



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Tomasz Jan Podlewski

**Regioselektywna organokatalityczna reakcja aldolowa
hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi jako metoda syntezy
liniowych 1,4-dioli**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem

prof. dr hab. Jacka Młynarskiego

Warszawa 2026

**Pragnę serdecznie podziękować wszystkim tym, którzy przyczynili się do powstania
niniejszej pracy:**

Panu prof. Jackowi Młynarskiemu za wskazanie ciekawego tematu badawczego, wszechstronną pomoc i opiekę merytoryczną nad moją pracą, oraz za nieopisane pokłady cierpliwości, których wymagał mój charakter.

Oskarowi Popikowi i Patrycji Gołębiowskiej za wszelkie rady, wsparcie, konstruktywną krytykę oraz zapewnienie poczucia bezpieczeństwa pod okiem doświadczonych kolegów i koleżanek.

Marcie Turkiewicz za świeże spojrzenie, wytrwałą pracę i zaufanie poprzez chęć rozwoju pod moją opieką.

Joannie Jaszczewskiej-Adamczak, Paulinie Baczewskiej, Łukaszowi Włoszczakowi za wspólną pracę, hojne rady, wsparcie i rozmowy na tematy nie tylko chemiczne, z których wpływała motywacja do działań.

Pozostałym członkom zespołu XIII za wszelką pomoc, życzliwość, wspólną pracę oraz cenne wskazówki.

Dr Oldze Staszewskiej-Krajewskiej za nieoceniony wkład merytoryczny z dziedziny magnetycznego rezonansu jądrowego.

Dr Marcinowi Góreckiemu za cenne rady, wkład merytoryczny z dziedziny spektroskopii oscylacyjnego dichroizmu kołowego oraz życzliwość wyrażaną uśmiechem

Pozostałym pracownikom Instytutu Chemii Organicznej za miłą i przyjemną atmosferę, często w niecodziennych warunkach pracy.

Rodzicom, bratu Piotrowi i całej rodzinie za wsparcie i motywację.

Przyjaciółom za pytanie w dobrej wierze „*Jak tam doktorat?*”

Mojej żonie **Martynie**, za cierpliwość i serce, bez których ta praca nigdy by nie powstała.

Mojej ukochanej żonie Martynie

Wyniki opisanych badań zostały opublikowane:

T. J. Podlewski, M. W. Turkiewicz, M. Górecki, J. Młynarski, *Organocatalytic Regioselective Aldol Reaction of Hydroxyacetone with Aliphatic Aldehydes for the Synthesis of Linear Products*, Adv. Synth. Catal. **2024**, 18, 3903-3912

Streszczenie

Enzymatyczna reakcja aldolowa zachodząca w przyrodzie zainspirowała rozwój syntetycznych katalizatorów zawierających jony metali jak i organokatalizatorów, naśladujących mechanizm działania aldolaz. W wyniku licznych odkryć bezpośrednia asymetryczna reakcja aldolowa stała się ważnym narzędziem syntezy organicznej, szczególnie związków polihydroksylowych. Mimo postępów w organokatalizie kontrola stereo- i regioselektywności reakcji aldolowej hydroksyacetonu pozostaje wyzwaniem, zwłaszcza ze względu na dominujące powstawanie produktów rozgałęzionych i ograniczone poznanie metod prowadzących do produktów liniowych.

W niniejszej dysertacji opisałem próbę opracowania skutecznego układu organokatalitycznego umożliwiającego regio- i stereoselektywną bezpośrednią reakcję aldolową hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi, prowadzącą do otrzymywania liniowych produktów aldolowych. Szczególną uwagę poświęciłem projektowaniu i syntezie nowych katalizatorów opartych na szkielecie proliny, których struktura mogłaby umożliwić kontrolę przebiegu reakcji oraz ograniczyć powstawanie niepożądanych produktów rozgałęzionych.

W ramach badań przeprowadziłem syntezę szeregu katalizatorów o zróżnicowanej strukturze, a następnie oceniłem ich aktywność w modelowej reakcji hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem. Uzyskane wyniki pozwoliły mi określić wpływ budowy katalizatora, konfiguracji centrów stereogenicznych oraz warunków reakcji na jej przebieg i selektywność. Na podstawie tych obserwacji wybrałem układy wykazujące pożądane właściwości katalityczne i zastosowałem je w reakcjach z optycznie czystymi aldehydami alifatycznymi, w tym pochodnymi cukrów. Szczególnie istotne okazały się badania z wykorzystaniem (*R*)-gliceraldehydu, w których zastosowanie odpowiedniego układu katalizacyjnego pozwoliło otrzymać liniowy produkt aldolowy, również w skali gramowej przy zachowaniu doskonałej diastereoselektywności.

Istotnym elementem pracy była również weryfikacja użyteczności opracowanego podejścia w syntezie związku naturalnego. W tym celu podjąłem próbę otrzymania kwasu 3-deoksy-D-erytro-heks-2-ulozonowego (KDG). Przeprowadzone badania pozwoliły mi ocenić zarówno możliwości, jak i ograniczenia zastosowanej strategii syntetycznej. Przeprowadzone badania stanowią cenne rozwinięcie i uzupełnienie organokatalitycznego wariantu reakcji aldolowej, poszerzając możliwości jego zastosowania w syntezie liniowych produktów aldolowych z wykorzystaniem chiralnych aldehydów alifatycznych.

Abstract

The naturally occurring enzymatic aldol reaction has inspired the development of synthetic catalysts containing metal ions, as well as organocatalysts that mimic the mechanisms of aldolases. Numerous discoveries have established the direct asymmetric aldol reaction as an important tool in organic synthesis, particularly for the preparation of polyhydroxylated compounds. Despite advances in organocatalysis, controlling the stereo- and regioselectivity of the aldol reaction of hydroxyacetone remains a challenge, especially because branched products are formed predominantly and the range of methods available for obtaining linear products remains limited.

This dissertation describes my efforts to develop an efficient organocatalytic system capable of promoting the regio- and stereoselective direct aldol reaction of hydroxyacetone with aliphatic aldehydes to afford linear aldol products. Particular attention was devoted to the design and synthesis of novel catalysts based on the proline scaffold, whose structures could enable control over the reaction pathway and limit the formation of undesired branched products.

As part of this research, I synthesized a series of catalysts with diverse structures and evaluated their activity in the model reaction of hydroxyacetone with 4-nitrobenzaldehyde. The results enabled me to determine the effects of catalyst structure, the configuration of stereogenic centers, and reaction conditions on the course and selectivity of the reaction. Based on these observations, I selected catalytic systems exhibiting the desired properties and applied them to reactions with optically pure aliphatic aldehydes, including sugar derivatives. Studies involving (R)-glyceraldehyde were particularly significant, as the use of an appropriate catalytic system enabled the preparation of a linear aldol product on a gram scale while maintaining excellent diastereoselectivity.

An important aspect of this work was also the evaluation of the applicability of the developed approach to the synthesis of a natural compound. To this end, I attempted to synthesize 3-deoxy-D-erythro-hex-2-ulosonic acid (KDG). The studies allowed me to assess both the potential and the limitations of the synthetic strategy employed. The results represent a valuable extension and contribution to research on the organocatalytic variant of the aldol reaction, broadening its potential applications in the synthesis of linear aldol products using chiral aliphatic aldehydes.

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

Skróty opisowe

dr	stosunek diastereoizomeryczny (ang. diastereoisomeric ratio)
ee	nadmiar enancjomeryczny (ang. enantiomeric excess)
GC	chromatografia gazowa
h	godzina (ang. hour)
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
IR	spektroskopia w podczerwieni
Nu	nukleofil
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
NOE	jądrowy efekt Overhausera
mw	fale mikrofalowe (ang. microwave)
PG	grupa zabezpieczająca (ang. protecting group)
rac	mieszanina racemiczna
rt	temperatura pokojowa (ang. room temperature)
SPPS	synteza peptydów na fazie stałej (ang. solid phase peptide synthesis)
t	czas
T	temperatura
t.wrz.	temperatura wrzenia
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
VCD	spektroskopia oscylacyjnego dichroizmu kołowego

Związki chemiczne i rozpuszczalniki

AcOH	kwasy octowe
ACN	acetonitryl
AcOEt	octan etylu
Asp	kwasy asparaginowe

BAIB	bis(acetoksy)jodobenzen
DBU	1,8-diazabicyklo(5,4,0)undek-7-en
DCM	chlorek metylenu
DHA	dihydroksyaceton
DIBAL-H	wodorek diizobutyloglinu
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	dimetyloformamid
DMP	2,2-dimetoksypropan
DMSO	dimetylosulfotlenek
DOWEX	kwaśna żywica jonowymienna DOWEX [®]
EDC	1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid
Glu	kwas glutaminowy
HOBt	1-hydroksybenzotriazol
HA	hydroksyaceton
KDG	kwas 3-deoksy-D-erytro-heks-2-ulozonowy
LDA	diizopropyloamidek litu
MCM	(ang. Mobil Composition of Matter)
MeOH	metanol
NMP	N-metylo-2-pirolidon
NMO	N-tlenek N-metylomorfoliny
PBS	roztwór soli w buforze fosforanowym
PCC	chlorochromian pirydyny
Pro	prolina
<i>p</i> -TsOH	kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy
py	pirydyna
TBAF	fluorek tetrabutyloamoniowy
TEA	trietyloamina

TFA	kwask trifluorometanosulfonowy
THF	tetrahydrofuran
Val	walina

Grupy funkcyjne i zabezpieczające

Ac	grupa acetylowa
Ar	grupa arylowa
Bn	grupa benzylowa
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
Cbz	grupa benzyloksykarbonylowa
Cy	grupa cykloheksylowa
Et	grupa etylowa
<i>i</i> -Bu	grupa izobutylova
<i>i</i> -Pr	grupa izopropylowa
NMM	<i>N</i> -metylomorfolina
Me	grupa metylowa
Ph	grupa fenylova
Pr	grupa propylowa
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TBS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TCA	kwask trichlorooctowy
TES	grupa trietylosililowa
<i>t</i> -Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
TIPS	grupa triizopropylosililowa
TMS	grupa trimetylosililowa

Reszty aminokwasowe w sekwencjach peptydowych

D	kwask L-asparginowy
---	---------------------

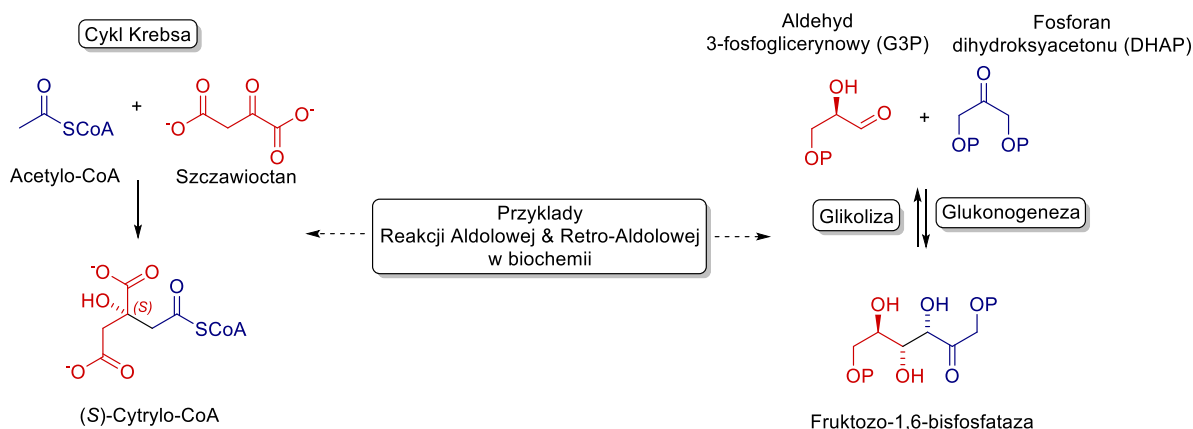
d	kwasy D-azotanowe
E	kwasy L-glutaminowe
e	kwasy D-glutaminowe
N	L-azotan
n	D-azotan
P	L-prolina
p	D-prolina
Q	L-glutamina
q	D-glutamina
V	L-walina
v	D-walina

Spis treści

1. Cel Pracy	15
2. Wprowadzenie do organokatalitycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu	19
2.1 Organokatalityczna reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami w literaturze	22
2.2 Organokatalityczna reakcja aldolowa pochodnych hydroksyacetonu z aldehydami w literaturze	45
2.3 Aldolazy typu II oraz wykorzystanie enolanów w reakcji aldolowej pochodnych hydroksyacetonu ..	55
3 Badania własne	60
3.1 Wstęp	60
3.2 Katalizatory prolinowo-walinowe i ich pochodne w reakcji aldolowej hydroksyacetonu	62
3.3 Katalizatory prolinamidowe z podstawionym łańcuchem etylowym w reakcji aldolowej hydroksyacetonu i jego pochodnych	76
3.4 Zastosowanie liniowego aldolu w syntezie związku naturalnego KDG	104
4 Podsumowanie i wnioski	110
5 Część eksperymentalna	113
5.1 Informacje Ogólne	113
5.2 Procedury ogólne i informacje dodatkowe	114
5.2.1 Otrzymywanie 1,4-dioli w reakcji aldolowej	114
5.2.2 Przygotowanie substratów reakcji aldolowej	115
5.2.3 Przygotowanie katalizatorów reakcji aldolowej znanych w literaturze	116
5.2.4 Synteza katalizatorów metodą SPPS	118
5.2.5 Przygotowanie nowych katalizatorów reakcji aldolowej wraz z ich charakterystyką	131
5.2.6 Charakterystyka produktów reakcji aldolowej	155
5.2.7 Synteza związku naturalnego KDG w oparciu o produkt liniowy reakcji 4d wraz z charakterystyką	170
6 Bibliografia	173

1. Cel Pracy

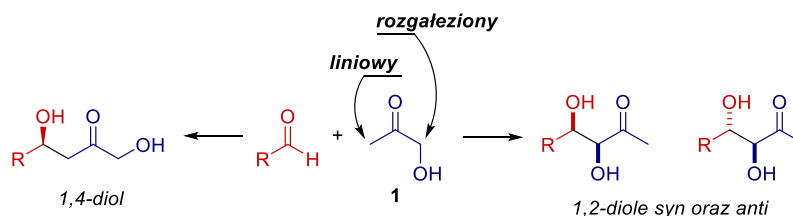
Reakcja aldolowa należy do najważniejszych i najbardziej uniwersalnych narzędzi tworzenia wiązań węgiel-węgiel w chemii organicznej. Dzięki możliwości konstruowania złożonych szkieletów węglowych z jednoczesną kontrolą stereochemii stanowi ona jedną z podstawowych metod stosowanych w syntezie produktów naturalnych, farmaceutyków oraz związków biologicznie aktywnych, takich jak cukry, steroidy czy antybiotyki.^[1] Reakcje typu aldolowego są również kluczowe dla funkcjonalności organizmów żywych, gdzie odgrywają istotną rolę w metabolizmie człowieka, zwłaszcza w przemianach glukozy i innych cukrów.^[2] W biochemii organizmu ludzkiego występują one przede wszystkim w podstawowych szlakach metabolicznych, takich jak glikoliza, glukoneogeneza oraz cykl pentozofosforanowy (Schemat 1.1).



Schemat 1.1 Przykłady reakcji aldolowej i retroaldolowej w biochemii.

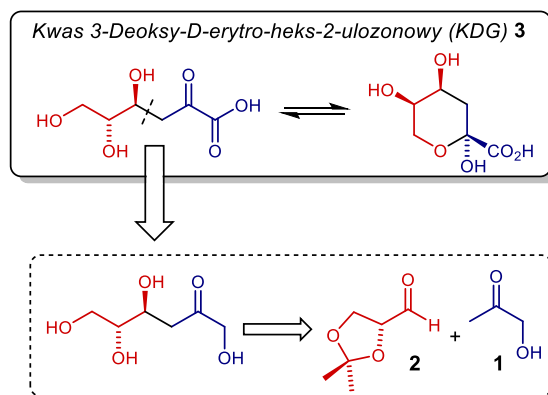
W literaturze opisano liczne przykłady, w których niskocząsteczkowe organokatalizatory inspirowane działaniem aldolaz wykazywały zdolność do katalizowania tego typu przemian.^[3] W przypadku hydroksyacetonu **1** jako donora głównymi produktami otrzymywanymi przez różnych autorów były aldole rozgałęzione, czyli 1,2-diole. Wskazuje to na preferencyjne reagowanie hydroksyacetonu od strony grupy metylenowej. Synteza produktów liniowych, wynikająca z reakcji od strony metylowej, wciąż pozostaje jednak nierozwiązanym wyzwaniem,

zwłaszcza w przypadku substratów alifatycznych (Schemat 1.2). Dotychczas opisane przykłady otrzymywania produktów typu 1,4 dotyczą wyłącznie akceptorów aromatycznych, co znacząco ogranicza praktyczne zastosowanie tej metodologii. Rozszerzenie jej na układy alifatyczne otworzyłoby nowe możliwości w projektowaniu syntez asymetrycznych oraz stworzyłoby duży potencjał w syntezie związków naturalnych i biologicznie aktywnych.



Schemat 1.2 Regioselektywność reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami

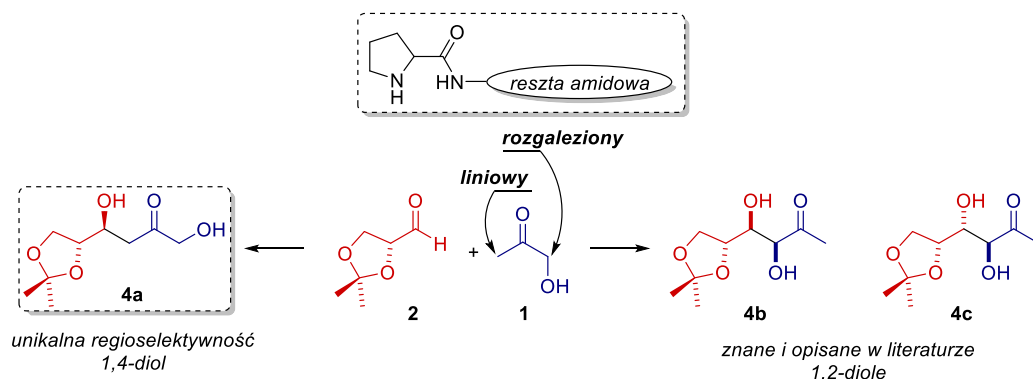
Dodatkową motywację do podjęcia badań nad otrzymywaniem 1,4-dioli stanowiły możliwości ich dalszych przekształceń syntetycznych, na przykład, w otrzymywaniu kwasów ulozonowych.^[4] Analiza retrosyntetyczna przedstawiona poniżej ilustruje, że użycie aldehydów alifatycznych zamiast aromatycznych jest fundamentalne dla tego rodzaju syntez, co stanowi ograniczenie dla dotychczas znanych katalizatorów (Schemat 1.3). Jako przykład możemy rozważyć reakcję hydroksyacetonu **1** z (*R*)-gliceraldehydem **2**, która po otrzymaniu liniowego produktu reakcji aldolowej może prowadzić do prekursora kwasu 2-keto-3-deoksy-D-glukonowego **3** (KDG).^[5,6,7]



Schemat 1.3 Szlak retrosyntetyczny prowadzący do kwasu ulozonowego KDG.

Celem moich badań było opracowanie struktury katalizatora oraz optymalnych warunków reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi, umożliwiającą selektywne otrzymywanie produktów o liniowej strukturze. Istotnym aspektem tych badań było nie tylko poszerzenie zakresu substratowego organokatalizowanej reakcji aldolowej, ale również zbadanie wpływu różnych parametrów reakcyjnych na wydajność oraz stereokontrolę procesu.

Bazując na doświadczeniu zespołu badawczego prof. Młynarskiego^[8,9] oraz dostępnych doniesieniach literaturowych,^[3,10,11] postanowiłem zaprojektować i zastosować organokatalizatory oparte na (*S*)-prolinie w reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z aldehydami. Głównym wyzwaniem było opracowanie układu katalitycznego umożliwiającego kontrolę regioselektywności reakcji w kierunku produktów liniowych, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej wydajności oraz stereoselektywności procesu. W tym celu skupiłem się na modyfikacji struktury katalizatora, w szczególności jego fragmentu amidowego, a także na optymalizacji warunków reakcji. Szczególną uwagę poświęciłem możliwości zastosowania alifatycznych chiralnych aldehydów, których reaktywność i budowa stanowiły dodatkowe wyzwanie dla uzyskania pożądanej selektywności. Jako jeden z kluczowych substratów wybrałem aldehyd (*R*)-glicerynowy **2**, zawierający centrum stereogeniczne w pozycji α względem grupy karbonylowej. Pozwoliło mi to zbadać wpływ wzajemnego dopasowania konfiguracji substratu i katalizatora na przebieg reakcji, w tym na jej regio- i stereoselektywność oraz konfigurację nowo powstającego centrum stereogenicznego (Schemat 1.4).



Schemat 1.4 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z (*R*)-gliceraldehydem.

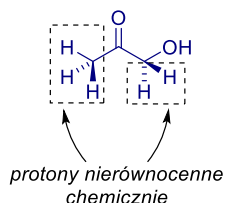
Drugim zasadniczym celem moich badań było opracowanie efektywnej i stereoselektywnej drogi syntezy kwasu 3-deoksy-D-erytro-heks-2-ulozonowego (KDG) **3**, wykorzystującej liniowy produkt reakcji aldolowej aldehydu (*R*)-glicerynowego **2** z hydroksyacetonem **1**. Realizacja tego celu wymagała nie tylko uzyskania odpowiedniego 1,4-diolu **4a** z wysoką wydajnością i doskonałą stereoselektywnością, lecz także opracowania skutecznej metody prowadzenia reakcji w skali gramowej. Istotnym elementem prac było również zaplanowanie dalszych transformacji otrzymanego produktu, obejmujących selektywną ochronę i odblokowywanie grup hydroksylowych oraz kontrolę procesu cyklizacji, tak aby umożliwić otrzymanie pożądanej formy związku docelowego. Tym samym w niniejszej pracy dążyłem zarówno do poszerzenia możliwości zastosowania organokatalizy prolinowej w regioselektywnej syntezie liniowych aldoli, szczególnie z udziałem aldehydów alifatycznych, jak i do wykazania praktycznej użyteczności opracowanej metodologii w syntezie związku naturalnego o potencjalnym znaczeniu biologicznym.

2. Wprowadzenie do organokatalitycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu

Reakcja aldolowa, jako jedna z fundamentalnych reakcji w chemii, odgrywa bardzo ważną rolę w syntezie związków organicznych.^[12] W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci organokataliza – kataliza oparta na małych cząsteczkach organicznych – zyskała ogromne znaczenie, oferując alternatywę dla tradycyjnych metod katalizowanych przez metale.^[13] Organokatalizatory, będące najczęściej amidami lub kwasami, mogą efektywnie katalizować reakcje aldolowe, prowadząc do wysokiej stereoselektywności i wydajności, co czyni je niezwykle atrakcyjnymi narzędziami w syntezach asymetrycznych.^[14]

Reakcja aldolowa zachodzi pomiędzy aldehydem lub ketonem pełniącym rolę elektrofilowego akceptora a związkiem karbonylowym zdolnym do enolizacji, działającym jako donor. Poprzez precyzyjną kontrolę stereochemii w tej reakcji otrzymujemy enancjomerycznie wzbogacone β -hydroksy związki karbonylowe - aldole.

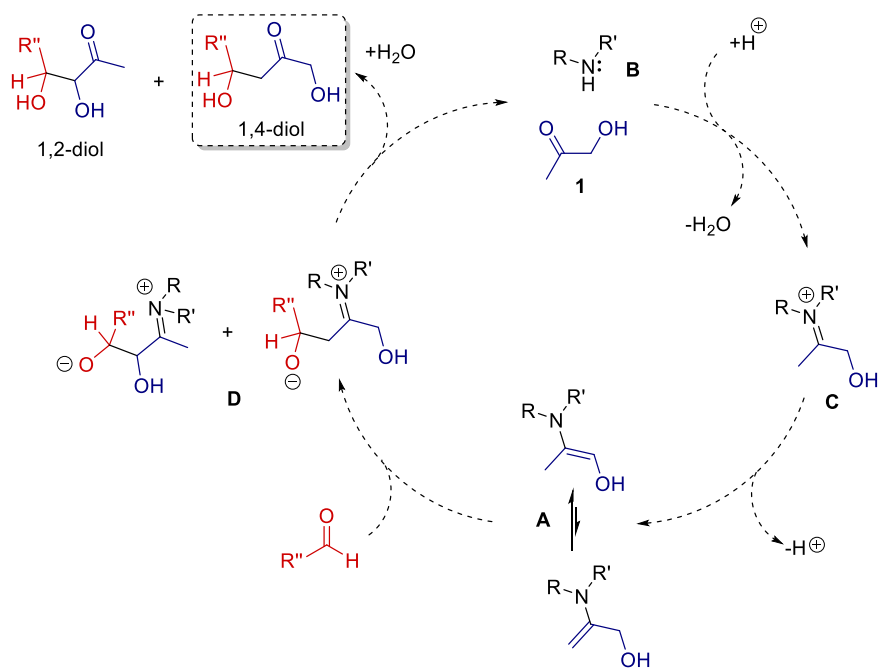
Hydroksyaceton **1** jest szczególnym donorem w porównaniu do licznych związków opisanych w literaturze dotyczącej reakcji aldolowej. Jego wyjątkowość wynika również z niesymetrycznej budowy: grupa karbonylowa sąsiaduje z jednej strony z grupą metylową, a z drugiej - z grupą metylenową zawierającą heteroatom tlenu w postaci grupy hydroksylowej. Taka struktura sprawia, że protony w pozycjach α względem grupy karbonylowej są nierównocenne chemicznie, co skutkuje problemem regioselektywności w reakcjach aldolowych z udziałem hydroksyacetonu (Figura 1.1).



Rysunek 1.1 Protony w pozycjach α w hydroksyacetonie są nierównocenne chemicznie.

Organokatalityczną reakcję aldolową w wariacie asymetrycznym najczęściej katalizują chiralne aminy, które aktywują substraty poprzez tworzenie przejściowych form enaminowych lub iminiowych, naśladując działanie enzymów w naturalnych układach biologicznych.^[15] Proces ten zwykle przebiega w łagodnych warunkach, często w temperaturze pokojowej, eliminując potrzebę stosowania agresywnych odczynników lub kosztownych katalizatorów metalicznych, co czyni go przyjaznym dla środowiska i ekonomicznie efektywnym

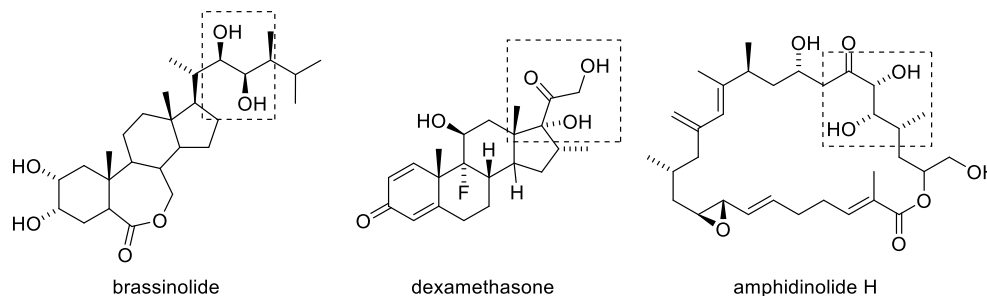
Aby lepiej zrozumieć problem regioselektywności, warto przyjrzeć się mechanizmowi enaminowemu reakcji aldolowej hydroksyacetonu, katalizowanej aminą drugorzędową (Schemat 1.5). Podstawą katalizy enaminowej jest odwracalne i katalityczne tworzenie enaminy **A** z aminy **B** i związku karbonylowego – w tym przypadku hydroksyacetonu **1** (HA). Powstały jon iminiowy **C** znacznie zwiększa kwasowość wiązania C–H, co ułatwia tworzenie enaminy **A**. Równowaga powstawania rezonansowo stabilizowanej enaminy **A** zależy od wielu czynników, takich jak struktura użytej aminy, rodzaj związku karbonylowego, zastosowany rozpuszczalnik lub warunków reakcji.^[16,17] Atom tlenu obecny w grupie hydroksylowej hydroksyacetonu dodatkowo wpływa na lokalizację podójnego wiązania w enamianie powodując, że jest ono zlokalizowane w większym stopniu na grupie metylenowej. To, gdzie znajduje się podwójne wiązanie w strukturze enaminy **A**, decyduje o rodzaju produktu końcowego i stanowi kluczowe wyzwanie w kontekście kontroli regioselektywności. Następnie powstały jon iminiowy **D**, otrzymany w wyniku reakcji enaminy **A** z aldehydem, ulega hydrolizie z udziałem wody generowanej in situ lub obecnej w środowisku reakcyjnym, jako rozpuszczalnik. Proces ten prowadzi do otrzymania α -podstawionych produktów karbonylowych: 1,2- lub 1,4-dioli - w zależności od tego, która forma enaminy **A** wzięła udział w reakcji. Przybliżone powyżej wyzwanie w postaci kontroli regioselektywności reakcji stało się trudnością przez ostatnie dekady w organokatalitycznym wariacie reakcji aldolowej.^[18]



Schemat 1.5 Mechanizm reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami katalizowanej aminą drugorzędową

2.1 Organokatalityczna reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami w literaturze

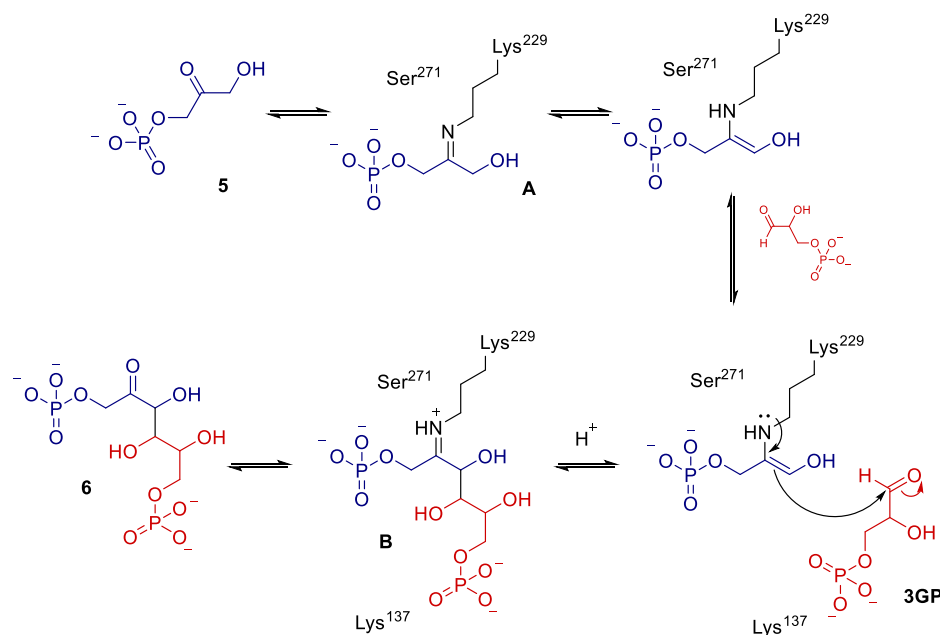
Motywy 1,2- i 1,4-dioli są powszechnie spotykane w związkach naturalnych, co od lat stanowi silną motywację dla badaczy w dziedzinie syntezy organicznej (Figura 1.2).^[19] Ze względu na swoją strukturę i zawartą w niej grupę hydroksylową, hydroksyaceton jest naturalnym wyborem w planowaniu syntezy takich układów. Gdy naukowcy napotykali trudności w tworzeniu nowego wiązania węgiel-węgiel, w szczególności w wariacie asymetrycznym, reakcja aldolowa była niewątpliwie rozważana jako wygodne i efektywne narzędzie syntetyczne. Natura również wykorzystuje reakcję aldolową za pośrednictwem enzymów białkowych - aldolaz typu I poprzez mechanizm enaminowy i II wykorzystujących jony metalu - najczęściej cynku.^[20,21] Obie klasy enzymów charakteryzują się jednak niewielką tolerancją na zmiany struktury donora, dlatego podjęto próby ich modyfikacji w celu poszerzenia zakresu ich działania. W ten sposób powstały przeciwciała katalityczne, takie jak Ab38C2 lub Ab84G3.



Rysunek 1.2 Przykłady naturalne związki biologicznie aktywne posiadające w strukturze motyw 1,2 lub 1,4-dioli.

Z uwagi na ograniczoną dostępność enzymów i ich specyficzność substratów, zaczęto dokładniej analizować mechanizm ich działania, aby lepiej je zrozumieć a następnie przełożyć ich wyjątkową aktywność enzymów na inne formy katalizy.^[22] Aldolazy typu I w organizmie człowieka katalizują reakcję aldolową wykorzystując mechanizm enaminowy (Schemat 1.6).^[21] Grupa ϵ -aminowa reszty lizyny znajdująca się w kieszeni wiążącej substrat reaguje z naturalnym donorem dihydroksyacetonem **5** w formie monofosforylowanej, tworząc enaminę **A**, która

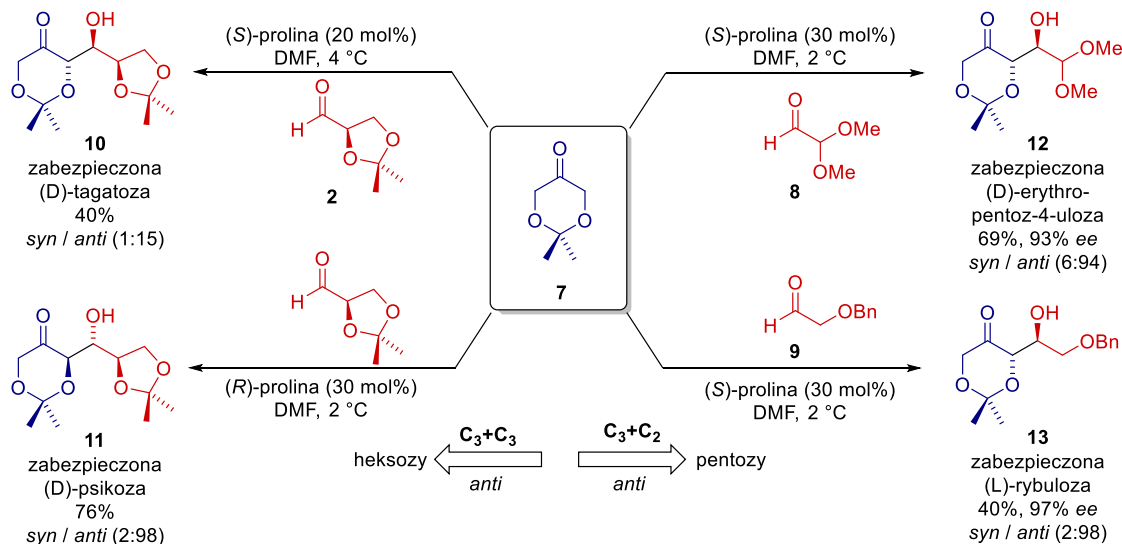
następnie atakuje akceptor w postaci innego związku karbonylowego - w tym przypadku aldehyd 3-fosfo-D-glicerynowego (**3GP**). Powstały jon iminiowy **B** następnie w procesie hydrolizy uwalnia produkt reakcji czyli aldol **6** a cząsteczka enzymu powraca w cyklu dostępna do następnej reakcji.



Schemat 1.6 Mechanizm enaminowy aldolaz typu I

Dihydroksyaceton, jako naturalny substrat w procesach biochemicznych i enzymatycznych znalazł również swoje miejsce i wykorzystanie w laboratoryjnej syntezie organicznej.^[23] Cząsteczka posiada dodatkową grupę hydroksylową w stosunku do HA, dzięki czemu również skupił uwagę badaczy, którzy koncentrowali się na syntezie asymetrycznej cukrów i innych związków biologicznie aktywnych. W zależności od przyjętej strategii, odpowiednio zabezpieczony DHA w postaci dioxanonu **7** posłużył do otrzymania odpowiednich heksoz lub pentoz (Scheme 1.7). W sytuacji zastosowania chiralnego akceptora w postaci (*R*)-gliceraldehydu oraz odpowiedniego enancjomeru proliny otrzymano w zależności od potrzeb zabezpieczone heksozy: tagatozę **10** i psikozę **11**.^[24] Dla prostszych achiralnych aldehydów **8** oraz **9**, produktami reakcji aldolowej katalizowaną (*S*)-proliną były zabezpieczone pentozy: pentoz-4-uloza **12** oraz rybuloza **13**.^[25] Ze względu na symetryczną budowę dihydroksyacetonu jego potencjał syntetyczny

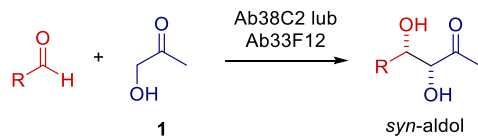
został wysycony w literaturze i to hydroksyaceton pozostał z nieodkrytym potencjałem w postaci opanowania regioselektywności w reakcji aldolowej.



Schemat 1.7 Biomimetyczne strategie syntezy heksoz i pentozy z wykorzystaniem zabezpieczonego dihydroksyacetonu.

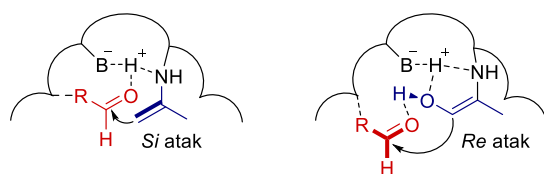
Zespół Lerner i Barabasa zaprezentował szeroki zakres zastosowania przeciwciał Ab38C2 oraz Ab33F12 w krzyżowej reakcji aldolowej.^[26] Przeciwciała katalizowały reakcję z wykorzystaniem różnorodnych akceptorów zarówno aromatycznych jak i alifatycznych oraz różnych donorów. W grupie donorów znajdował się również hydroksyaceton **1**. W reakcji aldolowej HA został poddany z dwoma akceptorami: *N*-(4-(4-okso-butylo)fenylo)acetamidem oraz alifatycznym pentanalem (Tabela 1.1). W obu przypadkach produktami reakcji były wyłącznie rozgałęzione 1,2-diole o konfiguracji *syn*, co stanowiło dobre uzupełnienie np. dla hydroksylacji Sharples’a gdzie produktami są diole w układzie *anti*.^[27] Dla akceptora aromatycznego kataliza przeciwciałami dała doskonałą diastereoselektywność z tylko dobrą enancjoselektywnością, natomiast dla aldehydu łańcuchowego kataliza Ab38C2 dała lepszą enancjoselektywność niestety bez podania, na jakim poziomie stała diastereoselekcja dla tego substratu.

Tabela 1.1 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami katalizowana przeciwciałami 38C2 lub 33F12



Lp.	Produkt	de [%]		ee [%]	
		38C2	33F12	38C2	33F12
1		>99	>99	77	70
2		n.d	n.d.	>98	89

Warto nadmienić, że dla HA atak nukleofila (enaminy utworzonej z hydroksyacetonu) następował od strony *Re* akceptora - odwrotnie niż w przypadku prostszego acetonu, który atakował od strony *Si* (Schemat 1.8). Zostało to wytłumaczone w sposób, że grupa hydroksylowa w HA zdolna do tworzenia wiązań wodorowych oddziałuje z innymi grupami funkcyjnymi obecnymi w katalizatorze enzymowym, co miało wpływ na stereokontrolę reakcji.

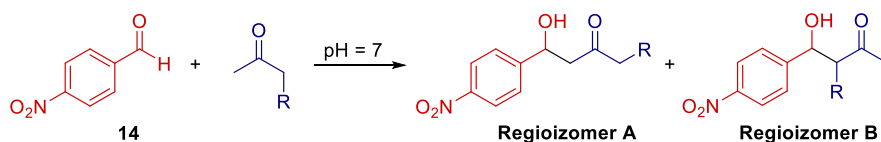


Schemat 1.8 Sugerowany mechanizm działania antyciał Ab38C2 oraz Ab33F12 jako katalizatorów w reakcji aldolowej.

Kilka lat później zespół V. Gouverneur opublikował kontynuację badań nad enzymatyczną katalizą reakcji aldolowej.^[28] Swoją pracę rozpoczęli od zbadania wpływu podstawienia heteroatomu w pozycjach α i β donoru, na regioselektywność reakcji aldolowej z modelowym

p-nitrobenzaldehydem **14**. Reakcja odbywała się z udziałem katalizy antyciałem 84G3, 38C2 lub przy jej braku (Tabela 1.2). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że obecność heteroatomu pozytywnie wpływa na reaktywność (tworzenie enaminy) w porównaniu z donorami pozbawionymi takich podstawników.

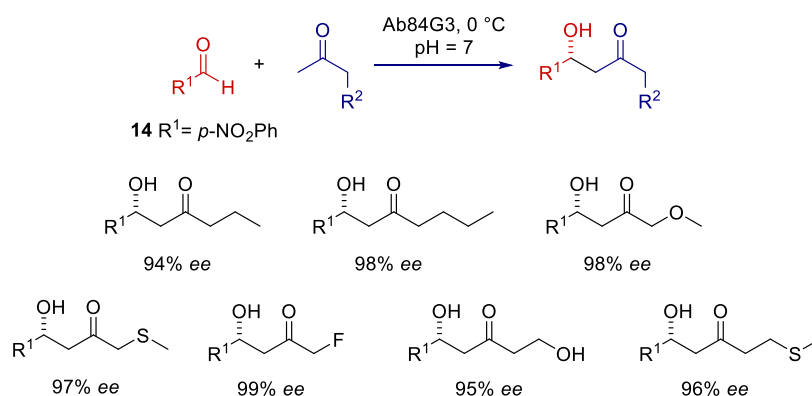
Tabela 1.2 Wyniki reakcji aldolowej pochodnych hydroksyacetonu i jego analogów z 4-nitrobenzaldehydem katalizowanej antyciałami 84G3 oraz 38C2



Lp.	R	Warunki	Wydajność [%]	Ratio A/B
1	OMe	PBS, 0 °C, 41 h	0	0/0
2	OMe	25% Ab84G3, 0 °C, 41 h	76	100/0
3	OMe	25% Ab38C2, 0 °C, 35 h	35	0/100
4	SMe	PBS, 0 °C, 1.5 h	9	10/90
5	SMe	25% Ab84G3, 0 °C, 1.5 h	56	98/2
6	SMe	25% Ab38C2, 0 °C, 29 h	53	1/99
7	Cl	PBS, 0 °C, 0.5 h	11	1/99
8	Cl	25% Ab84G3, 0 °C, 0.5 h	11	95/5
10	F	PBS, 0 °C, 0.5 h	4	30/70
11	F	25% Ab84G3, 0 °C, 0.5 h	90	70/30
12	OH	PBS, rt, 15 h	2	0/100
13	OH	100% Ab84G3, 0 °C, 15 h	10	50/50
14	OH	100% Ab38C2, rt	nd.	0/100

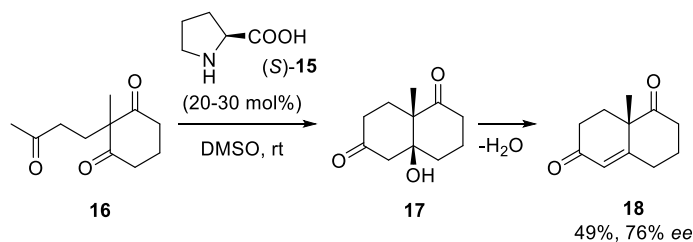
Badaczom udało się opracować odpowiednie warunki reakcji oraz zastosować katalizujące przeciwciało, które wymuszało pożądaną regioselektywność na korzyść produktów liniowych (regioizomer A). Dla pochodnych fluorowych, metoksy- i tiometoksyacetonu z powodzeniem uzyskano produkty liniowe z dobrą konwersją gdy użyto Ab84G3 (Tabela 1.2, wiersz 2, 5, 11).

Wolna grupa hydroksylowa w hydroksyacetonie skutkowała niską wydajnością reakcji lub powstawaniem produktów rozgałęzionych z całkowitą regioselektywnością. Chloroaceton okazał się niereaktywnym substratem, co wskazuje na zahamowanie aktywności katalizatora wynikające z obecności silnie elektrofilowego centrum, które może oddziaływać chemicznie z resztą lizyny w centrum aktywnym – kluczową w tworzeniu enaminy. Decydującymi o sukcesie czynnikami okazało się zastosowanie przeciwciała Ab84G3 jako katalizatora oraz prowadzenie reakcji w obniżonej temperaturze. Oprócz uzyskania kontroli nad regioselektywnością reakcji, enancjoselektywność otrzymanych aldoli stała na bardzo wysokim poziomie zarówno dla α jak i β podstawionych donorów (Schemat 1.9).



Schemat 1.9 Nadmiary enancjomeryczne uzyskane w reakcji aldolowej z użyciem antyciała 84G3.

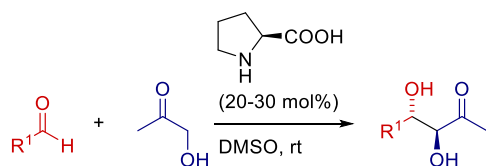
Próby przeniesienia mechanizmu enaminowego, wzorowanego na działaniu enzymów i przeciwciał na układy małowartościowe sięgają aż lat 70, czego przykładem jest reakcja Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiecherta (Schemat 1.10).^[29,30] Wolny i naturalnie występujący aminokwas (S)-Prolina (S)-**15**, samodzielnie, bez pomocy specjalnego otoczenia jak kieszeń aktywna enzymu, katalizowała wewnątrzcząsteczkową reakcję aldolową z umiarkowaną wydajnością i dobrą enancjoselektywnością.



Schemat 1.10 Reakcja Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta.

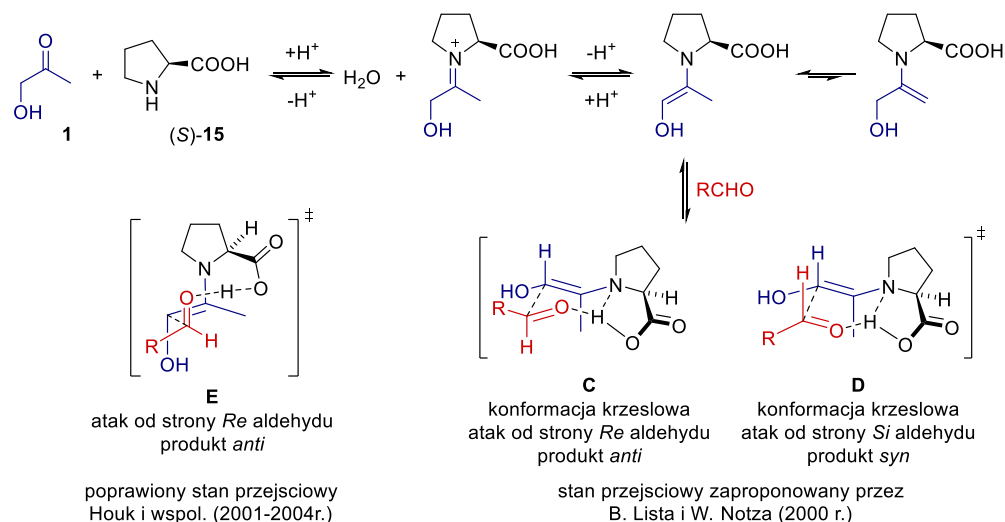
Połączenie sukcesów w katalizie enzymatycznej oraz wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej, nakreśliło kierunek badań B. Lista oraz W. Notza.^[31] Wyniki opisane w 2000 roku stanowią fundament dla organokatalizy małych cząsteczkowych katalizatorów bez użycia metali co zapoczątkowało nową erę w tej dziedzinie nie tylko dla reakcji aldolowej ale i innych procesów organokatalitycznych.^[31,32] Hydroksyacetone **1** poddany reakcji z aldehydami alifatycznymi oraz aromatycznymi w obecności (S)-proliny (S)-15 jako katalizatora reagował regioselektywnie od strony metinowej. Konfiguracja grup hydroksylowych w otrzymanych produktach reakcji aldolowej, 1,2-diolach została ustalona, jako *anti*. Uzyskane wydajności były wysokie, a reakcja przebiegała z pełną kontrolą enancjoselektywną (Tabela 1.3). Obecność produktów liniowych została stwierdzona w niektórych przypadkach (Tabela 1.3, wiersz 4-6), a ich udział nie przekraczał 4% i 14%, co potwierdza dominację jednego z izomerów enaminy biorącego udział w reakcji. (S)-Prolina okazała się jednak nieskuteczna w zapewnieniu wysokiej diastereoselektywności dla części substratów (Tabela 1.3, wiersz 4-6). Kluczowym czynnikiem ograniczającym selektywność według przypuszczeń autorów była obecność dużych podstawników, takich jak atom chloru czy pięciocząłowy pierścień, które mogły generować znaczące oddziaływania steryczne w otoczeniu grupy karbonylowej organokatalizatora. Oddziaływania te destabilizowały stan przejściowy, prowadząc do wyraźnego obniżenia poziomu diastereoselektywności.

Tabela 1.3 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami katalizowana (S)-proliną.



Lp.	Produkt	Wydajność [%]	dr	ee [%]
1		60	>20:1	>99
2		62	>20:1	>99
3		51	>20:1	>95
4		95	1.5:1	67%
5		38	1.7:1	>97
6		40	2:1	>97

Uzyskane produkty o konfiguracji *anti*, otrzymane przy użyciu katalizatora (S)-prolinowego, wykazują odmienne ułożenie przestrzenne grup hydroksylowych niż analogiczne związki powstające w obecności enzymów, gdzie dominującą konfiguracją jest *syn*. Różnica ta stanowi do dziś istotną i praktyczną alternatywę w syntezie związków tego typu. Wysoka enancjoselektywność reakcji wskazuje jednoznacznie na istnienie preferowanego stanu przejściowego, który został zaproponowany przez autorów (Schemat 1.11). Analiza momentu powstawania nowego wiązania węgiel-węgiel umożliwiła określenie mechanistycznych podstaw obserwowanej stereochemii.



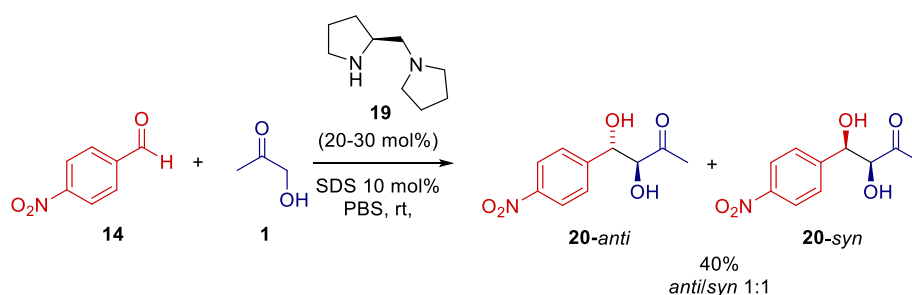
Schemat 1.11 Proponowane stany przejściowe w reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami katalizowanej (S)-proliną.

Atak podwójnego wiązania od strony *Si* enaminy na karbonyłowy atom węgla od strony *Re* aldehydu prowadzi do uprzywilejowanej sterycznie konformacji krzesłowej **C** (Schemat 1.9). Wynikiem takiego podejścia enaminy do aldehydu oraz przyjętej konformacji jest produkt o konfiguracji *anti*. W przypadku powstawania produktu *syn* stan przejściowy przyjmuje konformację łódkową **D** - ze względu na możliwe dodatkowe interakcje steryczne, w tej konformacji mogą występować mniej zatłoczone cząsteczki biorące udział w reakcji, lub aldehydy posiadające w pozycji α atom tlenu, zdolny do tworzenia wiązań wodorowych. Warto zauważyć, że cząsteczka proliny bierze czynny udział w protonacji grupy karbonyłowej akceptora, grupa karbonyłowa odgrywa rolę współ-katalizatora w tym procesie.^[32]

W późniejszych latach Houk i współpracownicy zaproponowali wariant stanu przejściowego zbliżony do wcześniej przedstawionej propozycji Lista. Wykazano jednak, że postulowane wcześniej wiązanie wodorowe z udziałem atomu azotu (S)-proliny w strukturze enaminy nie przyczynia się istotnie do obniżenia energii stanu przejściowego.^[33,34,35,36,37]

Opisana powyżej organokatalityczna reakcja aldolowa z wykorzystaniem (S)-proliny stanowi pierwszy przykład umożliwiający zastosowanie hydroksyacetonu z niezabezpieczoną grupą hydroksylową, prowadząc do powstania produktów rozgałęzionych w sposób zarówno regioselektywny, jak i diastereoselektywny.

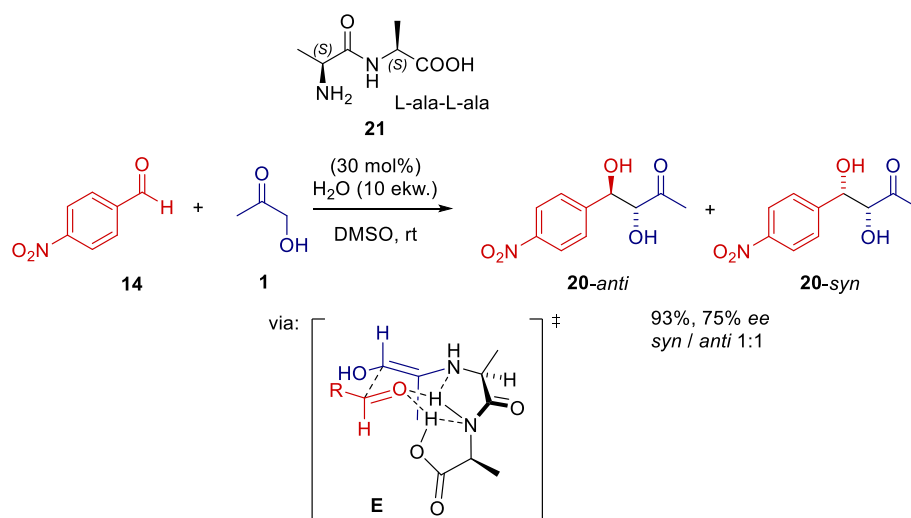
Kilka lat później podjęto pierwsze próby rozwijania katalizatora na bazie proliny w reakcji hydroksyacetonu z aldehydami. W 2002 roku zespół badawczy F. Barabasa zastąpił grupę karbonylową kolejnym pierścieniem pirolidynowym tworząc katalizator diaminowy **19** (Schemat 1.12). Aldehydem modelowym, z którym sprawdzono hydroksyacetone **1** z niezabezpieczoną grupą hydroksylową w katalizie diaminą **19** był 4-nitrobenzaldehyd **14**, a jako rozpuszczalnik zastosowano wodny roztwór buforu fosforanowego (PBS) z dodatkiem dodecylosiarczanu sodu (SDS).^[38]



Schemat 1.12 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem katalizowana chiralną diaminą.

Niestety zastosowany katalizator diaminowy **19** nie przyniósł wystarczająco pozytywnych rezultatów. Częsteczką katalizowała reakcję w sposób regioselektywny, lecz niediastereoselektywny co skutkowało otrzymaniem mieszaniny 1,2-dioli **20-anti** oraz **20-syn** w stosunku 1:1 oraz 40% wydajności.

Aminy pierwszorzędowe również doczekały się swojej próby w roli organokatalizatorów dla reakcji aldolowej. Zespół Cordovy i współpracowników sprawdził działanie amin pierwszorzędowych w postaci naturalnych aminokwasów w roli organokatalizatora.^[39] Zakres donorów był mocno ograniczony do symetrycznych ketonów takich jak cykloheksanon lub odpowiednio zabezpieczony dihydroksyacetone. Jednakże również hydroksyacetone **1** został poddany reakcji z aldehydem **14** w obecności dipeptydu **21** (Schemat 1.13).

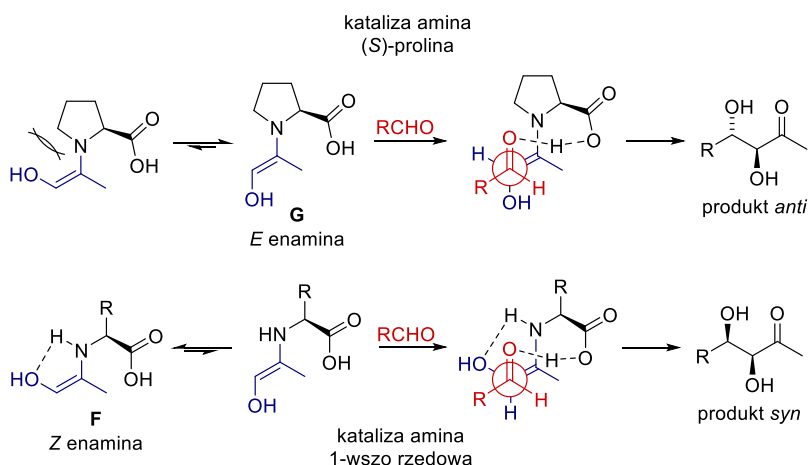


Schemat 1.13 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem katalizowana aminą pierwszorzędową.

Reakcja przebiegała z całkowitą regioselektywnością, prowadząc wyłącznie do produktów rozgałęzionych. Katalizator złożony z dwóch naturalnych aminokwasów (S)-alanin **21** umożliwił na osiągnięcie bardzo dobrej wydajności oraz enancjoselektywności procesu, niestety diastereoselektywność nadal stanowiła wyzwanie i problem do rozwiązania. Stereochemia grupy hydroksylowej w pozycji β zgodnie z ustaleniami autorów posiadała konfigurację *R*. W oparciu o te ustalenia zaproponowano stan przejściowy **E** podczas tworzenia się nowego wiązania C-C przychylając się, do teorii, że przybiera on sześcioczłonową konformację krzesłową (Schemat 1.13).

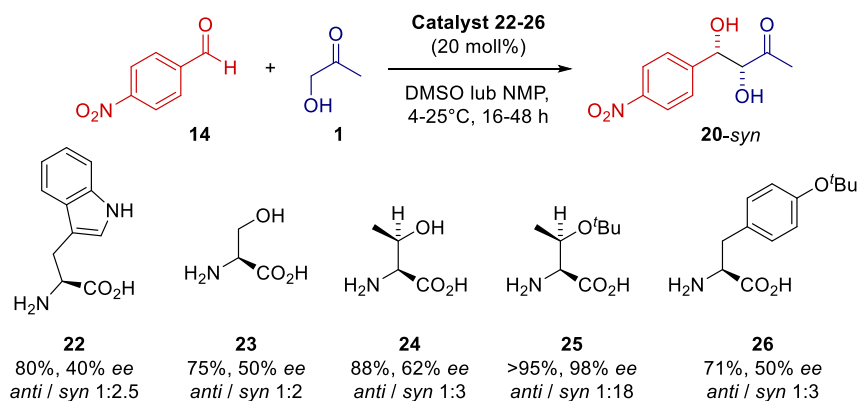
W przypadku katalizy (S)-proliną, czyli cykliczną aminą drugorzędową, tworząca się enamina **G** z hydroksyacetonem preferuje konfigurację *E* co prowadzi do otrzymania aldolu *anti*.

Barbas i współpracownicy znając swoje doświadczenia w pracy z przeciwciałami przedstawili próbę znalezienia organokatalizatora, w którym to amina pierwszorzędowa będzie tworzyć enaminę z hydroksyacetonem tak, aby dostępny proton na atomie azotu „wymusił” poprzez wiązanie wodorowe konfigurację *Z* cząsteczki enaminy **F** (Schemat 1.14).^[26,40]



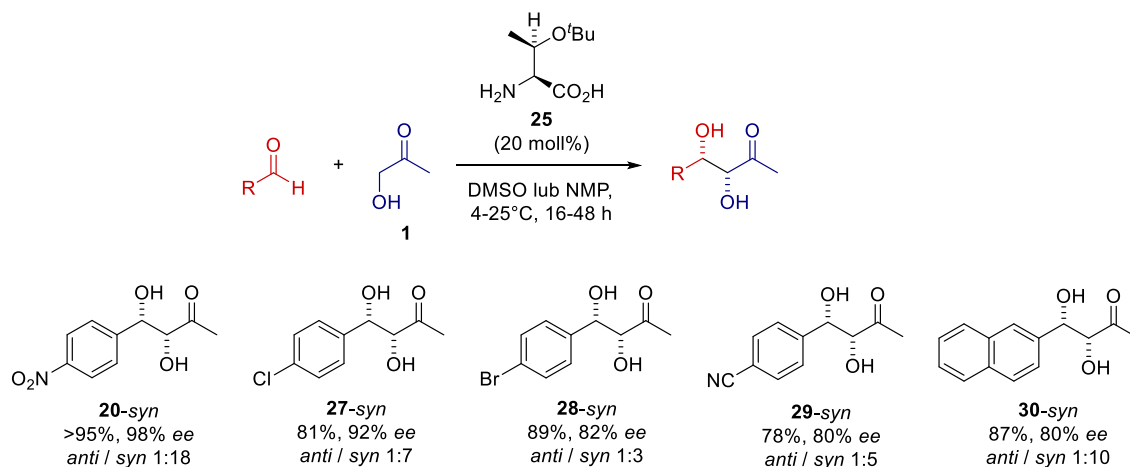
Schemat 1.14 Proponowane stany przejściowe w reakcjach aldolowych katalizowanych proliną i pochodną alaniny.

Pierwszorzędowymi aminami w roli testowanych organokatalizatorów w rękach badaczy były wybrane naturalne aminokwasy **22-24** lub ich proste pochodne **25**, **26** (Schemat 1.15). W reakcji HA **1** modelowej z 4-nitrobenzaldehydem **14** najlepsze działanie katalityczne wykazał katlizator **24** oraz jego *t*-butylowa pochodna **25** w *N*-metylopyrolidynie jako rozpuszczalnik oraz obniżonej temperaturze 4 °C. Zgodnie z oczekiwaniami syntetyków w przewodzie otrzymywano 1,2-diol **20-syn** o wzajemnej konfiguracji grup hydroksylowych *syn* z wydajnością ponad 95% oraz wysoką stereokontrolą.



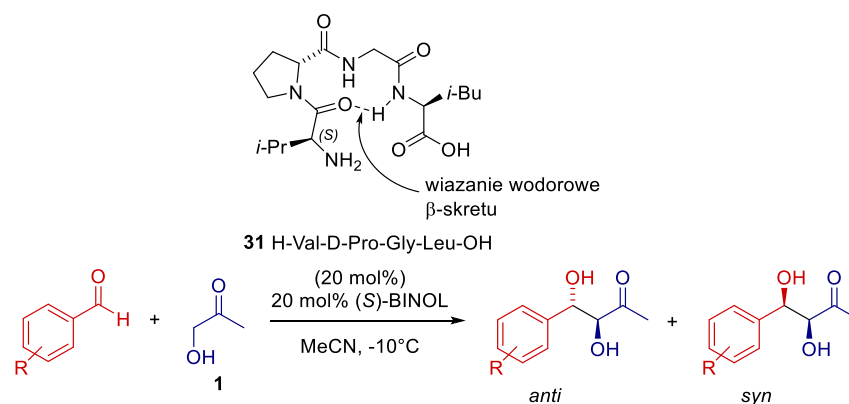
Schemat 1.15 Naturalne aminokwasy i ich pochodne wykorzystane w roli katalizatorów z pierwszorzędowymi grupami aminowymi.

Przetestowano również rozszerzony zbiór substratów z użyciem najbardziej obiecującego katalizatora **25**. Niestety spektrum aldehydów ograniczał się wyłącznie do cząsteczek aromatycznych niezdolnych do enolizacji (Schemat 1.16). Wszystkie produkty **20**, **27-30** otrzymano z bardzo dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi, konfiguracji *syn* nie tracąc przy tym wysokiej wydajności reakcji.



Schemat 1.16 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami aromatycznymi katalizowana pochodną L-treoniny.

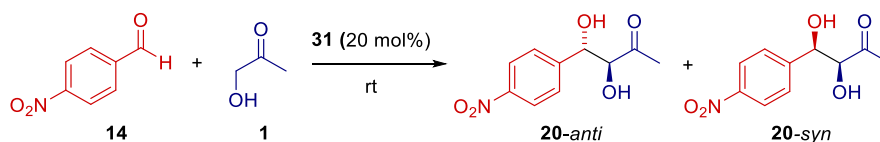
Aminy pierwszorzędowe znalazły dalsze zastosowanie jako organokatalizatory w reakcji aldolowej hydroksyacetonu. Feng-Chun Wu i współpracownicy skoncentrowali się na poszukiwaniu optymalnej struktury organokatalizatora opartego na aminokwasach.^[41] Założyli, że pierwszorzędowa grupa aminowa odpowiada za tworzenie enaminy, analogicznie do mechanizmu obserwowanego w enzymach. Zainspirowani zarówno strukturą enzymów, jak i wynikami badań innych zespołów, uznali obecność β -skrętu w strukturze katalizatora peptydowego za kluczowy element (Schemat 1.17).^[42,43,45] Skręt ten umożliwia gwałtowną zmianę kierunku łańcucha polipeptydowego. Cechą charakterystyczną β -skrętu jest tworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem tlenu grupy karbonylowej jednej reszty aminokwasowej a atomem wodoru grupy amidowej innej reszty, co stabilizuje strukturę przestrzenną peptydu i sprzyja odpowiedniemu rozmieszczeniu grup funkcyjnych odpowiedzialnych za katalizę.



Schemat 1.17 Reakcja aldolowa katalizowana katalizatorem z β -skrętem w łańcuchu bocznym.

Na podstawie reakcji z acetonem wyłoniono najbardziej obiecującą strukturę katalizatora **31**, a następnie zbadano wpływ dodatków o różnym pKa oraz rozpuszczalników na regio- i enancjoselektywność reakcji hydroksyacetonu **1** z akceptorem **14** (Tabela 1.4). Wykazano, że zastosowanie BINOL-u znacząco zwiększa stereoselektywność procesu (Tabela 1.4, wiersz 12-14). Co istotne, niezależnie od konfiguracji BINOL-u, w przewodzie uzyskiwano ten sam enancjomer, przy czym jednocześnie możliwe było odwrócenie diastereoselektywności: w obecności BINOL-u dominował produkt **20-anti**, natomiast w przypadku innych dodatków, takich jak kwas benzoesowy, w przewodzie powstawał produkt **20-syn** (Tabela 1.4, wiersz 1-5).

Tabela 1.4 Wyniki optymalizacji reakcji aldolowej hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem katalizowaną tripeptydem **31**.

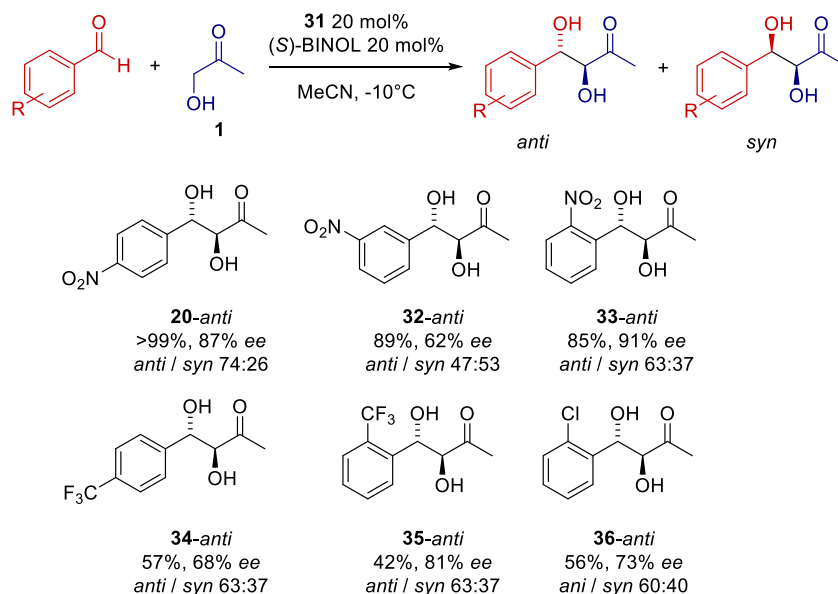


Lp.	Rozpuszczalnik	Dodatek (mol%)	czas	anti/syn	ee [%]
1	MeOH	PhCOOH (40)	7	40/60	42
2	DMF	PhCOOH (40)	2	42/58	32
3	THF	PhCOOH (40)	2	41/59	38
4	DCM	PhCOOH (40)	2	47/53	38
5	MeCN	PhCOOH (40)	1.5	42/58	51

6	MeCN	brak	2	43/57	49
7	MeCN	4-NO ₂ PhCOOH (20)	1	56/44	75
8	MeCN	2-NO ₂ PhCOOH (20)	1.5	56/44	73
9	MeCN	4-NO ₂ Phenol (20)	1	61/39	76
10	MeCN	3-NO ₂ Phenol (20)	2	62/38	78
11	MeCN	2-Naphthnol (20)	1.5	58/42	76
12	MeCN	(S)-BINOL (20)	1.5	63/37	81
13	MeCN	(R)-BINOL (20)	1.5	67/33	79
14 ^a	MeCN	(S)-BINOL (20)	30	73/27	85

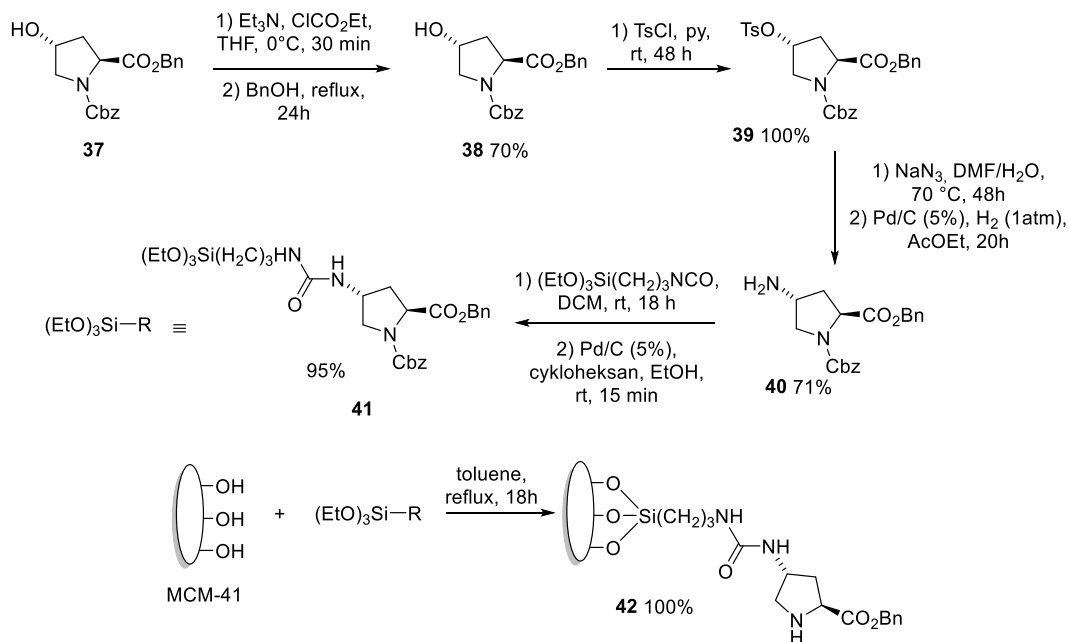
^a obniżona temperatura reakcji do -10°C

Autorzy przedstawili zakres substratów możliwych do zastosowania w reakcji aldolowej z niezabezpieczonym hydroksyacetonem **1** w warunkach optymalnych (Schemat 1.18). Zakres ten okazał się ograniczony do silnie elektrofilowych aldehydów aromatycznych. Reakcja przebiegała regioselektywnie w kierunku produktów rozgałęzionych, które uzyskiwano z dobrymi wydajnościami i zadowalającym nadmiarem enancjomerycznym, jednak przy braku diastereoselektywności procesu.



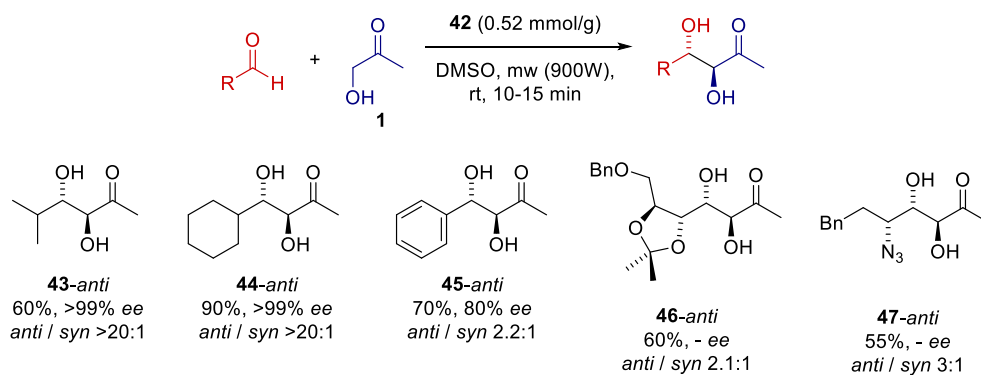
Schemat 1.18 Zakres otrzymanych produktów aromatycznych z wykorzystaniem katalizatora z β -skrętem.

A. Fernandez-Mayoralas wraz ze współpracownikami przeprowadzili badania z nad reakcją aldolową hydroksyacetonu **1** z aldehydami stosując immobilizowaną wersję katalizatora peptydowego.^[45] Jako najlepsze podłoże immobilizujące spełniające wymogi syntetyków wybrano MCM-41 (krzemowy materiał mezoporowaty). Organokatalizator immobilizowany na tym podłożu opierał się na odpowiednio zmodyfikowanym pierścieniu 4-*trans*-hydroksyproliny **42**, który połączono z materiałem porowatym poprzez reakcję prowadzoną w toluenie (Schemat 1.19).



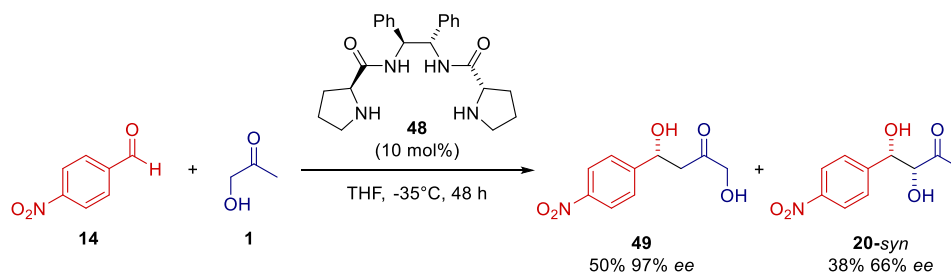
Schemat 1.19 Synteza oraz immobilizacja katalizatora prolinowego na podłożu MCM-41.

Zaprezentowany powyżej immobilizowany organokatalizator **42** sprawdzono w reakcji niezabezpieczonego hydroksyacetonu **1** nie tylko z beznaldehydem, ale również z mniej aktywnymi aldehydami alifatycznymi (Schemat 1.20). Oprócz ciekawego podejścia w strukturze katalizatora, chemicy zastosowali mikrofałę, co pozwoliło skrócić czas reakcji z 24 godzin do 15 min, oraz prowadzić proces w łagodnej temperaturze pokojowej zamiast drastycznych 90 °C stosowanych na początku. W wyniku ich starań otrzymano serię produktów rozgałęzionych **43-47** z bardzo dobrymi wydajnościami. Dla niektórych substratów osiągnięto znakomitą stereoselektywność produktów *anti*, substraty w postaci pochodnej L-treoniny lub α -azydo pochodnej stanowiły największe wyzwanie i dla tych produktów nie określono nadmiaru enancjometycznego.



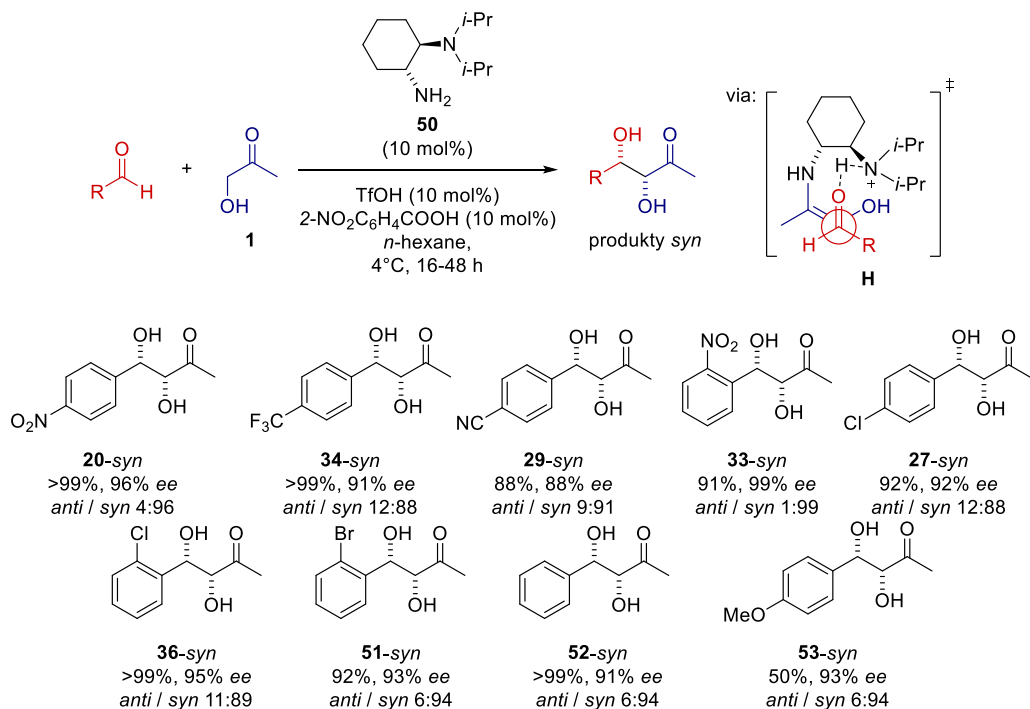
Schemat 1.20 Reakcja aldolowa katalizowana immoblizowaną pochodną 4-hydroksyproliny.

Interesującym przykładem w kierunku rozwoju struktury katalizatora zaprezentował zespół Zhao w 2005 roku.^[46] Organokatalizator **48** zaproponowany przez chiński zespół opierał się na dwóch pierścieniach (*S*)-proliny połączonych łańcuchem etylowym podstawionym dwoma pierścieniami fenylowymi (Schemat 1.21). Tak skonstruowana cząsteczka charakteryzowała się symetrią C_2 oraz zawierała dwie grupy aminowe zdolne do tworzenia enaminy z cząsteczką donora co pozwalało na zmniejszenie ilości stosowanego katalizatora w reakcji. Ponad to, bardzo warto zauważyć, że reakcji wolnego hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14** syntetykom udało się dzięki zastosowanemu katalizatorowi przesunąć regioselektywność reakcji w stronę produktu liniowego **49**. Aldol liniowy został otrzymany z doskonałą enancjoselektywnością co wskazuje na bardzo duży potencjał tego typu struktur katalizatora w celu otrzymywania 1,4-aldoli.



Schemat 1.21 Reakcja aldolowa katalizowana katalizatorem o symetrii C_2 .

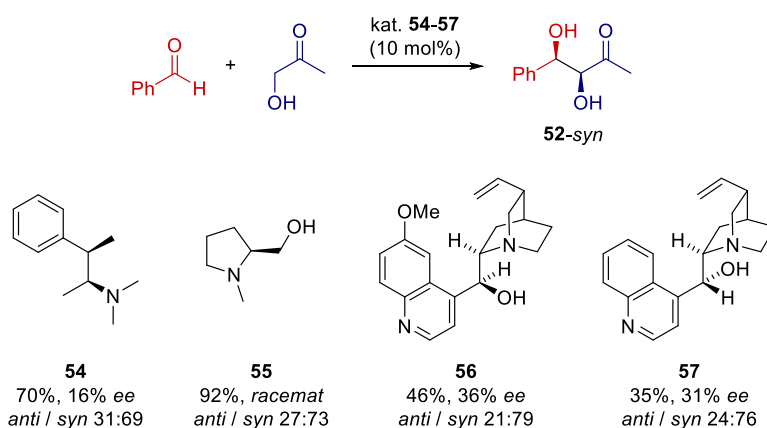
Zespołowi Jin-Pei i współpracownikom udało się połączyć właściwości amin pierwszo- i trzeciorzędowych, tworząc wysoce selektywny, bifunkcyjny katalizator **50**.^[47] Koncepcja jego konstrukcji opierała się na następujących założeniach: amina pierwszorzędowa inicjuje tworzenie Z-enaminy z niezabezpieczonym hydroksyacetonem **1**, podczas gdy druga grupa aminowa wraz z odpowiednio dobranymi podstawnikami izopropylowymi stabilizuje powstający stan przejściowy. Utworzona w ten sposób enamina w konfiguracji *cis*, zgodnie z zaproponowanym przez autorów modelem mechanistycznym, prowadziła do uzyskania szeregu aromatycznych dioli rozgałęzionych o konfiguracji *syn*, otrzymywanych z bardzo dobrymi wydajnościami oraz doskonałą stereokontrolą (Schemat 1.22). Autorzy podkreślili również, że obecność dodatków w postaci kwasów jest kluczowa dla funkcjonowania tego typu katalizatora, gdyż ułatwia przebieg cyklu katalitycznego opartego na enaminie.^[48,49,50] Wyniki te wskazują, że odpowiednie połączenie dwóch odmiennych centrów katalitycznych w jednej cząsteczce może stanowić skuteczną strategię projektowania nowych, wysoko selektywnych organokatalizatorów.



Schemat 1.22 Reakcja aldolowa katalizowana diaminą pierwszorzędowo-trzeciorzędową.

W 2009 roku zespół profesora Młynarskiego również rozwinął koncepcję wykorzystania organokatalizatorów opartych na aminach trzeciorzędowych.^[51] W reakcji aldolowej

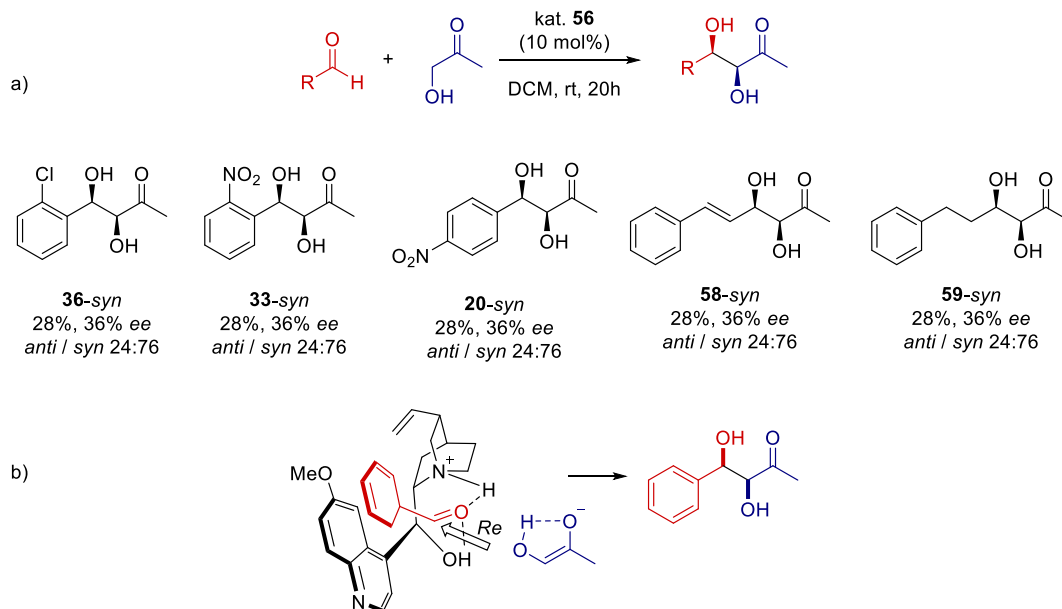
niezabezpieczonego hydroksyacetonu z aldehydami zastosowano katalizatory zawierające trzeciorzędową grupę aminową w różnych układach strukturalnych: acyklicznym **54**, pięcioczłonowym **55** oraz sześcioczłonowym **56** i **57**. Spośród badanych struktur, na podstawie wyników modelowej reakcji z benzaldehydem, jako najbardziej perspektywiczny katalizator wybrano pochodną chinidyny **56**, która stanowiła najlepszy kompromis pomiędzy wydajnością a stereokontrolą reakcji. Żaden z pozostałych katalizatorów nie wykazał wyraźnie lepszych właściwości katalitycznych (Schemat 1.23).



Schemat 1.23 Reakcja aldolowa katalizowana acyklicznymi oraz cyklicznymi aminami trzeciorzędowymi.

W zoptymalizowanych warunkach reakcji autorzy rozszerzyli zakres badanych aldehydów (Schemat 1.24a). Uzyskane wyniki podkreśliły na istotny wpływ charakteru elektronowego akceptora na przebieg reakcji. W przypadku aldehydów zawierających podstawniki elektronoakceptorowe jak grupa nitrowa **33** lub atom chloru **36** reakcja przebiegała z bardzo wysokimi wydajnościami. Z kolei niepodstawiony aldehyd cynamonowy **58** oraz nasycony aldehyd alifatyczny 3-fenylopropanal **59**, wykazywały niższą reaktywność, jednak otrzymane produkty charakteryzowały się wyższą enancjoselektywnością. Autorzy zaproponowali mechanizm, zgodnie z którym katalizator oparty na szkielecie chinidyny odpowiada za jednoczesną aktywację obu substratów. Hydroksyacetone ulega aktywacji poprzez deprotonację z udziałem trzeciorzędowego atomu azotu katalizatora, natomiast aldehyd jest aktywowany dzięki tworzeniu sieci wiązań

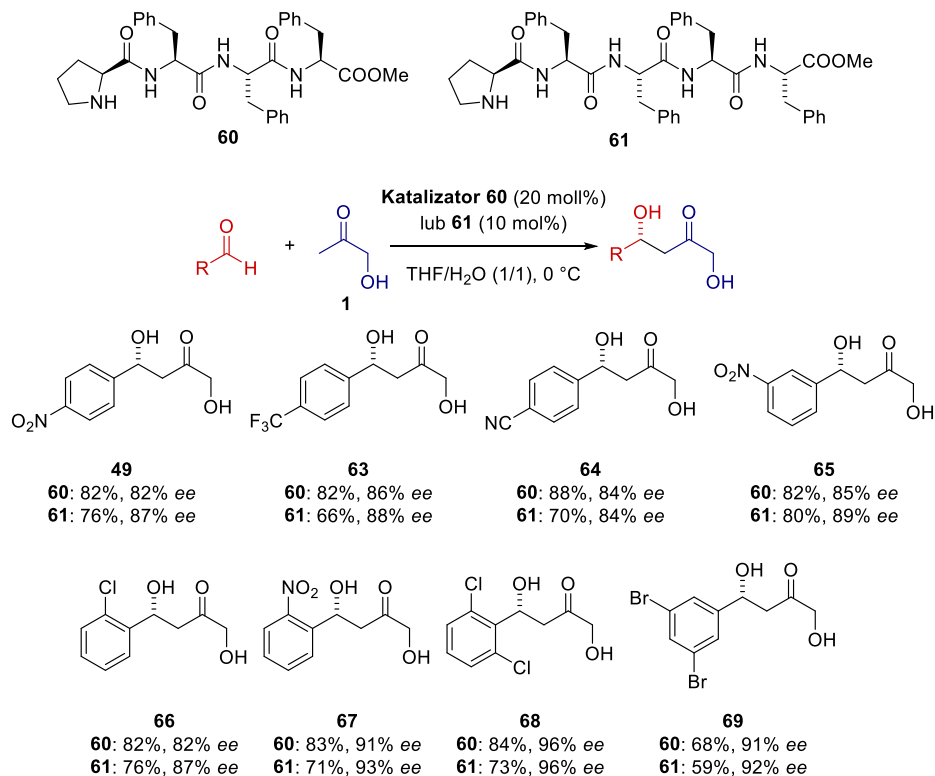
wodorowych. Tak zorientowana grupa karbonylowa ma przesłoniętą powierzchnię *Si*, co sprzyja nukleofilowemu atakowi hydroksyacetonu od strony *Re* (Schemat 1.24b).



Schemat 1.24 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami katalizowana chinidyną.

Koncepcja struktury organokatalizatora imitującej enzymy, mająca na celu uzyskanie produktu liniowego, jako głównego, została podjęta również w 2004 roku przez zespół Gongga.^[52] Kluczowym elementem ich badań było zaprojektowanie układu zdolnego do utworzenia achiralnego środowiska wiązania niekowalencyjnego, które mogłoby odtwarzać funkcję kieszeni aktywnej enzymu. Taki efekt starano się osiągnąć poprzez stopniowe zwiększanie rozmiaru katalizatora peptydowego w taki sposób, aby jego struktura jak najpełniej odwzorowywała architekturę centrum aktywnego enzymu. Autorzy oparli projektowaną cząsteczkę na pierścieniu (*S*)-proliny, a następnie wydłużali łańcuch boczny o kolejne naturalne aminokwasy: (*S*)-walinę, (*S*)-fenyloalaninę lub (*S*)-treoninę. W toku badań aminokwas zawierający grupę fenyłową okazał się najbardziej obiecujący, co doprowadziło do syntezy tri- oraz tetrapeptydów **60** i **61**, zakończonych na C-końcu estrem metylowym (Schemat 1.25). Ważnym aspektem układu katalitycznego była obecność wody w medium reakcyjnym - w przypadku jej braku produkt liniowy powstawał jedynie w niewielkiej ilości. Wydajności oraz enancjoselektywność

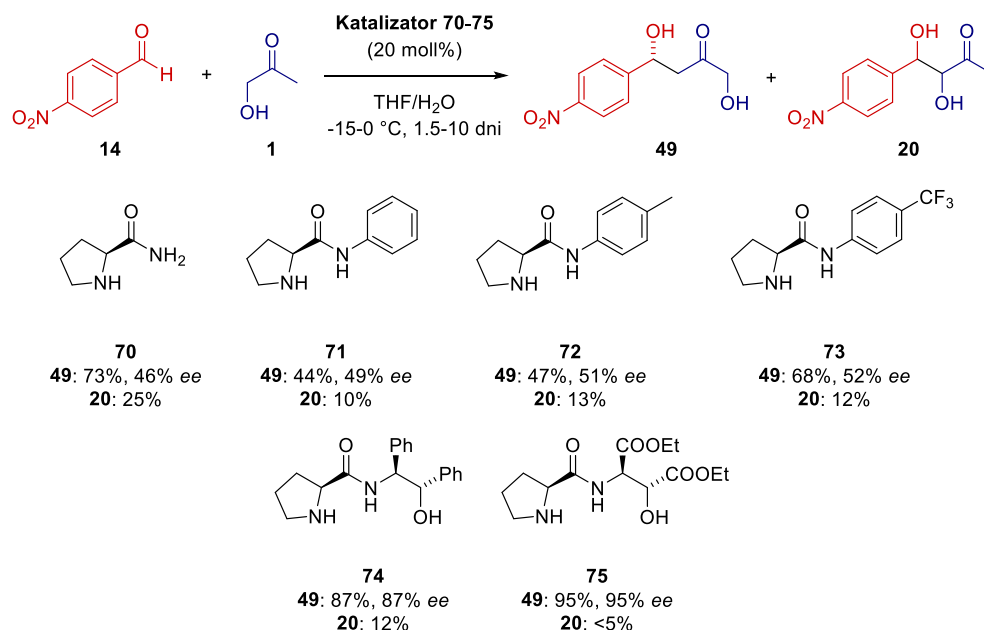
otrzymanych 1,4-dioli **62-69** stały na wysokim poziomie. Konfigurację nowo powstałego centrum stereogenicznego określono jako (*R*), nie przedstawiając jednocześnie propozycji stanu przejściowego. Należy również podkreślić, że zakres stosowanych aldehydów był ograniczony wyłącznie do związków aromatycznych silnie ubogich w elektrony. Reakcje prowadzone z wykorzystaniem benzaldehydu lub cykloheksanal nie przebiegały.



Schemat 1.25 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami katalizowana tri- oraz tetrapeptydami.

Trzy lata po swojej wcześniejszej pracy autorzy z Chin kontynuowali badania nad rozwojem katalizy asymetrycznej, podejmując próbę rozwiązania wciąż nierozstrzygniętych problemów.^[53] Motywacją do dalszych poszukiwań były istotne ograniczenia dotychczasowego podejścia, obejmujące niezadowalającą regioselektywność, zawężenie zakresu stosowanych substratów wyłącznie do elektronowo ubogich aldehydów aromatycznych, wysoką enantioselektywność jedynie w nielicznych przypadkach, a także znaczną masę cząsteczkową wcześniej stosowanych katalizatorów oligopeptydowych, co negatywnie wpływało na ich

efektywność katalityczną. Uwzględniając rosnące znaczenie reakcji asymetrycznych w środowisku wodnym dla syntezy związków o wysokiej wartości dodanej, badacze podjęli prace nad opracowaniem bardziej praktycznej i uniwersalnej metody. W tym celu skupili swoją uwagę na rodzinie prostych amidów L-proliny (Schemat 1.26), które uznano za potencjalnych kandydatów zdolnych do przezwyciężenia wskazanych ograniczeń.

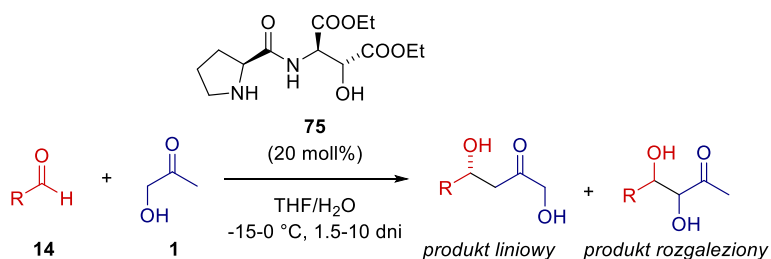


Schemat 1.26 Reakcja aldolowa katalizowana amido pochodnymi (S)-proliny.

Katalizatory z L-proliną **74** i **75**, otrzymane z chiralnych aminoalkoholi, wykazały wyraźnie większą aktywność katalityczną oraz lepszą kontrolę nad zarówno regio-, jak i enantioselektywnością, w porównaniu do amidów **70-73** pozbawionych grupy hydroksylowej. Szczególnie organokatalizator **75** okazał się najefektywniejszy w bezpośredniej reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**, zapewniając najwyższą enantioselektywność. Wyniki te wskazują potencjalnie, że obecność grupy hydroksylowej wraz z obecnością wodnym w środowisku reakcji odgrywały kluczową rolę zarówno w katalizie, jak i w kontroli stereochemicznej całego procesu. Autorzy dodatkowo poparli hipotezę dotyczącą udziału grupy hydroksylowej oraz cząsteczek wody w stabilizacji stanu przejściowego wynikami obliczeń teoretycznych. Po optymalizacji warunków reakcji z wykorzystaniem organokatalizatora **68**

zbadali również szerszy zakres akceptorów reakcji aldolowej (Tabela 1.5). Pomimo bardzo dobrych wydajności i wysokich nadmiarów enancjomerycznych, reakcja nadal pozostawała ograniczona do elektronowo ubogich aldehydów aromatycznych. Próby dla cykloheksanalu lub benzaldehydu wypadły znacząco gorszej od pozostałych substratów (Tabela 1.5, wiersz 16, 17). Stanowiło istotne wyzwanie syntetyczne i wskazywało na potrzebę dalszych modyfikacji projektowanych układów katalitycznych.

Tabela 1.5 Wyniki reakcji aldolowej hydroksyaceotnu z aldehydami katalizowana amino alkoholem 68.



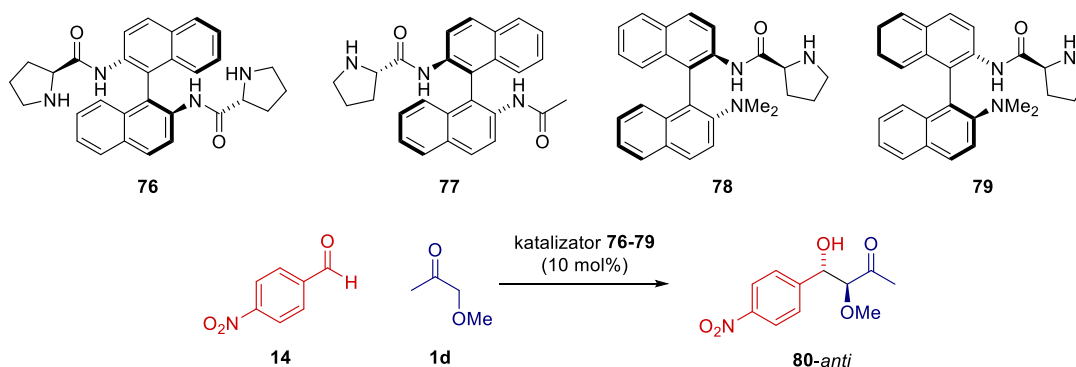
Lp.	Aldehyd	Produkt liniowy		Produkt rozgałęziony
		Wydajność [%]	ee [%]	Wydajność [%]
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	95	95	<5
2	2-ClC ₆ H ₄	84	93	9
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	90	96	8
4	2-NO ₂ C ₆ H ₄	77	91	5
5	3-NO ₂ C ₆ H ₄	89	95	7
6	3,5-Br ₂ C ₆ H ₄	85	96	7
7	4-CNC ₆ H ₄	90	94	8
8	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₄	79	96	12
9	2-BrC ₆ H ₄	84	93	8
10	4-BrC ₆ H ₄	69	93	12
11	4-ClC ₆ H ₄	70	95	11
12	2-FC ₆ H ₄	80	93	10
13	2,6-F ₂ C ₆ H ₄	84	99	10
14	4-PhC ₆ H ₄	40	95	11
15	1-BrC ₆ H ₄	77	99	9
16	Ph	44	97	śląd
17	c-C ₆ H ₁₁	28	98	śląd

2.2 Organokatalityczna reakcja aldolowa pochodnych hydroksyacetonu z aldehydami w literaturze

Zabezpieczone pochodne hydroksyacetonu, stosowane jako donory w reakcji aldolowej, również stały się przedmiotem zainteresowania wielu zespołów badawczych. Zastąpienie protonu grupy hydroksylowej odpowiednimi podstawnikami o zróżnicowanym charakterze elektronowym i sterycznym otwiera szerokie możliwości modulowania przebiegu reakcji. Zmiany te mogą istotnie wpływać na oddziaływania pomiędzy donorem a układem katalitycznym, w szczególności poprzez efekt zawady sterycznej lub modyfikację sieci wiązań wodorowych, co w konsekwencji może mieć kluczowe znaczenie dla regio- i stereoselektywności reakcji.

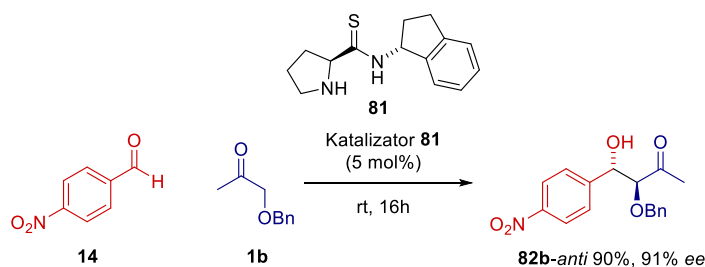
W 2006 roku włoski zespół kierowany przez Lucę Pignatario zbadął szerokie możliwości zastosowania prolinamidowych organokatalizatorów **76-79** o symetrii C_1 oraz C_2 .^[54] Przedmiotem badań była ocena aktywności katalitycznej tych struktur w reakcji aldolowej z wykorzystaniem różnych donorów. Oprócz klasycznych, symetrycznych ketonów, takich jak aceton czy cykloheksanon, analizie poddano również metoksyaceton - donor, w którym proton grupy hydroksylowej został zastąpiony grupą metylową, a tym samym pozbawiony zdolności do tworzenia wiązań wodorowych (Tabela 1.6). Uzyskane wyniki wykazały, że katalizatory o symetrii C_1 wyraźnie przewyższały pod względem aktywności oraz stereokontroli swoje odpowiedniki o symetrii C_2 . Autorzy zbadali również wpływ temperatury na przebieg procesu, prowadząc reakcje zarówno w temperaturze pokojowej, jak i w $-27\text{ }^{\circ}\text{C}$. Niezależnie od warunków dominującym produktem był izomer *anti*, natomiast obniżenie temperatury istotnie poprawiało enancjoselektywność, w przypadku katalizatora **77** osiągnięto 91% *ee* przy jednoczesnym utrzymaniu wydajności na porównywalnym poziomie.

Tabela 1.6 Reakcja aldolowa katalizowana diaminami o symetrii C_1 i C_2



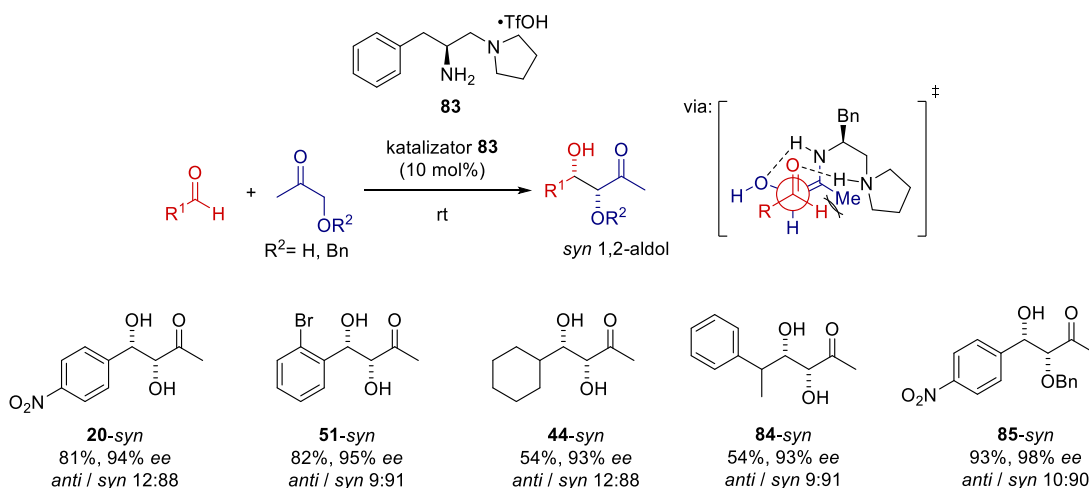
Lp.	Katalizator	Czas reakcji [h]	Temperatura [°C]	Wydajność [%]	dr (<i>anti</i> / <i>syn</i>)	<i>ee</i> (<i>anti</i>)
1	76	12	25	67	70:30	27
2	77	12	25	61	83:17	87
3	77	88	-27	91	>98:2	91
4	78	88	-27	90	77:23	77
5	79	88	-27	45	70:30	67

Zaledwie dwa lata później, w 2008 roku, zespół Carmen Nájery porównał właściwości katalityczne własnego katalizatora **81** z wcześniej opisanymi organokatalizatorami o symetrii C_2 w reakcji aldolowej.^[55] W pracy tej przedstawiono zastosowanie katalizatora **81** wobec szeregu donorów o zróżnicowanej reaktywności, przy czym jako akceptor zastosowano klasyczny 4-nitrobenzaldehyd (Schemat 1.28). Zaproponowany tioamid **81** wykazał bardzo wysoką aktywność katalityczną już przy obciążeniu katalizatorem na poziomie 5 mol% możliwe było prowadzenie reakcji z wysoką enancjo- i regioselektywnością. Na szczególną uwagę zasługuje również fakt, że proces ten przebiegał bez konieczności stosowania rozpuszczalnika organicznego lub wody, co stanowi interesujący przykład reakcji prowadzonych w warunkach bezrozpuszczalnikowych. Jako przykład autorzy przedstawili reakcję benzyłowej pochodnej hydroksyacetonu **1d** z aldehydem **14**, która prowadziła regio- i enancjoselektywnie do rozgałęzionego aldolu **82b** o konfiguracji *anti*.



Schemat 1.28 Reakcja aldolowa benzyloksyacetonu z aldehydem katalizowana tioamidem.

Organokatalizatory występujące w postaci soli należą do rzadziej spotykanych przykładów w literaturze, niemniej jednak warto przytoczyć interesujące doniesienie chińskiego zespołu, który zaprezentował diaminowy katalizator w takiej właśnie formie.^[56] Zastosowanie katalizatora w postaci soli wymagało wprowadzenia do układu odpowiedniego czynnika uwalniającego formę aktywną, zdolną do tworzenia enaminy. W tym celu wykorzystano *N*-metylopirydynę jako zasadę wiążącą kwas; podjęto również próbę użycia jej jako jedynego rozpuszczalnika reakcji, jednak podejście to nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Ostatecznie optymalne warunki obejmowały zastosowanie mieszaniny NMP i *n*-heksanu w stosunku 1:1. Pierwszorzędowa grupa aminowa w strukturze katalizatora odpowiadała za tworzenie enaminy z benzylowanym hydroksyacetone, natomiast atom azotu w pięcioczłonowym pierścieniu pełnił rolę donora wiązania wodorowego, stabilizując stan przejściowy reakcji. Podobnie jak w wielu wcześniej opisanych przykładach, również w tym przypadku produkty rozgałęzione powstawały z całkowitą regioselektywnością. Jednocześnie reakcja przebiegała z wysoką diastereoselektywnością, prowadząc do produktów z przewagą *syn*-aldoli. Autorzy zaproponowali również model stanu przejściowego wyjaśniającego obserwowaną stereochemię procesu (Schemat 1.29). Wartym uwagi jest fakt, że dla donora zabezpieczonego grupą benzyłową (77-*syn*), otrzymano znacznie lepszą wydajność niż w przypadku zastosowania substratu z wolną grupą hydroksylową.

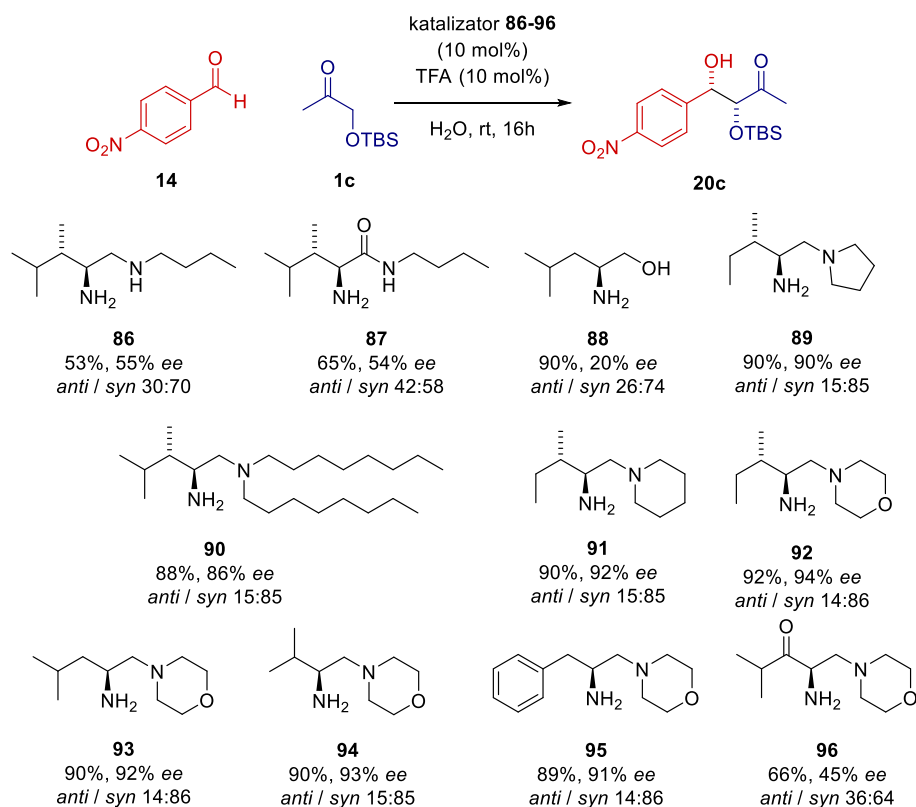


Schemat 1.29 Sól diaminowa w roli katalizatora reakcji aldolowej.

Idea bifunkcyjnych katalizatorów w reakcji aldolowej, opartych na strukturach diaminowych, przyświecała również zespołowi Kumara w 2011 roku.^[57] Celem tych badań było opracowanie skutecznej metody selektywnego otrzymywania *syn* aldoli, stanowiącej uzupełnienie wcześniejszych doniesień, w których dominowały produkty o konfiguracji *anti*. Bazując na własnych doświadczeniach, autorzy zdecydowali się prowadzić reakcje w środowisku wodnym, które uznano za korzystniejsze w porównaniu z klasycznymi rozpuszczalnikami organicznymi. Projektując strukturę katalizatora, wykorzystano hydrofobowe aminokwasy naturalne, takie jak L-walina, L-leucyna czy L-izoleucyna, zawierające pierwszorzędową grupę aminową odpowiedzialną za tworzenie *Z*-enaminy z donorem. Hydrofobowy charakter łańcucha bocznego miał sprzyjać efektywniejszej interakcji katalizatora z organicznymi substratami w środowisku wodnym. Jednocześnie obecna w cząsteczce trzeciorzędowa grupa aminowa, ulegająca protonacji w obecności dodatku kwasu, miała pełnić funkcję elementu organizującego, zdolnego do orientowania ugrupowania karbonylowego aldehydu poprzez oddziaływania wiązań wodorowych. Przyjęte założenia doprowadziły autorów do szczegółowych badań nad reakcją zabezpieczonego hydroksyacetonu z aldehydami z wykorzystaniem tak zaprojektowanego układu katalitycznego.

W modelowej reakcji aldolowej blokowanego grupą TBS hydroksyacetonu **1b** z 4-nitrobenzaldehydem **14** zbadano szereg bifunkcyjnych organokatalizatorów **86-96** w środowisku wodnym, w obecności kwasu trifluorooctowego (Schemat 1.30). W początkowych eksperymentach zastosowanie chiralnej diaminy **86** oraz jej pochodnej amidowej **87** pozwoliło

uzyskać umiarkowane wydajności reakcji (odpowiednio 55% i 65%) przy zbliżonym poziomie enancjoselektywności (54–55% ee). Zastąpienie grupy aminowej, odpowiedzialnej za tworzenie wiązania wodorowego, grupą hydroksylową w katalizatorze **88** doprowadziło do wyraźnego spadku stereokontroli (20% ee), co jednoznacznie wskazało na kluczową rolę aminy w stabilizacji stanu przejściowego. W kolejnych etapach badań skupiono się na katalizatorach zawierających układ pierwszo- i trzeciorzędowej aminy, dążąc do zwiększenia hydrofobowego charakteru łańcucha bocznego. Wprowadzenie objętościowych podstawników alkilowych przy atomie azotu trzeciorzędowego, jak w katalizatorze **90**, skutkowało poprawą zarówno wydajności, jak i stereoselektywności reakcji, w tym korzystnego stosunku izomerów *anti/syn*. Dalsze modyfikacje polegały na ograniczeniu swobody konformacyjnej poprzez wprowadzenie cyklicznych układów zawierających aminę trzeciorzędową. Zastosowanie pierścieni pirolidyny **89**, piperydyny **91** oraz morfoliny **92** pozwoliło osiągnąć wysokie wydajności i enancjoselektywności, sięgające około 90%, przy wyraźnej przewadze produktu o konfiguracji *syn*. Najlepsze wyniki uzyskano dla katalizatora **92** zawierającego pierścień morfoliny, dlatego w dalszych badaniach skupiono się na modyfikacjach otoczenia aminy pierwszorzędowej **92-96**. Zmiany te nie przyniosły jednak dalszej poprawy wyników reakcji, w związku z czym katalizator **92** został wybrany jako optymalny i wykorzystany w kolejnych eksperymentach nad reakcją aldolową.



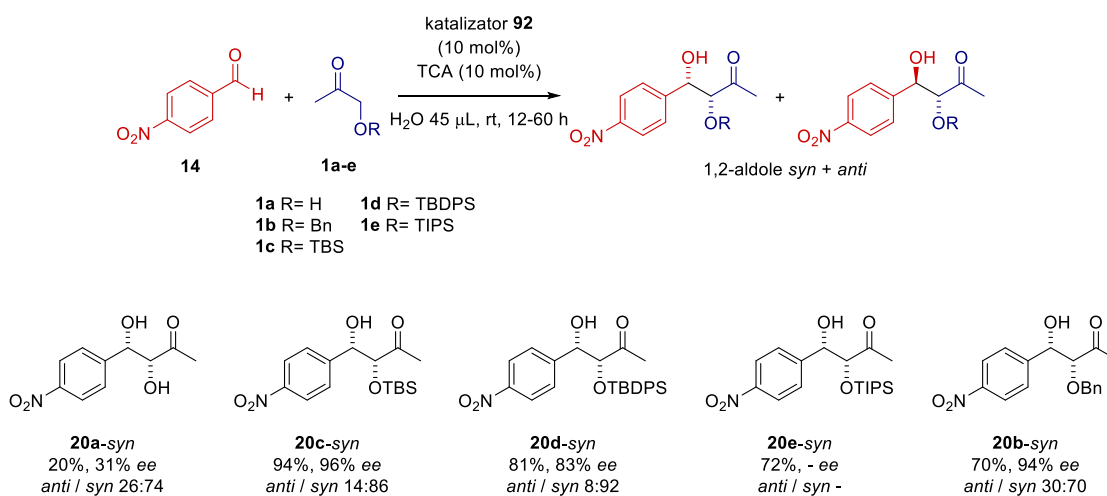
Schemat 1.30 Reakcja aldolowa katalizowana strukturami bifunkcyjnymi.

Badania optymalizacyjne wykazały, że kluczową rolę w przebiegu reakcji aldolowej odgrywa dodatek kwasowy, którego siła bezpośrednio wpływa na enancjoselektywność procesu. Najlepsze rezultaty uzyskano przy zastosowaniu silniejszych kwasów, podczas gdy brak dodatku prowadził do wyraźnego spadku stereokontroli. Istotne znaczenie miała również obecność wody - choć jej ilość w niewielkim stopniu wpływała na enancjoselektywność, jej nadmiar obniżał wydajność i spowalniał reakcję, natomiast całkowity brak pogarszał selektywność.

Dodatkowo wykazano, że odpowiedni stosunek substratów oraz ilość katalizatora mają istotny wpływ na efektywność procesu. Nadmiar donora sprzyjał uzyskaniu wyższych wydajności i selektywności, natomiast obniżenie ilości katalizatora wydłużało czas reakcji bez istotnej utraty stereokontroli. Wyniki te podkreślają, że precyzyjne dobranie warunków reakcji jest kluczowe dla osiągnięcia optymalnych parametrów w badanym układzie katalitycznym.

Stosując katalizator **92** oraz zoptymalizowane warunki reakcji, zbadano również wpływ grupy zabezpieczającej na wydajność oraz stereokontrolę procesu (Schemat 1.25).

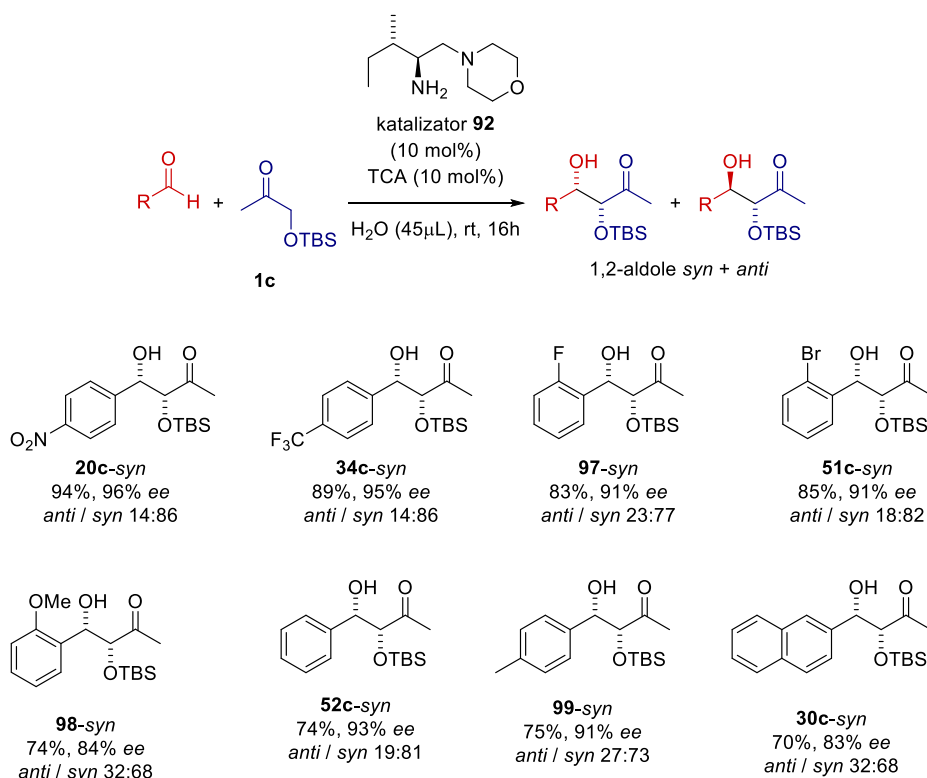
Niezabezpieczony hydroksyaceton prowadził do powstania produktu rozgałęzionego **20a** z niezadowalającą wydajnością i enancjoselektywnością, co wskazuje na istotną rolę ochrony grupy hydroksylowej dla stosowanego układu katalitycznego. Zastosowane grupy zabezpieczające obejmowały zarówno obszerne ugrupowania sililowe, jak i grupę benzyłową. Najbardziej rozbudowane sililowe pochodne, takie jak TBDPS oraz TIPS (**1d,e**), w warunkach wodnych dawały jedynie umiarkowane wyniki, a w przypadku pochodnej TIPS nie było możliwe wiarygodne określenie nadmiaru enancjomerycznego dla głównego izomeru *syn*. Najlepsze rezultaty uzyskano dla donora zabezpieczonego grupą TBS, która reprezentuje kompromis pomiędzy zawadą steryczną a reaktywnością - produkt **20c** otrzymano z wysoką wydajnością oraz enancjoselektywnością, odpowiednio 94% i 96%. Aromatyczna grupa benzyłowa w roli zabezpieczenia prowadziła do niższej wydajności w porównaniu z pochodną TBS, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej enancjoselektywności produktu *syn*.



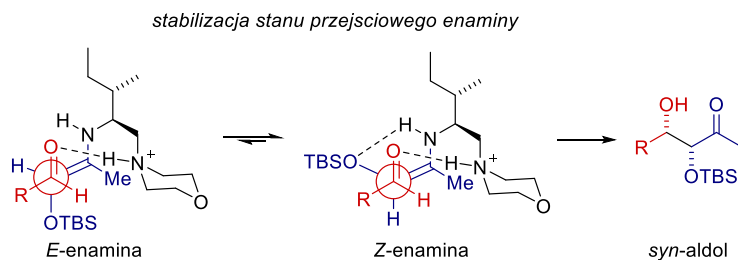
Schemat 1.31 Efekt grup zabezpieczających na wydajność i stereokontrolę reakcji aldolowej.

Po przeprowadzeniu szczegółowych badań optymalizacyjnych, obejmujących warunki reakcji, stechiometrię układu katalitycznego oraz dobór grup zabezpieczających donora, autorzy przedstawili szeroki zakres stosowalnych akceptorów (Schemat 1.32a). Podobnie jak w wielu wcześniej przytoczonych przykładach, głównym ograniczeniem pozostawał aromatyczny charakter aldehydów. Niemniej jednak wszystkie otrzymane rozgałęzione 1,2-aldole uzyskano

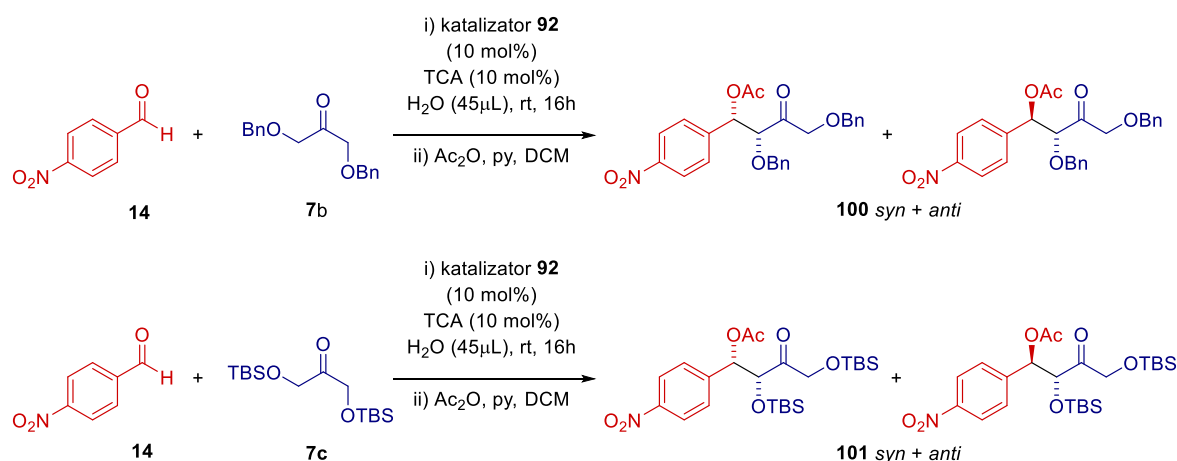
z bardzo dobrą wydajnością, wysoką enancjoselektywnością oraz wyraźną diastereoselektywnością na korzyść produktów o konfiguracji *syn*. Zaproponowany model stanu przejściowego dla katalizatora **92** opierał się na protonowaniu trzeciorzędowego atomu azotu, co umożliwiało efektywną aktywację oraz odpowiednią orientację cząsteczki aldehydu poprzez oddziaływania wodorowe (Schemat 1.32b). Preferencja w tworzeniu produktów o konfiguracji *syn* została wyjaśniona przez uprzywilejowane powstawanie enaminy w konfiguracji *Z*, stabilizowanej przez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe. Dodatkowo autorzy wykazali możliwość rozszerzenia opracowanej metodologii na reakcje z wykorzystaniem zabezpieczonego dihydroksyacetonu **7b,c**, co potwierdza jej szerszy potencjał syntetyczny (Schemat 1.33).



Schemat 1.32a Zakres aldehydów dla katalizatora diaminowego z ugrupowaniem morfoliny.

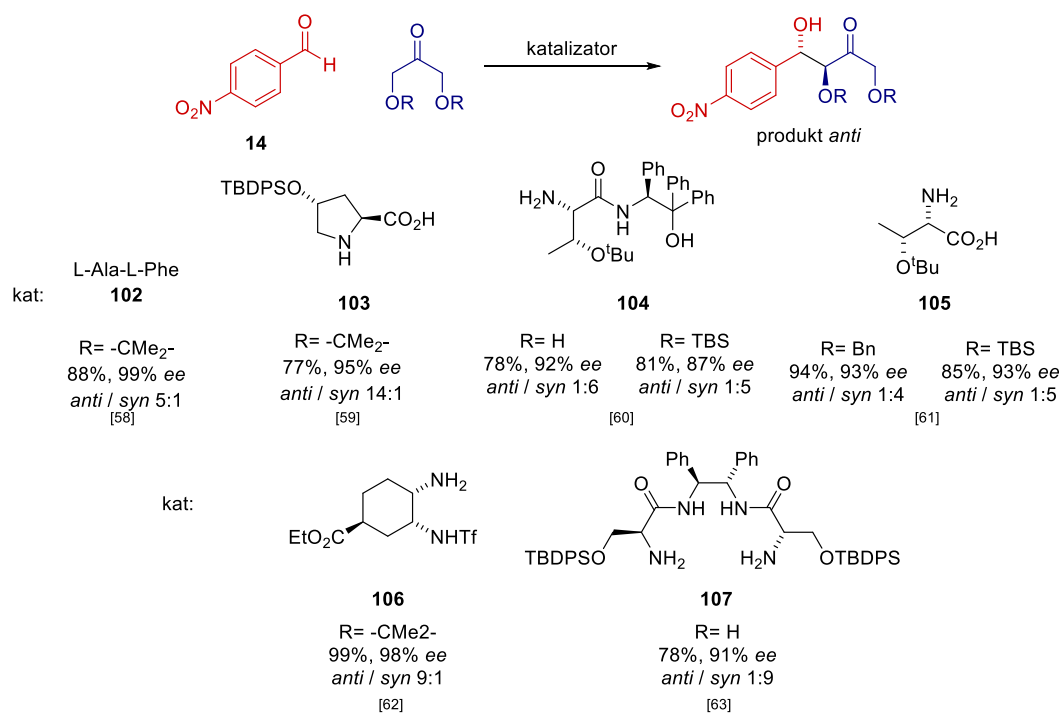


Schemat 1.32b Propozycja modelu przejściowego odpowiadającego za tworzenie się produktów o konfiguracji *syn*



Schemat 1.33 Wykorzystanie katalizatora diaminowego w reakcji blokowanego dihydroksyacetonu.

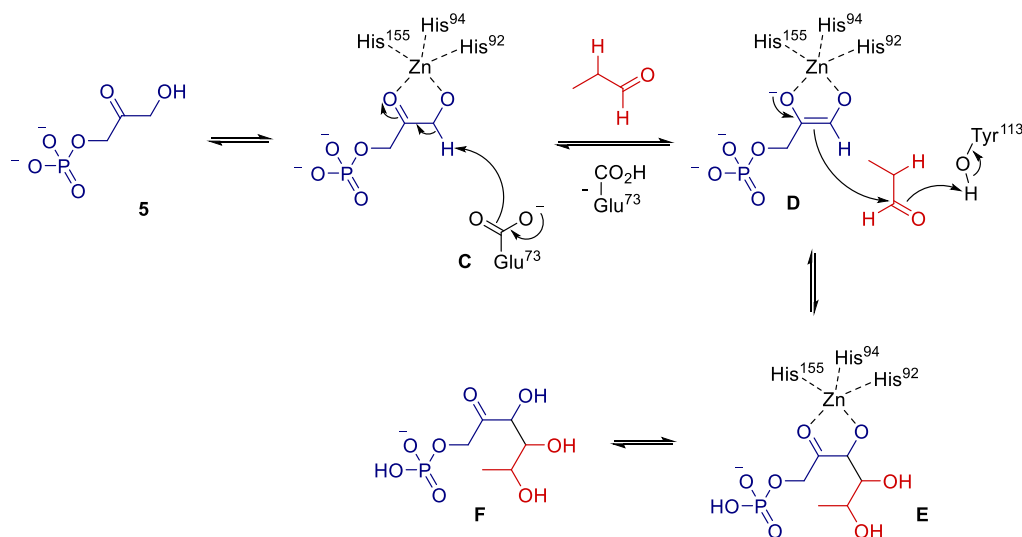
Dihydroksyaceton, jako donor w reakcji aldolowej, jest równie interesującym substratem.^[58] Ten symetryczny keton stanowi ważny substrat w syntezie węglowodanów oraz innych struktur o znaczeniu biologicznym. W literaturze opisano liczne przykłady organokatalizatorów zaprojektowanych tak, aby umożliwić selektywne otrzymywanie określonych izomerów aldolowych z udziałem dihydroksyacetonu. Ponieważ jednak głównym przedmiotem niniejszej pracy jest hydroksyaceton, poniżej przytaczam jedynie wybrane przykłady takich układów katalitycznych, w których donor stanowił dihydroksyaceton, a akceptorem był 4-nitrobenzaldehyd (Schemat 1.34). Katalizatory oparte na prolinie, takie jak silylowana pochodna *trans*-hydroksyproliny **103**, sprzyjają tworzeniu produktów o konfiguracji *anti*. Natomiast w przypadku struktur, w których za tworzenie enaminy odpowiada pierwszorzędowa grupa aminowa, obserwowano preferencyjne powstawanie produktów *syn*.



Schemat 1.34 Niektóre przykłady organokatalizy dihydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem.

2.3 Aldolazy typu II oraz wykorzystanie enolanów w reakcji aldolowej pochodnych hydroksyacetonu

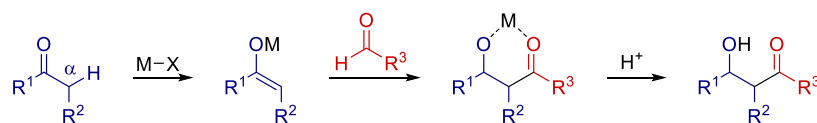
Natura wykształciła na przestrzeni ewolucji zdolność wykorzystywania jonów metali w katalizie reakcji wewnątrzkomórkowych. Aldolazy typu II stanowią klasyczny przykład enzymów, które efektywnie wykorzystują jony cynku do przeprowadzania reakcji aldolowej w komórkach bakterii i grzybów.^{[64][65]} W ich centrum aktywnym atomy azotu koordynują jon cynku, który pełni rolę aktywatora cząsteczki donora **5** (Schemat 2.1).^[66] Analogicznie jak w przypadku aldolaz typu I, donorem jest fosfodihydroksyaceton (DHAP) **5**. Po związaniu z jonem metalu cząsteczka donora ulega deprotonacji z udziałem reszty kwasu glutaminowego **C**, co prowadzi do powstania enolanu cynku **D**. Tak aktywowana forma nukleofilowa **D** reaguje z cząsteczką aldehydu, prowadząc do utworzenia produktu aldolowego **E**. Ostatnim etapem cyklu katalitycznego jest hydroliza kompleksu, w wyniku której następuje uwolnienie enzymu oraz produktu reakcji aldolowej **F**.



Schemat 1.35 Mechanizm enolanowy aldolaz typu II.

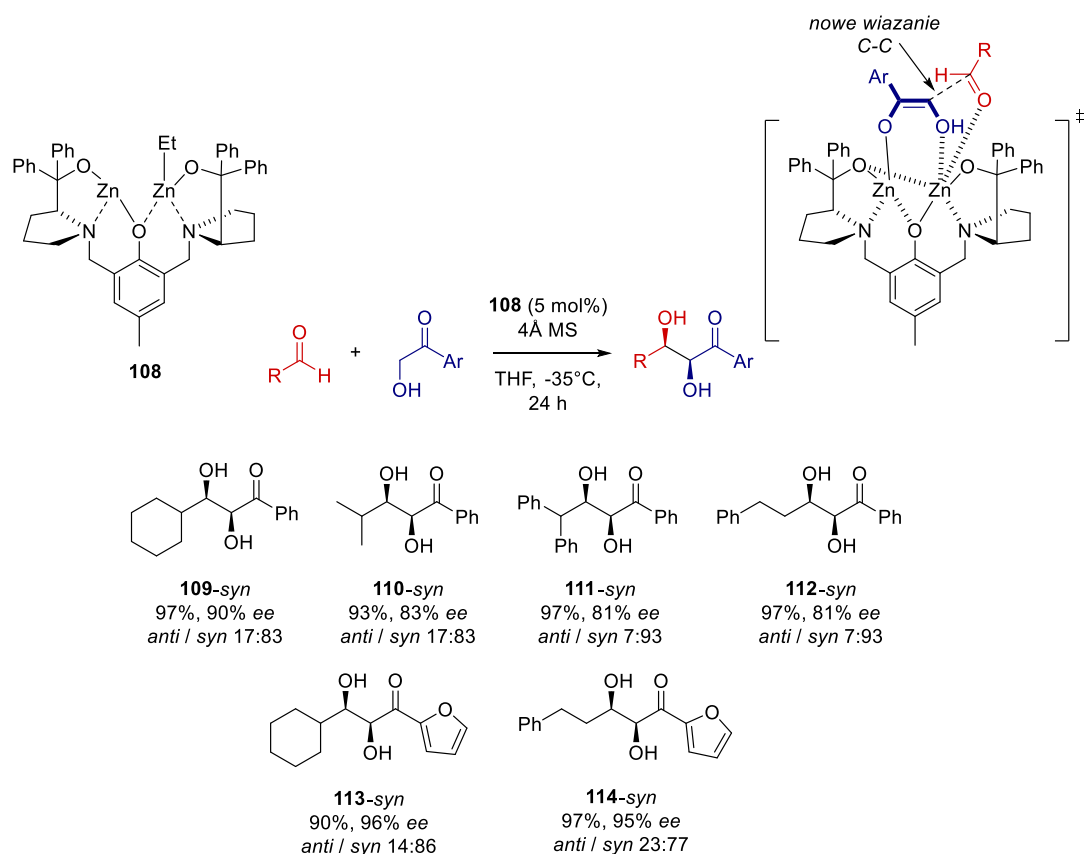
Mechanizm enolanowy wykorzystywany przez aldolazy typu II znalazł również zastosowanie w nieenzymatycznych metodach tworzenia wiązań węgiel-węgiel. Reakcja aldolowa

przewodzona z udziałem metalu stanowi użyteczne narzędzie syntetyczne dla związków karbonylowych zawierających proton w pozycji α względem grupy karbonylowej.^[67] Kwasowy charakter tych protonów ułatwia ich deprotonację przez odpowiednią zasadę, prowadząc do powstania enolanu skoordynowanego z jonem metalu. Powstały kompleks metal-enolan, dzięki zdolności metalu do koordynacji z grupą karbonylową drugiego substratu, ułatwia nukleofilową addycję enolanu, co stanowi kluczowy etap reakcji aldolowej. W wyniku hydrolizy w ostatnim etapie, dochodzi do uwolnienia produktu reakcji - β -hydroksyowego związku karbonylowego (Schemat 1.36).



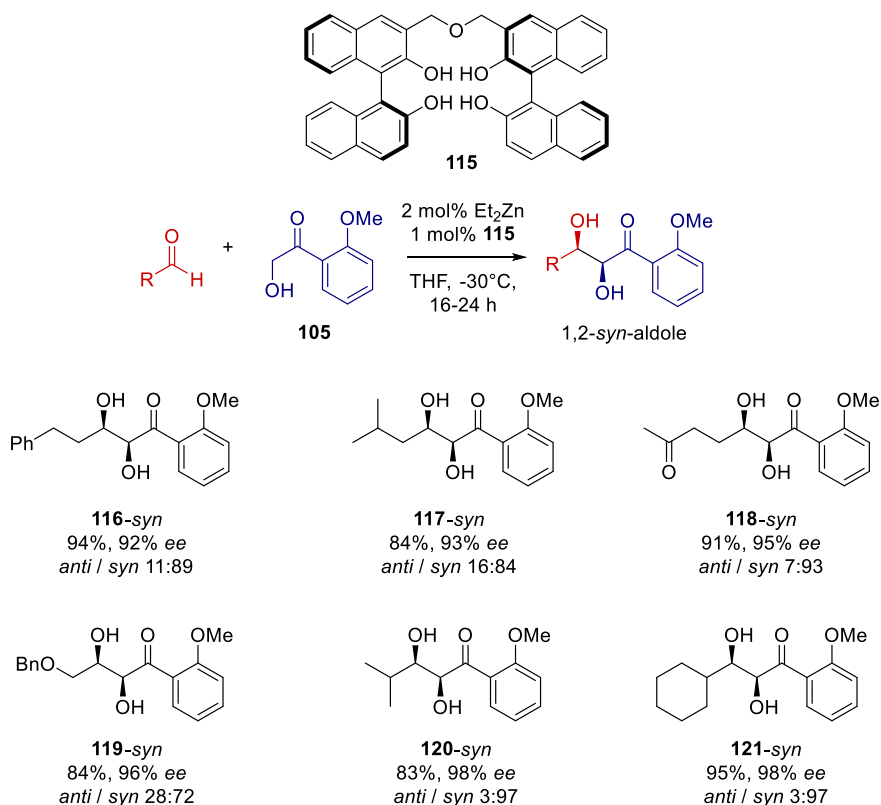
Schemat 1.36 Mechanizm reakcji aldolowej w oparciu o enolan metalu.

W 2000 roku Barry M. Trost przedstawił interesujące zastosowanie dinuklearnego kompleksu cynku z ligandem profenolowym jako katalizatora reakcji aldolowej hydroksyacetonu lub hydroksyacetonu z aldehydami (Schemat 1.37).^[68] Rozbudowany sterycznie katalizator **108** odpowiadał zarówno za tworzenie odpowiedniego enolanu z donorem, jak i jednoczesną koordynację obu substratów w obrębie centrum katalitycznego czyli atomów cynku. Autorzy zaproponowali model stanu przejściowego wyjaśniający obserwowaną stereochemię reakcji, prowadzącą głównie do powstawania 1,2-dioli o konfiguracji *syn*. W przypadku hydroksyacetonu w roli donora uzyskano nieco niższą enancjoselektywność niż dla pochodnej furanowej, jednak dla wszystkich przedstawionych przykładów reakcje przebiegały z bardzo wysokimi wydajnościami.



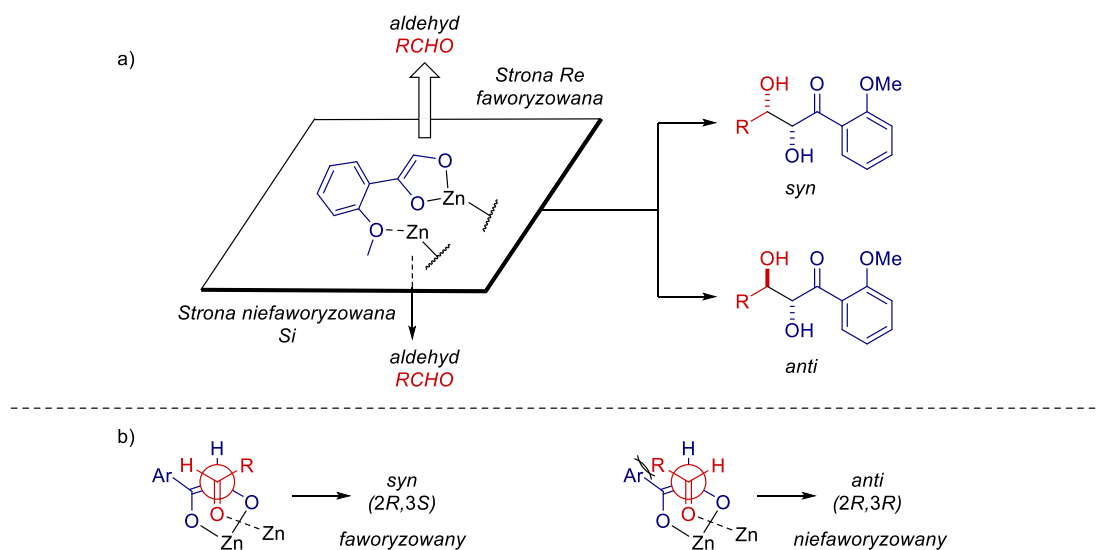
Schemat 1.37 Kompleks dinuklearnego cynku z profenolem katalizujący reakcje aldolową hydroksyketonów z aldehydami.

Shibasaki i współpracownicy przedstawili również *syn*-selektywny kompleks cynku z ligandem opartym na dwóch cząsteczkach (*S,S*)-BINOL-u połączonych mostkiem **115**.^[69] Zastosowany donor odbiegał od wcześniej omawianych przykładów i stanowił nim 2-hydroksy-2'-metoksyacetofenon. Autorzy uzasadnili ten wybór zarówno niską reaktywnością hydroksyketonu **1** wobec opracowanego układu katalitycznego, jak i potencjałem syntetycznym wybranego donora w dalszych transformacjach chemicznych, takich jak utlenianie Baeyera-Villigera. Wykorzystanie kompleksu Zn/**115** umożliwiło otrzymanie szeregu rozgałęzionych 1,2-aldoli **116-121** z wysoką diastereo- i enantioselektywnością, prowadzącą głównie do produktów o konfiguracji *syn*, oraz z doskonałą enantioselektywnością (Schemat 1.37).



Schemat 1.37 Reakcja aldolowa katalizowana kompleksem cynku i BINOLu.

Autorzy przedstawili również mechanistyczne uzasadnienie stereokontroli w układzie katalitycznym Zn/**115**. Zarówno produkty *anti*, jak i *syn* posiadały tę samą konfigurację (*R*) na atomie węgla znajdującym się w pozycji α względem grupy karbonylowej. Fakt, że izomery *syn* i *anti* różniły się konfiguracją wyłącznie na drugim centrum stereogenicznym, wskazuje jednoznacznie, że katalizator skutecznie rozróżnia enancjotopowe powierzchnie enolanu. Zgodnie z zaproponowanym modelem aldehyd preferencyjnie atakuje powierzchnię *Re* enolanu, co prowadzi do dominującego produktu reakcji (Schemat 1.38a). Autorzy zaproponowali również model stanu przejściowego wyjaśniający preferencyjne powstawanie produktów o konfiguracji *syn*. W zaproponowanym układzie dla ścieżki prowadzącej do produktów *anti* występują niekorzystne oddziaływania steryczne pomiędzy resztą aldehydową a aromatycznym fragmentem donora **105**, co destabilizuje taki stan przejściowy i sprzyja tworzeniu produktów *syn* (Schemat 1.38b).



Schemat 1.38 Postulowany stereokurs reakcji aldolowej hydroksyacetyloaryli katalizowanej kompleksem Zn/Binol.

Opisane pionierskie badania Trosta i Shibasakiego kontynuowali inni badacze proponując modyfikacje katalizatorów i warunków reakcji.^[70]

Na przestrzeni ostatnich dekad reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami pozostawała w centrum zainteresowania badaczy ze względu na jej duży potencjał w syntezie asymetrycznej. Inspiracja mechanizmami działania aldolaz typu I oraz typu II doprowadziła do opracowania wielu skutecznych układów katalitycznych, umożliwiających osiągnięcie interesujących produktów aldolowych. Zdecydowana większość przykładów literaturowych opisuje jednak metodologie prowadzące głównie do produktów rozgałęzionych: 1,2-dioli o konfiguracji *syn* lub *anti*, w zależności od zastosowanego układu katalitycznego. Pomimo licznych starań problem kontroli regioselektywności reakcji w kierunku produktów liniowych pozostawał nierozwiązany. Szczególnie trudnym i praktycznie nieopisanym przypadkiem okazało się zastosowanie aldehydów alifatycznych jako akceptorów reakcji aldolowej z hydroksyacetonem. Opracowanie skutecznego organokatalitycznego układu zdolnego do rozwiązania obu tych problemów stanowiło główny cel niniejszej pracy. Dodatkową motywację moich badań stanowił potencjał syntetyczny chiralnych liniowych 1,4-dioli, które mogą znaleźć zastosowanie w dalszej syntezie złożonych biologicznie aktywnych struktur, takich jak kwasy ulosonowe, co również zostało zawarte w niniejszej pracy.

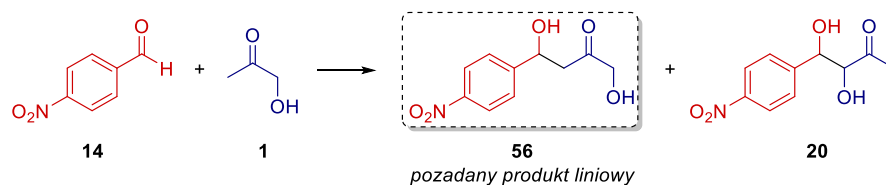
3 Badania własne

3.1 Wstęp

Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami od dawna stanowi jedno z istotnych zagadnień w chemii organicznej, ze względu na swój wysoki potencjał aplikacyjny w syntezie związków o znaczeniu biologicznym. Dotychczasowe osiągnięcia, zwłaszcza w wariacie organokatalitycznym, pozwoliły na wydajne i stereokontrolowane otrzymywanie produktów rozgałęzionych, powstających w wyniku reakcji hydroksyacetonu od strony grupy metylenowej. Kierunek ten został szczegółowo omówiony i podkreślony w poprzednim rozdziale, co jednoznacznie wskazuje na jego duże znaczenie w dotychczasowych badaniach. Rezultaty te niewątpliwie poszerzyły możliwości syntetyczne tego typu układów i znalazły zastosowanie w projektowaniu cząsteczek o złożonej strukturze stereochemicznej.

Pomimo tych sukcesów, problem pełnej kontroli regioselektywności w kierunku produktów liniowych wciąż pozostaje otwarty. Dotychczasowe badania pozwoliły jedynie częściowo zapanować nad tym aspektem, a szczególne trudności sprawia zastosowanie reakcji do aldehydów alifatycznych i prekursorów cukrowych. Luki te ograniczają praktyczne wykorzystanie metodologii w szerszym kontekście syntezy asymetrycznej. W związku z tym podjęcie badań ukierunkowanych na opracowanie nowych katalizatorów i warunków reakcji, które umożliwiłyby skuteczną kontrolę regioselektywności oraz poszerzenie zakresu możliwych substratów, uznałem za istotne i w pełni uzasadnione.

Mając na uwadze, że efektywne zastosowanie akceptorów alifatycznych stanowiło istotną barierę badawczą dla wielu zespołów, swoje prace postanowiłem rozpocząć od szczegółowego zbadania reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z silnie elektrofilowym aldehydem. Jako substrat modelowy wybrałem 4-nitrobenzaldehyd **14**, który ze względu na swoją dostępność oraz charakter ubogi w elektrony okazał się naturalnym substratem i punktem wyjścia do badań. Na tym etapie moim głównym celem było przede wszystkim zapanowanie nad regioselektywnością reakcji w kierunku pożądanego produktu liniowego, a także uzyskanie informacji na temat wpływu poszczególnych elementów struktury organokatalizatora na wynik regio- i stereochemiczny procesu (Schemat 3.1).

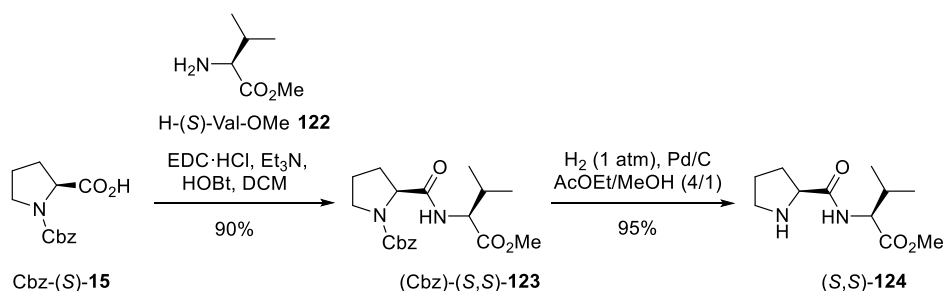


Schemat 3.1 Reakcja aldolowa hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem.

Opracowanie odpowiednio zaprojektowanej struktury katalizatora wraz z dostosowanymi warunkami reakcji dla mniej wymagających układów stanowiło fundament oraz otwierało drogę do dalszych rozważań i rozwoju w kierunku bardziej wymagających akceptorów. Wykorzystując wiedzę literaturową na temat katalitycznych możliwości enzymów i syntetycznych organokatalizatorów, a także doświadczenie zespołu prof. Młynarskiego, miałem świadomość, że biomimetyczne spojrzenie na tę reakcję może odegrać kluczową rolę. Enzymy katalizują reakcję aldolową w środowisku wodnym poprzez mechanizm enaminowy, natomiast spośród naturalnych aminokwasów to (S)-prolina wykazywała największy potencjał, aby potraktować ją jako trzon katalizatora i wokół niej prowadzić dalszą rozbudowę struktury.

3.2 Katalizatory prolinowo-walinowe i ich pochodne w reakcji aldolowej hydroksyacetonu

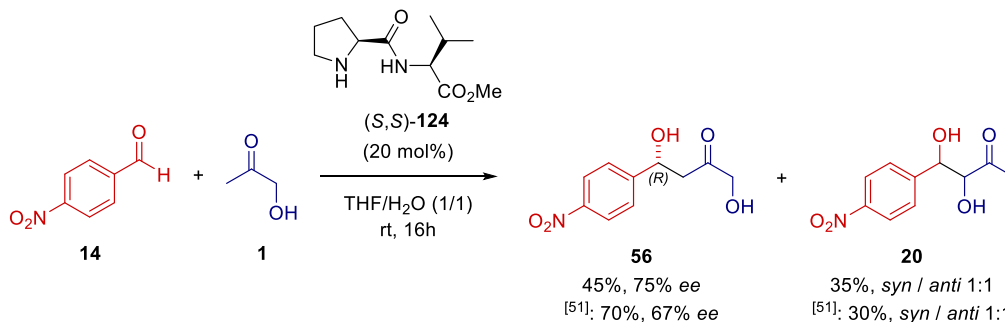
Pierwsze kroki w laboratorium rozpocząłem od syntezy katalizatora, który potencjalnie pozwoliłby mi dokładniej przyjrzeć się reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z modelowym aldehydem **14**. We wspomnianej pracy Gonga z 2004 roku zespół wykazał potencjał katalizatorów opartych na (S)-prolinie, rozbudowanych o kolejne naturalne aminokwasy, szczególnie w kontekście regioselektywności reakcji na korzyść produktów liniowych.^[52] Na tej podstawie zdecydowałem się na syntezę dipeptydu (S)-prolina-(S)-walina-OMe **124** (Schemat 3.2). Synteza tego typu dipeptydów, w tym katalizatora **124**, jest szeroko opisana w literaturze i prowadzona zazwyczaj w roztworze.^[71] W pierwszym etapie odpowiednio zabezpieczona na N-końcu (S)-prolina **15** przekształcana była w ester aktywny w obecności HOBt, który następnie reagował z wolną grupą aminową estru metylowego (S)-waliny **122** przy użyciu soli karbodiimidu (EDC×HCl) jako odczynnika sprzęgającego. W wyniku tej reakcji uzyskałem dipeptyd zabezpieczony grupą Cbz **123**. Kolejnym etapem było odbezpieczenie poprzez katalityczne uwodornienie, dzięki czemu katalizator **124** odzyskuje zdolność do tworzenia enaminy i może pełnić funkcję katalityczną w reakcji aldolowej.



Schemat 3.2 Synteza estru metylowego (S)-prolino-(S)-waliny.

Niezabezpieczony hydroksyacetone **1** poddałem reakcji z 4-nitrobenzaldehydem **14** w obecności katalizatora **124**, zgodnie z pierwotnym założeniem badawczym. Warunki reakcji zaadaptowałem z pracy chińskich autorów, ponieważ pozostawały one w zgodzie z „biomimetycznym” podejściem inspirowanym naturalnymi enzymami. Jako medium reakcyjne

zastosowałem mieszaninę THF i wody w stosunku objętościowym 1:1, a reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej (Schemat 3.3).

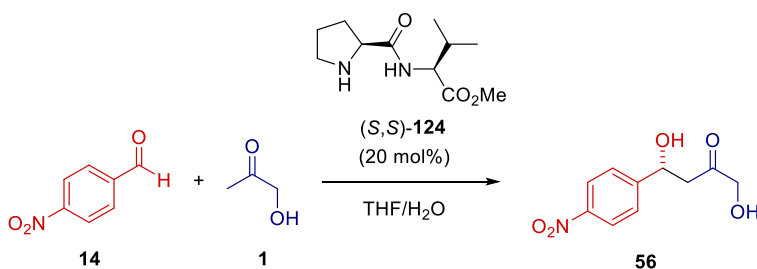


Schemat 3.3 Reakcja modelowa katalizowana estrem metylowym dipeptydu (S)-prolino-(S)-waliny

Wykorzystany organokatalizator **124**, zgodnie z oczekiwaniami, skutecznie katalizował reakcję aldolową pomiędzy donorem **1** i akceptorem **14**. W wyniku przeprowadzonego doświadczenia udało mi się wydzielić zarówno pożądany produkt liniowy **56**, powstający w przewadze, jak i produkt rozgałęziony **20**. Co istotne, rezultaty własnoręcznie przeprowadzonych badań nieznacznie odbiegały od wyników zaprezentowanych w literaturze. Otrzymany przeze mnie aldol **56** charakteryzował się niższą wydajnością, lecz równocześnie wykazywał wyższy nadmiar enancjomeryczny, osiągający wartość 75% relatywnie do wyników literaturowych. Konfiguracja nowo powstałego centrum stereogenicznego określiłem poprzez chromatografię HPLC, jako (*R*) co również zgodziło się z danymi literaturowymi.

Powyższy wynik, w którym w przewadze otrzymałem liniowy aldol **56**, mimo stosunkowo niskiej wydajności, skłonił mnie do przyjrzenia się wpływowi różnych czynników na regio- i stereochemiczny wynik reakcji. Czynniki, które poddałem wstępnej próbie optymalizacji był stosunek wody do rozpuszczalnika organicznego (THF) oraz temperatura reakcji. Modelowym substratem pozostawał ubogi w elektrony aldehyd **14** a katalizatorem ester metylowy dipeptydu **125**. Wyniki optymalizacji zawarłem w Tabeli 3.1.

Tabela 3.1 Wyniki optymalizacji warunków reakcji aldolowej katalizowanej estrem metylovym dipeptydu **71**.



Lp.	Rozpuszczalnik Organiczny/Woda	Temperatura	czas [h]	Wydajność 56 [%]	ee [%]
1	THF/H ₂ O (95:5)	rt	16	<5	-
2	THF/H ₂ O (9:1)	rt	16	<5	-
3	THF/H ₂ O (8:2)	rt	16	38	68
4	THF/H ₂ O (7:3)	rt	16	35	71
5	THF/H ₂ O (6:4)	rt	16	53	70
6	THF/H ₂ O (1:1)	rt	16	45	75
7	THF/H ₂ O (3:7)	rt	24	10	60
8	THF/H ₂ O (95:5)	0 °C	16	27	69
9	THF/H ₂ O (9:1)	0 °C	16	36	72
10	THF/H ₂ O (8:2)	0 °C	24	48	74
11	THF/H ₂ O (7:3)	0 °C	24	55	71
12	THF/H ₂ O (6:4)	0 °C	48	40	68
13	THF/H ₂ O (1:1)	0 °C	72	60	75
14	THF/H ₂ O (3:7)	0 °C	120	8	-
15	MeCN/H ₂ O (1:1)	0 °C	16	30	58
16	Et ₂ O/H ₂ O (1:1)	0 °C	16	9	50
17	1,4-dioksan/H ₂ O (1:1)	rt	16	30	67
18	EtOH/H ₂ O (1:1)	0 °C	16	37	58
19	MeOH/H ₂ O (1:1)	0 °C	16	29	54

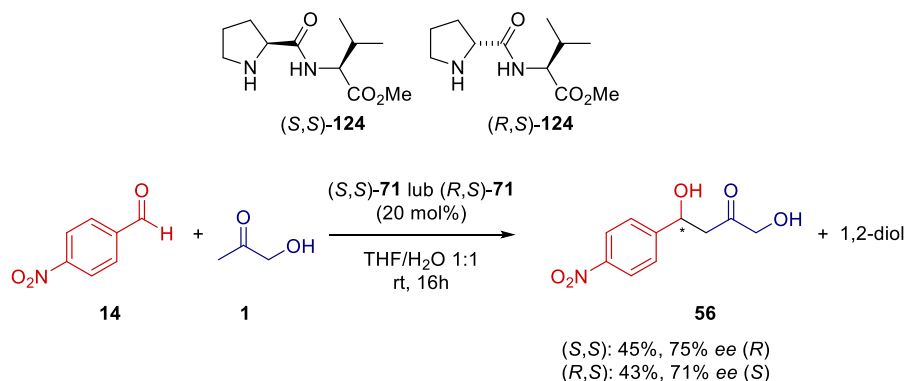
Przeprowadzone doświadczenia pozwoliły mi jednoznacznie stwierdzić, że zarówno wydajność, jak i enancjoselektywność reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14** w obecności katalizatora **124** są silnie zależne od proporcji rozpuszczalników oraz od temperatury. W warunkach temperatury pokojowej w mieszaninie THF/H₂O zauważyłem wyraźny wpływ udziału wody. W niemal bezwodnych układach (Tabela

3.1 wiersze 1-2) reakcja przebiegała jedynie w śladowym stopniu, a wydajności były poniżej 5% co uniemożliwiło określenie nadmiaru enancjomerycznego. Znaczący wzrost konwersji odnotowałem dopiero przy większym udziale wody - dla stosunku 8:2 uzyskałem 38% produktu liniowego **56** ($ee = 68\%$), a dla układów 7:3 i 6:4 wydajności wyniosły odpowiednio 35% i 53% przy zachowaniu wysokiej enancjoselektywności odpowiednio 70 i 71% (Tabela 3.1, wiersze 3-5).

Najkorzystniejsze warunki w temperaturze pokojowej uzyskałem przy stosunku 1:1, gdzie otrzymałem 45% produktu **56** z najwyższym nadmiarem enancjomerycznym na poziomie 75% (Tabela 3.1, wiersz 6). Nadmierny udział wody prowadził już do wyraźnego spadku wydajności do poziomu 10% oraz pogorszenia stereokontroli, $ee = 60\%$. Dla układu gdzie udział wody przekraczał 50% zaobserwowałem znaczne trudności w rozpuszczalności reagentów co mogło skutkować destabilizacją układu katalitycznego (Tabela 3.1, wiersz 7). Obniżenie temperatury do 0 °C miało korzystny wpływ na przebieg reakcji, poprawiając zarówno wydajności, jak i utrzymując lub poprawiając wysoką stereoselektywność. Już przy niskich udziałach wody 95:5 i 9:1, uzyskałem wyraźnie wyższe wyniki niż w temperaturze pokojowej odpowiednio 27% i 36% oraz $ee = 69$ i 72% (Tabela 3.1, wiersze 8 i 9). Najlepsze rezultaty otrzymałem przy proporcjach pośrednich, dla stosunku 7:3 uzyskałem 55% wydajności przy $ee = 71\%$, natomiast dla układu 1:1 najwyższą wydajność 60% przy zachowaniu najlepszego nadmiaru enancjomerycznego $ee = 75\%$ (Tabela 3.1, wiersze 11-12). Zbyt wysoki udział wody ponownie prowadził do spadku wydajności, co potwierdziło, że optymalne warunki wymagają zachowania równowagi między rozpuszczalnikiem organicznym a wodą (Tabela 3.1, wiersz 14). W kolejnym kroku sprawdziłem również inne rozpuszczalniki organiczne, przygotowując ich mieszaniny z wodą w stosunku 1:1 i prowadząc reakcje w temperaturze 0 °C W przypadku MeCN, MeOH i EtOH uzyskałem umiarkowane wydajności oraz niższą stereokontrolę (Tabela 3.1, wiersze 15, 18, 19) . Dla eteru dietylowego wydajność była na granicy wydzielalności 9% przy $ee = 50\%$ (Tabela 3.1, wiersz 16). Zdecydowanie lepsze rezultaty zaobserwowałem dla 1,4-dioksanu, gdzie wydajność sięgnęła 30%, a enancjoselektywność 67%. Wyniki te jednoznacznie wskazały, że THF w połączeniu z wodą jest najbardziej odpowiednim rozpuszczalnikiem dla badanej reakcji.

Następnie postanowiłem eksperymentalnie sprawdzić, które centrum stereogeniczne katalizatora **124** odpowiada za stereochemiczny wynik badanej reakcji aldolowej. Katalizator, złożony z naturalnych aminokwasów, posiada dwa centra stereogeniczne o konfiguracji (S), natomiast powstający aldol **56** w reakcji katalizowanej dipeptydem (S,S)-**125** przyjmował

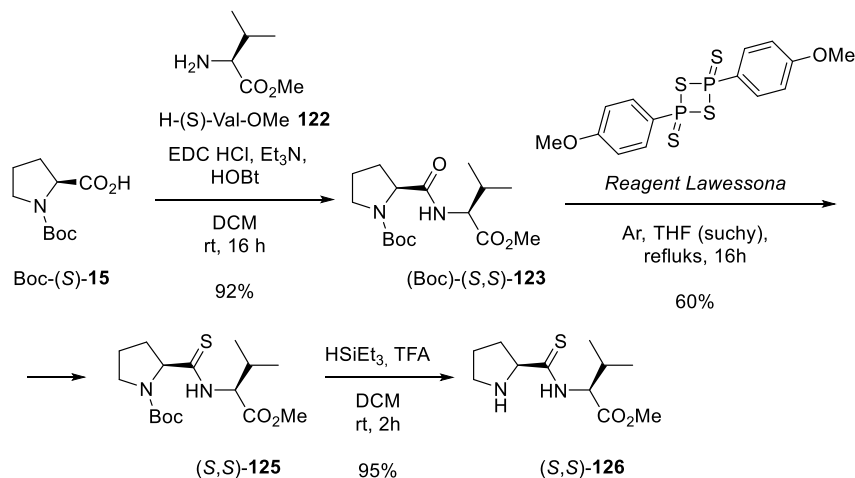
konfigurację (*R*) na nowo powstałym centrum stereogenicznym. Aby uzyskać odpowiedź na pytanie, które z centrów katalizatora odpowiada za kontrolę stereochemiczną procesu, otrzymałem diastereoizomer katalizatora **124**, wykorzystując nienaturalną prolinę (*R*)-**15** przy zachowaniu identycznej konfiguracji waliny. Nowo zsyntetyzowany ester dipeptydu (*R,S*)-**125** zastosowałem następnie w reakcji modelowej HA **1** z aldehydem **14**, prowadzonej w mieszaninie THF/H₂O (1:1) w temperaturze pokojowej przez 16 godzin (Schemat 3.4). W wyniku tego eksperymentu uzyskałem aldol **56** z niemal identyczną wydajnością i enancjoselektywnością, jednak o odwrotnej konfiguracji (*S*) na nowo powstałym centrum stereogenicznym. Wynik ten jednoznacznie wskazuje, że to centrum stereogeniczne proliny w cząsteczce katalizatora odpowiada bezpośrednio za kontrolę stereochemiczną reakcji.



Schemat 3.4 Porównanie działania diastereoizomerów katalizatora **125** w bezpośredniej reakcji aldolowej.

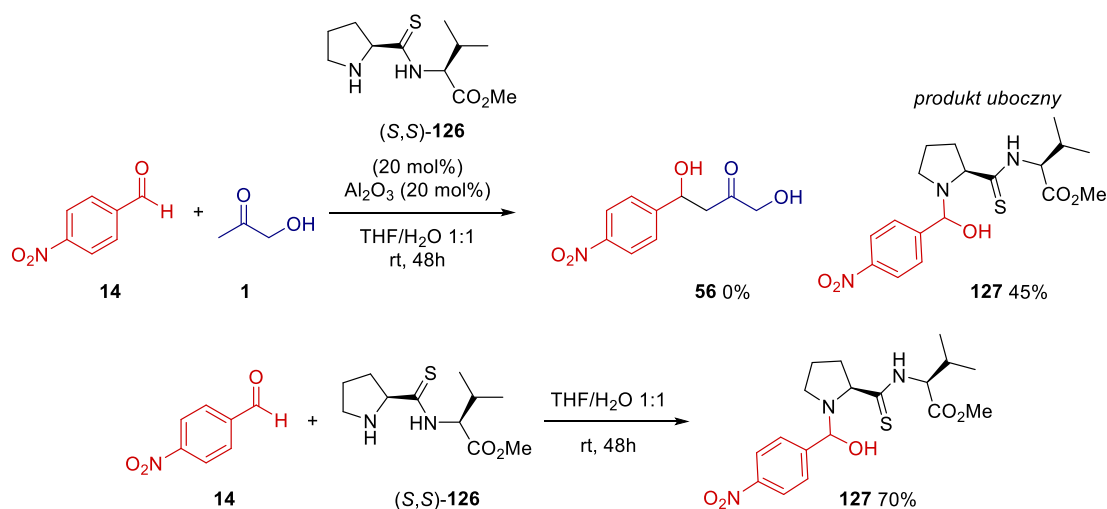
Mając już jasną informację, że to prolina w strukturze katalizatora odpowiada za stereokontrolę bezpośredniej reakcji aldolowej, mogłem przystąpić do prób modyfikacji łańcucha bocznego katalizatora. Pierwszym podejściem była próba zastąpienia atomu tlenu w wiązaniu peptydowym między proliną a waliną. W literaturze opisano przykłady, w których taka modyfikacja wiązania amidowego z powodzeniem konkurowała w katalizie reakcji aldolowych.^[72] Wprowadzenie atomu siarki do struktury katalizatora zrealizowałem przy użyciu reagenta Lawessona^[73] w bezwodnych warunkach. Zabieg ten wymagał również zmiany grupy zabezpieczającej (*S*)-proliny **15** z benzyloksykarbonylowej (Cbz) na *tert*-butylokarboksylową (Boc). Modyfikacja ta była konieczna, ponieważ nawet śladowe ilości siarki pozostałe po reakcji

powodują dezaktywację palladu na węglu aktywnym, stosowanego podczas odbezpieczania grupy Cbz (Schemat 3.5).



Schemat 3.5 Synteza estru metylowego dipeptydu z wiązaniem thioamidowym.

W literaturze dostępny był przykład zastosowania katalizatora **126** w badanej reakcji bezpośredniej aldolowej. Li i współpracownicy w pracy z 2013 roku postulowali możliwość otrzymywania 1,4-dioli przy użyciu tioamidu **126**, dodatkowo w obecności tlenku glinu (III).^[74] Postanowiłem zweryfikować tę hipotezę oraz ocenić aktywność samego katalizatora w reakcji modelowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**, prowadzonej w standardowych warunkach stosowanych we wcześniejszym etapie badań (Schemat 3.6). Niestety, katalizator **73** zawierający wiązanie tioamidowe nie wykazał aktywności w badanej reakcji aldolowej pomiędzy donorem a akceptorem. Zamiast oczekiwanych produktów - liniowego lub rozgałęzionego aldolu - jedynym związkiem otrzymanym w reakcji był produkt **126**, powstający w wyniku addycji katalizatora do aldehydu **14**. Co istotne, brak reakcji aldolowej odnotowałem zarówno w obecności, jak i w braku dodatku tlenku glinu (III), co wskazywało na brak aktywności badanego katalizatora w reakcji aldolowej. Dodatkowo, w celu ostatecznego zweryfikowania mechanizmu, przeprowadziłem reakcję w identycznych warunkach, lecz bez udziału hydroksyacetonu. Zgodnie z przewidywaniami otrzymałem wówczas ten sam produkt **126**, co jednoznacznie wskazuje na addycję katalizatora do aldehydu jako dominującą ścieżkę reakcji.

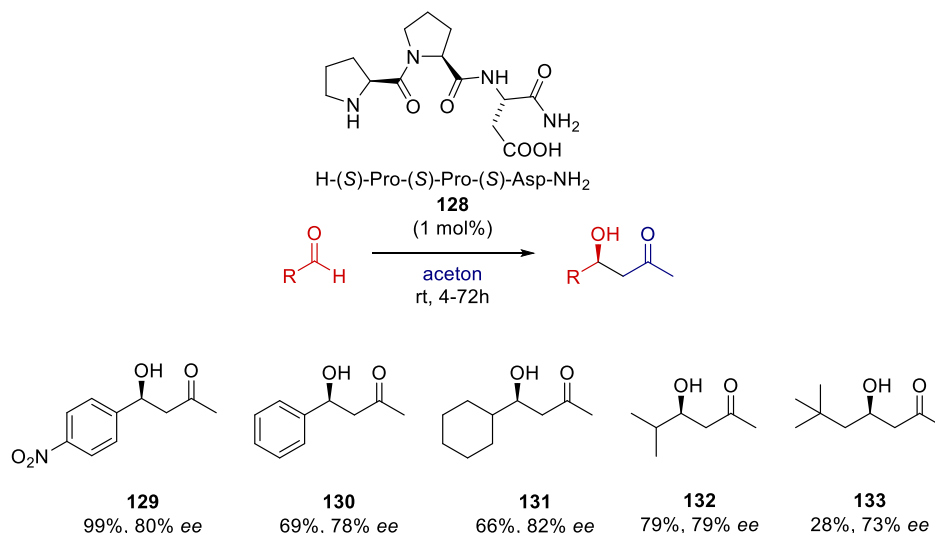


Schemat 3.6 Zastosowanie tiodipeptydu w bezpośredniej reakcji aldolowej hydroksyacetonu i 4-nitrobenzaldehydu.

Dotychczas przeprowadzone badania, w mojej ocenie, wyczerpały potencjał zastosowania katalizatora **124** i wskazały na konieczność dalszej modyfikacji, wykraczającego poza zmianę w obrębie grupy karbonylowej.. Na tym etapie badań odczułem potrzebę opracowania nowego podejścia projektowego. Grupa prof. Helmy Wennemers, posiadająca znakomite doświadczenie w obszarze katalizy bezpośredniej reakcji aldolowej,^[75,76,77] wyraziła chęć współpracy, co otworzyło możliwość wspólnego opracowania struktury katalizatora zdolnego sprostać wyzwaniom, jakie stawia hydroksyaceton w wspomnianej reakcji. W związku z tym, dzięki uprzejmości prof. Wennemers, kontynuowałem badania w ETH Zürich przez kolejne sześć miesięcy.

Badacze z grupy Wennemers w swoich pracach wykazali potencjał katalityczny tripeptydów opartych na prolinie. Interesującym podejściem zaprezentowanym przez szwajcarskich naukowców było zastosowanie rzadziej wykorzystywanych aminokwasów, jako końcowego elementu szkieletu peptydowego, takich jak kwas asparaginowy, kwas glutaminowy, asparagina czy glutamina. Aminokwasy te wyróżniają się obecnością dodatkowej grupy karboksylowej lub amidowej w swojej strukturze, co odróżnia je od większości innych aminokwasów białkowych i otwiera nowe możliwości katalityczne, m.in. poprzez dodatkowe oddziaływania niekowalencyjne. Dobrym przykładem ilustrującym potencjał tego podejścia jest praca z 2005 roku, w której tripeptyd H-(S)-Pro-(S)-Pro-(S)-Asp-NH₂ **128** z wysoką skutecznością

katalizował reakcję aldolową acetonu z aldehydami, w tym również alifatycznymi akceptorami (Schemat 3.7).^[76] Szczególnie istotna była wyjątkowa aktywność katalizatora **128**, która pozwoliła na obniżenie jego stechiometrycznej ilości do zaledwie 1 mol%.

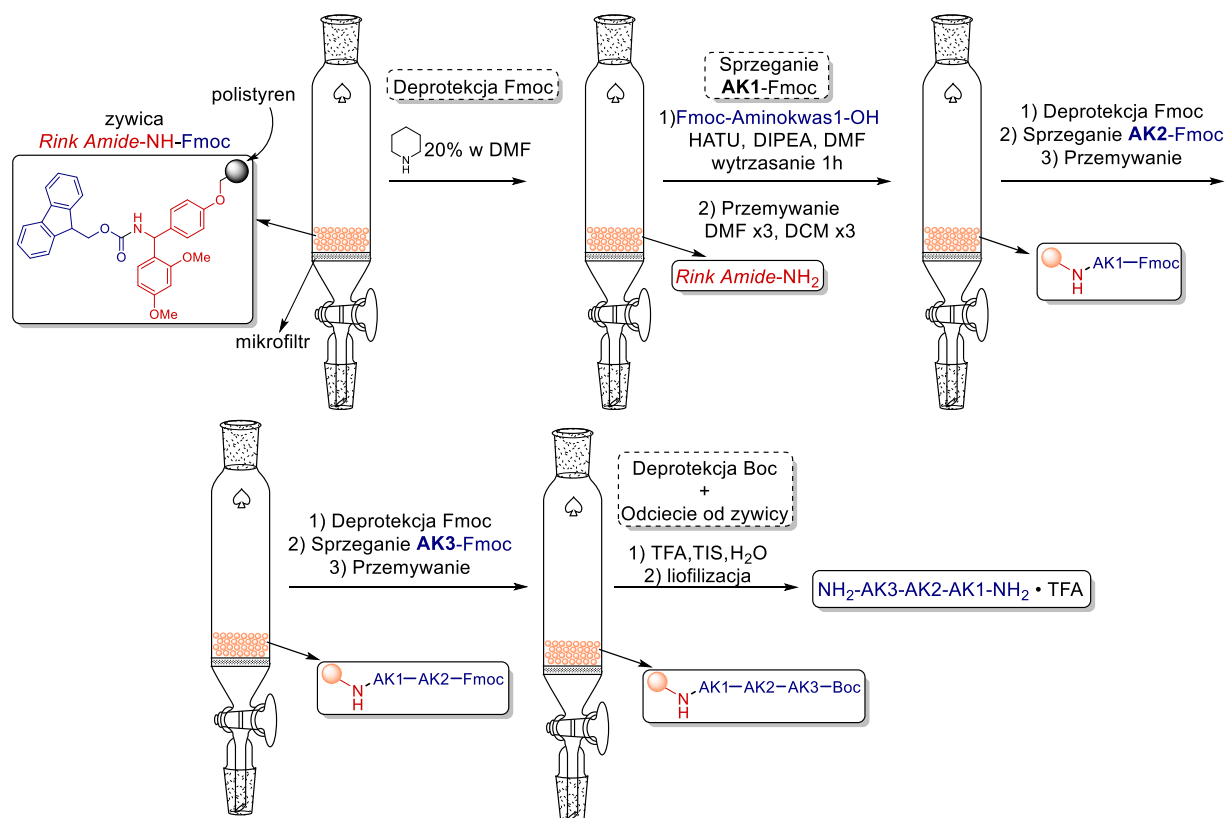


Schemat 3.7 Zastosowanie tripeptydu w reakcji aldolowej acetonu z aldehydami.

Moim pierwszym zadaniem w szwajcarskim laboratorium było otrzymanie serii katalizatorów tripeptydowych, których trzon stanowił sprawdzony na wcześniejszym etapie fragment diaminokwas (S)-Pro-(S)-Val. Zanim jednak mogłem przystąpić do właściwej syntezy, musiałem opanować technikę otrzymywania peptydów zawierających więcej niż dwa aminokwasy. W przypadku takich cząsteczek proces wymaga znacznie bardziej zaplanowanego podejścia, ponieważ podczas sprzęgania kolejnych aminokwasów mogą zachodzić niepożądane reakcje uboczne prowadzące do obniżenia wydajności lub powstawania produktów niepożądanych.

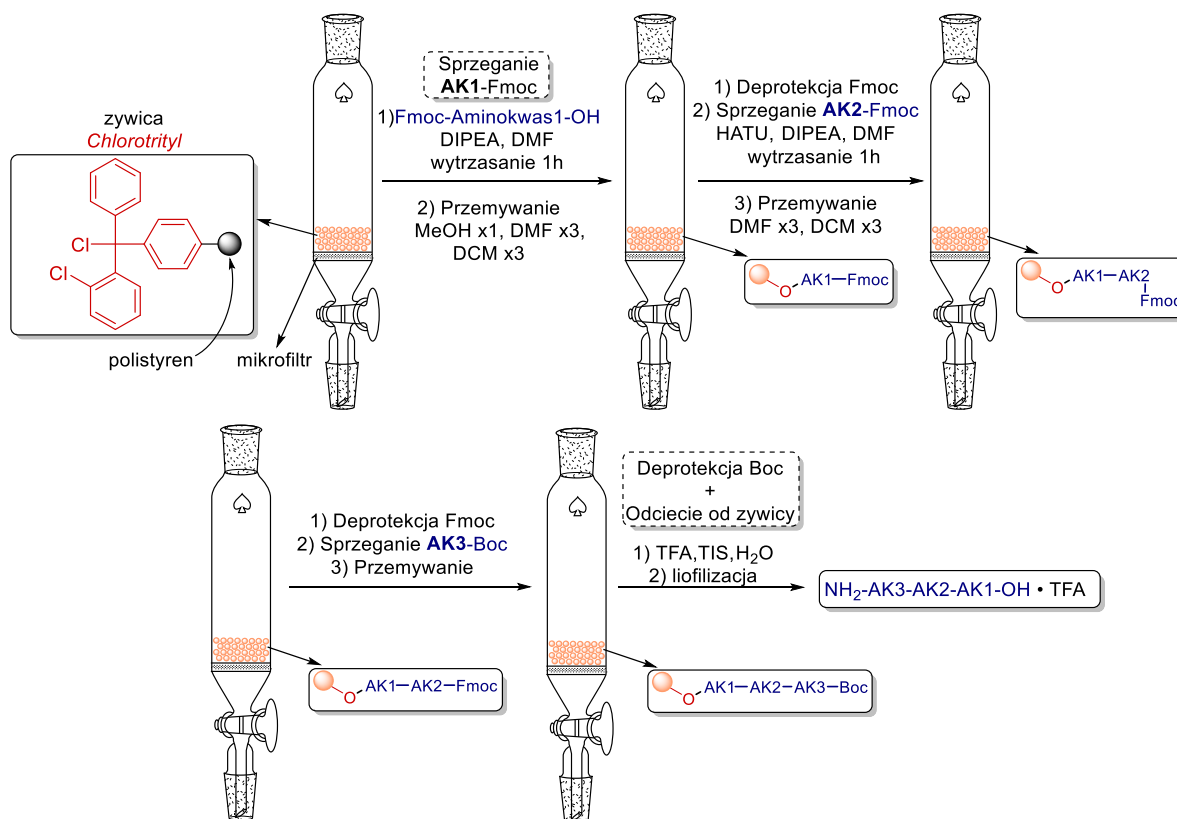
W tym celu zastosowałem metodę syntezy na fazie stałej (SPPS, solid-phase peptide synthesis),^[78] która dzięki swojej wydajności i powtarzalności stanowi obecnie standard w otrzymywaniu krótkich peptydów. W moim przypadku wykorzystałem żywice typu Rink amide (Schemat 3.8) oraz Chlorotrytyl polistyren (Schemat 3.9), w zależności od pożądanej grupy funkcyjnej po odcięciu peptydu z nośnika: Rink Amide - amidową, Chlorotrytyl - karboksylową.

Żywica Rink Amide tak jak dwa z trzech aminokwasów użytych w procesie była zabezpieczona grupą Fmoc. Każdy cykl sprzęgania obejmował aktywację kolejnego aminokwasu **AK1** i **AK2** (w formie Fmoc-zabezpieczonej) przy użyciu środka sprzęgającego (**HATU**), po czym następowało jego przyłączenie do rosnącego łańcucha peptydowego. Po zakończeniu etapu sprzęgania żywicę przemywałem dokładnie roztworami DMF, oraz DCM, aby usunąć nadmiar reagentów i produkty uboczne reakcji. Odbezpieczanie grupy Fmoc przeprowadzałem przy użyciu 20% roztworu piperidyny w DMF, po czym żywicę ponownie przemywałem w kilku cyklach czystym DMF oraz DCM, co pozwalało na pełne usunięcie resztek reagentów i przygotowanie układu do kolejnego etapu sprzęgania. Ostatnim sprzęganym aminokwasem (**AK3**) była (S)-Prolina zabezpieczona grupą Boc, która ulegała deprotekcji warunkach kwaśnych wraz z odcięciem całego tripeptydu od żywicy Rink. Po zakończeniu całej sekwencji, peptyd został odcięty z nośnika przy użyciu mieszaniny TFA/TIS/H₂O, a następnie poddany liofilizacji w wyniku czego otrzymywałem tripeptyd w postaci soli z kwasem trójfluorooctowym.



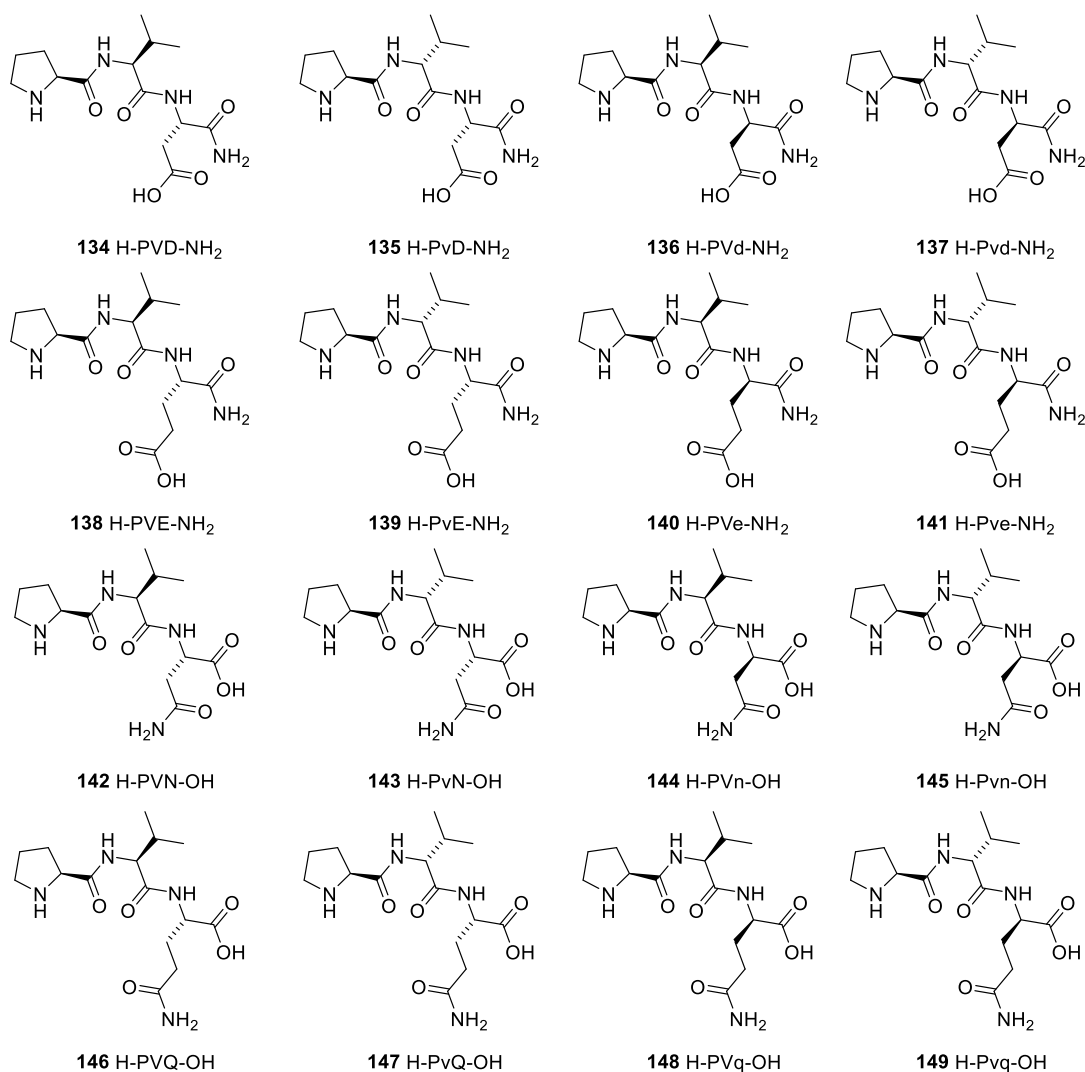
Schemat 3.8 Otrzymywanie tripeptydów z użyciem żywicy Rink Amide.

Żywicy chlorotrytylowej użyłem w postaci wolnego chlorku. Wykorzystując jej bardzo wysoką reaktywność w pierwszym etapie sprzęgania z aminokwasem **AK1**, nie było konieczne dodatkowe aktywowanie aminokwasu odczynnikami sprzęgającymi, takim jak HATU. Po zakończeniu pierwszego etapu sprzęgania przeprowadziłem dodatkowe przemywanie metanolem w celu dezaktywacji pozostałych, niezestryfikowanych grup chlorotrytylowych żywicy. Kolejne etapy przyłączania aminokwasów przebiegały analogicznie do procesu prowadzonego z użyciem żywicy Rink Amide, z zachowaniem tych samych etapów sprzęgania, przemywania i odblokowywania grup Fmoc. Końcowa deprotekcja grupy Boc z **AK3**, czyli (S)-proliny, połączona z odcięciem peptydu od żywicy chlorotrytylowej, pozwoliła na otrzymanie końcowego tripeptydu z wolną grupą karboksylową na C-końcu.



Schemat 3.9 Otrzymywanie tripeptydów z użyciem żywicy Chlorotrytylowej.

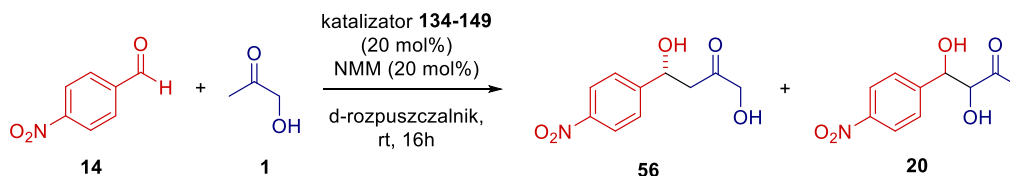
Powyżej opisane strategie wykorzystałem do otrzymania serii organokatalizatorów tripeptydowych. W każdej z otrzymanych struktur aminokwasem odpowiedzialnym za tworzenie enaminy z donorem HA była (*S*)-prolina, środkowym aminokwasem pozostała (*S*)- lub (*R*)-walinę. Trzecim, końcowym aminokwasem była (*S*)- lub (*R*)-glutamina, kwas glutaminowy, asparagina bądź kwas asparaginowy. Wypełniając wszystkie możliwe kombinacje tych konfiguracji stereochemicznych, otrzymałem łącznie 16 katalizatorów (Schemat 3.10)



Schemat 3.10 Katalizatory tripeptydowe otrzymane metodą SPPS.

Katalizatory **134-149** przetestowałem w modelowej reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**. Ponieważ zastosowane katalizatory występowały w postaci soli z kwasem trifluorooctowym (TFA), konieczne było użycie odpowiedniego równoważnika *N*-metylomorfoliny w celu ich uwolnienia do aktywnej formy. Dodatkowo wykorzystałem różne deuterowane rozpuszczalniki, jako medium reakcyjne, co umożliwiło bezpośrednie monitorowanie przebiegu reakcji za pomocą spektroskopii NMR. Temperatura reakcji została utrzymana na poziomie pokojowym, aby zachować możliwość porównania z wcześniejszymi wynikami uzyskanymi dla katalizatora H-PV-OMe **124**. Wyniki reakcji zestawiałem z podziałem na zastosowane rozpuszczalniki (Tabela 3.2). Niestety, żaden z badanych katalizatorów nie wykazał aktywności katalitycznej w kierunku tworzenia produktów liniowych. W analizowanych surowych mieszaninach reakcyjnych obserwowałem głównie sygnały odpowiadające produktom rozgałęzionym **20** jednocześnie zauważając, sygnały pożądanego produktu **56** w śladowych ilościach.

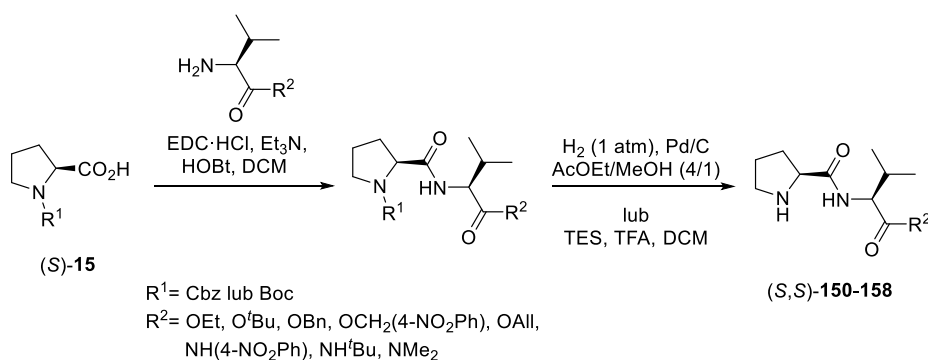
Tabela 3.2 Modelowa reakcja aldolowa katalizowana tripeptydami



Lp.	Rozpuszczalnik	czas [h]	Wydajność 56 [¹ H NMR]
1	THF-d	16	>5
2	THF-d/D ₂ O (1:1)	16	>5
3	MeOD	16	>5
4	DMSO-d ₆ (7:3)	16	0
5	MeCN-d ₃ (6:4)	16	0
6	DCM-d ₂ (1:1)	16	0
7	brak	24	>5

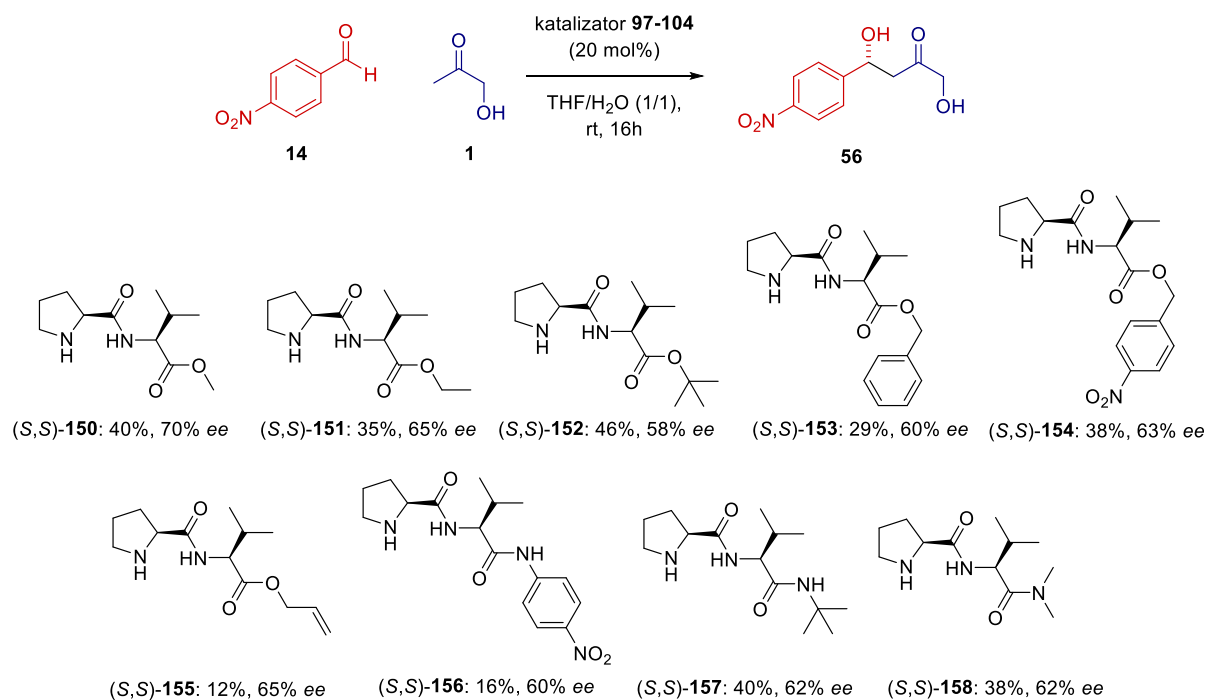
Całkowita utrata aktywności katalitycznej tripeptydów **134-149** w porównaniu z ich prostszym odpowiednikiem, katalizatorem o strukturze (S)-Pro-(S)-Val-OMe **124**, pokazała, że

modyfikacje w łańcuchu bocznym wymagają znacznie większej subtelności niż proste wydłużanie sekwencji peptydowej o kolejny aminokwas. Mając to na uwadze, postanowiłem zbadać, jaki wpływ na właściwości katalityczne może mieć modyfikacja grupy estrowej w strukturze katalizatora **124**. Syntezę nowych cząsteczek katalizatorów **97-104** przeprowadziłem w roztworze, w sposób analogiczny do wcześniej opisanej syntezy estru metylowego **124** (Schemat 3.11a). Następnie otrzymane estry i amidy diaminowaksu (S)-prolino-(S)-waliny **150-158** wykorzystałem w reakcji modelowej aldehydu **14** z hydroksyacetonem **1** w standardowych warunkach, a wyniki eksperymentów przedstawiłem poniżej (Schemat 3.11). Wyniki eksperymentów wskazały, że zarówno modyfikacje estrowe, jak i amidowe w strukturze katalizatorów **150-158** nie wpłynęły znacząco na poprawę aktywności katalitycznej w porównaniu do estru metylowego **124**. Zauważyłem jednak, że katalizatory zawierające niewielkie grupy alkilowe **150, 151** wykazywały wyższą wydajność niż ich bardziej rozbudowane analogi (**152, 153**). W przypadku amidów alkilowych (**157, 158**) uzyskane wartości wydajności i nadmiaru enancjomerycznego sugerują, że obecność donora wodoru w tej części cząsteczki może częściowo kompensować utratę aktywności wynikającą z modyfikacji C-końca.



Schemat 3.11a Synteza estrów i amidów (S)-prolino-(S)-waliny w roztworze.

Powyżej opisany fragment badań wykonanych w Szwajcarii nie został opublikowany. W części eksperymentalnej przedstawiam tylko widma ^1H NMR i ^{13}C NMR katalizatorów, których pełne dane analityczne pozostały w dyspozycji grupy prof. Wennemers.



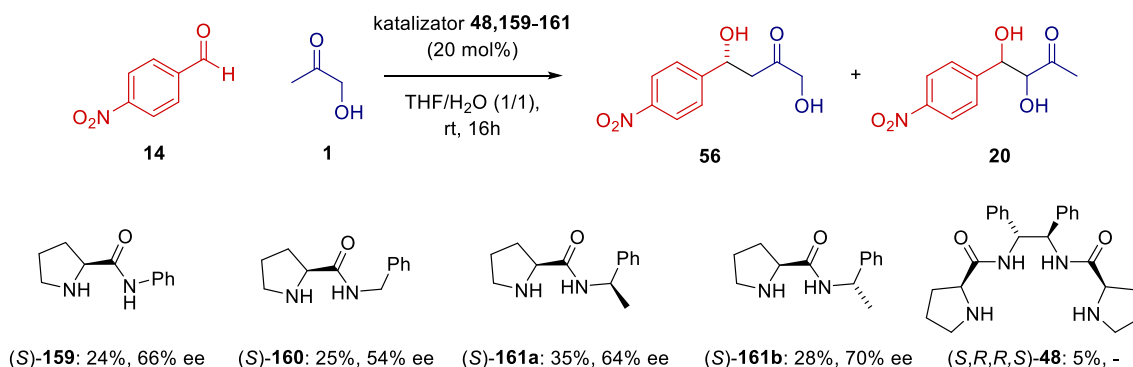
Schemat 3.11b Otrzymywanie estrów i amidów (S)-proliny-(S)-waliny.

Niepowodzenia związane z próbami rozwinięcia katalizatora **124** poprzez wydłużenie łańcucha bocznego o dodatkowy aminokwas lub zastąpienie grupy estrowej innym łańcuchem bądź ugrupowaniem amidowym, w mojej ocenie całkowicie wyczerpały potencjał tej struktury. Skłoniło mnie to do wykonania „kroku wstecz” i ponownego zaprojektowania organokatalizatora, rozpoczynając od najprostszej, lecz niezwykle istotnej jednostki czyli (S)-proliny **15**, stanowiącej fundament wielu skutecznych układów katalitycznych dla reakcji aldolowej.

Dalsze badania opisane poniżej zostały wykonane w IChO PAN i stanowią kluczową część rozprawy.

3.3 Katalizatory prolinamidowe z podstawionym łańcuchem etylowym w reakcji aldolowej hydroksyacetonu i jego pochodnych

Naturalna (*S*)-prolina **15**, bez jakichkolwiek modyfikacji strukturalnych, nie wykazała aktywności katalitycznej, a uzyskany nadmiar enancjomeryczny był zbliżony do obserwowanego dla katalizatora **124**. Syntezę wspomnianych amidów opisałem szczegółowo w części analitycznej, podobnie jak w przypadku pozostałych otrzymanych i wykorzystanych katalizatorów. Zainspirowany wynikami dla katalizatorów **161a,b**, zdecydowałem się otrzymać i przebadać bisamidowy katalizator o symetrii C_2 - **48**.^[8,9] Niestety, w przeprowadzonej reakcji nie wykazał on oczekiwanej aktywności i prowadził reakcję wyłącznie w kierunku produktu rozgałęzionego **20**.



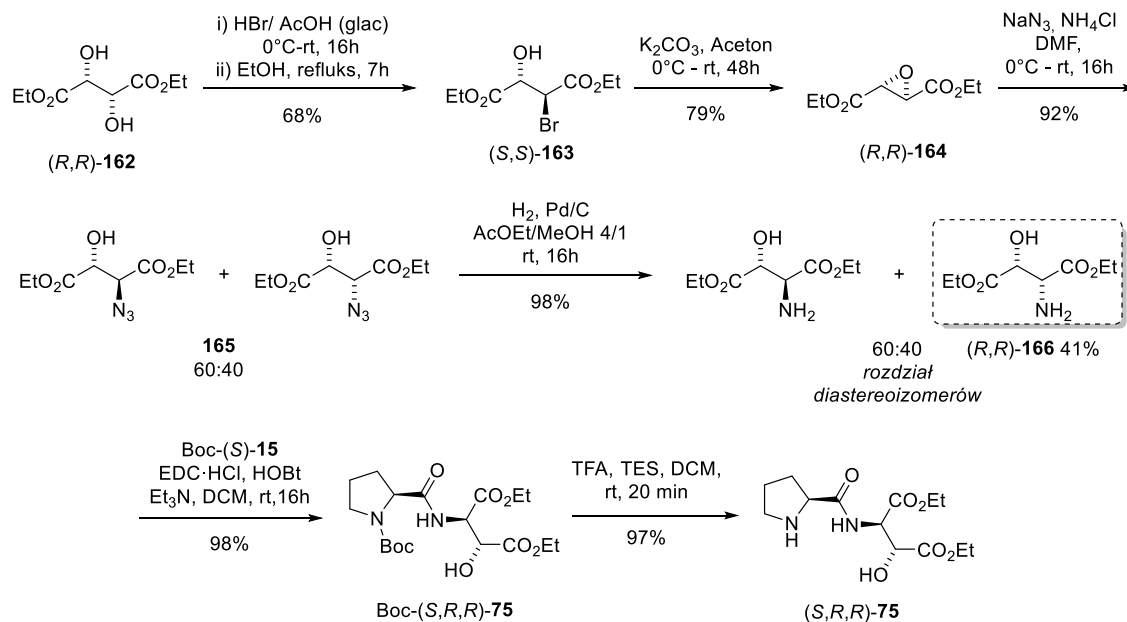
Schemat 3.12 Asymetryczna reakcja aldolowa hydroksyacetonu katalizowana prostymi amidami prolinowymi

Pomimo negatywnego wyniku uzyskanego dla katalizatora **48**, jego rezultat zainspirował mnie do własnoręcznego sprawdzenia działania katalizatora **75** opisanego przez Gonga i współpracowników.^[53] Zwróciłem uwagę na cechę wspólną pomiędzy obiema strukturami - obecność grupy etylowej w łańcuchu bocznym, podstawionej obszernymi sterycznie ugrupowaniami, takimi jak grupa fenyłowa (Ph) lub estrowa (CO₂Et). Co ciekawe, mimo pozornego podobieństwa w budowie katalizator **48** okazał się całkowicie nieaktywny w reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**, nie prowadząc do produktów liniowych, podczas gdy Gong uzyskał w swojej pracy bardzo wysokie wydajności i enancjoselektywności dla zbliżonej struktury **74** i **75**. Zaintrygowany tak dużą rozbieżnością w wynikach, postanowiłem

samodzielnie otrzymać katalizator **75** i zweryfikować jego działanie w modelowej reakcji aldolowej.

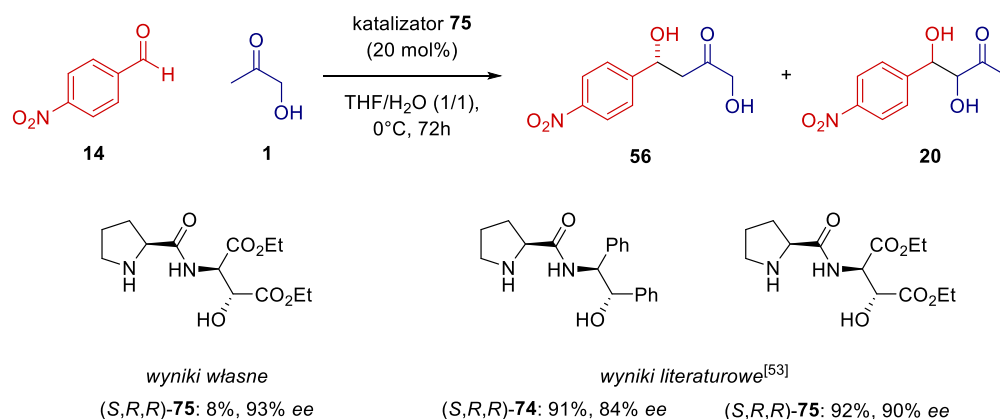
Syntezę katalizatora **75** rozpocząłem od dostępnego handlowo diestru etylowego kwasu winowego **162**, który stanowił dogodny punkt wyjścia do dalszych modyfikacji stereochemicznych (Schemat 3.13). W pierwszym etapie związek ten poddałem reakcji z bromowodorem w kwasie octowym (HBr/AcOH) w 0°C, prowadząc dalej reakcję w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Reakcja ta przebiegła z wysoką wydajnością 85%, dając bromohydrynę **163** - kluczowy substrat do dalszej funkcjonalizacji. Następnie bromohydrynę **163** poddałem reakcji z węglanem potasu w acetonie, co pozwoliło na utworzenie epoksydu **164** z odwróceniem konfiguracji istniejących centrów stereogenicznych z (*S*) na (*R*). Etap ten wymagał starannej kontroli temperatury podczas dodawania zasady, prowadząc do powstania związku o pożądanej konfiguracji (*R*). W kolejnym kroku przeprowadziłem otwarcie pierścienia epoksydowego przy użyciu azydku sodu w DMF w obecności chlorku amonu, co pozwoliło na wprowadzenie grupy azydkowej w pozycji α do grupy estrowej. Ponieważ proces ten przebiegał nioselektywnie, otrzymałem mieszaninę diastereoizomerów **165** w stosunku 60:40 (*R,S*) i (*R,R*) odpowiednio. Mieszaninę azydków **165** poddałem redukcji do amin w atmosferze wodoru w obecności katalizatora palladowego na węglu aktywnym (Pd/C) w mieszaninie octanu etylu i metanolu (4:1). Proces ten przebiegł z bardzo dobrą wydajnością (96%). Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów po etapie redukcji rozdzieliłem przy pomocy starannej chromatografii kolumnowej wydzielając pożądany diastereoizomer (*R,S*) **166**, który stanowił niezbędny substrat do dalszego etapu syntezy. Następnie, proces sprzęgania diastereoizomeru **166** z Boc-(*S*)-proliną **15** prowadziłem w dichlorometanie w obecności klasycznych reagentów EDC·HCl, HOBT, oraz odpowiedniej ilości trietyloaminy potrzebnej do uwolnienia karbodiimidu z postaci soli. Po 16 godzinach reakcji otrzymałem pożądany produkt sprzęgania **Boc-75** z wydajnością 98%. Ostatni etap polegał na odblokowaniu grupy aminowej w warunkach kwaśnych, z użyciem mieszaniny TFA/TES/DCM, co umożliwiło uzyskanie docelowego katalizatora **75** zdolnego do tworzenia enaminy. Otrzymany końcowy katalizator charakteryzował się bardzo wysoką czystością. Przeprowadzony proces syntezy, mimo wielu etapów, przebiegał w sposób powtarzalny z wydajnością całkowitą na poziomie 18-20%, a kluczowe etapy: otwarcie epoksydu **164** i rozdział diastereoizomerów aminoalkoholi **166** - wymagały precyzji, aby uniknąć utraty konfiguracji stereochemicznej. Ostatecznie uzyskany katalizator **75** odpowiadał strukturalnie związkowi

przedstawionemu w pracy Gonga i stanowił podstawę do dalszych badań nad jego aktywnością w reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami.



Schemat 3.13 Synteza katalizatora Gonga.

Katalizator Gonga **75** wykorzystałem w modelowej reakcji aldolowej, prowadzonej w warunkach zaadaptowanych bezpośrednio z literatury (Schemat 3.14). Niestety, uzyskane przeze mnie wyniki znacząco odbiegały od tych opisywanych w pracy źródłowej, zwłaszcza pod względem wydajności reakcji.^[52] Pomimo licznych prób powtórzenia eksperymentu i skrupulatnego odtworzenia wszystkich parametrów, katalizator **75** prowadził reakcję pomiędzy hydroksyacetonem **1** a 4-nitrobenzaldehydem **14** w kierunku produktu liniowego jedynie w 8% wydajności. Należy jednak podkreślić, że otrzymany produkt **56** charakteryzował się wyjątkowo wysokim nadmiarem enancjomerycznym, wynoszącym 90%, co potwierdza, że sam katalizator zachowuje znakomitą kontrolę stereochemiczną, mimo niskiej aktywności reakcyjnej w zastosowanych warunkach.



Schemat 3.14 Porównanie wyniku katalizatora Gongga z rezultatami literaturowymi.

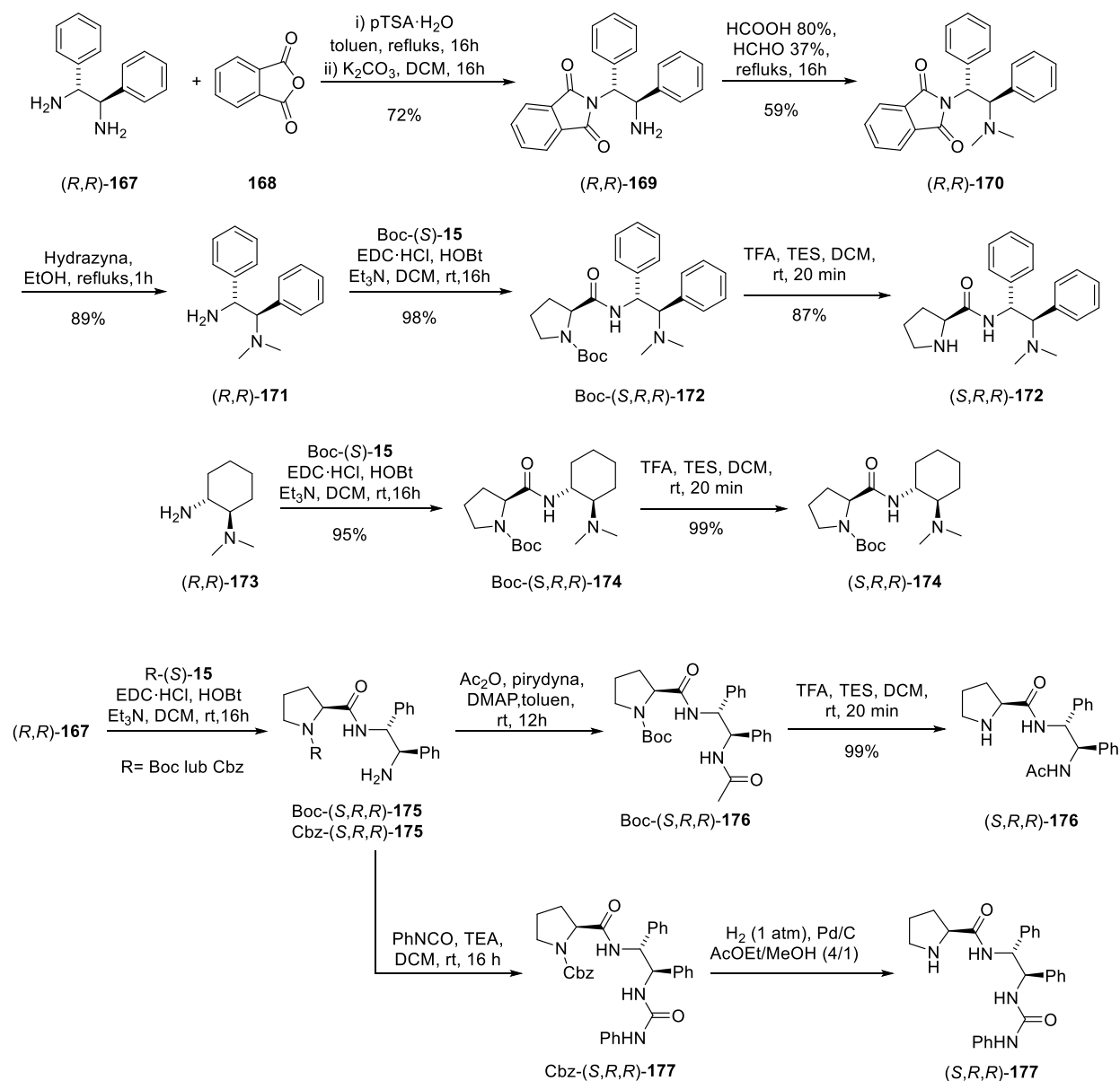
Pomimo rozczarowania spowodowanego niską wydajnością katalizatora **75**, uzyskane wyniki potwierdziły jego wysoki potencjał w zakresie kontroli stereochemicznej. Struktury zawierające w łańcuchu bocznym grupę etylową podstawioną objętościowym podstawnikiem, takim jak fenyl (Ph) lub grupa estrowa (CO₂Et), wyraźnie wykazały zdolność do skutecznego sterowania konfiguracją produktu. Wniosek ten, w połączeniu z pozytywnymi rezultatami uzyskanymi dla prostych amidów **159-161**, skłonił mnie do dalszego rozwijania katalizatorów w tym kierunku strukturalnym, aby zbadać, w jaki sposób obecność dużych grup bocznych wpływa na właściwości katalityczne katalizatora w reakcji aldolowej.

Synteza katalizatora **75** wymagała złożonego, sześćoetapowego procesu, co naturalnie przekładało się na ograniczoną wydajność całkowitą i utrudniało jego dalsze modyfikacje. Otrzymywanie kolejnych pochodnych tej struktury, uwzględniających drobne zmiany w budowie na potrzeby badań nad reakcją aldolową, wiązałoby się nie tylko z dużym nakładem pracy i czasu, ale także z podejściem mało ekonomicznym. Mając na uwadze te ograniczenia oraz wcześniejsze wnioski wynikające z moich badań dla amidów **159-161**, zdecydowałem się otrzymać nową serię organokatalizatorów, w których w łańcuchu bocznym zastosowałem grupę 1,2-difenyloetano-1,2-diaminową **167** mającą zapewnić wystarczającą zawadę steryczną dla skutecznej kontroli stereochemicznej reakcji aldolowej.

Zastąpienie podstawników estrowych ugrupowaniami fenyłowymi umożliwiło mi wykorzystanie znacznie prostszego i bardziej dostępnego substratu wyjściowego - 1,2-difenyloetano-1,2-diaminy **114**. Wybór tej cząsteczki okazał się szczególnie korzystny,

ponieważ modyfikacje prowadzone w jej obrębie nie niosły ryzyka racemizacji, co pozwoliło uniknąć strat materiału oraz czasochłonnych etapów rozdzielenia diastereoizomerów, które były niezbędne w przypadku syntezy katalizatora **75**. W zaprojektowanym układzie jedna z grup aminowych związku **167** została przeznaczona do utworzenia wiązania amidowego z „rdzeniem” katalizatora, którym pozostała (S)-prolina **15**, natomiast druga grupa aminowa poddawana była dalszym modyfikacjom w celu uzyskania pożądanych możliwości tworzenia wiązań wodorowych oraz właściwości sterycznych cząsteczki.

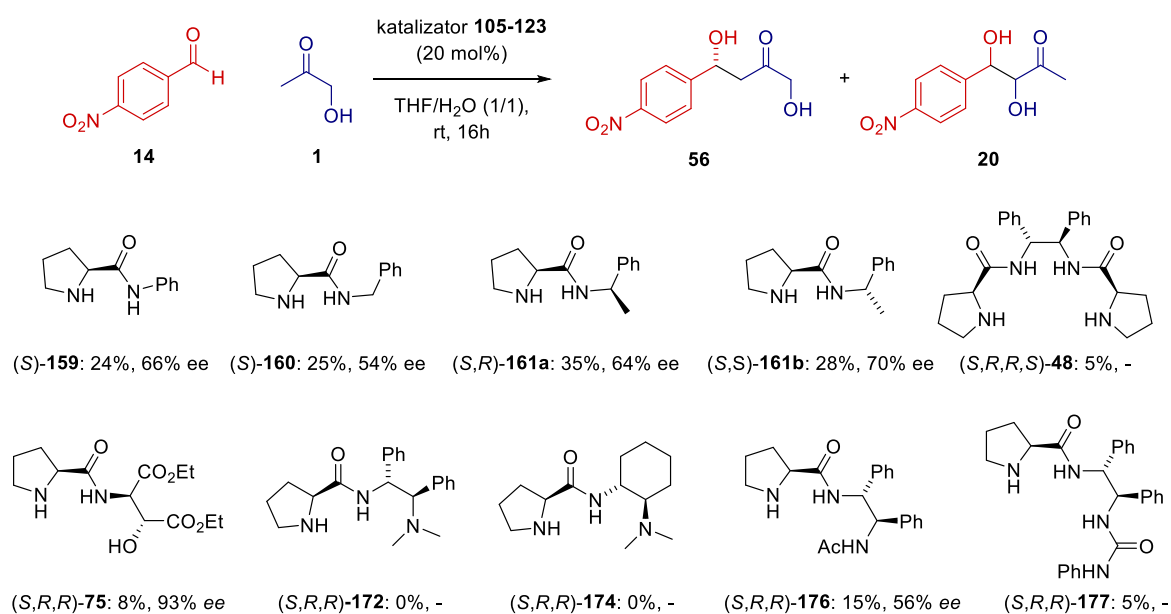
Chcąc dokładniej zbadać wpływ podstawników fenylowych w łańcuchu bocznym katalizatora oraz efekt prostych modyfikacji grupy aminowej w kontekście rozwoju potencjalnej sieci wiązań wodorowych, otrzymałem serię organokatalizatorów **172**, **174**, **176** oraz **177** (Schemat 3.15). Odpowiednio zabezpieczoną diaminę **169** poddałem reakcji reduktywnego alkilowania z formaldehydem w kwasie octowym, co pozwoliło na wprowadzenie grup metylowych na atomie azotu **170**. Następnie, poprzez traktowanie otrzymanego produktu **170** hydrazyną we wrzącym etanolu, odblokowałem grupę aminową, uzyskując ligand **171**, w którym jeden z atomów azotu był w pełni zalkilowany. Sprzęganie ligandu **171** z Boc-(S)-proliną **15** przeprowadziłem w klasycznych warunkach, uzyskując produkt pośredni Boc-**172**, który po odbezpieczeniu grupy Boc w środowisku kwaśnym dał końcowy katalizator **172**. Handlowo dostępna, chiralna diamina **173**, w której fenyłowe podstawniki zostały zastąpione pierścieniami cykloheksanowymi stanowiła gotowy ligand zdolny do sprzęgnięcia z Boc-(S)-proliną **15**, a po odblokowaniu grupy Boc otrzymałem katalizator **174**. Niezmodyfikowaną diaminę **167** poddałem reakcji sprzęgania z odpowiednio zabezpieczoną proliną (S)-**15**, co pozwoliło mi na otrzymanie produktów przejściowych Boc-**175** oraz Cbz-**175**. Obrana strategia wynikała z różnej wrażliwości planowanych do wprowadzenia ugrupowań - acylowego i fenyloczynnikowego, które w kolejnym etapie wprowadzałem do atomu azotu. W wyniku tych modyfikacji otrzymałem zabezpieczone pochodne Boc-**176** oraz Cbz-**177**. Proces końcowego odblokowania katalizatorów przeprowadzałem w zależności od rodzaju zastosowanej grupy zabezpieczającej: w środowisku kwaśnym dla pochodnych Boc lub w obecności katalizatora palladowego w atmosferze wodoru dla pochodnych Cbz. Wszystkie opisane procesy charakteryzowały się wysokimi lub zadowalającymi wydajnościami, a opracowana strategia umożliwiła otrzymanie nowej serii potencjalnie aktywnych katalizatorów o zróżnicowanych właściwościach sterycznych oraz możliwością w tworzeniu sieci wiązań wodorowych w katalizie reakcji aldolowej.



Schemat 3.15 Synteza katalizatorów zawierających grupy difenyłowe lub cykloheksanowe w łańcuchu bocznym.

Wyniki eksperymentów, w których zbadłem aktywność katalityczną otrzymanych katalizatorów **172**, **174**, **176**, **177** w zestawieniu do poprzednich cząsteczek przedstawiłem poniżej (Schemat 3.16). Obecność w pełni zalkilowanej grupy aminowej w katalizatorach **172** i **174**, zawierającej dwie grupy metylowe, prowadziła do całkowitej utraty ich aktywności katalitycznej, jednoznacznie wskazując na kluczową rolę protonu aminowego w tworzeniu wiązania wodorowego stabilizującego stan przejściowy reakcji. Potwierdzenie tej obserwacji uzyskałem

w przypadku katalizatora **176**, w którym grupa aminowa została zacetylowana - wydajność pożądanego produktu liniowego **56** wyniosła jedynie 15%, przy nadmiarze enancjomerycznym na poziomie 56%. Z kolei rozbudowanie możliwości tworzenia wiązań wodorowych poprzez wprowadzenie grupy mocznikowej zamiast acetylowej w **177**, skutkowało całkowitą dezaktywacją katalizatora. Wynik ten sugeruje, że nie sama liczba wiązań wodorowych, lecz ich rozmieszczenie, siła oraz charakter oddziaływań mogą mieć mocniejszy wpływ na efektywność katalizowania reakcji.



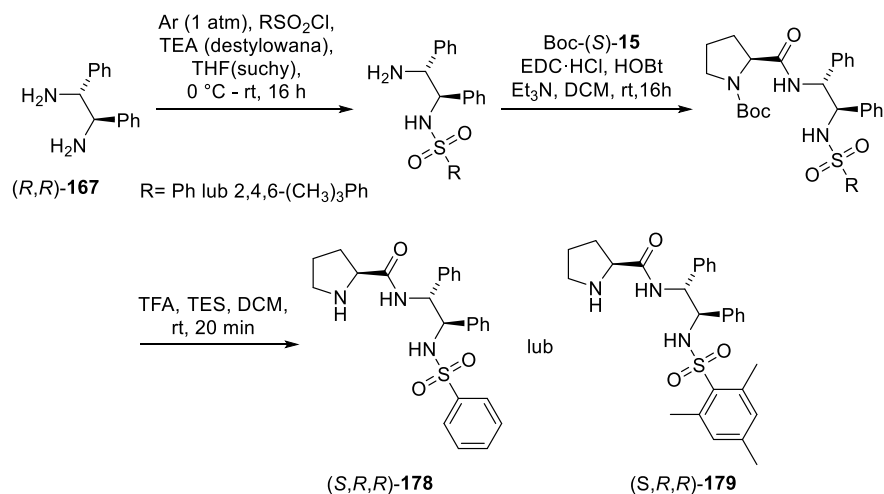
Schemat 3.16 Porównanie otrzymanych aktywności katalizatorów w oparciu o grupę difenylowoetylową.

Grupa acetylowa jest silnie elektronowo-akceptorową grupą poprzez indukcję (efekt -I). W amidoaminach (-NHCOCH₃) znacząco obniża zasadowość atomu azotu i zmniejsza jego zdolność do tworzenia wiązań wodorowych jako donor protonu, jednocześnie stabilizuje strukturę poprzez delokalizację pary elektronowej azotu na układ karbonylowy. Podstawnik mocznikowy również wykazuje charakter elektronowo-akceptorowy (efekt -I), choć słabszy indukcyjnie niż grupa acetylowa. Jednak przez rozbudowaną sieć rezonansową może działać także jako donor i akceptor wiązań wodorowych, co czyni ją bardziej „interaktywną” w przestrzeni reakcyjnej. W praktyce, w katalizatorach grupa mocznikowa zwykle zmniejsza nukleofilowość azotu, ale

zwiększa możliwość tworzenia złożonych sieci oddziaływań niekwalencyjnych jakim jest wiązanie wodorowe.

W kolejnym kroku postanowiłem w jeszcze mocniejszym stopniu zwiększyć elektronoakceptorowy charakter grupy podstawionej na atomie azotu. Grupa sulfonowa $-\text{SO}_2\text{Ph}$ (arylosulfonamidowa) jest znacznie silniej elektronowo-akceptorowa niż zarówno grupa acetylowa, jak i mocznikowa. Jej wpływ wynika z połączenia bardzo silnego efektu indukcyjnego oraz możliwości silnego wyciągania gęstości elektronowej przez rezonans, zwłaszcza gdy jest połączona z pierścieniem aromatycznym.

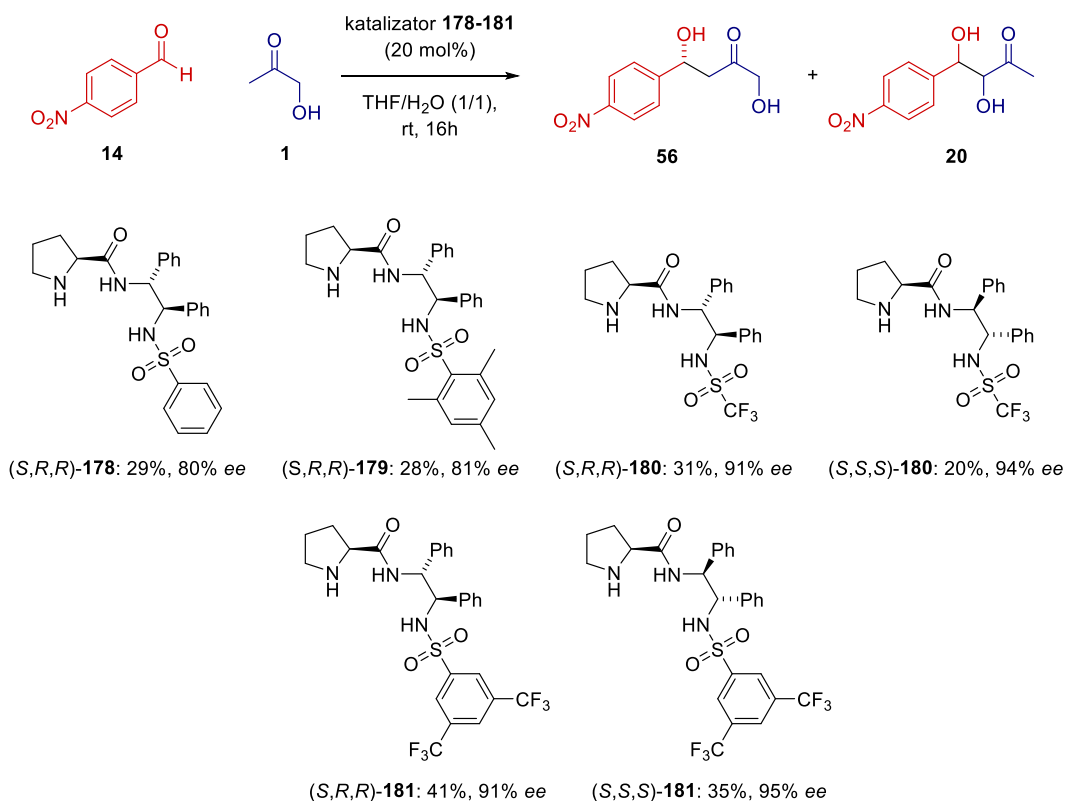
Wprowadzenie grupy sulfonowej na atom azotu przeprowadziłem przy użyciu odpowiedniego chlorku sulfonylu, reagując go z diaminą **167** w warunkach bezwodnych, które utrzymywałem z zastosowaniem techniki Schlenka (Schemat 3.17). Otrzymałem w ten sposób ligandy sulfonamidowe zawierające aromatyczną grupę fenyłową lub mezytylenową, które następnie poddałem sprzęganiu z Boc-(S)-proliną **15**, a po zakończeniu tego etapu odbezpieczyłem w standardowych warunkach, uzyskując gotowe do testów katalizatory **178** i **179**.



Schemat 3.17 Synteza katalizatorów sulfonamidowych.

Ku mojej satysfakcji zastosowanie otrzymanych organokatalizatorów **178** oraz **179** w reakcji aldolowej modelowych substratów przyniosło wyraźne potwierdzenie, że obrany

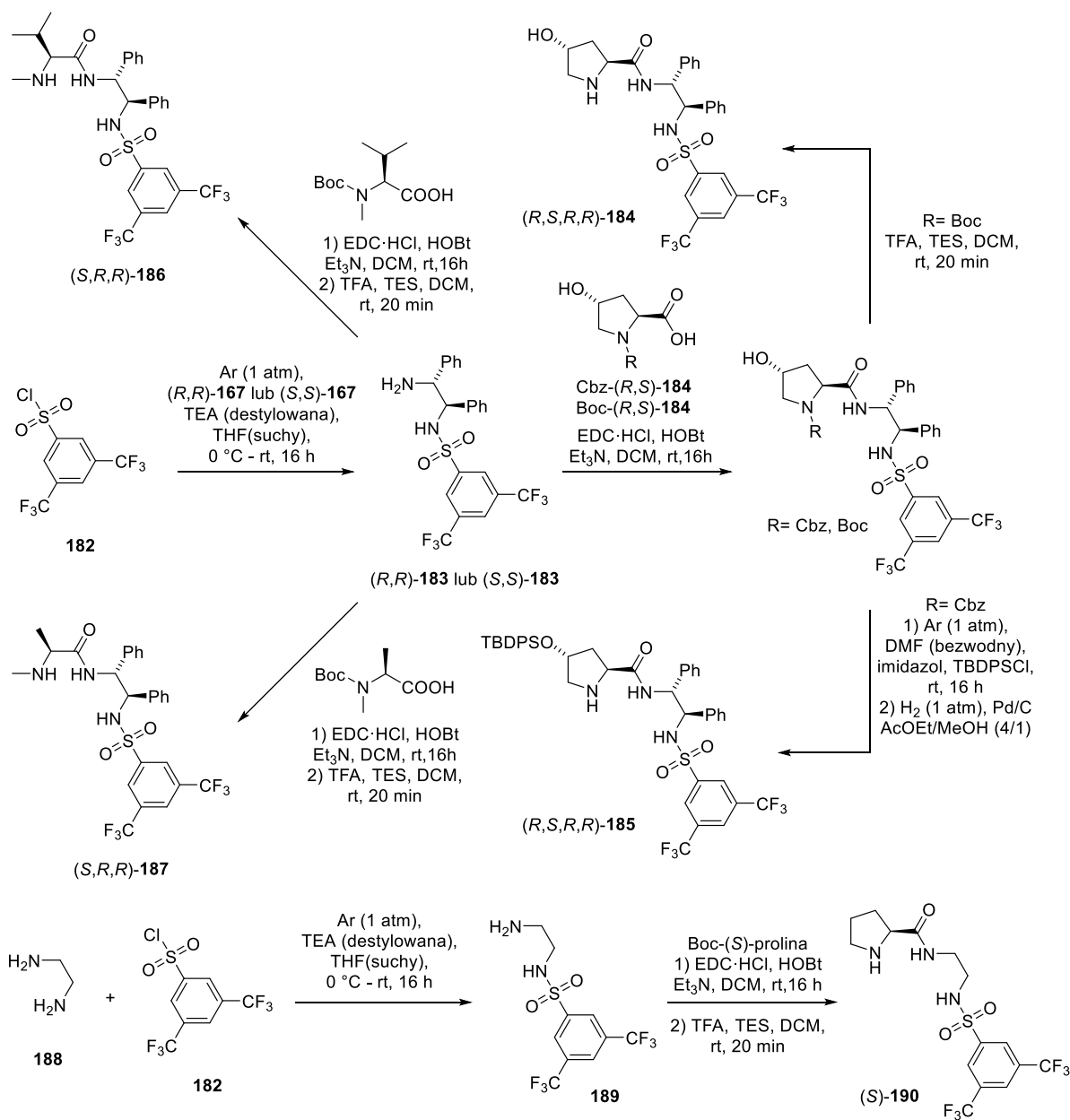
kierunek modyfikacji z wykorzystaniem podstawników elektronowo-akceptorowych był właściwy. Oba katalizatory znacząco zwiększyły nadmiar enancjomeryczny pożądanego produktu liniowego **56**, osiągając odpowiednio 80% i 81%, co jednoznacznie wskazuje na korzystny wpływ ugrupowania sulfonamidowego na stereokontrolę reakcji aldolowej (Schemat 3.18). Wynik ten zainspirował mnie do pogłębienia badań nad układem sulfonamidowym, jako silnym podstawnikiem wyciągającym elektrony. Wykorzystując analogiczną metodologię syntezy, zastąpiłem pierścień aromatyczny części ugrupowania sulfonamidowego grupą trifluorometanosulfonylową w katalizatorach (S,R,R)-**180** oraz (S,S,S)-**180**. Zmiana struktury w **180** pozwoliła na osiągnięcie bardzo wysokiej enancjoselektywności w produkcie **56**, jednakże odbyło się to kosztem wydajności, która pozostała niezadowalająca (31%, 91% ee oraz 20%, 94% ee odpowiednio). W celu „złagodzenia” silnie elektronowo-akceptorowego charakteru sulfonamidu i uzyskania bardziej zrównoważonej aktywności katalitycznej, wprowadziłem do struktury katalizatora grupę 3,5-bis(trifluorometylo)fenylową **181**. Zastosowanie organokatalizatorów (S,R,R)-**181** i (S,S,S)-**181** umożliwiło zwiększenie wydajności reakcji do 41% i 35% odpowiednio, przy jednoczesnym zachowaniu bardzo wysokiego nadmiaru enancjomerycznego (91% i 95%). Otrzymując katalizatory **180** i **181** w postaci różnych diastereoizomerów, z odwróconą konfiguracją w łańcuchu etylowym, zweryfikowałem, że zmiana konfiguracji grupy etylowej w łańcuchu bocznym istotnie wpływa zarówno na aktywność katalityczną, jak i na poziom stereokontroli reakcji, co potwierdziło kluczową rolę elementów chiralnych w tym fragmencie cząsteczki.



Schemat 3.18 Wykorzystanie katalizatorów z podstawnikiem tryflowym oraz bis(trifluorometylo)fenylową.

Zachowując ustalony wcześniej szkielet łańcucha bocznego w postaci difenyloetylosulfonamidu podstawionego grupą 3,5-bis(trifluorometylo)fenylową, przystąpiłem do modyfikacji fragmentu prolinowego. Aby uzyskać pełny obraz wpływu struktury proliny na aktywność katalityczną oraz ocenić, czy jej obecność w ogóle jest niezbędna, zaprojektowałem i otrzymałem serię organokatalizatorów opartych na *trans*-hydroksy-(*S*)-prolinie **184**, jej pochodnej siloksyłowej, a także analogach, w których aminę pierścieniową zastąpiłem niecyklicznymi drugorzędowymi (Schemat 3.19). W pierwszym etapie, reakcja chlorku sulfonylowego **182** z chiralnymi diaminami (*R,R*)-**167** i (*S,S*)-**167** pozwoliła mi otrzymać kluczowy ligand **183** stanowiący punkt wyjścia do dalszych konstrukcji katalizatorów. Każdy z enancjomerów ligandu **183** poddałem sprzęganiu z *trans*-hydroksy-(*S*)-proliną **184** zabezpieczoną grupą Cbz lub Boc - wybór grupy zabezpieczającej zależał od planowanych modyfikacji grupy hydroksylowej. W przypadku, w którym zamierzałem wprowadzić obszerną, hydrofobową grupę *tert*-butyldifenylosililową (TBDPS) na atom tlenu w pierścieniu proliny,

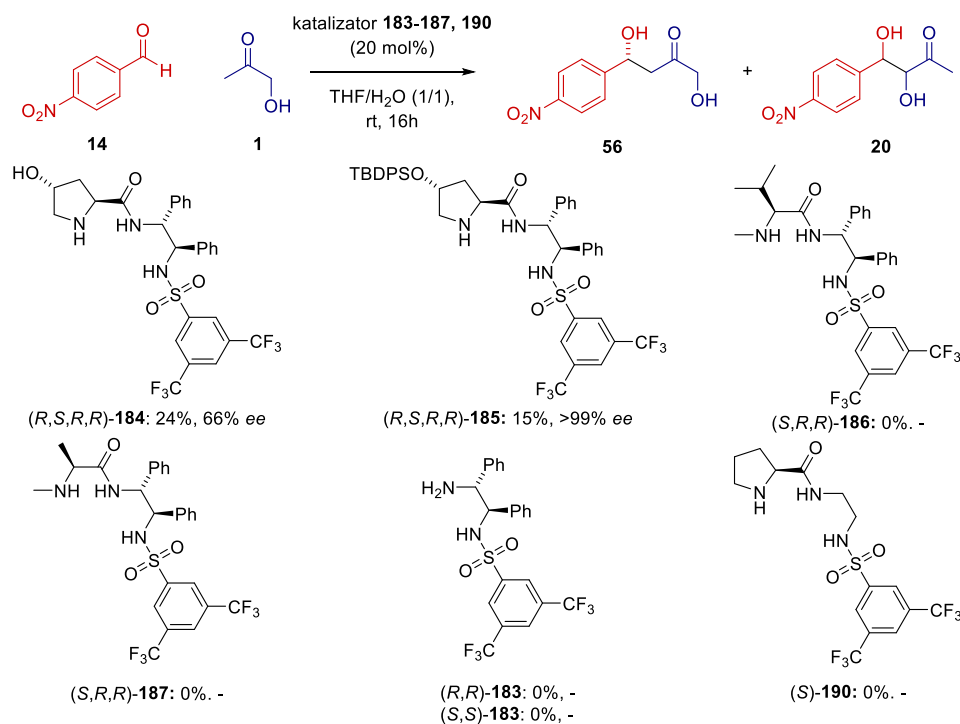
musiałem wziąć pod uwagę jej wrażliwość na warunki kwaśne, w związku z czym otrzymałem katalizator z zabezpieczeniem Cbz. Otrzymałem organokatalizator z siliowaną grupą hydroksylową z czterema centrami stereogenicznymi (*R,S,R,R*)-**184**. Natomiast, gdy zależało mi na pozostawieniu grupy hydroksylowej w formie wolnej, wykorzystałem grupę Boc, która umożliwia wygodne odblokowanie w warunkach kwaśnych, w szybszym procesie. Tą ścieżką otrzymałem katalizator (*R,S,R,R*)-**185** również w postaci czystego diastereoizomeru. Aby zbadać, czy cykliczna struktura aminy jest konieczna do uzyskania katalitycznej aktywności w połączeniu z opracowanym łańcuchem bocznym sulfonamidowym, przygotowałem także katalizatory oparte na *N*-metylowanych aminokwasach: (*S*)-walinie oraz (*S*)-alaninie. Po sprzęganiu tych aminokwasów z ligandem **183**, a następnie zdjęciu grup ochronnych, uzyskałem o katalizatory **186** i **187**. Ich zastosowanie w reakcji aldolowej pozwoliło mi ocenić, czy element cykliczny proliny odgrywa szczególną rolę w tworzeniu enaminy z donorem w postaci hydroksyacetonu oraz stereokontroli reakcji. Dodatkowo, aby ocenić wpływ stopnia swobody konformacyjnej łańcucha bocznego, otrzymałem katalizator **190** pozbawiony fenyłowych pierścieni w łańcuchu etylowym. Otrzymana struktura miała odpowiedzieć na pytanie czy usztywnienie fragmentu bocznego przez pierścienie aromatyczne stanowi kluczowy element projektowanego układu katalitycznego.



Schemat 3.19 Synteza katalizatorów sulfonamidowych z modyfikacjami pierścienia prolinowego oraz łańcucha bocznego.

Cząsteczka organokatalizatora z wolną grupą hydroksylową **132**, a więc wyposażona w dodatkową potencjalną możliwość tworzenia wiązań wodorowych, okazała się mniej efektywna w badanej reakcji, prowadząc do produktu liniowego **56** z obniżoną wydajnością - 24% oraz niższą stereoselektywnością - 66% ee (Schemat 3.20). Odmienne efekty zaobserwowałem w przypadku

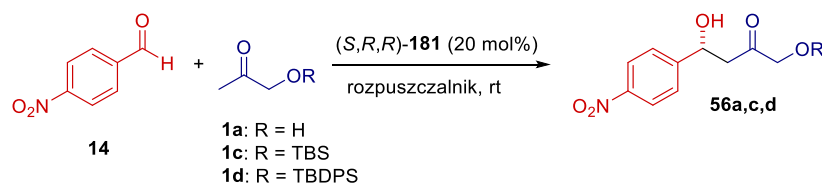
katalizatora **133**, w którym grupę hydroksylową zmodyfikowałem, hydrofobowym podstawieniem TBDPS. W tym przypadku enancjoselektywność reakcji osiągnęła wyjątkowo wysoki poziom (>99% *ee*), jednak kosztem znacznie obniżonej wydajności, wynoszącej zaledwie 15%. Z kolei pozbawienie katalizatora cyklicznej struktury proliny i zastąpienie jej aminą drugorzędową - pochodzącą z *N*-metylowanego aminokwasu (*S*)-alaniny lub (*S*)-waliny lub też próba katalizy reakcji poprzez aminę pierwszorzędową ligandu **130** - jednoznacznie potwierdziło kluczową rolę fragmentu prolinowego w procesie formowania enaminy, analogicznie do obserwacji dokonanych wcześniej dla katalizatorów dipeptydowych. katalizatory, **130**, **134** i **135**, nie wykazały żadnej aktywności w kierunku tworzenia produktu liniowego, co wskazuje, że pięcioczłonowy pierścień proliny jest warunkiem koniecznym dla skutecznej katalizy w badanym układzie. Dodatkowo katalizator **138**, pozbawiony fenyłowych pierścieni usztywniających łańcuch boczny i zawierający jedynie niepodstawioną grupę etylową, również okazał się całkowicie nieaktywny. Wynik ten jednoznacznie wskazuje, że fragment difenyloetylowy pełni istotną rolę w stabilizacji konformacji katalizatora oraz w jego właściwościach stereokontroli, a tym samym kierunek ten nie powinien być dalej rozwijany.



Schemat 3.20 Wykorzystanie katalizatorów opartych na *trans*-4-OH-prolinie lub acyklicznej aminie.

Na tym etapie uznałem, że uzyskane wyniki dla grupy katalizatorów **159-190** są satysfakcjonujące i pozwalają na wyłonienie najbardziej obiecujących struktur. Szczególnie korzystne rezultaty osiągnięte dla diastereoizomerów **181**, zarówno pod względem wydajności, jak i stereoselektywności reakcji aldolowej hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**, umożliwiły mi przejście do kolejnego kluczowego etapu badań, jakim była optymalizacja warunków reakcji. W procesie tym wykorzystałem właśnie katalizatory **128**. Optymalizacji poddałem ilość równoważników hydroksyacetonu **1**, a także, po raz pierwszy w ramach mojej pracy zbadalem wpływ różnych podstawników wprowadzonych na grupę hydroksylową donora, oraz czasu trwania reakcji lub zmianę rozpuszczalnika organicznego. Wyniki przeprowadzonych optymalizacji zestawilem poniżej (Tabeli 3.3).

Tabela 3.3 Optymalizacja warunków reakcji aldolowej katalizowana cząsteczką



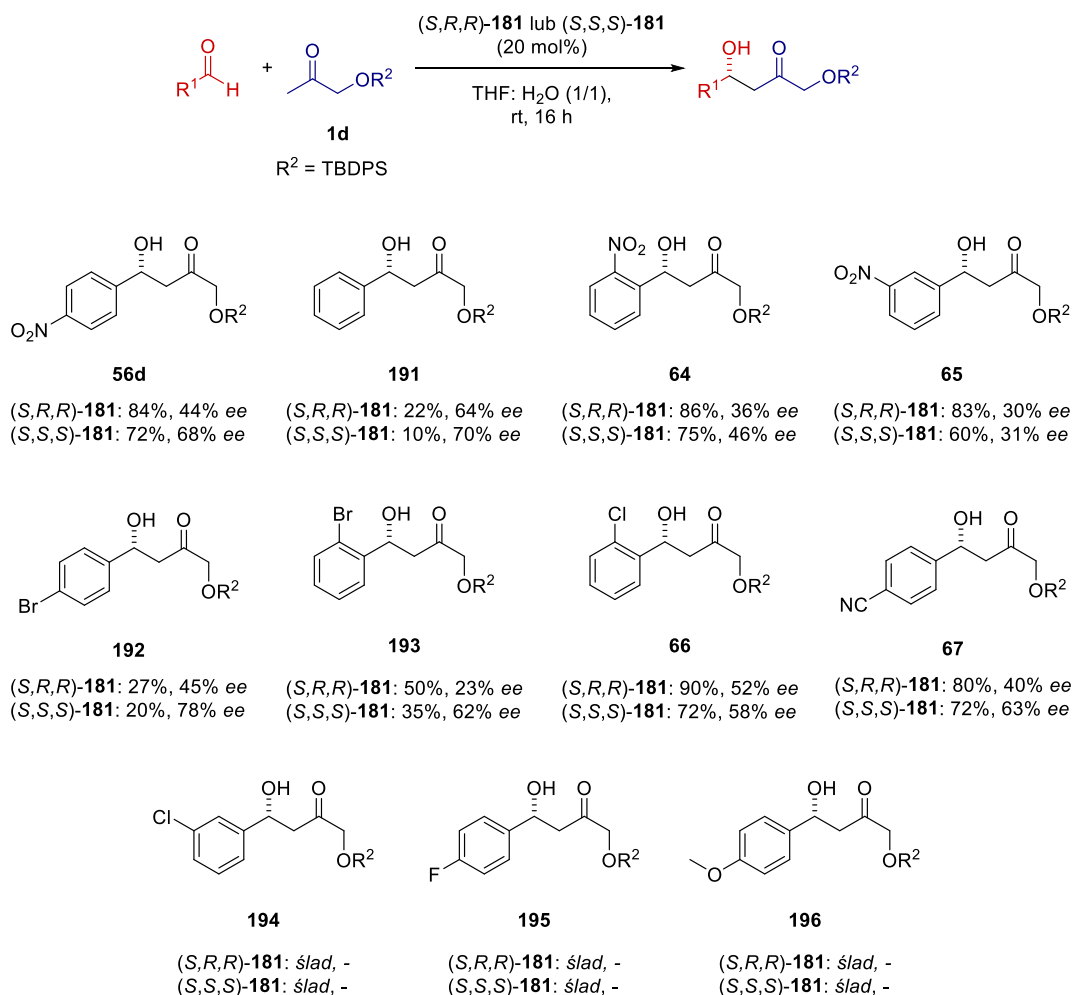
Lp.	Rozpuszczalnik	Równ. HA	R	Czas [h]	Yield [%]	ee [%]
1	THF/H ₂ O (1:1)	1	H	16	22	87
2	THF/H ₂ O (1:1)	3	H	16	45	91
3	THF/H ₂ O (1:1)	6	H	8	40	90
4	THF/H ₂ O (1:1)	10	H	6	20	90
5	THF/H ₂ O (2:1)	3	H	16	25	91
6	THF/H ₂ O (9:1)	3	H	16	15	95
7 ^[a]	THF/H ₂ O (9:1)	3	H	72	16	95
8	THF/H ₂ O (1:1)	3	Me	16	n.d	-
9	THF/H ₂ O (1:1)	3	Bn	16	n.d.	-
10	THF/H ₂ O (1:1)	3	TBS	16	54	64
11	THF/H ₂ O (1:1)	3	TBDPS	16	84	44
12 ^[b]	THF/H ₂ O (1:1)	3	TBS	16	51	80
13 ^[b]	THF/H ₂ O (1:1)	3	TBDPS	16	72	68
14	THF	3	TBS	16	15	55
15	DMF	3	TBS	16	27	70
16	DMF/H ₂ O (1:1)	3	TBS	16	25	68
17	MeCN	3	TBS	16	47	60
18	MeCN/H ₂ O (1:1)	3	TBS	16	28	48
19	EtOH	3	TBS	16	10	61
20	EtOH/H ₂ O (1:1)	3	TBS	16	31	60

^[a]Reakcja prowadzona w 0 °C; ^[b]Użyłem katalizatora (S,S,S)-**181**

Wykorzystując najlepszy do tej pory katalizator **181**, przystąpiłem do optymalizacji warunków reakcji. Nadal opierałem się na modelowej reakcji hydroksyacetonu **1** z 4-nitrobenzaldehydem **14**. Pierwsze próby przeprowadzone w układzie THF/H₂O (1:1) wykazały, że zastosowanie trzech równoważników donora stanowi korzystne rozwiązanie, pozwalające na uzyskanie najwyższej wydajności produktu **56** (Tabela 3.3, wiersz 2, 45%) przy zachowaniu wysokiej enancjoselektywności 91% *ee*. Zmniejszenie ilości hydroksyacetonu do jednego równoważnika skutkowało spadkiem wydajności do 22%, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej enancjoselektywności (Tabela 3.3, wiersz 1, 87% *ee*). Zwiększenie ilości ketonu do sześciu lub dziesięciu równoważników nie przyniosło poprawy; pomimo możliwości skrócenia czasu reakcji obserwowałem spadek wydajności do odpowiednio 40% i 20% (Tabela 3.3, wiersze 3 i 4). Z tego względu w kolejnych eksperymentach zastosowałem trzy równoważniki hydroksyacetonu **1**. Podobnie nie uzyskałem korzystnych rezultatów podczas modyfikacji stosunku wody do rozpuszczalnika organicznego. Zmniejszenie udziału wody w mieszaninie THF/H₂O prowadziło do obniżenia wydajności (Tabela 3.3, wiersze 5 i 6). Zwiększenie zawartości wody ponad 50% powodowało problemy z rozpuszczalnością hydrofobowego aldehydu **14** i jego wytrącenie co zatrzymywało reakcję. Obniżenie temperatury reakcji do 0 °C również nie przyniosło korzyści -pomimo zachowania wysokiej enancjoselektywności wymagało znacznego wydłużenia czasu reakcji, bez istotnej poprawy wydajności (Tabela 3.3, wiersz 7). W rezultacie jako podstawowe warunki dalszych eksperymentów pozostawiłem mieszaninę THF/H₂O (1:1), temperaturę pokojową oraz trzy równoważniki hydroksyacetonu **1**. W następnym etapie postanowiłem zbadać wpływ grupy zabezpieczającej grupę hydroksylową w cząsteczce donora **1** na właściwości katalityczne układu.^[79,80] Z jednej strony zmiana zawady sterycznej mogła wpłynąć na reaktywność enaminy poprzez ułatwienie jej ataku od strony grupy metylowej, z drugiej natomiast mogła ograniczać możliwość tworzenia wiązań wodorowych i tym samym modyfikować reaktywność oraz stereoselektywność procesu w środowisku wodnym. Zastosowanie grup metylowej i benzylowej nie przyniosło oczekiwanych rezultatów (Tabela 3.3, wiersze 8 i 9), natomiast wprowadzenie grupy silylowej TBS pozwoliło mi zwiększyć wydajność produktu liniowego **56** do 54% (Tabela 3.3, wiersz 10). Jeszcze korzystniejszy wynik uzyskałem dla bardziej rozbudowanej grupy TBDPS, dla której wydajność osiągnęła 84% (Tabela 3.3, wiersz 11). Poprawie wydajności w przypadku obu grup silylowych towarzyszył jednak wyraźny spadek enancjoselektywności. Wykorzystanie diastereoizomeru katalizatora **181**, posiadającego

konfigurację (*S,S*) łańcucha bocznego difenyloetyloaminy, pozwoliło mi uzyskać wyższą enancjoselektywność przy zachowaniu wysokiej wydajności dla obu donorów zabezpieczonymi grupami silylowymi (Tabela 3.3, wiersze 12 i 13). Ostatnim czynnikiem, któremu postanowiłem się przyjrzeć, była polarność rozpuszczalnika organicznego. Przetestowałem zarówno rozpuszczalniki organiczne, jak i ich mieszaniny z wodą, jednak żaden z badanych układów nie pozwolił mi uzyskać lepszych parametrów niż wyjściowa mieszanina THF/H₂O (Tabela 3.3, wiersze 14-20). Wyniki te potwierdziły, że zastosowany wcześniej układ reakcyjny THF i wody w równej ilości stanowi korzystny kompromis pomiędzy rozpuszczalnością substratów, aktywnością katalizatora oraz stereokontrolą procesu. Kataliza reakcji aldolowej z użyciem katalizatora **181** opartego na (*S*)-prolinie prowadziła do powstawania produktu liniowego o konfiguracji (*R*). Konfiguracje nowo powstającego centrum stereogenicznego ustaliłem dzięki chromatografii HPLC i porównaniu skręcalności optycznej produktu **56a** z literaturą.^[52,53]

Zoptymalizowane warunki reakcji zastosowałem następnie do reakcji aldolowej z innymi aromatycznymi akceptorami (Schemat 3.21). Aby zachować korzystny kompromis pomiędzy wydajnością reakcji a jej stereokontrolą, jako donor zastosowałem hydroksyaceton **1d** zabezpieczony grupą TBDPS. W badaniach wykorzystałem również oba diastereoizomery katalizatora **181**, różniące się konfiguracją łańcucha bocznego, odpowiednio (*R,R*) i (*S,S*), co pozwoliło mi w pełni ocenić potencjał oraz ograniczenia opracowanego układu katalitycznego. Podstawione grupą nitrową benzaldehydy, zarówno w pozycji *orto* **64**, jak i *meta* **65**, podobnie jak substrat modelowy reagowały z wysoką konwersją oraz dobrą stereokontrolą. Korzystny wpływ na przebieg reakcji zaobserwowałem również po wprowadzeniu halogenów, takich jak brom czy chlor. Położenie podstawnika w pierścieniu aromatycznym wyraźnie wpływało zarówno na wydajność, jak i nadmiar enancjomeryczny otrzymanych produktów **66**, **192** oraz **193**. Z kolei brak silnie elektronowoakceptorowych podstawników lub obecność podstawników wykazujących jedynie efekt indukcyjny prowadziły do drastycznego obniżenia wydajności reakcji. W przypadku benzaldehydu **191**, dla obu diastereoizomerów katalizatora **181**, konwersja nie przekraczała 20%, przy zachowaniu porównywalnego poziomu enancjoselektywności wynoszącego około 64% *ee*. W przypadku części badanych substratów **194-196** udało mi się zaobserwować jedynie śladowe ilości pożądanego produktu liniowego.

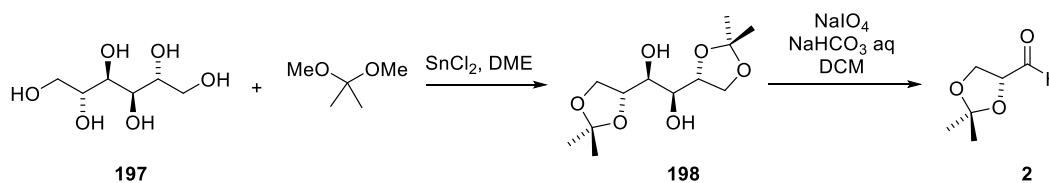


Schemat 3.21 Spektrum aromatycznych achiralnych aldehydów w asymetrycznej reakcji aldolowej z blokowanym hydroksyacetonem.

Opracowanie optymalnego układu katalitycznego dla achiralnych aldehydów aromatycznych stanowiło dla mnie podstawę do podjęcia głównego wyzwania, czyli zastosowania chiralnych alifatycznych aldehydów w reakcji aldolowej z hydroksyacetonem **1**, prowadzącej do liniowych 1,4-dioli.

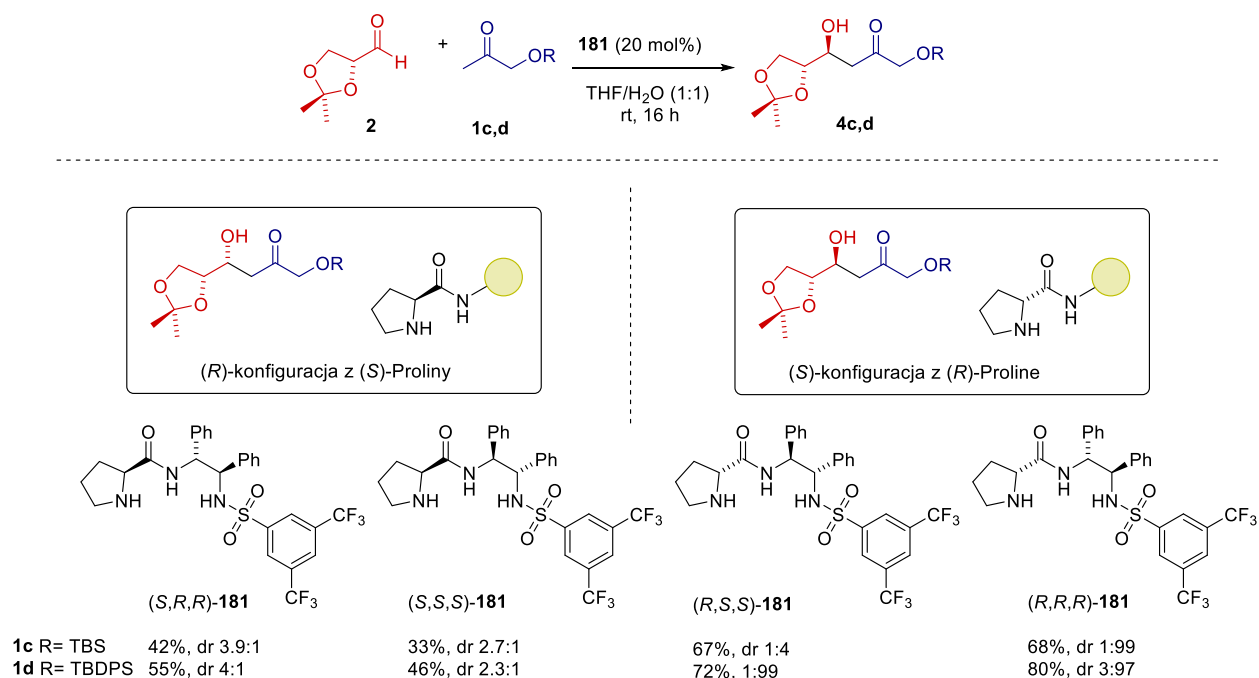
Potrzeba przejścia na substraty alifatyczne wymagała ich otrzymania. Optycznie czysty aldehyd (*R*)-glicerynowy w formie niezabezpieczonej charakteryzuje się wysoką niestabilnością, co skutkuje jego racemizacją.^[81] Z tego względu postanowiłem otrzymać jego pochodną zabezpieczoną acetonidem (Schemat 3.22). Warto wspomnieć, że nawet to zabezpieczenie nie gwarantuje pełnej trwałości związku i wymagane było przechowywanie aldehydu w komorze ze

stałym CO₂ (w -78 °C). Podążając za literaturą, która doskonale opisuje syntezę acetonidu aldehydu (*R*)-glicerynowego, wykorzystałem D-mannitol **197**, który w pierwszym etapie poddałem działaniu 2,2-dimetoksypropanu, otrzymując odpowiedni diacetonid **198**. Następnie dokonałem rozcięcia między węglem C₃ i C₄ wraz z utlenieniem przy użyciu nadjodanu sodu a końcowy produkt oczyściłem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.^[82]



Schemat 3.22 Synteza acetonidu aldehydu (*R*)-glicerynowego

Zgodnie z przyjętym założeniem postanowiłem sprawdzić możliwość wykorzystania zabezpieczonego (*R*)-gliceraldehydu **2** w zoptymalizowanych warunkach reakcji aldolowej (Schemat 3.23). Idealne dopasowanie między optycznie czystym akceptorem **2** a konfiguracją (*S*) lub (*R*)-proliny w strukturze katalizatora **181** odgrywało kluczową rolę w ocenie wpływu zarówno substratu jak i konfiguracji katalizatora na nowo powstające centrum stereogeniczne produktu. W roli donora zastosowałem zabezpieczony hydroksyaceton **1b,c**, który prowadzi do produktów z zablokowaną pierwszorzędową grupą hydroksylową, co stanowi zaletę względem przyszłych transformacji w kierunku produktów naturalnych.

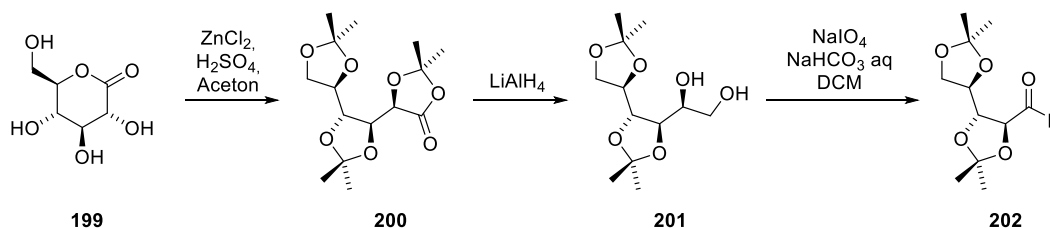


Schemat 3.23 Asymetryczna reakcja aldolowa blokowanego hydroksyacetonu z (*R*)-gliceraldehydem.

Seria eksperymentów asymetrycznej reakcji aldolowej pomiędzy sililowymi pochodnymi hydroksyacetonu **1c,d** a acetonidem (*R*)-gliceraldehydu **2**, katalizowana przez cztery stereoizomery **181**, wyraźnie wskazała, że konfiguracja proliny ma bezpośredni wpływ na konfigurację nowo powstającego centrum stereogenicznego w produkcie **4** (Schemat 3.23). Wynik ten dodatkowo potwierdził przyjęte założenie, że reakcja przebiega poprzez mechanizm enaminowy, w którym prolina katalizatora **181** tworzy enaminę z cząsteczką donora **1**. Obie sililowe pochodne hydroksyacetonu **1c,d** charakteryzowały się dobrą lub bardzo dobrą konwersją oraz wysoką stereoselektywnością, prowadząc do oczekiwanych liniowych aldoli **4c,d**. Dla optycznie czystego (*R*)-gliceraldehydu **2** lepsze dopasowanie stereochemiczne wykazały katalizatory **181** zawierające (*R*)-prolinę. Zastosowanie katalizatora (*R,S,S*)-**181** z donorem zabezpieczonym bardziej rozbudowaną grupą TBDPS **1d** pozwoliło mi otrzymać liniowy produkt **4d** o konfiguracji (*S*) z bardzo dobrą wydajnością 72% oraz doskonałą diastereoselektywnością (1:99). Zmiana konfiguracji centrów stereogenicznych w łańcuchu bocznym na (*R,R,R*)-**181** pozwoliła zachować bardzo dobrą wydajność na poziomie 80%, przy jednoczesnym niewielkim spadku diastereoselektywności (3:99). Odmienną zależność obserwowałem dla katalizatorów opartych na naturalnej (*S*)-prolinie, czyli (*S,S,S*)-**181** oraz (*S,R,R*)-**181**, które wykazywały znacznie gorsze

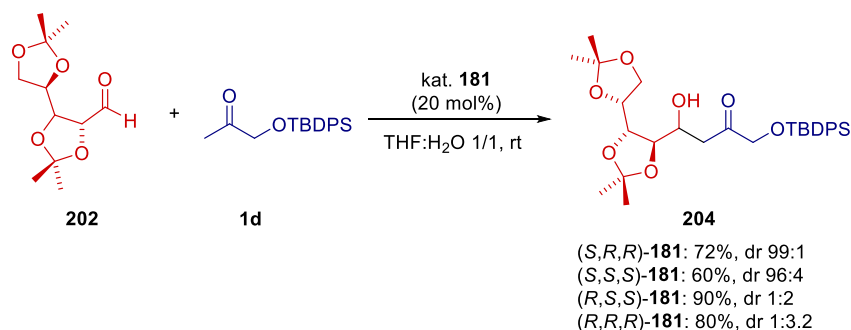
dopasowanie stereochemiczne do konfiguracji (*R*)-gliceraldehydu **2**, co przełożyło się zarówno na niższą wydajność, jak i słabszą stereokontrolę reakcji. Konfiguracja produktu **4d** została określona jako (*S*) metodą spektroskopii oscylacyjnego dichroizmu kołowego (VCD) w laboratorium prof. M. Góreckiego, szczegóły znajdują się w opublikowanych wynikach.^[91]

Wyniki otrzymane dla zabezpieczonego (*R*)-gliceraldehydu **2** pokazały mi, że warto dalej eksplorować potencjał aldehydów alifatycznych. Kolejnym aldehydem, który otrzymałem była zabezpieczona acetonidem D-arabinoza **202**, wychodząc z D-glukono-1,5-laktonu **199** (Schemat 3.24).



Schemat 3.24 Synteza zabezpieczonej D-arabinozy

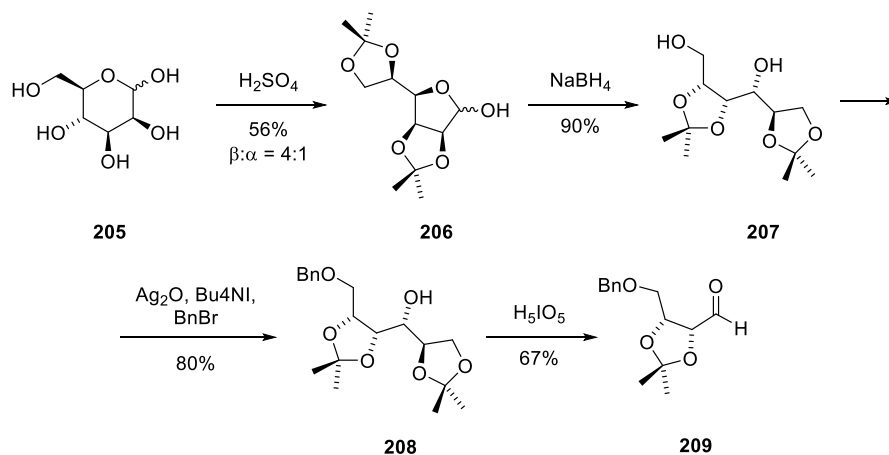
Otrzymany aldehyd **202** użyłem w reakcji z zabezpieczonym hydroksyacetone **1d** w optymalnych warunkach. Dla pełnego obrazu wpływu struktury katalizatora oraz znalezienia idealnego dopasowania pomiędzy konfiguracjami akceptor-katalizator, użyłem czterech izomerów katalizatora **181** (Schemat 3.25).



Schemat 3.25 Reakcja aldolowa pochodnej D-arabinozy z zabezpieczonym hydroksyacetone.

Podobnie jak w przypadku acetonidu (*R*)-gliceraldehydu **2**, również dla zastosowanej pochodnej D-arabinozy **202** zaobserwowałem wyraźny wpływ dopasowania konfiguracji substratu i katalizatora **181** na przebieg reakcji. Zabezpieczona D-arabinoza **202** posiadała w pozycji α konfigurację (*S*), dlatego stereoizomery katalizatora **181** oparte na prolinie o tej samej konfiguracji (*S*) wykazywały najlepsze dopasowanie, prowadząc do wysokiej wydajności (60% i 72%) oraz doskonałej stereokontroli nowo powstającego centrum stereogenicznego (dr 99:1 i 96:4). W reakcji otrzymywałem regioselektywnie liniowy produkt **204**, który, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, posiadał konfigurację (*R*) na nowo powstałym centrum stereogenicznym.

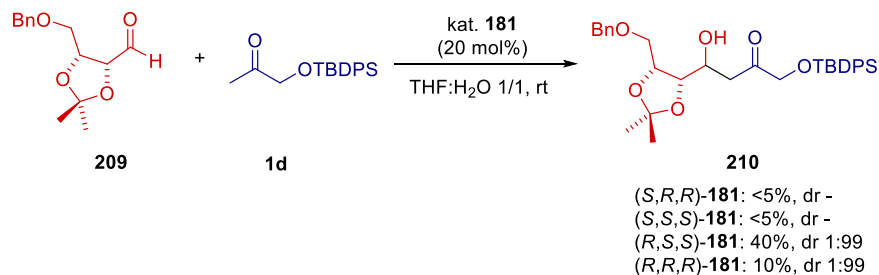
Następnym otrzymanym przeze mnie optycznie czystym aldehydem alifatycznym była pochodna D-erytrozy **209** (Schemat 3.26). D-mannoza **205** stanowiła wygodny substrat, jako punkt wyjścia dla kilku etapowej syntezy tego aldehydu. Wprowadzenie grupy benzylovej w strukturze **208** wymagało subtelnych warunków reakcji oraz braku dostępu do światła ze względu na światłoczuły tlenek srebra.



Schemat 3.26 Synteza zabezpieczonej D-erytrozy.

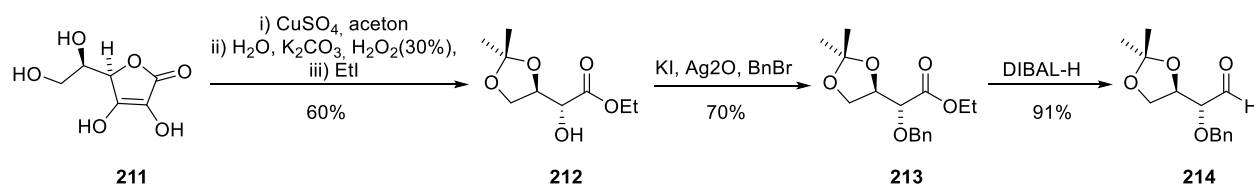
Otrzymany aldehyd **209** zastosowałem następnie w asymetrycznej reakcji aldolowej z pochodną hydroksyacetonu **1d**, katalizowanej przez stereoizomery **181** (Schemat 3.27). Po raz kolejny potwierdziło się założenie dotyczące znaczenia dopasowania konfiguracji w pozycji α względem grupy karbonylowej. Katalizatory o przeciwnej konfiguracji centrum

stereogenicznego proliny były całkowicie nieaktywne. W przypadku katalizatorów (*R,S,S*)-**181** oraz (*R,R,R*)-**181** reakcja przebiegała regioselektywnie, prowadząc do liniowego diolu **210**, jednak zadowalającą wydajność uzyskałem jedynie dla pierwszego z tych stereoizomerów (40%). Oba katalizatory wykazały jednocześnie doskonałą diastereoselektywność na poziomie 1:99, prowadząc do produktu o konfiguracji (*S*) na nowo powstałym centrum stereogenicznym.



Schemat 3.27 Reakcja aldolowa pochodnej D-erytrozy z zabezpieczonym hydroksyacetone

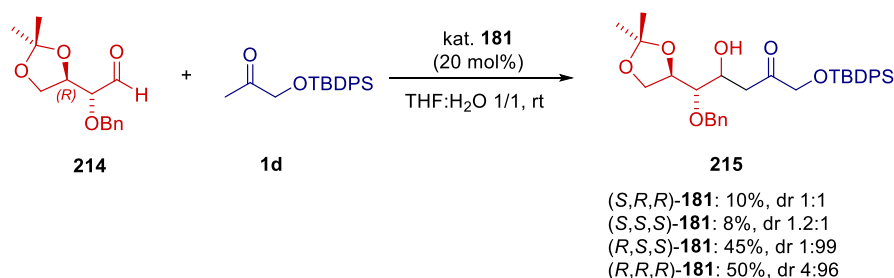
Wychodząc z innego substratu, mianowicie kwasu D-izoaskorbinowego **211**, otrzymałem również inną pochodną D-erytrozy **214** (Schemat 3.28). Otrzymany aldehyd również posiadał w pozycji α względem grupy karbonyłowej konfigurację (*R*), jednak różnił się od wcześniej opisaney pochodnej sposobem zabezpieczenia tlenu O-2 - w tym przypadku zastosowałem grupę benzyłową. Pozostałe dwie grupy hydroksylowe pozostawały zabezpieczone w postaci acetonidu.



Schemat 3.28 Synteza pochodnej D-erytrozy z grupą benzyłową w pozycji O-2.

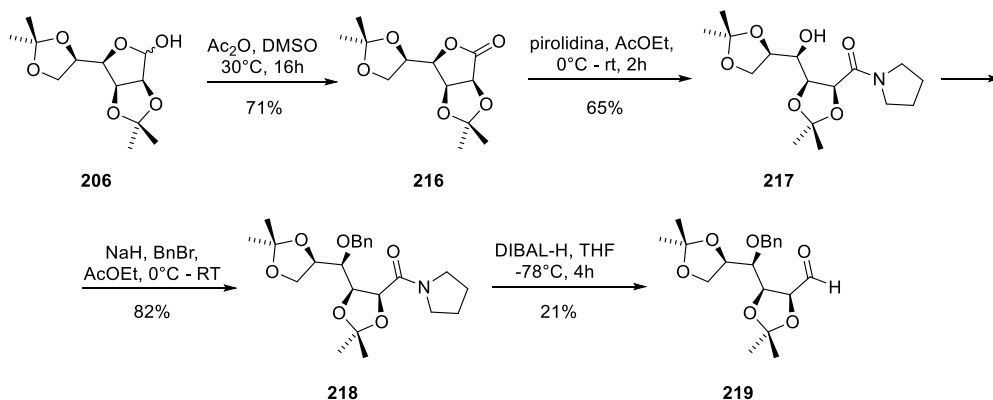
Pochodną D-erytrozy **214** poddałem następnie asymetrycznej reakcji aldolowej z siliłową pochodną hydroksyacetone **1d**, katalizowanej przez stereoizomery **181** (Schemat 3.29). Zmiana grupy zabezpieczającej hydroksylu w pozycji 2 aldehydu nie wpłynęła negatywnie na przebieg reakcji. Podobnie jak w przypadku wcześniejszych substratów, najlepsze dopasowanie do konfiguracji (*R*) akceptora wykazały katalizatory oparte na (*R*)-prolinie. Zarówno stereoizomer

(*R,S,S*)-**181**, jak i (*R,R,R*)-**181** pozwoliły mi na regioselektywne otrzymanie liniowego aldolu **215** z wydajnościami odpowiednio 45% i 50%, przy jednoczesnym zachowaniu doskonałej diastereoselektywności wynoszącej odpowiednio 1:99 oraz 4:96. Zgodnie z oczekiwaniami aldol **215** posiadał konfigurację (*S*) na nowo powstałym centrum stereogenicznym.



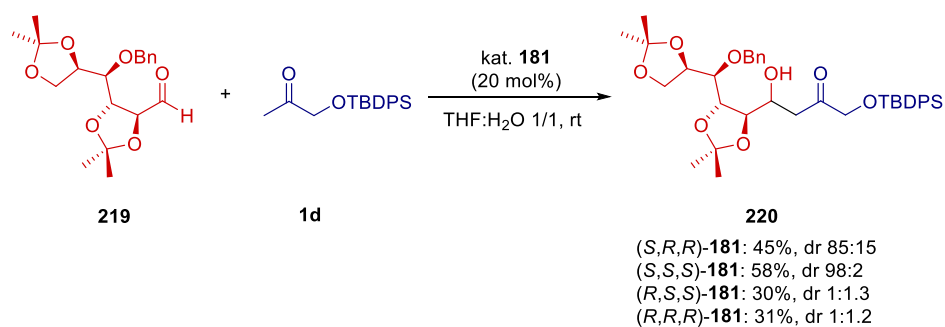
Schemat 3.29 Reakcja aldolowa pochodnej D-erytrozy (2-OBn) z zabezpieczonym hydroksyacetonem.

Następnie, postanowiłem otrzymać zabezpieczoną pochodną D-mannozy **219** (Schemat 3.29). Substrat w syntezie związku karbonylowego **210** stanowił produkt pośredni **206**, który otrzymałem na wcześniejszym etapie podczas syntezy pochodnej D-erytrozy **209**. Niestety redukcja amidu **218** z wykorzystaniem DIBAL-H przebiegała z niską wydajnością, pomimo wielokrotnych prób powtórzenia tej reakcji.



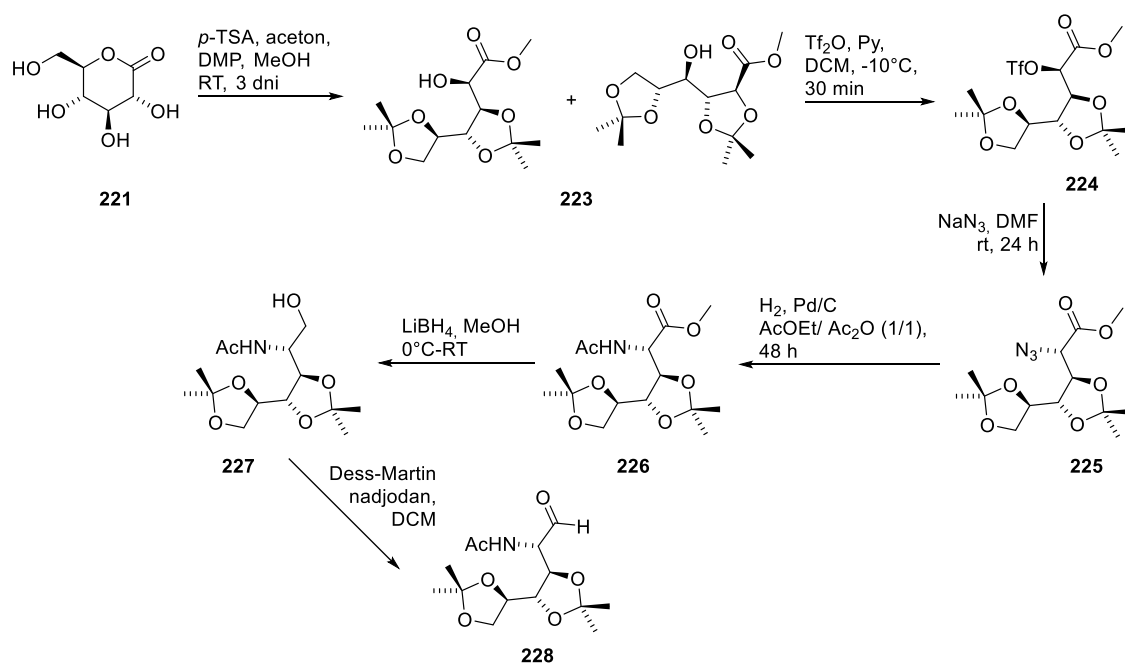
Schemat 3.29 Synteza zabezpieczonej D-mannozy.

Wykorzystanie zabezpieczonego aldehydu **219** będącego pochodną D-mannozy w asymetrycznej reakcji aldolowej z hydroksyacetonem **1d** przebiegła zgodnie z oczekiwaniami (Schemat 3.30). Pośród zastosowanych czterech stereoizomerów katalizatora **181** wyraźne dopasowanie do (S) konfiguracji w pozycji 2 aldehydu, wykazały cząsteczki oparte na naturalnej L-prolinie (S,R,R)-**181** oraz (S,S,S)-**181**. Oba te izomery regioselektywnie prowadziły do otrzymania pożądanego aldolu liniowego **220**. Warto zauważyć jednak, że stereoizomer (S,S,S)-**181** wyraźnie wykazywał lepszą stereokontrolę (dr 98:2) oraz umożliwiał uzyskanie wyższej wydajności wynoszącej 58%. Otrzymany *anti*-aldol **220** o konfiguracji D-glicero-D-talo stanowił cenny epimer naturalnego kwasu 3-deoksy-D-glicero-D-galacto-non-2-ulozonowego (KDN).



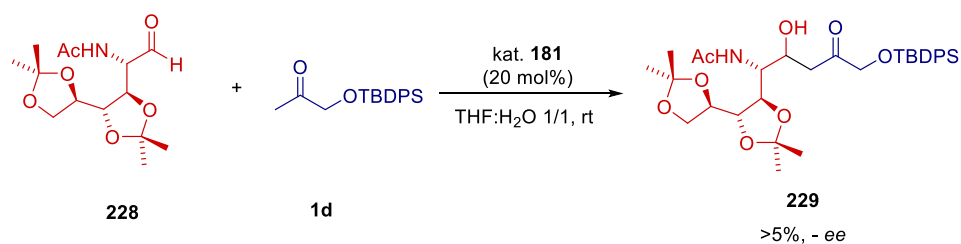
Schemat 3.30 Asymetryczna reakcja aldolowa pochodnej D-mannozy z blokowanym hydroksyacetonem.

Dotychczas otrzymane przeze mnie optycznie czyste alifatyczne aldehydy, które wykorzystałem w asymetrycznej reakcji aldolowej, posiadały wspólną cechę strukturalną. W pozycji α względem grupy karbonylowej zawierały grupę hydroksylową, którą zabezpieczałem za pomocą odpowiedniej grupy ochronnej. Z tego względu postanowiłem sprawdzić, jak zastąpienie atomu tlenu atomem azotu wpłynie na aktywność układu katalitycznego oraz przebieg reakcji. W wyniku kilkietapowej syntezy, wychodząc z glukonolaktonu **221**, otrzymałem pochodną mannozaminy **228** (Schemat 3.31). Dodatkową motywacją do otrzymania i zastosowania tego aldehydu w reakcji aldolowej z hydroksyacetonem był potencjał dalszego wykorzystania otrzymanego produktu liniowego w syntezie kwasu *N*-acetylneuraminowego (NANA).^[83]



Schemat 3.31 Synteza *N*-acetylo-D-mannozaminy.

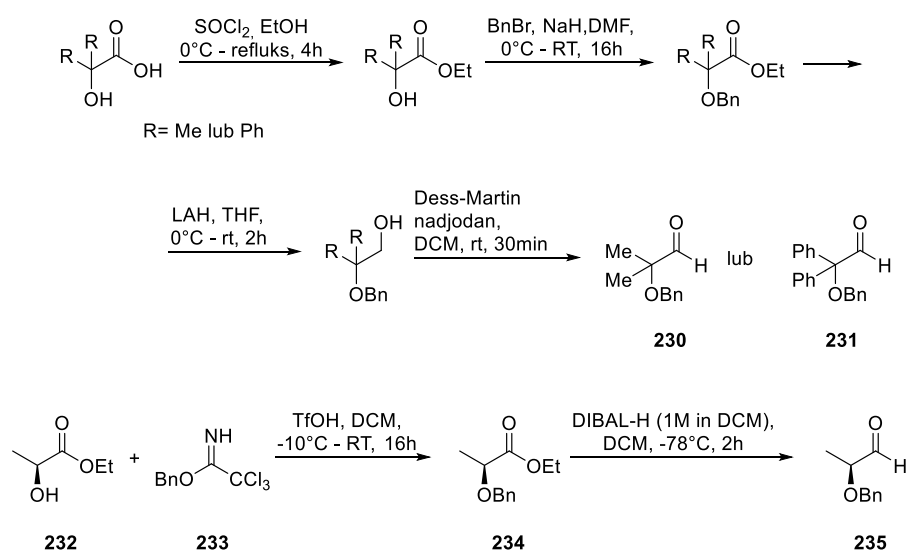
Niestety próba wykorzystania *N*-acetylo-D-mannozaminy **228** w asymetrycznej reakcji aldolowej z pochodną hydroksyacetonu **1d** nie wypadła korzystnie (Schemat 3.32). Oczekiwany aldol liniowy **229** powstał jedynie w śladowych ilościach. Była to moja pierwsza próba zastosowania optycznie czystego aldehydu alifatycznego, który nie zawierał podstawnika tlenowego w pozycji α względem grupy karbonylowej.



Schemat 3.32 Wykorzystanie *N*-acetylo-D-mannozaminy w reakcji aldolowej z pochodną hydroksyacetonu.

Niepowodzenie reakcji z aldehydem **228** skłoniło mnie do dalszego zbadania wpływu podstawnika znajdującego się w bezpośrednim sąsiedztwie grupy karbonylowej. W tym celu otrzymałem znacznie prostsze alifatyczne akceptory zawierające odpowiednio drugorzędowy

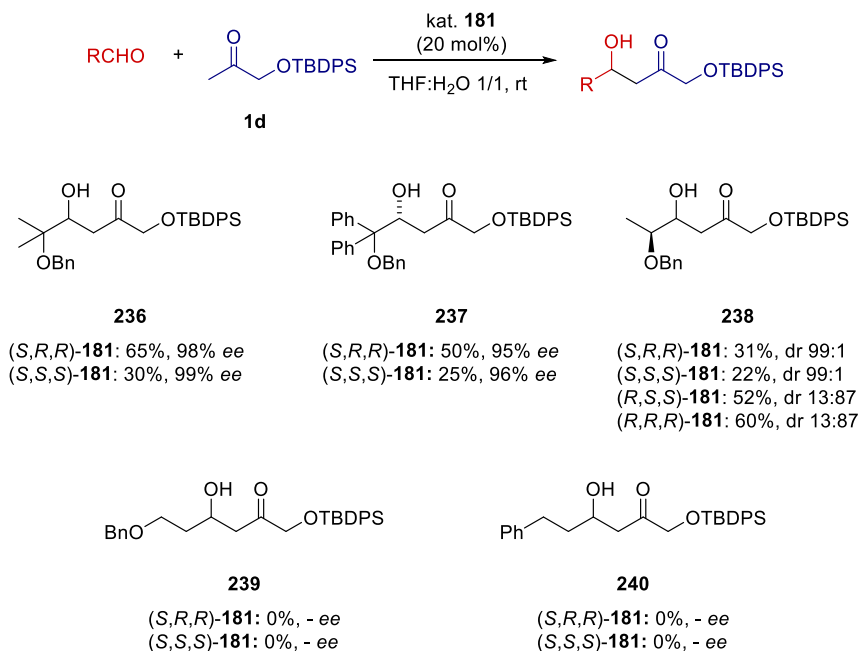
(235) oraz trzeciorzędowy (230 i 231) atom węgla w pozycji α względem grupy karbonylowej (Schemat 3.33). Podstawnik metylowy i fenyłowy różnią się istotnie zarówno pod względem zawady sterycznej, jak i właściwości elektronowych. Umieszczenie tych podstawników w bezpośrednim sąsiedztwie miejsca tworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel miało pozwolić mi ocenić, czy możliwa jest modyfikacja tej pozycji w cząsteczce aldehydu bez utraty reaktywności lub stereokontroli układu.



Schemat 3.33 Synteza pochodnych α -benzyloksypropanalu.

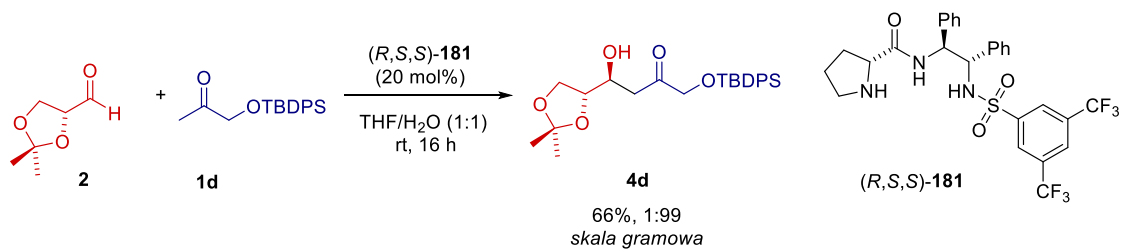
Oprócz otrzymanych aldehydów 230, 231, 235 postanowiłem wykorzystać również handlowo dostępne związki karbonylowe, które nie posiadały podstawnika tlenowego w bezpośrednim sąsiedztwie grupy karbonylowej (Schemat 3.34). Aldehydy pozbawione podstawnika tlenowego w pozycji α takie jak 3-(benzyloksy)propanal i 3-fenylpropanal okazały się zupełnie nieużyteczne i nie prowadziły do produktów reakcji aldolowej 239, 240 odpowiednio. Dla achiralnych aldehydów 230 i 231 reakcja przebiegała z wysoką enancjoselektywnością na poziomie 95-98% *ee* oraz dobrą wydajnością 65% i 50% odpowiednio. W przypadku benzyłowej pochodnej aldehydu (*S*)-mlekowego 235 wzorec został zachowany: lepsza stereoselektywność wykazały katalizatory zawierające (*S*)-prolinę (*S,R,R*)-181 i (*S,S,S*)-181. Jednakże, dla tego aldehydu, który charakteryzował się większym stopniem swobody wydajność aldolu liniowego

238 wyniosła 22-30%. Konfiguracja absolutna produktu **237** została określona jako (*R*) metodą VCD w laboratorium prof. M. Góreckiego, szczegóły znajdują się w opublikowanych wynikach.^[91]



Schemat 3.34 Asymetryczna reakcja aldolowa blokowanego hydroksyacetonu z pochodnymi propanalu.

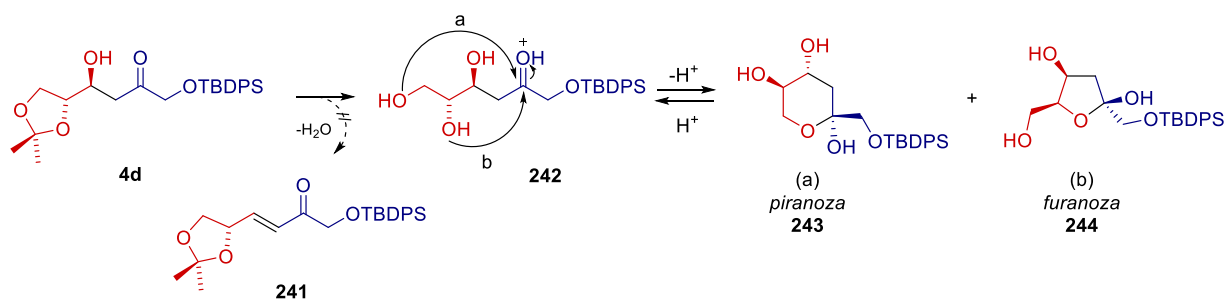
Aby zademonstrować użyteczność opracowanej metodologii w syntezie związków naturalnych, podjąłem próbę syntezy kwasu 3-deoksy-D-erytro-heks-2-ulozonowego (KDG) **3**. Kwas ten jest związkiem pośrednim w degradacji pektyn przez bakterie z rodzaju *Erwinia* i indukuje ekspresję genów kodujących pektynazy poprzez oddziaływanie z represorem KdgR.^[84] Ponadto uczestniczy w metabolizmie cukrów, ulegając rozszczepieniu do pirogronianu i D-gliceraldehydu w reakcji katalizowanej przez aldolazę KDG.^[85] W tym celu konieczne było przygotowanie odpowiedniej ilości materiału do dalszych badań w postaci liniowego aldolu **4d**. Zastosowanie opracowanych warunków reakcji oraz optymalnie dopasowanego katalizatora (*R,S,S*)-**181** do konfiguracji (*R*)-gliceraldehydu **2** pozwoliło mi na zwiększenie skali reakcji do ilości gramowych, przy zachowaniu doskonałej diastereoselektywności (dr 1:99) i jedynie niewielkim spadku wydajności z 72% do 66% (Schemat 3.35).



Schemat 3.35 Asymetryczna reakcja aldolowa blokowanego hydroksyacetonu z aldehydem D-glicerynowym w skali gramowej.

3.4 Zastosowanie liniowego aldolu w syntezie związku naturalnego KDG

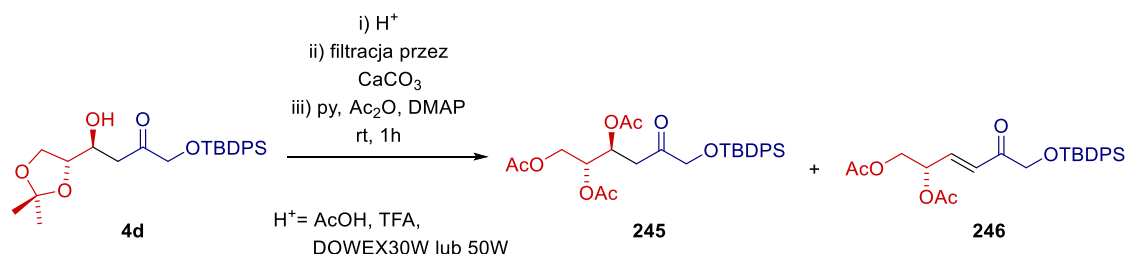
Ostatnim etapem moich badań były prace poświęcone transformacji otrzymanego liniowego aldolu **4d** w kierunku naturalnego związku KDG. Zarówno deprotekcja grup hydroksylowych zabezpieczonych grupą izopropylidenową, jak i cyklizacja przebiegają w warunkach kwaśnych.^[86] Jednakże ze względu na obecność niezabezpieczonej grupy hydroksylowej w pozycji β konieczne było precyzyjne dobranie warunków reakcji, tak aby uniknąć jej eliminacji i powstawania niepożądanego związku α,β -nienasyconego **241**. Obecność wolnych grup hydroksylowych stwarzała natomiast możliwość ich nukleofilowego ataku na aktywowaną w warunkach kwaśnych grupę karbonylową, prowadząc do cyklizacji i powstawania odpowiednio sześciocząłkowej formy piranozowej **242** lub pięciocząłkowej formy furanozowej **234** (Schemat 3.36).



Schemat 3.36 Deprotekcja grupy izopropylidenowej z następującą cyklizacją do form piranozowej i furanozowej.

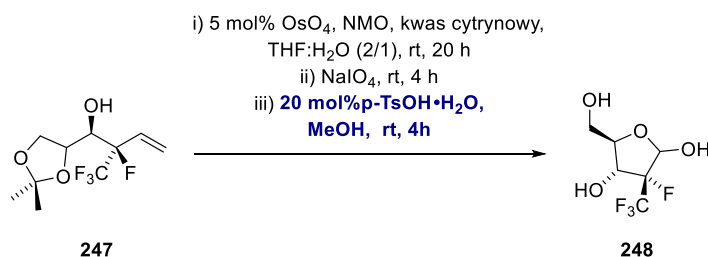
W pierwszych próbach zabezpieczony aldol **4d** poddałem działaniu kwasu octowego oraz trifluorooctowego (Schemat 3.37). Przebieg reakcji monitorowałem za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), aż do całkowitego zaniku substratu **4d**. Ze względu na odwracalność procesu cyklizacji cukrów po zakończeniu reakcji neutralizowałem mieszaninę reakcyjną poprzez filtrację przez warstwę węglanu wapnia. Izolacja produktów cyklizacji, zawierających trzy wolne grupy hydroksylowe, stanowiła jednak duże wyzwanie ze względu na ich wysoką polarność. Z uwagi na to postanowiłem przeprowadzić acetylację tych grup. Niestety, zastosowanie obu kwasów okazało się nieskuteczne i prowadziło wyłącznie do powstawania produktów acyklicznych **241** i **245**. Zmiana źródła protonów z kwasów karboksylowych na polimerowe

żywice jonowymienne DOWEX 30W oraz 50W nie przyniosła poprawy i również prowadziła do powstawania wyłącznie produktów acyklicznych.



Schemat 3.37 Próby cyklizacji w kwasach karboksylowych oraz z użyciem polimerowej żywicy jonowymiennej.

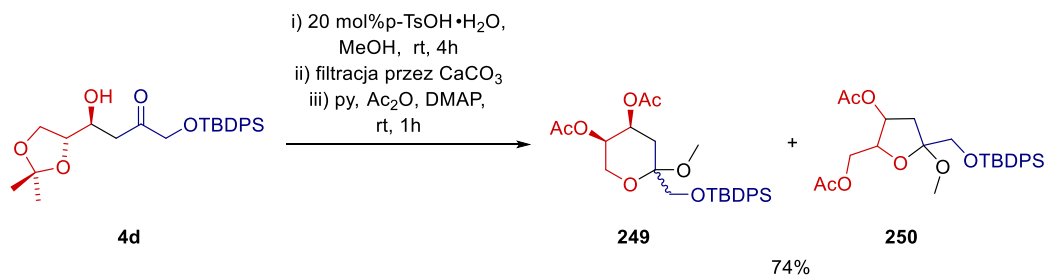
Nieudane próby cyklizacji z wykorzystaniem kwasów karboksylowych oraz żywic jonowymiennych skłoniły mnie do poszukiwania rozwiązania w literaturze. Poszukiwania te doprowadziły mnie do pracy zespołu Shibo Xu i współpracowników, w której przedstawiono katalityczną, regio-, diastereo- i enancjoselektywną metodę syntezy alkoholi homoallilowych zawierających stereogeniczny atom węgla z podstawnikami trifluorometylowym i fluorowym. Otrzymany fluorowany alkohol homoallilowy autorzy poddali następnie utlenianiu wiązania podwójnego, do grupy aldehydej. Następnie zastosowali kwas *p*-toluenosulfonowy w metanolu, co umożliwiło im zamknięcie pierścienia furanozowego **248** (Schemat 3.38).^[87]



Schemat 3.38 Cyklizacja prowadząca do pierścienia furanozy z użyciem kwasu *p*-toluenosulfonowego.

Postanowiłem wykorzystać kwas *p*-toluenosulfonowy jako źródło protonów w pierwszym etapie deprotekcji oraz cyklizacji aldolu **4d** (Schemat 3.39). Jednocześnie zachowałem kolejne

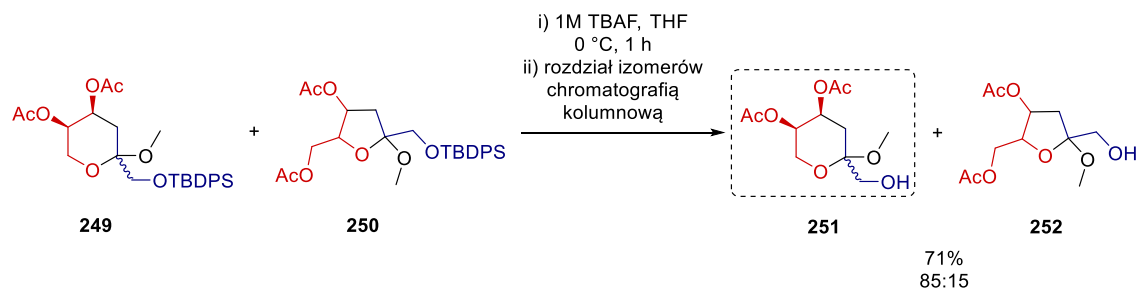
etapy procedury, obejmujące filtrację przez warstwę węgla wapnia oraz zabezpieczenie pozostałych wolnych grup hydroksylowych. Otrzymane produkty wykazywały inną polarność podczas analizy TLC w porównaniu z wcześniej otrzymanymi niepożądanymi produktami **245** i **246**. W wyniku tego trzyetapowego procesu wydzieliłem mieszaninę produktów z wydajnością 74%. Podjęte próby rozdzielenia poszczególnych izomerów za pomocą chromatografii kolumnowej okazały się nieskuteczne, dlatego mieszaninę poddałem analizie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego. Analiza widma ^{13}C NMR pozwoliła mi stwierdzić brak sygnału pochodzącego od węgla karbonylowego w strukturach produktów **249** i **250**, który w substracie występował przy przesunięciu chemicznym około $\delta = 200$ ppm.^[88] Dodatkowo widmo ^1H NMR potwierdziło obecność sygnałów charakterystycznych dla grup metoksyowych oraz acetylowych. Na podstawie przeprowadzonych analiz nie było jednak możliwe jednoznaczne określenie stosunku form piranozowej i furanozowej oraz odpowiadających im anomerów, dlatego otrzymaną mieszaninę poddałem dalszym transformacjom.



Schemat 3.39 Cyklizacja aldolu liniowego do formy piranozowej i furanozowej z użyciem kwasu p-toluenosulfonowego.

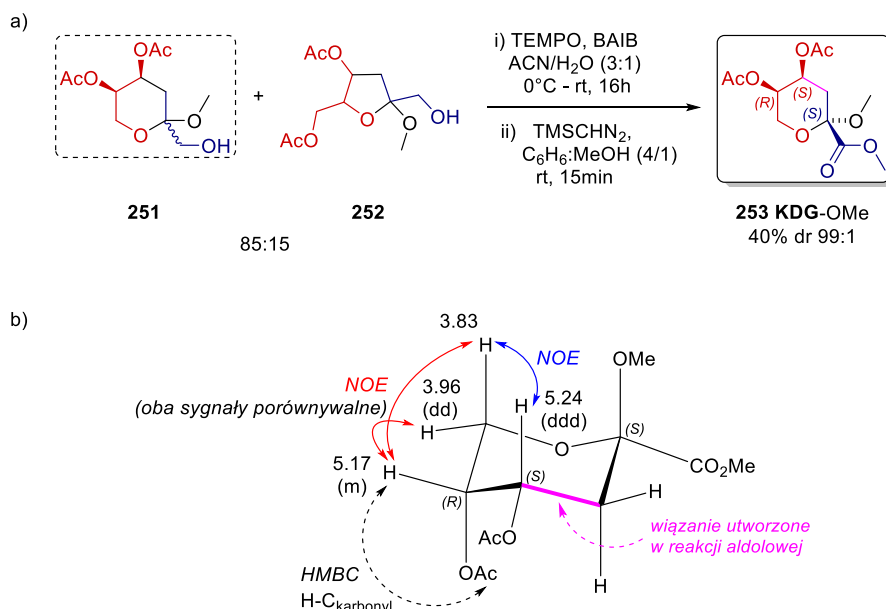
Następnie mieszaninę izomerów **249** i **250** poddałem działaniu fluorku tetrabutylamoniowego w THF w obniżonej temperaturze. Pozwoliło mi to na deprotekcję grupy siliłowej z wydajnością 71% (Schemat 3.40). Uzyskana mieszanina alkoholi pierwszorzędowych była oczyszczana z wykorzystaniem klasycznej chromatografii kolumnowej. Stosując odpowiedni układ eluentów udało mi się uzyskać wzbogaconą mieszaninę izomerów, który byłem w stanie scharakteryzować i porównać z literaturą. Przeważającym izomerem uzyskanym przeze mnie

w tym etapie była sześcioczłonowa forma piranozowa **251**, a udział formy furanozowej **252** w mieszaninie nie przekroczył 15%.



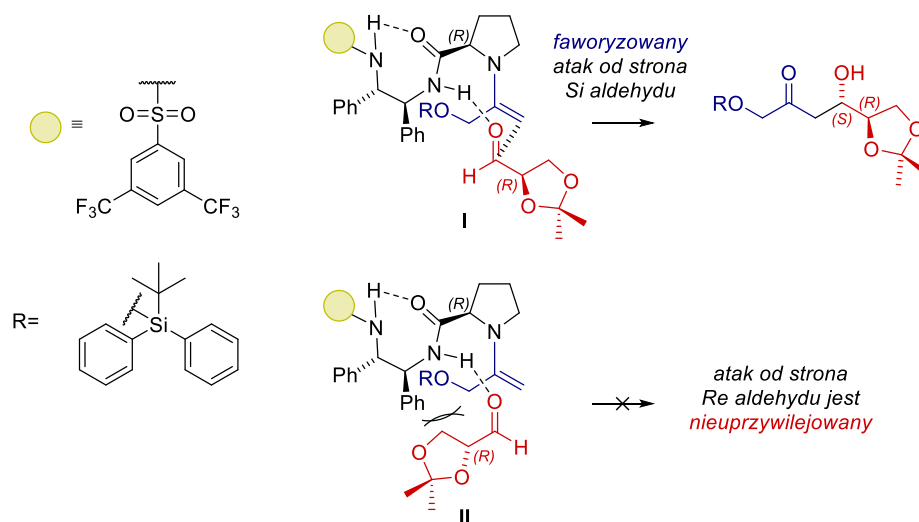
Schemat 3.40 Deprotekcja pierwszorzędnej grupy hydroksylowej mieszaniny form piranozowej i furanozowej.

Pierwszorzędową grupę hydroksylową w piranozowej formie związku **251** łatwo utleniłem do kwasu karboksylowego metodą rodnikową z wykorzystaniem bis(acetoksy)jodobenzenu (BAIB) oraz TEMPO. Następnie otrzymany surowy kwas poddałem działaniu TMS-diazometanu, stanowiącego mniej wybuchowy zamiennik diazometanu (Schemat 3.41a). Po oczyszczeniu chromatograficznym wydzieliłem metylowy ester kwasu 4,5-di-*O*-acetyl-3-deoksy- α -D-erythro-heks-2-ulozonowego **253** z wydajnością 40%. Aby ostatecznie i jednoznacznie potwierdzić strukturę wydzielonego estru **253**, przeprowadziłem jego szczegółową analizę z wykorzystaniem różnych technik NMR. Przypisanie konfiguracji oparłem na fakcie, że syntezę rozpoczęto od aldehydu **2** o konfiguracji (*R*), w związku, z czym konfiguracja ta jest jednoznacznie zachowana przy atomie C-5 produktu końcowego (Schemat 3.41b). Analiza widm ^{13}C NMR oraz eksperymenty NOE (efektu Overhausera) potwierdziły, że pierścień piranozowy w roztworze przyjmuje konformację krzesłową, a konfigurację atomu anomerycznego przyjęto jako zgodną z danymi literaturowymi. Całkowita zgodność widm NMR protonowych i węglowych otrzymanego związku z wcześniej opisanymi danymi literaturowymi dodatkowo potwierdziła przypisaną strukturę.^[89]



Schemat 3.41 Utlenianie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej piranozy z następną estryfikacją.

Ustalenie konfiguracji produktu asymetrycznej reakcji aldolowej oraz poznanie zależności między konfiguracją produktu a konfiguracją katalizatora pozwoliły mi zaproponować model stereochemiczny reakcji. Model ten oparłem na oddziaływaniach między (*R*)-gliceraldehydem a katalizatorem (*R,S,S*)-**181**, prowadzących do powstania aldolu **4d** (Schemat 3.42). Pierwszym etapem reakcji jest utworzenie enaminy z pochodnej hydroksyacetonu **1d**. W powstałej strukturze duży podstawnik siliłowy przyjmuje położenie ograniczające niekorzystne oddziaływania steryczne z pierścieniem pirolidynowym i pierścieniem acetonidowym, co przedstawiono w strukturze **I**. Następnie atak enaminy następuje od strony *Si* aldehydu, a tworzące się wiązania wodorowe z udziałem grup amidowych katalizatora utrwalają taką konfigurację reagentów. Takie podejście substratów prowadzi do powstania nowego centrum stereogenicznego o konfiguracji (*S*). Jednocześnie interakcja rozbudowanego podstawnika siliłowego oraz pierścienia acetonidowego aldehydu utrudnia atak od strony *Re* (**II**, Schemat 3.42). Zaproponowany model wyjaśnia, w jaki sposób zabezpieczenie grupy hydroksylowej hydroksyacetonu wpływa na stereokontrolę reakcji. Współdziałanie elementów strukturalnych katalizatora oraz podstawnika siliłowego sprzyja selektywnemu podejściu enaminy do aldehydu i powstawaniu produktu regioselektywnie oraz o pożądanej konfiguracji.



Schemat 3.42 Zaproponowany model asymetrycznej reakcji aldolowej.

Wcześniejsze badania teoretyczne stanów przejściowych, przeprowadzone z wykorzystaniem modelu mikrosolvatacji, wykazały, że wpływ wody na kontrolę regioselektywności wynika z tworzenia wiązań wodorowych między cząsteczkami wody a atomem tlenu grupy amidowej prolinamidu oraz grupą hydroksylową hydroksyacetonu.^[53,89] Moje badania potwierdziły, że dodatek wody do środowiska reakcyjnego jest niezbędny do prawidłowego przebiegu reakcji, co pozostaje zgodne z wcześniejszymi obserwacjami. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej hydroksyacetonu zwiększa wydajność reakcji, nie wpływając jednocześnie na jej regioselektywność ani stereoselektywność. Z kolei konfiguracja bezwzględna produktu zależy od konfiguracji bezwzględnej proliny w katalizatorze, co potwierdza zgodność uzyskanych przeze mnie wyników z wcześniejszymi doniesieniami.^[52,53]

4 Podsumowanie i wnioski

Celem moich badań było opracowanie metody pozwalającej na regio- i stereoselektywną reakcję aldolową hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi, prowadzącą do otrzymywania liniowych 1,4-dioli. Jak wykazałem w pierwszej części dysertacji, mimo dużego postępu w dziedzinie organokatalizy asymetrycznej kontrolowanie regioselektywności tej reakcji nadal stanowi wyzwanie. Większość znanych katalizatorów prowadzi bowiem przede wszystkim do produktów rozgałęzionych, podczas gdy selektywne otrzymywanie produktów liniowych, szczególnie w reakcjach z aldehydami alifatycznymi, pozostaje znacznie trudniejsze. Dlatego w swoich badaniach skupiłem się na poszukiwaniu odpowiednich katalizatorów i warunków reakcji, które pozwoliłyby przezwyciężyć to ograniczenie.

W pierwszym etapie badań zaprojektowałem i otrzymałem serię chiralnych organokatalizatorów opartych na szkielecie proliny, różniących się strukturą fragmentu amidowego oraz konfiguracją centrów stereogenicznych. Ich aktywność i selektywność zbadałem początkowo w modelowej reakcji hydroksyacetonu z 4-nitrobenzaldehydem. Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły określić wpływ budowy katalizatora, konfiguracji jego centrów stereogenicznych oraz warunków prowadzenia reakcji na jej przebieg. Szczególnie istotne okazało się zastosowanie odpowiednio zmodyfikowanych pochodnych prolinamidu, umożliwiających zmianę preferowanej regioselektywności reakcji w kierunku tworzenia produktów liniowych.

Najważniejszym osiągnięciem przeprowadzonych badań było rozszerzenie możliwości organokatalizacyjnej reakcji aldolowej hydroksyacetonu na aldehydy alifatyczne, w szczególności optycznie czynne aldehydy zawierające centrum stereogeniczne w pozycji α względem grupy karbonylowej. Wykazałem, że odpowiedni dobór katalizatora pozwala na selektywne otrzymywanie liniowych produktów aldolowych z wysoką kontrolą stereochemiczną. Szczególne znaczenie miało dopasowanie konfiguracji centrów stereogenicznych katalizatora i aldehydu, które w istotny sposób wpływało zarówno na wydajność reakcji, jak i na diastereoselektywność procesu.

Najlepsze rezultaty uzyskałem w reakcji odpowiednio zabezpieczonego hydroksyacetonu z pochodną (*R*)-gliceraldehydu. Zastosowanie katalizatora (*R,S,S*)-**181** umożliwiło otrzymanie liniowego produktu aldolowego z wydajnością 72% i doskonałą diastereoselektywnością (dr 1:99). Opracowane warunki pozwoliły również na przeprowadzenie reakcji w skali gramowej, przy

zachowaniu wysokiej wydajności (66%) oraz praktycznie niezmienionej stereoselektywności. Wyniki te potwierdzają nie tylko skuteczność opracowanego układu katalitycznego, lecz także jego potencjalną użyteczność w bardziej złożonych syntezach organicznych.

Zakres stosowalności opracowanej metodologii zbadałem na przykładzie szeregu aldehydów alifatycznych, w tym pochodnych D-arabinozy, D-erytrozy i D-mannozy. W wielu przypadkach możliwe było otrzymanie oczekiwanych produktów liniowych z dobrą wydajnością i bardzo wysoką diastereoselektywnością. Przykładowo, w reakcji pochodnej D-arabinozy uzyskałem produkt z wydajnością do 72% i stosunkiem diastereoizomerów 99:1, natomiast w przypadku pochodnej D-mannozy otrzymałem odpowiedni aldol z wydajnością 58% i diastereoselektywnością 98:2. Badania te wykazały, że opracowana metodologia może być stosowana do syntezy bardziej złożonych, wielofunkcyjnych związków polihydroksylowych. Jednocześnie zaobserwowane różnice reaktywności poszczególnych substratów pozwoliły określić istotne ograniczenia metody. Szczególnie ważna okazała się obecność odpowiedniego podstawnika zawierającego atom tlenu w pozycji α względem grupy karbonylowej aldehydu. W przypadku niektórych aldehydów pozbawionych takiego podstawnika reakcja nie zachodziła lub prowadziła do powstawania jedynie śladowych ilości oczekiwanych produktów.

Istotnym elementem pracy było również określenie wpływu struktury katalizatora oraz grup zabezpieczających hydroksyacetonu na przebieg reakcji i stereochemię otrzymywanych produktów. Uzyskane wyniki wskazały na decydującą rolę fragmentu prolinowego w kontroli konfiguracji nowo powstającego centrum stereogenicznego. Na podstawie wyników eksperymentalnych oraz ustalonej konfiguracji bezwzględnej produktów zaproponowałem model stereochemiczny, uwzględniający oddziaływania steryczne i możliwość tworzenia wiązań wodorowych w stanie przejściowym. Model ten stanowi próbę wyjaśnienia obserwowanych zależności pomiędzy strukturą katalizatora i substratu a stereoselektywnością reakcji.

W celu wykazania użyteczności syntetycznej opracowanej metodologii podjąłem również próbę syntezy kwasu 3-deoksy-D-erytro-heks-2-ulozonowego (KDG), związku naturalnego uczestniczącego w metabolizmie cukrów. Wykorzystując liniowy produkt reakcji aldolowej hydroksyacetonu z pochodną (R)-gliceraldehydu, przeprowadziłem szereg transformacji obejmujących usuwanie grup zabezpieczających, cyklizację oraz selektywne przekształcenia grup funkcyjnych. W rezultacie otrzymałem ester metylowy kwasu 4,5-di-O-acetyl-3-deoksy- α -D-

erytro-heks-2-ulozonowego. Szczegółowa analiza spektroskopowa NMR oraz porównanie uzyskanych danych z literaturą umożliwiły potwierdzenie struktury produktu i ustalenie konfiguracji centrum stereogenicznego utworzonego podczas reakcji aldolowej. Wynik ten dostarczył jednocześnie istotnych informacji pozwalających na zaproponowanie modelu stereochemicznego badanego procesu.

Podsumowując, przeprowadzone badania doprowadziły do opracowania organokatalitycznej metodologii regioselektywnej syntezy liniowych produktów aldolowych z hydroksyacetonu i wybranych aldehydów alifatycznych. Wykazałem, że odpowiednio zaprojektowane katalizatory prolinowe pozwalają skutecznie kontrolować zarówno regioselektywność, jak i stereoselektywność tej transformacji. Uzyskane wyniki poszerzają zakres zastosowań organokatalitycznej reakcji aldolowej, dostarczając nowych możliwości stereoselektywnego tworzenia wiązań węgiel–węgiel w syntezie związków polihydroksylowych. Przedstawione badania wskazują również na potencjał dalszego rozwoju opracowanej metodologii, szczególnie w kierunku poszerzenia zakresu stosowalności substratowej oraz wykorzystania otrzymywanych liniowych 1,4-diolu w syntezie złożonych związków biologicznie aktywnych.

5 Część eksperymentalna

5.1 Informacje Ogólne

Reagenty zostały zakupione od firm Sigma Aldrich, Alfa Aesar, ABCR, Acros, TCI, Fluorochem lub Combi-Block i użyte bez dalszego oczyszczania. Alkohol etylowy został wysuszony nad sitami molekularnymi 4Å. Pozostałe rozpuszczalniki oczyszczono według ogólnie przyjętych metod.^[90]

Widma NMR (^1H , ^{13}C) zostały zarejestrowane przy 298 K na spektrometrach Bruker 400 MHz lub 500 MHz, Varian 600 MHz i skalibrowane przy użyciu resztkowego rozpuszczalnika niedeuterowanego. Widma ^1H NMR zostały odniesione do resztkowego rozpuszczalnika niedeuterowanego (δ 7,26 ppm) w CDCl_3 . Widma ^{13}C NMR zostały odniesione do resztkowego rozpuszczalnika niedeuterowanego chloroformu (δ 77,2 ppm) w CDCl_3 . Dane są prezentowane w następujący sposób: przesunięcie chemiczne (ppm), multipletowość (s = singlet, bs = szeroki singlet, d = dublet, t = triplet, q = kwartet, m = multiplet), stała sprzężenia J (Hz) i całka.

Analiza TLC została przeprowadzona na aluminiowych płytach z żel krzemionkowy 60 F254 (Merck) Wizualizacji płytek dokonywano przy pomocy lampy UV bądź stosując roztwory wywoływaczy i ogrzewając. Stosowano wywoływacz: roztwór KMnO_4 , reagent Pancaldi ($(\text{NH}_4)_6\text{MoO}_4$, $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$, H_2SO_4 , H_2O), jod, anyżowy (etanolowy roztwór 4-metoksybenzaldehydu z kwasem siarkowym(VI) oraz kwasem octowym), ninhydrynowy (etanolowy roztwór ninhydryny). Chromatografia kolumnowa została przeprowadzona przy użyciu żelu krzemionkowego firmy Merck (żel krzemionkowy 60, 40-63 μm).

Produkty reakcji oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej. Chromatografia kolumnowa typu flash (FCC) została wykonana za pomocą zautomatyzowanego systemu (BUCHI Pure C-815 Flash, z detektorem ELSD i UV (220, 254, 265, 320 nm) na kolumnach FlashPure 4 - 40 g (Buchi, żel krzemionkowy 35-45 μm).

Skręcalności optyczne zostały zarejestrowane na polarymetrze JASCO P-2000-Na w temperaturze 20 – 25 °C dla linii D lampy sodowej.

Widma w podczerwieni (IR) zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometru FTIR JASCO 6200 jako film z rozpuszczalnika (film).

Widma masowe o wysokiej rozdzielczości zostały zarejestrowane przy użyciu spektrometru SYNAPT G2-S HDMS (Waters Inc.) wyposażonego w źródło jonów z chemiczną jonizacją przy ciśnieniu atmosferycznym (APCI) i w źródło jonów z jonizacją elektrozpylaczem (ESI) oraz analizator masowy kwadropolowo-czasu przelotu (q-TOF). Instrument był kalibrowany, a dane rejestrowane były przetwarzane przy użyciu pakietu oprogramowania MassLynx V4.1 (Waters Inc). Widma zostały zebrane w trybie ESI lub APCI.

Analizy HPLC zostały przeprowadzone przy użyciu systemu Jasco LC-2000 w temperaturze 25 °C z użyciem kolumn chirurgicznych CHIRALCEL OD-H lub OJ-H oraz CHIRALPAK AD-H, AS-H lub IC-3 z detekcją UV przy 220 lub 254 nm.

5.2 Procedury ogólne i informacje dodatkowe

5.2.1 Otrzymywanie 1,4-dioli w reakcji aldolowej

Ogólna procedura asymetrycznej reakcji aldolowej dla związków 4c, 4d, 56, 56c, 56d, 64-67, 191-196, 204, 210, 215, 220, 229, 236-240.

Do roztworu odpowiedniego aldehydu (0,325 mmol, 1 równ.) w suchym THF (0,5 mL) dodawano hydroksyaceton lub jego pochodną silylową (0,975 mmol, 3 równ.), wodę (0,5 mL) oraz katalizator (0,065 mmol, 0,2 równ.). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej do całkowitego przereagowania aldehydu, kontrolując jej przebieg za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) z użyciem wywoływacza anizaldehydowego lub roztworu KMnO_4 . Następnie reakcję wygaszano nasyconym wodnym roztworem NH_4Cl (2 mL), a mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (3×2 mL). Połączone fazy organiczne przemywano solanką (1×3 mL), suszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę *n*-heksanu i octanu etylu jako eluent, otrzymując czysty 1,4-diol. Stosunek diastereoizomerów określano na podstawie analizy widm ^1H NMR, natomiast nadmiar enancjomeryczny (*ee*) wyznaczano metodą HPLC z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej.

5.2.2 Przygotowanie substratów reakcji aldolowej

Aldehydy zakupiono lub otrzymano zgodnie z opisanymi wcześniej procedurami (Figura 5.1):

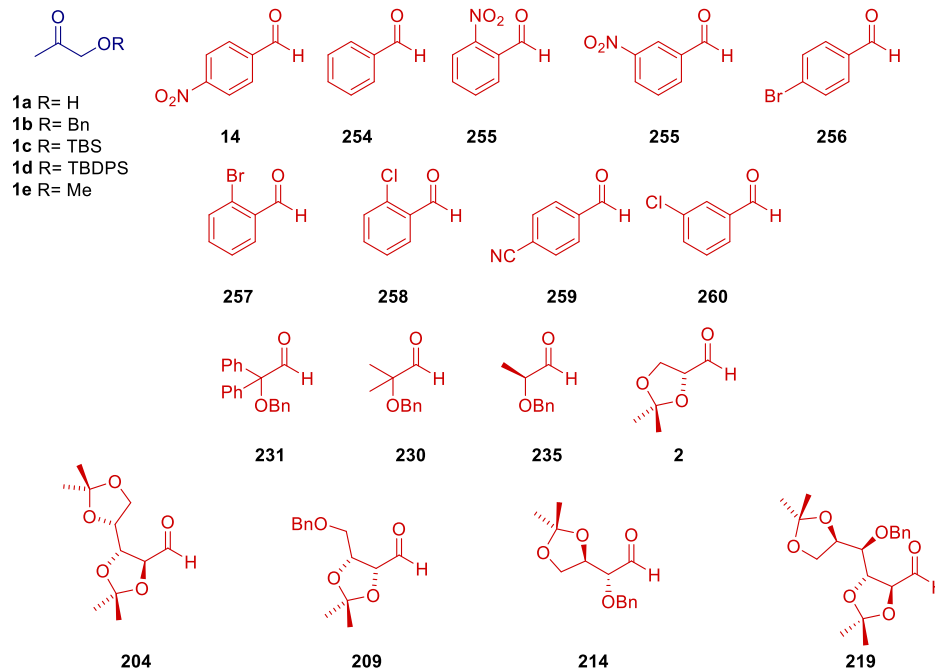
Zakupione substraty reakcji aldolowej: **1a**, **1e**, **14**, **254-260**

Pochodne hydroksyacetonu **1b**, **1c**, **1d** wykonane zgodnie ze znanymi procedurami:

- (**1b**) A. L. Gottumukkala, K. Matcha, M. Lutz, J. G. De Vries, A. J. Minnaard, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 6907–6914.
- (**1c**) M. S. Davey, R. Malde, R. C. Mykura, A. T. Baker, T. E. Taher, C. S. Le Duff, B. E. Willcox, Y. Mehellou, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 2111–2117.
- (**1d**) H. Nemoto, H. Ishibashi, M. Nagamochi, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1707–1712.

Aldehydy **2**, **204**, **209**, **214**, **219**, **230**, **231**, **235**, wykonane zgodnie ze znanymi procedurami:

- (**2**) P. Etayo, R. Badorrey, M. D. Díaz-De-Villegas, J. A. Gálvez, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3329–3338
- (**204**) J. S. Yadav, B. Madhava Rao, K. Sanjeevarao, B. V. Subba Reddy, *Synlett* **2008**, 1039–1041
- (**209**) M. Shimizu, M. Kawamoto, Y. Niwa, **1999**, 1151–1152
- (**214**) F. Gessier, T. Tschamber, C. Tarnus, M. Neuburger, W. Huber, J. Streith, *European J. Org. Chem.* **2001**, *Chem. Commun.* 4111–4125.
- (**219**) W. Frick, T. Krülle, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 435–438.
- (**230**, **231**) S. Lin, G. V. Bondar, C. J. Levy, S. Collins, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1885–1892
- (**235**) R. S. Coleman, A. J. Carpenter, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4452–4461.



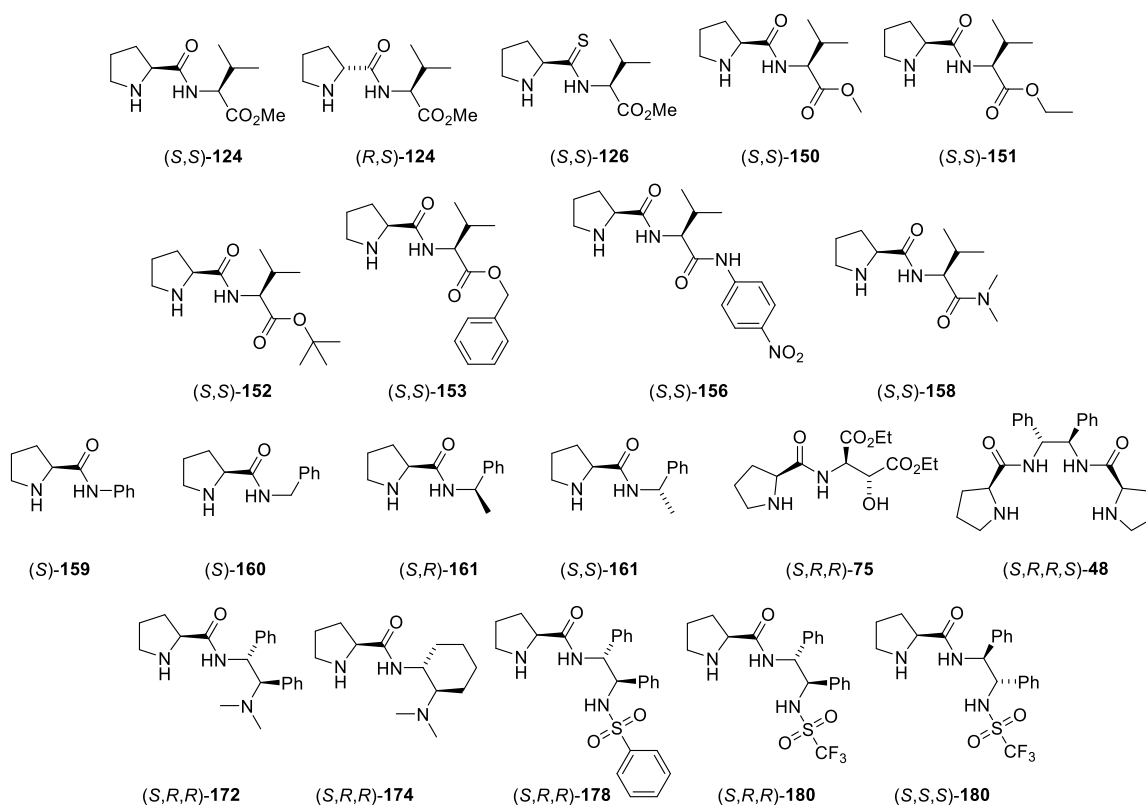
Schemat 5.1 Aldehydy użyte w asymetrycznej reakcji aldolowej z hydroksyacetonem i jego pochodnymi

5.2.3 Przygotowanie katalizatorów reakcji aldolowej znanych w literaturze

Katalizatory **48, 75, 124, 126, 150, 151, 152, 153, 156, 158, 159, 160, 161, 172, 174, 178, 180** wykonano zgodnie ze znanymi procedurami (Figura 5.2):

- (**48**) O. Popik, M. Pasternak-Suder, K. Leśniak, M. Jawiczuk, M. Górecki, J. Frelek, J. Młynarski, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5728–5739
- (**75**) Z. Tang, Z. H. Yang, X. H. Chen, L. F. Cun, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9285–9289
- (**124**) J. Liu, K. R. West, C. R. Bondy, J. K. M. Sanders, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 778–786.
- (**126**) L. Liu, B. Wang, Y. Zhu, W. Chang, J. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, 24, 533–542
- (**150, 151,)** X. Chen, S. Luo, Z. Tang, L. Cun, A. Mi, Y. Jiang, L. Gong, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 689–701

- (152) T. Miyazawa, S. Hiramatsu, Y. Tsuboi, T. Yamada, S. Kuwata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 7, 1976-1982
- (153) L. Du, S. M. Grigsby, A. Yao, Y. Chang, G. Johnson, H. Sun, Z. Nikolovska-Coleska, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, 9, 895–900.
- (156) K. Sato, M. Kawai, U. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 1527-1531
- (158) G. Jeannotte, W. D. Lubell, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14334–14335.
- (159) B. J. Knight, E. E. Stache, E. M. Ferreira, *Org. Lett.* **2014**, 16, 432–435.
- (160) G. C. Zhou, Z. Weng, X. Shao, F. Liu, X. Nie, J. Liu, D. Wang, C. Wang, K. Guo, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6549–6554
- (161) Y. Wen, X. Huang, J. Huang, Y. Xiong, B. Qin, X. Feng, *Synlett* **2005**, 2445–2448
- (172) Y. N. Jia, F. C. Wu, X. Ma, G. J. Zhu, C. S. Da, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3059–3062.
- (174) Y. N. Jia, F. C. Wu, X. Ma, G. J. Zhu, C. S. Da, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3059–3062
- (178) S. Gandhi, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9411–9416
- (180) SOLVAY - WO2005/80299, 2005, A1



Schemat 5.2 Katalizatory zastosowane w asymetrycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu, otrzymane metodami znanymi w literaturze.

5.2.4 Synteza katalizatorów metodą SPPS

Ogólne procedury syntezy tripeptydów 134-149 (Figura 5.3) na fazie stałej (SPPS):

Wszystkie tripeptydy przygotowałem na fazie stałej (SPPS – *solid phase peptide synthesis*) z użyciem strategii Fmoc/tBu oraz odpowiedniej żywicy: Rink Amide lub 2-chlorotrytylopolistyrenie. Syntezy peptydów przeprowadziłem według procedur opisanych poniżej:

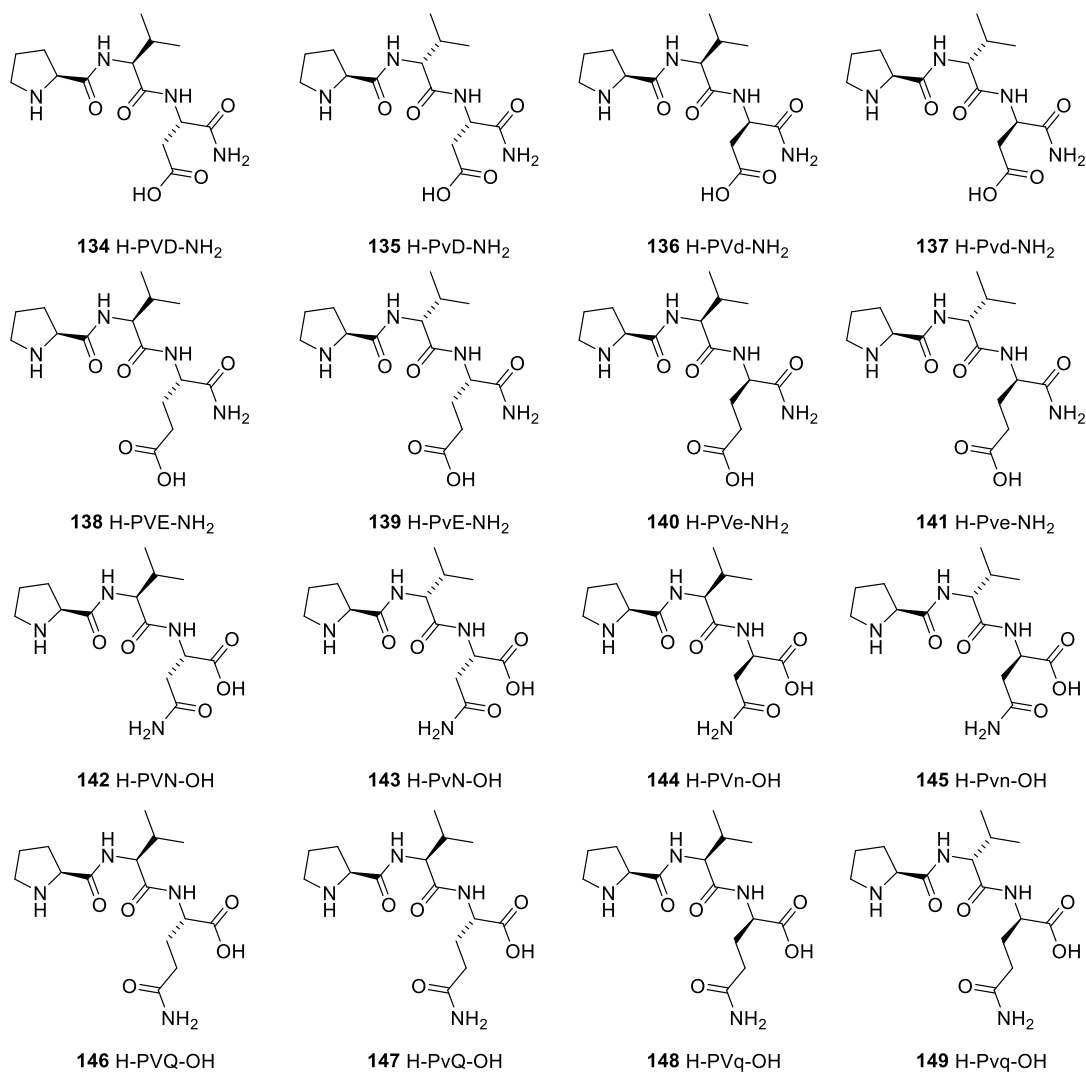
Ogólna procedura sprzęgania peptydów na żywicy Rink Amide (Procedura E): Do roztworu Fmoc-X_{aa}-OH (3 równ.) i HATU (3 równ.) w DMF dodałem iPr₂NEt (6 równ.). Roztwór aktywowanego aminokwasu (≈ 100 mM) dodałem do żywicy amino-funkcjolizowanej (wstępnie spęcnionej w CH₂Cl₂), a mieszaninę wytrząsałem przez 1 godzinę przed przemyciem DMF (×3) i CH₂Cl₂ (×3).

Ogólna procedura sprzęgania peptydów na żywicy chlorek 2-chloropolistyrenu (Procedura F): Do roztworu Fmoc-X_{aa}-OH (3 równ.) w DMF dodałem iPr₂NEt (6 równ.). Roztwór aktywowanego aminokwasu (≈ 100 mM) dodałem do żywicy chlorku 2-chloropolistyrenu (wstępnie spęcznionej w bezwodnym CH₂Cl₂), a mieszaninę wytrząsałem przez 1 godzinę przed przemyciem MeOH ($\times 1$), DMF ($\times 3$) i CH₂Cl₂ ($\times 3$).

Procedura ogólna usuwania grupy Fmoc z żywicy Rink Amide (Procedura G): Do żywicy (wstępnie spęcznionej w CH₂Cl₂) dodałem roztwór 20% piperydyny w DMF, a mieszaninę reakcyjną wytrząsałem przez 10 minut, po czym odsączyłem i powtórzyłem traktowanie piperydyną przez kolejne 10 minut. Na koniec żywicę przemyłem DMF ($\times 3$) i CH₂Cl₂ ($\times 3$).

Procedura ogólna usuwania grupy Fmoc z grup -NH₂ aminokwasów: (Procedura H): Do aminokwasu lub peptydu, sprzężonego z nośnikiem stałym (żywica wstępnie spęczniona CH₂Cl₂) dodałem roztwór 20% piperydyny w DMF, a mieszaninę reakcyjną wytrząsałem przez 10 minut, po czym odsączyłem i powtórzyłem traktowanie piperydyną przez kolejne 10 minut. Na koniec żywicę przemyłem DMF ($\times 3$) i CH₂Cl₂ ($\times 3$).

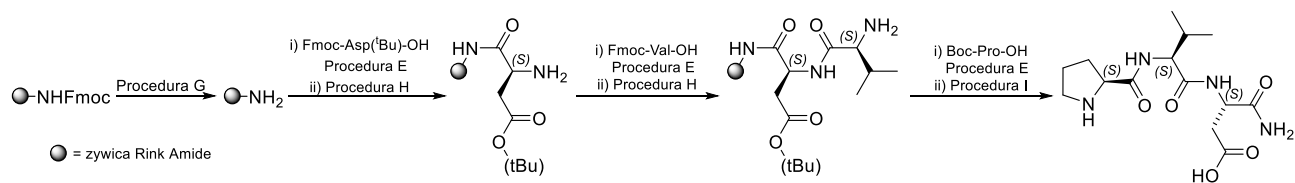
Procedura ogólna usuwania grupy ^tBu, Boc z łańcuchów bocznych i odłączania peptydów od nośnika stałego (Procedura I): Peptydy poddałem jednoczesnemu usuwaniu ochrony łańcuchów bocznych i odłączeniu od żywicy poprzez mieszanie w mieszaninie TFA/TIS/H₂O (95:2,5:2,5) przez 1 godzinę, a następnie ponownie przez 30 minut. Połączone filtraty poddałem usuwaniu wszystkich lotnych składników pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie wytrąceniu i dokładnie płukałem Et₂O, pozwoliło mi to uzyskać peptydy w formie soli TFA. Peptydy rozpuściłem ponownie w mieszaninie MeCN/H₂O 1:1, następnie suszyłem przez liofilizację i użyłem bez dalszego oczyszczania.



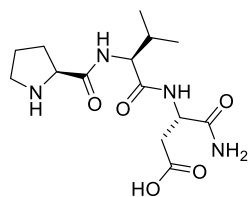
Schemat 5.3 Katalizatory tripeptydowe otrzymane metodą SPPS

Z uwagi na fakt, że związki 134-149 były częścią pracy zespołu prof. Helmy Wennemers, dostęp do analiz dla mojej osoby był ograniczony do widm NMR.

Katalizator 134



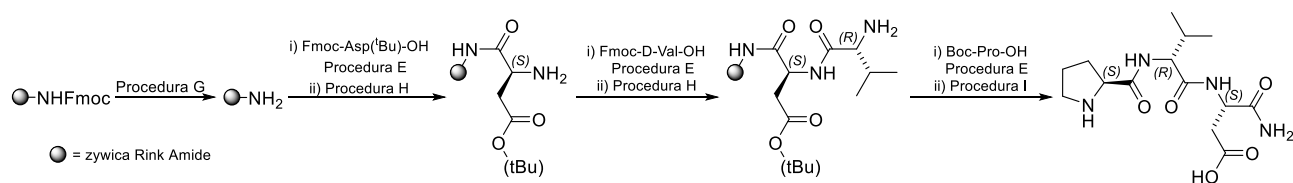
Kwas L-prolilo-L-walilo-L-asparginowy



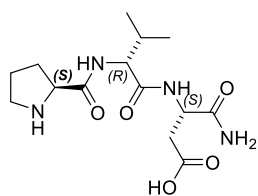
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.62 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.34 (dddd, $J = 18.2, 13.2, 11.6, 7.1$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J = 16.8, 5.7$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.47 – 2.32 (m, 1H), 2.08 – 1.90 (m, 4H), 0.89 (dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 175.9, 175.3, 173.0, 170.1, 59.8, 59.7, 50.7, 46.5, 37.1, 30.0, 23.7, 18.3, 17.2.

Katalizator 135



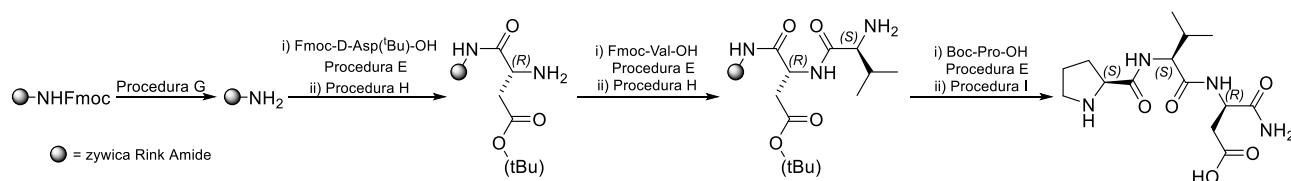
(*S*)-4-amino-3-((*S*)-3-metylo-2-((*R*)-pyrrolidyno-2-karboksamido)butanamido)-4-okso-kwas butanowy



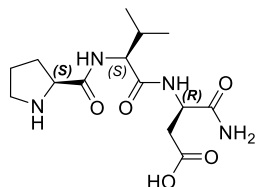
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.36 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.92 (dd, $J = 16.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 16.8, 9.2$ Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 4H), 0.87 (dd, $J = 12.2, 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 175.1, 174.4, 173.4, 169.9, 60.5, 59.4, 50.1, 46.5, 36.1, 29.9, 29.6, 23.6, 18.1, 18.0.

Katalizator 136



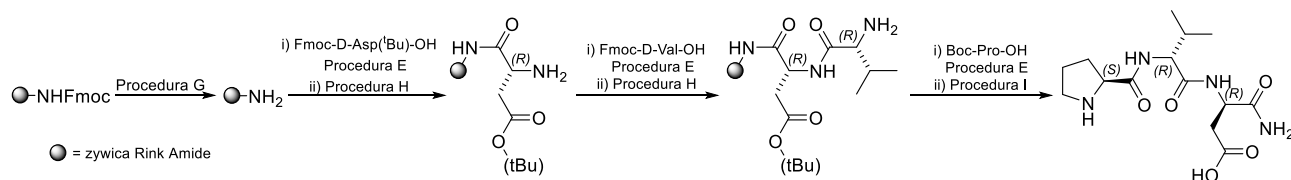
(S)-4-amino-3-((S)-3-metylo-2-((R)-pyrrolidyno-2-karboksamido)butanamido)-4-okso-kwas butanowy



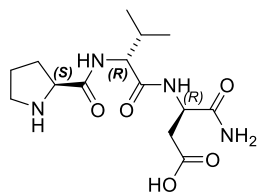
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 2H), 2.90 (dd, J = 16.8, 4.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16.8, 9.2 Hz, 1H), 2.46 – 2.30 (m, 1H), 1.96 (dddd, J = 14.7, 13.2, 6.9, 4.6 Hz, 3H), 0.89 (dd, J = 16.9, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 175.2, 174.1, 173.2, 170.0, 60.1, 59.6, 50.0, 46.5, 35.7, 30.0, 30.0, 23.7, 18.1, 17.6.

Katalizator 137



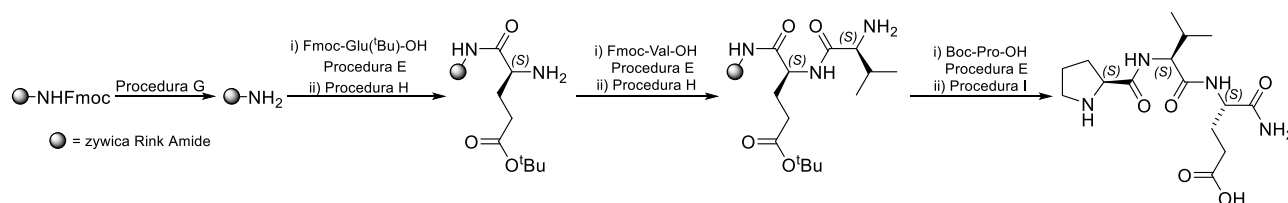
(S)-4-amino-3-((R)-3-metylo-2-((R)-pyrrolidyno-2-karboksamido)butanamido)-4-okso-kwas butanowy



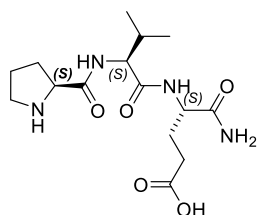
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.58 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 16.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 16.4, 8.4$ Hz, 1H), 2.50 – 2.35 (m, 1H), 2.07 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 0.91 – 0.83 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 175.9, 175.3, 173.0, 170.1, 59.8, 59.7, 50.7, 46.5, 37.1, 30.0, 23.7, 18.3, 17.2.

Katalizator **138**



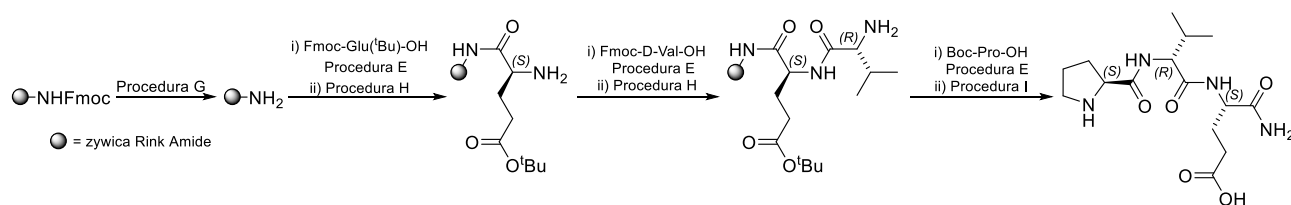
Kwas L-prolilo-L-walilo-L-glutaminowy



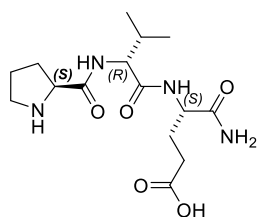
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.24 (m, 2H), 2.48 – 2.30 (m, 3H), 2.12 – 1.83 (m, 4H), 0.89 (dd, $J = 6.8, 3.3$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 177.1, 175.5, 173.2, 169.7, 60.0, 59.5, 52.5, 46.5, 29.9, 29.9, 26.2, 23.7, 18.3, 17.7.

Katalizator 139



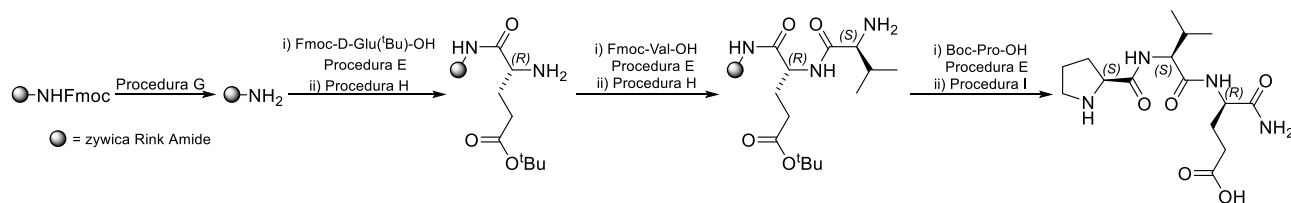
Kwas L-prolino-D-walilo-L-glutaminowy



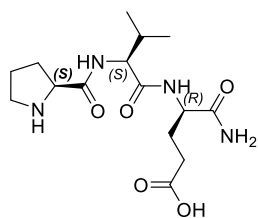
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.51 – 2.34 (m, 3H), 2.16 – 1.86 (m, 5H), 0.89 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 177.3, 176.1, 173.7, 170.0, 59.9, 59.7, 53.0, 46.5, 30.4, 30.0, 25.9, 23.8, 18.4, 17.5.

Katalizator 140



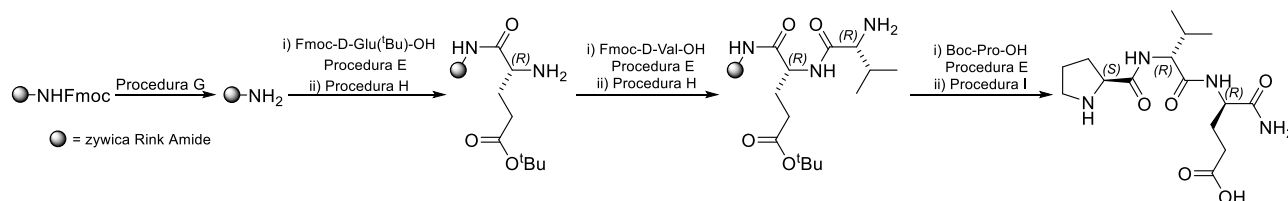
Kwas L-prolino-L-walilo-D-glutaminowy



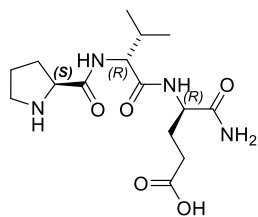
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (qt, $J = 12.6, 6.9$ Hz, 2H), 2.51 – 2.31 (m, 2H), 2.13 (dtd, $J = 15.6, 7.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.06 – 1.84 (m, 4H), 0.90 (dd, $J = 8.6, 6.7$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 177.3, 176.1, 173.7, 170.0, 59.9, 59.7, 53.0, 46.5, 30.4, 30.0, 25.9, 23.8, 18.4, 17.5.

Katalizator **141**



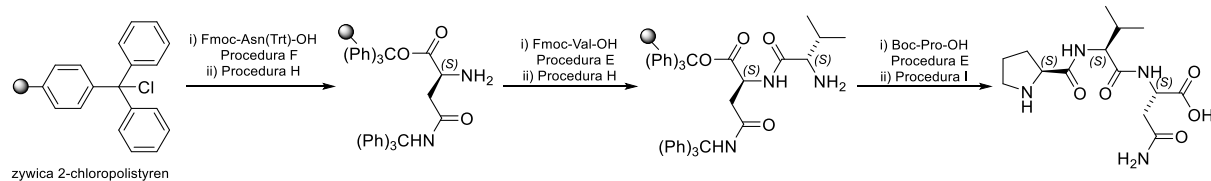
Kwas L-prolilo-D-walilo-D-glutaminowy



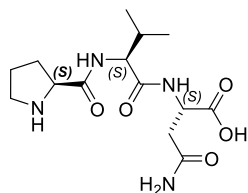
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 9.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.43 – 3.28 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 5H), 1.92 (ddd, $J = 14.2, 7.1, 2.2$ Hz, 1H), 0.87 (dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 177.3, 173.5, 173.1, 170.1 59.6, 52.8, 46.5, 30.2, 30.1, 30.0, 26.1, 23.7, 18.3, 17.3.

Katalizator 142



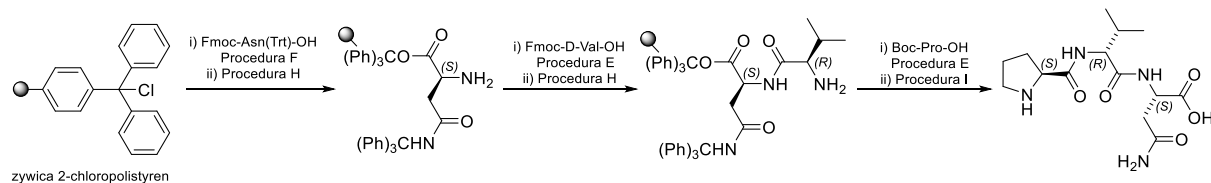
L-prolilo-L-walilo-L-asparagina



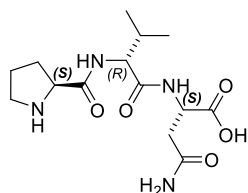
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.61 (dd, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 1H), 2.80 (dd, $J = 15.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 4H), 0.90 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 174.8, 174.5, 172.6, 169.6, 60.0, 59.4, 50.0, 46.5, 36.4, 29.8, 23.6, 18.2, 17.6.

Katalizator 143



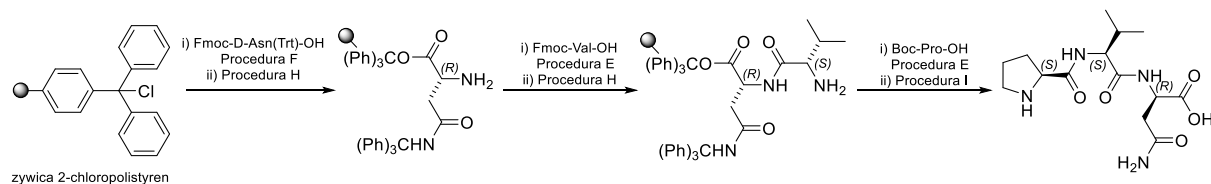
L-prolilo-D-walilo-L-asparagina



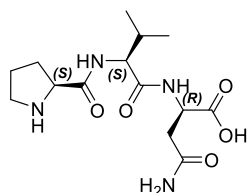
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.69 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.44 – 3.27 (m, 2H), 2.83 (dd, $J = 15.7, 4.9$ Hz, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 0.86 (dd, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 174.6, 174.2, 172.8, 169.7, 59.7, 59.4, 49.7, 46.5, 36.3, 30.4, 30.1, 23.7, 18.3, 17.2.

Katalizator **144**



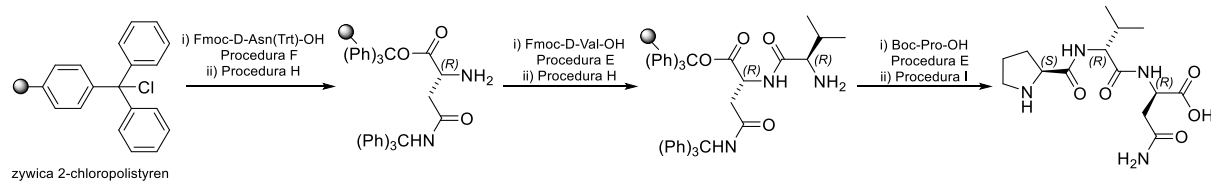
L-prolilo-L-walilo-D-asparagina



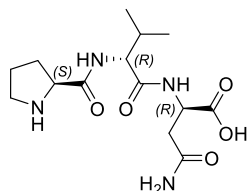
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.37 (dd, $J = 8.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.42 – 3.26 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 15.8, 4.9$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 0.88 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 174.6, 174.3, 172.7, 169.6, 59.9, 59.5, 49.7, 46.5, 36.4, 30.0, 29.9, 23.7, 18.2, 17.6.

Katalizator 145



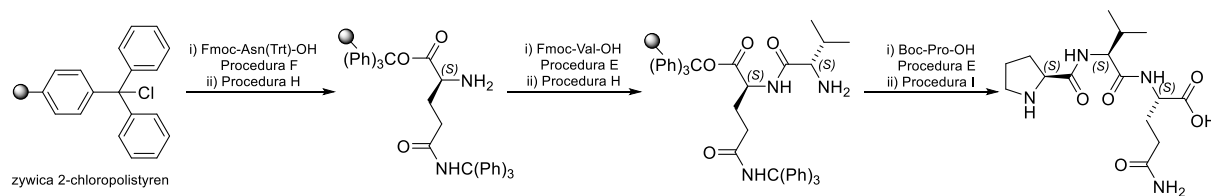
L-prolilo-D-walilo-D-asparagina



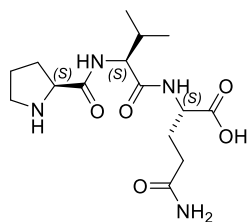
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.27 (m, 2H), 2.81 (dd, J = 15.6, 5.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.12 – 1.94 (m, 4H), 0.88 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, D₂O) δ 174.6, 174.3, 172.7, 169.6, 59.9, 59.5, 49.7, 46.5, 36.4, 30.0, 29.9, 23.7, 18.2, 17.6.

Katalizator 146



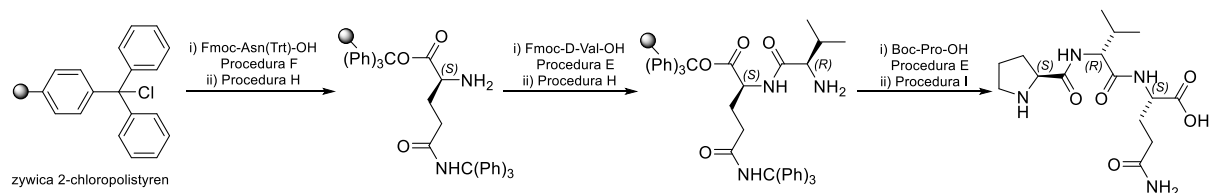
L-prolilo-L-walilo-L-glutamina



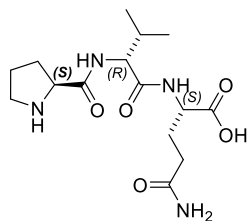
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.42 – 3.27 (m, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10 (dtd, $J = 13.2, 7.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 5H), 0.91 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 178.0, 175.3, 173.0, 169.7, 60.1, 59.5, 52.7, 46.5, 29.9, 29.9, 26.7, 23.7, 18.2, 17.7.

Katalizator **147**



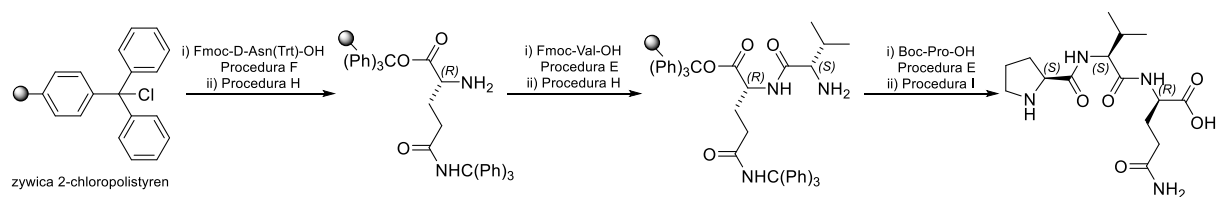
L-prolilo-D-walilo-L-glutamina



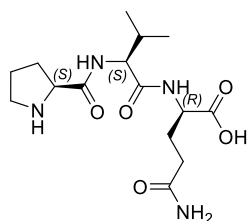
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.44 – 3.25 (m, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 1H), 2.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.16 – 1.87 (m, 5H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 178.0, 175.9, 172.9, 169.8, 59.8, 59.5, 53.3, 46.5, 31.4, 30.3, 30.1, 26.6, 23.8, 18.5, 17.1.

Katalizator 148



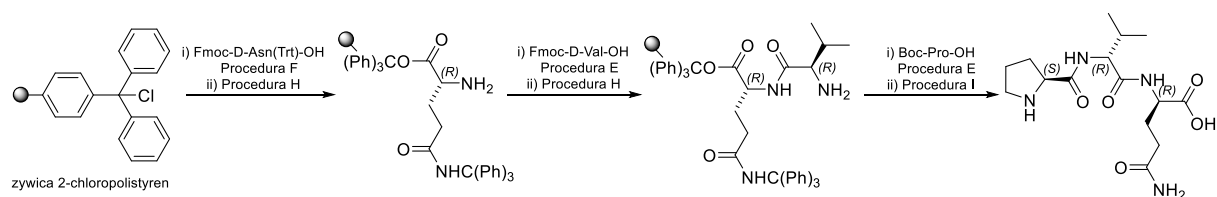
L-prolilo-L-walilo-D-glutamina



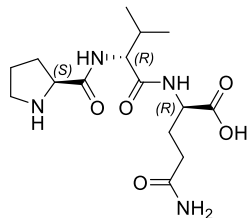
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.5, 5.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.43 – 3.26 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.30 (dd, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.88 (m, 4H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 177.8, 175.2, 173.1, 169.6, 60.0, 59.5, 52.7, 46.5, 31.2, 30.0, 29.9, 26.4, 23.7, 18.4, 17.6.

Katalizator 149



L-prolilo-D-walilo-D-glutamina



^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 4.37 (dd, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.44 – 3.27 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.19 – 1.88 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, D_2O) δ 178.0, 175.1, 173.2, 169.8, 59.7, 59.5, 52.5, 46.5, 31.1, 30.2, 30.0, 26.5, 23.7, 18.3, 17.3.

5.2.5 Przygotowanie nowych katalizatorów reakcji aldolowej wraz z ich charakterystyką

Ogólna procedura tworzenia sulfonamidów (Procedura A):

Roztwór odpowiedniego chlorku sulfonylowego (1,05 równ.) w bezwodnym THF ($C_{\text{chloride}} = 0,1$ mmol/mL) dodawano kroplami do roztworu (*R,R*)- lub (*S,S*)-1,2-difenylo-1,2-diaminoetanu (1 równ.) w bezwodnym THF ($C_{\text{amine}} = 0,2$ mmol/mL) oraz bezwodnej trietyloaminy (2 równ.), z zastosowaniem łaźni lodowej. Mieszaninę reakcyjną doprowadzano do temperatury pokojowej i mieszano przez noc (16 h). Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczano octanem etylu i jednokrotnie przemyto solanką. Powstałą fazę organiczną osuszano nad Na_2SO_4 , filtrowano i zagęszczano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane sulfonamidy z wolną grupą aminową były wykorzystywane w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

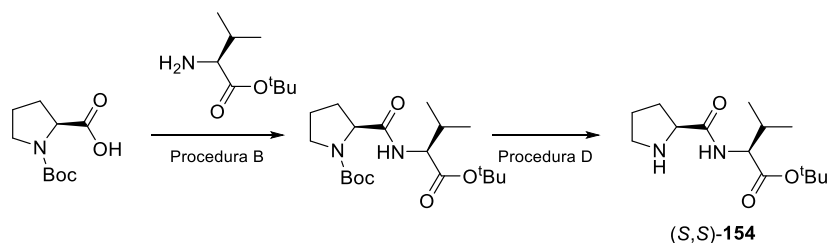
Ogólna procedura sprzęgania (Procedura B): Odpowiednią aminę (1 równ.) i odpowiednią pochodną proliny (1,5 równ.) rozpuszczano w bezwodnym DCM ($C_{\text{amina}} = 0,1$ mmol/mL), po czym dodano hydrat HOBt (1,6 równ.) oraz EDC $\times$ HCl (1,6 równ.), oba związki dodawano porcjami, a następnie dodawano jednorazowo trietyloaminę (1,6 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc (16 h) w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczano DCM (2

× początkowa objętość DCM) i przemyto wodą (×1). Warstwę wodną ekstrahowano DCM (×3), połączoną warstwę organiczną przemyto solanką (×1) i osuszano nad Na₂SO₄. Następnie, powstałą fazę organiczną filtrowano, odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i oczyszczano za pomocą chromatografii na żelu krzemionkowym (*n*-heksan/AcOEt, dla lepszej wizualizacji TLC wypalono w KMnO₄).

Ogólna procedura usuwania grupy Cbz (Procedura C): Katalizator z grupą zabezpieczającą Cbz (1 równ.) rozpuszczano w mieszaninie AcOEt/MeOH 4:1 ($C_{\text{katalizator}} = 0,1 \text{ mmol/mL}$). Następnie do roztworu dodano pallad na węglu aktywnym (10% wag, 0,1 równ.). Reakcję mieszano w atmosferze wodoru (1 atm) przez noc (16 h) w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną filtrowano przez warstwę celitu. Warstwę celitu intensywnie przemyto AcOEt, połączone warstwy organiczne skoncentrowano pod zmniejszonym ciśnieniem i w niektórych przypadkach oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH, dla lepszej wizualizacji TLC wypalono w ninhydrynie).

Ogólna procedura usuwania grupy Boc (Procedura D): Katalizator chroniony grupą zabezpieczającą Boc (1 równ.) rozpuszczano w suchym DCM ($C_{\text{katalizator}} = 0,1 \text{ mmol/mL}$), następnie dodawano trietylosilan (3 równ.), oraz kwas trifluorooctowy (TFA, 9 równ.). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej do pełnego zużycia materiału wyjściowego, co kontrolowano za pomocą TLC (przybliżony czas reakcji zależny od skali: 2-4 h). Następnie reakcję rozcieńczano DCM i uważnie neutralizowano nasyconym roztworem NaHCO₃ do uzyskania pH = 7. Warstwę wodną przemyto DCM (×3), połączoną warstwę organiczną przemyto solanką (×1), osuszano nad Na₂SO₄ i odfiltrowano. Po usunięciu DCM pod zmniejszonym ciśnieniem surowy produkt rozpuszczano w ACN (jakość HPLC) i przemyto *n*-heksanem (jakość HPLC, ×1), etap ten był kluczowy dla usunięcia pozostałości trietylosilanu. Następnie rozpuszczalnik usuwano pod zmniejszonym ciśnieniem, aby uzyskać czysty odpowiedni organokatalizator.

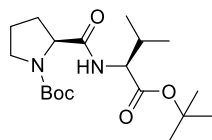
Katalizator 154



Uwaga do Procedury B: Użyłem 1.5 równ. Boc-L-Proliny, surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (*n*-heksan/octan etylu 30%). Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 92%.

Uwaga do Procedury D: Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 99%

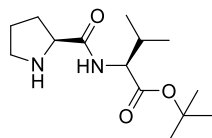
(S)-2-(((S)-1-(*tert*-butyloksy)-3-metylo-1-okso-2-butylo)karbamoylo)pyrrolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 62.9 Hz, 2H), 3.56 – 3.22 (m, 2H), 2.39 – 2.04 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (s, 18H), 0.88 (dd, *J* = 12.3, 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 170.7, 155.7, 81.7, 80.2, 60.5, 57.2, 46.9, 31.7, 31.3, 28.3, 28.0, 24.2, 18.9, 17.5.

L-prolylo-L-walinian *tert*-butylu

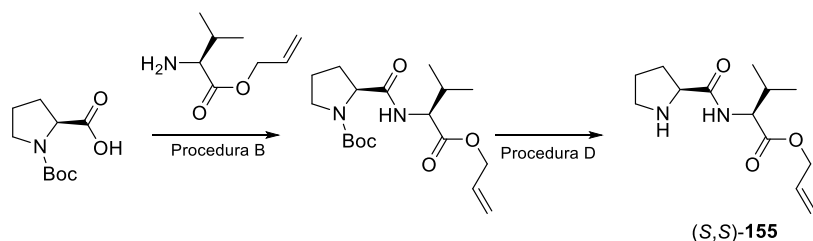


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 9.4, 4.5 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 2.94 (dt, *J* = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 2.20 – 2.08 (m,

2H), 1.90 (dtd, $J = 13.1, 6.6, 5.0$ Hz, 1H), 1.71 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (dd, $J = 16.1, 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 171.2, 81.6, 60.6, 56.7, 47.3, 31.5, 31.1, 28.0, 26.1, 19.1, 17.4.

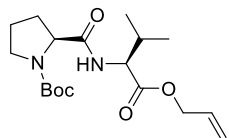
Katalizator 155



Uwaga do Procedury B: Użyłem 1.5 równ. Boc-L-Proliny, surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (n -heksan/octan etylu 40%). Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 92%.

Uwaga do Procedury D: Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 99%

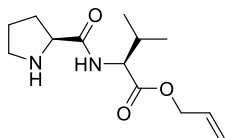
(S)-2-(((S)-1-(alliloksy)-3-metylo-1-okso-2-butylo)karbamoilo)pyrrolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (s, 1H), 5.89 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.32 (dq, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.61 (dt, $J = 5.9, 1.4$ Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.55 – 3.23 (m, 2H), 2.40 – 2.08 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (dd, $J = 17.2, 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 171.3, 154.7, 131.7, 118.8, 80.3, 65.6, 59.6, 57.2, 47.0, 31.4, 31.1, 28.3, 23.7, 19.0, 17.6.

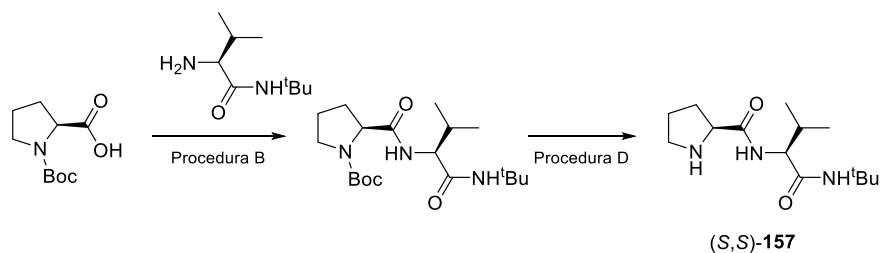
L-prolylo-L-walinian allilu



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.5, 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 17.1, 1.5$ Hz, 1H), 5.24 (dq, $J = 10.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.68 – 4.58 (m, 2H), 4.52 (dd, $J = 9.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.05 (dt, $J = 10.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.95 (dt, $J = 10.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 0.91 (dd, $J = 18.7, 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174.9, 171.2, 81.6, 60.6, 56.7, 47.3, 31.5, 31.1, 28.0, 26.1, 19.1, 17.4.

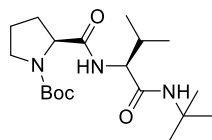
Katalizator (**157**)



Uwaga do Procedury B: Użyłem 1.5 równ. Boc-L-Proliny, surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (n -heksan/octan etylu 30%→40%). Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 87%.

Uwaga do Procedury D: Czysty produkt otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 86%

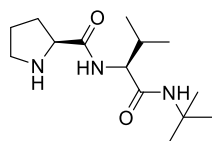
(S)-2-(((S)-1-(*tert*-butyloamino)-3-metylo-1-okso-2-butylo)karbamoilo)pyrrolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.43 (d, J = 37.4 Hz, 2H), 2.43 – 1.98 (m, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 0.97 – 0.80 (m, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 169.9, 155.6, 80.6, 60.4, 58.8, 51.4, 47.2, 31.6, 29.9, 28.7, 28.3, 24.6, 19.3.

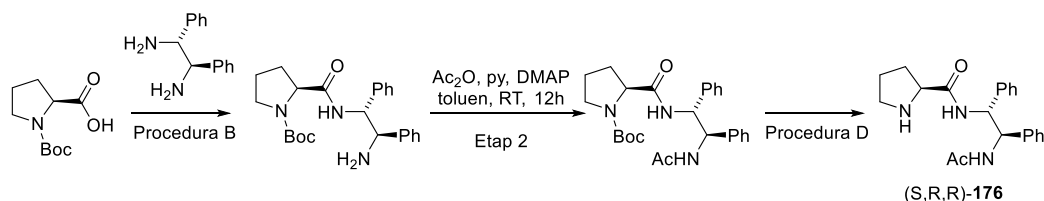
(S)-N-((S)-1-(*tert*-butyloamino)-3-metylo-1-okso-2-butylo)pirolidyno-2-karboksamid.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.02 (dt, J = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.89 (dtd, J = 13.1, 6.6, 5.0 Hz, 1H), 1.70 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H), 0.90 (dd, J = 17.3, 6.8 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 170.3, 60.5, 58.6, 51.3, 47.3, 31.0, 31.0, 28.7, 26.1, 19.4, 18.1.

Katalizator (176)

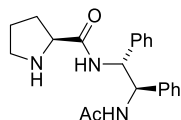


Uwagi do procedury B: Zastosowano 1 równ. Boc-L-Proliny. Surowy produkt wykorzystano w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Procedura - etap 2: Otrzymany w poprzednim etapie katalizator zabezpieczony grupą Boc (300 mg, 0,73 mmol, 1 równ.) rozpuszczono w 10 mL bezwodnego toluenu, a następnie dodano pirydynę (0,73 mmol, 1 równ.), Ac₂O (0,73 mmol, 3 równ.) oraz DMAP (0,02 mmol, 0,1 równ.). Reakcję prowadzono przez noc (12 h) w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono AcOEt (40 mL), a następnie przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (1 × 30 mL), roztworem HCl (1 M, 1 × 30 mL), wodą (1 × 10 mL) oraz solanką (1 × 10 mL). Oddzieloną fazę organiczną osuszone nad Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt w postaci białej piany wykorzystano w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Uwagi do procedury D: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM/MeOH o gradiencie 0–10% MeOH z dodatkiem Et₃N (około 0,5%). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 99% (254 mg).

(S)-N-((1R,2R)-2-acetamido-1,2-difenyloetylo)pirolidyno-2-karboksamid.



$[\alpha]_D^{24} = -74.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

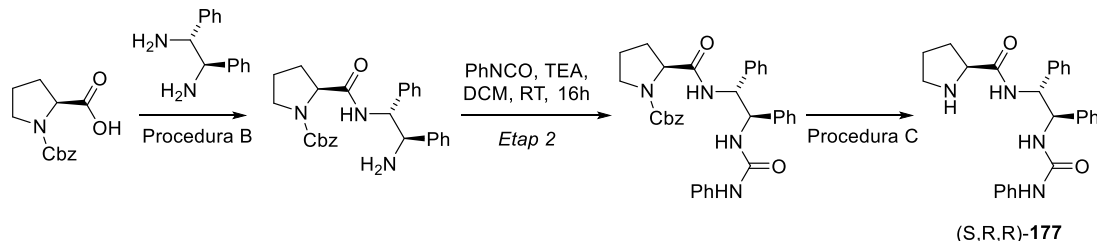
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3286, 2962, 1643, 1517, 1372, 1106, 754, 700 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)+] obliczona dla C₂₁H₂₆N₃O₂ 352.2025, znaleziona 352.2027

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.02 (m, 11H), 5.26 (ddd, J = 33.2, 10.1, 8.3 Hz, 2H), 4.01 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.20 – 3.02 (m, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.79 (hept, J = 6.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 139.3, 138.5, 128.5, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4, 77.3, 77.0, 76.7, 60.2, 59.5, 58.6, 47.0, 30.8, 25.6, 23.3

Katalizator (177)

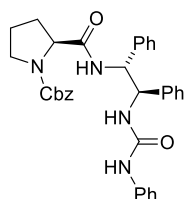


Uwagi do procedury B: Zastosowano 1 równ. Cbz-L-proliny. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę *n*-heksanu i AcOEt o gradiencie 50–100% AcOEt. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 60%.

Procedura – etap 2: Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Roztwór izocyjanianu fenylu (0,19 mmol, 1,1 równ.) w bezwodnym DCM (1 mL) dodawano kroplami do roztworu aminy zabezpieczonej grupą Cbz (0,17 mmol, 1 równ.) w bezwodnym DCM (3 mL) oraz bezwodnej trietyloaminy (0,17 mmol, 1 równ.) w temperaturze pokojowej. Reakcję prowadzono przez noc (16 h) w temperaturze pokojowej. Po tym czasie analiza TLC (100% AcOEt, wywoływacz ninhydrynowy) wykazała całkowite zużycie substratu – aminy Cbz. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono DCM (5 mL), a następnie przemyto nasyconym wodnym roztworem NaHCO₃ (1 × 5 mL), wodą (1 × 5 mL) oraz solanką (1 × 5 mL). Fazę organiczną osuszono nad Na₂SO₄ i przesączono. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę *n*-heksanu i AcOEt o gradiencie 20–60% AcOEt. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 82%.

Uwagi do procedury C: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 95% (69 mg).

(S)-2-(((1R,2R)-1,2-diphenyl-2-(3-phenylureido)ethyl)carbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate benzylu.



$[\alpha]_D^{26} = -65.6$ (c = 1.00, CHCl₃)

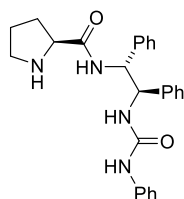
FTIR (film, CH₂Cl₂) v: 3324, 3031, 2941, 2941, 2807, 1645, 1556, 1498, 1312, 1240, 1075, 753, 698, 553 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₃₄H₃₅N₄O₄Na 563.2614 znaleziona 563.2621

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 10.3 Hz, 5H), 7.23 – 7.02 (m, 10H), 6.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.22 – 5.06 (m, 3H), 4.99 (s, 1H), 4.20 (dd, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 10.2, 6.9, 5.1 Hz, 1H), 3.36 (dt, *J* = 10.2, 7.6 Hz, 1H), 2.03 (dq, *J* = 12.5, 8.6 Hz, 1H), 1.77 (dt, *J* = 12.8, 6.5 Hz, 1H), 1.66 (q, *J* = 8.7, 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 171.9, 155.8, 154.9, 140.9, 140.7, 140.6, 137.4, 128.9, 128.7, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 127.2, 121.8, 118.5, 66.6, 60.99, 58.72, 58.4, 47.3, 23.7.

(S)-N-(((1R,2R)-1,2-difenylo-2-(3-feny lomocznikowo)etylo)pirolidyno-2-karboksamid.



$[\alpha]_D^{25} = -55.0$ (c = 0.52, CHCl₃)

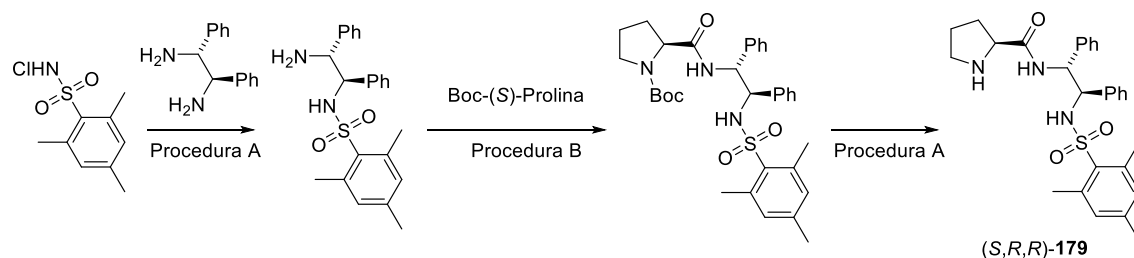
FTIR (film, CHCl₃) v: 3291, 2955, 2925, 2853, 1656, 1598, 1551, 1497, 1442, 1312, 1237, 756, 699 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉N₄O₂ 429.2291, znaleziona 429.2292

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 4H), 7.17 – 7.09 (m, 5H), 5.18 – 5.09 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 2.90 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.44 (m, 4H).

^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6) δ 172.6, 155.3, 141.2, 141.1, 128.9, 128.4, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 127.3, 121.2, 117.9, 60.1, 58.0, 58.0, 49.0, 46.3, 30.2, 24.9, 21.7.

Katalizator 179

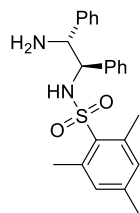


Uwagi do procedury A: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 98% (452 mg).

Uwagi do procedury B: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując *n*-heksan/AcOEt (20% AcOEt). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 82% (545 mg).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 99% (452 mg).

N-((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-difenyloetylo)-2,4,6-trimetylobenzenosulfonamid.



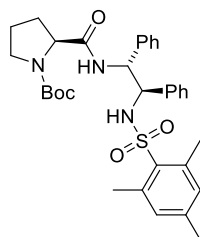
$[\alpha]_D^{23} = +23.4$ (c = 1.03, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3299, 3030, 2938, 1604, 1454, 1319, 1154, 1058, 931, 764, 700, 663, 578, 537 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ obliczona dla $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 395.1793, znaleziona 395.1796

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, *J* = 5.1, 1.9 Hz, 3H), 7.09 – 6.97 (m, 5H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.20 (s, 3H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 141.5, 138.7, 138.5, 134.1, 131.5, 128.3, 127.8, 127.4, 127.2, 127.2, 127.1, 126.5, 63.6, 60.8, 22.9, 20.8.

(*S*)-2-(((1*R*,2*R*)-1,2-difenylo-2-((2,4,6-trimetylofenylo)sulfonyloamino)etylo)karbamoilo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-Butyl



$[\alpha]_D^{23} = -38.6$ (*c* = 1.01, CHCl₃)

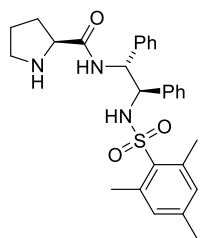
FTIR (film, CH₂Cl₂) *v*: 3364, 3204, 2976, 2882, 1658, 1528, 1388, 1323, 1155, 930, 756, 699, 663, 575, 533 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(*M*-H)⁻] obliczona dla C₃₃H₄₀N₃O₅S 590.2689 znaleziona 590.2693

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.05 (ddq, *J* = 12.4, 6.0, 3.7 Hz, 8H), 6.70 (s, 2H), 5.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.35 (dt, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.2, 154.5, 141.3, 140.1, 138.3, 135.5, 131.7, 127.9, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 127.0, 79.4, 61.5, 61.2, 57.5, 47.2, 28.5, 22.8, 20.6.

(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1,2-difenylo-2-((2,4,6-trimetylofenylo)sulfonyloamino)etylo)pirolidyno-2-karboksamid



$[\alpha]_D^{22} = +3.8$ (*c* = 1.00, CHCl₃)

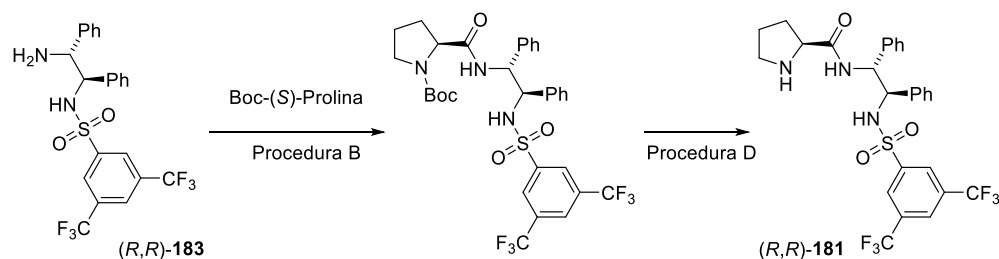
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3188, 2972, 2941, 1651, 1518, 1454, 1323, 1154, 1071, 932, 756, 699, 663, 579 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₂₈H₃₄N₃O₃S 492.2321, znaleziona 492.2320

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 7.15 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 7.01 (dt, J = 5.9, 3.7 Hz, 2H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 8.2, 6.7 Hz, 2H), 6.75 – 6.67 (m, 2H), 6.263 (s, 2H), 5.11 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.08 (ddd, J = 17.2, 9.6, 6.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 141.4, 138.4, 137.9, 137.6, 131.3, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 127.1, 64.1, 60.5, 58.2, 47.3, 30.9, 26.1, 22.7, 20.7.

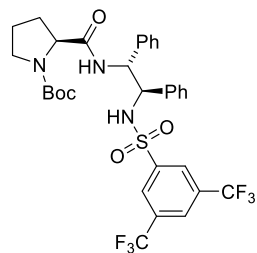
Katalizator (*S,R,R*)-**181**



Uwagi do procedury B: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę *n*-heksanu i AcOEt o gradiencie 15–30% AcOEt. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 90% (617 mg).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 98% (516 mg).

(*S*)-2-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)karbamoylo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-Butyl



$[\alpha]_D^{23} = -21.0$ (c = 1.10, CHCl₃)

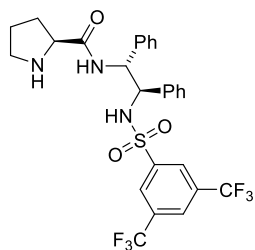
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3366, 3088, 2980, 2888, 1650, 1529, 1361, 1281, 1164, 1143, 903, 759, 698, 590 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₃₂H₃₂N₃O₅SF₆ 684.1967, znaleziona 684.1970

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.08 – 6.96 (m, 5H), 6.92 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 3H), 5.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.9, 3.7 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 10.3, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 3.36 (dt, *J* = 10.3, 7.5 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.62 (ddt, *J* = 11.4, 7.3, 4.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.2, 154.4, 144.8, 139.7, 138.2, 131.4 (q, *J* = 33.7 Hz), 128.0, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 125.8, 122.9 (q, *J* = 273.2 Hz), 79.4, 62.3, 61.2, 57.3, 47.2, 28.5.

(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)pirolidyno-2-karboksamid (*S*,*R*,*R*)-**181**



$[\alpha]_D^{23}$ = +19.9 (c = 1.00, CHCl₃)

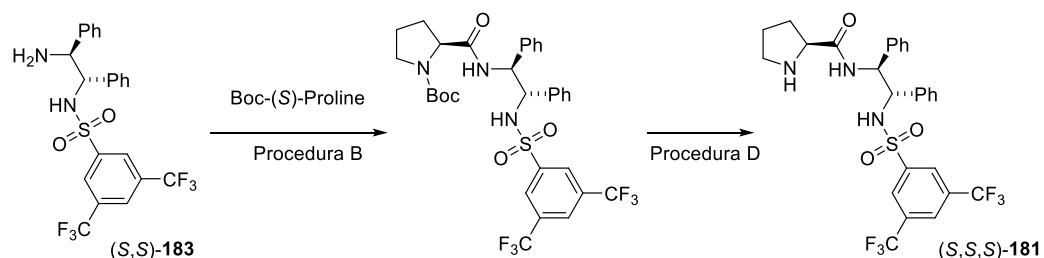
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3289, 3144, 2971, 2880, 1649, 1521, 1360, 1281, 1163, 1143, 759, 698, 591 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₂₇H₂₆N₃O₃SF₆ 586.1599, znaleziona 586.1603

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 6.82 – 6.74 (m, 4H), 5.29 (dd, *J* = 10.8, 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 1H), 2.01 (dt, *J* = 12.3, 6.9 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 144.0, 137.5, 136.5, 131.8 (q, *J* = 34.2 Hz), 128.1, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 127.0, 125.0, 122.3 (q, *J* = 273.3 Hz), 64.8, 60.5, 58.1, 47.4, 31.0, 26.3.

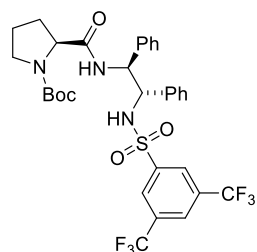
Katalizator (S,S,S)-181



Uwagi do procedury B: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę *n*-heksanu i AcOEt o gradiencie 15–30% AcOEt. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 89% (610 mg).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 98% (510 mg).

(S)-2-(((1S,2S)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)karbamoilo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-Butylu



$[\alpha]_D^{23} = -46.9$ ($c = 1.03$, CHCl_3)

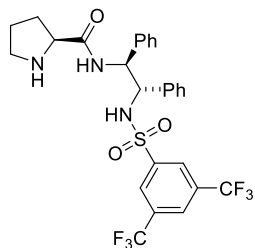
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3364, 3170, 3067, 2979, 2883, 1674, 1545, 1396, 1360, 1280, 1164, 1143, 903, 758, 698, 590 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_6$ 684.1967, znaleziona 684.1971

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.04 (dt, $J = 12.1, 6.8$ Hz, 3H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 5.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.31 (dtd, $J = 14.3, 10.1, 6.4$ Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 3H), 1.38 – 0.98 (m, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.3, 154.1, 144.8, 139.6, 137.9, 131.3 (q, $J = 34.0$ Hz), 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 127.3, 127.2, 125.6, 122.9 (q, $J = 273.5$ Hz), 78.9, 63.1, 60.1, 57.33, 47.0, 28.4.

(S)-N-((1S,2S)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)pirolidyno-2-karboksamid



$[\alpha]_D^{23} = -44.6$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

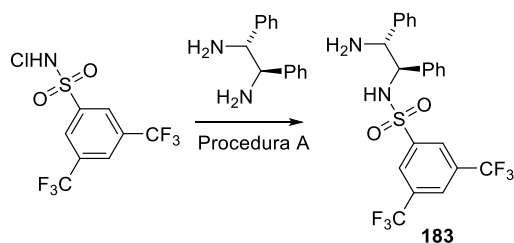
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3302, 3087, 2875, 1642, 1519, 1360, 1280, 1162, 1144, 903, 758, 697, 590 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_6$ 586.1599, znaleziona 586.1598

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 4H), 5.21 (dd, $J = 10.6$, 8.1 Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.3$, 5.4 Hz, 1H), 3.05 (dt, $J = 10.3$, 6.7 Hz, 1H), 2.87 (dt, $J = 10.3$, 6.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.12 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.75 – 1.57 (m, 2H).

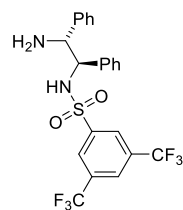
^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 177.3, 144.1, 137.7, 136.6, 131.9 (q, $J = 33.8$ Hz), 128.57, 128.10, 127.99, 127.77, 127.52, 127.29, 127.00, 125.02, 122.32 (q, $J = 273.4$ Hz), 64.60, 60.38, 58.74, 47.29, 30.45, 26.19.

Katalizator **183**



Uwagi do procedury A: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 98% (479 mg).

N-((1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-difenyloetylo)-3,5-bis(trifluorometylo)benzenosulfonamid



$[\alpha]_D^{23} = +22.8$ ($c = 0.82$, CHCl_3)

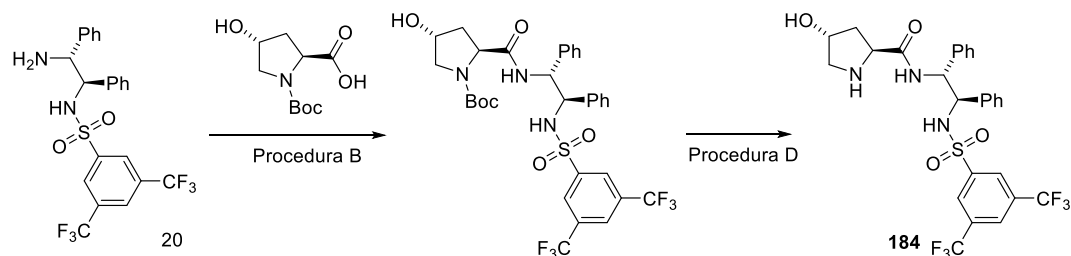
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3353, 3296, 3087, 1452, 1355, 1279, 1128, 900, 769, 695, 577 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_6$ 489.1071, znaleziona 489.1067

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 10H), 4.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ 143.1, 140.6, 137.9, 132.1 (q, $J = 34.3$ Hz), 128.5, 128.5, 127.9, 127.9, 127.1, 126.9, 126.2, 125.4, 122.3 (q, $J = 273.3$ Hz), 63.4, 60.0.

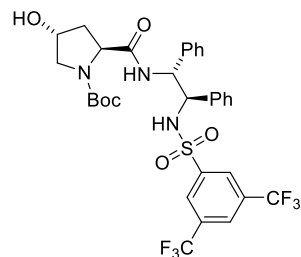
Katalizator **184**



Uwagi do procedury B: Zastosowano *N*-Boc-trans-4-hydrokso-(*S*)-prolinę. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując *n*-heksan/AcOEt (40% AcOEt). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 95% (667 mg).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 99% (566 mg).

(2*S*,4*R*)-2-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)karbamoilo)-4-hydroksypirolidyno-1-karboksylan *tert*-Butylu



$[\alpha]_D^{24} = +13.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

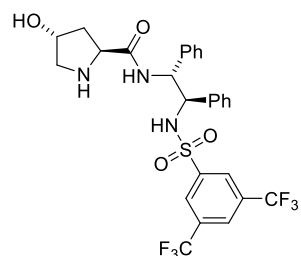
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3288, 3144, 2971, 2880, 1649, 1521, 1360, 1281, 1163, 1143, 903, 759, 698, 590 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6\text{SF}_6$ 702.2031, znaleziona 702.2029

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 5H), 6.95 – 6.88 (m, 3H), 5.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 2H), 3.46 (dd, $J = 11.1, 4.5$ Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 1.97 (ddd, $J = 11.9, 8.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.2, 144.8, 139.7, 138.2, 131.4 (q, $J = 33.7$ Hz), 128.0, 127.8, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 122.9 (q, $J = 273.2$ Hz), 79.4, 68.5, 62.3, 60.20, 57.2, 55.5, 28.5.

(2*S*,4*R*)-*N*-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)-4-hydroksypirolidyno-2-karboksamid



$[\alpha]_D^{25} = +17.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3291, 3155, 3088, 2882, 1648, 1522, 1360, 1280, 1162, 1143, 903, 759, 697, 591 cm^{-1}

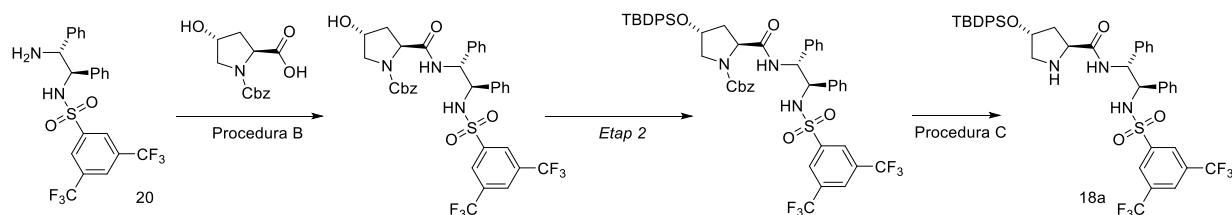
HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}_6$ 602.1548, znaleziona 602.1542

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.26 (s, 0H), 7.19 – 7.12 (m, 3H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.84 – 6.75 (m, 4H), 5.30 (dd, $J =$

10.7, 8.7 Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 13.9, 8.5$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 13.3, 8.0, 4.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform- d) δ 176.3, 137.4, 136.4, 132.0 (q, $J = 34.3$ Hz), 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 127.4, 127.0, 125.1, 122.3 (q, $J = 273.4$ Hz), 72.9, 64.5, 59.68, 58.06, 55.1, 40.2.

Katalizator 185

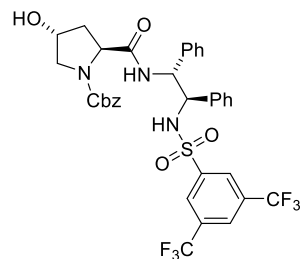


Uwagi do procedury B: Zastosowano *N*-Cbz-trans-4-hydrokso-(*S*)-prolinę. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując *n*-heksan/AcOEt (40% AcOEt). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 95% (1,4 g).

Procedura - etap 2: Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Do roztworu katalizatora zabezpieczonego grupą Cbz, otrzymanego w poprzednim etapie (1,17 mmol, 1 równ.), w bezwodnym DMF (12 mL) dodano jednorazowo imidazol (3,51 mmol, 3 równ.) w temperaturze pokojowej. Po 15 min dodawano kroplami tert-butylo(chloro)difenylosilan (2,34 mmol, 2 równ.), a mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano przez noc (16 h) w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę rozcieńczono Et₂O (80 mL), a następnie przemyto roztworem HCl (0,1 M, 2 × 50 mL) oraz solanką (1 × 50 mL). Fazę organiczną osuszono nad Na₂SO₄, przesączono i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt wykorzystano w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Uwagi do procedury C: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM/MeOH o gradiencie 5–30% MeOH. Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 90% (756 mg).

(2*S*,4*R*)-2-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)karbamoilo)-4-hidroksypirolidyno-1-karboksylan benzylu



$[\alpha]_D^{23} = -7.7$ ($c = 1.05$, CHCl_3)

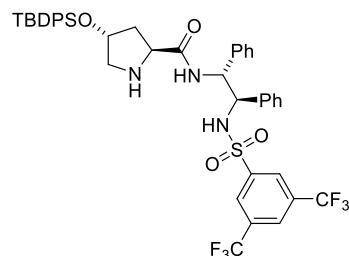
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3364, 3180, 3068, 2888, 1671, 1534, 1422, 1359, 1280, 1163, 1142, 903, 757, 698, 590 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_6\text{S}$ 736.1916, znaleziona 736.1910

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.93 (m, 5H), 6.90 – 6.82 (m, 4H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 5.11 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 4.94 – 4.86 (m, 1H), 4.79 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.22 (dt, $J = 16.4, 7.9$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.47 (ddd, $J = 22.4, 14.6, 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.2, 171.9, 155.3, 155.2, 144.1, 139.4, 139.3, 137.9, 137.53, 137.26, 136.99, 131.22 (q, $J = 33.2$ Hz), 128.89, 128.65, 128.34, 128.12, 128.1, 128.0, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.0, 122.8, 68.8, 68.2, 66.7, 62.2, 62.10, 59.83, 59.7, 57.1, 57.0, 55.8, 55.3.

(2*S*,4*R*)-2-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)karbamoilo)-4-(((tert-butylo)difenylosililo)oksypirolidyno-1-karboksylan benzylu



$[\alpha]_D^{24} = +9.3$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3302, 3136, 2932, 2859, 1648, 1523, 1359, 1280, 1166, 1143, 1112, 698, 610, 508 cm^{-1}

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.0, 144.3, 139.7, 138.0, 135.6, 134.0, 134.0, 131.1 (q, *J* = 33.7 Hz), 130.3, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.3, 127.3, 127.0, 126.0, 122.7 (q, *J* = 273.6 Hz), 74.6, 62.3, 59.8, 56.7, 55.5, 27.2, 19.2.

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound **186** from compound **20**.

Compound **20** (a sulfonamide derivative) reacts with a Boc-protected amino acid derivative (N-Boc-2-amino-3-methylbutanoic acid) under **Procedura B** to form an intermediate.

The intermediate then undergoes **Procedura D** to yield compound **186** (a sulfonamide derivative).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 95% (400 mg).

Chemical structure of compound 10: A Boc-protected amino acid derivative. The structure features a Boc-protected nitrogen atom attached to a chiral center. This chiral center is also bonded to a phenyl group (Ph) and a side chain. The side chain consists of a methylene group attached to a chiral center, which is further bonded to a phenyl group (Ph) and a sulfonamide group. The sulfonamide group is attached to a benzene ring, which is substituted with two fluorine atoms (F₂) at the 4 and 6 positions.

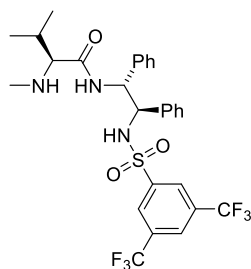
FTIR (film, CH₂Cl₂) v: 3189, 2971, 1658, 1455, 1360, 1281, 1165, 1145, 941, 759, 698, 604cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₃₃H₃₈N₃O₅SF₆ 702.2436, znaleziona 702.2432

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 3H), 6.95 (s, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 5.17 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.84 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.01 (m, 1H), 1.47 (s, 8H), 0.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 170.0, 155.8, 144.7, 139.7, 131.3 (q, *J* = 33.6 Hz), 127.9, 127.8, 127.3, 127.1, 125.7, 122.9 (q, *J* = 273.3 Hz), 79.5, 64.2, 62.3, 57.4, 30.1, 28.6, 27.4, 19.6, 18.9.

(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)-3-metylo-2-(metyloamino)butanamid



[α]_D²³ = −1.3 (c = 1.00, CHCl₃)

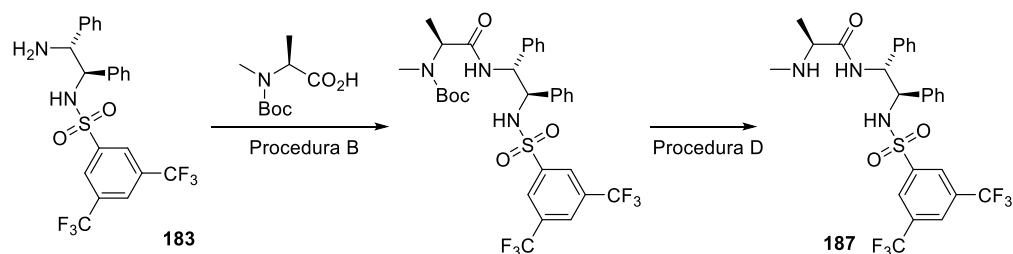
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν: 3292, 3141, 2963, 2880, 1648, 1523, 1359, 1281, 1163, 1143, 903, 758, 698, 591 cm^{−1}

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₂₈H₃₀N₃O₃SF₆ 602.1912, znaleziona 602.1917

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.86 – 6.74 (m, 4H), 5.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.34 (qd, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.0, 137.3, 136.5, 131.8 (q, *J* = 34.3 Hz), 128.7, 128.2, 128.1, 127.8, 127.4, 127.2, 127.1, 125.0, 122.3 (q, *J* = 273.2 Hz), 70.3, 64.9, 58.8, 35.62, 31.14, 19.5, 18.0.

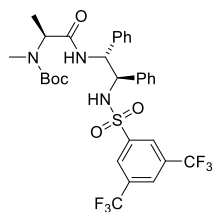
Katalizator **187**



Uwagi do procedury B: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując *n*-heksan/AcOEt (30% AcOEt). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 92% (620 mg).

Uwagi do procedury D: Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 99% (522 mg).

(*S*)-1-(((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)amino)-1-oksopropan-2-ylo(metylo)karbaminian *tert*-butylu



$[\alpha]_D^{24} = -18.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

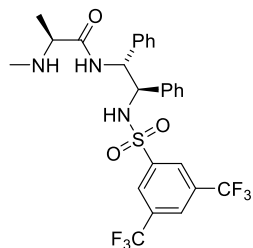
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3569, 3189, 2982, 1655, 1526, 1457, 1360, 1281, 1166, 1145, 903, 759, 698, 606 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+\text{Na})^+]$ obliczona dla $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_6\text{Na}$ 696.1943, znaleziona 696.1927

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 3H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 5.19 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.2, 155.5, 144.7, 139.8, 137.9, 131.3 (q, $J = 33.7$ Hz), 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 127.1, 125.6, 124.0 (t, $J = 273.3$ Hz), 79.6, 62.4, 57.68, 54.5, 30.2, 28.6, 15.1.

(*S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)-1,2-difenyloetylo)-2-(metyloamino)propanamid



$[\alpha]_D^{23} = +18.0$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

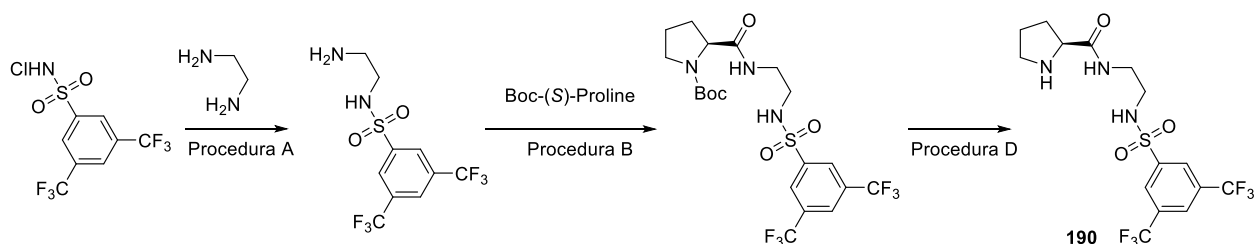
FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3303, 3089, 2885, 1650, 1523, 1360, 1280, 1163, 1142, 903, 758, 697, 589 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+H)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF}_6$ 574.1502, znaleziona 574.1505

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 5.18 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.91 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.4, 144.4, 140.0, 137.0, 131.1 (q, $J = 33.7$ Hz), 128.2, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 127.1, 122.9 (q, $J = 273.2$ Hz), 62.7, 60.2, 56.8, 34.8, 19.43.

Katalizator **190**



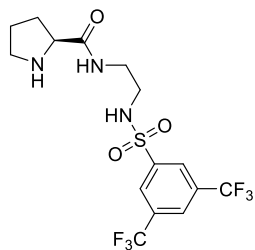
Uwagi do procedury A: Surowy produkt wykorzystano w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Uwagi do procedury B: Surowy produkt wykorzystano w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Uwagi do procedury D: Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując mieszaninę DCM/MeOH o gradiencie 0–5% MeOH z dodatkiem Et_3N

(około 0,5%). Czysty produkt otrzymano w postaci białego ciała stałego z wydajnością 75% (325 mg).

(S)-N-(2-((3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)sulfonyloamino)etylo)pirolidyno-2-karboksamid



$[\alpha]_D^{22} = -24.2$ ($c = 1.00$, MeOH)

FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3301, 3088, 2969, 2878, 2624, 1659, 1558, 1363, 1284, 1131, 902, 876, 683, 593 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+H)⁺] obliczona dla C₁₅H₁₈N₃O₃SF₆ 434.0973, znaleziona 434.0976

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.85 (td, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 2H), 2.79 (dt, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 10.1, 6.4$ Hz, 1H), 1.86 (ddt, $J = 12.0, 8.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.58 (ddt, $J = 13.6, 11.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.51 (m, 2H).

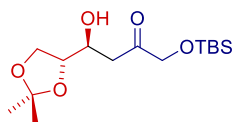
¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175.1, 143.7, 131.9 (q, $J = 33.8$ Hz), 127.6, 127.0, 123.1 (q, $J = 273.4$ Hz), 60.6, 47.0, 42.6, 38.4, 30.8, 26.1.

5.2.6 Charakterystyka produktów reakcji aldolowej

Poniższej opisane produkty zostały otrzymane zgodnie z procedurą opisaną w sekcji 5.2.1

Produkt **4c**

(S)-1-[[[(*tert*-butylo)dimetylosililo)oksy]]-4-[[(*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]]-4-hydroksybutan-2-on



$$\alpha_D^{24} = -0.7 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3465, 2931, 2858, 1718, 1472, 1371, 1255, 1067, 841, 779, 698, 515 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₁₅H₃₀O₅NaSi 341.1760, znaleziona 341.1759

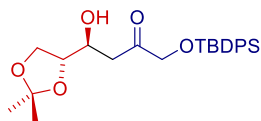
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (s, 2H), 4.07 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.92 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 17.6, 2.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, *J* = 17.7, 8.4 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.09 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.4, 109.5, 77.6, 69.6, 68.8, 66.6, 41.3, 26.6, 25.8, 25.7, 25.1, 18.2, -5.5.

Produkt **4d**

Konfiguracja produktu **4d** została określona jako (*S*) metodą VCD w laboratorium prof. M. Góreckiego, szczegóły znajdują się w opublikowanych wynikach.^[91]

(S)-1-[[[(*tert*-butylo)difenylosililo)oksy]]-4-[[(*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo]]-4-hydroksybutan-2-on



$$[\alpha]_D^{23} = -7.0 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

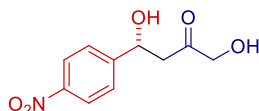
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3443, 2931, 2890, 2858, 1720, 1428, 1371, 1113, 1066, 823, 742, 703, 611, 505 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₅H₃₄O₅NaSi 465.2073, znaleziona 465.2076

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.62 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.06 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 2H), 3.90 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 17.7, 8.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.7, 135.5, 132.5, 132.4, 130.0, 127.9, 127.9, 127.8, 109.5, 77.5, 70.0, 68.8, 66.6, 41.4, 26.7, 26.6, 25.1, 19.2.

Produkt **56a**

(*R*)-1,4-dihydroksy-4-(4-nitrofenylo)butan-2-on^[53]



$[\alpha]_D^{23}$ = +12.1 (c = 1.09, MeOH)

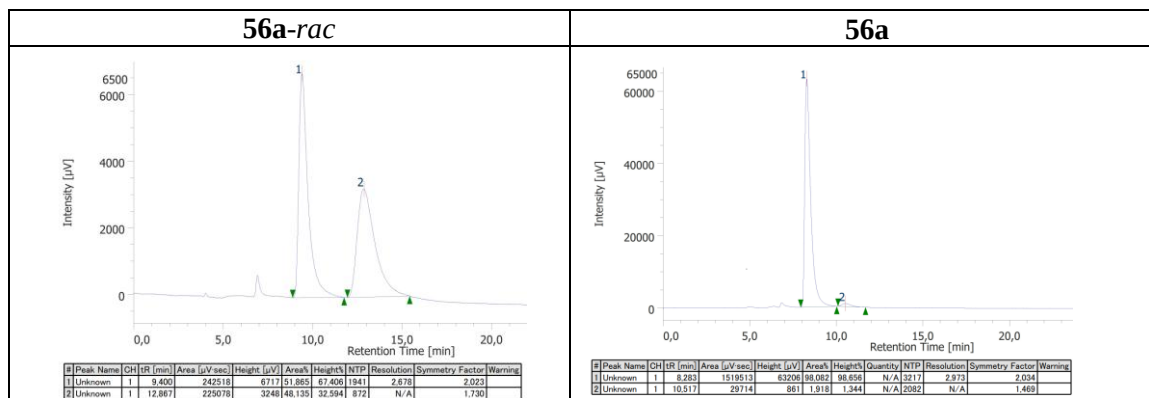
FTIR (KBr pellet) ν : 3358, 2898, 1735, 1604, 1510, 1344, 1081, 1008, 858, 714, 455 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M-H)⁻] obliczona dla C₁₀H₁₀NO₅ 224.0559, znaleziona 224.0558

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 – 8.14 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.26 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 25.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 25.7 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 15.8, 4.3 Hz, 1H).

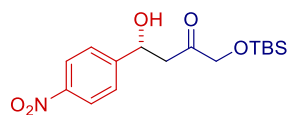
¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 208.3, 151.9, 147.2, 126.5, 123.1, 68.6, 68.2, 47.0.

Nadmiar enancjomeryczny związku **56a** (ee > 98%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel ASH, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 9:1, 1,0 mL/min, 254 nm; t_{major} = 8,28 min, t_{minor} = 10,52 min). Konfigurację bezwzględną określono na podstawie porównania czasów retencji oraz wartości skręcalności optycznej z danymi literaturowymi^[53]



Produkt 56c

(R)-1-(((tert-butylodimetylosililo)oksy))-4-hydroksy-4-(4-nitrofenylo)butan-2-on



$[\alpha]_D^{23} = +17.6$ ($c = 1.09$, MeOH)

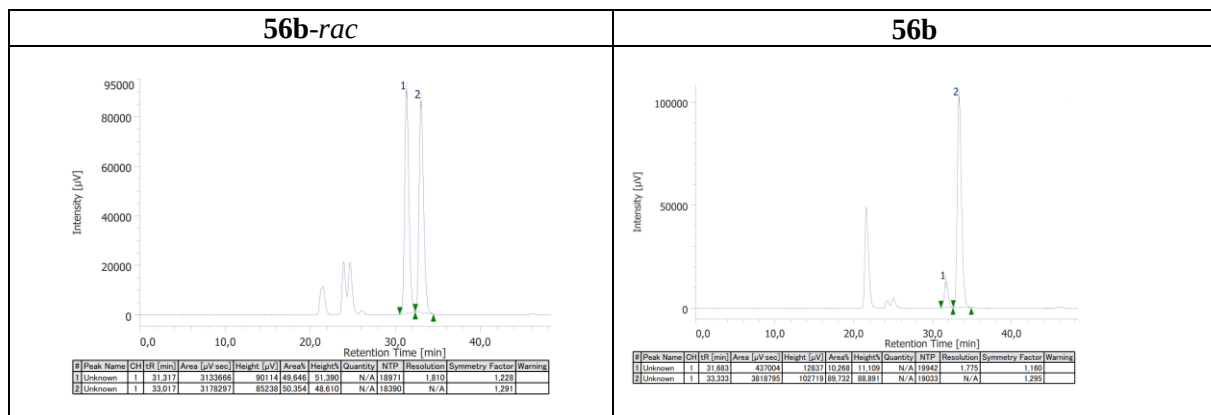
FTIR (KBr pellet) ν : 3437, 2954, 2931, 2856, 1722, 1603, 1518, 1346, 1068, 1004, 839, 781, 706, 541 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{NaSi}$ 362.1400, znaleziona 362.1399

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.23 – 8.17 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 5.25 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 25.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 25.4$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.9, 8.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 15.9, 4.4$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 3.6$ Hz, 6H).

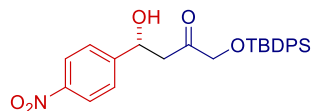
^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 207.7, 152.0, 147.2, 126.5, 123.1, 69.5, 68.6, 46.8, 24.9, 17.8

Nadmiar enancjomeryczny związku 3b ($ee > 80\%$) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiralcel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min, 254 nm $t_{\text{major}} = 31.68$ min, $t_{\text{minor}} = 33.33$ min).



Produkt **4d**

(*R*)-1-(((*tert*-butylo)difeny losililo)oksy)-4-hydroksy-4-(4-nitrofenylo)butan-2-on



$[\alpha]_D^{23} = +10.2$ ($c = 1.09$, MeOH)

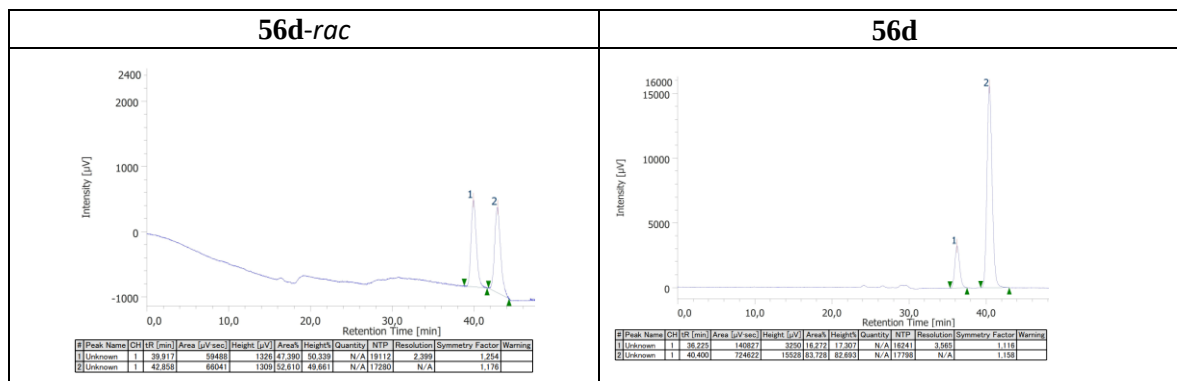
FTIR (KBr pellet) ν : 3462, 3071, 2929, 2857, 1730, 1603, 1515, 1427, 1344, 1113, 1080, 824, 698 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{NaSi}$ 486.1713, znaleziona 486.1715

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.17 – 8.13 (m, 2H), 7.66 – 7.60 (m, 4H), 7.57 – 7.53 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 7H), 5.21 (dd, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 15.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 16.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).

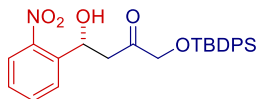
^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ 206.8, 151.9, 147.2, 135.2, 135.2, 132.5, 132.5, 129.7, 127.5, 127.5, 126.5, 123.1, 69.9, 68.5, 47.0, 25.8, 18.6.

Nadmiar enancjomeryczny związku **56d** ($ee > 68\%$) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min, 254 nm; $t_{\text{major}} = 36,25$ min, $t_{\text{minor}} = 40,40$ min.).



Produkt 64

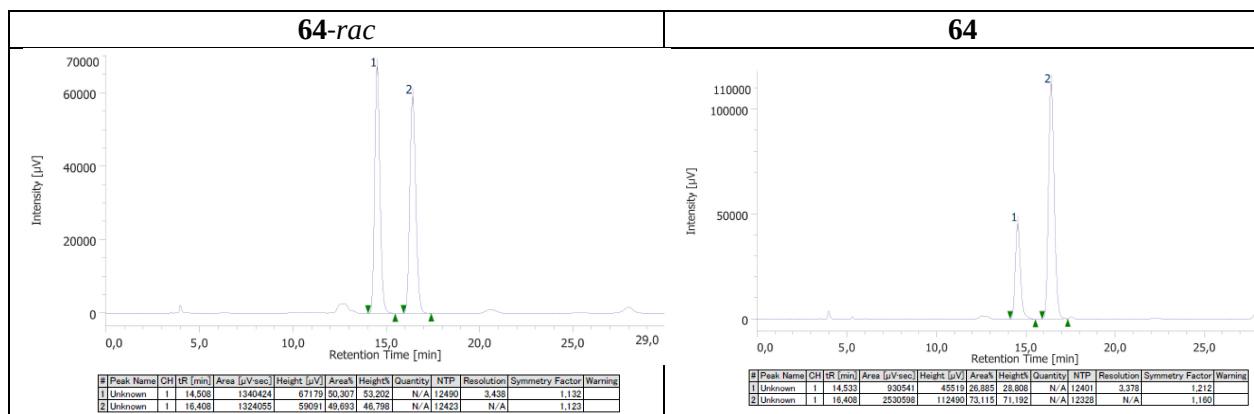
(*R*)-1-((*tert*-butylodifenyl-sililo)oksy)-4-hidroksy-4-(2-nitrofenylo)-butan-2-on



HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉NNaO₅Si 486.1713 znaleziona 486.1718

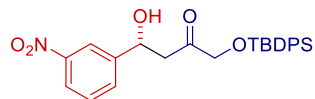
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.89 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 5H), 7.49 – 7.35 (m, 7H), 5.63 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.89 (dd, J = 16.5, 8.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 16.4, 3.4 Hz, 1H), 1.06 (s, 9H).

Nadmiar enancjomeryczny związku **64** (*ee* > 46%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 1,0 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 16,41 min, *t*_{minor} = 14,53 min).



Produkt 65

(*R*)-1-((*tert*-butylodifenilo-sililo)oksy)-4-hydrokso-4-(3-nitrofenilo)-butan-2-on

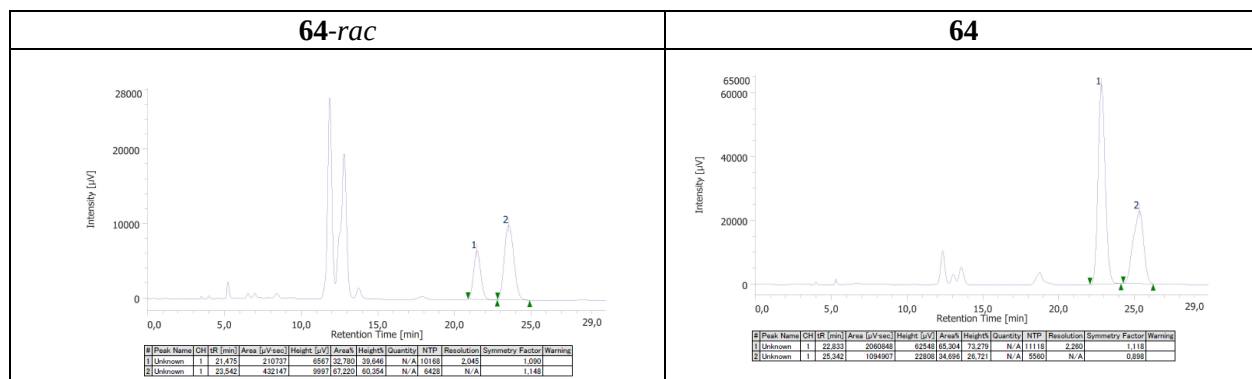


HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉NNaO₅Si 486.1713 znaleziona 486.1719

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (ddd, J = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 4H), 7.57 – 7.31 (m, 7H), 5.21 (dt, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).

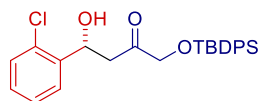
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 210.0, 148.4, 145.0, 135.5, 135.5, 131.8, 130.2, 129.5, 128.0, 122.6, 120.7, 70.0, 68.7, 46.9, 26.7, 19.2 (d, J = 3.5 Hz).

Nadmiar enancjomeryczny związku **65** (*ee* > 31%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, n-heksan/*i*-PrOH 95:5, 1,0 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 22,83 min, *t*_{minor} = 25,34 min).



Produkt **66**

(*R*)-1-((*tert*-butylodifenilo-sililo)oksy)-4-(2-chlorofenilo)-4-hydroksybutan-2-on



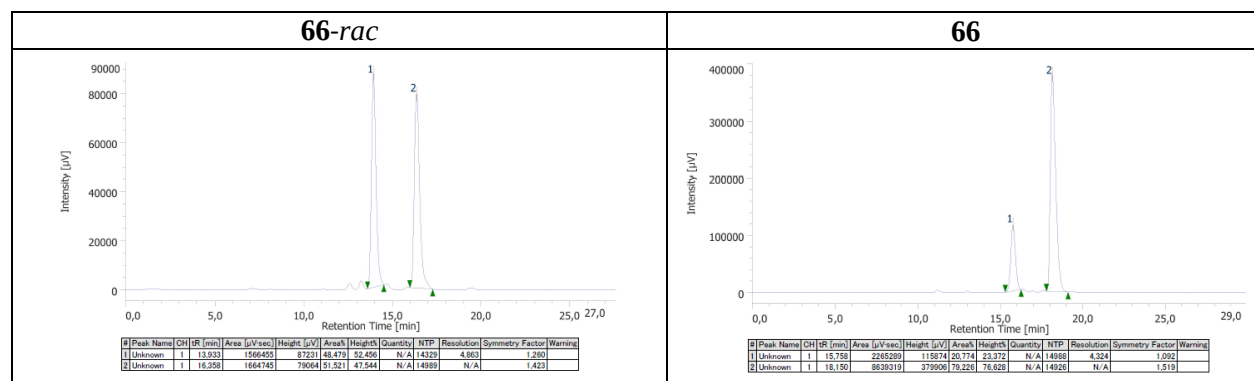
HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉ClNaO₃Si 477.1443 znaleziona 477.1444

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.61 (m, 4H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 9.4 Hz,

1H), 4.23 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 17.7, 2.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 17.7, 9.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

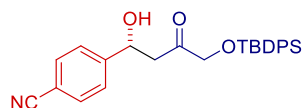
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 210.4, 140.1, 135.5, 132.4, 131.2, 130.1, 129.4, 128.6, 127.9, 127.2, 127.1, 70.0, 66.5, 45.1, 26.7, 19.2.

Nadmiar enancjomeryczny związku **66** (*ee* > 58%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 18,15 min, *t*_{minor} = 15,76 min).



Produkt **67**

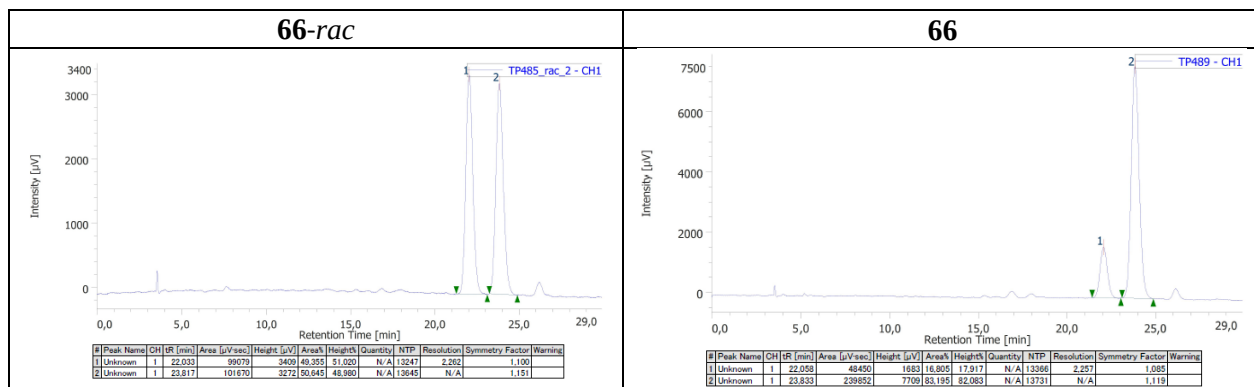
(*R*)-4-(4-((*tert*-butyldifenilo-sililo)oksy)-1-hidroksy-3-okso-butyl)benzonitryl



HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₇H₂₉NNaO₃Si 466.1814 znaleziona 466.1817

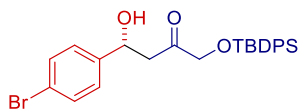
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (td, J = 7.0, 1.7 Hz, 6H), 7.49 – 7.33 (m, 8H), 5.16 (dt, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

Nadmiar enancjomeryczny związku **67** (*ee* > 66%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 1,0 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 23,83 min, *t*_{minor} = 22,06 min.).



Produkt 192

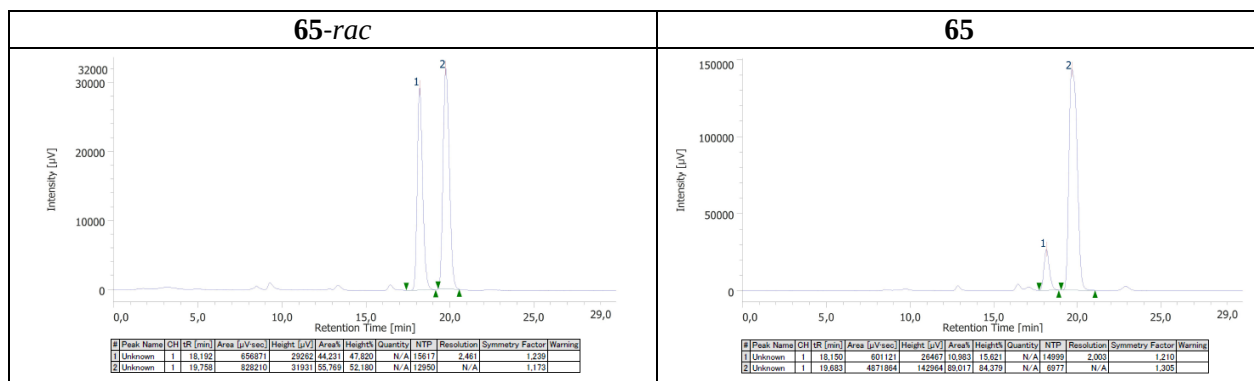
(R)-4-(4-bromofenylo)-1-((tert-butyldifenylo-sililo)oksy)-4-hydroksybutan-2-on



HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉BrNaO₃Si 519.0967 znaleziona 519.0970

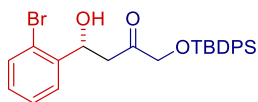
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.58 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 8H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 5.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.91 – 2.85 (m, 2H), 1.09 (s, 9H).

Nadmiar enancjomeryczny związku **192** (*ee* > 78%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 1,0 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 18,15 min, *t*_{minor} = 19,68 min).



Produkt 193

(*R*)-4-(2-bromofenylo)-1-((*tert*-butylodifenylo-sililo)oksy)-4-hydroksybutan-2-on

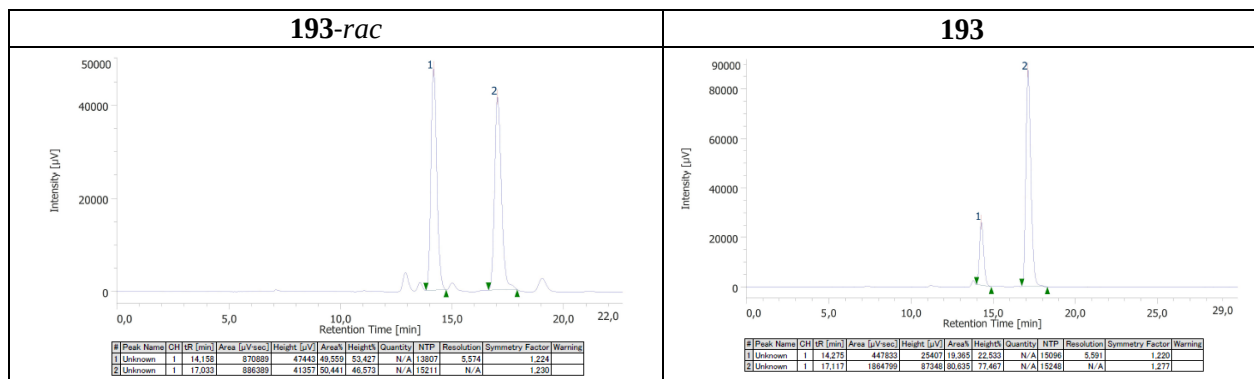


HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₂₆H₂₉BrNaO₃Si 519.0967 znaleziona 519.0969

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.5 Hz, 4H), 7.59 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 7H), 7.14 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 17.7, 2.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 17.7, 9.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 9H).

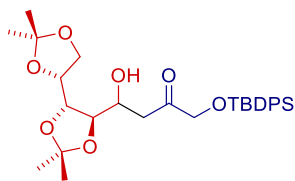
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 210.2, 141.8, 135.5, 132.6, 132.5, 130.1, 129.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.4, 121.3, 70.0, 68.7, 45.3, 26.8, 19.2.

Nadmiar enancjomeryczny związku **193** (*ee* > 62%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 14,27 min, *t*_{minor} = 17,12 min).



Produkt 204

(*R*)-1-(((*tert*-butylo)difenylosililo)oksy)-4-hydroksy-4-((4*R*,4'*R*,5*R*)-2,2,2',2'-tetrametylo-[4,4'-bi(1,3-dioksolan)]-5-ylo)butan-2-on



$[\alpha]_D^{23} = +17.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3443, 2932, 2859, 1721, 1428, 1372, 1215, 1113, 1071, 824, 742, 703, 612, 505 cm^{-1}

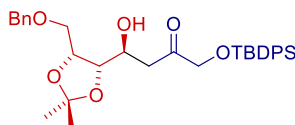
HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{NaSi}$ 565.2597, znaleziona 565.2597

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.63 (m, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 2H), 4.07 (dt, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 2.89 (dd, $J_z = 16.6, 3.5$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 16.6, 8.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.10 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 209.0, 135.5, 132.7, 132.6, 129.9, 127.9, 127.8, 110.1, 109.6, 82.1, 80.6, 76.4, 70.2, 68.7, 67.7, 42.3, 26.9, 26.9, 26.7, 26.4, 25.1, 19.2.

Produkt 210

4-((4*S*,5*R*)-5-[(benzylooksy)metylo]-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo)-1-[[*(tert*-butylo)difenylosililo]oksy]-4-hydroksybutan-2-on



$[\alpha]_D^{25} = -13.5$ ($c = 0.99$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3465, 2931, 2858, 1720, 1372, 1255, 1215, 1158, 1108, 1067, 841, 780, 515 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{NaSi}$ 585.2607, znaleziona 585.2609

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 – 7.63 (m, 5H), 7.46 – 7.28 (m, 13H), 4.62 – 4.54 (m, 2H), 4.38 (dt, $J = 8.1, 5.2$ Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 3H), 3.98 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 9.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 16.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 16.5, 8.9$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.11 (s, 9H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 208.9, 137.0, 135.5, 132.7, 132.7, 129.9, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 108.7, 79.5, 75.7, 73.9, 70.3, 68.5, 65.8, 42.9, 27.9, 26.8, 26.7, 25.3, 19.3

Produkt 215

(4S,5S)-5-(benzylooksy)-1-(((*tert*-butylo)difenylosililo)oksy]-5-((R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo)-4-hydroksypentan-2-on



$[\alpha]_D^{22} = -24.9$ ($c = 0.393$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3456, 3069, 3048, 3031, 2931, 2890, 2858, 1961, 1894, 1824, 1720, 1589, 1469, 1456, 1427, 1390, 1360, 1263, 1207, 1160, 1112, 1091, 1070, 1048, 1027, 1007, 938, 849, 822, 741, 703, 611, 505 cm^{-1}

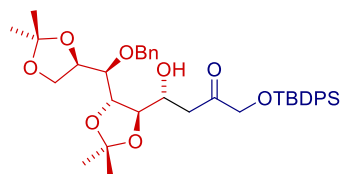
HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{NaSi}$ 585.2648, znaleziona 585.2642

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.61 (m, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 6H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 4.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.27 (td, $J = 6.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (dd, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 6.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 211.0, 138.0, 135.5, 132.5, 132.4, 130.0, 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.6, 127.0, 109.2, 81.4, 77.2, 77.0, 76.8, 75.1, 74.0, 69.9, 68.3, 66.7, 40.57, 26.72, 26.5, 25.3, 19.2.

Produkt 220

(R)-4-((4R,5R)-5-(((R)-(benzylooksy)((R)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-dioksolan-4-ylo)-1-(((*tert*-butylo)difenylosililo)oksy]-4-hydroksybutan-2-on



$[\alpha]_D^{23} = -10.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3446, 2932, 2859, 1722, 1428, 1373, 1251, 1214, 1161, 1111, 823, 741, 703, 611, 505 cm^{-1}

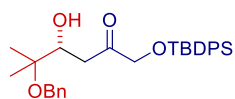
HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_8\text{NaSi}$ 685.3173, znaleziona 685.3164

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 8H), 7.26 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 (td, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 3H), 3.98 (ddd, *J* = 8.9, 7.6, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 4.4, 2.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.6, 2.6 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.6, 8.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 4H), 1.37 (s, 4H), 1.35 (s, 4H), 1.33 (s, 4H), 1.11 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.4, 138.3, 135.5, 132.5, 132.5, 130.0, 128.3, 127.9, 127.9, 127.6, 109.5, 108.4, 80.8, 77.8, 77.5, 77.5, 74.9, 69.9, 69.7, 65.8, 42.2, 27.3, 26.74, 26.63, 26.6, 25.3, 19.2.

Produkt **236**

(*R*)-5-(benzylooksy)-1-[[(*tert*-butylo)difenylosililo)oksy]-4-hidroksy-5-metyloheksan-2-on



$[\alpha]_D^{24} = +15.1$ (*c* = 1.003, CHCl₃)

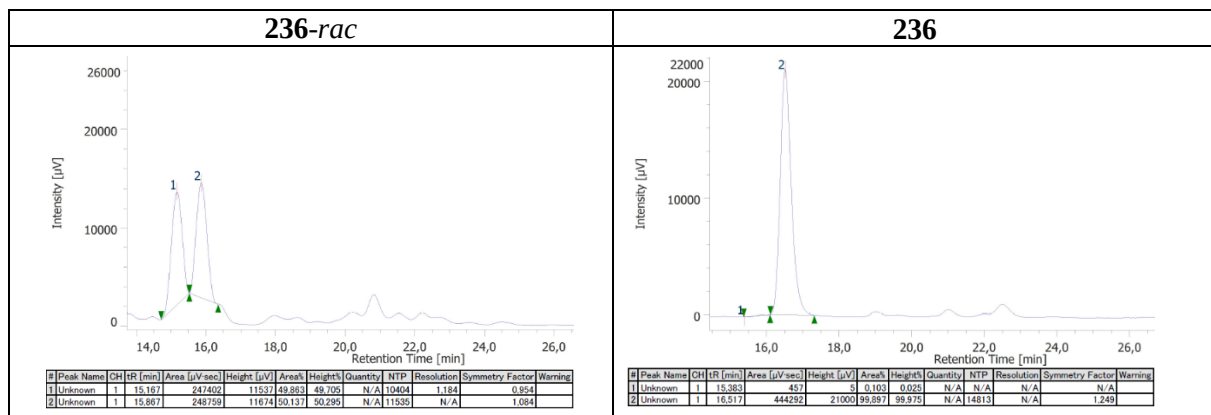
FTIR (film, CH₂Cl₂) *v*: 3492, 2931, 2858, 1719, 1427, 1389, 1362, 1155, 1112, 823, 740, 702, 612, 504 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(*M*+*Na*)⁺] obliczona dla C₃₀H₃₈O₄NaSi 513.2437, znaleziona 513.2441

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 4H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 2H), 7.37 (td, *J* = 7.1, 6.6, 1.5 Hz, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 4.47 (q, *J* = 11.3 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 4.03 (ddd, *J* = 9.7, 4.2, 2.6 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.1, 3.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 16.9, 9.7 Hz, 1H), 1.27 (s, 4H), 1.25 (s, 4H), 1.10 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 210.6, 139.2, 135.5, 135.5, 132.6, 132.5, 130.0, 128.3, 128.7, 127.3, 127.2, 77.3, 77.2, 77.1, 77.0, 76.7, 73.1, 70.1, 63.9, 40.4, 26.7, 21.7, 20.64, 19.21.

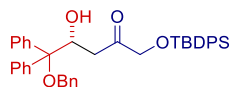
Nadmiar enancjomeryczny związku **236** (*ee* > 99%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 16,52 min, *t*_{minor} = 15,38 min).



Produkt 237

Konfiguracja produktu **237** została określona jako (*R*) metodą VCD w laboratorium prof. M. Góreckiego, szczegóły znajdują się w opublikowanych wynikach.^[91]

(*R*)-5-(benzyloksy)-1-(((*tert*-butylo)difenylosililo)oksy]-4-hydroksy-5,5-difenylopentan-2-on



$$[\alpha]_D^{24} = +29.8 \text{ (c = 1.00, CHCl}_3\text{)}$$

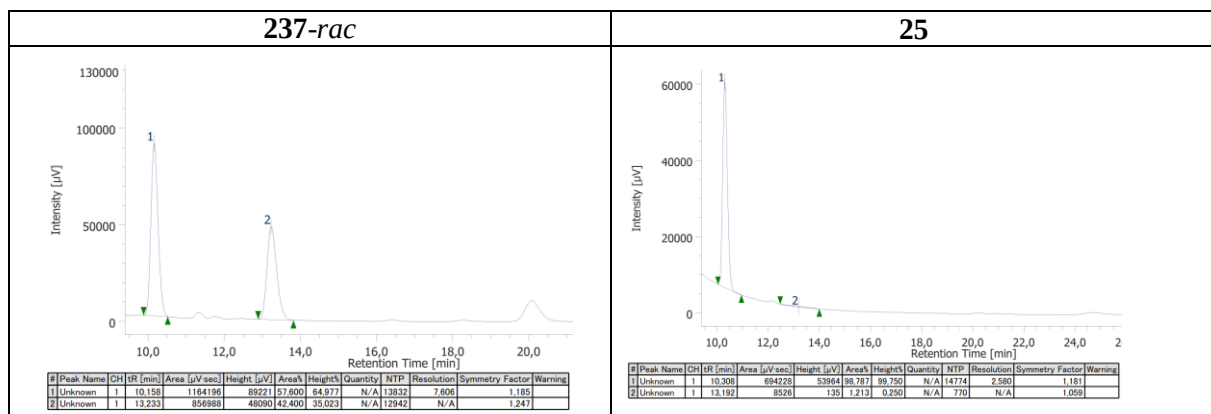
FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3524, 2930, 2857, 1714, 1427, 1112, 823, 740, 701, 613, 504 cm⁻¹

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] obliczona dla C₄₀H₄₂O₄NaSi 673.2750, znaleziona 637.2754

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dt, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 5H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 15H), 5.22 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.92 (dd, *J* = 18.3, 1.7 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 18.2, 10.0 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H).

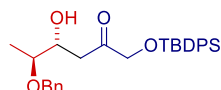
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 211.8, 141.8, 140.6, 139.1, 135.5, 132.4, 132.4, 130.0, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 127.8, 127.8, 127.5, 127.4, 127.2, 127.0, 84.7, 70.5, 69.9, 66.17, 41.01, 26.7, 19.2.

Nadmiar enancjomeryczny związku **237** (*ee* > 99.9%) określono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) z wykorzystaniem chiralnej fazy stacjonarnej (kolumna Chiracel IC3, 25°C, *n*-heksan/*i*-PrOH 9:1, 1,0 mL/min, 254 nm; *t*_{major} = 10,39 min, *t*_{minor} = 13,19 min).



Produkt 238

(4R,5S)-5-(benzylooksy)-1-[(tert-butylo)difeny losililo)oksy]-4-hydroksyheksan-2-on



$[\alpha]_D^{23} = +19.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3)

FTIR (film, CH_2Cl_2) ν : 3473, 2931, 2858, 1720, 1427, 1110, 823, 741, 702, 611, 505 cm^{-1}

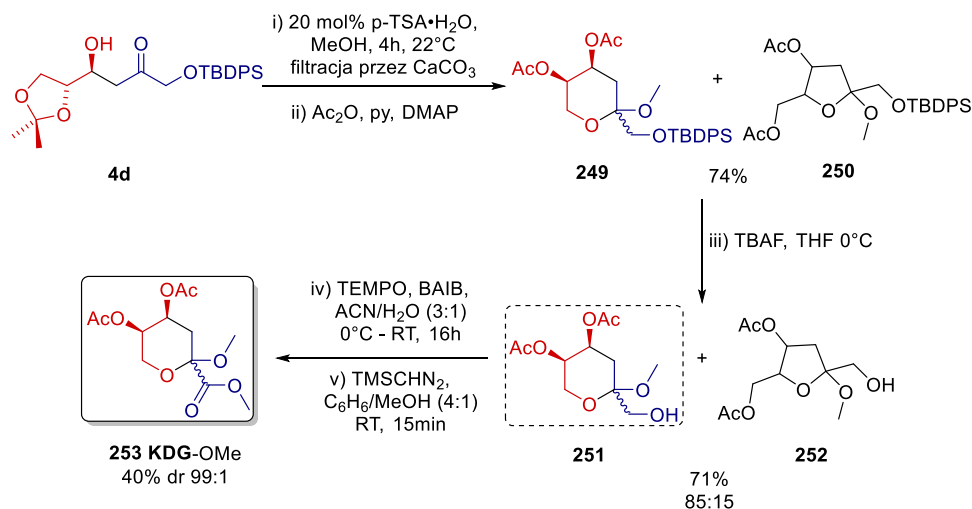
HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{NaSi}$ 499.2281, znaleziona 499.2290

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.36 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.05 (ddd, $J = 8.6, 5.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.52 (qd, $J = 6.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 17.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 17.4, 8.4$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 210.7, 138.4, 135.5, 135.5, 135.5, 132.5, 132.5, 130.0, 128.4, 128.4, 127.9, 127.9, 127.7, 127.7, 127.6, 77.0, 71.0, 70.4, 70.0, 40.9, 26.7, 19.2, 15.23.

5.2.7 Synteza związku naturalnego KDG w oparciu o produkt liniowy reakcji **4d** wraz z charakterystyką

Pełny ciąg syntetyczny prowadzący do estru metylowego kwasu 4,5-di-O-acetyl-3-deoksy- α -D-erythro-heks-2-ulozonowego **253** przedstawiłem na Schemacie 5.3, opis procedur oraz charakterystyka produktów znajduje się poniżej.



Schemat 5.3 Ciąg syntetyczny prowadzący do KDG-OMe wychodząc z liniowego produktu asymetrycznej reakcji aldolowej hydroksyacetonu z (R)-gliceraldehydem.

Procedura – etap I: Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Diol **4d** (2 mmol, 1 równ.) rozpuszczono w bezwodnym MeOH (8 mL), a następnie dodano jednorazowo kwas (0,4 mmol, 0,2 równ.). Reakcję prowadzono przez 4 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie kontrola TLC (*n*-heksan/AcOEt, 20% AcOEt; wywoływacz anizaldehydowy w celu poprawy wizualizacji) wykazała całkowite zużycie substratu. Reakcję zubożniono poprzez przesączenie mieszaniny przez warstwę CaCO₃. Warstwę tę obficie przemyto AcOEt. Następnie rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt, otrzymany w postaci żółtego oleju, wykorzystano w etapie II bez dodatkowego oczyszczania.

Procedura – etap II: Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Surowy produkt otrzymany w etapie I rozpuszczono w bezwodnej pirydynie (5 mL), a następnie w temperaturze pokojowej dodano w jednej porcji Ac₂O (6,4 mmol, 3,3 równ.), po czym dodano niewielki kryształ DMAP (0,04 mmol, 0,02 równ.). Reakcję prowadzono przez 2 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie

kontrola TLC (*n*-heksan/AcOEt, 15% AcOEt; wywoływacz anizaldehydowy) wykazała całkowite przereagowanie substratu wyjściowego. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowano z dodatkiem toluenu (×3) i podjęto próby oczyszczenia produktu metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując gradient *n*-heksan/AcOEt (0–15% AcOEt). Na tym etapie otrzymano wzbogaconą mieszaninę piranoz **249** (produktów głównych) i furanoz **250** (produktów ubocznych) z wydajnością 70% (701 mg), w postaci przezroczystego oleju.

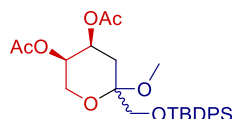
Procedura – etap III: Wzbogaconą mieszaninę piranoz i furanoz **249**, otrzymaną w etapie II (500 mg, 1 mmol, 1 równ.), rozpuszczono w THF (5 mL) i schłodzono do 0°C. Następnie dodawano kroplami 1 M roztwór TBAF w THF (1,5 mmol, 1,5 równ.). Reakcję prowadzono przez 3 h w temperaturze 0°C. Po tym czasie kontrola TLC (*n*-heksan/AcOEt, 15% AcOEt; wywoływacz anizaldehydowy) wykazała całkowite przereagowanie substratu wyjściowego. Mieszaninę reakcyjną zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując DCM/MeOH (3% MeOH). W wyniku oczyszczania otrzymano wzbogaconą mieszaninę alkoholi pierwszorzędowych: piranozy **251** (produkt główny) i furanozy **252** (produkt uboczny), w postaci żółtawego oleju, z wydajnością 71% (186 mg).

Procedura – etap IV: Wzbogaconą mieszaninę alkoholi pierwszorzędowych **251** i **252** (0,3 mmol, 1 równ.) rozpuszczono w mieszaninie ACN/H₂O (3:1, 10 mL). Następnie w temperaturze pokojowej dodawano porcjami bis(acetoksy)jodobenzen (1,5 mmol, 5 równ.), po czym jednorazowo dodano TEMPO (0,15 mmol, 0,5 równ.). Reakcję prowadzono przez 3 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie kontrola TLC (DCM/MeOH, 5% MeOH; wywoływacz anizaldehydowy) wykazała całkowite przereagowanie substratu wyjściowego; kwas uwidaczniał się jako niebieska plama w miejscu naniesienia próbki. Następnie mieszaninę reakcyjną ostrożnie zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując chłodzoną łaźnię. Surowy produkt wykorzystano w ostatnim etapie bez oczyszczania otrzymanych kwasów karboksylowych.

Procedura – etap V: Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Surową mieszaninę kwasów karboksylowych otrzymaną w poprzednim etapie (115 mg) rozpuszczono w mieszaninie benzenu i MeOH (4:1, 5 mL), a następnie w temperaturze pokojowej dodano roztwór (trimetylosililo)diazometanu (2 M w Et₂O, 0,6 mmol, 2 równ.). Po 15 min kontrola TLC (DCM/MeOH, 5% MeOH; wywoływacz KMnO₄) wykazała całkowite przekształcenie substratu

w pochodną estrową. Mieszaninę reakcyjną ostrożnie zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, stosując chłodzoną łaźnię, a następnie oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując gradient *n*-heksan/AcOEt (5–20% AcOEt). Czysty produkt **253** otrzymano w postaci żółtawego oleju z wydajnością 40% w ostatnim etapie (35 mg), co odpowiada wydajności całkowitej procesu wynoszącej 14%.

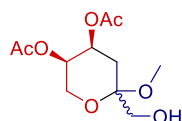
Diocan (3*R*,4*S*)-6-[(*tert*-butyldifenylsililoksy)metylo]-6-metoksytetrahydro-2*H*-pirano-3,4-diylu



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.69 – 7.67 (m, 3H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 6H), 5.32 (ddd, *J* = 11.9, 5.6, 3.1 Hz, 1H), 5.20 – 5.17 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 12.9, 1.4 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.12 (ddd, *J* = 12.4, 5.6, 1.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.11 – 2.06 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.09 (s, 9H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.1, 135.6, 133.2, 129.8, 127.7, 100.5, 67.5, 66.8, 64.64, 62.13, 48.31, 31.8, 26.8, 26.8, 21.0, 21.0.

Diocan (3*R*,4*S*)-6-(hydroksymetylo)-6-metoksytetrahydro-2*H*-pirano-3,4-diylu

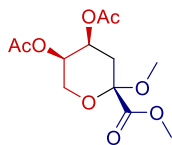


LRMS (ESI-TOF) [(*M*+Na)⁺] obliczona dla C₁₁H₁₈O₇Na 285.10 znaleziona 285.5

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.22 (ddd, *J* = 12.2, 5.2, 3.1 Hz, 1H), 5.14 (dq, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.93 (ddd, *J* = 12.7, 5.2, 1.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.1, 100.0, 67.2, 66.5, 64.0, 62.5, 48.6, 31.3, 21.0, 20.9.

(3*R*,4*S*,6*S*)-6-metoksy-6-(metoksykarbonylo)tetrahydro-2*H*-pirano-3,4-diylu



$[\alpha]_D^{24} = -101.5$ ($c = 0.97$, CHCl_3)

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3631, 3469, 2955, 2843, 1745, 1439, 1367, 1247, 1226, 1170, 1111, 1044, 907, 805, 606, 490 cm^{-1}

HRMS (ESI-TOF) $[(M+Na)^+]$ obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Na}$ 313.0899 znaleziona 313.0898

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5.29 (ddd, $J = 12.0, 5.1, 3.1$ Hz, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 13.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.84 – 3.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.16 (ddd, $J = 12.7, 5.1, 1.1$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 169.9, 168.1, 99.0, 66.6, 65.8, 62.7, 52.7, 51.2, 32.4, 21.0, 20.8.

^1H NMR (500 MHz, $\text{Benzen-}d_6$) δ 5.43 (td, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 12.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 13.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{Benzen-}d_6$) δ 169.5, 169.0, 167.6, 98.9, 66.8, 66.0, 62.3, 51.4, 50.6, 32.6, 20.1, 20.1.

6 Bibliografia

- [1] A. Bar-Even, A. Flamholz, E. Noor, R. Milo, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, 8, 509–517.
- [2] B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600–1632.
- [3] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471–5569.
- [4] B. R. Knappmann, M. A. El-Nawawy, H. G. Schlegel, M. R. Kula, *Carbohydr. Res.* **1993**, 242, 153–160.
- [5] S. Kondo, U. Zähringer, E. T. Rietschel, K. Hisatsune, *Carbohydr. Res.* **1989**, 188, 97–104.
- [6] K. Hisatsune, A. Kiuye, S. Kondo, *Microbiol. Immunol.*, **1980**, 24, 691–701.

- [7] C. Di Nardo, O. Varela, *Carbohydr. Res.* **2000**, 328, 605–610
- [8] J. Paradowska, M. Pasternak, B. Gut, B. Gryzłó, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 173–187
- [9] O. Popik, M. Pasternak-Suder, K. Leśniak, M. Jawiczuk, M. Górecki, J. Frelek, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5728–5739.
- [10] J. Mlynarski, S. Baś, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 577–587.
- [11] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4288–4297.
- [12] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, 47, 4638–4660.
- [13] P. Vogel, Y. H. Lam, A. Simon, K. N. Houk, *Catalysts*, **2016**, 6, 128–193
- [14] D. Kampen, , C.M. Reisinger, B. List, *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, Berlin **2010**
- [15] A. Bolt, A. Berry, A. Nelson, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, 474, 318–330.
- [16] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273–11283.
- [17] M. H. Haindl, J. Hioe, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12835–12842.
- [18] Y. Yamashita, T. Yasukawa, W. J. Yoo, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 4388–4480
- [19] J. Cramer, C. P. Sager, B. Ernst, *J. Med. Chem.* **2019**, 62, 8915–8930.
- [20] T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195–1220.
- [21] W.-D. Fessner, in *Modern Aldol Reactions* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 201–272.
- [22] M. Brovetto, D. Gaménara, P. Saenz Méndez, G. A. Seoane, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4346–4403
- [23] J. Mlynarski, B. Gut, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 587–596.

- [24] Ibrahim, A. Córdoba, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3363–3367.
- [25] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, 44, 1210–1212.
- [26] T. Hoffmann, G. Zhong, B. List, D. Shabat, J. Anderson, S. Gramatikova, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2768–2779.
- [27] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroöder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 34, 1059
- [28] V. Maggiotti, M. Resmini, V. Gouverneur, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2002**, 41, 1012–1014.
- [29] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496–497.
- [30] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615–1621.
- [31] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386–7387.
- [32] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395–2396.
- [33] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273.
- [34] S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911–12912.
- [35] C. Allemann, R. Gordillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558–569.
- [36] F. R. Clemente, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11294–11302.
- [37] G. K. Friestad, J. Qin, R. V May, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12190–12191.
- [38] A. Córdoba, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [39] W. Zou, I. Ibrahim, P. Dziedzic, H. Sundén, A. Córdoba, *Chem. Commun.* **2005**, 4946–4948.
- [40] S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288–289.
- [41] F.-C. Wu, C.-S. Da, Z.-X. Du, Q.-P. Guo, W.-P. Li, L. Yi, Y.-N. Jia, X. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4812–4818.

- [42] J. Wagner, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *Science*. **1995**, 270, 1797-1800.
- [43] G. T. Copeland, E. R. Jarvo, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6784–6785.
- [44] J. T. Blank, S. J. Miller, *Biopolymers*, **2006**, 84, 38-47
- [45] F. Calderón, R. Fernández, F. Sánchez, A. Fernández-Mayoralas, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1395–1403.
- [46] S. Samanta, J. Liu, R. Dodda, C. G. Zhao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5321–5323.
- [47] S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. Li, J. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, 10, 653-656.
- [48] H. Huang, E. N. J. Jacobsen, *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170- 7171.
- [49] M. P. Lalonde, Y. G. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6366-6370.
- [50] S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451-1453
- [51] J. Paradowska, M. Rogozińska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1639–1641.
- [52] Z. Tang, Z.-H. Yang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2285–2287.
- [53] X. Chen, S. Luo, Z. Tang, L. Cun, A. Mi, Y. Jiang, L. Gong, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 689–701.
- [54] S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi, *Tetrahedron Asymmetry*. **2006**, 17, 2754–2760.
- [55] D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2467–2472.
- [56] J. Li, S. Luo, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1747–1750.
- [57] A. Kumar, S. Singh, V. Kumar, S. Singh Chimni, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2731–2742.
- [58] P. Dziedzic, W. Zou, J. Háfren, A. Córdova, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 38–40.
- [59] S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10246–10256.
- [60] S. S. V Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2008**, 10, 9–12.

- [61] N. Utsumi, M. Lmai, F. Tanaka, S. S. V. Ramasastry, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3445–3448.
- [62] K. Nakayama, K. Maruoka, *J. Am. Soc.* **2008**, 130, 17666–17667.
- [63] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1041–1046.
- [64] C. M. Stephens, R. Bauerle, *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 20810–20817.
- [65] R. D. Kobes, R. T. Simpson, B. L. Vallee, W. J. Rutter, *Biochemistry*. 8, 2, 585–588
- [66] T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352–1375.
- [67] M. Braun, *Modern Aldol Reactions* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 1–61.
- [68] B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Soc.* **2001**, 123, 14, 3367–3368.
- [69] N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2169–2178.
- [70] M. Shibasaki, M. Kanai, K. Funabashi, *Chem. Commun.* **2002**, 2, 1989–1999.
- [71] L. Marchetti, Brenton DeBoef, *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 9 1536–1538.
- [72] D. Gryko, M. Chromiński, D. J. Pielacińska, *Symmetry*. **2011**, 3, 265–282.
- [73] T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5210–5278.
- [74] L. Liu, B. Wang, Y. Zhu, W. Chang, J. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, 24, 533–542.
- [75] H. Wennemers, *Chimia (Aarau)*. 2007, 61, 276–278.
- [76] P. Krattiger, R. Kovasy, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1101–1103.
- [77] J. D. Revella, H. Wennemersa, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1046–1052.
- [78] F. Guillier, D. Orain, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 6, 2091–2158
- [79] X. Wu , Z. Jiang , H.-M. Shen and Y. Lu , *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 812–816
- [80] A. Kumar, S. Singh , V. Kumar, S.S. Chimni, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2731–2742.

- [81] J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron*. **1986**, 42, 447–488
- [82] C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzedah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056–4058
- [83] M. Zhao, Y. Zhu, H. Wang, W. Zhang, W. Mu, *Synth. Syst. Biotechnol.* **2023**, 8, 509–519.
- [84] F. Alessi, G. Condemine, A. Doutheau, J. Robert-Baudouy, D. Anker, *Prog. Biotechnol.* **1996**, 14, 845–852.
- [85] A. Theodossis, H. Walden, E. J. Westwick, H. Connaris, H. J. Lambie, D. W. Hough, M. J. Danson, G. L. Taylor, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 43886–43892.
- [86] P. R. Jones, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 5, 461–487.
- [87] S. Xu, J. del Pozo, F. Romiti, Y. Fu, B. K. Mai, R. J. Morrison, K. A. Lee, S. Hu, M. J. Koh, J. Lee, X. Li, P. Liu, A. H. Hoveyda, *Nat. Chem.* **2022**, 14, 1459–1469.
- [88] Y. Hiraga, S. Chaki, S. Niwayama, *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4677–4681.
- [89] J. Paradowska, J. Mlynarski, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1502–1511
- [90] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai Purification of Laboratory Chemicals, Sixth Edition, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2009**
- [91] T. J. Podlewski, M. W. Turkiewicz, M. Górecki, J. Młynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 18, 3903–3912