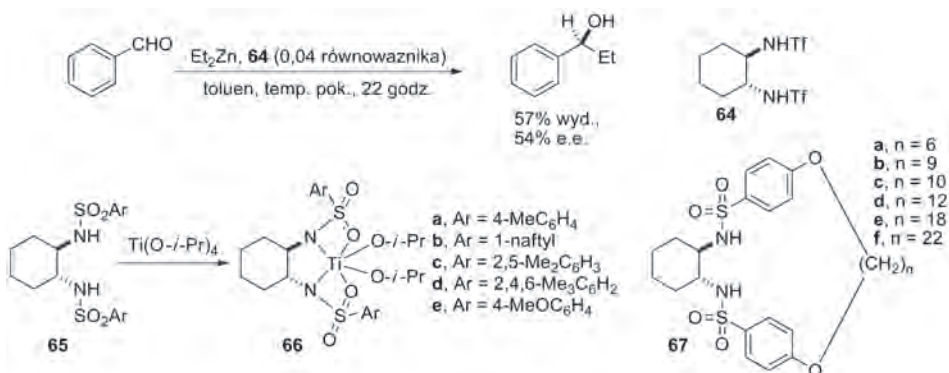


Schemat 30. Przykłady reakcji AAA
 Scheme 30. Examples of AAA reactions

3.3. ADDYCJA DIALKILOCYNKU DO GRUPY KARBONYLOWEJ KATALIZOWANA SULFONAMIDOWYMI POCHODNYMI DACH-U

Addycja dietylocynku do aldehydów jest przez niektórych autorów uznawana za dogodną metodę porównywania efektywności nowych ligandów i katalizatorów [152].

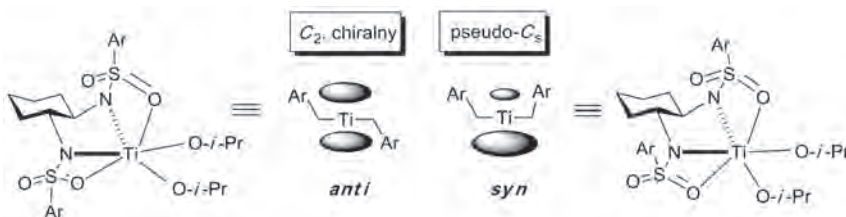
Sulfonamidowe pochodne DACH-u były obiektem intensywnych badań zespołu Kobayashi nad alkirowaniem aldehydów (Schemat 31), jednak proste pochodne DACH-u typu **64** nie dawały satysfakcjonujących wyników. Dodatek kwasu Lewisa jakim jest $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ nie tylko podnosi wydajność, ale również zwiększa stopień indukcji asymetrycznej [153]. Ligand **65** najpierw reaguje z $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ co powoduje generowanie katalitycznie aktywnego kompleksu tytanowo-sulfonamidowego **67** [152].



Schemat 31. Addycja dialkilocynku do benzaldehydu katalizowana sulfonamidowymi pochodnymi DACH-u
 Scheme 31. Diallylzinc addition to benzaldehyde catalyzed by sulfonamide derivatives of DACH

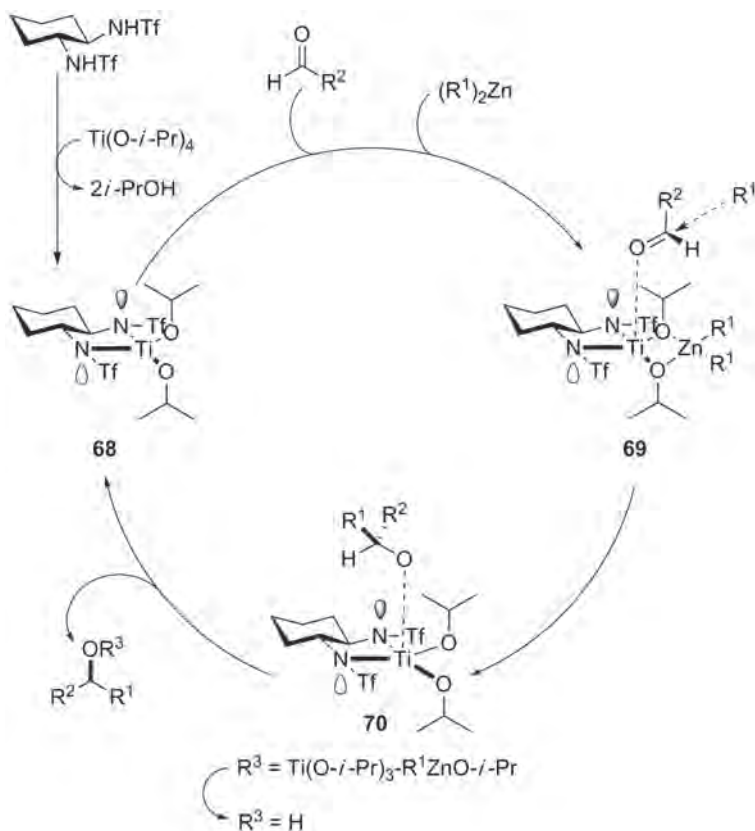
Porównanie enancjoselektywności reakcji addycji Et_2Zn do benzaldehydu prowadzi do wniosku, że duża objętościowo grupa arylowa nie poprawia stopnia indukcji asymetrycznej. Addycja katalizowana **66a** w obecności $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ daje (*S*)-1-fenylpropanol o czystości enancjomerycznej rzędu 97%, ale reakcja katalizowana w tych samych warunkach **66d** daje już tylko nadmiar enancjomeryczny rzędu 3%. Taka różnica enancjoselektywności wskazuje, że duży wpływ na enancjodyskryminację ma konformacja katalizatora. Walsh ze współpracownikami, otrzymał serię ligandów cyklicznych **67**. Użycie liganda o małym pierścieniu (np. **67a**) prowadziło do produktu addycji Et_2Zn z 10% nadmiarem enancjomerycznym, natomiast ligand o dużym pierścieniu (np. **67f**) podnosił enancjoselektywność od 89%, zaś acykliczny ligand **67e** indukował nadmiary enancjomeryczne rzędu 98%.

Sześciokoordynacyjny kompleks tytanu może występować w dwóch konformacjach zależnych od rodzaju zastosowanego liganda. Użycie liganda typu **67a** powoduje, że dwie grupy arylowe znajdują się po tej samej stronie strefy koordynacyjnej tytanu (konformacja *syn*). Wskutek tego możliwe są dwie różne drogi addycji grupy alkilowej, polegające na tym, że addycja zachodzi od „góry” lub od „dołu” katalizatora. Konsekwencją tego jest niska enancjoselektywność reakcji. W przeciwieństwie do konformeru *syn*, konformer *anti* ma dwa równoważne lica i jest to konformer preferowany w przypadku ligandów typu **67f** (Rys. 13) [154].



Rysunek 13. Różne możliwości konformacji grup arylowych w kompleksach tytanu
Figure 13. Different conformations of aryl groups in titanium complexes

W przypadku liganda **64** Knochel i współpracownicy zaproponowali inny mechanizm transferu chiralności. Grupy *N*-trifluorometanosulfonowe są odpowiedzialne za orientację i konformację ligandów (*i*-PrO)-, które wpływają na pozycję koordynowanego aldehydu. Koordynacja dialkilocynku do dwukleszczowego liganda **68** o symetrii C_2 prowadzi do powstania wysoce uporządkowanego bimetalicznego kompleksu **69**, odpowiedzialnego za wysoki stopień indukcji asymetrycznej (Schemat 32) [8].



Schemat 32. Mechanizm transferu chiralności w reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydu katalizowanej przez 64
 Scheme 32. Mechanism of chirality transfer in addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by 64

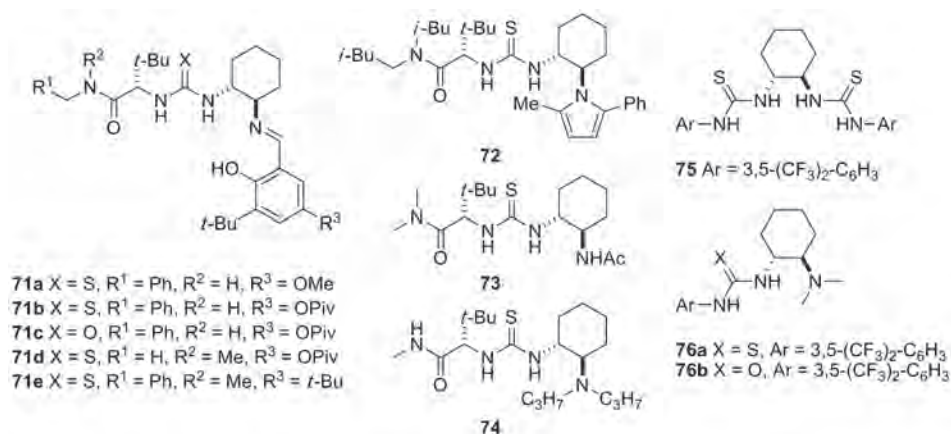
3.4. KATALIZA MOCZNIKOWYMI POCHODNYMI DACH-U

Zastosowanie kompleksów metali, jakkolwiek prowadzi do spektakularnych wyników, nie jest pozbawione wad. Stąd też obserwuje się w ostatnich dwóch dekadach próby zastąpienia katalizatorów metalicznych układami zawierającymi najprostszy kwas Lewisa, czyli proton.

Kataliza kwasami Brønsteda (np. estryfikacja Fischera, synteza acetalu, hydrolyza estrów i amidów) jest znana od dekad, jednakże jej stosowalność była ograniczona, głównie ze względu na nieselektywność przeprowadzanych reakcji.

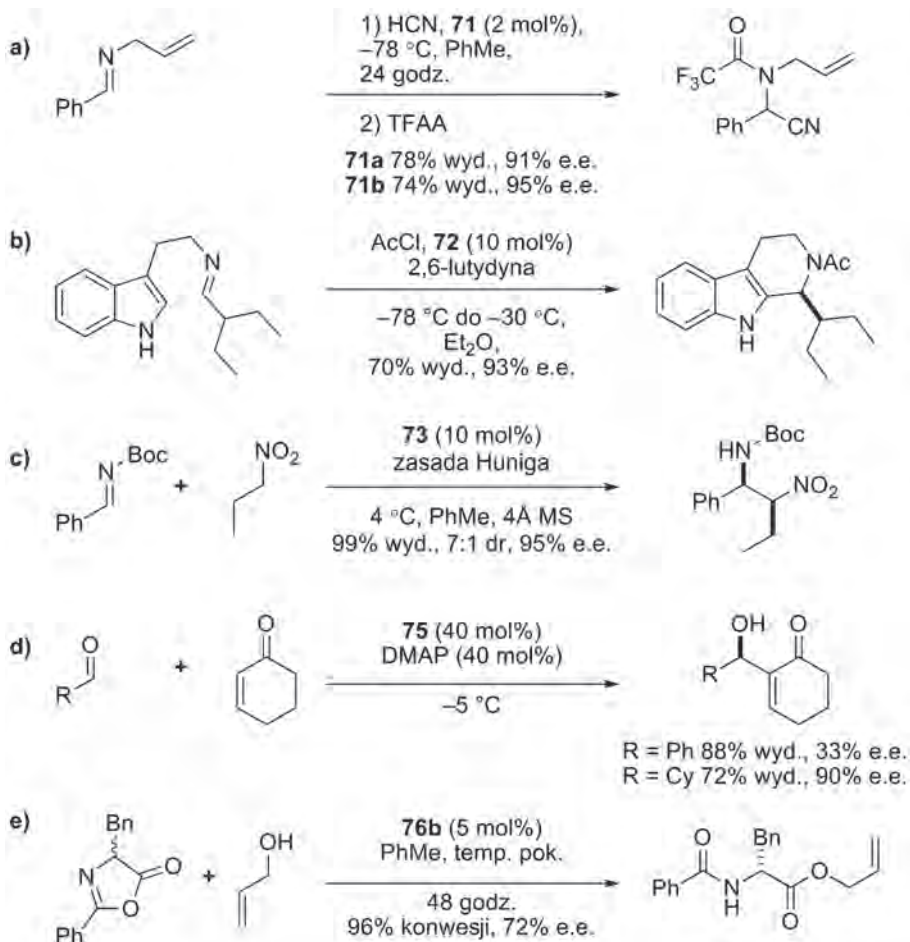
Opracowane ostatnio chiralne wersje katalizatorów, będących *de facto* kwasami Brønsteda, pozwoliły rozszerzyć zakres stosowalności tego rodzaju katalizy. Dodatkowym atutem tych katalizatorów jest obecność w strukturze nie tylko centrów kwasowego Brønsteda, ale również centrum zasadowego Lewisa dzięki czemu istnieje realna możliwość aktywacji obydwu substratów (tzw. katalizatory dwufunkcyjne). Chiralnymi rusztowaniami, na których budowane są mono- i dwufunkcyjne kataliza-

tory są alkaloidy kory chinowca oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksan. Przykłady tych ostatnich pokazane są na Rysunku 14 [155].



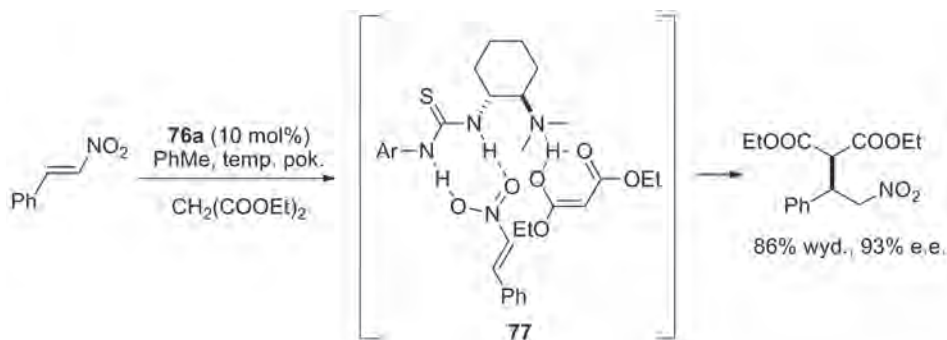
Rysunek 14. Przykłady mocznikowych chiralnych organokatalizatorów opartych na DACH-u
 Figure 14. Examples of urea chiral organocatalysts based on DACH

Katalizatory przedstawione powyżej znalazły zastosowanie zarówno w reakcjach tworzenia wiązań węgiel–węgiel jak i węgiel–heteroatom, np. asymetrycznej reakcji Streckera (a), reakcji Picteta-Sprenglera (b) i nitroaldolowej (c), reakcji Baylisa-Hillmana (d), dynamicznym kinetycznym rozdziałem azalaktamów (e) i wielu innych (Schemat 33) [99, 156].



Schemat 33. Przykłady asymetrycznych reakcji katalizowanych mocznikowymi pochodnymi DACH-u
Scheme 33. Examples of asymmetric reactions catalysed by urea derivatives of DACH

Pierwszym opisanym tiomocznikowym katalizatorem bifunkcyjnym, zdolnym do efektywnej aktywacji substratów w reakcji addycji malonianu do pochodnych β -nitrostyrenu, była trzeciorzędowa amina **76a** (Schemat 34). Za wysoki stopień indukcji asymetrycznej odpowiada preorganizacja substratów w produkcie przejściowym **67**, w którym trzeciorzędowa amina deprotonuje malonian, który następnie atakuje odpowiednie lico związanej wodorowo z resztą mocznikową nitroolefiny [157].



Schemat 34. Bifunkcyjna kataliza w addycji estru malonowego do nitroolefin
 Scheme 34. Bifunctional catalysis of the addition of malonic ester to nitroolefins

Użyteczność tej reakcji, katalizowanej tiomocznikowymi pochodnymi DACH-u, została później zademonstrowana poprzez wykorzystanie jej m.in. jako kluczowego etapu syntezy (-)epibatyny, alkaloidu o licznych zastosowaniach medycznych [158].

4. ROZPOZNANIE MOLEKULARNE

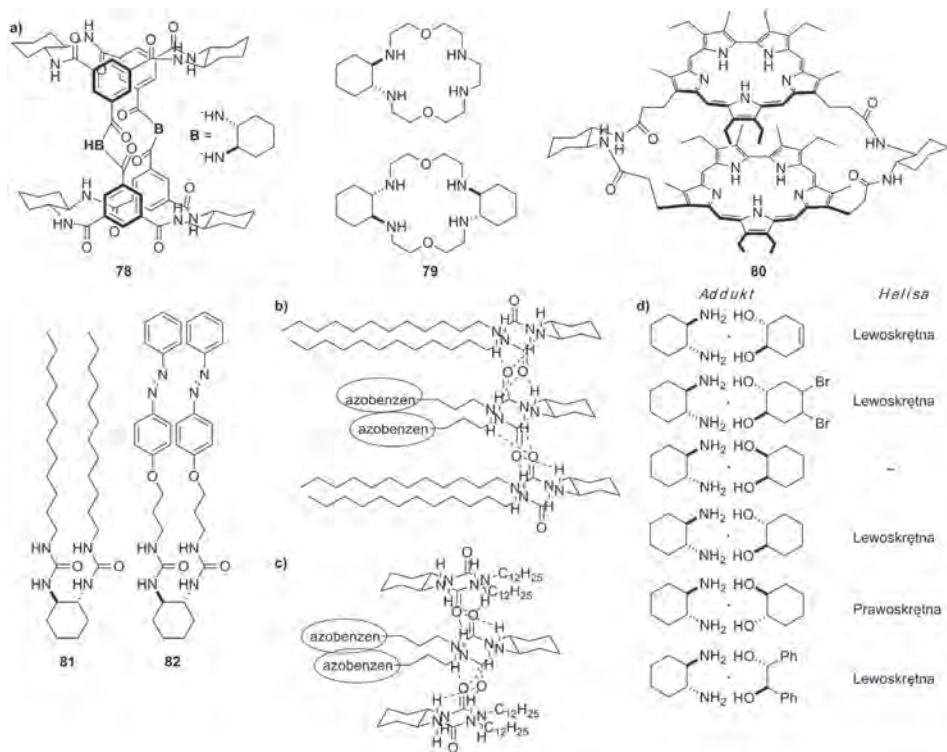
Głównym wyzwaniem dla naukowców zajmujących się problemem rozpoznania molekularnego jest projektowanie i synteza molekuł symulujących właściwości substancji biologicznych, takich jak przeciwciała, enzymy czy receptory biologiczne. Różne cząsteczki gospodarzy stały się przedmiotem badań układów modelowych ważnych biologicznie reakcji, np. reakcji redukcji. Dodatkową trudnością w tego typu badaniach jest konieczność przeprowadzenia reakcji w środowisku wodnym [159, 160].

Chiralny syntetyczny receptor peptydów **78** (Rys. 15) został otrzymany przez Stilla i współpracowników na bazie DACH-u i kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego. Oligomer **78**, selektywnie wiąże L- α -aminokwasy, a efektywność wiązania zależy w dużej mierze od wielkości łańcucha bocznego w aminokwasie. Najsilniejsze wiązanie występuje między **78** a di- i tripeptydami zawierającymi L-walinę [161, 162].

Chiralne dioksatetraazamacrocykle **79** otrzymane przez Gotora i współpracowników na drodze chemoenzymatycznej syntezy, w formie soli tworzą silne wiązania z chiralnymi i achiralnymi anionami karboksylanowymi (np. z dianionem kwasu (*R,S*)-winowego), zarówno na zasadzie oddziaływań kulombowskich, jak i na skutek tworzenia wiązań wodorowych [163].

Chiralne dimery porfirynowe **80**, opracowane przez Sesslera i współpracowników, charakteryzują się doskonałymi zdolnościami rozpoznawania anionów dikarboksylanowych. Ze względu na to, że oprócz typowych wiązań wodorowych, występować mogą również oddziaływania typu π - π (asocjacja warstwowa) oraz

C-H- π , silniejsze wiązanie następuje w przypadku anionów zawierających fragment aromatyczny [164].



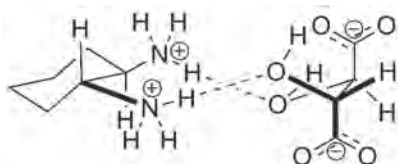
Rysunek 15. Przykłady chiralnych receptorów opartych na DACH-u (a); przykłady chiralnych oddziaływań pomiędzy (R,R)-**81** i (R,R)-**82** (b) i (R,R)-**81** i (S,S)-**82** (c); helikalne struktury bazujące na wiązaniach wodorowych pomiędzy parami wycinalnych diamin i dioli (d)

Figure 15. Examples of chiral receptors based on DACH (a); examples of chiral interactions between (R,R)-**81** and (R,R)-**82** (b) and (R,R)-**81** and (S,S)-**82** (c); helical structures stabilized by hydrogen bonds between vicinal diamines and diols (d)

Ciekawym przykładem wzajemnego rozpoznawania się cząsteczek zawierających taki sam fragment 1,2-bis(ureidoamino)cycloheksanu (**81**, **82**) opisał Feringa wraz ze współpracownikami. Fragment azobenzenu w **82** ułatwia śledzenie procesu asocjacji przy pomocy metod spektroskopowych (ECD). Zarówno **81** jak i **82** są substancjami żelującymi dla wielu rozpuszczalników organicznych. Organożele mogą stanowić pomost pomiędzy fazą ciekłą a stałą (kryształem), a **81** i **82** są dobrymi modelami upakowania cząsteczek w kryształ. Międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe występuje zarówno między (R,R)-**81** i (R,R)-**82** (Rys. 15b), jak i pomiędzy (R,R)-**81** i (S,S)-**82** (Rys. 15c), ale wzajemna orientacja cząsteczek jest inna, co zostało wykazane na podstawie widm dichroizmu kołowego [165, 166]. Agregacja pomiędzy sąsiednimi molekułami następuje za pośrednictwem amidowych wiązań wodorowych [167].

Agregaty, których łącznikiem są amidowe wiązania wodorowe, to jeden z typów struktur wyższego rzędu bazujących na pochodnych DACH-u. Możliwe też jest otrzymanie supramolekularnych struktur bazujących na wiązaniach wodorowych pomiędzy parami wicynalnych diamin i dioli, takich jak *trans*-1,2-cykloheksanodiole, 2,3-butanodiole, 1,2-difenylo-1,2-etanodiole i związki pokrewne. Enancjomery **1** tworzą zdefiniowaną strukturę z 1,2-diolem o symetrii C_2 , za pomocą wiązań wodorowych. W zależności od chiralności diaminę możliwe jest otrzymanie helis lewo- i prawoskrętnych, których wewnątrz jest polarne, a warstwa zewnętrzna hydrofobowa (Rys. 15d). Struktury te są bardzo trwałe, ale absorbując dwutlenek węgla przekształcają się w amorficzne włókniste polimery, które mogą zostać ponownie przekształcone w helisy pod wpływem ogrzewania. Struktury supramolekularne zbudowane z dioli i diamin Hanessian proponuje nazywać superaminolami [8, 168–170].

Oprócz struktur obojętnych, możliwe jest tworzenie helis pomiędzy komponentami zjonizowanymi np. pomiędzy (*R,R*)-**1** a enancjomerami kwasu winowego lub pomiędzy (*R,R*)-**1** a kwasem (*R,R*)-cykloheksanodikarboksylowym [15, 171]. W przypadku homochiralnej soli (*R,R*)-**1** z (*R,R*)-TA wzajemna relacja kation-anion jest determinowana tworzeniem wiązań wodorowych pomiędzy grupami amoniowymi kationu a grupami hydroksylowymi anionu (motyw „nożyczek”) (Rys. 16). Podobna możliwość nie występuje w heterochiralnych solach (*S,S*)-**1** z jedną lub dwoma cząsteczkami (*R,R*)-TA, które nie tworzą w fazie stałej helis charakterystycznych dla **1** [12, 15].



Rysunek 16. Oddziaływanie kation-anion w kryształach **8**

Figure 16. Cation-anion interactions in the crystal of **8**

Wśród innych zastosowań DACH-u w syntezie organicznej należy wymienić jego wykorzystanie jako bloku budulcowego w syntezie chiralnych faz stacjonarnych (CSP), w chromatografii. Fazy stacjonarne (**83**, Rys. 17a) oparte na (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** były przedmiotem zainteresowania Sinibaldiego, Pirkle'a i Misiti [8, 172–175].

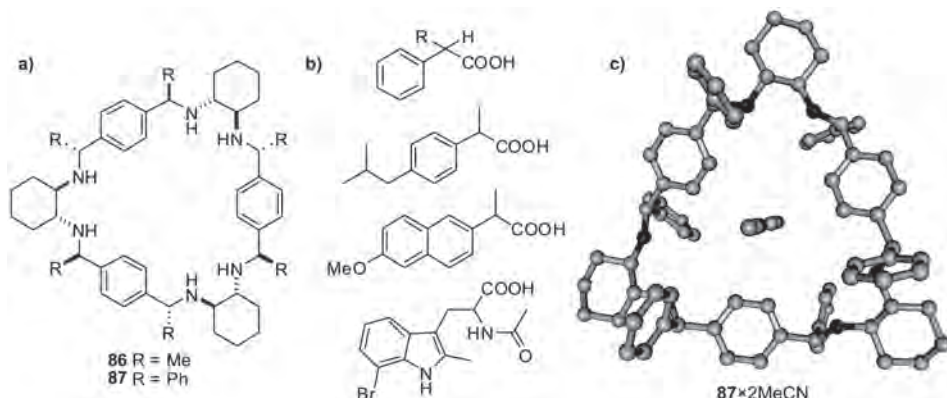
Fazy tego typu charakteryzują się małą masą molową i są wysoce wydajne przy rozdzielaniu cząsteczek o średniej polarności, np. typu BINOL-u – wiązanie molekule następuje w wyniku utworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych (Rys. 17b). Natomiast makrobicykliczna faza stacjonarna **85**, produkt reakcji polimeryzacji prekursora **84**, opracowana przez zespół Gaspariniego, jest wysoce efektywna przy rozdzielaniu związków z wiązaniem amidowym (Rys. 17a) [176].



Rysunek 17. Przykłady chiralnych faz stacjonarnych opartych na wykorzystaniu DACH-u (a); oddziaływanie między BINOL-em a chiralną fazą stacjonarną (b)

Figure 17. Examples of some chiral stationary phases based on DACH (a); interaction between BINOL and chiral stationary phase (b)

Na koniec należy wspomnieć o zastosowaniu makrocyklicznych pochodnych DACH-u – modyfikowanych trianglamin jako chiralnych selektorach, dyskryminujących zwłaszcza optycznie czynne kwasy karboksylowe.



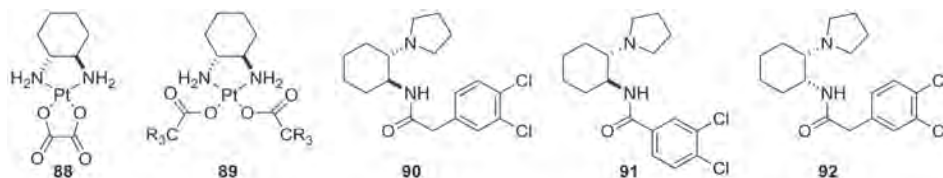
Rysunek 18. Chiralne odczynniki przesunięcia chemicznego (a) dla serii chiralnych kwasów karboksylowych (b). Oznaczona rentgenograficznie struktura $87 \times 2\text{MeCN}$ (atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) (c) [177]

Figure 18. Chiral shift reagents (a) for carboxylic acids set (b). Structure of $87 \times 2\text{MeCN}$ determined by X-ray diffraction (hydrogen atoms were omitted) (c) [177]

Trianglamin **86** i **87** (Rys. 18) otrzymuje się w jednoetapowej reakcji addycji odpowiedniego związku litoorganicznego do triangliminy **25**. Reakcja jest wysoce diastereoselektywna a otrzymane konfiguracje nowopowstałych centrów stereogenicznych determinowane są konfiguracją absolutną DACH-u. Związek **87**, charakteryzujący się prostopadłym położeniem grup fenylowych do średniej płaszczyzny pierścienia trianglaminu okazał się szczególnie skuteczny jako chiralny odczynnik przesunięcia chemicznego dla serii kwasów karboksylowych (Rys. 18b) [177, 178].

5. NIEKTÓRE ZASTOSOWANIA FARMAKOLOGICZNE

Przeciwnowotworowe właściwości cisplatyny (*cis*-diaminodichłoplatayna(II)) znane są od lat 60. XX wieku. Od tego czasu wynaleziono wiele kompleksów platyny(II) będących skuteczniejszymi farmaceutykami (**88**, **89**, Rys. 19) [8, 179–182].



Rysunek 19. Przykłady pochodnych 1,2-diaminocykloheksanu o zastosowaniach farmakologicznych

Figure 19. Examples of 1,2-diaminocyclohexane derivatives used in pharmacology

W organizmie człowieka występują trzy typy receptorów opioidowych μ , δ i κ . Pochodna DACH-u – U50,488 (**90**), jest silnym agonistą receptora κ i wykorzystywana jest jako analgestyk nie wywołujący niepożądanych skutków ubocznych charakterystycznych dla morfiny. Benzamidowa pochodna **91** jest natomiast silnym agonistą receptora μ -opiodowego, zaś pochodna **92**, która jest stereoizomerem **90** nie wykazuje aktywności względem receptora κ , lecz wysoką aktywność względem receptora δ [8, 9].

PODSUMOWANIE

Celem przedstawionego przeglądu było zapoznanie Czytelnika z niektórymi przykładami zastosowań optycznie czynnego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w różnych dziedzinach chemii. Spektakularna kariera tego *de facto* produktu odpadowego spowodowana jest zarówno dostępnością, szerokimi możliwościami funkcjonalizacji, ale przede wszystkim cechami strukturalnymi DACH-u.

Od opublikowania przeglądu Hanessiana i Bennaniego, dotyczącego DACH-u, tj. od 1997 roku ukazało się ponad 3200 prac poświęconych różnym sposobom wykorzystania tej aminy i liczba ta stale rośnie. Należy dodać, że w tej liczbie niepoślednie miejsce zajmują publikacje polskich chemików. Prace zespołów Jurczaka, Skarżewskiego, Mlostonia i Kwiatkowskiego, czy wcześniej wspomnianego Lisowskiego pokazują, że katalityczna aktywność pochodnych DACH-u nie ogranicza się tylko do sztandarowych reakcji, a połączenie aminy z innym uprzywilejowanym katalizatorem może stworzyć nową jakość w dziedzinie szeroko rozumianej syntezy asymetrycznej [184–192]. W Zakładzie Stereochemii Organicznej UAM w Poznaniu trwają prace nie tylko nad syntezą nowych makrocykli i klatek molekularnych, ale także nad wykorzystaniem już otrzymanych pochodnych w syntezie asymetrycznej i chemii supramolekularnej.

Jakkolwiek by to nie brzmiało dziwnie DACH może uchodzić za jeden z filarów współczesnej chemii organicznej.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu NCN nr 2011/03/B/ST5/01011.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Stereoselective Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1996.
- [2] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis*, 2001, 961.
- [3] *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Ch.E. Songa (ed.), Wiley-VCh, Weinheim 2009.
- [4] H.C. Kolb, M.S. van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2487.
- [5] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691.
- [6] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis – A Source Book of Building Blocks, Ligands, Auxiliaries, and Resolving Agents*, Wiley, New York 1999.
- [7] D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 92.
- [8] Y.L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 3161.
- [9] J.L. Misset, H. Bleiberg, W. Sutherland, M. Bekradda, E. Cvitkovic, *Crit. Rev. Oncol.: Hematol.*, 2000, **35**, 75.
- [10] H. Wieland, O. Schlichting, W. von Langsdorff, *Z. Phys. Chem.*, 1926, **161**, 74.
- [11] M. Chandrasekhar, G. Sekar, V.K. Singht, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10079.
- [12] I.A. O'Neil, E. Cleator, J.M. Southern, J.F. Bickley, D.J. Topolczay, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8251.
- [13] F. Galsbol, P. Steenbol, B.S. Sorensen, *Acta. Chem. Scand.*, 1972, **26**, 3605.
- [14] T.A. Whitney, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4214.
- [15] U. Rychlewska, *J. Mol. Struct.*, 1999, **474**, 235.
- [16] A. Galland, V. Dupray, A. Lafontaine, B. Berton, M. Sanselme, H. Atmani, G. Coquerel, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 2212.
- [17] I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Commun.*, 1996, 2471.
- [18] I. Alfonso, *Curr. Org. Synth.*, 2010, **7**, 1.
- [19] R. Barbucci, P. Paoletti, A. Vacca, *J. Chem. Soc. (A)*, 1970, 2202.
- [20] H. Friebolin, *Basic One- and Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH 1993.
- [21] *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, N. Berova, R. Woody, K. Nakanishi, P. Polavarapu (eds), Wiley, 2012.
- [22] M. Kwit, *Wiad. Chem.*, 2011, **65**, 33.
- [23] L.J. Ferrugia, R.J. Cross, H.R.L. Barley, *Acta. Cryst. E*, 2001, **57**, 992.
- [24] M. Kwit, J. Gawroński, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 9323.
- [25] Q. Ye, T. Akutagawa, T. Endo, S. Noro, T. Nakamura, R.-G. Xiong, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 8591.
- [26] M.T. Reetz, E. Bohres, R. Goddard, *Chem. Commun.*, 1998, 935.
- [27] A.-K. Duhme-Klair, G. Vollmer, C. Mars, R. Fröhlich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1626.
- [28] A. Alexakis, A.-S. Chauvin, R. Stouvenel, E. Vrancken, S. Mutti, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1171.
- [29] M. Atoh, H.O. Sørensen, P. Andersen, *Acta. Chem. Scand.*, 1997, **51**, 1169.
- [30] G.D. Whitener, J.R. Hagadorn, J. Arnold, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1999, 1249.
- [31] A.S. de Sousa, R.D. Hancock, J.H. Reibenspies, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1997, 2831.
- [32] V.A. Jones, S. Sriprang, M. Thornton-Pett, T.P. Kee, *J. Organometal. Chem.*, 1998, **567**, 199.

- [33] F. Mavellec, S. Collet, D. Deniaud, A. Reliquet, J.-C. Meslin, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2001, 3128.
- [34] H.W. Görlitzer, M. Spiegler, R. Anwander, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, 1009.
- [35] B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1992, **31**, 228.
- [36] M.-K. Jeon, K. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2000, 3107.
- [37] E.H. Charles, L.M.L. Chia, J. Rothery, E.L. Watson, E.J.L. McInnes, R.D. Farley, A.J. Bridgeman, F.E. Mabbs, C.C. Rowlands, M.A. Halcrow, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1999, 2087.
- [38] N.A.H. Male, M. Thornton-Pett, M. Bochmann, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1997, 2487.
- [39] L. Neuville, J. Chastanet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7087.
- [40] C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C.A.G.N. Montalbetti, R.F.W. Jackson, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5312.
- [41] D.A. Conlon, N. Yasuda, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 137.
- [42] A. de la Cruz, K.J. Koeller, N.P. Rath, C.D. Spilling, I.C.F. Vasconcelos, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10513.
- [43] J.D.G. Correia, A. Domingos, I. Santos, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 1523.
- [44] J.F. Remenar, B.L. Lucht, D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 5567.
- [45] W.-H. Leung, E.Y.Y. Chan, E.K.F. Chow, I.D. Williams, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1996, 1229.
- [46] A. Haikarainen, J. Sipilä, P. Pietikäinen, A. Pajunen, I. Mutikainen, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 2001, 991.
- [47] J. Balsells, L. Mejorando, M. Phillips, F. Ortega, G. Aguirre, R. Somanathan, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 4135.
- [48] K. Ng, R. Somanathan, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1719.
- [49] G. Mlostoń, D. Rygielska, M. Jasiński, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 669.
- [50] D. Xu, K. Prasad, O. Repic, T.J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7357.
- [51] M. Kaik, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1559.
- [52] *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, tom I, G.W. Gokel (ed.), Pergamon, Oxford 1996.
- [53] A. Fürstner, *Topics in Catalysis*, 1997, **4**, 285.
- [54] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3012.
- [55] T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 18.
- [56] A.V. Chuchuryukin, H.P. Dijkstra, B.M.J.M. Suijkerbuijk, R.J.M. Klein Gebbink, G.P.M. van Klink, A.M. Mills, A.L. Spek, G. van Koten, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 228.
- [57] W. Radecka-Paryzek, V. Patroniak, J. Lisowski, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2156.
- [58] L. Pu, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 2405.
- [59] N.E. Borisova, M.D. Reshetova, Y.A. Ustynyuk, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 46.
- [60] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 102.
- [61] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 119.
- [62] J. Jązwinski, J.-M. Lehn, R. Méric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilham, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 3489.
- [63] R. Menif, A.E. Martell, *Chem. Commun.*, 1989, 1521.
- [64] H. Stetter, J. Marx, *Liebigs Ann. Chem.*, 1957, **605**, 59.
- [65] K. Gunst, S. Seggewies, E. Breitmaier, *Synthesis*, 2001, 1856.
- [66] H. Houjou, S.-K. Lee, Y. Hishikawa, Y. Nagawa, K. Hiratani, *Chem. Commun.*, 2000, 2197.
- [67] H. Zhao, W. Hua, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2933.
- [68] M. Kreysel, F. Vögtle, *Synthesis*, 1992, 733.
- [69] T. Tsubomura, K. Yasaku, T. Sato, M. Morita, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 447.
- [70] J. Lisowski, *Magn. Reson. Chem.*, 1999, **37**, 287.
- [71] J. Lisowski, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 5567.

- [72] A. González-Álvarez, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Commun.*, 2006, 2224.
- [73] J. Gregoliński, J. Lisowski, T. Lis, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 3161.
- [74] A. Alexander, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 273.
- [75] J. Gao, J.H. Reibenspies, A.E. Martell, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 6008.
- [76] J. Gawroński, H. Kolbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5768.
- [77] M. Chadim, M. Budešíňský, J. Hodačová, J. Závada, P.C. Junk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 127.
- [78] J. Gawroński, K. Gawrońska, J. Grajewski, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 1807.
- [79] H.F. Nour, A.M. Lopez-Periago, N. Kuhnert, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2012, **26**, 1070.
- [80] J. Gawroński, M. Brzostowska, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10147.
- [81] J. Gawroński, M. Kwit, J. Grajewski, J. Gajewy, A. Długokińska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2632.
- [82] Z. Li, C. Jablonski, *Chem. Commun.*, 1999, 1531.
- [83] S.R. Korupoju, P.S. Zacharias, *Chem. Commun.*, 1998, 1267.
- [84] S.R. Korupoju, N. Mangayarkarasi, S. Ameerunisha, E.J. Valente, P.S. Zacharias, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 2845.
- [85] M. Kwit, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1303.
- [86] M. Paluch, J. Lisowski, T. Lis, *Dalton Trans.*, 2006, 381.
- [87] M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, A.F. Khlebnikov, S.I. Kozhushkov, K. Rauch, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 8688.
- [88] N. Kuhnert, G.M. Rossignolo, A. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 1157.
- [89] M. Kaik, J. Gawroński, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2921.
- [90] P. Skowronek, J. Gawroński, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4755.
- [91] D. Xu, R. Warmuth, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7520.
- [92] F. Fache, E. Schulz, M.L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2159.
- [93] G. Buono, O. Chiodi, M. Wills, Synlett, 1999, **4**, 377.
- [94] L. Canali, D.C. Sherrington, *Chem. Soc. Rev.*, 1999, **28**, 85.
- [95] M. Bandini, P.G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.*, 2002, 919.
- [96] B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 257.
- [97] E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7063.
- [98] J. Gajewy, M. Kwit, J. Gawroński, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1055.
- [99] S.J. Connon, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5418.
- [100] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [101] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* 2004, **33**, 410.
- [102] T. Katsuki, *Chem. Soc. Rev.* 2004, **33**, 437.
- [103] T. Katsuki, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 6B
- [104] E.N. Jacobsen, M.H. Wu, [w:] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (eds.) Springer-Verlag, Berlin 2000.
- [105] E.N. Jacobsen, [w:] *Comprehensive Organometallic Chemistry*, G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel, L.S. Hegeudus (eds.) Pergamon Press, New York 1995, rozdz. 11.
- [106] T. Katsuki, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, 1996, **113**, 87.
- [107] T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 131.
- [108] K. Bernardo, S. Leppard, A. Robert, G. Commenges, F. Dahan, B. Meunier, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 387.
- [109] H. Sellner, J.K. Karjalainen, D. Seebach, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 2873.
- [110] A. Linker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1997, **36**, 2060.

- [111] M. Palucki, N.S. Finney, P.J. Pospisil, M.L. Güler, T. Ishida, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 948.
- [112] A. Wlodawer, J. Vondrasek, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 1998, **27**, 249.
- [113] A. Brik, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 5.
- [114] A.K. Ghosh, S. Fidanze, C.H. Senanayake, *Synthesis*, 1998, 937.
- [115] C.H. Senanayake, *Aldrichimica Acta*, 1998, **31**, 3.
- [116] US Patent 5,420,353 (Merck, 1995);
- [117] US Patent 5,677,469 (Sepracor, 1997).
- [118] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna. Wybór eksperymentów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
- [119] L.E. Martinez, J.L. Leighton, D.H. Carsten, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5897.
- [120] J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 5.
- [121] B.D. Brandes, E.N. Jacobsen, *Synlett*, 2001, 1013.
- [122] M. Tokunaga, J.F. Larrow, F. Kakiuchi, E.N. Jacobsen, *Science*, 1997, **277**, 936.
- [123] S.E. Schaus, B.D. Brandes, J.F. Larrow, M. Tokunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Furrow, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1307.
- [124] J.M. Ready, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6086.
- [125] T.S. Reger, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6929.
- [126] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [127] J. Salaün, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1247.
- [128] M.P. Doyle, D.C. Forbes, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 911.
- [129] M.P. Doyle, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 5.
- [130] R. Noyori, *Science*, 1990, 248, 1194.
- [131] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5239.
- [132] X. Yao, M. Qiu, W. Lü, H. Chen, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 197.
- [133] J.A. Miller, W. Jin, S.T. Nguyen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2953.
- [134] S.E. Schaus, J. Branalt, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 403.
- [135] W. Chaładaj, J. Jurczak, *Chem. Commun.*, 2009, 6747.
- [136] J.J. Chapman, C.S. Day, M.E. Welker, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2273.
- [137] Y.N. Belokon, M. North, T.D. Churkina, N.S. Ikonnikov, V.I. Maleev, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 2491.
- [138] M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5146.
- [139] V.I. Tararov, D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, N.S. Ikonnikov, K.M.A. Malik, M. North, C. Orizu, Y.N. Belokon, *Chem. Commun.*, 1998, 387.
- [140] Y.N. Belokon, N.S. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, S. Orlova, V.I. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 851.
- [141] M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5315.
- [142] B.M. Trost, C. Lee, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 8E.
- [143] T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, 1988, **60**, 7.
- [144] M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 857.
- [145] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 339.
- [146] B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 355.
- [147] B.M. Trost, D.L. van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9327.
- [148] A. Saitoh, K. Achiwa, K. Tanaka, T. Morimoto, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4227.
- [149] P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 1109.
- [150] B.M. Trost, R.C. Bunt, R. Lemoine, T. Calkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 5968.
- [151] B.M. Trost, R. Madsen, S. Guile, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1707.

- [152] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 757.
- [153] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5691.
- [154] J. Balsells, J.M. Betancort, P.J. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3428.
- [155] *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Peter I. Dalko (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 2007.
- [156] M.M. Heravi, S. Asadi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 1431.
- [157] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12672.
- [158] Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 9185.
- [159] *Molecular Recognition Mechanisms*, M. Delaage (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 1999.
- [160] J.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim 2009.
- [161] S.S. Yoon, W.C. Still, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 567.
- [162] Z. Pan, W.C. Still, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 8699.
- [163] I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 3331.
- [164] J.L. Sessler, A. Andrievsky, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 9385.
- [165] J. van Esch, F. Schoonbeek, M. de Loos, H. Kooijman, A.L. Spek, R.M. Kellogg, B.L. Feringa, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 937.
- [166] M. de Loos, J. van Esch, R.M. Kellogg, B.L. Feringa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 613.
- [167] K. Hanabusa, M. Yamada, M. Kimura, H. Shirai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 1949.
- [168] P.H. Hünenberger, J.K. Granwehr, J.-N. Aebischer, N. Ghoneim, E. Haselbach, W.F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 7533.
- [169] S. Hanessian, R. Saladino, R. Margarita, M. Simard, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 2169.
- [170] S. Roelens, P. Dapporto, P. Paoli, *Can. J. Chem.*, 2000, **78**, 723.
- [171] P. Dapporto, P. Paoli, S. Roelens, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4930.
- [172] M. Sinibaldi, V. Carunchio, C. Corradini, A.M. Girelli, *Chromatographia*, 1984, **18**, 459.
- [173] W.H. Pirkle, T.C. Pochapsky, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 347.
- [174] F. Gasparrini, L. Lunazzi, D. Misiti, C. Villani, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 163.
- [175] G. Cancelliere, I. D'Acquarica, F. Gasparrini, M. Maggini, D. Misiti, C. Villani, *J. Sep. Sci.*, 2006, **29**, 770.
- [176] F. Gasparrini, D. Misiti, W.C. Still, C. Villani, H. Wennemers, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8221.
- [177] D. Savoia, A. Gualandi, H. Stoeckli-Evans, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 3992.
- [178] A. Gualandi, S. Grilli, D. Savoia, M. Kwit, J. Gawroński, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4234.
- [179] Z. Guo, P.J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1513.
- [180] C. Gao, G. Xu, S. Gou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 6386.
- [181] A. Carrato, J. Gallego, E. Díaz-Rubio, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2002, **44**, 29.
- [182] A. Paraskar, S. Soni, B. Roy, A.-L. Papa, S. Sengupta, *Nanotechnology*, 2012, **23**, 075103.
- [182] R. Kowalczyk, P. Kwiatkowski, J. Skarżewski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 753.
- [184] W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6810.
- [185] P. Kwiatkowski, E. Wojaczyńska, J. Jurczak, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2006, **257**, 124.
- [186] K. Dudziński, A.M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.*, 2012 **14**, 2864.
- [187] R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarżewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2310.
- [188] R. Kowalczyk, J. Skarżewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2467.
- [189] E. Wojaczyńska, J. Bąkowicz, M. Dorsz, J. Skarżewski, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 2808.
- [190] M. Jasiński, G. Mlostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, 2007, **90**, 1765.
- [191] P. Mucha, G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1600.
- [192] P. Kwiatkowski, P. Mucha, G. Mlostoń, J. Jurczak, *Synlett*, 2009, 1757.

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**ALKALOIDY KORY CHINOWEJ
– MAŁE CZĄSTECZKI, KTÓRE WIELE MOGĄ
CINCHONA ALKALOIDS – SMALL HARDWORKERS**

Karol Kacprzak*, Paweł Czarnecki

*Wydział Chemii UAM
ul. Umultowska 89B, 61-614 Poznań
e-mail: karol.kacprzak@gmail.com

Motto: „drugi raz za nic bym nie poszedł, chyba żeby znów chodziło o chininę”

(H. Sienkiewicz, W pustyni i w puszczy)

Abstract

1. Alkaloidy kory chinowej – od początków do współczesności
 - 1.1. Od kory drzewa chinowego do krystalicznej chininy; 1.2. Izolacja i ustalanie struktury;
 - 1.3. Pełna synteza totalna chininy – 100 lat problemów; 1.4. Alkaloidy kory chinowej w chemii – 100 lat sukcesów i nie widać końca!
2. Budowa i reaktywność alkaloidów kory chinowej
 - 2.1. Konformacja i struktura alkaloidów kory chinowej; 2.2. Modyfikacje alkaloidów za pomocą chemii klik; 2.3. Immobilizacja alkaloidów za pomocą chemii klik
3. Alkaloidy w syntezie enancjoselektywnej
 - 3.1. Era Wynberga – alkaloidy „wchodzą do gry”; 3.2. Schyłek wieku XX – ofensywa alkaloidów na wszystkich frontach; 3.3. Asymetryczne dihydroksylowanie (AD); 3.4. Redukcja asymetryczna i alkaloidy chinowca; 3.5. Teraźniejszość – „tryumf organokatalizy”
4. Rozpoznanie chiralne i separacja enancjomerów za pomocą alkaloidów chinowca
 - 4.1. Rozdział racematów poprzez diastereoizomery; 4.2. Chromatografia enancjoselektywna; 4.3. Inne zastosowania w chemii analitycznej
5. Aktywność biologiczna alkaloidów chinowca
6. Alkaloidy chinowca i chemia w Poznaniu

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



dr hab. Karol Kacprzak (ur. 21.12.1973 w Toruniu) adiunkt na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu. Ukończył studia chemiczne o specjalności chemia środowiska na Wydziale Chemii Uniwersytetu A. Mickiewicza w Poznaniu w roku 1996. Studiował także indywidualnie (1994–1996) biologię molekularną na Wydziale Biologii UAM. W roku 2002 obronił doktorat, za który zdobył nagrodę Polskiego Towarzystwa Chemicznego i firmy Sigma-Aldrich. W roku 2012 uzyskał habilitację za prace nad alkaloidami chinowca.

W okresie 2005–2007 pracował w grupie Prof. W. Lindnera we Wiedniu jako beneficjent grantu Marie Curie. Odbył także półroczne stypendium w Bari we Włoszech. Autor i współautor 30 publikacji naukowych, dwóch podręczników i 3 rozdziałów w monografiach anglojęzycznych. Za pracę naukową wyróżniony m.in. stypendium Polityki (2002), stypendium FNP (2004), Stypendium Miasta Poznania (2002).

Zainteresowania naukowe obejmują nowoczesną syntezę organiczną, zwłaszcza stereoselektywną, chemię produktów naturalnych, supramolekularną oraz medyczną. Od początku fascynacji chemią entuzjastyczny popularyzator nauki, prowadzi liczne wykłady i pokazy w całym kraju. Poza chemią fascynuje się muzyką klasyczną z operą na czele, gra na fortepianie, lubi książki, filozofię, podróże i dobrą kuchnię.



mgr Paweł Czarnecki, urodził się w 1983 r. w Skarżysku-Kamiennej. Ukończył studia na Wydziale Chemii UAM w Poznaniu. Aktualnie kończy doktorat, w ramach którego prowadzi badania nad syntezą asymetryczną katalizowaną modyfikowanymi alkaloidami chinowca. Jego zainteresowania naukowe, obejmują poza organokatalizą, także praktyczną syntezę organiczną oraz popularyzację szeroko pojętych nauk ścisłych.

ABSTRACT

Cinchona alkaloids comprising quinine, quinidine, cinchonidine and cinchonine as the major members constitute a unique class of quinoline alkaloids with tremendous impact on human civilization (Section 1). The odyssey of Cinchona alkaloids began with the discovery of their antimalarial properties followed by antiarrhythmic action of quinidine. Currently medicinal chemistry of Cinchona alkaloids derivatives develops rapidly and many other activities such as cytotoxic, multi-drug resistance inhibitory have been demonstrated (Section 5) [5]. Beside medicine Cinchona alkaloids gave also the fundamentals of stereochemistry and asymmetric synthesis. An extraordinary catalytic potency of parent and modified Cinchona alkaloids (deserving privileged catalyst classification) include more than 50 types of diverse stereoselective reactions, with few spectacular such as asymmetric dihydroxylation of alkenes or heterogeneous α -ketoesters hydrogenation (Section 3) [3]. Last but not least the portfolio of applications of Cinchona alkaloids includes resolution of racemates by diastereomeric crystallization or by the use of Cinchona-based chiral stationary phases for ion-exchange enantioselective chromatography and other recognition or sensing systems (Section 4)[166].

Easy transformation of Cinchona alkaloids (for example by click chemistry) into other chiral and modular building blocks together with current pressure on a more intense exploration of sustainable products make cinchona alkaloids of primary importance for modern synthetic, catalytic and medicinal chemistry.

The aim of this review which covers over 200 references is to briefly summarize all aspects of Cinchona alkaloid chemistry and biology with the special emphasis on new applications.

Keywords: quinine, cinchona alkaloids, quinidine, asymmetric synthesis, enantiomer separation, chirality

Słowa kluczowe: chinina, alkaloidy kory chinowej, chinidyna, synteza asymetryczna, rozdział enancjomerów, chiralność

1. ALKALOIDY KORY CHINOWEJ – OD POCZĄTKÓW DO WSPÓŁCZESNOŚCI

Spośród tysięcy produktów naturalnych oraz związków syntetycznych kilkadziesiąt zaledwie spowodowało rezonans przekraczający mury laboratoriów, wywołując szeroki oddźwięk społeczny, ekonomiczny i nierzadko polityczny [1]. W tej uprzywilejowanej grupie substancji znajdują się alkaloidy kory drzewa chinowego (*Cinchona*), z których najpopularniejsze są chinina i chinidyna. Pierwotnie powodem popularności chininy było jej działanie przeciomalaryczne i etap ten trwał nieprzerwanie od XVII do lat czterdziestych XX wieku. Nieco później chinina oraz inne alkaloidy kory chinowej stały się cennymi związkami do rozdziałów mieszanin racemicznych, współcześnie natomiast one same oraz ich pochodne rozpoznane zostały jako „uprzywilejowane” katalizatory [2] i ligandy w syntezie stereoselektywnej katalizując kilkadziesiąt typów reakcji m.in. addycji, cykloaddycji, utleniania i redukcji [3]. Stosunko młody kierunek ich wykorzystania obejmuje konstrukcję systemów molekularnych różnicujących i separujących enancjomery np. stacjonarnych faz chiralnych do chromatografii.

1.1. OD KORY DRZEWA CHINOWEGO DO KRystalicznej CHININY

Właściwości farmakologiczne (w tym zwłaszcza przeciwgorączkowe) kory i wyciągów z kory chinowca znane były Indianom w Ameryce Południowej (obecne Peru i Boliwia) jeszcze przed przybyciem Kolumba (przed 1600 rokiem). Już na początku wieku XVII pojawiają się w Europie pierwsze pisemne przekazy wskazujące na możliwość stosowania kory drzew chinowych w leczeniu malarii. Około 1640 roku korę chinowca sprowadzali do Hiszpanii jezuici gdzie szybko zyskała ogromną popularność w leczeniu malarii (jeden z pierwszych rzeczywiście aktywnych farmaceutyków)(Rys. 1) zyskując nazwę „kora jezuitów”¹. Niedługo potem w Europie daje się odczuć wzrastający popyt na korę drzew chinowca zwłaszcza z powodu ustanowienia hiszpańskiego monopolu oraz szybkiej eksploatacji lasów chinowych. Prowadzi to do licznych prób przełamania monopolu Hiszpanii, a potem krajów Ameryki Południowej (zakazujących wywożenia nasion i sadzonek drzew chinowych) poprzez próby przeniesienia plantacji do kolonii azjatyckich Anglii, Francji oraz Holandii (zresztą uporczywie nękanych przez malarię). Zadanie okazuje się trudniejsze niż zakładano, ponieważ w Europie nie sklasyfikowano gatunków drzew chinowca produkujących największą ilość alkaloidów – pierwsze próby z pozyska-

1 Według licznych podań w roku 1638 korę drzewa chinowego zastosowano do wyleczenia żony wicekróla Peru hrabiny Anny del Chinchon, a drzewo nazwano jej imieniem. Jednak Linneusz, twórca systematyki gatunków, otrzymał błędną pisownię nazwiska hrabiny i nadał drzewu nazwę *Cinchona*. Z kolei nazwa chinina (ang. *quinine*) pochodzi prawdopodobnie od indiańskiej nazwy kory chinowca – *quinaquina*.

nym materiałem nie dają roślin produkujących znaczące ilości chininy. Sytuacja zmienia się dopiero w roku 1861, kiedy były handlarz korą chinową Charles Ledger po licznych bezskutecznych wyprawach zdobywa i przemyca do Europy nasiona właściwego gatunku drzewa chinowego. Paradoksalnie rząd brytyjski (prawdopodobnie zniechęcony wcześniejszymi porażkami) odmawia zakupu, w związku z czym nasiona za niewielką cenę zakupuje Holandia. Gatunek ten zostaje nazwany *Cinchona Ledgeriana* i okazuje się być doskonałą inwestycją ponieważ jego kora zawiera aż do 14% chininy. Holandia zakłada plantacje chinowca na Jawie i niedługo potem staje się głównym producentem chininy na świecie (97% produkcji w 1930 roku). Podczas II wojny światowej inwazja niemiecka na Holandię (gdzie znajdowały się składy chininy) oraz zajęcie Indonezji przez Japonię spowodowało praktycznie odcięcie aliantów od chininy co doprowadziło do podjęcia energicznych działań w kierunku jej pełnej syntezy (patrz dalej)[4, 5, 20].



Rysunek 1. Pierwotniak – zarodek sierpowy (*Plasmodium falciparum*, zdjęcie po lewej) należący do rodzaju *Plasmodium* jest jednym z czterech głównych gatunków, wywołujących malarię u ludzi. Jest przenoszony poprzez ślinę samicy komara widliszka (*Anopheles*, zdjęcie po prawej) podczas pobierania przez niego krwi. Zarodek sierpowy wywołuje najcięższą postać malarii u ludzi, w przebiegu której najczęściej dochodzi do powikłań i zgonów. Powoduje ok. 15% zakażeń malarią i 90% zgonów w wyniku tej choroby. Ta postać malarii także współcześnie leczona jest chininą, zwłaszcza w przypadkach zarodźców, które nabyły oporność na syntetyczny lek – chlorochinę

Figure 1. *Plasmodium falciparum* – a protozoan parasite of the species of *Plasmodium* is responsible for malaria in humans. It is transmitted by the female *Anopheles* mosquito and malaria caused by this species is the most severe form of malaria with highest rates of complications and 90% mortality. This form of disease is currently cured by quinine, especially in the case of chloroquine-resistant strains of parasites



Rysunek 2. (po lewej) Współczesna plantacja chinowca (Indie); (po prawej) archiwalna fotografia robotników sortujących korę chinowców na plantacji w Tjinjirean (zachodnia Jawa, prawdopodobny okres 1915–1930, ze zbiorów Tropenmuseum of the Royal Tropical Institute (KIT))

Figure 2. (on the left) Modern Cinchona tree plantation (India); (on the right) workers sorting Cinchona bark (West Java, ca. 1915–1930, from the collection of Tropenmuseum of the Royal Tropical Institute (KIT))

Kora chinowa (*Cortex Cinchonae*) współcześnie pozyskiwana jest z drzew chinowych należących do rodziny marzannowatych (*Rubiaceae*) (Rys. 2). Naturalnym środowiskiem występowania chinowców są lasy tropikalne położone na wschodnich stokach wysokich Andów, na obszarach od Kolumbii do Boliwii i Wenezueli, chociaż obecnie główne uprawy występują w Indiach i na Jawie. Kora chinowa do izolacji alkaloidów pochodzi z gatunków *Cinchona micrantha*, *officinalis pitayensis* oraz *Cinchona pubescens ledgeriana*. Przeciętnie kora chinowa zawiera około 6–10% alkaloidów w tym: chinina (0,8–4%), cynchonina (1,5–3%), cynchonidyna (1,5–5%) oraz chinidyna (0,02–0,4%)[4-7]. Najbardziej wartościowa jest kora z drzew 6–12-letnich. Aktualna produkcja światowa alkaloidów szacowana jest na 500–700 ton rocznie [3].

Chinina stała się jednym z cenniejszych leków aż do lat 40. XX wieku (wprowadzenia chlorochiny – uproszczonego analogu chininy) ze względu na właściwości przeciwmalaryczne. Polegają one na zwalczaniu wywołujących zimnicę, czyli malarię, form wewnątrzkrwinkowych (schizontów) pasożytniczych pierwotniaków z rodzaju *Plasmodium*, których wektorami w środowisku są komary głównie z gatunku *Amnophes*. Współcześnie ciągle stosuje się kilka preparatów zawierających chininę przede wszystkim jej sole, np. chlorowoderek, siarczan oraz pozbawione gorzkiego smaku etylowęglań i węglan chininy. Z kolei chinidyna dzięki właściwościom modulującym akcję mięśnia sercowego znalazła zastosowanie w terapii arytmii serca (patrz dalej)[8–10].

1.2. IZOLACJA I USTALANIE STRUKTURY

Składnik aktywny kory drzewa chinowego pozostawał nieznanym przez prawie 200 lat aż do roku 1820, kiedy dwaj francuscy farmaceuci Pierre-Joseph Pelletier (1788–1842) i Joseph-Bienaimé Caventou (1795–1877) wyizolowali pierwsze dwa alkaloidowe jego składniki nazywając je chininą i cynchoniną [11] (Rys. 3). Chinidyna została wyizolowana w roku 1833 [12] a cynchonidyna w 1847 [13]. Od tego czasu w korze zidentyfikowano jeszcze około 30 innych mniejszościowych alkaloidów izochinolinowych [7, 14–17]. Badania medyczne wykazały, że aktywnym przeciwmalarycznie składnikiem kory jest chinina, która wkrótce wyparła z użycia korę. Pelletier i Caventou założyli także pierwszą fabrykę chininy w Europie (Paryż).



Rysunek 3. Po lewej kora drzewa chinowego. Po prawej próbki alkaloidów przygotowane przez Pelletiera i Caventou w 1834 roku (www.sciencemuseum.org.uk)

Figure 3. (on the left) Cinchona tree bark, (on the right) Cinchona alkaloids samples isolated by Pelletier and Caventou in 1834 (www.sciencemuseum.org.uk)

Duży popyt na chininę przy jednoczesnej niewystarczającej produkcji i monopolu spowodował, że już w 1850 francuskie Towarzystwo Farmaceutyczne ogłosiło potrzebę syntezy chininy. Jednak ówczesny stan chemii organicznej i brak jakichkolwiek ustaleń dotyczących jej składu i budowy sprawiło, że zadanie to było niewykonalne. W roku 1854 Adolf Strecker poprawnie oznaczył wzór sumaryczny chininy ($C_{20}H_{24}N_2O$). Następane 50 lat pochłonęły badania raczej wyjaśniające budowę alkaloidów kory chinowej niż realne próby jej otrzymania².

2 W 1856 roku William H. Perkin, podówczas 18-letni student Von Hoffmanna próbował otrzymać chininę poprzez utlenianie *N*-alilololuidyny za pomocą dwuchromianu potasu zakładając, że substrat ten stanowi „połowę” cząsteczki chininy zatem jej „podwojenie” powinno prowadzić do celu, według równania:



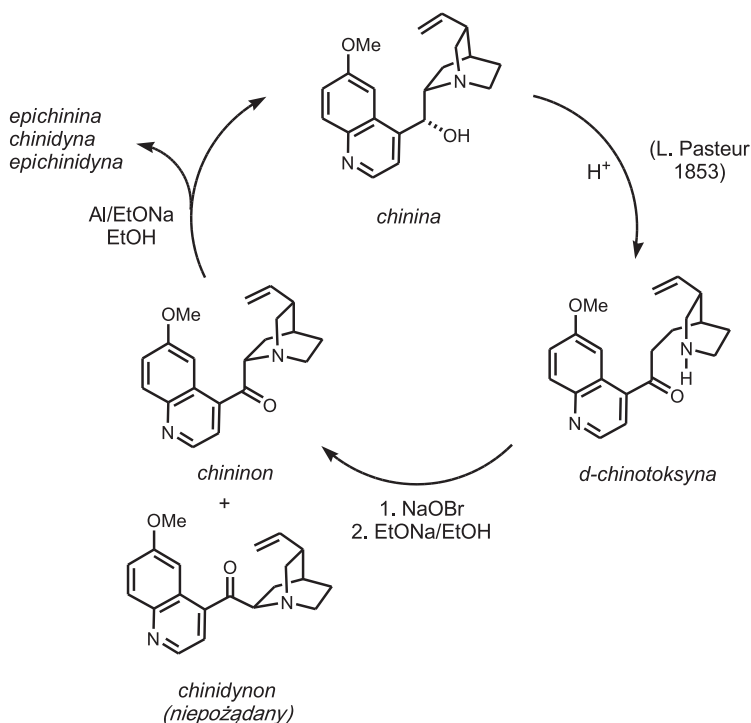
Oczywiście eksperyment nie powiódł się, jednak użycie aniliny w miejsce *N*-alilololuidyny doprowadziło do przypadkowego otrzymania pierwszego syntetycznego barwnika – moweiny, która wprowadzona do produkcji przyniosła sławę i pieniądze odkrywcy (szczegółowy opis zamieszcza książka M.R. Roberts’a „*Odkrywcy mimo woli. Przypadek w dziajach nauki*” Wyd. Adamantan 1997).

W 1907 budowa chininy (konstytucyjna) została właściwie oznaczona przez Paula Rabego [18]. Niemniej szczegóły związane z budową przestrzenną (stereochemią) alkaloidów pozostały nie rozwiązane aż do połowy XX wieku, kiedy Prelog and Zalan oznaczyli konfigurację absolutną chininy [19].

1.3. PEŁNA SYNTEZA TOTALNA CHININY – 100 LAT PROBLEMÓW [20]

W 1918 Paul Rabe z Karlem Kindlerem publikują pracę, w której wskazują na możliwość przekształcenia *d*-chinotoksyny (znany produkt degradacji chininy, opisany już w 1853 roku przez Pasteura) do chininy (i innych stereoisomerów alkaloidów) (Schemat 1) podczas którego zachodzi odbudowa szkieletu alkaloidowego [21].

Kolejne podejście do syntezy nastąpiło w czasie drugiej wojny światowej kiedy USA zostały odcięte od chininy. Wtedy to na zlecenie rządu amerykańskiego opracowaniem syntezy chininy zajął się zespół organiczków kierowany przez Roberta Woodwarda i Williama Doeringa z Uniwersytetu Harvarda. W ramach tego projektu w roku 1944 opublikowano pełną syntezę *d*-chinotoksyny, która na podstawie wcześniejszych prac Paula Rabego mogła być przekształcona w chininę [22] (była to zatem formalna synteza chininy).



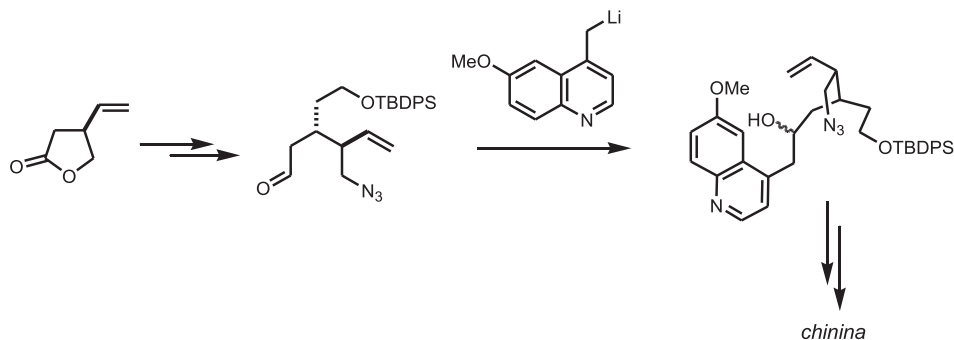
Schemat 1. Opisana przez Rabego odbudowa szkieletu chininy z chinotoksyny

Scheme 1. Rabe's reconstruction of quinine from quinotoxin

Niestety słabo udokumentowane w warstwie eksperymentalnej prace Rabego nie pozwoliły otrzymać chininy Woodwardowi – zakwestionował on więc jego pierwszeństwo w syntezie. Rozstrzygające dla historycznego już sporu stały się przeprowadzone ostatnio szczegółowe badania eksperymentalne prac Rabego, które potwierdziły ich poprawność [23, 24]³. Nieszczęśliwie, opublikowana synteza formalna Woodwarda i Deringa, chociaż nie zakończona sukcesem, w literaturze ciągle podawana jest jako pierwsza pełna synteza chininy⁴. Niezależnie od niepewnych wyników prac syntetycznych Woodward oszacował, że koszt syntetycznej chininy byłby 200 razy wyższy niż jej izolacja z kory chinowca. Dodając jeszcze brak pełnej kontroli stereochemii (otrzymywano mieszaninę diastereoizomerów) z punktu widzenia praktycznego projekt ten poniósł porażkę.

Kolejnym znaczącym krokiem było opublikowanie w 1970 przez Uskokovica i współpracowników z Hoffmann-La Roche pełnej syntezy chininy – chociaż wciąż nie osiągnięto całkowitej stereoselektywności w odniesieniu do konfiguracji na węglu C8 [25–28]. Pierwsza, w pełni stereoselektywna synteza chininy została opublikowana dopiero w 2001 roku przez Storka z Columbia University, który notabene pracował nad tym zagadnieniem 55 lat! (Schemat 2)[29].

Ostatnie lata zaowocowały opracowaniem coraz bardziej zwięzłych i wykorzystujących katalizę stereoselektywną syntez chininy przez zespół Jacobsena [30] i niezależnie przez grupę japońską Kobayashiego [31]. Chociaż podejścia te znacznie uprościły syntezę chininy, wciąż nie stanowią atrakcyjnej alternatywy dla jej przemysłowej produkcji przez izolację z kory chinowca.



Schemat 2. Pierwsza stereoselektywna synteza chininy Storka (kluczowe etapy) [29]

Scheme 2. First stereoselective total synthesis of quinine by Stork (key-steps)[29]

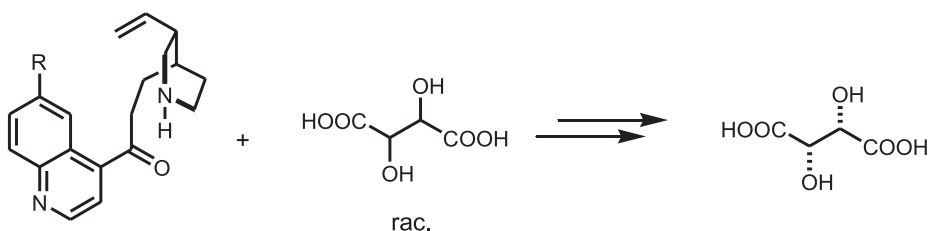
3 Obecnie historycy nauki rekomendują, aby syntezę tę nazywać od nazwisk twórców – synteza Rabego-Kindlera/Woodwarda-Doeringa [20].

4 “Many people believe that Harvard University chemists Robert B. Woodward and William von Eggers Doering achieved the synthesis of quinine in 1944 ... this idea became part of the literature and has been repeated in many biographies, exhibitions, and articles. In fact, what the Harvard scientists synthesized was an intermediate many steps away from Quinine” w pracach [20, 23, 24] dyskutowana jest w fascynujący i świetnie udokumentowany sposób historia pełnej syntezy chininy oraz realne osiągnięcia syntetyków pracujących nad tym zagadnieniem.

1.4. Alkaloidy kory chinowej w chemii organicznej – 100 lat sukcesów i nie widać końca!

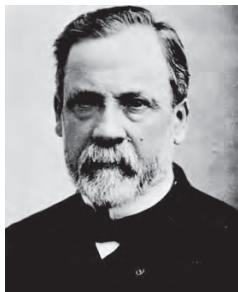
Równoległe do prac związanych z ustaleniem struktury i syntezą alkaloidów chinowca postępowały badania, w których cząsteczki te wykorzystywane były jako chiralne zasady do rozdziałów związków racemicznych i później jako katalizatory. W tym zakresie alkaloidy chinowca zajmują unikatową pozycję, ponieważ zarówno pierwszy rozdział racematu, jak i pierwsza katalityczna (dziś może trzeba by napisać organokatalityczna) reakcja stereoselektywna, zostały zrealizowane przy użyciu alkaloidów chinowca bądź ich pochodnych.

W roku 1853 Ludwik Pasteur wykorzystał chinotoksynę – pochodną chininy do rozdziału racemicznego kwasu winowego (Rys. 4) [32].



Chinicyna (chinotoksyna), $R = \text{OMe}$

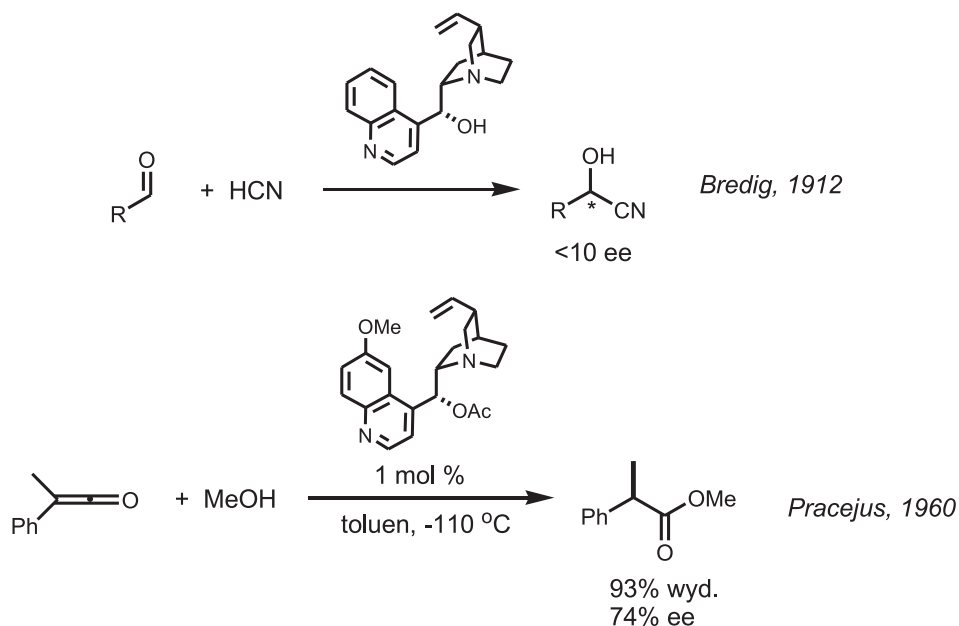
Cynchonicyna, $R = \text{H}$



Rysunek 4. Pierwszy rozdział mieszaniny racemicznej przez krystalizację diastereoizomerycznych soli (Pasteur, 1853 [32])

Figure 4. First racemate resolution by diastereomeric crystallization of salts (Pasteur, 1853 [32])

60 lat później Bredig wykorzystał chininę jako katalizator pierwszej(!) reakcji asymetrycznej (synteza cyjanohydryn Streckera) dając początek popularnej dziś organokatalizie! [33]. Jednak szerszy oddźwięk przyniosły dopiero katalityczne prace Pracejusa z lat sześćdziesiątych XX wieku (Schemat 3)[34].



Schemat 3. Pierwsze reakcje enancjoselektywne opisane w literaturze – zastosowano alkaloidy chinowca jako katalizatory

Scheme 3. First enantioselective reaction – cinchona alkaloids were used as catalysts

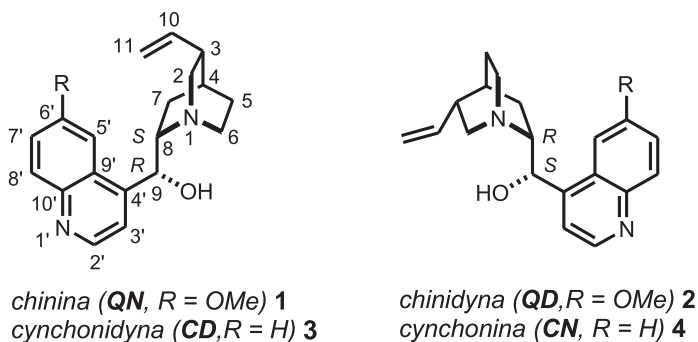
Obecnie, część niezwykle istotnych reakcji z punktu widzenia syntezy enancjoselektywnej związana jest z alkaloidami kory chinowej i ich pochodnymi. Oto kilka przykładów. Przede wszystkim reakcja asymetrycznego dihydroksylowania (AD) olefin wprowadzona przez zespół Sharplessa (okrzyknięta reakcją lat 90.), która prowadzona jest z użyciem ligandów opartych na dihydrochininie lub dihydrochinidynie, a spośród setek badanych kandydatów etery i estry alkaloidów chinowca okazały się najefektywniejsze [35–39]. Poza tym wymienić należy liczne reakcje realizowane z użyciem soli czwartorzędowych alkaloidów w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego, wykorzystywanych zwłaszcza do syntezy nienaturalnych aminokwasów [3, 40, 41]. Warte odnotowania są katalizowane chininą lub chinidyną cykloaddykcje [2+2] (wdrożone do przemysłu – *vide infra*) czy desymetryzacje bezwodników [3]. Ostatnio dużą popularnością cieszą się 9-amino-9-epialkaloidy oraz ich pochodne tiomocznikowe, a także fenolowe pochodne alkaloidów – kupreiny i kupreidyny [42, 43] jako organokatalizatory szeregu różnych reakcji enancjoselektywnych [44, 126–158]. Jeżeli do listy zasług⁵ dołożymy jeszcze duże znaczenie alkaloidów w rozdziałach racematów, tak w syntezie przemysłowej, jak

5 Już w roku 1986, a więc przed odkryciem najbardziej spektakularnych reakcji asymetrycznych katalizowanych alkaloidami chinowca, pionier badań nad ich wykorzystaniem w syntezie Prof. Hans Wynberg określił je mianem „cudownych katalizatorów” [86].

i w akademickiej [45–48] oraz w przemyśle spożywczym do nadawania gorzkiego smaku napojów [49], otrzymamy pełniejszy obraz znaczenia tej klasy produktów naturalnych.

2. BUDOWA I REAKTYWNOŚĆ ALKALOIDÓW KORY CHINOWEJ [3, 15–17]

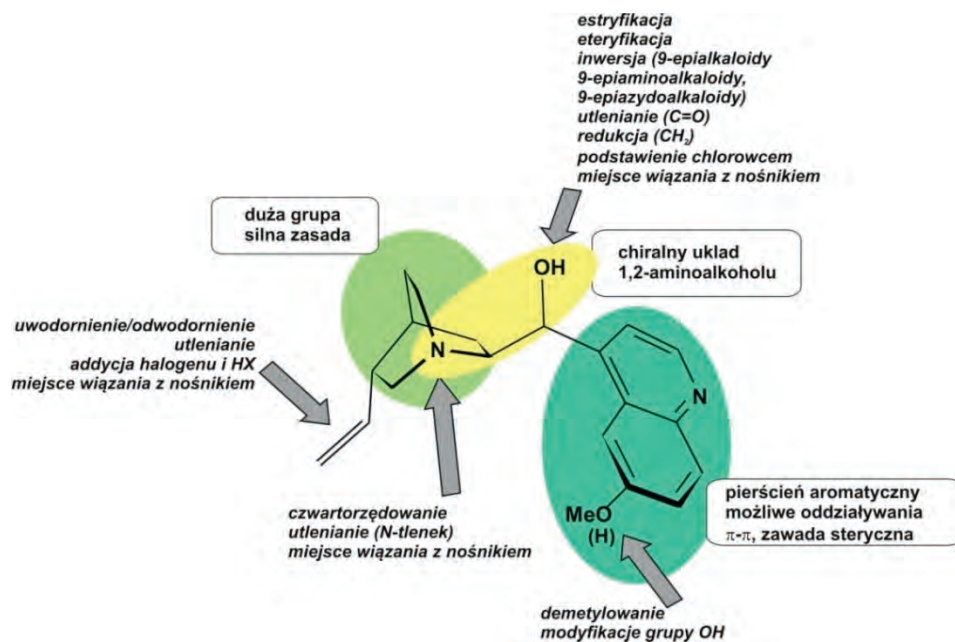
Kluczem do zrozumienia aktywności alkaloidów chinowca w procesach stereoróżnicowania jest ich unikalna struktura. Rodzinę alkaloidów kory chinowej tworzy chinina **1**, chinidyna **2**, cynchonidyna **3** i cynchonina **4**, których wzory wraz z oznaczeniem konfiguracji absolutnej na kluczowych atomach węgla 8 i 9 oraz zwyczajową numeracją zamieszczone są poniżej (Rys. 5).



Rysunek 5. Struktura wybranych alkaloidów kory chinowej (podano także zwyczajową numerację atomów zaproponowaną przez Rabego)

Figure 5. Structure of main cinchona alkaloids (common numbering of atoms proposed by Rabe is given)

Reaktywność alkaloidów determinowana jest przez grupy funkcyjne – hydroksylową i winylową oraz obecność atomów azotu w pierścieniu chinuklidyny i chinoliny. Wśród najważniejszych reakcji wymienić należy uwodornianie oraz utlenianie grupy winylowej, estryfikację, eteryfikację grupy hydroksylowej oraz czwartorzędowanie atomu azotu chinuklidyny. Te i inne typowe reakcje zebrane są na Rysunku 6. Wspomnieć należy także o możliwych, charakterystycznych dla alkaloidów chinowca, reakcjach wewnątrzcząsteczkowych oraz przegrupowaniach pierścienia chinuklidynowego [3, 15–17]. Zupełnie niedawno zademonstrowano także reakcje modyfikacji pierścienia aromatycznego chinoliny [50, 51].



Rysunek 6. Typowa reaktywność alkaloidów kory chinowej
 Figure 6. Common reactivity of cinchona alkaloids

Unikalną konsekwencją struktury alkaloidów kory chinowej (Rys. 5) jest ich działanie stereoróżnicujące – diastereoizomeryczne pary chinina **1** – chinidyna **2** oraz cynchonidyna **3** – cynchonina **4** zachowują się jak enancjomery (fragment 2-aminoalkoholu jest enancjomeryczny dla obu par), co w sytuacji zastosowania ich w syntezie asymetrycznej umożliwia syntezę produktu o pożądanej konfiguracji absolutnej (Wynberg zaproponował nazwę pseudoenancjomery). Jednak mimo najczęstszej, pseudo-enancjomerycznej relacji między parami alkaloidów, w niektórych reakcjach, jak np. AD chinina zawsze daje nieznacznie mniejsze indukcje asymetryczne w porównaniu z chinidyną, a liczne wyjątki kierunku enancjoróżnicowania często towarzyszą reakcjom katalizowanym przez alkaloidy i ich pochodne związane na nośnikach oraz podczas rozdziałów enancjomerów na fazach chiralnych zawierających pochodne alkaloidów jako selektory.

Aktywność alkaloidów jest spowodowana głównie obecnością ugrupowania 2-aminoalkoholu (N-C(8)-C(9)-O). Dla najniższej energetycznie konformacji „otwartej” (patrz dalej) par enancjomerów kąt torsyjny N-C(8)-C(9)-O ma przeciwny znak, to znaczy jest ujemny dla chininy i cynchonidyny, a dodatni dla chinidyny i cynchoniny. Zasadowość azotu grupy chinuklidynowej ($pK_b = 5,48$ dla chininy) jest w przybliżeniu 10^3 razy wyższa niż azotu w pierścieniu aromatycznym chinoliny ($pK_b = 8,97$) i chinuklidyna jest częścią struktury alkaloidu odpowiedzialną za aktywność katalityczną oraz procesy rozpoznania chiralnego (jako zasada Lewisa) [52]. Zasadowość cząsteczki alkaloidu może być modyfikowana poprzez czwarto-

rzędownie chinuklidynowego atomu azotu – tak otrzymane sole stosowane są jako chiralne katalizatory przeniesienia międzyfazowego [3, 40, 41].

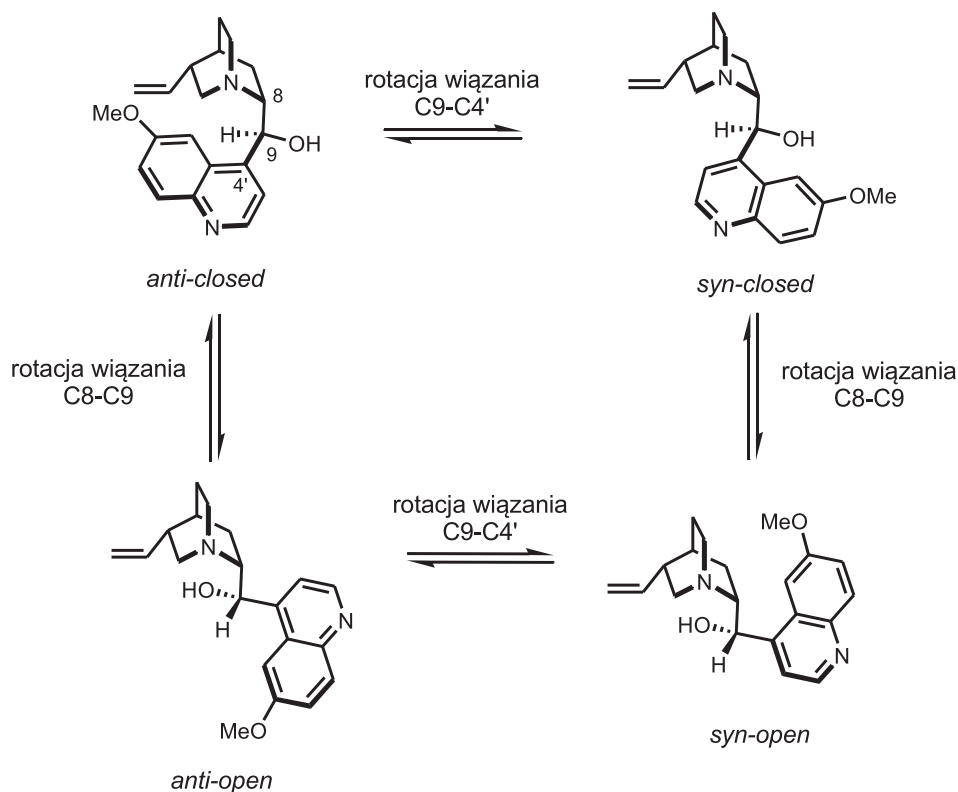
W chiralnych oddziaływaniach z udziałem alkaloidów kory chinowej może uczestniczyć kooperacyjnie wiązanie wodorowe (wolna grupa 9-hydroksylowa, kwas Broensteda) lub oddziaływania donor–akceptor (pierścień chinoliny może być donorem elektronów). Dwufunkcyjna natura alkaloidów ma zasadnicze znaczenie dla ich aktywności katalitycznej ponieważ aktywują one komplementarnie oba substraty w reakcjach enancjoselektywnych [53]. Z kolei obecność heteroatomów oraz wiązania podwójnego umożliwia koordynowanie metali, co daje możliwość stosowania kompleksów alkaloidów z metalami w syntezie. Zademonstrowano, że wszystkie donorowe atomy alkaloidu (azot, tlen) oraz grupa winylowa mogą tworzyć kompleksy z metalami [54, 55]. Najdobitniejszym przykładem kompleksowania alkaloidu jest reakcja asymetrycznego dihydroksylowania (AD), w której aktywną formą katalizatora jest osmowy(IV) kompleks liganda alkaloidowego [56–58].

2.1. KONFORMACJA I STRUKTURA ALKALOIDÓW KORY CHINOWEJ

Konformacje alkaloidów kory chinowej związane są możliwością rotacji wokół wiązań łączących pierścieni chinoliny i chinuklidyny z węzłowym atomem węgla C-9 (Rys. 7). Mniejszą rolę odgrywają rotacje grupy metoksylovej, winylowej (lub etylowej w dihydroanalogach) oraz niewielkie skręcenie pierścienia chinuklidyny [59, 60].

Dla macierzystych alkaloidów oraz licznych pochodnych znana jest struktura w ciele stałym [61–64], natomiast studia nad konformacją alkaloidów chinowca w roztworze pochodzą głównie z zespołu Wynberga [59, 60], Baikera [65] i innych [66].

Wynberg zaproponował podział konformacji alkaloidów ze względu na wzajemne położenie pierścienia chinoliny względem chinuklidyny. Konformery, w których wolna para atomu azotu chinuklidyny skierowana jest nad płaszczyznę pierścienia chinoliny nazwał konformerami zamkniętymi („*closed*”). Konformery, w których atom azotu chinuklidyny jest skierowany poza pierścień chinoliny określa się jako otwarte („*open*”). Zarówno zamknięta, jak i otwarta konformacja reprezentowana może być przez dwie formy *syn* bądź *anti*, różniące się orientacją pierścienia chinoliny (i tak: w konformerach *syn* podstawnik przy C9 i grupa metoksylovej znajdują się po tej samej stronie, w przeciwieństwie do konformerów *anti* gdzie są one po przeciwnych stronach). Konformacja zamknięta jest bardziej zwarta w porównaniu z otwartą [59, 60].



Rysunek 7. Cztery główne konformacje alkaloidów chinowca (objaśnienie w tekście)
 Figure 7. Four major conformation of cinchona alkaloids

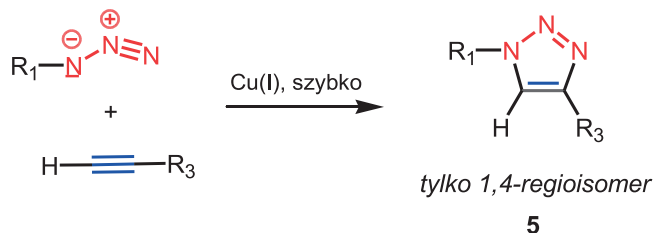
Konformacje cząsteczki alkaloidu w bardziej złożonych pochodnych, np. dime-rycznych ligandach do AD lub katalizatorach omówionych poniżej, mogą być w dal-szym ciągu rozważane w kategoriach konformacji zamkniętej lub otwartej [67, 68]. Konformacja alkaloidów ma wpływ na ich reaktywność, co kilkukrotnie zostało opisane w literaturze [3, 69–71].

2.2. MODYFIKACJE ALKALOIDÓW ZA POMOCĄ CHEMII KLIK

Szerokie spektrum zastosowań alkaloidów chinowca związane jest bezpośred-nio z możliwością ich szerokiej modyfikacji obejmującej grupę hydroksylową i winy-łową oraz zasadowy atom azotu chinkulidyny i grupę metoksyłową pierścienia chi-noliny (Rys. 6). Ten obszar chemii rozwija się niemal od początku zainteresowania chininą, a w ostatnich dwóch dekadach jego dynamika wyraźnie wzrosła. Chemia alkaloidów chinowca jest przedmiotem wyczerpujących prac przeglądowych [3, 5]. Poniżej prezentowany jest jej stosunkowo młody fragment związany z modyfikacją

alkaloidów z zastosowaniem chemii klik, czyli katalizowanej Cu(I) 1,3-dipolarnej cykloaddycji Huisgena.

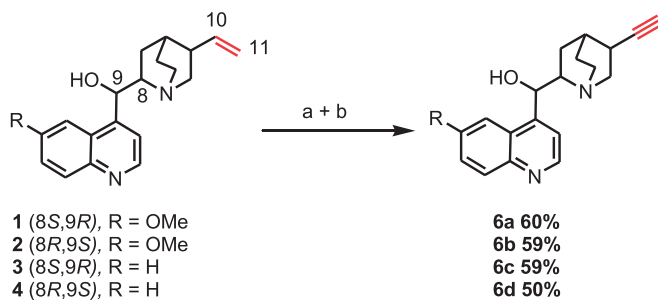
W roku 2001 Meldal i Sharpless równocześnie zaobserwowali, że wobec katalitycznej ilości jonów miedzi(I) reakcja azydków organicznych oraz terminalnych alkinów jest szybka oraz regioselektywna, dając wyłącznie 1,4-podstawiony regioizomer 1,2,3-triazolu **5** (Schemat 4). Reakcja ta szybko została rozpoznana jako cenne narzędzie łatwej modyfikacji związków organicznych [72] i była także przedstawiona Czytelnikom *Wiadomości Chemicznych* [73].



Schemat 4. Katalizowana Cu(I) 1,3-dipolarna cykloaddycja Huisgena jako wzorcowa reakcja chemii klik
Scheme 4. Cu(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition as reference of click chemistry idea

Od 2003 w naszym zespole podjęto pionierskie prace nad wykorzystaniem tej reakcji w chemii alkaloidów chinowca. Związki te są szczególnie dobrze predysponowane do tego typu modyfikacji, ponieważ wymagane grupy funkcyjne, tj. azydkową oraz acetylenową można łatwo zainstalować w pozycji 9, a także przekształcić grupę winylową w terminalną acetylenową. W związku z tym jako podstawowe substraty do dalszych przekształceń wybrano 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** mające zamiast grupy winylowej grupę acetylenową (Schemat 5) oraz 9-azydo-(9-deoksy)alkaloidy np. **7a-b** z podstawnikiem azydkowym ulokowanym na miejscu grupy hydroksylowej (Schemat 6).

10,11-Didehydroalkaloidy chinowca **6a-d** były opisane w literaturze [74], jednak ich synteza była niepowtarzalna i żmudna. W związku z tym opracowano nową metodę syntezy oraz analityki wszystkich czterech głównych 10,11-didehydroalkaloidów, kierując się przede wszystkim jej powtarzalnością, prostotą oraz możliwościami zwiększenia skali. Bazuje ona na addycji bromu do grupy winylowej alkaloidu i dwóch następujących po sobie reakcjach eliminacji HBr w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (Schemat 5). Warto dodać, że procedura nie wymaga oczyszczania chromatograficznego produktów, nie wykorzystuje CCl_4 jako rozpuszczalnika do bromowania (zastosowano mniej problematyczny dichlometan) i realizowana jest rutynowo nawet w kilkudziesięciogramowej skali [75]. 10,11-Didehydroalkaloidy **6a-d** otrzymuje się z wydajnościami 50–60% (z naturalnych alkaloidów) oraz czystością przekraczającą 95%.

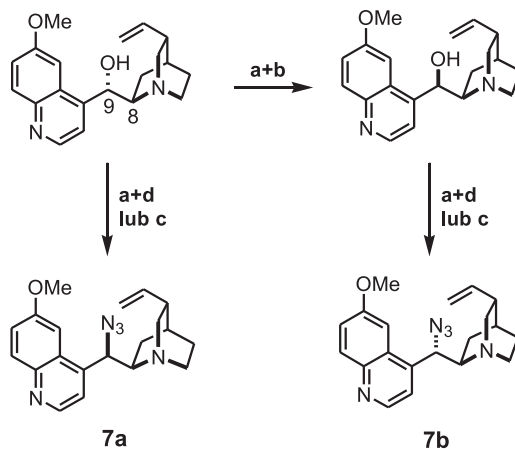


a) Br₂, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 2 godz. b) aliquat 336, KOH, THF, 45 °C do temp. pok. 10-12 godz.

Schemat 5. Preparatywna synteza 10,11-didehydroalkaloidów [75]

Scheme 5. Preparative synthesis of 10,11-didehydrocinchona alkaloids [75]

Z kolei 9-azydo-(9-deoksy)alkaloidy chinowca, np. **7a-b** nie były dotychczas opisane, stanowiły jedynie niezisolowany produkt pośredni w użytecznej procedurze syntezy 9-amino-9-epialkaloidów bazującej na inwersji Mitsunobu z użyciem kwasu azotowodorowego jako nukleofila i następującej *in situ* redukcji azydku do aminy [76]. Były one także generowane bez izolacji i wykorzystywane w reakcjach wewnątrzcząsteczkowej cykloadycji przez Hoffmanna [77]. Przeprowadzone w naszym zespole badania pokazały, że inwersja Mitsunobu może być wykorzystana do syntez azydków, jednak znacząco dogodniejszą drogą ich pozyskiwania w dużej skali jest własna dwuetapowa procedura, obejmująca substytucję nukleofilową 9-*O*-mesylanów alkaloidów za pomocą azydku sodu (Schemat 6)[78].



a) MsCl, TEA, THF, temp. pok.; b) kwas winowy, H₂O, reflux 3 godz.;
 c) DIAD, PPh₃, HN₃ (lub DPPA), THF, temp. pok. 12 godz.; d) NaN₃, DMF, 40-50 °C, 12-24 godz.

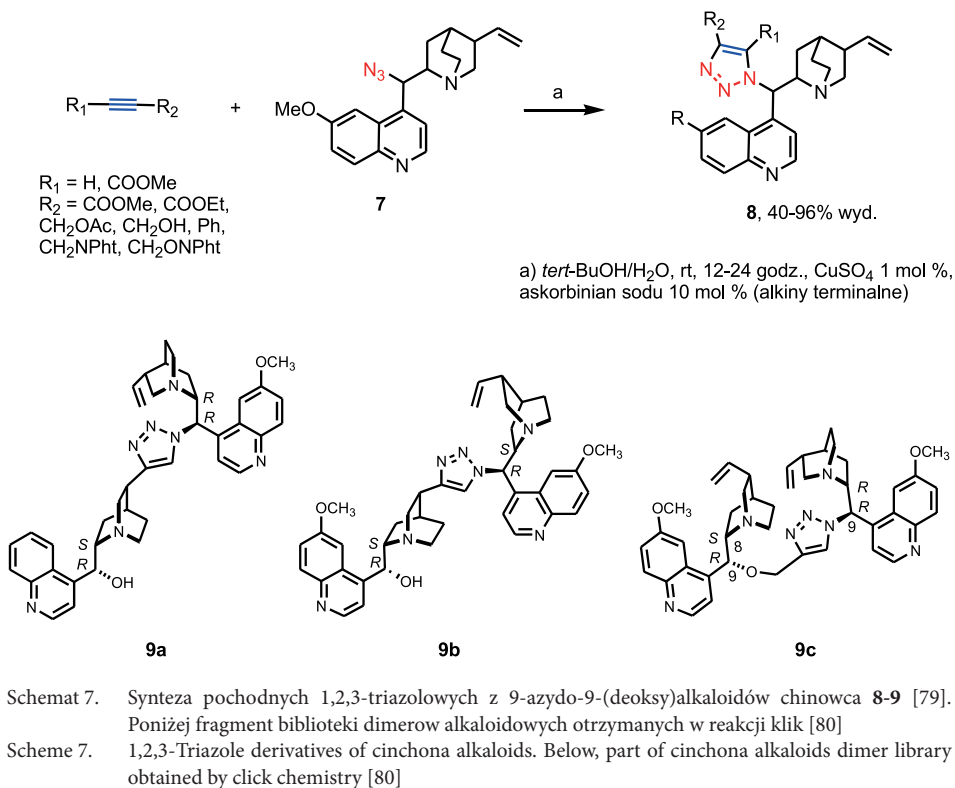
analogiczne przekształcenia wykonano dla chininy

Schemat 6. Synteza 9-azydo-9-(deoksy)alkaloidów chinowca [78]

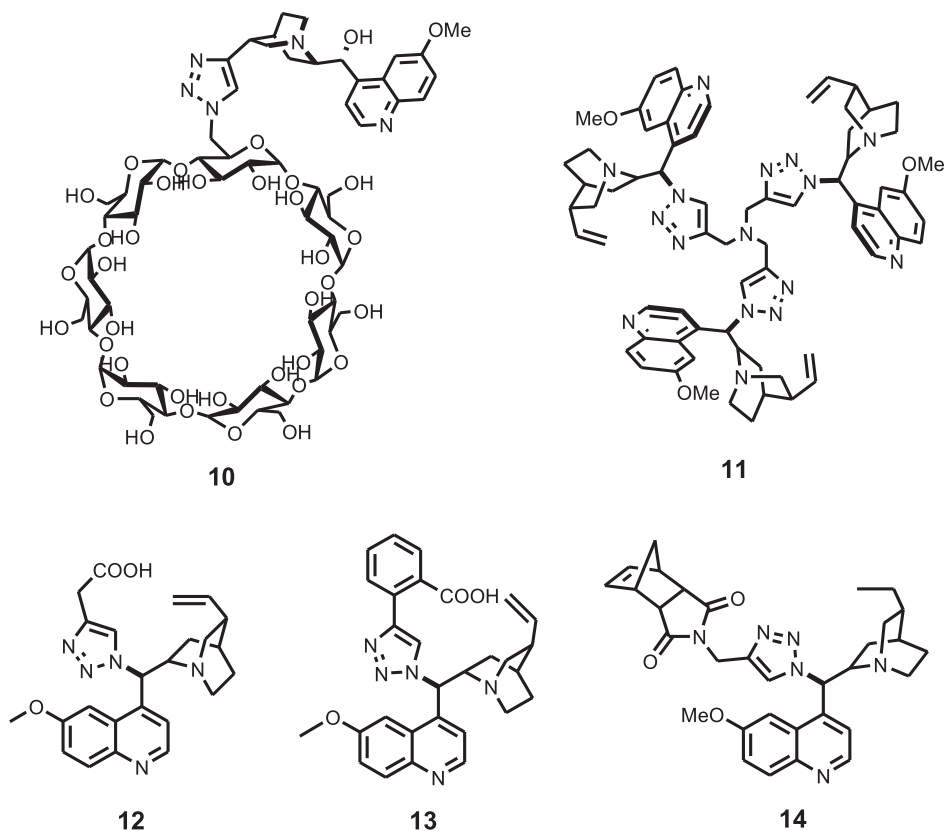
Scheme 6. Synthesis of 9-azido-9-deoxycinchona alkaloids [78]

Wykorzystując opracowaną metodykę otrzymano cztery 9-azydoalkaloidy o konfiguracji naturalnej i *epi* na C-9, wychodząc z chininy i chinidyny z wydajnościami 60–95%.

Badania „rozpoznawcze” cykloaddycji Huisgena rozpoczęto od otrzymania biblioteki prostych pochodnych 1,2,3-triazolowych alkaloidów **8** na drodze reakcji trzech różnych 9-azydoalkaloidów (9-azydochinidyny **7a**, 9-azydo-9-epichinidyny **7b** oraz 9-azydo-9-epichininy) z prostymi alkinami terminalnymi oraz zaktywowanymi dwupodstawionymi. Skorzystano z metodyki opublikowanej przez Sharplessa, w której jony Cu(I) katalizujące reakcję cykloaddycji generuje się *in situ* poprzez redukcję CuSO₄ askorbinianem sodu. Reakcja tę prowadzi się w roztworze wodno-alkoholowym, a jej dodatkową zaletą jest fakt, że część produktów **8** może być izolowana z medium reakcyjnego poprzez proste wytrącenie wodą i odsączenie (wydajność w zależności od alkinu 20–95%). Badania spektroskopowe produktów **8** wskazują, że głównym regioizomerem jest oczekiwany 1,4-podstawiony 1,2,3-triazol, a reakcja przebiega wydajnie i niezależnie od konfiguracji alkaloidu oraz nie narusza integralności centrum stereogenicznego na C-9 [79]. Rozszerzeniem tej tematyki była koniugacja 9-azydoalkaloidów **7** z 10,11-didehydroalkaloidami **6a-d** oraz eterami 9-*O*-propargilowymi alkaloidów, prowadząca do obszernej biblioteki strukturalnie zróżnicowanych dimerów alkaloidowych, których trzy przykłady **9a-c** podano na Schemacie 7 [80].

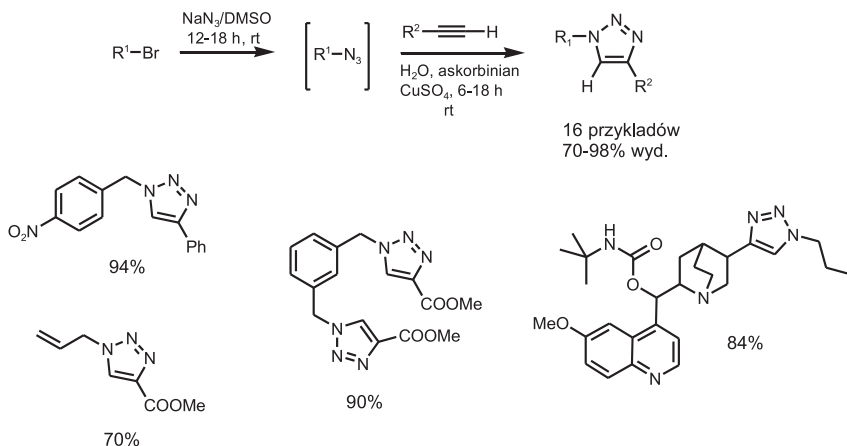


W kolejnych pracach reakcję tę wykorzystano do otrzymania szeregu innych, bardziej złożonych pochodnych alkaloidów **10-14**, zawierających fragment 1,2,3-triazolowy (Rys. 8), przygotowywanych jako chiralne katalizatory, selektory oraz prekursorzy polimerów. Z kolei 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** oraz etery 9-*O*-propargilowe alkaloidów wykorzystane zostały przez zespół Prof. Celewicza do syntezy biblioteki klik-koniugatów z 3'- oraz 5'-azydotymidyną (czytaj dalej) [81].



Rysunek 8. Przykłady sfunkcjonalizowanych koniugatów alkaloidów otrzymywanych za pomocą chemii klik
Figure 8. Examples of functionalized cinchona alkaloids conjugates obtained by click chemistry

Podstawione 1,2,3-triazole, w tym pochodne alkaloidów chinowca można także otrzymać bezpośrednio z halogenków alkilowych lub benzytowych generując odpowiednie azydki *in situ* z następczą cykloaddycją Huisgena realizowaną w jednej kolbie. Opracowana w naszym zespole metoda daje wysokie wydajności produktów, które mogą często być wytrącone wodą i izolowane przez zwykłe sączenie. Dodatkowo reakcja ta jest ogólna dla halogenków alkilowych i benzytowych [82] (Schemat 8).



Schemat 8. Synteza 1,2,3-triazoli z halogenków alkilowych i benzytowych [82]

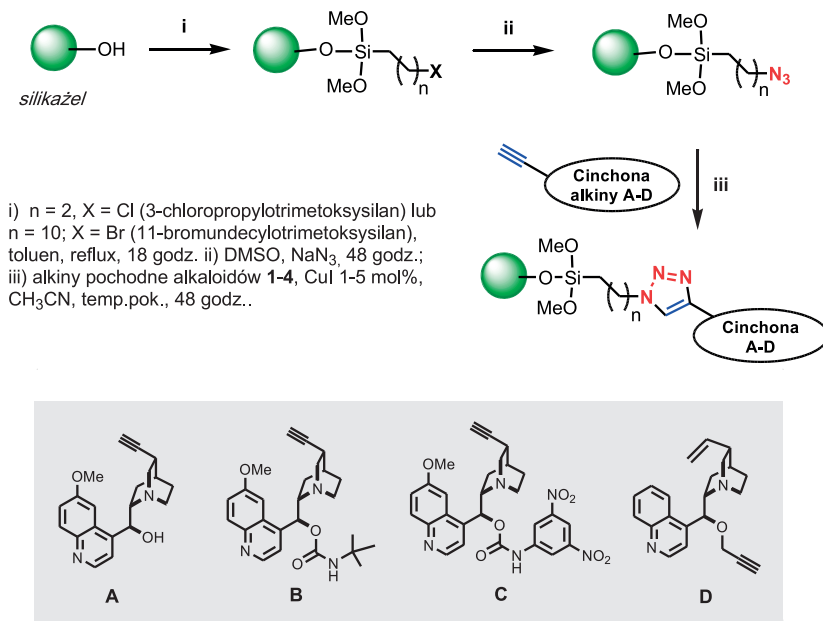
Scheme 8. Synthesis of 1,2,3-triazoles from alkyl and benzyl halides [82]

2.3. IMMOBILIZACJA ALKALOIDÓW ZA POMOCĄ CHEMII KLIK

Generalnie alkaloidy kory chinowej mogą być wiązane z nośnikiem poprzez wszystkie trzy swoje grupy funkcyjne: winylową, hydroksylową (C-9) lub fenolową (C-6') oraz chinuklidynowy atom azotu. Wiązanie to może być realizowane bezpośrednio lub poprzez celowo wprowadzony łącznik, oddzielający cząsteczkę alkaloidu od matrycy. Warto zaznaczyć, że w większości przypadków najlepsze wyniki (rozumiane jako zachowana funkcja molekuly immobilizowanej) daje wiązanie z wykorzystaniem grupy winylowej, która jest znacznie oddalona od katalicznego centrum alkaloidu – ugrupowania 1,2-aminoalkoholowego

Klasycznym podejściem do immobilizacji alkaloidów jest rodnikowa addycja tioli (z nośnika) do ich grupy winylowej, charakteryzująca się prostotą i znaczną ogólnością [85]. Nowa metodologia immobilizacji, aby stać się atrakcyjną alternatywą, powinna wyeliminować ograniczenia metody rodnikowej – zwłaszcza poprzez zastosowanie łagodnych warunków (temperatura pokojowa) oraz kontroli stopnia immobilizacji (otrzymywanie materiałów z dedykowanym stopniem obsadzenia) i zwiększonej kompatybilności względem grup funkcyjnych. Przyjęto założenie, że otrzymywane dogodnie z alkaloidów 10,11-didehydroalkaloidy **6a-d** są dobrymi kandydatami do opracowania spełniającej takie żądania metody immobilizacji z wykorzystaniem zalet chemii klik (Rys. 9). Immobilizację prowadzi się w acetonitrylu z użyciem 5 mol % CuI jako katalizatora w temperaturze pokojowej [83]. Badania kinetyki procesu, wskazują, że reakcja wiązania jest szybka (50% dostępnych grup azydowych z silikażelu reaguje w czasie 7 godzin) i efektywna oferując ilościowe stopnie załadowania aż do możliwego maksimum wyznaczonego przez charakterystykę nośnika. Dodatkowo warto zaznaczyć, że opracowana procedura

jest ogólna tzn. może być wykorzystana do immobilizacji innych niż 10,11-didehydroalkaloidy alkinów.



Zalety metody:

- Łagodne warunki, temp. pokojowa
- Kompatybilność z wieloma grupami funkcyjnymi
- Proces katalityczny – mała ilość kat. (1-5 mol%)
- Wysoka efektywność immobilizacji
- Pełna kontrola procesu immobilizacji (stechiometryczna ilość chiralnego liganda)
- Łatwy monitoring (HPLC)

Rysunek 9. Immobilizacja alkaloidów metodą chemii klik [83]

Figure 9. Click chemistry immobilization of cinchona alkaloids [83]

3. ALKALOIDY W SYNTEZIE ENANCJOSELEKTYWNEJ

Pierwsze słowo w katalitycznej syntezie asymetrycznej należało do alkaloidów chinowca (patrz niżej) i wiele wskazuje na to, że utrzymają one swą uprzywilejowaną pozycję także w przyszłości. Jest fenomenem, że nie ma drugiej takiej klasy chiralnych połączeń, które same, bądź jako stosunkowo proste pochodne, katalizowałyby ponad 50 typów reakcji chemicznych, z efektywnością umożliwiającą w niektórych przypadkach przemysłową syntezę.

Jednak o wysokiej atrakcyjności alkaloidów kory chinowej w syntezie poza ich wyjątkową reaktywnością katalityczną zadecydował dodatkowo fakt, że spełniają one wszystkie pozostałe wymagania stawiane katalizatorom i ligandom:

- dostępne są obie formy pseudoenancjomeryczne (sytuacja rzadka dla produktów naturalnych),
- dostępne są handlowo w nieograniczonych ilościach,
- charakteryzują się umiarkowaną ceną,
- są trwałe i nietoksyczne,
- można je odzyskiwać po reakcji,
- struktura alkaloidów może być w łatwy sposób modyfikowana do konkretnych zastosowań.

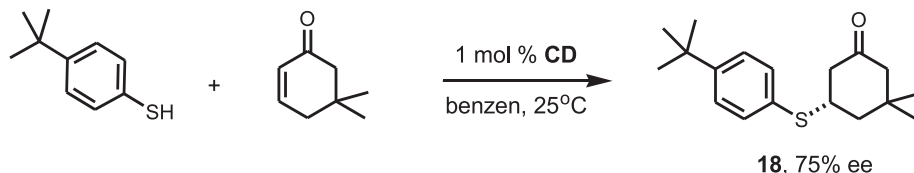
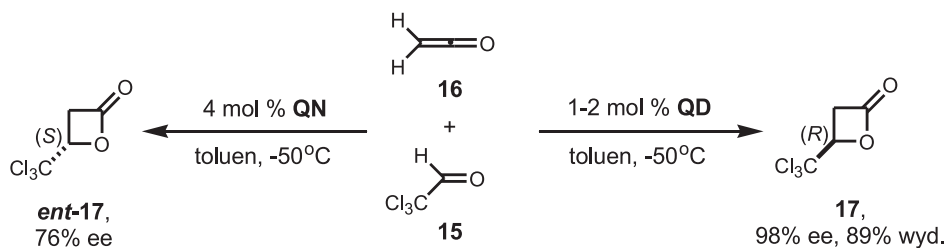
Cechy te zadecydowały, że alkaloidy zostały zakwalifikowane przez Prof. E. Jacobsena do niedużej grupy katalizatorów „uprzywilejowanych” [2].

Poniżej niezwykle skrótowo przedstawiono najważniejsze osiągnięcia nad wykorzystaniem alkaloidów i ich pochodnych w syntezie asymetrycznej. Całość zagadnień zreferowana jest w pracach przeglądowych, i tak: najwcześniejszy okres (literatura do 1967) zawiera praca Pracejusa [84], Wynberga (literatura do 1986) [86] oraz Kacprzaka i Gawrońskiego (literatura do 2001)[87]. Z kolei najnowsze wyniki zebrano w przeglądzie Hiemstry [88] oraz monografii [3].

3.1. ERA WYNBERGA – ALKALOIDY „WCHODZĄ DO GRY”

W latach 70. ubiegłego stulecia Hans Wynberg rozpoczął systematycznie badania alkaloidów chinowca jako chiralnych katalizatorów w szeregu różnych reakcji m.in. addycji Michaela, epoksydowania enonów oraz cykloaddycji chloralu do ketonów (Schemat 9), dając impuls do rozwoju katalizy związkami organicznymi (organokatalizy). Wśród wyników Wynberga najbardziej spektakularną reakcją została, opisana w roku 1982, cykloaddycja chloralu **15** do ketenu **16** [89] prowadząca do β -laktonów **17**. Jako katalizatory tego procesu zastosowano chininę lub chinidynę, co umożliwiło syntezę obu enancjomerów produktów **17** z wysoką wydajnością i rekordową w tamtym czasie enancjoselektywnością (98% ee dla reakcji z chinidyną jako katalizatorem, Schemat 9).

Chociaż wysoka efektywność tej reakcji ograniczona jest niestety do aktywowanych aldehydów i ketonów, doczekała się ona współcześnie szeregu usprawnień w zakresie otrzymywania ketenów [90, 91], a β -laktony **17** zostały wykorzystane w syntezie produktów naturalnych m. in. w przemysłowej syntezie kwasu (S)-jabłkowego i (S)-2-metylojabłkowego (Lonza) [92], karnityny [93, 94] i innych [95–99].



Schemat 9. Przykłady pierwszych efektywnych reakcji enancjoselektywnych katalizowanych przez alkaloidy kory chinowej

Scheme 9. First efficient enantioselective reactions catalyzed by cinchona alkaloids

Z kolei badania asymetrycznej addycji Michaela tioli i kwasów tiokarboksylo- wych do różnych akceptorów, np. 2-cykloalkenonów czy ketonów α,β -nienasyconych katalizowane macierzystymi alkaloidami, chociaż przebiegały z umiarkowaną indukcją asymetryczną (np. produkt **18**), pozwoliły Wynbergowi zaproponować mechanizm katalizy [100]. Postulował on jednoczesną aktywację substratów przez cząsteczkę alkaloidu, który działa odpowiednio: jako zasada Lewisa (aktywacja nukleofili) oraz kwas Broensteda (aktywacja elektrofili)⁶.

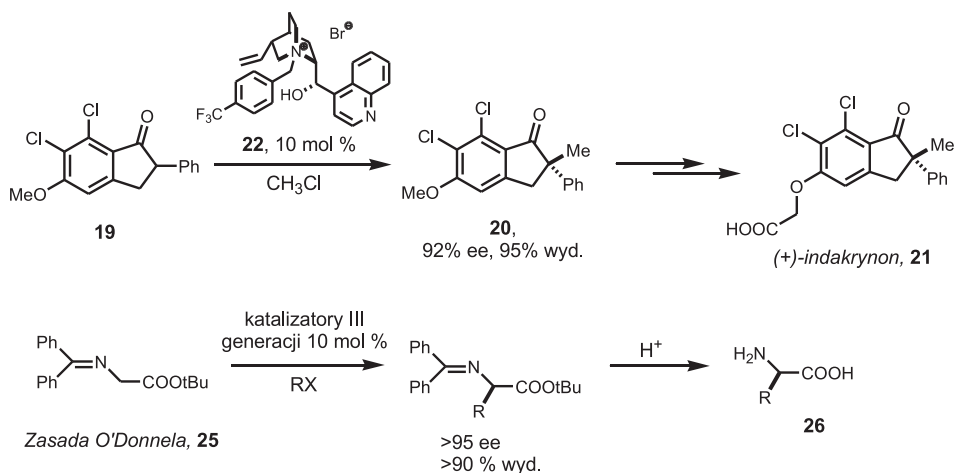
3.2. SCHYŁEK WIEKU XX – OFENSYWA ALKALOIDÓW NA WSZYSTKICH FRONTACH

Lata osiemdziesiąte i początek dziewięćdziesiątych przypadają na szybki wzrost popularności alkaloidów chinowca i ich pochodnych w syntezie asymetrycznej, zwłaszcza w odniesieniu do reakcji realizowanych w warunkach przeniesienia międzyfazowego oraz reakcji asymetrycznego dihydroksylowania opracowanego przez Sharplessa (patrz osobny rozdział).

Historycznie pierwszą enancjoselektywną reakcją realizowaną z warunkach PTC z wykorzystaniem prostych soli czwartorzędowych alkaloidów było alkiłowanie pochodnej indanonu **19** (prekursora leku (+)-indakrynonu **21**) zademonstrowane w 1984 przez zespół Dollinga (Merck) [101]. Użycie bromku *N*-(*p*-trifluorometylo- benzylo)cynchoniny **22** jako katalizatora prowadziło do produktu alkiłowania **20** z 92% nadmiarem enancjomerycznym i 95% wydajnością (Schemat 10). Proste sole

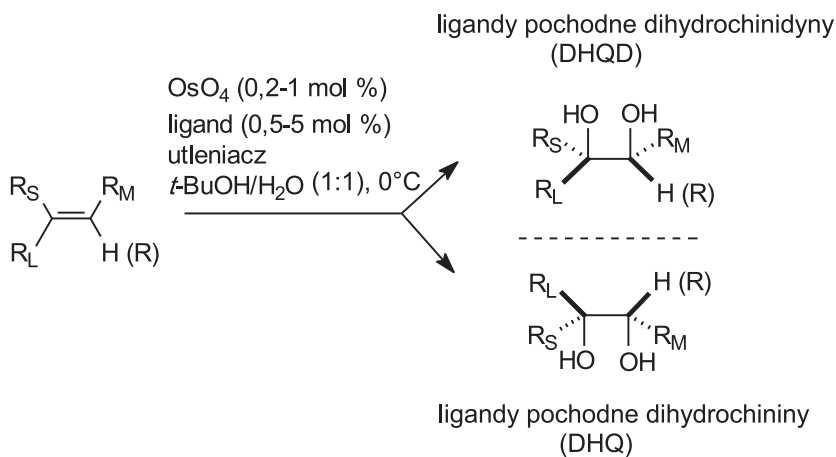
⁶ Termin kataliza/katalizator dwufunkcyjny pojawił się dopiero w ostatnich kilku latach.

N-benzylowe alkaloidów (**23**, I generacja, Rys. 9) stosowano następnie przez długi czas jako katalizatory rozmaitych reakcji m.in. alkilowania, aldolowej, Michaela i Darzensa [3, 40, 87]. Przełom w efektywności tych reakcji nastąpił pod koniec lat dziewięćdziesiątych XX wieku kiedy niezależnie zespoły Lygo i Corey'a opisały katalizatory zawierające objętościowy podstawnik 9-antrylowy na atomie azotu chinuklidyny oraz zablokowaną grupę hydroksylową (**24**, tzw. III generacja, Rys. 10) [102, 103]. Katalizatory trzeciej generacji znacząco poprawiły stereoselektywność reakcji alkilowania zasady O'Donnella **25** – dogodnego i ogólnego prekursora naturalnych i nienaturalnych α -aminokwasów **26** [105, 106], (Schemat 10), asymetrycznej reakcji Michaela oraz epoksydowania enonów [107–109].



Schemat 10. Przykłady reakcji enancjoselektywnych katalizowanych solami czwartorzędowymi alkaloidów chinowca realizowanych w warunkach PTC

Scheme 10. Examples of enantioselective reaction catalyzed by quaternary salts of cinchona alkaloids conducted under PTC condition



Prof. K.B. Sharpless

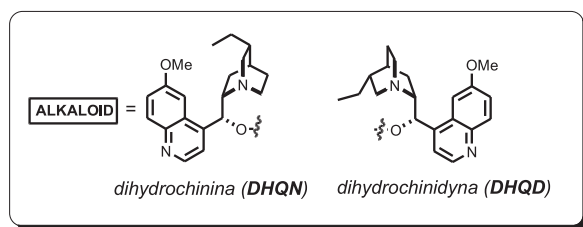
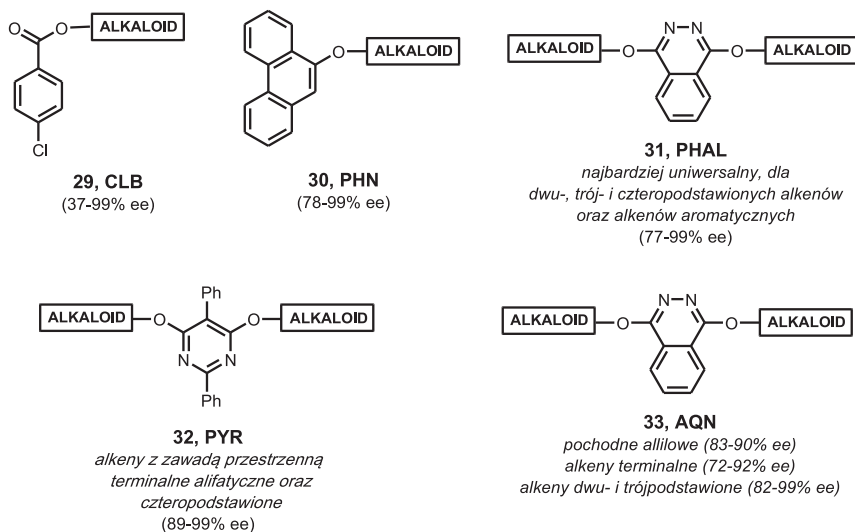
Rysunek 11. Asymetryczne dihydroksylowanie (AD)

Figure 11. Asymmetric dihydroxylation (AD)

Dihydroksylowanie, znane początkowo jako reakcja stechiometryczna, zostało zaadoptowane jako asymetryczny proces katalityczny przez Sharplessa w 1988 [110, 111]. Najbardziej efektywne i najczęściej stosowane ligandy wraz ze swoimi rekomendacjami aplikacyjnymi przedstawione są na Rysunku 12. Ligandy pierwszej generacji⁷ dla reakcji AD obejmują pochodne dihydrochininy (DHQN) i dihydrochinidyny (DHQD): estry np. *p*-chlorobenzoesan **29** (CLB) lub eter **30** (PHN). Dimeryczne ligandy drugiej generacji (triady) (np. **31**, PHAL, **32**, PYR lub **33**,

⁷ Stosowane w literaturze określenia katalizatorów (ligandów) pierwszej, drugiej lub trzeciej generacji mogą być mylące, gdy nie precyzuje się o jaki rodzaj katalizatora chodzi. Między katalizatorami pierwszej i drugiej generacji stosowanymi do reakcji AD oraz katalizatorami różnych generacji bazującymi na czwartorzędowych solach alkaloidów nie ma żadnych powiązań, wyższa generacja określa jedynie bardziej efektywne (i wprowadzone później) katalizatory.

AQN) zawierają dwie cząsteczki alkaloidu połączone aromatycznym łącznikiem⁸ [112–117](Rys. 12).



Rysunek 12. Ligandy do reakcji AD i ich syntetyczne rekomendacje
Figure 12. Ligands for AD reaction and their synthetic recommendation

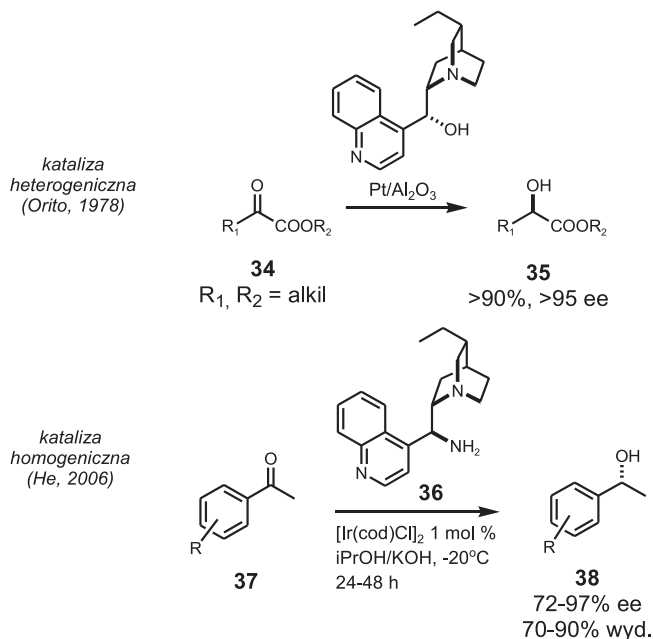
3.4. REDUKCJA ASYMETRYCZNA I ALKALOIDY CHINOWCA

Enancjoselektywna heterogeniczna redukcja α -ketoestrów **34** w obecności alkaloidów kory chinowej została odkryta przez Orito w 1978 roku [118, 119]. Prosty układ reakcyjny złożony z platyny na nośniku oraz cynchonidyny jako chiralnego modyfikatora umożliwił otrzymanie α -hydroksyestrów **35** z dobrą enancjoselektywnością i wydajnością. Do chwili obecnej opisano szereg układów katalizujących tę reakcję dla różnych α -ketoestrów **34**, osiągając często nadmiary enancjomeryczne

⁸ Nie sposób w ograniczonych ramach niniejszego komentarza przedstawić wszystkich ważnych reakcji katalizowanych alkaloidami i ich pochodnymi. W związku z tym wybór był i trudny i subiektywny, pominięto m.in. desymetryzację bezwodników, tworzenie wiązań węgiel-heteroatom (N, P, S, F, Cl). Pełny obraz znajduje się w cytowanych pracach przeglądowych a zwłaszcza w wydanej niedawno monografii [3].

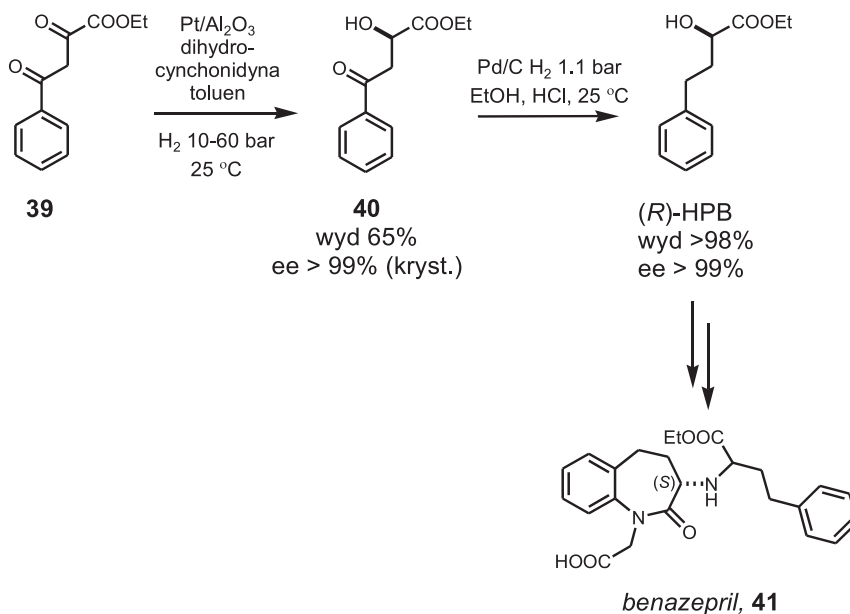
przekraczające 95% ee (Schemat 11). Warto zaznaczyć, że wysoka indukcja asymetryczna występuje przy użyciu bardzo małej ilości chiralnego modyfikatora, który powoduje także znaczące zwiększenie szybkości reakcji (ang. *ligand-accelerated catalysis*) [120].

Poza katalizą heterogeniczną zupełnie niedawno opracowano pierwsze efektywne układy katalityczne bazujące na 9-amino-9-epialkaloidach chinowca **36** i kompleksach irydu lub rodu pracujące w warunkach homogenicznych i zdolne do efektywnej asymetrycznej redukcji szeregu acetofenonów **37** do karbinoli **38** (Schemat 11) [121, 122].



Schemat 11. Przykłady redukcji enancjoselektywnych katalizowanych alkaloidami chinowca i ich pochodnymi
Scheme 11. Enantioselective reduction catalyzed by cinchona alkaloids or their derivatives

Zalety reakcji Orito szybko zostały dostrzeżone przez przemysł. Już w połowie lat osiemdziesiątych Ciba-Geigy opracowała technologię enancjoselektywnego uwodornienia 2-okso-4-fenylobutanianu etylu, a kilka lat później Solvias wraz Ciba SC analogu – 2,4-diketo-4-fenylobutanianu etylu **39**. Produkt tej redukcji **40** stanowi prekursor w syntezie inhibitora ACE – benazeprilu **41** (Schemat 12). Układ katalityczny złożony z dihydrocynchonidyny i platyny na tlenku glinu pozwolił na otrzymanie alkoholu **40** o konfiguracji (*R*) z wysoką wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 88% ee (który po jednokrotnej krystalizacji rośnie do 99% ee) [123–125]. Inne, atrakcyjne z punktu widzenia syntezy przemysłowej procesy redukcji asymetrycznej katalizowane alkaloidami chinowca przedstawione są w monografii [3].

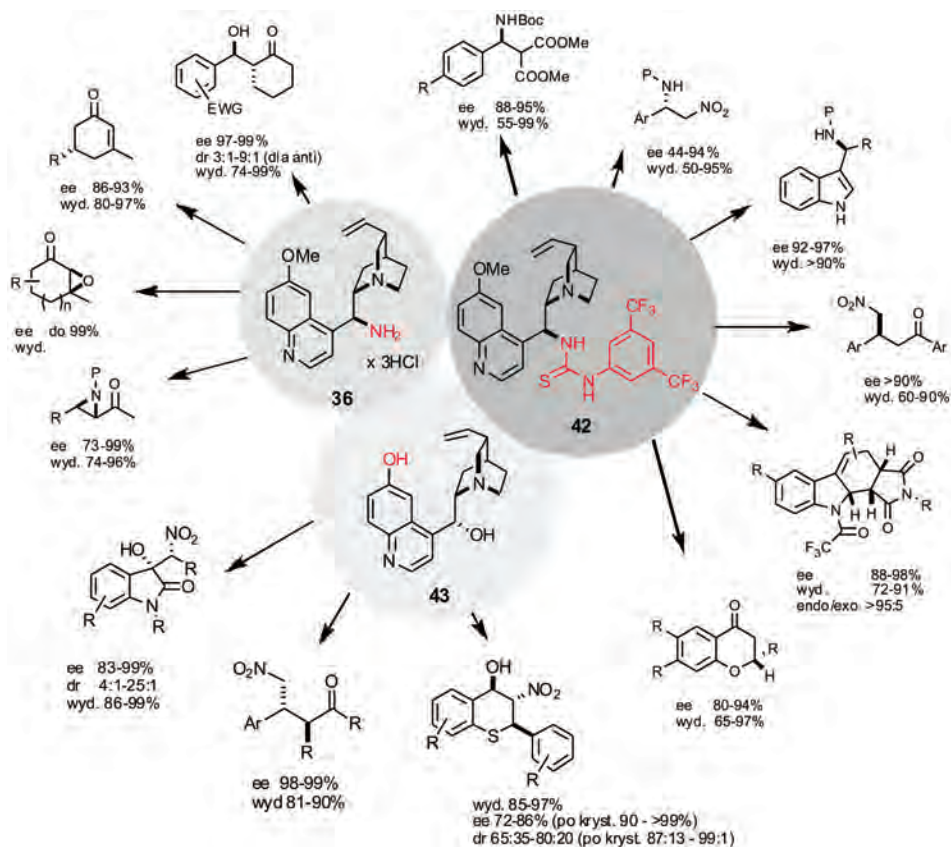


Schemat 12. Przemysłowa synteza benazeprilu z użyciem dihydrocynchonidyny w kluczowym etapie enancjoselektywnej redukcji β -ketoestru

Scheme 12. Industrial benazepril synthesis with the use of dihydrocynchonidine in the key-step of enantioselective β -ketoester reduction

3.5. TERAŻNIEJSZOŚĆ – „TRYUMF ORGANOKATALIZY”

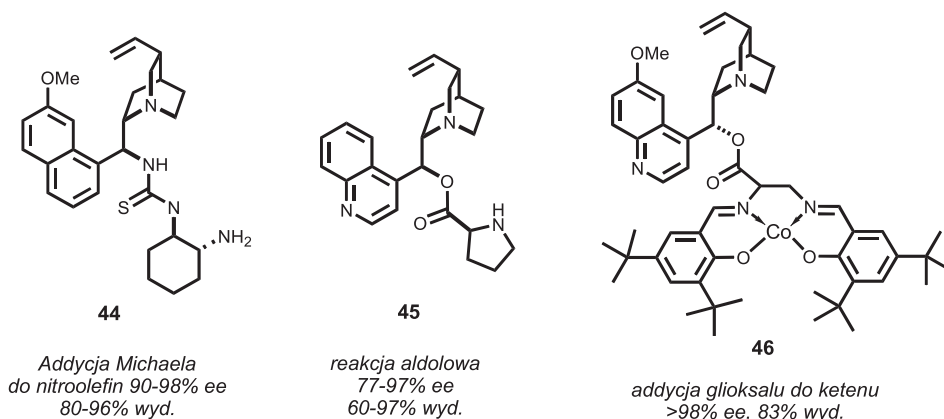
Wydawać by się mogło, że po tak bogatych w sukcesy ostatnich dwóch dekadach XX wieku trudno będzie zademonstrować nowe i spektakularne reakcje z wykorzystaniem alkaloidów chinowca. Jednak (częściowo wskutek lawinowego wzrostu badań nad organokatalizą) ostatnie lata nie tylko nie wykazują dynamiki spadkowej w tym zakresie, ale wręcz przynoszą kolejne spektakularne wyniki. Szczególnie warte wzmianki są asymetryczne reakcje katalizowane za pomocą aminowych analogów alkaloidów **36** (w których grupa hydroksylowa została zastąpiona aminową) [126–136] oraz ich pochodnych tiomocznikowych **42** (te ostatnie wprowadzone zostały w roku 2005) [3, 44, 137, 138]. Zarówno 9-aminoalkaloidy, jak i syntezowane z nich pochodne tiomocznikowe, efektywnie katalizują reakcje addycji Michaela, aldolową [139–142], Friedla-Craftsa, Dielsa-Aldera, epoksydowanie, azyrydowanie, redukcje ketonów (Rys. 13) [143–158]. Kupreina i kupreidyna, czyli analogi chininy i chinidyny z grupą hydroksylową w pierścieniu aromatycznym, stanowią cenne uzupełnienie repertuaru organokatalitycznego oferowanego przez alkaloidy [42, 43]. Katalizują one reakcje addycji sprzężonej, Baylisa-Hillmana, Friedla-Craftsa, nitroaldolową i inne. Wybrane zastosowania tych trzech klas organokatalizatorów przedstawia Rysunek 13.



Rysunek 13. Przykłady zastosowania 9-aminoalkaloidów, bifunkcyjnych katalizatorów tiomocznikowych oraz kuprein w syntezie enancjoselektywnej [126–158]

Figure 13. Applications of 9-aminoalkaloids, bifunctional thioureas and cupreines in enantioselective synthesis [126–158]

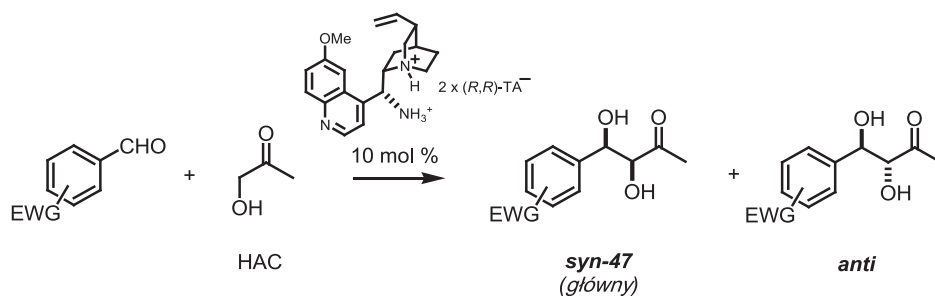
Zademonstrowano także kilka interesujących hybryd alkaloidów z innymi uprzywilejowanymi katalitycznymi cząsteczkami, takimi jak diaminocykloheksan (DACH) **44** [159], prolina **45** [160, 161] czy kompleks salenowy **46** [162], które okazały się efektywne w różnych dedykowanych reakcjach enancjoselektywnych (Rys. 14).



Rysunek 14. Hybrydowe katalizatory zawierające fragment alkaloidu chinowca

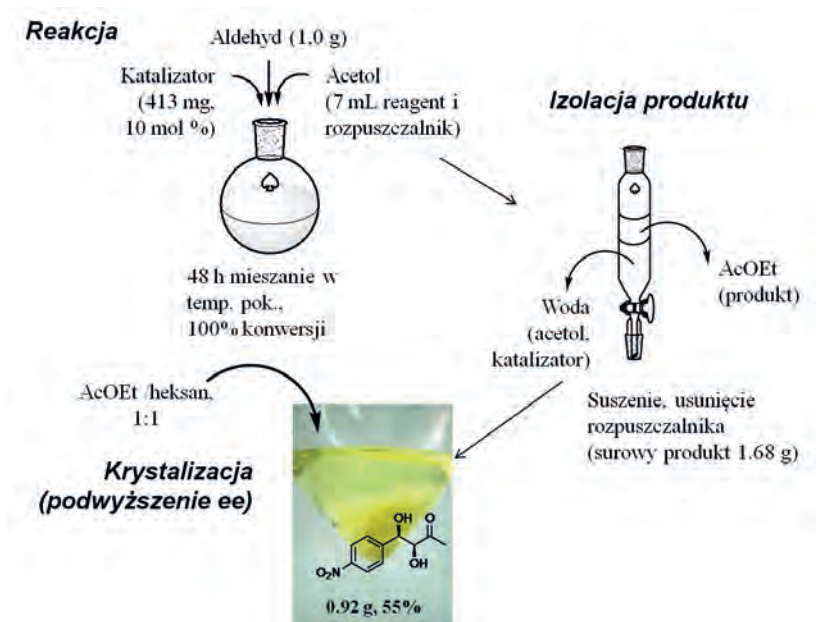
Figure 14. Hybrid catalysts bearing cinchona alkaloid moiety

Interesującym przykładem „zielonej” organokatalizy opracowanej w naszym zespole jest praktyczna i bezpośrednia reakcja aldolowa [163, 164] acetonu (hydroksyacetonu) i aldehydów aromatycznych z wykorzystaniem winianów lub trifluorooctanów 9-aminoalkaloidów chinowca **36** jako katalizatorów. Produktem takiej reakcji aldolowej są wyłącznie „rozgałęzione” *syn*-aldole **47**, który powstają ilościowo, z indukcją asymetryczną dochodzącą do 90% ee i diastereoselektywnością do 1:8.7 dla izomeru *syn*-**47** (Schemat 13) [165].

Schemat 13. Bezpośrednia reakcja aldolowa hydroksyacetonu katalizowana (*R,R*)-winianami 9-amino-9-(deksy)alkaloidów chinowcaScheme 13. Direct aldol reaction of hydroxyacetone catalyzed by (*R,R*)-tartrates of 9-amino-9-(deoxy)cinchona alkaloids

Warto zaznaczyć, że cała procedura spełnia założenia zielonej chemii: zarówno alkaloidy, jak i kwas winowy stanowią surowce odnawialne, w reakcji nie stosuje się rozpuszczalnika (jest nim substrat czyli hydroksyaceton), problematycznych reagentów oraz, że izolacja produktów nie wymaga stosowania chromatografii kolumno-

wej, ponieważ w jej miejsce można z powodzeniem zastosować ekstrakcję (Rys. 15). Dodatkowo użycie katalizatorów pochodnych cynchoniny lub chininy daje dostęp do obu enancjomerów aldoli, których konfiguracja absolutna została określona na podstawie pomiarów dyfrakcji rentgenowskiej.



- Prosta i „skalowalna” reakcja
- 100% wydajność, dobra enancjoselektywność (do 90% ee) słaba diastereoselektywność
- Oba enancjomery dostępne
- Enancjomerycznie czyste *syn*-aldole otrzymywane po jednokrotnej krystalizacji
- Brak oczyszczania chromatograficznego
- „Zielona” metoda – bez metali, toksycznych lub niebezpiecznych odczynników i rozpuszczalników, reagenty ze źródeł odnawialnych

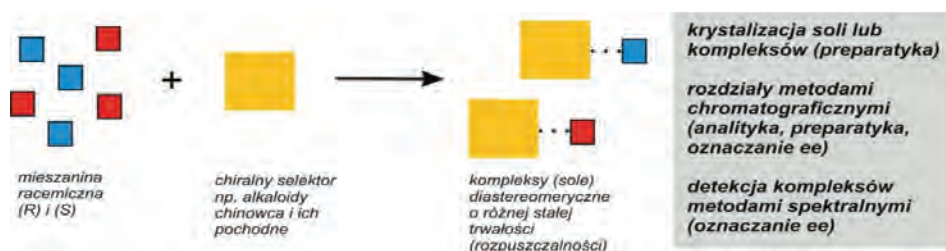
Rysunek 15. Procedura bezpośredniej reakcji aldolowej hydroksyacetonu katalizowanej (*R,R*)-winianami 9-amino-9-deoksyalkaloidów chinowca [165]

Figure 15. Procedure of direct aldol reaction of hydroxyacetone catalyzed by (*R,R*)-tartrates of 9-amino-9-(deoxy)cinchona alkaloids [165]

Nieperfekcyjna wysokość indukcji asymetrycznej oraz diastereoselektywność reakcji może być łatwo podwyższona poprzez jednokrotną i powtarzalną krystalizację aldoli z mieszaniny octan etylu–heksan. W ten sposób można otrzymać czyste *syn*-aldole **47** (50:1 *syn/anti*) charakteryzujące się 99% nadmiarem enancjomerycznym z dobrą wydajnością 35–60% (z aldehydu, Rys. 15). Reakcje te mogą być dogodnie prowadzone w dużej skali i stanowią atrakcyjną drogę syntezy takich *syn*-aldoli.

4. ROZPOZNANIE CHIRALNE I SEPARACJA ENANCJOMERÓW ZA POMOCĄ ALKALOIDÓW CHINOWCA

Zdecydowana większość prac nad zastosowaniem alkaloidów dotyczy ich wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Jednak unikalna struktura tych produktów naturalnych oraz możliwość ich dodatkowej modyfikacji, stwarzają doskonałą możliwość ich wykorzystania w analityce i separacji enancjomerów. W takich przypadkach proces rozpoznania chiralnego w układzie gospodarz–gość (selektor–selektand) przebiega poprzez tworzenie trwałych (tzn. możliwych do detekcji lub izolacji) lub nietrwałych diastereoizomerów. Mogą być one tworzone zasadniczo w drodze reakcji jonowych – wówczas otrzymuje się sole (najczęstszy przypadek) oraz połączeń z udziałem wiązań wodorowych oraz innych słabych oddziaływań. W zależności od zastosowanej techniki analitycznej rozpoznanie molekularne stwarza możliwości rozdzielów preparatywnych lub analizę składu enancjomerycznego, co przedstawia Rysunek 16 poniżej. Obszerny przegląd zastosowań alkaloidów chinowca w tym zakresie jest przedmiotem rozdziału zamieszczonego w monografii poświęconej alkaloidom [166]. Poniżej przedstawiono tylko najważniejsze informacje.



Rysunek 16. Schemat rozpoznania chiralnego i jego znaczenie w chemii

Figure 16. Chiral recognition and its applications

4.1. ROZDZIAŁ RACEMATÓW POPRZEC DIASTEREOIZOMERY

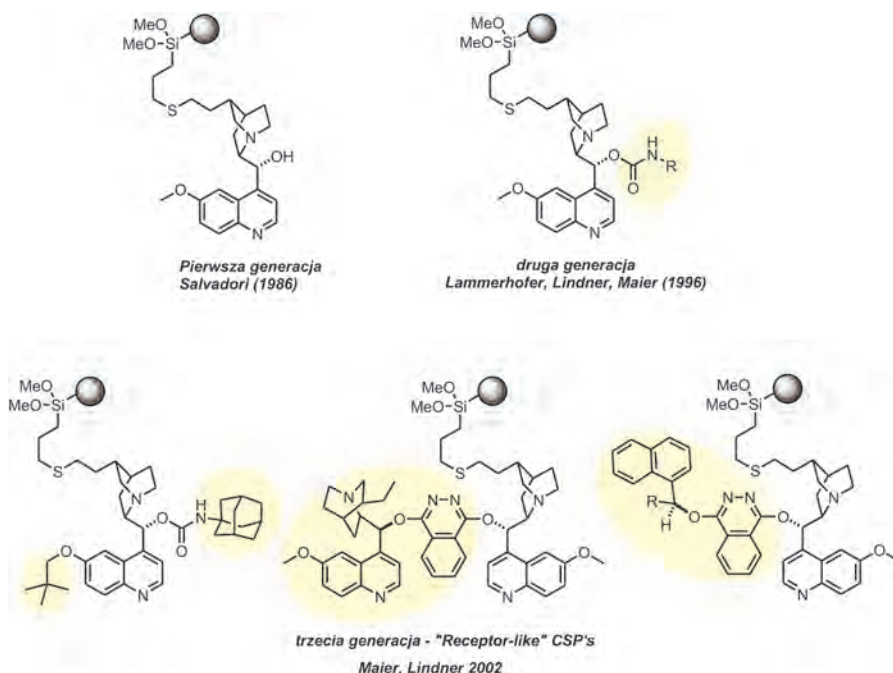
Jak wspomniano na początku niniejszego rozdziału pierwszy historycznie rozdział mieszaniny racemicznej kwasów winowych zrealizowany został z użyciem pochodnej alkaloidów kory chinowej – chininy [32]. Współcześnie alkaloidy kory chinowej należą wciąż do najczęściej stosowanych odczynników do rozdzielów, tak w przemyśle, jak i w badaniach naukowych.

Większość procesów rozdzielu realizowanych przy użyciu alkaloidów kory chinowej dotyczy rozdzielów kwasów, które zdolne są do protonowania zasadowego atomu azotu pierścienia chinolidyny. Zagadnienia związane z ‘klasycznym’ rozdzieleniem mieszanin racemicznych przy użyciu alkaloidów chinowca są szeroko omawiane w literaturze [45–48] i zostaną w niniejszej pracy pominięte.

Interesującym i rzadszym przykładem rozdziału racematów z wykorzystaniem alkaloidów jest tzw. kompleksowanie molekularne, w którym w proces rozpoznania chiralnego zaangażowane jest wiązanie wodorowe oraz oddziaływania *p-p*. Studia na rozdziałem 1,1'-binaftoli oraz pokrewnych biaryli za pomocą chlorku *N*-benzyllocynchoniny prowadziły zespoły Cai i Pu oraz Ding, który zaproponował prostą metodę ich preparatywnego rozdziału (uważaną za najpraktyczniejszą z dostępnych) [45–48, 167–171].

4.2. CHROMATOGRAFIA ENANCJOSELEKTYWNA

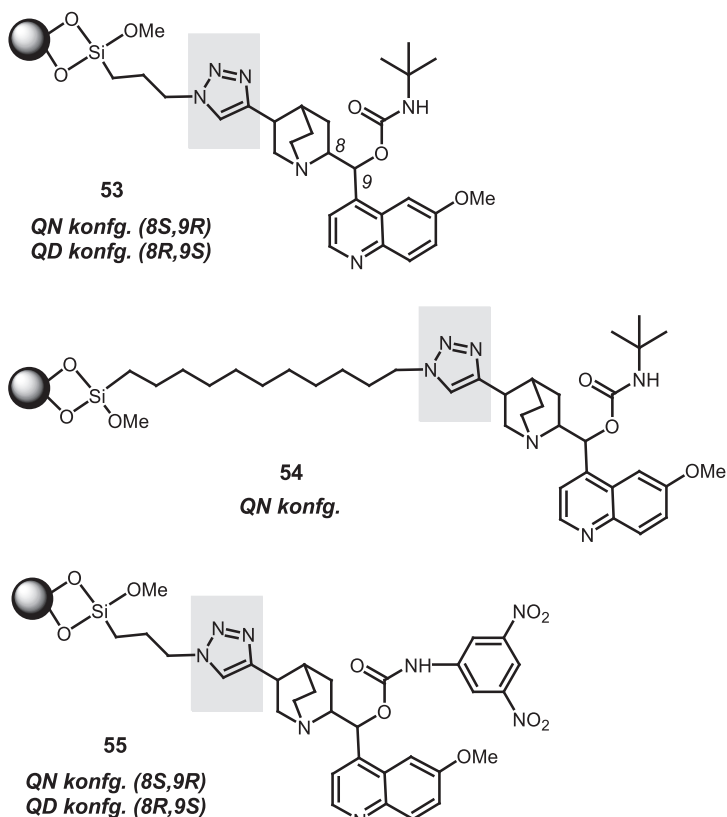
Wiązanie alkaloidu z nośnikiem można także wykorzystane do konstrukcji chiralnych faz chromatograficznych (ang. *Chiral Stationary Phases*, CSP). W takim przypadku jako nośniki najczęściej stosuje się odpowiedniej jakości silikażel. Pierwsze próby wykorzystujące grupę hydroksylową lub atom azotu chinuklidyny w roli „zaczepu” nie dały efektywnych CSP. Salvadori wykazał, że grupa winylowa alkaloidów może być wykorzystana do połączenia z nośnikiem, a tak otrzymane wypełnienia **48** (pochodne chininy) posłużyły do (niezbyt efektywnego) rozdziału szeregu związków, m.in. alkiloarylokarbinoli czy pochodnych binaftoli w chromatografii z użyciem faz normalnych (rozpuszczalnik niepolarny z polarnym dodatkiem). Omówienie wczesnych prac z tego zakresu znajduje się w pracach [172, 173].



Rysunek 17. Chiralne fazy stacjonarne (CSP) na bazie alkaloidów chinowca

Figure 17. Cinchona alkaloid based chiral stationary phases (CPS)

Przełom w tym zakresie nastąpił na początku lat dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy zespół Prof. Lindnera zademonstrował, że immobilizacja prostych pochodnych karbaminianowych 9-*O*-alkaloidów np. *N*-*tert*-butylokarbaminianu chininy lub chinidyny prowadzi do wysoce selektywnych faz stacjonarnych typu słabych jonowymieniaczy (ang. *weak anion exchanger*, WAX) **49** [166, 174, 175]. Fazy te umożliwiają analityczne oraz preparatywne rozdziały związków kwaśnych np. *N*-blokowanych aminokwasów i innych [176–178]. Dodana reszta karbaminianu stanowi w tym przypadku dodatkowe miejsce wiążące analit oraz wprowadzające większą zawadę steryczną. Zrozumienie procesu rozpoznania molekularnego zachodzącego w fazach opartych o proste karbaminiany alkaloidów [179] umożliwiło zaprojektowanie nowych faz chiralnych **50-52** o niespotykane wysokich selektywnościach, porównywalnych z receptorami biologicznymi (tzw. III generacja, Rys. 17)[180–182].

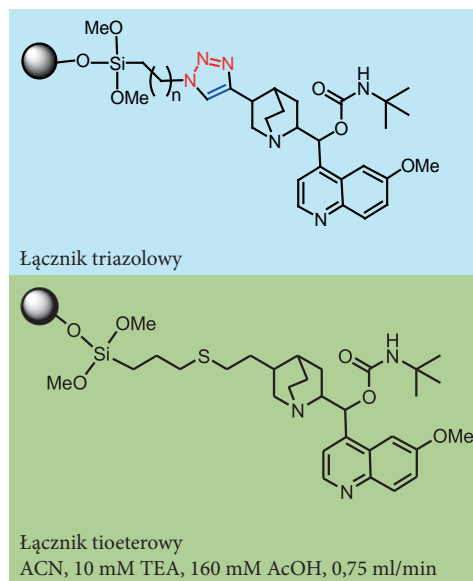
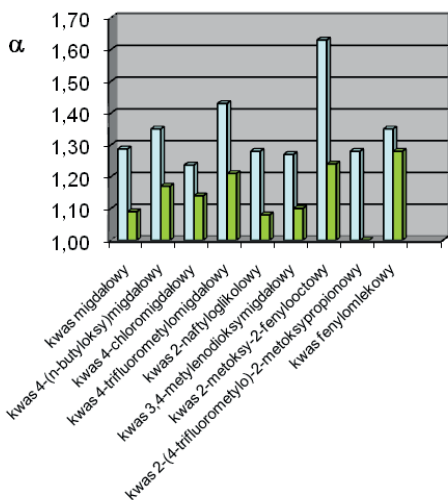


Rysunek 18. Wybrane przykłady nowych chiralnych faz stacjonarnych otrzymanych metodą immobilizacji klik
 Figure 18. Examples of novel CSPs immobilized by click chemistry

Repertuar faz stacjonarnych bazujących na alkaloidach chinowca został niedawno poszerzony o nowe fazy **53-55** immobilizowane za pomocą łącznika 1,2,3-triazolowego wprowadzanego w warunkach chemii klik (Rys. 18). Fazy te

zawierały jako selektory *tert*-butylokarbaminan chininy oraz chinidyny oraz dwa rodzaje łańcucha węglowego z trzema i jedenastoma atomami węgla. Ich porównanie z analogicznymi wypełnieniami zawierającymi identyczny selektor lecz związanymi z silikażelem za pomocą łącznika tioeterowego wykazało zbliżony zakres zastosowań dla rozdzielców *N*-blokowanych aminokwasów. Oznacza to, że nowy typ łącznika nie ingeruje znacząco w procesy rozpoznania chiralnego. Badania chromatograficzne pokazały nadto, że taki łącznik wykazuje bardzo niską niespecyficzną adsorbencję, co stanowi dodatkową jego zaletę w chromatografii [183].

Znaczenie nowego łącznika 1,2,3-triazolowego ujawniło się podczas badań innych racemicznych kwasów. okazało się bowiem, że fazy takie wykazują znacząco wyższą selektywność wobec kwasu migdałowego i jego pochodnych, umożliwiając ich efektywny rozdział na enancjomery (w tym również preparatywnie, Rys. 19). Analiza danych chromatograficznych prowadzi w tym przypadku do wniosku, że sztywny łącznik triazolowy może wraz z cząsteczką alkaloidu tworzyć nowe miejsce wiążące takie anality, inne niż postulowane dotychczas [179] dla rozdzielców *N*-blokowanych aminokwasów typowych dla faz karbaminianowych **49** (Rys. 26) [160]. Warto nadmienić, że analityka enancjoselektywna kwasów migdałowych jest stosunkowo mało rozpoznana [184] a część opublikowanych metod charakteryzuje się małą selektywnością, długim czasem analizy lub wysokim stopniem złożoności.

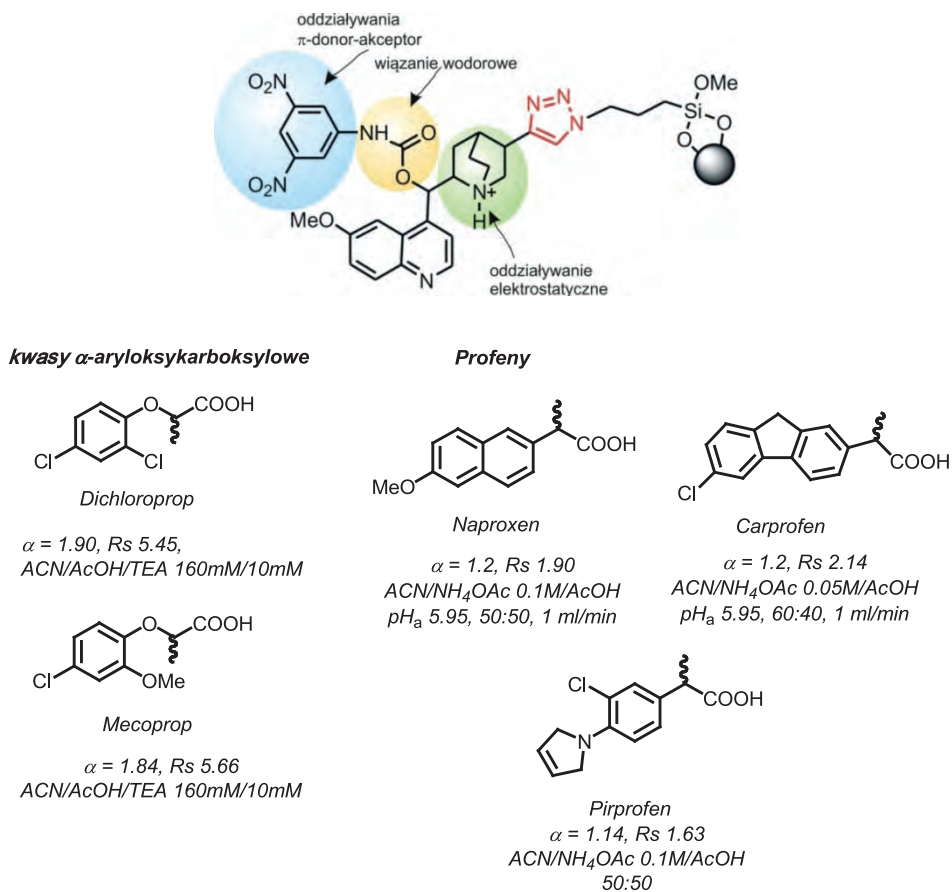


Rysunek 19. Porównanie efektywności enancjoseparacji wybranych pochodnych i analogów kwasu migdałowego na fazach z łącznikiem triazolowym oraz tioeterowym [184]

Figure 19. Comparison of mandelic acids enantioseparation using triazole and thioether linkers [184]

Interesującą fazą stacjonarną okazała się być immobilizowana na krzemionce za pomocą łącznika 1,2,3-triazolowego 3,5-dinitrofenylokarbamioilochinina **55**.

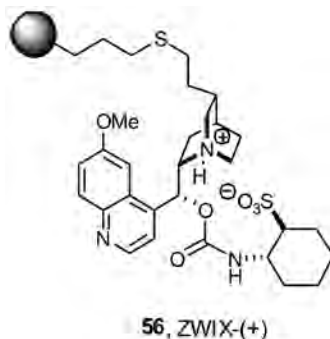
Fragment 3,5-dinitrofenylowy jest silnym ugrupowaniem π -akceptorowym toteż taka faza może wykazywać większe powinowactwo do substratów π -donorowych, rozszerzając w ten sposób spektrum zastosowań faz opartych o alkaloidy chinowca. Warto zaznaczyć, że selektor ten nie może być immobilizowany na drodze klasycznej (addycja tiolu do grupy winylowej alkaloidu), z uwagi na niekompatybilność chemiczną grupy nitrowej i tiolowej (obserwuje się szereg produktów ubocznych). Immobilizacja klik rozwiązuje ten problem, a otrzymana faza **55** w zgodzie z przyjętymi założeniami wykazuje zwiększoną selektywność wobec zbadanych dwóch klas analitów o znaczeniu przemysłowym i farmakologicznym – kwasów aryloksykarboksylowych (herbicydy) oraz profenów (niesteroidowe leki przeciwzapalne) (Rys. 20) [185].



Rysunek 20. Separacja enancjomerów kwasów aryloksykarboksylowych oraz profenów (α i R_s oznaczają kolejno współczynnik selektywności oraz rozdzielczość chromatograficzną) [185]

Figure 20. Enantioseparation of aryloxy-carboxylic acids and profens (α and R_s denote selectivity coefficient and chromatographic resolution respectively) [185]

Zupełnie niedawno zespół wspomnianego już Prof. Lindnera wprowadził na rynek fazy zwitterjonowe (Zwix) **56** zawierające obok alkaloidu fragment nieracemicznego aminocykloheksanu [186] szczególnie efektywne do rozdzielów racemicznych analitów zwitterjonowych np. nieblokowanych aminokwasów (Rys. 21).



Rysunek 21. Faza zwitterjonowa ZWIX-(+)

Figure 21. Zwitterionic CPS ZWIX-(+)

4.3. INNE ZASTOSOWANIA W CHEMII ANALITYCZNEJ

Chociaż wykorzystanie alkaloidów chinowca w chromatografii enancjoselektywnej stanowią najważniejszy i najliczniejszy nurt ich zastosowań analitycznych, zademonstrowano także liczne przykłady ich wykorzystania w analityce i różnicowaniu chiralnym realizowanym za pomocą różnych metod spektroskopowych.

Alkaloidy chinowca oraz ich pochodne (zwłaszcza karbaminiany) zostały wykorzystane jako chiralne odczynniki różnicujące w spektroskopii ^1H NMR. Pierwsze prace z wykorzystaniem chininy jako chiralnego odczynnika solwującego pochodzą z zespołu Salvadoriego i są podsumowane w jego przeglądzie [187–191], a omówienie nowych prac z tego zakresu znajduje się w monografii [166]. Mniej popularne aplikacje alkaloidów i ich pochodnych dotyczą enancjoselektywnej ekstrakcji oraz rozdzielów enancjomerów za pomocą modyfikowanych alkaloidami membran [192, 193].

Duże znaczenie we współczesnej analityce mają układy receptorowe, których sygnał analityczny może być rejestrowany za pomocą prostych i łatwo dostępnych metod, takich jak spektroskopia UV-VIS czy CD oraz spektrofotometrycja. Wśród nich nowe metody oznaczeń kolorymetrycznych (spektrofotometrycznych) bazują na wypieraniu barwnika z kompleksu [receptor–barwnik] poprzez silniej wiążaną cząsteczkę oznaczanego gościa (tzw. *indicator displacement assay*, Rys. 22) [194].

Metodyka ta zyskuje ostatnio duże uznanie w chemii analitycznej, głównie z uwagi na łatwą zamianę procesu rozpoznania molekularnego w mierzalny sygnał analityczny (często możliwy do zaobserwowania także wizualnie), charakteryzując

się dodatkowo łatwością tworzenia i testowania odpowiednich systemów receptorowych.

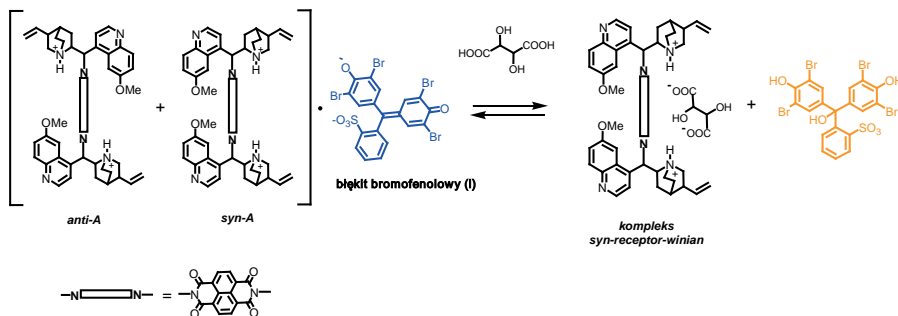


Rysunek 22. Sensor barwnikowy (ang. *indicator displacement assay*). Receptor wykazuje pewne powinowactwo do barwnika (czerwony), jednak w obecności silniej wiązanej cząsteczki gościa (niebieski), barwnik zostaje uwolniony przez receptor, co związane jest z mierzalną zmianą właściwości optycznych układu

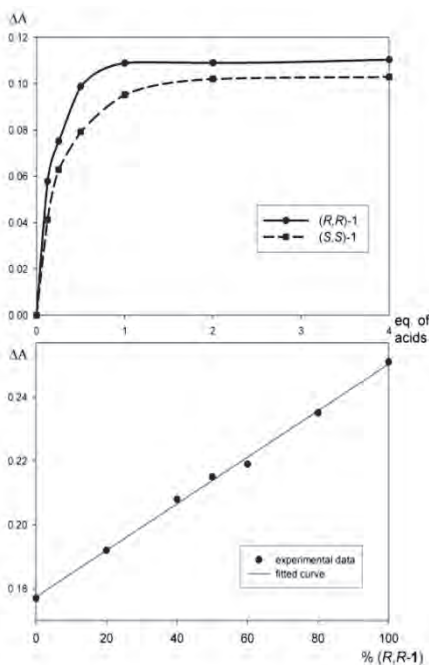
Figure 22. Indicator displacement assay concept. Receptor exhibits some affinity to reporter molecule (dye, red), but in the presence of stronger-bound guest molecule (blue) dye is released, changing optical characteristics of the system

W naszym zespole pokazaliśmy, że aromatyczne diimidy podstawione alkaloidami chinowca, np. **57** służyć mogą jako efektywne, przełączalne receptory kwasów mono- i dikarboksylowych, w których za proces rozpoznania odpowiada protonowanie zasadowych atomów azotu układu chinuklidyny, a za selektywność (wyższą dla kwasów dikarboksylowych) rozmiar cząsteczek gości oraz zahamowana rotacja wokół wiązania imidowego, generująca dwa różne konformery tych receptorów [195]. W oparciu o nie, opracowano nowy układ receptorowy, zdolny nie tylko efektywnie różnicować kwasy mono- i dikarboksyłowe, ale przede wszystkim rozróżniać enancjomery kwasów winowych z wysoką selektywnością. Układ różnicujący złożony jest z 1,4,5,8-naftalenotetrakarboksydiimidu **57** podstawionego dwoma fragmentami epichinidyny oraz błękitu bromofenolowego **58** w stosunku 1:1 i rozpoznaje efektywnie kwasy *a*-hydroksydikarboksyłowe, przy czym największe powinowactwo wykazuje w stosunku do naturalnego kwasu (*R,R*)-winowego ($K_a = 8300$, enancjomer (*S,S*) $K_a = 5500$) (Rys. 23), dla którego limit detekcji wynosi tylko 0,019 mg/ml. Inne kwasy wykazują niższą niż kwasy winowe selektywność wiązania, co stwarza możliwość jego oznaczania [196]. Różnicowanie enancjomerów przy użyciu tej metodologii było dotąd rzadko spotykane, a osiągnięta enancjoselektywność jedną z wyższych opisanych w literaturze.

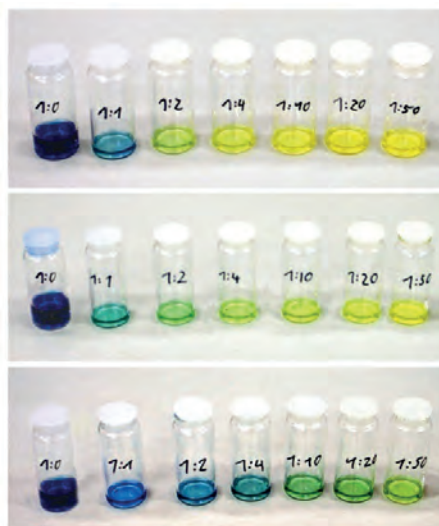
A



B



C



Rysunek 23. (A) Działanie sensora barwnikowego różnicującego enancjomery kwasu winowego; (B) Izotermie wymiany dla dodatku enancjomerycznych kwasów *R,R*- i *S,S*-winowych do kompleksu triada (A) – błękit bromofenolowy (I) ($c_{A+I} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) (górze); zmiana absorbancji kompleksu (A+I) przy 599 nm w funkcji ee kwasu winowego ($c_{A+I} = 1,17 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$, dół); (C) Rozpoznanie kwasu (*R,R*)-winowego, (*S*)-jabłkowego i bursztynowego przez kompleks A-I (fiolka 1:0). Każda fiolka zawiera (z lewej do prawej) 1, 2, 4, 10, 20 i 50 równoważników kwasów. Pomiary w metanolu [196]

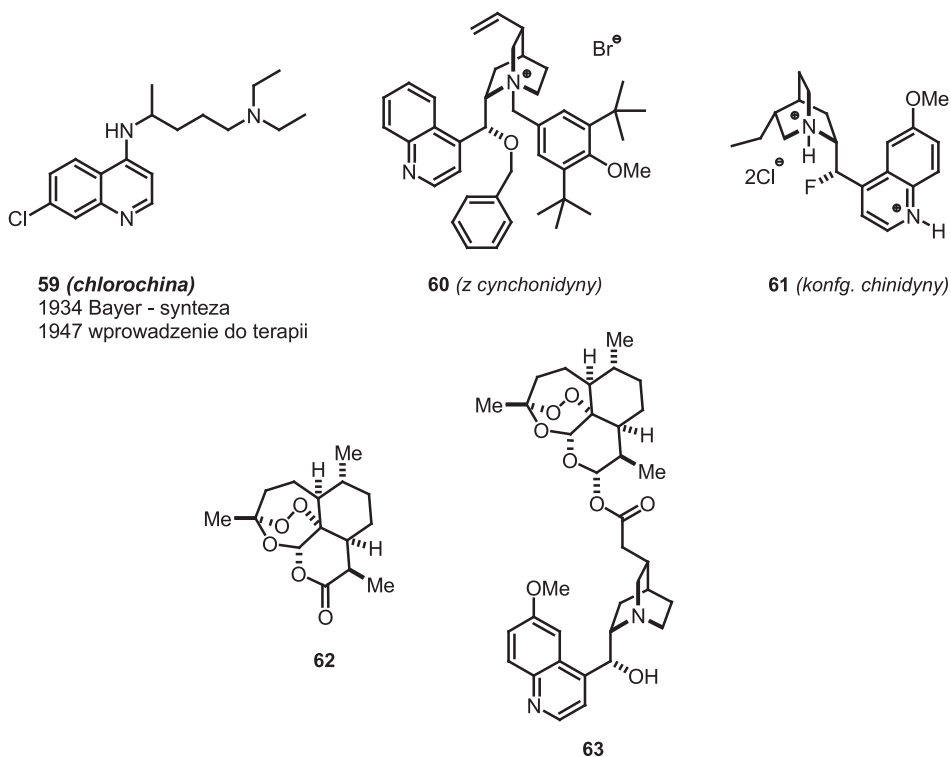
Figure 23. (panel A) Recognition of dicarboxylic acids by the sensing ensembles (A-C)+I, (panel B) Displacement isotherms at 597 nm for the addition of *R,R*-1 and *S,S*-1 to A+I; ($c_{A+I} = 1 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$) (upper panel); Change of absorbance of A+I at 599 nm as a function of ee of tartaric acid added ($c_{A+I} = 1,17 \times 10^{-4} \text{ mol/dm}^3$) (bottom panel), (panel C) Recognition of (*R,R*)-tartaric (upper row), (*S*)-malic (middle) and succinic acid (bottom) by A+I ensemble (vials on the left). Each vial contains: (from left to right) 1, 2, 4, 10, 20 and 50 equivalents of the guest. ($c_{A+I} = 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ in methanol) [196]

5. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA ALKALOIDÓW CHINOWCA

Bez wątplenia najważniejsza i od ponad 400 lat wykorzystywana jest przeciwmalaryczna aktywność chininy (choć działanie takie wykazują także inne alkaloidy chinowca) [5]. Chinina stanowiła też substancję wiodącą, z której opracowano inne syntetyczne leki przeciwmalaryczne np. chlorochinę **59** [197, 198, Rys. 24], która od czasów drugiej Wojny Światowej niemal wyeliminowała chininę z terapii. Współcześnie, wskutek nabycia znacznej oporności [5] *Plasmodium falciparum* na syntetyczne leki przeciwmalaryczne, w trudnych przypadkach lub ciężkiej malarii stosuje się znowu sole chininy [5, 6]. Warto zauważyć, że malaria stała się kolejnym palącym problemem zdrowotnym tropikalnych i subtropikalnych regionów Afryki, Azji i Ameryki Środkowej, zamieszkiwanych przez około 40% populacji globu, prowadząc rocznie do ok. 250–500 milionów zachorowań, z których 1,5–2,7 miliona kończy się śmiercią.

Spośród czterech głównych alkaloidów kory chinowej chinidyna i cinchonina są najbardziej aktywne przeciw malarii, np. chinidyna jest 2–3 krotnie bardziej aktywna od chininy w testach zarówno z wrażliwymi, jak i niewrażliwymi na chlorochinę zarodźcami malarii *P. falciparum* [199]. Niestety z powodu aktywności kardiologicznej alkaloid ten nie był stosowany w malarii, i lekiem z wyboru została chinina – najwydajniej zresztą produkowana przez gatunek *Cinchona*. Inne alkaloidy chinowca produkowane naturalnie, zwłaszcza 9-epialkaloidy, a także większość prostych, syntetycznych pochodnych, nie są aktywne. Dopiero niedawno pojawiło się doniesienie, że czwartorzędowanie czterech podstawowych alkaloidów za pomocą bromku 4-metoksy-3,5-di-*tert*-butylobenzylowego i następcza eteryfikacja grupy 9-hydroksylowej prowadzi do pochodnych, np. **60** wykazujących zbliżoną do wyjściowych alkaloidów aktywność w testach *in vitro* [200]. Podobnie 9-fluorowa pochodna chininy **61** posiada wysoką aktywność (IC_{50} zaledwie 267 nM), ale niższą niż wyjściowe alkaloidy [201] (Rys. 24). Dane te wskazują, że najpewniej nie istnieje jeden określony farmakofor w strukturze alkaloidów chinowca odpowiedzialny za aktywność przeciwmalaryczną. Jest rzeczą ciekawą, że szczegółowy mechanizm aktywności przeciwmalarycznej chininy jest wciąż nieokreślony (zakłada się, że przeciwdziała ona nieenzymatycznej polimeryzacji toksycznej dla pasożyta hematoryny tworzącej się w wyniku degradacji erytrocytów) [202, 203].

Koniugacja chininy z artemizyniną **62** (obecnie podstawowy lek w terapii malarii) prowadzi do związku **63**, który wykazuje wysoką aktywność *in vitro* wobec szczepów 3D7 i FcB1 (lekooporny) *P. falciparum*. Efekt synergistyczny jest bezsprzeczny, ponieważ **84** jest aktywniejszy niż pojedyncze składniki (chinina i artemizynina) oraz ich mieszanina w proporcji 1:1 [204] (Rys. 24).



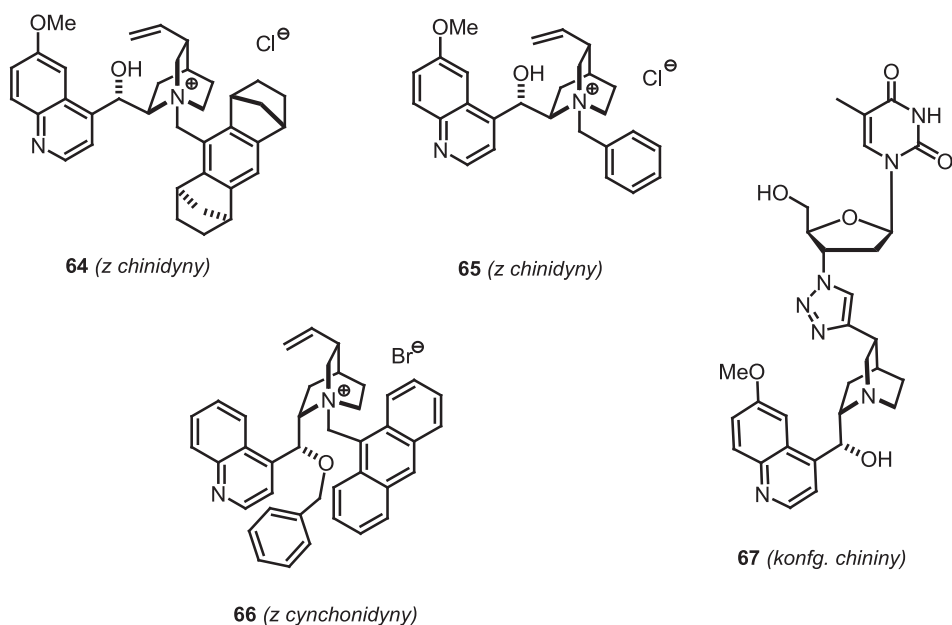
Rysunek 24
Figure 24

Poza terapią malarii za pomocą chininy, istotną aktywnością przeciwartmicyzną odznacza się chinidyna. Działanie to było odkryte już w końcu XVII wieku, a chinidyna standardowo stosowana była w leczeniu arytmii aż do połowy wieku XX, kiedy opracowano nowe i bezpieczniejsze leki [205]. Niemniej obecnie kombinacja chinidyny i werapamilu jest uznana za efektywną i bezpieczną w leczeniu migotania przedsionków, a chinidyna powróciła do terapii pewnych, rzadszych schorzeń kardiologicznych (idiopatyczne migotanie komór, syndrom Brugada i krótki syndrom QT) [5].

Siarczan chininy był także stosowany w leczeniu skórczów mięśni, a jego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mimo kontrowersji [206], potwierdzona w licznych analizach badań klinicznych [207, 208]. Innym, niedawnym kierunkiem badań biologicznych jest zastosowanie chininy i cynchoniny w leczeniu oporności wielolekowej (MDR) pacjentów z chorobą nowotworową [5, 209–212]. Badania kliniczne prowadzone w różnych fazach dla chininy i licznych leków przeciwrakowych, np. mitoxantronu, cytarabiny, cyklofosfamidu oraz paklitaksolu wykazały większą lub mniejszą użyteczność takiej kombinacji w różnych chorobach nowotworowych [209–212]. Lepsze wyniki uzyskano dla cynchoniny w badaniach przedklinicznych

i Fazy I [213, 214]. Jej kombinacja z cyklofosfamidem, doxorubicyną, metyloprednizolonem oraz winblastyną jest bezpieczna i powodowała zahamowanie MDR w różnych rodzajach choroby nowotworowej [215].

Ostatnio badania aktywności biologicznej pochodnych alkaloidów chinowca przyniosły szereg interesujących ustaleń, potwierdzając tym samym, że stanowią one interesującą pulę związków do skringu. Na przykład, przeszukiwanie dużej biblioteki pochodnych alkaloidów obejmującej, m.in. sole czwartorzędowe, w poszukiwaniu stymulatorów kardiomiogenezy pozwoliło wytypować dwa związki **64-65** o wysokiej aktywności [216]. Z kolei inne sole czwartorzędowe – pochodna chininy lub cynchonidyny, np. **66** stanowią inhibitory butyrylocholinoesterazy wykazujące 250-krotnie wyższą selektywność w porównaniu z inhibicją acetylocholinoesterazy [217]. Koniugaty 10,11-didehydroalkaloidów oraz eterów 9-*O*-propargilowych z AZT oraz innymi azydowymi pochodnymi nukleozydów połączone łącznikiem 1,2,3-triazolowym, np. **67** otrzymane przez zespół Celewicz, wykazują wysoką aktywność cytotoksyczną wobec różnych linii komórek nowotworowych *in vitro* [81](Rys. 25).



Rysunek 25
Figure 25

Unikalną właściwością chininy (oraz chinidyny) jest również jej silnie gorzki smak (w dawnych czasach aby uczynić stosowanie chininy znośniejszym podawano ją z ginem). Sole chininy stosowane są w związku z tym jako modyfikatory smaku w napojach, np. tonikach lub wermutach (typowe stężenie do 80 mg/l) oraz niektórych wyrobach cukierniczych. Chociaż do chwili obecnej nie wyizolowano

receptora(ów) smaku gorzkiego wywoływanego przez chininę, badania genetyczne prowadzone przez Reeda wskazują, że w chromosomie 12 zlokalizowany jest klasterek genów najpewniej odpowiedzialny za kodowanie takich receptorów. Osobnicza zmienność tego obszaru z kolei warunkuje indywidualną percepcję goryczy wywoływanej przez chininę [218].

Interesującą kwestią jest także rola ekologiczna alkaloidów chinowca, które są produkowane przez gatunek *Cinchona* i *Remija*. Jej wyjaśnienie pozostaje niestety kłopotliwe ponieważ dostępnych jest zaledwie kilka prac w tym zakresie, a żadna nie przynosi zdecydowanej odpowiedzi, ani nie wyjaśnia tak wysokiej produktywności alkaloidów. Verpoorte sugerował, że alkaloidy mogą stanowić antyfidanty dla owadów podczas kiełkowania nasion (w tym momencie stężenie alkaloidów jest wysokie) [219]. Z kolei w badaniach laboratoryjnych kiełkowania różnych gatunków roślin, w obecności alkaloidów chinowca, stwierdzono hamowanie wzrostu przy stężeniu $> 0,3$ mm. Takie stężenie nie jest osiągnięte w glebie, gdzie wynosi około 0,02 mm. Zatem oddziaływania alleopatyczne *Cinchona*–inna roślina, najprawdopodobniej nie występują w środowisku [220]. Jeszcze inne badania tego autora z demonstrowały toksyczność alkaloidów indolowych obecnych w młodych liściach drzew chinowych wobec larw *Spodoptera exigua* w przeciwieństwie do alkaloidów chinolinowych (głównie obecnych w korzeniach) [221]. Więcej informacji dotyczących aktywności biologicznej alkaloidów znajdzie Czytelnik w przeglądzie [5].

6. ALKALOIDY CHINOWCA I CHEMIA W POZNANIU

Warty podkreślenia jest fakt, że w latach 1930–1965 na Wydziale Matematyczno-Fizyczno-Chemicznym UAM pracował silny zespół badawczy kierowany przez Profesora Jerzego Suszkę, który odnosił znaczące sukcesy w badaniach nad reaktywnością i strukturą alkaloidów chinowca [222], tworząc w tym okresie poznańską szkołę naukową chemii alkaloidów kory chinowej, a następnie innych alkaloidów i produktów naturalnych. Zainteresowanie alkaloidami chinowca Profesora Suszki datują się od czasu jego doktoratu w Politechnice Praskiej (lata 1912–14), gdzie pracował pod kierunkiem wspomnianego już na początku niniejszej pracy Prof. Paula Rabego. Z dokonań Profesora w chemii alkaloidów chinowca stosowana do dziś jest jego metoda odwracania konfiguracji alkaloidów do syntezy 9-epialkaloidów za pomocą hydrolizy 9-*O*-tosylanów alkaloidów kwasem winowym [223] (współcześnie zamiast tosylianów stosuje się mesylany).

Niezależnie od prac zespołu Profesora Suszki, wykorzystanie alkaloidów kory chinowej w syntezie i badaniach strukturalnych, przewijało się także w tematyce Zakładu Stereochemii Organicznej, kierowanego przez Profesora Jacka Gawrońskiego, w latach osiemdziesiątych XX wieku [224–232]. W tym pionierskim dla organokatalizy okresie, część prac Profesor Gawroński realizował w laboratorium Profesora Hansa Wynberga [233–234].

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują za pomoc finansową w ramach grantu NCN (N N 204 178 340).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. LeCouteur, J. Burreson, *Guziki Napoleona. Jak 17 cząsteczek zmieniło historię*, Wyd. Twój Styl, Warszawa 2004.
- [2] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691.
- [3] *Cinchona Alkaloids in Synthesis&Catalysis*, Ch.E. Song (red.), Wiley-VCH Weinheim 2009.
- [4] F. Eiden, *F. Pharmazie in unserer Zeit*, 1998, **27**, 257, *ibid.* 1999, **28**, 11 *ibid.* 1999, **28**, 74.
- [5] K. Kacprzak, *Chemistry and Biology of Cinchona alkaloids and Its Derivatives* [w:] *Handbook of Natural Products – Phytochemistry, Botany, Metabolism*, K.G. Ramawat, J.-M. Merillon, (red.), Springer 2013.
- [6] Casteel DA (1997) *Antimalarial Agents*, [w:] *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5*, Wolff ME (red.), J. Wiley & Sons, New York, str. 3.
- [7] D.V. McCalley, *Analyst*, 1990, **115**, 1355.
- [8] J.M. Karle, I.L. Karle, L. Gerena, W.K. Milhous, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, **36**, 1538.
- [9] S. Krishna, N.J. White, *Clin. Pharmacokinet.*, 1996, **30**, 263.
- [10] A.A. Grace, J. Camm, *New Engl. J. Med.*, 1998, **338**, 35.
- [11] J. Pelletier, J.B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.*, 1820, **14**, 69., *ibid.* 1820, **15**, 291; *ibid.* 1820, **15**, 337.
- [12] A. Delondre, H. Henry, *J. Pharm.*, 1833, **19**, 623; *ibid.* 1834, **20**, 157.
- [13] F.L. Winckler, *Jahresbericht 1847*, 620.
- [14] J.G. Díaz, J.G. Sazatornil, M.L. Rodríguez, L.R. Mesía, G.V. Arana, *J. Nat. Prod.*, 2004, **67**, 1667.
- [15] G. Trier, G.W. Die Alkaloide, Ed. Verlag Borntraeger: Berlin, 1931, 399.
- [16] R.B. Turner, R.B. Woodward, *The Alkaloids*, tom III, R.H.F. Manske, H.L. Holmes (red.) Academic Press, New York 1953, str. 24.
- [17] J.P. Michael, *The Quinoline Alkaloids*, [w:] *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Wyd. 2, 2nd Suppl., tom IV, F.G. Part., M. Sainsbury (red.), Elsevier, Amsterdam, 1998, str. 432.
- [18] P. Rabe, E. Ackerman, W. Schneider, *Ber.*, 1907, **40**, 3655; *ibid.* 1908, **41**, 62.
- [19] V. Prelog, E. Zalan, *Helv. Chim. Acta*, 1944, **27**, 535; *ibid.* 1944, **27**, 545, *ibid.* 1950, **33**, 2021.
- [20] T.S. Kaufman, E.A. Rúvedaang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 854.
- [21] P. Rabe, K. Kindler, *Ber.*, 1918, **51**, 466.
- [22] R.B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 849.
- [23] A.C. Smith, R.M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1736.
- [24] J.I. Seeman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1378.
- [25] M.R. Uskokovic, T. Henderson, C. Reese, H.L. Lee, G. Grethe, J. Gutzwiller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 571.
- [26] J. Gutzwiller, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 576.
- [27] G. Grethe, H.S. Lee, T. Mitt, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 581.
- [28] G. Grethe, H.S. Lee, T. Mitt, M.R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 589.
- [29] G. Stork, D. Niu, R.A. Fujimoto, E.R. Koft, J.M. Balkovec, J.R. Tata, G.R. Dake, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 3239.
- [30] I.T. Raheem, S.N. Goodman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 706.

- [31] J. Igarashi, M. Katsukawa, Y.G. Wang, H.P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3783.
- [32] L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 1853, **37**, 110, 162.
- [33] G. Bredig, P.S. Fiske, *Biochem. Z.*, 1912, **46**, 7.
- [34] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.*, 1960, **634**, 9.
- [35] R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Dihydroxylation – Discovery and Development*, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Wyd. 2, I. Ojima (red.), Wiley-VCH, New York, 2000, rozdział 6D; 357.
- [36] C. Bolm, J.P. Hildebrand, K. Muniz, *Recent Advances in AD and AA*, *ibid.* rozdział 6E; 399.
- [37] I.E. Markó, J.S. Svendsen, *Dihydroxylation of Carbon-Carbon Double Bond*, [w:] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (red.), Springer, Berlin, 1999, str. 713.
- [38] K.B. Sharpless, [w:] *Transition Metal for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm (Red.), tom. 2, Wiley-VCH, Weinheim 1998, str. 219.
- [39] H.C. Kolb, M.S. Van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2483.
- [40] M.J. O'Donnel, *Asymmetric Phase Transfer Reactions*, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wyd. 2, I. Ojima (red.), Wiley-VCH, Nowy Jork 2000, str. 727.
- [41] S.-S. Jew, H.-G. Park, *Chem. Commun.*, 2009, 7090.
- [42] T. Marcelli, R.N.S. van der Haas, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 929.
- [43] T. Marcelli, J.H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 7496.
- [44] S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2008, 2499.
- [45] P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Tom 2, *Acids*, Optical Resolution Information Center, Manhattan College, Riverdale, Nowy Jork 1981, str. 7.
- [46] J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley, Nowy Jork 1981, **254**, str. 257.
- [47] R.A. Sheldon, *Chirotechnology*, Marcel Dekker, Nowy Jork 1993, rozdział 6.
- [48] *Chirality in Industry*, Tom 1, 2, A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby (red.), Wiley, Chichester 1992, str. 1997.
- [49] R. Verpoorte, J. Schripsema, T. Van der Leer, [w:] *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, A. Brossi (red.), Academic Press, Nowy Jork 1988, **34**.
- [50] C. Palacio, S.J. Connon, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 1298.
- [51] L. Hintermann, M. Schmitz, U. Englert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 5164.
- [52] M. Baidya, M. Horn, H. Zipse, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 7157.
- [53] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 417.
- [54] R. Hubel, K. Polborn, W. Beck, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1999, 471.
- [55] C. Misling, S. Mihan, K. Polborn, W. Beck, *Chem. Ber.*, 1996, **129**, 331.
- [56] H.C. Kolb, P.G. Anderson, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1278.
- [57] E.J. Corey, M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 11038.
- [58] E.J. Corey, M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 319.
- [59] R.M. Dijkstra, H. Kellog, H. Wynberg, J.S. Svendsen, I. Marko, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8069.
- [60] G.D.H. Dijkstra, R.M. Kellog, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 6121.
- [61] S. Kashino, M. Haisa, *Acta Cryst.*, 1983, **C39**, 310.
- [62] B. Oleksyn, *Acta Cryst.*, 1982, **B38**, 1832.
- [63] B. Oleksyn, Ł Lebioda, M. Ciechanowicz-Rutkowska, *Acta Cryst.*, 1979, **B35**, 440.
- [64] L. Dupond, A. Konsur, K. Lewiński, B. Oleksyn, *Acta Cryst.*, 1985, **C41**, 616.
- [65] T. Bürgi, A. Baiker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 12920.

- [66] M. Aune, A. Gogoll, O. Matsson, O.J. Org. Chem., 1995, **60**, 1356.
- [67] E.J. Corey, M.C. Noe, S. Sarshar, Tetrahedron Lett., 2004, **35**, 2861.
- [68] W. Amberg, Y.L. Bennani, R.K. Chadha, G.A. Crispino, W.D. Davis, J. Hartung, K.S. Jeong, Y. Ogino, T. Shibata, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, **58**, 844.
- [69] H. Li, X. Liu, F. Wu, L. Tang, L. Deng, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2010, **107**, 20625.
- [70] S. Kristyan, J. Phys. Chem. C, 2009, **113**, 21700.
- [71] A. Vargas, D. Ferri, N. Bonalumi, T. Mallat, A. Baiker, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, **46**, 3905.
- [72] M. Meldal, C.W. Tornøe, Chem. Rev., 2008, **108**, 2952.
- [73] K. Kacprzak, Wiad. Chem., 2005, **59**, 584.
- [74] W.M. Braje, J. Frackenhohl, O. Schrake, R. Wartchow, W. Beil, H.M.R. Hoffmann, Helv. Chim. Acta, 2000, **83**, 777.
- [75] K.M. Kacprzak, W. Linder, N.M. Maier, Chirality, 2008, **20**, 441.
- [76] H. Brunner, J. Bugler, B. Nuber, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 1699.
- [77] S. Roper, M.H. Franz, R. Wartchow, H.M.R. Hoffmann, Org. Lett., 2003, **5**, 2773.
- [78] K. Kacprzak, B. Gierczyk, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 2740.
- [79] K. Kacprzak, M. Migas, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, Heterocycles, 2005, **65**, 1931.
- [80] K. Koczajewska, praca magisterska Wydział Chemii UAM, Poznań 2012.
- [81] B. Baraniak, K. Kacprzak, L. Celewicz, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, **21**, 723.
- [82] K. Kacprzak, Synlett, 2005, 943.
- [83] K.M. Kacprzak, N.M. Maier, W. Lindner, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 8721.
- [84] H. Pracejus, Fortschr. Chem. Forsch., 1967, **8**, 493.
- [85] Ch.E. Hoyle, Ch.N. Bowman, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, **49**, 1540.
- [86] H. Wynberg, Topics in Stereochemistry, 1986, **16**, 87.
- [87] K. Kacprzak, J. Gawroński, Synthesis, 2001, 961.
- [88] H. Hiemstra, T. Marcelli, Synthesis, 2010, 1229.
- [89] H. Wynberg, E.G.J. Staring, J. Am. Chem. Soc., 1982, **104**, 166.
- [90] R. Tennyson, D. Romo, J. Org. Chem., 2000, **65**, 7248.
- [91] A.E. Taggi, H. Wack, A.M. Hafez, S. France, T. Lectka, Org. Lett., 2002, **4**, 627.
- [92] P. Stutte, *The Preparation and Uses of Enantiomerically Pure β -Lactones*, [w:] *Chirality in Industry*, tom 1, A.N. Collins, G.N. Sheldrake, J. Crosby (red.), Wiley, Chichester 1992, str. 341.
- [93] C.E. Song, J.K. Lee, S.H. Lee, S. Lee, Tetrahedron: Asymmetry, 1995, **6**, 1063.
- [94] C.E. Song, J.K. Lee, I. O'Kim, J.H. Choi, Synt. Commun., 1997, **27**, 1009.
- [95] P.E.F. Ketelaar, E.G.J. Staring, H. Wynberg, Tetrahedron Lett., 1985, **26**, 4665.
- [96] R.L. Tennyson, G.S. Cortez, H.J. Galicia, Ch.R. Kreiman, Ch.M. Thompson, D. Romo, Org. Lett., 2002, **4**, 533.
- [97] T. Fujisawa, T. Ito, K. Fujimoto, M. Shimizu, H. Wynberg, E.G.J. Staring, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 1593.
- [98] E.G.J. Staring, H. Moorlag, H. Wynberg, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1986, **105**, 374.
- [99] R.R.L. Tennyson, G.S. Cortez, H.J. Galicia, C.R. Kreiman, C.M. Thompson, D. Romo, Org. Lett., 2002, **4**, 533.
- [100] H. Hiemstra, H. Wynberg, J. Am. Chem. Soc., 1981, **103**, 417.
- [101] U-H. Dolling, P. Davis, E.J.J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc., 1984, **106**, 446.
- [102] B. Lygo, P.G. Wainwright, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 8595.
- [103] E.J. Corey, F. Xu, M.C. Noe, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 12414.
- [105] M.J. O'Donnell, Aldrichimica Acta, 2001, **34**, 3.
- [106] M.J. O'Donnell, S. Wu, J.C. Huffman, Tetrahedron, 1994, **50**, 4507.
- [107] E.J. Corey, M.C. Noe, F. Xu, Tetrahedron Lett., 1998, **39**, 5347.
- [108] F.-Y. Zhang, E.J. Corey, Org. Lett., 2000, **2**, 1097.

- [109] T. Perrard, J.-Ch. Plaquevent, J.-R. Desmurs, D. Hebrault, D. Org. Lett., 2000, **2**, 2959.
- [110] E.N. Jacobsen, I. Marko, M.B. France, J.S. Svendsen, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 737.
- [111] J.S.M. Wai, I. Markó, J.S. Svendsen, M.G. Finn, E.N. Jacobsen, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1989, **111**, 1123.
- [112] K.B. Sharpless, W. Amberg, M. Beller, H. Chen, J. Hartung, Y. Kawanami, D. Lübben, E. Manoury, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, J. Org. Chem., 1991, **56**, 4585.
- [113] K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K.-S. Jeong, H.-L. Kwong, K. Morikawa, Z.-M. Wang, D. Xu, X.-L. Zhang, J. Org. Chem., 1992, **57**, 2768.
- [114] G.A. Crispino, K.-S. Jeong, H.C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, **58**, 3785.
- [115] H. Becker, S.B. King, M. Taniguchi, K.P.M. Vanhessche, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1995, **60**, 3940.
- [116] H. Becker, K.B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 1996, **35**, 448.
- [117] L. Wang, K.B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 1992, **114**, 7568.
- [118] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, G.-H. Nguyen, J. Synt. Org. Chem. Jpn., 1979, **37**, 173.
- [119] Y. Orito, S. Imai, S. Niwa, J. Chem. Soc. Jpn., 1979, 1118.
- [120] H.-U. Blaser, M. Garland, J. Am. Chem. Soc., 1990, **112**, 7048.
- [121] W. He, P. Liu, B.L. Zhang, S.L. Sun, S.Y. Zhang, App. Organomet. Chem., 2006, **20**, 328.
- [122] W. He, B.-L. Zhang, R. Jiang, P. Liu, X.-L. Sun, S.-Y. Zhang, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 5367.
- [123] M. Studer, S. Burkhardt, A. Indolese, H.-U. Blaser, Chem. Commun., 2000, 1327.
- [124] P. Herold, A.F. Indolese, M. Studer, H.P. Jalett, U. Siegrist, H.-U. Blaser, Tetrahedron, 2000, **56**, 6497.
- [125] A. Baiker, H.U. Blaser, *Cinchona-Modified Platinum Hydrogenation Catalysts and Related Systems* [w:] *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, G. Ertl G, H. Knozinger, J. Weitkamp (red.), VCH: Weinheim 1997, 2425.
- [126] Y.-C. Chen, Synlett, 2008, 1919.
- [127] L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, Chem. Commun., 2009, 1807.
- [128] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, Org. Biomol. Chem., 2007, **5**, 2913.
- [129] J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 7656.
- [130] G. Bencivennia, P. Galzerano, A. Mazzantia, G. Bartolia, P. Melchiorre, Proc. Nat. Acad. Sci., 2010, **107**, 20642.
- [131] W. Sun, L. Hong, C. Liu, R. Wang, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 2493.
- [132] O. Lifchits, C.M. Reisinger, B. List, J. Am. Chem. Soc., 2010, **132**, 10227.
- [133] D. Ding, C.-G. Zhao, Eur. J. Org. Chem., 2010, **20**, 3802.
- [134] T. Zweifel, D. Hollmann, B. Prüger, M. Nielsen, K.A. Jørgensen, Tetrahedron: Asymmetry, 2010, **21**, 1624.
- [135] E. Zhang, C.-A. Fan, T.-Q. Tu, F.-M. Zhang, Y.-L. Song, J. Am. Chem. Soc., 2009, **131**, 14626.
- [136] F. Pesciaiolli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 8703.
- [137] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soós, Org. Lett. 2005, **7**, 1967.
- [138] S.H. McCooley, S.J. Connon, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, **44**, 6367.
- [139] J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, Chem. Commun., 2005, 4481.
- [140] M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, J. Am. Chem. Soc., 2007, **129**, 7258.
- [141] B.-L. Zheng, Q.-Z. Liu, C.-S. Guo, X.-L. Wang, L. He, Org. Biomol. Chem., 2007, **5**, 2913.
- [142] J. Zhou, V. Wakchaure, P. Kraft, B. List, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, **47**, 7656.
- [143] J.R. Chen, X.L. An, X.Y. Zhu, X.F. Wang, W.J. Xiao, J. Org. Chem., 2008, **73**, 6006.
- [144] J. Ye, D.J. Dixon, P. Hynes, Chem. Commun., 2005, 4481.

- [145] A.E. Mattson, A.M. Zuhl, T.E. Reynolds, K.A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 4932.
- [146] J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6048.
- [147] L. Bernardi, F. Fini, R.P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 375.
- [148] A. Berkessel, S. Mukherjee, T.N. Mueller, F. Cleemann, K. Roland, M. Brandenburg, J.-M. Neudorferl, *J. Lex, Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 4319.
- [149] A.L. Tillman, J. Ye, D.J. Dixon, *Chem. Commun.*, 2006, 1191.
- [150] J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Jiang, H. Xie, W. Duan, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12652.
- [151] Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8156.
- [152] B. Vakulya, S. Varga, T. Soós, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3475.
- [153] F. Wang, X. Liu, X. Cui, Y. Xiong, X. Zhou, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 589.
- [154] J. Alemán, A. Milelli, S. Cabrera, E. Reyes, K.A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 10958.
- [155] C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 9236.
- [156] M.M. Biddle, M. Lin, K.A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3830.
- [157] J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6048.
- [158] P.S. Hynes, P.A. Stuppel, D.J. Dixon, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1389.
- [159] P. Li, S. Wen, F. Yu, Q. Liu, W. Li, Y. Wang, X. Liang, J. Ye, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 753.
- [160] J.-R. Chen, X.-L. An, X.-Y. Zhu, X.-F. Wang, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 6006.
- [161] J.-R. Chen, Y.-J. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 1275.
- [162] WO 2011/028309 A1.
- [163] P.M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 29.
- [164] S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [165] P. Czarnecki, A. Plutecka, J. Gawroński, K. Kacprzak, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1280.
- [166] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Resolution of Racemates and Enantioselective Analytics by Cinchona Alkaloids and Their Derivatives* [w:] *Cinchona Alkaloids in Synthesis&Catalysis*, Ch.E. Song (red.), Wiley-VCH, Weinheim 2009, 421.
- [167] J. Reeder, P.P. Castro, C.B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3151.
- [168] K. Ding, Y. Wang, H. Yun, J. Liu, Y. Wu, M. Terada, Y. Okubo, K. Mikami, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 1734.
- [169] D.W. Cai, D.L. Hughes, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7991.
- [170] Q.S. Hu, D. Vitharana, L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 2123.
- [171] Y. Wang, J. Sun, K. Ding, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 4447.
- [172] C. Rosini, C. Bertucci, D. Pini, P. Altemura, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 3361.
- [173] P. Salvadori, D. Pini, C. Rosini, C. Bertucci, G. Uccello-Barretta, *Chirality*, 1992, **4**, 43.
- [174] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 1996, **741**, 33.
- [175] A. Mandl, L. Nicoletti, M. Lämmerhofer, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 1999, **858**, 1.
- [176] M. Lämmerhofer, N.M. Maier, W. Lindner, WO 97/46557, 1997.
- [177] M. Lämmerhofer, N.M. Maier, W. Lindner, *Am. Lab.*, 1998, **30**, 71.
- [178] M. Lämmerhofer, W. Lindner, *Adv. Chrom.*, 2008, **46**, 1.
- [179] N.M. Maier, S. Scheffzick, G.M. Lombardo, M. Feliz, K. Rissanen, W. Lindner, K.B. Lipkowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8611.
- [180] B. Gavioli, N.M. Maier, C. Minguillón, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2004, **76**, 5837.
- [181] C. Czerwenka, M.M. Zhang, H. Kahlig, N.M. Maier, K.B. Lipkowitz, W. Lindner, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 8315.
- [182] C. Czerwenka, M. Lämmerhofer, N.M. Maier, K. Rissanen, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2002, **74**, 5658.
- [183] K. Kacprzak, N. Maier, W. Lindner, *J. Chrom. A*, 2011, **1218**, 1452.

- [184] K. Kacprzak, N. Maier, W. Lindner, *J. Sep. Sci.*, 2010, **33**, 2590.
- [185] K.M. Kacprzak, W. Lindner, *J. Sep. Sci.*, 2011, **34**, 2391.
- [186] Ch.W. Hoffmann, R. Pell, M. Lammerhofer, W. Lindner, *Anal. Chem.*, 2008, **80**, 8780.
- [187] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, C. Quintavalli, P. Salvadori, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 3596.
- [188] G. Uccello-Barretta, S. Bardoni, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2019.
- [189] G. Uccello-Barretta, F. Mirabella, F. Balzano, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1511.
- [190] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, P. Salvadori, *Chirality*, 2005, **17** (Suppl.), S243.
- [191] G. Uccello-Barretta, F. Balzano, S. Bardoni, L. Vanni, L. Giurato, S. Guccione, *Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 1084.
- [192] K.-H. Kellner, A. Blasch, H. Chmiel, M. Lammerhofer, W. Lindner, *Chirality*, 1997, **9**, 268.
- [193] A. Maximini, H. Chmiel, H. Holdik, N.W. Maier, *J. Membrane Sci.*, 2006, **276**, 221.
- [194] S.L. Wiskur, H. Ait-Haddou, J.J. Lavigne, E.V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 963.
- [195] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Chem. Commun.*, 2003, 1532.
- [196] K. Kacprzak, J. Grajewski, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1332.
- [197] M. Jensen, H. Mehlhorn, *Parasit. Res.*, 2009, **105**, 609.
- [198] N. Vale, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 937.
- [199] D.C. Warhurst, J.C. Craig, I.S. Adagu, D.J. Meyer, S.Y. Lee, *Malaria J.*, 2003, **2**, 26.
- [200] B.S. Park, D.Y. Kim, P.J. Rosenthal, S.Ch. Huh, B.J. Lee, E.J. Park, S.M. Kim, J.E. Kim, M.H. Kim, T.L. Huh, Y.J. Choi, K.H. Suh, W.S. Choi, S.E. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1351.
- [201] C. Bucher, C. Sparr, W.B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 7637.
- [202] D.J. Sullivan Jr, H. Matile, R.G. Ridley, D.E. Goldberg, *J. Biol. Chem.*, 1998, **273**, 31103.
- [203] A. Dorn, R. Stoffel, H. Matile, A. Bubendorf, R.G. Ridley, *Nature*, 1995, **374**, 269.
- [204] J.J. Walsh, D. Coughlan, N. Heneghan, C. Gaynor, A. Bell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, **17**, 3599.
- [205] L.R. Klevans, R.J. Kelly, J.L. Kovacs, *Arch. Int. Pharmacodynam. Ther.*, 1977, **227**, 57.
- [206] J. Sidorov, *J. Am. Geriatric Soc.*, 1993, **41**, 498.
- [207] S. El-Tawil, *J. Evidence-Based Med.*, 2011, **4**, 56.
- [208] M. Man-Son-Hing, G. Wells, A. Lau, *J. Gen. Intern. Med.*, 1998, **13**, 600.
- [209] E. Solary, D. Caillot, B. Chauffert, R.-O. Casasnovas, M. Dumas, M. Maynadie, H. Guy, *J. Clin. Oncol.*, 1992, **10**, 1730.
- [210] T.P. Miller, E.M. Chase, R. Dorr, W.S. Dalton, K.S. Lam, S.E. Salmon, *Anti-Cancer Drugs*, 1998, **9**, 135.
- [211] C.W. Taylor, W.S. Dalton, K. Mosley, R.T. Dorr, S.E. Salmon, *Breast Cancer Res. Treat.*, 1997, **42**, 7.
- [212] E. Solary, B. Drenou, L. Campos, P. De Crémoux, F. Mugneret, P. Moreau, B. Lioure, A. Falkenrodt, B. Witz, M. Bernard, M. Hunault-Berger, M. Delain, J. Fernandes, C. Mounier, F. Guilhot, F. Garnache, C. Berthou, F. Kara-Slimane, J.-L. Harousseau, *Blood*, 2003, **102**, 1202.
- [213] P. Genne, M.T. Dimanche-Boitrel, R.Y. Mauverny, G. Gutierrez, O. Duchamp, J.-M. Petit, F. Martin, B. Chauffert, *Cancer Res.*, 1992, **52**, 2797.
- [214] P. Genne, O. Duchamp, E. Solary, D. Pinard, J.P. Belon, M.T. Dimanche-Boitrel, B. Chauffert, *Leukemia*, 1994, **8**, 160.
- [215] E. Solary, L. Mannone, D. Moreau, D. Caillot, R.-O. Casasnovas, H. Guy, M. Grandjean, J.-E. Wolf, F. André, P. Fenaux, P. Canal, B. Chauffert, A. Wotawa, M. Bayssas, P. Genne, *Leukemia*, 2000, **14**, 2085.
- [216] A. Berkessel, B. Seelig, S. Schwengberg, J. Hescheler, A. Sachinidis, *ChemBioChem*, 2010, **11**, 208.
- [217] S.A. Nawaz, M. Ayaz, W. Brandt, L.A. Wessjohann, B. Westermann, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, **404**, 935.

- [218] D.R. Reed, G. Zhu, P.A. Breslin, F.F. Duke, A.K. Henders, M.J. Campbell, G.W. Montgomery, S.E. Medland, N.G. Martin, M.J. Wright, *Human Mol. Gen.*, 2010, **19**, 4278.
- [219] R.J. Aerts, W. Snoeijer, O. Aerts-Teerlink, E. van der Meijden, R. Verpoorte, *Phytochem.*, 1991, **30**, 3571.
- [220] R.J. Aerts, W. Snoeijer, E. van der Meijden, R. Verpoorte, *Phytochem.*, 1991, **30**, 2947.
- [221] R.J. Aerts, A. Stoker, M. Beishuizen, I. Jaarsma, M. Van De Heuvel, E. Van Der Meijden, R. Verpoorte, *J. Chem. Ecol.*, 1992, **18**, 1955.
- [222] W.Z. Antkowiak, *Wiad. Chem.*, 1998, **52**, 474.
- [223] J. Suszko, F. Szeląg, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Sci. Math. Nat., Ser. A*, 1936, 403 (*Chem. Abstr.* 1937, **31**, 1816).
- [224] J. Gawroński, K. Gawrońska, *J. Chem. Res., (S)*, 1984, 304.
- [225] M. Brzostowska, J. Gawroński, *Monatsh. Chem.*, 1984, **115**, 1373.
- [226] J. Gawroński, J. Koput, A. Wierzbicki, *Z. Naturforsch.*, 1986, **41A**, 1245.
- [227] D.A. Lightner, J. Gawroński, W.M.D. Wijekoon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 6354.
- [228] M. Brzostowska, *Badania z zakresu asymetrycznej indukcji*, Rozprawa doktorska UAM Poznań, **1988**.
- [229] J. Gawroński, M. Brzostowska, J. Koput, *Croatica Chem. Acta*, 1989, **62**, 97.
- [230] M. Kubicki, T. Borowiak, M. Gawron, M. Giel, J. Gawroński, *J. Cryst. Spectr. Res.*, 1990, **20**, 447.
- [231] J. Gawroński, M. Brzostowska, D. Radocki, *Pol. J. Chem.*, 1992, **66**, 457.
- [232] M. Kubicki, T. Borowiak, K. Gawrońska, J. Gawroński, *Z. Naturfor. Sect. B*, 2000, **55**, 1083.
- [233] J. Gawroński, K. Gawrońska, H. Wynberg, *Chem. Commun.*, 1981, 307.
- [234] J. Gawroński, K. Gawrońska, H. Kolbon, H. Wynberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1983, **102**, 479.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 lutego 2013

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**KWAS WINOWY I JEGO POCHODNE WE
WSPÓŁCZESNEJ CHEMII ORGANICZNEJ**

**TARTARIC ACID AND ITS DERIVATIVES
IN CURRENT ORGANIC CHEMISTRY**

Jakub Grajewski

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Zakład Stereochemii Organicznej
ul. Grunwaldzka 6, 60-760 Poznań
e-mail: jakub.grajewski@amu.edu.pl*

Abstract

Wstęp

1. Synteza i struktura kwasu winowego oraz jego prostych pochodnych
2. Kwas winowy jako blok budulcowy w syntezie organicznej
3. Katalizatory oparte na kwasie winowym
4. Nieracemiczny kwas winowy jako dyskryminator w rozpoznaniu chiralnym

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Jakub Grajewski ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w roku 2000. W tym samym roku został przyjęty na studium doktoranckie na tym samym wydziale, gdzie pod kierunkiem prof. Jacka Gawrońskiego obronił w 2005 roku pracę doktorską poświęconą nowym zastosowaniom spektroskopii dichroizmu kołowego w badaniach strukturalnych związków organicznych. W latach 2007–2009 odbył staż postdoktorski na uniwersytecie w Muenster w Niemczech realizując grant badawczo-naukowy dla firmy Merck. Obecnie jest adiunktem na

Wydziale Chemii UAM. Jego główne zainteresowania badawcze to przede wszystkim otrzymywanie i badanie struktur makrocyclicznych związków organicznych.

ABSTRACT

The tartaric acid and its salts have been present in chemistry for almost 350 years, since Pierre Seignette isolated Rochelle salt in 1675. Since that time tartaric acid and its derivatives have been often used in chemistry due to their accessibility, enantiopurity, relatively low cost and presence of different functional groups which easily allow to modify the molecule.

Many tartaric acid derivatives serve as catalysts in important stereoselective transformations such as Sharpless asymmetric epoxidation or asymmetric Rousch aryloboronation. In many others reactions tartaric acid have been employed as a chiral building block for natural products synthesis, highly functionalized molecules or ligand design such as well known TADDOL or its analogues. Its polar functional groups allow to form crystals with amines and aminoalcohols what is widely used for their enantiopurification and resolution. The relatively new subdiscipline is the use of tartaric acid in chiral recognition and chiral discrimination in nanochemistry and enantioselective chromatography. The other, recent applications of tartaric acid include functionalization of metal layers, antibacterial and antifungal activity among many others. The significance of tartaric acid is evident – since 2000, words “tartaric acid” or “tartrates” can be found in databases over four thousand times. Taking that into account this short review is concentrated on selected applications of tartaric acid and its derivatives in organic chemistry in recent several years.

Keywords: tartaric acid, tartrates, stereochemistry, organic synthesis, catalysis

Słowa kluczowe: kwas winowy, winiany, stereochemia, synteza organiczna, kataliza

WSTĘP

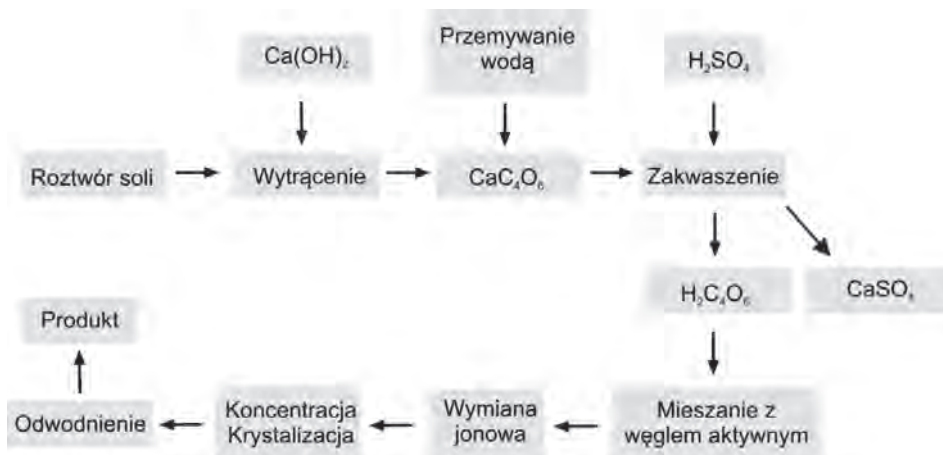
Historia chemii kwasu winowego i jego pochodnych liczy sobie ponad trzysta lat. Niewątpliwie jest to związane ze stosunkowo łatwą izolacją jego soli sodowo-potasowej powstającej podczas produkcji wina, zwanej solą Rochelle. Nazwa ta pochodzi od miejsca gdzie została ona wyizolowana w 1675 roku, przez aptekarza i osobistego lekarza Ludwika XIV, Pierre Seignette (stąd znana jest także jako sól Seignette), podczas produkcji napojów orzeźwiających.

Od tego czasu rola kwasu winowego i jego pochodnych stale rośnie. Przemysłowa produkcja to tysiące ton rocznie, sól Rochelle jest powszechnie stosowanym dodatkiem do żywności (występującym w opisach składów produktów pod symbolem E337), tak jak i sam kwas winowy (E334) oraz jego sole sodowe (E335) i potasowe (E336). Enancjomorficzne kryształy soli sodowo-amonowej kwasu winowego zostały po raz pierwszy (ręcznie za pomocą pęsety!) rozdzielone na enancjomery przez Ludwika Pasteura w roku 1848 [1]. Na soli sodowo-rubidowej kwasu winowego Bijvoet po raz pierwszy wykazał możliwość oznaczania konfiguracji absolutnej związków przy wykorzystaniu zjawiska anomalnej dyspersji. Chemia kwasu winowego i jego pochodnych nie ogranicza się tylko do przeszłości. Fragment kwasu winowego można znaleźć w strukturach katalizatorów obecnie stosowanych i rozwijanych reakcji takich jak asymetryczne epoksydowanie Katsuki-Sharplessa czy asymetryczne aryloborowanie Rousha, a TADDOL jest nie tylko wykorzystywany w licznych reakcjach enancjoselektywnych, ale również do separacji enancjomerów. Z uwagi na powszechną dostępność oraz niską cenę optycznie czysty, naturalny kwas winowy stosowany jest powszechnie jako blok budulcowy lub chiralny pomocnik w licznych syntezach nieracemicznych związków organicznych. Osobną, dynamicznie rozwijającą się gałęzią chemii wykorzystującą kwas winowy i jego pochodne jest obecnie rozpoznanie chiralne. Chiralność kwasu winowego wykorzystywana jest w badaniach strukturalnych modyfikowanych powierzchni metali oraz nanocząstek. Nie sposób pominąć także prac z zakresu analizy chemicznej wina i soków, a także prac typowo biologicznych dotyczących właściwości antybakteryjnych i przeciugrzybiczych pochodnych kwasu winowego. Dowodem na to, że kwas winowy jest związkiem intensywnie eksploatowanym w badaniach jest fakt, że w ostatnim dziesięcioleciu ukazało się ponad cztery tysiące prac zawierających frazy „kwas winowy” lub „winian” w tytule publikacji. Oczywiście w tak krótkiej pracy nie sposób omówić wyczerpująco wszystkich aspektów badań nad kwasem winowym. Koniecznym więc było dokonanie wyboru i zawężenie poruszanej tematyki. Kwas winowy i jego pochodne były już przedmiotem prac przeglądowych [2, 3] oraz fragmentarycznie w monografiach [4,5]. Niewątpliwym punktem odniesienia w tej tematyce jest książka „*Tartaric and Malic Acids In Synthesis*” autorstwa prof. Jacka Gawrońskiego i dr Krystyny Gawrońskiej opublikowana w roku 1999 [6], w której w sposób wyczerpujący omówione zostało znaczenie kwasu winowego i jego pochodnych w chemii organicznej. Z tego powodu w niniejszej publikacji autor pragnie skoncentrować się na przeglądzie doniesień literaturowych opublikowanych po

wydaniu wyżej wymienionej monografii, koncentrując się na zagadnieniach związanych ze strukturą, chiralnością oraz syntezą organiczną.

1. SYNTEZA I STRUKTURA KWASU WINOWEGO I JEGO PROSTYCH POCHODNYCH

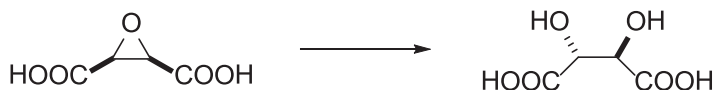
Racemiczny kwas winowy wykorzystany jest w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym jako antyoksydant oraz stabilizator kwasowości i otrzymuje się go z kwasu maleinowego lub fumarowego. W przypadku nieracemicznego kwasu L-(+)-winowego, głównym źródłem jego uzyskiwania jest proces wydzielania go z soli będących produktami ubocznymi przy produkcji wina (Rys. 1).



Rysunek 1. Przemysłowe otrzymywanie kwasu L-(+)-winowego z ługów powstałych przy produkcji wina
Figure 1. Industrial production of L-(+)-tartaric acid from its salts – by-products from production of wine

Przedstawiony powyżej tradycyjny proces izolacji kwasu winowego posiada jednak mankamenty w postaci stosunkowo niskiej wydajności, dużego nakładu pracy, zużywanej energii oraz zanieczyszczenia środowiska znacznymi ilościami siarczanu wapnia będącego produktem ubocznym. W związku z tym obecnie optymalizuje się metodę membranową, z użyciem elektrodializy z dwoma lub trzema celami przedzielonymi półprzepuszczalną membraną [7–9]. W metodzie tej (stosowanej także do produkcji innych kwasów organicznych [10–12]) roztwór winianu potasu poddawany jest elektrodializie w szeregu eksperymentów mających zoptymalizować proces, polegających na odpowiednim doborze membran, napięcia i natężenia prądu oraz stosowanych dodatków do roztworów. Do chwili obecnej nie ma jednak doniesień o rozszerzeniu zastosowania tej metody w produkcji kwasu winowego poza skalę laboratoryjną.

Inna metoda produkcji kwasu winowego obejmuje enzymatyczne otwarcie pierścienia epoksydowego w kwasie *cis*-epoksybursztynowym lub jego solach przy zastosowaniu enzymu [13–15] (Rys. 2).



Rysunek 2. Otrzymywanie kwasu L-(+)-winowego z kwasu *cis*-epoksybursztynowego przy pomocy hydrolazy CES

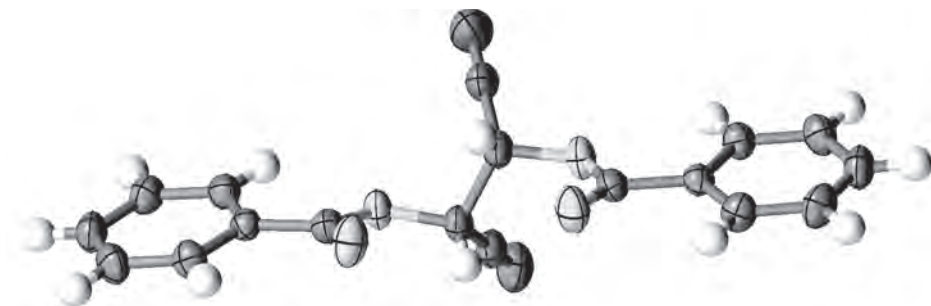
Figure 2. Synthesis of L-(+)-tartaric acid from *cis*-epoxysuccinate by CES hydrolase

Enzymem katalizującym stereoselektywne otwarcie epoksydu jest hydrolaza CES, otrzymywana z mikroorganizmów takich jak *Nocardia tartarica* czy *Rhodococcus rhodochrous*. W przypadku tego ostatniego skonstruowano reaktor przepływowy pozwalający na otrzymywanie w procesie ciągłym kwasu L-(+)-winowego [16] umożliwiającą produkcję do 4 ton na dobę, przy sumarycznej objętości trzech reaktorów stosowanych kaskadowo nie przekraczającej 3100 litrów.

Opisano także bioprodukcję kwasu L-(+)-winowego z glukozy za pomocą kultur bakterii *Gluconobacter suboxydans* i ich mutantów o zwiększonej odporności na niskie pH [17–22]. Po odpowiedniej optymalizacji procesu, osiągnięto produktywność kwasu winowego przekraczającą 1,6 kg/m³ roztworu [22].

Poza samym kwasem winowym istnieje ciągle zainteresowanie syntezą jego prostych pochodnych. Jedną z nich jest dinitryl kwasu L-(+)-winowego, który został otrzymany i scharakteryzowany w grupie badawczej prof. Gawrońskiego dopiero w ostatnich latach [23, 24].

W przypadku pochodnych kwasu (*R,R*)-winowego większość z nich przyjmuje konformację *trans* lub zgiętą (*G*⁻), natomiast otrzymany dinitryl kwasu winowego z uwagi na maksymalizację oddziaływań grup polarnych występujących w cząsteczce przyjmuje konformację *G*⁺ (Rys. 3).

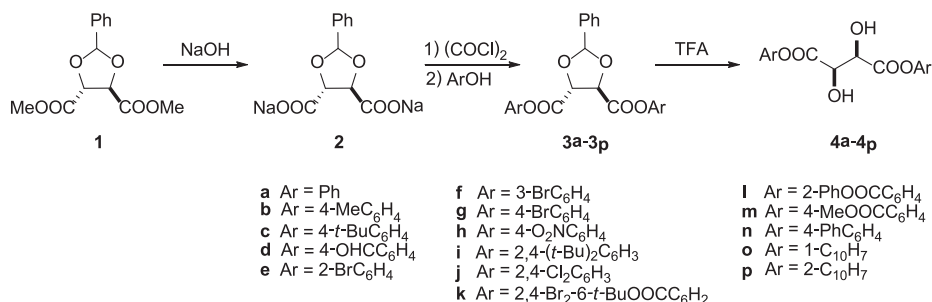


Rysunek 3. Struktura (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoiloksy-2,3-dicyanoetanu w sieci krystalicznej

Figure 3. A perspective view of (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoyloxy-2,3-dicyanoethane present in the crystal lattice

Kolejną, nieznaną szerzej grupą związków także otrzymanych niedawno w zespole prof. Gawrońskiego są estry aromatyczne kwasu winowego [25]. W przy-

padku ich syntezy konieczne było zabezpieczenie grup hydroksylowych kwasu. Ponieważ estry aromatyczne są wysoce podatne na hydrolizę zasadową (tworząc stabilizowane rezonansem fenolany) należało unikać takich warunków podczas syntezy. Odpowiednim zabezpieczeniem okazała się grupa benzylidenowa, którą można po przeprowadzonej syntezie zhydrolizować w warunkach kwaśnych lub usunąć hydrogenolitycznie przy użyciu wodoru na palladzie jako katalizatorze (Rys. 4).

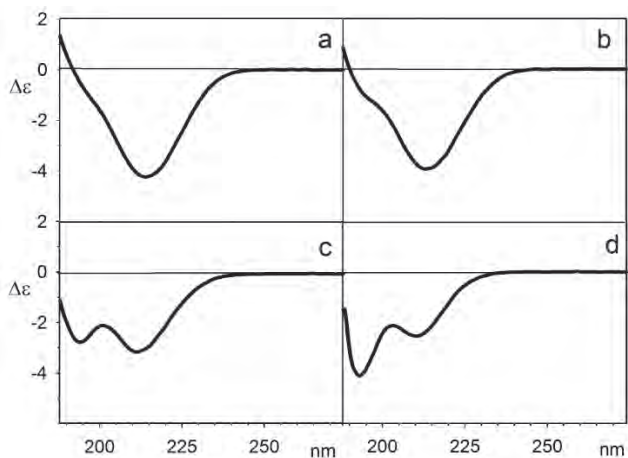


Rysunek 4. Synteza estrów diarylowych kwasu winowego

Figure 4. Synthesis of diaryl tartrates

W wyżej wymienionych pracach oprócz syntezy założonych związków, intensywnie badano ich konformacje za pomocą metod spektroskopowych w roztworach (NMR, CD), dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego oraz metod obliczeniowych.

Obecność polarnych grup funkcyjnych sprawia, że kwas winowy i jego pochodne są inspirującymi związkami modelowymi do analiz konformacyjnych. Co ciekawe, w przypadku badań soli kwasu winowego w roztworach i w fazie stałej analiza otrzymanych danych nawet obecnie sprawia problemy [26]. Mimo, że bezpośrednio badania kwasu winowego i jego soli za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego (CD) są dosyć trudne, ze względu na brak klasycznych chromoforów obecnych w cząsteczce, można obserwować indukcję chiralności podczas jego oddziaływania z prochiralnymi chromoforami [27]. Bezpośrednie badanie konformacji kwasu winowego i jego soli wymaga pomiarów w zakresie do 180 nm, co nie zawsze jest możliwe. W przypadku soli kwasu winowego istnieje możliwość pomiarów widm CD w wodzie w stężeniach umożliwiających rejestrację całości widma [27, 28]. Wyniki przeprowadzonych pomiarów wskazywały możliwość istnienia struktur asymetrycznych kwasu winowego w roztworach jego soli z achiralnymi kationami (Rys. 5).



Rysunek 5. Widmo dichroizmu kołowego kwasu (*R,R*)-winowego w roztworze wodnym (a) oraz soli utworzonych po dodaniu 0,5 (b), 1 (c) i 2 (d) równoważników NaOH

Figure 5. Circular dichroism spectra of tartaric acid in water (a), and its salts with addition of 0.5 (b), 1 (c) and 2 (d) equivalents of sodium hydroxide

Podobne wyniki uzyskano także w przypadku rejestracji widm innych soli kwasu winowego (Tab. 1).

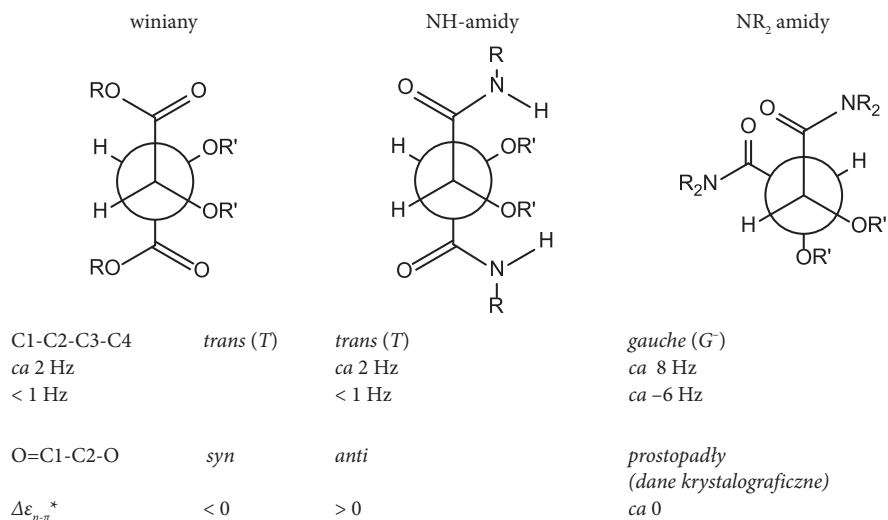
Tabela 1. Wyniki pomiarów widm dichroizmu kołowego roztworów wodnych soli kwasu (*R,R*)-winowego
Table 1. Results of CD spectra measurements of (*R,R*)-tartrates in water

Kation	Monosól kwasu (<i>R,R</i>)-winowego; $\Delta\epsilon$ (nm)	Disól kwasu (<i>R,R</i>)-winowego; $\Delta\epsilon$ (nm)
Li ⁺	-4,0 (213)	-2,4 (211)
	-1,3 (193)	-4,1 (193)
Na ⁺	-3,1 (211)	-2,5 (210)
	-2,7 (194)	-4,2 (193)
K ⁺	-3,4 (213)	-2,1 (210)
	-1,7 (199)	-3,3 (193)
Rb ⁺	-3,7 (212)	-2,7 (212)
	-1,8 (194)	-4,0 (193)
NH ₄ ⁺	-2,1 (213)	-2,6 (211)
	-1,3 (193)	-4,1 (193)
Na ⁺ , K ⁺	-	-2,6 (211)
	-	-4,1 (193)
Ca ²⁺	-	-1,4 (210)
	-	-2,8 (193)
Mg ²⁺	-	-1,5 (210)
	-	-3,2 (193)

Zarówno dogłębna analiza szeregu struktur krystalograficznych, jak i obliczenia struktur badanych soli w roztworach, pozwoliły wysunąć tezę, że pod wpływem

kationu, w roztworach wodnych, kwas winowy traci formalną symetrię C_2 na skutek jonizacji grup karboksylowych.

Badania struktury pochodnych kwasu winowego dotyczą także sterycznie zatłoczonych eterów [29]. Na przykładzie eterów *tert*-butylowych, triizobutylosililowych i *tert*-butylodimetylosililowych zbadany został wpływ zawady przestrzennej na konformacje cząsteczek (Rys. 6).



Rysunek 6. Zależność konformacji pochodnych kwasu winowego od stałych sprzężeń w widmach NMR oraz dichroizmu kołowego (dla R' = H, lub Ac)

Figure 6. The dependence of conformation of tartaric acid derivative on NMR coupling constants and circular dichroism spectra

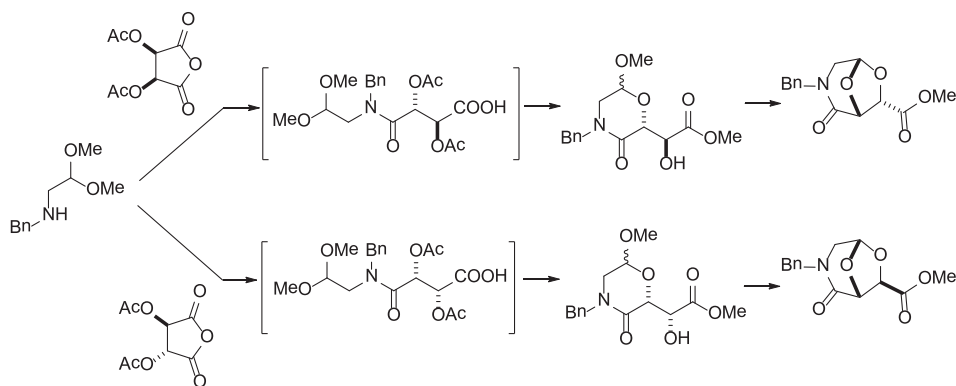
Analogi strukturalne kwasu winowego analizowane są także za pomocą obliczeń teoretycznych [30]. Na przykładzie kwasu winowego oraz jego estru metyloвого oraz amidów, została przeprowadzona symulacja zastąpienia grup hydroksylowych przez atomy fluoru uwzględniająca wszystkie potencjalnie mogące się pojawić oddziaływania w cząsteczkach i ich wpływ na konformacje szkieletów węglowych oraz heteroatomów badanych związków.

Synteza *O*-acylowych pochodnych kwasu winowego i jego bezwodnika jest przedmiotem publikacji systematyzującej dotychczasowe procedury i proponującej nowe drogi syntezy [31]. Autorzy zaproponowali zoptymalizowane metody otrzymywania pochodnych kwasu winowego, oraz przedstawili parędziesiąt przykładów syntez w zoptymalizowanych warunkach, wskazując także niedociągnięcia w starszych publikacjach i patentach.

2. KWAS WINOWY JAKO BLOK BUDULCOWY W SYNTEZIE

Jedną z głównych metodologii syntezy nieracemicznych związków chiralnych jest użycie związku chiralnego pochodzenia naturalnego jako pomocnika chiralnego lub jako części szkieletu docelowej cząsteczki (ang. *chiral pool*). Naturalnie występujący kwas (*R,R*)-winowy jest często stosowanym blokiem budulcowym ze względu na powszechną dostępność, stosunkowo niską cenę oraz obecność grup funkcyjnych pozwalających na modyfikacje w toku syntez.

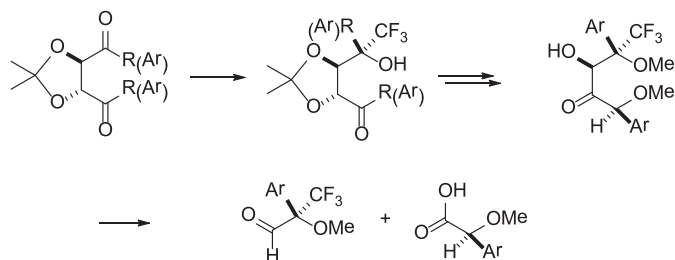
Przykładem takiej syntezy jest wykorzystanie kwasu winowego i naturalnie występujących aminokwasów do otrzymania związków bicyklicznych opartych na szkielecie 3-aza-6,8-dioksabicyklo[3.2.1]oktanu [32] (Rys. 7).



Rysunek 7. Schemat syntezy pochodnych 3-aza-6,8-dioksabicyklo[3.2.1]oktanu
Figure 7. Synthesis of 3-aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane derivatives

Przedstawione przez autorów związki – analogi peptydów mogą zostać wbudowane do białek powodując zmianę ich struktury, mogącą z kolei zaowocować bardziej pożądanymi właściwościami farmaceutycznymi. W niektórych przypadkach tak zmodyfikowany peptyd może wykazywać zwiększoną stabilność metaboliczną, większe powinowactwo do receptorów oraz lepszą selektywność [33].

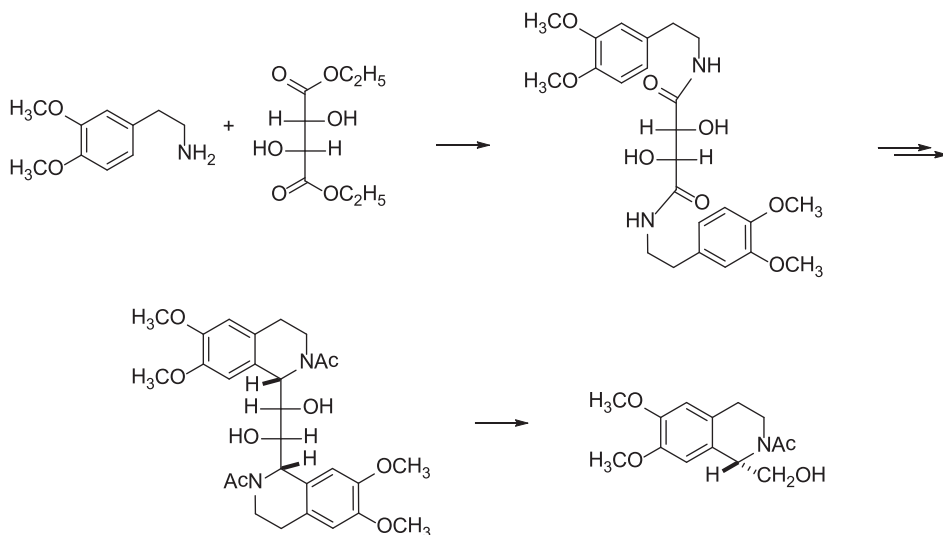
Optycznie czynny kwas winowy używany jest także w syntezie bloków budulcowych zawierających grupy trifluorometylowe [34, 35] (Rys. 8).



Rysunek 8. Schemat syntezy nowych bloków budulcowych zawierających grupę trifluorometylową otrzymanych z pochodnych kwasu winowego

Figure 8. Synthesis of the new building blocks containing trifluoromethyl group from tartaric acid derivatives

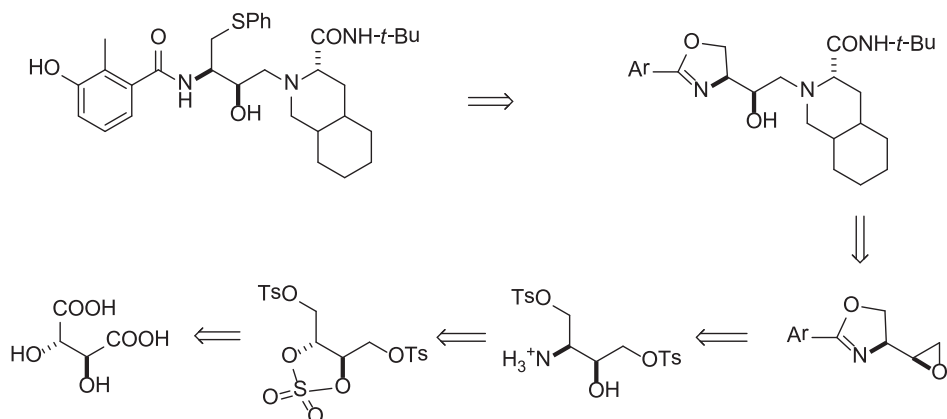
Kwas winowy i jego pochodne są używane także w syntezie alkaloidów zawierających szkielet izochinolinowy [36, 37]. Winian dietylu będąc pomocnikiem chiralnym determinuje enancjoselektywne zamknięcie pierścienia tetrahydroizochinolinowego z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (powyżej 98%) [36] (Rys. 9).



Rysunek 9. Synteza alkaloidów izochinolinowych z użyciem winianu dietylu jako pomocnika chiralnego

Figure 9. Synthesis of isoquinoline alkaloids with diethyl tartrate as a chiral auxiliary

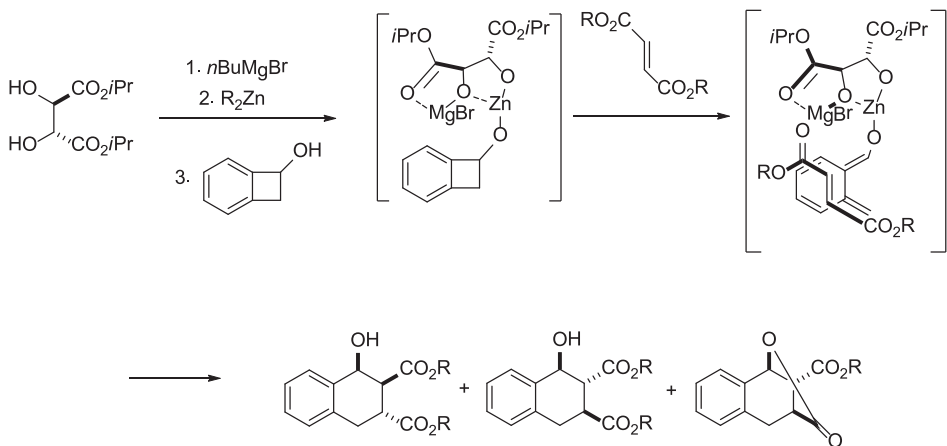
Innym ciekawym przykładem zastosowania kwasu winowego jako bloku budulcowego jest synteza inhibitora proteazy HIV – nelfinawiru [38] (Rys. 10).



Rysunek 10. Analiza retrosyntetyczna nelfinawiru
Figure 10. Retrosynthetic analysis of nelfinavire

W przypadku tej syntezy wykorzystywany jest cały szkielet kwasu winowego, a fakt, że jej produkt otrzymywany jest ze stosunkowo taniego źródła chiralności, ma zasadnicze znaczenie w przypadku leku produkowanego w skali kilku ton rocznie. Wysoka czystość optyczna produktu jest w tym przypadku konieczna także ze względu na aktywność biologiczną oraz rygorystyczne wymagania dotyczące czystości farmaceutyków.

Estry kwasu winowego są używane także w asymetrycznych reakcjach Dielsa-Aldera [39] (Rys. 11).

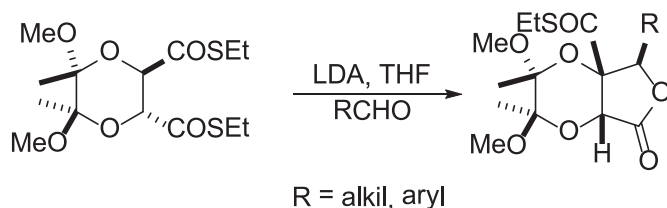


Rysunek 11. Enancjoselektywna reakcja Dielsa-Aldera w syntezy czynnych optycznie pochodnych tetrahydronaftalenu
Figure 11. Enantioselective Diels-Alder reaction in the synthesis of tetrahydronaphthalene derivatives

W wyżej przedstawionej syntezy otrzymano optycznie czynne pochodne tetrahydronaftalenu w stosunkowo prostych pod względem syntetycznym reakcjach

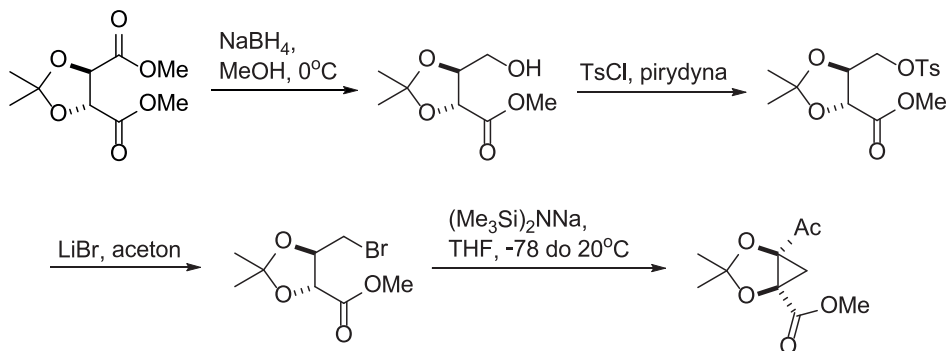
przebiegających w jednej kolbie. Nadmiary enancjomeryczne wynosiły od 44 do 84%, w zależności od podstawnika pierścienia aromatycznego, zastosowanego rozpuszczalnika i estru kwasu winowego.

Pochodne kwasu winowego znalazły też zastosowanie w stereoselektywnym chiralnym wariacie reakcji aldolowej [40, 41]. W prostym stereoselektywnym ciągu reakcji otrzymane zostały podstawione γ -laktony (Rys. 12) bazujące na reakcji aldolowej pomiędzy pochodnymi dioksanów pochodzących z kwasu winowego oraz odpowiednich aldehydów [40]. Przeprowadzone eksperymenty pokazały szeroki zakres stosowania tej reakcji, możliwość wykorzystania licznych aldehydów a produkty otrzymywano z dobrą wydajnością i stereoselektywnością.



Rysunek 12. Enancjoselektywna reakcja aldolowa w syntezie czynnych optycznie γ -laktonów
Figure 12. Enantioselective aldol reaction in the synthesis of γ -lactones

Pochodne kwasu winowego zostały także zastosowane w syntezie chiralnych podstawionych cyklopropanów (Rys. 13) [42].

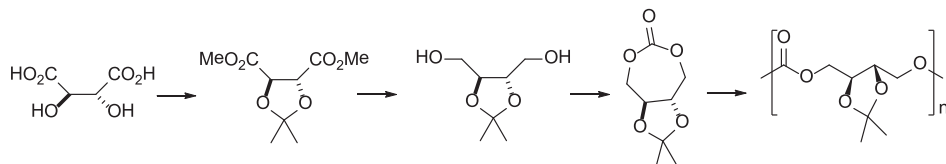


Rysunek 13. Kwas winowy jako substrat do syntezy chiralnie podstawionych cyklopropanów
Figure 13. Tartaric acid as a substrate for the synthesis of chiral substituted cyclopropanes

Substratem w tej reakcji jest acetal estru dimetylowego kwasu winowego. Selektowna redukcja jednej z grup estrowych prowadzi do alkoholu, który następnie przekształcany jest w tosylian i bromek będący substratem wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pod wpływem heksametylodisilazanu sodu. Konfiguracja nowopowstałego centrum stereogenicznego zdeterminowana jest całkowicie przez konfigurację kwasu winowego będącego substratem i końcowy produkt otrzymywany jest w postaci enancjomerycznie czystej.

Zupełnie oddzielnym zagadnieniem jest synteza polimerów zawierających szkielet kwasu winowego. Zwiększone zainteresowanie polimerami zawierającymi funkcjonalizowane fragmenty węglowodorowe związane jest z ich biodegradowalnością, co pozwala na ich stosowanie w biomedycynie jako rusztowań i opakowań dla substancji leczniczych uwalnianych w konkretnych miejscach przewodu pokarmowego. Pochodne kwasu winowego użyte były z powodzeniem do syntezy poliamidów [42–44], poliestrów [45], poliuretanów [46, 47] oraz poliwęglanów [48, 49]. Otrzymane zostały także poliamidy makrocycliczne zawierające w pierścieniu makrocyclicznym szkielet kwasu winowego [50].

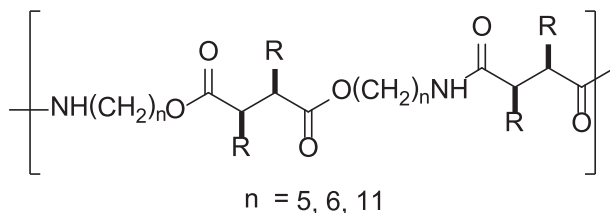
Ciekawym przykładem polimeryzacji z otwarciem pierścienia monomeru jest publikacja Wu i współpracowników [51], w której autorzy jako inicjatory polimeryzacji stosują enzymy takie jak Novozym-435 (*Candida antarctica*), AK (*Pseudomonas fluorescens*), PS-30 (*Pseudomonas cepacia*) i PPL (*Porcine pancreas*) uzyskując, w zależności od warunków, polimery o masie do 15000 daltonów oraz konwersje do 97% (Rys. 14).



Rysunek 14. Synteza monomeru do polimeryzacji prowadzącej do poliwęglanu zawierającego w swoim łańcuchu kwas winowy

Figure 14. Synthesis of monomer used to tartaric acid based polycarbonate polymer production

Innym przykładem jest synteza poliestroamidów otrzymywanych z kwasu winowego i aminoalkoholu [46], gdzie powstają selektywnie zarówno polimery syndioregularne, jak i isoregularne (Rys. 15).

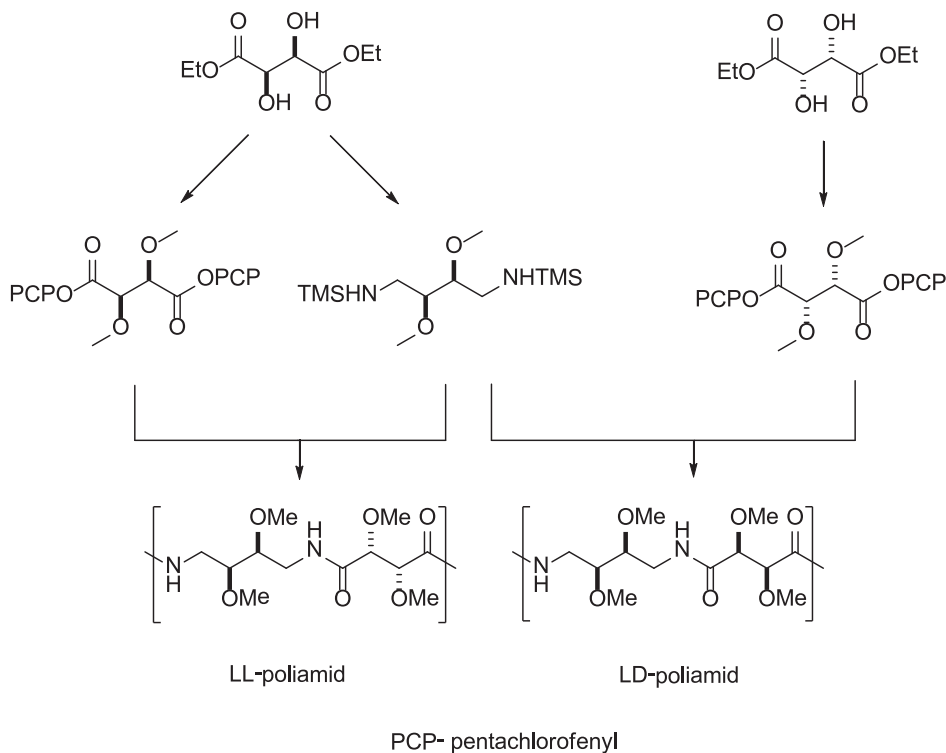


Rysunek 15. Ogólna struktura polimerów syndioregicznych opartych na kwasie winowym

Figure 15. Structure of syndioregic polymers based on tartaric acid

Inny przykład poliamidu opartego całkowicie na kwasie winowym jest przedstawiony w publikacji Bou i in. [52] (Rys. 16). Otrzymane dwa diastereomeryczne polimery zawierają dwie pary centrów stereogenicznych w łańcuchu głównym w powtarzających się jednostkach diaminowych i dikwasowych. Oba polimery miały masę molową rzędu 30 000 daltonów i wykazywały silną czynność optyczną.

Na podstawie pomiarów spektroskopowych autorzy przedstawili dowody świadczące o tym, że polimer taki tworzy uporządkowaną strukturę wyższego rzędu.



Rysunek 16. Synteza chiralnych polimerów opartych w całości na pochodnych kwasu winowego
Figure 16. Synthesis of chiral polymers based solely on tartaric acid derivatives

W podobny sposób otrzymano także polimery oparte na kwasie winowym i lizynie [53]. W tym przypadku obok polimerów syndioregicznych i isoregicznych, zsyntezowano także polimer aregiczny w spontanicznej polimeryzacji nieblokowanych substratów. W większości wyżej wymienionych prac, autorzy oprócz syntezy, przedstawiali także szereg właściwości otrzymanych polimerów takich jak ich stabilność termiczna, rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych oraz podatność na hydrolizę w środowisku wodnym w określonych pH.

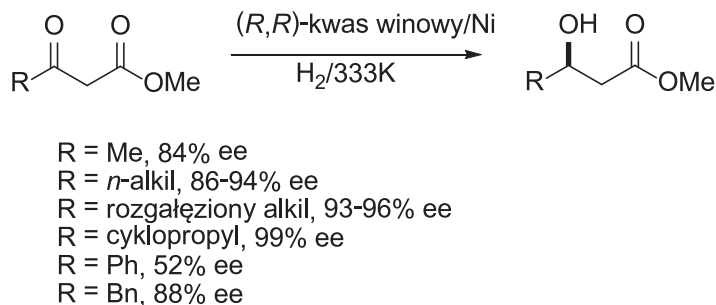
3. KATALIZATORY OPARTE NA KWASIE WINOWYM

Naturalnie występujący kwas winowy jako cząsteczka łatwo dostępna wykorzystywany jest nie tylko jako substrat do syntez, lecz z uwagi na jego czystość optyczną oraz liczne, łatwo modyfikowalne grupy funkcyjne, wykorzystywany jest także jako substrat do syntezy ligandów i katalizatorów używanych następnie w syntezie

asymetrycznej. Niektóre z nich takie jak TADDOL i jego analogi stały się bardzo popularne i są dostępne handlowo. Przykłady reakcji przeprowadzanych z użyciem TADDOLu czy epoksydacji Sharplessa katalizowanej winianami alkilowymi można w liczyć w tysiącach. Reakcje te są też przedmiotem licznych artykułów przeglądowych [55-57] i w związku z tym pomimo fundamentalnego ich znaczenia, nie będą tutaj szerzej omawiane.

Przykładem bezpośredniego zastosowania kwasu winowego w reakcjach asymetrycznej redukcji jest heterogeniczny katalizator – modyfikowany kwasem winowym nikiel Raneya. Taki układ katalityczny posiada zdolność do różnicowania prochiralnych ketonów podczas reakcji uwodornienia. Sól sodowa kwasu winowego nie uwalnia się z powierzchni katalizatora podczas reakcji, co pozwala na wielokrotne wykorzystanie katalizatora. Problemem jest jednak nierównomierna jej dystrybucja na powierzchni niklu. Jednym z najpowszechniejszych zastosowań tej reakcji jest redukcja prochiralnych ketoestrów [58, 59] (Rys 17).

Wiele ze współcześnie ukazujących się prac porusza zagadnienia związane z wpływem różnych soli na zmiany aktywności i selektywności katalizatora niklowego. Przykładem jest zwiększenie jego selektywności poprzez dodatek bromku sodu podczas przygotowania katalizatora [59]. Często, w pracach omawiających redukcje modyfikowanym nikiem Raneya, w celu zwiększenia nadmiaru enancjomerycznego produktu hydrolizuje się otrzymany hydroksyester i produkt wydziela w postaci soli z aminą. Redukcja tego typu nie wykazuje niestety wysokich stereoselektywności w przypadku cząsteczek zawierających grupy eterowe, hydroksylowe lub aminowe.

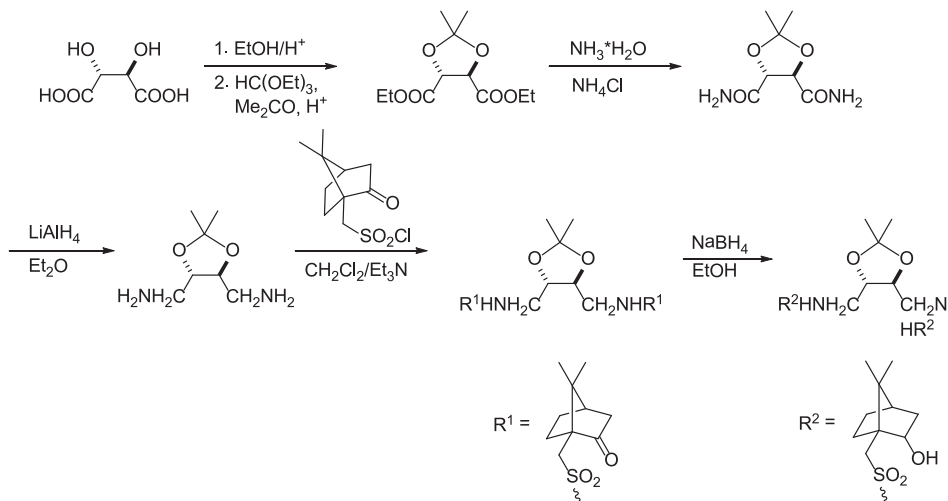


Rysunek 17. Stereoselektywność reakcji uwodornienia β -ketoestrów przy pomocy niklu Raneya modyfikowanego kwasem (*R,R*)-winowym [59]

Figure 17. Stereoselective β -ketoester hydrogenation by (*R,R*)-tartaric acid modified Raney nickel [59]

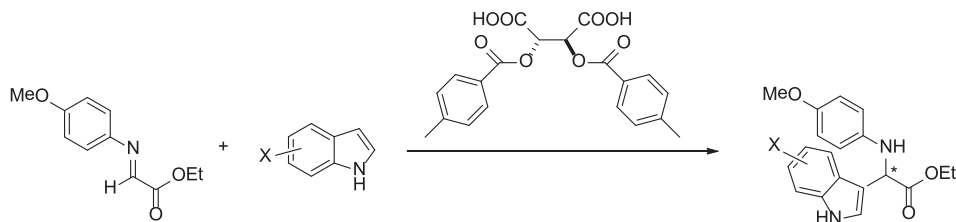
Pochodne kwasu winowego znalazły też zastosowanie w szeroko eksploatowanej addycji dietylocynku do prochiralnych ketonów prowadzącej do nieracemicznych alkoholi drugorzędowych [60] (Rys. 18). W tym przypadku otrzymane ligandy badano w przypadku standardowej reakcji addycji związku cynkoorganicznego do pochodnych benzaldehydu, stosując od 3 do 15% mol katalizatora. Przeprowadzono szereg prób, zmieniając rozpuszczalniki, temperaturę prowadzenia reakcji oraz czas

jej trwania co pozwoliło otrzymać produkty z wydajnościami do 97% i z nadmiarem enancjomerycznym przekraczającym 80%.



Rysunek 18. Synteza ligandów do asymetrycznej addycji dietylocynku do aldehydów
Figure 18. Synthesis of ligands for asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes

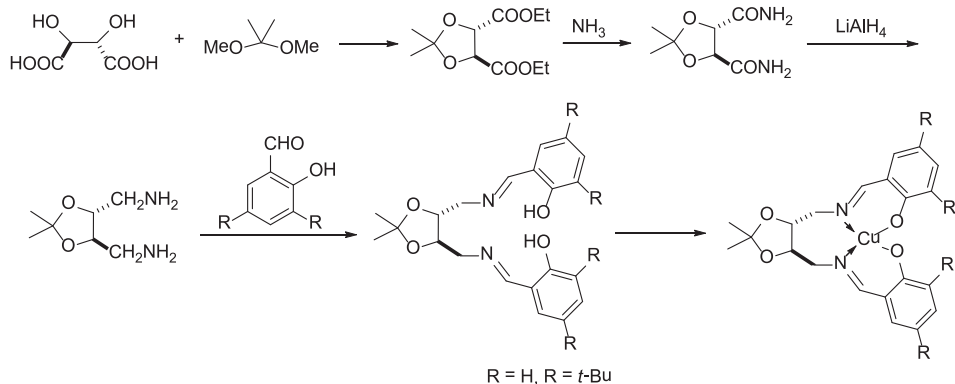
O,O'-Diacylowe pochodne kwasu winowego jako chiralne kwasy Broensteda znalazły zastosowanie w enancjoselektywnej reakcji aza-Friedla-Craftsa indoli z α -iminoestrami [61] (Rys. 19). W zależności od podstawników w cząsteczce indolu udało uzyskać się enancjoselektywność do 88% przy wydajnościach przekraczających z reguły 90%. Ważnym aspektem tej pracy okazał się kluczowy udział cząsteczek wody w układzie katalitycznym zwiększający enancjoselektywność od 7 do 80%. W reakcjach aza-Friedla-Craftsa z udziałem katalizatora opartego na kwasie winowym, wymagany jest dosyć duży udział katalizatora sięgający aż 30% molowych, co ogranicza ich praktyczne zastosowanie.



Rysunek 19. Enancjoselektywna synteza aza-Friedla-Craftsa indoli z α -iminoestrem katalizowana kwasem *D,O,O-di-p*-toluolowinowym
Figure 19. Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of indoles with α -imino ester catalyzed by *O,O-di-p*-toluoyl-D-tartaric acid

Salenowe kompleksy miedzi(II), otrzymane z ligandów iminowych przygotowanych z 1,2-diaminowej pochodnej kwasu winowego i aldehydów salicylowych,

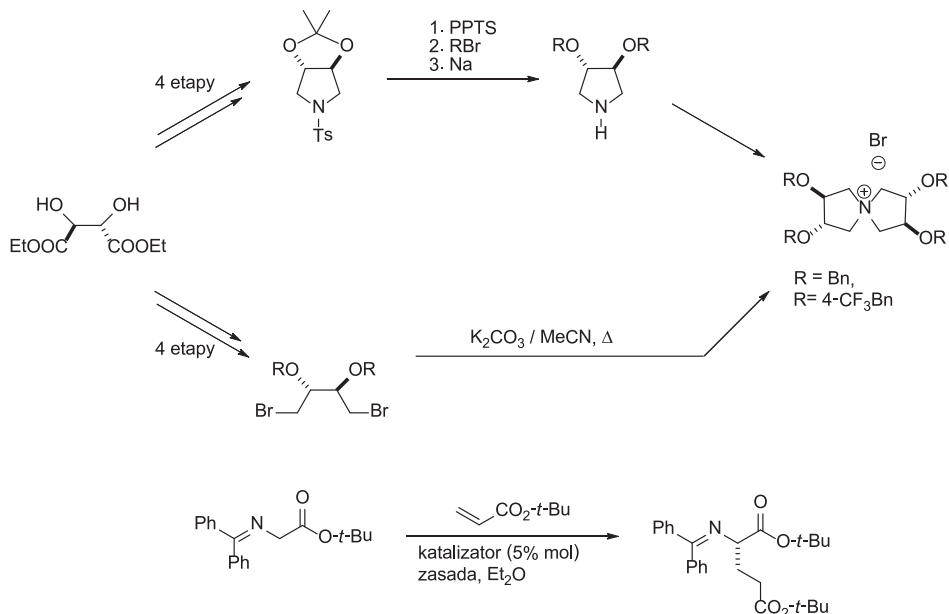
okazały się być dobrymi katalizatorami reakcji nitroaldolowej (reakcji Henry'ego) [62] (Rys. 20).



Rysunek 20. Synteza salenowych kompleksów miedzi(II) opartych na kwasie winowym stosowanych do reakcji Henry'ego

Figure 20. Synthesis of copper(II)-salen complexes used in Henry reaction

Optymalizacja reakcji dokonana dla addycji nitrometanu do aldehydu *p*-nitrobenzoesowego wykazała jej wysoką wydajność, sięgającą 98%. Niestety nadmiary enancjomeryczne otrzymanych produktów jedynie sporadycznie przekraczały 70%, średnio wynosząc około 50%.

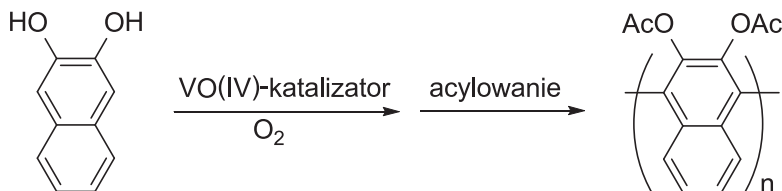


Rysunek 21. Synteza chiralnych czwartorzędowych soli amonowych do międzyfazowej, asymetrycznej reakcji Michaela

Figure 21. Synthesis of chiral ammonium salts used in phase transfer Michael reaction

Podobnie w asymetrycznej reakcji Michaela (Rys. 21), przeprowadzonej w układzie dwufazowym, katalizowanej chiralną solą otrzymaną z estru etylowego kwasu winowego posiadającą atom azotu w pozycji *spiro*, udało uzyskać się wydajności sięgające 90% i nadmiar enancjomeryczny wynoszący do 77% [63].

Dodatek soli kwasu winowego wpływa także na stereoselektywność reakcji polimeryzacji [64] (Rys. 22). Utleniająca polimeryzacja 2,3-dihydroksynaftalenu przeprowadzona została w temperaturze pokojowej pozwoliła otrzymać polimer wykazujący najwyższą skręcalność optyczną w porównaniu z produktami tej samej reakcji katalizowanej kompleksami wanadu lub miedzi z bis-oksazolinami.



Rysunek 22. Schemat polimeryzacji utleniającej 2,3-dihydroksynaftalenu wraz z następującym acylowaniem, z wytworzeniem aksjalnych centrów chiralności

Figure 22. Oxidative polymerisation of 2,3-dihydroxynaphthalene followed by acetylation with formation of centres of axial chirality

Zaletą tej metody jest także łatwe otrzymywanie stosowanych układów katalitycznych polegające na zmieszaniu odpowiednich soli kwasu winowego i katalizatora wanadowego bezpośrednio przed reakcją.

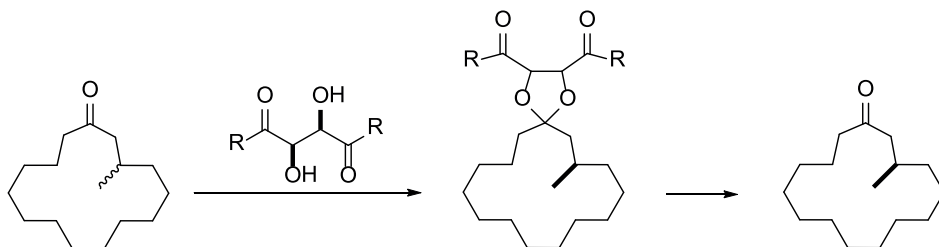
4. NIERACEMICZNY KWAS WINOWY JAKO Dyskryminator W ROZPOZNANIU CHIRALNYM

Intensywnie rozwijającą się ostatnio dziedziną wykorzystującą kwas winowy i jego pochodne jest chemia oddziaływań chiralnych. Obejmuje ona zarówno rozdział mieszanin racemicznych poprzez krystalizację, zastosowanie pochodnych kwasu winowego w fazach chromatograficznych, jak i oddziaływania z chiralnymi sensorami. Najpowszechniejszym i chronologicznie najstarszym zastosowaniem kwasu winowego jest wykorzystanie jego zdolności do tworzenia diastereomerycznych soli z aminami, które można stosunkowo łatwo rozdzielić przez krystalizację. Do dzisiaj poszukuje się nowych i bardziej efektywnych pochodnych kwasu winowego dających lepszą enancjoselektywność i krystalizujących z szerszym zakresem związków, takich jak alkohole i aminoalkohole.

W rozdziale tym omówione zostaną prace skupiające się na praktycznym aspekcie krystalizacji i nie zostaną omówione oddziaływania międzycząsteczkowe w sieciach krystalicznych otrzymywanych pochodnych.

W przypadku zastosowania kwasu winowego i jego acylowych pochodnych w diastereo-selektywnej krystalizacji nie sposób pominąć pracy przeglądowej autorstwa Synoradzkiego i in. [65], która w sposób wyczerpujący omawia całość tej problematyki kładąc szczególny nacisk na ich aspekty praktyczne.

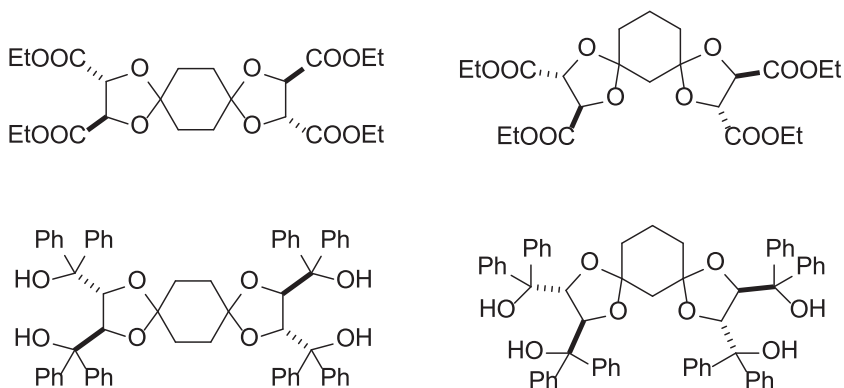
Przykładem reakcji diastereo-selektywnej z użyciem pochodnej N,N' -dibenzyloamidu kwasu L-winowego jest rozdział muskonu – jednego ze składników piżma, używanego powszechnie w przemyśle perfumeryjnym [66] (Rys. 23). Przemysłowa synteza muskonu jest znanym procesem, jednak z uwagi na małe różnice strukturalne rozdział otrzymywanej mieszaniny racemicznej na enancjomery jest bardzo trudny. Udało się opracować metodę selektywnego tworzenia acetalu muskonu z pochodnymi kwasu winowego prowadzącą do produktu o czystości enancjomerycznej przekraczającej 95%, a po trzykrotnej krystalizacji otrzymanego z wydajnością 19%.



Rysunek 23. Rozdział muskonu na enancjomery przy pomocy N,N -dibenzyloamidu kwasu L-winowego
Figure 23. Enantiomeric separation of muscone by L-tartaric acid N,N -dibenzylamide

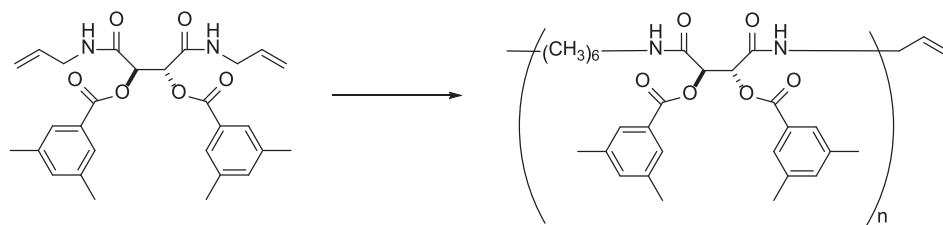
Tworzenie związków inkluzyjnych między alifatycznymi alkoholami a dimerycznymi pochodnymi kwasu winowego zostało przedstawione w pracy Tanaki i współprac. [67] (Rys. 24). Ich enancjoselektywna krystalizacja umożliwia rozdział mieszanin racemicznych 2-metylobutanolu czy 1-metylopentanolu. Chiralne selektory będące bisacetalami estrów kwasu winowego są łatwe do otrzymania, a nadmiary enancjomeryczne otrzymanych kompleksów inkluzyjnych wynoszą powyżej 99%.

Kolejną liczną grupą doniesień literaturowych dotyczących zastosowania pochodnych kwasu winowego w chiralnej selekcji są prace omawiające enancjoselektywne rozdziały chromatograficzne. Polymer zawierający w swojej strukturze fragment kwasu winowego immobilizowany na żelu krzemionkowym okazał się dobrą fazą stacjonarną do rozdziału racematów substancji zarówno aktywnych biologicznie, takich jak oksazepam, loperazepam, lorazepam, heksobarbital, jak i binaftolu, tlenku *trans*-stilbenu oraz benzoiny [68] (Rys. 25).



Rysunek 24. Bisacetale pochodnych kwasu winowego będące efektywnymi związkami kompleksującymi alkohole

Figure 24. Bisacetal derivatives of tartaric acid used as an efficient complexing agents alcohols

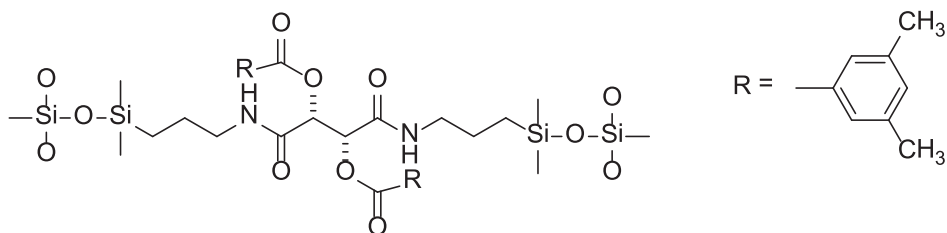


Rysunek 25. Polimeryzacja monomeru prowadząca do otrzymania chiralnej fazy stacjonarnej

Figure 25. Polymerisation of tartaric acid monomer leading to chiral stationary phase

Za pomocą chromatografii wysokociśnieniowej, z zastosowaniem fazy stałej zawierającej pochodną amidową kwasu winowego, dokonano także rozdzielenia pochodnych aminokwasów [70]. Wszystkie przedstawione estry metylowe fenylalaniny zawierające różne podstawniki w pierścieniach aromatycznych zostały całkowicie rozdzielone za pomocą chromatografii HPLC, przy użyciu mieszaniny heksanu i 2-propanolu (95/5) z czasami retencji poniżej 12 min (Rys. 26).

Zastosowanie kwasu L-winowego jako chiralnego dodatku do achiralnej fazy ruchomej w chromatografii wysokociśnieniowej było także przedmiotem licznych badań [69]. Jego dodatek do eluenta – mieszaniny metanolu i nadkrytycznego ditlenku węgla, pozwolił na efektywne rozdzielanie trzeciorzędowych amin – analogów blokerów h-adrenoreceptorów w czasie poniżej 10 min.



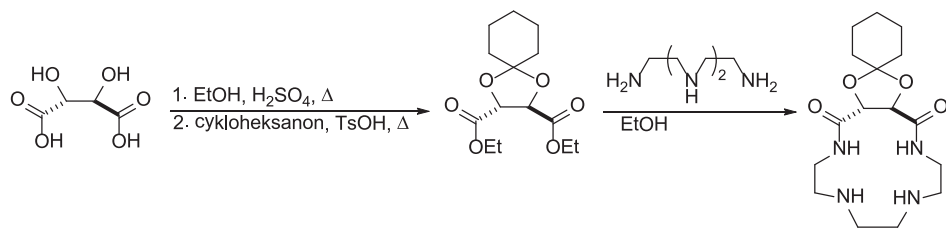
Rysunek 26. Fragment chiralnej fazy stacjonarnej stosowanej w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej do rozdzielów pochodnych aminokwasów

Figure 26. Chiral stationary phase based on tartramides used for separation of aminoacids derivatives

Rozdzielanie mieszanin racemicznych z udziałem kwasu winowego obejmuje także enancjoselektywną ekstrakcję amin i aminokwasów. Kompleks kwasu dibenzoilowinowego i alifatycznych estrów kwasu fosforowego jest efektywnym czynnikiem enancjoróżnicującym w rozdziale tryptofanu na enancjomery [71]. W otrzymanym ekstrakcie obserwuje się wzbogacenie mieszaniny w D-tryptofan, podczas gdy w rafinacie w przewodzie znajduje się enancjomer L.

Zastosowanie kwasu winowego w badaniach oddziaływań enancjoróżnicujących jest obecnie przedmiotem intensywnych badań, w których stosowany jest on jako organizator helikalności. Diastereoselektywna enkapsulacja kwasu winowego prowadzi do wytworzenia wyłącznie jednej helisy achiralnego aromatycznego oligoamidu [72], dając rezultaty znacząco lepsze, niż te otrzymane z wykorzystaniem treitolu lub kwasu jabłkowego.

Rozpoznanie chiralne z użyciem amidów makrocyclicznych otrzymanych z kwasu winowego było badane za pomocą protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego [73]. Związki te okazały się dobrymi selektorami kwasu migdałowego i jego pochodnych zawierających grupę hydroksylową na atomie węgla sąsiadującym z grupą karboksylową (Rys. 27).



Rysunek 27. Synteza chiralnych makrocyclicznych amidów enancjoróżnicujących pochodne kwasu migdałowego

Figure 27. Synthesis of macrocyclic amides for enantiodiscrimination of mandelic acid derivatives

Kwas winowy jest też przedmiotem licznych prac analitycznych z uwagi na jego powszechne występowanie w napojach. Przykładem może być praca Lavigne'a i Anslyna, w której stosując technikę wypierania wskaźnika (IDA, *indicator displa-*

cement assay) zaproponowali prostą metodę kolorymetryczną do oznaczania kwasu winowego i jabłkowego w napojach [74].

Innym przykładem zastosowania tej metodyki w bezpośredniej analityce kwasów α -hydroksykarboksylowych, jest praca stosująca jako chiralny selektor triady alkaloidów kory chinowca [75]. W tym przypadku udało się ilościowo oznaczyć zawartość kwasu (*R,R*)-winowego nawet przy stężeniach rzędu 0,019 mg/mL.

PODSUMOWANIE

Celem pracy było pokazanie różnorodności reakcji, w których stosowany jest kwas winowy i jego pochodne. Przedstawione w pracy przykłady zastosowania kwasu winowego w chemii organicznej to jedynie niewielka część tego, co w ostatnich latach opisane zostało w literaturze. Należy podkreślić, że przytoczone prace są wybrane arbitralnie i reprezentują jedynie całe grupy publikacji nierzadko liczące parędziesiąt pozycji.

Poza chemią organiczną, na której koncentruje się ta praca, dziedzinami w których stosuje się z powodzeniem kwas winowy i jego pochodne są też badania aktywności kwasu winowego na powierzchniach metali, w szczególności miedzi i niklu, liczne badania biologiczne, w tym badania aktywności antybakteryjnej i antygrzybiczej, a także badania fizyczne kryształów zawierających kwas winowy utworzonych podczas kokryształizacji z aminami i aminoalkoholami. Nie sposób pominąć przy tym także praktycznych aspektów wykorzystania kwasu winowego takich jak analityka win i soków, a także w ekologii podczas absorpcji jonów metali ciężkich na kwasie winowym.

Jak widać kwas winowy i jego pochodne są w chemii organicznej obecne w wielu zastosowaniach syntetycznych, katalitycznych oraz jako chiralne receptory, na co niewątpliwym wpływ ma dostępność czystego optycznie kwasu winowego, jego niska cena, a przede wszystkim polarne grupy funkcyjne mogące brać udział w licznych reakcjach i wiązaniach międzycząsteczkowych. Mimo blisko 250 letniej obecności w chemii kwas winowy i jego pochodne nie są zamkniętym rozdziałem historii.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu nr N N 204 178 340.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Pasteur, *Ann. Chim. Et Phys.*, 1848, **24**, 442.
- [2] J.K. Whitesell, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1581.
- [3] H.-U. Blaser, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 935.
- [4] D. Seebach, E. Hungerbuehler, [w:] *Modern Organic Methods*, R. Scheffold (ed.), Otto Salle Verlag, Frankfurt 1980.
- [5] S. Hanessian, *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York 1983.
- [6] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*, J. Wiley & Sons, New York 1999.
- [7] K. Zhang, M. Wang, D. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2009, **341**, 246.
- [8] K. Zhang, M. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2011, **366**, 266.
- [9] K. Zhang, M. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2012, **387**, 48.
- [10] C.H. Huang, T.W. Xu, Y.P. Zhang, *J. Membr. Sci.*, 2007, **288**, 1.
- [11] T.W. Xu, W.H. Yang, *Chem. Eng. Process.*, 2002, **41**, 519.
- [12] F. Alvarez, R. Alvarez, J. Coca, J. Sandeaux, R. Sandeaux, C. Gavach, *J. Membr. Sci.*, 1997, **123**, 61.
- [13] Y. Kamatani, H. Okazaki, K. Imai, N. Fujita, Y. Yamazaki, K. Ogino, U.S. patent 1977, 4,028,185.
- [14] Y. Kamatani, H. Okazaki, K. Imai, N. Fujita, Y. Yamazaki, K. Ogino, B.R.D. Patent, 1987, DE 26 00 589 C 2.
- [15] M. Rosenberg, H. Mikova, L. Kristofikova, *Biotechnol. Lett.*, 1999, **21**, 491.
- [16] R. Willaert, L. De Vuyst, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2006, **71**, 155.
- [17] K. Yamada, T. Kodama, T. Obata, N. Takahasi, *J. Ferment. Technol.*, 1972, **49**, 85.
- [18] T. Kodama, U. Kotera, K. Yamada, *Agric. Biol. Chem.*, 1972, **36**, 1299.
- [19] U. Kotera, T. Kodama, Y. Minoda, K. Yamada, *Agric. Biol. Chem.*, 1972, **36**, 1315.
- [20] H.F. Bhat, G.N. Qazi, S.K. Chaturvedi, C.L. Chopra, *Res. Ind.*, 1986, **31**, 148.
- [21] D. Mantha, Z.A. Basha, T. Panda, *Bioproc. Eng.*, 1998, **19**, 285.
- [22] K. Chandrashekar, P.A. Felse, T. Panda, *Bioprocess. Eng.*, 1999, **20**, 203.
- [23] J. Gawroński, K. Gawrońska, N. Waścinska, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Pol. J. Chem.*, 2007, **81**, 1917.
- [24] U. Rychlewska, N. Waścinska, B. Warzajtis, J. Gawroński, *Acta Cryst.*, 2008, **B64**, 497.
- [25] R. Cysewski, M. Kwit, B. Warzajtis, U. Rychlewska, J. Gawroński, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4573.
- [26] H.-J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-I. Hong, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1051.
- [27] J. Gawroński, J. Grajewski, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3301.
- [28] M. Hoffmann, J. Grajewski, J. Gawroński, *New J. Chem.*, 2010, **34**, 2020.
- [29] J. Gawroński, A. Długokińska, J. Grajewski, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chirality*, 2005, **17**, 388.
- [30] M. Hoffmann, J. Rychlewski, U. Rychlewska, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1912.
- [31] L. Synoradzki, P. Ruśkowski, U. Bernaś, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2005, **37**, 37.
- [32] A. Guarna, A. Guidi, F. Machetti, G. Menchi, E. G. Occhiato, D. Scarpi, S. Sisi, A. Trabocchi, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9865.
- [33] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1993, **32**, 1244.
- [34] F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1174.
- [35] D. Harakat, F. Massicot, J. Nonnenmacher, F. Grellepois, C. Portella, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 10636.
- [36] M. Ziółkowski, Z. Czarnocki, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1963.
- [37] D. Mostowicz, R. Wójcik, G. Dołęga, Z. Kałuża, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6011.

- [38] K.F. Albizati, S. Babu, A. Birchler, J. K. Busse, M. Fugett, A. Grubbs, A. Haddach, M. Pagan, B. Potts, T. Remarchuk, D. Rieger, R. Rodriguez, J. Shanley, R. Szendroi, T. Tibbetts, K. Whitten, B.C. Borer, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 6481.
- [39] M. Takinami, Y. Ukaji, K. Inomata, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1554.
- [40] M.T. Barros, A.J. Burke, J.-D. Lou, C.D. Maycock, J.R. Wahnnon, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7847.
- [41] D.A. Evans, B.W. Trotter, J.C. Barrow, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 8779.
- [42] J.J. Bou, A. Rodriguez-Galin, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1993, **26**, 5664.
- [43] J.J. Bou, I. Iribarren, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1994, **27**, 5263.
- [44] I.A. Mathakiya, A.K. Rakshit, *Int. J. Polym. Mater.*, 2004, **53**, 405.
- [45] H. Kimura, T. Yoshinari, M. Takeishi, *Polym. J.* 1999, **31**, 338.
- [46] I. Villuendas, J.I. Iribarren, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1999, **32**, 8015.
- [47] A. Alia, A. Rodriguez-Galfin, A. Martinez de Ilarduya, S. Munoz-Guerra, *Polymer*, 1997, **38**, 4935.
- [48] M. Acemoglu, S. Bantle, T. Mindt, F. Nimmerfall, *Macromolecules*, 1995, **28**, 3030.
- [49] M. Yokoe, K. Aoi, M. Okada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2005, **43**, 3909.
- [50] B. Li, X. Yang, K. Yang, E. Fu *Synth. Commun.*, 2005, **35**, 2603.
- [51] R. Wu, T.F. Al-Azemi, K.S. Bisht, *Biomacromolecules*, 2008, **9**, 2921.
- [52] J.J. Bou, I. Iribarren, A. Martinez De Ilarduya, S. Munoz-Guerra, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 1999, **37**, 983.
- [53] M.A. Majo, A. Alla, J.J. Bou, C. Herranz, S. Munoz-Guerra, *Eur. Polym. J.*, 2004, **40**, 2699.
- [54] D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 92.
- [55] R.A. Johnson, K. B. Sharpless, *Comp. Org. Syn.*, 1991, **7**, 389.
- [56] E. Hüft, *Top. Curr. Chem.*, 1993, **164**, 63.
- [57] T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.*, 1996, **48**, 1.
- [58] S. Nakagawa, A. Tai, T. Okuyama, T. Sugimura, *Top. Catal.*, 2000, **13** 187.
- [59] T. Sugimura, T. Matsuda, T. Osawa, *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, **20**, 1877.
- [60] A. Hui, J. Zhang, J. Fan, Z. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 2101.
- [61] H. Ube, S. Fukuchi, M. Terada, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 1203.
- [62] C. Gan, *Can. J. Chem.*, 2008, **86**, 261.
- [63] S. Arai, R. Tsuji, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9535.
- [64] S. Murakami, S. Habaue, H. Higashimura, *Polymer*, 2007, **48**, 6565.
- [65] L. Synoradzki, U. Bernaś, P. Ruśkowski, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2008, **40**, 163.
- [66] K. Takabe, M. Sugiura, Y. Asumi, N. Mase, H. Yoda, H. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3457.
- [67] K. Tanaka, S. Honke, Z. Urbanczyk-Lipkowska, F. Toda, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3171.
- [68] J. Oxelbark, P. Gidlund, *Chirality*, 2005, **17**, 79.
- [69] O. Gyllenhaal, A. Karlsson, *J. Biochem. Biophys. Methods*, 2002, **54**, 169.
- [70] W. Weng, Q.H. Wang, B.X. Yao, Q. Le Zeng, *J. Chromatog. A*, 2004, **1042**, 81.
- [71] B. Tan, G.-S. Luo, X. Qi, J. Wang, *Sep. Purif. Technol.*, 2006, **49**, 186.
- [72] Y. Ferrand, A.M. Kendhale, B. Kauffmann, A. Grelard, C. Marie, V. Blot, M. Pipelier, D. Dubreuil, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 7858.
- [73] B. Li, X. Yang, X. Wu, Z. Luo, C. Zhong, E. Fu, *Supramol. Chem.*, 2006, **18**, 507.

PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN

KATALIZOWANE CYNKIEM ASYMETRYCZNE
HYDROSILILOWANIE KETONÓW I IMIN

ZINC-CATALYZED ASYMMETRIC
HYDROSILYLATION OF KETONES AND IMINES

Jadwiga Gajewy

*Zakład Stereochemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. A. Mickiewicza
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: gajewy@amu.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Cynk i asymetryczne reakcje katalizowane cynkiem
2. Asymetryczne hydrosililowanie (AHS) prochiralnych związków zawierających wiązanie wielokrotne węgiel-heteroatom
3. Katalizowane kompleksami cynku z aminami AHS ketonów; 3.1. Reakcje AHS katalizowane makrocyclicznymi i acyklicznymi pochodnymi *trans*-1,2-diaminocykloheksanu; 3.2. Reakcje AHS katalizowane kompleksami cynku z ligandami iminowymi i oksazolinowymi; 3.3. Mechanizm i model stereochemiczny reakcji AHS ketonów
4. Asymetryczna aktywacja w reakcjach AHS; 4.1. Mechanizm reakcji AHS ketonów katalizowanej kompleksami $[Zn(diamina)(OR)_2]$
5. Reakcje asymetrycznego hydrosililowania imin katalizowane kompleksami cynku

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Jadwiga Gajewy ukończyła studia magisterskie w 2006 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu. Następnie rozpoczęła studia doktoranckie na tym samym uniwersytecie, w Zakładzie Stereochemii Organicznej pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Gawrońskiego. Rozprawę doktorską pt. „Asymetryczne hydrosililowanie ketonów i imin katalizowane kompleksami cynku” obroniła z wyróżnieniem w 2011. Za pracę doktorską dr Gajewy została wyróżniona Nagrodą Prezesa Rady Ministrów (2012) oraz Nagrodą Sigma-Aldrich. Obecnie przebywa na stażu poddoktor-

skim na Uniwersytecie Genewskim, gdzie pracuje w grupie prof. Stefana Matile nad problemem katalizy małymi cząsteczkami organicznymi.

ABSTRACT

One of the fundamental research goals in modern chemistry is the development of efficient and selective procedures to access organic compounds. Among all of the methodologies developed so far, catalysis offers an efficient and economical approach to enantiomerically pure substances. In particular, transition metal catalysts modified by ligands, usually phosphines, are one of most successful examples of practical catalysis. Unfortunately, most of the applied metals (e.g., Pd, Rh, Ru, Ir) are low abundant, toxic and expensive. For this reason, recent research is focusing on their replacement by cheaper and low toxic metals. For example, the use of zinc can be of great interest, due to its abundance (0.0076% in the earth crust), biological relevance and distinct abilities. In the last two decades many scientific group have been working on finding new, high efficient and inexpensive catalytic system based on zinc for enantioselective transformations. It has been found that many of important organic reactions (for example aldol, Diels-Alder, Friedel-Crafts, Henry reactions) in their asymmetric version can be catalyzed by zinc complexes. One of them is also asymmetric reduction of double carbon-heteroatom bonds through addition of hydride (from silane). Hydrosilylation reduction is a promising alternative for the catalytic transformation of organic molecules to other reduction methods such as: hydrogenation and transfer hydrogenation owing to its operational simplicity and mild conditions. This review will give a general overview of the possible applications of zinc-catalyzed hydrosilylation of carbonyl compounds and imines. Since the understanding of mechanism of reaction is crucial for rational planning of new and more efficient ligands, some part of this article was devoted for mechanical considerations.

Keywords: asymmetric catalysis, hydrosilylation, zinc complexes, enantioselectivity, asymmetric activation

Słowa kluczowe: kataliza asymetryczna, hydrosililowanie, kompleksy cynku, enantjoselektywność, asymetryczna aktywacja

WPROWADZENIE

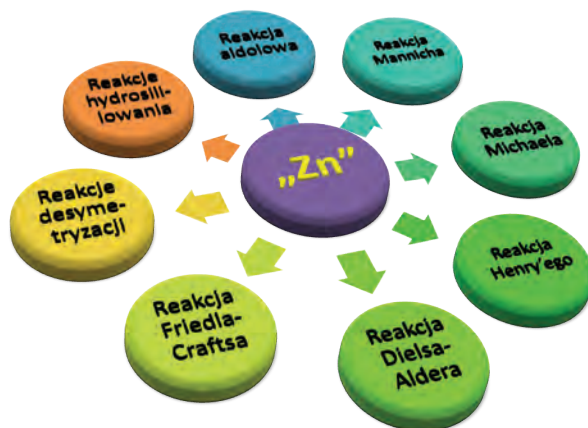
Asymetryczna kataliza kompleksami metali, głównie grup przejściowych, stanowi ważny, o ile nie najważniejszy sposób stereoselektywnego tworzenia nowych wiązań węgiel–węgiel lub węgiel–heteroatom. Mimo, że kataliza małymi cząsteczkami organicznymi (organokataliza) jest obecnie tematyką modną, a przez to dynamicznie rozwijaną [1–3], to jednak kompleksy metali są stosowane w niemal wszystkich przekształceniach chemicznych prowadzących do produktu(ów) nieracemicznego [4–6]. Uniwersalność katalizy kompleksami metali, możliwość tworzenia bardzo skomplikowanych struktur organicznych a zwłaszcza możliwość przekształceń związków chemicznych w sposób niezgodny z „klasyczną” chemią organiczną (np.: aromatyczna substytucja nukleofilowa w nieaktywowanych arenach) zostały docenione nie tylko przez liczne rzesze chemików, ale również przez Komitet Noblowski (Nagrody Nobla w 2001, 2005 i 2010 roku).

Statystycznie najczęściej stosowanymi jonami metali w syntezie asymetrycznej są pallad, tytan, miedź, rod i ruten. Jest to związane z jednej strony z szeroką gamą różnych reakcji katalizowanych przez te pierwiastki a z drugiej z łatwością tworzenia kompleksów, zwłaszcza z ligandami fosfinowymi. Kwestia, który z fragmentów katalizatora – metal czy ligand jest ważniejszy do powodzenia reakcji jest pytaniem bez odpowiedzi. Natomiast, o ile metal, w formie elementarnej lub jonu, umożliwia reakcję w ogóle, to ligand jest odpowiedzialny za aktywację metalu i/lub transfer chiralności.

1. CYNK I ASYMETRYCZNE REAKCJE KATALIZOWANE CYNKIEM

W porównaniu do jednego z najczęściej używanego w syntezie organicznej metalu, jakim jest np. pallad, o wiele bardziej dostępny i tani cynk nie jest specjalnie wykorzystany. Wyjątkami od reguły są addycje związków cynkoorganicznych do wiązań wielokrotnych węgiel–heteroatom, w tym reakcja Reformackiego. W tych reakcjach związek cynkoorganiczny jest substratem, stosowanym stechiometrycznie lub w nadmiarze, a katalizatorami są z reguły kompleksy innych metali.

Położenie cynku w układzie okresowym, czyli grupa 12, okres 4 wskazuje, że należy on do metali przejściowych, charakteryzuje się całkowicie zapełnioną powłoką $3d$ i dwoma elektronami walencyjnymi. W wyniku usunięcia elektronów z powłoki s powstają związki na drugim stopniu utlenienia, charakterystycznym dla tego pierwiastka. Ponieważ powłoka elektronowa d jest zapełniona i nie uczestniczy w tworzeniu wiązań, cynk w niewielkim stopniu przypomina typowe pierwiastki przejściowe. Typowa liczba koordynacyjna dla $Zn(II)$ to 4, kompleksy o liczbie koordynacyjnej 5 i 6 są znacznie mniej rozpowszechnione [7]. Liczba koordynacyjna 4 związana jest z tetraedryczną strukturą kompleksu.



Rysunek 1. Przykłady enancjoselektywnych reakcji katalizowanych kompleksami cynku
Figure 1. Examples of zinc-catalyzed enantioselective reactions

Dobrymi ligandami dla cynku są związki zawierające azot, zwłaszcza iminowy, lub będący fragmentem pierścienia aromatycznego. Cynk szczególnie łatwo tworzy wiązania z tlenem, zarówno koordynacyjne jak i kowalencyjne. Cechą szczególną związków zawierających wiązanie Zn–O jest ich zdolność do dimeryzacji i oligomeryzacji. Tworzące się struktury są z reguły nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych i nie wykazują aktywności katalitycznej (w warunkach homogenicznych).

W ostatniej dekadzie pojawiło się wiele publikacji, których autorzy stosowali z powodzeniem kompleksy cynku jako katalizatory reakcji enancjoselektywnych [8], takich jak, np.: aldolowa, Mannicha, Michaela, Henry'ego, Dielsa-Aldera, Friedla-Craftsa, reakcje desymetryzacji oraz hydrosililowania wiązań wielokrotnych węgiel-heteroatom (Rys. 1). Tym ostatnim reakcjom poświęcona zostanie dalsza część niniejszego opracowania.

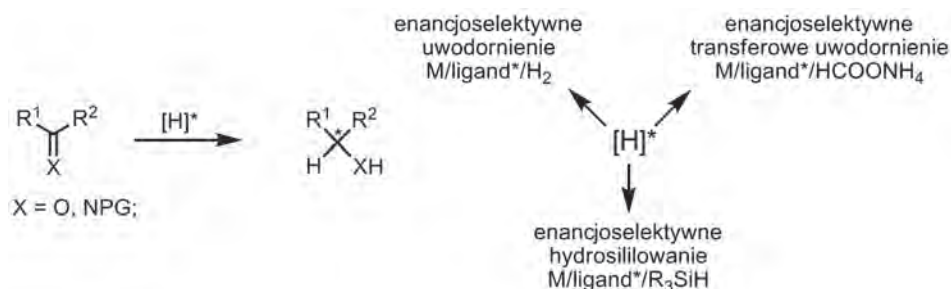
2. ASYMETRYCZNE HYDROSILILOWANIE (AHS) PROCHIRALNYCH ZWIĄZKÓW ZAWIERAJĄCYCH WIĄZANIE WIELOKROTNE WĘGIEL-HETEROATOM

Wnikliwa analiza monografii poświęconych syntezie stereoselektywnej [9] prowadzi do wniosku, że najszerszej omawiane są reakcje stosunkowo proste koncepcyjnie, jakimi są, np. katalizowane kompleksami metali reakcje tworzenia nowych centrów stereogenicznych z prochiralnych ketonów, imin bądź alkenów. Reakcje te można podzielić na trzy główne grupy. Pierwszą z nich będą stanowiły reakcje enancjoselektywnego uwodornienia, gdzie czynnikiem redukującym jest gazowy wodór. Enancjomerycznie wzbogacone produkty otrzymywane są wówczas, gdy stosowane są chiralne i optycznie czynne katalizatory, zawierające w strukturze metale grup

prześciowych, a czynnik redukujący to gazowy wodór. Reakcje uwodornienia umożliwiają syntezę produktu z wysoką wydajnością i czystością enancjomeryczną, jednakże ich wadą jest konieczność użycia drogich katalizatorów, wysokich ciśnień gazowego wodoru i/lub podwyższonej temperatury [4–6].

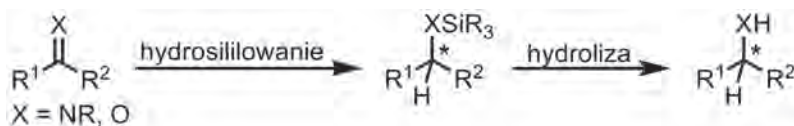
Druga grupa to reakcje asymetrycznego transferowego uwodornienia – reakcje formalnie bardzo proste do wykonania, ale z drugiej strony dosyć kapryśne i nie zawsze zapewniające powodzenie, gdzie czynnik redukujący (wodór) jest przenoszony w środowisku reakcji z donora (np. jonu mrówczanowego) na keton (Schemat 1) [10].

Alternatywą dla reakcji uwodornienia gazowym wodorem i transferowego uwodornienia są reakcje hydrosililowania, gdzie substytutem wodoru jest wodorosilan.



Schemat 1. Możliwe drogi asymetrycznej redukcji wiązań wielokrotnych węgiel-heteroatom
 Scheme 1. Possible ways to asymmetric reduction of multiple carbon-heteroatom bonds

Modyfikacja ta umożliwia prowadzenie redukcji w łagodnych warunkach, z użyciem łatwo dostępnych i niedrogich silanów. Ponadto, jeśli użyte zostaną chiralne ligandy, to w reakcji hydrosililowania wiązań wielokrotnych C=X (X = heteroatom) można otrzymać optycznie czynne produkty. Ta wersja reakcji nosi nazwę asymetrycznego hydrosililowania (AHS), a schemat ogólny pokazany jest poniżej (Schemat 2). Sekwencja reakcji: hydrosililowanie/hydroliza sililowanego produktu pośredniego prowadzi do enancjomerycznie wzbogaconego alkoholu lub aminy.



Schemat 2. Ogólny schemat asymetrycznego hydrosililowania
 Scheme 2. General scheme of asymmetric hydrosilylation

W ostatnich latach opublikowano wiele różnych metod asymetrycznego hydrosililowania ketonów i imin [11]. W większości z nich źródłem jonu wodorowego jest tani, łatwo dostępny, nietoksyczny oraz niewrażliwy na wilgoć i powietrze poli(metylo-wodoro)siloksan (PMHS) [12]. Alternatywnie, jako czynniki reduku-

jące stosuje się monomeryczne silany, np.: difenylosilan (Ph_2SiH_2), tryfenylosilan (Ph_3SiH) lub trietoksylosilan ($(\text{EtO})_3\text{SiH}$). Przez analogię do często stosowanych w syntezie asymetrycznej siliowanych nukleofili [13], wodorosilany można traktować jako siliowane wodorki [14, 15].

Katalizatorami reakcji hydrosililowania są kompleksy Ti, Re, Fe, Ru, Rh, Ir, lub Cu pokazane na Rysunku 2. Z reguły tym samym kompleksem można katalizować zarówno reakcje hydrosililowania ketonów jak i imin. Jakkolwiek wyniki otrzymane przy użyciu katalizatorów bazujących na Ti, Re, Fe, Ru, Rh, Ir, lub Cu są spektakularne, ich zasadniczą wadę stanowią wysokie koszty syntezy ligandów i samych prekursorów (odpowiednich soli metali), ponadto związki tego typu wymagają specjalnych warunków przechowywania oraz wyszukanych technik prowadzenia reakcji.

Przykładowo, Buchwald i współpracownicy opracowali metodę asymetrycznego hydrosililowania ketonów przy użyciu tytanocenowego katalizatora **3**, aktywowanego w środowisku reakcji silanem [16]. Stosując zaledwie 1 mol% katalizatora otrzymano z ketonów arylo-alkilowych **1a** chiralne alkohole **2a** z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 99% (Rys. 2).

Z kolei reakcja asymetrycznego hydrosililowania ketonów, katalizowana równie skomplikowanym kompleksem żelaza z dwukleszczowym ligandem fosfinowym **L1**, została opisana przez Bellera i współpracowników [17]. Optycznie czynne produkty otrzymano ze zróżnicowanymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w przedziale 49–99%.

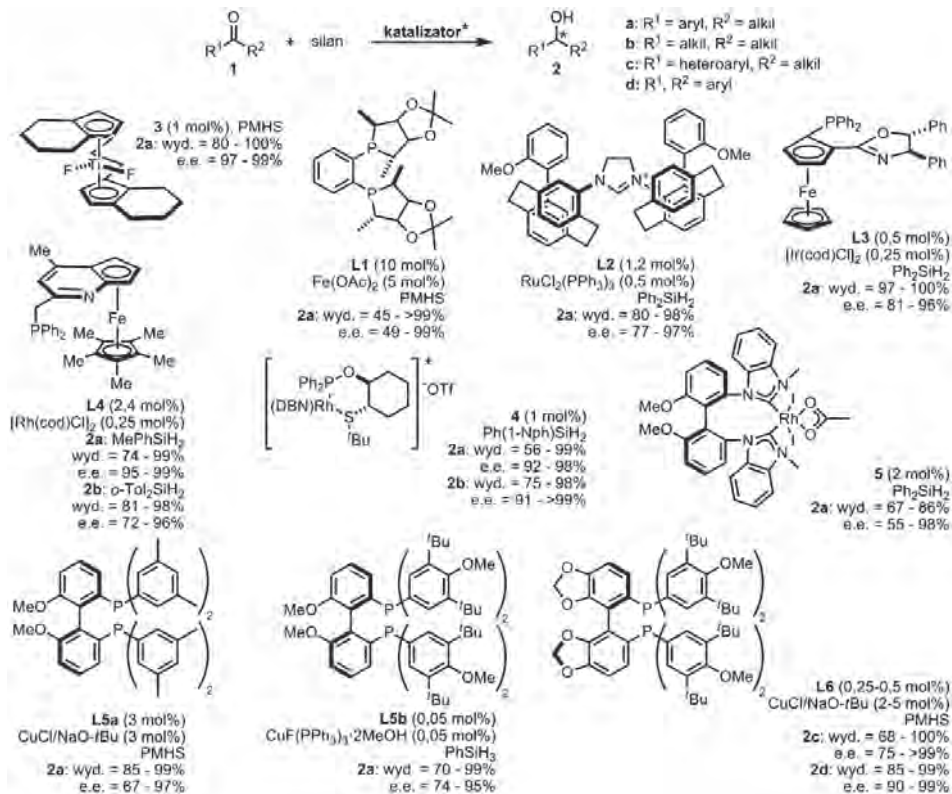
Kompleks $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ z *N*-heterocyklicznym karbenem **L2**, aktywowany AgOTf [18], pozwala na otrzymanie produktów redukcji z wydajnościami od 80 do 98% oraz indukcją asymetryczną od 77 do 97%, w zależności od zastosowanego substratu.

Z kolei aktywne katalizatory rodowe wymagają ligandów *N,P*-chelatujących. [19–23]. Ferrocenowy katalizator Uemury [$\text{Ir}(\text{L3})$] umożliwia ilościową redukcję ketonów, a produkty **2a** charakteryzowały się nadmiarami enancjomerycznymi w granicach 81–96% jeśli jako reduktor stosowano difenylosilan (Rys. 2) [19, 20].

Fu opisał metodę katalitycznego asymetrycznego hydrosililowania ketonów arylowych i alifatycznych przy użyciu kompleksu $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ z **L4** [21]. Redukcja ketonów alki-owo-arylowych prowadzi do otrzymania chiralnych alkoholi z indukcją asymetryczną sięgającą 99%, natomiast nadmiary enancjomeryczne uzyskiwane dla produktów hydrosililowania alifatycznych ketonów **1b** wynosiły 72–96% (Rys. 2).

Użycie 1 mol% kompleksu **4** wraz z $\text{Ph}(1\text{-Nph})\text{SiH}_2$ w reakcji AHS ketonów aromatycznych i alifatycznych **1a** i **1b** prowadzi do optycznie czynnych alkoholi, odpowiednio **2a** i **2b**, z bardzo wysokimi wydajnościami i indukcją asymetryczną sięgającą powyżej 99% [22]. Wykorzystanie zaprojektowanego przez Shi i współpracowników kompleksu rodu z *N*-heterocyklicznym karbenem **5**, w kombinacji z $(o\text{-Tol})_2\text{SiH}_2$ jako reduktorem w reakcji AHS różnych ketonów **1a** umożliwia

otrzymanie enancjomerycznie wzbogaconych produktów **2a** z wydajnościami sięgającymi 98% (e.e. 55–98%) [23].



Rysunek 2. Asymetryczne hydrosylilowanie ketonów katalizowane kompleksami Ti (**3**), Fe, Ru, Ir, Rh (**4**, **5**) oraz Cu z ligandami **L1-L6**

Figure 2. Asymmetric hydrosilylation of aromatic ketones catalyzed by: Ti (**3**), Fe, Ru, Ir, Rh (**4**, **5**) and Cu - complexes with **L1-L6** ligands

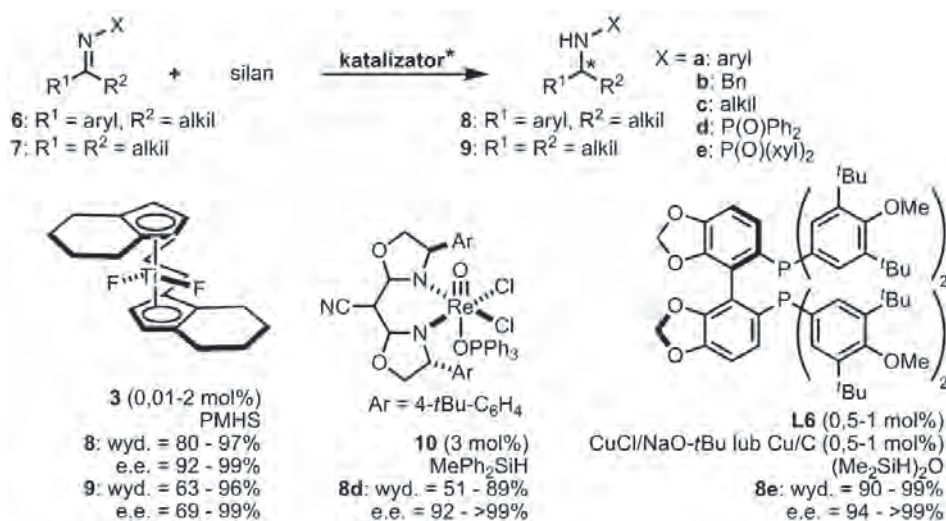
Reakcje hydrosylilowania prochiralnych ketonów przy użyciu kompleksów miedzi z ligandami fosfinowymi przebiegają z wysokim stopniem indukcji asymetrycznej. Katalizator Lipshutza – kompleks wodoru miedzi z dwukleszczowym ligandem (*R*)-3,5-xyl-MeO-BIPHEP (**L5a**) daje produkty z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 97% [24, 25]. Warunkiem jest zastosowanie jako reduktora poli(metylo-wodoro)siloksanu oraz równomolowych ilości CuCl i NaO-*t*Bu jako aktywatorów. Należy wspomnieć, że zmniejszenie ilości stosowanego katalizatora do 0,5 mol% i stosunku molowego substrat/ligand do 20000/1 nie spowodowało spadku enancjoselektywności reakcji.

Zastosowanie zmodyfikowanego liganda (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP (**L5b**) w połączeniu z CuF(PPh₃)₃·2MeOH oraz PMHS lub fenylosilanem umożliwiło

redukcję prochiralnych ketonów arylowych z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 95% [26].

Użycie sterycznie rozbudowanego liganda, jakim jest (*R*)-DTBM-SEGPHOS (0,05 mol%; **L6**) wraz z CuCl, NaO-*t*Bu i PMHS skutkowało redukcją heteroaromatycznych ketonów **1c** z wydajnościami 68-100% i nadmiarami enancjomerycznymi produktów **2c** sięgającymi powyżej 99% [27, 28]. Zastosowanie tego systemu katalitycznego umożliwiło także redukcję ketonów aromatycznych z indukcją asymetryczną w granicach 90–99% i wydajnością rzędu 85–99% [29].

Wspomniany wcześniej bazujący na tytanocenie katalizator Buchwalda **3** został wykorzystany również w reakcji asymetrycznego hydrosililowania imin [30–33] aromatycznych i alifatycznych (**6**, **7**), *N*-podstawionych grupami aromatycznymi (Ph lub PMP) [31, 32] grupą benzyłową [32], lub grupami alifatycznymi (Me lub Pr) (Rys. 3) [32, 33]. Chiralne aminy **8** i **9** otrzymano z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 99%, a ilość katalizatora zawierała się przedziale od 0,01 do 2 mol%.



Rysunek 3. Asymetryczne hydrosililowanie imin katalizowane kompleksami Ti, Re i Cu
 Figure 3. Asymmetric hydrosilylation of imines catalyzed by Ti, Re and Cu complexes

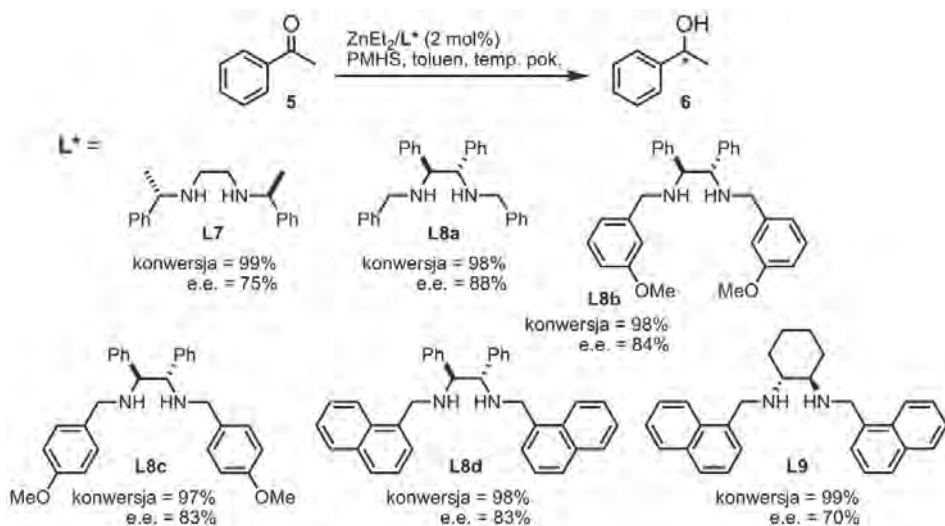
Asymetryczne hydrosililowanie aromatycznych imin przy użyciu katalizatora renowego opracowanego przez Toste (**10**) [34], w chlorku metylenu, prowadzi do optycznie czynnych amin, których nadmiary enancjomeryczne dochodziły do 99%, a wydajności do 89%.

Podobnie jak to miało miejsce w przypadku ketonów, katalizator Lipshutza – kompleks [CuCl(**L6**)] wymaga użycia *tert*-butanolanu sodu jako aktywatora i tetrametylodisiloksanu w roli reduktora [35, 36]. Katalizator ten umożliwia hydrosililowanie aromatycznych imin **7e** z wydajnościami produktów powyżej 90% i indukcją asymetryczną w granicach 94->99%.

3. KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU Z AMINAMI AHS KETONÓW

Jak wynika nawet z tego bardzo pobieżnego przeglądu reakcje AHS katalizowane kompleksami Ru, Rh czy Cu prowadzą do spektakularnych wyników, ale jednocześnie ich zasadniczą wadą jest koszt prekursorów, złożona struktura ligandów a zwłaszcza duża wrażliwość kompleksów na warunki zewnętrzne.

Alternatywę metodę dla katalizy drogimi metalami typu Ru lub Rh zaproponował Mimoun, wykorzystując do redukcji prochiralnych ketonów kompleksy cynku z chiralnymi iminami, pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi diaminami i amino alkoholami [37, 38]. Procedura opracowana przez Mimouna i współpracowników wykorzystywała katalizator tworzony *in situ* z dietylocynku, odpowiedniego liganda (w ilości 2 mol%), oraz 1,1 równoważnika molowego poli(metylo-wodoro)siloksanu (PMHS) jako reduktora. Reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Spośród szerokiej gamy przebadanych ligandów najlepsze rezultaty w testowej reakcji AHS acetofenonu uzyskano dla chiralnych drugorzędowych diamin, stanowiących pochodne 1-fenyletyloaminy (**L7**), 1,2-difenyl-1,2-diaminoetanu (**L8a-L8d**), oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksanu (**L9**, Rys. 4) [38].



Rysunek 4. Ligandy stosowane przez Mimouna i współpracowników w reakcjach katalizowanego cynkiem AHS acetofenonu

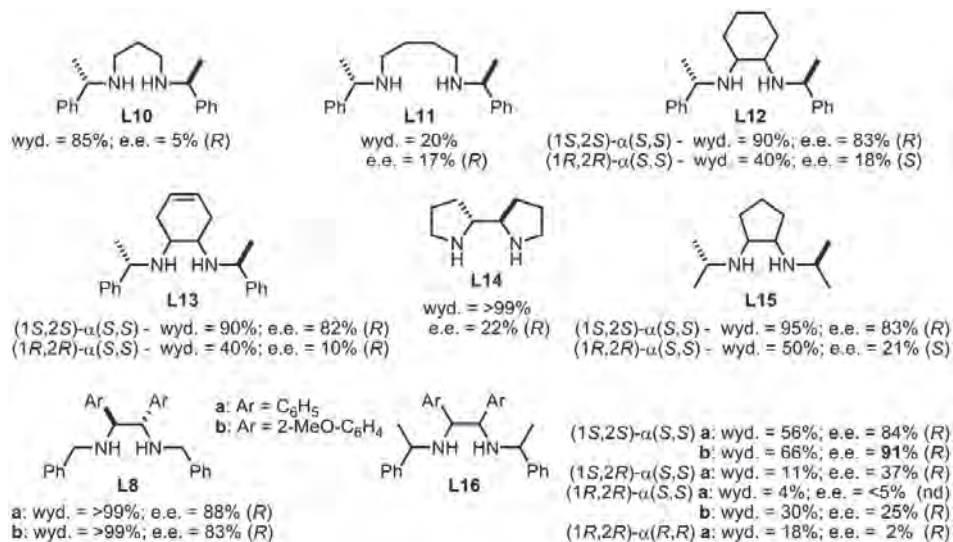
Figure 4. Ligands used by Mimoun and co-workers in asymmetric hydrosilylation of acetophenone catalyzed by Zn-complexes

Przedmiotem zainteresowania zespołu Mimouna było również wykorzystanie różnych prekursorów cynkowych w kombinacji z wyselekcjonowanymi ligandami. Wynikiem tych badań było opracowanie dwóch metod katalitycznych zastosowanych następnie do redukcji różnych prochiralnych ketonów. Według pierwszej z nich jako katalizator stosowano kompleks otrzymany z równomolowych ilości $ZnEt_2$

oraz (*R,R*)-*N,N'*-bis(1-feniloetyloamino)etanu (**L7**) a także PMHS w roli reduktora. Natomiast w drugiej metodzie wykorzystano octan cynku (2 mol%) w połączeniu z **L7** (2 mol%) i aktywatorem (3 mol%) – Vitride ($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$). Obie metody umożliwiły otrzymanie optycznie czynnych alkoholi z nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 15–81% [37, 38].

Pionierskie prace Mimouna skłoniły inne grupy badawcze do opracowania bardziej efektywnych metod asymetrycznego hydrosylilowania katalizowanego kompleksami cynku [39].

Na przykład, zespoły Carpentiera i Walsha testowały jako ligandy cynku pochodne *N,N'*-bis(1-feniloetyloamino)etanu (**L8**) zawierające rozmaite modyfikacje łącznika etylenowego [40–42]. Modyfikacje te polegały głównie na wprowadzeniu w strukturę liganda dodatkowych centrów stereogenicznych, lub na wydłużeniu łącznika węglowego pomiędzy atomami azotu. Na Rysunku 5 przedstawiono struktury badanych ligandów oraz wydajności (lub konwersje substratów) i oznaczone nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji AHS acetofenonu.



Rysunek 5. Ligandy stosowane w reakcjach asymetrycznego hydrosylilowania acetofenonu katalizowanych kompleksami [Zn(diamina)]

Figure 5. Ligands used in asymmetric hydrosilylation of acetophenone catalyzed by [Zn(diamine)] complexes

W reakcjach, w których stosowano ligandy charakteryzujące się obecnością kilku centrów stereogenicznych (**L8**, **L12**, **L13**, **L15**, **L16**), nie obserwowano prostej zależności pomiędzy konfiguracją benzyłowego atomu węgla a enancjoselektywnością reakcji. Z tego względu sposób indukcji asymetrycznej dla reakcji katalizowanych tymi ligandami nie został w pełni wyjaśniony [40].

Widoczny jest jednak efekt długości łącznika $(\text{CH}_2)_n$ między atomami azotu: w porównaniu do liganda **L7** homologi **L10** i **L11** są znacznie mniej aktywne. Natomiast użycie liganda **L14** charakteryzującego się mniejszą labilnością konformacyjną pozwoliło otrzymać produkt z wydajnością ilościową, ale z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym. W przypadku ligandów **L12**, **L13**, **L15** można dostrzec działanie diastereo selekcji. Konfiguracja liganda all-*S* wywołuje efekt wzmacniający – produkt hydrosililowania charakteryzuje się wysokim nadmiarem enancjomerycznym (powyżej 80%) i konfiguracją *R* nowoutworzonego centrum stereogenicznego. Dla konfiguracji liganda (1*R*,2*R*)- α (*S*,*S*) widać niezgodne działanie centrów stereogenicznych, prowadzące do niskiego nadmiaru enancjomerycznego (21% i mniej) oraz niewysokiej wydajności produktu (poniżej 50%) [38, 41, 42].

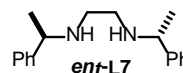
Najwyższy nadmiar enancjomeryczny produktu (e.e. 91%) osiągnięto używając dietylocynku i liganda (1*S*,2*S*)- α (*S*,*S*)-**L16b**. Autorzy postulują, że jest to wynikiem usztywnienia struktury liganda poprzez zahamowanie rotacji wokół wiązania C(1)-C(2) wynikającej z obecności dużych podstawników 2-metoksyfenylowych [40].

Spośród testowanych silanów (PMHS, difenylosilan, trietylosilan, trietoksylsilan) oraz związków cynkoorganicznych (ZnR_2 , gdzie R = Et, *i*Pr, Ph), dietylocynk w kompleksie z (*R*,*R*)-*N,N'*-etyleno-bis(1-fenyletylo)aminą (*ent*-**L7**) i PMHS okazały się najlepszym wyborem [41, 42] w reakcjach hydrosililowania różnych prochiralnych ketonów (Tab. 1).

Tabela 1. Wpływ źródła cynku oraz silanu na katalizowaną kompleksem cynku z *ent*-**L7** redukcję acetofenonu

Table 1. Influence of a zinc precursor and silane on [Zinc-*ent*-**L7**]-catalyzed reduction of acetophenone

Lp.	ZnR ₂ ; (R =)	Silan	Czas [godz.]	Wyd. [%]	e.e. [%], (konf.)
1	<i>i</i> Pr	PMHS	48	>99	76 (<i>S</i>)
2	Ph	PMHS	18	31	82 (<i>S</i>)
3	Et	PMHS	44	19	82 (<i>S</i>)
4	Et	Et ₃ SiH	48	0	—
5	Et	Ph ₂ SiH ₂	5	>99	79 (<i>S</i>)
6	Et	PhSiH ₃	18	>99	76 (<i>S</i>)

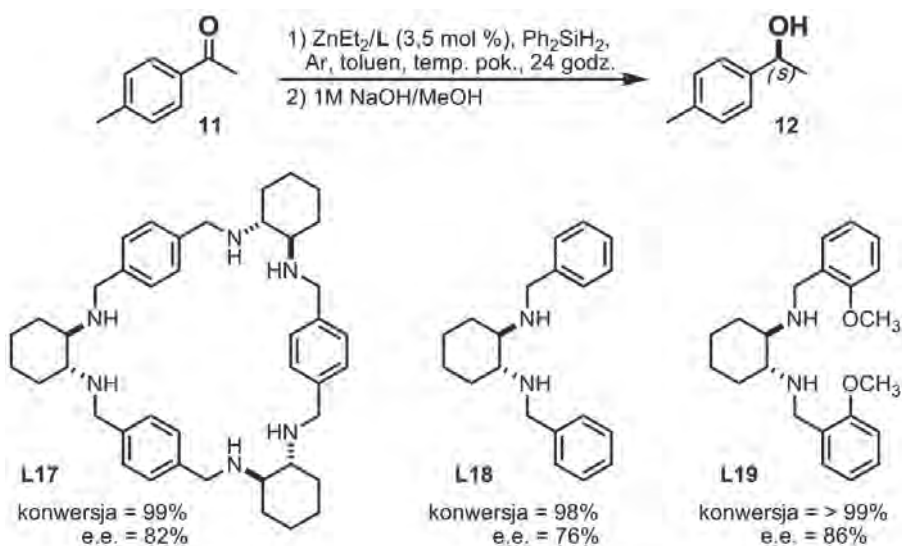


3.1. REAKCJE AHS KATALIZOWANE MAKROCYKLICZNYMI I ACYKLICZNYMI POCHODNYMI *TRANS*-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

Jakkolwiek ligandy oparte na optycznie czynnym *trans*-1,2-diaminocykloheksanie (DACH-u) stosowane były już wcześniej to systematyczne badania nad wpływem struktury liganda na enancjoselektywność reakcji AHS przeprowadzone zostały w zespole Gawrońskiego. Celem tych badań było opracowanie najlepszego układu katalizycznego do redukcji prochiralnych ketonów, a zwłaszcza zastosowa-

nie makrocyklicznych pochodnych DACH-u (trianglamin) jako ligandów [43–45]. Badania możliwości syntezy i określenie struktury tego typu ligandów, zapoczątkowane pionierskimi pracami Gawrońskiego, były przedmiotem zainteresowań wielu grup badawczych [46–50]. Co ciekawe jak do tej pory istnieją nieliczne precedensy literaturowe dotyczące wykorzystania w syntezie asymetrycznej bądź rozpoznaniu molekularnym trianglamin i związków pokrewnych [51–53].

Testowe reakcje AHS 4-metyloacetofenonu prowadzono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej używając 3,5 mol% katalizatora generowanego *in situ* z równomolowych ilości dietylocynku i odpowiedniej aminy. Jako ligandy stosowano makrocykliczne oraz acykliczne pochodne enancjomerycznie czystego *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu. Spośród kilkudziesięciu przetestowanych kombinacji ligand/ ZnEt_2 /silan najlepsze rezultaty – czyli nadmiar enancjomeryczny oraz wydajność, uzyskano stosując difenylosilan w połączeniu z makrocykliczną trianglaminą (**L17**), lub acyklicznymi ligandami: (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylo-diaminocykloheksanem (**L18**) i (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2-metoksybenzylo)-1,2-diaminocykloheksanem (**L19**) (Rys. 6) [43, 44].



Rysunek 6. Makrocykliczne i acykliczne pochodne DACH-u stosowane w reakcjach katalizowanego cynkiem AHS 4-metyloacetofenonu

Figure 6. Macrocylic and acyclic DACH derivatives used in AHS reactions of 4-methylacetophenone

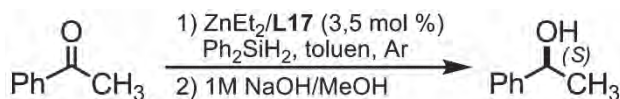
Analiza struktury trianglaminy **L17** prowadzi do oczywistej konkluzji, iż charakteryzuje się ona obecnością sześciu grup aminowych w strukturze, co daje teoretycznie możliwość koordynacji maksymalnie do trzech jonów cynku. Zatem uzasadnione jest pytanie o możliwość wykorzystania jednocześnie wszystkich centrów koordynacyjnych.

Reakcje AHS acetofenonu z wykorzystaniem odpowiednio: 1 równoważnika molowego, 2 równoważników molowych oraz 3 równoważników molowych dietylocynku przypadających na 1 równoważnik molowy trianglaminy **L17** (Tab. 2) prowadzą do konkluzji, że najwyższy stopień indukcji asymetrycznej można osiągnąć, gdy ligand i ZnEt_2 zmieszane są w stosunku 1:1 [43].

Stosunek Zn-ligand 2 do 1 powoduje spadek stopnia indukcji asymetrycznej o 12%, natomiast zastosowanie 3 równoważników molowych ZnEt_2 na jeden równoważnik **L17** powoduje drastyczne obniżenie enantjoselektywności reakcji (Tab. 2, pozycje 1–3). Obniżenie temperatury prowadzenia reakcji do -25°C z równoczesnym wydłużeniem czasu jej trwania do 69 godzin prowadziło jedynie do niewielkiego wzrostu indukcji asymetrycznej, jednakże generalna tendencja spadkowa została zachowana (Tab. 2, pozycje 4–6).

Tabela 2. Reakcje AHS acetofenonu z użyciem odpowiednio: 1, 2 oraz 3 równoważników molowych dietylocynku przypadających na 1 równoważnik molowy trianglaminy **L17**

Table 2. Asymmetric hydrosilylation of acetophenone with the use of: 1, 2 and 3 equivalents of ZnEt_2 with 1 equivalent of triethylamine **L17**

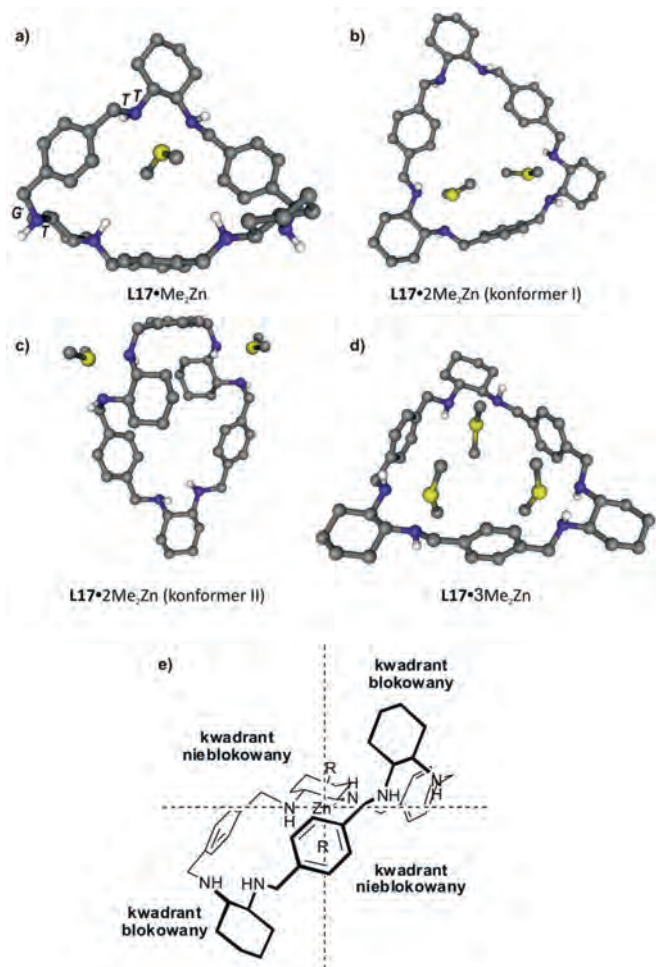


Lp.	Temp. [$^\circ\text{C}$]	Czas [godz.]	Ligand/ ZnEt_2 [r.m./r.m.] ^{a)}	Konw. ^{b)} [%]	E.e. ^{b)} [%]
1	20	24	1 / 1	99	80 (S)
2	20	24	1 / 2	93	73 (S)
3	20	24	1 / 3	98	12 (S)
4	-25	69	1 / 1	>99	84 (S)
5	-25	69	1 / 2	85	82 (S)
6	-25	69	1 / 3	>99	63 (S)

a) r.m. – skrót terminu „równoważnik molowy”; b) Konwersje i nadmiary enantjomeryczne produktu oznaczono na podstawie analizy HPLC z kolumną chromatograficzną z chiralnym wypełnieniem – CHIRALPAK IA.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne (B3LYP/6-31G(d)) struktur kompleksów trianglaminy **L17** z jedną, dwoma oraz trzema skoordynowanymi cząsteczkami ZnMe_2 umożliwiły określenie wpływu stechiometrii kompleksów trianglaminy **L17** z dialkilocynkiem na efektywność reakcji hydrosililowania ketonów i dowiodły, iż optymalną strukturę ma kompleks, w którym na jedną cząsteczkę liganda **L17** przypada jedna cząsteczka Zn(alkil)_2 (Rys. 7). Kompleks $[\text{ZnMe}_2(\text{L17})]$ charakteryzuje się taką samą sekwencją kątów torsyjnych ($\text{C}^*-\text{C}^*-\text{N}-\text{C}$ i $\text{C}^*-\text{N}-\text{C}-\text{C}_{\text{ar}}$), która występuje w wolnym ligandzie [54]. W sytuacji, gdy z trianglaminą **L17** skoordynowane są dwie cząsteczki ZnMe_2 , możliwe jest powstanie dwóch niskoenergetycznych struktur (I i II), znacznie się różniących. Jedna z nich charakteryzuje się wysoką symetrią, oraz cząsteczkami dimetylocynku skoordynowanymi wewnątrz

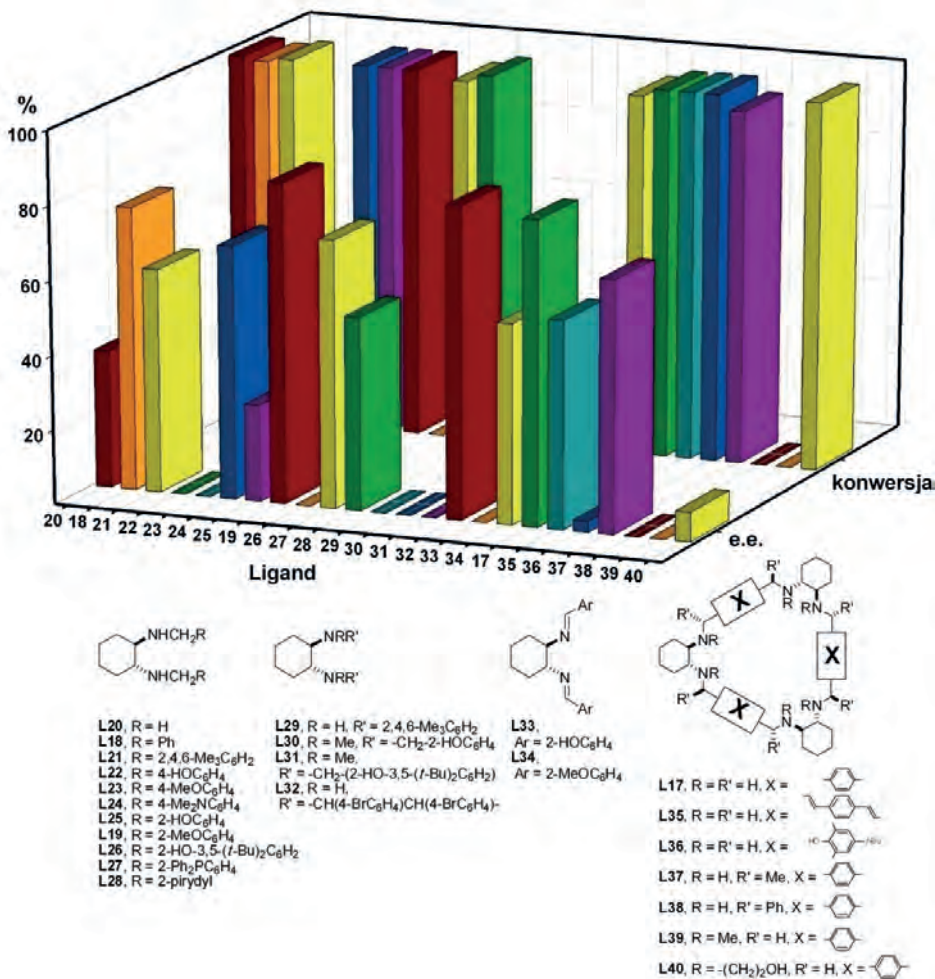
luki makrocykla (I). Natomiast druga, ma bardzo pofałdowaną strukturę, a skoordynowane atomy cynku znajdują się na zewnątrz liganda (II). Dla trzech cząsteczek dimetylocynku kompleks charakteryzuje się najwyższą symetrią D_3 (Rys. 7) i najniższą efektywnością.



Rysunek 7. Obliczone metodą B3LYP/6-31G(d) struktury kompleksów triethylaminy **L17** z $ZnMe_2$, oraz podział kompleksu na kwadranty (e). Niektóre atomy wodoru zostały usunięte w celu zapewnienia większej przejrzystości rysunku

Figure 7. Calculated at the B3LYP/6-31G(d) level lowest-energy structures of triethylamine [**L17**• $ZnMe_2$] complexes and its division into quadrants. Hydrogen atoms are omitted for clarity

Obliczona struktura [$ZnMe_2(L17)$] wykazuje duże podobieństwo do struktur kompleksów rutenowych stosowanych powszechnie w reakcjach asymetrycznego uwodornienia. Zarówno w przypadku [$ZnMe_2(L17)$] jak i kompleksów fosfinowych rutenu o symetrii C_2 , możemy wyróżnić dwa zajęte i dwa wolne kwadranty ograniczające dostęp substratu do centrum aktywnego [55].



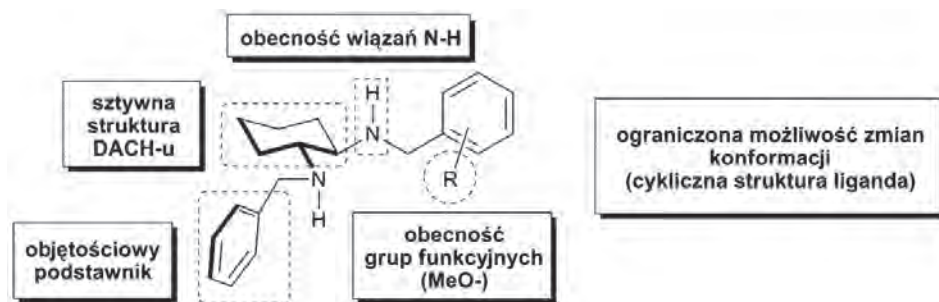
Rysunek 8. Wpływ struktury liganda na enancjoselektywność AHS 4-metyloacetofenonu

Figure 8. Effect of ligand structure on enantioselectivity of AHS of 4-methylacetophenone

Poprawa efektywności działania badanych układów katalitycznych może nastąpić na skutek modyfikacji struktury liganda, a to z kolei może być realizowane na kilka sposobów, takich jak, np.:

- modyfikacja luki koordynacyjnej makrocykla (zwiększenie lub zmniejszenie pierścienia, zwiększenie lub zmniejszenie labilności konformacyjnej);
- wprowadzenie dodatkowych zawałd sterycznych np. w pozycjach benzylo- wych;
- wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych np. hydroksylowych;
- wprowadzenie dodatkowych grup mających zdolność koordynacji atomu cynku, np. PPh₂.

Porównując wyniki otrzymane dla reakcji hydrosylilowania 4-metyloacetofenonu, katalizowanych kompleksami cynku z różnymi ligandami (L17-L40, Rys. 8) można dostrzec pewną tendencję. Nieskuteczne są te ligandy, które są aminami trzeciorzędowymi, charakteryzującą się obecnością grup OH lub ich struktura uniemożliwia albo utworzenie kompleksu albo skuteczne związanie substratu z katalizatorem. Efektywne są natomiast niemodyfikowane ligandy cykliczne i pochodne benzylove.

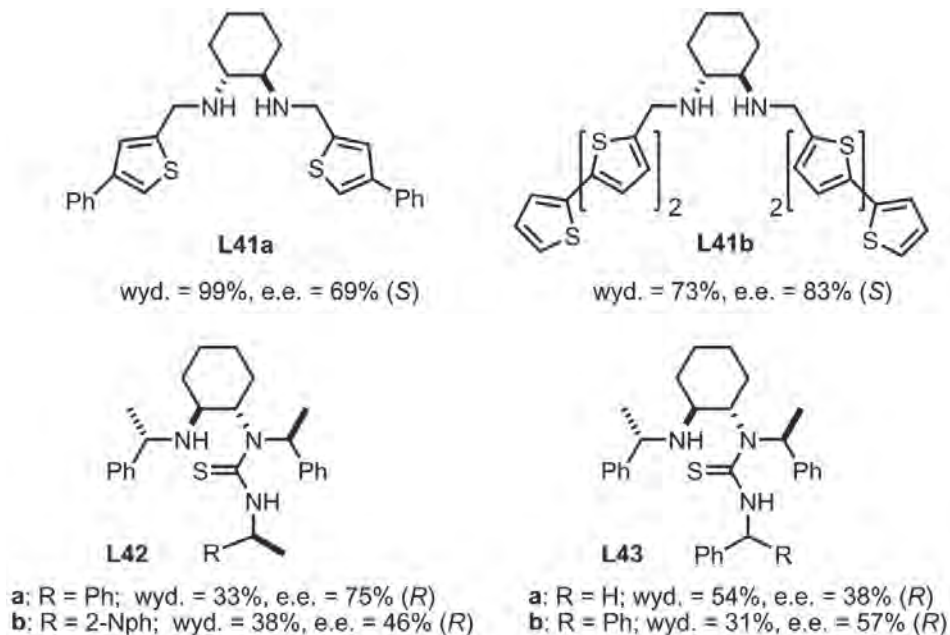


Rysunek 9. Czynniki strukturalne warunkujące efektywne prowadzenie reakcji AHS ketonów
Figure 9. Structural factors which determine efficiency of AHS reactions of ketones

Opierając się na wynikach doświadczeń przeprowadzonych z wykorzystaniem kilkudziesięciu strukturalnie zróżnicowanych ligandów na bazie (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu określono czynniki strukturalne warunkujące efektywne prowadzenie reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów (Rys. 9) [44]. Są nimi: a) sztywna struktura diaminocykloheksanu; b) obecność wiązania N–H (reakcje z użyciem ligandów iminowych oraz będących trzeciorzędowymi aminami nie zakończyły się powodzeniem); c) objętościowy podstawnik atomu azotu; d) dodatkowe grupy funkcyjne (szczególnie metoksylowa) w pozycji *ortho* pierścienia fenylowego; e) ograniczona możliwość zmian konformacji liganda zapewniana np. jego cykliczną strukturą.

Efektywność katalizatorów [Zn(diamina)] można zmienić również poprzez wprowadzenie w strukturę liganda dodatkowego heteroatomu, mającego w założeniu stanowić dodatkowe centrum koordynacyjne dla jonu cynku. Testowanymi związkami, zawierającymi atomy siarki, były symetryczne (L41a i L41b) [56, 57] i niesymetryczne (L42 i L43) [58] pochodne *trans*-(1,2)-diaminocykloheksanu (Rys. 10).

Aktywność katalityczną liganda L41a (6 mol%) testowano w kompleksie z octanem cynku (5 mol%), przy użyciu dwóch równoważników molowych dietoksymetylosilanu jako reduktora, a reakcje prowadzono w tetrahydrofuranie. Nadmiary enancjomeryczne reakcji hydrosylilowania różnych prochiralnych ketonów wahały się od 67 do 92% (w przypadku 1-naftyloetanolu), przy wydajnościach reakcji 63–99% (Rys. 10) [56].



Rysunek 10. Ligandy N,S-chelatuujące stosowane w reakcji AHS acetofenonu

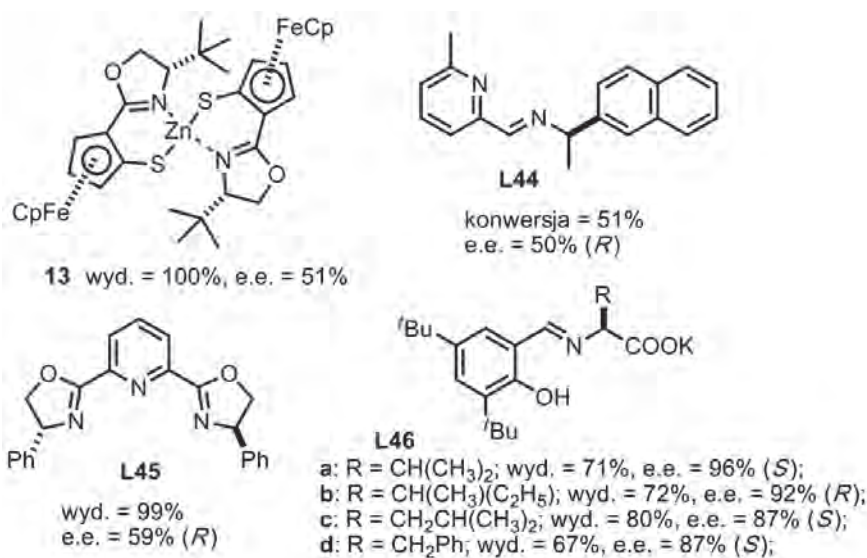
Figure 10. N,S-Chelating ligands used in AHS reaction of acetophenone

Kombinacja równomolowych ilości liganda **L41b** i dietylocynku (5 mol%) oraz 5 równoważników molowych PMHS, została użyta w reakcji redukcji pochodnych acetofenonu. Otrzymano chiralne alkohole z nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w granicach 72–83% i wydajnościami produktów rzędu 52–75%. Najlepszy wynik uzyskano w reakcji AHS propiofenonu otrzymując (S)-1-fenylpropanol z wydajnością 73% i nadmiarem enancjomerycznym 83% [57].

Acetofenon zredukowano również przy użyciu katalizatorów złożonych z równomolowych ilości dietylocynku i tiomocznikowych pochodnych (1*S*,2*S*)-*trans*-diaminocykloheksanu **L42** i **L43**. Określono wpływ użytego rozpuszczalnika, ilości reduktora – PMHS (1,2 i 5 równoważników molowych) oraz ilości katalizatora (5 i 10 mol%), na indukcję asymetryczną i wydajność reakcji. W tych reakcjach najbardziej efektywnym ligandem był **L42a** w kompleksie z ZnEt₂ (5 mol%), w połączeniu z PMHS w ilości 5 równoważników molowych i toluenem, jako rozpuszczalnikiem. (R)-1-Fenylpropanol otrzymany z wydajnością 33% w powyższych warunkach charakteryzował się nadmiarem enancjomerycznym 75% [58].

3.2. REAKCJE AHS KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU Z LIGANDAMI IMINOWYMI I OKSAZOLINOWYMI

Riant wraz ze współpracownikami wprowadził kompleks cynku z ferrocenylo-oksazoliną **13**. Metoda opracowana przez zespół Rianta zakładała aktywację kompleksu **13** poprzez ogrzanie go do 35–80°C z PMHS, w celu wygenerowania formy aktywnej katalizatora, czyli wodorkowego kompleksu cynku. Aktywny katalizator, w połączeniu z PMHS (1,1 równoważnika molowego) testowano w reakcji AHS acetofenonu w celu optymalizacji warunków reakcji. Zoptymalizowaną metodę katalityczną (5 mol% **13**, PMHS, THF, temp. 60°C) zastosowano do redukcji rozmaitych ketonów uzyskując chiralne alkohole z nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 9–51% i ilościową konwersją substratu (Rys. 11) [59].



Rysunek 11. Ligandy i kompleksy oksazolinowe (**13**, **L45**) oraz iminowe (**L44**, **L46**) stosowane w reakcji AHS acetofenonu

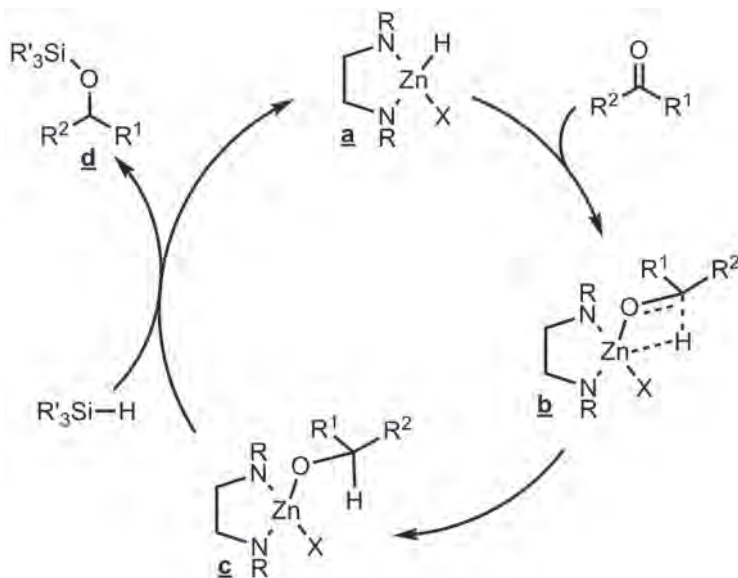
Figure 11. Oxazoline (**9**, **L45**) and imine (**L44**, **L46**) ligands and complexes used in AHS reaction of acetophenone

Kilka grup badawczych zastosowało w reakcjach asymetrycznego hydrosilowania ketonów ligandy iminowe [60–62]. W pracy opublikowanej przez Bergin i współpracowników zaproponowano zastosowanie tworzonych *in situ* ligandów iminowych w połączeniu z ZnEt₂ (20 mol%) i PMHS (1,2 równoważnika molowego), reakcje prowadzono w toluenie [60]. Jednakże pomimo przetestowania wielu różnych ligandów uzyskane nadmiary enancjomeryczne nie przekroczyły 50% (dla **L44**). Użycie przez grupę Bellera [61] oksazolinowych ligandów iminowych okazało się nieznacznie skuteczniejsze – zastosowanie ligandu **L45** w kombinacji z dietylocynkiem (1 mol%) i PMHS (5 równoważników molowych) z wykorzystaniem tetra-

hydrofuranu jako rozpuszczalnika pozwoliło na redukcję acetofenonu z 59% indukcją asymetryczną i 99% konwersją substratu (Rys. 11) [60, 61]. Najskuteczniejsze okazały się zaproponowanie przez Lai i Penga zasady Schiffa tworzone z pochodnych aldehydu salicylowego i chiralnych α -aminokwasów (**L46a-d**) [62]. Reakcje prowadzono z użyciem 3 mol% katalizatora w temperaturze -40°C , w mieszaninie rozpuszczalników THF/*tert*-butanol (v/v 3:0,4), gdzie źródłem wodoru był trietoksyilan (2,5 równoważnika molowego). W tak dobranych warunkach, stosując jako substrat acetofenon, osiągnięto 70–96% nadmiary enancjomeryczne oraz wydajności produktu rzędu 67–85%.

3.3. MECHANIZM I MODEL STEREOCHEMICZNY REAKCJI AHS KETONÓW

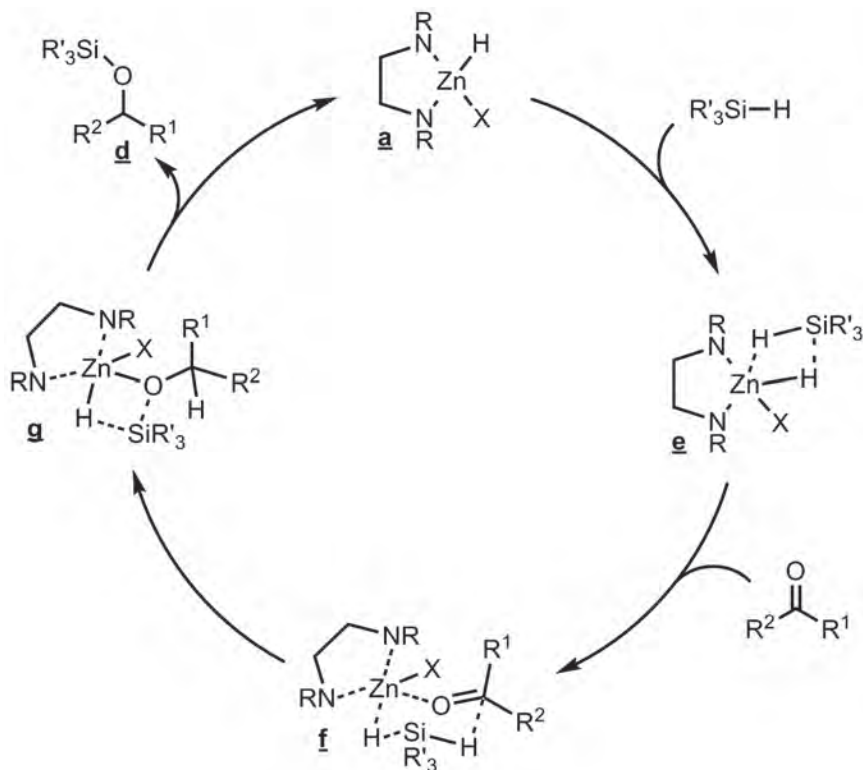
Mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów katalizowanych kompleksami cynku z diaminami nie jest do końca poznany. Bazując na danych eksperymentalnych, Mimoun zaproponował trzy prawdopodobne ścieżki reakcji [38]. Według pierwszej z nich (Schemat 3) do kompleksu aktywnego, którym jest wodorkowy kompleks cynku **a** koordynuje keton, po czym następuje przeniesienie wodorku z atomu cynku na atom węgla grupy karbonylowej z utworzeniem kompleksu **c**. Reakcja zachodzi przez stan przejściowy **b** – charakteryzujący się obecnością pięciowiązalnego atomu cynku. Po reakcji z cząsteczką silanu następuje uwolnienie produktu (sililowanego alkoholu **d**) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu aktywnego **a**.



Schemat 3. Proponowany cykl katalityczny asymetrycznego hydrosililowania ketonów przebiegający przez stan przejściowy charakteryzujący się pięciowiązalnym atomem cynku (**b**)

Scheme 3. Proposed catalytic cycle for asymmetric hydrosilylation of ketones with pentavalent zinc atom transition state (**b**)

W alternatywnym mechanizmie (Schemat 4) [38], do kompleksu aktywnego **a** w pierwszym etapie wiąże się silan, w wyniku czego powstaje kompleks **e**, do którego następnie koordynuje keton. Podczas przyłączania ketonu zachodzi wymiana ligandów połączonych z atomem azotu – miejsce jednego z wodorków zajmuje karbonylowy atom tlenu. Przeniesienie anionu wodorkowego z silanu na karbonylowy atom węgla następuje poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy **f** z utworzeniem kompleksu **g**. Ostatni etap stanowi uwolnienie produktu **d** i odtworzenie wyjściowego kompleksu **a**.

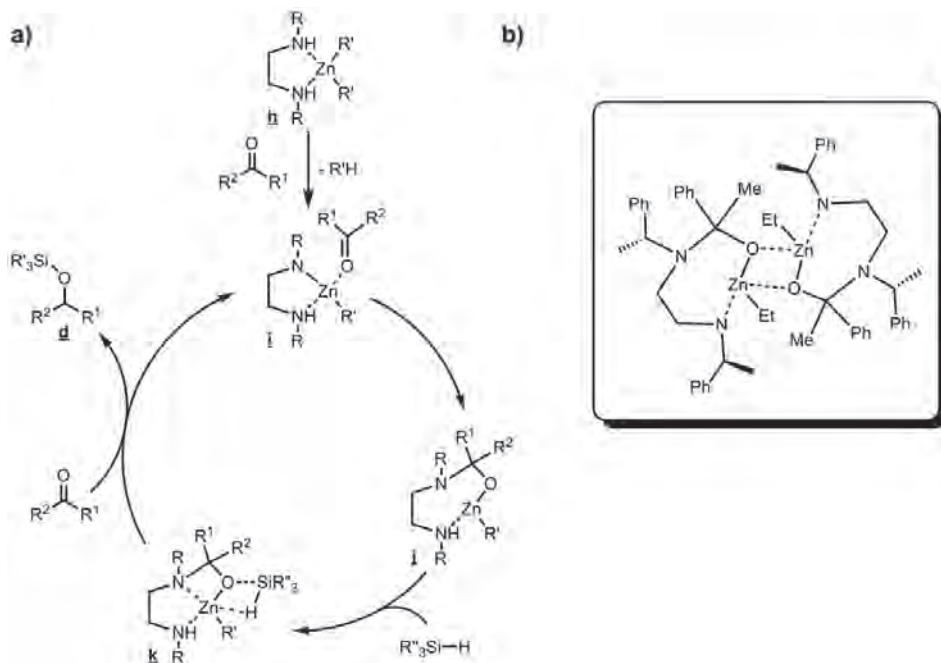


Schemat 4. Proponowany mechanizm reakcji AHS ketonów przebiegający poprzez cykliczny sześcioczłonowy stan przejściowy **f**

Scheme 4. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of ketones which run by six-membered transition state (**f**)

W trzecim, zaproponowanym przez Mimouna i współpracowników cyklu katalitycznym [38], ligand aminowy bierze bezpośredni udział w aktywacji substratu (Schemat 5a). Według tej propozycji do kompleksu $[Zn(\text{diamina})]$ (**h**) w pierwszym etapie jest koordynowany keton i tworzy się kompleks **i**. Na skutek insercji grupy karbonylowej między wiązanie Zn–N w następnym etapie cyklu tworzy się kompleks **j**, którego powstawanie zostało potwierdzone eksperymentalnie przez autorów poprzez pomiary dyfrakcyjne dimeru (**j**)₂ (Schemat 5b). Po koordynacji silanu do **j**

zachodzi reakcja redukcji poprzez kompleks przejściowy **k**. Po dodaniu następczej cząsteczki ketonu zostaje uwolniony produkt **d** i odtwarza się kompleks **i**.

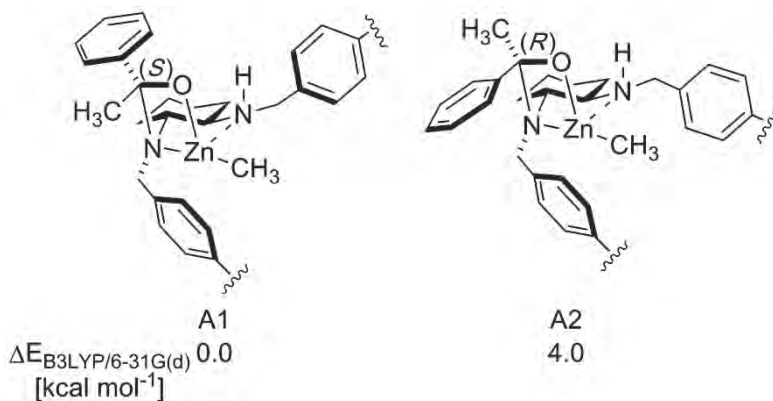


Schemat 5. Proponowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów, w którym grupa karbonylowa ketonu tworzy wiązania kowalencyjne z atomami N i Zn (**i**) (a), oraz dimeryczny kompleks $[Zn(\text{diamina})(\text{Et})_2(\text{AcPh})_2]$ (b) (rysunek na podstawie danych krystalograficznych)

Scheme 5. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of ketones in which carbonyl group creates covalent bonds with N and Zn atoms (**i**) (a), and dimeric complex $[Zn(\text{diamina})(\text{Et})_2(\text{AcPh})_2]$ (b) (redrawn from crystallographic data)

Według autorów cytowanej pracy najbardziej prawdopodobną jest propozycja trzecia, a głównym argumentem przemawiającym za postulowanym mechanizmem jest eksperymentalne określenie dimerycznej struktury kompleksu **j**. Konfiguracja nowo utworzonego w kompleksie **j** centrum stereogenicznego zostaje później zachowana w produkcie reakcji. Ten mechanizm nie tłumaczy jednak sposobu, w jaki następuje przeniesienia anionu wodorkowego z silanu na atom węgla grupy karbonylowej, a żadna z propozycji Mimouna nie wskazuje na czynniki decydujące o szybkości i stereoselektywności reakcji.

Kwit i współpracownicy na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych (DFT/B3LYP/6-31G(d)), zaproponowali stereochemiczny model reakcji hydrosylilowania ketonów przy użyciu kompleksu $[Zn(\text{alkil})_2\mathbf{L17}]$. Obliczone struktury i różnice energii tworzących się, zgodnie z postulatem Mimouna, produktów przejściowych (aminoalkoholanów), wskazują wyraźnie na preferencję aminoalkoholanu o konfiguracji *S* (A1), co jest zgodne z faktami eksperymentalnymi (Rys. 12) [43].



Rysunek 12. Obliczone (DFT/B3LYP/6-31G(D)) struktury i różnice energii związków pośrednich w reakcji AHS acetofenonu katalizowanej kompleksem $[\text{Zn}(\text{alkil})_2\text{L17}]$ (na rysunku pokazano tylko centrum reakcyjne, pozostała część pierścienia trianglaminy (L17) została usunięta dla większej przejrzystości rysunku)

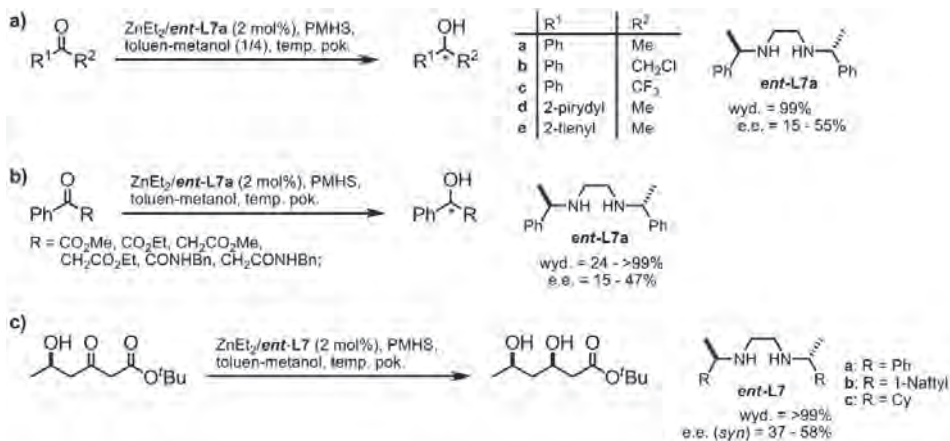
Figure 12. Calculated at B3LYP/6-31G(D) level structures and relative energies of intermediates in AHS reaction of acetophenone catalyzed by $[\text{Zn}(\text{alkil})_2\text{L17}]$ complex (only a fragment of the trianglamine ring is shown for clarity)

4. ASYMETRYCZNA AKTYWACJA W REAKCJACH AHS

Omówione do tej pory reakcje hydrosylilowania ketonów prowadzone były w aprotycznych rozpuszczalnikach, co wiązało się z koniecznością hydrolizy grupy *O*-silylowej. Odblokowanie grupy hydroksylowej produktu zachodzi w zasadowych warunkach, które nie są tolerowane przez pewne grupy funkcyjne.

Carpentier i współpracownicy, jako pierwsi opisali reakcje hydrosylilowania ketonów zachodzące w protycznym środowisku, co prowadzi bezpośrednio do nieracemicznych alkoholi, bez konieczności usuwania grupy silylowej [63, 64]. Jakkolwiek wiadomo, że PMHS w obecności alkoholu i kompleksów cynku ulega dehydrogenacji [38], to szybkość tej reakcji jest mniejsza niż szybkość reakcji redukcji ketonu lub iminy. Carpentier i współpracownicy z sukcesem przeprowadzili reakcje hydrosylilowania związków, zawierających zarówno wiązania $\text{C}=\text{O}$ jak i $\text{C}=\text{N}$, katalizowane kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})]$, stosując metanol jako rozpuszczalnik. Reakcje w mieszaninie rozpuszczalników toluen–metanol (w stosunku objętościowym 1:4) bieżą ponad 10-krotnie szybciej niż w samym toluenie. Efektem protycznego środowiska jest znaczący wzrost wydajności produktu (z 10% na >99%), jednakże z jednoczesnym obniżeniem jego czystości enancjomerycznej z 76% na 48%. Ze względu na wspomnianą już możliwość dehydrogenacji silanu, w reakcjach z użyciem metanolu stosowano dwukrotny nadmiar PMHS w stosunku do analogicznej reakcji prowadzonej w toluenie. Wykorzystując 2 mol% kompleksu liganda (*R,R*)-L7 (Rys. 13) z ZnEt_2 , w połączeniu z PMHS (1-2 równoważników molowych), w mieszaninie rozpuszczalników toluen–metanol (1:4), asymetrycznie hydrosylilo-

wano różne prochiralne ketony otrzymując produkty z niemalże ilościową wydajnością i nadmiarami enancjomerycznymi w granicach 14-55% (Rys. 13a). Tę samą metodę stosowano również do reakcji AHS α - i β -ketoestrów oraz α - i β -ketoamidów uzyskując niskie nadmiary enancjomeryczne produktów (od 13 do 47%) przy wysokiej wydajności (do >99%) (Rys. 13b). Ten system katalityczny zastosowano także do redukcji δ -hydroksy- β -ketoestrów otrzymując produkty o konfiguracji *syn* grup hydroksylowych z ilościową wydajnością oraz nadmiarami diastereoizomerycznymi wynoszącymi od 42 do 58% (Rys. 13c) [63, 64].



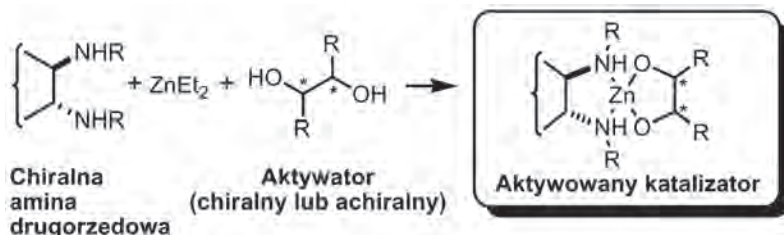
Rysunek 13. Reakcje asymetrycznego hydrosylilowania katalizowane kompleksem [Zn(*ent*-L7)]

Figure 13. [Zn(*ent*-L7)]-catalyzed asymmetric hydrosilylations

Carpentier i współpracownicy [64] określili również najlepsze źródło jonu cynku dla reakcji hydrosylilowania prowadzonych w metanolu. Związki cynkoorganiczne (ZnR₂, gdzie R = *i*Pr, Ph) oraz alkoholany cynku (EtZnOMe, Zn(OMe)₂) wykazywały taką samą aktywność jak ZnEt₂ w reakcji hydrosylilowania acetofenonu prowadzonych przy użyciu liganda *ent*-L7 i dwóch równoważników molowych PMHS. Warto zauważyć, że w opisanych wyżej warunkach nawet 5% dodatek wody umożliwia otrzymanie chiralnego alkoholu w ciągu 1 godziny. Ta obserwacja stała się przesłanką do zastosowania taniego wodorotlenku cynku jako prekursora aktywnego kompleksu. Jakkolwiek kompleks otrzymany z Zn(OH)₂ umożliwia syntezę (*S*)-1-fenyletanolu z wydajnością praktycznie ilościową to nadmiar enancjomeryczny produktu wynosi 48%, a czas reakcji wydłuża się z 1 do 72 godzin. Autorzy tej metody postulują, że jest to wynik równowagi pomiędzy nieaktywnym kompleksem [Zn(diamina)(OH)₂] i jego aktywną formą alkoksylową [Zn(diamina)(OMe)₂].

Jak wynika z poprzednich przykładów, wpływ alkoholu na przebieg reakcji AHS acetofenonu jest znaczny, ale dotyczy głównie wydajności reakcji. Dodatek metanolu sprawia, że osiągnane stopnie indukcji asymetrycznej są niższe od tych otrzymanych dla reakcji prowadzonych w rozpuszczalnikach aprotycznych [64].

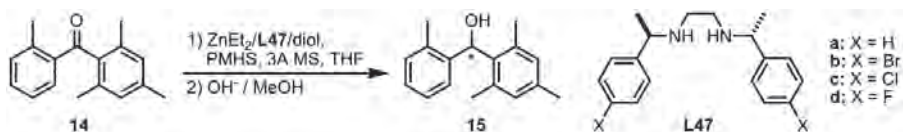
Ushio i Mikami opracowali nową metodę asymetrycznego hydrosylilowania stereycznie załoczonych *orto*-podstawionych benzofenonów, bazującą na kompleksach [Zn(diamina)] aktywowanych diolami [65]. Metoda ta jest rozwinięciem koncepcji asymetrycznej aktywacji zaproponowanej przez Walsha, a polegającej na wprowadzeniu do katalizatora dodatkowego, chiralnego lub achiralnego liganda-aktywatora (Schemat 6) [66–73].



Schemat 6. Ogólny schemat asymetrycznej aktywacji
Scheme 6. Asymmetric activation

Zaproponowany przez Ushio i Mikami system katalityczny zakładał użycie pochodnych 1,2-dyfenylo-1,2-diaminoetanu (**L47**) jako ligandów aminowych w kompleksie z dietylocynkiem i odpowiednim aktywatorem. Jako aktywatory używane były (*R*)- lub (*S*)-BINOL, 1,3-propanodiol oraz glikol etylenowy, reduktorem był PMHS natomiast rozpuszczalnikiem tetrahydrofuran. W celu zwiększenia konwersji substratu, do mieszaniny reakcyjnej dodawano sit molekularnych 3 Å, aczkolwiek ich rola nie jest do końca wyjaśniona (prawdopodobnie ułatwiają wymianę ligandów, a także odtworzenie kompleksu aktywnego) [65].

Ogólny schemat reakcji AHS podstawionych benzofenonów katalizowanych kompleksami [Zn(diamina)(diol)] oraz stosowane ligandy jest przedstawiony poniżej (Schemat 7). Natomiast w Tabeli 3 podano warunki reakcji, zastosowane diole, konwersje substratu i nadmiary enancjomeryczne produktu.



Schemat 7. Reakcja AHS *orto*-podstawionych benzofenonów
Scheme 7. AHS reaction of *ortho*-substituted benzophenones

Hydrosylilowanie 2,2',4,6-tetrametylobenzofenonu (**14**) prowadzone przy użyciu stechiometrycznej ilości kompleksu liganda **L47a** i dietylocynku, w połączeniu z sześcioma równoważnikami molowymi PMHS prowadziło do otrzymania odpowiedniego produktu z 49% nadmiarem enancjomerycznym przy prawie całkowitej konwersji substratu (>99%) (Tab. 3, poz. 1). Zmniejszenie ilości katalizatora do 10 mol%, z jednoczesnym dodatkiem równomolowej (w stosunku do katalizatora)

ilości aktywatora – 1,3-propanodiolu podniosło enancjoselektywność reakcji do 76% z zachowaniem ilościowej konwersji substratu (Tab. 3, poz. 2). Zamiana aktywatora na glikol etylenowy i wydłużenie czasu reakcji do 24 godzin nie poprawiło uzyskiwanych rezultatów (konwersja substratu 74%, e.e. produktu 74%), natomiast zmniejszenie ilości katalizatora do 2 mol%, a PMHS do dwóch równoważników molowych pozwala w ciągu 48 godzin otrzymać produkt z 77% indukcją asymetryczną przy 70% konwersji substratu (Tab. 3, poz. 3, 4). Zastosowanie chiralnego (*S*)- lub (*R*)-BINOL-u jako aktywatora kompleksu [Zn(**L47a**)] w niewielkim stopniu wpływa na enancjoselektywność reakcji – dla (*S*)-BINOLu pozostała ona na poziomie 74% a dla (*R*)-BINOL-u wzrosła do 77% (Tab. 3, poz. 5, 6). Wykorzystanie kompleksów ligandów **L47c** i **L47d** z dietylocynkiem i glikolem etylenowym (10 mol%), w kombinacji z 2,5 równoważnikami molowymi PMHS prowadziło do otrzymania optycznie czynnego alkoholu **11** z bardzo wysokimi konwersjami i nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi odpowiednio 90 i 96% (Tab. 3, poz. 8, 9).

Tabela 3. Ogólne warunki i wyniki reakcji asymetrycznego hydrosilowania 2,2',4,6-tetrametylobenzofenonu (**14**)

Table 3. Conditions and results of asymmetric hydrosilylation of 2,2',4,6-tetramethylbenzophenone (**14**)

Lp.	Ligand	Diol	ZnEt ₂ /L/Diol [mol %]	PMHS [r.m.] ^{a)}	Czas [godz.]	Konw. ^{b)} [%]	E.e. ^{b)} [%]
1	L47a	–	100	6	3,5	>99	49
2	L47a	HO(CH ₂) ₃ OH	10	6	9	>99	76
3	L47a	HO(CH ₂) ₂ OH	10	6	24	74	74
4	L47a	HO(CH ₂) ₂ OH	2	2	48	70	77
5	L47a	(<i>S</i>)-Binol	10	6	48	97	74
6	L47a	(<i>R</i>)-Binol	10	6	48	45	77
7	L47b	HO(CH ₂) ₂ OH	10	6	24	68	85
8	L47c	HO(CH ₂) ₂ OH	10	2,5	24	98	90
9	L47d	HO(CH ₂) ₂ OH	10	2,5	24	97	

a) r.m. – skrót terminu „równoważnik molowy”; b) konwersje i nadmiary enancjomeryczne oznaczano na podstawie metod HPLC z użyciem kolumny chromatograficznej z chiralnym wypełnieniem – DAICEL CHIRALCEL OJ.

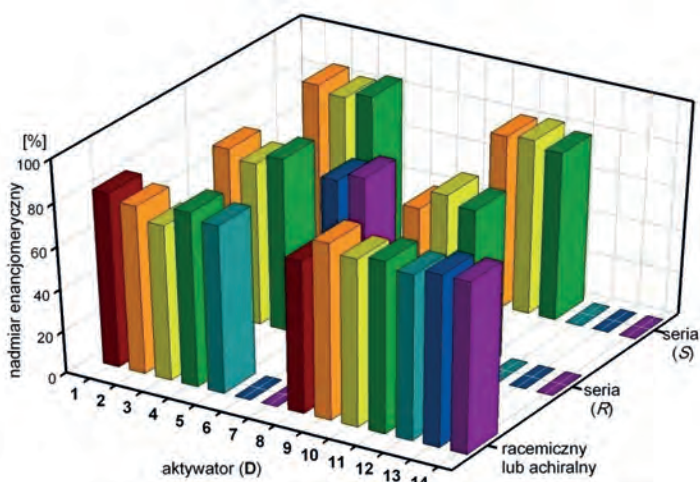
Należy podkreślić, że zmiana kolejności dodawania reagentów do mieszaniny reakcyjnej nie miała wpływu na osiągnięte rezultaty [65].

Idea asymetrycznej aktywacji była jedną z przesłanek do określenia wpływu aktywatora na konwersję i wydajność reakcji AHS 4-metyloacetofenonu i innych prochiralnych ketonów [44]. Interesująca wydawała się też kwestia wpływu chiralności aktywatora (diolu) na stopień indukcji asymetrycznych.

W odróżnieniu od Ushio i Mikami, Kwit i współpracownicy wykorzystali pochodne konformacyjnie sztywnego (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu w kombinacjach z chiralnymi lub achiralnymi alifatycznymi diolami, albo fenolami

modyfikacji jest bardzo wysoki stopień konwersji substratu, bez względu na zastosowany ligand i aktywator. W większości przypadków konwersja substratu wynosiła 99%, najgorsze wyniki to konwersja na poziomie 94%.

Spośród szerokiej gamy stosowanych aktywatorów najlepsze rezultaty uzyskano używając: MeOH, **D1**, (*rac*)-**D4**, (*S,S*)-*trans*-**D8**, **D12b** oraz **D13b**. We wszystkich przypadkach stopień konwersji substratu wynosił powyżej 98%, natomiast nadmiary enancjomeryczne produktu były rzędu 82–85%. Reakcje prowadzone z wykorzystaniem pozostałych aktywatorów również prowadziły do uzyskania produktu z wysokimi konwersjami substratu (97->99%), jednakże enancjoselektywności były równe lub gorsze od tych uzyskanych w reakcjach, w których nie używano aktywatora (Rys. 15) [44].



Rysunek 15. Wpływ struktury aktywatora na enancjoselektywność reakcji asymetrycznego hydrosylilowania 4-metyloacetofenonu (**11**) katalizowanej kompleksem cynku z **L17**

Figure 15. Effect of activator structure on enantioselectivity in [Zn(**L18**)]-catalyzed hydrosilylation of 4-methylacetophenone (**11**)

Przeprowadzone doświadczenia doprowadziły do następujących konkluzji: a) wprowadzenie w strukturę aktywatora dodatkowych grup metylenowych i/lub drugiego centrum stereogenicznego, nie wpływa na wysokość uzyskiwanych nadmiarów enancjomerycznych; b) tylko w 6 na ponad 90 przebadanych kombinacji diol-amina otrzymane nadmiary enancjomeryczne produktu były wyższe (e.e. > 82%) niż te otrzymane dla katalizatora nieaktywowanego. Co więcej, w 5 (na 6) przypadkach aktywatorami były racemiczne lub achiralne alkohole lub fenole; c) kompleksy cynku z diolami, bez udziału aminy nie są efektywnymi katalizatorami reakcji; d) aktywator ma duży wpływ na szybkość reakcji hydrosylilowania natomiast nie ma wpływu na indukcję asymetryczną – zastosowanie racemicznej diaminy i optycznie czynnych aktywatorów prowadzi do produktów charakteryzujących się 3–5% nadmiarami enancjomerycznymi [44, 45].

4.1. MECHANIZM REAKCJI AHS KETONÓW KATALIZOWANEJ KOMPLEKSAMI [Zn(DIAMINA)(OR)₂]

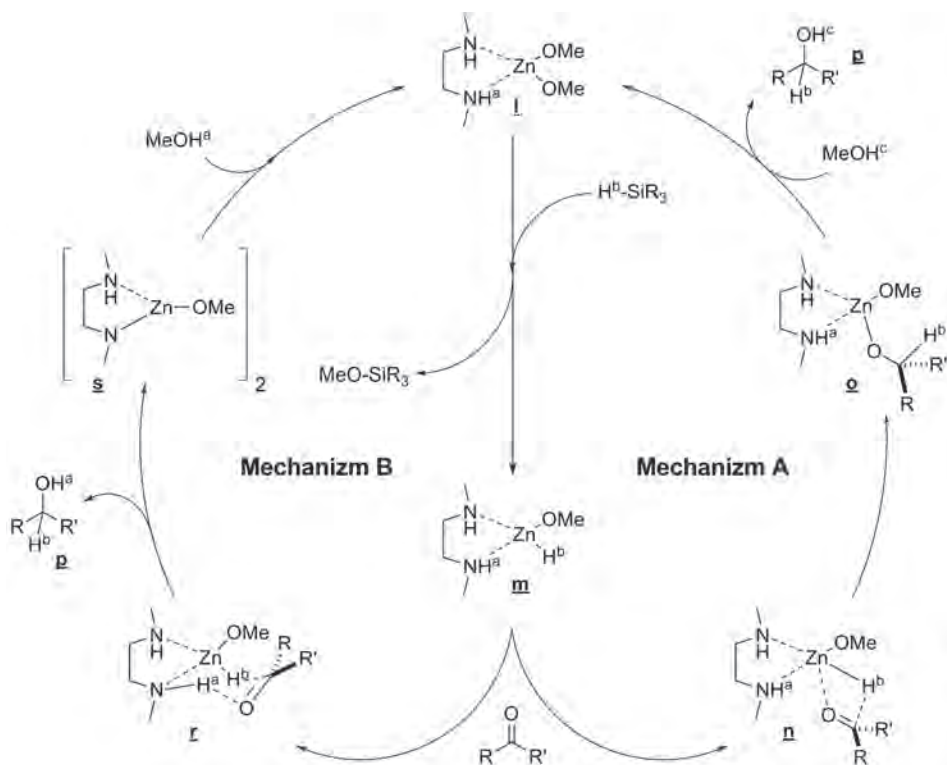
Postulowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów prowadzonych w protycznych rozpuszczalnikach jest różny od proponowanego przez Mimouna dla analogicznej reakcji prowadzonej w aprotycznym środowisku [38].

Wyniki badań eksperymentalnych oraz analiz widm magnetycznego rezonansu jądrowego pozwoliły Carpentierowi i współpracownikom na jednoznaczne stwierdzenie, że niezależnie od kolejności dodawania reagentów do mieszaniny reakcyjnej prekursorem aktywnego katalitycznie kompleksu jest kompleks [Zn(diamina)(OR)₂]. Dodatkowym potwierdzeniem tej tezy była izolacja kompleksu (S,S)-N,N'-bis(1-fenyletylo)etyleno-1,2-diaminy (L7) z cynkiem i dwoma cząsteczkami CF₃CH₂OH, a następnie użycie go w reakcji asymetrycznego hydrosililowania acetofenonu prowadzonej w metanolu z użyciem PMHS jako reduktora. Wyniki reakcji AHS acetofenonu (**5**) z użyciem wyizolowanego kompleksu [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)₂], jak również tych w których katalizator generowany był *in situ*, były identyczne [64].

Na podstawie pomiarów ¹H NMR, Carpentier i współpracownicy [64] wykazali również, że w wyniku zmieszania kompleksu [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)₂] z 0,33 równoważnikami molowymi PhSiH₃ powstaje kompleks wodorkowy cynku [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)(H)]. Jednakże, w przypadku użycia jednego równoważnika molowego PhSiH₃ otrzymano pył cynkowy, diaminę, sililowany alkohol, oraz obserwowano wydzielający się gazowy wodór.

Bazując na powyższych danych Carpentier i współpracownicy zaproponowali dwa różne warianty mechanizmu reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów prowadzonej w metanolu (Schemat 9).

W obu przypadkach rolą silanu jest wygenerowanie aktywnego kompleksu wodorkowego cynku **m** z wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂] (**1**). W kolejnym etapie następuje koordynacja ketonu do kompleksu aktywnego **m**, która może przebiegać na dwa sposoby (**A** lub **B**). W przypadku pierwszego wariantu (**A**), atom tlenu grupy karbonylowej koordynuje bezpośrednio do atomu cynku, transfer anionu wodorkowego następuje poprzez czteroczłonowy stan przejściowy **n** prowadząc do kompleksu **o**. Po dodaniu kolejnej cząsteczki metanolu następuje uwolnienie produktu **p** i odtworzenie wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂]. Alternatywny mechanizm (**B**) zakłada utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem tlenu grupy karbonylowej i protonem jednej z grup aminowych. Przeniesienie anionu wodorkowego z atomu cynku na karbonyłowy atom węgla przebiega poprzez cykliczny sześcioczłonowy stan przejściowy **r**, po czym następuje rozpad kompleksu **r** na produkt **p** i dimer **s** ulegający późniejszej metanolizacji z odtworzeniem wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂] (**1**).

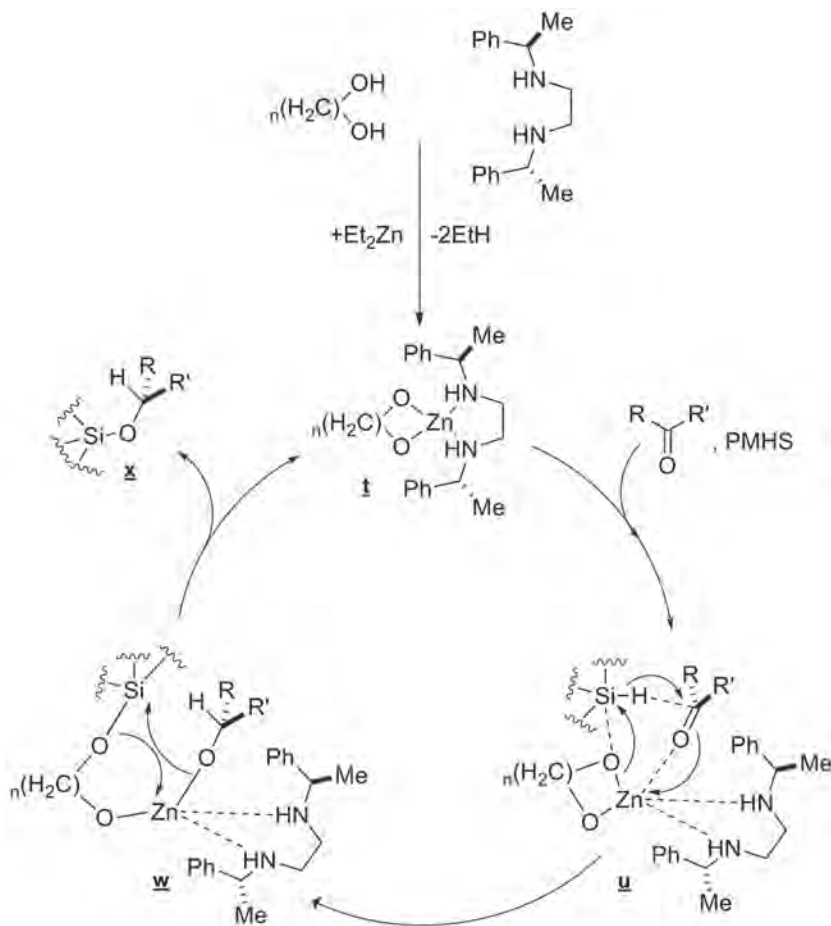


Schemat 9. Proponowany przez Carpentiera i współpracowników mechanizm reakcji AHS ketonów katalizowanej kompleksami $[Zn(\text{diamina})(\text{OMe})_2]$ (I)

Scheme 9. Mechanism proposed by Carpentier and co-workers for AHS of ketones catalyzed by $[Zn(\text{diamine})(\text{OMe})_2]$ complexes (I)

Ushio i Mikami [65] dla swojego wariantu reakcji AHS zaproponowali mechanizm (Schemat 10), według którego w pierwszym etapie z prekursorów powstaje kompleks $[Zn(\text{diamina})(\text{diol})]$ (**t**). Jednoczesna reakcja kompleksu, ketonu i silanu zachodzi poprzez stan przejściowy **u**. Grupa karbonylowa ketonu koordynuje do atomu cynku, natomiast silan jest aktywowany przez jeden z atomów tlenu grup alkoksylowych, po czym następuje transfer anionu wodorkowego z atomu krzemu na karbonylowy atom węgla z jednoczesnym utworzeniem wiązań kowalencyjnych pomiędzy atomem cynku i atomem tlenu powstającego alkoholu, oraz atomem krzemu i grupą alkoksylową (**w**). W wyniku wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy silylowej zostaje uwolniony produkt **x** (silylowany alkohol) i odtworzony kompleks wyjściowy **t**.

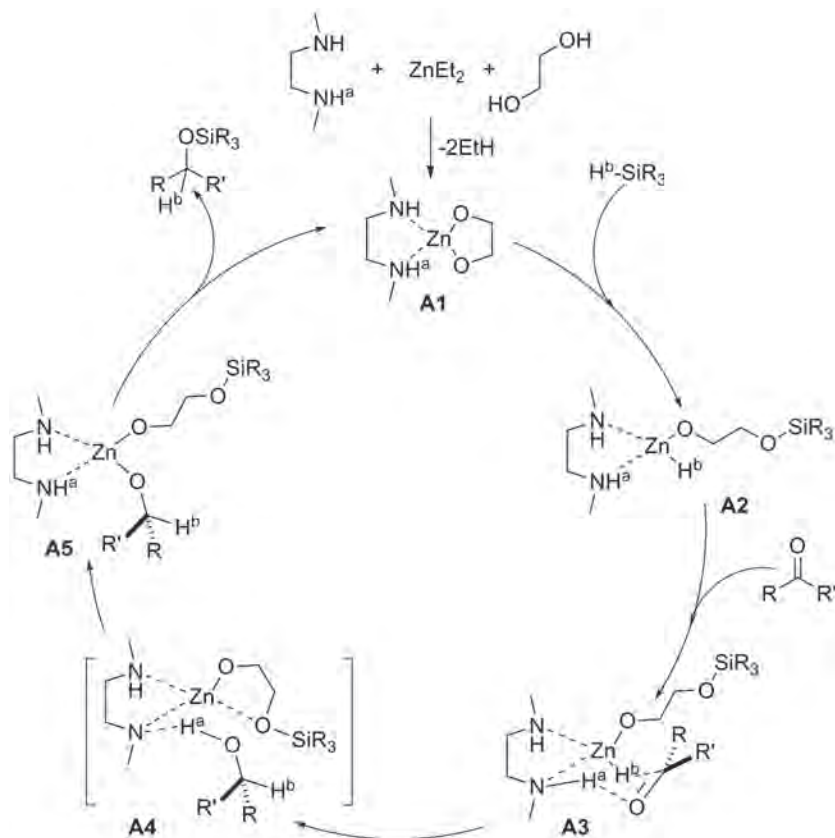
Należy podkreślić, że propozycja Ushio i Mikami, jakkolwiek charakteryzuje się elegancką prostotą koncepcyjną jest czysto spekulatywna i nie bazuje na żadnych przesłankach eksperymentalnych ani tym bardziej teoretycznych.



Schemat 10. Mechanizm asymetrycznego hydrosyloowania podstawionych benzoftenonów katalizowanego kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})(\text{diol})]$ (**t**), proponowany przez Ushio i Mikami

Scheme 10. Mechanism proposed by Ushio and Mikami for asymmetric hydrosilylation of substituted benzophenones catalyzed by $[\text{Zn}(\text{diamine})(\text{diol})]$ complexes (**t**)

Kwit i współpracownicy przeprowadzili systematyczne badania mechanizmu reakcji asymetrycznego hydrosyloowania ketonów katalizowanego kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})(\text{aktywator})]$ [45]. W celu wyjaśnienia roli aktywatora w mechanizmie reakcji przeprowadzono badania spektroskopowe (^1H NMR i ECD) oraz obliczenia kwantowo-mechaniczne na różnych poziomach teorii dla wybranych układów modelowych. Układy modelowe zostały tak dobrane by zachowywały wszystkie cechy strukturalne rzeczywistego katalizatora, a z drugiej strony umożliwiły prowadzenie obliczeń na wysokim poziomie teorii.



Schemat 11. Proponowany cykl katalityczny reakcji hydrosylilowania ketonów katalizowanej kompleksem [Zn(diamina)(aktywator)]

Scheme 11. Proposed catalytic cycle for asymmetric hydrosilylation of ketones catalyzed by [Zn(diamine)-(activator)] complexes

Eksperymenty przeprowadzone przez Kwita i współpracowników umożliwiły nie tylko krytyczną weryfikację wcześniejszych propozycji mechanistycznych, ale także określenie czynników i etapu decydującego o stereoselektywności reakcji. Proponowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów katalizowanej kompleksami [Zn(diamina)(aktywator)], bazujący zarówno na wynikach eksperymentalnych jak i teoretycznych jest przedstawiony na Schemacie 11.

W pierwszym etapie cyklu katalitycznego w reakcji odpowiedniej diaminy, aktywatora (diolu) i dietylocynku powstaje kompleks A1, który stanowi punkt wyjściowy do dalszych etapów reakcji. Po dodaniu silanu powstaje wodorkowy kompleks cynku A2, stanowiący aktywny czynnik redukujący. Kolejny etap cyklu katalitycznego determinuje enancjoselektywność całego procesu i polega na koordynacji substratu do kompleksu A2 poprzez utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru połączonym z atomem azotu aminy a atomem tlenu grupy karbo-

nylowej substratu ($\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$). W powstającym kompleksie **A3** następuje preorganizacja substratu oraz wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie anionu wodorkowego z atomu cynku na atom węgla grupy karbonylowej z utworzeniem kompleksu przejściowego **A4**. Kolejne etapy zakładają przegrupowanie **A4** do **A5**, a następnie uwolnienie produktu (1-fenyletanolu (**6**)) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu $[\text{Zn}(\text{diamino})(\text{aktywator})]$ **A1** (Schemat 11) [45].

Należy nadmienić, że druga z możliwości zakładanych przez Carpentiera, czyli bezpośrednia koordynacja atomu tlenu do jonu cynku i przeniesienie wodorku do grupy karbonylowej zachodzące przez czterocząłowy stan przejściowy (Rys. 16) została odrzucona. Czterocząłowy stan przejściowy **TS2** nie tylko charakteryzuje się wyższą energią niż jego sześciocząłowy odpowiednik (**TS1**), ale także prowadzi do produktu o konfiguracji *R*, co jest niezgodne z wynikami eksperymentalnymi.



Rysunek 16. Struktura obliczonych stanów przejściowych i preferowanych produktów dla reakcji AHS acetofenonu katalizowanej aktywowanym kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})]$

Figure 16. Structures of calculated transition states and preferred products of AHS reaction of acetophenone catalyzed by activated $[\text{Zn}(\text{diamine})]$ complex

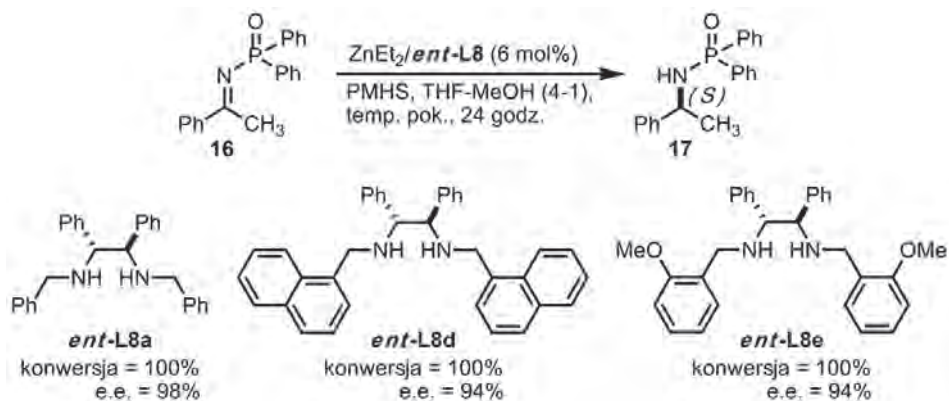
5. REAKCJE ASYMETRYCZNEGO HYDROSILILOWANIA IMIN KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU

Chiralne aminy stanowią istotną część wielu związków pochodzenia naturalnego oraz farmaceutyków, a ich synteza jest ciągle wyzwaniem dla chemików organicznych. Jednym z celów badań jest opracowanie katalitycznej, enancjoselektywnej metody redukcji imin prowadzonej przy użyciu nietoksycznych i tanich reagentów. Kryteria te spełnia np. reakcja asymetrycznego hydrosyloowania imin katalizowana kompleksami cynku z diaminami, z wykorzystaniem poli(metylo-wodoro)siloksanu (PMHS) jako reduktora.

Pierwsze próby asymetrycznego hydrosyloowania *N*-benzylo-fenyletyloiminy przy użyciu kompleksu $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ z PyBox (2 mol%), PMHS jako reduktora (1 równoważnik molowy) w metanolu, prowadziły do otrzymania chiralnej aminy z zaledwie 20% nadmiarem enancjomerycznym [74].

Carpentier i współpracownicy [64] podjęli próbę asymetrycznego hydrosililowania ketimin charakteryzujących się obecnością grupy fenylowej lub benzylowej na atomie azotu. Jako katalizator zastosowano kompleks dietylocynku z (*R,R*)-*N,N'*-bis(1-fenyletylo)etyleno-1,2-diaminą (**L1**) w ilości 2 mol%, w połączeniu z 2 równoważnikami molowymi PMHS, a reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników metanol-toluen w stosunku objętościowym 4:1. Produkty otrzymano z wydajnościami dochodzącymi do 100%, przy niemal całkowitym braku indukcji asymetrycznej (e.e. 0–4%).

Główny problem w opracowaniu metody hydrosililowania imin bazującej na kompleksach cynku stanowi silne wiązanie pomiędzy atomem cynku a iminowym atomem azotu. Celem efektywnego prowadzenia reakcji wiązanie to powinno być łatwo rozerwane wskutek dodania wodorosilanu, bez zakłócania oddziaływań Zn-ligand, a udział powstającej w wyniku redukcji wolnej aminy, jako potencjalnego liganda, powinien być minimalizowany [75]. Stąd też kluczowym problemem do rozwiązania okazał się wybór substratu. Iminy charakteryzujące się obecnością grupy difenylofosfinylowej P(O)Ph₂ na atomie azotu spełniają wyżej wymienione warunki. Dodatkowym atutem jest fakt, że po etapie redukcji w prosty sposób można usunąć grupę P(O)Ph₂ poprzez hydrolizę kwasową [76].



Rysunek 17. Ogólny schemat i warunki prowadzenia reakcji hydrosililowania ketiminy (**16**) oraz otrzymane konwersje i nadmiary enancjomeryczne produktu (**17**) przy użyciu ligandów: **ent-L8a**, **ent-L8d** i **ent-L8e**

Figure 17. Conditions and results (conversions and ee.) of asymmetric hydrosilylation of ketimine (**16**) catalyzed by zinc complexes with: **ent-L8a**, **ent-L8d** and **ent-L8e** ligands

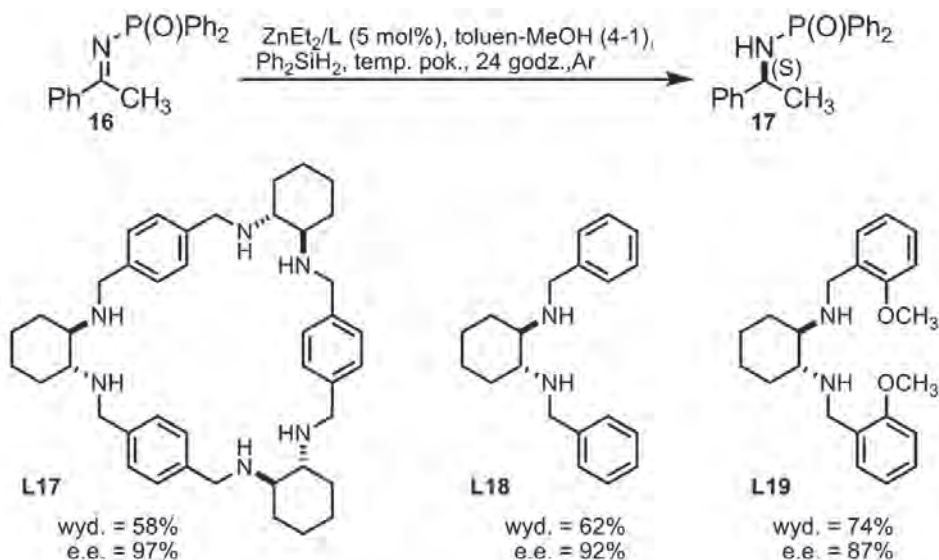
Yun i współpracownicy [75] prowadzili testowe reakcje hydrosililowania *N*-difenylofosfinylo-fenyletyloiminy (**16**) stosując 6 mol% katalizatora otrzymanego z równomolowych ilości dietylocynku i odpowiedniego liganda aminowego (**ent-L8a**, **ent-L8d** i **ent-L8e**). W toku badań wykazano, że spośród stosowanych różnych rozpuszczalników (tetrahydrofuran, toluen, dioksan) i silanów (PMHS, difenylosilan, tetrametylodisiloksan) najlepsze rezultaty (100% konwersja substratu, e.e. produktu 98%) uzyskano używając liganda **ent-L8a** w połączeniu z czterema

równoważnikami molowymi PMHS, gdy reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników tetrahydrofuran-metanol (w stosunku objętościowym 4:1). Na Rysunku 17 przedstawiono warunki prowadzenia reakcji oraz otrzymane konwersje i nadmiary enancjomeryczne produktu **17** przy użyciu odpowiednich ligandów.

Metoda ta została później zmodyfikowana przez Yuna i współpracowników poprzez zmniejszenie ilości katalizatora do 5 mol%, a PMHS do trzech równoważników molowych. Zoptymalizowaną metodę zastosowano w reakcjach asymetrycznego hydrosylilowania różnych *N*-difenylfosfinyloimin uzyskując optycznie czynne produkty z nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w przedziale od 55 do 98%, i wydajnościami wahającymi się od 74 do 86% [75].

Bandini ze współpracownikami otrzymał (*S*)-*N*-difenylfosfinylo-1-fenyletyloaminę (**17**) z 70% wydajnością i 97% nadmiarem enancjomerycznym w reakcji AHS **12**, przy użyciu 5 mol% kompleksu dietylocynku i liganda **L41b** [57]. Reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników tetrahydrofuran-metanol (4:1) w temperaturze 0°C, przy użyciu 5 równoważników molowych PMHS.

Kwit i współpracownicy wykorzystali opracowaną wcześniej metodę AHS ketonów [43, 44] do redukcji aktywowanych imin [77]. Jako ligandy stosowano makrocykliczną trianglaminę **L17**, acykliczny *N,N'*-dibenzylDACH (**L18**) oraz jego pochodną metoksyową **L19** (Rys. 18).



Rysunek 18. Asymetryczne hydrosylilowanie imin katalizowane kompleksami cynku z ligandami **L17**, **L18** oraz **L19**

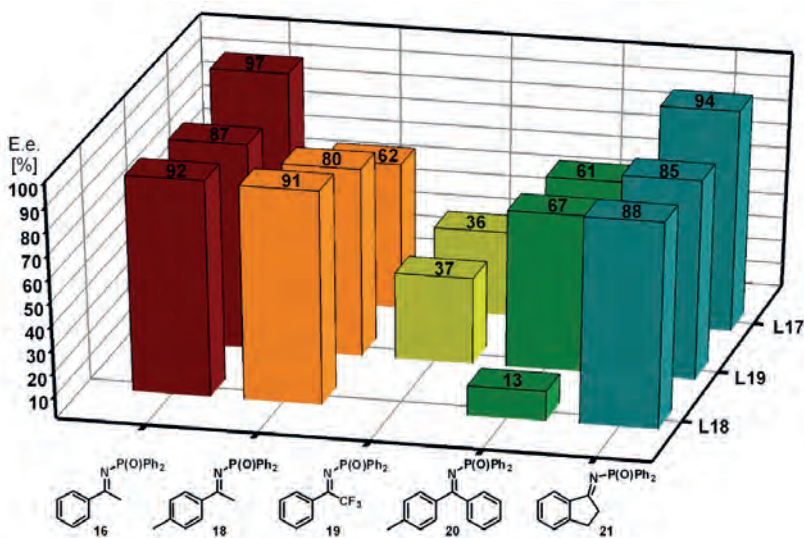
Figure 18. Asymmetric hydrosilylation of imines catalyzed by zinc complexes with: **L17**, **L18** and **L19** ligands

W przypadku redukcji aktywowanych imin, stereoselektywność reakcji nie zależy jedynie od struktury katalizatora, ale również od użytego substratu – naj-

lepsze rezultaty uzyskano stosując iminy z grupą difenylofosfinylową (POPh₂, **13**) na atomie azotu [77]. Generalny trend obserwowany we wszystkich reakcjach to wysoki stopień konwersji substratu od 89% do prawie 100%, oraz wysoka i bardzo wysoka enancjoselektywność reakcji (84->99%). Wydajności izolowanego produktu (**17**) sięgały 88%.

Zastosowanie kombinacji trianglamininy **L17** z difenylosilanem pozwoliło na otrzymanie optycznie czynnej aminy z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym powyżej 99%, jeśli reakcja prowadzona była w toluenie lub metanolu. Aktywność katalityczna *N,N'*-dibenzylodACH-u (**L18**) w kombinacji z różnymi silanami także była wysoka, pozwalając uzyskać chiralny produkt z 84–99% indukacją asymetryczną. Nadmiar enancjomeryczny produktu rzędu 99% osiągnięto używając jako reduktora PMHS w toluenie, jednakże konwersja substratu okazała się być najniższa z całej serii eksperymentów i wyniosła 89%. Spośród testowanych ligandów efektywność *N,N'*-bis(2-metoksybenzyl)-DACH-u (**L19**) okazała się najmniejsza, umożliwiając otrzymanie produktu z nadmiarami enancjomerycznymi 86-98% oraz wydajnością sięgającą 74%.

Zoptymalizowaną metodę asymetrycznego hydrosylilowania imin zastosowano w reakcjach redukcji różnych prochiralnych *N*-difenylfosfinyloimin uzyskując bardzo wysokie wydajności produktów (62–94%) oraz nadmiary enancjomeryczne w przedziale 13–97% (Rys. 19) [77].

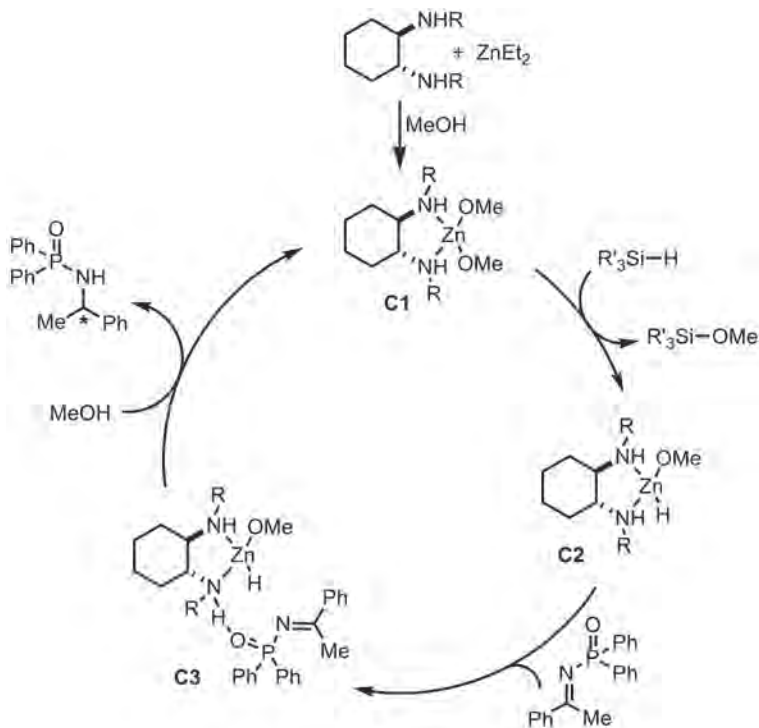


Rysunek 19. Asymetryczne hydrosylilowanie *N*-difenylfosfinyloketoinim (**16**, **18-21**)

Figure 19. Asymmetric hydrosilylation of *N*-diphenylphosphinylketoinimes (**16**, **18-21**)

W celu określenia czynników determinujących enancjoselektywność reakcji hydrosylilowania imin, katalizowanych kompleksami cynku z ligandami bazującymi na (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanie, wykonano obliczenia kwantowo-me-

chaniczne struktur kluczowych produktów pośrednich i stanów przejściowych z użyciem metody COSMO/PBE0/def2-TZVPP//PBE0/6-311G(d,p) [77]. Jako model diaminy wybrany zosyłał *N,N'*-dimetylodiaminoetan z zablokowanym kątem torsyjnym (H)N-C-C-N(H) równym (-60°) odzwierciedlającym strukturę pochodnych (*R,R*)-DACH-u [78] oraz ketimina **16** jako substrat.



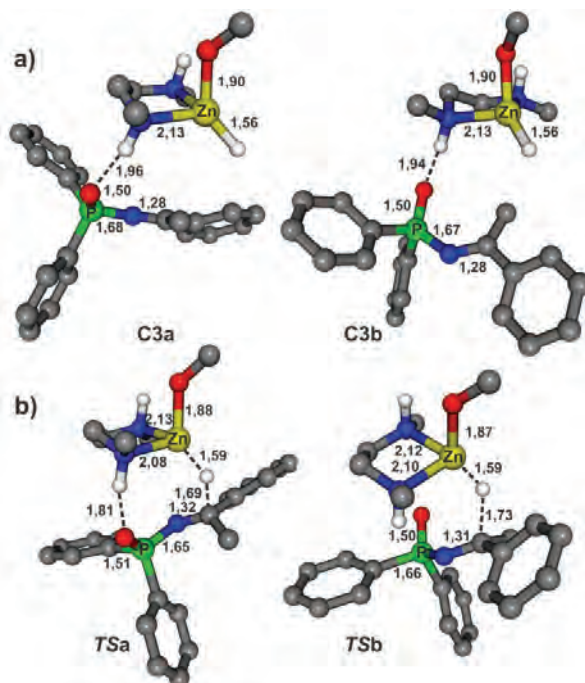
Schemat 12. Proponowany mechanizm hydrosylilowania *N*-difenylfosfinyloiminu katalizowanego kompleksami [Zn(diamina)] w protycznym rozpuszczalniku

Scheme 12. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of *N*-diphenylphosphinyimines in protic media catalyzed by [Zn(diamine)] complexes

Bazując na doniesieniach literaturowych [43, 64, 75], oraz wykonanych obliczeniach zaproponowany został następujący mechanizm reakcji (Schemat 12) [77]: kompleks **C1** powstaje w reakcji odpowiedniej diaminy i dietylocynku w mieszaninie rozpuszczalników toluen-metanol i stanowi punkt wyjściowy do dalszych etapów reakcji. W pierwszym etapie cyklu katalizacyjnego, po dodaniu silanu powstaje wodorkowy kompleks cynku **C2**, stanowiący aktywny czynnik redukujący. Drugi etap cyklu katalizacyjnego determinuje enancjoselektywność całego procesu i polega na koordynacji substratu do kompleksu **C2** poprzez utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru połączonym z atomem azotu aminy a atomem tlenu grupy fosfinylowej substratu (NH...O(=P)). Struktury **C3 a** i **b** różnią się orientacją skoordynowanej ketimini w odniesieniu do katalizatora i są predyspo-

nowane do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia anionu wodorkowego z atomu cynku na atom węgla grupy iminowej. W ostatnim etapie – metanolizie, następuje uwolnienie produktu (*N*-difenylfosfinyloaminy, **17**) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu [Zn(diamino)(OMe)₂] **C1** (Schemat 12).

Obliczone struktury stanów przejściowych *TSa* i *TSb* pokazano na Rysunku 20. Główną różnicę pomiędzy *TSa* i *TSb* stanowi obecność wiązania wodorowego NH...O(=P) w strukturze *TSa* i jego brak w *TSb*. W przypadku *TSb* znaczna odległość (3,655 Å) dzieląca (N)H i atom tlenu grupy fosfinylowej wyklucza jakąkolwiek interakcję między tymi grupami. Transfer anionu wodorkowego z atomu cynku na iminowy atom węgla, jest bardziej prawdopodobny w przypadku stanu przejściowego *TSa*. Wartość energii reakcji wynosi 31,43 kcal mol⁻¹ co świadczy, że transfer wodoru jest korzystny energetycznie i jest reakcją nieodwracalną. Droga reakcji prowadząca do produktu o konfiguracji absolutnej *S* jest preferowana nie tylko ze względu na tworzenie bardziej stabilnego kompleksu **C3a**, lecz przede wszystkim dzięki niższej energii aktywacji *E_a*. Wartości *E_a* obliczone dla *TSa* i *TSb* wynoszą 10,88 i 13,11 kcal mol⁻¹, co pozwala oszacować enancjoselektywność reakcji na bliską 100%. Wynik ten jest zgodny z danymi eksperymentalnymi, w których osiągnięto ponad 99% nadmiar enancjomeryczny w reakcji hydrosililowania ketiminy **16** [77].



Rysunek 20. Struktury kompleksu **C3** o najniższej energii (a) oraz stany przejściowe *TSa* i *TSb* (b) obliczone metodą COSMO/PBE0/def2-TZVPP//PBE0/6-311G(d,p)

Figure 20. Lowest-energy structures of complexes **C3** (a) and transitions states *TSa* and *TSb* (b) calculated at the COSMO/PBE0/def2-TZVPP//PBE0/6-311G(d,p) level

UWAGI KOŃCOWE

Synteza asymetryczna, zwłaszcza w wersji katalitycznej, stanowi jedną z najważniejszych i ciągle rozwijających się dziedzin chemii organicznej. Szczególne znaczenie mają katalityczne metody stereoselektywnego tworzenia wiązań węgiel-heteroatom, pozwalające w dogodny sposób otrzymywać enancjomerycznie wzbogacone produkty zawierające grupy funkcyjne. Związki tego typu są dalej wykorzystywane jako chiralne bloki budulcowe, chiralne związki różnicujące, leki lub agrochemikalia.

Z ekonomicznego punktu widzenia, katalizatory stosowane w syntezie asymetrycznej powinny charakteryzować się dużą aktywnością, łatwą dostępnością i niską ceną. Kataliza chiralnymi kompleksami metali stanowi ciągle najbardziej uniwersalną metodę syntezy, a ilości katalizatora nie przekraczają z reguły 5 mol%. Jej wadą jest wysoki koszt związków metali, trudności w preparatyce kompleksów i znaczne wymagania dotyczące warunków reakcji. Ponadto wskazane jest, aby chiralne ligandy były niewrażliwe na wilgoć i powietrze, efektywnie kompleksowały jon metalu, a katalizator nie wymagał wcześniejszej aktywacji i mógł być użyty w jak najmniejszej ilości.

Od prawie 40 lat, tj. od odkrycia przez I. Ojima w 1973 kompleksów rodu jako efektywnych katalizatorów procesy katalitycznego hydrosililowania ketonów stanowią wygodną metodę redukcji wiązań C=O. Formalnie hydrosililowanie ketonów (imin) prowadzi do otrzymania eterów sililowych (sililoamin), które następnie są hydrolizowane do alkoholi (amin). W ostatnim trzydziestolecu podstawową metodą syntezy chiralnych alkoholi i amin stanowi reakcja hydrosililowania prochiralnych ketonów i imin z wykorzystaniem poli(wodorometylo)siloksanów lub wodorosilanów w roli reduktorów, oraz kompleksów metali przejściowych (zwykle Rh) jako katalizatorów. Jednakże dopiero zastosowanie przez Mimouna i współpracowników w 1999 r. kompleksów cynku z chiralnymi aminami jako katalizatorów asymetrycznego hydrosililowania ketonów (głównie acetofenonu i jego pochodnych) spowodowało gwałtowny wzrost zainteresowania tą metodą syntezy enancjomerycznie wzbogaconych alkoholi.

Należy podkreślić, że układy katalityczne bazujące na kompleksach cynku z chiralnymi aminami w większości przypadków są tanie i proste użyciu. Spełniają również kryteria wysokiej wydajności reakcji, wysokich indukcji asymetrycznych oraz – dzięki temu, że można je odzyskiwać nie wykazują szkodliwego wpływu na środowisko naturalne. Wadą tych układów jest stopień indukcji asymetrycznej produktu, który w przypadku imin wprawdzie osiąga 100%, ale dla ketonów jest z reguły niższy. Jednakże pojawiające się w ostatnich latach prace poświęcone reakcjom hydrosililowania katalizowanym kompleksami cynku pozwalają żywić nadzieję, że i ten mankament zostanie wkrótce zażegnany. Dowiedziono w ten sposób, że związki cynku mogą stanowić doskonałą alternatywę dla powszechnie stosowanych drogich katalizatorów bazujących na kompleksach takich metali jak

Rh, Ru, Re, Pt, Pd, Ir – szczególnie w reakcjach asymetrycznego hydrosililowania prochiralnych ketonów i imin.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu NCN nr 2011/03/B/ST5/01011.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. List, *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, 2010.
- [2] P.I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim 2007.
- [3] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2005.
- [4] H. Nishiyama, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
- [5] H. Nishiyama, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin 1999.
- [6] H. Nishiyama, *Transition Metals for Organic Synthesis. Building Blocks and Fine Chemicals*, Wiley-VCH, Weinheim 2004.
- [7] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, M. Wasilewski, *Wstęp do chemii koordynacyjnej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010.
- [8] X.-F. Wu, H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 3141.
- [9] G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schanmann, *Stereoselective Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1996.
- [10] T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
- [11] B. Marciniak, *Hydrosilylation*, Springer, Berlin 2009.
- [12] N.J. Lawrence, M.D. Drew, S.M. Bushell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 3381.
- [13] J. Gawroński, N. Waścinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5227.
- [14] B. Marciniak, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2374.
- [15] B. Marciniak, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 943.
- [16] J. Yun, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 5640.
- [17] N.S. Shaikh, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 2497.
- [18] C. Song, C. Ma, Y. Ma, W. Feng, S. Ma, Q. Chaia, M.B. Andrus, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3241.
- [19] Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics*, 1995, **14**, 5486.
- [20] Y. Nishibayashi, K. Segawa, H. Takada, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.*, 1996, 847.
- [21] B. Tao, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 3892.
- [22] D.A. Evans, F.E. Michael, J.S. Tedrow, K.R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 3534.
- [23] L.-J. Liu, F. Wang, M. Shi, *Organometallics*, 2009, **28**, 4416.
- [24] B.H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12917.
- [25] B.H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 8779.
- [26] N. Mostefai, S. Sirol, J. Courmarcel, O. Riant, *Synthesis*, 2007, 1265.
- [27] B.H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4045.
- [28] B.H. Lipshutz, A. Lower, R.J. Kucejko, K. Noson, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2969.
- [29] C.-T. Lee, B.H. Lipshutz, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4187.

- [30] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11703.
- [31] X. Verdaguer, U.E.W. Lange, M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6784.
- [32] X. Verdaguer, U.E.W. Lange, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1103.
- [33] M.C. Hansen, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 713.
- [34] K.A. Nolin, R.W. Ahn, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12462.
- [35] B.H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2228.
- [36] B.H. Lipshutz, B.A. Frieman, A.E. Tomaso, Jr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1259.
- [37] H. Mimoun, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2582.
- [38] H. Mimoun, J.Y. de Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6158.
- [39] X.-F. Wu, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 2502.
- [40] V. Bette, A. Mortreux, F. Ferioli, G. Martelli, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3040.
- [41] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2837.
- [42] V.M. Mastranzo, L. Quintero, C.A. de Parrodi, E. Juaristi, P.J. Walsh, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 1781.
- [43] J. Gajewy, M. Kwit, J. Gawroński, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1055.
- [44] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Monatsh. Chem.*, 2012, **143**, 1045.
- [45] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 307.
- [46] N.E. Borisova, M.D. Reshetova, Y.A. Ustynyuk, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 46.
- [47] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 102.
- [48] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 119.
- [49] J. Gawroński, H. Kołbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5768.
- [50] J. Gawroński, M. Kwit, J. Grajewski, J. Gajewy, A. Długokińska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2632.
- [51] A. Gualandi, S. Grilli, D. Savoia, M. Kwit, J. Gawroński, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4234.
- [52] K. Tanaka, S. Hachiken, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 2533.
- [53] K. Tanaka, N. Fukuda, T. Fujiwara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2657.
- [54] J. Gawroński, K. Gawrońska, J. Grajewski, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 1807.
- [55] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna. Wybór eksperymentów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
- [56] T. Inagaki, Y. Yamada, L.T. Phong, A. Furuta, J. Ito, H. Nishiyama, *Synlett*, 2009, **2**, 253.
- [57] M. Bandini, M. Melucci, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.*, 2007, 4519.
- [58] E. Santacruz, G. Huelgas, S.K. Angulo, V.M. Mastranzo, S. Hernández-Ortega, J.A. Aviña, E. Juaristi, C. Anaya de Parrodi, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2788.
- [59] S. Gérard, Y. Pressel, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1889.
- [60] T. Zaman, R. Frauenlob, R. McCarthy, C.M. Walsh, E. Bergin, *J. Organometal. Chem.*, 2012, **716**, 159.
- [61] K. Junge, K. Mcller, B. Wendt, S. Das, D. Gcrdes, K. Thurow, M. Beller, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 314.
- [62] S. Liu, J. Peng, H. Yang, Y. Bai, J. Li, G. Lai, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 1371.
- [63] V. Bette, A. Mortreux, C. Lehmann, J.-F. Carpentier, *Chem. Commun.*, 2003, 332.
- [64] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 289.
- [65] H. Ushio, K. Mikami, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 2903.
- [66] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature*, 1997, **385**, 613.
- [67] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 1086.

- [68] S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 815.
- [69] K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, **38**, 497.
- [70] K. Mikami, M. Terada, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, 1999.
- [71] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 757.
- [72] K. Mikami, R. Angelaud, K.L. Ding, A. Ishii, A. Tanaka, N. Sawada, K. Kudo, M. Senda, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 730.
- [73] A.M. Costa, C. Jimeno, J. Gavenonis, P.J. Carroll, P.J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6929.
- [74] T. Ireland, F. Fontanet, G.-G. Tchao, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 4383.
- [75] B.-M. Park, S. Mun, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 1029.
- [76] T. Yamada, T. Nagata, K.D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 4485.
- [77] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 3863.
- [78] Y.M.A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1871.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 lutego 2013

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**PIĘKNE CZĄSTECZKI: SAMOORGANIZUJĄCE SIĘ
KOWALENCYJNE KLATKI MOLEKULARNE**

**BEAUTY OF CHEMICAL MOLECULES:
SELF ORGANIZED COVALENT MOLECULAR CAGES**

Paweł Skowronek

*Wydział Chemii UAM
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: Pawel.Skowronek@amu.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Dynamiczna Chemia Wiązań Kowalencyjnych
2. Symetria jako czynnik kierujący reakcją
3. Kowalencyjne klatki molekularne
 - 3.1. Klatki molekularne o kształcie graniastosłupa o podstawie trójkąta, symetria – D_{3h}
 - 3.2. Klatki molekularne o kształcie tetraedru – symetria T lub T_d
 - 3.3. Klatki molekularne – symetria O_h

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



Dr Paweł Skowronek ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w roku 1993. W tym samym roku został przyjęty na studium doktoranckie na tym samym wydziale, gdzie pod kierunkiem prof. Jacka Gawrońskiego obronił w 1998 roku pracę doktorską poświęconą zastosowaniu chromoforów ftalimidowych w badaniach strukturalnych metodą spektroskopii dichroizmu kołowego. W 2001 roku odbył staż podoktorski na uniwersytecie w Reno (Newada, USA). Obecnie jest adiunktem na

Wydziale Chemii UAM. Przedmiotem jego zainteresowań badawczych jest stereochemia cząsteczek labilnych konformacyjnie, wykorzystanie metod spektroskopowych w korelacji z metodami obliczeniowymi oraz synteza, struktura i właściwości klatek molekularnych (ang. *cage molecules*).

ABSTRACT

A short review of recent advances in synthesis of covalent cage molecules with an emphasis on their symmetry is presented in this publication. The idea of Dynamic Covalent Chemistry (DCC) as a tool to synthesize cage molecules is presented and explained. Among synthetic methods proposed by DCC the most frequently used to the synthesis of cage molecules is spontaneous reversible imination reaction. The role of symmetry and its entropy to lower total energy of cage molecules is discussed.

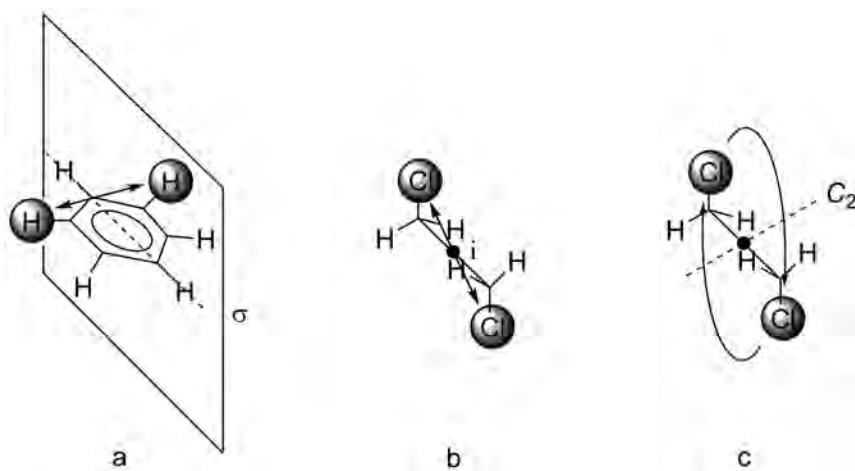
Keywords: macrocycle, cage compounds, reversible reactions

Słowa kluczowe: makrocykle, klatki molekularne, reakcje odwracalne

WPROWADZENIE

W naszym świecie istnieje wiele kryteriów piękna. Jednym z nich, tym najczęściej nieuświadomianym, jest symetria. Równo, po obu stronach stołu, ustawione krzesła, meble, oświetlenie, czy też liczne przykłady architektury, zwłaszcza starożytnej to przykłady zastosowania symetrii w życiu codziennym. Szczególną uwagę, jednak, zwracamy na symetrię twarzy – twarze symetryczne są odbierane przez innych ludzi, jako piękniejsze i choć nie zauważamy drobnych odstępstw, oddziałują one na naszą podświadomość. Rażący brak symetrii jest odbierany jako brzydota. Reguły symetrii stosowane są powszechnie w matematyce i nie dotyczy to tylko geometrii. W fizyce symetriom podlegają: przestrzeń, pola kwantowe, równania pola, lagranżjany, hamiltoniany, itp.

Przechodząc od makro- do mikroświata można postawić pytanie czy jest możliwe otrzymanie, poprzez odpowiednie łączenie atomów, cząsteczek chemicznych, które będą spełniały to jedno z podstawowych kryteriów piękna, jakkolwiek subiektywnym, jakim jest symetria?



Rysunek 1. Przykłady elementów symetrii a) płaszczyzna symetrii, b) symetria punktowa, c) dwukrotna oś symetrii

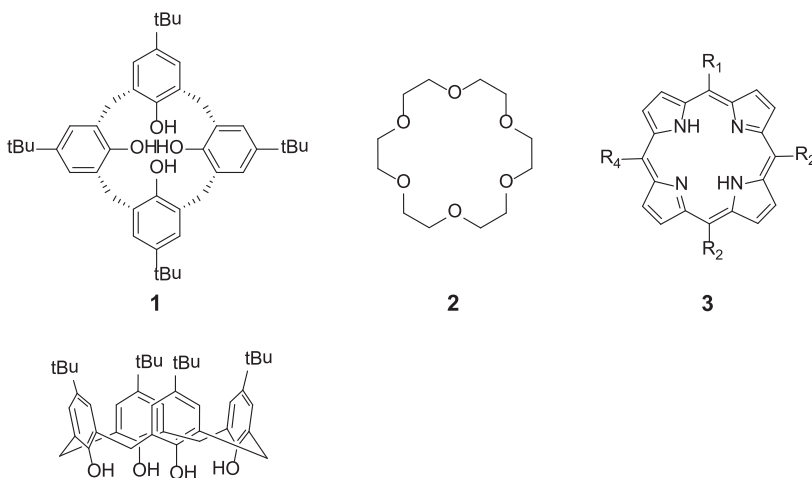
Figure 1. Examples of symmetry elements a) plane of symmetry, b) inversion, c) two-fold axis of symmetry

Zanim jednak nastąpi odpowiedź na to pytanie należy najpierw krótko określić jak chemik rozumie pojęcie symetrii. W makroświecie, to co przeważnie określamy jako symetria dotyczy prostego przypadku jakim jest symetria zwierciadlana, inaczej płaszczyzna symetrii. Reguły symetrii zwierciadlanej były stosowane już w starożytności i według nich projektowano i budowano. W mikroświecie, prostym przykładem wysokosymetrycznej cząsteczki, charakteryzującej się obecnością m.in. kilku płaszczyzn symetrii jest benzen (Rys. 1).

Oprócz płaszczyzny często spotykanymi elementami symetrii są: symetria punktowa i osie symetrii, zwykłe i przemienne. Należy podkreślić, że nieobecność

wśród elementów symetrii charakteryzujących obiekt osi przemiennych S_n , płaszczyzn symetrii (C_s) i centrum inwersji (C_i) jest warunkiem kluczowym chiralności obiektu, zarówno makroskopowego jak i mikroskopowego.

Struktury prostych cząsteczek organicznych, traktowanych w uproszczeniu jako układy sztywne, bez rozpatrywania wpływu drgań deformacyjnych oraz rozkładu konformacyjnego, (np. szeroko stosowanych rozpuszczalników organicznych takich jak chloroform, dichlorometan, aceton, cykloheksan) charakteryzują się z reguły wysoką symetrią. Piękno symetrii widać jednak dopiero w cząsteczkach dużych, z reguły cyklicznych, „tworzonych” ręką chemika, np. kaliksarenach **1**, eterach koronowych **2** czy porfirynach **3**.

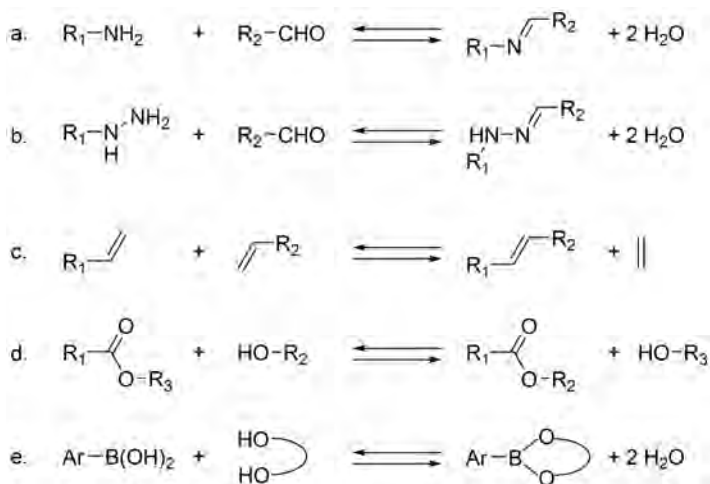


Jakkolwiek cząsteczki te charakteryzują się wysoką symetrią, co z kolei jest uznawane za jeden z czynników ułatwiających ich syntezę, to reakcje otrzymywania tych związków nie są zbyt wydajne. Na przykład kaliksareny można otrzymać z ok. 60% wydajnością, a w przypadku porfiryn maksymalne wydajności nie przekraczają 30%. Reakcje prowadzące do kaliksarenów i porfiryn wymagają zachowania ścisłych warunków stężeń, temperatur, czasów reakcji, a cechą charakterystyczną jest ich nieodwracalność. Nieodwracalny charakter reakcji skutkuje powstawaniem znacznych ilości często niezdefiniowanych produktów, najprawdopodobniej polimerów, trudno separowanych od produktu docelowego.

1. DYNAMICZNA CHEMIA WIĄZAŃ KOWALENCYJNYCH

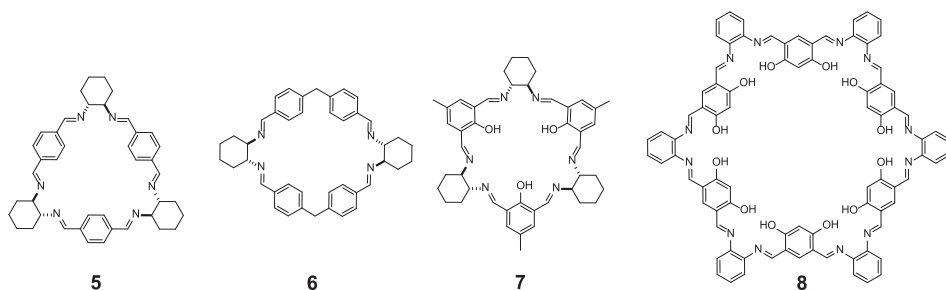
Rozwiązaniem problemu niskich wydajności syntez ważnych związków o strukturze cyklicznej (makrocykli) jest koncepcja Dynamicznej Chemii Wiązań Kowalencyjnych (ang. *Dynamic Covalent Chemistry*) [1, 2]. Zakłada ona, że w warunkach równowagi termodynamicznej – odwracalności reakcji między cząsteczkami, preferowane jest tworzenie się makrocykli poprzez łączenie cząsteczek posiadających

predyspozycje do ich tworzenia. W warunkach równowagowych tworzenie i rozrywanie wiązań sprzyja powstawaniu produktów najtrwalszych. Stąd narodził się pomysł wykorzystania w reakcji otrzymywania makrocykli reakcji odwracalnych takich jak a) reakcja iminowania[3], b) reakcja tworzenia hydrazonów, c) reakcja metatezy olefin, d) reakcja transestryfikacji, e) borylowanie (Schemat 1).



Schemat 1. Przykłady reakcji odwracalnych używanych w Dynamicznej Chemii Wiązań Kowalencyjnych
 Scheme 1. Examples of reversible reaction used in Dynamic Covalent Chemistry

Przy wykorzystaniu tej koncepcji został otrzymany szereg iminowych makrocykli z praktycznie ilościowymi wydajnościami, przy czym analiza spektroskopowa surowych mieszanin poreakcyjnych wskazywała na makrocykl jako jedyny produkt. W ten sposób otrzymano między innymi pochodne chiralnego i nieracemicznego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu – triangliminy **5** [4–7], rombiminy **6** [8], kaliksaleny **7** [9, 10] czy achiralnego 1,2-diaminobenzenu – związek **8** [11]. Zagadnienie syntezy iminowych makrocykli przedstawiono w szeregu prac przeglądowych i jest to też pokrótce omówione w artykule poświęconym zastosowaniu *trans*-1,2-diaminocykloheksanu we nowoczesnej syntezie organicznej [12–14].



2. SYMETRIA JAKO CZYNNIK KIERUJĄCY REAKCJĄ

W reakcjach odwracalnych, w których powstaje produkt termodynamicznie najtrwalszy (o najniższej względnej energii), czynnikiem, który może znacząco wpływać na postępek reakcji w kierunku tworzenia związków cyklicznych jest tzw. *entropia symetrii* [15–17]. Zwiększenie symetrii układu prowadzi do zwiększenia jego entropii zgodnie ze wzorem $S_{\text{sym}} = k \ln \sigma$, gdzie σ jest liczbą symetrii, a k stałą Boltzmana. Liczba symetrii dla układów wieloatomowych jest definiowana, jako liczba nieodróżnialnych orientacji cząsteczki powstających w wyniku obrotów wokół osi symetrii. Idea, że zwiększenie symetrii układu prowadzi do zwiększenia entropii, która jest miarą nieuporządkowania nie wydaje się oczywista. W świecie makroskopowym wydaje się, że większa symetria np. symetryczne ułożenie świec zwiększa porządek. Wzrost entropii wiąże się z utratą części informacji o układzie. W mikroświecie, w cząsteczce metanu o symetrii T_d atomy wodoru są nierozróżnialne. Przyłączając atom wodoru do rodnika metylenowego tracimy bezpowrotnie informacje, który z atomów wodoru został przyłączony. Analogicznie, w makroświecie nie ma różnicy między dwoma palącymi się identycznymi świecami ustawionymi symetrycznie na kwadratowym stole. Bez innych punktów odniesienia poza blatem stołu i dwoma świecami nie można określić, która z nich np. zgasła. Do opisu układów symetrycznych używa się pojęcia „liczba symetrii” definiowanego jako liczbę nieidentycznych ale nieodróżnialnych sposobów rozmieszczenia obiektów składających się na rozpatrywany układ. Dla powyższego przykładu układu świec ustawionych na blacie liczba ta wynosi 2 – są dwie możliwości ustawienia pojedynczej świecy. Układ ten wykazuje symetrię C_{2v} , wartości liczby symetrii dla tej i innych grup punktowych są przedstawione w Tabeli 1.

W przypadku konkurencyjnych reakcji, w których entalpia tworzonych wiązań jest taka sama, produkty o wysokiej symetrii (najczęściej produkty cykliczne) będą preferowane w porównaniu do niesymetrycznych produktów polimerycznych bądź dendrymerycznych. Obniżenie entalpii swobodnej powodowane symetrią, w przypadku triangliminu o symetrii D_3 wynosi $4,44 \text{ kJ mol}^{-1}$ ($1,06 \text{ kcal mol}^{-1}$) (Tab. 2). Dla cząsteczek o wyższej symetrii efekt energetyczny będzie jeszcze większy. Entropia symetrii może być dodatkowym czynnikiem odpowiedzialnym za tworzenie się homokompleksów takich jak np. heksamery i tetramery związków litoorganicznych [18] czy klastry wody [19].

Tabela 1. Liczby symetrii σ dla grup punktowych
Table 1. Symmetry number σ of point groups of symmetry

Grupa punktowa	σ
$C_1, C_p, C_s, C_{\infty v}$	1
$D_{\infty h}$	2
C_n, C_{nv}, C_{nh}	n
D_n, D_{nd}, D_{nh}	2n

Grupa punktowa	σ
S_n^*	$n/2$
T_d	12
O_h	24
I_h	60

* n – parzyste.

Tabela 2. Zmiana entalpii swobodnej ΔG_{sym} dla wybranych grup punktowych

Table 2. Gibbs energy ΔG_{sym} for selected point groups of symmetry

Grupa punktowa	σ	ΔG_{sym} [kJ mol ⁻¹]
C_1, C_s	1	0
C_3	3	2,67
D_3	6	4,44
T_d	12	6,05
O_h	24	7,74
I_h	60	9,97

$$\Delta G_{sym} = RT \ln \sigma = 2,479 \ln \sigma \text{ kJ mol}^{-1} \text{ dla } T = 298 \text{ K.}$$

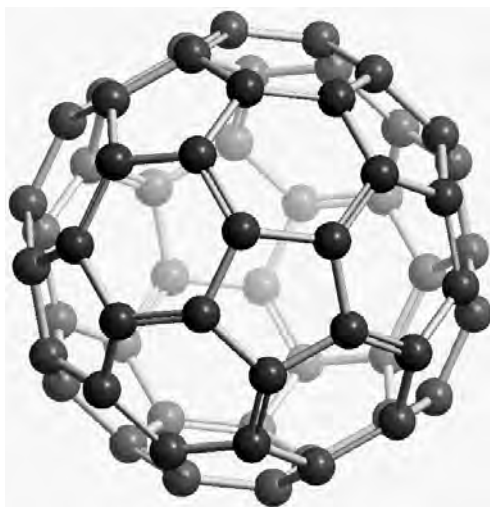
3. KOWALENCYJNE KLATKI MOLEKULARNE

Kowalencyjne klatki molekularne – są to cząsteczki powstające w procesach samoorganizacji, w których atomy wchodzące w skład związku tworzą trójwymiarową architekturę – pseudopowłokę zdolną do wiązania cząsteczki gościa wewnątrz cząsteczki gospodarza. Ten proces wiązania cząsteczek obojętnych lub naładowanych nosi w chemii supramolekularnej nazwę *enkapsulacji*. Wnętrze klatek może być rozważane jako całkowicie nowa faza zdolna kontrolować przepływ reagentów, produktów, stabilizować stany przejściowe reakcji, czyli pełnić rolę efektywnego katalizatora.

Jedną z najbardziej znanych klatek molekularnych jest cząsteczka fullereny C_{60} (Rys. 2). W 1996 roku za odkrycie fulerenów, nowej alotropowej odmiany węgla, Curl, Kroto i Smalley otrzymali nagrodę Nobla. Zdefiniowana struktura fullereny sprawia, że wszelkie modyfikacje dotyczą powierzchni a enkapsulacja jest bardzo trudna, albo wręcz niemożliwa, ze względu na brak porów odpowiedniej średnicy.

Reakcja iminowania, sztandarowy przykład Dynamicznej Chemii Wiązań Kowalencyjnych, pomiędzy związkami zawierającymi grupy aminowe i karbonylowe (formylowe) umożliwia łatwą syntezę klatek molekularnych. Uzyskanie struktury przestrzennej wymaga by jeden ze składników charakteryzował się obecnością, co najmniej 3 grup aminowych bądź formylowych. Stosując określone aminy oraz aldehydy można zaplanować syntezę w celu otrzymania klatek molekularnych o określonym kształcie i właściwościach. Kluczowym kryterium jest to, by związki w czasie trwania reakcji pozostały rozpuszczone w roztworze i tym samym reak-

cja utrzymywana była w stanie równowagi. Wytrącenie się produktów pośrednich zaburza całkowicie stan równowagi i prowadzi do nieodwracalnego tworzenia produktów ubocznych.

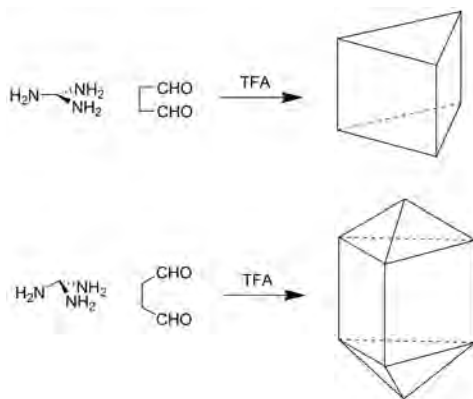
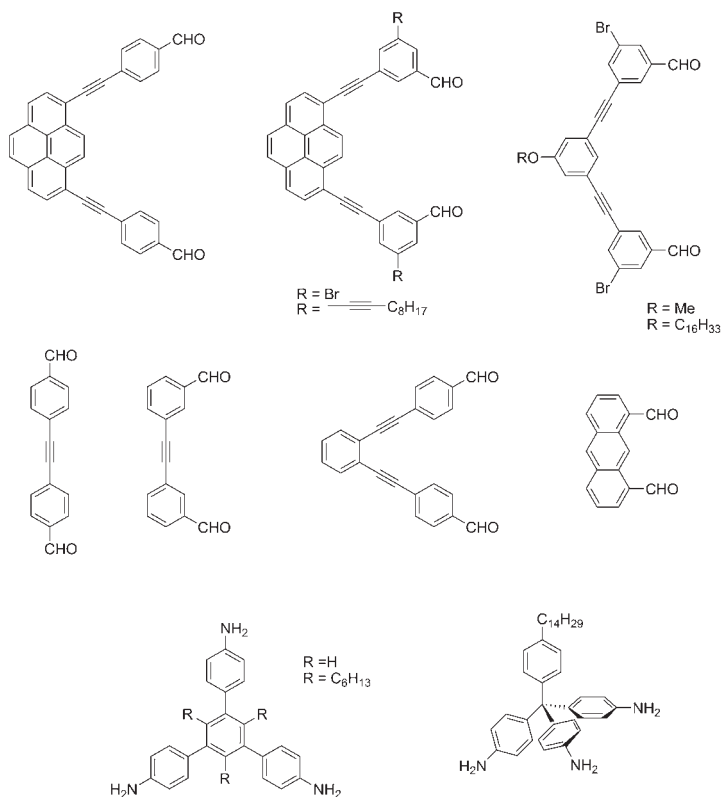


Rysunek 2. Struktura fullerenu C_{60}
Figure 2. View of fulleren C_{60} structure

Ze względu na symetrię elementów składowych, klatki molekularne przyjmują kształt graniastosłupów, figur Archimedesów czy figur platońskich. Ścisłej – figury te można opisać na strukturze lub wpisać w strukturę odpowiedniej klatki. Poniżej zostaną pokazane przykłady kowalencyjnych klatek molekularnych o wysokiej symetrii powstające wskutek samoorganizacji prostych poliamin i polialdehydów.

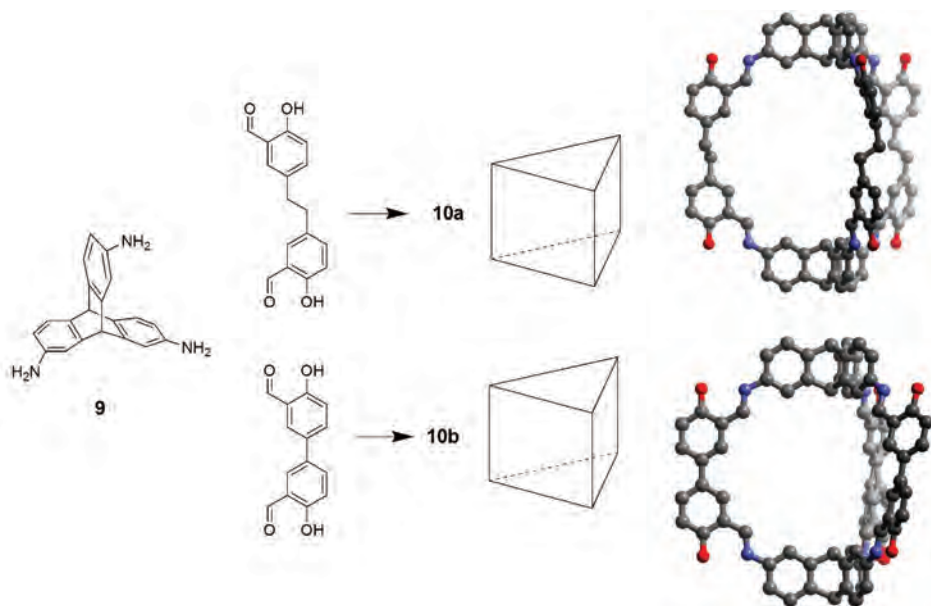
3.1. KLATKI MOLEKULARNE O KSZTAŁCIE GRANIASTOSŁUPA O PODSTAWIE TRÓJKĄTA, SYMETRIA – D_{3h}

Związki o kształcie graniastosłupa o podstawie trójkąta, charakteryzujące się symetrią D_{3h} , zostały otrzymane wynikiem reakcji symetrycznych triamin z dialdehydami. Otrzymane w ten sposób klatki molekularne były od razu zredukowane do amin (Schemat 2) [20]. Ich czystość została zbadana za pomocą chromatografii żelowej zaś budowa została potwierdzona przy pomocy widm NMR i MALDI-TOF. Wydajność uzyskanych związków wahała się od 11 do 94%, niskie wydajności powodowane były wytrącaniem się produktów przejściowych w czasie trwania reakcji.



Schemat 2
Scheme 2

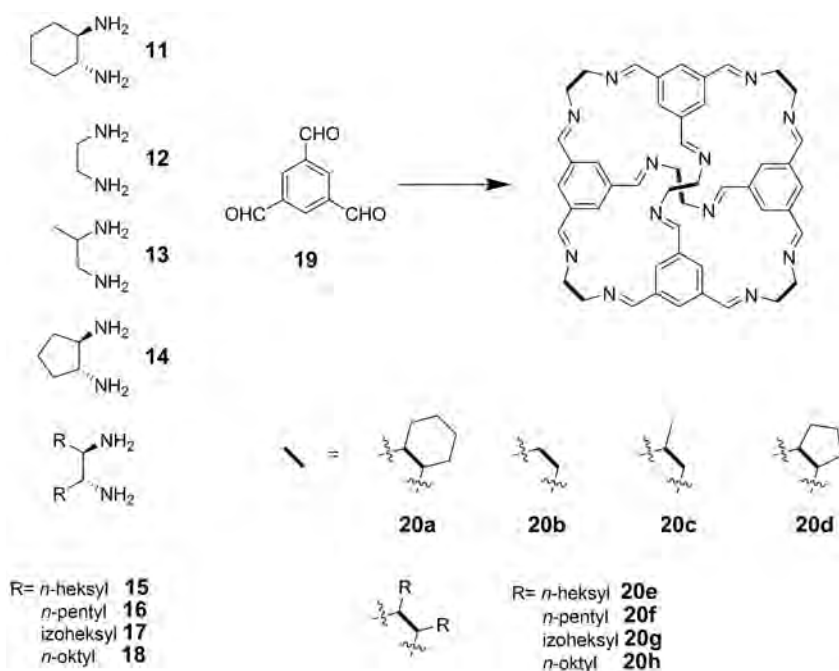
Związki o podobnym kształcie otrzymano wykorzystując triaminę opartą na strukturze triptycenu **9** [21]. W tym wypadku, przy pomocy dyfrakcji promieni rentgenowskich udało się również oznaczyć strukturę krystalograficzną imin **10a** i **10b**, potwierdzając tym samym ich symetrię (Schemat 3).



Schemat 3
Scheme 3

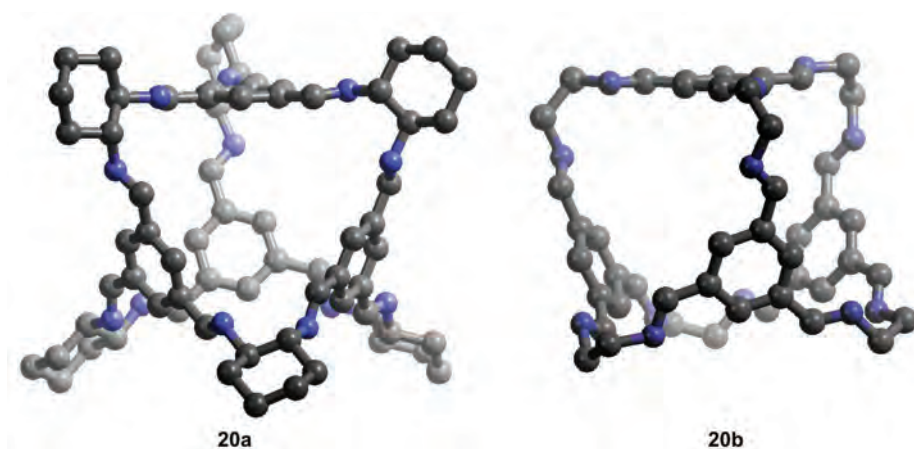
3.2. KLATKI MOLEKULARNE O KSZTAŁCIE TETRAEDRU – SYMETRIA T LUB T_d

Pierwsza klatka molekularna **20a** o symetrii T (*tetraedryczna chiralna*) została otrzymana w zespole Gawrońskiego w 2008 r (Schemat 4) w reakcji (1*R*,2*R*)-1,2-diaminocykloheksanu (**11**) z 1,3,5-triformylobenzenem (**19**), gdzie reagenty występowały w stosunku molowym 3:2 [22]. Jest to pierwszy opisany w literaturze związek o tak wysokiej symetrii, którego struktura została najpierw oznaczona na podstawie widm NMR, MALDI-TOF oraz analizy widm ECD. Struktura krystalograficzna tego związku jak i jego pochodnych **20b-d** została określona przez zespół Coopera w roku 2009 [23, 24]. Z danych krystalograficznych można wnioskować, że obecność różnych podstawników w układzie 1,2-diaminoetanu nie zmienia struktury tworzącej się klatki molekularnej (Rys. 3).



Schemat 4

Scheme 4



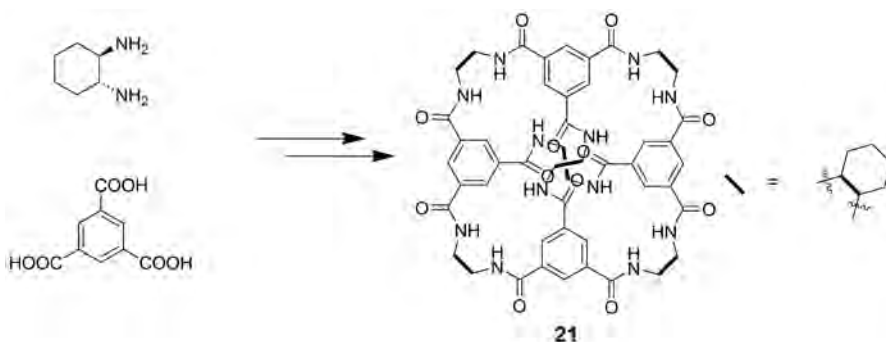
Rysunek 3. Struktury związków 20a i 20b oznaczone metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich
 Figure 3. X-ray structures of cages 20a and 20b

Ze względu na wysoką predyspozycję substratów do tworzenia struktury zamkniętej, tak jak ma to miejsce w przypadku klatki 20a, związek ten powstaje ilościowo nawet przy stężeniu substratów 167 mmol/l. Natomiast użycie labilnej

konformacyjnie 1,2-etylenodiaminy (**12**) wymaga zastosowania bardziej rygorystycznych warunków prowadzenia procesu. Jakkolwiek w przypadku konformeru diaminy **12** o najniższej względnej energii, kąt torsyjny pomiędzy grupami aminowymi (NCCN) wynosi 60° [25, 26], to stosunkowo niska bariera rotacji wokół wiązania C–C powoduje, że w reakcji konkurencyjnej do tworzenia klatki mogą tworzyć się liniowe polimery. Obniżenie stężenia trialdehydu **15** do 20 mmol/l i powolne jego wkraplanie do rozcieńzonego roztworu aminy **12** (40 mmol/l) pozwoliło otrzymać związek **20b** z wydajnością 94% [27].

Analogi **20e-h** zawierające długie łańcuchy węglowe, poniżej temperatury topnienia przyjmują postać trwale porowatych kryształów [28]. Związki te wykazują niską temperaturę topnienia ok. 50°C , a stają się w pełni cieczą niutonowską w ok. 80°C . Stopnienie prowadzi jednak do ich nieodwracalnej destrukcji.

Amidowy analog (**21**) związku **20b** został otrzymany w kilkusetapowej syntezie z niewielką wydajnością (Schemat 5) [29]. Związek **21** został scharakteryzowany spektroskopowo, ale nie oznaczono jego struktury w fazie stałej metodami dyfrakcyjnymi.

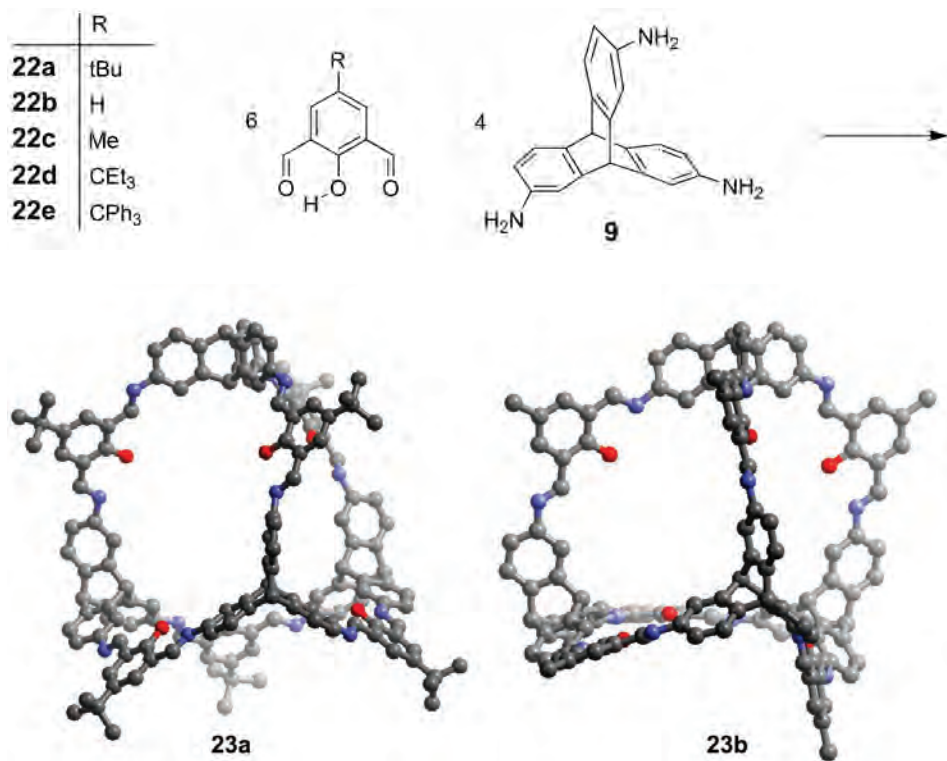


Schemat 5

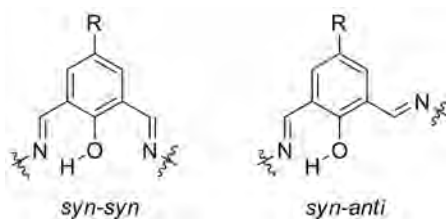
Scheme 5

Związki o przybliżonej symetrii T_d zostały otrzymane przy wykorzystaniu achiralnego 2,7,14-triaminotryptycenu (**9**) i pochodnych 2,6-diformylo-1-hydroksybenzenu **22** [30–32].

Termin *przybliżona symetria* jest związany z faktem, że związki te kształtem przypominają tetraedr. Natomiast nie wykazują symetrii T_d ze względu na konformację *syn-anti* grup związanych z tym samym pierścieniem aromatycznym (Rys. 4). Symetria T_d wymagałaby konformacji *syn-syn* (Schemat 6), co jest jednak niekorzystne energetycznie [33].

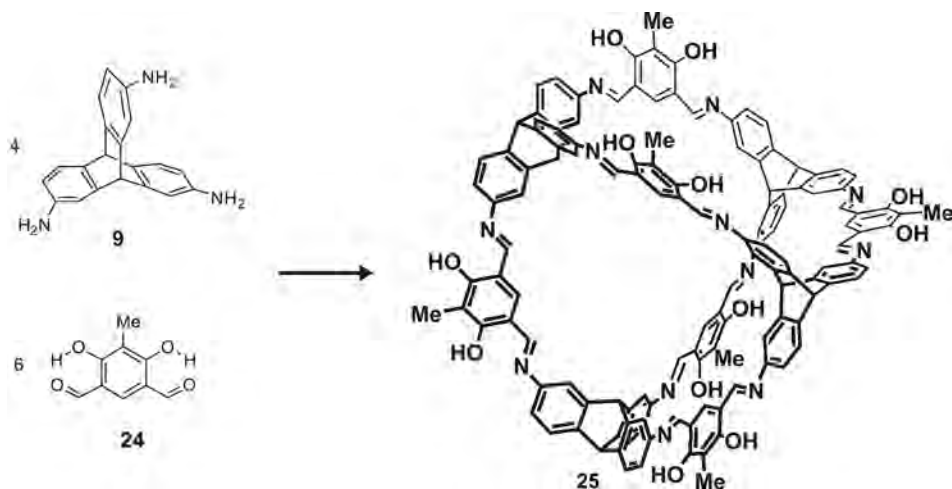


Rysunek 4. Struktury związków **23a** i **23b** oznaczone metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich
 Figure 4. X-ray structures of cages **23a** and **23b**



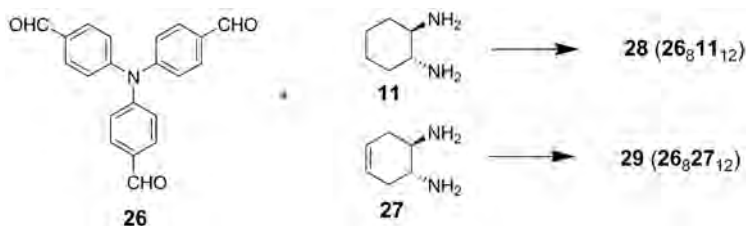
Schemat 6
 Scheme 6

Inną strukturą powstałą przy wykorzystaniu **9** jest związek **25** (Schemat 7) [34]. Użycie symetrycznego dialdehydu **24** spowodowało, że cząsteczka powinna wykazywać symetrię T_d . W cząsteczce tej wszystkie grupy iminowe są stabilizowane przez wiązania wodorowe między grupą hydroksylową a azotem iminowym, co w efekcie zwiększa trwałość klatki molekularnej. Związek ten jest bardzo trudno rozpuszczalny i jego analiza opiera się na widmach (HR)MS-MALDI-TOF, IR, ¹³C MAS NMR i analizie elementarnej.

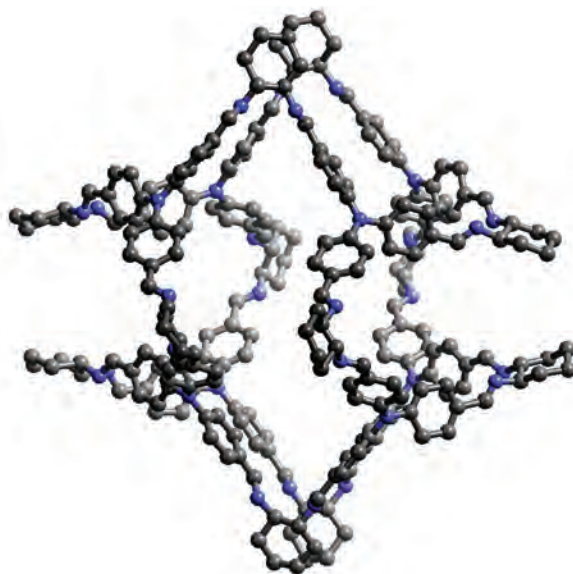


Schemat 7
Scheme 7

Cooper wykorzystał do syntezy klatki molekularnej tris(4-formylofenylo)aminy (**26**) oraz *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocykloheksan (**11**) i *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocykloheksen (**27**) (Schemat 8) [35]. Ponieważ różnica geometryczna między diaminami **11** i **27** nie jest znacząca, powstałe klatki molekularne **28** i **29** tworzyły izomorficzne struktury w kryształach i charakteryzowały się symetrią *T* (Rys. 5). Cząsteczki **28** i **29** są luźno upakowane w sieci krystalicznej tworząc duże przestrzenie wewnątrz- i międzycząsteczkowe wypełnione dichlorometanem. Jak stwierdzono, nieuporządkowane cząsteczki dichlorometanu stanowią główny składnik fazy krystalicznej i zajmują ponad 70% objętości dostępnej dla rozpuszczalnika. Na jedną cząsteczkę związku **28** przypada 80 cząsteczek dichlorometanu, z kolei na **29** przypada 75. Nie można jednak wykluczyć obecności m.in. mezytylenu użytego do stabilizacji kryształów. Kryształy te są nietrwałe na powietrzu, usunięcie rozpuszczalników prowadzi do struktury amorficznej niewykazującej porowatości. Autorzy sugerują, że duże przestrzenie stabilizowane w kryształach przez cząsteczki rozpuszczalnika zapadają się po jego usunięciu.



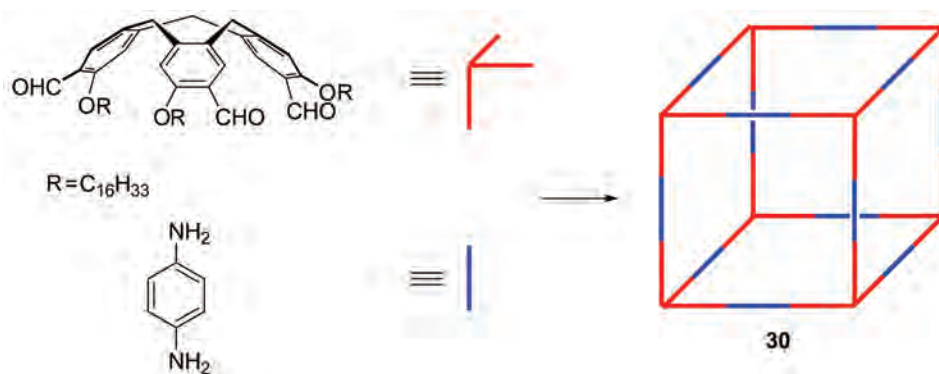
Schemat 8
Scheme 8



Rysunek 5. Struktura związku **28** oznaczona metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich [35]
Figure 5. X-ray structure of cage **28** [35]

3.3. KLATKI MOLEKULARNE – SYMETRIA O_h

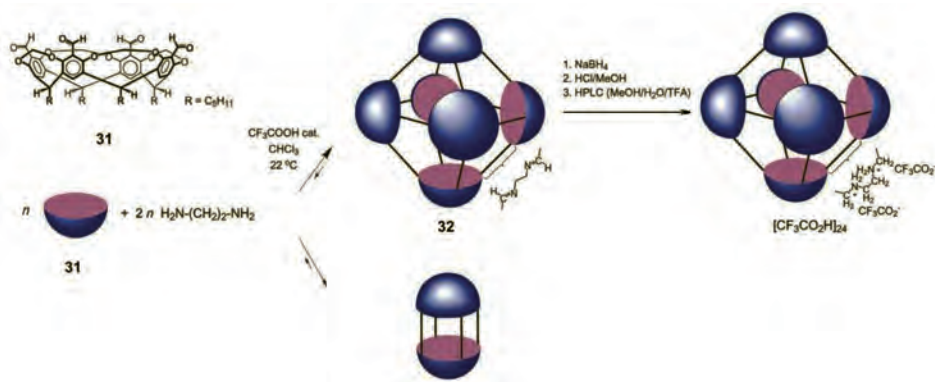
Najprostszym wielościanem o symetrii O_h jest bryła platońska – sześcian. Klatka molekularna **30** o takim kształcie i symetrii została zaplanowana i otrzymana przez Warmuth'a poprzez połączenie 8 cząsteczek trialdehydu i 12 cząsteczek liniowej diaminy – 1,4-diaminobenzenu (Schemat 9) [36]. Autorzy zastosowali chiralny trialdehyd a unikalnej strukturze, w której kąt między liniami dzielącymi pierścienie aromatyczne jest bliski 90° (82°) co w połączeniu z liniową diamina zapewnia otrzymanie cząsteczki o kształcie sześcianu. Budowę związku **30** potwierdzono za pomocą analizy spektroskopowej (MADLI-TOF, ^1H NMR) i chromatografii żelowej.



Schemat 9

Scheme 9

W reakcji 6 cząsteczek tetraaldehydu **31** i 12 cząsteczek 1,2-etylenodiaminy powstała klatka **32** o strukturze ośmiościanu (Rys. 6) [37]. W tym przypadku zaproponowana struktura jest wynikiem symulacji komputerowej (mechanika molekularna, pole siłowe Amber) i danych spektroskopowych. W trakcie reakcji zaobserwowano tworzenie się związku [2+4], który w miarę postępu reakcji zanikał i tworzył się związek [6+12].

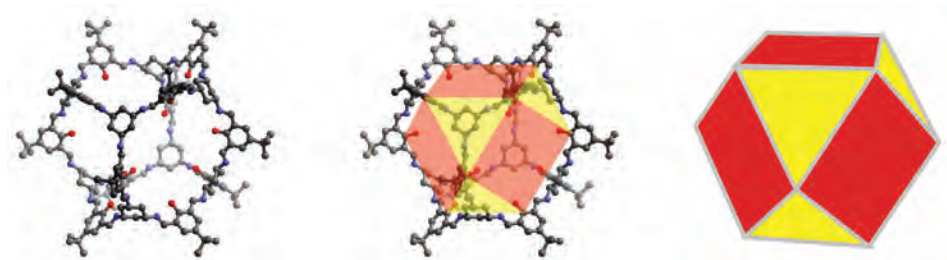


Rysunek 6. Otrzymanie i schematyczne przedstawienie oktaedrycznej struktury związku **32** i jego formy zredukowanej [37]. Za zgodą John Wiley and Sons

Figure 6. Synthesis of octahedral cage **32** and its reduced derivative [37]. With permission of John Wiley and Sons

Z prostych związków *cis,cis*-1,3,5-triaminocykloheksanu (**33**) i 2,6-diformyl-4-*t*-butylo-1-hydroksybenzenu (**22a**) powstała wysoce symetryczna klatka molekularna **34** (Rys. 7). Analiza rentgenograficzna potwierdziła utworzenie się związku **34** o symetrii O_h, którego struktura może zostać opisana jako kubooktaedr [33]. Związek ten, analogicznie jak **28**, zawiera w kryształach cząsteczki rozpuszczalników. Zidentyfikowano i zlokalizowano dwanaście cząsteczek wody związanych wiąza-

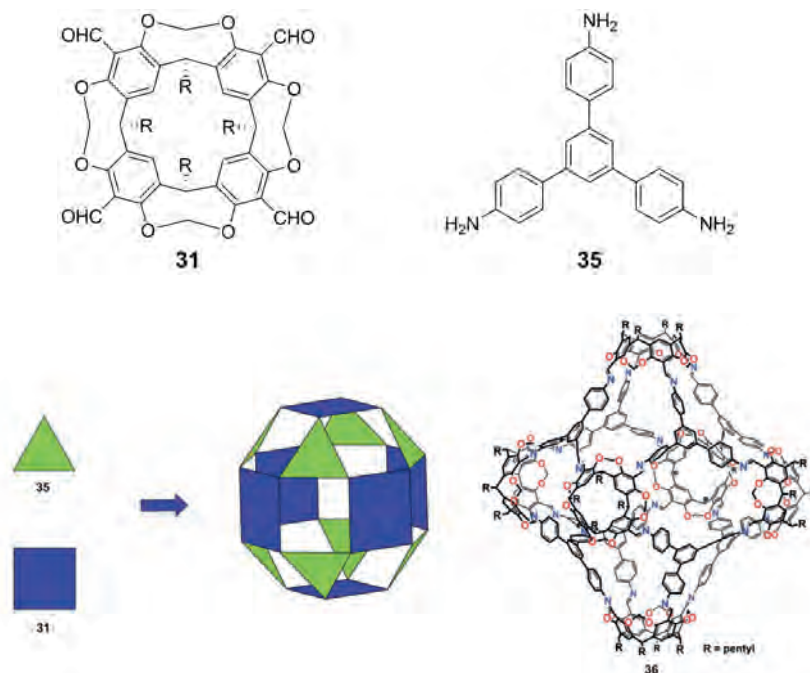
niami wodorowymi z cząsteczką klatki **34**. Pozostałe 53% objętości kryształu jest wypełniona przez niezidentyfikowane cząsteczki rozpuszczalników. Warto zauważyć, że jest to związek o najwyższej symetrii spośród kowalencyjnych klatek molekularnych, dla których oznaczono strukturę metodami dyfrakcji promieni rentgenowskich. Kryształy związku **34**, analogicznie jak **28**, rozpadają się przy odparowywaniu rozpuszczalnika. Analiza krystalograficzna i analiza widm ^1H NMR wskazuje, że największy efekt stabilizujący na strukturę wykazują związane ze związkiem **34** cząsteczki wody. Jakkolwiek próba ich usunięcia prowadzi do destrukcji związku.



Rysunek 7. Struktura związku **34** oznaczona metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich [33] i odpowiadająca mu bryła kubooktaedru

Figure 7. X-ray structure of cage **34** [33] and corresponding cubooctahedron

Struktura rombikubooktaedru **36** została zaproponowana dla klatki molekularnej otrzymanej z tertaaldehydu **31** i triaminy **35** (Rys. 8) [38] na podstawie danych spektroskopowych. Rozmiar tego związku został zaproponowany na podstawie danych spektroskopowych, a rozmiar cząsteczki został potwierdzony badaniami dyfuzji. Na tej podstawie oszacowano średnicę wnęki na 3,9 nm. Obliczenia przy pomocy mechaniki molekularnej dały wynik 3 nm, o blisko 25% różniący się od oznaczonego eksperymentalnie.



Rysunek 8. Schematyczne przedstawienie tworzenia rombikubooktaedru i postulowana struktura klatki 36 [38]. Za zgodą John Wiley and Sons

Figure 8. Proposed structure of cage 36 [38] and corresponding rhombicuboctahedron. With permission of John Wiley and Sons

UWAGI KOŃCOWE

Kowalencyjne klatki molekularne budzą zainteresowanie zarówno swoją wielkością jak i kształtem a ich synteza i budowa stała się przedmiotem kilku prac przeglądowych [39–41]. Symetryczna budowa tych związków powoduje, że są również odbierane jako piękne. Wałory estetyczne nie są jednak jedynymi zaletami tych związków. Klatki molekularne syntezowane w wyniku kondensacji amin i aldehydów zapewniają dostęp do cząsteczek o różnych wielkościach i tym samym o różnych możliwościach enkapsulacji. Dalsze przekształcenie w aminy stabilizuje strukturę wiązań klatki zapobiegając tym samym hydrolizie i rozpadowi. Otwiera to też drogę do dalszego funkcjonalizowania cząsteczek, co wydatnie zwiększy możliwości ich zastosowania.

PODZIĘKOWANIE

Praca powstała w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki DEC-2012/06/A/ST5/00230.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S.J. Rowan, S.J. Cantrill, G.R.L. Cousins, J.K.M. Sanders, J.F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 898.
- [2] P.T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K.R. West, J.-L. Wietor, J.K.M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3652.
- [3] C.D. Meyer, C.S. Joiner, J.F. Stoddart, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1705.
- [4] J. Gawroński, H. Kołbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5768.
- [5] M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, A.F. Khlebnikov, S.I. Kozhushkov, K. Rauch, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 8688.
- [6] M. Chadim, M. Budesinski, J. Hodacova, J. Zavada, P.C. Junk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 127.
- [7] N. Kuhnert, A. Lopez-Periago, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 3329.
- [8] J. Gawroński, M. Brzostowska, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10147.
- [9] S.R. Korupoju, P.S. Zacharias, *Chem. Commun.*, 2005, 1267.
- [10] M. Kwit, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1303.
- [11] J.K.-H. Hui, M. MacLachlan, *Chem. Commun.*, 2006, 2480.
- [12] N.E. Borisowa, M.D. Reshetkova, Y.A. Ustyniuk, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 46.
- [13] I. Alfonso, *Curr. Org. Synth.*, 2010, **7**, 1.
- [14] S. Srimurugan, P. Suresh, B. Babu, H.N. Pati, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2008, **5**, 228.
- [15] S.-K. Lin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1996, **36**, 367.
- [16] J. Rosen, *Entropy*, 2005, **7**, 308.
- [17] S.-K. Lin, *Int. J. Mol. Sci.*, 2001, **2**, 10.
- [18] H.L. Lewis, T.L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 4664.
- [19] R. Ludwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1808.
- [20] Y. Jin, A. Jin, R. McCaffrey, H. Long, W. Zhang, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 7392.
- [21] M.W. Schneider, I.M. Oppel, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 4156.
- [22] P. Skowronek, J. Gawronski, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4755.
- [23] T. Tozawa, J.T.A. Jones, S.I. Swamy, S. Jiang, D.J. Adams, S. Shakespeare, R. Clowes, D. Bradshaw, T. Hasell, S.Y. Chong, C. Tang, S. Thompson, J. Parker, A. Trewin, J. Bacsa, A.M.Z. Slawin, A. Steiner, A.I. Cooper, *Nature Mater.*, 2009, **8**, 973.
- [24] T. Hasell, X. Wu, J.T.A. Jones, J. Bacsa, A. Steiner, T. Mitra, A. Trewin, D.J. Adams, A.I. Cooper, *Nature Chem.*, 2010, **2**, 750.
- [25] L.A.E. Batista de Carvalho, L.E. Lourenco, M.P.M. Marques, *J. Mol. Struct.*, 1999, **482-483**, 639.
- [26] Y. El Youssoufi, M. Herman, J. Lievin, *Mol. Phys.*, 1998, **94**, 461.
- [27] D.P. Lydon, N.L. Campbell, D.J. Adams, A.I. Cooper, *Synth. Commun.*, 2011, **41**, 2146.
- [28] N. Giri, C.E. Davidson, G. Melaugh, M.G. Del Popolo, J.T.A. Jones, T. Hasell, A.I. Cooper, P.N. Horton, M.B. Hursthouse, S.L. James, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 2153.
- [29] S. S. Yoon, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 8557.
- [30] M. Mastalerz, *Chem. Commun.*, 2008, 4756.

-
- [31] M. Mastalerz, M.W. Schneider, I.M. Oppel, O. Presly, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 1046.
- [32] M.W. Schneider, I.M. Oppel, H. Ott, L.G. Lechner, H.-J.S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 836.
- [33] P. Skowronek, B. Warzajtis, U. Rychlewska, J. Gawronski, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 2524.
- [34] W. Schneider, H.-J.S. Hauswald, R. Stoll, M. Mastalerz, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 9861.
- [35] K.E. Jelfs, X. Wu, M. Schmidtman, J.T.A. Jones, J.E. Warren, D.J. Adams, A.I. Cooper, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 10653.
- [36] D. Xu, R. Warmuth, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7520.
- [37] X. Liu, Y. Liu, G. Li, R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2006, **45**, 901.
- [38] Y. Liu, X. Liu, R. Warmuth, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 8953.
- [39] M. Mastalerz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 5042.
- [40] N.M. Rue, J. Sun, R. Warmuth, *Isr. J. Chem.*, 2011, **51**, 743.
- [41] Y. Jin, Y. Zhu, W. Zhang, *CrystEngComm*, 2013, **15**, 1484.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 lutego 2013

PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN

REAKCJE ASYMETRYCZNEGO OTWIERANIA
PIERŚCIENIA AZYRYDYN

ASYMMETRIC AZIRIDINE RING OPENING
REACTIONS

Natalia Prusinowska

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Chemii
ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań
e-mail: nwascin@amu.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Podział azyrydyn

2. Addycja nukleofilowa do pierścienia azyrydyn

2.1. Reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn

2.1.1. Reakcje *mezo*-azyrydyn z Me_3SiN_3

2.1.2. Reakcje *mezo*-azyrydyn z Me_3SiCN

2.1.3. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami siarkowymi

2.1.4. Reakcje *mezo*-azyrydyn z aminami aromatycznymi (anilinami) katalizowane pochodnymi BINOLu

2.1.5. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami węglowymi

2.1.6. Reakcje *mezo*-azyrydyn z halogenkami

2.1.7. Inne nukleofile

2.2. Rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Natalia Prusinowska ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 2005 r. Pracę doktorską, która dotyczyła otwierania pierścienia azyrydyn przez trimetylosililowane nukleofile, wykonywała pod kierunkiem prof. dr. hab. Jacka Gawrońskiego i obroniła w 2009 r. Obecnie jest adiunktem w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM.

Zainteresowania naukowe związane są z syntezą funkcjonalizowanych, chiralnych związków organicznych bazujących na szkielecie m.in. $(1R,2R)$ -diaminocykloheksanu i kwasu (R,R) -winowego.

ABSTRACT

Aziridines, the nitrogenous analogues of epoxides, are useful building blocks for the synthesis of various functional materials and biologically active compounds. The reactivity of aziridines toward ring opening and expansion is dependent upon their extremely strained ring structures. Among the procedures of ring opening of aziridines, a nucleophilic ring-opening reaction is one of the major routes to highly functionalized compounds (Scheme 2).

This short review focused on essential asymmetric ring opening reactions of aziridines including enantioselective ring opening of *meso*-aziridines and kinetic resolution of racemic aziridines with various hetero and carbon nucleophiles towards the synthesis of highly enantiomerically enriched 1,2-difunctionalized fine chemicals.

Keywords: aziridines, desymmetrization, asymmetric catalysis, kinetic resolution, ring opening reactions

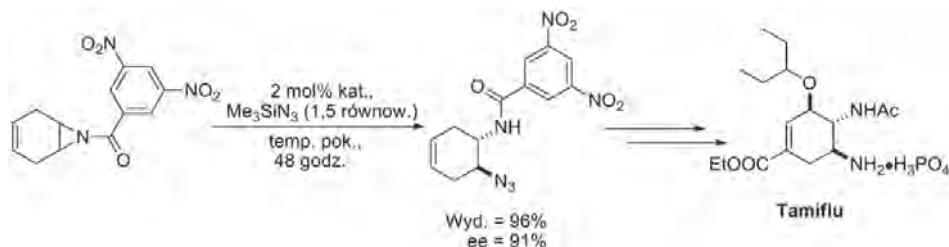
Słowa kluczowe: azyrydyny, desymetryzacja, kataliza asymetryczna, rozdział kinetyczny, reakcje otwierania pierścienia

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

BINOL	- 1,1'-bi-2-naftol
Boc	- grupa <i>t</i> -butoksykarbonylowa
Cbz	- grupa benzyloksykarbonylowa
DCE	- 1,2-dichloroetan
DMF	- dimetyloformamid
DMP	- 2,6-dimetylofenol
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DCHT	- winian dicykloheksylu
(DHQD) ₂ AQN	- dieter antrachinonowy hydrochinidyny
Mes	- grupa 2,4,6-trimetylofenylowa
Nosyl	- grupa <i>p</i> -nitrofenylosulfonowa
Py	- pirydyna
Tf	- grupa trifluorometylosulfonowa
THF	- tetrahydrofuran
Ts	- grupa <i>p</i> -toluenosulfonowa

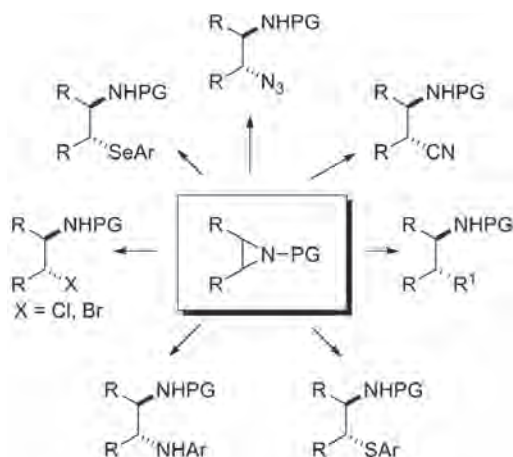
WPROWADZENIE

Reakcje asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn stanowią elegancką i bezpośrednią metodę otrzymywania chiralnych α -funkcjonalizowanych amin [1–18]. Azyrydyny, należące do klasy trójczłonowych nasyconych związków heterocyklicznych, są niezwykle użytecznymi molekułami w syntezie związków pochodzenia naturalnego i farmaceutyków, (np. Tamiflu – jednego ze składników preparatów przeciw grypowych [19] (Schemat 1)), związków zawierających grupę aminową, między innymi aminokwasów, diamin, związków heterocyklicznych oraz alkaloidów. Ze strukturalnego punktu widzenia azyrydyny są analogami oksiranów, w których atom tlenu formalnie został zastąpiony atomem azotu.



Schemat 1. Zastosowanie reakcji enancjoselektywnego otwarcia pierścienia azyrydyny w syntezie Tamiflu
Scheme 1. Enantioselective aziridine ring opening reaction in the synthesis of Tamiflu

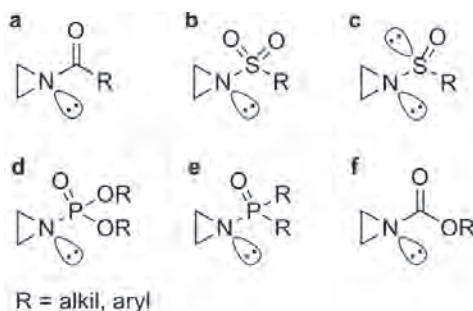
Ze względu na duże naprężenia kątowe w pierścieniu (szacowane na około 111 kJ mol^{-1} dla etylenoiminy (azyrydyny wg nomenklatury IUPAC)) i wpływ elektrofornego heteroatomu, azyrydyny względnie łatwo ulegają reakcjom otwarcia pierścienia, ale w analogicznych warunkach są mniej reaktywne niż oksirany [2]. Przykładowe reakcje azyrydyny z różnego rodzaju nukleofilami zostały zestawione na Schemacie 2 [2, 3].



Schemat 2. Wybrane reakcje nukleofilowego otwierania pierścienia azyrydyny
Scheme 2. Selected nucleophilic ring opening reactions of aziridines

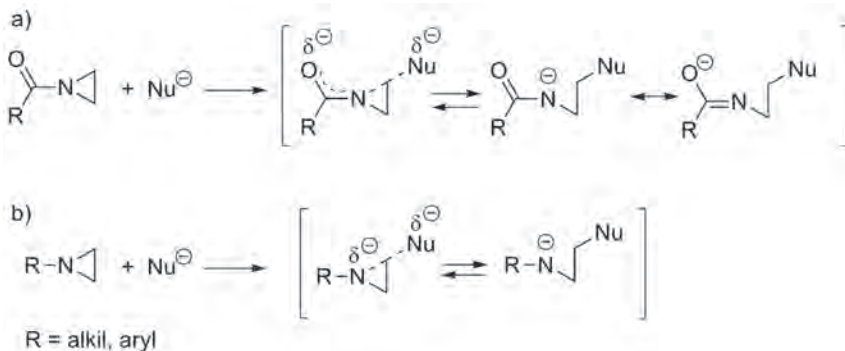
1. PODZIAŁ AZYRYDYN

Azyrydyny dzieli się na aktywowane i nieaktywowane ze względu na obecność i charakter podstawnika na atomie azotu. Podział ten zaproponował Ham na początku lat sześćdziesiątych [20]. Rozróżnienie to jest oparte z jednej strony na właściwościach ogólnych, ale przede wszystkim na reaktywności pierścienia heterocyklicznego w reakcji z nukleofilami. Pierwszą grupę azyrydyn aktywowanych tworzą związki zawierające podstawnik zdolny do stabilizowania ładunku ujemnego powstającego na atomie azotu w stanie przejściowym w reakcji z nukleofilem. Takimi podstawnikami są grupy: acylowe (a), sulfonowe (b), sulfinylowe (c), fosforylowe (d), fosfinyłowe (e) i karbaminiowy (f) (Rys. 1) [2].



Rysunek 1. Przykładowe struktury azyrydyn aktywowanych
Figure 1. Examples of activated aziridines

Do grupy azyrydyn nieaktywowanych zalicza się te, które mają na atomie azotu podstawniki typu atomu wodoru, grupę alkilową lub aryłową. Zdolność podstawników należących do pierwszej grupy do stabilizacji rezonansem stanu przejściowego reakcji addycji nukleofila do azyrydyny, znacznie obniża energię aktywacji w porównaniu z analogicznymi reakcjami azyrydyn nieaktywowanych (Schemat 3).



Schemat 3. Porównanie stanów przejściowych reakcji nukleofilowego otwierania pierścienia azyrydyn aktywowanych (a) i nieaktywowanych (b)

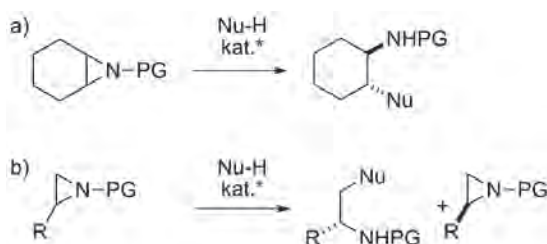
Scheme 3. Comparison of transition states of nucleophilic ring opening reactions of activated (a) and nonactivated (b) aziridines

Wybór odpowiedniej grupy funkcyjnej i nukleofila ma ogromne znaczenie dla powodzenia katalitycznych reakcji asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn. Azyrydyny posiadające grupę alkilową na atomie azotu reagują z nukleofilami siliowanymi (Me_3SiN_3 [21–23], Me_3SiNCS [24, 25]) bez dodatku katalizatora, w różnych rozpuszczalnikach (dichlorometan, eter dietylowy, tetrahydrofuran, benzen, toluen, heksan, acetonitryl). Z drugiej strony podstawnik na atomie azotu może znajdować się w położeniu *cis* lub *trans* w odniesieniu do innych podstawników pierścienia heterocyklicznego w wyniku inwersji konfiguracji na atomie azotu. To z kolei prowadzi do konkurencyjnych stanów przejściowych w reakcjach katalizowanych kwasami Lewisa i zaburza selektywność reakcji.

2. ADDYCJA NUKLEOFIŁOWA DO PIERŚCIENIA AZYRYDYN

W kontekście reakcji asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn należy rozpatrzyć dwa podejścia (Schemat 4):

- enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn,
- rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn.



Schemat 4. Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn (a) i rozdział kinetyczny racemicznych azyrydyn (b)

Scheme 4. Enantioselective ring opening of *mezo*-aziridines (a) and kinetic resolution of racemic aziridines (b)

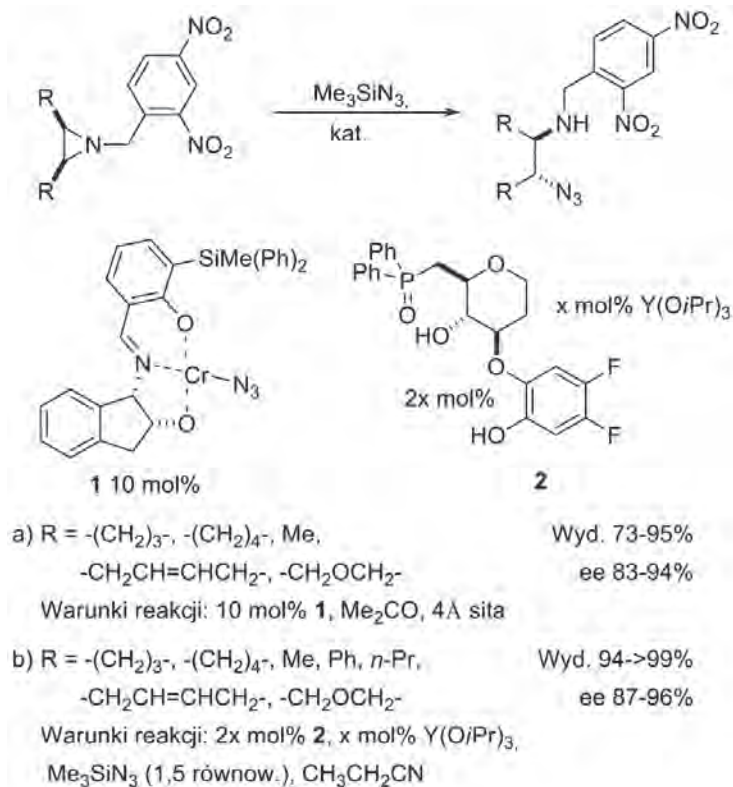
W pierwszym przypadku z prochiralnego substratu w obecności odpowiedniego chiralnego katalizatora otrzymuje się enancjomerycznie wzbogacony produkt z dwoma centrami stereogenicznymi (Schemat 4a). Rozdział kinetyczny polega na wykorzystaniu różnic w szybkości reakcji enancjomerów w obecności chiralnego reagenta, np. katalizatora. W idealnym przypadku otrzymuje się po 50% enancjomerycznie czystych: nieprzereagowanego substratu i produktu reakcji. Proces ten jest opłacalny, gdy racemiczne substraty są łatwo dostępne, a katalizatory tanie, lub też pożądanego chiralnego związku nie można efektywnie otrzymać inną metodą.

2.1. ENANCJOSELEKTYWNE OTWIERANIE PIERŚCIENIA *MEZO*-AZYRYDYN

Koncepcyjnie prosta reakcja katalitycznego enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn jest w rzeczywistości jednak dużym wyzwaniem badawczym. Świadczą o tym nieliczne doniesienia literaturowe, gdzie z reguły przedstawiane są reakcje azyrydyn z silionowanymi nukleofilami [26, 27].

2.1.1. Reakcje *mezo*-azyrydyn z Me_3SiN_3

Jako pierwszą reakcję enancjoselektywnego otwarcia pierścienia *mezo*-azyrydyn, przez Me_3SiN_3 , przy użyciu trójkleszczowego kompleksu Cr(III) z zasadą Schiffa opisał Jacobsen [28]. Reakcję tę prowadzono przez 48–100 godzin w temperaturze -30°C , w acetonie, z dodatkiem sit molekularnych 4Å i 10 mol% chiralnego kompleksu chromu **1**, otrzymując produkty otwarcia pierścienia z wydajnością 73–95% i nadmiarem enancjomerycznym rzędu 83–94% (Schemat 5a).



Schemat 5. Enancjoselektywne otwarcie pierścienia *mezo*-azyrydyn katalizowane kompleksem **1** (a) i **2** (b)
 Scheme 5. Enantioselective ring opening of *meso*-aziridines catalysed by complexes **1** (a) and **2** (b)

Ta reakcja może być katalizowana przez klasyczny kompleks [(salen)CrIII], ale nadmiary enancjomeryczne produktu nie przekraczają 14% ee. Zaletą zastosowanego przez Jacobsena niesymetrycznego kompleksu trójkleszczowego **1**, są mniejsze zawady steryczne, co ma kluczowe znaczenie w przypadku aktywacji azyrydyn zawierających w przeciwieństwie do oksiranów dodatkowy podstawnik na atomie azotu (Rys. 2).



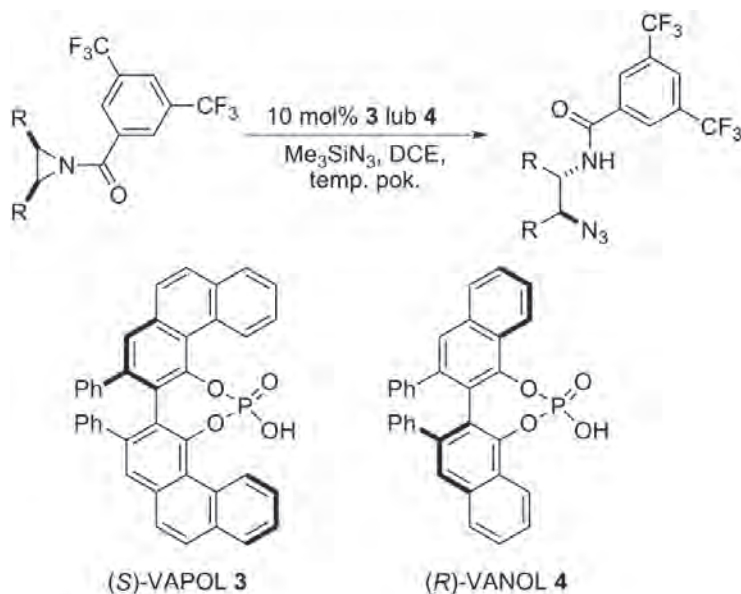
Rysunek 2. Schematyczna ilustracja zalet trójkleszczowych ligandów w aktywacji azyrydyn
Figure 2. Schematic illustration of the advantage of tridentate ligands for the activation of aziridines

Podstawnik na atomie azotu ma duży wpływ na wydajność i enancjoselektywność tej reakcji. Dowiedzono eksperymentalnie, że azyrydyny aktywowane grupą sulfonylową są niereaktywne, natomiast azyrydyny z grupami acylowymi prowadzą do racemicznych produktów. Podstawnikiem zapewniającym najlepsze rezultaty okazała się grupa 2,4-dinitrobenzylowa.

Kolejną pracę dotyczącą enancjoselektywnego otwierania pierścienia azyrydyn przedstawił zespół Shibasaki (Schemat 5b) [29]. Shibasaki zastosował kompleks itru z funkcjonalizowaną pochodną **2**. W tej samej reakcji prowadzonej w temperaturze 0–40°C w propanonitrylu w czasie 18–48 godzin, w obecności 1–10 mol% katalizatora, stopień indukcji asymetrycznej wynosił 83–96%. Produkty otwarcia pierścienia *mezo*-azyrydyn izolowano z wydajnością 93–>99%. Stwierdzono, że enancjoselektywność reakcji wzrasta, gdy podstawnikiem na atomie azotu jest grupa 3,5-dinitrobenzoilowa. Autorzy tej procedury przedstawili też praktyczne zastosowanie opracowanej reakcji w syntezie Tamiflu [19] (Schemat 1), aktywnego składnika leków przeciw grypowych.

Antilla ze współpracownikami zastosowali chiralne kwasy Brønsteda ((*S*)-VAPOL **3** i (*R*)-VANOL **4** jako katalizatory reakcji otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiN_3 (Schemat 6) [30].

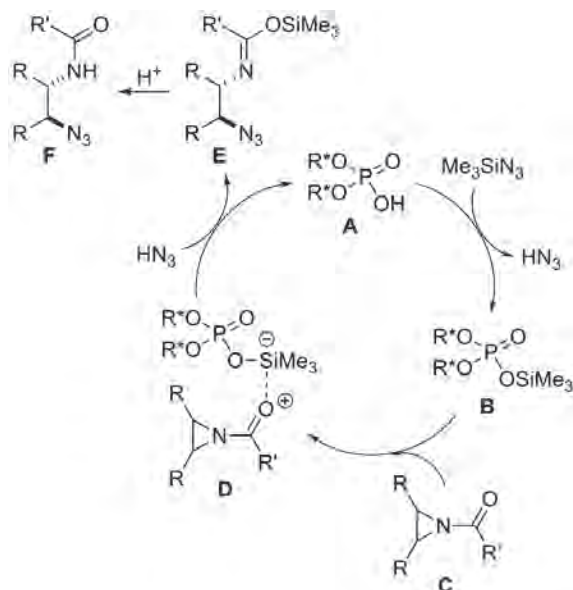
Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej w czasie 21–91 godzin w obecności 10 mol% katalizatora, stosując jako rozpuszczalnik 1,2-dichloroetan (DCE). Produkty izolowano z wydajnościami 49–97% i nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 70–95%. Grupa 3,5-bis(trifluorometylo)benzoilowa jako podstawnik na atomie azotu znacząco wpływała na wzrost enancjoselektywności tej reakcji.



R	Kat.	Wyd. [%]	ee [%]
-(CH ₂) ₅ -	3	64	91
-(CH ₂) ₄ -	3	97	95
-(CH ₂) ₄ -	4	90	94
-(CH ₂) ₃ -	3	68	84
-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	3	84	92
-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	4	55	91
-CH ₂ OCH ₂ -	3	49	87
Me	3	88	86
Ph	3	95	83

Schemat 6. Kwasy Brønsteda **3** i **4** jako katalizatory enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn
 Scheme 6. Brønsted acids **3** and **4** as catalysts of enantioselective *mezo*-aziridines ring opening

Na podstawie wcześniejszych i przeprowadzonych przez siebie badań, Antilla zaproponował mechanizm reakcji. Kluczową rolę w tym mechanizmie pełni grupa trimetylosililowa, niezbędna przy tworzeniu produktu otwarcia pierścienia azyrydyny. W pierwszym etapie chiralny diester **A** reaguje z Me₃SiN₃, tworząc związek **B**. Następnie chiralny silan **B** aktywuje azyrydynę **C** przez utworzenie wiązania koordynacyjnego pomiędzy atomem krzemu i atomem tlenu grupy karbonylowej pochodzącej z podstawnika na atomie azotu. Tworzy się nietrwały kompleks **D**, który reaguje z otrzymanym w pierwszym etapie kwasem azotowodorowym, co prowadzi do odtworzenia chiralnego kwasu Brønsteda **A**. Utworzona imina **E** ulega rozkładowi do produktu otwarcia azyrydyny **F** na żelu krzemionkowym w czasie chromatograficznego oczyszczania surowej mieszaniny (Schemat 7).

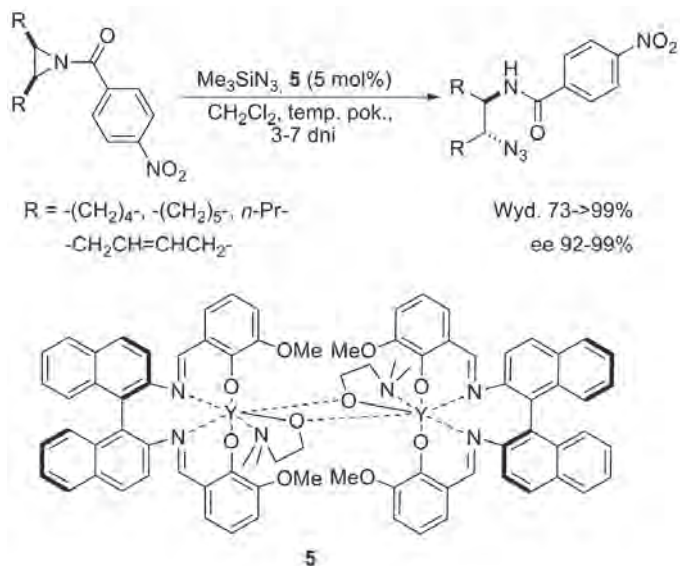


Schemat 7. Proponowany mechanizm reakcji otwarcia pierścienia azyrydyny katalizowanej kwasem Brønsteda

Scheme 7. Proposed mechanism of ring opening reaction of aziridine catalysed by Brønsted acid

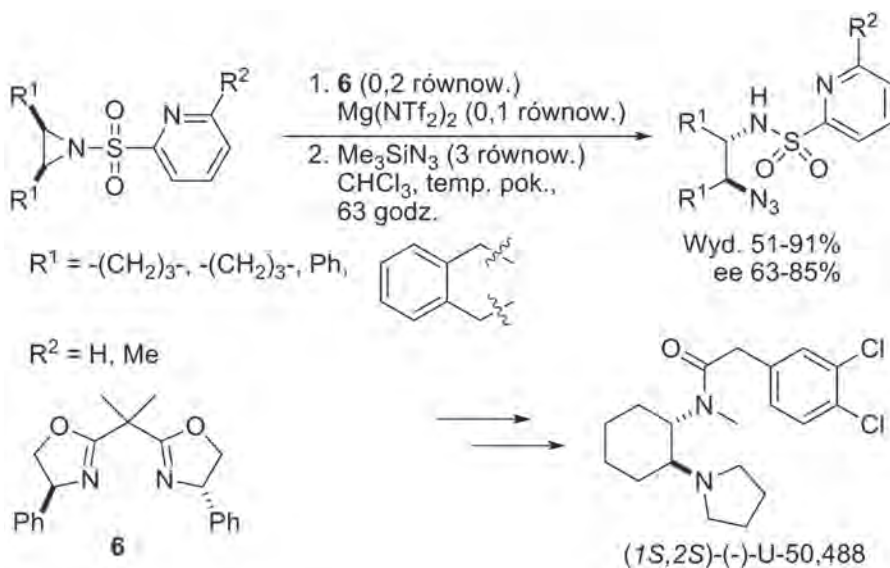
Ten katalizator i mechanizm reakcji zostały ostatnio zakwestionowane przez Della Sałę, który prowadził szczegółowe badania nad katalizowanymi przez VAPOL [31] reakcjami otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez silylowane odczynniki nukleofilowe (Me₃SiN₃, Me₃SiSbN, Me₃SiSMe, Me₃SiNCS, Me₃SiSePh/PhSeH). Udowodnił, że w rzeczywistości układem katalitycznym była mieszanina soli fosforanowych magnezu i wapnia – pochodząca z zanieczyszczeń VAPOLu.

Parquette i RajanBabu zaproponowali nowy efektywny układ katalityczny dla reakcji otwierania pierścienia *mezo*-*N*-(*p*-nitrobenzoilo)azyrydyn przez Me₃SiN₃ – dimeryczne kompleksy zasad Schiffa z itrem [32]. Najlepsze rezultaty otrzymano z kompleksem 5, izolując produkty z wydajnościami od 47 do ponad 99% i nadmiarami enancjomerycznymi 90–99% (Schemat 8). Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w obecności 5 mol% katalizatora w CH₂Cl₂ przez 3–7 dni.



Schemat 8. Katalizowane **5** reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiN_3

Scheme 8. Catalysed by **5** enantioselective ring opening reactions of *mezo*-aziridines by Me_3SiN_3



Schemat 9. Katalizowane **6** reakcje enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiN_3

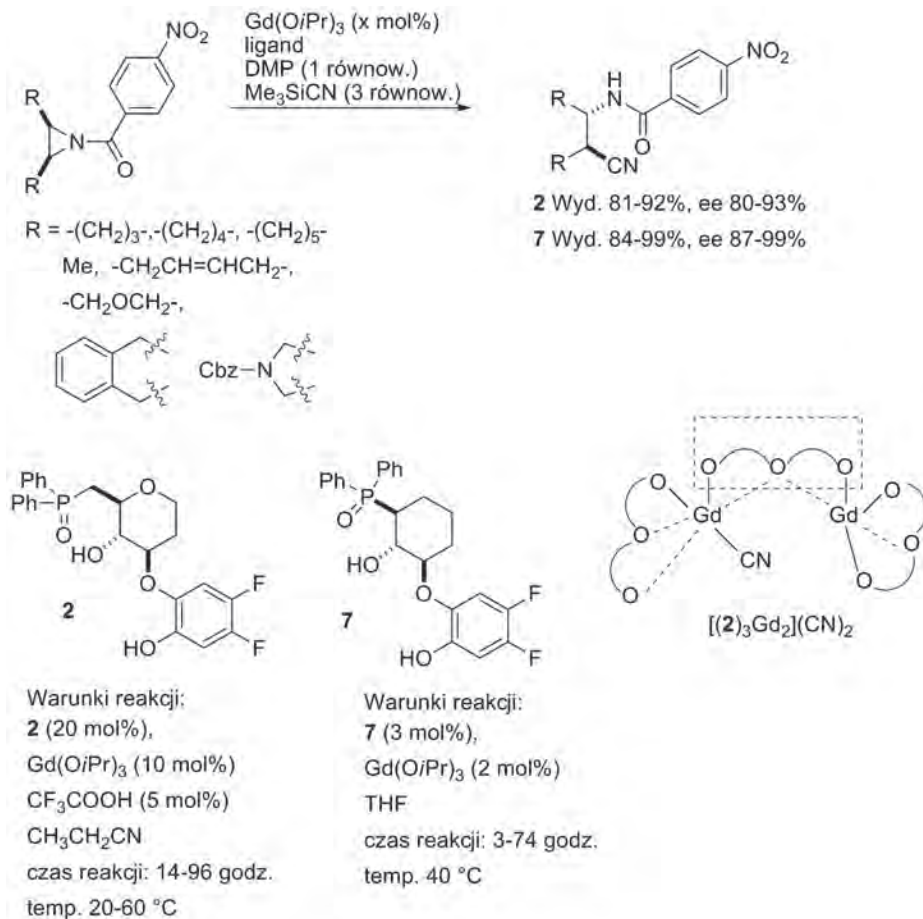
Scheme 9. Catalysed by bisoxazolidine **6** enantioselective ring opening reactions of *mezo*-aziridines by Me_3SiN_3

Grupa badawcza Nakamury wykorzystała bifunkcyjne koordynujące grupy heteroarylosulfonylowe, których konformacja i reaktywność może być kontrolowana przez chelatujące chiralne kwasy Lewisa lub organokatalizatory [33]. Najlepsze rezultaty zaobserwowano w przypadku prostej bis(oksazolidyny) **6** (0,2 równoważnika) i $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$ (0,1 równoważnika) stosując nadmiar azydku trimeetylosililu (Schemat 9). Produkty otwarcia pierścienia azyrydyn otrzymywano z wydajnościami 51–91% i nadmiarami enancjomerycznymi 64–85%. W przypadku pochodnej 6-metylo-pirydyno-2-sulfonyloazyrydyny produkt powstawał z wydajnością 63% i nadmiarem enancjomerycznym 85%, ale już po jednokrotnej krystalizacji z toluenu, wartość ee wzrastała do 99%. Zaprezentowano również użyteczność tej metody w syntezie enancjomerycznie czystego (1*S*,2*S*)-(–)-U-50,488, który jest selektywnym agonistą opioidowym.

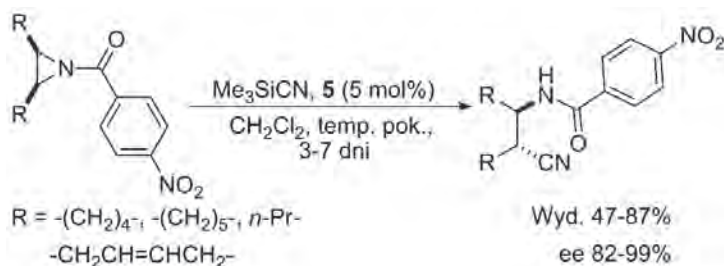
2.1.2. Reakcje *mezo*-azyrydyn z Me_3SiCN

W 2005 roku zespół Shibasaki opublikował pierwszą pracę dotyczącą enancjoselektywnego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiCN i wykazał użyteczność tej reakcji w syntezie chiralnych β -aminokwasów [34]. Najlepsze rezultaty otrzymano prowadząc reakcję z 3 równoważnikami Me_3SiCN w obecności 20 mol% kompleksu **2** z gadolinem, jako dodatek stosując jeden równoważnik 2,6-dimetylofenolu (DMP) i 5 mol% kwasu trifluorooctowego. W zależności od struktury *mezo*-*p*-nitrobenzoiloazyrydyny reakcje prowadzono w temperaturze od 20 do 60°C w czasie 20–96 godzin, otrzymując produkty z wydajnościami rzędu 81–98% i nadmiarami enancjomerycznymi 80–91% (Schemat 10).

Formalne usunięcie grupy metylenowej i zastąpienie atomu tlenu przez węgiel w pierścieniu heterocyklicznym z liganda **2** daje pochodną **7** równie łatwo kompleksującą gadolin [35–36]. Otwieranie azyrydyn katalizowane przez kompleks **7** z gadolinem daje produkty z wyższymi wydajnościami rzędu 83–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 95–99% przy zastosowaniu mniejszych ilości katalizatora. Reakcje przeprowadzono w tetrahydrofuranie w temperaturze 40°C w czasie 13–28 godzin.

Schemat 10. Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiCN Scheme 10. Enantioselective ring opening of *mezo*-aziridine by Me_3SiCN

Parquette i RajanBabu przedstawili reakcje desymetryzacji pierścienia *mezo*-azyrydyn za pomocą Me_3SiCN w obecności **5** [32]. Reakcje były prowadzone w obecności 5 mol% **5** w CH_2Cl_2 w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Produkty addycji Me_3SiCN izolowano z niższymi wydajnościami (47–87%), niż produkty powstałe w wyniku addycji Me_3SiN_3 , a nadmiary enancjomeryczne wynosiły 82–99% (Schemat 11).

Schemat 11. Katalizowana **5** enancjoselektywna addycja Me_3SiCN do pierścienia *mezo*-azyrydynScheme 11. Catalysed by **5** enantioselective addition of Me_3SiCN to *meso*-aziridines

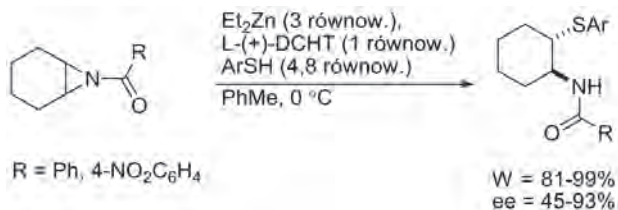
Zespół Tannera pokazał, że tosylowana azyrydyna **8** może być enancjoselektywnie desymetryzowana przez Me_3SiCN w obecności chiralnego liganda **9** (Schemat 12) [37]. Reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników THF-chloroform w temperaturze wrzenia. Produkt wyizolowano z wydajnością 67%, ale zaledwie z 40%-owym nadmiarem enancjomerycznym.

Schemat 12. Katalizowana **9** enancjoselektywna addycja Me_3SiCN do pierścienia azyrydyny **8**Scheme 12. Catalysed by **9** enantioselective addition of Me_3SiCN to aziridine **8**

2.1.3. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami siarkowymi

Tiole i tiolany należą do grupy miękkich nukleofilów i nie ulegają reakcji addycji do grupy karbonylowej, preferują natomiast atak na nasycone atomy węgla ($\text{S}_{\text{N}}2$). Ta właściwość tioli stanowi o ich użyteczności w reakcjach otwierania pierścienia azyrydyn.

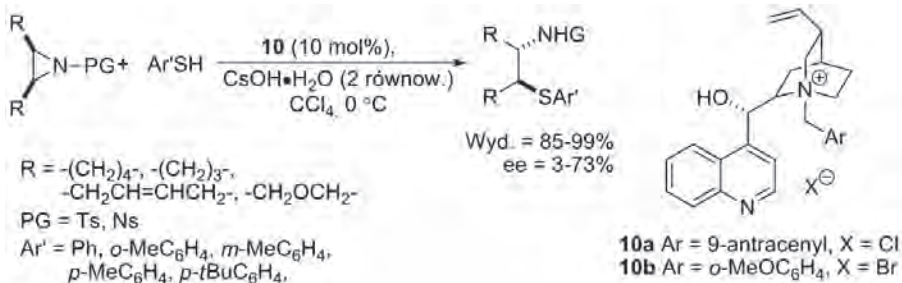
W ostatnim dwudziestolecu ukazało się kilka prac dotyczących asymetrycznego otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez tiole. Efektywnymi katalizatorami reakcji desymetryzacji *mezo*-*N*-acyloazyrydyn przez tiole aromatyczne są kompleksy dietylocynku z L-(+)-winianami dialkylu [38, 39]. Najlepsze rezultaty uzyskano stosując L-winian dicykloheksylu (DCHT) i prowadząc reakcje w toluenie w ciągu 14–24 godzin w temperaturze 0°C. Produkty otrzymano z wydajnościami 81–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 45–93% (Schemat 13). Reakcje z tiolami alifatycznymi prowadziły z kolei do racemicznych produktów z niższymi wydajnościami 53–68%.



Schemat 13. Asymetryczne otwieranie pierścienia *meso*-*N*-acyloazyrydyn przez tiole aromatyczne katalizowane kompleksem dietylocynku z *L*-(+)-winianem dicykloheksyłu

Scheme 13. Asymmetric ring opening of *meso*-*N*-acylaziridines by aromatic thiols catalysed by zinc – dicyclohexyltartrate complex

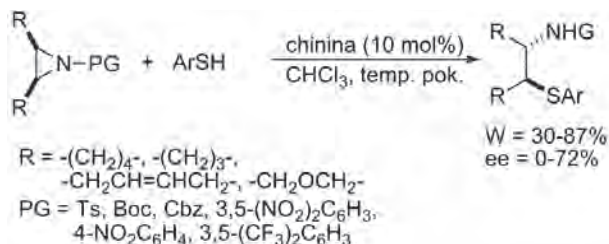
W przeciwieństwie do wcześniej opisanych reakcji, otwieranie azyrydyn przez tiole nie wymaga obecności kwasu Lewisa. Katalizatorami asymetrycznego otwierania pierścienia *meso*-*N*-sulfonyloazyrydyn przez tiole aromatyczne mogą być czwartorzędowe sole amoniowe cynchonidyny **10** [40]. Reakcje tego typu zachodzą w temperaturze 0°C w tetrachlorku węgla w obecności uwodnionego wodorotlenku cezu (2 równoważniki) w ciągu 11–96 godzin, prowadząc do produktów z wydajnościami 85–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 3–73% (Schemat 14).



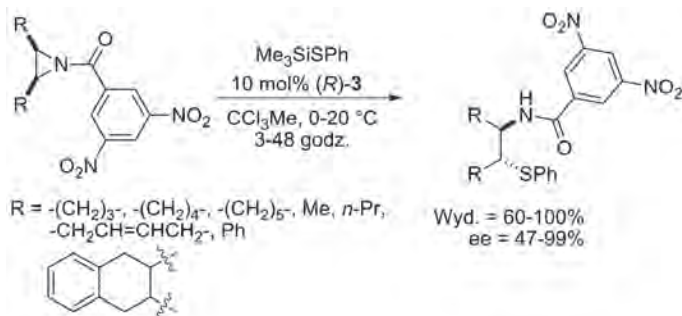
Schemat 14. Desymetryzacja *meso*-*N*-sulfonyloazyrydyn przez tiole aromatyczne katalizowana czwartorzędowymi solami alkaloidów **10**

Scheme 14. Desymmetrization of *meso*-*N*-sulphonylaziridines by aromatic thiols catalysed by alkaloids quaternary salts **10**

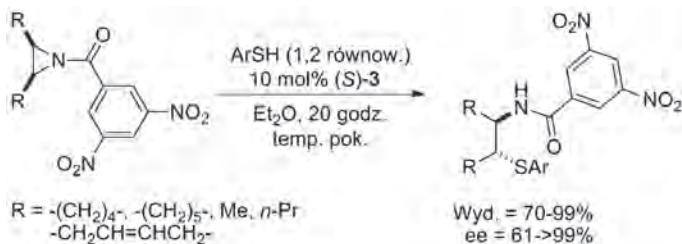
Także chinina jest dość dobrym katalizatorem asymetrycznego otwierania pierścienia różnych *meso*-azyrydyn przez tiole aromatyczne [41]. Reakcje prowadzono zazwyczaj w chloroformie w temperaturze pokojowej w obecności 10 mol% katalizatora, w atmosferze gazu obojętnego (Schemat 15). Wadą tej reakcji jest jej nieprzewidywalność, gdyż otrzymuje się aminosulfidy wprawdzie z dobrymi wydajnościami 30-87%, ale nadmiarami enancjomerycznymi wahającymi się od 0 do 72%. Najlepsze rezultaty uzyskano, gdy substratami były *N*-tosyloazyrydyny.

Schemat 15. Desymmetryzacja *mezo*-azyrydyn przez tiole aromatyczne w obecności chininyScheme 15. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by aromatic thiols in the presence of quinine

W 2009 roku na łamach *Organic Letters* wywiązała się ciekawa dyskusja dotycząca desymetryzacji *N*-acylowanych azyrydyn przez tiole aromatyczne bądź ich trimetylosililowane odpowiedniki w obecności katalitycznych ilości VAPOLu. Grupa badawcza Della Sala prowadziła reakcje *mezo*-azyrydyn z trimetylosililotiofenolem w 1,1,1-trichloroetanie w zakresie temperatur 0–20°C, w obecności 10 mol% katalizatora (Schemat 16) [42]. Izolowano aminosulfidy z wydajnościami 60–100% i nadmiarami enancjomerycznymi 47–99%. Della Sala, powołując się na wcześniejszą pracę Antilli [12], postulował, że w cyklu katalitycznym obecność nukleofila sililowanego jest niezbędna.

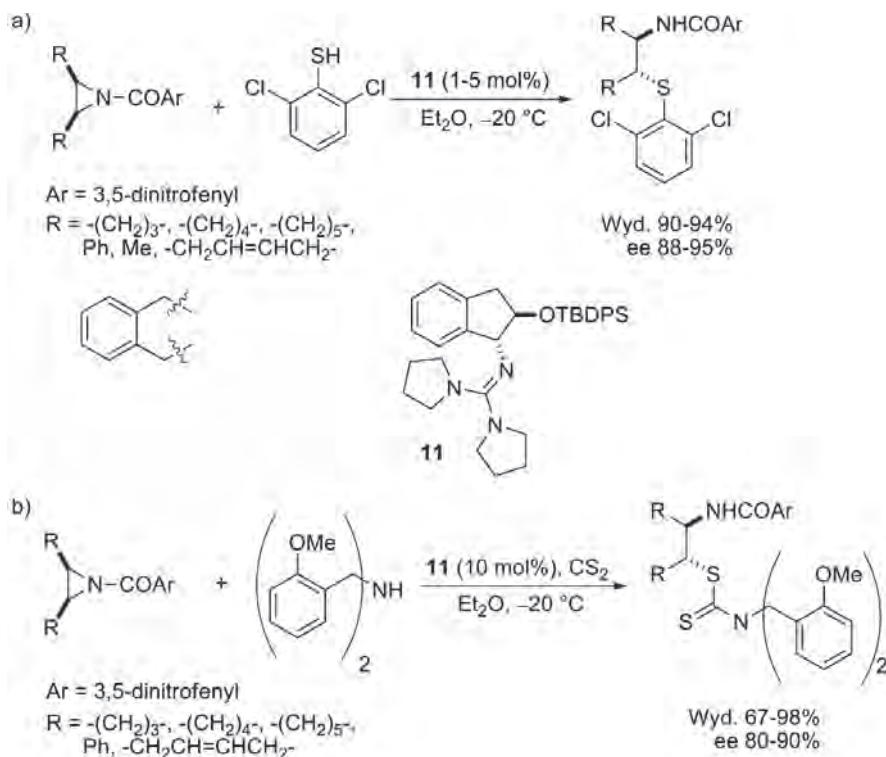
Schemat 16. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez Me₃SiSPh w obecności (R)-VAPOLuScheme 16. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by Me₃SiSPh in the presence of (R)-VAPOL 3

Zespół Antilli udowodnił natomiast, że desymetryzacja *mezo*-azyrydyn w obecności (S)-VAPOLu z użyciem wolnych tioli aromatycznych zachodzi z równie dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi [43]. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej w eterze dietylowym w czasie 20 godzin, stosując 10 mol % katalizatora. Produkty reakcji izolowano z wydajnościami 70–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 61–>99% (Schemat 17). Natomiast wykorzystanie tioli alifatycznych spowodowało znaczny spadek wydajności i enancjoselektywności reakcji.



Schemat 17. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez tiole aromatyczne w obecności (S)-VAPOLU
 Scheme 17. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by aromatic thiols in the presence of (S)-VAPOL

Chiralne pochodne aminoindanolu zawierające szkielet guanidyny są efektywnymi katalizatorami reakcji otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez nukleofile siarkowe [44]. Zespół badawczy Huang'a i Tana przedstawił dwa typy reakcji desymetryzacji *N*-(3,5-dinitrobenzoylo)azyrydyn katalizowanych przez **11**. Pierwszy wariant tej reakcji wykorzystywał standardowo tiole aromatyczne (Schemat 18a). Reakcje prowadzono w obecności 1–5 mol% katalizatora w eterze dietylowym w temperaturze -20°C . Aminosulfidy izolowano z wydajnościami 90–94% i nadmiarami enancjomerycznymi 88–95%.



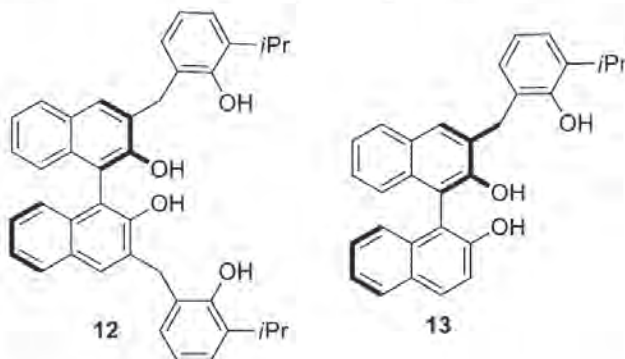
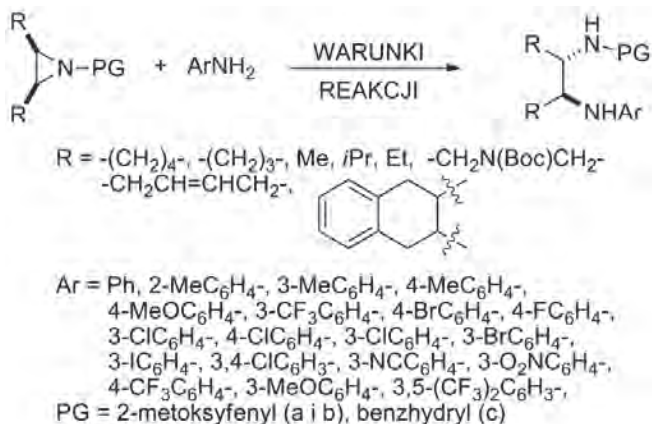
Schemat 18. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez nukleofile siarkowe w obecności **11**
 Scheme 18. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by sulphur nucleophiles in the presence of **11**

Drugi, innowacyjny wariant zakładał wykorzystanie aminy i disiarczku węgla, które w wyniku reakcji z azyrydynami utworzyły chiralne aminoditiokarbaminiany (prekursory kwasów β -aminosulfoniowych) (Schemat 18b). Reakcje prowadzono w obecności 10 mol% katalizatora. Produkty izolowano z wydajnościami 67–98% i nadmiarami enancjomerycznymi 80–90%, które po krystalizacji wzrastały do 90–98%.

2.1.4. Reakcje *mezo*-azyrydyn z aminami aromatycznymi (anilinami) katalizowane pochodnymi BINOLu

Badania nad reakcją asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn przez aminy aromatyczne były prowadzone głównie przez zespół Kobayashiego. Reakcje te katalizowane były przez kompleksy takich metali jak: niob(V) [45], tytan(IV) [46], cyrkon(IV) [47] z chiralnymi ligandami bazującymi na (*R*)-BINOLu. Dla tego typu reakcji zaprojektowane zostały też odpowiednie grupy ochronne zabezpieczające atom azotu w pierścieniu azyrydyny. Historycznie pierwsze reakcje desymetryzacji *mezo*-azyrydyn przez aniliny katalizowane były przez kompleksy niobu z czterokleszczowymi pochodnymi binaftolu **12** [45]. Reakcje prowadzone były w toluenie w temperaturze 5°C, w obecności sit molekularnych 3Å. Produkty otwarcia pierścienia otrzymywano z wydajnościami 55–95% i nadmiarami enancjomerycznymi 47–84%, które jednakże już po jednokrotnej krystalizacji wzrastały nawet do >99% (Schemat 19a). Autorzy tej metody wykazali znaczący wpływ podstawnika na atomie azotu na efektywność reakcji i stwierdzili, że najwyższe wydajności i nadmiary enancjomeryczne otrzymuje się w przypadku zastosowania grupy 2-metoksyfenylowej. Przebadano również wpływ podstawników w pierścieniu aromatycznym anilin. Stwierdzono, że podstawniki w położeniu *orto*, a także grupy elektronodonorowe obniżają wydajność i enancjoselektywność reakcji. Z kolei atom halogenu w położeniu *meta* i *para* oraz grupy elektroakceptorowe znacząco wpływają na wzrost wydajności i nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych produktów.

Modyfikacja struktury liganda (**13**) na taki, który tworzy trójkleszczowe kompleksy z tytanem(IV) [46] spowodowała wzrost wydajności izolowanych produktów do 42–88% i enancjoselektywności reakcji (nadmiary enancjomeryczne rzędu 73–93%). Co ciekawe, najlepsze rezultaty zaobserwowano, kiedy do układu reakcyjnego została dodana woda (w stosunku do $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4 - 2:1$), a następnie bezwodny MgSO_4 . Reakcje prowadzono w toluenie stosując katalityczne ilości kompleksu tytanu z **13** (2–10 mol%), w ciągu 40 godzin w temperaturze –10°C, z różnymi aminami aromatycznymi (Schemat 19b).



WARUNKI REAKCJI:

- a) **12** (5,5 mol%), Nb(O*i*Pr)₅ (5 mol%), MS Å, 5 °C, PhMe,
 Wyd. = 55-95%, ee = 47-84%,
- b) **13**/Ti(O*i*Pr)₄ (2-10 mol%), PhMe, -10 °C, H₂O (4-20 mol%), MgSO₄,
 Wyd. = 42-88%, ee = 73-93%
- c) **13** (11 mol%), Zr(O*i*Bu)₄ (10 mol%), PhMe, 0 °C, 48 h, *n*-C₅H₁₁OH (50 mol%),
 Wyd. = 51-100%, ee = 65-93%

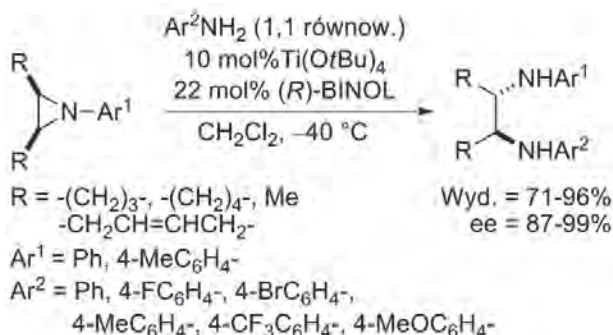
Schemat 19. Katalizowana kompleksami pochodnych BINOLu **12** i **13** desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne

Scheme 19. Catalysed by BINOL derivatives of Nb-, Ti- and Zr-complexes desymetrization of *meso*-aziridines by aromatic amines

Kompleksy cyrkonu(IV) z trójkleszczową pochodną BINOLu – **13** doskonale sprawdziły się w roli katalizatora asymetrycznego otwierania pierścienia pochodnych *N*-benzhydryloazyrydyn [47]. Standardowo reakcje prowadzono w toluenie z dodatkiem *n*-pentanolu (50 mol%) w temperaturze 0°C w czasie 48 godzin. Produkty desymetryzacji pierścienia izolowano z wydajnościami 51–100% i nadmiarami enancjomerycznymi 65–93% (Schemat 19c). Stwierdzono też, że aminy

zawierające podstawniki elektronoakceptorowe, takie jak: halogen, grupa nitrowa, nitylowa czy trifluorometylowa, wpływają na wzrost nadmiarów enancjomerycznych otrzymanych produktów.

W laboratorium Schneidera uproszczono procedurę desymetryzacji nieaktywowanych *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne przez wykorzystanie chiralnego katalizatora generowanego *in situ* z łatwo dostępnych i tanich związków tytanu i (*R*)-BINOLU [48]. Reakcje prowadzono w chlorku metylenu w temperaturze -40°C . Produkty otrzymywano z wydajnościami 71–96% i nadmiarami enancjomerycznymi 87–99% (Schemat 20).

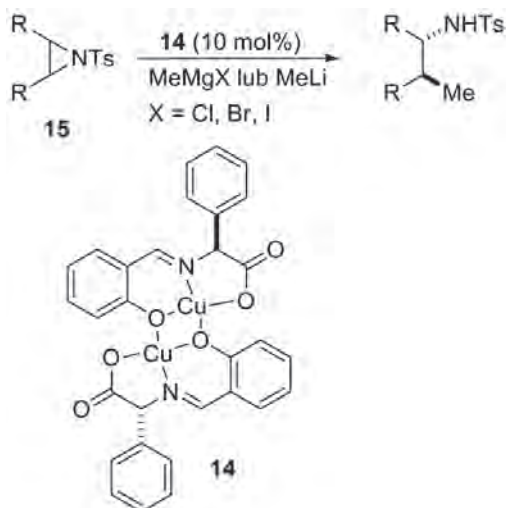


Schemat 20. Desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez aminy aromatyczne katalizowana kompleksami tytanu z (*R*)-BINOLEM

Scheme 20. Desymmetrization of *mezo*-aziridines by aromatic amines catalysed by (*R*)-BINOL – Ti complex

2.1.5. Reakcje *mezo*-azyrydyn z nukleofilami węglowymi

Pierścień *mezo*-azyrydyn można też desymetryzować przy użyciu różnych nukleofilów węglowych, takich jak związki metaloorganiczne lub jony enolanowe. Grupa badawcza Müllera wykorzystwała chiralne kompleksy miedzi jako katalizatory w reakcjach otwierania pierścienia *N*-tosyloazyrydyn przez MeMgX ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) [49] lub MeLi [49, 50]. W reakcji z azyrydyną **15a** najefektywniejszym okazał się kompleks miedzi(II) z pochodną *L*-fenyloglicyny (**14**) (10 mol%), którego zastosowanie prowadziło do produktów z wydajnościami 20–89% i nadmiarami enancjomerycznymi 20–83% (Schemat 21). Jako rozpuszczalniki stosowano etery (THF, Et_2O lub Bu_2O), a czas reakcji wynosił 1–3 godziny. Użycie większej ilości katalizatora powodowało wzrost enancjoselektywności kosztem zmniejszenia wydajności reakcji (przy 2 mol% katalizatora wyd. = 97%, ee 4%, natomiast przy 30 mol% katalizatora wyd. = 52%, ee 91%). W przypadku *mezo*-*N*-tosyloazyrydyn **15b** i **15c** enancjoselektywność reakcji znacznie spadała (ee 15–28%) przy średniej wydajności 68–70%, natomiast reakcja z azyrydyną **15d** w ogóle nie zachodziła.



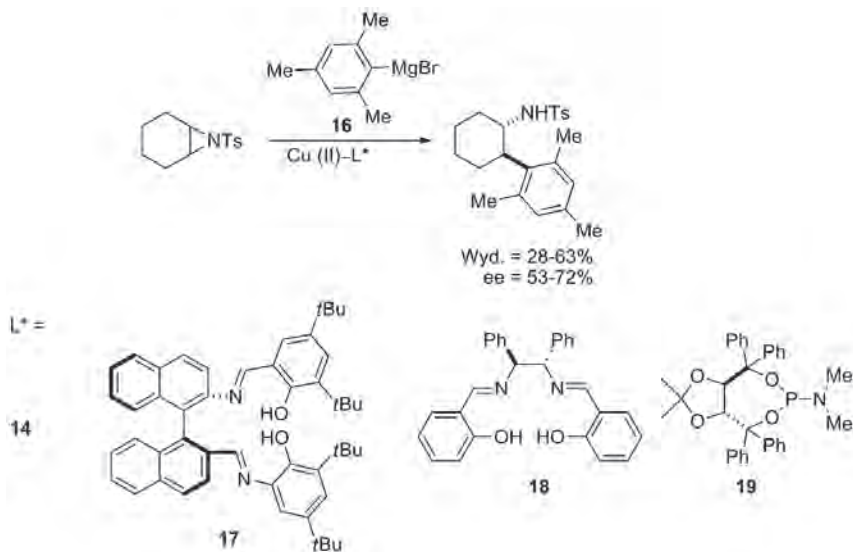
15	R	Związek metaloorganiczny	Wyd. (%)	ee (%)
a	$-(\text{CH}_2)_4-$	MeMgX, MeLi	20–89	20–83
b	$-(\text{CH}_2)_3-$	MeMgBr	70	15
c	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	MeMgBr	68	28
d	<i>n</i> -Pr	MeMgBr	0	—

Schemat 21. Katalizowana kompleksem miedzi **14** desymetryzacja pierścienia *N*-tosyloazyrydyny przez związki metaloorganiczne

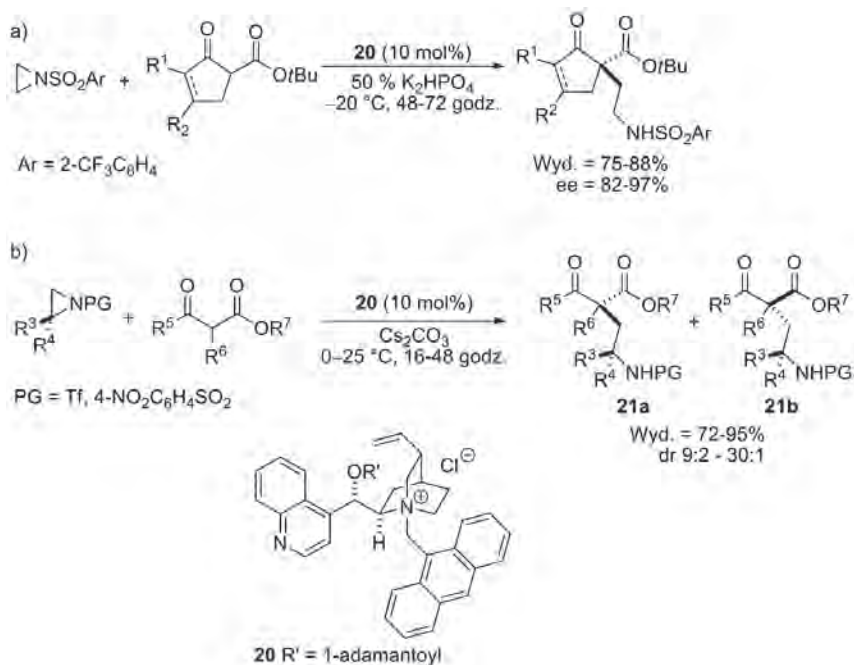
Scheme 21. Catalysed by complex of copper with **14** desymmetrization of *N*-tosylaziridines by organometallic compounds

Związki Grignarda otrzymywane z halogenków arylowych (np. PhMgBr) prowadziły do produktów racemicznych. Jedynie w przypadku MesMgBr przy wykorzystaniu wybranych chiralnych kompleksów miedzi(II) z ligandami **14**, **17**, **18** i **19** jako katalizatorów reakcji, nadmiary enancjomeryczne produktów mieściły się w granicach 53–72% (Schemat 22) [51].

Niedawno Dixon ze współpracownikami przedstawili enancjo- i diastereoselektywną metodę alkilowania β -ketoestrów przy użyciu *N*-sulfonyloazyrydyn [52]. Efektywnym katalizatorem tego typu przekształceń okazała się czwartorzędowa sól amoniowa **20**. Reakcje prowadzono w temperaturze -20°C w mieszaninie rozpuszczalników toluen/chloroform (9:1) z dodatkiem wodnego roztworu zasady (50% K_2HPO_4) w ciągu 48–72 godzin. Produkty otrzymywano z wydajnościami 75–88% i nadmiarami enancjomerycznymi 82–97% (Schemat 23a). Diastereoselektywne reakcje otwierania pierścieni chiralnych azyrydyn przez aniony cyklicznych β -ketoestrów prowadzono w obecności 10 mol% **20** i Cs_2CO_3 w temperaturze 0 – 25°C w ciągu 16–48 godzin. W wyniku tych reakcji powstawały mieszaniny diastereoizomerów **21a** i **21b** w stosunkach 9:2 – 30:1 z sumarycznymi wydajnościami 72–95% (Schemat 23b).



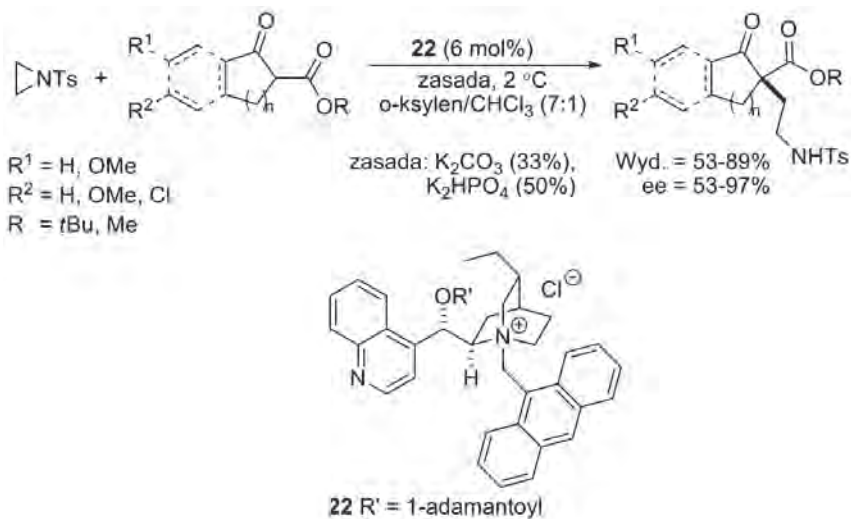
Schemat 22. Katalizowana kompleksami miedzi(II) desymetryzacja *N*-tosyloazyrydyny przez **16**
 Scheme 22. Catalysed by copper(II) complexes desymmetrization of *N*-tosylaziridines by **16**



Schemat 23. Katalizowane **20** enancjo- (a) i diastereo-selektywne (b) reakcje otwierania pierścienia azyrydyny przez aniony β -ketoestrów

Scheme 23. Catalysed by **20** enantio- (a) and diastereoselective (b) aziridine ring opening reactions by β -ketoester anion

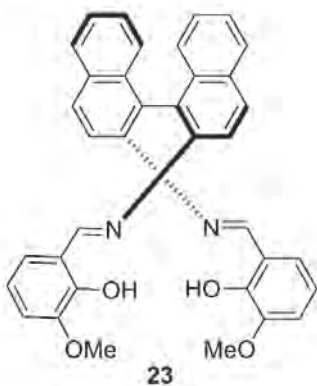
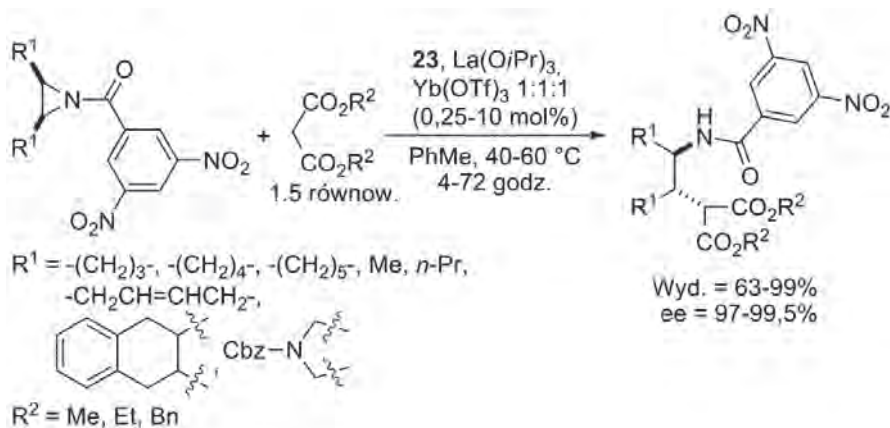
Grupa badawcza Jorgensena opracowała niezależnie analogiczną asymetryczną wersję reakcji otwierania pierścienia *mezo-N*-tosyloazyrydyn przez aniony cyklicznych β -ketoestrów [53]. Najlepsze rezultaty otrzymano z czwartorzędową solą amoniową **22**. Reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników *o*-ksylen/chloroform (7:1) w obecności wodnego roztworu zasady, którą mogła być K_2CO_3 , K_2HPO_4 lub K_3PO_4 . Produkty izolowano z wydajnościami 53–89% i nadmiarami enancjomerycznymi 53–97% (Schemat 24).



Schemat 24. Katalizowana **22** desymetryzacja pierścienia *N*-tosyloazyrydyny przez aniony cyklicznych β -ketoestrów

Scheme 24. Catalysed by **22** desymmetrization of *N*-tosylaziridines by cyclic β -ketoesters anions

W grupie badawczej Shibasakiiego opracowano efektywną metodę otwierania pierścienia *mezo*-azyrydyn przez estry malonowe. Katalizatorem tego przekształcenia był kompleks zasady Schiffa **23** z dwoma pierwiastkami ziem rzadkich – jeden z nich, $La(OiPr)_3$ pełnił funkcję zasady Brønsteda, drugi $Yb(OTf)_3$ – kwasu Lewisa [54]. Standardowo reakcje przeprowadzano w toluenie w temperaturze 40–60°C, w czasie 4–72 godzin, stosując w kilku przypadkach dodatek trietyloaminy (Schemat 25). Produkty otwarcia pierścienia azyrydyn izolowano z wydajnościami 63–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 97–99,5%.

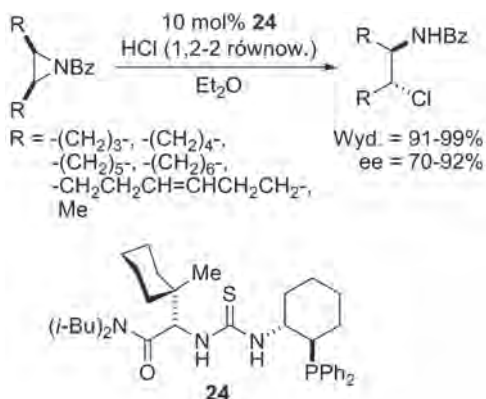


Schemat 25. Katalizowana kompleksami **23** z lantanowcami desymetryzacja pierścienia *N*-acyloazyrydyn przez aniony malonianów

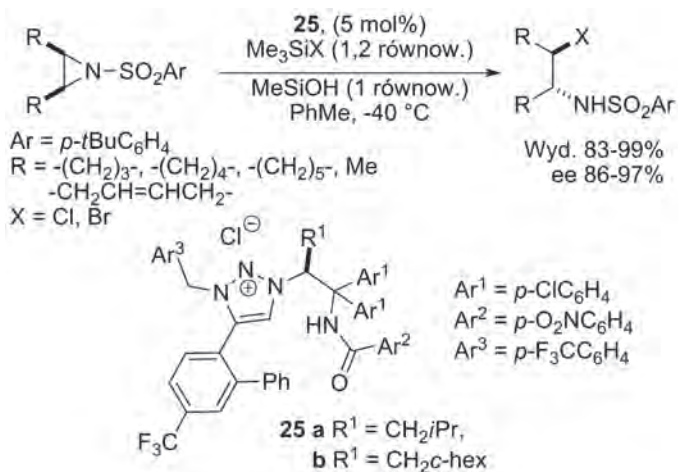
Scheme 25. Catalysed by lanthanide complexes of **23** desymmetrization of *N*-acylaziridines by malonate anions

2.1.6. Reakcje *mezo*-azyrydyn z halogenkami

Enancjoselektywne otwieranie pierścienia *mezo*-azyrydyn przez chlorowódor jest efektywnie katalizowane przez fosfinitiomoczniki [55]. Reakcje prowadzono w eterze dietylowym w temperaturze -78°C , w obecności 10 mol % katalizatora **24** i 1,2-2 równoważnika HCl (roztwór 1M w Et_2O) (Schemat 26). Produkty izolowano z wydajnościami 91–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 70–92%. W przypadku azyrydynowej pochodnej *cis*-stilbenu zaobserwowano tworzenie się diastereomerów *anti* i *syn*.

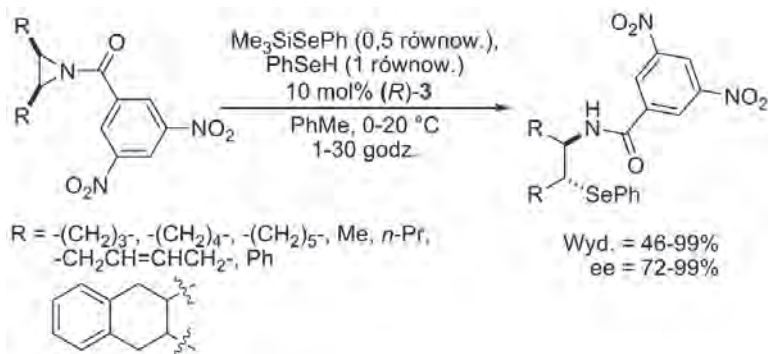
Schemat 26. Desymetryzacja pierścienia *mezo*-azyrydyn przez HCl w obecności **24**Scheme 26. Desymmetrization of *meso*-aziridines by HCl in the presence of **24**

Interesujący układ katalityczny – chiralne sole triazoliniowe **25** – dla reakcji otwierania pochodnych alifatycznych *mezo*-azyrydyn przez halogenki trimetylosililu zaproponował zespół Ooi [56]. Najlepsze rezultaty otrzymano dla reakcji prowadzonych w toluenie w temperaturze -40°C z dodatkiem 1 równoważnika Me_3SiOH . Otrzymane halogenoaminy izolowano z wydajnościami 83–99% i nadmiarami enancjomerycznymi 86–97%. (Schemat 27).

Schemat 27. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiX w obecności soli **25**Scheme 27. Desymmetrization of *meso*-aziridines by Me_3SiX in the presence of salt **25**

2.1.7. Inne nukleofile

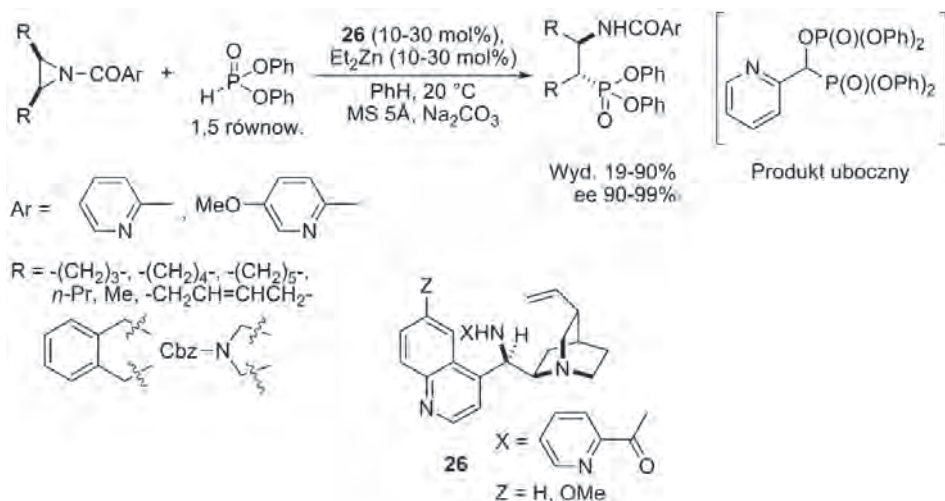
Zespół Della Sala przedstawił jedyną reakcję desymetryzacji pierścienia *mezo*-azyrydyn przez siliowane nukleofile selenowe katalizowaną przez VAPOL [57]. Najlepsze rezultaty osiągnięto dla nukleofila Me_3SiSePh (0,5 równoważnika) w obecności PhSeH (1 równoważnik). Standardowo reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze 0-20°C w czasie 1–30 godzin. Produkty izolowano z wydajnościami 46–97% i nadmiarami enancjomerycznymi 72–99% (Schemat 28).



Schemat 28. Desymetryzacja *mezo*-azyrydyn przez Me_3SiSePh w obecności $(R)\text{-3}$

Scheme 28. Desymmetrization of *meso*-aziridines by Me_3SiSePh in the presence of $(R)\text{-3}$

Zespół Nakamury jako pierwszy przedstawił enancjoselektywną reakcję desymetryzacji *mezo*-azyrydyn przy użyciu nukleofili fosforowych [58]. Efektywnym katalizatorem tego przekształcenia były kompleksy amidów alkaloidów kory chinowca **26** z dietylocynkiem. Najlepsze rezultaty otrzymano, gdy zarówno azyrydyna, jak i katalizator zawierały podstawnik *N*-(2-pikolinoilowy). Reakcje standardowo prowadzono w benzenie w temperaturze pokojowej w obecności sit molekularnych i węgla sodu. Produkty otwarcia pierścienia izolowano z wydajnościami 19–90% i nadmiarami enancjomerycznymi 90–99% (Schemat 29). W przypadku najmniej reaktywnych azyrydyn obserwowano tworzenie się produktu ubocznego przegrupowania fosfo-Brooka.



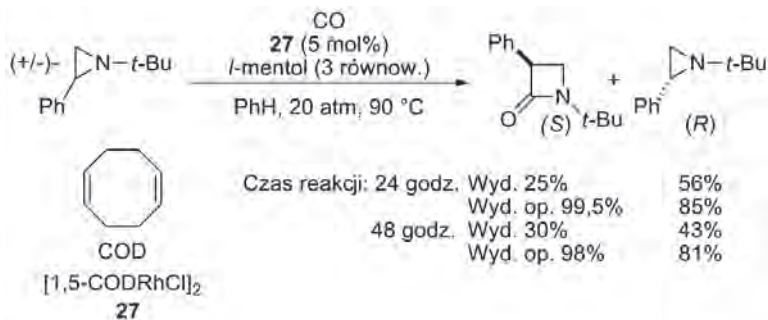
Schemat 29. Desymetryzacja *meso*-azyrydyn przez nukleofile fosforowe w obecności kompleksów **26** z dietylocynkiem

Scheme 29. Desymmetrization of *meso*-aziridines by phosphorus nucleophiles in the presence of **26** diethylzinc complexes

2.2. ROZDZIAŁ KINETYCZNY RACEMICZNYCH AZYRYDYN

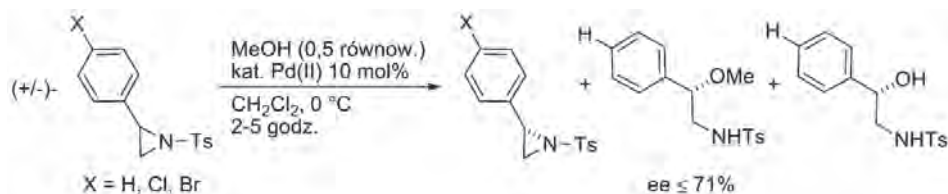
W kinetycznym rozdziale mieszaniny racemicznej wykorzystywana jest różnica szybkości reagowania enancjomerów w obecności chiralnego reagenta lub chiralnego katalizatora. Reakcję przerywa się, gdy jeden z izomerów ulegnie całkowitemu przekształceniu – stąd maksymalna wydajność procesu wynosi 50%. Innym sposobem kontroli przebiegu rozdziału jest stosowanie w reakcji 0,5 równoważnika chiralnego odczynnika.

Pierwszą pracę, w której pojawia się wzmianka na temat kinetycznego rozdziału azyrydyn przedstawił zespół Alpera [59]. Przedmiotem badań była jednak reakcja ekspansji pierścienia heterocyklicznego – karbonylacji azyrydyn – katalizowana kompleksem rutenu(I) (**27**). Rozdział kinetyczny osiągnięto poprzez dodatek chiralnego odczynnika i np. dla *L*-mentolu otrzymano lepsze wyniki (Schemat 30) niż dla *D*-mentolu. Po reakcji prowadzonej w czasie 24 godzin wyizolowano β -laktam z wydajnością 25% i wydajnością optyczną 99,5%, natomiast nieprzereagowaną azyrydynę odzyskano z wydajnością 56% i wydajnością optyczną 85%. Gdy czas reakcji wydłużono do 48 godzin, zaobserwowano nieznaczny wzrost wydajności produktu do 30% i w każdym przypadku spadek wydajności optycznej odpowiednio do 43% (laktam) i 81% (azyrydyna).



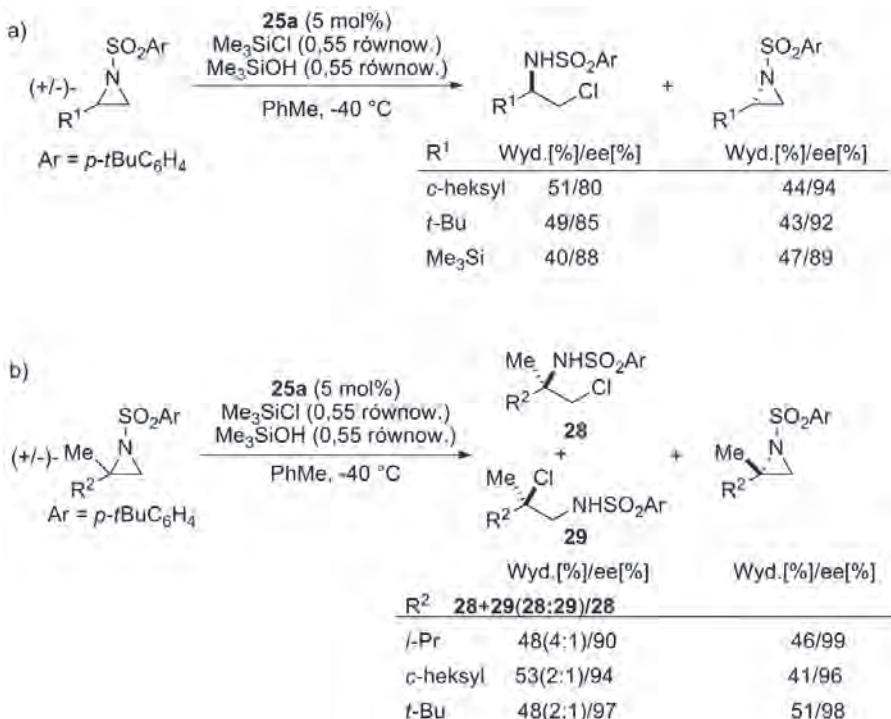
Schemat 30. Rozdział kinetyczny racemicznej azyrydyny poprzez ekspansję pierścienia w obecności L-mentolu
 Scheme 30. Kinetic resolution of racemic aziridine via ring-expansion in the presence of L-menthol

W 2002 roku zespół badawczy Yeunga przedstawił kompleksy palladu(II) z chiralnymi ligandami bisoksazolinowymi jako katalizatory kinetycznego rozdzielania tosyłowanych azyrydyn pochodnych styrenu [60]. Reakcje prowadzono w chlorku metylenu w temperaturze 0°C w czasie 2–5 godzin z dodatkiem 10 mol% katalizatora. Jako odczynnik nukleofilowy stosowany był metanol. Nadmiary enancjometryczne produktów otwarcia pierścienia dochodziły do 71% (Schemat 31).



Schemat 31. Rozdział kinetyczny racemicznych N-tosylazyrydyn w obecności chiralnego katalizatora Pd(II)
 Scheme 31. Kinetic resolution of racemic N-tosylaziridine in the presence of chiral catalyst Pd(II)

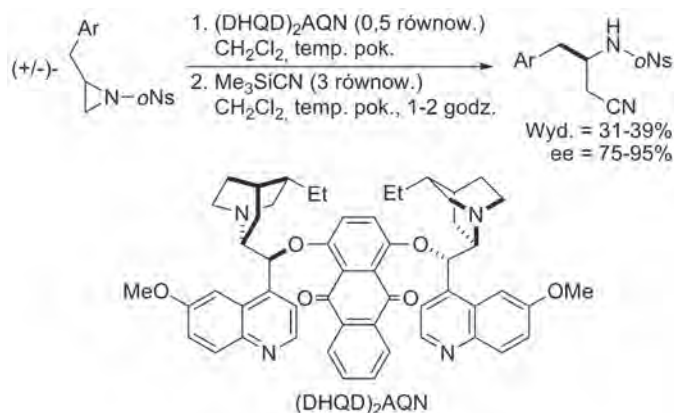
Chiralne sole triazoliniowe **25** są również efektywnymi katalizatorami rozdzielania kinetycznego racemicznych, terminalnych (Schemat 32a), jak i 2,2-dwupodstawionych azyrydyn (Schemat 32b) [56]. Reakcje prowadzono w toluenie, w temperaturze –40°C, w obecności 5 mol% katalizatora **25a**, stosując 0,55 równoważnika chlorku trimetylosililu i 0,55 równoważnika trimetylosilanolu. W przypadku azyrydyn terminalnych lepsze rezultaty otrzymano dla pochodnych zawierających przestrzennie duże podstawniki. Natomiast dla azyrydyn 2,2-dwupodstawionych obserwowano tworzenie się dwóch regioizomerycznych produktów (głównym była amina **28**), ale następowało prawie całkowite różnicowanie enancjomerów azyrydyny.



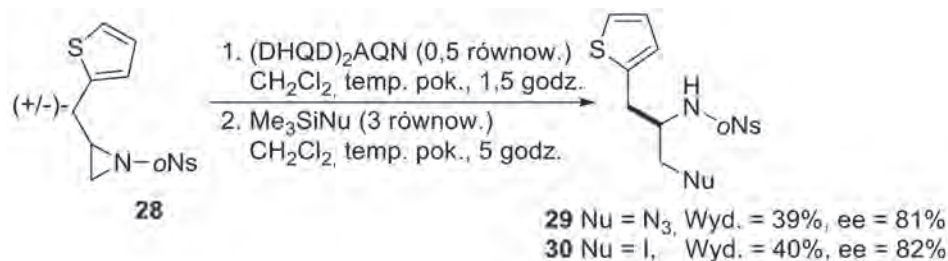
Schemat 32. Rozdział kinetyczny terminalnych (a) i 2,2-dwupodstawionych (b) azyrydyn katalizowany przez sól **25a**

Scheme 32. Kinetic resolution of terminal (a) and 2,2-disubstituted (b) aziridines catalysed by **25a**

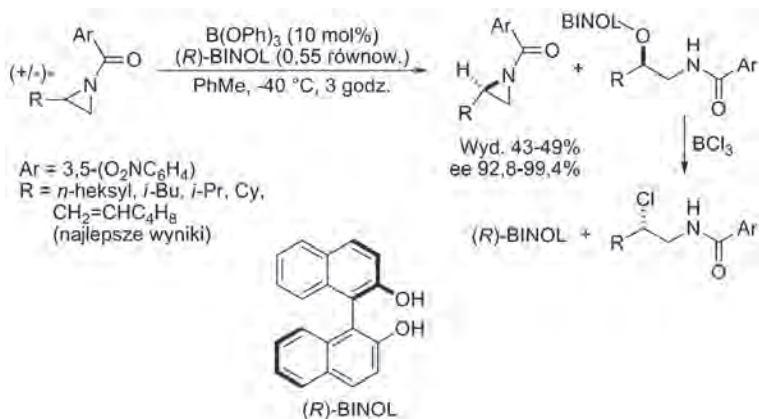
W laboratorium Minakaty opracowano nowatorską metodę asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn [61]. Wykorzystano terminalne, racemiczne *N*-nosyloazyrydyny w reakcji z trimetylosililowanymi nukleofilami w obecności 0,5 równoważnika (DHQD)₂AQN. (DHQD)₂AQN tworzył addukt z (*S*)-azyrydyną, natomiast reakcji z trimetylosililowanym nukleofilem ulegały tylko enancjomery o konfiguracji *R*. W reakcji z Me₃SiCN produkty powstawały z wydajnościami 31–39% i nadmiarami enancjomerycznymi 75–95% (Schemat 33).

Schemat 33. Asymetryczna addycja Me₃SiCN do pierścienia racemicznych, terminalnych azyrydynScheme 33. Asymmetric addition of Me₃SiCN to racemic, terminal aziridines

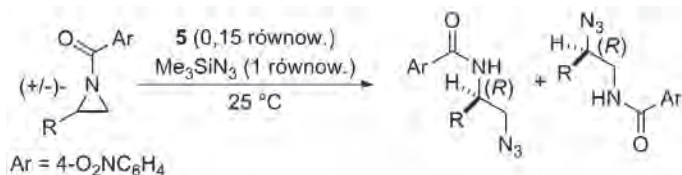
W przypadku pozostałych nukleofili trimetylosililowanych metodę tę testowano tylko na azyrydynie **28**. Me₃SiN₃ reagował z **28** dając produkt **29** z wydajnością 39% i nadmiarem enancjomerycznym 81%. W przypadku addycji Me₃SiI do **28** powstawał produkt **30** z wydajnością 40% i nadmiarem enancjomerycznym 82% (Schemat 34).

Schemat 34. Asymetryczne otwieranie pierścienia racemicznej terminalnej azyrydiny **28** przez Me₃SiNuScheme 34. Asymmetric ring opening of racemic, terminal aziridine **28** by Me₃SiNu

Morgan ze współpracownikami przedstawił tanią i efektywną metodę rozdziału kinetycznego terminalnych, acylowanych azyrydyn z wykorzystaniem łatwo dostępnego (*R*)-BINOLu, który po reakcji można odzyskać [62]. Proces ten jest katalizowany przez związki boru, a reakcje prowadzi się w toluenie w obniżonej temperaturze w czasie 3 godzin i można go dowolnie skalować. Ograniczeniem tej metody jest fakt, że podstawniki przy pierścieniu azyrydiny nie mogą być zbyt duże ani zbyt małe (Schemat 35).

Schemat 35. Zastosowanie (*R*)-BINOLu w rozdziale kinetycznym terminalnych azyrydynScheme 35. Application of (*R*)-BINOL in the kinetic resolution of terminal aziridines

Innowatorski sposób rozdziłu kinetycznego azyrydyn zaproponowała grupa badawcza RajanBabu [63]. Enancjomery substratu – azyrydiny – w obecności chiralnego katalizatora regioselektywnie reagują z czynnikiem nukleofilowym. W przypadku racemicznych, terminalnych azyrydyn w reakcji z Me₃SiN₃ i w obecności dimerycznego kompleksu salenowego itru **5** otrzymuje się mieszaninę dwóch enancjomerycznie wzbogaconych regioizomerów (Schemat 36).



R	Wyd. [%]/ee[%]	Wyd. [%]/ee [%]
cykloheksyl	42/>99	46/99
cyklopentyl	33/>99	39/98
Bn	42/99	47/97
<i>n</i> -Bu	32/>99	48/90
(cykloheksylo)metyl	15/>99	51/93
<i>t</i> -Bu	32/95	<0,1/-

Schemat 36. Regioróżnicujące otwieranie pierścienia racemicznych azyrydyn w obecności **5**Scheme 36. Regiodivergent ring opening of racemic aziridines in the presence of **5**

PODSUMOWANIE

Reakcje asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn są, w odniesieniu do ich analogów tlenowych, stosunkowo nowym obszarem badań. O ile reakcje desymetryzacji pierścienia *mezo*-oksiranów i rozdziału kinetycznego racemicznych oksiranów były obiektem wielu wnikliwych analiz przez wiele lat i doczekały się kilku artykułów przeglądowych [1, 64–67], o tyle chemia azyrydyn w tym obszarze jest jak na razie słabo poznana. W ostatnim dziesięcioleciu nastąpił wzrost zainteresowania tą tematyką, zazwyczaj jednak są to pojedyncze prace, na podstawie których trudno formułować ogólne wnioski dotyczące reakcji desymetryzacji azyrydyn. Aby odnieść sukces w tej dziedzinie trzeba nie tylko zaproponować odpowiedni katalizator, ale też dobrać odpowiednią grupę blokującą atom azotu. Z tego też względu zwykle nie można wprost przenieść układu katalitycznego sprawdzającego się w przypadku oksiranów na reakcje desymetryzacji azyrydyn.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] *Aziridine and Epoxide in Organic Synthesis*, A.K. Yudin (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 2006.
- [2] J.B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, 2002, **31**, 247.
- [3] X.E. Hu, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2701.
- [4] D. Tanner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1994, **33**, 599.
- [5] H.M.I. Osborn, J. Sweeney *Tetrahedron: Asymm.*, 1997, **8**, 1693.
- [6] H. Stamm, *J. Prakt. Chem.*, 1999, **341**, 319.
- [7] W. McCoull, F.A. Davis, *Synthesis*, 2000, 1347.
- [8] I.D.G. Watson, L. Yu, A.K. Yudin, *Acc. Chem. Res.*, 2006, **39**, 194.
- [9] X.L. Hou, J. Wu, R.H. Fan, C.H. Ding, Z.B. Lou, L. X Dai, *Synlett*, 2006, 181.
- [10] T.B. Bisol, M.M. Sa, *Quimica Nova*, 2007, **30**, 106.
- [11] G.S. Singh, M. D'hooghe, N.D. Kimpe, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2080.
- [12] A. Padwa, S.S. Murphree, *Arkivoc*, 2006, 6.
- [13] M. Pineschi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4979.
- [14] M. Yus, *Pure App. Chem.*, 2003, **75**, 1453.
- [15] V.A. Chebanov, A.I. Zbruyev, S.M. Desenko, V.D. Orlov, *Cur. Org. Chem.*, 2008, **12**, 792.
- [16] G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Aldrichimica Acta*, 2003, **36**, 39.
- [17] L. Ma, J. Xu, *Progress in Chemistry*, 2004, **16**, 220.
- [18] T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition, Wiley-VCH, 2003.
- [19] T. Mita, N. Fukuda, F.X. Roca, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 259.
- [20] G.F. Ham, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 3052.
- [21] M. Chandrasekhar, G. Sekar, V.K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10079.
- [22] S.H. Shin, E.Y. Han, C.S. Park, W.K. Lee, H.J. Ha, *Tetrahedron Asym.*, 2000, **11**, 3293.
- [23] B.K. Lee, M.S. Kim, H.S. Hahm, D.S. Kim, W.K. Lee, H.J. Ha, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 8393.
- [24] N. Prusinowska, J. Gawronski, *Synth. Commun.*, 2009, **39**, 2795.
- [25] A. Plutecka, U. Rychlewska, N. Prusinowska, J. Gawroński, *Acta Cryst.*, **B66**, 2010, 678.
- [26] J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5227.
- [27] C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 2082.
- [28] Z. Li, M. Fernandez, E.N. Jacobsen, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 1611.
- [29] Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6312.

- [30] E.B. Rowland, G.B. Rowland, E. Rivera-Otero, J.C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 12084.
- [31] G. Della Salla, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 50.
- [32] B. Wu, J.C. Gallucci, J.R. Parquett, T.V. RajanBabu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 1126.
- [33] S. Nakamura, M. Hayashi, Y. Kamada, R. Sasaki, Y. Hiramatsu, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 3820.
- [34] T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 11252.
- [35] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 16438.
- [36] I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 5820.
- [37] J. Nolsoe, D. Riegert, P. Mueller, D. Tanner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2011, **76**, 815. (*ChemInform*, 2011, **42**, 43).
- [38] M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 2699.
- [39] M. Hayashi, K. Ono, H. Hoshimi, N. Oguni, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 7817.
- [40] Z.B. Lou, X.L. Hou, L.X. Dai, *Tetrahedron Asym.*, 2007, **18**, 443.
- [41] Z. Wang, X. Sun, S. Ye, W. Wang, B. Wang, J. Wu, *Tetrahedron Asym.*, 2008, **19**, 964.
- [42] G. Della Sala, A. Lattanzi, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3330.
- [43] S.E. Larson, J.C. Baso, G. Li, J.C. Antilla, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 5186.
- [44] Y. Zhang, C.W. Kee, R. Lee, X. Fu, J.Y.-T. Soh, E.M.F. Loh, K.-W. Huang, C.-H. Tan, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 3897.
- [45] K. Arai, S. Lucarini, M. M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8103.
- [46] R. Yu, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 147.
- [47] K. Seki, R. Yu, Y. Yamazaki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, 2009, 5722.
- [48] S. Peruncheralathan, H. Teller, C. Schneider, *Ang. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4849.
- [49] P. Müller, P. Nury, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, 2000, **83**, 843.
- [50] P. Müller, P. Nury, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 439.
- [51] P. Müller, P. Nury, *Helv. Chim. Acta*, 2001, **84**, 662.
- [52] T.A. Moss, D.R. Fenwick, D.J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10076.
- [53] M. W. Paixao, M. Nielsen, C.B. Jacobsen, K.A. Jorgensen, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 3467.
- [54] Y. Xu, L. Lin, M. Kanai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5791.
- [55] T. Mita, E.N. Jacobsen, *Synlett*, 2009, 1680.
- [56] K. Ohmatsu, Y. Hamajima, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 8794.
- [57] M. Senatore, A. Lattanzi, S. Santoro, C. Santi, G. Della Sala, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 6205.
- [58] M. Hayashi, N. Shiomi, Y. Funahashi, S. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 19366.
- [59] S. Calet, F. Urso, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 931.
- [60] W.H. Leung, W.L. Mak, E.Y.Y. Chan, T.C.H. Lam, W.S. Lee, H.L. Kwong, L.L. Yeung, *Synlett*, 2002, 1688.
- [61] S. Minakata, Y. Murakami, M. Satake, I. Hidaka, Y. Okada, M. Komatsu, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 641.
- [62] J. Cockrell, C. Wilhelmsen, H. Rubin, A. Martin, J.B. Morgan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 9842.
- [63] B. Wu, J.R. Parquette, T.V. RajanBabu, *Science*, 2009, **326**, 1662.
- [64] D.M. Hodgson, A.R. Gibbs, G.P. Lee, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 14361.
- [65] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [66] I.M. Pastor, M. Yus, *Cur. Org. Chem.*, 2005, **9**, 1.
- [67] C. Schneider, *Synthesis*, 2006, 3919.

FELIETON NAUKOWY



OKRUCHY XXVIII.
ROZMYŚLANIA O CZASIE MINIONYM

Ignacy Z. Siemion

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski
ul. F. Joliot-Curie, 50-383 Wrocław*

Jackowi, na Jego siedemdziesięciolecie



Ignacy Z. Siemion, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 23 doktorów chemii, z których pięcioro się habilitowało. Autor 9 książek, 275 prac oryginalnych i ponad 140 artykułów przeglądowych oraz dotyczących historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”. Obecnie opiekun Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.

Kiedy w roku 1955 kończyłem studia chemiczne, nie istniało jeszcze pojęcie konformacji molekularnej. Trwały dyskusje, czy tę cechę struktury cząsteczkowej nazywać konformacją, czy też może konstelacją? Ba, nie istniało jeszcze w chemii pojęcie chiralności. Owszem, mówili o niej niektórzy fizycy. Cała ta, ogromna dziś dziedzina nauki dopiero zaczynała powstawać. Ówczesna stereochemia była już wprawdzie szeroko rozwinięta, ale to, co nam o niej mówił pasjonujący się stereochemią profesor A.P. Tjerentjew odpowiadało, z grubsza mówiąc, podręcznikowi Georga Wittiga. Nie zdajemy sobie z tego na ogół sprawy, ale cały ten wielki rozdział chemii powstał na naszych, niejako, oczach, rozwijał się wraz z nami.

Uprawiając, jak my, chemię związków naturalnych, musieliśmy zajmować się związkami chiralnymi. Nasze badania musiały więc obejmować takie charakterystyki badanych połączeń. Wtedy charakterystyki te sprowadzały się do punktowych pomiarów skręcalności optycznej, robionych na ogół dla linii D światła lampy sodowej. Dysponowałem takim przyrządem, poniemieckiego pochodzenia, dobrej zresztą marki. Dziś trudno to sobie studentowi wyobrazić, bo stan zastany zwykliśmy ekstrapolować na minione czasy. Nie tak dawno moja małżonka opowiadała dzieciom w pewnej szkole w małym miasteczku o życiu codziennym starożytnych Greków. W pewnym momencie wykład przerwał jej oburzony młody człowiek, wykrzykując: – Jak to, to oni nie mieli Internetu?! Przypomnijmy, że Internetu w latach pięćdziesiątych też nie było.

Pod koniec lat pięćdziesiątych sytuacja zaczynała się zmieniać. Charakterystyki własności chiralooptycznych związków chemicznych objęły większy zakres długości fal światła – pojawiły się pomiary krzywych dyspersji skręcalności optycznej (ORD). Bezpośredni opiekun, mojej pracy magisterskiej, W.M. Potapow, (później autor popularnego podręcznika stereochemii organicznej) sam opóźniony wojną i frontem, zbudował samodzielnie przyrząd pracujący na kilku długościach fal. Te pomiary dawały pojęcie o przebiegu krzywych ORD w części widzialnej widma. Korzystając z jego życzliwości wykonałem szereg pomiarów w trybie korespondencyjnym, wysyłając mu próbki do Moskwy. W kraju taki przyrząd – spektropolarymetr – miał w Warszawie profesor Zakrzewski, biochemik. Źródłem światła była tam lampa rtęciowa. Pomiar kończył się na 365 nm; taka była jego granica. Był to przyrząd firmy Rudolph. Jeździłem tam, wożąc gotowe roztwory próbek. Nocą do Warszawy, dzień na pomiary, w nocy powrót do domu. Profesor Zakrzewski był gościnnie i nawet jakby trochę zbudowany moją gorliwością.

Tymczasem w latach 60. świat zrobił wielki krok do przodu. Pojawiły się spektropolarymetry wyposażone w lampy ksenonowe, umożliwiające ciągły pomiar krzywych ORD, aż do mniej więcej 200 nm. Pierwszy taki przyrząd, po wielu staraniach, dostał u nas Józef Lisowski, pracujący w Instytucie Immunologii PAN. Był to aparat firmy japońskiej, Jasco ORD/UV-5. Cóż to była u nas za sensacja! Ale otrzymanie przydziału dewiz na zakup aparatu to była tylko połowa sprawy. W każdym aparacie części się zużywają, następują ich ubytki. Ale tego nie uwzględniali nasi fundatorzy. Że potrzebne jest mianowicie, stałe zasilanie małymi sumami, posiadaczka takiego przyrządu. Bez tego aparat stanie i będzie stał. Ale to się już nie mieściło w zwyczaju-

jach wysokich urzędów. Dostałeś przydział i dosyć! Następny! W naszych warunkach, aby przyrząd ciągle chodził, jego posiadacz musiał mieć dobrego operatora, który umiał by sobie z awarią poradzić, czymś braki załatać, korzystając z krajowych zamienników. Józio Lisowski miał takiego operatora w osobie inżyniera Superata, którego przez przekorę nazywaliśmy „Manko”. Był to wtedy człowiek starszy od nas, był już bliski sześćdziesiątki. Przedziwnie wyczuwał, co aparat boli i boleści umiał zaradzić. Ale nigdy nie zrozumiał, co tam właściwie Józio mierzy. Kiedyś mówił do mnie tak: – Wiesz, już czwarty raz Józio mi tłumaczył co się tam mierzy. I znów za cholereę nie rozumiem. To sprawa nie do pojęcia!

Dopełnieniem pomiarów krzywych ORD stały się pod koniec lat 60. pomiary krzywych CD (dichroizmu kołowego), zawierających bez porównania więcej wartościowych informacji. Tutaj pierwsi byli Poznaniacy, Michał Kiełczewski i Jacek Gawroński. Razem przetłumaczyli bardzo wówczas potrzebną książkę: monografię P. Crabbego o metodach chiralooptycznych. Jej polski przekład wyszedł w 1974 roku. Michał swoim nazwiskiem przypomniał mi strony rodzinne. Kiełczewice, stara wieś w pobliżu Bychawy, była gniazdem rodu Kiełczewskich. Wiele o nich pisał w swoich pamiętnikach Kajetan Koźmian, ich bliski zresztą krewniak. Mężczyźni tego rodu słynęli z rozlicznych pasji, którym zresztą bez oporu ulegali. Nie wiem, czy Michał wywodził się z tego właśnie gniazda. Jego skłonność do ulegania swoim pasjom mogłaby o tym świadczyć. Bo Michał był zawziętym nurkiem. Nurkował w wodach całego pewnie świata. Byliśmy kiedyś razem na Kongresie IUPAC w Warnie. Wieczorem wyszliśmy na spacer, na molo. Był wtedy z nami ktoś jeszcze, czy nie Stefan Paszyc? – Wiecie – mówi Michał – mam ochotę sobie ponurkować. – A czy masz swój sprzęt ze sobą? – A jakże. Uzbroił się więc w strój nurka i poszedł w wodę. Czekaliśmy na niego na molo. Był to ciepły wieczór, wielu spacerowiczów wyszło na molo. I oto nagle wyłania się z morza czarna postać jakby kosmonauty. Na molo powstał popłoch, ludzie uspokoili się jednak, widząc, że kosmonauta spokojnie do nas podchodzi. Tej pasji ulegał Michał coraz bardziej, ze szkodą chyba dla stereochemii.

Grupa poznańska zajmowała się głównie steroidami, klasycznym obiektem badań stereochemicznych. Ich usztywniona struktura molekularna, ograniczona możliwość zmian konformacyjnych, sprzyja takim badaniom. Jacek szybko stał się liderem grupy poznańskiej. Spokojny, opanowany, rzekłoby się nieco powściągliwy, ale równocześnie głęboko sięgający w badaną materię i nie pozbawiony umiejętności krytycznej, rzeczowej oceny swoich i cudzych wyników – był, powiedzielibyśmy, znakomitym kandydatem do współpracy badawczej. Niestety zakresy naszych zainteresowań leżały zbyt daleko od siebie i nie przyszło nam razem pracować.

Pierwszy raz spotkałem Jacka w Caen, we Francji, na sympozjum zorganizowanym przez Francuzów za jakieś fundusze zdobyte ze struktur NATO. Byliśmy tam gośćmi zza żelaznej kurtyny, organizatorzy byli jakby zdziwieni, jak udało się nam przyjechać. Jeden dzień sympozjum był przewidziany na pokaz nowego francuskiego dichrografu kołowego, aparatu do pomiaru krzywych CD. Niemal wszyscy uczestnicy sympozjum pojechali jednak na wycieczkę do pobliskiego Bayeux, oglą-

dać dzieje podboju Anglii przez Wilhelma Zdobywcę, wyhaftowane na długim płótnie rękami pracowitych dwórek. Z gorliwości, a może trochę i z braku waluty, zostałem samotnie, by uczestniczyć w nudnym pokazie, z którego nie wyniosłem żadnego pożytku. Wspominam to, jako rodzaj przestrogi dla młodzieży. Jeszcze na studiach pewien starszy kolega pouczał mnie: – Pamiętaj, nadgorliwiec, to szkodliwiec! I miał przeciw rację.

Jedną z głównych postaci sympozjum w Caen był Günther Snatzke, arcykapłan metod chiralooptycznych. Była to postać wielce sympatyczna. Miał wśród swoich przodków Polaków i Węgrów, co się często zdarzało w rodzinach austriackich. Uważał za rodzaj swojego obowiązku, by nauczyć się języków obydwu tych narodów. Mówił po polsku całkiem biegle, a jak mnie zapewniał mój węgierski przyjaciel, Marton Kajtar, przebywający u Günthera na stażu badawczym, węgierski opanował równie dobrze. Pod koniec życia (zmarł przedwcześnie) zaczął się uczyć chińskiego. Był wielbicielem chińskiej kuchni, miał nawet z tajników tej kuchni nadobowiązkowe zajęcia dla studentów. W wielu krajach świata miał cykle wykładów z zakresu nowoczesnej stereochemii. Wygłaszał je, jeśli się nie mylę, w Warszawie, a na pewno u nas we Wrocławiu. Jego prelekcje w naszym mieście organizował profesor politechniki, Andrzej Zabża.

Moja bliska znajomość z Güntherem zaowocowała po latach następującym wydarzeniem. Na zaproszenie strony niemieckiej wycieczka rektorów polskich uniwersytetów odwiedziła szereg niemieckich uczelni. Wziął w niej udział i nasz ówczesny rektor. W jakimś mieście napotkali analogiczną wycieczkę rektorów greckich. Na jej czele stał rektor uniwersytetu w Atenach, Michael Stathopoulos. Kiedyś byliśmy zaprzyjaźnieni, jako dwaj stypendyści Fundacji im. Humboldta. Michael odszukał więc w polskiej grupie naszego rektora, i poprosił go, aby „pozdrowił Zenka Siemiona”. Potem byli w Bochum. Tam wycieczką zajmował się nieco profesor Snatzke, bądź co bądź mówiący po polsku. Odszukał więc naszego rektora i powiedział mu: „Niech pan pozdrowi ode mnie Zenka Siemiona”. Rektor był pod dużym wrażeniem tych spotkań, ale znajomości te raczej mi na uczelni nie pomogły.

Przez dłuższy czas korzystaliśmy z możliwości wykonania pomiarów krzywych CD w Poznaniu. Sami dość późno, dopiero w 1989 roku uzyskaliśmy dobry dichrograf. Był to japoński przyrząd JascoJ-600. Wiązało się to z nadzwyczajnym działaniem krakowskiego profesora farmakologii, Jerzego Maja. Prace badawcze były wtedy zorganizowane w systemie tzw. problemów węzłowych. Profesor Maj stał na czele jednego z nich. Z „problemem” współpracowało kilka zespołów pracujących nad chemią peptydów. Były to zespoły uczelniane, pozbawione szans na przydziały dewizowe. Profesorowi zależało na należytych poziomie naszych prac i znał nasze instrumentalne ubóstwo. Wystarał się więc o solidną sumę środków dewizowych doposażył zespoły w Gdańsku, Łodzi i Wrocławiu. To jedyny przykład, jaki znam, kiedy szef problemu w ten sposób wspomógł zespoły współdziałające, ale przecież nie reprezentujące ścisłego kierunku jego badań. Niechże to doprawdy niezwykle działanie profesora Maja znajdzie się przynajmniej w tym wspomnieniu.

INFORMACJE

INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

CENY PRENUMERATY NA ROK 2013

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2013 r. będzie wynosiła **200 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych. Dla członków PTChem **20 zł**. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA
Oddział we Wrocławiu
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”
NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2013 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16
Millennium BIG BG SA
NRB 57 1160 2202 0000 0000 2720 2458

Wyróżnione prace doktorskie lub habilitacyjne

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” w porozumieniu z Radą Redakcyjną podjęła decyzję o utworzeniu nowego działu, zatytułowanego „Wyróżnione prace doktorskie i habilitacyjne”. Redakcja przyjmuje do publikacji artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy.

Objętość prac nie powinna przekraczać piętnastu stron maszynopisu. Artykuły powinny zawierać: przedstawienie doniosłości podjętej tematyki badawczej, cel rozprawy doktorskiej lub habilitacyjnej oraz w miarę zwięzły opis uzyskanych wyników przedstawiony w możliwie przystępny sposób a także wnioski końcowe.

W notce biograficznej autora poza standardowymi informacjami powinny zostać zamieszczone następujące dane: termin obrony pracy doktorskiej lub kolokwium habilitacyjnego, Rada Wydziału, przed którą toczył się przewód, nazwisko promotora (dotyczy rozpraw doktorskich) oraz nazwiska recenzentów.

Serdecznie zapraszamy doktorów habilitowanych oraz doktorów, których prace zostały wyróżnione w ciągu ostatniego roku do nadsyłania swoich prac.

Wydział Chemii

Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

ul. Umultowska 89b
61-614 Poznań
tel. 61-829-1552
fax. 61-829-1552



www.chemia.amu.edu.pl

*Znakomity poziom naukowy i dydaktyczny
Nowoczesna infrastruktura (kampus Morasko)
Unikalna aparatura badawcza
Bogata biblioteka (czasopisma on-line i bazy danych)*

**zapraszamy na
studia I i II stopnia oraz studia doktoranckie**

Studia stacjonarne 3-letnie pierwszego stopnia:

Kierunek: Chemia

Specjalność: chemia biologiczna, chemia kosmetyczna, chemia materiałowa, chemia ogólna, chemia środowiska, chemia z zastosowaniami informatyki, chemia i przyroda nauczycielskie studia dwuprzedmiotowe, synteza i analiza chemiczna

Studia stacjonarne 2-letnie drugiego stopnia:

Kierunek: Chemia

Specjalność: chemia biologiczna, chemia kosmetyczna, specjalność chemia materiałowa, specjalność chemia ogólna, specjalność chemia środowiska, specjalność chemia z zastosowaniami informatyki

Studia niestacjonarne (zaoczne) 2-letnie drugiego stopnia:

Chemia specjalność chemia

**Dwuletnie, międzynarodowe studia magisterskie w zakresie chemii fizycznej
Surface-, Electro-, Radio- and Photo-Chemistry ("SERP-Chem")**

oraz studia podyplomowe:

Chemia Kosmeceutywna

dla Nauczycieli o specjalności chemia

dla Nauczycieli o specjalności przyroda

Analityka Chemiczna

Oferujemy ponad 5 000 produktów dedykowanych do syntezy używanych zarówno w laboratoriach jak i w skali makro

Gwarantujemy:

- dostosowaną do potrzeb klienta wielkość opakowań
- szybką dostawę
- elastyczną politykę cenową
- dla wielu produktów dodatkowe informacje w Qualification Dossier (specyfikacja produktu, karta charakterystyki, opis procesu produkcyjnego, informacje o zanieczyszczeniach)



Merck Millipore jest działem  MERCK

Merck Sp. z o.o.
ul. Jutrzenki 137
02-231 Warszawa
Tel.: 22 53 59 770
Fax: 22 53 59 945
dzial.handlowy@merckgroup.com
www.merckmillipore.pl

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990, red. Z. Stasicka, cena 25 zł
Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywidualów chemicznych. Zalecenia 1993, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

M. Zabłocka-Malicka, *Ruchliwość jonów w podwójnych układach stopionych soli*,
cena 8 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręć, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręć, cena 20 zł

Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994), red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi, Zdzisław Chilmonczyk – NAKŁAD WYCZERPANY.

Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin, cena 12,00 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I, cena 17,50 zł.

Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II, cena 17,50 zł.

Chemosensory optyczne oraz materiały rozpoznawcze dla jonów metali w roztworach, Krzysztof Kledzik, cena 22,00 zł.

Obliczenia teoretyczne stałej ekranowania magnetycznego i stałych strzężeń spinowo-spinowych. Teobald Kupka cena 20,00 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

REGULAMIN I INFORMACJE DLA AUTORÓW PUBLIKUJĄCYCH W CZASOPIŚMIE „WIADOMOŚCI CHEMICZNE”

1. Informacje ogólne

„Wiadomości Chemiczne” są recenzowanym czasopismem naukowym Polskiego Towarzystwa Chemicznego, które publikuje przede wszystkim artykuły przeglądowe. Ponadto publikowane są tutaj inne **wartościowe** materiały o charakterze edukacyjno-informacyjnym takie jak: artykuły oparte na pracach doktorskich lub habilitacyjnych, które zostały wyróżnione przez Rady Wydziałów, przed którymi toczyły się odpowiednie procesy; materiały informacyjne na temat uczonych oraz jednostek naukowych/firm chemicznych lub pokrewnych chemii; materiały o aktualnych osiągnięciach w szeroko pojętych naukach chemicznych.

Dodatkową ofertę Wydawnictwa stanowią dwie odrębne serie, „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz seria „Habilitacje”. W serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są dłuższe artykuły przeglądowe lub monografie poświęcone ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii, w ramach serii wydawniczej pod nazwą „Habilitacje” mogą być publikowane prace habilitacyjne z obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku powiązanych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie obydwu tych wariantów. Autorzy, którzy chcieliby takie prace napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją, a następnie przesłać wstępnie przygotowaną publikację (redagowaną na wzór artykułów w czasopiśmie „Wiadomości Chemicznych”) lub informację na temat przygotowywanej pracy – tytuł przygotowywanej publikacji, przybliżoną liczbę stron, tabel, rysunków. W chwili obecnej Redakcja nie posiada środków na finansowanie prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz serii „Habilitacje”. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

„Wiadomości Chemiczne” znajdują się na liście czasopism punktowanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Zawartość czasopisma dostępna jest zarówno w formie drukowanej jak i elektronicznej. Elektroniczny dostęp do pełnych tekstów prac jest możliwy poprzez stronę Dolnośląskiej Biblioteki Cyfrowej, <http://www.dbc.wroc.pl/>.

Anglojęzyczne streszczenia wszystkich opublikowanych prac są dostępne na stronie internetowej „Wiadomości Chemicznych”, <http://old.pages.wchuwr.pl/wiadchem.html>.

Czasopismo od wielu lat jest indeksowane/abstraktowane w dwóch bazach danych (Chemical Abstracts oraz AGRO), a od roku 2012 zostały umieszczone w bazie Polskiej Bibliografii Naukowej, <https://pbn.nauka.gov.pl/journals/24384>.

2. Informacje dla autorów na temat wymagań i zasad publikowania prac

- Prace nie były wcześniej publikowane, ani nie są złożone w redakcji innego czasopisma.
- Autorzy prac stosują się do wymagań praw autorskich tzn. w przypadku zamieszczania rysunków, tabel itp., pochodzących z opracowań opublikowanych w innych czasopismach lub publikacjach zwartych, posiadają pisemną zgodę na ich przedruk.
- Opublikowana raz praca bez zgody Redakcji, nie może być wydawana gdzie indziej.
- Autorzy przysyłający prace po raz pierwszy powinni podać swój numer telefonu oraz adresy poczty tradycyjnej i elektronicznej. Jest to niezbędny warunek sprawnego przebiegu opracowania redakcyjnego tekstu.
- Autorzy zobowiązani są do wykonania korekty tekstu. W pracach przyjętych do druku Redakcja ma prawo dokonywania niezbędnej korekty.
- Jeżeli autorzy nie zastrzegą inaczej w momencie zgłoszenia pracy, wydawca nabywa ogólnych praw autorskich do wydrukowanych prac (w tym prawo wydawania na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Tytułem powyższego wykorzystania utworów autorom nie są wypłacane honoraria.
- Wszystkie nadsyłane prace są poddawane wstępnej ocenie, która określa czy odpowiadają randze i profilowi „Wiadomości Chemicznych” oraz czy zostały przygotowane zgodnie z formalnymi wymogami MNiSW oraz Redakcji.
- Po uzyskaniu pozytywnej wstępnej oceny wszystkie prace są recenzowane przez co najmniej dwóch niezależnych recenzentów, zgodnie ze wskazówkami zawartymi w broszurze informacyjnej Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, http://www.nauka.gov.pl/fileadmin/user_upload/ministerstwo/Publikacje/201110216_MNISW_broszura_210x210.pdf.
- O przyjęciu pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny.
- Prace, które Komitet Redakcyjny na podstawie uzyskanych recenzji stwierdził, że nie należy przyjąć do druku w czasopiśmie, po uwzględnieniu sugestii recenzentów mogą być powtórnie przesłane do czaso-

pisma. W takim przypadku praca traktowana jest jako nowy tekst i ponownie przechodzi pełną procedurę recenzowania.

- Ponadto Komitet Redakcyjny informuje, że tzw. „ghostwiting” (ktoś wniósł znaczący wkład w powstanie publikacji, a nie został przedstawiony jako współautor lub też nie został wymieniony w podziękowaniu zamieszczonym w publikacji) lub „guest authorship” (udział autora jest znikomy lub też w ogóle nie miał miejsca, a mimo to jest współautorem publikacji) są przejawem nierzetelności naukowej. Wszelkie przejawy nierzetelności naukowej, łamanie i naruszanie zasad etyki obowiązującej w nauce będą ujawniane, włącznie z powiadomieniem jednostek zatrudniających autorów.
- Autorzy mają prawo do zaproponowania co najmniej trzech niezależnych recenzentów, jednak ostateczny wybór anonimowych recenzentów dokonuje Redakcja.

3. Koszty

Autorzy czasami mogą ponosić częściowe koszty wydania swoich artykułów. Tak jest w przypadku tzw. **stron nadliczbowych** tj. powyżej 25 stron. Za każdą rozpoczętą nadliczbową stroną jest naliczana opłata w wysokości około 50 zł. Najczęściej kwota ta pokrywana jest z funduszy pozyskiwanych przez Autorów lub przez Wydziały które wspomagają wydawanie „Wiadomości Chemicznych”. Niezależnie od rodzaju pracy opłata pobierana jest również za **kolorowe rysunki i wykresy** (zgodnie z faktycznym kosztem druku).

Redakcja zastrzega sobie możliwość zmiany wysokości opłat, w zależności od wielkości dofinansowania z MNiSW oraz wypracowanych środków własnych. Faktura wystawiana jest po ukazaniu się pracy.

W przypadku prac w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” oraz „Habilitatione”, Redakcja nie posiada środków na finansowanie i zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

4. Informacje szczegółowe dotyczące przygotowania maszynopisu do druku

4.1. Wymagania merytoryczne

Tekst należy napisać zwięźle, prostym stylem, według zasad pisowni polskiej, z zachowaniem poprawnego i obowiązującego nazewnictwa fachowego. Nie należy zamieszczać nadmiaru szczegółów odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które to powinno uwzględniać najnowsze informacje, dotyczące napisanej pracy. Literaturę należy cytować ze źródeł oryginalnych.

4.2. Wymagania techniczne składu tekstu

- W przypadku prac współfinansowanych przez autorów, liczba stron oraz forma kolorystyczna manuskryptu nie jest ograniczona (wymagane jest wcześniejsze uzgodnienie z Redakcją).
- Maszynopisy prac autorów którzy nie chcą ponosić dodatkowych kosztów, nie powinny przekraczać 25 stron całej pracy (po wydruku w czasopiśmie) oraz drukowane będą w wersji czarno białej.
- Główny tekst nadsyłanych prac powinien być napisany w edytorze Word, czcionką Times New Roman, 12p z zachowaniem interlinii 1,5 oraz z 5 cm marginesem z prawej strony. Przy podziale tekstu należy stosować numerację cyfrową wielorzędową. Numerujemy tylko tytuły rozdziałów, **nie numerujemy działów**: Abstract, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie, Uwagi końcowe, Podziękowanie, Piśmiennictwo cytowane. Jednolity sposób numeracji konsekwentnie stosuje się wewnątrz tekstu (w całym tekście tj. zarówno przy numerowaniu rozdziałów, przy przytaczaniu piśmiennictwa cytowanego oraz odwoływaniu się do tabel rysunków itp., **nie należy stosować odsyłaczy hipertekstowych**).
- Tekst powinien być napisany poprawnym językiem, wszystkie skróty muszą być wyjaśnione, oznaczenia i jednostki miar należy podawać według układu SI, pozycje cytowanej literatury należy oznaczać numerami umieszczonymi w nawiasach kwadratowych, w kolejności cytowania wg wzorów [1, 5, 7] (dla prac 1, 5 i 7) lub [1-5, 7] (dla prac od 1 do 5 oraz pracy 7).
- Jeśli w artykułach znajdują się przedruki rysunków, czy innych elementów prac cudzych, w opisach (polskich i angielskich) należy zamieścić stosowną informację.
- Zaleca się umieszczać w tekście pracy rysunki, tabele oraz podpisy (jeśli są przygotowane w edytorze Word), jednak w przypadku plików o bardzo dużych rozmiarach należy zaznaczyć miejsca na ich umieszczenie (zob. Pliki jakie należy przekazać do Redakcji).
- **Pierwsza strona pracy powinna zawierać kolejno:**
 - tytuł pracy w języku polskim (Times New Roman, 14 p, pogrubiony, WERSALIKI), i angielskim (Times New Roman, 14 p, WERSALIKI),
 - pełne imię i nazwisko autora (autorów) pracy (Times New Roman, 15p, pogrubione),
 - pełne nazwy ośrodków przypisane do autorów pracy (wraz z adresem ośrodka i adresem e-mail autora korespondującego (Times New Roman, 10,5, kursywa),
 - spis treści pracy z zastosowaniem następującego podziału:

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Tytuł rozdziału

1.1. Tytuł podrozdziału itp.

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

• **Kolejne strony pracy powinny zawierać:**

- **notki o autorach** pracy wraz z tytułami naukowymi (można dołączyć osobno pliki z fotografiami autorów (zob. **Pliki jakie należy przekazać do Redakcji**),
- **obszerne streszczenie pracy w języku angielskim** (od 1800 do 2700 znaków ze spacjami) z uwzględnieniem cytowanego piśmiennictwa oraz odsyłaczami do tabel, rysunków zamieszczonych w tekście (Rys. 1, Tab. 1-2, Schemat 1) oraz **słowa kluczowe** – nie więcej niż 6, uzyskane najlepiej z bazy haseł przedmiotowych podawane w języku angielskim i polskim,
- **wykaz stosowanych skrótów** – w przypadku niewielkiej liczby skrótów lub akronimów nie jest konieczne zamieszczanie tej pozycji, wówczas, skróty wyjaśniamy w tekście przy pierwszym użyciu. Angielskie skróty należy podać i wyjaśnić wg poniżej podanego wzoru lub w oparciu o inne prace zamieszczone w „Wiadomościach Chemicznych”. Przykład: dla skrótu SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*),
- **dalszy tekst pracy zgodny z podawanym wcześniej spisem treści.**

• **Tabele, rysunki, fotografie**

Jeżeli tabele i rysunki zostały wykonane w edytorze Word, zaleca się, aby były zamieszczone w tekście artykułu, w innym przypadku wymagane jest dołączenie oryginalnych plików.

Tabele i rysunki powinny być przejrzyste, zawierać informacje niezbędne do zrozumienia treści, bez konieczności poszukiwania objaśnień w tekście pracy, należy je numerować cyframi arabskimi oraz podać tytuł (polski/angielski, nad tabelą, pod rysunkiem, Times New Roman, 10 p).

Wszystkie fotografie – należy przesłać w postaci plików zapisanych w formacie tif, jpg lub podobnym, każdą zapisać w oddzielnym pliku o rozdzielczości co najmniej 300 dpi.

• **Piśmiennictwo cytowane**

Piśmiennictwo należy zestawić numerycznie według kolejności cytowania w tekście, należy cytować wyłącznie pozycje istotne dla treści pracy w sposób precyzyjny.

W przypadku **artykułów z czasopism tradycyjnych**, opis powinien zawierać kolejno następujące elementy: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, **numer wolumenu zaznaczony pogrubioną czcionką**, numer pierwszej strony cytowanej pracy, np.

[1] J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473.

[2] W. Kowalski, A. Nowak, Przem. Spoż. 2010, **51**, 3.

W przypadku **książek** najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł książki, nazwę wydawcy, miejsce wydania, rok wydania, np.

[1] J. Malinowski, Tytuł książki, PWN, Warszawa, 2004.

[2] W. Kowalski, Tytuł książki, Volumed, Wrocław, 1999

W przypadku zasobów Internetowych najprostszy opis powinien zawierać: inicjały imion i nazwisko autora (autorów), tytuł (artykułu) dokumentu online, [dostęp], wydawca, [data dostępu]. Warunki dostępu, np.

[7] J. Kowalski, Tytuł artykułu. [online], wydawca, [dostęp: 2010-05-20]. Dostępny w Internecie:

<http://www.....>

4.3. Materiały jakie należy przygotować w celu przesłania pracy do Redakcji

Przed podjęciem decyzji o zakwalifikowaniu pracy do druku w celu oceny merytorycznej należy przesłać **jeden** plik kompletnej pracy zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji.

Po uzyskaniu pozytywnej recenzji i po ustosunkowaniu się do uwag Recenzenta oraz Redakcji należy przesłać ostateczną wersję pracy w następującej postaci:

- 1 plik tekstu zredagowany zgodnie z wymaganiami Redakcji;
- 1 plik zawierający krótkie notki biograficzne o autorach nadesłanej pracy (każda notka do 150 wyrazów powinna zawierać: tytuł naukowy, miejsce pracy oraz inne ważne informacje o autorze);

- pliki zawierające zdjęcia portretowe autorów, w nazwie powinny wskazywać autora, którego zdjęcie dotyczy (dobrowolne, przesłanie plików jest jednoznaczne ze zgodą na jego opublikowanie);
- 1 plik zawierający: stronę tytułową, streszczenie (abstrakt), słowa kluczowe, podpisy pod rysunki, tabele, schematy (wszystko w obu wersjach językowych); jeśli zachodzi potrzeba to również oddzielne pliki z rysunkami, schematami, tabelami (zob. Tabele, rysunki, fotografie).

Prace nie odpowiadające wyżej wymienionym wymaganiom nie będą przyjmowane do druku. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania poprawek stylistycznych i skrótów. Autorzy są zobowiązani do wykonania korekty artykułu i jego zwrotu do Redakcji w ciągu kilku dni od otrzymania.

Na etapie przygotowania szczytki, w przypadku przesyłania prac z kolorowymi stronami prosimy o zaznaczenie, stron które w formie druku mają być czarno-białe. Brak tej czynności może **skutkować wystawieniem faktury za wydruk kolorowych stron**. W przypadku zmian kolorowych rysunków na czarno białe prosimy również o zasygnalizowanie, że w postaci elektronicznej, życzą sobie Państwo wersję w kolorze.

Autor wskazany w liście przewodnim jako osoba kontaktowa otrzymuje drogą elektroniczną plik opublikowanej pracy w formacie pdf.

Prace prosimy przysyłać pocztą elektroniczną na adres: beata.swiatek-tran@chem.uni.wroc.pl lub wchem@chem.uni.wroc.pl, zaś dokumenty wymagające podpisów autorów (np. list intencyjny, oświadczenia autorów, kopie zgody na przedruk potwierdzone za zgodność z oryginałem) pocztą tradycyjną na adres Redakcji.

Redakcja „Wiadomości Chemicznych”

SPIS TREŚCI

Zdzisław LATAJKA: Prolegomena do zeszytu ofiarowanego Jackowi Gawrońskiemu	387
Marcin KWIT, Karol KACPRZAK: Profesor Jacek Gawroński – Maestro wszechstronny	389
Małgorzata PETRYK, Marcin KWIT: <i>Trans</i> -1,2-diaminocykloheksan – kariera outsidera	393
Karol KACPRZAK, Paweł CZARNECKI: Alkaloidy kory chinowej – małe cząsteczki, które wiele mogą	443
Jakub GRAJEWSKI: Kwas winowy i jego pochodne we współczesnej chemii organicznej	495
Jadwiga GAJEWY: Katalizowane cynkiem asymetryczne hydrosililowanie ketonów i imin	521
Paweł SKOWRONEK: Piękne cząsteczki – samoorganizujące się kowalencyjne klatki molekularne	563
Natalia PRUSINOWSKA: Reakcje asymetrycznego otwierania pierścienia azyrydyn	585
Felieton naukowy	
I.Z. Siemion: Okruchy XXVIII. Rozmyślenia o czasie minionym	619
Informacje	625

W NASTĘPNYM ZESZYCIE UKAŻĄ SIĘ:

Piotr WOSZCZYŃSKI: Metody badań niejednorodności energetycznej powierzchni katalizatorów i adsorbentów
Anna NOWICKA, Wanda Paulina NAWROCKA: Syntezy wybranych leków pochodnych 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazolu
Wanda Paulina NAWROCKA, Anna NOWICKA: Wybrane metody syntezy 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazolu
Joanna CZULAK, Andrzej TROCHIMCZUK, Anna JAKUBIAK-MARCINKOWSKA: Polimery z odciskiem molekularnym jako biomimetyki metaloenzymów
Wojciech KROSCZYŃSKI: Krótka historia niektórych wzorów

Wydział Chemii UAM oraz Poznański Oddział Polskiego Towarzystwa Chemicznego
zapraszają na sympozjum

Chiralność: od cząstki elementarnej do Uniwersum

połączone z obchodami 70-tych urodzin Prof. Jacka Gawrońskiego

7 czerwca 2013

Wydział Chemii UAM

61-614 Poznań, ul. Umultowska 89B

www.staff.amu.edu.pl/~zso/



Komitet Honorowy:

prof. dr hab. Bronisław Marciniak

- Rektor Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza

prof. dr hab. Henryk Koroniak

- Dziekan Wydziału Chemii UAM

prof. dr hab. Bogdan Marciniak

- członek rzeczywisty PAN (UAM)

prof. dr hab. Urszula Rychlewska (UAM)

prof. dr hab. Ryszard W. Adamiak (IChB PAN)

prof. dr hab. Juliusz Pernak (Politechnika Poznańska)

dr hab. Robert Pietrzak, prof. UAM

- Przewodniczący Poznańskiego Oddziału PTCh



SIGMA-ALDRICH

