



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

**Asymetryczne epoksydowanie i reakcja
tio-Michaela katalizowane chiralnymi
kompleksami magnezu**

mgr inż. Joanna Jaszczevska-Adamczak

*Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem przedstawiony
Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
w celu uzyskania stopnia doktora*

Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

WARSZAWA, 2025

“This is so important for you to understand. I didn’t make it that far on my own. I mean, to accept that credit or that mantle would discount every single person that has helped me to get here today – that gave me advice, that made an effort, that gave me time, that lifted me when I fell. It gives the wrong impression that we can do it alone. None of us can. The whole concept of self-made man, or woman, is a myth.”

Arnold Schwarzenegger

(From Arnold Schwarzenegger’s graduation speech at the University of Houston on 12 May 2017)

Nim złożę podziękowania osobom, które bezpośrednio lub pośrednio przyczyniły się do powstania niniejszej rozprawy doktorskiej, pragnę podkreślić, że jednym z nieocenionych czynników, przez które znalazłam się dokładnie w tym punkcie życia tu i teraz jest **SZCZĘŚCIE!**

W tym miejscu chciałam z całego serca podziękować, w szczególności:

prof. Jackowi Młynarskiemu za danie mi szansy i umożliwienie rozwoju naukowego we wspianym i inspirującym zespole. Dziękuję za wskazanie ciekawej tematyki badawczej, ogromną cierpliwość, nieustanne motywowanie do dawania z siebie jeszcze więcej. Dziękuję za niezwykle pomocne i celne wskazówki w trakcie całego procesu badawczego, finalnie umożliwiające mi dotarcie do końca doktoratu. Dziękuję za udzielenie ogromnego kredytu zaufania i stworzenie przestrzeni do samodzielności przy prowadzeniu badań. Dziękuję również za okazanie dużej życzliwości i wyrozumiałości, szczególnie na etapie pisania niniejszej rozprawy doktorskiej.

Łukaszowi Włoszczakowi za wzorową współpracę, wszelką pomoc i wsparcie, cenne dyskusje poszerzające horyzonty na tematy nie tylko chemiczne, a które stanowiły inspirację do podjęcia działań.

Tomaszowi Podleowskiemu, Patrycji Gołębiowskiej, Oskarowi Popikowi, Paulinie Baczewskiej, Robertowi Bujokowi, Robertowi Pawłowskiemu, Marcie Turkiewicz, Bartkowi Zambroniowi, byłym i obecnym członkom zespołu XIII za wszelką pomoc, wzorową współpracę, wsparcie, życzliwość, cenne rady oraz wspianą atmosferę w trakcie pracy.

Piotrkowi Sześcińskiemu za cenne wskazówki, owocujące udoskonalaniem prowadzonych przeze mnie badań, wszelką pomoc oraz korektę rozprawy doktorskiej.

Agacie Tysze-Gumkowskiej za cenne dyskusje na tematy nie tylko chemiczne, wszelką pomoc oraz korektę rozprawy doktorskiej, za Twoją przyjaźń.

Wszystkim kolegom i koleżankom z Instytutu Chemii Organicznej PAN, w szczególności z Zespołów II, IV, V, VII, XXI za nawiązanie wartościowych znajomości oraz wszelką pomoc i wsparcie w trakcie realizacji badań.

Magdzie Łysiak i Rafałowi Rusieckiemu za wprowadzenie mnie z zaawansowany świat syntezy organicznej, dojrzały mentoring, wszelkie wsparcie i pomoc, cenne dyskusje na tematy nie tylko syntetyczne, za Waszą przyjaźń.

Andrzejowi Manikowskiemu za danie mi szansy pracy w DSO Adamed Pharma S.A., a przez to umożliwienie wszechstronnego rozwoju w obszarze syntezy organicznej.

Byłam współpracownikiem z Adamed Pharma S.A., w szczególności: **Ewie Burchard, Iwonie Kalinowskiej, Andrzejowi Krukowskiemu, Ani Lendzion-Paluch, Paulinie Zielińskiej-Świder, Wioli Kośnik, Przemkowi Ziemkowskiemu, Tomkowi Łysakowskiemu, Sebastianowi Górnickiemu, Grześkowi Lipnerowi, Marcinowi Śnieżkowi, Rafałowi Ćwiekowi, Witkowi Pileckiemu, Andrzejowi Sawickiemu, Jakubowi Majerowi, Wojtkowi Sobkiewiczowi, Krzyszowi Wyżlicowi, Wojtkowi Lewandowskiemu, Ani Kozioł, Ewie Czajkowskiej-Wojciechowskiej, Przemkowi Guzikowi, Justynie Dąbrowskiej, Reni Marcinowskiej, Ali Zabielskiej, Uli Polaskiej-Chacińskiej, Arturowi Brzezickiemu, Paulinie Baran, Kindze Sieluk, Agacie Pundyk, Basi Kurowskiej, Patrycji Kochnio, Kasi Woś-Latosi, Marcinowi Federowi, Sabinie Jeleń, Kubie Witkowskiemu, Marysi Mazur, Ani Kiryluk, Bartkowi Kubiakowi** za wiele lat owocnej współpracy, wszelkie wsparcie i związane tam przyjaźnie.

dr hab. inż. Wojciechowi Szczepankiewiczowi za umożliwienie mi realizacji inspirującej tematyki badawczej w ramach pracy magisterskiej i wsparcie merytoryczne.

dr inż. Damianowi Mickiewiczowi za wspianą współpracę w trakcie badań przy pracy magisterskiej, wszelkie wsparcie i pomoc, cenne dyskusje na tematy nie tylko syntetyczne, za Twoją przyjaźń.

Sylwii Dekarz, Kasi Bielawskiej, Jagodzie Młodawskiej, Gosi Gbylik-Sikorskiej, Darii Frączak za ogromne wsparcie i Waszą wieloletnią przyjaźń, która rozpoczęła się w trakcie studiów na PŚ.

mgr Stanisławowi Miodońskiemu za zaszczepienie we mnie miłości do chemii.

mamie, siostrze, teściom, rodzinie za to, że zawsze jesteście blisko i nieustannie mnie wspieracie, za Waszą miłość.

Niniejszą pracę dedykuję mojemu mężowi, Łukaszowi

Dzięki Tobie każdego dnia staję się lepszym człowiekiem. Dziękuję, że jesteś przy mnie, że wierzysz we mnie i nieustannie wspierasz w realizowaniu marzeń i celów.
Kocham Cię.

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

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

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



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

Spis treści

1.	Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	3
2.	Spis wystąpień konferencyjnych	4
3.	Spis publikacji nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej	5
4.	Wykaz stosowanych skrótów	6
5.	Przewodnik po rozprawie doktorskiej	8
5.1.	Cel i zakres pracy.....	8
6.	Część I – wstęp literaturowy.....	11
6.1.	Wprowadzenie	11
6.2.	Chiralne kompleksy magnezu – wprowadzenie.....	12
6.2.1.	Strategie generowania kompleksów magnezu wykorzystywanych w stereokontrolowanej syntezie – wprowadzenie.....	13
6.2.1.1.	Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – kompleksy monocentrowe – wprowadzenie	16
6.2.1.1.1.	Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – ligandy BOX	18
6.2.1.1.2.	Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – ligandy Fenga.....	20
6.2.1.1.3.	Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – chiralne kwasy fosforowe	23
6.2.2.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy mono- i multicentrowe – wprowadzenie.....	27
6.2.2.1.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe.....	28
6.2.2.1.1.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – chiralne kwasy fosforowe, pochodne 3,3'-podstawionego BINOL-u	30
6.2.2.1.2.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – pochodne 3,3'-podstawionych BINOL-i	32
6.2.2.1.3.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – monoanionowe wielokleszczowe chiralne ligandy	35
6.2.2.2.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe	38
6.2.2.2.1.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne BINOL-u	40
6.2.2.2.2.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne BINOL-u i modyfikacja kompleksów kokatalizatorem... ..	43
6.2.2.2.3.	Strategia katalizy z wytwarzaniem <i>in situ</i> kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne profenolu, w tym modyfikacja kompleksów kokatalizatorem	47
6.3.	Asymetryczne epoksydowanie ubogich w elektrony olefin – synteza α,β -epoksyketonów	54
6.3.1.	Znaczenie optycznie wzbogacone α,β -epoksyketonów	54
6.3.2.	Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania optycznie wzbogacone α,β -epoksyketonów	56

6.3.3.	Znane metody asymetrycznego epoksydowanie enonów przy użyciu chiralnych kompleksów magnezowych	57
6.3.3.1.	Badania grupy Jacksona.....	57
6.3.3.2.	Badania grupy Lewińskiego.....	60
6.4.	Asymetryczna reakcja tio-Michaela z udziałem α,β -nienasyconych ketonów – synteza β -ketosulfidów	62
6.4.1.	Związki naturalne i cząsteczki wykazujące działanie biologiczne, zawierające w swojej strukturze siarkę	62
6.4.2.	Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania β -ketosulfidów w tym optycznie wzbogaconych	65
6.4.3.	Przykłady zrównoważonych katalitycznych metod otrzymywania optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów z użyciem α,β -nienasyconych ketonów wobec kompleksów metali, w tym tych najbardziej rozpowszechnionych w skorupie ziemskiej	66
6.4.3.1.	Stereokontrolowana synteza wielopodstawionych tetrahydrotiofenów przy użyciu kompleksu fluorku potasu i acyklicznego eteru koronowego, pochodnej 3,3'-podstawionych BINOL-i	67
6.4.3.2.	Kompleksy heterobimetaliczne Al-Li i C_2 -symetrycznych aminodioli w syntezie wzbogaconych β -ketosulfidów, pochodnych cyklicznych enonów.....	69
6.4.3.3.	Chiralne kompleksy żelaza	71
6.4.3.4.	Chiralne kompleksy skandu	74
6.5.	Podsumowanie części literaturowej	76
7.	Część II – badania własne	77
7.1.	Opracowanie warunków prowadzenia asymetrycznego epoksydowania ubogich w elektrony olefin (publikacja 1)	79
7.2.	Opracowanie warunków prowadzenia asymetrycznej reakcji tio-Michaela z użyciem α,β -nienasyconych ketonów (publikacja 2).....	87
7.3.	Podsumowanie	98
8.	Bibliografia.....	99
9.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	104
10.	STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM/ABSTRACT IN ENGLISH.....	105
11.	Suplement.....	106
12.	Publikacje oryginalne	107
13.	Oświadczenia współautorów	126

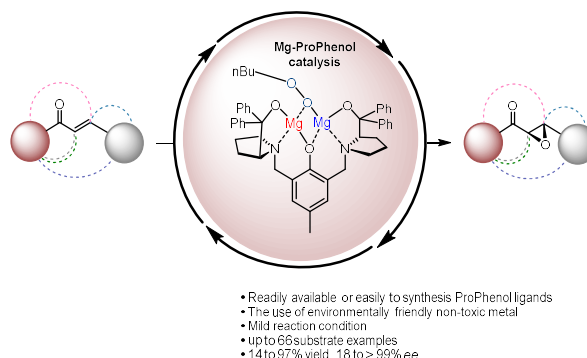
1. Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Publikacje oryginalne:

[P1] J. A. Jaszczyńska-Adamczak, J. Młynarski

Adv. Synth. Catal. **2021**, 363, 4247

Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst



Link do publikacji:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.202100482>

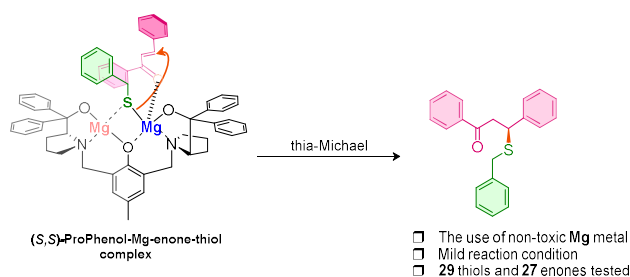
Link do materiałów uzupełniających (ESI):

https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.202100482&file=adsc202100482-sup-0001-misc_information.pdf

[P2] J. A. Jaszczyńska-Adamczak, P. Baczewska, R. Bujok, J. Młynarski

Adv. Synth. Catal. **2024**, 366, 1412

Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones



Link do publikacji:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adsc.202301414>

Link do materiałów uzupełniających (ESI):

https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fadsc.202301414&file=adsc202301414-sup-0001-misc_information.pdf

2. Spis wystąpień konferencyjnych

1. **5th Symposium on Asymmetric Synthesis**, Warszawa, 2019:
Prezentacja posterowa: *Magnesium-mediated catalytic asymmetric epoxidation of chalcones*
2. **VII konferencja „Związki Biologicznie Czynne – Aktywność, Struktura, Synteza”**, Białystok, 2022:
Prezentacja ustna: *Asymetryczna epoksydacja enonów za pomocą chiralnego dinuklearnego kompleksu magnezowego*
3. **Balticum Organicum Syntheticum**, Wilno, 2022:
Prezentacja posterowa: *Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst*
4. **X Seminarium Postępy w Syntezie Związków Nieracemicznych**, Wrocław, 2022:
Prezentacja ustna: *Asymetryczna epoksydacja enonów za pomocą chiralnego dinuklearnego kompleksu magnezowego*
5. **XXIV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds**, Łódź, 2023:
Prezentacja posterowa: *Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst*
6. **VIII konferencja „Związki Biologicznie Czynne – Aktywność, Struktura, Synteza”**, Białystok, 2024:
Prezentacja ustna: *Katalizowana kompleksami magnezu enancjoselektywna reakcja tio-Michaela z zastosowaniem α,β -nienasyconych ketonów*

3. Spis publikacji nie wchodzących w skład rozprawy doktorskiej

Publikacje oryginalne:

1. P. Baczewska, M. Kulczykowski, B. Zambroń, **J. Jaszczyńska-Adamczak**, Z. Pakulski, R. Roszak, B. A. Grzybowski, J. Mlynarski
Angew. Chem. Int. Ed. **2024**, 63, e202318487
Machine Learning Algorithm Guides Catalyst Choices for Magnesium-Catalyzed Asymmetric Reactions

Publikacje przeglądowe:

1. R. Rusiecki, J. Witkowski, **J. Jaszczyńska-Adamczak**
Recent Pat. Anticancer. Drug Discov., 14, **2019**, 324-369
MDM2-p53 Interaction Inhibitors: The Current State-Of-Art And Updated Patent Review (2010-Present)

4. Wykaz stosowanych skrótów

1,4-DVB	1,4-diwinylbenzen
2-MeTHF	2-metylotetrahydrofuran
(Het)Ar	heteroaryl
Ac	acetyl
Alk	alkil
Ar	aryl
BINOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 1,1'-bi-2-naftolu
Bn	benzyl
BnOH	alkohol benzytowy
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
BOX	w odniesieniu do ligandów bis(oksazolinowych), ang. BISOXAZOLINES
Bu	butyl
ⁿ Bu	<i>n</i> -butyl
^t Bu	<i>tert</i> -butyl
CPME	eter cyklopentylowo-metylowy
DBFox	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem dibenzofurylo-4,6- bis(oksazoliny)
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	dichlorometan
DME	dimetoksyetan
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
<i>dr</i>	stosunek diastereoizomerów
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny
ESI	jonizacja elektrosprej
Et	etyl
Et ₃ N	trietyloamina
Et ₃ PO	tlenek trietylofosfiny
Et ₂ O	eter dietylowy
EtOH	etanol
GABA	kwask gamma-aminomasłowy
H ₈ -BINOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro- 1,1'-bi-2-naftolu
HBpin	pinakolboran
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
LUMO	najniższy nieobsadzony orbital molekularny

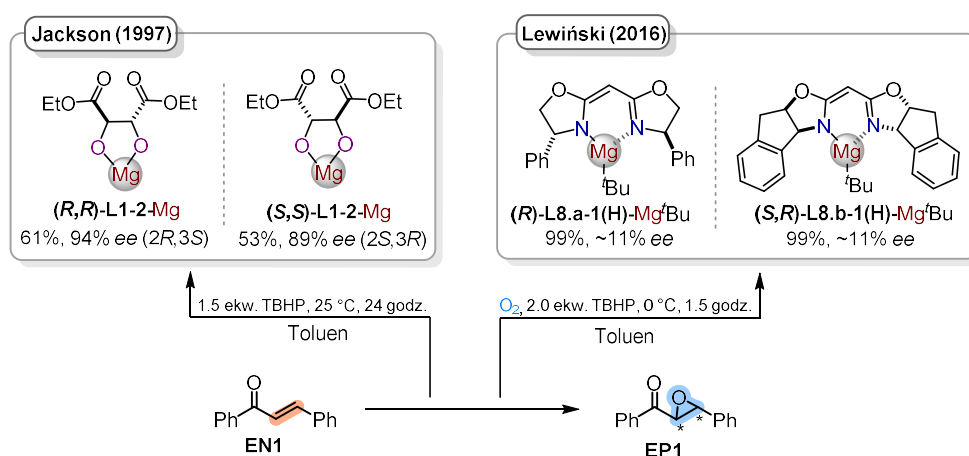
Me	metyl
MeOH	methanol
Mg(OMe) ₂	metoksylan magnezu
MS	spektrometria mas
MTBE	eter <i>tert</i> -butylowo-metylowy
NaBH ₄	borowodorek sodu
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
PEG 200	glikol polietylenowy 200
Ph	fenyl
PLA	polilaktyd
ⁿ Pr	<i>n</i> -propyl
ⁱ Pr	<i>izo</i> -propyl
PTC	kataliza przeniesienia międzyfazowego
Py	pirydyna
<i>Pybox</i>	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 2,6-bis(oksazolinyl)pirydynowego
RAFT	polimeryzacja z addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha
ROP	polimeryzacja z otwarciem pierścienia
<i>rac</i>	racemiczny
SPINOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 1,1'-spirobiindanono-7,7'-diolu
TADDOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem α,α,α',α'-tetraarylo-2,2-dipodstawionego 1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu
TBHP	wodoronadtlenkiem <i>tert</i> -butylu
THF, thf	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TMS	trimetylosilil
Ts	<i>p</i> -toluenosulfonyl (tosyl)
VANOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 3,3'-difenylo-2,2'-bi-1-naftolu
VAPOL	w odniesieniu do ligandów z rdzeniem 2,2'-difenylo-[3,3'-bifenantreno]-4,4'-diolu
X	halogen
Z	halogen lub reszta kwasu Brønsteda

5. Przewodnik po rozprawie doktorskiej

5.1. Cel i zakres pracy

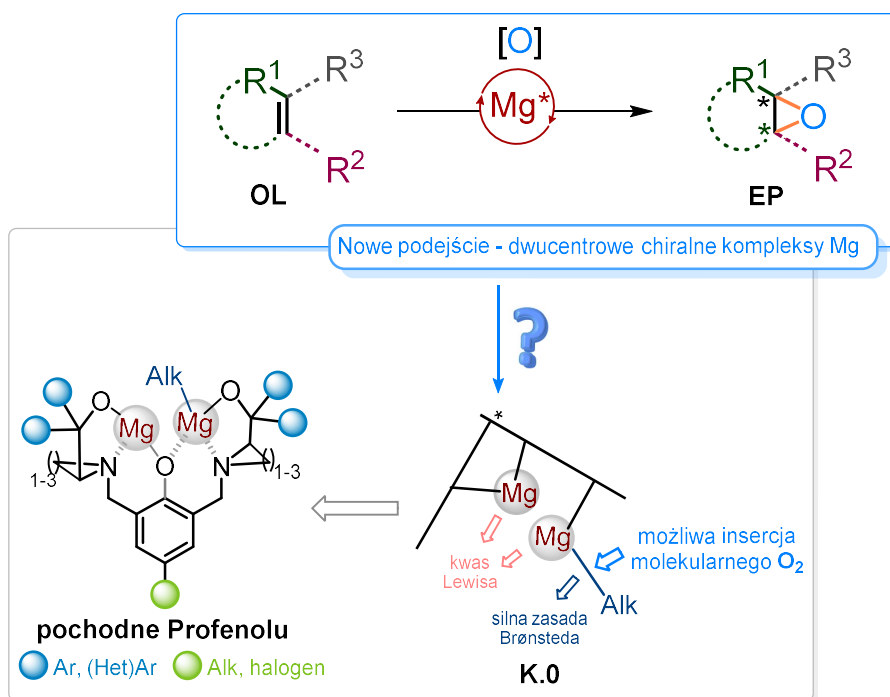
Celem moich badań było opracowanie efektywnych katalizatorów – kompleksów magnezu dla asymetrycznych reakcji epoksydowania i tio-Michaela ubogich w elektrony olefin.

Pierwszą część badań poświęciłam syntezie enancjomerycznie wzbogaconych α,β -epoksyketonów (Schemat 2). Do rozpoczęcia eksploracji zagadnienia zachęcił mnie nie tyle artykuł Jacksona sprzed 20 lat,^[1] co praca Lewińskiego z 2016 roku,^[2] w której to autorzy wspominają o nieudanych próbach powtórzenia procedur asymetrycznej epoksydacji *E*-chalkonu (EN1) wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (TBHP) wobec kompleksu Mg-*L*(+)-winianu dietylu ((*R,R*)-L1-2-Mg), opisanych przez Jacksona w 1997 roku (Schemat 1). Grupa Lewińskiego posiadająca wieloletnią praktykę w syntezie i analityce nadtlenków cynku i magnezu wskazała na potrzebę pełnej charakterystyki takich metaloorganicznych nadtlenków, ponieważ są one wrażliwe zarówno na warunki ich syntezy, ale również na temperaturę przechowywania, czy temperaturę reakcji w której są wykorzystywane jako katalizatory. Monocentrowe prekatalizatory (*R*)-L8.a-1(H)-Mg^tBu i (*S,R*)-L8.b-1(H)-Mg^tBu, zsyntezowane przez zespół Lewińskiego, zbudowane na dwóch różnych chiralnych szkieletach ligandów BOX, posłużyły w dalszej części badań do przeprowadzenia docelowych reakcji asymetrycznej epoksydacji *E*-chalkonu (EN1) wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (TBHP) w wariancie katalitycznym po wcześniejszej ich aktywacji molekularnym tlenem w – 20 °C. W opracowanych przez badaczy warunkach epoksydacja przebiegła w krótkim czasie, około 1.5 godziny, dla obydwu prekatalizatorów. Produkty EP1 otrzymano praktycznie ilościowo, natomiast nadmiary enancjomeryczne wahały się w granicach 11% (Schemat1).



Schemat 1. Rys historyczny asymetrycznego epoksydowania olefin zawierających podstawniki ubogie w elektrony z użyciem chiralnych kompleksów magnezu.

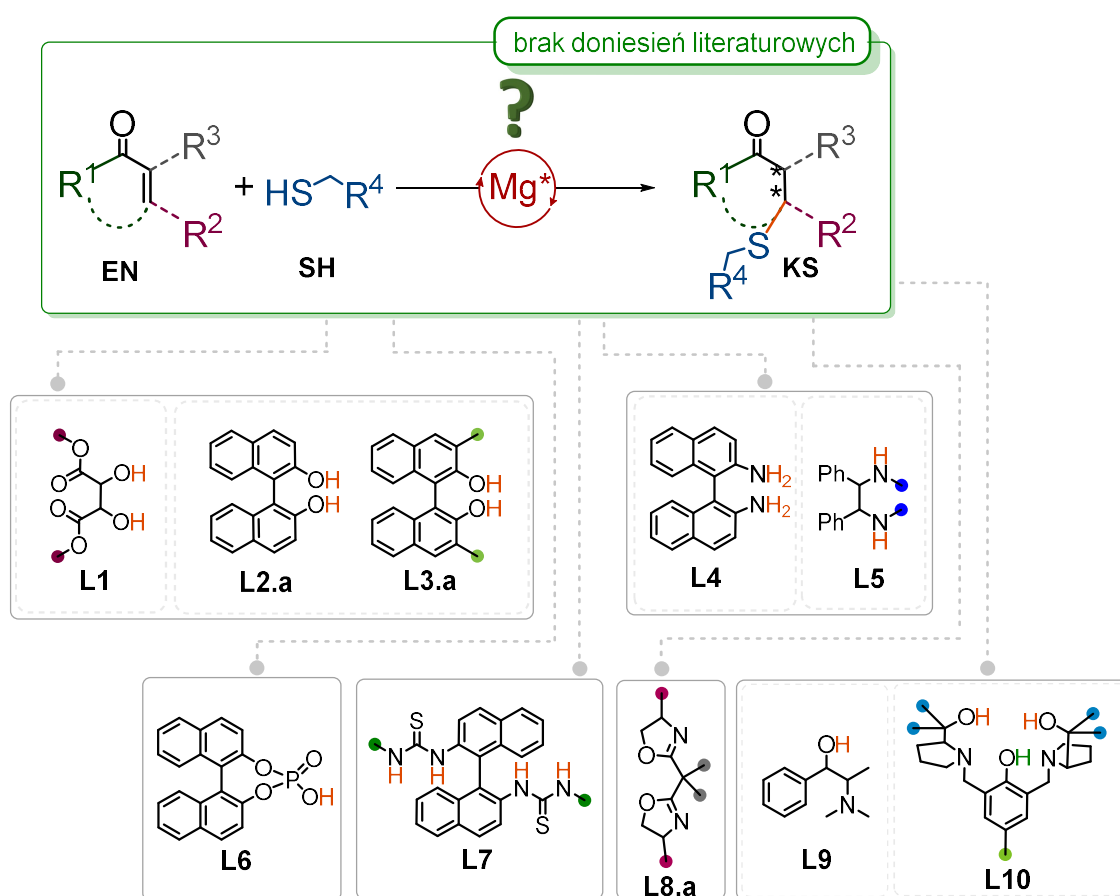
Po analizie przesłanek literaturowych, zaproponowałam rozwiązanie, w którym nowy system katalityczny miałby zamiast jednego, zawierać dwa centra metaliczne (Schemat 2). Te dwa kwasowe centra aktywne typu Lewisa miałyby koordynować i/lub stabilizować substraty. Dodatkowo jedno centrum metaliczne powinno być związane z łańcuchem alifatycznym, tak aby możliwa była insercja molekularnego tlenu pomiędzy wiązanie Mg–C prekatalizatora typu **K.0**, z wytworzeniem chiralnego nadtlenu (właściwego katalizatora), zdolnego do epoksydacji olefinowych substratów (OL) z naciskiem na przetestowanie strukturalnie zróżnicowanej grupy α,β -nienasyconych ketonów. Wyselekcjonowanie odpowiedniego *N*- i/lub *O*-donorowego małowartościowego chiralnego liganda o symetrii C_2 , który sprostałby powyższym wymaganiom, a ponadto umożliwił utworzenie z prochiralnymi substratami stanów przejściowych, zapewniających wystąpienie wysokiej indukcji asymetrycznej, miało stanowić kluczowy element całego przedsięwzięcia.



Schemat 2. Cel pierwszego projektu - asymetryczne epoksydowanie olefin zawierających podstawniki ubogie w elektrony z użyciem chiralnych kompleksów magnezu.

Kolejnym projektem, który rozwijałam w ramach niniejszej pracy doktorskiej była reakcja tio-Michaela w wariacie asymetrycznym, w której po raz pierwszy miałyby znaleźć zastosowanie chiralne kompleksy magnezu (Schemat 3). Moim celem było poszukiwanie efektywnego systemu katalitycznego zbudowanego z małowartościowego chiralnego liganda typu *N*- i/lub *O*-donorowego i odpowiedniego źródła magnezu, umożliwiającego pozyskanie różnorodnych strukturalnie β -ketosulfidów (**KS**) o wysokiej czystości optycznej, z wysoką wydajnością. W toku badań literaturowych w przedmiocie asymetrycznej reakcja tio-Michaela katalizowanej przez małe chiralne cząsteczki, czy chiralne kompleksy metali, okazało się, że jedynie nieznaczna grupa tioli (**SH**), jak

i α,β -nienasyconych związków karbonylowych (w tym α,β -nienasyconych ketonów (EN)) została kiedykolwiek przetestowana. W ramach tego projektu postanowiłam poszerzyć i urozmaicić obydwie grupy substratów, by mieć pełniejszy obraz w zakresie użyteczności opracowywanego przeze mnie nowego systemu katalitycznego. Do warunków brzegowych jaki musi spełniać taki docelowy system katalityczny zaliczyłam również regenerację kluczowego z punktu widzenia reakcji składnika, czyli chiralnego liganda i następnie zbadanie jego ponownej użyteczności w modelowej reakcji. Moim celem było również opracowanie warunków procesu w taki sposób, aby ograniczyć zużycie rozpuszczalników na niektórych jego etapach o ile jest to możliwe (np. gaszenia reakcji i ekstrakcji), wychodząc tym samym na wprost aktualnym wyzwaniom wpisującym się w koncepcję zielonej chemii.



Schemat 3. Cel drugiego projektu - asymetryczna reakcja tio-Michaela α,β -nienasyconych ketonów z użyciem chiralnych kompleksów magnezu.

6. Część I – wstęp literaturowy

6.1. Wprowadzenie

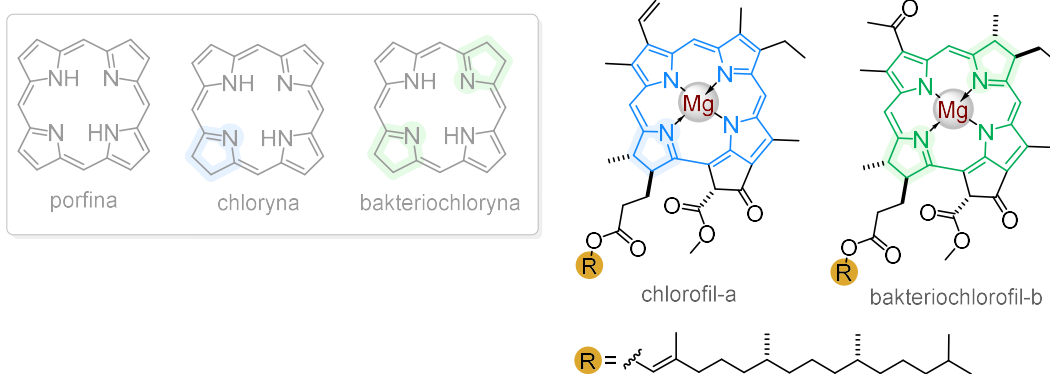
Dwa znaczące podejścia w stereokontrolowanej syntezie organicznej, to kataliza z użyciem metali przejściowych oraz organokataliza. Pierwsze z nich często cechuje wysoka efektywność nawet przy niewielkim stężeniu katalizatora, jednak ograniczają je wysokie koszty, toksyczność metali i wymagające warunki reakcji. Z kolei organokataliza, wykorzystuje potencjał małych chiralnych cząsteczek, m.in. aminokwasów czy alkaloidów chinowca. Dużym atutem jest ich handlowa dostępność i stabilność. Podejście to zyskało uznanie dzięki swojej uniwersalności i niskiej toksyczności, jednakże bywa ograniczone przez konieczność użycia nieraz wysokiego stężenia katalizatora (nawet do 40% molowych), czy wydłużonego czasu reakcji w warunkach klasycznych.

Ważnym trendem w syntezie asymetrycznej, który w minionych latach zyskał na znaczeniu i jest aktywnie rozwijany, to zastąpienie drogocennych metali ich tańszymi i bardziej powszechnymi odpowiednikami. Szczególnie intensywnie eksplorowany jest kierunek połączenia metali, takich jak żelazo, cynk, kobalt, nikiel, czy mangan z małowcząsteczkowymi chiralnymi ligandami.^[44,83–101] Do kategorii tzw. „powszechnych odpowiedników” należą również przyjazne środowisku, nietoksyczne, a przede wszystkim bardziej ekonomiczne metale ziem alkalicznych, takie jak magnez czy wapń. W założeniu, kataliza metalami grupy 2, miałyby czerpać i konsolidować wszystko to, co najlepsze oferuje zarówno kataliza z użyciem metali bloku d, jak i organokataliza. Mimo wspomnianego kontrastu nie ustają wysiłki naukowców upowszechniające metale ziem alkalicznych, w tym szczególnie magnez w otrzymywaniu enancjo-, czy diastereomerycznie wzbogaconych molekuł. Dobrym przykładem są ostatnie osiągnięcia Zespołu XIII ICHO PAN w zakresie opracowania i rozwijania nowych narzędzi komputerowych przy współdziale sztucznej inteligencji, wspomagających syntezę asymetryczną. Nowo powstałe narzędzie ma umożliwić chemikom syntetykom wybór optymalnego chiralnego liganda i źródła magnezu w stereokontrolowanej syntezie nowych ale i znanych cząsteczek.^[23]

6.2. Chiralne kompleksy magnezu – wprowadzenie

Magnez (**Mg**) jest metalem ziem alkalicznych, którego reprezentacja zarówno w skorupie ziemskiej (2.1% masowych; 8 miejsce), jak i w wodzie morskiej (0.13% masowych, 5 miejsce) czyni go jednym z najbardziej rozpowszechnionych pierwiastków na Ziemi.^[24,25]

Wśród najważniejszej grupy optycznie aktywnych kompleksów magnezu, bez których trudno byłoby sobie wyobrazić życie na naszej planecie, są wyspecjalizowane barwniki naturalne, należące do chlorofili. Barwniki te znajdują się w komórkach roślin wyższych (np. chlorofil-a, Rysunek 1), glonów i bakterii (bakteriochlorofile, np. bakteriochlorofil-b, Rysunek 1).^[26] Chlorofile pełnią kluczową funkcję centrum reakcyjnego, poza tym odgrywają rolę pigmentów pomocniczych i fotoprotekcyjnych w procesie fotosyntezy.^[27,28] Szkielet chlorofili stanowią makrocykliczne struktury heterocykliczne, pochodne porfiny ($22\pi e^-$), jak chloryna ($20\pi e^-$), czy bakteriochloryna ($18\pi e^-$). Porfina zaś zbudowana jest z czterech pierścieni pirolowych, połączonych mostkami metinowymi, tworzącymi płaski makrocykliczny pierścień. Łańcuch atomów węgla porfiny, tworzy system sprzężonych wiązań podwójnych, w wyniku czego cząsteczka ta ma charakter aromatyczny. Unikalne właściwości fotochemiczne chlorofili są konsekwencją makrocyklicznej struktury heterocyklicznej chloryny czy bakteriochloryny udekorowanej specyficznym układem podstawników, skoordynowanej w centralnym jej punkcie z kationem magnezu Mg^{2+} .



Rysunek 1. Struktury cząsteczek porfiny, protoporfiryny IX, chlorofilu-a i bakteriochlorofilu-b.

6.2.1. Strategie generowania kompleksów magnezu wykorzystywanych w stereokontrolowanej syntezie – wprowadzenie

Rozpoczynając rozważania nad syntezą chiralnych kompleksów magnezowych, zawierających centra kwasowe Lewisa, warto zwrócić uwagę na unikalne właściwości metali ziem alkalicznych.

Metale ziem alkalicznych wyróżniają się wyjątkowo stabilnym stopniem utlenienia +II ze względu na ich wysoce ujemne potencjały redoks. Ich położenie w układzie okresowym implikuje konkretne właściwości. Obojętne pod względem redoks centrum metaliczne i wyłączna dostępność s-orbitali skutkują jednoznacznymi interakcjami σ -donorowymi z indywiduami o charakterze zasad Lewisa. Kwasowość Lewisa takich związków jonowych jest bezpośrednio związana z ładunkiem metalu i jego promieniem jonowym. Porównując metale grupy 2 tworzące podwójnie naładowane jony, różnic kwasowości Lewisa należy upatrywać w takim razie w zmianie wielkości promienia jonowego. W przywołanym szeregu kwasowość zmniejsza się od metalu o najmniejszym promieniu jonowym do tego o największym: $\text{Be}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ba}^{2+}$ (Tabela 1). Czyli innymi słowy największą kwasowość wykazuje Be^{2+} , a najmniejszą Ba^{2+} .

Tabela 1 Właściwości metali ziem alkalicznych/jonów metali*

	Be^{2+}	Mg^{2+}	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
Promień jonowy [M^{2+} , Å] ^[29]	0.45	0.72	1.00	1.18	1.35
Elektroujemność (wg skali Allena) ^[30–32]	1.576	1.293	1.034	0.963	0.881
Potencjał redoks [V] ^[33]	-1.97	-2.36	-2.84	-2.89	-2.92
Liczba koordynacyjna w H_2O ^[33]	4	6	8	9	9
Kwasowość Lewisa					
Jonowy charakter wiązania					
Siła wiązania					

* Mimo że Rad należy do metali ziem alkalicznych, jednakże nie ma praktycznego znaczenia w syntezie asymetrycznej i stąd nie będzie omawiany w tej dysertacji.

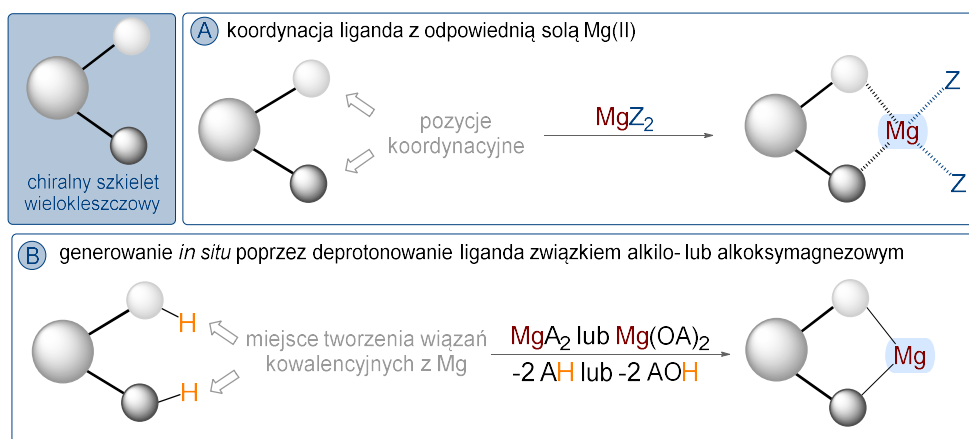
Powyższe dane wskazują, że w celu zaprojektowania silnego kwasu Lewisa opartego na metalach ziem alkalicznych, należy wziąć pod uwagę przy jego projektowaniu następujące czynniki:

- i) liczba koordynacyjna powinna być możliwie najniższa,
- ii) należy zminimalizować oddziaływanie anionów z metalem,
- iii) kompleks powinien być rozpuszczalny w słabo lub niekoordynujących rozpuszczalnikach,
- iv) kompleks powinien być stabilny w środowisku reakcji.

Oczywistym jest, że nie istnieją „idealne” kwasy Lewisa, spełniające jednocześnie wszystkie wymienione wyżej kryteria. Zastosowanie określonego kwasu Lewisa zależy od badanej przez nas reakcji i celu jaki chcemy osiągnąć przy jego użyciu.

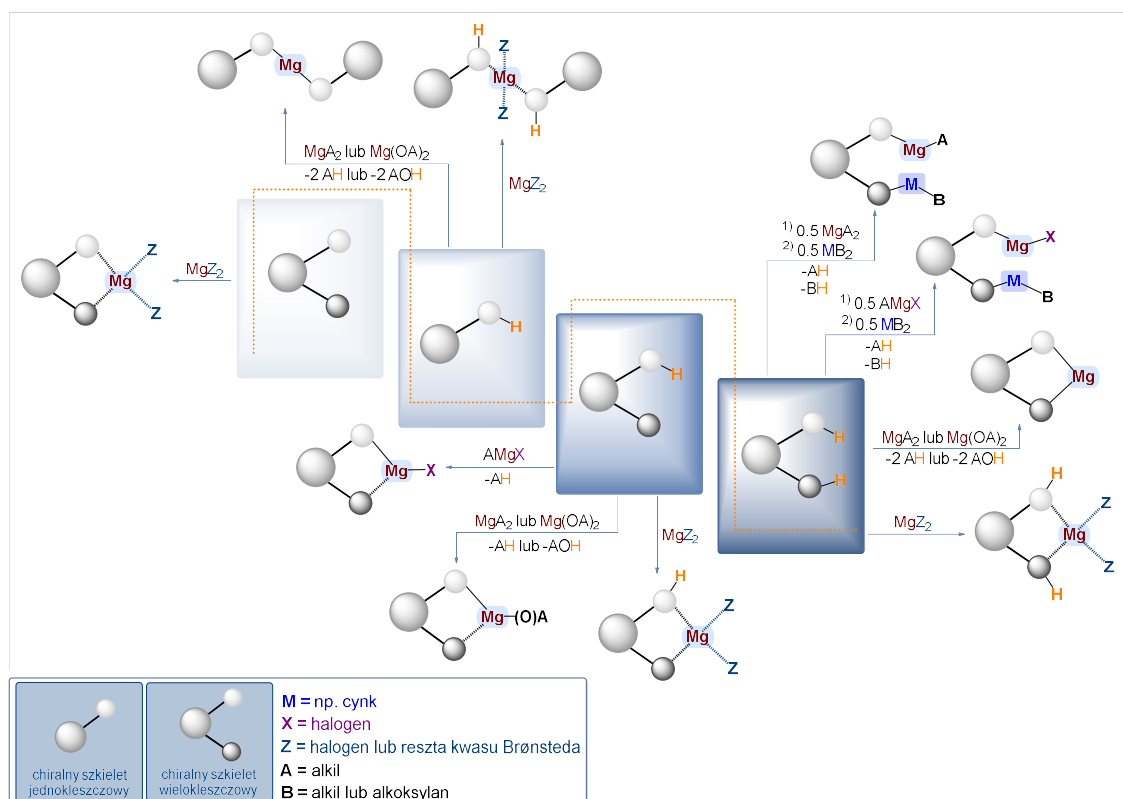
Różnorodność źródeł magnezu i wszechstronność właściwości może stanowić atrakcyjny aspekt ich wykorzystania do syntezy kompleksów magnezowych użytecznych w syntezie stereokontrolowanej. Łatwo dostępne sole o wzorze ogólnym MgZ_2 ($Z = F, Cl, Br, I, OTf, NTf_2, ClO_4$), alkoksylany ($Mg(OR)_2$), związki magnezoorganiczne R_2Mg , czy $RMgX$ (gdzie $R =$ alkil, $X =$ halogen) w połączeniu z odpowiednimi chiralnymi ligandami mogą posłużyć do wytworzenia katalizatorów mono- czy multicentrowych o charakterze kwasów Lewisa, ale też wielofunkcyjnych, wykazujących zarówno zasadowość Brønsteda, jak i kwasowość Lewisa. Dodatkowo możliwość implementacji zróżnicowanej strukturalnie palety jedno-, czy wielokleszczowych chiralnych ligandów z obecnymi lub też brakiem aktywnych protonów (np. pochodzących od grup $-OH$, $-NH_2$, czy $>NH$) w swej strukturze, czyni tę wizję jeszcze bardziej atrakcyjną. Obfitość możliwych kombinacji źródło magnezu-ligand i idące za tym rozszerzenie grupy dogodnych substratów i partnerów do reakcji wzrasta wręcz wykładniczo.

Jedno z możliwych podejść polega na tworzeniu kompleksów koordynacyjnych z chiralnymi ligandami i silnie kwasowymi solami MgZ_2 , określanymi jako **strategia katalizy z ustaloną solą magnezową** (Schemat 4A i 5). Inne podejście polega na tworzeniu kompleksów metaloorganicznych poprzez procesy neutralizacji źródeł magnezu o stosunkowo wysokiej zasadowości, jak alkoksylany ($Mg(OR)_2$), związki magnezoorganiczne R_2Mg , czy $RMgX$ (gdzie $R =$ alkil, $X =$ halogen) za pomocą ligandów zawierających aktywne protony i jest to tzw. **strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego** (Schemat 4B i 5). W tym drugim przypadku oznacza to, że ligand pełni również rolę przeciwjonu dla kationu magnezowego.^[34–37]



Schemat 4. Ogólna koncepcja generowania wybranych typów chiralnych kompleksów magnezu.

Schemat 5 prezentuje w sposób ogólny szeroki wachlarz możliwych strategii generowania chiralnych kompleksów magnezowych opisanych w literaturze. Modulowanie właściwości kwasowych czy zasadowych systemu katalitycznego, w połączeniu z optymalną aranżacją trójwymiarowego otoczenia wokół centrum metalicznego jest możliwe dzięki połączeniu odpowiedniego liganda z konkretnym źródłem magnezu. W efekcie możliwe jest zaprojektowanie kompleksu o cechach przez nas pożądanых poprzez odpowiednie powiązanie wspomnianych wyżej składowych.

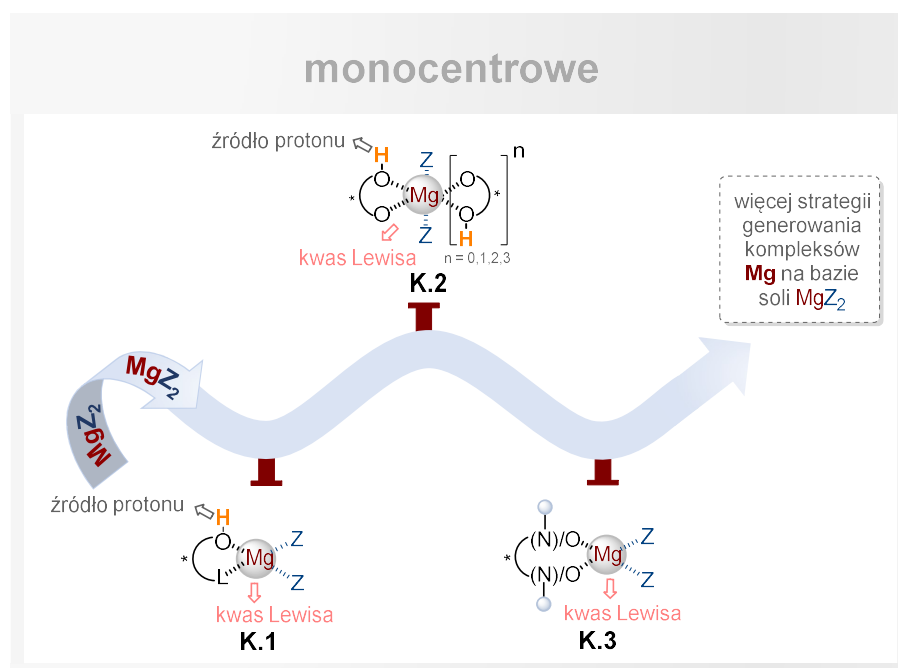


Schemat 5. Strategie generowania różnych kompleksów magnezu na bazie chiralnych ligandów jedno- i wielokleszczowych z lub/bez aktywnych protonów opisane w literaturze.

6.2.1.1. Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – kompleksy monocentrowe – wprowadzenie

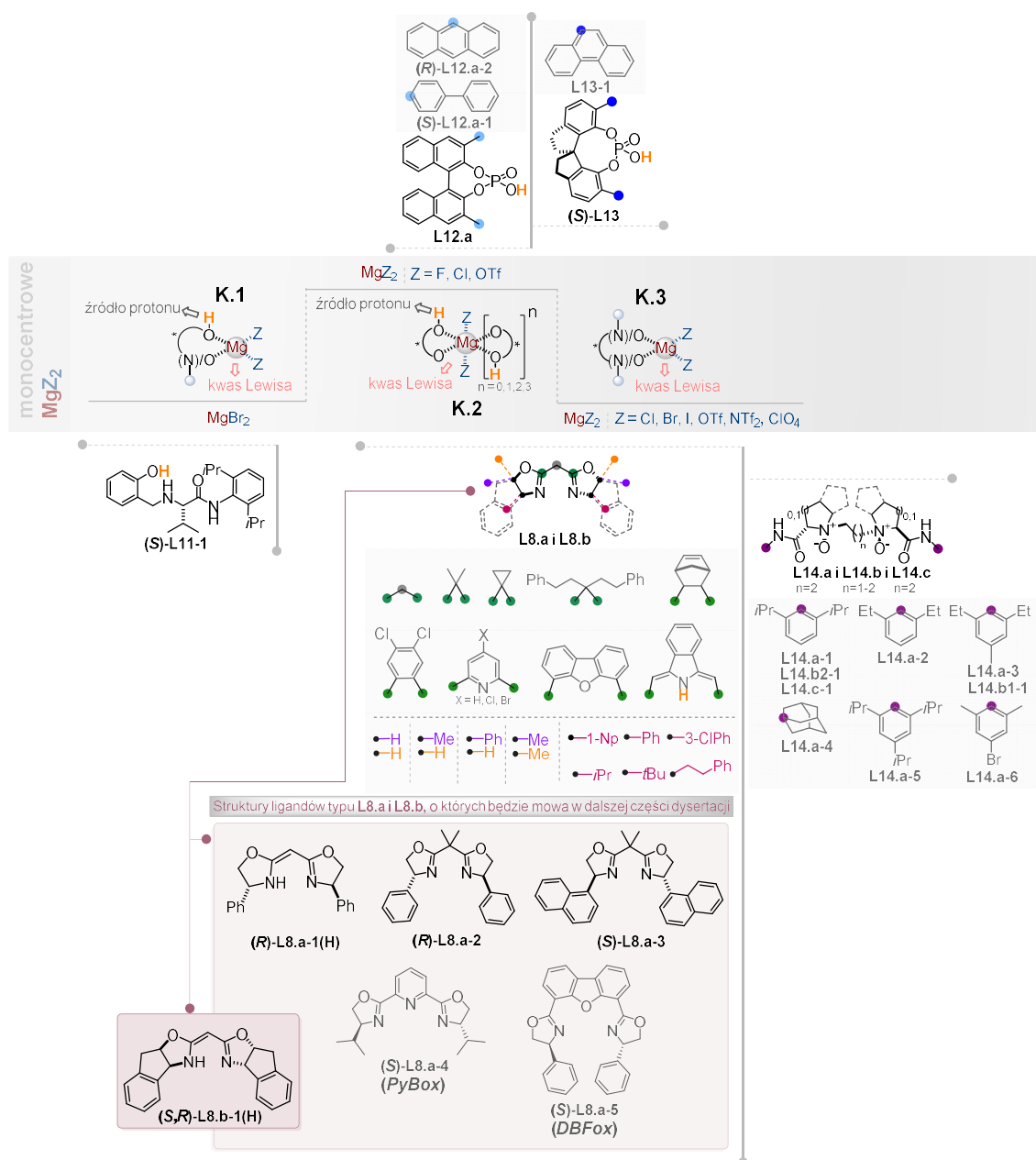
Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że w odniesieniu do metali ziem alkalicznych, w tym magnezu, szczególnie kompatybilnymi są *N*- i/lub *O*-donorowe ligandy.

Pierwsza strategia proponuje wykorzystanie soli MgZ_2 , zdolnych koordynować chiralne ligandy, posiadające dwa lub więcej miejsc koordynacyjnych. Oferuje ona wprowadzenie kwasowości Lewisa centrum magnezu do chiralnego środowiska. Analizując dostępne dane źródłowe możliwym jest wyodrębnienie wzorów ogólnych **K.1**,^[38] **K.2**^[39–42] (najczęściej stosowanymi ligandami są chiralne kwasy fosforowe), **K.3** (najczęściej stosowanymi ligandami są BOX^[228–256] i Fenga^[257–268]), (Rysunek 2) dla struktur takich chiralnych monocentrowych kompleksów magnezowych. Wzory choć uproszczone, mogą jednak oddawać istotę składu jakościowego, ilościowego, implikować rodzaj możliwych oddziaływań z substratami, ale też sugerować uprzywilejowanie niektórych ligandów w tworzeniu docelowych kompleksów. Kompleksy te zaś mogą pełnić role skutecznych i efektywnych katalizatorów tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel, węgiel-heteroatom, czy aktywacji wiązań węgiel-wodór.



Rysunek 2. Wzory ogólne monocentrowych kompleksów magnezu zbudowanych z chiralnych ligandów *N*- i/lub *O*-donorowych jedno- i wielokleszczowych i różnych soli Mg (II) opisane w literaturze.

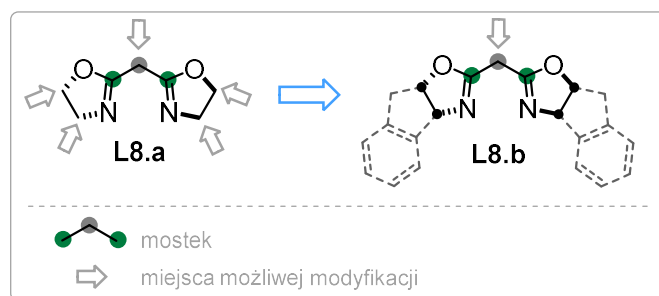
Powiązanie wzorów ogólnych monocentrowych kompleksów magnezowych pierwszej strategii z rzeczywistymi strukturami *N*- i/lub *O*-donorowych ligandów i konkretne sole Mg (II) można prześledzić na rysunku 3.



Rysunek 3. Zestawienie struktur chiralnych ligandów *N*- i/lub *O*-donorowych i soli MgZ_2 , użytych do wytworzenia monocentrowych kompleksów magnezu, opisanych w literaturze.

6.2.1.1.1. Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – ligandy BOX

Z rysunku 3, na którym zestawiono struktury chiralnych ligandów *N*- i/lub *O*-donorowych i soli MgZ_2 , użytych do wytworzenia monocentrycznych kompleksów magnezu opisanych w literaturze, można wywnioskować, iż ligandami pierwszego wyboru dla omawianej koncepcji (struktura kompleksu o wzorze ogólnym **K.3**) są przede wszystkim C_2 -symetryczne ligandy BOX (prócz ligandów z podstawnikiem **k**, Rysunek 3). Wysokiej efektywności tej grupy cząsteczek należy upatrywać w możliwości wszechstronnej modyfikacji platformy strukturalnej **L8.a** (Rysunek 4) i łatwości wprowadzania do niej różnorodnych podstawników. Inny kierunek modernizacji, wiedzie przez ekspansję szkieletu **L8.a** do platformy **L8.b** (Rysunek 4). Modyfikacja tzw. „mostka” (Rysunek 4), może nieść ze sobą zmianę liczby miejsc koordynacyjnych *N*- i/lub *O*-donorowych, czy przyczynić się do zwiększenia odległości między skrajnymi punktami *N*-donorowymi (Rysunek 3, np. ligandy **L8.a-4** (handlowy ligand *Pybox*), **L8.a-5** (handlowy ligand *DBFox*))

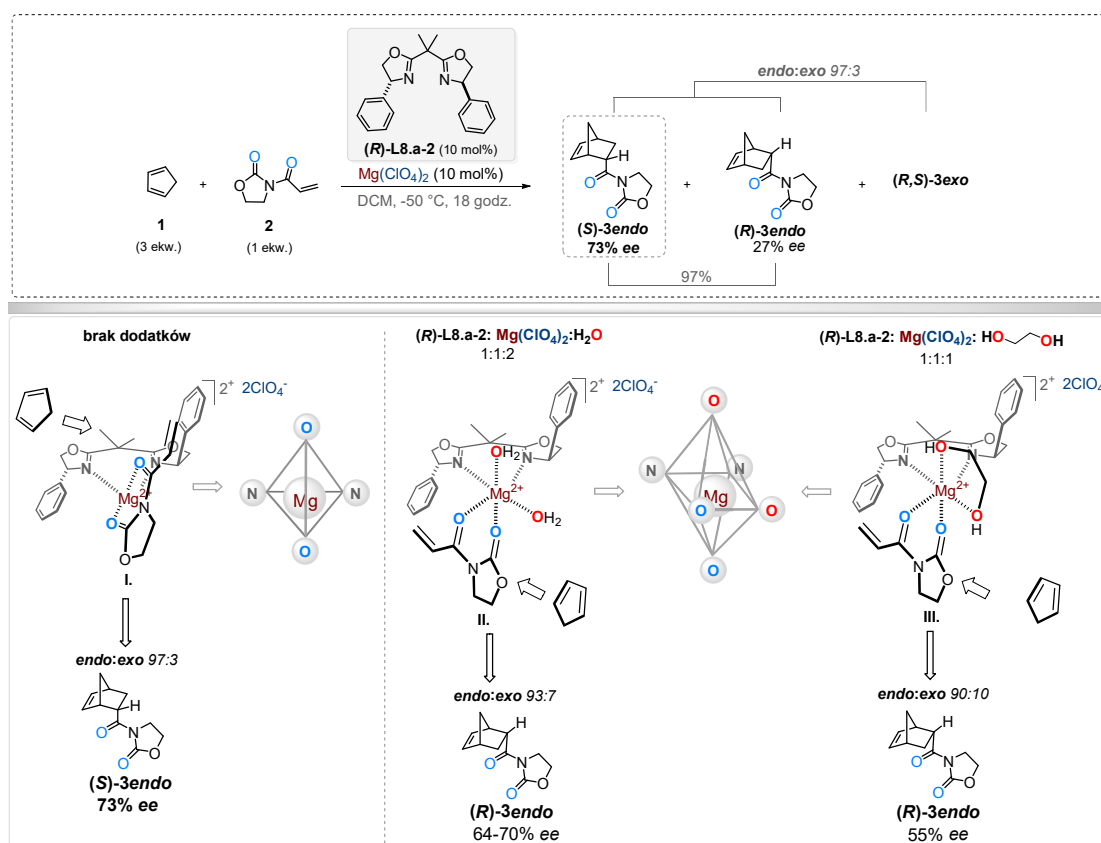


Rysunek 4. Platformy strukturalne C_2 -symetrycznych ligandów BOX stosowanych w strategii katalizy z ustaloną solą magnezową.

Zastosowanie kompleksów z udziałem ligandów BOX umożliwiło przeprowadzenie licznych reakcji ze zróżnicowanymi strukturalnie i elektronowo substratami. Można tu wymienić m.in. reakcje Dielsa-Aldera; [3+3] cykloaddycji; 1,3-dipolarnej cykloaddycji; domino Mannicha/cyklizacji; domino otwarcia pierścienia/ α -alkilowania/cyklizacji; domino 1,5-przesunięcia wodoru/cyklizacji; sprzężonej addycji 1,4; otwarcia pierścienia; alkilowania i wiele innych.

W tym miejscu chciałabym przybliżyć wyniki badań grupy Desimoniego dla reakcji Dielsa-Aldera między cyklopentadienem **1**, a 3-akryloilo-1,3-oksazolidyn-2-onem **2**, katalizowanej kompleksem **(R)-L8.a-2/Mg(ClO₄)₂** (10% molowych).^[46] Autorzy wykazali, że modyfikacja tegoż kompleksu odpowiednimi dodatkami koordynacyjnymi jak woda, czy alkohole mono- i wielowodorotlenowe, w tym m.in. glikol etylenowy, wywiera istotny wpływ na przebieg reakcji. Okazuje się, że dodatki tlenowe radykalnie zmieniają reaktywność katalityczną centrum magnezowego. Na przykład dodatek dwóch równoważników wody lub jednego równoważnika glikolu etylenowego doprowadziło do powstania przeciwnego enancjomeru cykloadduktu **3endo** w stosunku do tego, który powstaje pierwotnie przy użyciu kompleksu **(R)-L8.a-2/Mg(ClO₄)₂**. Ta dramatyczna

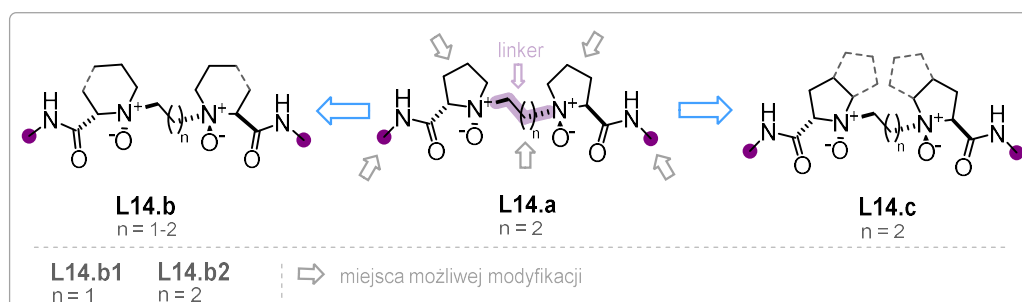
różnica wynika z faktu, że przy braku ligandów *O*-donorowych, koordynacja sfery wewnętrznej centrum Mg (II) i dwukleszczowego dienofila **2**, zapewnia powstawanie tetraedrycznego kompleksu **I.**, który umożliwia asymetryczną cykloaddycję. Z drugiej strony zaś obecność dwóch ligandów tlenowych skutkuje utworzeniem kompleksu oktaedrycznego, prowadzącego do produktów cykloaddycji o przeciwnej stereochemii, co zaobserwowano eksperymentalnie (Schemat 6, **II.** i **III.**). Co więcej, związek pomiędzy wartościami nadmiaru enancjomerycznego $ee_{\text{produktu(3endo)}}$ i $ee_{\text{liganda((R)-L8.a-2)}}$ również nie wykazywał nieliniowych efektów w obecności glikolu etylenowego, dostarczając dalszych dowodów na tworzenie się kompleksów oktaedrycznych sfery wewnętrznej. Modyfikacja kompleksu alkoholami monowodorotlenowymi jak MeOH, czy EtOH również wykazała powstawanie w przewadze produktu **(R)-3endo**, a zwiększenie zawady sterycznej łańcucha alkilowego wpłynęło na obniżenie wartości ee z 44% (MeOH) na 16% (EtOH). Sprawa wygląda inaczej w przypadku modyfikacji katalizatora ^tPrOH i ^tBuOH. Otóż w przewadze powstaje produkt **(S)-3endo**, a zwiększenie zawady sterycznej łańcucha alkilowego powoduje zmianę trendu w wartościach ee (^tPrOH, 12% ee ; ^tBuOH 33% ee).



Schemat 6. Wpływ dodatków tlenowych i ich braku na przebieg reakcji Dielsa-Aldera katalizowanej kompleksem **(R)-L8.a-2/Mg(ClO₄)₂**, opracowanej przez grupę Desimoniego.

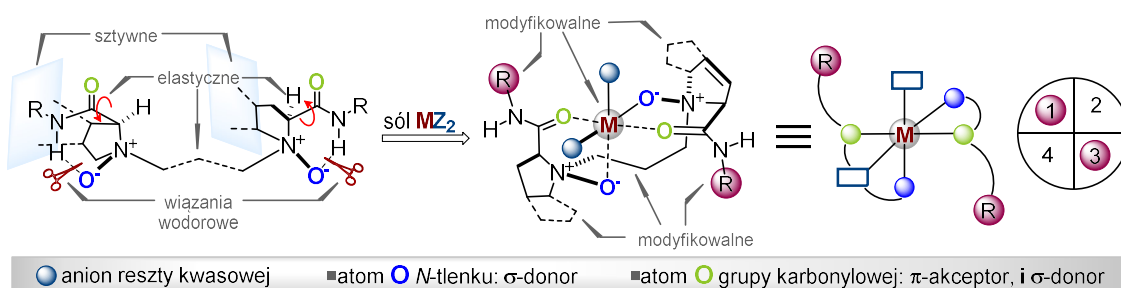
6.2.1.1.2. Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – ligandy Fenga

Kolejną istotną grupą małych cząsteczek organicznych wspomagających strategię katalizy z ustaloną solą magnezową (struktura kompleksu o wzorze ogólnym **K.3**; Rysunek 2 i 3) są opracowane i propagowane od 2006 roku przez Fenga C_2 -symetryczne N,N' -ditlenki, pochodne amidów. Typowy ligand Fenga to neutralna, polarna, czterokleszczowa O -donorowa cząsteczka z dwoma atomami tlenu pochodzącymi z N -tlenków, oraz dwoma innymi pochodzącymi od amidów (**L14.a**, **L14.b**, **L14.c** są wzorami ogólnymi platform strukturalnych spotykanych w katalizie magnezem, Rysunek 5).



Rysunek 5. Platformy strukturalne C_2 -symetrycznych N,N' -ditlenków (ligandów Fenga) stosowanych w strategii katalizy z ustaloną solą magnezową.

Z najnowszych doniesień literaturowych wynika, że ligandy te są uprzywilejowanymi platformami strukturalnymi dla więcej niż pięćdziesięciu typów asymetrycznych transformacji (m.in. sprzężonych addycji, cykloaddycji, przegrupowań i wielu innych), pokrywając przy tym znaczny obszar katalizy (np. organokataliza, kataliza kwasami Lewisa, bimetaliczna kataliza sekwencyjna, fotokataliza).^[84–86] Feng na wielu przykładach wykazał, że konformacyjnie elastyczne ligandy są w stanie zapewnić stabilne trójwymiarowe środowisko, a czasami nawet lepiej dopasować konformację liganda do wymagań stereochemicznych, gwarantując wysoką indukcję dla różnych transformacji. Kombinacja wspomnianych N,N' -ditlenkowych ligandów z metalami grup głównych, przejściowymi, czy ziem rzadkich (Feng dowiódł, że jego ligandy łatwo koordynują ponad 20 jonów metali), prowadzi do otrzymania całego wachlarza różnorodnych chiralnych kwasów Lewisa, czyniąc z nich wszechstronne narzędzia nowoczesnej katalizy, oferujące wysoką reaktywność, łagodne warunki procesu i doskonałą kontrolę stereochemii.



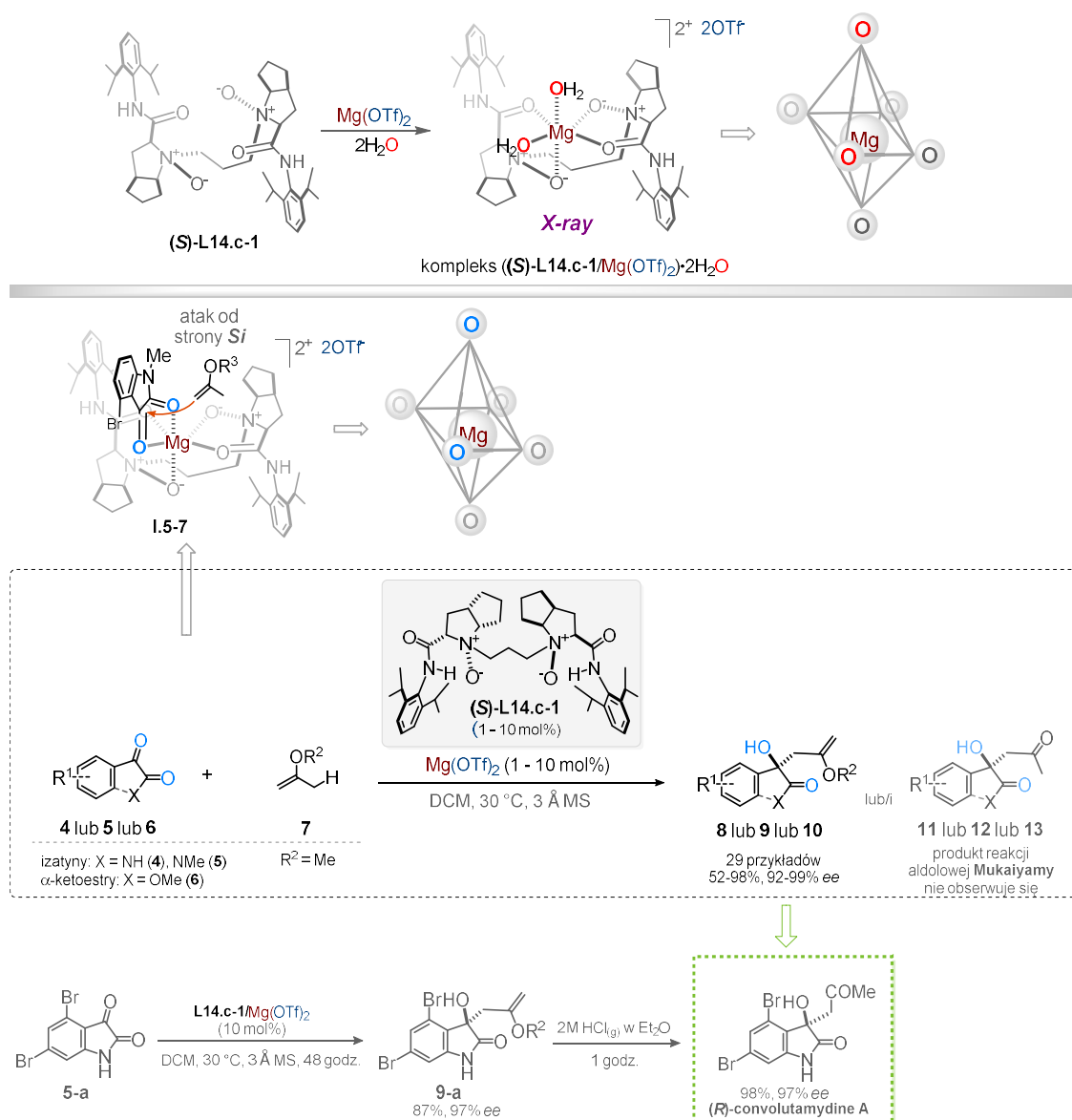
Rysunek 6. Charakterystyka C_2 -symetrycznych N,N' -ditlenków (ligandów Fenga) przed i po koordynacji z solą metalu MZ_2 .

Gdy ligand Fenga oddziałuje z jonem metalu (Rysunek 6), zachodzi proces wymiany, w którym zarówno atomy tlenu należące do N -tlenków (O) jak i te należące do grup karbonylowych amidów (O) wiążą się z centrum metalu, jednocześnie następuje uwolnienie wiązań N-H amidów. Grupy N-H amidów mogą posłużyć do tworzenie wiązań wodorowych z odpowiednimi substratami. W wyniku takiej koordynacji, chiralne szkielety węglowe wraz z ugrupowaniami amidowymi osłaniają przeciwnie powiązane regiony (górny lewy (1) i dolny prawy (3) kwadrant na rysunku 6), tworząc kieszeń chiralną, w której chelatowane centrum metalu oddziałuje z prochiralnymi substratami, umożliwiając utworzenie stanów przejściowych, zapewniających wystąpienie wysokiej indukcji. Należy zauważyć, że N -tlenki mogą działać jako σ -donory gęstości elektronowej, podczas gdy amidy pełnią funkcję σ -donorów i π -akceptorów, co pozwala na koordynację różnych jonów metali posiadających puste lub w znacznej części zapełnione orbitale d o odpowiedniej symetrii.

Kompleksy magnezowe z ligandami Fenga okazały się efektywnymi katalizatorami wielu transformacji m.in. w reakcjach *hetero*-Dielsa-Aldera; domino Michaela/Friedla-Craftsa/Mannicha; domino Michaela/Friedla-Craftsa, otwarcia pierścienia, α -aminowania, α -hydroksylacji, enowej Aldera i wielu innych.

W 2011 roku grupa Fenga opublikowała wyniki badań katalitycznego wariantu asymetrycznej reakcji enowej Aldera w wersji karbonylowej.^[73] Problem, który chciano przezwyciężyć przy tej okazji, to ogólna niestabilność sililowych eterów enolowych w obecności kwasu Lewisa oraz konkurencyjna reakcja aldolowa Mukaiyamy. Znalezione rozwiązanie, w którym zamiast sililowego eteru enolowego, zastosowano jego alkilowy odpowiednik **7** (Schemat 7), jednakże o niższej nukleofilowości. Partnerami dla 2-metoksyprop-1-enu **7** były związki 1,2-dikarbonyłowe, pochodne izatyny **4** i **5** i α -ketoestry **6**. Kompleks (*S*)-**L14.c-1**/ $Mg(OTf)_2$ okazał się być bardzo efektywny w tych reakcjach, nawet w ilości 1% molowych. Produkty **8-10** otrzymano z dobrymi wydajnościami (52-98%) oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (92-99%). Analiza rentgenowska kompleksu (*S*)-**L14.c-1**/ $Mg(OTf)_2$ wykazała w toku badań, że oba atomy tlenu pochodzące od amidu i N -tlenku są skoordynowane z magnezem, znajdującym się w centralnym miejscu w kompleksie. Zaobserwowano również, że po dodaniu dwóch ekwiwalentów wody następuje wbudowanie ich do wewnętrznej sfery koordynacyjnej, co skutkuje powstawaniem kompleksu oktaedrycznego (Schemat 7). Absolutna konfiguracja jednego z produktów (pochodnej izatyny **5**, $R^1 = 4\text{-Br}$) i analiza struktury rentgenowskiej katalizatora umożliwiła

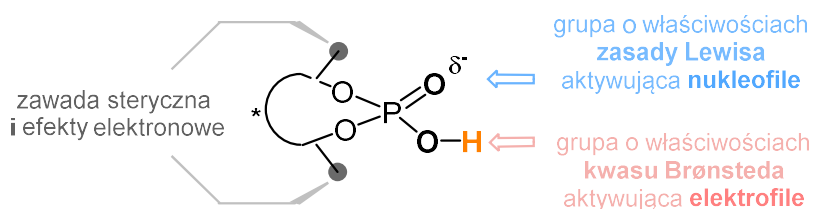
zapropowanie modelu stanu przejściowego **I.5-7**, gdzie grupy karbonylowe 1,2-dikarbonylowych substratów są koordynowane do metalicznego centrum. Strona *Re* pochodnej izatyny **5** ($R^1=4\text{-Br}$) jest osłonięta przez sąsiednią grupę 2,6-diizopropylfenylową liganda **(S)-L14.c-1**, w efekcie czego atak nukleofilowego partnera **7** następuje od strony *Si* enofila, prowadząc do powstania produktu o konfiguracji absolutnej *R*. Dodatkowo zademonstrowano skuteczną drogę syntezy enancjomerycznie wzbogaconych pochodnych 3-podstawionych 3-hydroksyoksindoli, które pełnią ważną rolę bloków budulcowych w syntezie produktów naturalnych i farmaceutyków. **(R)-Convolutamydine A** została otrzymana z wysoką wydajnością i doskonałą enancjoselektywnością (85% (po 2 etapach), 97% *ee*) (Schemat 7).



Schemat 7. Rentgenowska analiza strukturalna kompleksu $((S)\text{-L14.c-1}/\text{Mg}(\text{OTf})_2) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, reakcja enowa Aldera w wersji karbonylowej i synteza **(R)-Convolutamydine A** opracowana przez grupę Fenga.

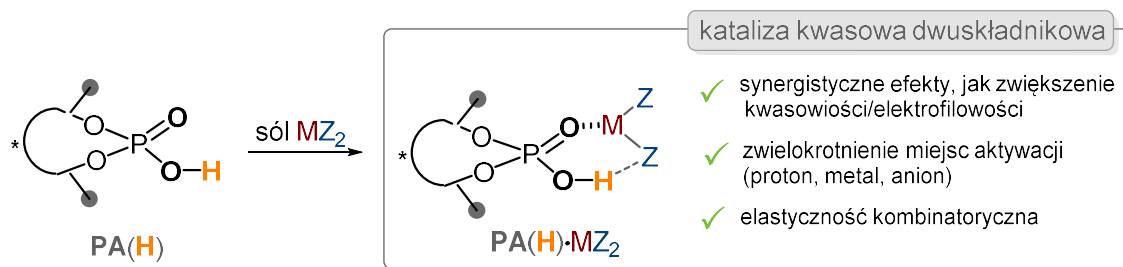
6.2.1.1.3. Strategia katalizy z ustaloną solą magnezową – chiralne kwasy fosforowe

Chiralne kwasy Brønsteda, a zwłaszcza pochodne kwasów fosforowych wywodzących się z 1,1'-bi-2-naftolu (BINOL-u) (Rysunek 7), to jedne z najczęściej wykorzystywanych organokatalizatorów w syntezie asymetrycznej, które mogą również pełnić w niej rolę chiralnych ligandów dla metali grup głównych, przejściowych, czy ziem rzadkich. Na tak szerokie zastosowanie chiralnych kwasów fosforowych ma wpływ dwufunkcyjny charakter ugrupowania fosforanowego. Z jednej strony silnie kwasowa grupa **-OH** jest skuteczna w wychwytywaniu składników elektrofilowych poprzez interakcje wiązań wodorowych, w tym i tworzeniu par jonowych. Oddziaływania te mają kluczowe znaczenie dla stabilizacji stanów przejściowych i półproduktów w cyklach katalitycznych, zwiększając reaktywność i selektywność przemian. Natomiast tlen należący do fragmentu $P=O$, może działać jako zasada Lewisa i aktywować nukleofilowe komponenty reakcji. (Rysunek 7).^[87–90]



Rysunek 7. Charakterystyka chiralnych kwasów fosforowych.

Kwasów Lewisa i Brønsteda można używać jako bardziej efektywnych narzędzi do przeprowadzania reakcji chemicznych poprzez zaawansowane ich projektowanie (ang. *designer acids*), których celem jest stworzenie synergistycznej kombinacji kwasów, gdzie całkowita aktywność katalityczna, w tym reaktywność i selektywność jest wyższa niż suma tych czynników dla indywidualnych kwasów. System katalityczny, składający się z kombinacji dwóch różnych kwasów Brønsteda lub Lewisa współpracujących ze sobą, jest to tzw. kataliza kwasowa dwuskładnikowa (ang. *binary acid catalysis*) i może ona funkcjonować w różnych trybach, np.: kwas Brønsteda wspomagany kwasem Lewisa (BLA, ang. *Brønsted-Lewis Acid*) (Rysunek 8), kwas Lewisa wspomagany kwasem Lewisa (LLA, ang. *Lewis-Lewis Acid*), kwas Lewisa wspomagany kwasem Brønsteda (LBA, ang. *Lewis-Brønsted Acid*) (Rysunek 8), oraz kwas Brønsteda wspomagany kwasem Brønsteda (BBA, ang. *Brønsted-Brønsted Acid*). Łączenie chiralnych kwasów fosforowych z odpowiednim kwasem Lewisa może być szczególnie użytecznym narzędziem w katalizie asymetrycznej. Z jednej strony poprzez interakcje asocjacyjne można wydobyć ich wewnętrzną reaktywność, zaś z drugiej, zapewnić bardziej zorganizowane struktury, które umożliwią utworzenie efektywnego trójwymiarowego środowiska zapewniającego wystąpienia wysokiej indukcji asymetrycznej.^[91]

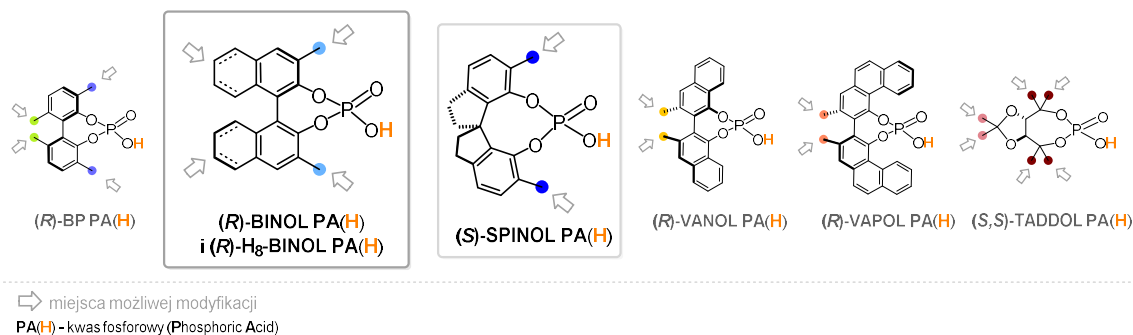


Rysunek 8. Kataliza kwasowa dwuskładnikowa z solą MZ_2 w trybach: kwas Lewisa wspomagany kwasem Brønsteda (LBA) lub kwas Brønsteda wspomagany kwasem Lewisa (BLA).

W układzie dwuskładnikowym chiralnego kwasu fosforowego i soli metalu, kwas może działać jako kwas Brønsteda, aktywując substraty poprzez wiązania wodorowe, podczas gdy sól metalu może działać jako kwas Lewisa, koordynując do substratów i ułatwiając ich aktywację, natomiast chiralny szkielet węglowy, czy znajdujące się na nim podstawniki aranżują różne środowiska przestrzenne.

Modyfikacja szkieletu węglowego daje szereg chiralnych platform, pochodnych, m.in. 2,2'-bifenolu (BP), BINOL-u (w tym H₈-BINOL-u), SPINOL-u, VANOL-u, VAPOL-u, czy TADDOL-u (Rysunek 9). Różnicowanie tych pochodnych polega w znacznej mierze na wprowadzaniu doń odpowiednich podstawników (zaznaczonych kolorowymi kropkami na poniższym rysunku 9), dzięki którym można dostroić właściwości steryczne i elektronowe katalizatora. To odpowiednie dostrojenie modyfikuje sposób interakcji katalizatora z reagentem, wpływając w ten sposób na selektywność reakcji.

W aspekcie katalizy z użyciem monocentrowych kompleksów magnezowych do „strategii katalizy z ustaloną solą magnezową” wpisuje się również kataliza kwasowa dwuskładnikowa z wykorzystaniem chiralnego kwasu fosforowego (struktura kompleksu o wzorze ogólnym **K.2**; Rysunek 2 i 3). Dane literaturowe wskazują, że w tej strategii zastosowano pochodne (*R*)-, (*S*)-BINOL-u, (*R*)-H₈-BINOL-u i (*S*)-SPINOL-u (struktury znajdujące się w ramach na rysunku 9), natomiast solami były MgF_2 , $MgCl_2$ i $Mg(OTf)_2$, czy $MgSO_4$.^[39–42]

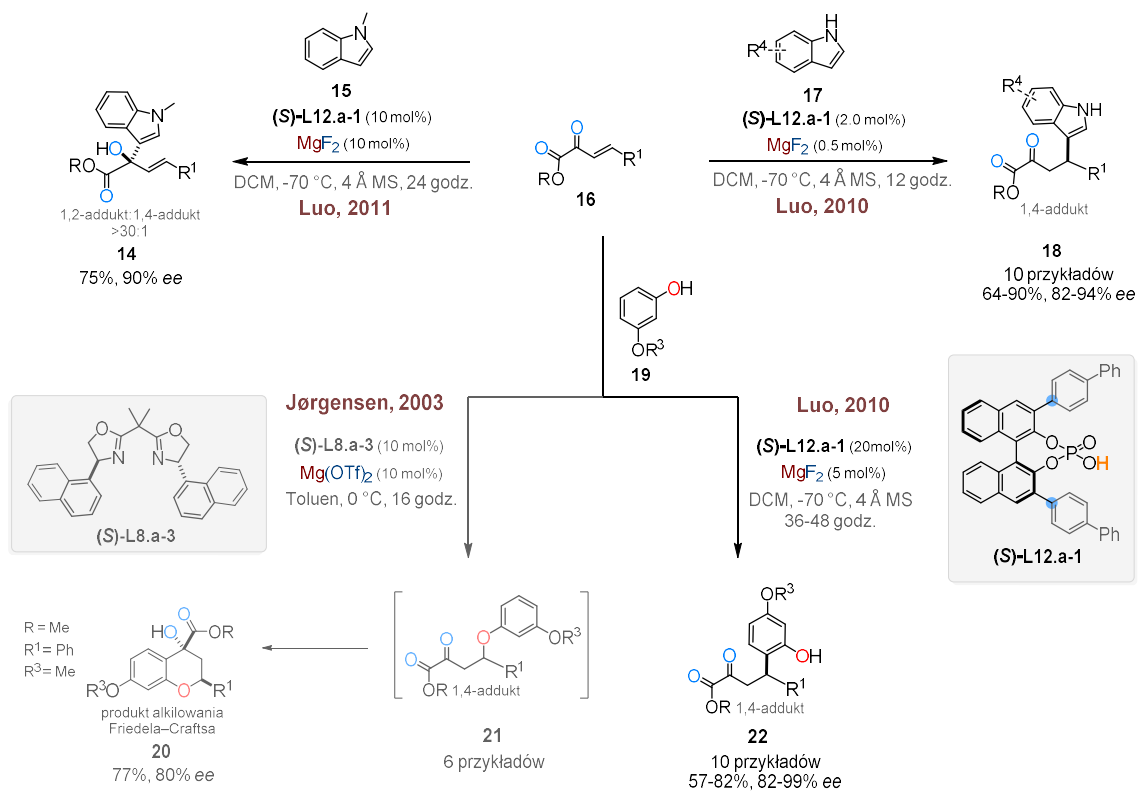


Rysunek 9. Szkielety węglowe stosowanych w syntezie asymetrycznej chiralnych kwasów fosforowych ze wskazaniem miejsc możliwej ich modyfikacji. W ramach znajdują się te wykorzystywane w strategii katalizy z ustaloną solą magnezową.

Jeden z namacalnych przykładów zastosowania metodologii z dwoma kwasami i zademonstrowania jej wszechstronności opisał zespół Luo.^[39,40] Zaprezentowano użyteczność owej metodologii w asymetrycznej reakcji Friedla-Craftsa między β,γ -nienasyconymi α -ketoestrami **16**, a mniej aktywnymi substratami aromatycznymi, takimi jak wolne fenole **19**, które były dotąd badane z ograniczonym sukcesem. Do przeprowadzenia transformacji użyto 20% molowych chiralnego kwasu (*S*)-**L12.a-1** i 5% molowych MgF_2 . Obniżona temperatura reakcji -70°C sugeruje wysoką reaktywność użytego połączenia kwas Brønsteda/kwas Lewisa. Bardziej zaskakujące jest to że, MgF_2 sam z siebie nie promował reakcji nawet w temperaturze pokojowej, co dodatkowo podkreśla synergistyczne połączenie chiralnego kwasu Brønsteda i kwasu Lewisa. Zastosowanie wyższego stosunku (*S*)-**L12.a-1**: MgF_2 , (zmieniając go z 1:1 do 4:1) znacząco zwiększyło aktywność katalityczną (zwiększenie wydajności produktu z 21% do 79%) z niewielkim wpływem na enancjoselekcję (z 90% do 95% *ee*). W wyniku tej reakcji otrzymano w sposób wysoce regio- i chemoselektywny 1,4-addukty **22** z dobrymi wydajnościami 57-82% i wysokimi *ee* (82 do >99%) (Schemat 8). Odmienne produkty dla analogicznych substratów otrzymała natomiast grupa Jørgensena w 2003.^[92] Zaprezentowała ona tworzenie optycznie czynnych chromanów na drodze katalitycznej asymetrycznej tandemowej reakcji oksa-Michaela/alkilowania Friedla-Craftsa (Schemat 8). Do przeprowadzenia reakcji Jørgensenowi posłużył układ liganda BOX **L9a.dlp**/ $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ w ilości 10% molowych. Finalny chroman **20** otrzymano z dobrą wydajnościami 77% i *ee* na poziomie 80% (Schemat 8).

Dalsze badania Luo nad reakcją Friedla-Craftsa zabezpieczonego indolu **15** i pochodnych wolnego indolu **17** z β,γ -nienasyconymi α -ketoestrami **16** wskazują, że reakcja ta jest również wysoce regio-, chemo- i stereoselektywna. Przemiana katalizowana przez dwuskładnikową mieszaninę kwasów (*S*)-**L12.a-1**: MgF_2 użytych w różnych stosunkach molowych oferowała otrzymanie zarówno produktu addycji 1,2 **14** (dla zabezpieczonego indolu **15**) z doskonałą regioselektywnością (>30:1) i enancjoselektywnością (90% *ee*), jak i produktów addycji 1,4 **18** (64-90%, 82-94% *ee*) dla pochodnych wolnego indolu **17**.

Inne procesy stereokontrolowane, w których potwierdzono użyteczność katalizy dwuskładnikową mieszaniną kwasów, to: tandemowe reakcje 1,5-przesunięcia wodoru/zamknięcie pierścienia, czy kondensacja Friedländera/uwodornienia.



Schemat 8. Przykład reakcji Friedla-Craftsa z zastosowania katalizy kwasowej dwuskładnikowej opartej na układzie **(S)-L12.a-1**/ MgF_2 vs. układ z ligandem BOX **(S)-L8.a-3**/ $\text{Mg}(\text{OTf})_2$.

Druga strategia tworzenia chiralnych kompleksów magnezoorganicznych opiera się na wykorzystaniu źródeł magnezu o stosunkowo wysokiej zasadowości, jak alkoksylany ($\text{Mg}(\text{OR})_2$), związki R_2Mg , czy RMgX (gdzie R = alkil, X = halogen) i głównie *N*- i/lub *O*-donorowe ligandy zawierających funkcje, m.in. $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, czy $>\text{NH}$. W wyniku neutralizacji związku magnezoorganicznego takim ligandem, następuje wytworzenie finalnego kompleksu. Wielowymiarowość konstrukcji chiralnych platform ligandów i możliwość instalowania na nich zróżnicowanej liczby miejsc koordynacji, ma z jednej strony ogromny wpływ na modulowanie kwasowości Lewisa centrum/ów magnezu, z drugiej zaś angażuje trójwymiarowe środowisko do wystąpienia wysokiej indukcji asymetrycznych dla badanych transformacji. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego jest atrakcyjną i niezwykle użyteczną w opracowywaniu nowych, czy też optymalizacji już znanych ścieżek syntezy wartościowych optycznie wzbogaconych molekuł.^[34–37]

The diagram is divided into two main sections: **monocentrowe** (monocentric) on the left and **multicentrowe** (multicentric) on the right, separated by a vertical dashed line.

Monocentric Complexes (K.4 to K.10):

- K.4:** A magnesium atom coordinated to a ligand $(N)_2O$ and a halogen X . It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.5:** A magnesium atom coordinated to a ligand $(N)_2O$ and a halogen X , with a proton source H and a base R_1 nearby. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.6:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(O)_2N$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.7:** A magnesium atom coordinated to a ligand $(N)_2O$ and a base R . It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.8:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(N)_2O$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.9:** A magnesium atom coordinated to a ligand $(N)_2O$ and a base R . It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.10:** A magnesium atom coordinated to a ligand $(N)_2O$ and a base R . It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).

Multicentric Complexes (K.11 to K.14):

- K.11:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(N)_2O$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.12:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(N)_2O$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.13:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(N)_2O$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).
- K.14:** A magnesium atom coordinated to two ligands $(N)_2O$ and $N(O)$. It is labeled as a **kwas Lewisa** (Lewis acid).

General Principles:

- zasada Brønsteda:** Brønsted base.
- zasada Brønsteda:** Brønsted acid.
- silna zasada Brønsteda:** Strong Brønsted base.
- silna zasada Brønsteda:** Strong Brønsted acid.
- grupy tworzące zawadę steryczną:** Steric hindrance groups.
- oligomeryczny lub polimeryczny multicentrowy kompleks:** Oligomeric or polymeric multicentric complex.
- więcej strategii generowanych in situ kompleksów Mg:** More strategies for generating Mg complexes in situ.

27

6.2.2.1. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe

Zestawienie struktur *N*- i/lub *O*-donorowych ligandów i związków magnezoorganicznych, które zostały użyte do syntezy *in situ* poszczególnych monocentrowych kompleksów magnezowych o wzorach ogólnych **K.4-K.11**,^[16,17,278–319] a które wykorzystano w syntezie optycznie wzbogaconych molekuł, można prześledzić na rysunku 11.

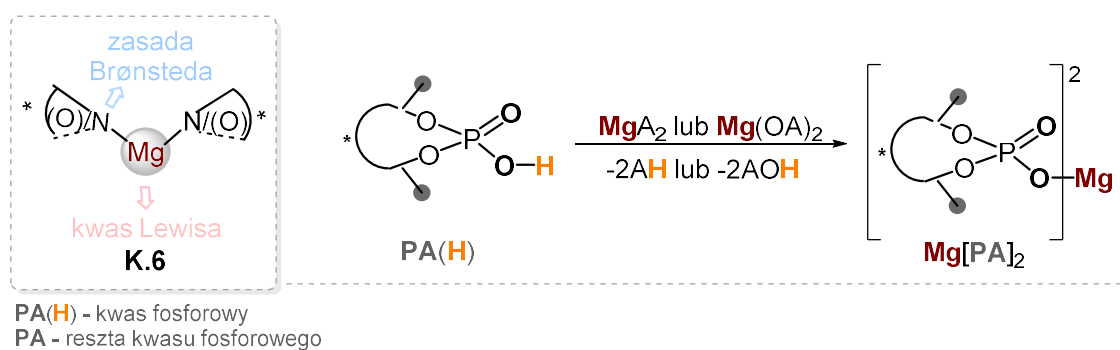
O części ligandów, których znaczący potencjał w zakresie katalizy wspomnianymi monocentrowymi kompleksami został uwypuklony w licznych publikacjach, będę chciała powiedzieć szerzej w dalszej części tegoż podrozdziału (szczególnie dla typów **K.6**,^[97–104] **K.9**^[111,112,121,113–120] i **K.10**^[2,122,134,123–130]).

Różnorodne asymetryczne transformacje, w których potwierdzono użyteczność monocentrowych kompleksów magnezowych otrzymanych *in situ*, to m.in. reakcje: cykloaddycji (w tym Dielsa-Aldera, *hetero*-Dielsa-Aldera, czy 1,3-dipolarnej cykloaddycji); α -aminowania; epoksydacji; *aza*-Darzens; synteza tlenków α -aminofosfin; synteza tetrahydro-1,3-oksazyn i 1,3-oksazolidyn; bezpośrednia reakcja aldolowa; Mannicha; γ -aktywacja liniowych enonów; addycja 1,2 do grupy karbonylowej (w tym redukcja); dearomatyzacja naftoli; sprzężona addycja 1,4 cyjanku; reakcja protonowania/deprotonowania; tandemowa reakcja Wittiga/oksa-Michaela i wiele innych.

6.2.2.1.1. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – chiralne kwasy fosforowe, pochodne 3,3'-podstawionego BINOL-u

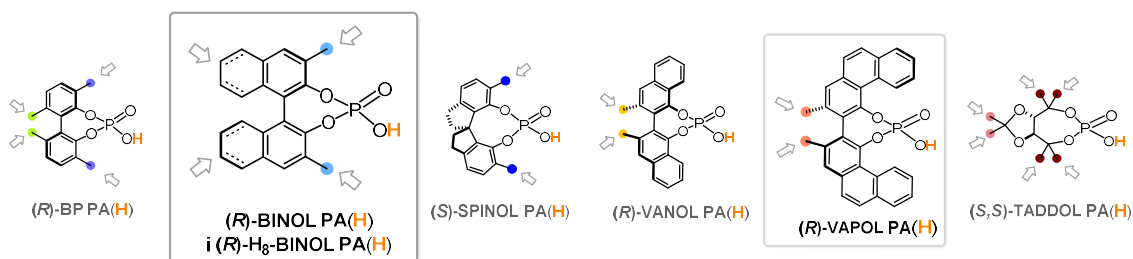
We wcześniejszym podrozdziale dotyczącym „strategii katalizy z ustaloną solą magnezową”, a ściślej z katalizą kwasową dwuskładnikową została opisana ogólna charakterystyka chiralnych kwasów fosforowych, wobec czego mogę przejść od razu do zaprezentowania z ich udziałem syntezy kompleksów magnezowych generowanych według strategii *in situ* i przedstawić zastosowanie dla wybranych transformacji.

W literaturze znane są liczne przykłady syntezy kompleksów homoleptycznych i heteroleptycznych o wzorze ogólnym **K.6**.^[97–104] Do tworzenia takich chiralnych kwasów Lewisa wykorzystywane są najczęściej chiralne kwasy fosforowe. Innymi ligandami mogą być aminofenole (np. chinidyna), czy chiralne aminy II-rzędowe. Znane są konfiguracje heteroleptycznych kompleksów jak, np. kwas fosforowy (**S**)-**L12.a-7/chinidyna** (Rysunek 11), czy amina II-rzędowa **L19**/achiralny fenol **L20** (Rysunek 11). W praktyce jednak częściej stosowane są kompleksy homoleptyczne na bazie kwasów fosforowych, których syntezę opisuje schemat 9. Źródłami magnezu są najczęściej alkoksylany (tu $\text{Mg}(\text{O}^t\text{Bu})_2$), czy dialkilomagnez (tu $^n\text{Bu}_2\text{Mg}$).



Schemat 9. Synteza *in situ* kompleksu magnezowego z użyciem chiralnego kwasu fosforowego i pochodnych magnezoorganicznych MgA_2 lub Mg(OA)_2 (A = alkil).

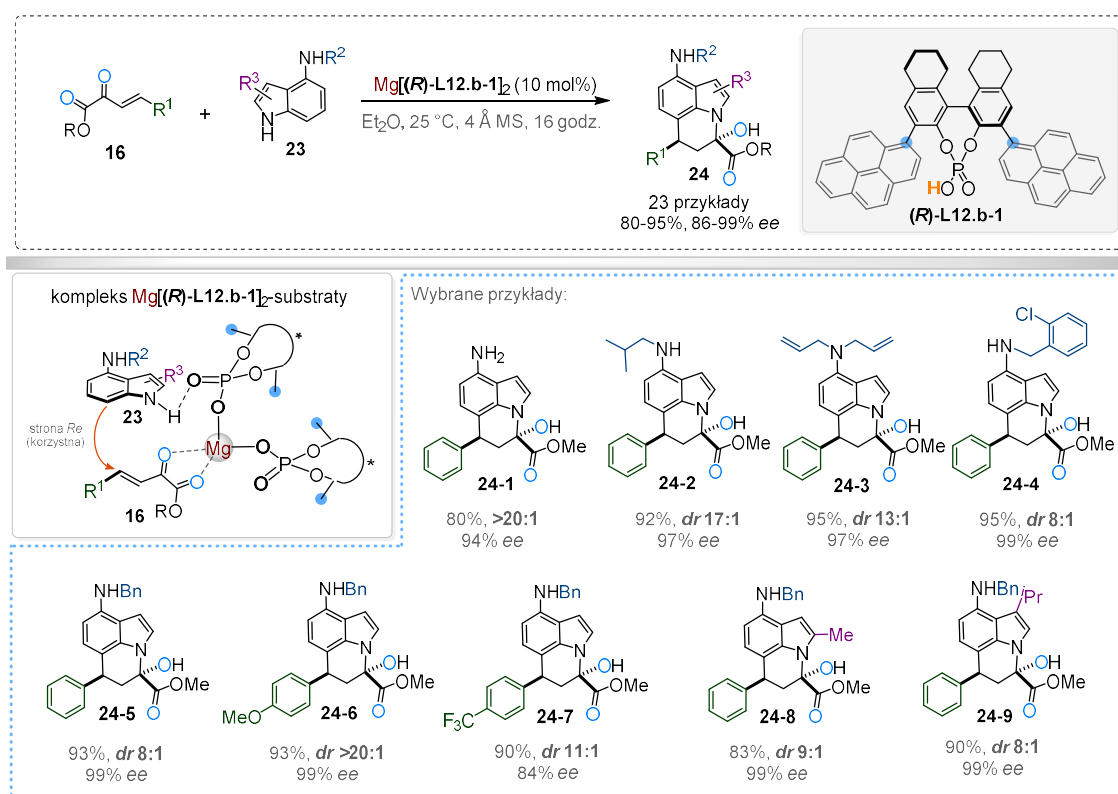
Istotnymi chiralnymi platformami w tej strategii są pochodne (*R*)-, (*S*)-BINOL-u, (*R*)-H₈-BINOL-u i (*R*)-VAPOL-u (struktury znajdujące się w ramach na rysunku 12).



⇒ miejsca możliwej modyfikacji

Rysunek 12. Szkielety węglowe chiralnych kwasów fosforowych (w tym pochodnych 3,3'-podstawionych BINOL-i (**L12.a**) i H₈-BINOL-i (**L12.b**)) wykorzystywanych w reakcjach stereokontrolowanych. w strategii katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego.

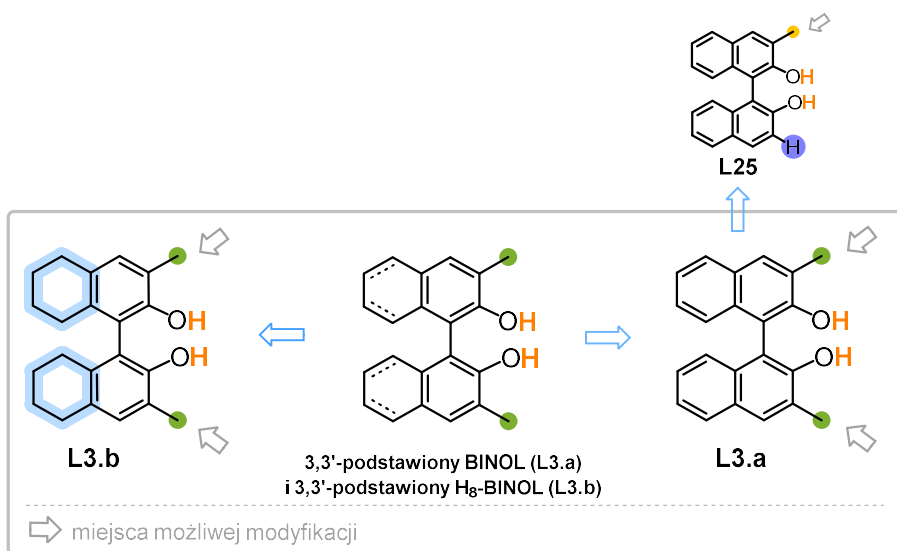
Grupa Antilli wykorzystała homoleptyczny kompleks $\text{Mg}[(R)\text{-L12.b-1}]_2$, pochodną (*R*)-H₈-BINOL-u (**(R)-L12.b-1**) (Schemat 10) w ilości 10% molowych do kaskadowej reakcji alkirowania Friedla-Craftsa/*N*-hemiacetalizacji w celu otrzymania optycznie aktywnych policyklicznych indoli **24** z wykorzystaniem procedury typu „one pot”.^[98] Partnerami dla β,γ -nienasyconych α -ketoestrów **16** w reakcji były pochodne 4-aminoindolu **23**. Dla tej transformacji autorzy zaproponowali tryb podwójnej aktywacji. Centrum kwasowe Lewisa jonu magnezu odpowiedzialne było za koordynowanie obydwu ugrupowań karbonylowych β,γ -nienasyconych α -ketoestrów **16**, natomiast ugrupowanie P=O pełniło rolę zasady Lewisa, aktywując 4-aminoindol **23** poprzez wiązania wodorowe. Bogaty w elektrony partner indolowy **23** z pozycji C-7 atakował wiązanie podwójne w aktywowanym związku karbonylowym **16** od odsłoniętej strony *Re*. Następnie, powstały 1,4-addukt ulegał spontanicznej *N*-hemiacetalizacji, dając pochodne 4*H*-pirolo[3,2,1-*ij*]chinoliny **24**. Chociaż obecność atomu wodoru w grupie 4-amino nie była konieczna, to NH-indol wydawał się być kluczowy dla efektywności reakcji. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej w Et₂O, w ciągu kilkunastu godzin. Pochodne **24**, otrzymano z wysokimi wydajnościami (80-95%) i dobrymi stereoselektywnościami (*dr*: 7:1 do 20:1; 76-99% *ee*) (Schemat 10).



Schemat 10. Asymetryczna synteza 4*H*-pirolo[3,2,1-*ij*]chinoliny **24**, z wykorzystaniem kompleksu magnezu $\text{Mg}[(R)\text{-L12.b-1}]_2$, wytwarzanego wg strategii *in situ* i proponowany tryb aktywacji substratów.

6.2.2.1.2. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – pochodne 3,3'-podstawionych BINOL-i

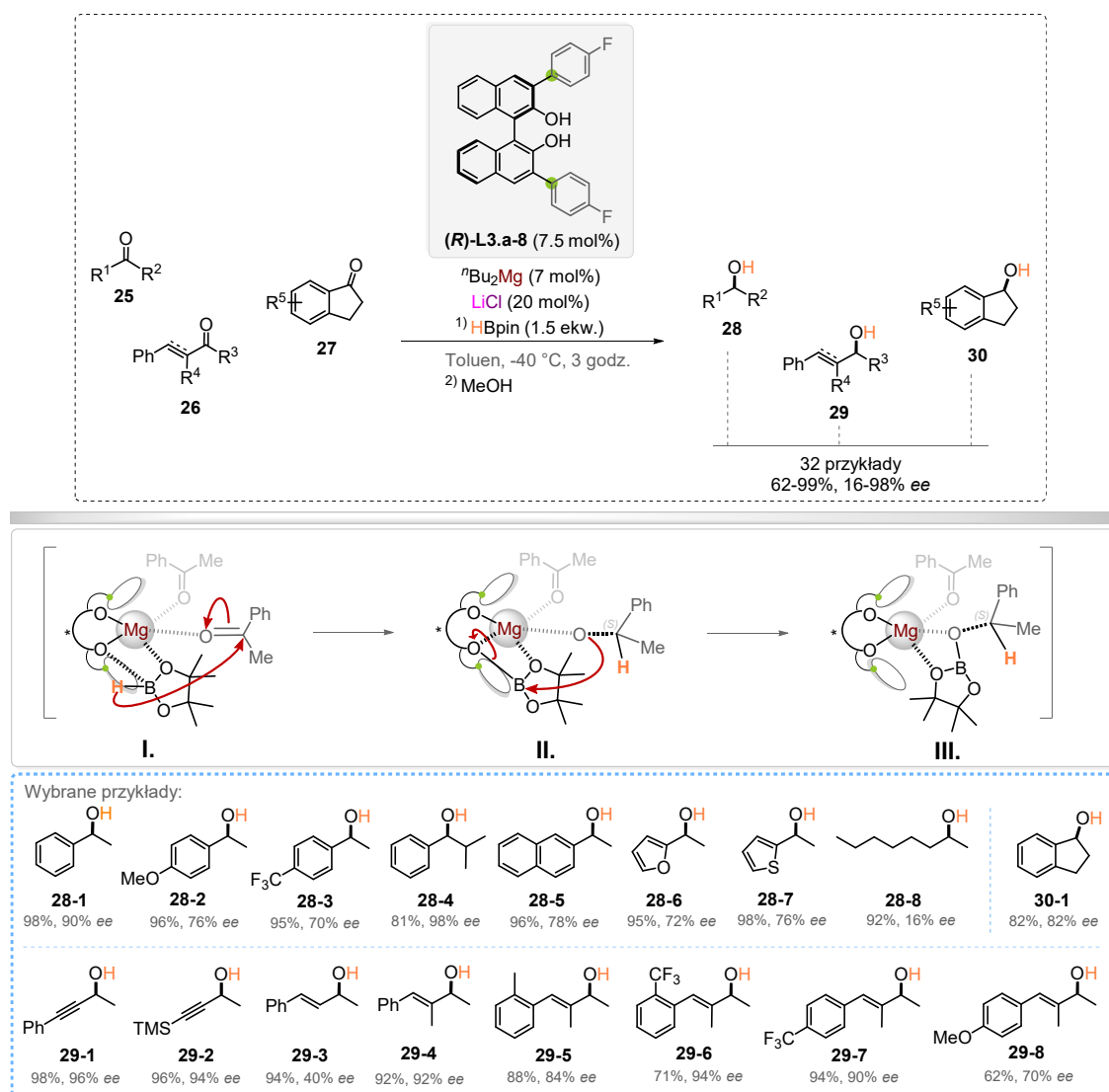
Drugą niezwykle istotną grupą chiralnych ligandów, wykorzystywanych najczęściej w strategii wytwarzania *in situ* kompleksów magnezowych są pochodne C_2 -symetrycznych 3,3'-podstawionych BINOL-i (**L3.a**) i H₈-BINOL-u (**L3.b**), w tym 3-podstawionych BINOL-i (**L25**) (struktury platform chiralnych znajdują się na rysunku 13).^[111,112,121,113–120] Z jednej strony umieszczenie prostych podstawników w pozycji C-3 BINOL-u, takich jak halogeny, czy niewielkie grupy alkilowe (np. -Me), umożliwia dostrojenie jego kwasowości. Z drugiej zaś strony, zainstalowanie w tych pozycjach przestrzennie rozbudowanych grup, może zapobiec polimeryzacji lub agregacji monomerycznego kompleksu BINOL-Mg. Dobór odpowiedniego podstawnika w pozycjach C-3 pochodnych BINOL-u jest kluczowy i ma wpływ na wystąpienie efektów nieliniowych badanego procesu. Poruszone wyżej zagadnienia należy jednak indywidualnie rozważyć dla każdej badanej reakcji. W kwestii oceny znaczenia efektów nieliniowych (ang. *Non-Linear Effects* (NLE)), towarzyszącym badanym transformacjom, licznych przesłanek dostarczają wyniki badań grupy Wanga nad otwarciem pierścienia *mezo*-azyrydyn nuklofilowymi partnerami. Zaobserwował on pozytywne efekty nieliniowe ((+)-NLE) dla badanych pochodnych 2-oksoindolu^[113] i γ -butyrolaktamów,^[115] zaś negatywne ((-)-NLE) dla benzofuranonów.^[112] Innym przykładem odnotowania pozytywnych efektów nieliniowych ((+)-NLE) są rezultaty otrzymane w grupie Dinga dla reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera pomiędzy benzaldehydem a dienem Danishefsky'ego.^[135] Dane empiryczne sugerują, że nawet gdy zastosujemy ten sam ligand i metal i gdy monomeryczna jednostka organometalicznego kompleksu jest taka sama, to w zależności od badanej reakcji i jej warunków, aktywne katalitycznie indywidua mogą mieć zróżnicowaną strukturę i pozostawać ze sobą w równowadze (np. monomeryczne vs. oligomeryczne vs. polimeryczne), a przez to koordynować i aktywować substraty reakcji w różnych trybach. W przypadku kompleksów magnezowych, pochodnych BINOL-u generowanych *in situ*, gdzie obecne jednostki monomeryczne podatne są na agregację, należy ująć w rozważaniach struktury polimeryczne jako rzeczywisty katalizator.



Rysunek 13. Szkielety węglowe chiralnych 3,3'-podstawionych BINOL-i (**L3.a**) i H₈-BINOL-i (**L3.b**), oraz 3-podstawionych BINOL-i (**L25**), wykorzystywanych w reakcjach stereokontrolowanych w strategii katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego.

Pierwszy przykład enancjoselektywnego hydroborowania prochiralnych ketonów **25-27** (Schemat 11) przy użyciu kompleksu otrzymanego *in situ* z użyciem 3,3'-podstawionego BINOL-u (**R**)-**L3.a-8** (7.5% molowych) i ⁿBu₂Mg (7 % molowych), zaprezentowała w 2019 roku grupa Ruepinga.^[117] Reakcję przeprowadzano wobec 1.5 ekw. HBpin w toluenie, w temperaturze -40 °C, w czasie 3 godzin. Problem tworzenia oligomerycznych struktur systemu katalitycznego BINOL-Mg, został rozwiązany poprzez dodanie do roztworu kompleksu wysuszonego wcześniej LiCl (20 % molowych) w celu przesunięcia równowagi na rzecz jednostek monomerycznych. Wśród testowanych 3,3'-podstawionych BINOL-i, znajdowały się zarówno te o szkielecie węglowym **L3.a**, jak i te **L3.b**. W jednym i drugim przypadku badano podstawniki z grupą elektronoakceptorową (*p*-CF₃C₆H₄) i elektronodonorową (*p*-OMeC₆H₄) w pozycji -*para*, ale też tworzące zawadę steryczną wokół grup -OH, jak grupa 1- i 2-naftyłowa. Najniższe wartości *ee* otrzymano dla obydwu szkieletów węglowych z podstawnikiem 1-naftyłowym (dla rdzenia **L3.a**, 18% i dla rdzenia **L3.b**, 26%). System katalityczny pozwolił na uzyskanie szerokiego zakresu chiralnych alkoholi, poczynając od pochodnych 2-propanolu **28**, przez alkohole allylowe i alkiny **29**, do pochodnych 1-indanolu **30** (Schemat 11) z wysokimi wydajnościami (62-99%) i enancjoselektywnościami w zakresie 16-98%. Na podstawie serii wstępnych badań mechanistycznych i obliczeń DFT (ang. **D**ensity **F**unctional **T**heory) (do obliczeń użyto acetofenonu i liganda (**R**)-**L3.a-8**) stwierdzono, że reakcja nie obejmowała pośredniego powstawania wodoru magnezu, co wcześniej postulowano. Zamiast tego, aktywacja HBpin prawdopodobnie wynika z podwójnej koordynacji Mg-O i O-B do kompleksu (**R**)-**L3.a-8**-Mg (Schemat 11). Zgodnie z wynikami obliczeń DFT, transfer wodoru do grupy karbonylowej zachodzi w dobrze kontrolowanym chiralnym środowisku od nieprzesłoniętej strony *Re* (**I**, Schemat 11), co prowadzi do powstania pośredniego produktu **II**. (Schemat 11). W następnym kroku następuje migracja alkoholatu z magnezu

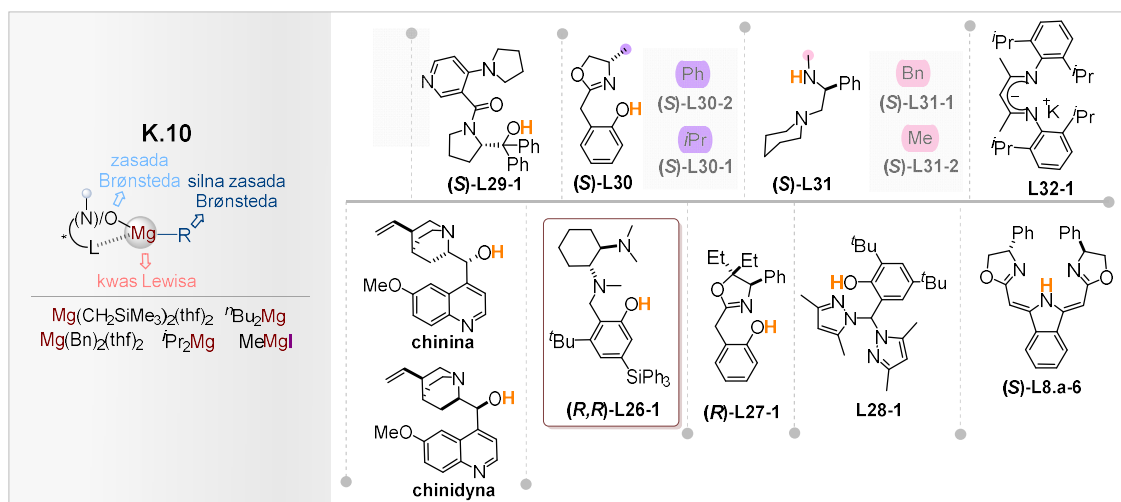
na bor (struktura **III.**, Schemat 11), po czym produkt o konfiguracji absolutnej (*S*) zostaje uwolniony z jednoczesną regeneracją kompleksu (*R*)-**L3.a-8-Mg**, kończąc tym samym cykl katalityczny.



Schemat 11. Przykład enancjoselektywnego hydroborowania ketonów **25** - **27** przy użyciu kompleksu otrzymanego *in situ* z użyciem 3,3'-podstawionego BINOL-u (*R*)-**L3.a-8** i *n*Bu₂Mg wraz z proponowanym modelem mechanistycznym.

6.2.2.1.3. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy monocentrowe – monoanionowe wielokleszczowe chiralne ligandy

W strategii katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego, dosyć intensywnie wykorzystywane są monoanionowe wielokleszczowe ligandy (Rysunek 14), które ze związkami dialkilomagnezowymi, czy w niektórych przypadkach ze związkami Grignarda mogą posłużyć do syntezy kompleksów typu **K.10** (Rysunek 11 i 14). [2,122,134,123–130] Odpowiedni stosunek liganda do związku magnezoorganicznego (w tym przypadku (1:1)), zapewnia otrzymanie kompleksu w którym znajduje się niezwykle reaktywne połączenie **Mg–alkil**. Wspomniane ugrupowanie może z łatwością wejść w reakcję, np. z cząsteczką substratu (**Q–H**), zawierającej proton zdolny do oderwania (np. cząsteczki typu **Q–OH**, **Q–NH₂**, **Q–NH–Q**), bądź z obecnym w środowisku reakcji elektrofilowym partnerem (w tym przypadku kompleks działa jak związek Grignarda i używany jest w ilości min. 1 ekw.). W pierwszym przypadku wraz z neutralizacją, np. związku typu **Q–H**, następuje najczęściej wyewoluowanie małej obojętnej cząsteczki, jak *n*-propan, *n*-butan (i inne) i przyłączenie fragmentu **Q–** do metalicznego centrum (powstają zazwyczaj wiązania Mg–O lub Mg–N), tworząc tym samym nowy kompleks typu **ligand–Mg–Q**. Ten nowy kompleks z substratem, może dalej ulegać reakcji intra- bądź intermolekularnej, w której na samym końcu dochodzi do jednoczesnego uwolnienia produktu i odtworzenia układu **ligand–Mg–Q** po wbudowaniu kolejnej cząsteczki substratu. W drugim przypadku kompleks pełni rolę chiralnego odczynnika Grignarda, zdolnego do transferu C-nukleofila do prochiralnego lub chiralnego elektrofilowego substratu, który w wyniku reakcji prowadzi do optycznie wzbogaconych produktów.



Rysunek 14. Ligandy monoanionowe wielokleszczowe i związki magnezoorganiczne użyte do wytworzenia monocentrowych kompleksów typu **K.10** wg strategii *in situ*, wykorzystywanych w reakcjach stereokontrolowanych opisanych w literaturze.

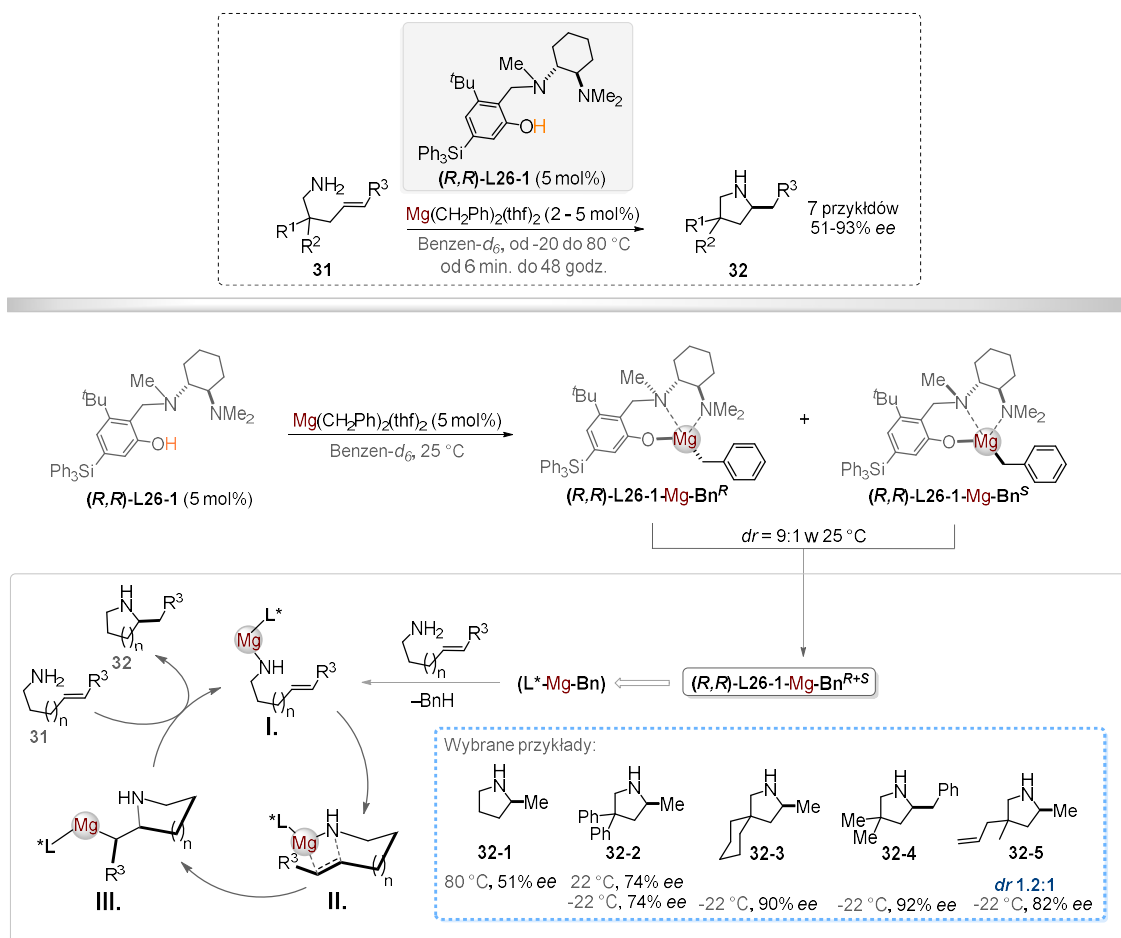
W aspekcie syntezy stereokontrolowanej z użyciem katalizatorów magnezowych, przypadek pierwszy, czyli ten związany z neutralizacją związku typu **Q-H** i wbudowaniem fragmentu **Q**- do struktury kompleksu, można odnaleźć w pracach, m.in. z zakresu hydrofunkcjonalizacji związków z wiązaniami wielokrotnymi węgiel-węgiel. Wykazano, że szereg katalizatorów opartych na metalach ziem alkalicznych wykazuje aktywność porównywalną do katalizatorów opartych na metalach ziem rzadkich w wysoce pożądanej reakcji addycji amin do nienasyconych wiązań C=C. Hydroaminowanie, o którym tutaj mowa, oferuje efektywną i ekonomiczną atomowo ścieżkę otrzymywania bloków budulcowych, jak i docelowych produktów, zawierających azot, takich jak aminy, enaminy, czy iminy, wielce przydatne w różnych gałęziach przemysłu.

O ile dla dyskutowanej transformacji, już wcześniej opracowano skuteczne systemy katalityczne zawierające magnez, o tyle dopiero w 2012 roku grupie Hultzscha udało się zrealizować ten cel w wersji asymetrycznej, gdzie wartości *ee* dla produktów przekroczyły po raz pierwszy 36% (Schemat 12).^[125] W kontekście otrzymywania efektywnych układów katalitycznych zawierających metale ziem alkalicznych, problem, który badacze dostrzegli, związany był z ich stabilnością w funkcji czasu i temperatury. Odkryto, że redystrybucja ligandów w wyniku równowagi Schlenka *de facto* ma wagę czynnika modyfikująco-dezaktywującego aktywność katalityczną wspomnianych kompleksów. Zatem poszukiwanie odpowiednich ligandów, źródeł magnezu, ale i warunków syntezy i przechowywania, wydaje się być kluczowym w konstruowaniu stabilnych i aktywnych katalitycznie systemów dla różnorodnych transformacji.

Hultzsch do syntezy kompleksu użył liganda fenoloaminowego, zawierającego chelatujące ramię cykloheksylodiaminy **(R,R)-L26-1** (Schemat 12). Zwiększona zawada steryczna podstawnika trifenylosililowego pierścienia fenolowego miała odpowiadać za wyeliminowanie niepożądanych procesów wymiany ligandów i poprawić stereoselekcję. Źródło magnezu stanowił kompleks dibenzylomagnezu i tetrahydrofuranu **Mg(CH₂Ph)₂(thf)₂**. Otrzymany katalizator był stabilną mieszaniną diastereoizomerów **(R,R)-L26-1-Mg-Bn^R** i **(R,R)-L26-1-Mg-Bn^S** (Schemat 12) w stosunku 9:1. Po kolejnej rekryształizacji wydzielono czysty diastereoizomer **(R,R)-L26-1-Mg-Bn^R**, który po kilku godzinach przetrzymywania w deuterowanym benzenie, w temperaturze 25 °C powrócił do równowagowej mieszaniny diastereoizomerów w stosunku (9:1), a po dwunastu godzinach w 80 °C stosunek ten obniżył się już (5:1).

Dane eksperymentalne wskazują na wysoką aktywność katalityczną kompleksu **(R,R)-L26-1-Mg-Bn^{R+S}** w zakresie temperatur -22 do 80 °C, pozwalającą na przeprowadzanie wewnątrzcząsteczkowej reakcji hydroaminowania aminopentenów **31** z wytworzeniem piroolidyn **32**. Postulowany mechanizm obejmuje utworzenie najpierw wiązania N-Mg struktury pośredniej **I**. w wyniku reakcji pomiędzy **L*-Mg-Bn** a cząsteczką substratu **31** i jednoczesnym wydzieleniem neutralnej cząsteczki toluenu (Schemat 12). Atak 5-egzo-dig nukleofila azotowego na spolaryzowane wiązanie nienasycone substratu **31**, skutkuje powstaniem związku pośredniego **III.**, który w ostatnim, najwolniejszym etapie ulega protonolizie z wydzieleniem cyklicznego

produktu **32** i odtworzeniem związku pośredniego **I.**, rozpoczynając tym samym ponownie cykl katalityczny (Schemat 12).



Schemat 12. Przykład asymetrycznego wewnątrzcząsteczkowego hydroaminowania aminopentenów **31** do piroolidyn **32** przy użyciu kompleksu otrzymanego *in situ* z użyciem monoanionowego liganda **(R,R)-L26-1** i $\text{Mg}(\text{CH}_2\text{Ph})_2(\text{thf})_2$ wraz z proponowanym modelem mechanistycznym.

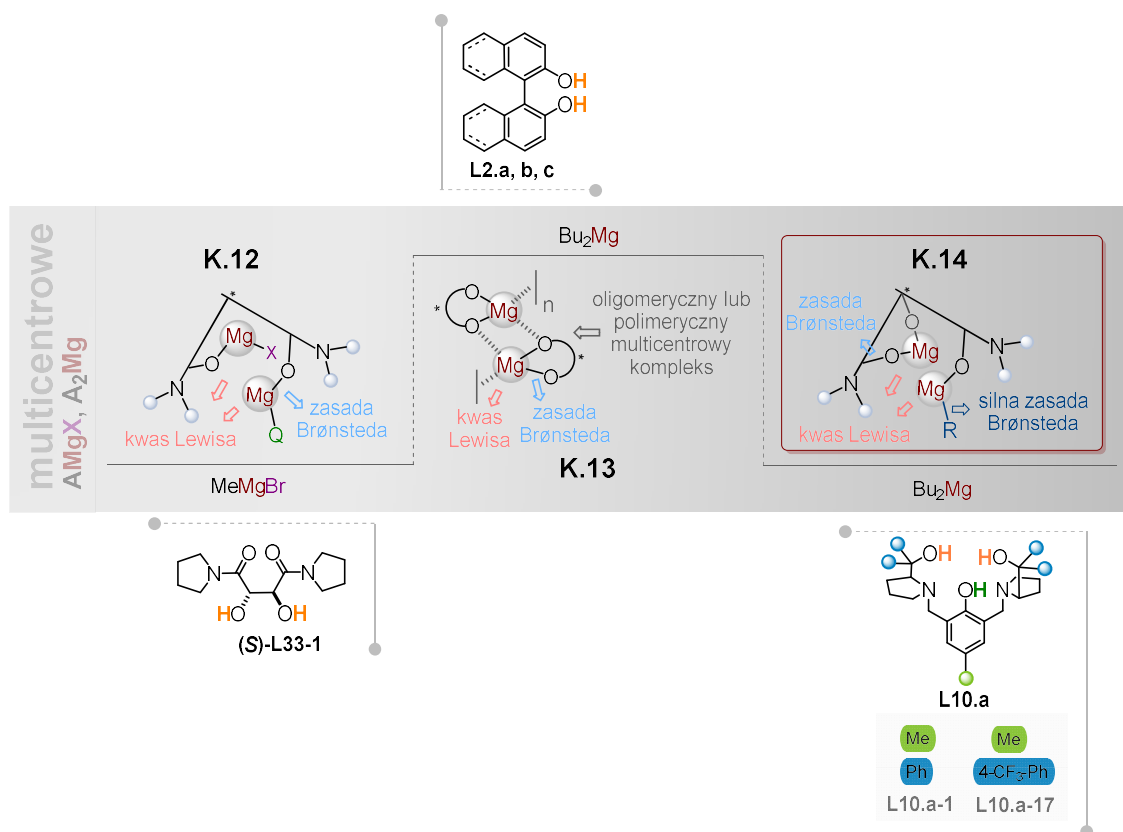
6.2.2.2. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe

Mimo, że w aspekcie procesów stereokontrolowanych i katalizy z udziałem kompleksów magnezu znaczną część pokrywają struktury monocentrowe, to coraz więcej uwagi kierowane jest na systemy multicentrowe i zaangażowania ich w nowe obszary badawcze. Odpowiednia konstrukcja chiralnych ligandów pozwala na zainstalowanie jednego lub więcej centrów metalicznych, tym samym otrzymania docelowych kompleksów homometalicznych albo heterometalicznych. Połączenie tych dwóch aspektów, czyli budowa chiralnej platformy liganda z doбором odpowiednich centrów metalicznych, zapewnia dostrojenie właściwości kompleksu metaloorganicznego do wymagań konkretnej transformacji na kilku poziomach. Mowa tu m. in. o optymalnej aktywacji substratów reakcji (poprzez obecność centrów kwasowych – zasadowych Lewisa/Brønsteda), czy zapewnienia dogodnej odległości substratów skoordynowanych do tych centrów, wymuszając ich wzajemne zbliżenie, i tym samym ułatwiając osiągnięcie stanu przejściowego sprzyjającego wysokiej indukcji asymetrycznej.

Pomimo tych pozytywnych czynników przemawiających na korzyść szerszego wykorzystania multicentrowych kompleksów w syntezie optycznie wzbogaconych molekuł, to nadal należą one do grupy najslabiej przebadanych systemów katalitycznych. Przyczyn tego stanu rzeczy możemy upatrywać, we wciąż istniejących trudnościach z ich prawidłową charakterystyką, powiązaną z warunkami syntezy, przechowywania, czy obecnością zanieczyszczeń (np. wilgocią). Do tego dochodzą przeszkody związane z analityką struktur kompleksów, wliczając w to techniczne aspekty realizacji eksperymentów. Kolejna kwestia, którą należy rozważyć to możliwość tworzenia przezeń agregatów, mieszanin mono-, oligo-, czy polimerycznych, których równowaga jest funkcją zarówno warunków badanej reakcji, ale również właściwości elektronowych/sterycznych użytych substratów.

Najnowsze wyniki badań oferują jednak lepszy wgląd w tę tematykę, poprzez ujawnienie większej ilości istotnych informacji, jak wyniki obliczeń kwantowo-mechanicznych, danych krystalograficznych, czy spektroskopowych, ułatwiając tym samym bardziej precyzyjne projektowanie systemów dostosowanych do badanych przez nas przemian.

Katalog struktur *N*- i/lub *O*-donorowych ligandów i związków magnezoorganicznych wykorzystanych w syntezie *in situ* kompleksów zawierających więcej niż jedno centrum metaliczne (**K.12-K.14**),^[135,136,145,137–144] które pełniły rolę katalizatorów w syntezie wzbogaconych enancjo- i diastereomerycznie cząsteczek, przedstawiony jest na poniższym rysunku 15.

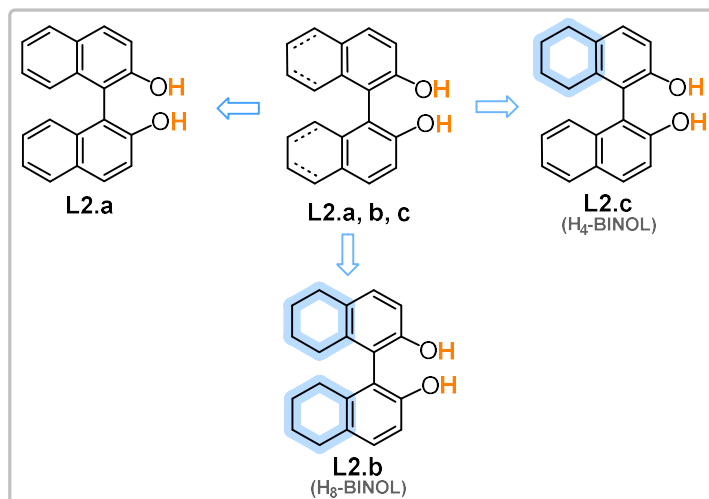


Rysunek 15. Zestawienie struktur chiralnych ligandów *N*- i/lub *O*-donorowych i związków magnezooorganicznych użytych do wytworzenia *in situ* różnych multicentrowych kompleksów magnezu opisanych w literaturze.

Użyteczność multicentrowych kompleksów magnezowych otrzymanych *in situ*, potwierdzono, m.in. w reakcjach: cykloaddycji (w tym Dielsa-Aldera, *hetero*-Dielsa-Aldera); bezpośredniej reakcji aldolowej; Mannicha; desymetryzacji *mezo*-azyrydyn; sprzężonej addycji 1,4 cyjanku; reakcjach typu Streckera; hydrofosfonylacji 1,2; hydrofosfinylacji 1,4; tandemowej reakcji Wittiga/oksa-Michaela

6.2.2.2.1. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne BINOL-u

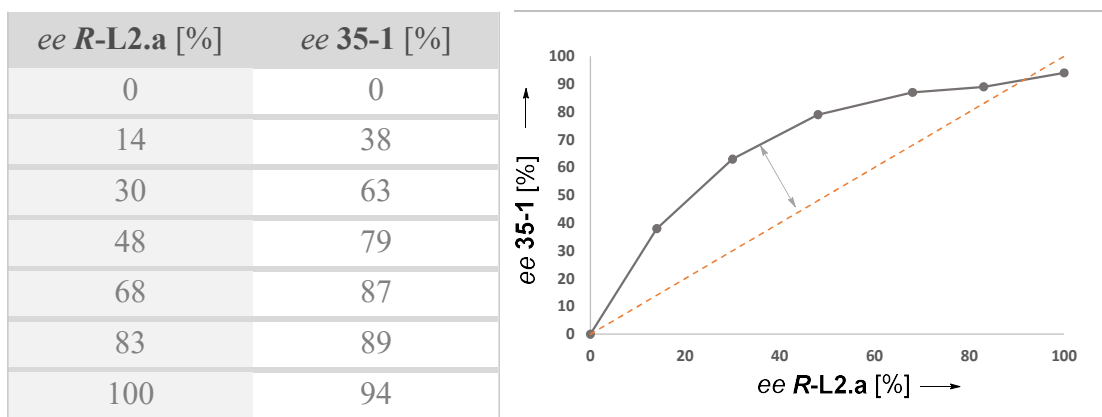
Z multicentrowymi kompleksami magnezu wytwarzanymi *in situ*, jednoznacznie kojarzony jest handlowo dostępny C_2 -symetryczny 3,3'-niepodstawiony BINOL (**L2.a**), ale też jego częściowo uwodornione pochodne, jak H₈-BINOL (**L2.b**) i H₄-BINOL (**L2.c**) (Rysunek 16).^[135,137–139]



Rysunek 16. Struktury chiralnych ligandów *O*-donorowych, pochodnych BINOL-u, użytych do wytworzenia *in situ* różnych multicentrowych kompleksów magnezu opisanych w literaturze.

Przy okazji wcześniej omawianych monocentrowych katalizatorów magnezowych, pochodnych 3,3'-podstawionych BINOL-i (**L3.a**) i H₈-BINOL-u (**L3.b**), poruszono kwestię struktury „rzeczywistego katalizatora” i jej wpływu na stereoselektywność i efekty nieliniowe procesu. Została również wskazana rola dodatków, jak np. LiCl na modyfikację systemu katalitycznego i generowanie aktywnych jednostek z jednym centrum metalicznym. Badacze podkreślili, że gdy zastosujemy ten sam ligand i źródło metalu, to aktywne katalitycznie indywidua, mogą przybierać różne formy w zależności od reakcji i jej warunków. Generowanie struktur monomerycznych, oligomerycznych, polimerycznych lub mieszanin tych form pozostających ze sobą w równowadze, wpływa na sposób koordynacji i aktywacji substratów, a przez to na wzbogacenie enancjomeryczne, czy diastereomeryczne i wydajność pożądaných produktów.

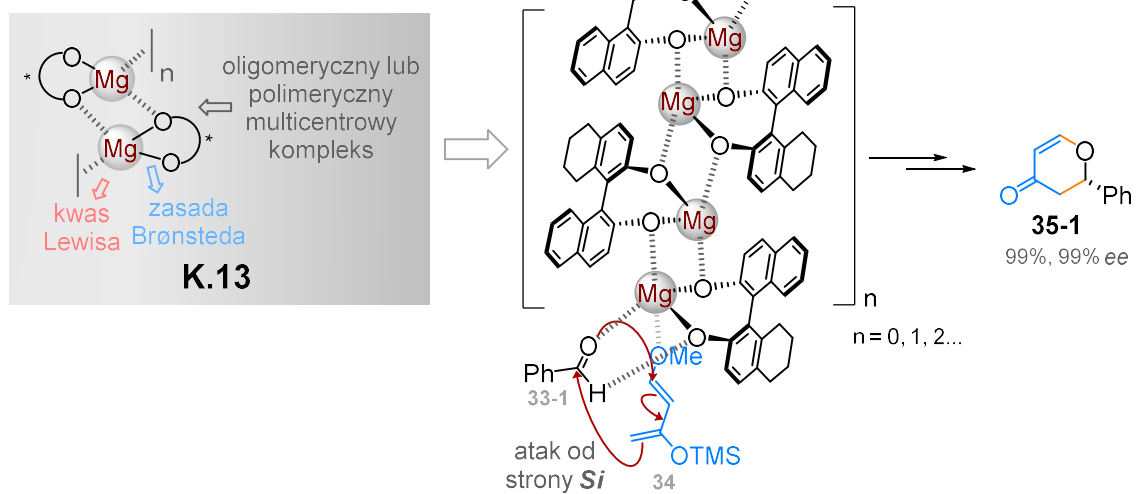
Tak jak wcześniej zaznaczyłam, grupie Dinga dla reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera (HDA) pomiędzy benzaldehydem **33-1**, a dienem Danishefsky’ego **34**, udało się wykazać pozytywny wpływ efektu nieliniowego na przebieg reakcji.^[135] Wykazanie istnienia tegoż efektu jest rodzajem papierka lakmusowego, wskazującego na obecność w roztworze agregatów kompleksów metaloorganicznych. Pozostając przy opracowanych warunkach reakcji, a jedynie zmieniając stosunek jednego do drugiego enancjomery chiralnego liganda **L2.a**, Ding w modelowej reakcji, zaobserwował nieliniowe zmiany wartości nadmiarów enancjomerycznych otrzymanego produktu **35-1** (Rysunek 17), pochodnej 2-podstawionych 2,3-dihydro-4*H*-piran-4-onów **35**. W eksperymencie wykorzystano enancjomer *R* i *S* BINOL-u (*R*-**L2.a** i *S*-**L2.a**) i ⁿBu₂Mg, jako źródło magnezu.



Rysunek 17. Badanie efektu nieliniowego w enancjoselektywnej reakcji HDA dienu **34** z benzaldehydem **33-1** z użyciem multicentrowego kompleksu magnezu typu **K.13** (tu **R-L2.a-Mg**).

Otrzymane wyniki sugerują, że w trakcie reakcji powstają homochiralne i heterochiralne kompleksy magnezowe o różnej aktywności. Chociaż dokładna natura i aktywność tych form nie są jeszcze w pełni poznane, można założyć, że przy użyciu częściowo racemicznego liganda **L2.a** w systemie katalitycznym tworzą się zarówno heterochiralne, jak i homochiralne kompleksy magnezowe. Ze względu na większą stabilność i niższą reaktywność, formy heterochiralne rzadziej biorą udział w reakcji, co umożliwia homochiralnym kompleksom wzbogaconym w **R-L2.a** w pełnieniu roli aktywnego katalizatora lub jego prekursora, i co też przekłada się na wyższe niż oczekiwane wartości *ee* produktu cykloaddycji **35-1**.

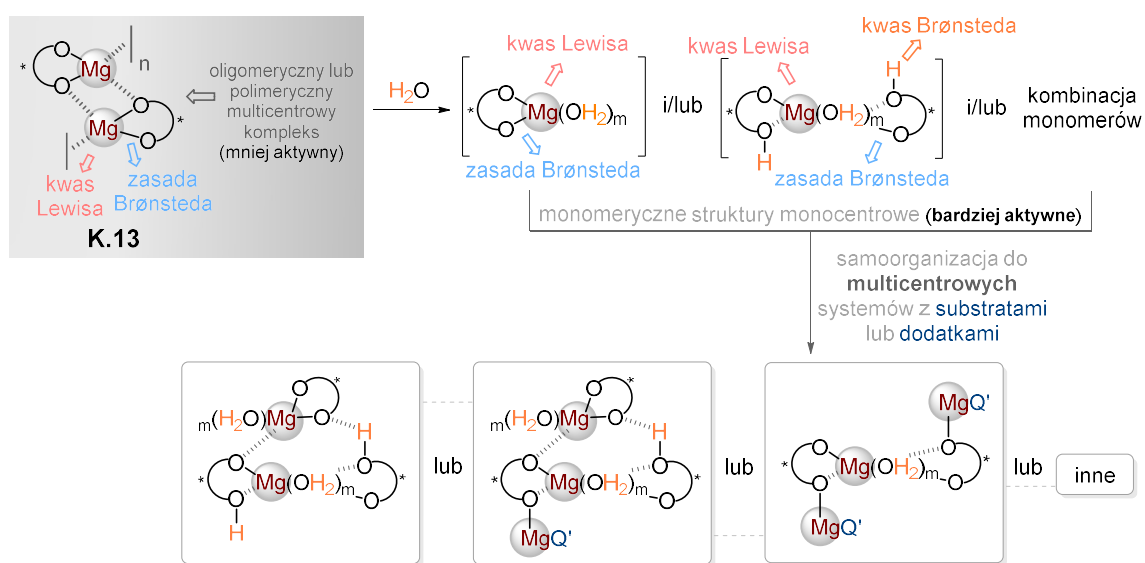
Rysunek 18 ilustruje mechanizm podstawowej reakcji, katalizowanej multicentrowym homochiralnym kompleksem **R-L2.c-Mg**, otrzymanym w wariancie *in situ*. Ów kompleks składa się z oligomerycznego łańcucha typu zig-zag, którego rdzeń tworzą segmenty Mg_2O_2 , otoczone szkieletem węglowym jednostek *R*-H₄-BINOL-u (**R-L2.c**). Centrum katalityczne biorące udział w reakcji, dostępne dla substratów reakcji, znajduje się na końcu łańcucha. Benzaldehyd **33-1** ulega aktywacji, poprzez koordynację z jednej strony atomu tlenu grupy karbonylowej do centrum metalicznego, a z drugiej wytworzeniem wiązania wodorowego między protonem grupy formylowej, a atomem tlenu *R*-H₄-BINOL-u **R-L2.c**. Nukleofilowy komponent **34**, koordynowany od strony grupy -OMe przez atom magnezu, atakuje aldehyd od strony *Si*, prowadząc do utworzenia enancjomerycznie wzbogaconego cykloadduktu **35-1** o konfiguracji absolutnej *S*. Regeneracja kompleksu następuje poprzez wydzielenie produktu reakcji, tym samym rozpoczynając kolejny cykl katalityczny. Warto dodać, iż dla omawianej reakcji optymalny stosunek **R-L2.a** (5% molowych) do $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ wynosił (1:1.5).



Rysunek 18. Graficzna prezentacja katalizowanej przez kompleks typu **K.13** (tu ***R*-L2.c-Mg**) reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera (HDA) pomiędzy dienem Danishefsky'ego **34** a benzaldehydem **33-1**.

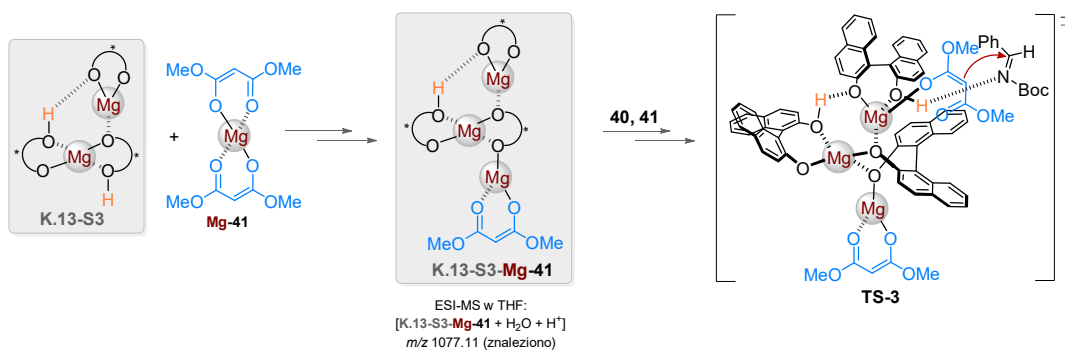
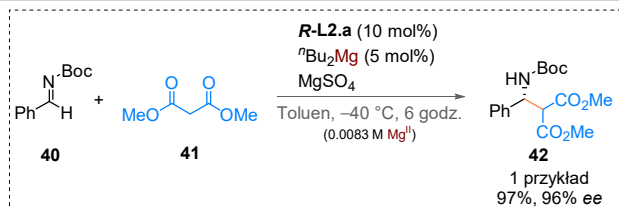
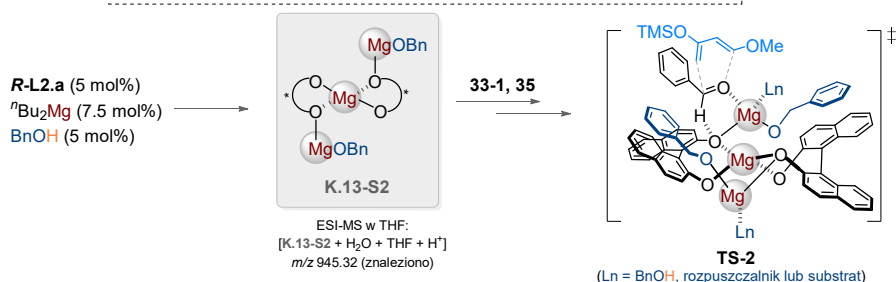
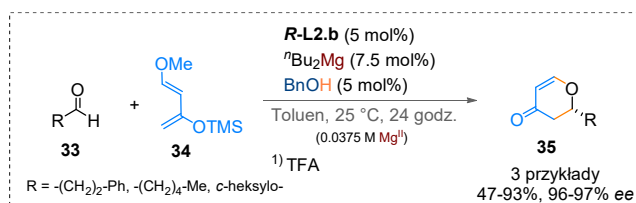
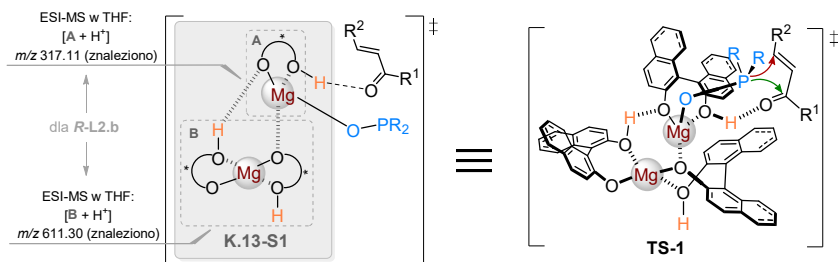
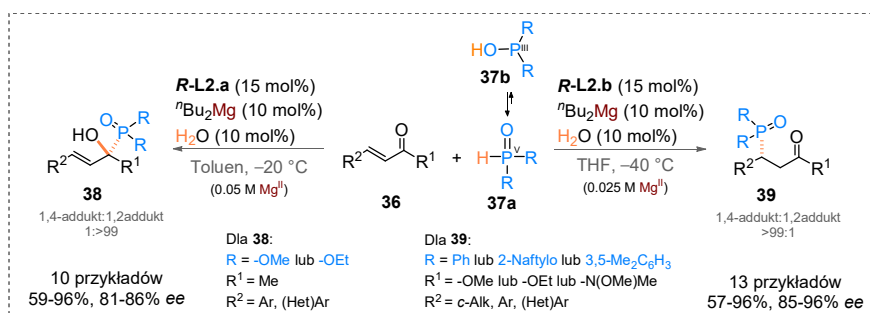
6.2.2.2. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne BINOL-u i modyfikacja kompleksów kokatalizatorem

Kolejne istotne informacje, zapewniające większy wgląd w możliwości jakie dają magnezoorganiczne multicentrowe systemy katalityczne, zbudowane z BINOL-u **L2.a** i jego pochodnych (**L2.b** i **L2.c**), przedstawiła w 2013 grupa Ishihary.^[138,139] Autorzy postulowali zwiększenie aktywności katalitycznej kompleksu **L2.a/b/-Mg** (badanych przez Dinga w reakcji HDA) poprzez jego modyfikację protycznymi kokatalizatorami, jak H_2O i R-OH , czy też substratami w reakcji. Dodatek wspomnianych czynników do kompleksu, powoduje rozpad mniej aktywnych oligo- i polimerycznych agregatów do monomerycznych struktur, przyczyniając się do zwiększenia aktywności katalitycznej systemu. Według autorów te monomeryczne jednostki dalej ulegają samoorganizacji albo same ze sobą, czy też z substratami i/lub dodatkami (w tym z kokatalizatorami) jeśli są obecne w roztworze, finalnie tworząc formy supramolekularne, zawierające dwa lub trzy centra metaliczne. Rysunek 13 przedstawia w sposób schematyczny modyfikację wyjściowego kompleksu **K.13** za pomocą H_2O i dalej samoorganizację do struktur dwu- lub trzycentrowych przy uwzględnieniu udziału substratów i/lub dodatków.



Schemat 13. Schemat tworzenia struktur supramolekularnych dwu- i trzycentrowych, poprzez modyfikację wyjściowego kompleksu multicentrowego (tu **L2.a/b/c-Mg**) protycznym kokatalizatorem (tu H_2O) i dalej substratami lub dodatkami do reakcji.

Na potwierdzenie swoich założeń Ishihara przedstawił wpływ modyfikacji multicentrowych kompleksów **L2.a/b/-Mg** dodatkami protycznymi (tu H_2O i BnOH), czy substratami, a przez to na wytworzenie bardziej aktywnych katalitycznych struktur z określoną liczbą centrów magnezowych. Te nowe supramolekularne systemy umożliwiły katalizowanie wybranych transformacji w sposób efektywny i enancjoselektywny, a w niektórych przypadkach również regioselektywny (w przypadku hydrofosfonylacji 1,2 i hydrofosfinyłacji 1,4) (Schemat 14).



Schemat 14. Przykład tworzenia i zastosowania w praktyce struktur supramolekularnych dwu- i trzycentrowych, poprzez modyfikację wyjściowych kompleksów multicentrowych (tu **L2.a/b-Mg**) protoczynym kokatalizatorem lub substratami reakcji.

By lepiej zobrazować jak użyteczne w praktyce są zmodyfikowane supramolekularne kompleksy magnezu, pokrótce przedstawię ich udział w poszczególnych reakcjach badanych przez grupę Ishikary.

W pierwszych dwóch transformacjach, hydrofosfonylacji 1,2 i hydrofosfinytacji 1,4, Ishikara zaprezentował w jaki sposób można skutecznie wpłynąć na proces redukcji agregatów kompleksów **L2.a/b/-Mg**.^[138] Wskazał on z jednej strony na możliwość modulowania różnym stosunkiem liganda do źródła magnezu, w efekcie czego powstaną struktury z ograniczoną liczbą centrów magnezowych, ale także zastosowaniem odpowiedniego kokatalizatora do redukcji polimerycznego układu. Dla omawianych reakcji optymalnym czynnikiem, okazała się **H₂O**. W wyniku modyfikacji otrzymano kompleks **K.13-S1** (wyjściowy kompleks tworzyły ligandy **R-L2.a** lub **R-L2.b**), który zawierał zdolne do wzajemnej kooperacji centra kwasowo – zasadowe Lewisa/Brønsteda, umożliwiające odpowiednią aktywację partnerów reakcji. Rezultat tejże aktywacji przedstawia postulowany przez autorów stan przejściowy **TS-1** (zarówno dla liganda **R-L2.a** jak i **R-L2.b**) (Schemat 14). W następstwie przemiany, uzyskano w sposób wysoce regioselektywny 1,2-addukty **38** (1,2-addukt:1,4-addukt → >99%:1), pochodne nienasyconych ketonów z dobrą wydajnością (59-96%) i enancjoselekcją (81-86% *ee*). Podobne wydajności (57-96%) i wyższe *ee*, zaobserwowano dla 1,4-adduktów **39**, pochodnych nienasyconych estrów i amidów (85% do 96%). Analogicznie jak poprzednio, reakcja była wysoce regioselektywna (1,2-addukt:1,4-addukt → 1:>99%).

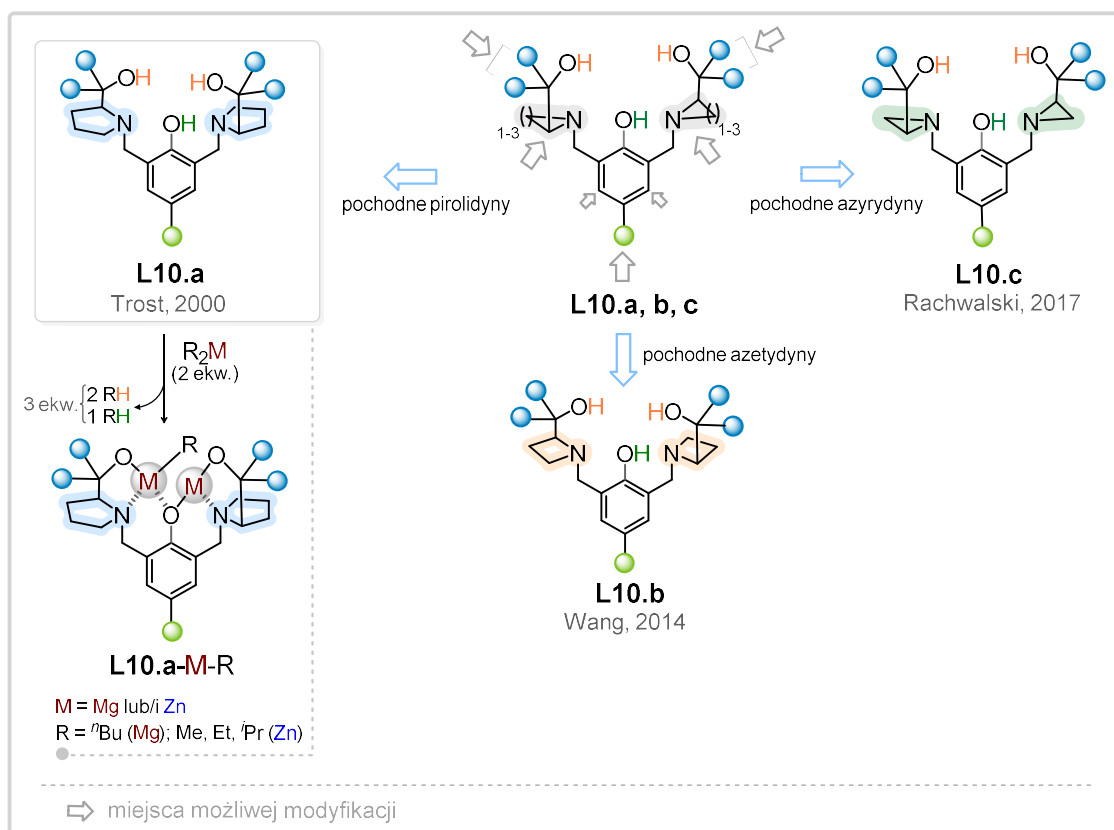
Następnie Ishikara kontynuował tematykę reakcji *hetero*-Dielsa-Aldera (HDA), opisaną wcześniej przez Dinga.^[139] Tak jak poprzednio multicentrowe kompleksy **L2.a/b/-Mg**, zostały poddane działaniu kokatalizatora, w tym przypadku najbardziej odpowiednim był alkohol benzyłowy (**BnOH**). Na powyższym schemacie 14, przedstawiono uzyskany w wyniku modyfikacji kompleks **K.13-S2** (wyjściowy kompleks zawierał ligand **R-L2.a**), którego skład potwierdzono za pomocą spektrometrii mas. Odpowiednie skoordynowanie przez kompleks **K.13-S2** substratów (w tym przypadku benzaldehydu **33-1** i dienu Danishefsky'ego **34**), umożliwiło utworzenie postulowanego przez badaczy stanu przejściowego **TS-2**, zapewniającego wystąpienie wysokiej indukcji asymetrycznej. Jak się okazuje modyfikacja wyjściowego kompleksu **R-L2.a-Mg** alkoholem benzyłowym nie przełożyła się na otrzymanie wyższych wydajności i *ee* cykloadduktu **35-1**, a wręcz nastąpiło obniżenie tych wartości (Ding, 94%, 96% *ee* vs. Ishikara, 87%, 94% *ee*). Dodatkowo aby uzyskać te wyniki, koniecznym było zwiększenie ilości dienu **34** do 2 ekwiwalentów. Jeżeli zamiast **BnOH**, do modyfikacji wyjściowego systemu **R-L2.a-Mg** użyto **H₂O**, to produkt **35-1**, otrzymano z jeszcze niższą wydajnością 20% i enancjoselekcją 84%. Nowością, którą badacze mogli się z nami podzielić, było użycie w reakcji aldehydów alifatycznych **33**. Przy zastosowaniu 5% molowych **R-L2.b** i zwiększeniu ilości dienofila **33** do 2 równoważników, pozyskano cykloaddukty **35** z wysokimi *ee* (96-97%) i dobrymi wydajnościami w zakresie 47-93%.

Kolejna opracowana transformacja, w której tym razem zaobserwowano tworzenie supramolekularnego trzycentrowego kompleksu **K.13-S3-Mg-41**, to addycja malonianu dimetylu **41** do pochodnej aldiminy **40** (Schemat 14). Autorzy postulowali

syntezę systemu katalitycznego **K.13-S3-Mg-41** poprzez wbudowanie fragmentu struktury **Mg-41** do kompleksu **K.13-S3**. Natomiast obecność **Mg-41** w mieszaninie reakcyjnej jest wynikiem reakcji między substratem **41** a $n\text{Bu}_2\text{Mg}$. Co ważne, do odnotowania przy okazji omawianej przemiany, to bezpośrednie zaangażowanie substratów w tworzeniu de facto właściwego katalizatora reakcji. Tak jak poprzednio, spektrometria mas dostarczyła dowodów na uzyskanie kompleksu **K.13-S3-Mg-41**, który dalej ujęto w rozważaniach nad możliwym stanem przejściowym **TS-3**, po jego koordynacji z partnerami reakcji **40** i **41**. Produkt addycji **42** uzyskano z wysoką wydajnością i enancjoselekcją (97%, 96% *ee*).

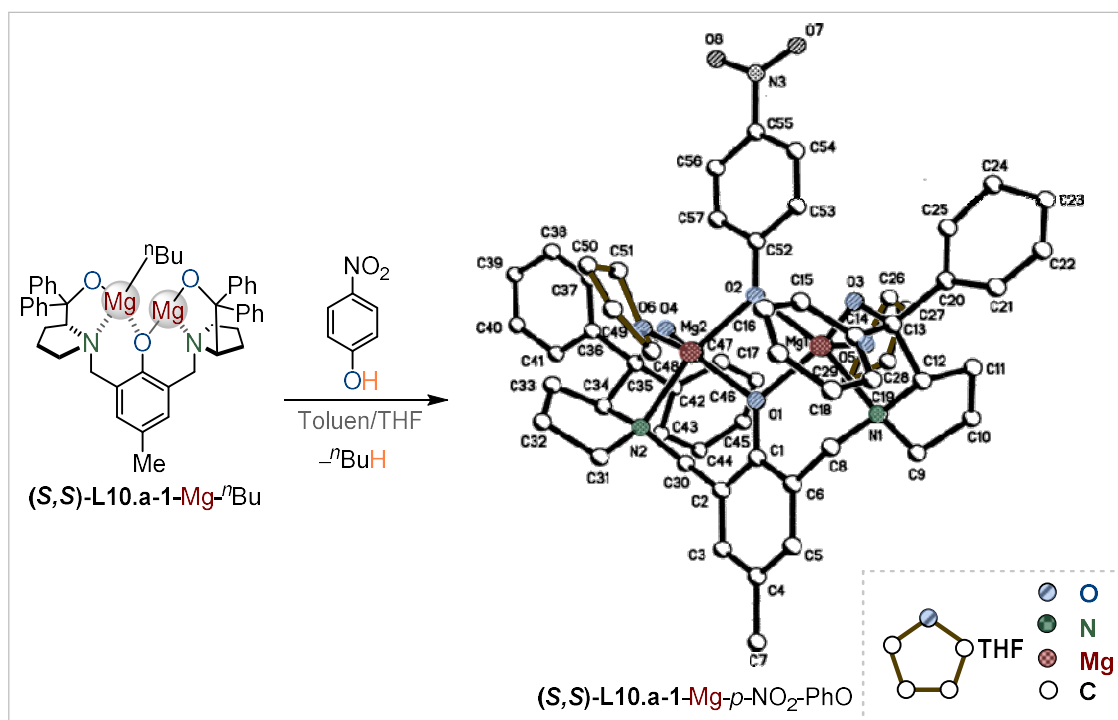
6.2.2.2.3. Strategia katalizy z wytwarzaniem *in situ* kompleksu magnezowego – kompleksy multicentrowe – pochodne profenolu, w tym modyfikacja kompleksów kokatalizatorem

Równie istotną grupą ligandów jak pochodne BINOL-u, są C_2 -symetryczne pochodne profenolowe **L10.a** (Rysunek 19).^[140–145] Można powiedzieć, że twórcą tego chiralnego templaty, zawierającego fragment niedomkniętego kryptanda i głównym jego propagatorem w aspekcie katalizy asymetrycznej jest Barry M. Trost.^[146] Jednakże jak przywołuje Trost, jego inspiracją do wykorzystania szkieletu profenolu w swoich badaniach, była przełomowa praca Donald J. Crama nad asymetryczną reakcją Michaela, w której wykorzystał pochodne BINOL-u, połączone z kilkoma jednostkami oksyetylenowymi ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), tworząc tym samym chiralne pochodne eterów koronowych.^[147] Unikatowość tych ligandów, wynika przede wszystkim z obecności w strukturze trzech grup hydroksylowych. Jedna z nich przyłączona jest do pierścienia aromatycznego ($-\text{OH}$), natomiast dwie pozostałe ($-\text{OH}$) są równoważne, przyłączone do III-rzędowego atomu węgla jednostek aminoalkoholu. Wobec związków metaloorganicznych, jak np. $^t\text{Bu}_2\text{Mg}$, grupy te mogą ulegać deportowaniu, tworząc dwucentrowe kompleksy (np. **L10.a-M-R** (gdzie **M** = atom metalu, **R** = alkil), Rysunek 19). Kolejna ważna cecha tych ligandów, to możliwości wszechstronnego dostrajania właściwości elektronowych i sterycznych. Platformy strukturalne tych najczęściej wykorzystywanych w syntezie, znajdują się na rysunku 19. Modyfikacja struktury realizowana jest poprzez wprowadzenie zmian w obszarze fenolowego rdzenia szkieletu lub/i fragmentu aminoalkoholu. Fenolowy rdzeń zawiera najczęściej w pozycji C-4 pierścienia aromatycznego podstawnik (zielona kulka), którym może być grupa alkilowa, alkoksylowa, halogen, bądź grupa nitrowa. Podstawniki w tej pozycji wpływają silnie na zwiększenie, bądź zmniejszenie kwasowości Lewisa centrum metalicznego w kompleksie katalitycznym (np. **L10.a-M-R**). Mniejszymi strzałkami na strukturze **L10.a,b,c** zaznaczono pozycje (C-3 i C-5), w których również możliwe jest wprowadzenie podstawników, najczęściej grup alkilowych, jednakże dane literaturowe wskazują na niewielkie znaczenie tych modyfikacji w praktyce. Adaptacji fragmentu aminoalkoholu można dokonać z jednej strony poprzez zmianę wielkości pierścienia zawierającego azot o jednostki $-\text{CH}_2-$, natomiast z drugiej wymienić podstawniki przy grupie hydroksylowej (niebieskie kulki). Zmiany realizowane w tym elemencie mają szczególne znaczenie w kwestii wytworzenia odpowiedniej kieszeni chiralnej po wprowadzenie metalu, wpływając tym samym na stabilizację tych centrów reakcyjnych poprzez usztywnienie struktury kompleksu.^[148,149]



Rysunek 19. Szkielety chiralnych ligandów wielokleszczowych *N*-,*O*-donorowych, pochodnych profenolu z dwoma centrami stereogenicznymi, użytych do wytworzenia *in situ* ze związkami R_2M różnych multicentrowych kompleksów metaloorganicznych opisanych w literaturze.

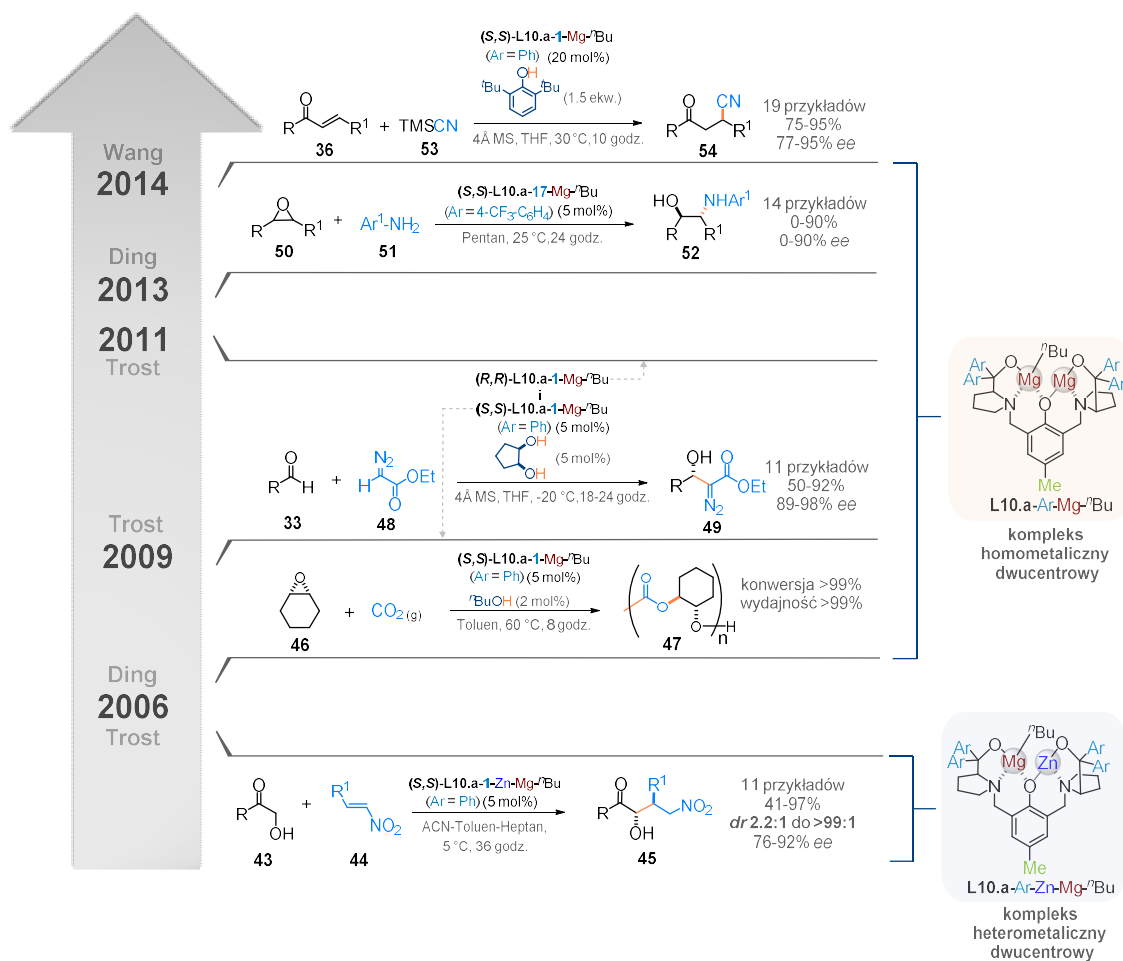
Struktura dwucentrowego kompleksu została wyjaśniona przez Dinga w 2006 za pomocą krystalografii rentgenowskiej (Schemat 15). Modelowy profenol (*S,S*)-**L10.a-1** przeprowadzono w kompleks magnezowy za pomocą ${}^i\text{Bu}_2\text{Mg}$.^[141] Utworzony w ten sposób układ (*S,S*)-**L10.a-1-Mg**- ${}^i\text{Bu}$ (1 ekw.) poddano reakcji z 1 ekw. *p*-nitrofenolu w mieszaninie toluen/THF. W wyniku krystalizacji otrzymano kompleks (*S,S*)-**10.a-1-Mg**-*p*-NO₂-PhO, dla którego wykonano pomiary i analizę rentgenostrukturalną, która potwierdziła jego dwucentrową budowę, jak również izostrukaturalność z jego cynkowym analogiem [(THF)Zn(μ -(*S,S*)-**L10.a-1**)(μ -*p*-NO₂-PhO)Zn(THF)], z jedynie niewielkimi różnicami w parametrach geometrycznych.



Schemat 15. Wyniki analizy rentgenostrukturalnej dla dwucentrowego kompleksu magnezowego (S,S)-10.a-1-Mg-*p*-NO₂-PhO przeprowadzonej przez grupę Dinga.

Struktura składa się z planarnie ułożonego, równoległobocznego rdzenia [Mg₂O₂], a odległość między Mg(1) i Mg(2) wynosi 3.102(3°) Å. Omawiany kompleks wykazuje zdeformowaną geometrię kwadratowo-piramidalną wokół każdego centrum magnezowego. Terminalny ligand THF znajduje się w pozycji wierzchołkowej, natomiast płaszczyznę bazową tworzą dwa mostkowe atomy tlenu należące do grup fenoksyłowych [O(1) i O(2)], oraz atomy azotu [N(1) i N(2)] i tlenu [O(3), O(5) i O(4), O(6)] z chelatujących fragmentów prolinolu. Ding wskazuje również, że podobne ułożenie [Mg₂O₂] z niemal identycznymi parametrami wiązań, zaobserwowano w innych homometalicznych dwucentrowych kompleksach magnezu z mostkami μ -hydroksy lub μ -alkoksy. Wyniki te sugerują, że tendencja magnezu do tworzenia rdzenia [Mg₂O₂] wpływa na stabilizację kompleksu w jego obecnej konformacji. Jak się dalej okaże modyfikacja wyjściowego kompleksu L10.a-Mg-*n*Bu kokatalizatorami, szczególnie pochodnymi alkoholi i fenoli wpływa na utrwalenie jego konformacji, co dalej może zapewnić odpowiednie wiązanie i aktywację substratów reakcji.

Na schemacie 16 przedstawiono oś czasu wskazującą na kolejne doniesienia badawcze, związane z zastosowaniem homo- i heterometalicznych dwucentrowych kompleksów, pochodnych profenolu L10.a i *n*Bu₂Mg, otrzymanych według strategii *in situ*.^[140–145]

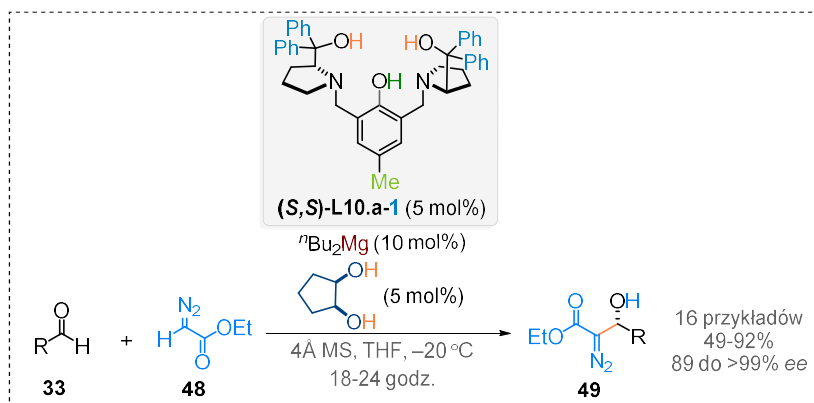


Schemat 16. Treansformacje przeprowadzone przy użyciu wytworzonych *in situ* kompleksów dwucentrowych homo- i heterometalicznych, pochodnych profenolu (*S,S*)-L10.a i ⁿBu₂Mg. Pokazano również przykłady modyfikowania kompleksów (*S,S*)-L10.a-Mg-ⁿBu kokatalizatorem.

Po raz pierwszy homometaliczny dwucentrowy kompleks magnezowy został zastosowany w 2006 roku przez Dinga do kopolimeryzacji tlenku cykloheksenu **46** z gazowym dwutlenkiem węgla. Opracowano optymalne i łagodne warunki procesu, zapewniające doskonałą chemoselektywność (praktycznie całkowita naprzemienna propagacja z >99% wiązań węglanowych), doskonałą konwersję tlenku cykloheksenu **46** (>99%) i wysoką wydajność poliwęglanu cykloheksenu **47** (>99%). Jak zaznaczają autorzy, kluczowym dla otrzymania tak dobrych rezultatów kopolimeryzacji, była modyfikacja wyjściowego dwucentrowego kompleksu (*S,S*)-L10.a-1-Mg-ⁿBu kokatalizatorem **BnOH** (0.4 ekw.) w niekoordynującym środowisku toluenu, co miało zagwarantować przestrzeń w sferze koordynacyjnej magnezu do wiązania i aktywacji substratów.^[141]

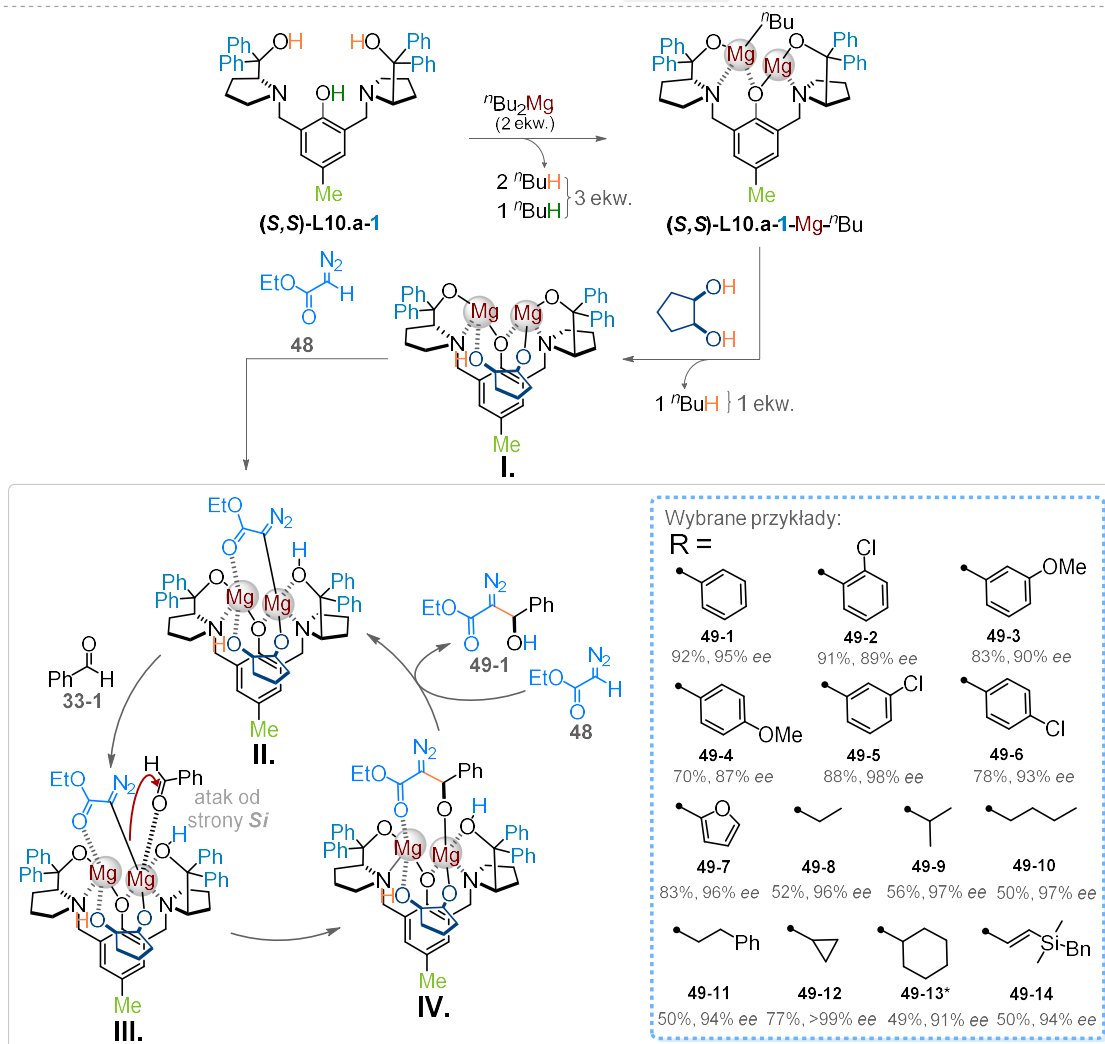
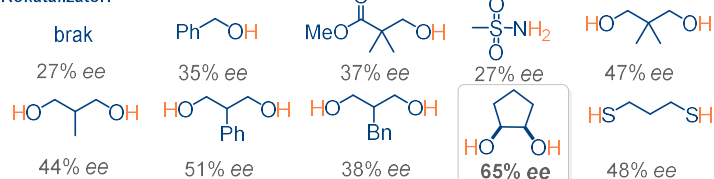
W kolejnych latach (2009 i 2011) Trost ujawnił wyniki badań asymetrycznej bezpośredniej reakcji aldolowej diazoocetanu etylu **48** z aldehydami **33** w cyklu publikacji (Schemat 16 i 17).^[142,143]

Drugi artykuł to kontynuacja i rozwinięcie wcześniejszych prac, mających na celu uzyskanie optycznie wzbogaconych wicynalnych dioli z obecną jednostką III-rzędowego



Badania wstępne $\rightarrow$ THF, 25 °C, stężenie 1M, skala 0.47 mmol

Kokatalizator:



*Zastosowano (R,R)-L10.a-1 i otrzymano produkt **49-13** o konfiguracji *R*

Schemat 17. Przykład asymetrycznej bezpośredniej reakcji aldolowej diazoacetanu etylu **48** z aldehydami **33** przy użyciu kompleksu dwucentrowego, otrzymanego z liganda **(S,S)-10.a-1** i $n\text{Bu}_2\text{Mg}$, modyfikowanym kokatalizatorem wraz z proponowanym modelem mechanistycznym.

alkoholu przy centrum stereogenicznym, odgrywającą kluczową rolę w syntezie związków naturalnych. Wstępne eksperymenty wykazały zwiększenie aktywności systemu katalitycznego (*S,S*)- lub (*R,R*)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu, po jego modyfikacji kokatalizatorem. Przetestowano szeroki zakres dodatków, w tym alkohole mono- i dihydroksylowe, I- i II-rzędowe. Dodatkowo sprawdzono pochodne siarkowe, jak 1,3-propanoditiol, czy metanosulfonamid. Wśród badanych modyfikatorów, jedynie chiralny *cis*-1,2-cyclopentanodiol wykazywał zadowalający poziom indukcji asymetrycznej, 65% *ee* (Schemat 17). Kolejne etapy dopracowywania metodologii, dostarczyły danych w zakresie optymalnych parametrów, w tym: wielkości pierścienia diolu, jego ilość w stosunku do kompleksu **L10.a-1-Mg**-ⁿBu, rozpuszczalnika, temperatury, ilości, stężenia i szybkości dodawania substratów. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy zaproponowali możliwy mechanizm przebiegu reakcji z udziałem liganda (*S,S*)-**L10.a-1** i aldehydu benzoesowego **33-1**, który możemy prześledzić na rysunku 37. W pierwszym etapie następowało wytworzenie prekatalizatora (*S,S*)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu w wyniku reakcji cząsteczki profenolu (*S,S*)-**L10.a-1** z dwoma cząsteczkami ⁿBu₂Mg. Kolejny etap poprzez wbudowanie *cis*-1,2-cyclopentanodiolu do cząsteczki prekatalizatora (*S,S*)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu z jednoczesnym uwolnieniem cząsteczki ⁿBuH, prowadzi do wytworzeniem katalizatora **I**. Po deprotonacji diazoocetanu etylu **48**, następuje jego wbudowanie do struktury katalizatora **I** i tym samym wytworzenie związku przejściowego **II**. W późniejszym etapie następuje aktywacja substratu **33-1** poprzez koordynację atomu tlenu grupy formylowej do metalicznego centrum (struktura **III**). W wyniku zbliżenia i aktywacji obydwu substratów, wynikającej z bliskości dwóch centrów magnezowych katalizatora **I**, następuje utrwalenie stanu przejściowego, umożliwiającego atak nukleofilowego partnera **48** na grupę karbonylową benzaldehydu **33-1** od strony *Si*. W wyniku reakcji powstaje wzbogacony enancjomerycznie produkt **49-1** o konfiguracji absolutnej *R*. Kolejna cząsteczka substratu **48** zaangażowana w protonolizę wiązania Mg–O kompleksu **IV**, umożliwia uwolnienie (*R*)-2-diazo-3-hydroksy-3-fenylopropionianu etylu **49-1**. Kolejny cykl katalityczny rozpoczyna odtworzenie kompleksu **II**, przez wbudowanie związku **48**. Najwyższe wydajności produktów **49**, otrzymano dla aldehydów z podstawnikami aromatycznymi i heteroaromatycznymi (70-92%), natomiast niższe, oscylujące w granicach 50% dla podstawników alifatycznych, w tym i cyklicznych. Przy tym warto zaznaczyć, iż praktycznie każdy produkt charakteryzował się wysokim wzbogaceniem enancjomerycznym na poziomie 89 do >99% *ee*.

Ostatnim znanym przykładem procesu z udziałem dodatku, mogącego pełnić również rolę kokatalizatora, w tym przypadku 2,6-di-*tert*-butylofenolu jest reakcja asymetrycznej sprzężonej addycji 1,4 cyjanków **53** do α,β-nienasyconych związków karbonylowych **36** opracowana przez grupę Wanga w 2014 roku.^[145] Jest to z pewnością jedna z najskuteczniejszych i najbardziej praktycznych metod uzyskiwania optycznie czynnych β-cyjano adduktów **54**, które dalej można w prosty sposób przekształcić w ważne produkty czy półprodukty, takie jak kwasy γ-aminomasłowe (analogi GABA), czy związki 1,2-dikarboksylowe. W omawianym przypadku koniecznym było zastosowanie aż 20% molowych kompleksu (*S,S*)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu dla zapewnienia

efektywnego i wydajnego przebiegu transformacji. Autorzy niestety nie wyjaśniają zastosowania znacznej ilości, bo 1.5 ekwiwalentna 2,6-di-*tert*-butylofenolu, jednakże postulują, że ów dodatek może zarówno uczestniczyć w modyfikacji aktywnej katalitycznej struktury (**(S,S)**-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu, jak też wspomagać etap protonolizy i uwolnienia z pośredniego kompleksu produktu **54**. Na dziewiętnastu przykładach pokazano, że chiralne 1,4-addukty otrzymywane są z wysoką wydajnością (75-95%) i enancjoselekcją (77-95%).

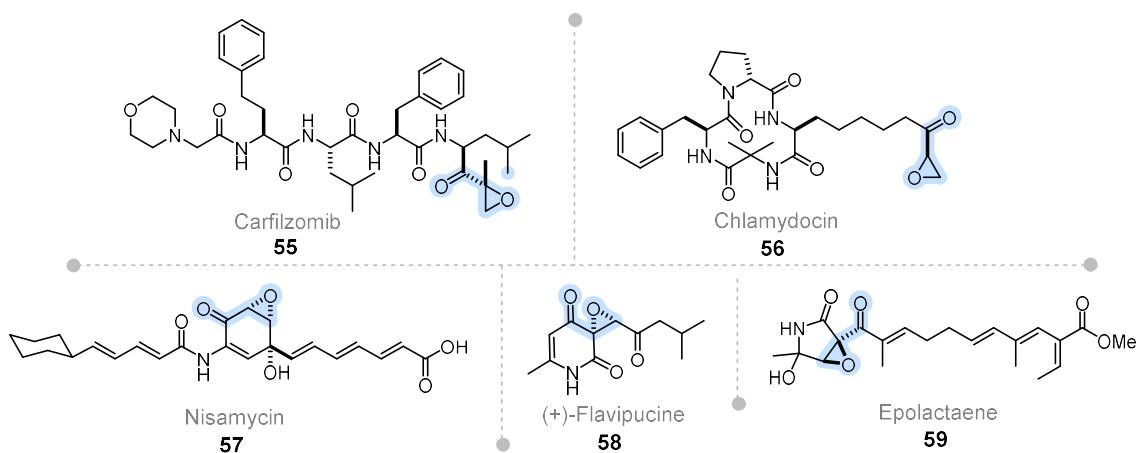
Optycznie wzbogacone związki 1,2-difunkcyjne stanowią ważną grupę substancji o charakterze bloków budulcowych substancji aktywnych farmaceutycznie, czy związków naturalnych. O swojej drodze w kierunku otrzymania wspomnianych dwufunkcyjnych pochodnych przy użyciu profenolowych ligandów opowiedział Ding w 2013 roku.^[144] Na warsztat wziął reakcję otwarcia pierścienia *mezo*-epoksydów **50** za pomocą amin **51** (Schemat 16). Eksperymenty optymalizacyjne wykazały, że tym razem efektywny stosunek profenolowego liganda (**(S,S)**-**L10.a-17** do ⁿBu₂Mg nie jest 1 do 2, tylko 1 do 1.2. Choć autorzy zaproponowali mechanizm, w którym znany do tej pory „standardowy” dwucentrowy kompleks (**(S,S)**-**L10.a-17-Mg**-ⁿBu został ujęty w rozważaniach, to istnieje prawdopodobieństwo, że jest to mieszanina „standardowego” układu w proporcji ligand:Mg (1:2) i dodatkowo kompleksu, w którym 2 ligandy przypadają na 2 atomy magnezu. Z części badań dotyczącej badania tolerancji substratowej wynika, że chiralne β-amino alkohole **52**, pochodne amin aromatycznych, otrzymywane są z dobrą wydajnością (61-90%) i enancjoselekcją (66-90%). W przypadku benzyloaminy i izopropylloaminy nie obserwowano powstawania produktów.

By zakończyć omawianie magnezowych dwucentrowych systemów katalitycznych, pochodnych profenolu, przywołam znany przykład kompleksu heterometalicznego, zawierającego centrum Mg i Zn (Schemat 16), opisany przez Trosta w 2006 roku.^[140] Do jego syntezy użyto liganda (**(S,S)**-**L10.a-1**, Et₂Zn (r-r. w toluenie) i ⁿBu₂Mg (r-r. w *n*-heptanie). Utworzony w ten sposób kompleks (**(S,S)**-**L10.a-1-Zn-Mg**-ⁿBu, posłużył do syntezy diastereo- i enancjowzbogaconych pochodnych α-hydroksy-γ-nitro karbonylowych **45** w reakcji sprzężonej addycji α-hydroksyketonów **43** do nitroalkenów **44**. Optymalizacja wykazała, że zastosowanie dwucentrowego heterometalicznego systemu (**Zn-Mg**), zamiast homometalicznego (**Zn-Zn** i **Mg-Mg**) wpłynęło na zwiększenie stosunku diastereoizomerów *anti/syn* (dla THF; **Zn-Zn**: *anti:syn* → 1.0:1.0; **Mg-Mg**: *anti:syn* → 1.6:1.0; **Zn-Mg**: *anti:syn* → 2.1:1.0) i wartości *ee* dla *anti* izomeru (dla THF; **Zn-Zn**: 89%; **Mg-Mg**: 32%; **Zn-Mg**: 90%). Kontynuując badania optymalizacyjne z użyciem już tylko heterometalicznego kompleksu, najwyższy stosunek izomerów *anti:syn* (2.4:1.0), wysokie wartości *ee*(*anti*) (89%), najkrótszy czas dla modelowej reakcji (14 godz.) między α-hydroksyacetonem **43-1** i β-nitrostyrenem **44-1**, zarejestrowano gdy rozpuszczalnikiem był acetonitryl. Badania tolerancji substratowej zakończonej na jedenastu przykładach wskazały na znaczny rozrzut otrzymanych rezultatów, szczególnie wydajności (41-97%) i *dr* (*anti:syn* 2.2:1 do >99:1), utrzymując przy tym dosyć stabilny zakres *ee*(*anti*) (76-92%). Badacze zaprezentowali też możliwe przemiany produktów **45**, m.in. do istotnych optycznie wzbogaconych bloków budulcowych jak 2,3,4-podstawione pirolidyny, czy 2-podstawione β-aminokwasy.

6.3. Asymetryczne epoksydowanie ubogich w elektrony olefin – synteza α,β -epoksyketonów

6.3.1. Znaczenie optycznie wzbogacone α,β -epoksyketonów

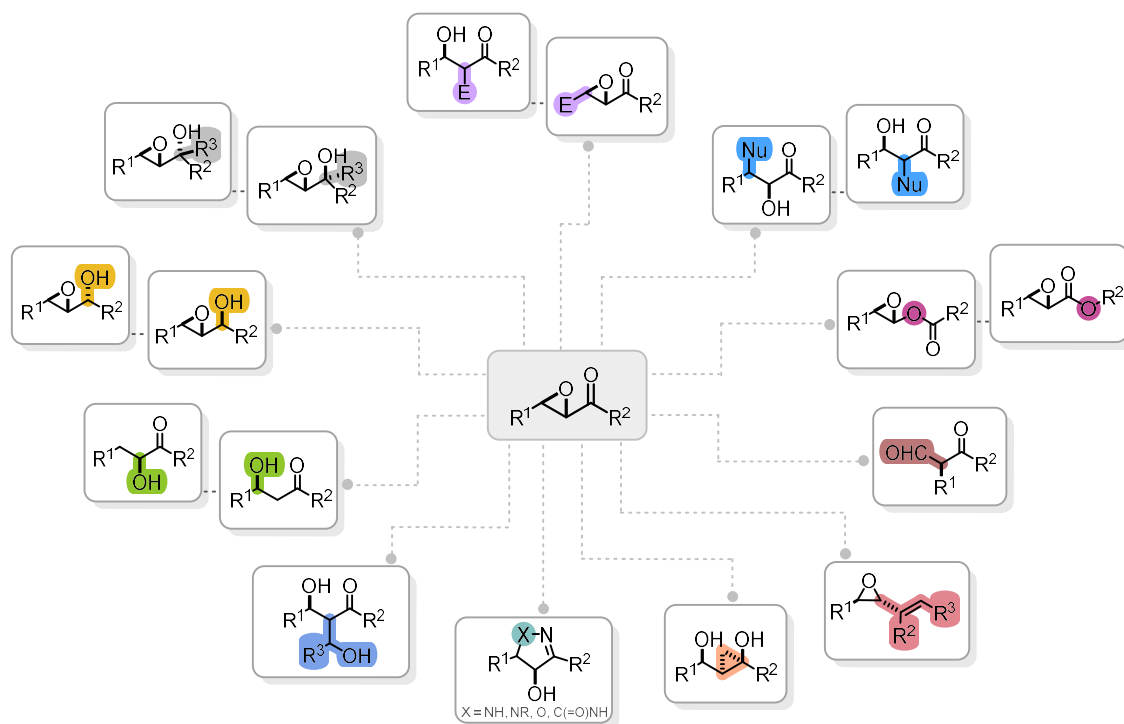
Optycznie wzbogacone α,β -epoksyketony są niezwykle wartościową grupą związków. Przykładem mogą tutaj być związki naturalne, wykazujące cenną aktywność biologiczną (Rysunek 20), jak przeciwnowotworowy lek Carfilzomib **55**,^[150,151] stosowany w terapii szpiczaka mnogiego, który od strony chemicznej jest liniowym tetrapeptydem, zakończonym jednostką epoksyketonu. Innym tetrapeptydem, tyle że cyklicznym, o właściwościach cytotoksycznych, zawierającym epoksyketonowy surogat w łańcuchu bocznym, jest Chlamydocin **56**.^[152] Związek ten determinuje kontrolę procesu acetylacji/deacetylacji histonów. Innym przykładem jest pochodna cyklopentenonu Epolactaene **59**,^[153–155] wykazująca właściwości terapeutyczne w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak demencja, czy też w terapii zwalczania nowotworu neuroblastoma. Pochodna cykloheksenonu Nisamycin **57**,^[156] jest antybiotykiem z grupy manumycyn, natomiast spirocykliczna pochodna 2,4(1*H*,3*H*)-pirydynodionu (+)-Flavipucine **58**,^[157] w badaniach biologicznych wykazała działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze.



Rysunek 20. Przykłady związków wykazujących aktywność biologiczną, w których obecny jest motyw α,β -epoksyketonu.

Przytoczone wyżej przykłady związków naturalnych z motywem optycznie czystego α,β -epoksyketonu, wskazują na ich wysoką użyteczność i znaczenie tego funkcjonalnego fragmentu wśród substancji o szerokim zakresie biologicznego działania. Ponadto układ ten, może pełnić rolę wszechstronnego prekursora w syntezie wielu innych strukturalnie zaawansowanych molekuł, m.in. aktywnych substancji farmaceutycznych, środków agrochemicznych, substancji zapachowych, gdzie zastosowanie chiralnych substratów o wysokiej czystości optycznej przynosi znaczące korzyści. Zarówno grupa karbonylowa ketonu, jak i pierścień oksiranowy są doskonałymi punktami wyjścia do wielu różnorodnych przemian, co zilustrowano na rysunku 21. W zależności od

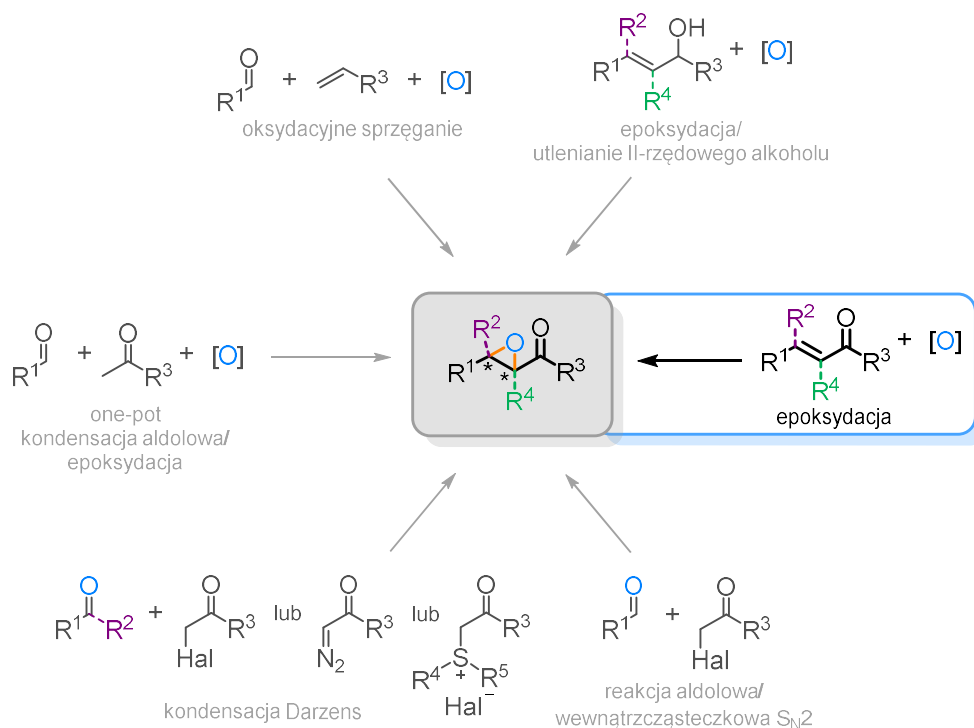
warunków zastosowanych dla poszczególnych transformacji, czy to w obrębie grupy karbonylowej, czy też epoksydu, możliwa jest pełna kontrola stereochemii otrzymywanych produktów końcowych.



Rysunek 21. Wybrane jednoetapowe przemiany α,β -epoksyketonów (Nu = nukleofil; E = elektrofil).

6.3.2. Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania optycznie wzbogacone α,β -epoksyketonów

Jeden ze sposobów syntezy nieracemicznych α,β -epoksyketonów polega na addycji 1,2 α -haloketonów do aldehydów, i następnie wewnątrzcząsteczkowej reakcji S_N2 .^[158] Spośród zaprezentowanych na schemacie 18 strategii najczęściej stosuje się różne warianty kondensacji Darzена. Substratami w tej reakcji mogą być α -halopochodne,^[159–165] α -diazopochodne,^[166,167] lub sole sulfoniowe^[168] (reakcja Johnsona-Coreya-Czajkowskiego). Inna strategia typu one-pot łączy kondensację aldolową z epoksydacją i polega na wykorzystaniu syntonów aldehydów, czy ketonów.^[169–173] Zaangażowanie pochodnych styrenowych w reakcji oksydacyjnego sprzęgania z aldehydami wobec utleniacza jest nowatorską i wciąż rozwijaną metodą.^[174–177] α,β -Epoksyketony można otrzymać również w wyniku bezpośredniego utleniania alkoholi allilowych.^[178,179] Wśród najefektywniejszych i najczęściej stosowanych metod otrzymywania optycznie czystych α,β -epoksyketonów jest bezpośrednia epoksydacja α,β -nienasyconych ketonów.^[180–182] Ogromnym atutem omawianego podejścia jest to, że już na etapie syntezy enonu możemy kontrolować stereoizomerię i otrzymać substrat o pożądanej konfiguracji *E* lub *Z*, a przez to wpłynąć na konfigurację absolutną finalnego epoksyketonu. Poza tym dużą korzyścią jest obfitość wydajnych ścieżek syntezy, czy też handlowa dostępność, stabilność i łatwość przechowywania α,β -nienasyconych ketonów.



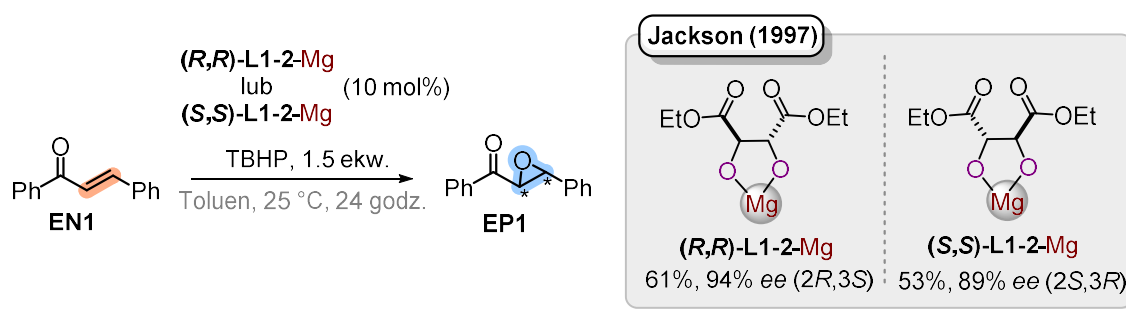
Schemat 18. Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania optycznie wzbogaconych α,β -epoksyketonów.

6.3.3. Znane metody asymetrycznego epoksydowania enonów przy użyciu chiralnych kompleksów magnezowych

6.3.3.1. Badania grupy Jacksona

W tym miejscu chciałam pokrótce opisać pionierskie badania Jacksona z 1997, których retrospekcja jest o tyle ważna, że tworzy kontekst dla podjętych przeze mnie badań, a które przedstawię w dalszej części dysertacji.

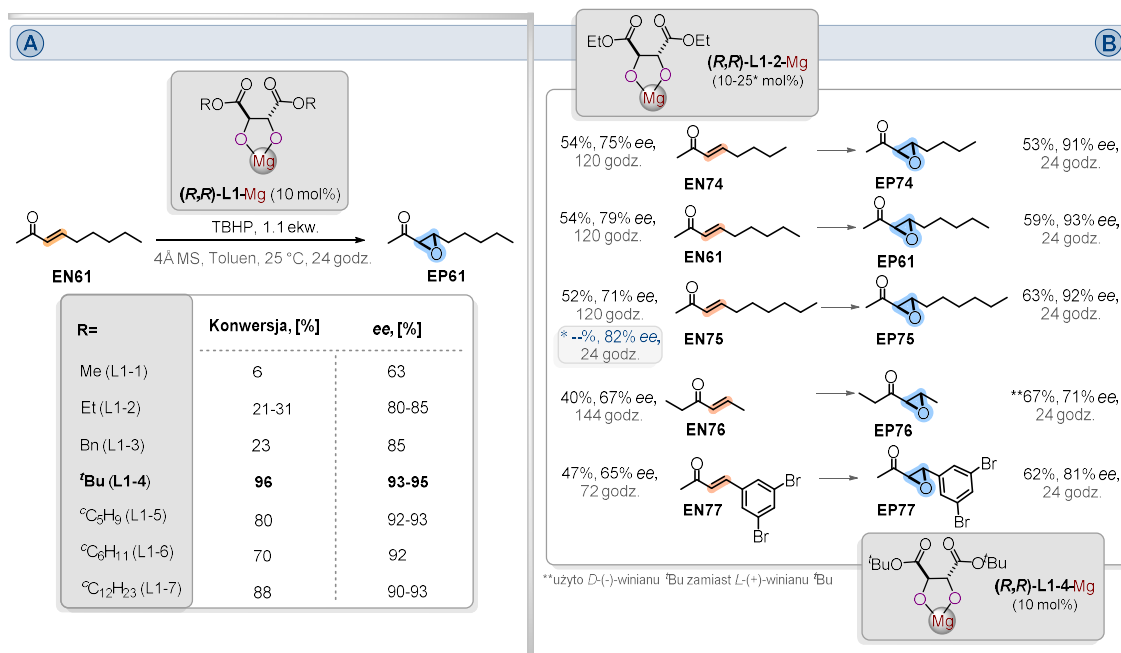
Modelową reakcję epoksydacji *E*-chalkonu (**EN1**), przeprowadzono z użyciem wodoronadtlenkiem *tert*-butylu (TBHP) wobec kompleksu Mg-*L*-(+)-winianu dietylu ((*R,R*)-**L1-2-Mg**) lub Mg-*L*-(-)-winianu dietylu ((*S,S*)-**L1-2-Mg**) (Schemat 19).^[1] Synteza *in situ* kompleksu katalitycznego, polegała na wykropleniu heptanowego roztworu (1.0 M) ⁿBu₂Mg (10% molowych) do bezwodnego roztworu (3.7 M) TBHP w toluenie. Po jakimś czasie dodawano chiralny ligand (11% molowych) i roztwór mieszało jeszcze przez jakiś czas.



Schemat 19. Pionierska praca Jacksona z 1997 roku, dotycząca epoksydacji *E*-chalkonu (**EN1**) za pomocą TBHP wobec kompleksów (*R,R*)-**L1-2-Mg** i (*S,S*)-**L1-2-Mg**.

Po etapie optymalizacyjnym przeprowadzono eksperymenty zasadnicze dla czterech innych *E*-chalkonów. W tym też ograniczono się do testowania tylko kompleksu (*R,R*)-**L1-2-Mg**. Te cztery wspomniane substraty wymagały dodatkowo zastosowania THF, by wspomóc całkowite rozpuszczenie substratów w mieszaninie i żeby sama reakcja przebiegała w rozsądnym czasie 24 -72 godzin. O ile nadmiary enancjomeryczne dla produktów utrzymywały się na wysokim poziomie 81-92% to wydajności produktów tylko w jednym przypadku przekroczyły 50%.

Kolejnym etapem badań grupy Jacksona w 2001 roku, było opracowanie optymalnych warunków epoksydacji nienasyconych alifatycznych i alifatyczno-aromatycznych ketonów.^[183] Substraty te wymagały w fazie optymalizacyjnej przetestowania szeregu estrów winianowych. Położono również nacisk na zwiększenie konwersji enonów, a przez to na wydajności wzbogaconych enancjomerycznie epoksyketonów. Dla modelowej reakcji z użyciem 3-nonen-2-onu **EN61** wyselekcjonowano najefektywniejszy ligand, winian *tert*-butylowy (*R,R*)-**L1-4** (Schemat 20 (A)), zapewniający najwyższą konwersję substratu (96%), jak i wysokie *ee* produktu **EP61** (93-95%).

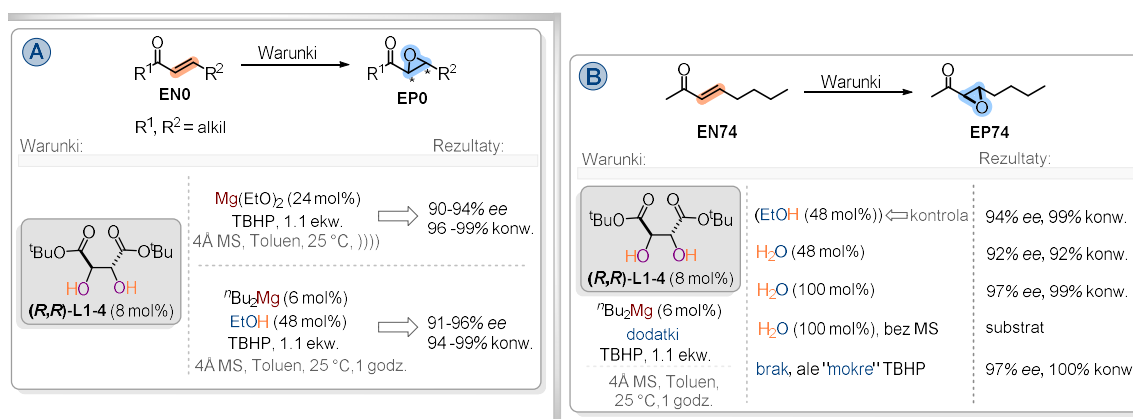


Schemat 20. Zestawienie wyników badań optymalizacyjnych epoksydacji 3-nonen-2-onu **EN61** użyciem różnych estrów winianowych (A) wraz z wynikami epoksydacji enonów alifatycznych i alifatyczno-aromatycznych w zoptymalizowanych warunkach (B).

W dalszej części zbadano tolerancję substratową dla niewielkiej grupy enonów z użyciem kompleksów magnezowych (R,R) -L1-2-Mg i (R,R) -L1-4-Mg (Schemat 20 (B)). Dla testowanych substratów, kompleks (R,R) -L1-4-Mg wykazał wyższą aktywność i efektywność. Odzwierciedlają to zarówno wartości *ee* produktów, jak i czas reakcji (24 godziny w porównaniu do 3-6 dni dla (R,R) -L1-2-Mg). Dla kompleksu (R,R) -L1-2-Mg czas reakcji można było zredukować do 24 godzin jedynie przez zwiększenie dodatku katalizatora do 25% molowych, dostarczanego porcjami do mieszaniny reakcyjnej (dla **EN75**). O ile obydwa kompleksy katalizowały reakcje z substratami posiadającymi długie łańcuchy alifatyczne od strony wiązania nienasyconego C–C (**EN61**, **EN74**, **EN75**), to gdy pojawia się tam niewielki podstawnik metylowy, czy też aryłowy (**EN76**, **EN77**), obserwowano obniżenie enancjoselekcji produktów. Uwagę zwracają też umiarkowane wydajności dla wszystkich α,β -epoksyketonów. Być może wynika to z niższej konwersji substratów, czy znacznej lotności produktów, bądź nieefektywnej metody izolacji tych związków, jednakże brak na ten temat komentarza ze strony autora.

Ostatni z cyklu artykułów z 2006 roku, poświęcony był dalszej optymalizacji układu katalitycznego (R,R) -L1-4-Mg.^[184] Badacze chcieli zastąpić $^t\text{Bu}_2\text{Mg}$ łatwiejszym w operowaniu alkoksylanem, jak np. $\text{Mg}(\text{OEt})_2$. Problemy z ograniczoną rozpuszczalnością zasady, w warunkach procesu przezwyciężono poprzez użycie jej w nadmiarze (3-krotnym w stosunku do (R,R) -L1-4), w połączeniu z zastosowaniem ultradźwięków. Innym rozwiązaniem była synteza *in situ* $\text{Mg}(\text{OEt})_2$, poprzez wkraplanie EtOH (48% molowych) do roztworu $^t\text{Bu}_2\text{Mg}$ (6% molowych). Niestety autorzy nie opisali procedury syntezy kompleksu katalitycznego, jak również substratów dla jakich przeprowadzono wspomniane eksperymenty optymalizacyjne, choć podane wyniki

konwersji substratów **EN0** (91-96%) i *ee* produktów **EP0** (94-99%) dla tych nowych warunków były wysokie i zbieżne (Schemat 21 (A)).



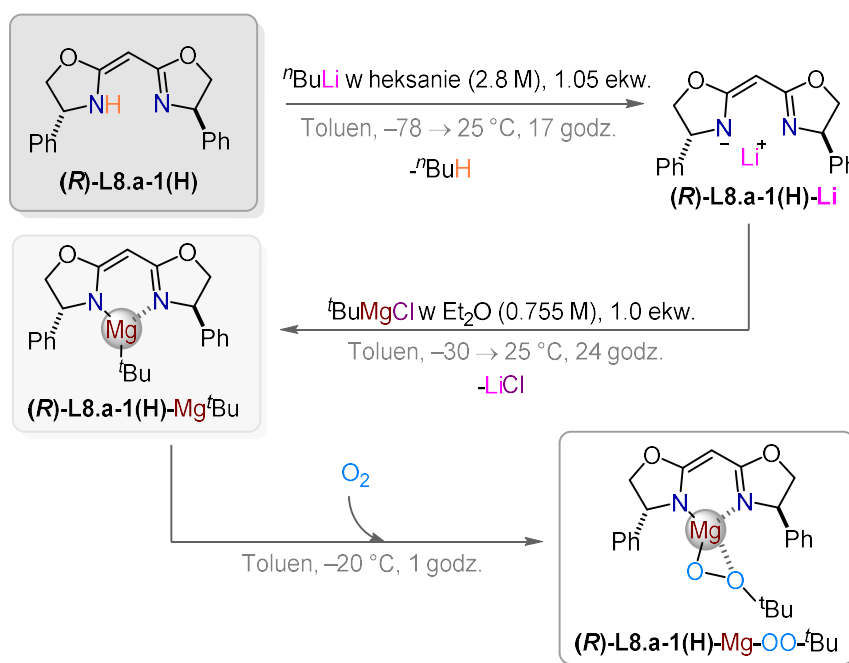
Schemat 21. Wyniki badań optymalizacyjnych epoksydacji enonów alifatycznych (**EN0**) (A) oraz 3-okten-2-onu (**EN74**) (B) z użyciem różnych źródeł magnezu i dodatków wobec liganda **(R,R)-L1-4**.

Pozytywne rezultaty modyfikacji systemu katalitycznego z dodatkiem EtOH (48% molowych), pozwoliły na wyciągnięcie logicznych wniosków, że podobną funkcję kokatalizatora może pełnić również H₂O. Próby przeprowadzenia epoksydacji 3-okten-2-onu **EN74** wobec analogicznego dodatku wody dały podobne rezultaty (Schemat 21 (B)). Jednak gdy dodano 100% molowych wody, reakcja przebiega praktycznie ilościowo dla produktu **EP74** i z najwyższą enancjoselekcją 97%. Gdy reakcję przeprowadzano bez sit molekularnych przy tej samej ilości wody, zarejestrowano jedynie obecność substratu **EN74** w mieszaninie reakcyjnej. Ciekawa obserwacja płynęła również z zastosowania tzw. „mokrego” roztworu toluenowego TBHP zamiast bezwodnego w badanej transformacji. Otóż, tzw. mokry TBHP jest to roztwór tegoż wodoronadtlenku otrzymany w wyniku ekstrakcji toluenem jego 70% wodnego roztworu (nazwa handlowa Luperox[®]), przed tym nim zostanie poddany azeotropowemu usuwaniu wody. Po zastosowaniu wspomnianego roztworu mokrego TBHP, wyniki dla konwersji substratu **EN74** i *ee* produktu **EP74** są bardzo wysokie i pokrywają się z tymi gdy zastosowano dodatek 100% molowych H₂O (Schemat 21 (B)).

6.3.3.2. Badania grupy Lewińskiego

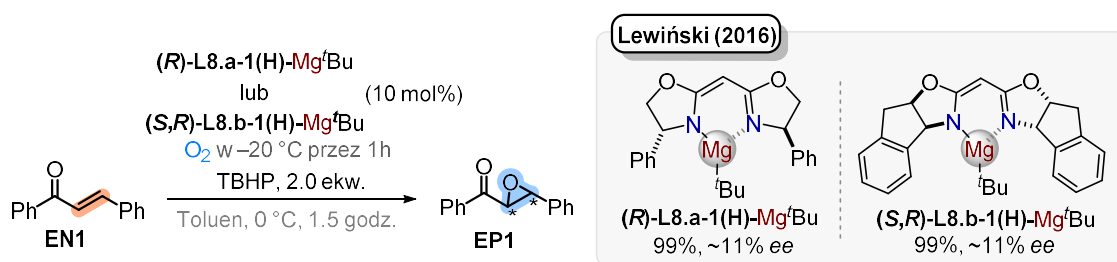
Po dziesięciu latach od ostatniej publikacji Jacksona, do tematu asymetrycznej epoksydacji nienasyconych ketonów powróciła w 2016 grupa Lewińskiego.^[2] Wieloletnie, systematyczne badania Lewińskiego, skupione szczególnie wokół nadtlenu cynku i magnezu, umożliwiły zrewidowanie opracowanych przez Jacksona protokołów syntezy chiralnych epoksyketonów, wykorzystujących kompleksy magnezu i chiralnych ligandów winianowych. Jak zaznaczają autorzy, opracowanie dobrze określonego systemu bazującego na kompleksach magnezu do takich reakcji wciąż stanowi wyzwanie. Dane empiryczne jednoznacznie wskazują na potrzebę pełnej charakterystyki takich metaloorganicznych nadtlenu, uwzględniając przy tym warunki syntezy, temperaturę przechowywania, czy temperaturę reakcji w której są wykorzystywane jako katalizatory. Dodają przy tym, że systemy otrzymane przez poprzedników były niestety niewystarczająco zdefiniowane, a co za tym idzie trudne do powtórzenia wyniki epoksydacji.

Pozytywne wyniki tworzenia alkilonadtlenków i epoksydacji w wariacie stechiometrycznym z wykorzystaniem achiralnych kompleksów magnezu i β -ketiminowych ligandów, zachęciły badaczy do sięgnięcia po chiralne ligandy BOX w kolejnej fazie badań. Przykład syntezy takiego chiralnego alkilonadtlenku **(R)-L8.a-1(H)-Mg-OO-^tBu** z wykorzystaniem liganda **(R)-L8.a-1(H)**, który użyto w katalitycznej asymetrycznej epoksydacji *E*-chalkonu **EN1** przedstawiłam na schemacie 22.



Schemat 22. Synteza chiralnego alkilonadtlenku **(R)-L8.a-1(H)-OO-Mg-^tBu**.

Do przeprowadzenia docelowych reakcji asymetrycznej epoksydacji *E*-chalkonu **EN1**, wykorzystano monocentrowe prekursorzy katalizatorów, pochodnych dwóch różnych chiralnych szkieletach ligandów BOX, **(*R*)-L8.a-1(H)-Mg^tBu** i **(*S,R*)-L8.b-1(H)-Mg^tBu**. W wyniku aktywacji molekularnym tlenem w $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ tych prekatalizatorów, następuje wytworzenie chiralnych alkilnadtlenców **(*R*)-L8.a-1(H)-Mg-OO-^tBu** i **(*S,R*)-L8.b-1(H)-Mg-OO-^tBu**, które pełnią rolę faktycznych katalizatorów. Proces zrealizowano w wariacie katalitycznym z użyciem dodatkowego utleniacza, wodoronadtlenku *tert*-butylu (TBHP). Epoksydacja przebiegała w czasie 1.5 godziny dla obydwu prekatalizatorów. Produkty **EP1** otrzymano praktycznie ilościowo, natomiast nadmiary enancjomeryczne wahały się w granicach 11% (Schemat 23).

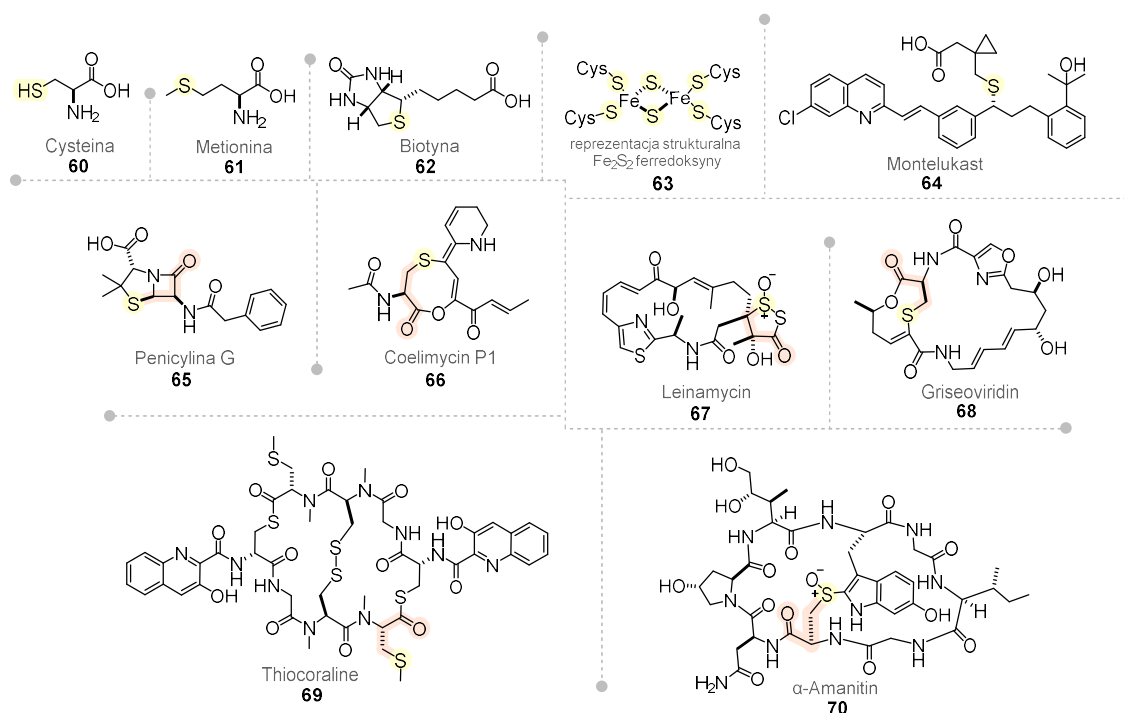


Schemat 23. Praca Lewińskiego z 2016 roku, dotycząca asymetrycznej epoksydacji *E*-chalkonu (**EN1**) za pomocą TBHP wobec kompleksów **(*R*)-L8.a-1(H)-Mg^tBu** i **(*S,R*)-L8.b-1(H)-Mg^tBu**.

6.4. Asymetryczna reakcja tio-Michaela z udziałem α,β -nienasyconych ketonów – synteza β -ketosulfidów

6.4.1. Związki naturalne i cząsteczki wykazujące działanie biologiczne, zawierające w swojej strukturze siarkę

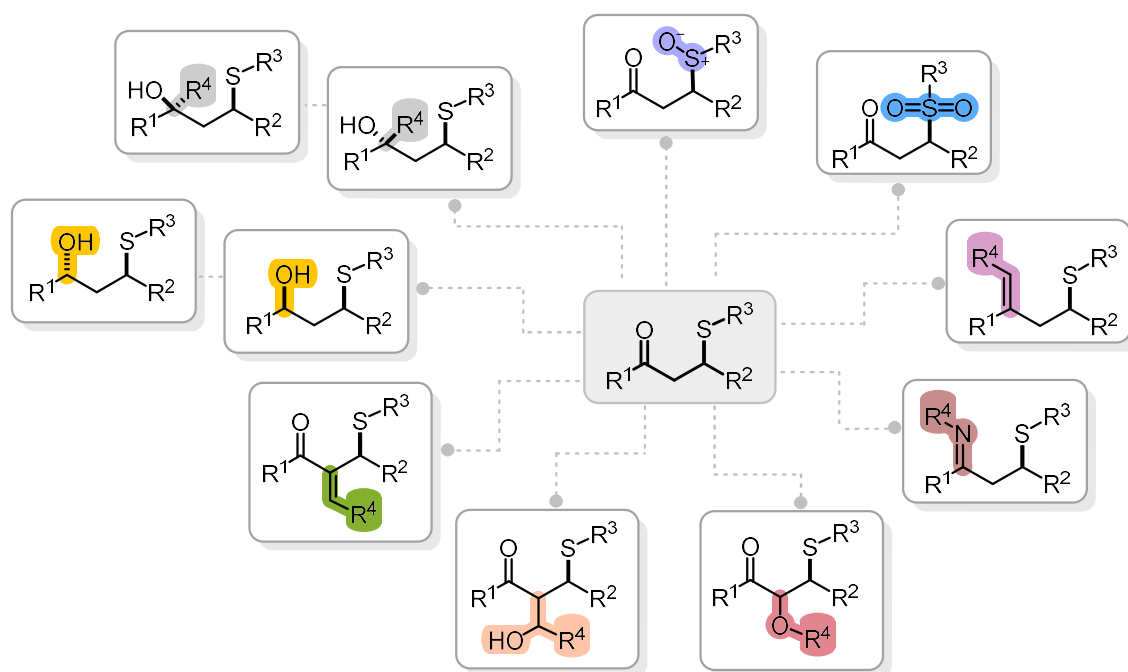
Immanentnym motywem strukturalnym różnych systemów biologicznych obecnych w przyrodzie, który pojawia się również w związkach naturalnych, czy też cząsteczkach terapeutycznych (Rysunek 22) jest siarka.^[185] Jednym z przykładów takich związków jest metionina **61**.^[186,187] Aminokwas ten, jest niezbędny w procesie metabolizowania poliamin, kreatyny i fosfatydylocholiny. Jest również prekursorem metylacji komórkowej i syntezy cysteiny **60**.^[188] Cysteina zaś może być wykorzystana do translacji białek, syntezy przeciwutleniacza glutationu, wykazującej właściwości osmolityczne tauryny, czy odpowiadającej za metabolizm kwasów tłuszczowych, węglowodanów i aminokwasów biotyny **62**.^[189] Zarówno metionina, jak i cysteina mogą pełnić rolę ligandów dla niektórych metaloprotein (m.in. miedziowych i żelazowych (tu np. dla ferredoksyny **63**^[190])), czy też w subtelny sposób wpływać na dostrajanie reakcji redoks, albo wspierać struktury białkowe. Wśród istotnych przeciwestmatycznych substancji terapeutycznych, zawierających w swej strukturze siarkę, możemy wymienić Montelukast **64**.^[191] Innym ważnym związkiem z grupy β -laktamów o działaniu przeciwbakteryjnym jest penicylina G **65**,^[192] z obecnym w szkielecie motywem β -karbonylosulfidu. Ten sam fragment strukturalny można znaleźć w cząsteczce Coelimycin P1, żółtego pigmentu, metabolitu wtórnego, produkowanego przez szczep modelowy *Streptomyces coelicolor* M145 **66**. Szczep ten jest intensywnie badany w celu wyjaśnienia regulacji biosyntezy antybiotyków w gatunkach *Streptomyces*. Griseoviridin **68** jest antybiotykiem, należącym do grupy streptogramin, syntezowanym przez bakterie *Streptomyces virginiae*, i podobnie jak poprzednie cząsteczki zawiera motyw β -karbonylosulfidu. Analogiczną jednostkę można odnaleźć w depsapeptydzie Thiocoraline **69**, wyizolowanym z grzybni morskiego szczepu promieniowca L-13-ACM2-092. Związek ten wykazuje aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec mikroorganizmów Gram-dodatnich, czy też silną aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych niedrobnokomórkowego raka płuc, białaczki, czerniaka złośliwego. Motyw γ -karbonylosulfotlenku wpisany jest w szkielet spirozwiązku, pochodnej 1-tleneku 1,2-ditiolan-3-onu, zwanej Leinamycin **67**.^[193] Wykazano, że ów makrolaktam wykazuje również właściwości przeciwnowotworowe, a także przeciwdrobnoustrojowe wobec bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. α -Amanityna **70**^[194] jest cyklicznym oligopeptydem z grupy amanitotoksyn z obecnym fragmentem γ -karbonylosulfotlenku. Występuje, m.in. w muchomorze sromotnikowym i muchomorze jadowitym i należy do najsilniej działających toksyn występujących w grzybach.



Rysunek 22. Przykłady struktur chemicznych wybranych pochodnych wykazujących aktywność biologiczną, w których obecny jest atom siarki lub motyw β -karbonylosulfidów, czy γ -karbonylosulfotlenków.

Podobnie jak wcześniej opisane pochodne chiralnych α,β -epoksyketonów, również i wzbogacone pochodne z motywem β -karbonylosulfidu, czy γ -karbonylosulfotlenku, należą do grupy wartościowych cząsteczek, w tym związków naturalnych o znaczeniu terapeutycznym.

Wzbogacone β -ketosulfidy, podobnie jak optycznie czyste α,β -epoksyketony, są doskonałymi substratami wyjściowymi dla różnorodnych przemian, w wyniku których można otrzymać znacznie bardziej zaawansowane strukturalnie molekuły. Kluczem do tych przemian jest obecność w cząsteczce zarówno grupy karbonylowej, jak i tioeteru, a przy tym zdefiniowana stereochemia prekursora, pozwala na precyzyjne zaplanowanie warunków transformacji i przewidzenie stereochemii finalnego produktu. Niektóre z jednoetapowych przemian, możliwych do przeprowadzenia z użyciem optycznie czystych β -ketosulfidów przedstawiono na rysunku 23.



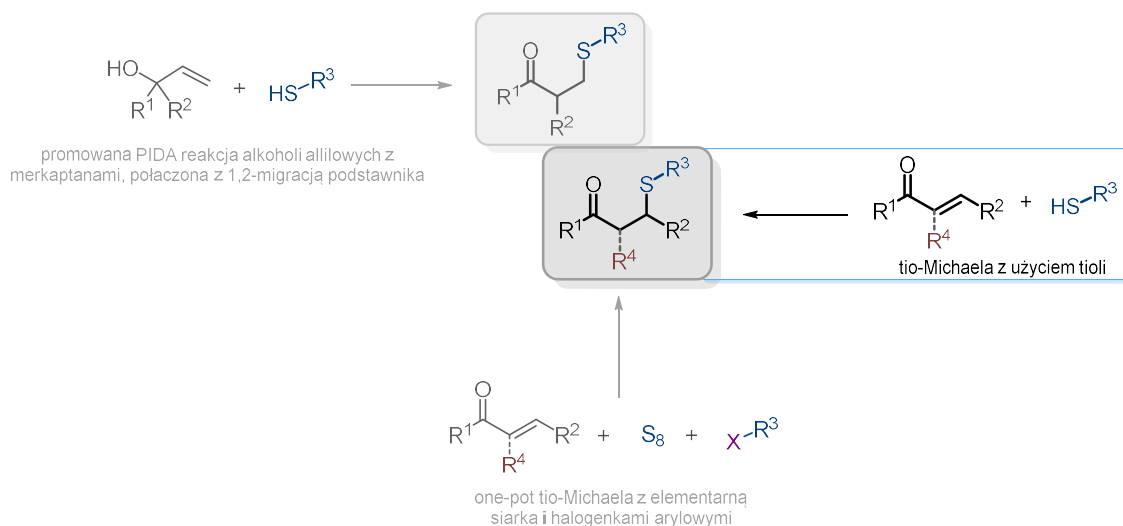
Rysunek 23. Wybrane jednoetapowe przemiany β -ketosulfidów.

6.4.2. Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania β -ketosulfidów w tym optycznie wzbogaconych

Przeglądając literaturę w zakresie konstruowania nieracemicznych β -ketosulfidów, natrafiłam głównie na szeroko badaną ścieżkę sprzężonej addycji 1,4 nukleofili siarkowych, głównie merkaptanów do α,β -nienasyconych ketonów.^[185,195] Szerzej o tej metodzie w aspekcie katalizy asymetrycznej z użyciem kompleksów metali, będę mówić w następnym podrozdziale, natomiast tutaj przedstawię pojedyncze przykłady innych nieasymetrycznych podejść.

Jedna z metod typu one-pot opisana przez Gholinejada angażuje do budowania fragmentu β -ketosulfidowego α,β -nienasycone ketony, siarkę elementarną i jodki aryłowe. Proces rozpoczyna synteza *in situ* tiolu wobec nanocząstek ferrytu miedziowego CuFe₂O₄NPs, po czym dodawane jest sproszkowane żelazo i komponent olefinowy. Optymalnym rozpuszczalnikiem reakcji jest PEG 200. Synteza *in situ* merkaptanu wymaga 100 °C, natomiast sprzężona addycja 1,4 przebiega już w temperaturze 25 °C. Wydajności otrzymanych β -ketosulfidów wahały się w granicach 72-80% (Schemat 24).^[196]

Inna metoda opisana przez Guo, zakłada użycie alkoholi alilowych i merkaptanów. Promowana PIDA reakcja, połączona jest z 1,2-migracją podstawnika obecnego w alkoholu. Możliwym jest również zastosowanie niesymetrycznych alkoholi, jednakże albo nie obserwuje się regioselektywności, bądź jest ona na bardzo niskim poziomie 3:1 do 3:2. Wydajności β -ketosulfidów utrzymywały się w zakresie 52-89% (Schemat 24).^[197]



Schemat 24. Przykłady strategii syntetycznych prowadzących do otrzymania β -ketosulfidów, w tym i optycznie wzbogaconych.

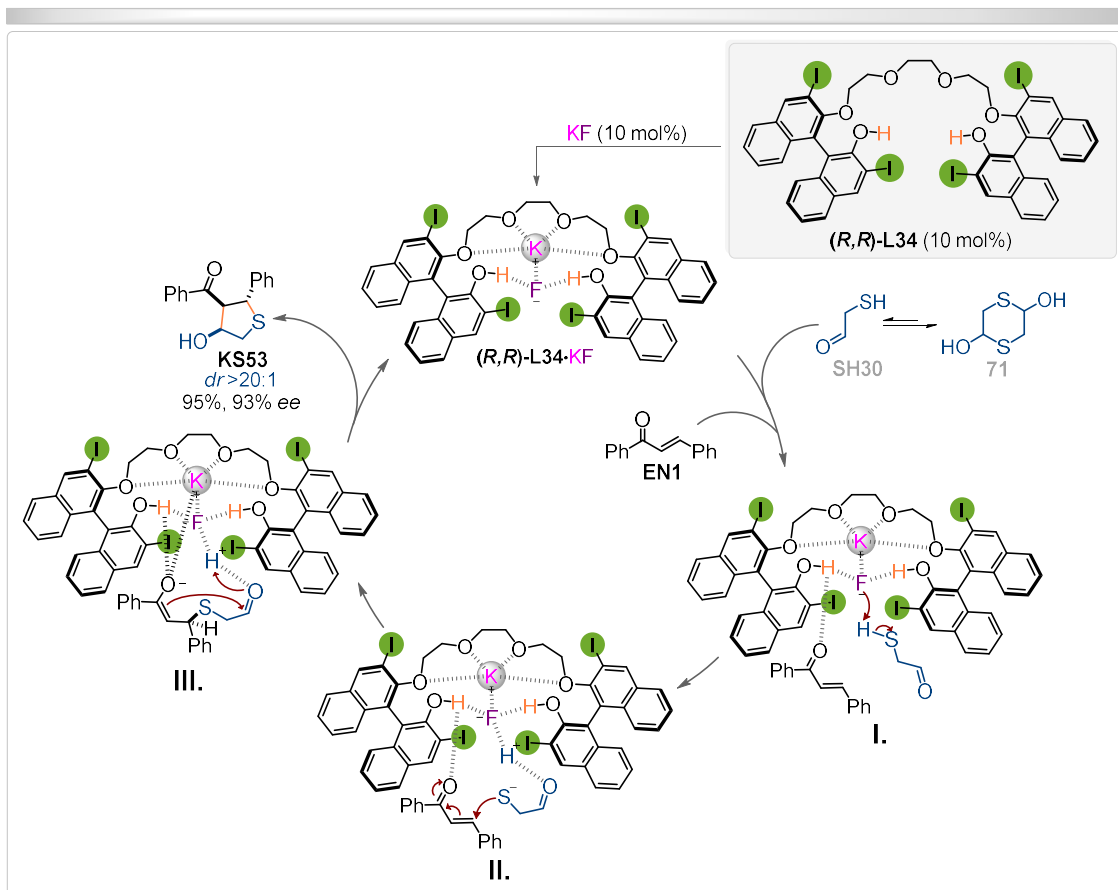
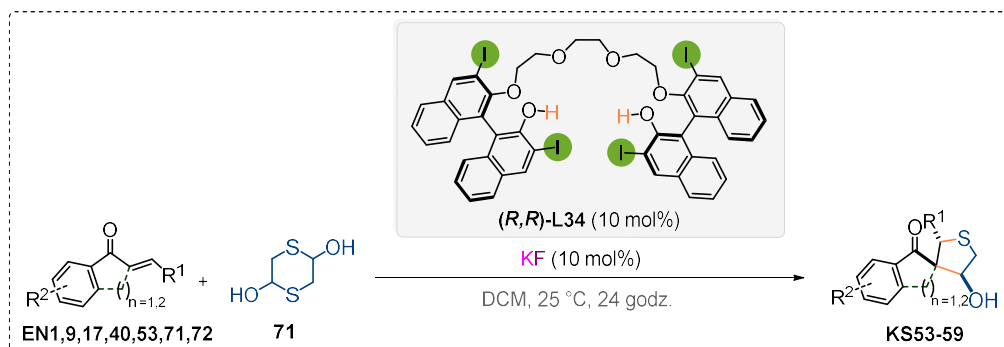
6.4.3. Przykłady zrównoważonych katalitycznych metod otrzymywania optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów z użyciem α,β -nienasyconych ketonów wobec kompleksów metali, w tym tych najbardziej rozpowszechnionych w skorupie ziemskiej

Zanim przejdę do omawiania ścieżek syntezy optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów z użyciem α,β -nienasyconych ketonów wobec chiralnych kompleksów metali, warto podkreślić, iż bezdyskusyjnie pierwsze miejsce na podium w tworzeniu nowych wiązań C–S przy zaangażowaniu wymienionych wyżej substratów i ich pochodnych, należy do organokatalizy. Najczęściej stosowanymi katalizatorami w tej strategii, są alkaloidy kory chinowca, włącznie z ich różnorodnymi modyfikacjami, pochodne kwasu kwadratowego, katalizatory mocznikowe, tiomocznikowe, w tym również modyfikowane, jak np. tiomocznikowo-sulfonamidowe, pochodne prostych aminokwasów, np. katalizatory Hayashiego-Jørgensena, *N*-heterocykliczne karbeny, chiralne guanidyny, czy kwasy fosforowe. Stężenie katalizatora waha się zazwyczaj w granicach 1-20% molowych. Wśród szczególnie preferowanych rozpuszczalników znajdują się toluen, chlorek metylenu i ich mieszaniny.^[185]

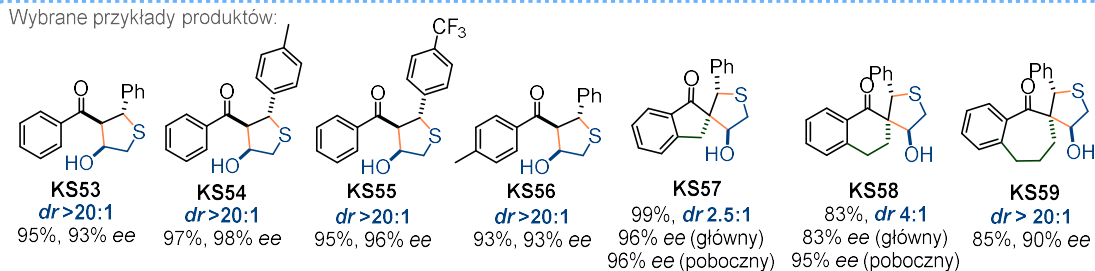
6.4.3.1. Stereokontrolowana synteza wielopodstawionych tetrahydrotiofenów przy użyciu kompleksu fluorku potasu i acyklicznego eteru koronowego, pochodnej 3,3'-podstawionych BINOL-i

Grupa Yana w 2017 zaprezentowała wyniki swoich badań otrzymywania nieracemicznych wielopodstawionych tetrahydrotiofenów, przy użyciu katalitycznej ilości chiralnego kompleksu fluorowego generowanego *in situ* (Schemat 25).^[198] Ponieważ fluorki metali alkalicznych są związkami stabilnymi, łatwymi w użyciu i niedrogimi, dlatego też typowane są one na optymalne źródła fluorków w różnych reakcjach katalitycznych. Jednakże przy zastosowaniu fluorków nieorganicznych w reakcjach katalitycznych trzeba wziąć pod uwagę ich niską rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych. Podejmowane są próby przełamania tej niedogodności, poprzez ich kompleksowanie cząsteczkami organicznymi, pełniącymi rolę katalizatorów PTC, takich jak etery koronowe, czwartorzędowe sole amoniowe lub fosfoniowe, które zmniejszają oddziaływania kulombowskie i generują „nagi” jon fluorkowy F⁻.

Zaprezentowane przez Yana połączenie fragmentu eteru koronowego z odpowiednim chiralnym szkieletem, wydaje się idealnym rozwiązaniem. Z jednej strony fragment acyklicznego eteru, obecnego w ligandzie **(R,R)-L34**, tworzy środowisko silnie kompleksujące przeciwjon, w tym wypadku kation potasu K⁺, umożliwiające generowanie „nagiego” jonu F⁻, z drugiej zaś zapewnia odpowiednie trójwymiarowe otoczenie poprzez wprowadzenie dwóch jednostek 3,3'-podstawionych BINOL-i, zapewniających wysoką indukcję asymetryczną i uzyskanie zupełnej konwersji substratu. Wyniki optymalizacji potwierdziły, że zastosowanie 10% molowych zarówno **(R,R)-L34**, jaki i **KF**, jest wystarczające do osiągnięcia wysokich nadmiarów diastereo- i enancjomerycznych, jak również wysokich wydajności cyklicznych produktów **KS53-KS59** (Schemat 25). Autorzy zaproponowali prawdopodobny mechanizm tandemowej reakcji tio-Michaela/aldolowej, który obejmuje najpierw wytworzenie systemu katalitycznego **(R,R)-L34·KF**. Utworzony kompleks koordynuje enonon **EN1** i merkptoacetaldehyd **SH30**, pozostający w równowadze z wyjściowym dimerem 1,4-ditian-2,5-diolem **71**. Na tym etapie następuje deprotonacja **SH30** za pomocą F⁻, prowadząca do powstania struktury **I.** Kolejnym krokiem jest atak wytworzonego tiolanu na β-węgiel cząsteczki enonu **EN1** z wytworzeniem 1,4-adduktu (struktura **II.**). Następnie 1,4-addukt w wyniku stereokontrolowanej wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej (struktura **III.**), zostaje przekształcony w docelowy cykliczny produkt **KS53**. Wydzielenie pochodnej tetrahydrotiofenu **KS53** i regeneracja wyjściowego kompleksu katalitycznego **(R,R)-L34·KF**, rozpoczyna kolejny cykl katalityczny.



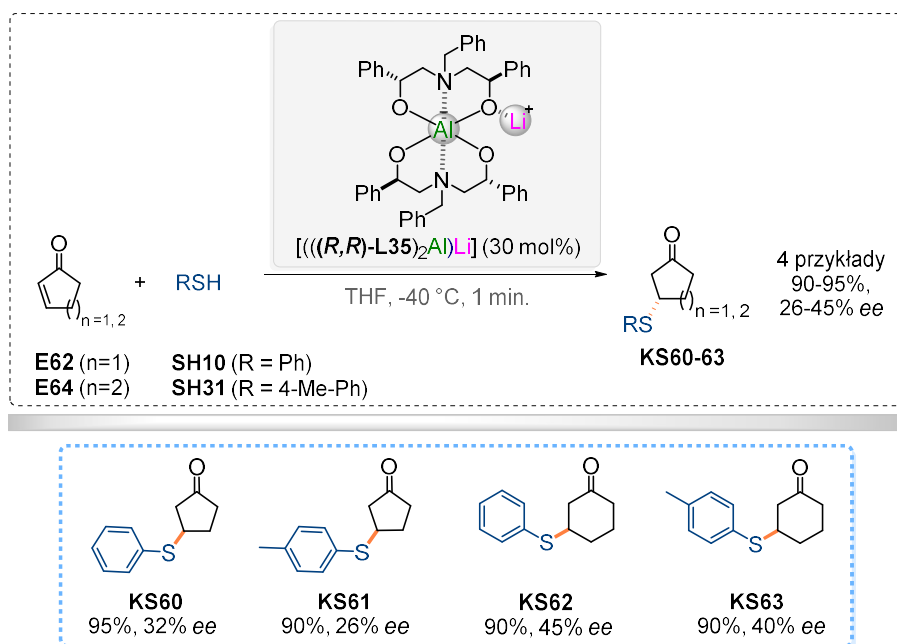
Wybrane przykłady produktów:



Schemat 25. Stereokontrolowana synteza wielopodstawionych tetrahydrotiofenów przy użyciu kompleksu **KF** i acyklicznego eteru koronowego, pochodnej 3,3'-podstawionych BINOL-i **(R,R)-L34**.

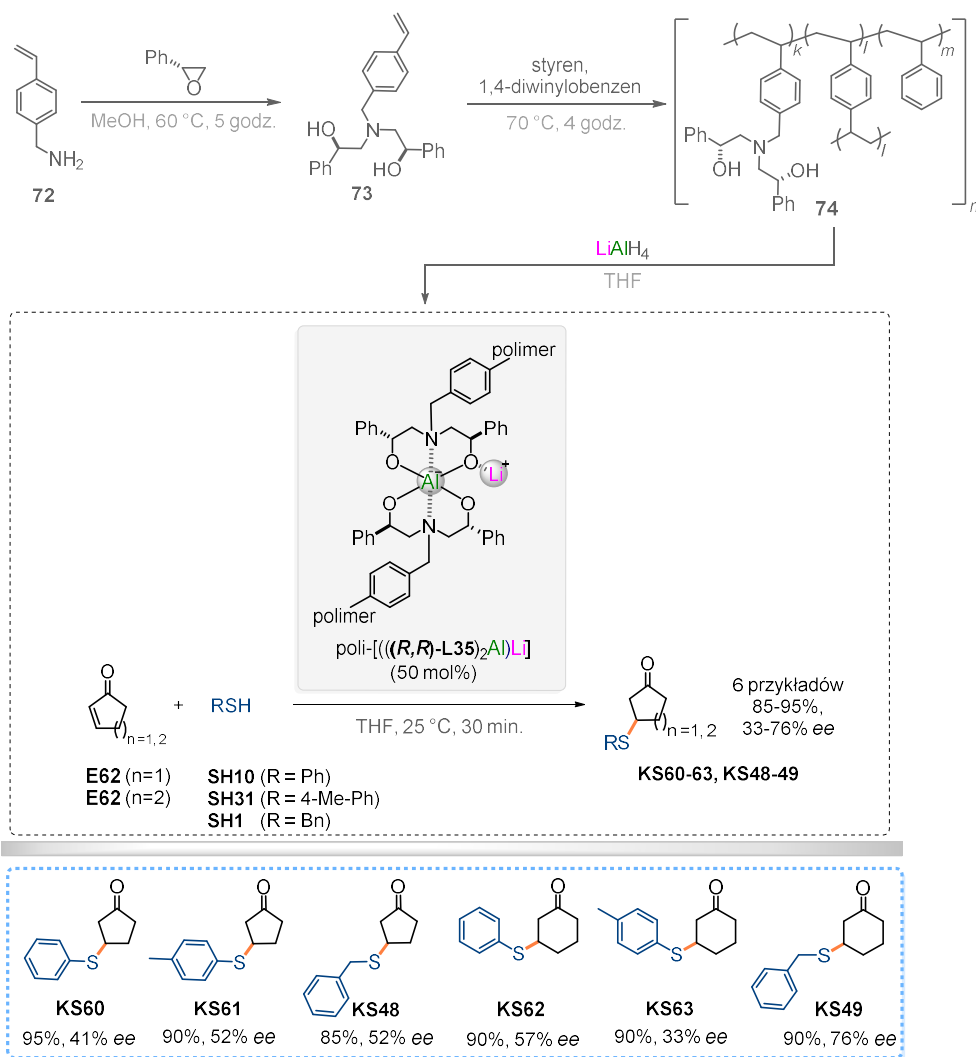
6.4.3.2. Kompleksy heterobimetaliczne Al-Li i C₂-symetrycznych aminodioli w syntezie wzbogaconych β-ketosulfidów, pochodnych cyklicznych enonów

Innym, opisanym w literaturze podejściem do otrzymywania nieracemicznych β-ketosulfidów przy użyciu chiralnych kompleksów opartych na pospolitych i niedrogich metalach, jest strategia opracowana przez grupę Sundararajana.^[390,391] System [(((*R,R*)-L35)₂Al)Li] otrzymywano w dosyć prosty sposób, poprzez otwarcie (*R*)-2-fenylooksiranu za pomocą benzyloaminy. Uzyskany w ten sposób chiralny aminodiol poddawany był następnie reakcji z LiAlH₄, prowadząc do otrzymania docelowego kompleksu [(((*R,R*)-L35)₂Al)Li]. Zastosowanie 30% molowych kompleksu katalitycznego w reakcji cyklicznych enonów **E60** i **EN62** z tiofenolami **SH10** i **SH31**, dało w ciągu jednej minuty produkty **KS60-KS63** z wysokimi wydajnościami lecz niskimi wartościami *ee* w zakresie 26-45%. Należy tu dodać, iż sprzężona addycja 1,4 do układów sześcioczłonowych przebiegała z wyższą enancjoselekcją niż dla układów pięcioczłonowych. (Schemat 26).



Schemat 26. Synteza wzbogaconych β-ketosulfidów, pochodnych cyklicznych enonów z wykorzystaniem kompleksów heterobimetalicznych Al-Li i C₂-symetrycznych aminodioli.

W dalszej części badań grupa Sundararajana podjęła się kolejnej próby optymalizacji wyżej opisanego systemu katalitycznego, poprzez jego immobilizację w łańcuchu polimerowym. Jednostki aminodiolu **73**, otrzymane w wyniku otwarcia pierścienia epoksydowego (*R*)-2-fenylooksiranu za pomocą 4-wynylobenzyloaminy **72**, poddawane wolnorodnikowej kopolimeryzacji z 1,4-diwinylbenzenem (czynnik sieciujący) i styrenem, a następnie reakcji otrzymanego kopolimeru **74** z LiAlH₄, dawały polimeryczny heterobimetaliczny kompleks poli-[(((*R,R*)-L35)₂Al)Li].



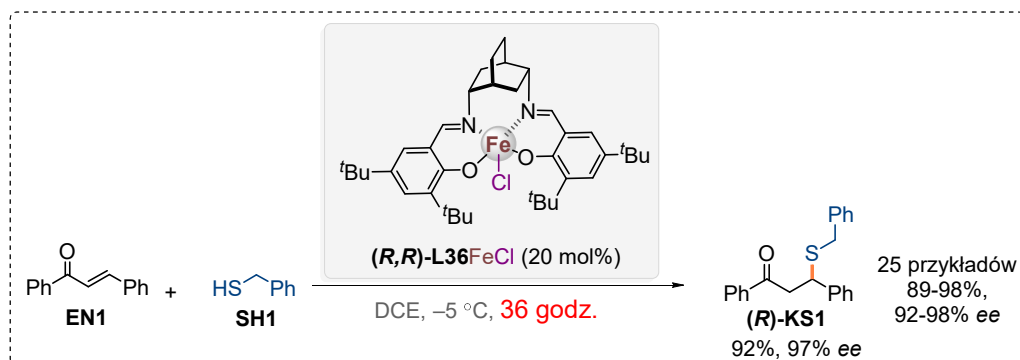
Schemat 27. Wykorzystanie polimerycznych kompleksów heterobimetalicznych Al-Li i C_2 -symetrycznych aminodioli w syntezie wzbogaconych β -ketosulfidów, pochodnych cyklicznych enonów.

Stosunek molowy poszczególnych monomerów **73:styren:1,4-DVB** wynosił (1:1:4). Zastosowanie 50% molowych (w przeliczeniu na jony Al^{3+}) polimerycznego katalizatora, pozwoliło na przeprowadzenie reakcji w temperaturze 25 °C, jednakże wymagało to wydłużenia czasu reakcji do 30 minut. Wydajności pożądanych β -ketosulfidów **KS60-KS63** i **KS48-KS49**, podobnie jak wcześniej były wysokie, natomiast zastosowanie nowego systemu, przyczyniło się do zwiększeniem wartości *ee* dla większości produktów. Podobny trend uwidocznił poprzednio, wskazywał na wyższą enancjoselekcję dla pochodnych cykloheksenonu (poza merkaptanem **SH31**) niż dla 1,4-adduktów pięciocłonowych cyklicznych nienasyconych ketonów (Schemat 27).

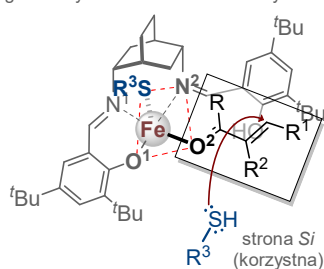
6.4.3.3. Chiralne kompleksy żelaza

Do grupy szczególnie atrakcyjnych i intensywnie badanych metali, m.in. w aspekcie katalizy asymetrycznej, należy żelazo. Jest pierwiastkiem, którego światowe zasoby, zaraz po glinie są największe, a oprócz tego jest metalem stosunkowo nietoksycznym i niedrogim w porównaniu z innymi metalami. Z uwagi na wyżej wymienione atrybuty, chiralne kompleksy żelaza z powodzeniem znalazły zastosowanie w stereokontrolowanych procesach tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel, czy węgiel-heteroatom. W praktyce do tego celu szczególnie chętnie wykorzystywane są chiralne kwasy Lewisa, otrzymywane w wyniku zmieszania soli żelaza (II) lub żelaza (III) i chiralnych *-N* i/lub *-O*, i/lub *-P* donorowych ligandów. Dla niektórych transformacji efektywna ilość takiego kompleksu katalitycznego oscyluje nawet wokół 1% molowego.

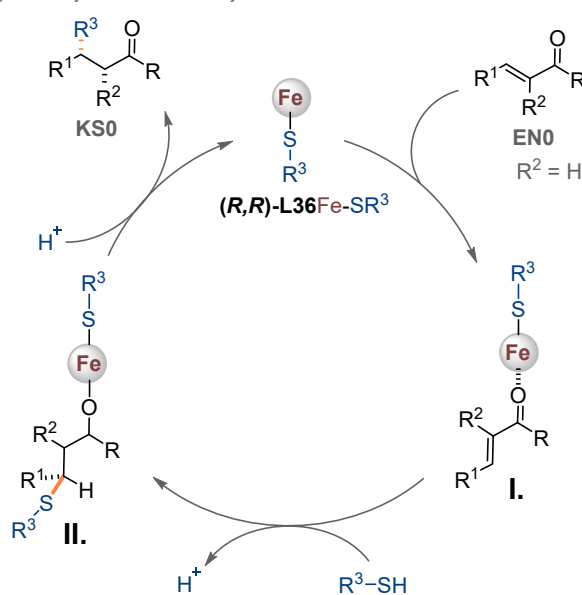
Jednym z najistotniejszych doniesień literaturowych w tym zakresie jest praca White'a z 2014 roku. Opisał on zastosowanie kompleksu żelaza (III) i liganda salenowego, zawierającego szkielet *cis*-2,5-diaminobicyklo[2.2.2]oktanu w reakcji sprzężonej addycji nukleofili siarkowych do α,β -nienasyconych ketonów.^[201] Z ilością 20% molowych katalizatora **(*R,R*)-L36FeCl** w chlorowcowanym rozpuszczalniku DCE, w czasie 36 godzin było możliwe przeprowadzenie modelowej reakcji tio-Michaela z udziałem enonu **EN1** i merkaptanu **SH1** (Schemat 28). 1,4-Addukt **(*R*)-KS1**, otrzymano z wysoką wydajnością 92% i enancjoselekcją 97%. Zarówno dla prostych, jak i bardziej problematycznych α -podstawionych enonów, wydajności produktów były wysokie i wynosiły 89-98%. Należy również zwrócić uwagę na wysokie nadmiary distereomeryczne β -ketosulfidów, w których proporcje stereoizomerów *syn:anti* oscylowały między (23:1) a (50:1). Podobnie nadmiary enancjomeryczne w każdym przypadku były bardzo wysokie od 92 do 98%. Gdy zastosowano w reakcji salenowy ligand o konfiguracji absolutnej *R,R* we fragmencie bicyklooktanowym diaminy, to otrzymywano pożądaný produkt o jednolitej stereochemii *R*. Autorzy przedstawili model stereochemiczny, zbieżny z obserwowanym rezultatem badanej transformacji. Postulują, że enonowy akceptor **EN0** ustawia się w konformacji *s-trans* i jest skoordynowany z metalicznym centrum **Fe** w prawej przedniej ćwiartce pod szkieletem bicyklooktanu, przeciwnie do wstępnie skompleksowanego tiolu **R³SH** (Schemat 28, struktura **I**. na schemacie proponowanego mechanizmu reakcji). Płaszczyzna bazowa, obejmująca atomy **O¹**, **O²**, **N²** i **S** wraz z metalicznym centrum **Fe**, tworzą piramidę tetragonalną. Zewnątrzcząsteczkowe podejście merkaptanu **R³SH** do skompleksowanego prochiralnego enonu **EN0**, powinno zachodzić od bardziej dostępnej przedniej strony, prowadząc do ataku od strony *Si* (Schemat 28, struktura **II**. na schemacie proponowanego mechanizmu reakcji). W kolejnym kroku dochodzi do protonowania 1,4-adduktu od strony *Re*. Prawdopodobnie ten krok wspomagany jest przez dostarczenie protonu z wolnego fenolu salenowego liganda, co skutkuje *syn*-addycją. Jednocześnie następuje odłączeniu produktu **KS0** z odtworzeniem katalizatora **(*R,R*)-L36Fe-SR³** i rozpoczęcie kolejnego cyklu katalitycznego.



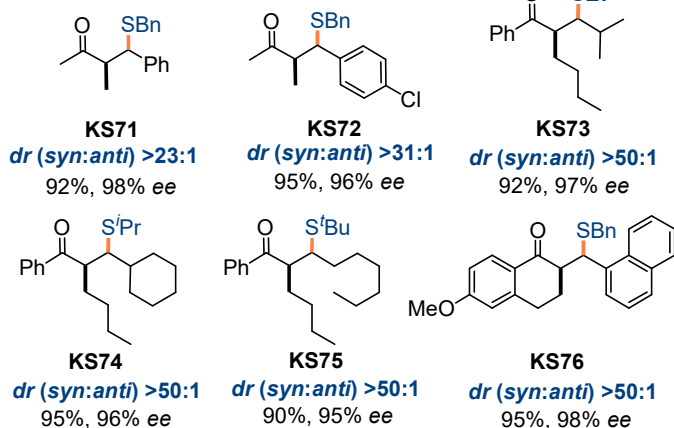
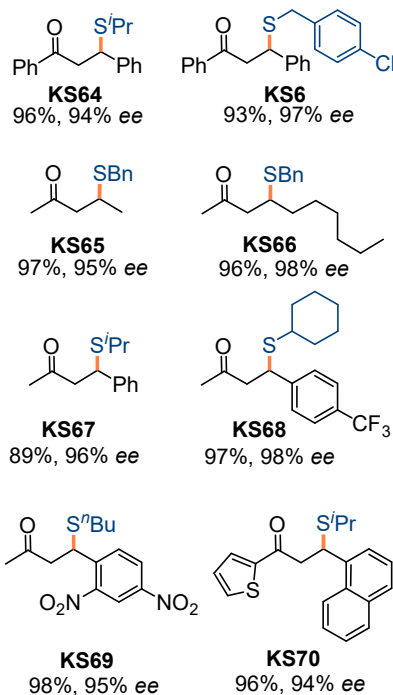
Sugerowany model stereochemiczny



Proponowany mechanizm reakcji



Wybrane przykłady dla innych substratów:



Schemat 28. Badani grupy White'a z zastosowaniem chiralnego kompleksu żelaza (III) i liganda salenowego, wraz z sugerowanym modelem stereochemicznym i postulowanym mechanizmem reakcji.

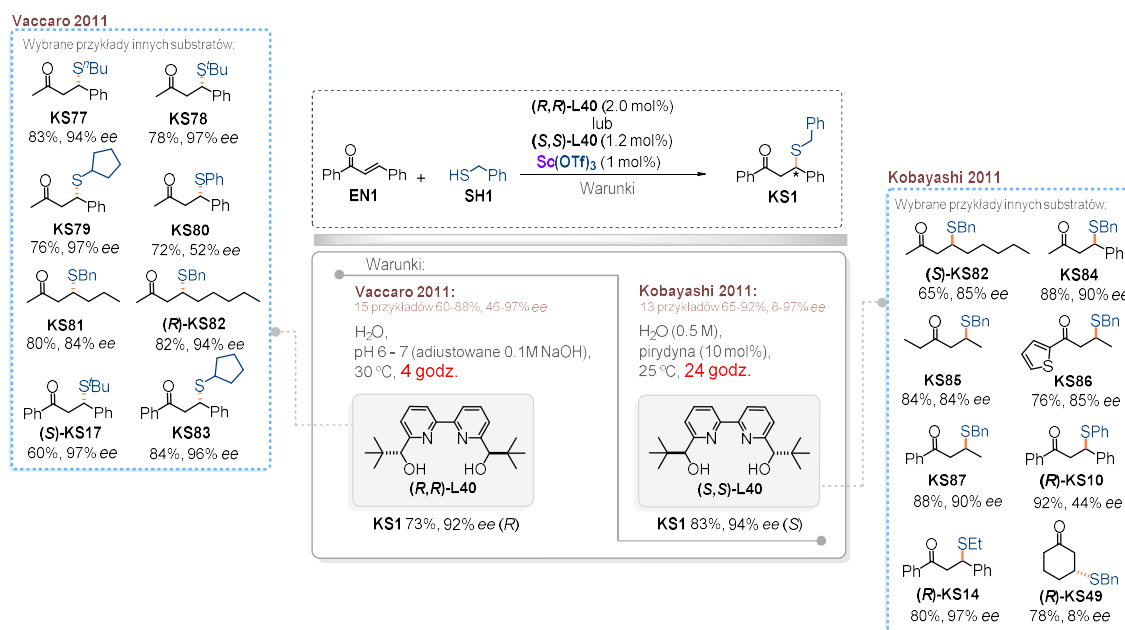
Znane są też inne strategie syntezy optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów, angażujących chiralne kompleksy żelaza (II) i żelaza (III).

Grupa Punniyamurthy w 2018 roku przedstawiła wyniki swoich badań nad syntezą wzbogaconych wielopodstawionych tetrahydrotiofenów.^[202] Kluczem do sukcesu okazał się być katalizator, uzyskany poprzez skoordynowanie chiralnego dendrymerycznego amino alkoholu (5% molowych) z FeCl_3 (15% molowych). W procesie tandemowym reakcji tio-Michaela/aldolowej otrzymano szereg cyklicznych tetrahydrotiofenów w postaci pojedynczego diastereoizomeru, przy czym wartości *ee* oscylowały w zakresie 16-70%.

Warto też przytoczyć badania grupy Tana. Opracował on systemy katalityczne imitujące metaloenzymy, będące efektywnymi przy stężeniu 1-3% molowych. Tworzyły je samoorganizujące się nanostruktury polimerowe z immobilizowanymi kompleksami żelaza (II) (FeCl_2)^[203] lub żelaza (III) (salenowy kompleks $\text{Fe}(\text{acac})_3$).^[204] Systemy te pozwalały na przeprowadzenie reakcji tio-Michaela z użyciem nienasyconych ketonów w sposób wysoce enancjoselektywny w środowisku wodnym. Dla obydwu systemów *ee* pożądaných β -ketosulfidów były wysokie. W przypadku kompleksu żelaza (II), enancjoselektywności produktów wynosiły 89-99%, natomiast dla systemu żelaza (III) oscylowały między 93% a >99%. Dużym atutem opracowywanych przez Tana metodologii była możliwość wyodrębnienia omawianych katalizatorów ze środowiska reakcji i ich ponownego użycia. Okazało się, że systemy te zachowują swoje optymalne właściwości nawet po siedmiu cyklach reakcyjnych, co czyni je obiecującymi w zrównoważonych zastosowaniach przemysłowych.

6.4.3.4. Chiralne kompleksy skandu

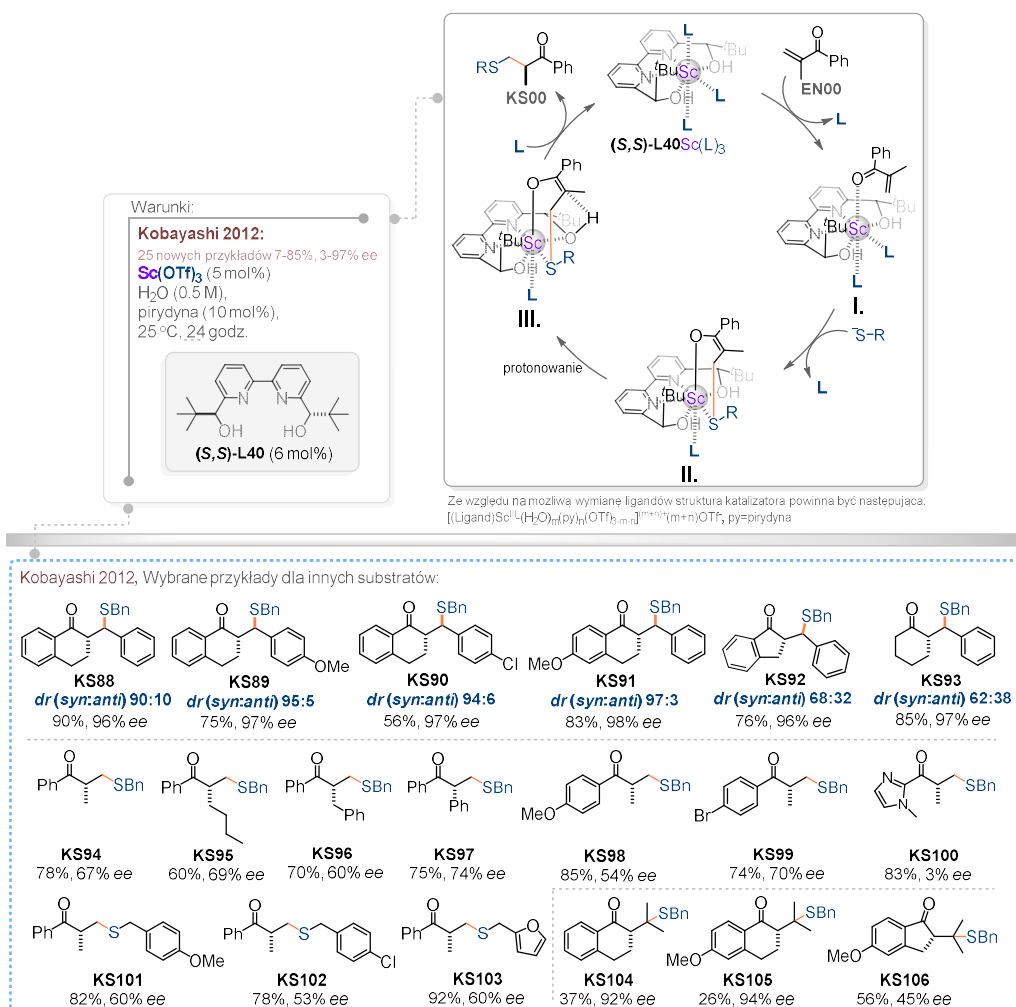
Ostatnim przykładem chiralnych układów katalitycznych, stosowanych z powodzeniem w asymetrycznej reakcji tio-Michaela, są te opisane w podobnym czasie w 2011 roku przez grupy Vaccaro^[205] i Kobayashiego.^[206] Obydwa układy katalityczne są bardzo podobnie skonstruowane. Do ich syntezy wykorzystano niewielką ilość, 1% molowych $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ i równie niewielką ilość, 1.2-2% molowych chiralnych dioli, pochodnych 2,2'-bipirydyny, (*R,R*)-**L40** (Vaccaro) i (*S,S*)-**L40** (Kobayashi). W obydwu przypadkach reakcje przeprowadzano w wodzie w 25 °C (Kobayashi) lub 30 °C (Vaccaro). Zasadniczo główna różnica między opracowanymi układami polegała na użytej zasadzie. Vaccaro użył NaOH, natomiast Kobayashi, pirydyny. Z rezultatów dla modelowej reakcji enonu **EN1** z merkaptanem benzylowym **SH1** wynika, że warunki opracowane przez grupę Kobayashiego są znacznie bardziej optymalne, choć reakcja wymagała tu 24 godzin, a nie 4 godzin, jak w przypadku metodologii opracowanej przez Vaccaro. Otrzymał on β -ketosulfid **KS1** z wydajnością 83% i *ee* 94%, natomiast w grupie Vaccaro wydajność produktu **KS1**, wynosiła 73% i *ee* było podobnie wysokie, 92% (Schemat 29). Obaj autorzy zachęteni tymi dobrymi rezultatami dla modelowej reakcji, przetestowali szereg prostych enonów i dosyć wąską pulę merkaptanów. Część otrzymanych wyników jest przedstawiona na schemacie 29.



Schemat 29. Chiralne kompleksy skandu opracowane przez grupy Vaccaro i Kobayashiego w 2011 roku do zastosowań w reakcji tio-Michaela z przykładami otrzymanych produktów.

W 2012 roku Kobayashi otrzymał kolejne rezultaty, tym razem dla bardziej wymagających α -podstawionych enonów.^[207] W przypadku tych substratów, koniecznym było zwiększenie załadunku $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ do 5% molowych, natomiast liganda (*S,S*)-**L40** do 6% molowych. Dla produktów **KS88-KS106**, pochodnych tetralonu, obserwowano wysokie nadmiary zarówno diastereo- jak i enancjomeryczne. Proporcje stereoizomerów *syn:anti* dla omawianych β -ketosulfidów oscylowały wokół (90:10) do (97:3), natomiast

ee utrzymywały się na wysokim poziomie 96-97%. Spadki *dr* widoczne są dla pochodnej indanonu **KS92** (*syn:anti* 68:30), i pochodnej cykloheksanonu **KS93** (*syn:anti* 62:38). Gdy w pozycji α enonowego komponentu, pojawiają się podstawniki, jak np. -Me, -ⁿBu, -Ph, -Bn, które nie są w żaden sposób usztywnione, jak ma to miejsce w przypadku związków **KS94-KS103**, to obserwuje się znaczny spadek wartości *ee* dla 1,4-adduktów. W przypadku produktu **KS100** jest to nawet wartość 3% *ee*. Autorzy zaproponowali możliwy mechanizm reakcji (Schemat 30). W pierwszym etapie następuje koordynacja grupy karbonylowej enonu **EN00** do metalicznego centrum. Jednocześnie z przestrzeni koordynacyjnej eliminowana jest cząsteczka liganda **L** (struktura przejściowa **I.**). W kolejnym kroku eliminacji z kompleksu ulega kolejna cząsteczka liganda **L** z jednoczesnym wbudowaniem do niego zdeprotonowanego za pomocą pirydyny merkaptanu **R-S⁻**. Na tym etapie następuje atak siarkowego nukleofila na elektrofilowy węgiel β prochiralnego substratu **EN00** od strony *Si* (struktura przejściowa **II.**). Dalej dochodzi do wewnątrzcząsteczkowego transferu protonu z grupy -OH liganda (**S,S**)-**L40**, do 1,4-adduktu (struktura przejściowa **III.**). Cykl katalityczny kończy ponowne wbudowanie ligandów **L** i tym samym odtworzenie kompleksu (**S,S**)-**L40**·**Sc(L)₃** z jednoczesnym uwolnieniem finalnego produktu **KS00**.



Schemat 30. Badania α -podstawionych enonów w asymetrycznej reakcji tio-Michaela z użyciem chiralnych kompleksów skandu i proponowany mechanizm reakcji.

6.5. Podsumowanie części literaturowej

Optycznie wzbogacone α,β -epoksyketony i β -ketosulfidy są z jednej strony istotnymi motywami funkcjonalnymi, obecnymi w wielu związkach naturalnych, czy aktywnych substancjach farmaceutycznych o szerokim zakresie biologicznego działania, z drugiej zaś stanowią wszechstronne prekursory, które mogą być z powodzeniem angażowane w syntezie wielu, jeszcze bardziej strukturalnie zaawansowanych molekuł. Liczne doniesienia literaturowe, skupione wokół poszukiwania coraz to bardziej efektywnych i selektywnych systemów katalitycznych pozyskiwania optycznie wzbogacone α,β -epoksyketonów i β -ketosulfidów, sugerują, że jest to atrakcyjny, ale i nadal aktualny problem badawczy, który należy na nowo zaadresować.

W aspekcie syntezy asymetrycznej i wytwarzania nowego centrum stereogenicznego w sposób wydajny, chemo-, regio- i stereoselektywny, szczególnie znaczenie zyskało podejście zastępowania drogocennych metali ich tańszymi i bardziej powszechnymi odpowiednikami. Ta droga łączy w sobie zarówno elementy unowocześniania obecnych, jak i kreowania nowych systemów katalitycznych. Szczególny nacisk kładziony jest tutaj na brak lub minimalizację ich toksyczności i niskie koszty wytworzenia. Katalizatory te powinny być efektywne przy niskim stężeniu, zapewniać minimalny czas i łagodne warunki reakcji. Do tego wykazywać stabilność w warunkach transformacji i wobec grup funkcyjnych substratów, a dodatkowo być możliwe do regeneracji po reakcji bez utraty pożądanych właściwości. Kolejnym ważnym aspektem jest opracowanie procesu w taki sposób by minimalizować użycie rozpuszczalników na każdym jego etapie.

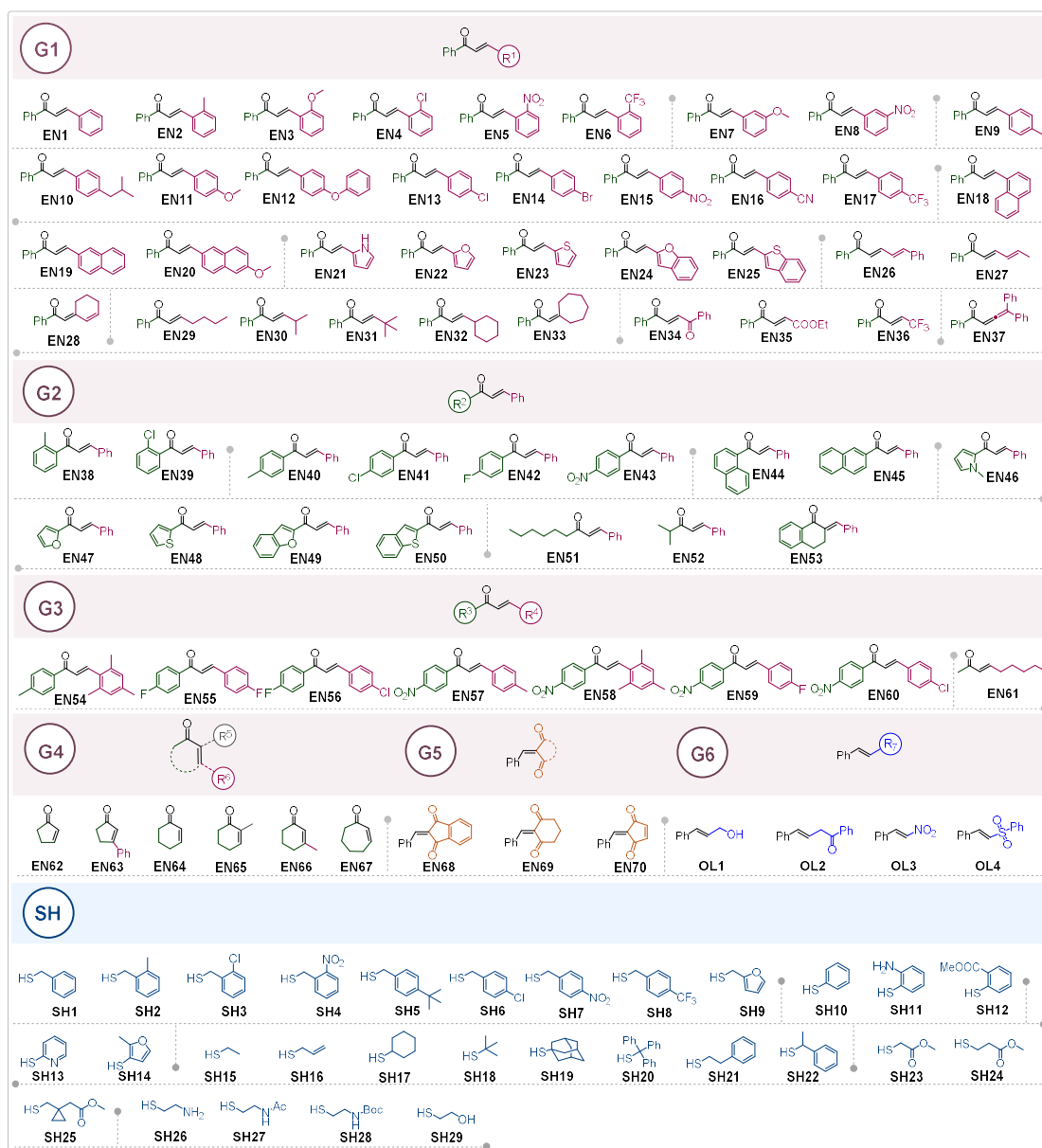
Wśród grupy metali, wokół których skupia się coraz większe zainteresowanie badaczy, w tym w aspekcie katalizy asymetrycznej, znajdują się nietoksyczne, przyjazne środowisku, a przede wszystkim bardziej ekonomiczne metale ziem alkalicznych, jak magnez czy wapń. W założeniu, kataliza metalami grupy 2, miałyby czerpać i konsolidować wszystko to, co najlepsze oferuje zarówno kataliza z użyciem metali bloku d, jak i organokataliza. W części literaturowej moim celem było zaprezentowanie potencjału jaki oferuje magnez i jego związki w stereokontrolowanej syntezie organicznej. Podejmując rozważania nad kompleksami magnezu, chciałam przedstawić kluczowe aspekty tworzenia opartych o ten metal systemów katalitycznych z naciskiem na wyszczególnienie istotnych chiralnych ligandów, które są często stosowane w praktyce laboratoryjnej. Moim zamiarem było również zwrócenie uwagi czytelnika na to, w jak wielu użytecznych transformacjach, w których tworzone są nowe centra chiralne, kompleksy magnezu pełnią rolę efektywnych i selektywnych katalizatorów, przy tym zapewniając łagodne warunki procesu. Poruszona przeze mnie tematyka przeglądu literaturowego niniejszej dysertacji, miała dodatkowo przybliżyć czytelnikowi obszary syntezy asymetrycznej z udziałem kompleksów metali alkalicznych, w których rozwój byłam w pełni zaangażowana przez cały okres studiów doktoranckich w zespole XIII ICHO.

7. Część II – badania własne

Asymetryczne epoksydowanie i reakcja tio-Michaela katalizowane chiralnymi kompleksami magnezu z ligandem Trosta

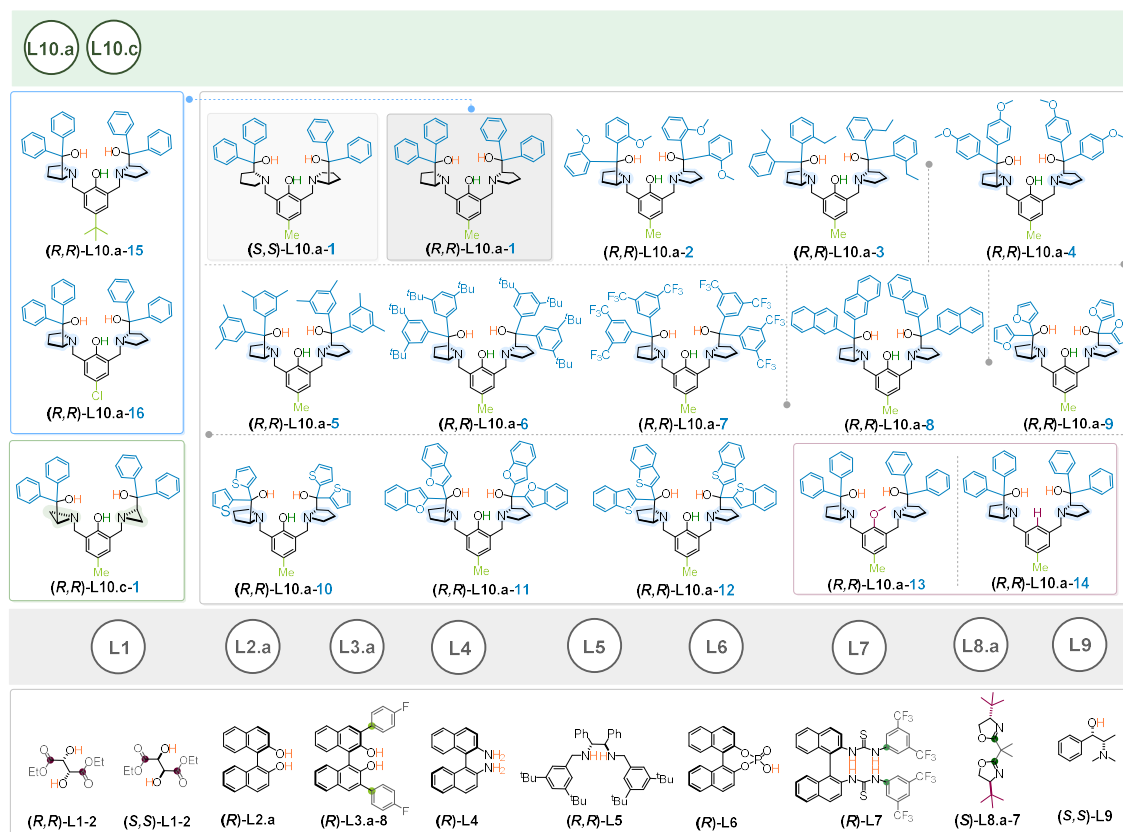
W poniższym rozdziale zwięźle przedstawiam wyniki badań własnych, zaprezentowanych w cyklu dwóch tematycznie powiązanych publikacji, będących podstawą niniejszej rozprawy doktorskiej.

W celu bardziej przystępnego omawiania rezultatów, na początku pragnę przytoczyć zbiorczy wykaz substratów i ligandów, stosowanych w obydwu projektach (epoksydowanie → enony i olefiny, tio-Michaela → enony i merkaptany) (Rys. 24 i 25).



Rysunek 24. Substraty otrzymane wewnętrznie i/lub dostępne handlowo, wykorzystane w asymetrycznej epoksydacji (enony i olefiny) i/lub reakcji tio-Michaela (enony i merkaptany).

Substraty EN61, EN62, EN64-EN67, OL1, OL3, SH1-SH5, SH7-SH29, oraz ligandy (R)-L1, (R)-L2.a, (R)-L5, (S,S)-L8, (S,S)-L9.a-dlu, (S,S)-L10.a-1 to handlowe odczynniki. Ligand (S,S)-L6, zsyntezował Ł. Włoszczak, natomiast (S,S)-L10.a-3, otrzymała P. Baczewska. Pozostałe substraty i ligandy zsyntezowałam w ramach obydwu projektów, a metody ich otrzymywania umieściłam w materiałach dodatkowych (Supporting Information) do omawianych artykułów (Rysunek 24 i 25).



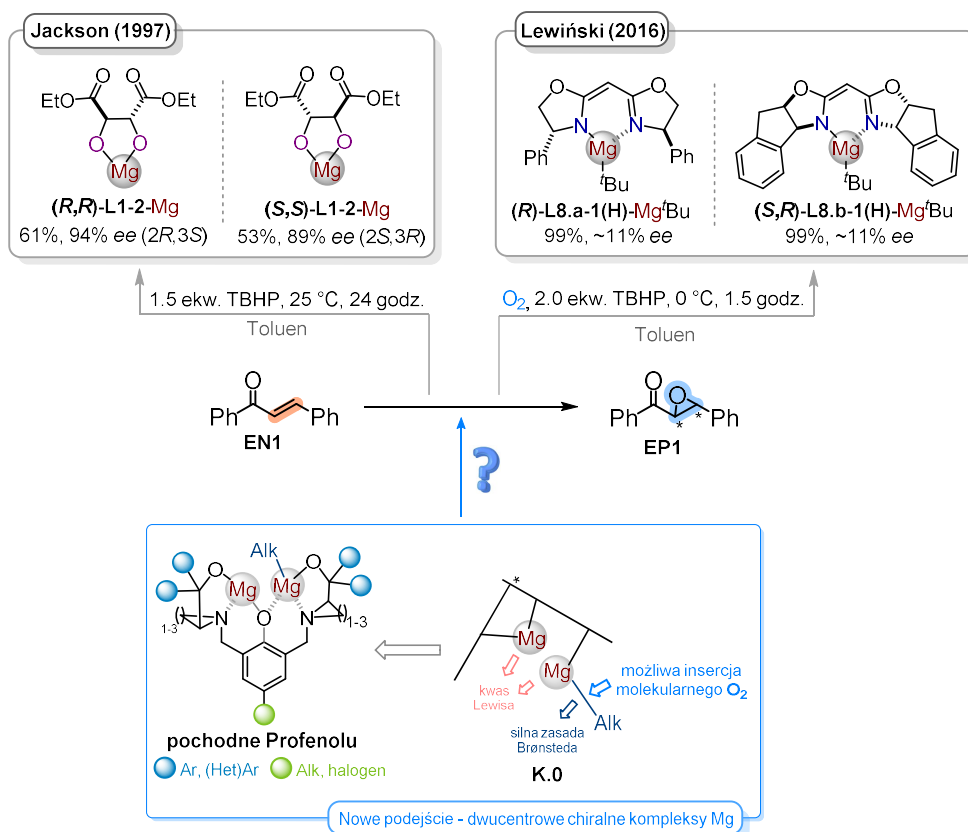
Rysunek 25. Ligandy L1 - L10 otrzymane wewnętrznie i/lub dostępne handlowo, wykorzystane w asymetrycznej epoksydacji i/lub reakcji tio-Michaela.

7.1. Opracowanie warunków prowadzenia asymetrycznego epoksydowania ubogich w elektrony olefin (publikacja 1)

Celem tej części badań własnych było znalezienie efektywnego układu katalitycznego zawierającego magnez i chiralny ligand o symetrii C_2 , zapewniający otrzymanie różnorodnych optycznie wzbogaconych epoksypochodnych, w tym szczególnie α,β -epoksyketonów.

Aktualny do 2021 roku stan wiedzy w zakresie katalitycznych i stechiometrycznych metod asymetrycznego epoksydowania ubogich w elektrony olefin wobec chiralnych monocentrowych kompleksów magnezowych, został pokrótce nakreślony na wstępie niniejszej dysertacji, jak również szczegółowo omówiony w podrozdziałach 6.3.3.1. (Badania grupy Jacksona) i 6.3.3.2. (Badania grupy Lewińskiego). Tak jak pisałam wcześniej, do badań nad asymetryczną epoksydacją z zastosowaniem kompleksów magnezowych, skłoniły mnie wyniki badań Lewińskiego i jego odniesienie się do rezultatów grupy Jacksona. Szczególnie trapiło mnie wiele niejasności w cyklu publikacji grupy Jacksona, gdzie od dodania do mieszaniny reakcyjnej sit molekularnych (druga publikacja), przechodzi do stosowania dodatkowych czynników modyfikujących (trzecia publikacja; tu EtOH, czy mokry TBHP) system katalityczny, który wydawał się być już wcześniej zupełnie dopracowany (optymalnym był ligand *L*-(+)-winianu *tert*-butylu; 93-95% *ee* dla **EP61** i 96% konwersja substratu **EN61**). Również optymizmem nie napawał brak informacji odnośnie substratu modelowej reakcji w trakcie fazy optymalizacyjnej i przyczyn zastosowania nadmiaru zarówno $Mg(OEt)_2$ (24% molowych; 3 razy więcej w stosunku do liganda (***R,R***)-**L1-4**, jak i EtOH (48% molowych; 6 razy więcej w stosunku do liganda (***R,R***)-**L1-4** i 8 razy więcej w stosunku do tBu_2Mg) (trzecia publikacja, Schemat 21).

By móc porównać swoje i poprzedników wyniki badań, postanowiłam wybrać do reakcji modelowej *E*-chalkon (**EN1**). Z danych przedstawionych przez poprzednie grupy, wynikało, że zastosowały one kompleksy monocentrowe. **Zaproponowałam rozwiązanie, w którym nowy system katalityczny miałby zawierać dwa centra metaliczne (Schemat 31). Jedno z nich powinno być związane z łańcuchem alifatycznym, tak aby możliwym było wytworzeniem chiralnego alkilonadtlenku magnezu na drodze insercji molekularnego tlenu pomiędzy wiązanie Mg–C prekatalizatora typu K.0. Tak wytworzonych chiralny alkilonadtlenek magnezu, podobnie jak to opisała grupa Lewińskiego powinien być aktywnym i efektywnym katalizatorem, ale jednocześnie bezpośrednim odczynnikiem epoksydującym olefinowe substraty. Obecność w strukturze dwóch kwasowych centrów aktywnych typu Lewisa miałyby wspomagać koordynowanie i zbliżenie substratów, a przez to sprzyjać stabilizowaniu stanów przejściowych, zapewniających wystąpienie indukcji asymetrycznej. Wśród *N*- i/lub *O*-donorowych małowartościowych chiralnych ligandów o symetrii C_2 , które sprostająby powyższym wymaganiom, wytypowałam aminoalkohole, pochodne proliny (Profenole) **L10.a.** opisane po raz pierwszy przez Trosta w 2000 roku.^[146]**



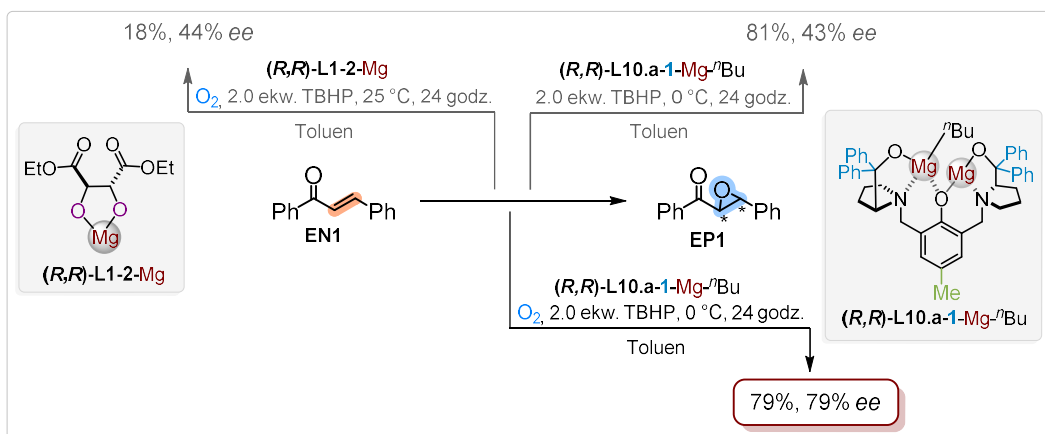
Schemat 31. Koncepcja pierwszego projektu i rys historyczny - asymetrycznego epoksydowania olefin zawierających podstawniki ubogie w elektrony z użyciem chiralnych kompleksów magnezu.

W pierwszej fazie badań starałam się powtórzyć wyniki epoksydacji otrzymane w grupie Jacksona, które zostały opisane w pierwszej publikacji z 1997 roku.^[1] Ze względu na ograniczenia substratowe, postanowiłam zmniejszyć skalę reakcji czterokrotnie. W reakcjach stosowałam zarówno *L*-(+)-winian dietylu (*R,R*)-L1-2 jak i *D*-(-)-winian dietylu (*S,S*)-L1-2. Dla skali dziesięciokrotnie mniejszej, spróbowałam nieco zmodyfikować procedurę, przygotowując roztwory zarówno ligandów (*R,R*)-L1-2 i (*S,S*)-L1-2, jak i enonu EN1, tak by zmniejszyć ewentualne błędy wynikające z nieprecyzyjnego odmierzania poszczególnych składników reakcji. Sprawdzałam konwersję substratów, każdorazowo po 24 godzinach za pomocą TLC. Okazało się, że w każdym przypadku pozostaje znaczna ilość nieprzereagowanego materiału wyjściowego. Dla skali większej epoksydację przerwałam dopiero po 72 godzinach. Wydajności wyizolowanych produktów EP1 wahały się od 18 do 32%, natomiast wartości *ee* były w zakresie 39-44%.

Przeprowadziłam równoległe eksperymenty kontrolne epoksydacji enonu EN1 wobec TBHP (4.0 M w toluenie) i sit molekularnych 3 Å i 4 Å, sproszkowanych bądź niesproszkowanych, suszonych w temperaturze 250 i 350 °C. Procesy przeprowadziłam bez użycia źródła magnezu. Reakcje przerwałam po 24 godzinach a surowe mieszaniny badałam za pomocą NMR. Eksperymenty ¹H NMR wykazały powstawanie nieznacznej ilości EP1-*rac*. Dla sit 4 Å, obserwowałam w mieszaninie reakcyjnej około 3-4% produktu epoksydacji, zaś dla sit 3 Å, około 1%.

W dalszej części badań wykonałam szereg eksperymentów, stosując ligandy **(R,R)-L1-2** i **(S,S)-L1-2**, według standardowej procedury opisanej przez Jacksona w drugiej publikacji. Epoksydację przeprowadzałam z użyciem sit molekularnych 3 Å i 4 Å, sproszkowanych bądź niesproszkowanych, suszonych w temperaturze 250 i 350 °C. Chciałam zbadać, czy zastosowanie sit i ich rozdrobnienie wpłynie na konwersję wyjściowego substratu **EN1**, jak wynika to z badań Jacksona. Przeprowadziłam również eksperymenty kontrolne bez użycia liganda. W reakcjach kontrolnych otrzymywałam racemiczne produkty **EP1-rac** z dobrymi wydajnościami 59-88%, natomiast tam gdzie stosowałam ligandy winianowe wydajności **EP1** oscylowały w zakresie 14-18%, a *ee* między 4-46%. Co ciekawe zastosowanie sit molekularnych spowodowało wręcz obniżenie wydajności i enancjoselekcji dla pożądanego epoksyketonu.

Na tym etapie prac, postanowiłam przeprowadzić epoksydację wobec nowego dwucentrowego systemu katalitycznego **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**, aktywowanego lub nie tlenem molekularnym. Do wstępnych prac użyłam ligand profenolowy **(R,R)-L10.a-1**, którego znaczne ilości były bardziej dostępne syntetycznie. Równolegle przeprowadziłam eksperyment porównawczy z użyciem kompleksu **(R,R)-L1-2-Mg**, również aktywowanego **O₂** (Schemat 32). Wyniki jednoznacznie wskazują na korzystny wpływ wcześniejszej aktywacji prekatalizatora **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu** tlenem (79%, 79% *ee*). Gdy aktywacja tlenem nie była przeprowadzona, to produkt **EP1** otrzymałam z podobnie wysoką wydajnością (81%), natomiast widocznie niższą wartością *ee* (43%). W przypadku systemu **(R,R)-L1-2-Mg**, aktywacja tlenem nie przyczyniła się ani do wzrostu wydajności, ani *ee*. Dodatkowo przeprowadziłam eksperymenty kontrolne wobec liganda **(R,R)-L10.a-1**, bez udziału źródła magnezu, jedynie z dodatkiem lub bez suszonych w 350 °C niemielenych sit 4 Å. Podobnie jak poprzednio reakcje przerwałam po 24 godzinach i surowe mieszaniny badałam za pomocą NMR. Eksperymenty ¹H NMR wykazały powstawanie nieznacznej ilości około 1% produktu **EP1**. Te wstępne wyniki zestawiające oba systemy, utwierdziły mnie w przekonaniu, że epoksydacja z użyciem kompleksu dwucentrowego po jego wcześniejszej aktywacji tlenem molekularnym to właściwy kierunek badań. Zmiennymi, które poddałam dalszej optymalizacji dla modelowej reakcji z użyciem **EN1**, były: rozpuszczalnik, temperatura, czas reakcji, stosunek ligand:ⁿBu₂Mg i jego ilość w odniesieniu do substratu, sposoby efektywnego dostarczanie tlenu do prekatalizatora (dobór odpowiedniej objętości mieszaniny, temperatury i czasu), inne ligandy profenolowe, inne utleniacze, stężenia i sposób dostarczania poszczególnych składników do mieszaniny reakcyjnej (ciało stałe i/lub olej vs. roztwór).



Schemat 32. Wstępne badania epoksydacji z użyciem systemów monocentrowego **(R,R)-L1-2-Mg** i dwucentrowego **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**, aktywowanych lub nie molekularnym tlenem.

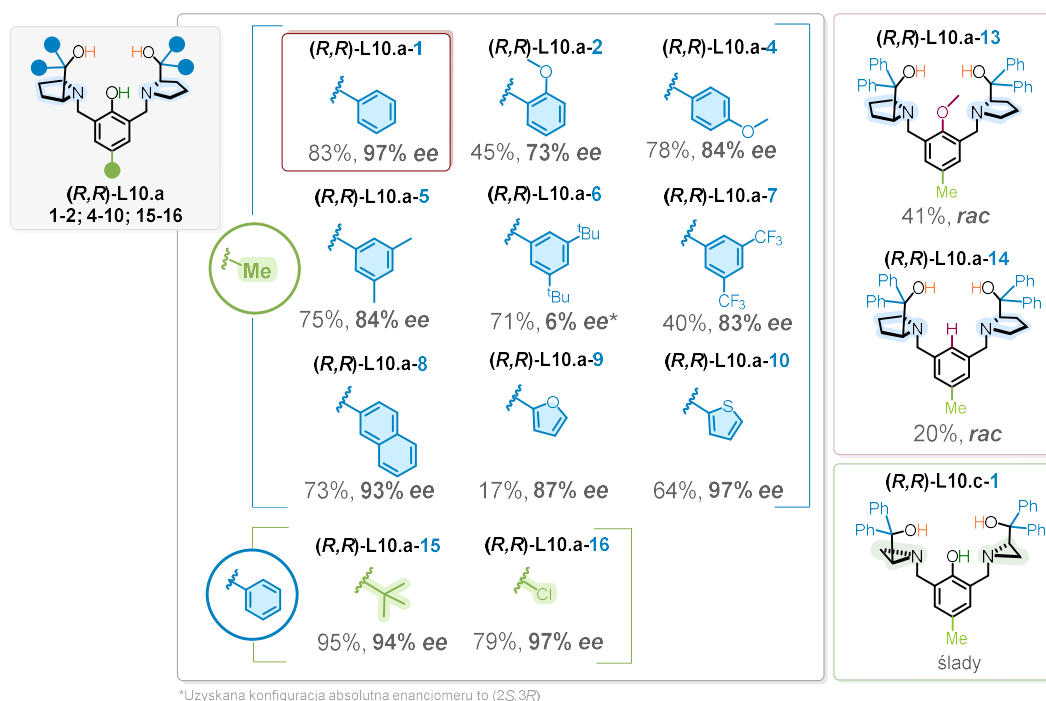
Najbardziej czasochłonna faza optymalizacji obejmowała zbadanie wpływu użytego rozpuszczalnika (i mieszanin rozpuszczalników) na przebieg modelowej reakcji w różnych warunkach temperaturowych, przy wprowadzeniu lub nie molekularnego tlenu do roztworu kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**. Poza toluenem, przebadalam szereg rozpuszczalników, jak: Et_2O , MTBE, DME, THF, 2-MeTHF, 1,4-dioksan, DCM, ACN, oraz ich mieszaniny z toluenem w różnych proporcjach. Zarazem potwierdziła się wcześniejsza obserwacja, iż roztwór kompleksu do którego był dostarczony tlen wykazywał większą aktywność i efektywność w procesie epoksydacji. Jednoznacznie na kluczową rolę tlenu w badanej transformacji wskazują wyniki wydajności, jak i enancjoselekcji otrzymane dla produktu **EP1** (np. dla reakcji w toluen/THF (1:1), z dostarczaniem $O_2 \rightarrow 95\%$, 87% ee vs. bez $O_2 \rightarrow 81\%$, 58% ee). Optymalnym okazał się być układ rozpuszczalników toluen/THF (1:9), dostarczanie tlenu do roztworu kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu** przez 1 godzinę w $-20\text{ }^\circ\text{C}$, czas reakcji, 96 godzin i temperatura $0\text{ }^\circ\text{C}$ (78%, 96% ee).

Po wyselekcjonowaniu mieszaniny rozpuszczalników przesłam do badania efektywnego stosunku ligand **(R,R)-L10.a-1-ⁿBu₂Mg** i jego ilość w odniesieniu do **EN1**. Dodatkowo chciałam sprawdzić optymalną objętość roztworu prekatalizatora **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**, która po wprowadzeniu do niej tlenu, pozwoli na zachowanie wysokiej aktywności i efektywności systemu katalitycznego. Przy tej okazji sprawdziłam również formę dostarczania substratu **EN1** do mieszaniny reakcyjnej. Otrzymane rezultaty dowodzą, iż najkorzystniejszą ilością liganda **(R,R)-L10.a-1** jest 12% molowych przy 20% molowych ⁿBu₂Mg. Sumaryczna objętość mieszaniny reakcyjnej nie powinna przekroczyć 4.0 ml, podczas gdy optymalna objętość roztworu prekatalizatora do natlenowania to 2.0 ml. W toku prac wydłużyłam do 1.5 godziny czas dostarczania tlenu do roztworu prekatalizatora w $-20\text{ }^\circ\text{C}$, natomiast skróciłam czas reakcji do 72 godzin.

Do tej pory reakcje przeprowadzałam wobec TBHP (2 ekw., 4.0 M w toluenie). Kolejnym krokiem było sprawdzenie innych utleniaczy. W celu porównawczym wybrałam m.in. wodoronadtlenek kumenu **CHP** (80%; 2 ekw.). Otrzymane dla niego wyniki wydajności i ee **EP1**, są niższe (dla reakcji w mieszaninie toluen/THF (1:9),

z dostarczonym $O_2 \rightarrow 21\%$, 44% *ee* vs. bez $O_2 \rightarrow 46\%$, 24% *ee*) niż dla pierwotnie wybranego TBHP. Zaobserwowałam również że, w obecności O_2 (balon) lub układu $tBuOH$ (2 ekw.) + O_2 (balon), reakcja nie przebiega, natomiast przy użyciu H_2O_2 (30% aq.; 2 ekw.), jako utleniacza oczekiwany produkt **EP1** powstawał w śladowych ilościach.

Po wstępnej optymalizacji warunków reakcji, w kolejnym etapie sprawdziłam jaki skutek wywiera zmiana w obrębie struktury liganda na wydajność i enancjoselekcję omawianej reakcji (Rysunek 26). Zbadałam wpływ podstawników w pozycji 1 i 4 pierścienia benzenowego szkieletu liganda, rozmiar pierścienia aminoalkoholu i obecne w tym fragmencie podstawniki arylowe i heteroarylowe. Zabezpieczenie (tu grupą -Me) lub brak grupy -OH w pierścieniu benzenowym szkieletu liganda, prowadzi do racemicznego epoksyketonu z niewielką wydajnością. Jeśli pierścień aminoalkoholu został zmniejszony z pięciocłonowego do trójcłonowego, to obserwowałam jedynie śladowe ilości produktu. Wysokie *ee* dla **EP1** otrzymałam gdy w pozycji 4 pierścienia benzenowego szkieletu liganda są podstawniki -Cl (97%) i - tBu (97%), oraz gdy w pierścieniu prolinolu obecny jest podstawnik 2-tiofenylowy (97%). Spośród przetestowanych ligandów, do dalszych badań wybrałam (*R,R*)-**L10.a-1** ze względu na najwyższe wydajności **EP1** przy najwyższych wartościach enancjoselektywności (83%, 97% *ee*).

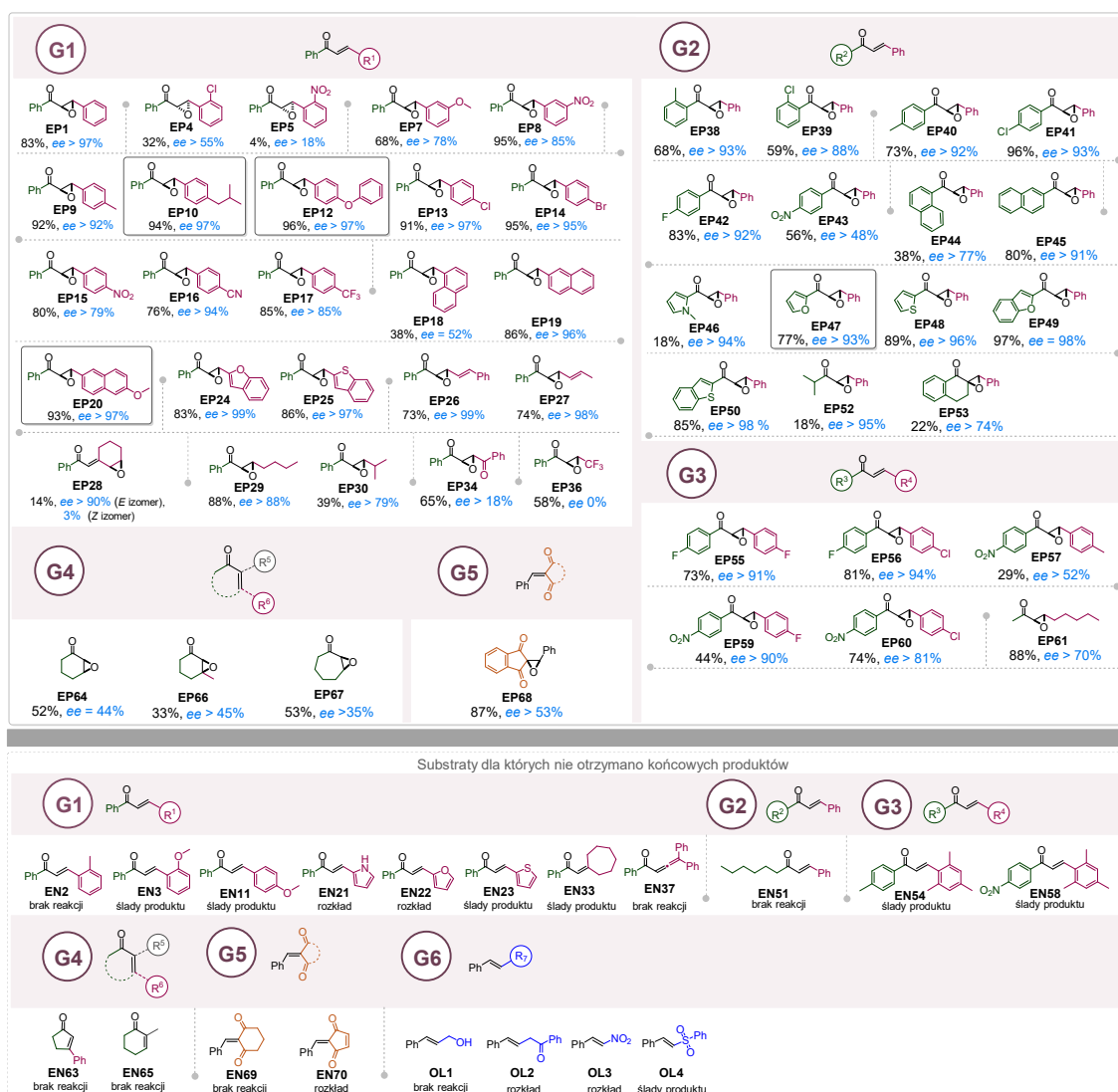


Rysunek 26. Badanie wpływu struktury liganda z grup (*R,R*)-**L10.a** i (*R,R*)-**L10.c** na wydajności i *ee* produktu **EP1** w reakcji modelowej asymetrycznej epoksydacji.

Podsumowując część wstępną badań, optymalnymi warunkami epoksydacji dla reakcji modelowej są:

Skala: 0.4 mmol substratu **EN1**; (*R,R*)-**L10.a-1** (12 mol%); ⁿBu₂Mg (20 mol%); toluen/THF (1:9); TBHP (2 ekw., 4.0 M w toluenie); dostarczanie tlenu do roztworu prekatalizatora przez 1.5 godziny w -20 °C; objętość r-ru prekatalizatora do natlenowania: 2.0 ml; objętość rozpuszczalnika użyta do rozpuszczenia substratu: 2.0 ml; czas reakcji: 72 godziny, temp. reakcji: 0 °C. Wszystkie reakcje prowadzono w atmosferze argonu.

Mając zoptymalizowane warunki epoksydacji przystąpiłam do zbadania tolerancji substratowej. Przetestowałam 69 substratów należących do grup G1-G6 wyszczególnionych na rysunku 24. α,β-Nienasycone ketony grup G1-G5 posiadające podstawniki aromatyczne bogate, jak i ubogie w elektrony, heteroaromatyczne, czy alifatyczne, reagowały efektywnie, prowadząc do pożądaných epoksyketonów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi i dobrymi wydajnościami (Rysunek 27).



Rysunek 27. Badanie tolerancji substratowej związków z grup G1-G6 dla opracowanej metody asymetrycznej epoksydacji z użyciem dwucentrowego kompleksu (*R,R*)-**L10.a-1**-Mg-ⁿBu.

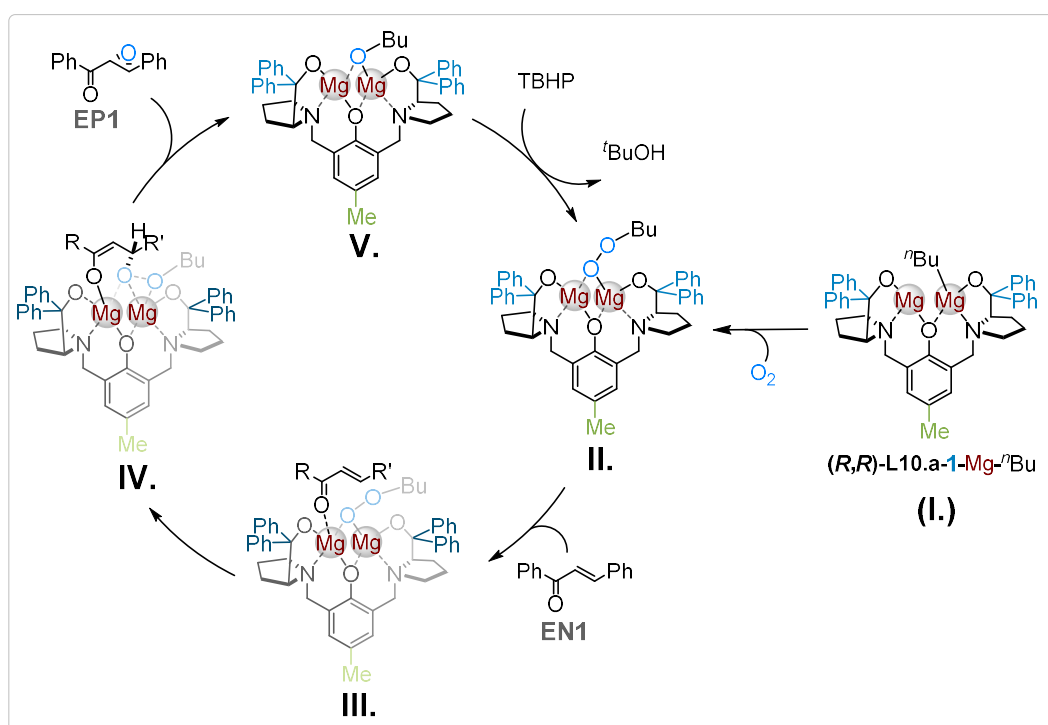
Szczególną uwagę poświęciłam substratom należącym do grupy G1, wśród których do epoksydacji wyselekcjonowałam finalnie 33 cząsteczki. Dla enonów z podstawnikami zlokalizowanymi w pozycji *-orto* pierścienia benzenowego, jak **EN2**, **EN3**, **EN64**, **EN68** reakcja nie przebiegała, bądź obserwowano jedynie ślady produktów. Ciekawą obserwacją były wyniki epoksydacji innych substratów z podstawnikami *o*-Cl (**EN4**) i *o*-NO₂ (**EN6**). Otóż spodziewałam się produktów o konfiguracji (2*R*,3*S*), zbieżnej z obserwowaną dla modelowego produktu **EP1**, natomiast zarówno produkt **EP4**, jak i **EP6** charakteryzował się stereochemią przeciwną, 2*S*,3*R*. Dla tych dwóch produktów widoczna jest zarówno niska wydajność, jak i niskie *ee*. Te kluczowe parametry wzrastają wraz z oddaleniem się podstawników w pierścieniu aromatycznym od centrum reakcyjnego, obecnego przy wiązaniu nienasyconym węgiel-węgiel. W reakcji są faworyzowane układy ze skondensowanymi pierścieniami aromatycznymi, jak pochodne 2-naftyłowe (**EP19**, **EP20**), ale również pochodne benzo[*b*]furan-2-ylowe (**EP24**) i benzo[*b*]tiofen-2-ylowe (**EP25**). Przy okazji chciałam wspomnieć, iż próby epoksydacji enonów z mniejszymi pierścieniami heterocyklicznymi (**EN21**, **EN22**, **EN23**) nie powiodły. Powodem był rozkład substratu, bądź niska reaktywność w warunkach procesu. Porównując reaktywność układów wiązań podwójnych węgiel-węgiel sprzężonych w układach niecyklicznych (**EN26**, **EN27**) i cyklicznych (**EP28**), skumulowanych (**EN37**) i izolowanych (**OL2**), jedynie w pierwszym przypadku (sprzężonych) obserwowałam powstawanie epoksyketonów. W przypadku substratów liniowych **EN26** i **EN27** epoksydacji ulega wiązanie podwójne węgiel-węgiel α,β , zaś dla substratu cyklicznego **EP28**, γ,δ . Opracowana metodologia umożliwia otrzymanie również pochodnych z podstawnikami alifatycznymi liniowymi (**E929**) i rozgałęzionymi (**E930**) z *ee* na poziomie 79-88%.

Rezultaty epoksydacji substratów, należących do G2 wskazują, że modyfikacja podstawników od strony grupy C=O, ma mniejszy wpływ na przebieg transformacji. Uzyskane produkty tej grupy cechuje wysoka enancjoselekcja, poza jedynym przypadkiem enonu **EN51** z dłuższym alifatycznym łańcuchem, dla którego reakcja nie przebiegała.

Dla substratów **EN61** (G3) i **EN63-EN67** (G4), skala reakcji została zwiększona do 1.2-1.6 mmol (3-4-krotnie). Dobre wydajności i *ee* otrzymałam dla produktu **EP61** z podstawnikami alifatycznymi (88%, >70% *ee*), przeciętne natomiast dla pochodnych cyklicznych enonów.

Wartym odnotowania są wyniki epoksydowania dla substratów **EN10**, **EN12**, **EN20** i **EN47** (zakreślone w ramce na rysunku 27). Produkty **EP10**, **EP12**, **EP20** i **EP47**, są prekursorami istotnych substancji o znaczeniu biologicznym, jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (**EP10** $\rightarrow$ (*S*)-Ibuprofen, **EP12** $\rightarrow$ (*S*)-Fenoprofen, **EP20** $\rightarrow$ (*S*)-Naproksen), czy związki naturalne o właściwościach przeciwnowotworowych (np. **EP47** $\rightarrow$ (+)-8-Acetylgoniotriol, czy (+)-Goniopypyrone). Przy tej okazji pragnę dodać, iż produkty **EP10**, **EP12**, **EP20** nie znalazły się w finalnej wersji publikacji. Z uwagi na fakt, że związki te są prekursorami istotnych substancji farmaceutycznych, zależało mi aby pokazać, że opracowany system katalityczny można z powodzeniem wykorzystać również do ich syntezy.

Wspierając się doniesieniami literaturowymi zaproponowałam możliwy mechanizm asymetrycznej epoksydacji **EN1** z użyciem chiralnego dwucentrowego kompleksu magnezu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu** (struktura **I.**, Schemat 33), wobec TBHP. Pierwszym etapem jest wytworzenie chiralnego alilonadtlenku **II.** z kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**, poddając go działaniu molekularnego tlenu. W kolejnym etapie następuje koordynowanie tlenu grupy karbonylowej enonu **EN1** do metalicznego centrum z wytworzeniem struktury **III.**. Atak nukleofilowego atomu tlenu nadtlenu od strony *Re* aktywowanego substratu, powoduje wytworzenie struktury przejściowej **IV.**. W wyniku przemieszczenia elektronów następuje wytworzenie pierścienia oksiranowego i wydzielenie finalnego epoksyketonu **EP1** o konfiguracji absolutnej (2*R*,3*S*) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu **V.**. Wobec obecnego w mieszaninie reakcyjnej TBHP, następuje odtworzenie chiralnego alilonadtlenku **II.** i rozpoczęcie tym samym kolejnego cyklu katalitycznego.



Schemat 33. Proponowany mechanizm asymetrycznej epoksydacji **EN1** za pomocą generowanego *in situ* dwucentrowego kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu** wobec TBHP.

Wykazałam, że opracowany przeze mnie układ katalityczny, będący dwucentrowym kompleksem magnezu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**, po jego aktywacji molekularnym tlenem, umożliwia w sposób efektywny przeprowadzenie asymetrycznej epoksydacji na szerokiej i różnorodnej grupie ubogich w elektrony olefin (otrzymano 50 enancjowzbogaconych epoksyketonów).

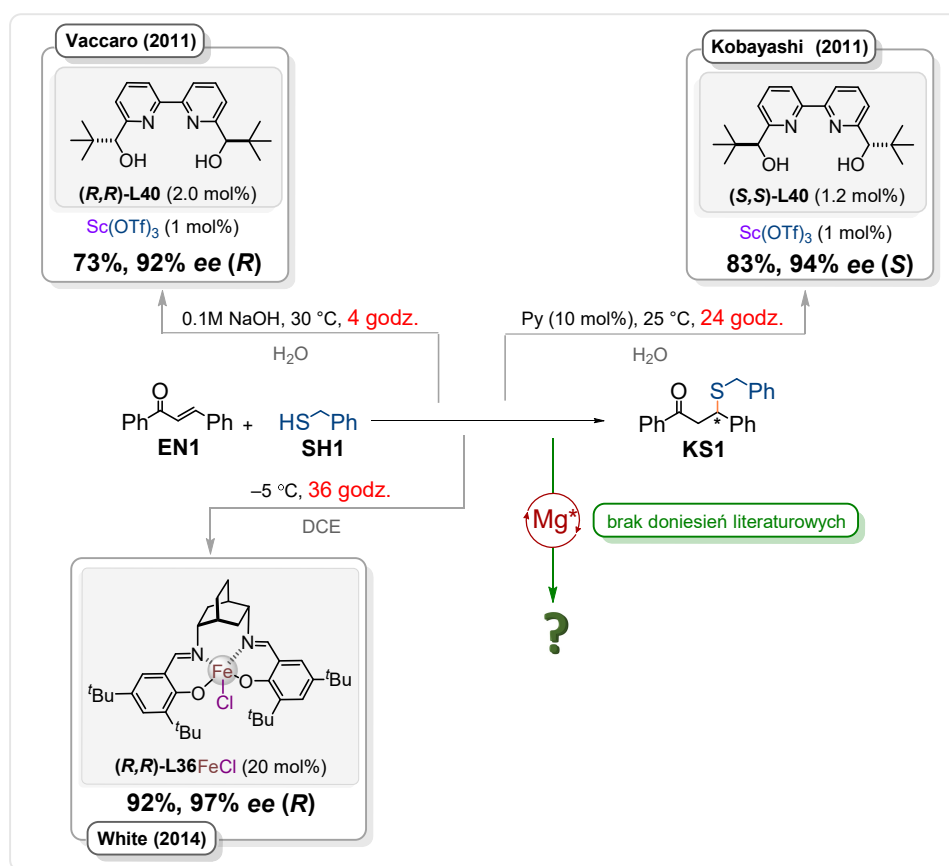
Przedstawione wyżej wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis*

[P1] J. A. Jaszczewska-Adamczak, J. Młynarski, *Adv. Synth. Catal.*, **2021**, 363, 4247

7.2. Opracowanie warunków prowadzenia asymetrycznej reakcji tio-Michaela z użyciem α,β -nienasyconych ketonów (publikacja 2)

W dalszej części badań własnych postanowiłam sprawdzić, czy możliwym jest przeprowadzenie asymetrycznej reakcji tio-Michaela z użyciem α,β -nienasyconych ketonów wobec kompleksów magnezowych, zawierających chiralny ligand o symetrii C_2 .

Punktem wyjścia, a zarazem odniesienia dla moich badań nad asymetryczną sprzężoną addycją 1,4 nukleofilu siarkowych do α,β -nienasyconych ketonów były wcześniejsze prace Vaccaro i Kobayashiego, wykorzystujące kompleksy skandu (2011) i badania White'a z użyciem katalizy kompleksami żelaza (III) (2014) (Schemat 34).



Schemat 34. Przykłady asymetrycznych reakcji tio-Michaela z użyciem α,β -nienasyconych ketonów.

Podobnie jak poprzednicy, wybrałam *E*-chalkon **EN1** i merkaptan benzylowy **SH1**, jako substraty do reakcji modelowej.

Wstępne badania rozpocząłam od sprawdzenia przebiegu reakcji wobec już dobrze znanego mi kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu** (10% molowych; **(R,R)-L10.a-1-ⁿBu₂Mg** → (1.1:2)). Ponieważ wcześniej opracowana asymetryczna epoksydacja wskazała na dwa korzystne rozpuszczalniki, jak THF i toluen przy pracy z użyciem wspomnianego kompleksu, toteż zaczęłam badania od ich sprawdzenia. Procesy przeprowadzane były w temperaturach 25, 0 i -50 °C. Roztwór **SH1** wkraplałam do mieszaniny katalizatora i **EN1** w ciągu 5 minut (5 kroków; ~100 μ l/min). Zauważyłam,

że praktycznie w każdym przypadku reakcja przebiegała bardzo szybko w czasie 15-30 minut, co wskazuje na wysoką aktywność tegoż systemu katalitycznego w badanej transformacji. Dla każdej z reakcji obserwowałam wysokie wydajności 1,4-adduktu **(R)-KS1**, natomiast różnicowanie wartości *ee* widoczne było dopiero w temperaturze $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, dla reakcji w toluenie (97%, 73% *ee*). Przeprowadziłam również kontrolne eksperymenty z udziałem liganda **(R,R)-L10.a-1** i bez jego udziału w temperaturze $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, które wykazały brak tworzenia się pożądanego produktu **(R)-KS1**.

Kolejnym zadaniem było sprawdzenie innych chiralnych ligandów i źródeł magnezu w różnym stosunku molowym. Punktem odniesienia jest reakcja prowadzona w toluenie, w temperaturze $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, z wkraplaniem roztworu **SH1** do mieszaniny katalizatora i **EN1** w ciągu 5 minut (5 kroków; $\sim 100\text{ }\mu\text{l/min}$), dlatego w tych wstępnych warunkach przeprowadziłam pierwszą fazę optymalizacji z użyciem innych kompleksów. Wytypowałam dziewięć różnych chiralnych ligandów *N*- i/lub *O*-donorowych, oraz źródła magnezu: $n\text{-Bu}_2\text{Mg}$ (4.0 M w toluenie) lub $\text{Mg}(\text{OTf})_2$. Stosunek ligand:źródło **Mg**, które testowałam to (1:1) lub (1:2). W przypadku reakcji z $\text{Mg}(\text{OTf})_2$, stosowałam dodatkowo 20% molowych LiCl , którego zadaniem było zwiększeniu rozpuszczalności chiralnego kompleksu magnezu w mieszaninie reakcyjnej. Postęp reakcji badałam za pomocą TLC. Po 15 minutach od zakończenia wkraplania **SH1** wykonałam pierwszą analizę. W każdym z badanych przypadków nie obserwowałam znaczącego zaniku substratu **EN1**, wobec czego wydłużyłam czas reakcji do 24 godzinach. Zgromadzone na rysunku 29 wyniki, odniesione do wstępnych badań wobec liganda **(R,R)-L10.a-1**, jasno wskazują, iż jedynie testowany wcześniej profenolowy ligand wykazuje najwyższą efektywność w badanej przemianie (wyniki zakreślone w bordowej ramce na rysunku 29). W związku z tym skoncentrowałam się na dopracowywaniu optymalnych warunków reakcji z udziałem handlowo dostępnego enancjomeru **(S,S)-L10.a-1**.

		L1	L2.a	L3.a	L4	L5
		(S,S)-L1-2	(R)-L2.a	(R)-L3.a-8	(R)-L4	(R,R)-L5
		1	1	1	1	1
ⁿ Bu ₂ Mg	1	94%, 5% ee	ślady (NMR)	83%, 14% ee	72%, 16% ee	98%, 7% ee
	2	55%, 5% ee	67%, 16% ee	37%, 12% ee	40%, 14% ee	37%, 1% ee
Mg(OTf) ₂	1	---	---	---	+ 20 mol% LiCl 18%, 9% ee	---
		L6	L7	L8.a	L9	L10.a
		(R)-L6	(R)-L7	(S,S)-L8.a-7	(S,S)-L9	(R,R)-L10.a-1
		1	1	1	1	1.1
ⁿ Bu ₂ Mg	1	68%, 15% ee	65%, 4% ee	---	82%, 5% ee	25 °C, 99%, 0% ee 0 °C, 98%, 7% ee -50 °C, 97%, 73% ee
	2	58%, 9% ee	50%, 4% ee	---	44%, 0% ee	---
Mg(OTf) ₂	1	---	---	+ 20 mol% LiCl, -50 °C ślady (NMR) + 20 mol% LiCl, 0 °C ślady (NMR)	---	---

Rysunek 28. Badanie kompleksów magnezowych, otrzymanych z różnych chiralnych *N*- i/lub *O*-donorowych ligandów i różnych źródeł magnezu w asymetrycznej reakcji tio-Michaela.

W kolejnym kroku sprawdzałam dla ustalonych warunków reakcji (11% molowych **(R,R)-L10.a-1**; 20% molowych ⁿBu₂Mg; -50 °C) wpływu wydłużenia czasu wkrapiania 0.5 ml roztworu SH1 do mieszaniny reakcyjnej z 5 do 15 minut za pomocą pompy strzykawkowej. Rezultatem wydłużenia czasu wkrapiania roztworu merkaptanu, było zwiększenie ee **(R)-KS1** do 90%.

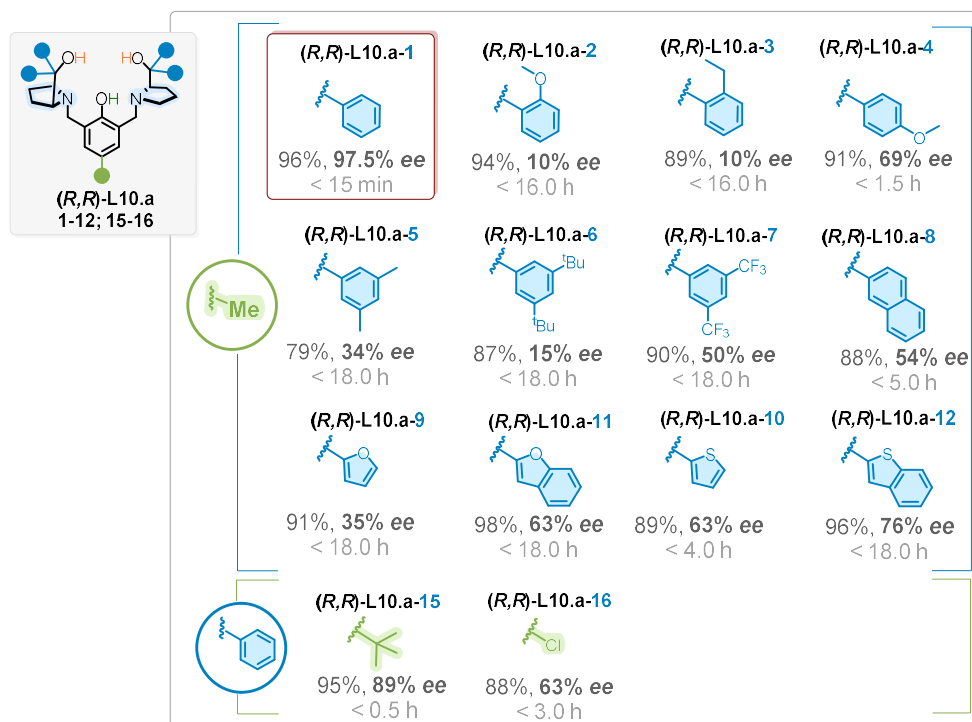
Następnie postanowiłam obniżyć temperaturę reakcji do -78 °C, zachowując pozostałe parametry procesu (11% molowych **(R,R)-L10.a-1**; 20% molowych ⁿBu₂Mg). W wyniku tej zmiany nastąpiło zwiększenie wartości ee do >97%. Dla reakcji przeprowadzonej wobec liganda **(S,S)-L10.a-1** uzyskałam bardzo podobne wyniki wydajności i ee **(S)-KS1** (94%, 95% ee). Przy tej okazji sprawdziłam przebieg transformacji dla stosunku liganda **(S,S)-L10.a-1**: ⁿBu₂Mg (1:1) i (2:1). W obydwu przypadkach otrzymane wartości ee **(S)-KS1** były w zakresie 10-36%. W związku z czym stosowany pierwotnie stosunek **(S,S)-L10.a-1**: ⁿBu₂Mg (1.1:2) został zachowany.

W dalszej części badań skupiłam się na sprawdzeniu takich parametrów procesu, jak: sposób dostarczania roztworu **SH1** (ręcznie vs. pompa strzykawkowa); optymalna objętość wkraplanego roztworu merkaptanu (ml); optymalna prędkość dostarczania roztworu merkaptanu (ml/godz.); optymalna objętość mieszaniny reakcyjnej (ml) przy skali reakcji 0.244 mmol **EN1** i 0.268 mmol **SH1**, wobec liganda **(R,R)-L10.a-1**. Na tym etapie badań z koleżanką Pauliną Baczewską podzieliłyśmy się pracą i ona dokonała sprawdzenia poszczególnych parametrów z udziałem pompy strzykawkowej, natomiast ja wykonywałam ręczne wkraplanie. Wyniki eksperymentów wskazują na to, iż możliwym jest zarówno dostarczanie roztworu merkaptanu ręczne, jak i przy użyciu pompy strzykawkowej, ponieważ w obydwu przypadkach rezultaty są bardzo podobne. Finalnie wybrałam do dalszych badań pompę strzykawkową i określiłam optymalną objętość mieszaniny reakcyjnej na 3.0 ml; optymalną objętość roztworu merkaptanu **SH1** na 0.5 ml; optymalną prędkość wkrapiania na 2.0 ml/ godz.

Dodatkowo Paulina zbadała przebieg reakcji dla stężenia 1% molowych i 5% molowych kompleksu **(R,R)-L10.a-1-Mg-ⁿBu**. W przypadku reakcji z udziałem 1% molowego, reakcja była prowadzona w skali 10-krotnie większej (2.44 mmol **EN1**) i wymagała wydłużenia czasu wkrapiania roztworu merkaptanu **SH1** (4.7 ml r-ru merkaptanu wkrapiano przez 30 min.) i wydłużenia czasu reakcji do 16 godzin. Otrzymano produkt **(R)-KS1** z wydajnością 99% i enancjoselekcją 78%. Dla reakcji z udziałem 5% molowych katalizatora reakcja w pierwotnej skali 0.244 mmol **EN1** wymagała wydłużenia czasu do 3 godzin. Pożądany β -ketosulfid, otrzymano z równie wysoką wydajnością 96% i wysokim *ee*, 86%.

Poza toluenem, przebadalam dla omawianego wyżej kompleksu szereg rozpuszczalników, jak: DCM, MTBE, THF, 2-MeTHF, CPME, DME. W żadnym przypadku nadmiary enancjomeryczne nie były wyższe niż dla pierwotnie testowanego toluenu i oscylowały między 8 a 72%.

Po opracowaniu parametrów brzegowych procesu, sprawdziłam efektywność otrzymanych ówczśnie pochodnych liganda **(R,R)-L10.a-1** dla reakcji modelowej. Tak jak uprzednio sprawdziłam wpływ podstawników w pozycji 1 i 4 pierścienia benzenowego szkieletu liganda oraz zróżnicowane sterycznie i elektronowo podstawniki arylowe i heteroarylowe, obecne w pierścieniu prolinolu. Okazało się, że jedynie ligand z podstawnikiem - ^tBu w pozycji 4 pierścienia benzenowego (**(R,R)-L10.a-15**) wpływa na efektywny przebieg procesu (95%, 89% *ee*) w czasie około 30 minut. W przypadku pozostałych modyfikacji szkieletu liganda, czy fragmentu aminoalkoholu, o ile wydajności produktu **(R)-KS1** są równie wysokie (79-98%) jak dla pierwotnie użytego **(R,R)-L10.a-1**, to enancjoselektywności znacząco się obniżają do wartości 10-76% (Rysunek 30).



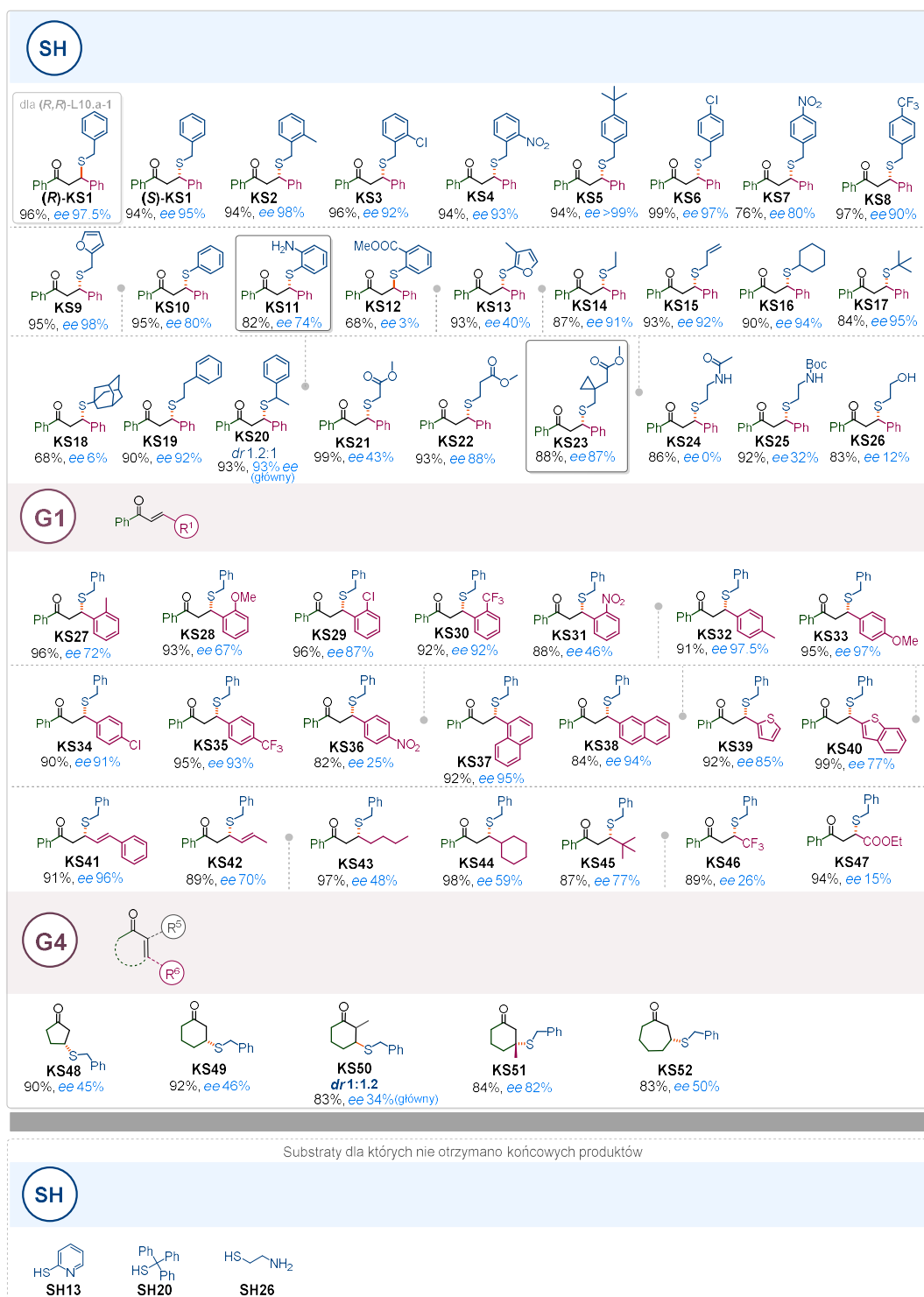
Rysunek 29. Badanie wpływu struktury liganda z grupy **(R,R)-L10.a** i na wydajności i ee produktu **KS1** w modelowej asymetrycznej reakcji tio-Michaela.

Dodatkowo w toku badań dopracowałam metodologię zatrzymania postępu reakcji, z jednoczesnym oczyszczaniem chromatograficznym β -ketosulfidowego produktu i regeneracją liganda **(S,S)-L10.a-1**. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną nastrzykiwałam bezpośrednio na kolumnę chromatograficzną przez co kompleks katalityczny ulegał natychmiastowemu rozkładowi. Dobór odpowiedniego małopolarnego eluentu pozwolił na wyizolowanie pożądaných produktów, zatrzymując na kolumnie znacznie bardziej polarny ligand **(S,S)-L10.a-1**, który był następnie wymywany bardziej polarnym układem eluentów. Zazwyczaj przeprowadzałam jednocześnie od 5 do 7 reakcji, w związku z czym udawało się zregenerować za każdym razem 80-85% liganda. Jakość odzyskanego w ten sposób **(S,S)-L10.a-1** badałam za pomocą metody opracowanej na chiralnej kolumnie HPLC. Kontrolnie przeprowadzałam również reakcję modelową z tak odzyskanym ligandem. Wyniki wydajności i ee były za każdym razem wysokie i podobne do wyników dla reakcji prowadzonej ze świeżo zsyntezowanym ligandem.

Podsumowując część wstępną badań, optymalnymi warunkami asymetrycznej reakcji tio-Michaela dla reakcji modelowej są:

Skala: 0.244 mmol substratu **EN1**; **(S,S)-L10.a-1** (11 mol%); $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ (20 mol%); rozpuszczalnik: toluen; tiol **SH1** (1.1 ekw., 0.268 mmol); optymalna objętość mieszaniny reakcyjnej: 3.0 ml; optymalna objętość roztworu merkaptanu **SH1**: 0.5 ml; optymalna objętość roztworu enonu **EN1**: 1.0 ml; prędkość dostarczanie roztworu merkaptanu **SH1**: 2 ml/godz.: temperatura reakcji: $-78\text{ }^\circ\text{C}$; czas reakcji < 15 min. Reakcje prowadzono w atmosferze argonu.

Po zoptymalizowaniu warunków asymetrycznej sprzężonej addycji 1,4 nukleofila siarkowego **SH1** do enonu **EN1** przystąpiłam do zbadania tolerancji substratowej. Przetestowałam 27 enonów należących do grup G1, G4 i 29 merkaptanów SH zilustrowanych na rysunku 24. W wyniku reakcji otrzymałam 56 optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Rysunek 31).



Rysunek 30. Badanie tolerancji substratowej związków z grup SH, G1, G4 dla opracowanej metody asymetrycznej reakcji tio-Michaela z użyciem dwucentrowego kompleksu (*R,R*)-/(*S,S*)-L10.a-1-Mg-⁷Bu.

W dotychczasowych pracach w tematyce asymetrycznej reakcji tio-Michaela, badania prowadzono przy użyciu jednego merkaptanu i szerszej grupy akceptorów Michaela. Innym podejściem było stosowanie ogólnie wąskiej grupy substratów (zarówno tioli, jak i związków α,β -nienasyconych).

W swoich badaniach chciałam podejść do tematu bardziej kompleksowo. Pierwszą część prac poświęciłam sprawdzeniu szerokiej grupy zróżnicowanych sterycznie i elektronowo merkaptanów w reakcji z modelowym enonem **EN1**. Jest to na chwilę obecną najbardziej pogłębione badanie tioli w asymetrycznej sprzężonej addycji 1,4 do α,β -nienasyconych ketonów. W drugiej części badań zajęłam się sprawdzeniem przebiegu reakcji dla szerokiej grupy enonów wobec modelowego merkaptanu **SH1**. Biorąc pod uwagę swoje wcześniejsze doświadczenie i wiedzę w zakresie ograniczeń efektywnego dopasowania niektórych struktur substratów grupy G1 i G4 do trójwymiarowej kieszeni systemu katalitycznego (**S,S**)-**L10.a-1-Mg**-^tBu, postanowiłam przetestować szereg reprezentantów należących do tych właśnie dwóch grup. Badania zasadnicze wymagały każdorazowego ustalenia odpowiedniej prędkości wkraplania merkaptanu do mieszaniny reakcyjnej.

W szczególności badałam wpływ podstawników donujących, jak i wyciągających elektrony, zlokalizowanych w pozycjach *orto*- i *para*- pierścienia benzenowego pochodnych merkaptanu benzyłowego **SH1**, ale również jego heterocykliczny analog, merkaptan furfurylowy. W każdym z badanych przypadków wartości wydajności produktów końcowych **KS2- KS9** (94-99%), jak i wartości enancjoselekcji (80 do >99%) są bardzo wysokie. Odstający od reszty wynik dla pochodnej merkaptanu 4-nitrobenzyłowego (**KS7**) wynikał z problemów technicznych związanych z dostarczeniem roztworu tegoż tiolu **SH7** do mieszaniny reakcyjnej. Z jednej strony związek ten krystalizował w strzykawce w trakcie wkraplania, a z drugiej w obniżonej temperaturze krystalizował również na ściankach naczynia reakcyjnego.

Wśród testowanych merkaptanów znalazł się również tiofenol **SH10** i jego pochodne z podstawnikami *o*-NH₂ **SH11** i *o*-COOMe **SH12**. Chciałam szczególnie w przypadku merkaptanów **SH11** i **SH12**, sprawdzić wpływ umiejscowienia podstawników blisko centrum reakcyjnego na przebieg transformacji. Zaiste, prekursor benzotiazepin **KS11** (zakreślony w ramce na rysunku 30) otrzymałam z przyzwoitą wydajnością i dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi (82%, 74% *ee*), natomiast produkt **KS12** z podstawnikiem *o*-COOMe daje przeciwny niż spodziewany enancjomer *R* z niską enancjoselekcją (3%).

W dalszej części sprawdzałam merkaptany heteroaromatyczne. Przetestowałam pirydyno-2-tiol **SH13** i 2-metylofuran-3-tiol **SH14**. Dla tego pierwszego reakcja nie przebiegała, natomiast dla drugiego, β -ketosulfid otrzymałam z wysoką wydajnością, jednakże umiarkowaną enancjoselekcją na poziomie 40%.

Warto zauważyć, że dla prawie wszystkich merkaptanów z krótkimi liniowymi i rozgałęzionymi łańcuchami alifatycznymi **SH15** do **SH18**, z wyjątkiem **SH19** i **SH20**, wydajności były bardzo wysokie (84-93%), przy czym wartości *ee* wzrastały na korzyść bardziej rozgałęzionych tioli do 95% dla produktu **KS17**.

Sprawdziłam również wpływ stłoczenia podstawników (**SH22** z grupą -Me) w pobliżu grupy -SH lub wydłużenia łańcucha alifatycznego (**SH21**) w merkaptanie benzylovym **SH1**, które generują produkty **KS20** i **KS19** z bardzo dobrą wydajnością (90-93%), a także wysokimi *ee* (92-93%).

Ostatnią testowaną grupą tioli, którą chciałam omówić, są te z krótkimi alifatycznymi łańcuchami liniowymi, zakończonymi albo estrem **SH23-SH25**, albo grupami polarnymi, takimi jak wolna -NH₂ (**SH26**) i jej pochodne z -Ac (**SH27**) lub -Boc (**SH28**) lub zakończone grupą -OH (**SH29**). Zauważyłam, że im bliżej grupy estrowej znajduje się grupa -SH, tym szybciej przebiega reakcja, ale spadają wartości *ee* produktów. Gdy zwiększa się odległość grupy -COOMe od grupy -SH, reakcja wymaga dłuższego czasu reakcji, jednakże zarówno wydajność (88-93%), jak i nadmiary enancjomeryczne są wysokie (87-88%). Warto podkreślić, iż wśród otrzymanych optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów znalazł się również prekursor leku przeciwastmatycznego, Montelukastu **KS23** (zakreślony w ramce na rysunku 30; 88%, 87% *ee*).

Gdy liniowe łańcuchy alifatyczne kończą się bardziej polarnymi grupami, takimi jak wolna -NH₂ i jej pochodne lub grupa -OH, reakcja w ogóle nie przebiega lub przebiega oferując produkt z niskimi *ee*.

Przechodząc do reakcji wybranych enonów grupy G1 można zauważyć, iż w przypadkach substratów z podstawnikami w pozycji *orto*-, szczególnie efektywnie reagują te z grupami wyciągającymi elektrony (poza **EN5**, ze względu na jego słabą rozpuszczalność w mieszaninie reakcyjnej), jak *o*-Cl (**KS29**, 96%, 87% *ee*), czy *o*-CF₃ (**KS30**, 92%, 92% *ee*). Im bardziej elektronodonująca grupa w pozycji *orto*-, tym niższe wartości *ee* (**KS28** z *o*-OMe; 67% *ee* vs. **KS27** z *o*-Me; 72% *ee*). Gdy zaś porównać wyniki dla podstawników w pozycji *para*- (poza **EN15**, ze względu na jego słabą rozpuszczalność w mieszaninie reakcyjnej), to w każdym przypadku uzyskuję produkty z wysokimi *ee*, jednakże tendencja ma się odwrotnie niż w przypadku podstawników *orto*-. Otóż najwyższe enancjoselektywności otrzymałam dla produktów **KS32** (*p*-Me; 97.5% *ee*) i **KS33** (*p*-OMe; 97% *ee*), nieco niższe dla substratu **EN13** z *p*-Cl (**KS34**, 91% *ee*), czy **EN17** z *p*-CF₃ (**KS35** z, 93% *ee*).

W reakcji również dobrze tolerowane są enony z obecnymi pierścieniami skondensowanymi **EN18** (podstawnik 1-naftylovym; **KS37**, 95% *ee*) i **EN19** (podstawnik 2-naftylovym; **KS38**, 94% *ee*).

Inaczej niż w przypadku epoksydacji reakcji ulega enon **EN23** z obecnym małym pierścieniem heteroaromatycznym, grupą 2-tiofenylową (**KS39**, 85% *ee*). Nieco gorsze wyniki obserwowałam dla substratu **EN25**, z podstawnikiem benzo[*b*]tiofen-2-ylo (**KS40**, 77% *ee*).

Wzbogacone optycznie 1,4-addukty otrzymałam dla substratów **EN26** i **EN27** z układem sprzężonych wiązań wielokrotnych węgiel-węgiel α - β , γ - δ . Wyższe nadmiary enancjomeryczne produktu obserwowałam, wtedy gdy przy węglu δ enonu, znajdował się podstawnik fenylowy (**KS41**, 96% *ee*), natomiast nieco niższe gdy była to niewielka grupa metylowa (**KS42**, 70% *ee*).

W przypadku reakcji substratów z obecnymi liniowymi i rozgałęzionymi łańcuchami alifatycznymi, wzrost *ee* jest zbieżny ze zwiększeniem zawady sterycznej podstawnika alifatycznego i najwyższy dla substratu z podstawnikiem ^tBu- (**KS45**, 77% *ee*).

Gdy przy węglu β znajdują się podstawniki elektronoakceptorowe, jak grupa -CF₃, czy -COOEt, otrzymuje się enancjowzbożone pochodne **KS46** i **KS47** z wysokimi wydajnościami, jednakże z niskimi *ee*, między 15 a 26%.

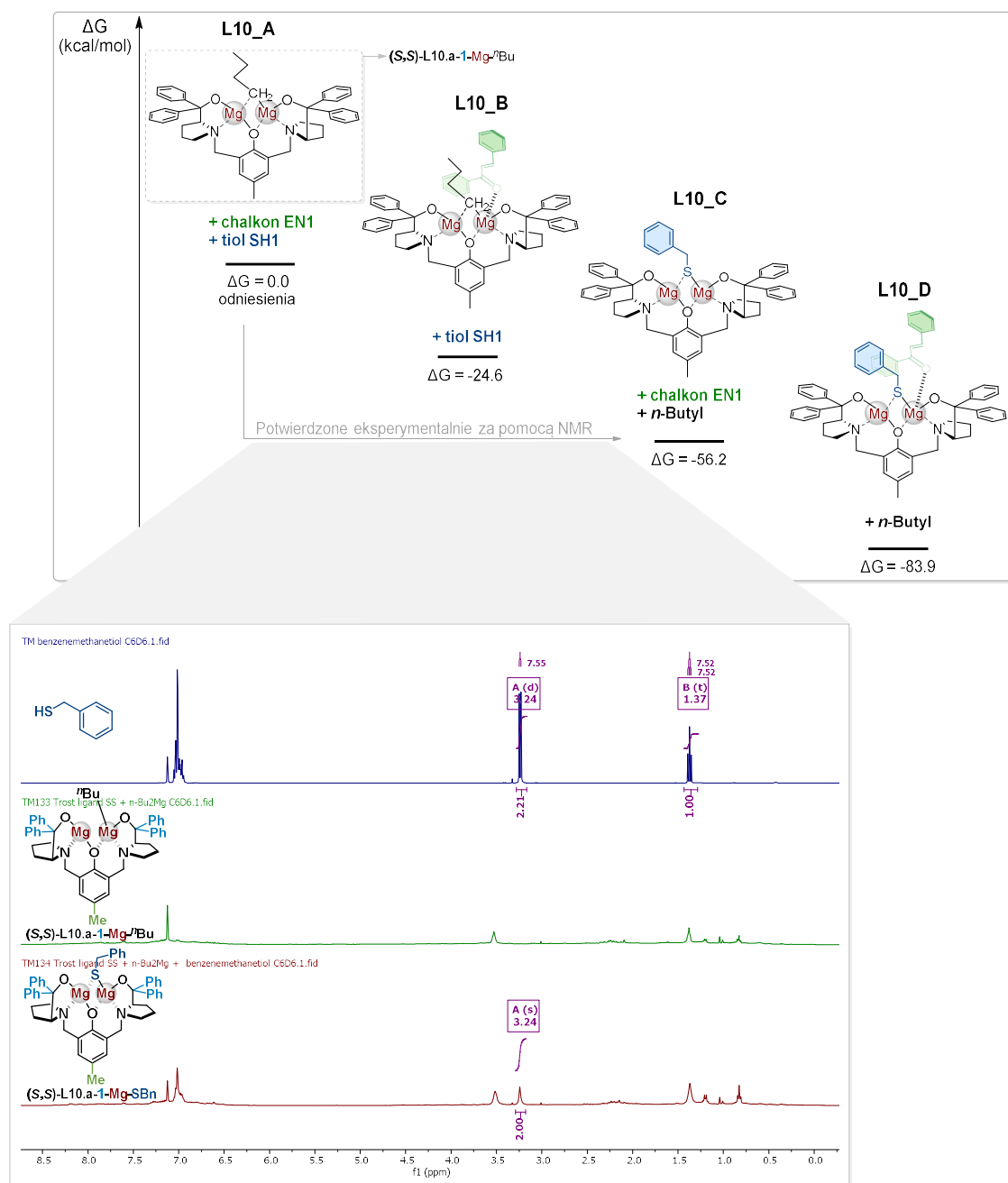
Przebadalam również kilka cyklicznych nienasyconych ketonów z grupy G4. Skala reakcji w przypadku tych substratów, została zwiększona 2-krotnie. Dla niepodstawionych cząsteczek, wartości *ee* rosną w szeregu pierścień siedmio- (**KS52**, 50% *ee*) > sześćcio- (**KS49**, 46% *ee*) > pięcioczłonowy (**KS48**, 46% *ee*). Reakcja z użyciem enonu **EN65** prowadzi do otrzymania mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:1.2. Obydwa stereoizomery udało się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Enancjoselektywność głównego diastereoizomeru wynosiła 34%. Ostatnim z produktów, był związek **KS51**. Z testowanych sześcioczłonowych cyklicznych pochodnych nienasyconych ketonów dla tegoż produktu otrzymano najwyższe wartości *ee*, 82%.

Ostatnim etapem badań były próby wyjaśnienia przyczyn obserwowanej stereochemii produktu (**S,S**)-**KS1** dla reakcji modelowej między enonem **EN1** i merkaptanem **SH1** wobec kompleksu (**S,S**)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu (Rysunek 31).

Przyczyn tego stanu rzeczy pomogły wyjaśnić obliczenia DFT na poziomie teorii PBPBE/cc-PVDZ/6-31G, przeprowadzone przez koleżankę Paulinę Baczewską. Ja natomiast wspomogłam ten etap badań poprzez przeprowadzenie potrzebnych eksperymentów ¹H NMR.

Punktem wyjścia obliczeń był kompleks (**S,S**)-**L10.a-1-Mg**-ⁿBu (Rysunek 31), sugerowany jako początkowa struktura katalizatora. Kompleks ten po skoordynowaniu z substratami **EN1** i **SH1** poddano optymalizacji. Względne entalpie swobodne dla poszczególnych struktur kompleksów L10_B, L10_C, L10_D porównano i odniesiono do kompleksu referencyjnego L10_A. Optymalizacja możliwych struktur kompleksów, wskazuje na korzystne podstawienie anionu ⁿBu⁻ przez anion **BnS⁻**, pochodzący z cząsteczki **BnSH** przy jednoczesnym wydzieleniu obojętnej cząsteczki ⁿBuH (przemiana L10_A do L10_C). Dyskutowana przemiana została potwierdzona za pomocą eksperymentów ¹H NMR. Widoczny singlet (2H) grupy -CH₂- pochodzący od **BnS⁻** w kompleksie (**S,S**)-**L10.a-1-Mg-SBn**, połączony z zanikiem dubletu (2H) grupy -CH₂- i trypletu (1H) od grupy -SH cząsteczki **BnSH**. Wycinek opracowanych widm został zaprezentowany na Rysunku 31.

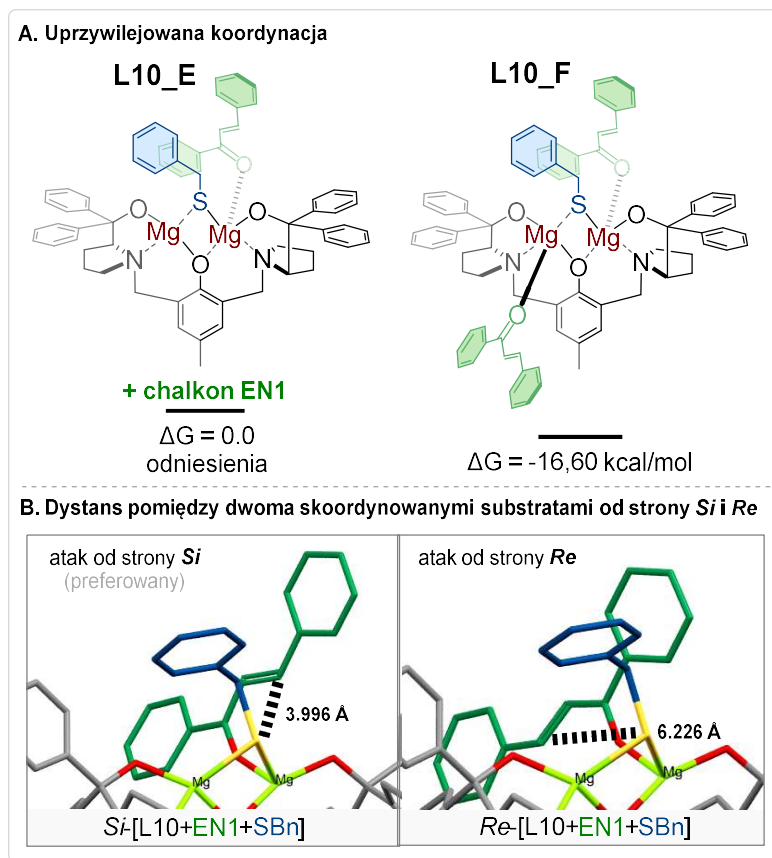
Kolejny etap prac optymalizacyjnych polegał na sprawdzeniu czy skoordynowanie do kompleksu L10_E kolejnej cząsteczki enonu **E1** wpłynie na dodatkowe obniżenie entalpii swobodnej Gibbsa (Rysunek 32). Przyczynkiem do tej optymalizacji były badania grupy Dinga i wyniki analizy rentgenostrukturalnej dla dwucentrowego kompleksu magnezowego (**S,S**)-**10.a-1-Mg-p-NO₂-PhO** (Schemat 15). Analiza ta wykazała obecność w nim pięciokoordynacyjnego magnezu (II). Ponadto wzięliśmy pod uwagę znaną oksofilowość czteroordynacyjnego magnezu (II).



Rysunek 31. Profil entalpii swobodnej Gibbsa dla różnych układów koordynacyjnych L10 na poziomie teorii PBPBE/cc-PVDZ//6-31G i potwierdzenie przemiany L10_A do L10_C za pomocą ^1H NMR.

W efekcie koordynacji do kompleksu L10_E drugiej cząsteczki enonu **E1**, następuje wytworzeniem struktury L10_F i korzystne obniżenie wartości entalpii swobodnej Gibbsa o 16.6 kcal/mol (Rysunek 32). Eksperymenty ^1H NMR wraz z wynikami wysokiej enancjoselektywności zaobserwowanej w reakcji pomiędzy chalkonem **E1** a tiolem **SH1**, w połączeniu z rezultatami obliczeń DFT, wskazują na wewnątrzcząsteczkową reakcję pomiędzy dwoma skoordynowanymi substratami. W konsekwencji absolutna konfiguracja liganda (**S,S**)-L10.a-1 faworyzuje tylko jedno z dwóch możliwych ułożeń enonu **EN1**, pozycjonując go bliżej atomu siarki (3.996 Å → kompleks *Si*-[L10+EN1+SBN] vs. 6.226 Å → kompleks *Re*-[L10+EN1+SBN], Rysunek

32). Takie właśnie zaaranżowanie substratów prowadzi do uzyskania produktu **KS1** o absolutnej konfiguracji *S*.



Rysunek 32.

A. Struktury obliczeniowe DFT **Mg**/(*S,S*)-**L10.a-1** i skoordynowanych substratów **EN1** (jednej i dwóch cząsteczek) i **SH1**;

B. Dwie potencjalne pozycje enonu **E1** skoordynowane z **Mg**/(*S,S*)-**L10.a-1** i wyróżnione odległości dla wewnątrzcząsteczkowego ataku **BnS** na atom β enonu **EN1** od strony *Si* i *Re*.

Podsumowując tą część badań, wykazałam, że jest możliwym przeprowadzenie asymetrycznej reakcji tio-Michaela wobec chiralnego dwucentrowego kompleksu (*S,S*)-**L10.a-1-Mg**-*n*Bu. Po raz pierwszy również badanie tolerancji substratowej zostało potraktowane w sposób kompleksowy. Przebadalam 29 merkaptanów i 27 enonów zróżnicowanych sterycznie i elektronowo. Obserwowana stereochemia optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów została wyjaśniona przy udziale obliczeń DFT wspomaganych eksperymentami NMR, z których wynika, że reakcja ma charakter wewnątrzcząsteczkowy.

Przedstawione wyżej wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie *Advanced Synthesis & Catalysis*

[P2] J. A. Jaszczewska-Adamczak, P. Baczewska, R. Bujok, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.*, **2024**, 366, 1412

7.3. Podsumowanie

Celem moich badań było opracowanie efektywnych kompleksów magnezowych zawierających chiralny ligand, które umożliwią katalizę wybranych reakcji w sposób wysoce stereoselektywny i zapewnią wysokie wydajności pożądaných produktów.

Do moich najważniejszych osiągnięć mogę zaliczyć:

1. **Opracowanie efektywnej metodologii epoksydowania szerokiej grupy zróżnicowanych elektronowo i strukturalnie α,β -nienasyconych ketonów przy użyciu dwucentrowego profenolowego kompleksu magnezu.** Wykazałam przy tym, iż molekularny tlen jest niezbędny by proces przebiegał z wysoką wydajnością w sposób wysoce enancjoselektywny. Zaprezentowałam również użyteczność opracowanej metodologii w syntezie prekursorów niesteroidowych leków przeciwzapalnych, czy związków naturalnych o właściwościach cytotoksycznych.
2. **Wykazanie po raz pierwszy, że możliwym jest efektywne wykorzystanie chiralnych kompleksów magnezowych do tworzenia nowych wiązań C–S w sposób wysoce enancjoselektywny w reakcji tio-Michaela z udziałem α,β -nienasyconych ketonów. Opracowanie wydajnej metodologii syntezy optycznie wzbogaconych β -ketosulfidów, z użyciem dwucentrowego profenolowego kompleksu magnezu.** Były to również pierwsze tak pogłębione badania tolerancji substratowej, obejmujące sprawdzenie 29 merkaptanów i 27 enonów zróżnicowanych strukturalnie i elektronowo. Ponadto w oparciu o rezultaty eksperymentów NMR i obliczeń DFT wykazaliśmy, że reakcja przebiega z dużym prawdopodobieństwem przez wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofila siarkowego na atom węgla β enonu.

Badania zaprezentowane w niniejszej rozprawie jasno demonstrują użyteczność dwucentrowego kompleksu magnezowego, generowanego *in situ*, zawierającego ligand profenolowy w syntezie enancjowzbogaconych α,β -epoksyketonów i β -ketosulfidów. Wskazują również na możliwość zastąpienia w tych reakcjach drogocennych metali szlachetnych ich bardziej ekonomicznymi i nietoksycznymi odpowiednikami jak magnez.

8. Bibliografia

- [1] C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1997**, *36*, 410–412.
- [2] T. Pietrzak, M. Kubisiak, I. Justyniak, K. Zelga, E. Bojarski, E. Tratkiewicz, Z. Ochal, J. Lewiński, *Chem. – A Eur. J.* **2016**, *22*, 17776–17783.
- [3] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254.
- [4] S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321.
- [5] M. Darwish, M. Wills, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 243–255.
- [6] M. L. Crawley, B. M. Trost, *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*, Wiley, Newark, **2012**.
- [7] K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248–3296.
- [8] S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309.
- [9] I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387.
- [10] R. Pony Yu, D. Hesk, N. Rivera, I. Pelczar, P. J. Chirik, *Nature* **2016**, *529*, 195–199.
- [11] A. Fürstner, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778–789.
- [12] D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383–394.
- [13] A. A. Mishra, D. Subhedar, B. M. Bhanage, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1829–1857.
- [14] M. Moir, J. J. Danon, T. A. Reekie, M. Kassiou, *Expert Opin. Drug Discov.* **2019**, *14*, 1137–1149.
- [15] J. Börgel, T. Ritter, *Chem* **2020**, *6*, 1877–1887.
- [16] D. Liu, B. Li, J. Chen, I. D. Gridnev, D. Yan, W. Zhang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5935.
- [17] S. M. Khake, N. Chatani, *Chem* **2020**, *6*, 1056–1081.
- [18] L. Liu, M. C. Aguilera, W. Lee, C. R. Youshaw, M. L. Neidig, O. Gutierrez, *Science*, **2021**, *374*, 432–439.
- [19] K. Yang, Z. Li, Q. Hu, M. Elsaid, C. Liu, J. Chen, H. Ge, *Catalysts* **2022**, *12*, 1163.
- [20] G. M. Fusi, S. Gazzola, U. Piarulli, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 696–714.
- [21] W. Shang, H. Sun, W. Chen, J. Liu, *Green Synth. Catal.* **2023**, *4*, 104–123.
- [22] P. Gotico, Z. Halime, W. Leibl, A. Aukauloo, *Chempluschem* **2023**, *88*, e202300222.
- [23] P. Baczewska, M. Kulczykowski, B. Zambroń, J. Jaszczewska-Adamczak, Z. Pakulski, R. Roszak, B. A. Grzybowski, J. Mlynarski, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2024**, e202318487.
- [24] W. R. Veazey, C. D. Hodgman, R. C. Weast, *CRC Handb. Chem. physics.* **1978**.
- [25] M. M. Zahedi, S. Mohamad Ghasemi, *J. Water Reuse Desalin.* **2016**, *7*, 468–475.
- [26] D. M. Palm, A. Agostini, V. Averesch, P. Girr, M. Werwie, S. Takahashi, H. Satoh, E. Jaenicke, H. Paulsen, *Nat. Plants* **2018**, *4*, 920–929.
- [27] A. R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 507–526.
- [28] M. O. Senge, A. A. Ryan, K. A. Letchford, S. A. MacGowan, T. Mielke, *Symmetry (Basel)*. **2014**, *6*, 781–843.
- [29] R. D. Shannon, *Acta Crystallogr. Sect. A* **1976**, *32*, 751–767.
- [30] J. B. Mann, T. L. Meek, L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2780–2783.
- [31] L. C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9003–9014.
- [32] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, O. K. Medhi, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, Pearson Education, **2006**.
- [33] A. F. Holleman 1859-1953., E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der anorganischen Chemie*, De Gruyter, Berlin, **1985**.
- [34] H. Pellissier, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4750–4782.
- [35] D. Yang, L. Wang, D. Li, R. Wang, *Chem* **2019**, *5*, 1108–1166.
- [36] L. Y. Wang Dongxu, *Synlett* **2021**, *32*, 1309–1315.
- [37] A. M. Czombik, J. Gajewy, A. Czapik, M. Kwit, *Polyhedron* **2022**, *219*, 115790.
- [38] T. Sengoku, A. Miyoshi, T. Tsuda, T. Inuzuka, M. Sakamoto, M. Takahashi, H. Yoda, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131252.
- [39] J. Lv, X. Li, L. Zhong, S. Luo, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096–1099.
- [40] J. Lv, L. Zhang, Y. Zhou, Z. Nie, S. Luo, J.-P. Cheng, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610–6614.
- [41] L. Ren, T. Lei, J.-X. Ye, L.-Z. Gong, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 771–774.
- [42] Z. M. Mao Fan; Lin, Xufeng, *Synlett* **2016**, *27*, 546–550.
- [43] E. J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807–6810.
- [44] M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801.
- [45] K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346–355.

- [46] G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba Invernizzi, P. Righetti, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7671–7688.
- [47] N. A. Porter, J. H. Wu, G. Zhang, A. D. Reed, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702–6703.
- [48] M. P. Sibi, J. J. Shay, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615–6616.
- [49] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074–3088.
- [50] J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215–10216.
- [51] M. P. Sibi, L. M. Stanley, X. Nie, L. Venkatraman, M. Liu, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395–405.
- [52] M. P. Sibi, J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472–9473.
- [53] M. P. Sibi, K. Patil, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2004**, *43*, 1235–1238.
- [54] M. P. Sibi, M. Liu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3393–3396.
- [55] D. Yang, S. Gu, Y.-L. Yan, N.-Y. Zhu, K.-K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8612–8613.
- [56] T. P. Yoon, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2911–2912.
- [57] M. P. Sibi, P. Narayanasamy, S. G. Ghorpade, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11796–11797.
- [58] D. Yang, B.-F. Zheng, Q. Gao, S. Gu, N.-Y. Zhu, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45*, 255–258.
- [59] S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7599–7602.
- [60] C. Taillier, M. Lautens, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 591–593.
- [61] H. Yamamoto, S. Hayashi, M. Kubo, M. Harada, M. Hasegawa, M. Noguchi, M. Sumimoto, K. Hori, *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2859–2864.
- [62] M. P. Sibi, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1553–1556.
- [63] M. C. Willis, G. A. Cutting, V. J.-D. Piccio, M. J. Durbin, M. P. John, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 1543–1545.
- [64] G. A. Cutting, N. E. Stainforth, M. P. John, G. Kociok-Köhn, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10632–10633.
- [65] S. Murarka, I. Deb, C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226–13227.
- [66] A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122–3123.
- [67] A. T. Parsons, A. G. Smith, A. J. Neel, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688–9692.
- [68] S. M. Wales, M. M. Walker, J. S. Johnson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558–2561.
- [69] N. S. D. De Rycke, Jeffrey D.; Hughes, Jonathan M. E.; Rosadiuk, Kristopher A.; Gleason, James L., *Synlett* **2014**, *25*, 2802–2805.
- [70] D.-C. Wang, M.-S. Xie, H.-M. Guo, G.-R. Qu, M.-C. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 14111–14115.
- [71] M. Shang, J. Z. Chan, M. Cao, Y. Chang, Q. Wang, B. Cook, S. Torker, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10593–10601.
- [72] K. Zheng, Y. Yang, J. Zhao, C. Yin, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Chem. – A Eur. J.* **2010**, *16*, 9969–9972.
- [73] K. Zheng, C. Yin, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 2573–2577.
- [74] C. Yin, W. Cao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1924–1930.
- [75] J. Li, Y. Liao, Y. Zhang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6672–6674.
- [76] J. Zheng, L. Lin, K. Fu, Y. Zhang, X. Liu, X. Feng, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 14493–14498.
- [77] B. Maji, M. Baidya, H. Yamamoto, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3941–3945.
- [78] W. Luo, J. Zhao, J. Ji, L. Lin, X. Liu, H. Mei, X. Feng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10042–10045.
- [79] X. Zhao, X. Liu, H. Mei, J. Guo, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 4032–4035.
- [80] W. Luo, X. Yuan, L. Lin, P. Zhou, X. Liu, X. Feng, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4736–4740.
- [81] X. Li, J. Guo, L. Lin, H. Hu, F. Chang, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3532–3537.
- [82] J. Zhang, W. Xiao, H. Hu, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Chem. – A Eur. J.* **2018**, *24*, 13428–13431.
- [83] W. Xiao, L. Ning, S. Xin, S. Dong, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211596.
- [84] X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 298–302.
- [85] M.-Y. Wang, W. Li, *Chinese J. Chem.* **2021**, *39*, 969–984.
- [86] D.-F. Chen, L.-Z. Gong, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 3676–3683.
- [87] A. Parra, S. Reboredo, A. M. Martín Castro, J. Alemán, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5001–5020.
- [88] J. Lv, S. Luo, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 847–858.
- [89] G.-C. Fang, Y.-F. Cheng, Z.-L. Yu, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 23.
- [90] N. Brodt, J. Niemeyer, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 3080–3109.
- [91] H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942.
- [92] H. L. van Lingén, W. Zhuang, T. Hansen, F. P. J. T. Rutjes, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1953–1958.

- [93] T. Fujisawa, T. Ichiyanagi, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5031–5034.
- [94] O. Jackowski, A. Alexakis, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2010**, *49*, 3346–3350.
- [95] D. Grassi, A. Alexakis, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 13642–13646.
- [96] K. Fuji, T. Kawabata, A. Kuroda, T. Taga, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1914–1915.
- [97] E. L. H. Carswell Douglas; Henderson, Kenneth W; Kerr, William J; Russell, Claire J, *Synlett* **2003**, *2003*, 1017–1021.
- [98] S. E. Larson, G. Li, G. B. Rowland, D. Junge, R. Huang, H. L. Woodcock, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2188–2191.
- [99] G. K. Ingle, Y. Liang, M. G. Mormino, G. Li, F. R. Fronczek, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2054–2057.
- [100] G. Li, T. Liang, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 4628–4632.
- [101] S. K. Nimmagadda, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4098–4101.
- [102] D. Yang, L. Wang, F. Han, D. Zhao, R. Wang, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, *20*, 8584–8588.
- [103] Y. Bai, J. Yuan, X. Hu, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4549–4553.
- [104] H. He, Y. Cao, J. Xu, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3010–3014.
- [105] K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Chem. Commun.* **2000**, 479–480.
- [106] J. D. Anderson, P. García García, D. Hayes, K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, K. P. Fondekar, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7111–7114.
- [107] K. W. Henderson, W. J. Kerr, J. H. Moir, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4573–4587.
- [108] D. A. Evans, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452–6453.
- [109] E. L. Carswell, W. J. Kerr, D. McArthur, M. Pažický, A. J. B. Watson, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7344–7349.
- [110] M. Hatano, K. Nishikawa, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8424–8427.
- [111] L. Lin, J. Zhang, X. Ma, X. Fu, R. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6410–6413.
- [112] D. Li, L. Wang, D. Yang, B. Zhang, R. Wang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 7432–7436.
- [113] L. Wang, D. Li, D. Yang, K. Wang, J. Wang, P. Wang, W. Su, R. Wang, *Chem. – An Asian J.* **2016**, *11*, 691–695.
- [114] L. Wang, D. Yang, D. Li, R. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3004–3007.
- [115] D. Li, Y. Wang, L. Wang, J. Wang, P. Wang, K. Wang, L. Lin, D. Liu, X. Jiang, D. Yang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9640–9643.
- [116] D. Li, K. Wang, L. Wang, Y. Wang, P. Wang, X. Liu, D. Yang, R. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3211–3214.
- [117] A. Falconnet, M. Magre, B. Maity, L. Cavallo, M. Rueping, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58*, 17567–17571.
- [118] D. Li, L. Wang, Y. Yang, M. Zhang, T. Peng, D. Yang, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3744–3750.
- [119] D. Li, M. Zhang, Y. Yang, T. Peng, D. Yang, W. Gao, R. Wang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9229–9233.
- [120] J.-J. Tao, J.-D. Tang, T. Hong, J.-W. Ye, J.-Y. Chen, C. Xie, Z. Zhang, S. Li, *ACS Omega* **2021**, *6*, 35093–35103.
- [121] L. Wang, F. Gao, X. Zhang, T. Peng, Y. Xu, R. Wang, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 610–625.
- [122] K. H. Yong, N. J. Taylor, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3553–3556.
- [123] K. H. Yong, J. M. Chong, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4139–4142.
- [124] A. D. Schofield, M. L. Barros, M. G. Cushion, A. D. Schwarz, P. Mountford, *Dalt. Trans.* **2009**, 85–96.
- [125] X. Zhang, T. J. Emge, K. C. Hultsch, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 394–398.
- [126] L. Wang, D. Yang, F. Han, D. Li, D. Zhao, R. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 176–179.
- [127] L. Wang, D. Yang, D. Li, X. Liu, Q. Zhao, R. Zhu, B. Zhang, R. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4260–4263.
- [128] D. Yang, L. Wang, F. Han, D. Li, D. Zhao, R. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 2185–2189.
- [129] K. Wang, L. Wang, X. Liu, D. Li, H. Zhu, P. Wang, Y. Liu, D. Yang, R. Wang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4351–4354.
- [130] V. Vasilenko, C. K. Blasius, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1203–1206.
- [131] T. Yoshino, H. Morimoto, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17082–17083.
- [132] G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382–4385.
- [133] D. Yang, L. Wang, F. Han, D. Zhao, B. Zhang, R. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52*, 6739–6742.
- [134] D. Yang, L. Wang, M. Kai, D. Li, X. Yao, R. Wang, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54*, 9523–9527.

- [135] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, H. Bao, T. You, K. Ding, *European J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 2248–2254.
- [136] T. Sakai, T. Soeta, K. Endo, S. Fujinami, Y. Ukaji, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2422–2425.
- [137] H. Bao, J. Wu, H. Li, Z. Wang, T. You, K. Ding, *European J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 6722–6726.
- [138] M. Hatano, T. Horibe, K. Ishihara, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, 52, 4549–4553.
- [139] M. Hatano, T. Horibe, K. Yamashita, K. Ishihara, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 952–956.
- [140] B. M. Trost, S. Hisaindee, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6003–6005.
- [141] Y. Xiao, Z. Wang, K. Ding, *Macromolecules* **2006**, 39, 128–137.
- [142] B. M. Trost, S. Malhotra, B. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1674–1675.
- [143] B. M. Trost, S. Malhotra, P. Koschker, P. Ellerbrock, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2075–2084.
- [144] H. Bao, Z. Wang, T. You, K. Ding, *Chinese J. Chem.* **2013**, 31, 67–71.
- [145] J. Zhang, X. Liu, R. Wang, *Chem. – A Eur. J.* **2014**, 20, 4911–4915.
- [146] B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003–12004.
- [147] D. J. Cram, G. D. Y. Sogah, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 625–628.
- [148] B. M. Trost, M. J. Bartlett, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 688–701.
- [149] B. M. Trost, C.-I. (Joey) Hung, G. Mata, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2020**, 59, 4240–4261.
- [150] P. K. Dornan, T. Anthoine, M. G. Beaver, G. C. Cheng, D. E. Cohen, S. Cui, W. E. Lake, N. F. Langille, S. P. Lucas, J. Patel, W. I. V. Powazinik, S. W. Roberts, C. Scardino, J. L. Tucker, S. Spada, A. Zeng, S. D. Walker, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 481–489.
- [151] M. G. Beaver, X. Shi, J. Riedel, P. Patel, A. Zeng, M. T. Corbett, J. A. Robinson, A. T. Parsons, S. Cui, K. Baucom, M. A. Lovette, E. İçten, D. B. Brown, A. Allian, T. G. Flick, W. Chen, N. Yang, S. D. Walker, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 490–499.
- [152] D. H. Rich, J. H. Gardner, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5305–5308.
- [153] S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7129–7144.
- [154] S. Marumoto, H. Kogen, S. Naruto, *Tetrahedron* **1999**, 55, 7145–7156.
- [155] K. Kuramochi, S. Yukizawa, S. Ikeda, T. Sunoki, S. Arai, R. Matsui, A. Morita, Y. Mizushina, K. Sakaguchi, F. Sugawara, M. Ikekita, S. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5039–5049.
- [156] P. Wipf, P. D. G. Coish, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5053–5061.
- [157] N. N. Girotra, Z. S. Zelawski, N. L. Wendler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 566–567.
- [158] G. Guillena, M. del Carmen Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1272–1277.
- [159] D. H. Enders Robert, *Synlett* **1998**, 1998, 961–962.
- [160] J. Barluenga, B. Baragaña, J. M. Concellón, A. Piñera-Nicolás, M. R. Díaz, S. García-Granda, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5048–5052.
- [161] B. Li, C. Li, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8271–8277.
- [162] V. Ashokkumar, A. Siva, R. Ramaswamy Chidambaram, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10926–10929.
- [163] Á. Pálvölgyi, Z. Rapi, O. Ozohanics, G. Tóth, G. Keglevich, P. Bakó, *Res. Chem. Intermed.* **2018**, 44, 1627–1645.
- [164] Z. Rapi, T. Nemcsok, P. Bagi, G. Keglevich, P. Bakó, *Tetrahedron* **2019**, 75, 3993–4004.
- [165] K. Kobayashi, K. Tanaka, M. Suzuki, H. Kogen, *Nat. Prod. Commun.* **2019**, 14.
- [166] G.-L. H. Chai Jian-Wei; Wong, Henry N. C., *Synthesis (Stuttg.)* **2017**, 49, 181–187.
- [167] G.-L. Chai, J.-W. Han, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 12647–12654.
- [168] V. K. Aggarwal, G. Hynd, W. Picoul, J.-L. Vasse, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9964–9965.
- [169] B. M. Choudary, M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3396–3397.
- [170] Y. Wang, J. Ye, X. Liang, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1033–1036.
- [171] D. Ngo, M. Kalala, V. Hogan, R. Manchanayakage, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4496–4500.
- [172] D.-G. Crivoi, A. M. Segarra, F. Medina, *J. Catal.* **2016**, 334, 120–128.
- [173] Q. Han, W. Li, S. Wang, J. He, W. Du, M. Li, *ChemCatChem* **2017**, 9, 1801–1807.
- [174] W. Liu, Y. Li, K. Liu, Z. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 10756–10759.
- [175] R. N. Reddi, P. K. Prasad, A. Sudalai, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, 54, 14150–14153.
- [176] J. Li, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 5260–5263.
- [177] V. Ashokkumar, A. Siva, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2551–2561.
- [178] B. Lygo, D. C. M. To, *Chem. Commun.* **2002**, 2360–2361.
- [179] B. Lygo, S. D. Gardiner, M. C. McLeod, D. C. M. To, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2283–2290.
- [180] Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1603–1662.
- [181] M. J. Porter, J. Skidmore, *Org. React.* **2010**, 426–672.
- [182] Ager, D.; Alsters, P. L.; Arends, I. W. C. E.; Basheer, A.; Brown, J. M.; Charette, A. B.; Collins, S. K.; Colonna, S.; Franciò, G.; Han, J. W.; Hata, S.; Hayashi, T.; Hii, K. K.; Hultsch, K. C.; Jamison, T. F.; Janssen, D. B.; Johnston, J. N.; Katsuki, T.; Leitner, W.; Lindsay, V. N. G.; Lu, S.-M.; Marek, I.; Matsumoto, K.; Muchalski, H.; Muçiz, K.; Nguyen, B. N.; Perdicchia, D.;

- Reznichenko, A. L.; Roy, M.-N.; Schleicher, K. D.; Sibi, M. P.; Szymański, W.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Zhou, Y.-G. *Stereoselective Synthesis I*. 1st Edition; de Vries, J. G, Ed.; Stuttgart: Georg Thieme Verlag, **2011**.
- [183] O. Jacques, S. J. Richards, R. F. W. Jackson, *Chem. Commun.* **2001**, 2712–2713.
- [184] M. Hinch, O. Jacques, C. Drago, L. Caggiano, R. F. W. Jackson, C. Dexter, M. S. Anson, S. J. F. Macdonald, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2006**, *251*, 123–128.
- [185] P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807–8864.
- [186] J. C. Aledo, *Protein Sci.* **2019**, *28*, 1785–1796.
- [187] C. A. Gibbs, B. P. Fedoretz-Maxwell, J. J. Warren, *Dalt. Trans.* **2022**, *51*, 4976–4985.
- [188] N. Clemente Plaza, M. Reig García-Galbís, R. M. Martínez-Espinosa, *Molecules* **2018**, *23*.
- [189] E. Oberbichler, M. Wiesauer, E. Schlögl, J. Stangl, F. Faschinger, G. Knör, H. J. Gruber, V. P. Hytönen. *Methods in Enzymology*, **2020**, *633*, 1–20.
- [190] L. Michelet, M. Zaffagnini, D. Lemaire. *The Chlamydomonas Sourcebook* (Second Edition), **2009**, 401–443.
- [191] J. Grainger, A. Drake-Lee, *Clin. Otolaryngol.* **2006**, *31*, 360–367.
- [192] Dumancas, G.G.; Hikkaduwa Koralege, R.S.; Mojica, E.R.E.; Murdianti, B.S.; Pham, P.J. Penicillins. *Encyclopedia of Toxicology*, 3rd ed.; Wexler, P., Ed.; Academic Press: Oxford, UK, **2014**, 768–772.
- [193] J. P. Gomez-Escribano, L. Song, D. J. Fox, V. Yeo, M. J. Bibb, G. L. Challis, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2716–2720.
- [194] B. Puschner, *Vet. Toxicol. Basic Clin. Princ. Third Ed.*, **2018**, 955–966.
- [195] D. L. Enders Karsten; Narine, Arun A, *Synthesis (Stuttg).* **2007**, *2007*, 959–980.
- [196] M. Gholinejad, H. Firouzabadi, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 5953–5959.
- [197] G. Guo, W. Li, J. Zheng, A. Liu, Q. Zhang, Y. Wang, *Molecules* **2024**, *29*.
- [198] M. Duan, Y. Liu, J. Ao, L. Xue, S. Luo, Y. Tan, W. Qin, C. E. Song, H. Yan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2298–2301.
- [199] N. Prabakaran, S. Abraham, G. Sundararajan, *ARKIVOC* **2002**, *2002*, 212–226.
- [200] G. Sundararajan, P. Narayanasamy, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 389–392.
- [201] J. D. White, S. Shaw, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2200–2204.
- [202] M. Kannan, P. B. De, S. Pradhan, T. Punniyamurthy, *Chemistry Select* **2018**, *3*, 859–863.
- [203] W. Wang, J. Wang, S. Li, C. Li, R. Tan, D. Yin, *Green Chem.* **2020**, *22*, 4645–4655.
- [204] S. Liu, M. Tang, J. Pang, J. Hu, W. Chen, J. Cheng, Z. Liu, H. Zhao, R. Tan, *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2022**, *10*, 11760–11772.
- [205] S. Bonollo, D. Lanari, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2150–2152.
- [206] M. Ueno, T. Kitanosono, M. Sakai, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3619–3621.
- [207] T. Kitanosono, M. Sakai, M. Ueno, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7134–7147.

9. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Tworzenie nowych wiązań węgiel–węgiel czy węgiel–heteroatom w sposób stereokontrolowany z użyciem chiralnych kompleksów metali jest jednym z kluczowych narzędzi katalizy asymetrycznej. Wszechstronność tego podejścia jest ogromnym atutem przekładającym się na jego znaczące zaangażowanie w konstruowanie różnorodnych związków organicznych w postaci optycznie czystej. Powszechnie stosowane w tym zakresie są metale szlachetne jak pallad, rod, bądź ruten. Mimo niezaprzeczalnych zalet i wysokiej skuteczności metodologii, owo rozwiązanie ma również szereg mankamentów, do których możemy zaliczyć znaczne koszty soli metali szlachetnych, pracochłonna synteza niezbędnych ligandów lub też ich ograniczona stabilność na powietrzu oraz nierzadko rygorystyczne warunki badanych transformacji. Dodatkowo nie bez znaczenia jest ich negatywny wpływ na środowisko naturalne i organizmy żywe.

Trendem, który w minionych latach zyskał na znaczeniu w syntezie asymetrycznej i jest aktywnie rozwijany, to zastąpienia drogocennych metali szlachetnych przyjaznymi środowisku, nietoksycznymi, a przede wszystkim bardziej ekonomicznymi metalami ziem alkalicznych, w tym magnezem. Celem badań, który sobie postawiłam było opracowanie efektywnych systemów katalitycznych opartych na chiralnych małowartościowych ligandach i magnezie, będących w stanie katalizować w sposób enancjoselektywny transformacje ubogich w elektrony olefin, szczególnie α,β -nienasycone ketony, przekształcając je w epoksy pochodne, czy β -karbonylosulfidy.

W pierwszej części badań skupiłam się na opracowaniu chiralnego kompleksu magnezowego, pozwalającego na otrzymanie w sposób efektywny różnorodnej strukturalnie i elektronowo grupy enancjowzbogaconych oksiranów. O ile już wcześniej w tej tematyce, zostały użyte chiralne monocentrowe kompleksy magnezu, to nie wykazały one pożądanej aktywności i efektywności, a dodatkowo badano je na wąskiej grupie substratów. Zaproponowałam wykorzystanie generowanego *in situ* dwucentrowego kompleksu magnezu, zawierającego ligand profenolowy, który po aktywowaniu tlenem molekularnym z powodzeniem promował transformację pięćdziesięciu α,β -nienasyconych ketonów w odpowiednie optycznie wzbogacone α,β -epoksyketony z wysoką stereoselektywnością sięgającą 99% *ee*. Opracowana metodologia wykazała wysoką użyteczność w syntezie prekursorów niesteroidowych leków przeciwzapalnych, czy związków naturalnych o właściwościach cytotoksycznych.

W drugiej części badań wykazałam iż opracowany wcześniej dwucentrowy kompleks magnezu, zawierający ligand profenolowy, katalizuje z powodzeniem w sposób wysoce enancjoselektywny transformację α,β -nienasyconych ketonów w odpowiednie enancjowzbogacone β -ketosulfidy. Wart podkreślenia jest fakt, iż jest to jednocześnie pierwszy przykład asymetrycznej reakcji tio-Michaela katalizowanej chiralnymi kompleksami magnezu. Również jest to pierwszy przykład kompleksowego badania tolerancji substratowej, w której przetestowano 29 zróżnicowanych sterycznie i elektronowo merkaptanów. Ogromnym atutem opracowanej metodologii była możliwość regeneracji i zawrócenia do procesu profenolowego liganda.

10. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM/ABSTRACT IN ENGLISH

The formation of new carbon–carbon or carbon–heteroatom bonds in a stereocontrolled manner using chiral metal complexes is one of the key tools in asymmetric catalysis. The versatility of this approach is a major advantage, translating into its significant application in constructing a wide variety of organic compounds in optically pure form. Noble metals such as palladium, rhodium, or ruthenium are commonly used in this area. Despite the undeniable advantages and high efficiency of this methodology, it also has several drawbacks, including the high costs of noble metal salts, the labor-intensive synthesis of necessary ligands, their limited stability in air, and often the stringent conditions required for the transformations. Additionally, their negative impact on the environment and living organisms cannot be overlooked.

A trend that has gained importance in asymmetric synthesis in recent years and is actively being developed is the replacement of precious noble metals with environmentally friendly, non-toxic, and, above all, more economical alkaline earth metals, including magnesium. The goal of my research was to develop efficient catalytic systems based on chiral small-molecule ligands and magnesium that can enantioselectively catalyze transformations of electron-poor olefins, particularly α,β -unsaturated ketones, converting them into epoxy derivatives or β -carbonyl sulfides.

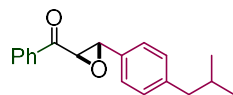
In the first part of my research, I focused on developing a chiral magnesium complex that could effectively produce a diverse, structurally, and electronically varied group of enantiomerically enriched oxiranes. While chiral mononuclear magnesium complexes had previously been used in this area, they did not exhibit the desired activity or efficiency, and they were tested on a narrow group of substrates. I proposed using an *in situ* generated dinuclear magnesium complex containing prophenol ligand, which, upon activation with molecular oxygen, successfully promoted the transformation of fifty α,β -unsaturated ketones into the corresponding optically enriched α,β -epoxyketones with high stereoselectivity reaching up to 99% *ee*. The developed methodology proved highly useful in synthesizing precursors of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and natural compounds with cytotoxic properties.

In the second part of my research, I demonstrated that the previously developed dinuclear magnesium complex containing a prophenol ligand successfully catalyzes the transformation of α,β -unsaturated ketones into the corresponding enantiomerically enriched β -ketosulfides with high enantioselectivity. It is worth noting that this is the first example of an asymmetric thio-Michael reaction catalyzed by chiral magnesium complexes. It is also the first example of a comprehensive study of substrate tolerance, in which 29 sterically and electronically diverse thiols were tested. A significant advantage of the developed methodology was the ability to regenerate and recycle the prophenol ligand back into the process.

11. Supplement

Charakterystyka α,β -epoksyketonów EP10, EP12, EP20

((2R,3S)-3-(4-izobutylofenylo)oksiran-2-ylo)(fenylo)metanon (EP10)



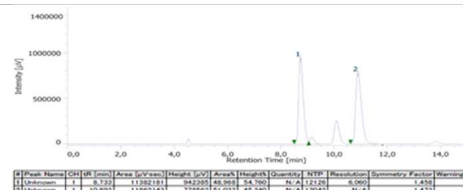
Reakcję przeprowadzono wg procedury GPZ z chalkonem EN10 (105.9 mg, 0,04 mmol). Surową mieszaninę poddano chromatografii kolumnowej na krzemionce (*n*-heksan/EtOAc 99:1 → 9:1 → 4:1), uzyskując epoksyd EP10 w postaci białawego ciała stałego (105.6 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{20} = -223.70$ ($c = 0.98, \text{CHCl}_3$)

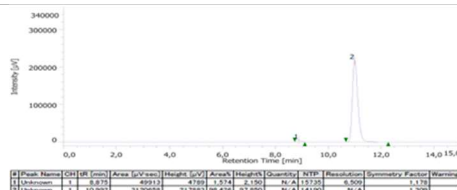
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.88 (dp, $J = 13.5, 6.8$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 193.2, 142.9, 135.6, 133.9, 132.8, 129.5, 128.9, 128.4, 125.7, 61.0, 59.5, 45.2, 30.2, 22.3.

Nadmiar enancjomeryczny EP10 (*ee* 97%) określono metodą HPLC przy użyciu chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel OJH, 25 °C, 9:1 *n*-heksan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min, 254 nm, $t_{\text{major}} = 10.99$ min, $t_{\text{minor}} = 8.87$ min). Konfigurację absolutną określono przez porównanie czasów retencji i wartości skręcalności optycznej z danymi odniesienia.



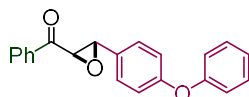
EP10-rac



EP10

Rysunek 33. Kopie chromatogramów HPLC mieszanin racemicznych i enancjowzbogaconego EP10

((2R,3S)-3-(4-fenoksyfenylo)oksiran-2-ylo)(fenylo)metanon (EP12)



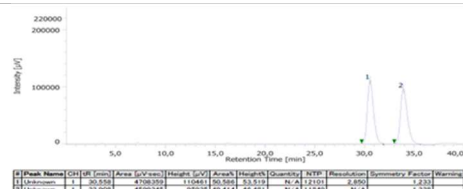
Reakcję przeprowadzono wg procedury GPZ z chalkonem EN12 (119.8 mg, 0,04 mmol). Surową mieszaninę poddano chromatografii kolumnowej na krzemionce (*n*-heksan/EtOAc 99:1 → 9:1 → 4:1), uzyskując epoksyd EP12 w postaci białawego ciała stałego (120.9 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{20} = -204.57$ ($c = 1.30, \text{CHCl}_3$)

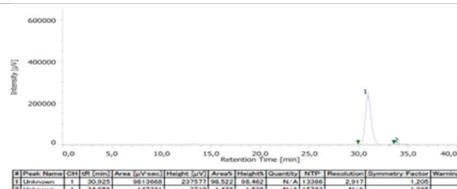
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.98 (m, 4H), 4.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 192.9, 158.0, 156.6, 137.7, 135.5, 134.0, 130.2, 129.9, 128.9, 128.4, 123.8, 120.5, 119.2, 119.1, 115.8, 60.9, 58.9.

Nadmiar enancjomeryczny EP12 (*ee* > 97%) określono metodą HPLC przy użyciu chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel ADH, 25 °C, 98:2 *n*-heksan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min, 254 nm, $t_{\text{major}} = 30.92$ min, $t_{\text{minor}} = 34.05$ min). Konfigurację absolutną określono przez porównanie czasów retencji i wartości skręcalności optycznej z danymi odniesienia.



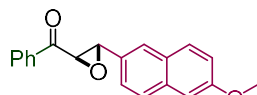
EP12-rac



EP12

Rysunek 34. Kopie chromatogramów HPLC mieszanin racemicznych i enancjowzbogaconego EP12

((2R,3S)-3-(6-metoksynaft-2-ylo)oksiran-2-ylo)(fenylo)metanon (EP20)



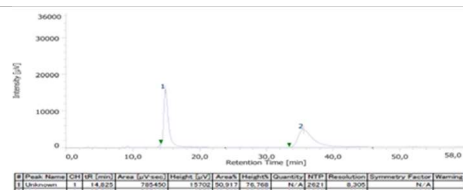
Reakcję przeprowadzono wg procedury GPZ z chalkonem EN20 (114.8 mg, 0,04 mmol). Surową mieszaninę poddano chromatografii kolumnowej na krzemionce (*n*-heksan/EtOAc 99:1 → 9:1 → 4:1), uzyskując epoksyd EP20 w postaci lekko żółtego ciała stałego (113.3 mg, 93%).

$[\alpha]_D^{20} = -284.21$ ($c = 1.13, \text{CHCl}_3$)

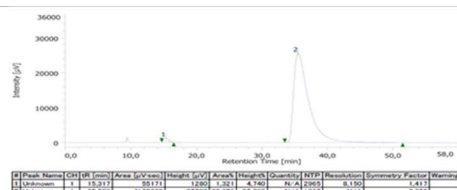
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 – 7.97 (m, 2H), 7.83 – 7.71 (m, 3H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 158.3, 135.6, 135.0, 133.9, 130.5, 129.4, 128.9, 128.6, 128.4, 127.6, 125.7, 123.1, 119.5, 105.9, 61.2, 59.8, 55.4.

Nadmiar enancjomeryczny EP20 (*ee* > 97%) określono metodą HPLC przy użyciu chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel ASH, 25 °C, 9:1 *n*-heksan/*i*-PrOH, 1,0 ml/min, 254 nm, $t_{\text{major}} = 35.5$ min, $t_{\text{minor}} = 15.31$ min). Konfigurację absolutną określono przez porównanie czasów retencji i wartości skręcalności optycznej z danymi odniesienia.



EP20-rac



EP20

Rysunek 35. Kopie chromatogramów HPLC mieszanin racemicznych i enancjowzbogaconego EP20

Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst

Joanna A. Jaszczewska-Adameczak^a and Jacek Mlynarski^{a,*}

^a Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland
 Fax: (+48)-22-632-66-81;
 Phone: (+48)-22-632-2322
 E-mail: jacek.mlynarski@gmail.com
 Homepage: www.jacekmlynarski.pl

Manuscript received: April 20, 2021; Revised manuscript received: July 8, 2021;
 Version of record online: July 14, 2021

 Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202100482>

Abstract: Asymmetric synthesis with cheaper and non-toxic alkaline earth metal catalysts is becoming an important and sustainable alternative to conventional catalytic methodologies mostly relying on precious metals. In spite of some sustainable methods for enantioselective epoxidation of enones, the development of a well-defined and efficient catalyst based on magnesium complexes for these reactions is still a challenging task. In this perspective, we present the application of chiral dinuclear magnesium complexes for asymmetric epoxidation of a broad range of electron-deficient enones. We demonstrate that the in situ generated magnesium-ProPhenol complex affords enantioenriched oxiranes in high yields and with excellent enantioselectivities (up to 99% ee). Our extensive study verifies the literature data in this area and provides a step forward to better understand the factors controlling the oxygenation process. Elaborated catalyst offers mild reaction conditions and a truly wide substrate scope.

Keywords: asymmetric epoxidation; magnesium; enones; ProPhenol; TBHP

Introduction

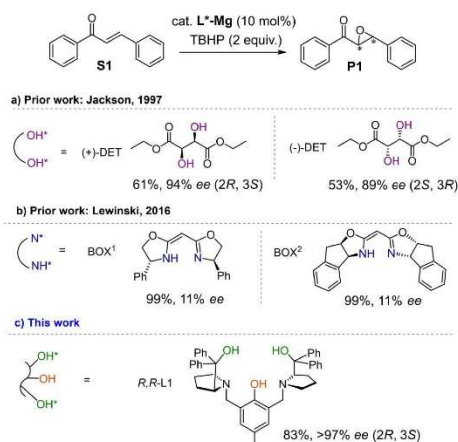
A fundamental discovery done by Sharpless over 40^[1] years ago regarding the possibility of asymmetric epoxidation of allyl alcohols with a chiral titanium complex significantly prompted the practical application of epoxides in the asymmetric synthesis. Optically pure oxirane derivatives can be further transformed into various more refined enantiomerically pure intermediates^[2] or target molecules,^[3] particularly natural products,^[4] pharmaceuticals^[5] or drug candidates.^[6] This discovery, inspired a tremendous development of new strategies in the field of asymmetric epoxidation, not only restricted to metal catalysis,^[7] but also application of organocatalysts,^[8] bioinspired transformations^[9] and recently in the light-mediated processes.^[10] This resulted also in significant enlarging the range of substrates used from simple alkenes^[11] to complex molecules that are functionalized at the last stage of synthesis.^[12]

Despite the enormous progress made in the development of new methodologies for stereocontrolled

epoxidation of α,β -unsaturated carbonyl compounds, the topic still seems to be relevant, and most research is moving toward the discovery of more sustainable catalysts and reaction conditions nowadays. Particularly interesting seems to be the application of nontoxic alkaline metals being demanded for the production of active pharmaceutical ingredients (API).

Magnesium driven transformations such as cycloaddition,^[13] domino,^[14] ring opening,^[15] Michael addition reactions^[16] are just simply examples unrevealing the wide application of this metal in synthesis.^[17] Magnesium complex offers also milder Lewis acidity compared to traditional transition metals. This made magnesium peroxide very promising catalysts for the epoxidation of electron-deficient olefins.

In 1997, Jackson and co-workers presented the formation of optically pure epoxides from chalcones by using a chiral magnesium complex with both enantiomers of ethyl tartarate (Scheme 1., 1a).^[18] Conversion of the corresponding *E*-chalcones to epoxy derivatives was reported with 81–94% ee and with moderate yields 36–61% while the investigation were limited to only 5



Scheme 1. Development of methods of asymmetric epoxidation of *E*-chalcone **S1** using chiral magnesium complexes.

examples. After 4 years, the same group published the results of epoxidation of aliphatic enones. Initially, epoxides have been formed with 40–54% yields and 67–82% ee by using 25% of the chiral complex Mg-(+)-DET and TBHP as an oxidant.^[19]

During further studies, the conditions were improved by replacing (+)-DET chiral ligand with its tert-butyl derivative, which resulted in improvement both reaction yield (92–96%) and enantioselectivity (91–93% ee) by using 10 mol% of the catalyst. Although the tested substrate scope was narrow, it was shown that the epoxidation of 3-octen-2-one with the addition of molecular sieves and 1 equiv. of water or with aqueous TBHP, the product was obtained with 99–100% substrate conversion and the ee was increased to 97% with a reduction of the amount of catalyst to 6 mol%.^[20] Besides, they examined addition of ethanol instead of water in the epoxidation and found that the amount of 0.48 equiv. EtOH affected the reaction results (conversion 94–99%, 91–96% ee). Interestingly, despite decades of extensive studies on the reactivity of zinc- and magnesium alkyls towards O_2 ,^[21,22] the isolation and structural characterization of well-defined magnesium complexes still remained a challenge at that time.

After 10 years of Jackson's research, Lewinski revised the topic of magnesium-promoted asymmetric epoxidation of *E*-chalcone **S1** with closer insight into the structures of magnesium alkyl peroxides based on β -diketiminato ligands (Scheme 1., 1b).^[21] Lewinski revealed also that the structures proposed by Jackson are not correct and showed evidence of the formation

of Mg-based mononuclear alkoxide species as well as its dimerization to the stable alkylperoxides where each oxygen coordinate to two Mg atoms.^[21] However, despite specifying the correct catalyst structure, the problem of enantioselectivity was not correctly addressed. The epoxidation carried out in the stoichiometric variant as well as in the catalytic variant (10 mol% of the catalyst) resulted in the formation of a product with quantitative yield in a short time but with only low ee around 11%.

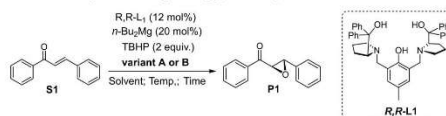
These research and insight into the correct structure of magnesium complexes^[23] prompted us to verify the hypothesis of Jackson's group and ultimately to design magnesium-based highly enantioselective catalysts for asymmetric epoxidation of a broad range of α,β -unsaturated carbonyl compounds. Our idea was to put two magnesium atoms in one catalyst molecule to facilitate the formation of structures in which oxygen atoms coordinate simultaneously to two metal centers. In this paper, we show that the application of chiral dinuclear magnesium catalyst based on the C_2 -symmetry *R,R*-ProPhenol ligand performs better than previously published protocols in terms of enantioselectivity, while providing good to high reaction yields (Scheme 1., 1c).

Results and Discussion

Bearing in mind the divergent conclusions published by the two research groups, we decided to address this important topic thoroughly. To verify the hypothesis of our both predecessors, we began by repeating the *E*-chalcone **S1** epoxidation by using the procedure from 1997. After many attempts, as well as modifications to the original procedure, the results described by this group (Table 1, Supporting Information) could not be fully reproduced and the tested complexes turned out to be capricious catalysts, unfortunately. Based on subsequent work, we assumed that the DET ligands does not offer a stable structure with two magnesium atoms, which can lead to oxidation in many ways, hence the repeatability of the reaction leaves much to be desired.

Bearing in mind the formation of the dimeric structure of magnesium alkoxide in this process, we chose ligands enabling the construction of such an architecture with two magnesium centers in one catalyst molecule. After many trials, we found that C_2 -symmetry Mg-*R,R*-ProPhenol (**R,R-L1**) complex seems to be the catalyst of choice for asymmetric epoxidation of the basic *E*-chalcone **S1**. To compare the results by using both catalysts, two experiments were carried out parallelly (Table 4, Supporting information). Initially, we performed comparative experiments on the epoxidation of **S1** with Mg-(*R,R*)-ProPhenol catalyst according to both Jackson's and Lewinski's protocols. It quickly turned out that

Table 1. Screening of solvents and temperature optimization in the enantioselective epoxidation of *E*-chalcone **S1** under variant A (without catalyst oxygenation) and variant B (with catalyst oxygenation).



Entry/Variant ^[b]	Solvent	Temp. [°C]	Time [h]	Yield ^[h] [%]	<i>ee</i> ^[i] [%] (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
1/A	Toluene	0 to 10	24	60	69
2 ^[c] /B		0 to 10	24	79	79
3 ^[d] /B		0	96	79	91
4/A	Et ₂ O	0 to 10	24	35	37
5/B		0 to 10	24	83	78
6/B		0	144	80	81
7/A	MTBE	0 to 10	24	88	86
8/B		0 to 10	24	83	85
9/B	DME	0	144	18	86
10/B	THF	0 to 10	24	30	92
11 ^[e] /B	1,4-dioxane	10 to 13	24	55	88
12/B	DCM	0 to 10	24	73	19
13/B	ACN	0 to 10	24	76	85
14/B	Toluene/ACN (1:1)	0	144	70	90
15/B	Toluene/MTBE (1:1)	0	20	93	78
16/B	Toluene/DME (1:1)	0	144	61	84
17/B	Toluene/Et ₂ O (1:1)	0	144	88	84
18 ^[e] /B	Toluene/1,4-dioxane (1:1)	0	144	94	90
19 ^[g] /B	Toluene/1,4-dioxane (1:9)	0	96	74	93
20 ^[f] /B	Toluene/THF (1:1)	0	56	95	87
21 ^[f] /B	Toluene/THF (9:1)	0	20	94	72
22/B	Toluene/THF (1:9)	0	96	78	96
23/B		5	72	81	92
24/B		25	72	88	83

^[a] Reactions were carried out by stirring the ligand 12 mol% *R,R*-L1 with 20 mol% *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane) in solvent (1.84 mL) at room temperature for 1 h containing 2 eq. (0.8 mmol) of TBHP (4.0 M toluene solution), 1 eq. of chalcone **S1** (0.4 mmol) dissolved in 2.0 mL of appropriate solvent or its mixture unless otherwise stated.

^[b] **Variant A** – After synthesis of the chiral complex Mg-*R,R*-L1, the solution is cooled to –10 °C. Then 2 eq. (0.8 mmol) of TBHP (4.0 M toluene solution) followed by 2.0 mL of chalcone **S1** solution were added in one portion. The mixture is warmed to 0 °C and stirring is continued for the specified time; **Variant B** – After the synthesis of the chiral complex Mg-*R,R*-L1, the solution is cooled to –20 °C and the Schlenk vessel is connected to the line with a desiccant and further to the oxygen balloon. Oxygen is supplied for 1 hour at 625 rpm. Then 2 eq. (0.8 mmol) of TBHP (4.0 M toluene solution) followed by 2.0 mL of chalcone **S1** solution were added in one portion. The mixture is warmed to a dedicated temperature and stirring is continued for the specified time.

^[c] Reactions were carried out with 10 mol% *R,R*-L1 and 10 mol% *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane).

^[d] 0.8 eq. EtOH was added after chiral complex Mg-*R,R*-L1 synthesis and additionally stirred for 30 min.

^[e] O₂ delivering at 10 °C.

^[f] Complete **S1** conversion.

^[g] O₂ delivering at 5 °C.

^[h] Isolated yield after silica gel chromatography.

^[i] Determined by chiral HPLC analysis.

Lewinski's conclusions were correct and this reaction protocol ensured higher enantiomeric excesses. It is important to emphasize that Lewinski's thorough research concerning the formation of an active magnesium complex and the oxygenation of alkyl magnesium species are crucial for the course of the reaction and greatly influenced our investigation.

First, we attempted to careful optimization of the reaction conditions. Initial experiments have been carried out for chalcone **S1** with TBHP in various solvents under the two protocols described in Table 1. **Variant A** (Table 1) assumed conducting epoxidation without catalyst oxygenation before TBHP and **S1** addition to the reaction mixture, while **Variant B**

(Table 1) assumed supplying oxygen to the catalyst for 1 hour at -20°C before adding other reagents to the reaction mixture. Conducting differential experiments confirmed our earlier observations that oxygenation of the catalyst solution is crucial for obtaining high reaction yields and high asymmetric induction.

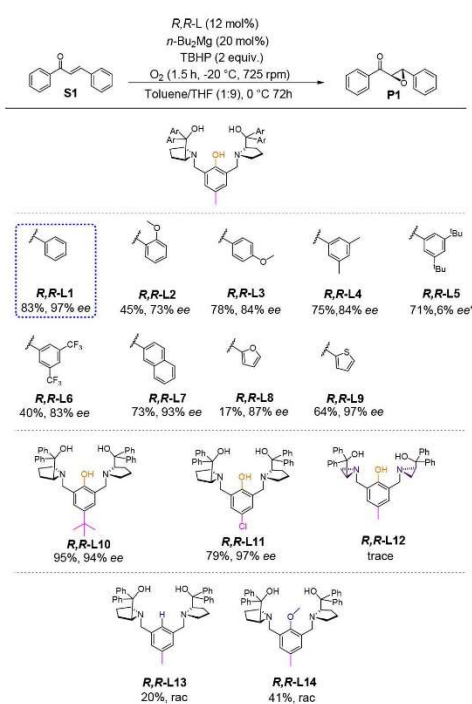
The initial studies towards the development of efficient conditions began with the evaluation of various solvents (Table 1). With **R,R-L1**, as a ligand in toluene at 0°C , the transformation reached completion within 96 h, affording the chiral epoxide **P1** with high enantioselectivity (entry 3). High level of enantioselectivity (85%) and good yield have been also maintained in MTBE (entry 8) while the reaction carried out in THF was highly enantioselective yet not efficient (entry 10). However, the best results in terms of enantioselective formation of epoxide **P1** (96% *ee*) were recorded in the toluene/THF (1:9) mixture (Table 1, Entry 22). Prolonged reaction time (96 h) at 0°C resulted in the formation of **P1** with 78% yield. Slightly lower enantioselectivities (91–93% *ee*) and similar 74% yields were observed for toluene/1,4-dioxane mixture (Table 1, entry 19). Notably, decreasing the temperature to -20°C had a negative effect on the epoxidation process. The product **P1** was isolated with only 26% yield, while providing lower enantioselectivities up to 52% *ee*. We also carried out experiments with different oxidizing agents like cumyl hydroperoxide (CHP), H_2O_2 (30%, aq.) and oxygen (Table 6, Supporting Information). In case of CHP we obtained product **P1** with 21% yields and 44% *ee*, while using hydrogen peroxide (30% aq.) was not promising due to water contamination that resulted in the catalyst decomposition. Also, the use of oxygen, without any other oxidants did not cause the epoxide formation. After this careful analysis, the reaction carried out in toluene/THF mixture (1:9) at 0°C has been selected for further stages of research.

Concerning the reaction protocol, the optimal scenario assumed the oxygenation of the 2.0 mL volume of the catalyst *n*-BuMg-**R,R-L1** and the addition of **S1** in a solution which would also be confirmed in the previous optimization studies related to the selection of the solvent. Detailed optimisation is collected in Supporting Information material (Table 7). Finally, we investigated the influence of Mg/**R,R-L1** molar ratio on the reaction enantioselectivity. Results ultimately proved that the assumed metal-to-ligand structures (2:1) build up the most efficient and enantioselective catalysts. The slight excess of **R,R-L1** used in relation was beneficial for longer (72 h) epoxidation and reduced the influence of slow degradation of ProPhenol ligand. The addition of chalcone **S1** in solution instead of the solid substrate proved also to be optimal.

After confirming the effectiveness of **R,R-L1** ligand in asymmetric epoxidation, we also checked carefully

the influence of the ligand tuning on the reaction enantioselectivity. Knowing that the optimal reaction parameters are crucial for enantioselectivity, we left this step unconventionally at the end to verify all ligands under the best conditions.

Scheme 2 summarizes comparison of results obtained for various chiral ProPhenol ligands (**R,R-L2–R,R-L14**). The data collected during these experiments indicate that a slight change in the structure of the **R,R-L** ligand had a significant influence on the enantioselectivity and yield of the reaction. Evolution of the ligands with substituents on the aryl ring showed that any substituents decrease enantioselectivity, regardless of their electronic nature. This effect was most evident for the bulky tert-butyl substituents in **R,R-L5**. Interestingly, high enantioselectivity of 97% *ee* was maintained for the ligand **R,R-L9** with the 2-



[a] Reaction conditions: *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane), TBHP (4.0 M Toluene solution), 1 eq. of chalcone **S1** (0.4 mmol) dissolved in 2.0 mL Toluene/THF (1:9). Yields of isolated epoxides after silica gel chromatography. *Absolute configuration obtained enantiomer was (2*S*, 3*R*)

Scheme 2. Structures of tested **R,R-L**-ProPhenol ligands.

thiophenyl group. These studies have also shown that the coordination of magnesium to phenolic -OH is essential for high catalyst efficiency and enantioselectivity. Thus, ligands **R,R-13**, and **14** turned out inefficient. However, the para-substitution of the phenol ring did not change the catalyst efficiency significantly. The same level of asymmetric induction was observed for **R,R-L11** with the Cl-substituent at the para position of the central phenol backbone. The **R,R-L10** ligand was definitely the most favorable in terms of reaction efficiency (95%), but with a slightly lower asymmetric induction (94% *ee*). Finally, ring size reduction in the amino alcohol moiety in the **R,R-L12** ligand was unsuccessful.

To demonstrate the wide applicability of the developed methodology, we have carried out the reaction of over sixty alkenes. While the SI material contains information about all experiments, Scheme 3 summarizes the most promising results obtained with the use of the dinuclear magnesium catalyst. Although we observed excellent yields and enantioselectivity for most substrates, the epoxidation efficiency varied depending on the chalcone structure, and particularly the location of the substituents on the benzene ring of substrates **P1–P11** as follows: *para*- (76–95%, 79–97% *ee*) > *meta*- (68–95%, 78–85% *ee*) > *ortho*- (0–32%, 18–55% *ee*).

In the case of chalcones containing *ortho* and *para*-methoxy substituents, only traces of the product were observed, while the substrate with the *o*-Me substituent turned to be unreactive.

The study also revealed a significant decrease in selectivity for the 1-naphthyl substituent (**P12**: 38%, 52% *ee*), and an increase in selectivity for 2-naphthyl (**P13**: 86%, 96% *ee*). Such large differences may indicate the existing steric hindrance and difficulties in proper **S12** arrangement at the catalyst reaction center. It was also the very first time to obtain epoxidation products **P14** and **P15** (Scheme 3) with excellent selectivity > 97–99% *ee* and very good yields 83–86%. Additionally, excellent enantioselectivity (> 98–99% *ee*) were obtained for the substrates with the conjugated bond system for (2*E*, 4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one (**S16**) and (2*E*, 4*E*)-1-phenylhexa-2,4-dien-1-one (**S17**), where the γ - σ double bond is in the acyclic system.

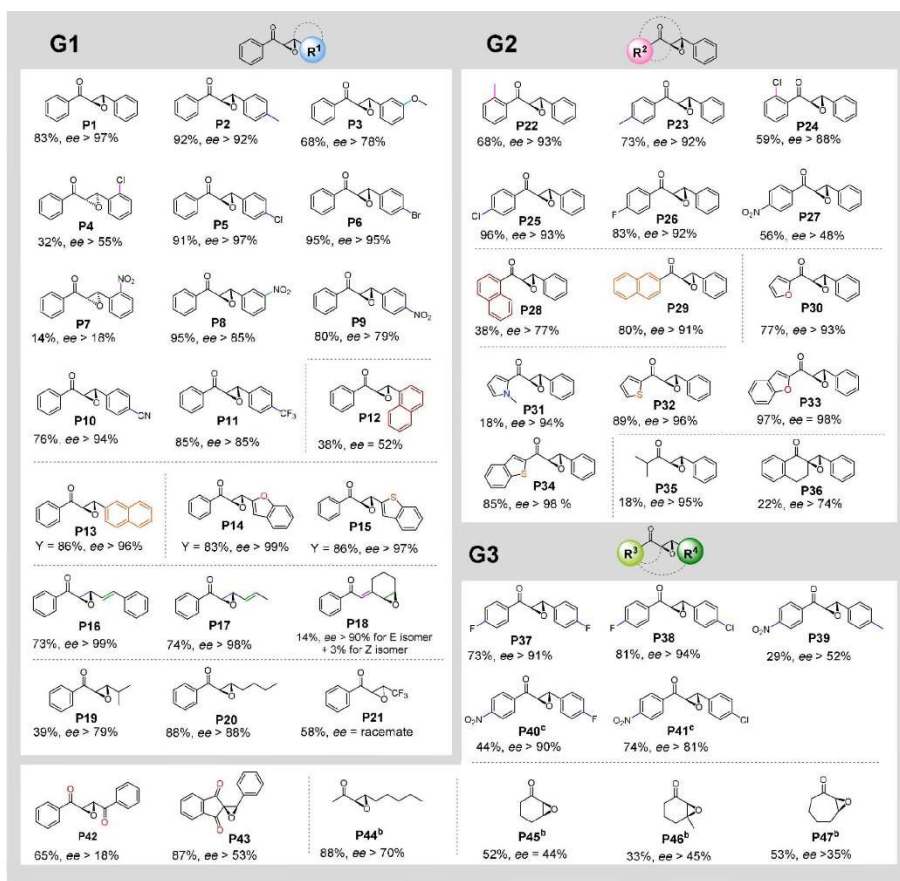
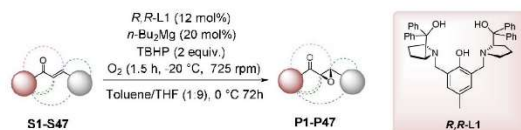
Epoxidation of **S16**, **S17** with condensed double bonds occurred at the α,β -position and resulted in the formation of the product with high yield and stereoselectivity. However, the epoxidation of **S18** (2-(cyclohex-2-en-1-ylidene)-1-phenylethanone), occurred on the external γ,δ -double bond albeit with only 14% yield probably due to sterically reason. At first glance, the substituents on the benzene ring in the chalcones **S22–S27** have a smaller effect on the enantioselectivity results (48–93% *ee*), however, a decrease in the yield for the products **P22**, **P24** with substituents in the ortho

position (59–68%) can be noticed. A similar selectivity in **G2** group was obtained for the fused aromatic ring substituents as in the **G1** group. The selectivity of the **S28** epoxidation with the 1-naphthyl substituent reaches 77% *ee* (**P28**) compared to 52% *ee* for the **S12** counterpart, however the efficiency remains low at 38%, while for the **S29** substrate the results are very good and in practice match those for **S13**. The case of heterocyclic substituents is also much better. Epoxidation products were obtained for all five tested substrates **S30–S34**.

The enantioselectivity results are very high (93–98% *ee*) for the **P30–P34** products as well as good to high yields (77–97%). Interestingly, higher enantiomeric excess values were obtained for epoxidation of the **S35** substrate with a branched aliphatic substituent (18%, 95% *ee*) than for the structural isomer **S19**, but the reaction did not occur at all for substrate **S57** with longer aliphatic carbon chain on the carbonyl side. In the case of fluorinated substrates **S37** and **S38**, the enantiomeric excess and yield are at a very good level (73–81%, 91–94% *ee*), while *p*-NO₂- groups affected the overall yields and enantioselectivities (29–74%, 52–90% *ee*). Due to the poor solubility of the **S40** and **S41** substrates, in these specific cases, the epoxidation procedure was modified and instead of using 2.0 mL of the solvent mixture, these substrates were transferred to the reaction mixture as a suspension in 4.0 mL of dedicated solvent. It can also be seen that the *para*-NO₂-group on the ketone side adversely affects the selectivity of epoxidation if combined in addition to the presence of electron-donating substituents or the general absence of substituents on the benzene ring at the double bond, similar to the **P27** case (56%, 48% *ee*), for **P39** we have 52% *ee* and 29% yields. For the commercially available aliphatic linear enone **S44** the product was obtained with good enantioselectivity and good yield (88% > 70% *ee*) when the reaction was scaled up. The reactivity study of cyclic enones **S45–S47** resulted in obtaining products with moderate yields and enantioselectivity.

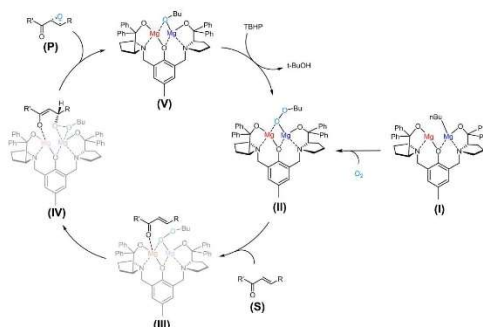
We also managed to recover the **R,R-L1** catalyst in 70–85% yield from the reaction mixture during product column chromatography by elution with a more polar eluent.

On the basis of the previously postulated mechanisms^[21] and based on the absolute configuration of epoxides, we proposed a tentative catalytic cycle for enantioselective epoxidation of enones (**S**) mediated by chiral magnesium peroxide and TBHP (Scheme 4). It is important to notice, that based on our observation and previous experiments oxygenation step with O₂ is crucial for preformation of the catalyst (**II**) that is further regenerated with TBHP in catalytic cycle. We postulate that treating the chiral magnesium complex with O₂ leads to the inclusion of molecular oxygen between the magnesium-carbon bond of the Mg-*n*-Bu



^[a]The reactions were carried out by stirring ligands 12 mol% *R,R*-L1 with 20 mol% *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane) in a freshly prepared Toluene/THF (1:9) solvent mixture at room temperature for 1 h. After the synthesis of the chiral complex Mg-*R,R*-L1, the solution is cooled to -20 °C and the Schlenk vessel is connected to the line with a desiccant and further to the oxygen balloon. Oxygen is supplied for 1.5 hours at 725 rpm. Containing 2 eq. (0.8 mmol) of TBHP (4.0 M toluene solution), 1 eq. of substrate S (0.4 mmol), stirring at 0 °C for 72 h unless otherwise stated. ^[b]Reaction scale 0.12 to 0.16 mmol. ^[c]S40 and S41 were delivered to the reaction mixture as a suspension in 4.0 mL of dedicated solvent. ^[d]Isolated yields are given, fee was determined using HPLC analysis.

Scheme 3. Scope of the reaction.



Scheme 4. Proposed Catalytic Cycle.

moiety and this results in a catalytic formation of a reactive chiral peroxide (**II**, *n*-Bu at this stage), which is the proper catalyst. This chiral peroxide, also having a Lewis acid center, coordinates the carbonyl oxygen of the enone to give complex (**III**) followed by a nucleophilic oxygen attack from the *re*-face to the activated enone as described by the transition structure (**IV**), resulting in an epoxide (**P**) with the assigned configuration (for investigated enones mainly 2*R*,3*S*) and a chiral magnesium alkoxide (**V**) which completes the reaction cycle. The next step which the new cycle gets started is the regeneration of peroxide (**II**) from chiral magnesium alkoxide (**V**) using TBHP. Based on the previous study,^[21] we can assume that regeneration of the catalysts (**V** into **II**) occurs with the formation of magnesium *tert*-butoxide species as the result of the alkoxide ligand exchange by TBHP. Overall, oxygen is needed to initiate the catalytic cycle by forming the proper catalyst (**II**), but its regeneration is possible with the TBHP oxidant only.

Conclusion

In conclusion, we have developed the most effective strategy to date to obtain enantiomerically pure epoxides derived from chalcones by using magnesium-based catalysis and readily available *C*₂-symmetry ProPhenol ligands. The catalytic system developed by us allowed to obtain a wide range of epoxides with high efficiency and very good enantioselectivity for both chalcones and more complex enones. By examining an extremely diverse group of electron-poor alkenes, we could also learn about the limitations of the proposed methodology. Chiral epoxides are versatile scaffolds and can be used for further functionalization, e.g., in the synthesis of biologically active compounds or pharmaceutical drugs. We believe that the results of our research on the asymmetric

epoxidation of electron-poor alkenes will enable the rational development of new, efficient and environmentally harmless catalysts that can be successfully used in science and industry.

Experimental Section

General Procedure for Enantioselective Epoxidation of Substrates S1–S66

A 25 mL Schlenk vessel with a magnetic stir bar inside was heat-gun dried for 5 min under vacuum. (*R,R*)-ProPhenol ligand **R,R-L1** (0.12 eq.) was added to the Schlenk vessel and the system was placed under vacuum for additional 15 min. After the drying step, a freshly prepared mixture of dry solvents Toluene/THF (1:9) 1.84 mL was added to the vessel under an atmosphere of argon, followed by addition of (0.2 eq.) *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane) and continued stirring at room temperature for 1 hour. After synthesis of the chiral complex, the solution is cooled to –20 °C and the Schlenk vessel is connected on one side to the vacuum/argon line and on the other side to the oxygen balloon *via* a glass connector. The vessel was briefly evacuated and backfilled with oxygen (repeated for three times). Oxygen is supplied for 1.5 hour at 725 rpm. Then 2 eq. (0.8 mmol) of TBHP (4.0 M toluene solution) followed by 2.0 mL of enone **S** (1.0 eq.; 0.4 mmol) solution were added in one portion under argon flow. After the addition of the enone **S** solution, the mixture is warmed to 0 °C and stirring is continued at this temperature for the 72 h. The reaction was quenched with the mixture (1:1; 4 mL) of saturated NH₄Cl_(aq) and saturated Na₂SO_{3(aq)} and stirred for additional 15 min. (650 rpm) or quenched with water (in case of enones S45–S48) without additional stirring. Quenched reaction mixture was transferred to the separatory funnel and washed with AcOEt (2 × 15.0 mL) or Et₂O (2 × 35.0–40.0 mL in case of enones S44–S48). The combined organic extracts were washed with H₂O (1 × 15 mL; in case of enones S45–S48 washed 2 × 50.0 mL H₂O) and brine (2 × 50.0 mL), dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. After the removal of solvents, the crude mixture was subjected to silica column chromatography to yield the epoxide product **P**.

Acknowledgements

Financial support from the Polish National Science Centre (OPUS Grant No. NCN 2017/27/B/ST5/01111) is gratefully acknowledged. We would like to thank O. Popik and K. Michalak for their fruitful discussions about epoxidation under development.

References

- [1] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) Y. Gao, J. M. Klunder, R. M. Hanson, H. Masamune, S. Y. Ko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765–5780.
- [2] a) T. Ohshima, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1031–1052; b) F. Moschona, I. Savvopoulou, M. Tsitopoulou, D. Tataraki, G. Rassias, *Catalysts* **2020**, *10*, 1117;

- c) A. R. Gomes, C. L. Varela, E. J. Tavares-da-Silva, F. M. F. Roleira, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112327.
- [3] a) E. J. Corey, J. P. Dittami, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 256–257; b) A. G. Myers, J. Liang, M. Hammond, P. M. Harrington, Y. Wu, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5319–5320; c) A. G. M. Barrett, F. Blaney, A. D. Campbell, D. Hamprecht, T. Meyer, A. J. P. White, D. Witty, D. J. Williams, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2735–2750; d) U. Osorio-Nieto, L. Y. Vázquez-Amaya, H. Höpfl, L. Quintero, F. Sartillo-Piscil, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 77–88; e) A. R. da Silva, D. A. dos Santos, M. W. Paixão, A. G. Corrêa, *Molecules* **2019**, *24*, 630; f) Q. Lu, D. S. Harmalkar, Y. Choi, K. Lee, *Molecules* **2019**, *24*, 3778.
- [4] a) N. Sin, K. B. Kim, M. Eloffsson, L. Meng, H. Auth, B. H. B. Kwok, C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2283–2288; b) T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6889–6897; c) J. Yamaguchi, Y. Hayashi, *Chem. A Eur. J.* **2010**, *16*, 3884–3901; d) F. Wang, L. Huang, B. Gao, C. Zhang, *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 190.
- [5] a) L. Putcha, N. M. Cintrón, J. Tsui, J. M. Vanderploeg, W. G. Kramer, *Pharm. Res.* **1989**, *6*, 481–485; b) E. S. Thomas, H. L. Gomez, R. K. Li, H.-C. Chung, L. E. Fein, V. F. Chan, J. Jassem, X. B. Pivot, J. V. Klimovsky, F. H. de Mendoza, B. Xu, M. Campone, G. L. Lerzo, R. A. Peck, P. Mukhopadhyay, L. T. Vahdat, H. H. Roché, *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 5210–5217; c) A. S. Michalopoulos, I. G. Livaditis, V. Gougoutas, *Int. J. Infect. Dis.* **2011**, *15*, e732–e739; d) M. Lopus, *Cancer Lett.* **2011**, *307*, 113–118; e) S. Verma, D. Miles, L. Gianni, I. E. Krop, M. Welslau, J. Baselga, M. Pegram, D.-Y. Oh, V. Diéras, E. Guardino, L. Fang, M. W. Lu, S. Olsen, K. Blackwell, *N. Engl. J. Med.* **2012**, *367*, 1783–1791; f) K. B. Kim, C. M. Crews, *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 600–604; g) G. Montalescot, B. Pitt, E. Lopez de Sa, C. W. Hamm, M. Flather, F. Verheugt, H. Shi, E. Turgonyi, M. Orri, J. Vincent, F. Zannad, for the R. Investigators, G. Noll, R. Weir, B. O'Neill, M. Böhm, W. S. Hillis, A. Grieve, J.-L. Rouleau, F. Gerasimos, D. Fitchett, S. Lepage, M. Madan, B. Sussex, G. Tremblay, R. Welsh, G. Wong, M. Hutyra, J. Kettner, P. Ostadal, J. Spinar, J. Vojacek, M. Barboteu, J.-P. Collet, P. Coste, Y. Cottin, D. Ducos, M. Galinier, E. Teiger, G. Zémour, J. Bauersachs, R. Hambrecht, G. Hauf, H. Heuer, H. Mudra, T. Münzel, S. Steiner, R. Strasser, K. Sydow, C. Tschöpe, R. Wachter, N. Werner, D. Alexopoulos, D. Babalis, V. Pyrgakis, C. Dezi, G. Lupkovic, P. Polgar, J. Tomcsanyi, J. Herrman, J. M. ten Berg, J. Gorny, J. Kubica, J. Lewczuk, W. Zmuda, M. Hranai, F. Kovar, R. Margoczy, K. Micko, J. Sumbal, X. B. Genover, A. F. Ortiz, M. F. Sala, C. G. Garcia, C. P. Muñoz, J. R. Rey Blas, F. R. Soriano, D. Adamson, F. Alamgir, A. Chauhan, G. Lip, T. Martin, G. McCann, D. Newby, D. Smith, *Eur. Heart J.* **2014**, *35*, 2295–2302.
- [6] a) D. Arnold, W. Voigt, P. Kiewe, C. Behrmann, S. Lindemann, S. Reif, H. Wiesinger, M. Giurescu, E. Thiel, H.-J. Schmoll, *Br. J. Cancer* **2009**, *101*, 1241–1247; b) S. J. Shin, H.-C. Jeung, J. B. Ahn, S. Y. Rha, J. K. Roh, K. S. Park, D.-H. Kim, C. Kim, H. C. Chung, *Invest. New Drugs* **2010**, *28*, 650–658; c) R. Stupp, A. Tosoni, J. E. C. Bromberg, P. Hau, M. Campone, J. Gijtenbeek, M. Frenay, L. Breimer, H. Wiesinger, A. Allgeier, M. J. van den Bent, U. Bogdahn, W. van der Graaf, H. J. Yun, T. Gorlia, D. Lacombe, A. A. Brandes, *Ann. Oncol.* **2011**, *22*, 2144–2149; d) R. Chugh, V. Sangwan, S. P. Patil, V. Dudeja, R. K. Dawra, S. Banerjee, R. J. Schumacher, B. R. Blazar, G. I. Georg, S. M. Vickers, A. K. Saluja, *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, 156ra139 LP–156ra139; e) J. J. Field, A. Kanakkanthara, J. H. Miller, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5050–5059; f) D. D. Kim, J. Krishnarajah, S. Lillioja, F. de Looze, J. Marjason, J. Proietto, S. Shakib, B. G. A. Stuckey, J. E. Vath, T. E. Hughes, *Diabetes Obes. Metab.* **2015**, *17*, 566–572; g) E. da Silva Castro, L. A. Alves Antunes, V. F. Revoredo Lobo, N. A. Ratcliffe, R. M. Borges, L. Rocha, P. Burth, L. M. Fonte Amorim, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2017**, *18*, 323–334; h) J. Proietto, J. Malloy, D. Zhuang, M. Arya, N. D. Cohen, F. J. de Looze, C. Gilfillan, P. Griffin, S. Hall, T. Nathow, G. S. Oldfield, D. N. O'Neal, A. Roberts, B. G. A. Stuckey, D. Yue, K. Taylor, D. Kim, *Diabetologia* **2018**, *61*, 1918–1922; i) J. Malloy, D. Zhuang, T. Kim, P. Inskeep, D. Kim, K. Taylor, *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, *20*, 1878–1884; j) T. Kim, D. Zhuang, T. E. Hughes, D. D. Kim, K. Taylor, *Diabetes* **2018**, *67*, 105–LB; k) J. M. Gannon, J. Brar, A. Rai, K. N. R. Chengappa, *Ann Clin Psychiatry* **2019**, *31*, 123–129; l) H. Sun, W. Wang, M. Bai, D. Liu, *Onco. Targets. Ther.* **2019**, *12*, 3139–3160.
- [7] a) D. Enders, J. Zhu, L. Kramps, *Liebigs Ann.* **1997**, *1997*, 1101–1113; b) P. Besse, H. Veschambre, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8885–8927; c) M. J. Porter, J. Skidmore, *Chem. Commun.* **2000**, 1215–1225; d) Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662; e) D. Diez, M. G. Nunez, A. B. Anton, P. Garcia, R. F. Moro, N. M. Garrido, I. S. Marcos, P. B. Urones, J. G. Urones, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 186–216; f) M. J. Porter, J. Skidmore, *Org. React.* **2009**, *74*, 426–672; g) C. Wang, H. Yamamoto, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2056–2068; h) A. Raheem Keeri, I. Justyniak, J. Jurczak, J. Lewiński, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 864–868; i) S. Jarzyński, G. Utecht, S. Leśniak, M. Rachwałski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1774–1779.
- [8] a) A. Armstrong, R. D. C. Pullin, in: *Comprehensive Chirality* (Eds.: E. M. Carreira, H. B. T.-C. C. Yamamoto), Elsevier, Amsterdam, **2012**, pp. 554–585; b) R. L. Davis, J. Stiller, T. Naicker, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7406–7426; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7534–7556; c) D. P. Day, P. B. Sellars, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1034–1044; d) S. Meninno, A. Lattanzi, *Catal. Today* **2017**, *285*, 39–48; e) M. Majdecki, A. Tyska-Gumkowska, J. Jurczak, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8687–8691.

- [9] a) Y. Liu, Z. An, L. Zhao, H. Liu, J. He, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 17821–17828; b) M. B. Chagas, D. O. B. Pontes, A. V. D. Albino, E. J. Ferreira, J. S. F. Alves, A. S. Paiva, D. L. Pontes, S. M. Z. Langansser, L. S. Ferreira, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2020**, *34*, e8757.
- [10] a) Y. Wu, G. Zhou, Q. Meng, X. Tang, G. Liu, H. Yin, J. Zhao, F. Yang, Z. Yu, Y. Luo, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13051–13062; b) M. Hosseini-Sarvari, Z. Akrami, *J. Organomet. Chem.* **2020**, *928*, 121549; c) Y. Zhang, X. Yang, H. Tang, D. Liang, J. Wu, D. Huang, *Green Chem.* **2020**, *22*, 22–27.
- [11] a) B. D. Brandes, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4378–4380; b) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235; c) O. Cussó, I. Garcia-Bosch, X. Ribas, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14871–14878.
- [12] a) D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092; b) F. Feyen, F. Cachoux, J. Gertsch, M. Wartmann, K.-H. Altmann, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 21–31.
- [13] a) M. Ordoñez, V. Guerrero-de la Rosa, V. Labastida, J. M. Llera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2675–2686; b) S. Bromidge, P. C. Wilson, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8905–8908; c) P. Goodrich, C. Hardacre, C. Paun, V. I. Pârvulescu, I. Podolean, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2473–2476; d) G. Li, T. Liang, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4628–4632; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 4726–4730; e) J. Zheng, L. Lin, Y. Kuang, J. Zhao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 994–996.
- [14] a) G. A. Cutting, N. E. Stainforth, M. P. John, G. Kociok-Köhn, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10632–10633; b) G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382–4385; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4474–4477; c) X. Zhao, X. Liu, H. Mei, J. Guo, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4032–4035; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4104–4107; d) X. Zhao, X. Liu, Q. Xiong, H. Mei, B. Ma, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16076–16079; e) W. Luo, X. Yuan, L. Lin, P. Zhou, X. Liu, X. Feng, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4736–4740.
- [15] a) H. Bao, J. Wu, H. Li, Z. Wang, T. You, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6722–6726; b) J. Li, Y. Liao, Y. Zhang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6672–6674; c) L. Wang, D. Yang, F. Han, D. Li, D. Zhao, R. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 176–179; d) D. Yang, L. Wang, F. Han, D. Li, D. Zhao, R. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2185–2189; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2213–2217; e) D. Li, Y. Wang, L. Wang, J. Wang, P. Wang, K. Wang, L. Lin, D. Liu, X. Jiang, D. Yang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9640–9643.
- [16] a) M. P. Sibi, J. Ji, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800–3801; b) M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097–13105; c) M. L. Kantam, K. V. S. Ranganath, K. Mahendar, L. Chakrapani, B. M. Choudary, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7646–7649; d) B. J. Lundy, S. Jansone-Popova, J. A. May, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4958–4961; e) L. Lin, J. Zhang, X. Ma, X. Fu, R. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6410–6413.
- [17] a) H. Pellissier, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4750–4782; b) D. Yang, L. Wang, D. Li, R. Wang, *Chem* **2019**, *5*, 1108–1166.
- [18] C. L. Elston, R. F. W. Jackson, S. J. F. MacDonald, P. J. Murray, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 410–412.
- [19] O. Jacques, S. J. Richards, R. F. W. Jackson, *Chem. Commun.* **2001**, 2712–2713.
- [20] M. Hinch, O. Jacques, C. Drago, L. Caggiano, R. F. W. Jackson, C. Dexter, M. S. Anson, S. J. F. Macdonald, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *251*, 123–128.
- [21] T. Pietrzak, M. Kubisiak, I. Justyniak, K. Zelga, E. Bojarski, E. Tratkiewicz, Z. Ochla, J. Lewiński, *Chem. A Eur. J.* **2016**, *22*, 17776–17783.
- [22] a) J. Lewiński, Z. Ochla, E. Bojarski, E. Tratkiewicz, I. Justyniak, J. Lipkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4643–4646; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4791–4794; b) J. Lewiński, W. Marciniak, J. Lipkowski, I. Justyniak, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12698–12699; c) J. Lewiński, W. Śliwiński, M. Dranka, I. Justyniak, J. Lipkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4826–4829; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4944–4947; d) J. Lewiński, K. Suwała, M. Kubisiak, Z. Ochla, I. Justyniak, J. Lipkowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7888–7891; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8006–8009; e) T. Pietrzak, I. Justyniak, M. Kubisiak, E. Bojarski, J. Lewiński, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8526–8530; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8614–8618.
- [23] Y. Xiao, Z. Wang, K. Ding, *Macromolecules* **2006**, *39*, 128–137.

Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones

Joanna A. Jaszczewska-Adamczak,^a Paulina Baczewska,^a Robert Bujok,^a and Jacek Mlynarski^{a,*}

^a Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland
Fax: (+48)-22-632-66-81
phone: (+48)-22-632-2322
E-mail: jacek.mlynarski@gmail.com

Manuscript received: December 6, 2023; Revised manuscript received: January 14, 2024;
Version of record online: Februar 8, 2024

 Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/adsc.202301414>

Abstract: We demonstrate the application of chiral magnesium complexes in an asymmetric carbon-sulfur bond-forming reaction. Enantioselective and cost-effective methodology under mild condition for the thia-Michael addition, utilizing an *in situ* generated chiral dinuclear magnesium-ProPhenol complex, has been developed. The versatility of this protocol is demonstrated with a broad range of thiol nucleophiles and a wide selection of enones. Enantioenriched β -ketosulfides are obtained in good to excellent yields and moderate to excellent enantioselectivity. The presented catalytic system exhibits excellent tolerance for structurally different substrates while maintaining high enantioselectivity. This observation aligns with proposed mechanism, wherein the sulfur atom coordinates to the catalyst in close proximity to the reaction center.

Keywords: asymmetric thia-Michael reaction; optically active β -ketosulfides; catalytic enantioselective carbon-sulfur bond formation; magnesium; enones; ProPhenol

Introduction

Although the use of precious metals led to spectacular development in catalysis in recent decades, the search for alternative and green methods currently appears to be one of the leading directions of research in this area.^[1] Particularly, the quest for new methods in asymmetric catalysis strives to harness the potential of sustainable terrestrial elements, such as iron, nickel, and cobalt, to perform catalytic transformations with comparable or even superior efficiency to their traditional counterparts. The low cost, high natural abundance, balanced global distribution and low toxicity of base metals suggest that they could serve as suitable alternatives to precious metals, particularly in the synthesis of pharmaceuticals when used in less harmful solvents.^[2]

In this context, magnesium, being one of the most abundant metals on earth, has recently been tested in a wide range of fundamental asymmetric reactions including the asymmetric formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. Various complexes of alkoxy-, dialkyl magnesium and other bench stable

magnesium salts, such as $\text{Mg}(\text{OTf})_2$, $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$, $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Mg}(\text{hal})_2$ with chiral ligands are also easily accessed, highlighting that this widely accessible metal is applicable in a broad range of reactions.^[3] Despite the vast potential of magnesium in asymmetric synthesis, both in terms of the availability and stability of complexes of this metal, research in this area is still neglected in comparison to broad use of nickel and iron in various Lewis-acid promoted transformations. For this reason, the use of new magnesium complexes deserves intensive research, especially towards expanding the known reactions catalysed by this metal.

In this paper, we show demonstrate for the first time the use of chiral magnesium complexes in the addition of sulfur nucleophiles to conjugated systems resulting in catalytic asymmetric sulfur-carbon bond formation.

Undoubtedly, the 1,4-addition of nucleophiles to α,β -unsaturated carbonyl derivatives is one of the most powerful and efficient ways to create new C–C and various carbon-heteroatom bonds.^[4] In this area conjugate addition of thiols to unsaturated carbonyl compounds is of particular interest since it provides

direct access to enantioenriched sulfides which are essential building blocks for the synthesis of natural products and biologically active pharmaceutical ingredients.^[5] Despite many examples of Michael reactions catalysed by chiral Lewis acids in the literature, most of them concern a narrow group of substrates, such as nitroolefins,^[6] carboxylic acid derivatives,^[7] α,β -unsaturated aldehydes^[8] or cyclic enones.^[9] The most significant examples demonstrated the application of chiral Lewis acid catalysts derived from nickel,^[10] hafnium,^[11] and scandium.^[12] From the green chemistry perspective, seminal work of Kobayashi^[9e] and Vaccaro^[12c] demonstrating a very efficient Sc(OTf)₃/bipyridine catalytic system for Lewis acid catalyzed enantioselective thia-Michael addition in water seems to be the most significant (Scheme 1). Both teams were able to carry out the reaction in aqueous conditions promoted by 1 mol% Sc(OTf)₃ and 1–2 mol% of the chiral 2,2'-bipyridine derivative supported by NaOH (Vaccaro) or pyridine (Kobayashi) to achieve the best results.

In 2014, White developed an efficient chiral complex Fe(III)-salen based on *cis*-2,5-diaminobicyclo[2.2.2]octane backbone providing excellent yields and enantioselectivities of

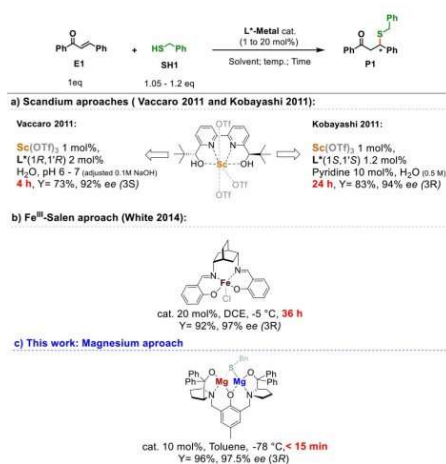
β -ketosulfides (Scheme 1).^[13] The use of a large amount of catalyst, a very long reaction time and the requirement to use a halogenated solvent (DCE) seem to limit the application of the method. In 2017 Ollevier demonstrated the application of Fe(II) salts for asym-

metric 1,4-addition of thiols, however, limited to a narrow substrate group being particularly α,β -unsaturated oxazolidin-2-ones.^[7f]

Despite the very good results obtained during previous studies on the use of Lewis acids for the model reaction of benzyl mercaptan **SH1** with *E*-chalcone **E1**, some limitations can be observed, especially in the long reaction time and the use of harmful solvents. Furthermore, the wide range of substrates tolerated by the catalyst was only shown in one work.^[9h] As an alternative, we propose the use of Mg complexes with commercially available ProPhenol^[14] ligands, which are characterised by a wide range of substrates and efficiency expressed in a very short reaction time even at very low temperature. High enantioselectivity observed for structurally diverse substrates is explained by a mechanism in which the sulfur atom coordinates to the catalyst, so the attack on the chalcone is controlled by coordination, and not only takes place from the more accessible side of the substrate. This has been demonstrated by NMR studies and DFT calculations.

Results and Discussion

Initial studies on the model thia-Michael reaction with chalcone **E1** and benzyl mercaptan **SH1** have been performed using a wide range of chiral magnesium complexes generated *in situ* based on dibutylmagnesium or magnesium triflate (10 mol%) and chiral ligands (Table 1, **L1**–**L9**, entry 1–10) in toluene solution at -50°C . Although the reaction resulted in the formation of desired **P1** with up to 94% yield (diethyl D-(–)-tartrate (Table 1, **L7**, entry 8)), observed enantiomeric excess were unsatisfactory. The breakthrough occurred after the application of the ProPhenol ligand (**L10**) which was so active that it was necessary to lower the temperature to -78°C (Table 1, entry 13). Although reactions catalyzed by the complexes tested previously required more than 20 h to achieve a good yield, this time 93% of the isolated yield of **P1** was achieved after 2 hours. A logical change in the stoichiometry of the complex to (*S,S*)-**L10**/Mg (1:2) deduced from the structure of the ligand led to the product with excellent enantiomeric excess (95%) in extremely short time (15 min, Table 1, entry 13). The application of both antipodes of ligands (*S,S*)-**L10** and (*R,R*)-**L10** resulted in the formation of enantiomeric products with high yields and high *ees* (entries 13 and 14). The next optimization stages consisted of verifying the reaction catalyzed by the ligand (**L10**, 11 mol%) and *n*-Bu₂Mg (20 mol%) at rt, 0 and -50°C (Table 1, entries 15–17) confirming that the best results were obtained at -78°C (entry 14) when the toluene solution of thiol **SH1** was added to the reaction mixture *via* a syringe pump to deliver mercaptan in a more steady way. Reducing the amount of catalyst did



Scheme 1. Development of methods of asymmetric 1,4-addition of thiol **SH1** to *E*-chalcone **E1** using chiral organometallic complexes.

Table 1. Screening of solvents, temperature, and chiral ligands in the enantioselective thia-Michael reaction of benzyl mercaptan SH1 with *E*-chalcone E1.

Entry	Solvent	Ligand	Mg source	Ratio Ligand to Mg source	X [mol %]	Temp. °C	Reaction Time [h]	Yield ^[c] [%]	ee ^[f] [%]
1 ^{[a],I}	Toluene	L1	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	68	15
2 ^{[a,b],I}	Toluene	L2	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	traces	−
3 ^{[a,b],I}	Toluene	L3	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	83	14
4 ^{[a,b],I}	Toluene	L4	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	98	7
5 ^{[a,b],I}	Toluene	L5	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	72	16
6 ^{[a],I}	Toluene	L5	n-Bu ₂ Mg	1/2	10	−50	24	40	14
7 ^{[a,b],I}	Toluene	L6	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	65	4
8 ^{[a,b],I}	Toluene	L7	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	94	5
9 ^{[a],I}	Toluene	L8	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−50	24	82	5
10 ^[f]	Toluene	L9	Mg(OTf) ₂	1/1	10	−50	24	NR	−
11 ^{[a],II}	Toluene	(<i>S,S</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1/1	10	−78	2.5	93	10
12 ^{[a],II}	Toluene	(<i>S,S</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	2/1	10	−78	24	55	36
13 ^{[a],II}	Toluene	(<i>S,S</i>)-L10	n-Bu₂Mg	1.1/2	10	−78	< 15 min	94	95
14 ^{[a],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu₂Mg	1.1/2	10	−78	< 15 min	96	> 97
15 ^{[a],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−50	< 15 min	94	90
16 ^{[a],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	25	< 15 min	99	rac
17 ^{[a],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	0	< 15 min	98	7
18 ^{[d],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	1	−78	16	99	78
19 ^{[a],II}	Toluene	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	5	−78	3	96	86
20 ^{[a,c],II}	DCM	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	94	40
21 ^{[a,c],II}	MTBE	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	88	25
22 ^{[a,c],II}	THF	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	84	72
23 ^{[a,c],II}	2-MeTHF	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	85	13
24 ^{[a,c],II}	CPME	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	80	24
25 ^{[a,c],II}	DME	(<i>R,R</i>)-L10	n-Bu ₂ Mg	1.1/2	10	−78	30 min	40	8

^[a] The reactions were performed using the General Procedure Z (SI); Chalcone **E1** (0.244 mmol) was dissolved in 0.5 ml (I) or 1.0 ml (II) of toluene; The toluene solution (0.5 ml) of the thiol **SH1** (0.268 mmol) was transferred to the reaction mixture dropwise manually (I) (5 steps; ~100 μl/min) or via syringe pump (II) over 15 min; unless otherwise stated;

^[b] All of the chalcone **E1** was consumed, but formation one to three impurities was observed during the reaction;

^[c] The reaction was conducted for 30 min.;

^[d] The scale of the reaction ×10; Chalcone **E1** (2.44 mmol) was dissolved in 5.0 ml of toluene; Containing 1.1 eq. of thiol **SH1** (2.68 mmol) dissolved in 4.7 ml of toluene and transferred dropwise through syringe pump over 30 min;

^[e] Isolated yield after silica gel chromatography;

^[f] Determined by chiral HPLC analysis.

not cause a significant decrease in enantioselectivity, catalyst, expressed in the isolated product yield even but confirmed the extremely high activity of the while 1 mol% of the magnesium complex was used

(entry 18). However, for further tests we decided to keep the optimal amount of 10% of the catalyst, ensuring excellent efficiency and enantioselectivity.

Finally, we decided to compare the results obtained in a number of solvents, such as DCM, MTBE, THF, 2-MeTHF, CPME and DME (Table 1, entries 20 to 25). In none of the indicated solvents, was the reaction as fast and efficient as in the case of the reaction carried out in toluene, which is our reference point (Table 1, entries 13 and 14) and also maintained high chiral induction.

To have a more complete picture of the impact of the ligand structure on the course of the reaction, we studied ProPhenols with various aryl substituents at the prolinol moiety (Scheme 2; purple ball in the drawing of the ProPhenol ligand) and the *para* substituents at the ligand backbone (Scheme 2; turquoise ball in the drawing of the ProPhenol ligand). The results collected in Scheme 2 show that any variation in the ligand structure reduces enantioselectivity and extends the reaction time. This showed that ligands (*R,R*)-**L10** and (*S,S*)-**L10** are the most effective in the model reaction and gave similar *ees* and yields during the optimisation study.

We initiated further research in two directions as we aimed to design a magnesium catalyst that would be active for a broad range of substrates, with a focus

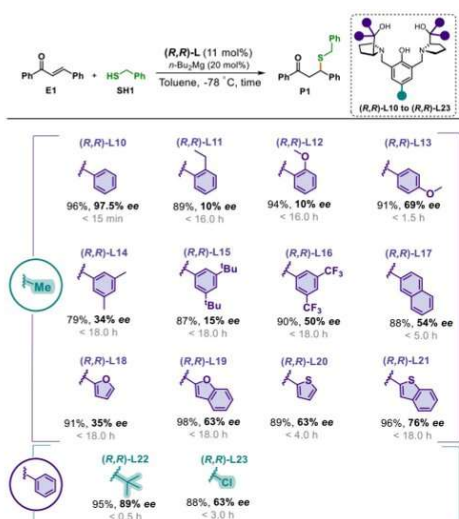
on both mercaptans and enones. In the first part, we investigated a series of structurally diverse mercaptans (**G1** group; 29 thiols), while the latter included acyclic enones (**G2** group; 21 substrates) and cyclic enones (**G3** group; 5 substrates) enones.

As the optimization part was based on chalcone **E1** and benzyl mercaptan **SH1**, we started to explore the reactivity and selectivity for the thiols with both electron-donating and electron-withdrawing substituents located in the *ortho* and *para* positions of the benzene ring. Data collected at the Scheme 3 indicated that substrates with donor and acceptor substituents showed very good reactivity, as reflected in very good to excellent isolated yield (76–99%). We also did not observe a significant decrease in enantioselectivity for this group of compounds. *Ees* exceeded 90% for almost all substrates (**SH1**–**SH9**) except thiol **SH7** with a *p*-nitro substituent (80% *ee*). Also, 1- (**SH21**) and 2-phenyl ethanethiol (**SH20**) turned out to be excellent substrates, resulting in the formation of products in high yields (90 to 96%) and very high *ees* (84 to 93%).

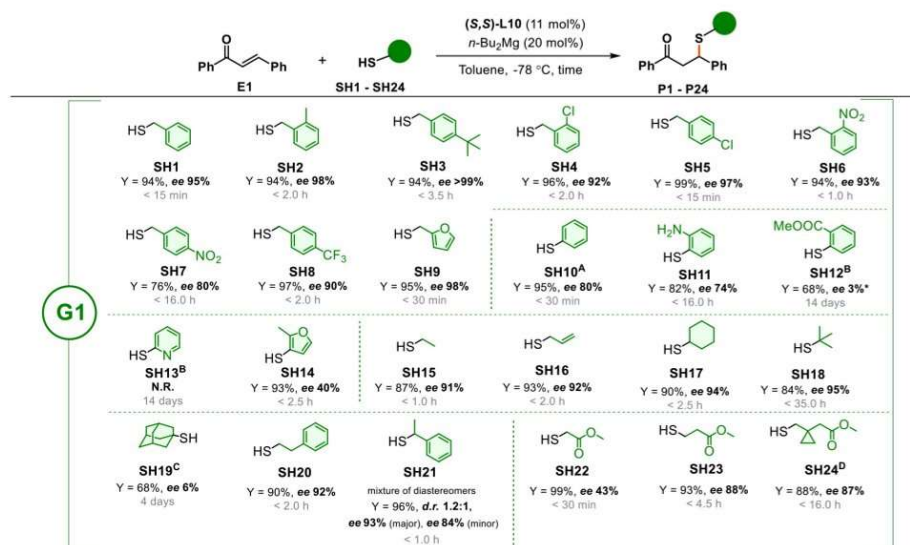
It should be noted that for all mercaptans with short linear and branched aliphatic chains (**SH15**–**SH18**), both the yield and enantioselectivity were maintained at the same high level. As expected, for the highly crowded adamantane derivative (**SH16**), the enantioselectivity was much lower, and it was necessary to significantly increase the reaction time for 4 days. Similar unsatisfactory results were obtained for the most branched triphenylmethanethiol **SH25** (SI). In the group of thiophenols (**SH10**–**SH12**) the highest yields and enantiomeric excesses were observed for the substrate with the unsubstituted benzene ring **SH10** (**P10**; 95%, 80% *ee*), while thiophenols with *o*-NH₂ (**SH11**) and *o*-COOMe (**SH12**) turned out to be reactive, but delivered products with lower enantioselectivity, 74% *ee* and 3% *ee*, respectively. The utility of magnesium catalyst for ester-functionalised thiols (**SH22**–**SH24**) were also demonstrated. The experiment showed that increasing the distance between the ester and thiol requires extending the reaction time, but both the yields and the enantiomeric excesses remain high (87–88%). It is noteworthy that conjugated ketone **E1** was smoothly reacted with 1-(mercaptomethyl)cyclopropylacetic acid ester (**SH24**) in the presence of catalytic (*S,S*)-**L10** to give β -thio ketone in high yield and enantioselectivity (88%, 87% *ee*). The **SH24** precursor was previously used in the asymmetric synthesis of the Montelukast anti-asthma agent.^[15]

The last group of thiols (**SH26**–**SH29**) with linear aliphatic chains terminated with more polar groups like free -NH₂ and its derivatives or -OH group showed poor or no reaction at all. Detailed information on all performed experiments have been included in SI material.

Next, a broad portfolio of enones **E2**–**E27** was examined in reaction with thiol **SH1** using the



Scheme 2. Structures of tested (*R,R*)-ProPhenol ligands. ^[a] The reactions were performed using the General Procedure Z (SI); unless otherwise stated; ^[b] Isolated yield after silica gel chromatography; ^[c] Determined by chiral HPLC analysis.



Scheme 3. Scope of the reaction – thiols. ^[a] The reactions were performed using the General Procedure Z (SI); Chalcone **E1** (0.244 mmol) was dissolved in 1.0 ml of toluene; The solution of the thiol 1.1 eq. **SH1** to **SH24** in 0.5 ml of toluene was added dropwise through syringe pump over 15–240 min to the reaction mixture (see complete data in SI); unless otherwise stated; ^[b] Isolated yields are given. ^[c] *ee* was determined using HPLC analysis; ^[A] The reaction was carried out at -65 °C; ^[B] The reaction was carried out at -65 °C for 4 days and then at 0 °C for 10 days; ^[C] The reaction was carried out at -78 °C for 1 day and then at 0 °C for 3 days; ^[D] The reaction was carried out with 1.5 eq. of dedicated thiol.

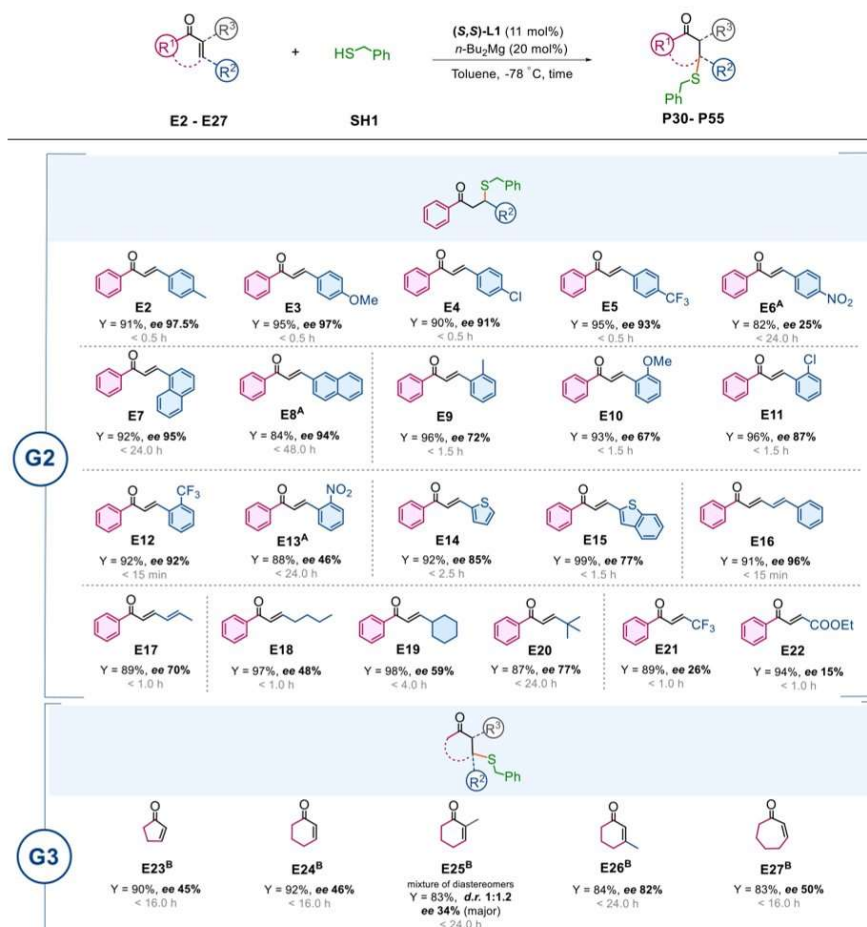
magnesium complex **(S,S)-L10** as catalyst. The reaction scope and the resulting yields of products are collected in Scheme 4. At the beginning, we examined the effect of substitution on the benzene ring in chalcones **E2-E13**. In most cases, β -thioketones were obtained in >90% enantiomeric excess and in high yield. *Ortho*-substituted chalcones led to products with slightly lower selectivity except for the *o*-CF₃ substituent, which allowed the product to be obtained with high yield (92%) and enantioselectivity (92%). In the case of naphthyl substituted enones **E7** and **E8**, increasing the reaction time was necessary to achieve good yield.

Extending the conjugated system did not reduce the reactivity of the substrates. The conversion of acceptor (2*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-2,4-dien-1-one (**E16**) into product was completed after 15 minutes. In this case, the desired conjugated product was isolated at a 91% yield and 96% *ee*. A slightly lower enantiomeric excess (70%) was observed for (2*E*,4*E*)-1-phenylhexa-2,4-dien-1-one (**E17**).

This last example showed that substrates without conjugation with the aromatic system are still reactive,

but the observed enantiomeric excesses were slightly lower. This was confirmed for the **E18-E20** substrates. The lower values of *ees* were observed for products with the *n*-butyl chain (**E18**, 48% *ee*), cyclohexyl ring (**E19**, 60%) and the *t*-butyl substituent (**E20**, 77%). Enones in conjunction with electron withdrawing substituents such as -CF₃ (**E21**) and -COOEt (**E22**) were still active, but the products were obtained with low selectivity. The last studied group of substrates was a more demanding series of cyclic enones (**E23**, **E24**, **E27**), bearing substituents in the α - (**E25**) or β - (**E26**) position. Ensuring high asymmetric induction with the participation of chiral organometallic catalytic methodologies in the thia-Michael reaction with the participation of even as simple thiol such as benzyl mercaptan **SH1** for this type of substrate is still a difficult task for researchers.^[9b,e-i]

As a result of the experiments carried out for cyclic five- (**E23**), six- (**E24**), seven- (**E27**) member enones in the reaction with benzyl mercaptan **SH1**, a series of products was obtained within 16 h with high yields (83–92%) although with moderate to good *ees* surprisingly reaching 82% for thiol with tertiary stereogenic



Scheme 4. Scope of the reaction – enones. ^[a] The reactions were performed using the General Procedure Z (SI); Addition of the enone **E2** to **E5**, **E7**, **E9** to **E12**, **E14** to **E27** as a solution or **E6**, **E8**, **E13** as a solid (SI); The toluene solution of the thiol 1.1 eq. **SH1** was added dropwise through syringe pump over 15–240 min to the reaction mixture (SI); containing 1 eq. of the chalcone **E2** to **E22** (0.244 mmol) dissolved in 1.0 ml of toluene or **E23** to **E27** (0.488 mmol) dissolved in 2.0 ml of toluene; unless otherwise stated; ^[b] Isolated yields are given. ^[c] ee was determined using HPLC analysis; ^[A] The reaction was carried out at –65 °C, **SH1** was added as a solid to the reaction mixture; ^[B] The reaction scale ×2.

centre (enone **E26**). However, a longer reaction time was necessary in this case. Additional steric hindrance in the substrate near the coordination site (**E25**) to the catalyst caused a reduction in stereoselectivity. For substrates substituted at the α -position to the carbonyl group we have observed the formation of two

diastereoisomers in ca. (1:1) ratio with low enantioselectivity as in the case of **E25**.

It is also noteworthy, that recovery of the (*S,S*)-**L10** ligand in 80–85% yield from the reaction mixture was possible after workup during product column chromatography by elution with a more polar eluent.

The very good tolerance of the catalytic system for structurally different substrates suggested that the reaction does not proceed through the attack of the (free) thiol molecule on the more exposed chalcone face but rather is an internal reaction facilitated by the coordination of both the chalcone and the sulfur atom, which, in turn, is possible due to the two-center structure of the catalyst. To prove this hypothesis and present a stereochemical model, we used NMR experiments and DFT calculations, which are described in detail in the SI material. Using the chiral Mg/(*S,S*)-**L10** ProPhenol ligand complex (Figure 1), products with unified stereochemistry are obtained. β -sulfides with (*S*) configuration are formed for chalcones and almost all simple enones, while in the case of cyclic enones, (*R*)-configured adducts are obtained. This along with NMR experiments, indicate the coordination of the

enone carbonyl oxygen atom by the metallic center of the magnesium complex (Figure 1) and its subsequent activation to the intramolecular attack of the thiol nucleophile from the *Si* face on the beta carbon of the Michael acceptor.

To clarify the origin of enantioselectivity, density functional theory (DFT) calculations were performed to create stereochemical model of the complex Mg/(*S,S*)-**L10** with coordinated substrates **E1** and **SH1** (Figure 1). We performed optimization of structures which had two different chalcone position (Figure 1-A). It showed that only one position is favored for intramolecular reaction, because of close distance between sulfur and **E1** double bond (3.992 Å vs 6.226 Å for structures obtained from stationary point geometry optimization). It is noteworthy that the favored position – that expose *Si*-face for (*S,S*)-**L10** – aligns with the observed absolute configuration of the product (*S*-adduct with over 95% *ee*). We also suggest that the system wherein two chalcones **E1**, coordinate to form five-coordinated magnesium ions is favorable (Figure 1-B). This configuration is supported by insights from the literature,^[16] alongside the well-established oxophilic nature of magnesium,^[17] and aligns with our DFT computational findings (Figure 1-B). Additionally, we developed a stereochemical model focusing on the chiral coordination pocket (Figure 1-C). The stereochemical model, which already appears unique congested, elucidates the efficiency observed with reagents **E1** and **SH1**. It also suggests why less favorable outcomes are obtained with more sterically demanding thiol **SH19** (6% *ee*), or no product formation for the most branched triphenylmethanethiol **SH25** (SI), where coordination and intramolecular reaction might be hindered.

Conclusion

In conclusion, we have developed a new, effective, and cost-efficient catalytic strategy for obtaining enantioenriched β -sulfides derivatives of chalcones, simple enones and cyclic analogues using catalysis based on a non-toxic and easily available magnesium source (*n*-Bu₂Mg) and commercially available (*S,S*)-**L10** ProPhenol ligand with C₂-symmetry. 10 mol% loading of the catalyst allowed to obtain a wide pool of enantioenriched thia-Michael adducts. In the course of our research we performed the reaction for a large combination of substrates, obtaining very good yields and enantioselectivities for most of them. The tolerance of the catalyst for a wide group of substrates resulting from the demonstrated coordination-based mechanism means that it can be used in asymmetric synthesis. Obtained chiral β -sulfides can also be used for further functionalization, e.g. in the synthesis of biologically active compounds or active pharmaceutical substances, or even in the material sciences. We

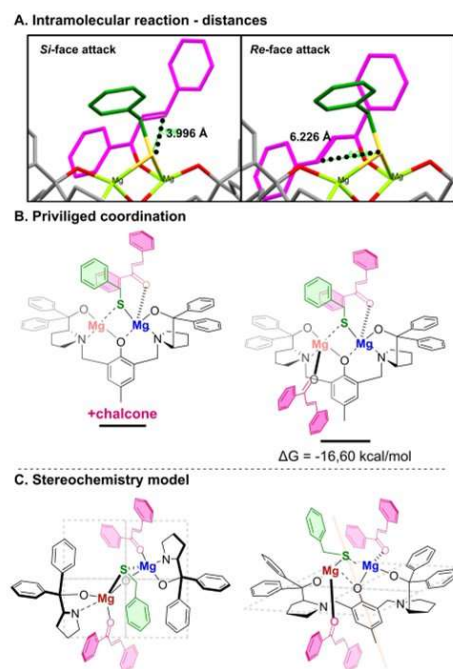


Figure 1. Structures of tested (*R,R*)-ProPhenol ligands, DFT computational structures of Mg/(*S,S*)-**L10** and coordinated **E1** and **SH1** substrates. A. Two potential positions of chalcone **E1** coordinated to Mg/(*S,S*)-**L10** and highlighted distances for intramolecular *Si* and *Re*-face attack. B. C. Quadrant chiral pocket and coordination view. For more information see Supplementary Information.

believe that the results of our research on the asymmetric thia-Michael reaction of electron-poor alkenes will enable the rational development of new, efficient and environmentally friendly catalysts that can be successfully used in science and industry.

Experimental Section

General Procedure of Enantioselective Conjugated 1,4-Addition Reaction of Thiols SH1-SH29 to the Enones E1-E27

A 25 mL Schlenk vessel with magnetic stirring element inside was dried for 5 min under vacuum with the propane-butane torch. A commercially available (*S,S*)-**L10** ProPhenol ligand (0.11 eq.) was added to the Schlenk vessel and the system was placed under vacuum for additional 15 min. After drying step, the Schlenk vessel was backfilled with argon and glass stopper was changed to rubber septum ended with balloon with argon. Then anhydrous toluene 1.4 mL was added to the vessel, followed by addition of (0.2 eq.) *n*-Bu₂Mg (0.5 M solution in *n*-heptane) and continued stirring at room temperature for 20 minutes. After synthesis of the chiral complex, the 1.0 mL of toluene solution of enone (1.0 eq.; 0.244 mmol) was added to catalyst solution and continued stirring at room temperature for next 15 minutes. After 15 min. at room temperature the reaction mixture was cooled down to -78°C (Dewar with 2-propanol bath was cooled by dry ice and protected against moisture with many layers of the aluminum foil pieces) and stirred for additional 15 min. Then 1.1 eq. (0.268 mmol) of dedicated thiol solution in 0.5 mL of toluene was added dropwise through the syringe pump over 15 to 240 min (depending of the thiol or enone used; SI) to the reaction mixture. After addition of the thiol, the rubber septum ended with balloon with argon was changed to glass stopper under continuous argon flow. The reaction mixture was passed to the other 2-propanol bath (also protected against moisture with many layers of the aluminum foil pieces) chilled with TC100 E-F Huber thermostat and kept for dedicated time (see Scheme 3 and 4). The progress of the reaction was monitored by TLC and upon its completion, the reaction mixture was directly subjected to flash column chromatography on silica gel to give the product β -ketosulfide **P1-P55**.

Acknowledgements

Financial support from the Polish National Science Centre (OPUS Grant No. NCN 2017/27/B/ST5/01111) and Polish high-performance computing infrastructure PLGrid (HPC Centers: CI TASK) for providing computer facilities and support within computational grant no. PLG/2022/015897 is gratefully acknowledged.

References

- [1] a) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*, University Science Books, Sausalito, CA, **2009**; b) P. S. Steinhardt, L. Zhang, E. Meggers, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 4764–4794. For the discussion of sustainable catalysis see: c) T. P. Umile, *Catalysts for Sustainability, Goals Challenges and Impacts*, Edited by Thomas P. Umile, CRC Press, **2015**; d) N. J. Turner, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1778–1779; e) D. J. C. Constable, *Chem* **2017**, *2*, 446–447; f) J. D. Hayler, D. K. Leahy, E. M. Simmons, *Organometallics* **2019**, *38*, 36–46; g) M. G. Quesne, F. Silveri, N. H. de Leeuw, C. R. A. Catlow, *Front. Chem.* **2019**; h) T. Kononova, J. Krogman, L. Lotti Diaz, M. Ganesan, C.-W. Hsu, *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; **2023**.
- [2] a) M. L. Crawley, B. M. Trost, *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development: An Industrial Perspective*, First Edition. Edited by John Wiley & Sons, Inc. Published by John Wiley & Sons, Inc, **2012**; b) S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309; c) D. C. Blakemore, L. Castro, I. Churcher, D. C. Rees, A. W. Thomas, D. M. Wilson, A. Wood, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383–394; d) A. A. Mishra, D. Subhedar, B. M. Bhanage, *Chem. Rev.* **2019**, *19*, 1829–1857; e) D. Liu, B. Li, J. Chen, I. D. Gridnev, D. Yan, W. Zhang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5935; f) S. M. Khake, N. Chatani, *Chem* **2020**, *6*, 1056–1081; g) K. Yang, Z. Li, Q. Hu, M. Elsaid, C. Liu, J. Chen, H. Ge, *Catalysts* **2022**, *12*, 1163; h) C. Bolm, J. Legros, J. Le Pailh, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217–6254; i) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317–3321; j) M. Darwish, M. Wills, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 243–255; k) K. Gopalaiah, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248–3296; l) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387; m) R. Pony Yu, D. Hesk, N. Rivera, I. Pelczar, P. J. Chirik, *Nature* **2016**, *529*, 195–199; n) A. Fürstner, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 778–789; o) M. Moir, J. J. Danon, T. A. Reekie, M. Kassiou, *Expert Opin. Drug Discovery* **2019**, *14*, 1137–1149; p) J. Börgel, T. Ritter, *Chem* **2020**, *6*, 1877–1887; q) L. Liu, M. C. Aguilera, W. Lee, C. R. Youshaw, M. L. Neidig, O. Gutierrez, *Science* **2021**, *374*, 432–439; r) G. M. Fusi, S. Gazzola, U. Piarulli, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 696–714; s) W. Shang, H. Sun, W. Chen, J. Liu, *Green Synth. Catal.* **2023**, *4*, 104–123; t) P. Gotico, Z. Halime, W. Leibl, A. Aukauloo, *ChemPlusChem* **2023**, *88*, e202300222.
- [3] a) H. Pellissier, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4750–4782; b) D. Yang, L. Wang, D. Li, R. Wang, *Chem* **2019**, *5*, 1108–1166; c) L. Wang, D. Yang, *Synlett* **2021**, *32*, 1309–1315; d) L. Wang, H. Zhu, T. Peng, Y. Xu, Y. Hou, S. Li, S. Pang, H. Zhang, D. Yang, *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4273–4276; e) A. M. Czombik, J. Gajewy, A. Czapiak, M. Kwit, *Polyhedron* **2022**, *219*, 115790; f) W. Xiao, L. Ning, S. Xin, S. Dong, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211596; g) Y. Xu, D. Liu, F. Gao, S. Li, X. Zhang, L. Wang, D. Yang, *JACS Au* **2023**, DOI 10.1021/jacsau.3c00584; h) L. Wang, F. Gao, X. Zhang, T. Peng, Y. Xu, R. Wang, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 610–625.
- [4] a) S. Bräse, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 869–929; b) M. M. Heravi, P. Hajiabasi, *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 411–439; c) N. Kerrou, S.

- Maddila, B. S. Jonn alagadda, *Curr. Org. Chem.* **2019**, 3154–3190; d) R. S. Malkar, A. L. Jadhav, G. D. Yadav, *J. Mol. Catal.* **2020**, 485, 110814; e) T. Das, S. Mohapatra, N. P. Mishra, S. Nayak, B. P. Raiguru, *ChemistrySelect* **2021**, 6, 3745–3781; f) A. M. Remete, M. Nonn, J. Escorihuela, S. Fustero, L. Kiss, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 5946–5974; g) C. Portolani, G. Centonze, P. Righi, G. Bencivenni, *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 3551–3571; h) R. Kshatriya, *ACS Omega* **2023**, 8, 17381–17406.
- [5] General: a) C. Shen, P. Zhang, Q. Sun, S. Bai, T. S. A. Hor, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 291–314; b) J.-S. Yu, H.-M. Huang, P.-G. Ding, X.-S. Hu, F. Zhou, J. Zhou, *ACS Catal.* **2016**, 6, 5319–5344; c) K. L. Dunbar, D. H. Scharf, A. Litomska, C. Hertweck, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 5521–5577; d) P. A. Jackson, J. C. Widen, D. A. Harki, K. M. Brummond, *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 839–885. Organocatalytic: e) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092; f) D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis* **2007**, 2007, 959–980; g) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8807–8864. For recent prominent examples of chiral organocatalysts for the thia-Michael addition reaction: h) L. Zu, J. Wang, H. Li, H. Xie, W. Jiang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1036–1037; i) Y. Liu, B. Sun, B. Wang, M. Wakem, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 418–419; j) N. K. Rana, V. K. Singh, *Org. Lett.* **2011**, 13, 6520–6523; k) L. Dai, H. Yang, F. Chen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5071–5076; l) W. Chen, Z. Jing, K. F. Chin, B. Qiao, Y. Zhao, L. Yan, C.-H. Tan, Z. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1292–1300; m) J. Chen, S. Meng, L. Wang, H. Tang, Y. Huang, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4184–4189; n) P. Yuan, S. Meng, J. Chen, Y. Huang, *Synlett* **2016**, 27, 1068–1072. For essential building blocks for the synthesis of natural products and biologically active pharmaceutical ingredients: o) A. Nudelman, *The Chemistry of Optically Active Sulfur Compounds*, Gordon and Breach Science Publishers: New York, **1984**; p) L. A. Damani, *Sulfur-Containing Drugs and Related Organic Compounds: Chemistry, Biochemistry and Toxicology*/Editor: L. A. Damani. Vol.3, Pt.A, *Metabolism and Pharmacokinetics of Sulfur-Containing Drugs*; Ellis Horwood series in biochemical pharmacology; Ellis Horwood: Chichester, **1989**; q) A. Kalir, H. H. Kalir, *Biological Activity of Sulfoxides and Sulfones. In Sulfur-Containing Functional Groups; PATAI'S Chemistry of Functional Groups*, 957–973, **1993**; r) J. J. R. Frausto da Silva, R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*. Oxford University Press, Oxford, **2001**; s) J. Clayden, P. MacLellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 582–595; t) M. Feng, B. Tang, H. S. Liang, X. Jiang, *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200–1216; u) C. Zhao, K. P. Rakesh, L. Ravidar, W.-Y. Fang, H.-L. Qin, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 162, 679–734; v) K. L. Dunbar, D. H. Scharf, A. Litomska, C. Hertweck, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 5521–5577.
- [6] a) T. Arai, T. Miyazaki, H. Ogawa, H. Masu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5824–5827; b) P. Wadhwa, A. Kharbada, A. Sharma, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 634–661.
- [7] a) K. Matsumoto, A. Watanabe, T. Uchida, K. Ogi, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385–2388; b) S. J. K. Sauerland, E. Kiljunen, A. M. P. Koskinen, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1291–1293; c) M. Kawatsura, Y. Komatsu, M. Yamamoto, S. Hayase, T. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6480–6482; d) A. M. M. Abe, S. J. K. Sauerland, A. M. P. Koskinen, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5411–5413; e) M. Kawatsura, Y. Komatsu, M. Yamamoto, S. Hayase, T. Itoh, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3488–3493; f) P. Zhou, Y. Cai, L. Lin, X. Lian, Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 695–700; g) T. Arai, T. Miyazaki, H. Ogawa, H. Masu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5824–5827; h) G. Wang, Y. Tang, Y. Zhang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. A Eur. J.* **2017**, 23, 554–557; i) S. Lauzon, H. Keipour, V. Gandon, T. Ollevier, *Org. Lett.* **2017**, 19, 6324–6327.
- [8] a) G. Manickam, G. Sundararajan, *Tetrahedron* **1999**, 55, 2721–2736; b) S. Shaw, J. D. White, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4564–4567; c) S. Shaw, J. D. White, *Synthesis* **2016**, 48, 2768–2780.
- [9] a) E. Emori, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4043–4044; b) M. Saito, M. Nakajima, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2000**, 56, 9589–9594; c) N. Prabakaran, G. Sundararajan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1053–1058; d) N. Prabakaran, S. Abraham, G. Sundararajan, *Arkivoc* **2002**, 2002, 212–226; e) A. Bădoi, G. Bernardinelli, C. Besnard, E. P. Kündig, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 193–200; f) Y. Hui, J. Jiang, W. Wang, W. Chen, Y. Cai, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4290–4293; g) M. Ueno, T. Kitanosono, M. Sakai, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3619–3621; h) T. Kitanosono, M. Sakai, M. Ueno, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7134–7147; i) W.-Z. Lee, C.-W. Chiang, G. M. Kulkarni, T.-S. Kuo, *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, 60, 245–250; j) S. Liu, M. Tang, J. Pang, J. Hu, W. Chen, J. Cheng, Z. Liu, H. Zhao, R. Tan, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 11760–11772.
- [10] a) S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, E. Wada, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8675–8676; b) W.-Z. Lee, C.-W. Chiang, G. M. Kulkarni, T.-S. Kuo, *J. Chin. Chem. Soc.* **2013**, 60, 245–250; c) P. Zhou, Y. Cai, L. Lin, X. Lian, Y. Xia, X. Liu, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 695–700; d) T. Arai, T. Miyazaki, H. Ogawa, H. Masu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5824–5827; e) P. Wadhwa, A. Kharbada, A. Sharma, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 634–661.
- [11] a) S. Kobayashi, C. Ogawa, M. Kawamura, M. A. Sugiura, *Synlett*, **2001**, Special Issue: 983–985; b) K. Matsumoto, A. Watanabe, T. Uchida, K. Ogi, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2385–2388; c) D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis* **2007**, 2007, 959–980.
- [12] a) M. Ueno, T. Kitanosono, M. Sakai, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3619–3621; b) S. Bonollo, D. Lanari, F. Pizzo, L. Vaccaro, *Org. Lett.* **2011**, 13,

- 2150–2152; c) T. Kitanosono, M. Sakai, M. Ueno, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7134–7147.
- [13] J. D. White, S. Shaw, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2200–2204.
- [14] a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004; b) B. Zhang, F. Han, L. Wang, D. Li, D. Yang, X. Yang, J. Yang, X. Li, D. Zhao, R. Wang, *Chem. A Eur. J.* **2015**, *21*, 17234–17238; c) Y. Sun, C. Lu, B. Zhao, M. Xue, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10504–10513; d) J. A. Jaszczewska-Adamczak, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4247–4255; e) L. Bai, L. Wang, H. Zhu, S. Pang, S. Li, J. Lv, H. Zhang, D. Yang, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 867–871.
- [15] Z. Zeng, Y. Liang, J. Zhang, J. Xiong, Brand new synthesis of Montelukast Sodium and its preparation intermediates. CN201110070027 A, 03–23-2011.
- [16] Y. Xiao, Z. Wang, K. Ding, *Macromolecules* **2006**, *39*, 128–137.
- [17] W.-Y. Lee, H.-H. Hsieh, C.-C. Hsieh, H. M. Lee, G.-H. Lee, J.-H. Huang, T.-C. Wu, S.-H. Chuang, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1131–1137.

Correction added on February 12, 2024: Correction in Text and caption of scheme 3.

13. Oświadczenia współautorów



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Joanna Jaszczewska-Adamczak
Asystent, Zespół XIII ICHO PAN
joanna.jaszczewska@gmail.com

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

- › J. A. Jaszczewska-Adamczak, J. Mlynarski
Adv. Synth. Catal. 2021, 363, 4247
Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst
DOI: 10.1002/adsc.202100482

polegał na współopracowaniu koncepcji badań, planowaniu oraz przeprowadzaniu wszystkich eksperymentów (syntezy substratów (poza handlowymi), syntezy chiralnych ligandów, optymalizacji reakcji modelowej, zbadaniu tolerancji substratowej), analizie uzyskanych rezultatów oraz uzyskanych danych spektralnych, napisaniu manuskryptu publikacji i przygotowaniu materiałów uzupełniających (ESI).

- › J. A. Jaszczewska-Adamczak, P. Baczewska, R. Bujok, J. Mlynarski
Adv. Synth. Catal. 2024, 366, 1412
Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones
DOI: 10.1002/adsc.202301414

polegał na opracowaniu koncepcji badań, planowaniu oraz przeprowadzaniu większości eksperymentów (syntezy substratów (poza handlowymi), syntezy chiralnych ligandów (poza handlowymi), optymalizacji reakcji modelowej, zbadaniu tolerancji substratowej, badań mechanistycznych), analizie uzyskanych rezultatów oraz uzyskanych danych spektralnych, napisaniu większej części manuskryptu publikacji i przygotowaniu materiałów uzupełniających (ESI).

Warszawa, 13.02.2025
jaszczewska-Adamczak



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

prof. dr hab. Jacek Młynarski
Kierownik Zespołu XIII ICHO PAN
tel. +48 22 343 23 22
jacek.mlynarski@gmail.com

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższych publikacji:

- › J. A. Jaszczewska-Adamczak, J. Młynarski
Adv. Synth. Catal. 2021, 363, 4247
Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst
DOI: 10.1002/adsc.202100482

- › J. A. Jaszczewska-Adamczak, P. Baczewska, R. Bujok, J. Młynarski
Adv. Synth. Catal. 2024, 366, 1412
Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones
DOI: 10.1002/adsc.202301414

polegał na stworzeniu ogólnej koncepcji badań, pozyskaniu finansowania (grant NCN: UMO-2017/27/B/ST5/01111) i kierowaniu projektem badawczym. Uczestniczyłem w korekcie manuskryptów publikacji i materiałów uzupełniających (ESI), oraz kontakcie z wydawcą.

Jacek Jan
Młynarski

Elektronicznie podpisany
przez Jacek Jan Młynarski
Data: 2025.02.13 07:48:40
+01'00'



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr Paulina Baczevska
Doktorant, Zespół XIII ICHO PAN
paulina.baczevska@icho.edu.pl

Warszawa, 13.02.2025

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

> J. A. Jaszczewska-Adamczak, P. Baczevska, R. Bujok, J. Mlynarski
Adv. Synth. Catal. **2024**, 366, 1412
Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones
DOI: 10.1002/adsc.202301414

polegał na przeprowadzeniu części eksperymentów optymalizacyjnych, wykonywaniu i wizualizacji obliczeń teoretycznych, oraz w przygotowaniu części manuskryptu publikacji.

13.02.2025



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr Robert Bujok
Adiunkt, Zespół XIII ICHO PAN
robert.bujok@icho.edu.pl

Warszawa, 13.02.2025

Oświadczam, że mój wkład w powstanie poniższej publikacji:

> J. A. Jaszczewska-Adamczak, P. Baczewska, R. Bujok, J. Mlynarski
Adv. Synth. Catal. **2024**, 366, 1412
Magnesium-Catalyzed Asymmetric Thia-Michael Addition to α,β -Unsaturated Ketones
DOI: 10.1002/adsc.202301414

polegał na korekcie manuskryptu publikacji i materiałów uzupełniających (ESI).

13-02-2025
Robert Bujok