



**Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk**

Łukasz Adam Włoszczak

**Zastosowanie 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako
katalizatora reakcji pirogronianów i 2,3-diketonów
w addycji nukleofilowej z α,β -nienasyconymi
nitroalkenami**

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. Jacek Młynarski

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

Warszawa 2024

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

Jackowi Młynarskiemu za możliwość realizacji i wsparcie w wykonywaniu niniejszej pracy, a także za merytoryczną krytykę moich teorii i zamierzeń. Dziękuję też za poświęcony czas oraz życzliwość okazaną mi w trakcie kilkuletniej opieki.

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

Tomaszowi Podlewskiemu za miło spędzony czas i interesujące spojrzenie na rzeczywistość.

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

Piotrowi Szcześniakowi za proste rozwiązania, których zmęczony umysł nigdy by nie dostrzegł oraz próbę udoskonalenia mojej pracy.

Katarzynie Goliszewskiej za nieocenioną pomoc i doskonałe zbalansowanie krytyki i laudacji.

Kindze Kuczyńskiej za wnikliwe spostrzeżenia.

Pozostałym pracownikom Instytutu Chemii Organicznej za wspólne znoszenie ciężaru pracy naukowej.

Mojej żonie **Żanecie**, za cierpliwość i serce.

Mojemu bratu **Pawłowi**, za to, że zawsze ma dla mnie czas.

Rodzicom, za pokładaną we mnie wiarę.

Mojej Mamie

Wyniki opisanych badań zostały opublikowane:

1. Ł. A. Włoszczak, R. Karczewski, J. Młynarski, *Organocatalytic Activation of Pyruvates Toward Michael Addition to Nitroalkenes: Synthesis of γ -Aminobutyric Acid (GABA) Derivatives*, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, DOI: 10.1002/adsc.202301502
2. Ł. A. Włoszczak, M. Górecki, J. Młynarski, *Organocatalytic Activation of Unsymmetrical 2,3-Diketones towards Catalytic Asymmetric Domino Michael–Henry Reaction*, Manuskrypt w przygotowaniu.

Streszczenie

Zachodzące w organizmach żywych biochemiczne procesy wykorzystują związki 2,3-dikarbonyłowe między innymi w syntezie aminokwasów. Na przykład z pirogronianu powstają alanina, walina i leucyna. Pierwsze dwie dekady dwudziestego wieku były świadkiem dynamicznego rozwoju organokatalizy. Organokatalizatory zastosowano do szerokiego spektrum substratów. Potencjał związków 2,3-dikarbonyłowych w syntezie chemicznej nie został, jednakże do dziś w pełni wykorzystany.

W niniejszej dysertacji zaprezentowałem organokatalityczne metody wykorzystania związków 2,3-dikarbonyłowych w reakcji z nitroalkenami. Ustaliłem, że katalizator 2-(trifluorometylo)pirolidynowy promuje reakcję zarówno estrów pirogronianu, jak i 2,3-diketonów z α,β -nienasyconymi nitroalkenami z różnymi podstawnikami w pozycji β . Katalizator ten posiada unikalne połączenie niskiej zasadowości z wyższą niż spodziewana nukleofilowością. Ta szczególna kombinacja cech pozwala na uniknięcie mechanizmu enolowego reakcji związków 2,3-dikarbonyłowych oraz wymuszenie mechanizmu enaminoowego.

Przedstawiłem dwadzieścia osiem przykładów syntezy estrów β -podstawionych γ -nitropirogronianów z estrów pirogronianu i nitroalkenów. Otrzymane związki posłużyły mi do otrzymania dziesięciu różnych, podstawionych w pozycji 4, estrów proliny oraz prekursorów pochodnych GABA; Fenibutu, Baklofenu oraz Pregabaliny, jednych z najczęściej sprzedawanych leków.

Otrzymałem dwadzieścia dwa różnie podstawione w pozycji 4 2-hydroksy-3-nitro-cyklopentanony w regioselektywnej reakcji typu domino Michaela-Henry'ego pomiędzy 2,3-diketonami a nitroalkenami. Użyteczność tych związków pokazałem w prostych transformacjach między innymi przez homologacje do 2-hydroksy-3-nitro-cykloheksanonów.

Abstract

Biochemical processes within living organisms exploit 2,3-diketones in the synthesis of amino acids. Notably, pyruvate gives rise to alanine, valine, and leucine. The initial decades of the twentieth century marked a period of rapid advancement in organocatalysis, where a diverse array of substrates were subjected to catalytic processes. Despite this, the full potential of 2,3-diketones in chemical synthesis remains underexplored.

This dissertation introduces organocatalytic methodologies for harnessing 2,3-diketones in reactions involving nitroalkenes. It was determined that the catalyst 2-(trifluoromethyl)pyrrolidine facilitates reactions between pyruvate esters, 2,3-diketones, and α,β -unsaturated nitroalkenes bearing various β -substituents. Notably, this catalyst exhibits a unique blend of low basicity and unexpectedly high nucleophilicity, thereby circumventing the enol mechanism typical for reactions involving 2,3-diketone and favoring an enamine mechanism instead.

The dissertation presents twenty-eight case studies illustrating the synthesis of β -substituted γ -nitropyruvate esters from pyruvate esters and nitroalkenes. The resultant compounds were instrumental in obtaining ten distinct 4-substituted proline esters and three precursor molecules for GABA derivatives such as Phenibut, Baclofen, and Pregabalin, which are blockbuster drugs.

Furthermore, the research yielded twenty-two uniquely substituted 4-positioned 2-hydroxy-3-nitrocyclopentanones through a regioselective Michael-Henry domino reaction involving 2,3-diketones and nitroalkenes. The versatility of these compounds was demonstrated through straightforward transformations, including homologation to yield 2-hydroxy-3-nitrocyclohexanones.

Wykaz skrótów stosowanych w pracy

Skróty opisowe

APCI	metoda jonizacji chemicznej pod ciśnieniem atmosferycznym
de	nadmiar diastereoizomeryczny (ang. diastereoisomeric excess)
dr	stosunek diastereoizomeryczny (ang. diastereoisomeric ratio)
E	elektrofil
EDG	grupa elektronodonorowa (ang. electron donating group)
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny (ang. enantiomeric excess)
eq	równoważnik stechiometryczny (ang. equivalent)
er	stosunek enancjomerów (ang. enantiomeric ratio)
ESI	metoda jonizacji elektrorozpylaczem
EWG	grupa elektronoakceptorowa (ang. electron withdrawing group)
GC	chromatografia gazowa
HOMO	najwyższy obsadzony orbital molekularny
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
IR	spektroskopia w podczerwieni
LOMO	najniższy obsadzony orbital molekularny
LRMS	spektrometria mas niskiej rozdzielczości
Nu	nukleofil
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
NOE	jądrowy efekt Overhausera
PG	grupa zabezpieczająca (ang. protecting group)
rac	mieszanina racemiczna
rt	temperatura pokojowa (ang. room temperature)
SOMO	pojedynczo zajęty orbital molekularny
t	czas
T	temperatura
t.wrz.	temperatura wrzenia

TLC	chromatografia cienkowarstwowa
TS	stan przejściowy
Y	wydajność (ang. yield)

Związki chemiczne i rozpuszczalniki

AA	kwasy octowe
ACN	acetonitryl
AcOEt	octan etylu
AdA	kwasy adamantanowe
BA	kwasy benzoowe
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCM	chlorek metylenu
DEAD	azodikarboksylan etylu dietylu
DIPEA	diizopropylodietylamina
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	dimetyloformamid
DMP	2,2-dimetoksypropan
DMSO	dimetylosulfotlenek
DOWEX	kwasy żywicy jonowymiennego DOWEX™
Et ₂ O	eter dietylowy
FA	kwasy mrówkowe
LDA	diizopropylodietylamid litu
<i>m</i> CPBA	kwasy 3-chloroperoksybenzoowe
MeOH	metanol
NMP	N-metylo-2-pirolidon
PA	kwasy piwalowe
PTSA	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowe
Py	pirydyna
Ra-Ni	nikiel Raneya
TBAF	fluorek tetrabutylamoniowy

TEA	trietyloamina
TFA	kwask trifluorooctowy
TfOH	kwask trifluorometanosulfonowy
THF	tetrahydrofuran

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 izobutylowa
<i>i</i> -Pr	grupa izopropylowa
Me	grupa metylowa
Ph	grupa fenylowa
Pr	grupa propylowa
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TBS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
<i>t</i> -Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
TMS	grupa trimetylosililowa

Opis graficzny rysunków i schematów: W opisie badań własnych czerwonym kolorem zaznaczono przemiany (strzałki), które nie przebiegają lub produkty które nie powstały choć były oczekiwane. Na niebiesko zaznaczono przemiany (strzałki), które były planowane ale nie zostały zrealizowane. Jeżeli substraty zostały pokolorowane, to w cząsteczce produktu zaznaczono tym samym kolorem fragment pochodzący od substratu. Na rysunkach oraz w tekście parametry reakcji: wydajność, nadmiar enancjomeryczny oraz stosunek diastereoizomerów przedstawiam zawsze w tej kolejności, np. 50%, 95% *ee*, dr 9:1. Jeżeli pod strukturą znajduje się tylko jedna wartość np. 50% to odnosi się ona zawsze tylko do wydajności.

Numeracja związków: Związki używane jako katalizatory ponumerowane są cyframi rzymskimi. Pochodne oznaczone są kolejną literą, np. związek **3** ma szereg pochodnych **3a**, **3b** itd. różniących się podstawnikami. Jeżeli zastosowano ogólny schemat to struktury opisano na danym schemacie małymi cyframi rzymskimi. Związki nieużyte w badaniach własnych oznaczono literą **L** z odpowiednią numeracją: **L1**, **L2** itd.

W pracy używam terminu *alifatyczne nitroalkeny* oraz *aromatyczne nitroalkeny* w obu przypadkach przymiotnik odnosi się do struktury podstawnika w pozycji β względem grupy nitrowej.

Spis treści

1. Założenia i cel pracy	16
2. Wprowadzenie do organokatalitycznej syntezy asymetrycznej	19
2.1. Mechanizm enaminowy i enolowy.....	20
2.2. Reakcja Michaela w asymetrycznej organokatalizie.....	39
2.3. Związki 2,3-dikarbonylowe w organokatalitycznej syntezie asymetrycznej.....	56
2.3.1. Reakcje z udziałem pirogronianów	56
2.3.2. Reakcje z udziałem 2,3-diketonów	65
3. Badania własne.....	68
3.1. Wstęp.....	68
3.2. Synteza materiałów wyjściowych i katalizatorów	68
3.3. Asymetryczna addycja nukleofilowa estrów pirogronianu do α,β -nienasyconych nitroalkenów	72
3.3.1. Zastosowanie otrzymanych γ -nitropirogronianów	83
3.4. Asymetryczna addycja nukleofilowa 2,3-diketonów do α,β -nienasyconych nitroalkenów	94
3.4.1. Zastosowanie otrzymanych 3-nitrocyclopentanonów	104
4. Podsumowanie i wnioski.....	109
5. Część eksperymentalna	111
5.1. Informacje ogólne	111
5.2. Przepisy ogólne	112
5.3. Przepisy szczegółowe i charakterystyka otrzymanych produktów	114
6. Bibliografia.....	177

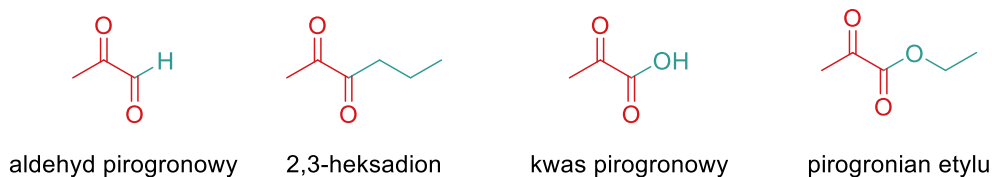
1. Założenia i cel pracy

Organokataliza, mimo kilku prac opisujących ten typ katalizy w XX wieku, pierwotnie postrzegana była, co najwyżej, jako ciekawostka, znajdująca się na obrzeżach zainteresowań chemików. Badania Storka nad enaminami oraz odkrycie katalizy prolina w reakcji Hajosa–Parrisha–Edera–Sauera–Wiecherta w latach 70-tych potrzebowały czasu, aby znaleźć szerokie zastosowanie. Dopiero w 2000 roku Benjamin List i Dawid MacMillan, niezależnie od siebie, zademonstrowali, że za pomocą proliny lub chiralnej pochodnej imidazolu można precyzyjnie kontrolować przebieg reakcji chemicznej, w tym jej enancjoselektywność. Ich prace nie tylko poszerzyły metodologię chemii organicznej, ale również zainicjowały fascynację organokatalizą. Wyróżnienie Nagrodą Nobla w 2021 roku dwóch wyżej wymienionych jest tego najlepszym dowodem.

Organiczne katalizatory, zwłaszcza aminy, znajdują obecnie szerokie zastosowanie w badaniach naukowych, przemyśle farmaceutycznym i spożywczym, umożliwiają efektywne przeprowadzanie wielu transformacji. Narzędzie to nie tylko umożliwia podjęcie problemów, które są trudne do rozwiązania za pomocą innych metod, ale także eliminuje kłopoty związane z toksycznymi zanieczyszczeniami, co jest częstym problemem w katalizie metalami.

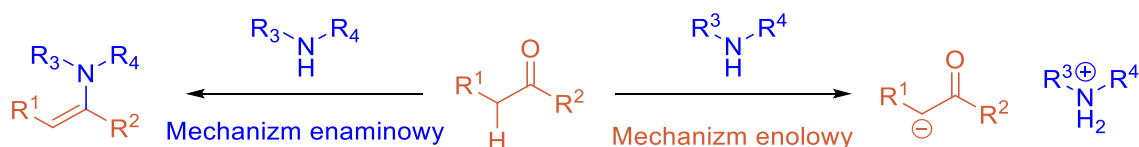
Przypadkowemu obserwatorowi praca naukowa w poznanym obszarze może wydawać się jedynie dokładaniem ostatnich puzzli do gotowej mozaiki, jednak jak seria powiększeń w mikroskopie, każdy fragment naukowego badania, odsłania przed nami nieoczekiwane perspektywy i podsuwa pytania, które skłaniają do nowych poszukiwań i refleksji. Pomimo ogromu pracy wykonanej na przestrzeni pierwszych dwóch dekad XXI wieku, wciąż odkrywamy zachwycające i innowacyjne rozwiązania problemów syntetycznych za pomocą organokatalizy.

Związki 2,3-dikarbonylowe to struktury chemiczne, zawierające sąsiadujące ze sobą grupy karbonylowe. Mimo swojej prostoty, cząsteczki te są trudne do wykorzystania w syntezie asymetrycznej. Struktury prostych związków 2,3-dikarbonylowych przedstawiono na **rysunku 1**.



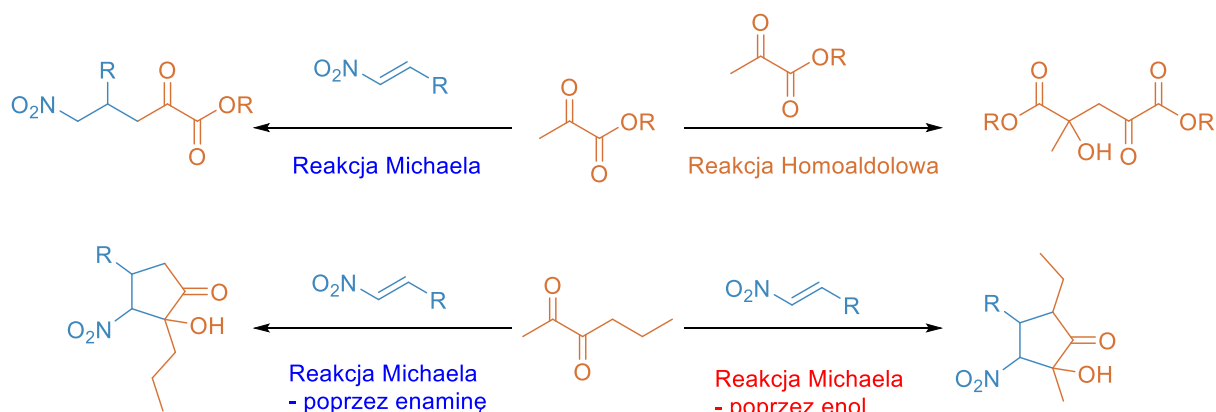
Rysunek 1. Przykładowe struktury związków 2,3-dikarbonylowych

Reakcja cząsteczki aldehydu lub ketonu, posiadającej protony na węglu alfa, z elektrofilami w obecności katalizatora - drugorzędowej lub pierwszorzędowej aminy - może przebiegać poprzez dwa możliwe mechanizmy. Pierwsza ścieżka to bezpośrednie oderwanie α -protonu przy grupie karbonylowej, w tym wypadku amina działa jako zasada, a powstały karboanion atakuje elektrofila. Drugą ścieżkę inicjuje nukleofilowy atak aminy na grupę karbonylową, potem, następuje eliminacja cząsteczki wody oraz reorganizacja powstałej iminy w reaktywną nukleofilową enaminę, zdolną przenieść parę elektronową w kierunku elektrofila (**Schemat 1**). Wybór między enolowym a enaminowym mechanizmem reakcji zależy od różnych czynników, takich jak nukleofilowość i zasadowość katalizatora. Istotny jest rozmiar katalizatora, a także oddziaływania międzycząsteczkowe zarówno katalizatora z substratami, jak i pomiędzy nimi, decyduje to o charakterze reakcji i indukcji asymetrycznej.



Schemat 1. Dwa mechanizmy reakcji możliwe w katalizie aminami

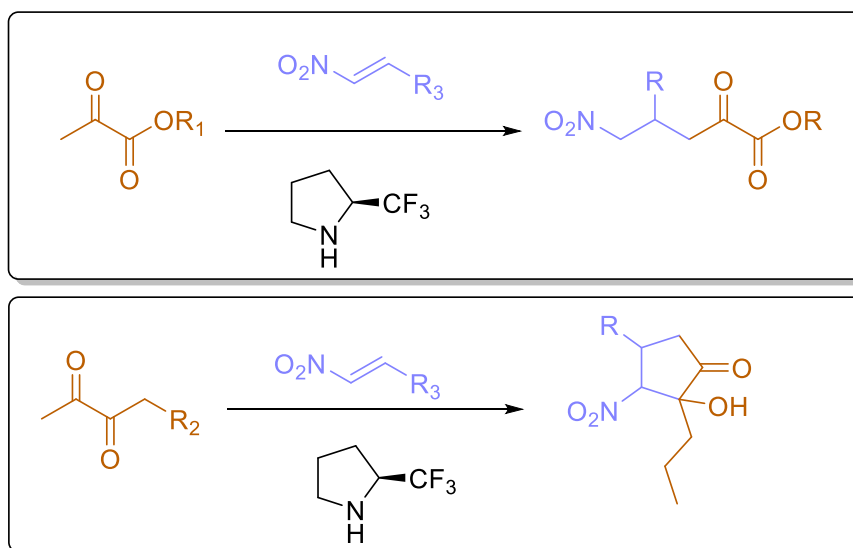
W kontekście cząsteczki estru pirogronianu, oba te mechanizmy będą ze sobą konkurowały. Dlatego istotne jest dobranie takich warunków reakcji, aby jeden z mechanizmów znacząco przeważał. W przypadku 2,3-heksadionu, enolanowy mechanizm prowadzi do produktów ataku od strony dłuższego łańcucha, a enaminowy od strony grupy metylowej. W przypadku estrów pirogronianu wybór mechanizmu enaminowego pozwala zminimalizować powstawanie produktów reakcji homoaldolowych (**Schemat 2**). Katalizator przyspiesza każdą z tych przemian, prowadząc do różnych produktów. Kluczowym aspektem określania warunków reakcji jest zatem wybór odpowiedniego katalizatora.



Schemat 2. Reakcje związków 2,3-dikarbonylowych

Reakcja Michaela to 1,4-addycja czynnika nukleofilowego do ubogiego w elektrony układu α,β -nienasyconego. W reakcji tej tworzy się wiązanie węgiel-węgiel oraz może powstawać centrum asymetryczne co czyni ją atrakcyjnym narzędziem w syntezie organicznej.

Enancjoselektywna reakcja Michaela estrów pirogronianu



Regioselektywna reakcja 2,3-diketonów z nitroalkenami

Schemat 3. Cel pracy

Tematem moich badań było poszukiwanie efektywnego organokatalizatora w reakcji związków dikarbonylowych z nitroalkenami. **Cel osiągnąłem poprzez zastosowanie optycznie czystej 2-(trifluorometylo)pirolidyny jako katalizatora w reakcji estrów pirogronianu**

i 2,3-diketonów z α,β -nienasyconymi nitroalkenami. Nadrzędnym zamiarem było otrzymanie produktów addycji z wysoką enancjoselektywnością. W przypadku 2,3-diketonów dodatkowym zadaniem było uzyskanie regioizomeru addycji od strony grupy metylowej. Otrzymane związki mogą posłużyć w syntezie leków takich jak Zanamivir czy pochodne kwasu γ -aminomasłowego: Pregabalina czy Baklofen (**Schemat 3**).

2. Wprowadzenie do organokatalitycznej syntezy asymetrycznej

Zdecydowana większość biologicznie aktywnych związków organicznych występuje w naturze w postaci pojedynczego enancjomeru. Podstawową koncepcję asymetrycznej syntezy można przedstawić jako wykorzystanie optycznie czystego substratu lub katalizatora jako źródła do generowania nowego centrum asymetrii. Syntezę asymetryczną możemy podzielić na dwie główne kategorie: z wykorzystaniem optycznie czystych substratów (na przykład aminokwasów) lub z wykorzystaniem optycznie czystych katalizatorów. Przez długi czas, jedynym narzędziem w rękach chemików zdolnym wytworzyć enancjomerycznie wzbogacone produkty z achiralnych substratów była indukcja chiralności za pomocą kompleksu metalu z chiralnym ligandem. Organokatalizę definiujemy jako odmianę katalizy, w której za indukcję asymetryczną odpowiada optycznie czysty katalizator będący małą cząsteczką organiczną nie zawierającą metalu.^[1] Spektakularny rozwój asymetrycznej organokatalizy przez pierwsze dwie dekady dwudziestego pierwszego wieku został, jak już wspomniałem, nagrodzony Nagrodą Nobla w 2021 roku. Najczęściej organokatalizę dzieli się ze względu na sposób aktywacji substratów. W tym przypadku rozróżnia się katalizę, gdzie tworzą się wiązania kowalencyjne pomiędzy katalizatorem a substratem od takiej gdzie wiązania nie są kowalencyjne. Ze względu na typ wiązania można klasyfikację rozbić dalej do trzech kategorii (wiązania kowalencyjne, wiązania wodorowe, pary jonowe). Wiązania kowalencyjne możemy następnie podzielić na dwie kategorie: kwasów lub zasad Lewisa, przykładami są odpowiednio enaminy lub iminy tworzone z pierwszo- lub drugorzędowych amin. Wiązania wodorowe mogą być tworzone przez zasady i kwasy Brønsteda, przykładami są trzeciorzędowe aminy i tiomoczniki, a pary jonowe możemy podzielić na przeciwaniony i przeciwkationy, jako przykład możemy podać czwartorzędowe aminy lub sole fosforanów (**Tabela 1**).

Tabela 1. Podział organokatalizy

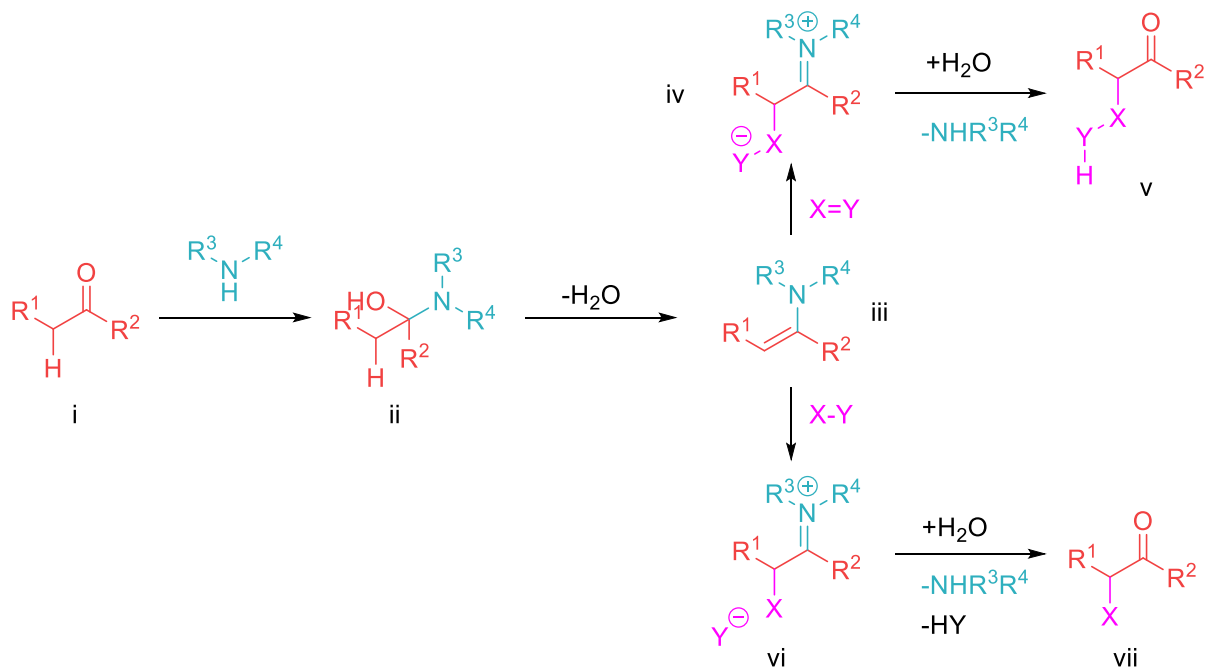
Organokataliza

Wiązania kowalencyjne		Wiązania wodorowe		Pary jonowe	
Kwasy Lewisa	Zasady Lewisa	Kwasy Brønsteda	Zasady Brønsteda	Przeciwaniony	Przeciwkationy

Na potrzeby tej pracy omówię katalizę pierwszo- i drugorzędowymi aminami, gdzie może występować mechanizm enaminowy lub enolowy oraz katalizę trzeciorzędowymi aminami, gdzie mechanizm enaminowy nie jest możliwy. W tym przypadku zawsze mówimy o mechanizmie enolowym, a dodatkowe oddziaływania, na przykład w postaci wiązań wodorowych, mogą być przyczyną indukcji asymetrycznej. Organokataliza obejmuje szerszą grupę katalizatorów jak sole triazolowe albo etery koronowe i zagadnienia takie jak katalizatory przeniesienia fazowego, kataliza SOMO, kataliza iminowa czy wykorzystanie organokatalizatorów w katalizie fotoredoks. Popularne w ostatnich latach mieszanie metod aktywacji cząsteczki przez połączenie organokatalizy z katalizą metalami czy połączenie aktywacji enaminowej z iminową mimo, że arcyciekawe, wykraczają poza zakres tej pracy. Odpowiednią prace na ten temat można znaleźć w bibliografii.^[2]

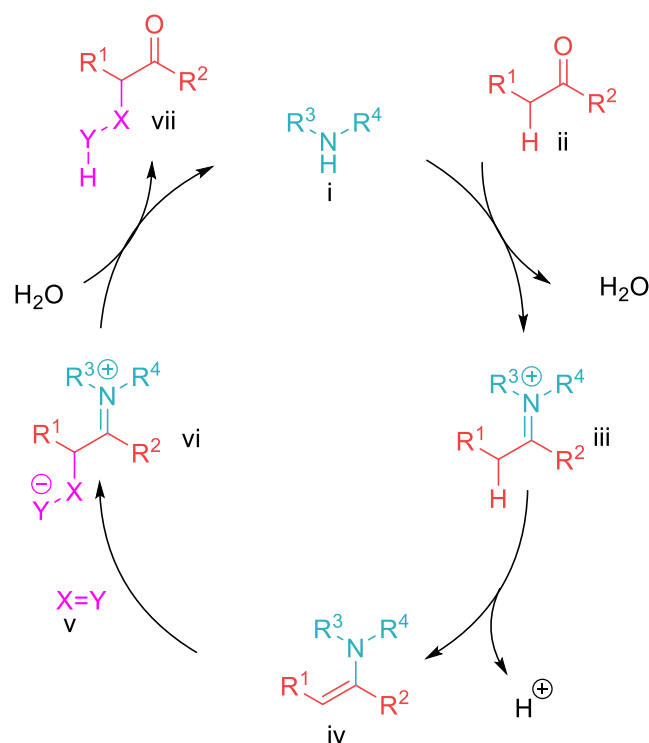
2.1. Mechanizm enaminowy i enolowy

Organokataliza, a w szczególności aminokataliza zbudowana jest, w powszechnym mniemaniu, na paru podstawach. Starając się jednak rozróżnić poszczególne możliwe drogi danej reakcji napotykamy na problemy. Gdy zaś odkrywamy czynniki wpływające na katalizę, mechanizmy, wydające się proste, przedstawiają się jako dalece bardziej skomplikowane. Pionierem w obszarze chemii enamin był Gilbert Stork, który używał stechiometrycznej ilości aminy względem związku karbonylowego.^[3] Reakcja aldehydu lub ketonu **i** zawierającego proton w pozycji α z pierwszo- lub drugorzędową aminą prowadzi do utworzenia enaminy **iii** poprzez eliminację cząsteczki wody z **ii** (Schemat 4).^[4] Następnie utworzona enamina reaguje z elektrofilem prowadząc do produktu pośredniego, kationu iminowego **iv** lub **vi**. Następca hydroliza prowadzi do α -podstawionego związku karbonylowego i odtworzenia aminy.



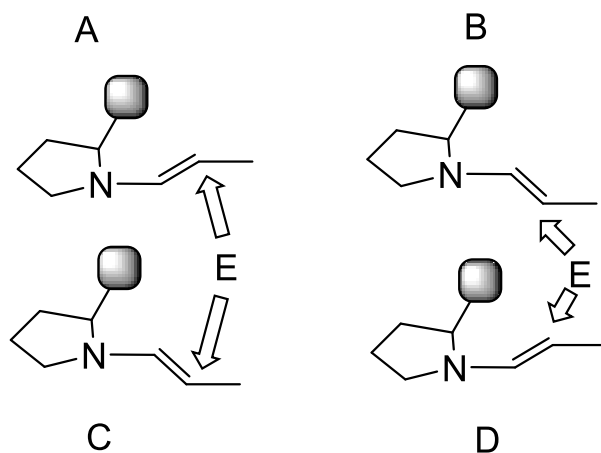
Schemat 4. Utworzenie enaminy i reakcja z elektrofilem

W cyklu organokatalitycznym, zawierającym odwracalne etapy lub cechy dynamiczne (*ang. dynamic features*), główna enamina lub enolan niekoniecznie są tymi cząsteczkami, które przekształcą się w główny produkt. Kierunki reakcji na określonych etapach mogą mieć różny mechanizm, a co za tym idzie różne interakcje z katalizatorem. W wariacie katalitycznym (**Schemat 5**) siłą napędową reakcji jest zjawisko obniżenia energii LUMO po przekształceniu w jon iminowy, co powoduje skokowy wzrost kwasowości atomów wodoru w pozycji α , a tym samym ułatwia deprotonację prowadząc do powstania enaminy.^[1] Co więcej ponieważ wolna para elektronowa atomu azotu ma wyższą energię niż wolne pary elektronowe atomu tlenu, energia HOMO jest wyższa w stosunku do enolu co znow zwiększa względną reaktywność enaminy.^[6] Zaznaczam, że zarówno tu jak i w pozostałych cyklach katalitycznych pojedyncza strzałka została wykorzystana w celu uproszczenia mechanizmu co stosowane jest często w literaturze z tego obszaru. Większość etapów jest odwracalna, możliwe, że wszystkie i występują one w równowadze.



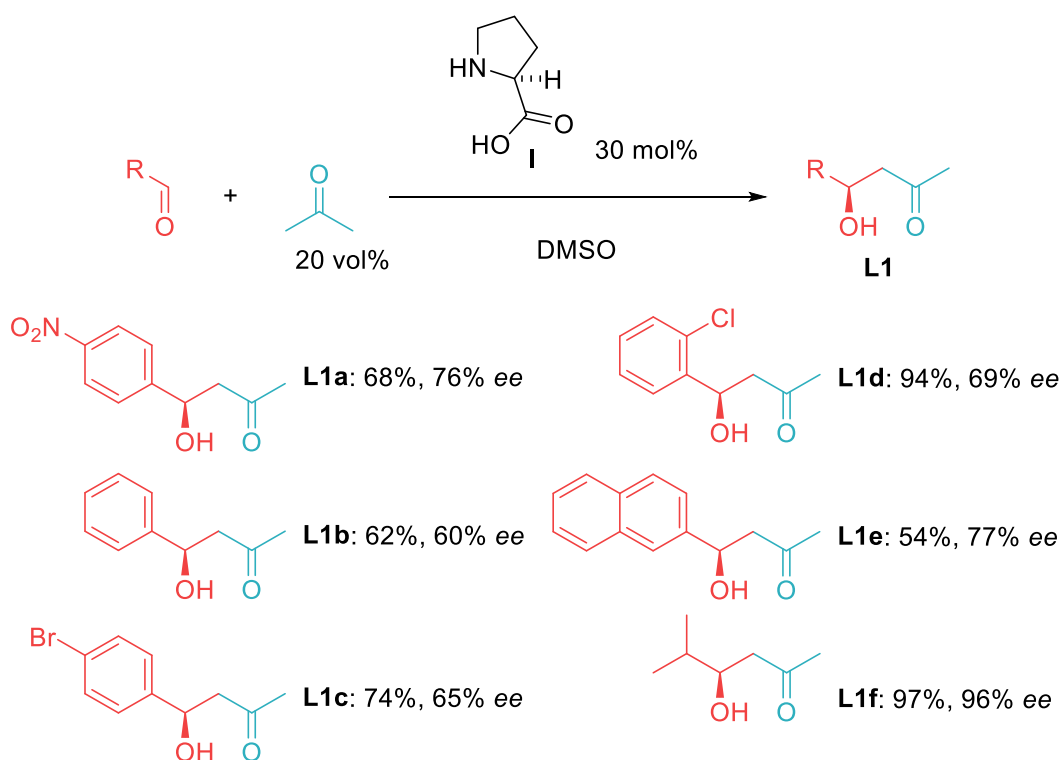
Schemat 5. Najprostsza wersja enaminowego cyklu katalitycznego

Istnieją cztery różne stereochemiczne warianty addycji elektrofila do enaminy (**Rysunek 2**). W pierwszym i drugim przypadku (A i B) (tak zwane *anty*-addycje) najważniejsze są oddziaływania steryczne, duża zawada przestrzenna sprawia, że podejście elektrofila preferowane jest od przeciwnej strony w stosunku do objętościowego podstawnika, tu przykładem jest katalizator Hayashiego-Jorgensena (**Rysunek 3**). W trzecim i czwartym przypadku (C i D) (tak zwane *syn*-addycje) znaczenie zyskują oddziaływania elektrostatyczne, Kulomba, stabilizacje zwitterjonów i efekty antysteryczne, w tym przypadku podejście elektrofila następuje od strony podstawnika, reprezentacyjnym przykładem jest L-prolina **I**.



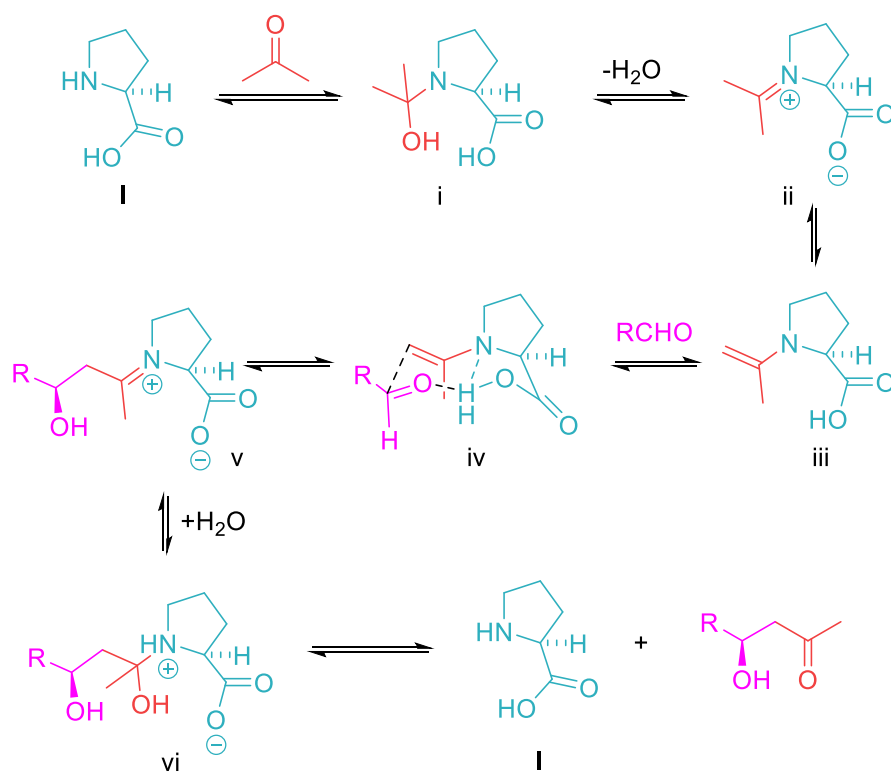
Rysunek 2. Warianty podejścia elektrofila do enaminy

W pracy Lista z 2001 roku, badana była reakcja acetonu z sześcioma różnymi aldehydami w obecności L-proliny **I** w DMSO (Schemat 6).^[5]



Schemat 6. Kondensacja aldolowa za pomocą proliny

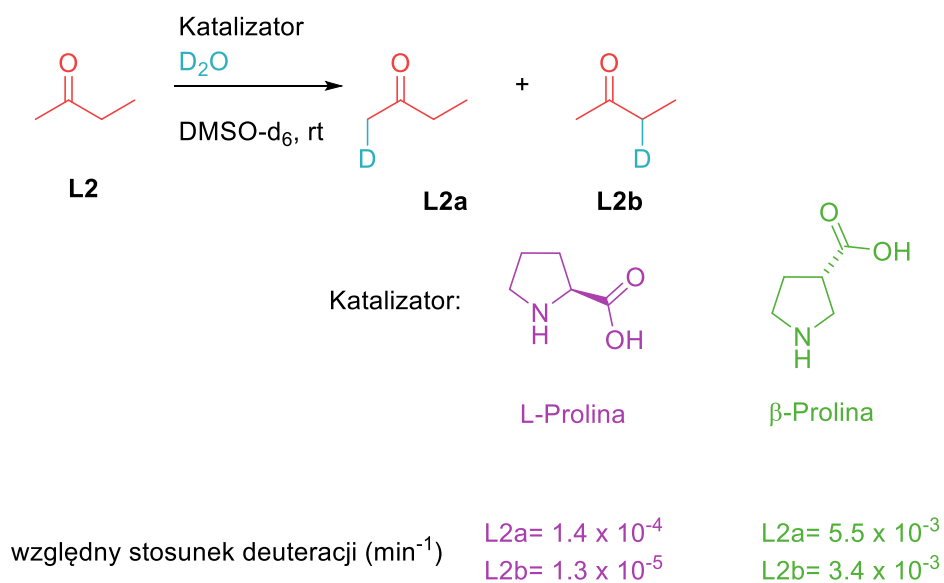
W reakcji modelowej *p*-nitrobenzaldehydu w mieszaninie DMSO/aceton (4:1), a w czasie reakcji od 4 do 24h, wśród badanych katalizatorów znalazły się cztery pierwszorzędowe aminy oraz osiem drugorzędowych amin. Pierwszorzędowe aminy (dokładnie aminokwasy: (L) –His, –Val, –Tyr, –Phe) i jedyna acykliczna drugorzędowa amina, *N*-metylo-walina, miały efektywność na poziomie 10% wydajności i nadmiar enancjomeryczny nie został dla nich sprawdzony. Co ciekawe o ile kwas azetydno-2-karboksylowy wykazał dobrą aktywność (55%, 40% *ee*), choć widocznie gorszą od L-proliny (68%, 76% *ee*) to gdy pierścień został zwiększony do sześcioczłonowego, w przypadku kwasu pipekolinowego, aktywność prawie całkowicie zanikła i zbliżyła się do poziomów notowanych dla pierwszorzędowych amin. Taki sam zanik zanotowano przy próbie zamiany grupy karboksylowej L-Proliny na grupę amidową w 2-pirolidyno-karboksamidzie. Mimo, że optymalizacja oraz większość przykładów zostały wykonane na aldehydach aromatycznych, to właśnie reakcja z aldehydem alifatycznym pozwoliła otrzymać produkt **L1f** z najwyższą wydajnością i *ee*.



Schemat 7. Mechanizm zaproponowany przez B. Lista w 2000 roku

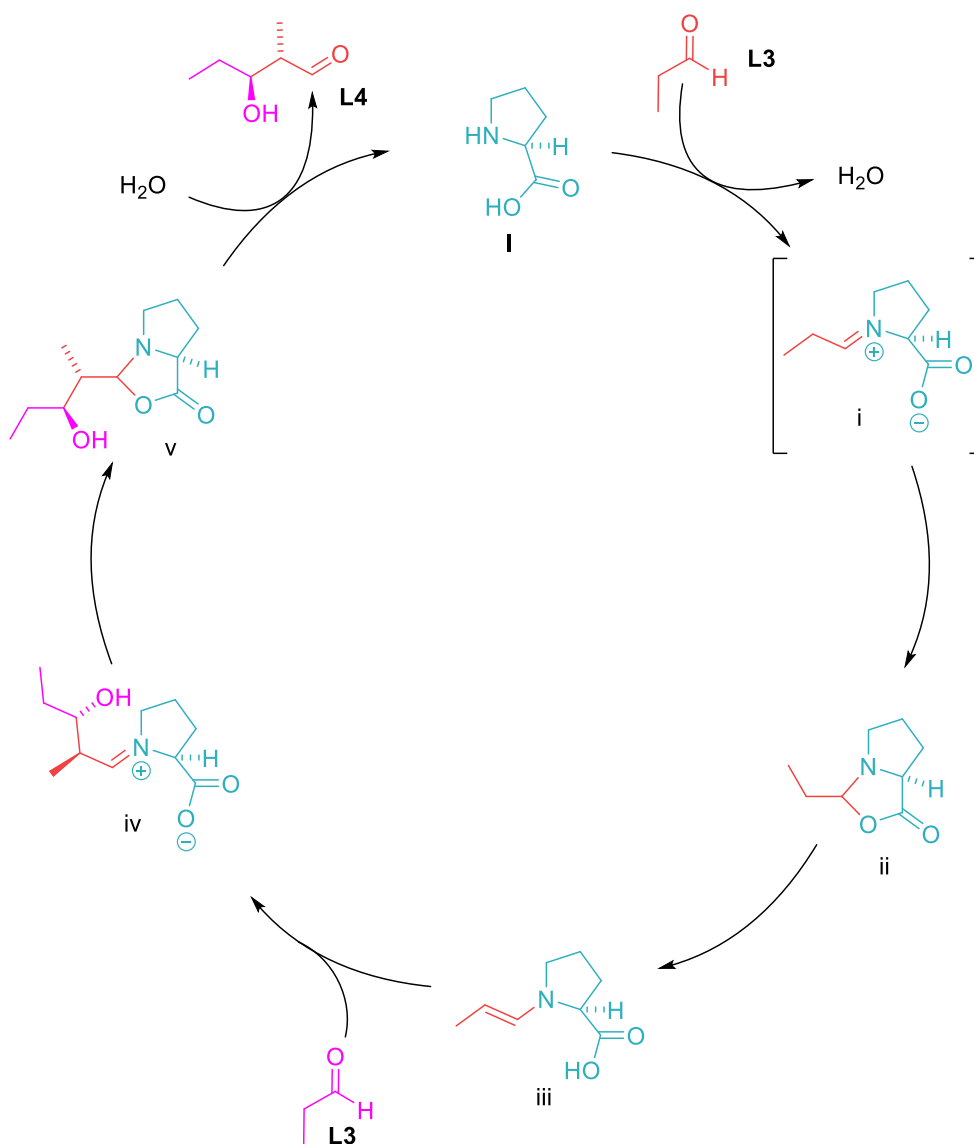
Pierwotnie zaproponowany przez Benjamina Lista mechanizm reakcji aldolowej katalizowanej L-proliną został przedstawiony na **Schemacie 7**. Grupa karboksylowa L-proliny kieruje atak nukleofila od strony *Re*. Co autorzy wyjaśnili za pomocą modelu Zimmermana-Traxlera.^[7] Zauważmy, że wszystkie etapy są odwracalne.

Badania deuterowania 2-butanonu w obecności L-proliny lub β -proliny wykazały, że obie α -pozycje w ketonie ulegają podstawieniu (**Schemat 8**).^[8] Oznacza to, że enamina tworzy się po obu stronach grupy karbonylowej, natomiast w reakcji Mannicha, katalizowanej tymi katalizatorami, wiązanie węgiel-węgiel tworzy się tylko po stronie bardziej podstawionej α -pozycji.^[9] Sugeruje to, że to stan przejściowy odpowiada za tworzenie się wiązania węgiel-węgiel, a nie wyłącznie sam fakt utworzenia się enaminy. Podstawienie deuterem 1,1-dimetoksypropan-2-onu, β -proliną jest szybsze niż w przypadku katalizy L-proliną. Jednakże, gdy zamiast ciężkiej wody, użyjemy ketonu trifluorometylofenylowego β -prolina przyspiesza reakcje tylko 2,5 razy w porównaniu do L-proliny. Oznacza to, że enamina wygenerowana z L-proliny jest efektywniejsza w tworzeniu wiązania węgiel-węgiel niż ta utworzona z β -proliny. Wynika to z faktu tworzenia się wiązania wodorowego pomiędzy prolinowo-enaminowym kwasem karboksylowym, a tlenem grupy karbonylowej. Kwas karboksylowy, w trakcie tworzenia się tego oddziaływania, w przypadku L-proliny może być sterycznie dostępniejszy niż w β -prolinie.



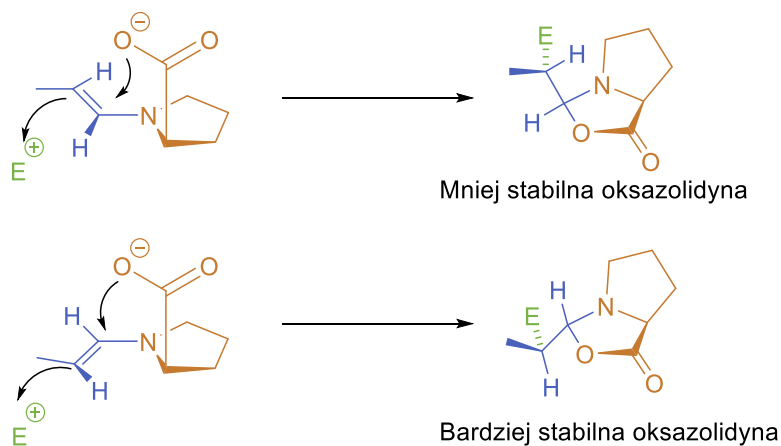
Schemat 8. Szybkości podstawienia deuterem pozycji α

Różnica efektywności pomiędzy L-proliną i β -proliną w tworzeniu wiązania węgiel-węgiel, może też wynikać z braku cyklicznego stanu przejściowego możliwego w przypadku L-proliny. Gschwind zbadał za pomocą techniki NMR kondensację propanalu z L-proliną i doszedł do wniosku, że enamina powstaje przez oksazolidynę, a nie bezpośrednio z jonu iminowego (**Schemat 9**).^[10] Oksazolidyna powstaje w procesie odwracalnym, a obecność wody przechyla równowagę z jonu iminowego w kierunku wolnej proliny i aldehydu. Pierwotnie istnienie oksazolidyny w cyklu katalitycznym zostało zakwalifikowane jako mechanistyczny ślepy zaułek, lecz prawdopodobnie jej istnienie pomaga utrzymać proline w cyklu katalitycznym.^[11-12]



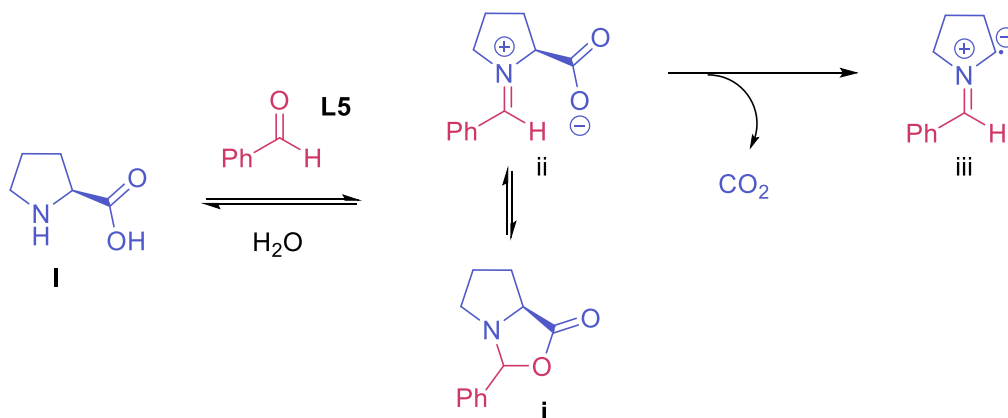
Schemat 9. Enaminowy cykl katalityczny rozszerzony o etapy tworzenia się oksazolidyny

Dodatkowo oksazolidyna może formować się w trakcie ataku na centrum elektrofilowe, co wyjaśniałoby enancjoselektywność wielu procesów lepiej niż tworzenie się wiązania wodorowego ułatwiającego podejście elektrofila z odpowiedniej strony. Taką racjonalizację zaproponował Seebach w 2007 roku, tłumacząc stereochemiczny rezultat reakcji stabilnością oksazolidyny powstającej w skutek ataku enaminy na elektrofil (**Schemat 10**).^[13]



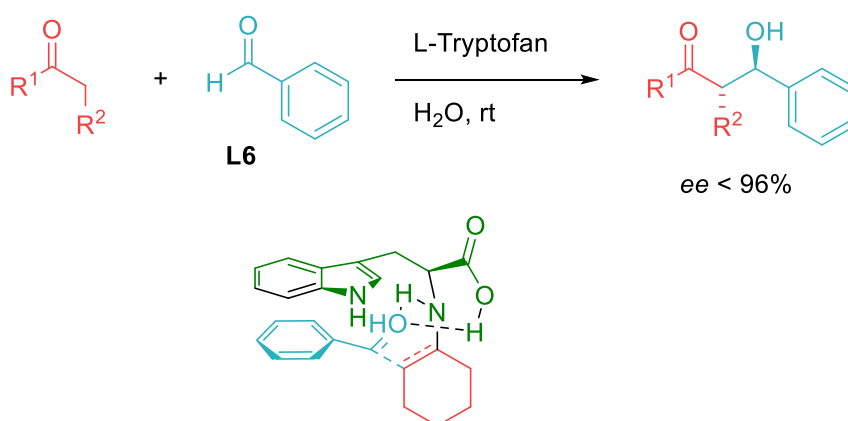
Schemat 10. Oksazolidyny tworzące się w trakcie ataku na elektrofil

Dodatek wody powoduje spowolnienie reakcji, ale, przynajmniej dla proliny, pozwala to uniknąć nieodwracalnej dekarboksylacji i zablokowania cyklu katalitycznego (**Schemat 11**).^[14] Obecność wody, a jej ilość w szczególności, jest zmienną, której niewielka wariacja może zmienić kierunek reakcji, gdyż zmianie nie ulegną tylko parametry reakcji jak wydajność czy enancjoselektywność, ale nawet struktura produktu.



Schemat 11. Dekarboksylacja L-proliny

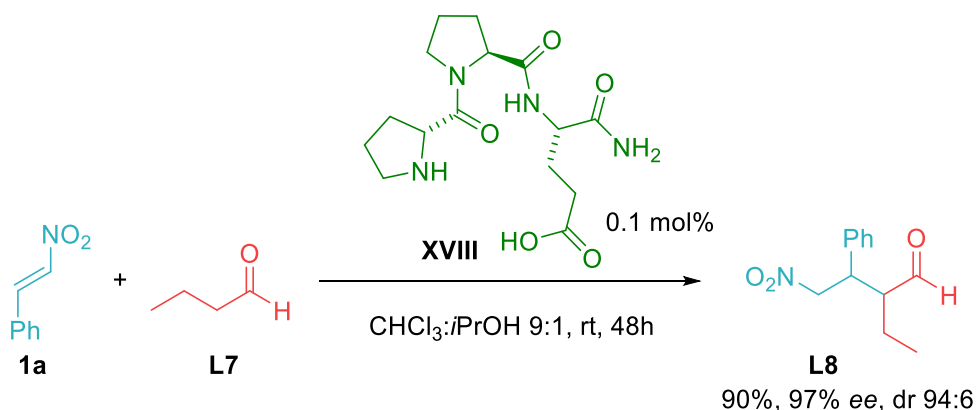
Niektóre procesy organokatalityczne można prowadzić wyłącznie w wodzie. Jiang w 2006 roku przedstawił reakcję aldolową z wykorzystaniem różnych aminokwasów jako katalizatorów. W reakcji *p*-nitrobenzaldehydu i cykloheksanonu L-tryptofan zapewnił najwyższe wyniki reakcji aldolowej (91%, 96% *ee*, dr. 5:1), choć i inne aminokwasy, jak L-alanina (32%, 0% *ee*, dr. 12:1) czy L-izoleucyna (67%, 83% *ee*, dr. 5:1) okazały się efektywne. Szczególnie zastanawiający jest tutaj wynik reakcji z L-alaniną, otrzymano racemat, a jednocześnie najwyższy wynik diastereoselekcji. Autorzy uzasadnili wysoką aktywność L-tryptofanu oddziaływaniami hydrofobowymi (**Schemat 12**).^[15]



Stan przejściowy w reakcji benzaldehydu i cykloheksanonu

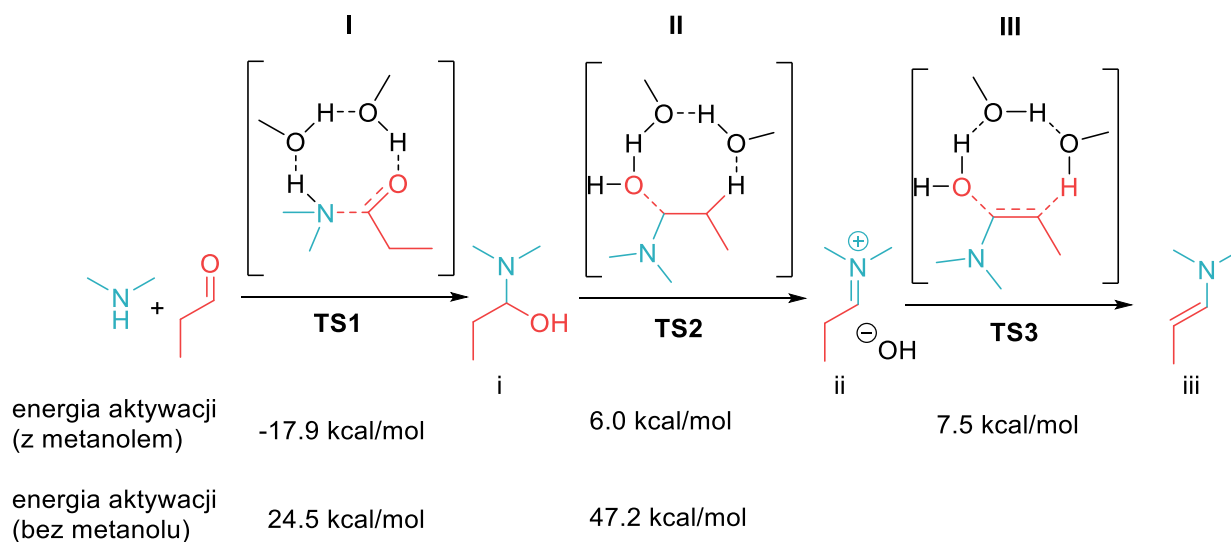
Schemat 12. Reakcja aldolowa katalizowana L-tryptofanem w wodzie

W wielu innych przypadkach bezwodne warunki pozwalają ograniczyć ilość katalizatora lub skrócić czas reakcji. W większości transformacji ilość organokatalizatora mieści się w przedziale od 5 do 20 mol%. Wennemers wykazała, że woda wpływa negatywnie na równowagę tworzenia się enaminy, stąd prowadzenie reakcji w bezwodnych warunkach przyspiesza reakcję i pozwala na zmniejszenie ilości katalizatora nawet do 0.1 mol%.^[16] W tych warunkach badacze otrzymali doskonałe wyniki w reakcji butanonu **L7** z nitrostyrenem **1a** (90%, 97% *ee*, dr. 94:6) w czasie 48h (**Schemat 13**).



Schemat 13. Reakcja Michaela prowadzona w bezwodnych warunkach

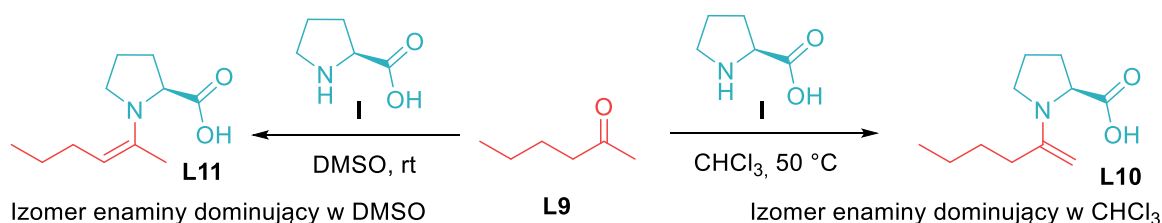
Obliczenia DFT dotyczące tworzenia się hemiacetalu, jonu iminowego i enaminy z propanalu i dimetyloaminy, pokazały, że protyczne dodatki, takie jak metanol, znacząco obniżają energie aktywacji tych procesów (**Schemat 14**).^[17] Odpowiedni dobór rozpuszczalnika może więc wymusić taki lub inny mechanizm ponieważ obniży barierę energetyczną jednego z etapów. W tym wypadku dodatek metanolu obniża energię aktywacji dwóch procesów w porównaniu do reakcji bez metanolu.



Schemat 14. Porównanie energii aktywacji pośrednich procesów w reakcji tworzenia się enaminy

Wybór rozpuszczalnika, w niektórych przypadkach, wpływa na regioselektywność tworzenia enaminy.^[18] 2-Heksanon (**L9**) w reakcji z benzoksazynonami katalizowanej L-proliną

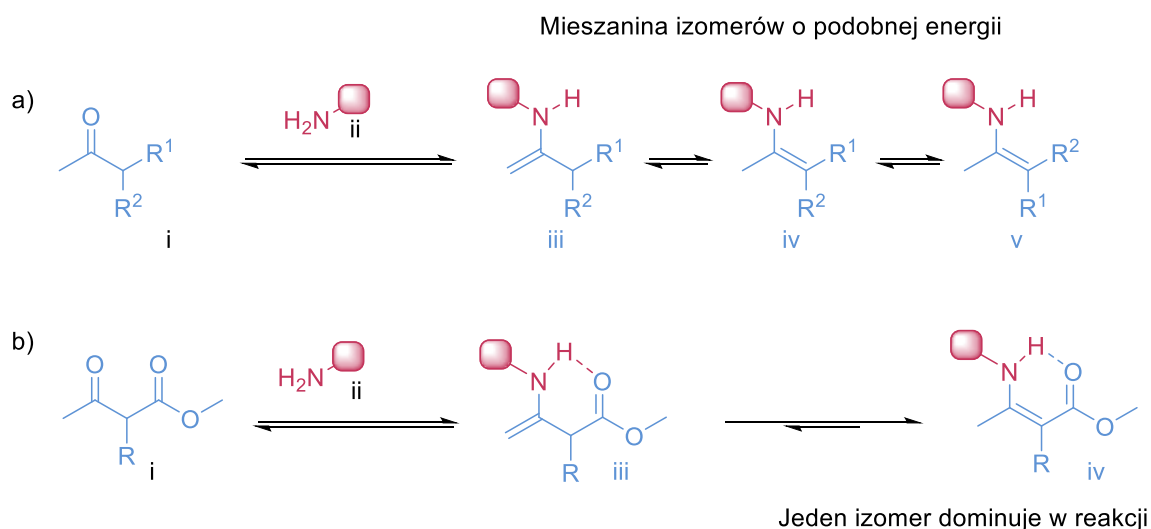
w zależności od rozpuszczalnika prowadzi do dwóch regioizomerów. W chloroformie, w 50 °C, preferowany jest atak od strony grupy metylowej, zaś w DMSO, w temperaturze pokojowej, od strony dłuższego łańcucha (**Schemat 15**). Wyjaśnienie autorów, że to rozpuszczalnik jest decydujący w tworzeniu się regioizomeru enaminy jest jednak niewystarczające i trochę mylące, choć bez wątplenia efekty rozpuszczalnikowe biorą udział w tych transformacjach. Temperatura oraz odwracalność etapu tworzenia się jednego z produktów w danym rozpuszczalniku, a nie tylko powstawanie odpowiedniego izomeru enaminy, mogą być przyczyną takiego, a nie innego wyniku reakcji.



Schemat 15. Powstawanie różnych regioizomerów enaminy

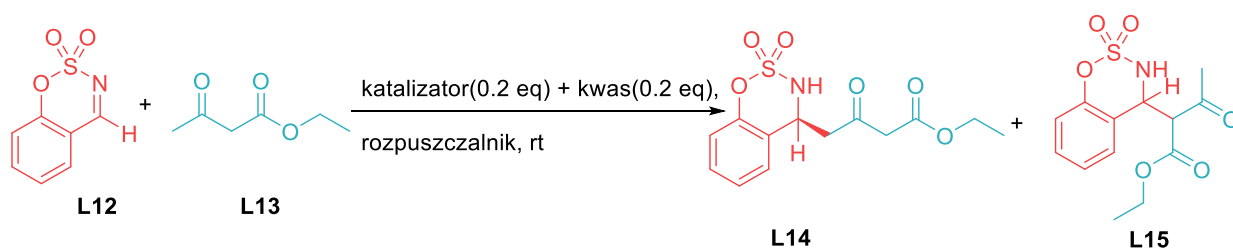
Rzadziej używane w katalizie są aminy pierwszorzędowe, mimo, że pierwszą wzmiankę o procesie wspomaganym aminą pierwszorzędową opublikował Knoevenagel^[19] wyprzedzając badania Storka nad wykorzystaniem pirolidyn^[20] o sześćdziesiąt lat. Zarówno w raporcie Edera, Sauera i Wiecherta, jak i Parrisha z Hajosem L-fenylalanina została opisana jako alternatywny katalizator. W pracy Lista z 2000 roku pierwszorzędowe aminy pozwalały na otrzymanie produktu z niską wydajnością poniżej 10%. Pięć lat po pracy Lista, Amedjkouh zaprezentował, że L-walina może być efektywnym katalizatorem (wydajność 50% przy 72% nadmiarze enancjomerycznym) w reakcji aldolowej benzaldehydu z acetonem pod warunkiem kontrolowania ilości wody w reakcji.^[21] Jednak już zmiana ketonu z acetonu na cykloheksanon, pozwoliła Cordovie i współpracownikom otrzymać produkt w reakcji aldolowej z wysokimi wydajnościami 98% i nadmiarami enancjomerycznymi 99%^[22]. Pokazuje to, że pomimo gorszej stabilizacji pierwszorzędowej enaminy w porównaniu do drugorzędowej, może być ona skutecznie wykorzystana jako katalizator. Co więcej obecność protonu przy atomie azotu w drugorzędowej enamynie może mieć kluczowe znaczenie dla niektórych reakcji. Przykładem są reakcje organokatalityczne z udziałem związków 1,3-dikarbonylowych, gdzie produkt pośredni w postaci sześcioczłonowego układu pierścieniowego, wymuszonego przez wiązanie

wodorowe utworzone z udziałem protonu przy atomie azotu, przekłada się na większą stabilność i jeden dominujący regioizomer enaminy w reakcji (**Schemat 16**).^[23]



Schemat 16. Enaminy powstające z pierwszorzędowej aminy

W tym miejscu należy zaznaczyć, że dominacja jednego izomeru enaminy niekoniecznie decyduje o wyniku reakcji. Jeżeli produkt jednego podstawienia powstaje w reakcji odwracalnej, a drugiego w reakcji nieodwracalnej, jak na przykład w reakcji acetylooctanu etylu z cyklicznymi sulfonyloiminami (**Schemat 17**),^[24] wtedy poprzez wydłużenie czasu reakcji oraz odpowiedni dobór warunków reakcji, produkt powstający z mniej prawdopodobnej enaminy, a prowadzący do stabilniejszego produktu, zaczyna przeważać w mieszaninie.

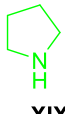
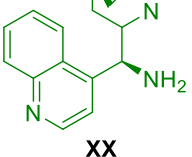
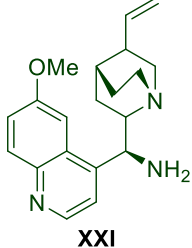


Schemat 17. Produkty addycji acetylooctanu etylu do sulfonyloimin

Acetylooctan etylu może zostać podstawiony w pozycji α i zdecydowana większość reakcji koncentruje się na tym, łatwiejszym podstawieniu, oraz w pozycji γ , które jest trudniejsze

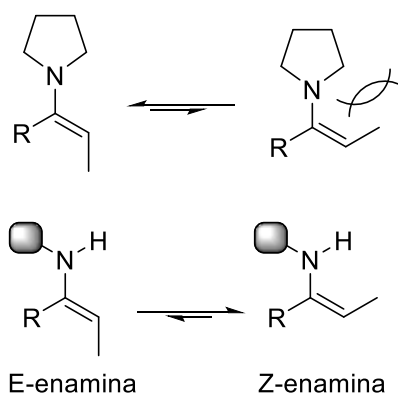
i tradycyjnie wykorzystuje się do tego celu dwie silne zasady (np. LDA i NaH), deprotonujące obie pozycje. Pozycja γ ulega deprotonowaniu jako druga. Następnie wykorzystuje się większą reaktywność anionu w pozycji γ do preferencyjnego podstawienia. Organokataliza otwiera tu inne drzwi. Tanaka wykorzystała fakt odwracalności powstawania produktu podstawienia w pozycji α i pokazała, że w odpowiednich warunkach i przy odpowiednim układzie katalitycznym, ilość produktu podstawienia w pozycji γ narasta z czasem i jest termodynamicznie preferowana. Dodatek kwasu, pełni w tej reakcji dwojaką rolę. Po pierwsze zmniejsza zasadowość aminy, a po drugie promuje rozpad produktu α . Zauważmy także, że w polarnych rozpuszczalnikach jak DMSO, ACN, THF, EtOH powstaje wyłącznie produkt α -podstawiony (**Tabela 2**).

Tabela 2. Stosunek produktów **L14** i **L15** w zależności od warunków reakcji

	L14	L15		
 XIX	XIX + CH ₃ COOH, cykloheksan, 20h =	61	:	27
	XIX + CH ₃ COOH, cykloheksan, 48h =	92	:	7
	XIX + CH ₃ COOH, cykloheksan, 60h =	95	:	4
	XIX + CH ₃ COOH, toluen 20h =	20	:	80
	XIX + CH ₃ COOH, toluen, 127h =	88	:	12
	 XX	XX, cykloheksan, 83h =	5	:
XX + CH ₃ COOH, toluen 65h =		26	:	68
XX + CH ₃ COOH, toluen, 83h =		22	:	68
XX + CH ₃ COOH, toluen, 168h =		29	:	67
XX + CH ₃ COOH, DCM, 168h =		30	:	66
XX + CH ₃ COOH, DMSO, 168h =		0	:	99
XX + CH ₃ COOH, EtOH, 168h =		0	:	99
XX + CH ₃ COOH, THF, 168h =		0	:	99
XX + CH ₃ COOH, ACN, 168h =		0	:	99
XX + (COOH) ₂ , cykloheksan, 65h =		26	:	68
 XXI	XXI + (COOH) ₂ , toluen, 214h =	67	:	31
	XXI (0.3 eq)+ (COOH) ₂ (0.3 eq), toluen, 190h =	70	:	30
	XXI (0.3 eq)+ (COOH) ₂ (0.3 eq), toluen, 40 °C, 58h =	99	:	1

Próba odpowiedzi na pytanie w jaki sposób dany rozpuszczalnik wpływa na daną reakcję, nastrocza pewnych trudności. Jeden z efektów, który powinien być brany pod uwagę to wiązania wodorowe.^[25] Wiązania wodorowe są bardziej stabilne w polarnych rozpuszczalnikach, zwłaszcza takich zawierających tlen, co sprawia, że reakcja odwracalna może w nich napotykać większą barierę energetyczną niż w rozpuszczalnikach niepolarnych. Choć w tym wypadku drugorzędowa amina (pirolidyna) również może posłużyć do otrzymania

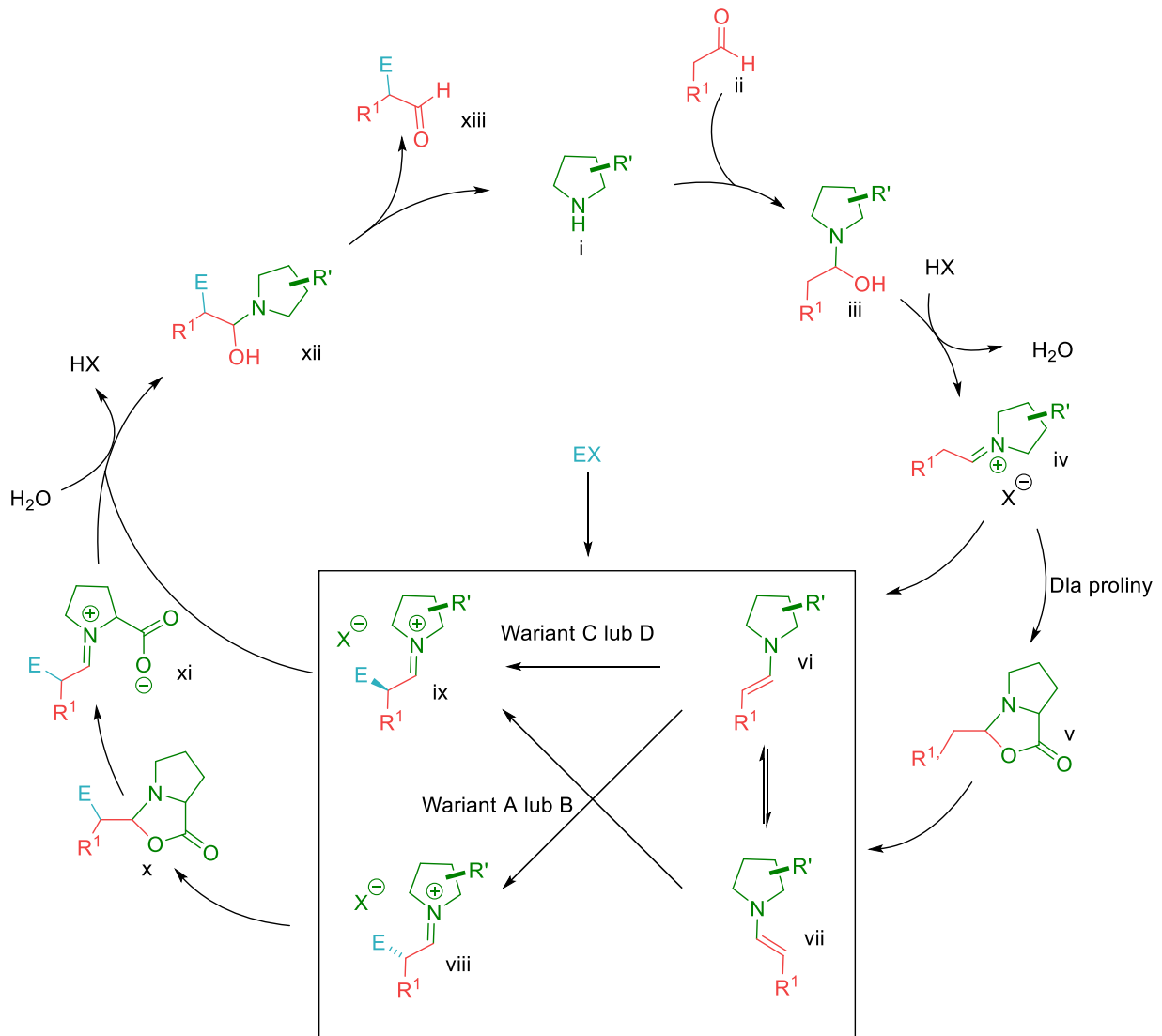
produktu substytucji γ . Należy zauważyć, że dzięki aminom pierwszorzędowym możliwa jest także skuteczna aktywacja bardziej zatłoczonych substratów, ze względu na ich większą w porównaniu do drugorzędowych amin elastyczność konformacyjną. Niższe pK_a pierwszorzędowych amin (o około jedną jednostkę względem drugorzędowych) niekoniecznie pokrywa się z porównywalnie mniejszą nukleofilowością, ze względu na mniejsze zatłoczenie steryczne (**Schemat 18**).



Schemat 18. Ogólna reprezentacja enamin utworzonych z drugorzędowych i pierwszorzędowych amin

Podsumowując, możemy zaprezentować cykl katalityczny reakcji aldehydów z drugorzędowymi cyklicznymi aminami bardziej skomplikowany (**Schemat 19**) niż na początku (**Schemat 5**). Amina atakuje aldehyd, a powstały hemiacetal oddaje wodę przekształcając się w iminę. Powstała imina przekształca się w enaminę, a w przypadku proliny w pierw w oksazolidynową pochodną, a dopiero później w enaminę. Elektrofil ma możliwość podejścia na cztery sposoby w zależności czy wpływają na niego czynniki steryczne czy wiązania niekowalencyjne (**Rysunek 2**). W przypadku proliny, w trakcie ataku na elektrofil formuje się oksazolidyna. Dołączenie cząsteczki wody prowadzi do powstania drugiego hemiacetalu. Cykl zamyka się z uwolnieniem produktu i regeneracją aminy. Jest to ogólna reprezentacja. Poszczególne pierwso- lub drugorzędowe aminy mają swoje unikalne cechy, tak samo jak poszczególne grupy substratów jak na przykład ketony (dwa izomery enaminy) czy związki 1,3- lub 1,2-dikarbonyłowe (przynajmniej dwa izomery enaminy, wiązania wodorowe gdy, katalizatorem jest pierwszorzędowa amina). Połączenie specyficznych przypadków w jeden schemat byłoby karkołomne. W każdym trio: katalizator, nukleofil, elektrofil mogą zaistnieć specyficzne etapy w cyklu katalitycznym. Drugie zastrzeżenie należy

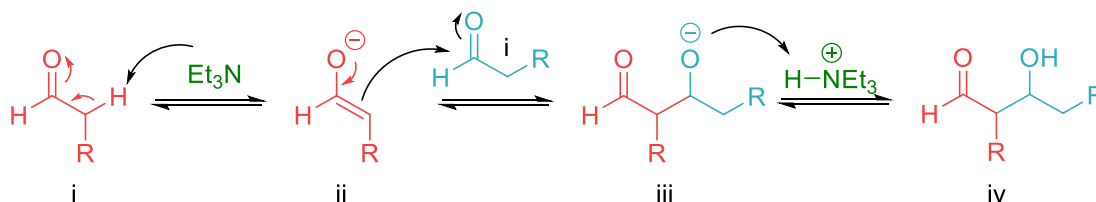
począć na źródła tych mechanistycznych rozważań. Dotyczą one w większości przypadków reakcji aldolowej, a więc z natury rzeczy nie mogą być uniwersalne. Szczególnie etap ataku na centrum elektrofilowe będzie znacząco różnił się w każdym typie reakcji. Jednakże rozważania o tworzeniu i hydrolizie enaminy możemy u wspólniać do wszystkich reakcji katalizowanych pierwszo- lub drugorzędowymi aminami.



Schemat 19. Aktualna wersja cyklu enaminowego katalitycznego

Konkurencyjnym mechanizmem jest mechanizm enolowy. W organokatalizie do utworzenia enolu nie wybiera się pierwszo- ani drugorzędowych amin ze względu na możliwość tworzenia enaminy.^[26-27] Z reguły do tego celu wybiera się trzeciorzędową aminę (**Schemat 20**). Amina

działając jako zasada odrywa proton lub osłabia wiązanie węgiel-wodór w pozycji α co prowadzi do utworzenia się anionu enolanowego, który następnie atakuje elektrofil przez przemieszczenie się π -elektronów z atomu tlenu na atom węgla α .

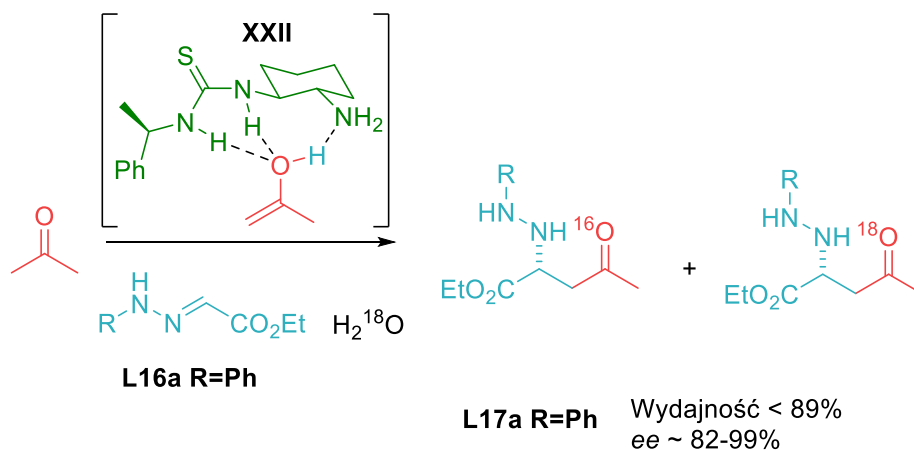


Schemat 20. Mechanizm enolowy reakcji aldolowej

Czy to znaczy, że pierwszo- i drugorzędowe aminy nie mogą wytworzyć enolu? Wartość pK_a DBU w ACN wynosi 24.3, TEA 18.8, piperolidyny 19.6, propyloaminy 18.4. Wartości pK_a ketonów oscylują około 20, aldehydów około 17, a nitroalkanów około 9 jednostek. Zatem jeżeli jakiś proces jest aktywowany przez TEA, to zarówno piperolidyna jak i propyloamina również powinny mieć teoretyczną możliwość jego aktywacji.^[28] Zasadowość i nukleofilowość są ze sobą związane i gdy jeden z tych parametrów jest wysoki, drugi, w przeważającej większości przypadków, też będzie. Taka zależność w przypadku amin drugorzędowych została ustalona przez Mayra.^[29] Ponieważ to nukleofilowość pierwszo- lub drugorzędowej aminy odpowiada za szybkość reakcji pierwszego etapu w mechanizmie enaminowym, a zasadowość za enolizację związku karbonylowego to ich zależność decyduje o wyborze mechanizmu. Dla większości związków karbonylowych pierwszo- i drugorzędowe aminy są wystarczająco nukleofilowe aby mógł przebiec mechanizm enaminowy i nie dość zasadowe by dominował mechanizm enolowy, co potwierdzają liczne prace i obliczenia *in silico*.^[30-36] Choć mechanizm enolowy jest teoretycznie możliwy, nie jest preferowany.

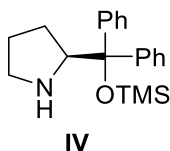
Dodatkowo, co zostało już wspomniane, mechanizm enolowy i enaminowy mogą konkurować.^[37] Tsogoeva w 2008 roku wykonała obliczenia z których wynika, że w przypadku dwufunkcyjnego katalizatora amino-tiomocznikowego, użytego w reakcji Mannicha (**Schemat 21**) preferowany jest mechanizm enolowy. Jednocześnie wykonała badania mechanistyczne z wykorzystaniem $H_2^{18}O$, czyli wody z izotopem tlenu ^{18}O . Hydroliza za pomocą $H_2^{18}O$ enaminy powinna wytworzyć związek karbonylowy z tlenem ^{18}O , a różnica 2 Da jest wystarczająca, żeby odróżnić sygnały powstających produktów na widmie masowym.

W tym wypadku oba sygnały zostały zaobserwowane. Oznacza to, że oba mechanizmy występują jednocześnie i że oba procesy przebiegają z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością.



Schemat 21. Stan przejściowy i produkty reakcji hydrolizy enaminy za pomocą H_2^{18}O

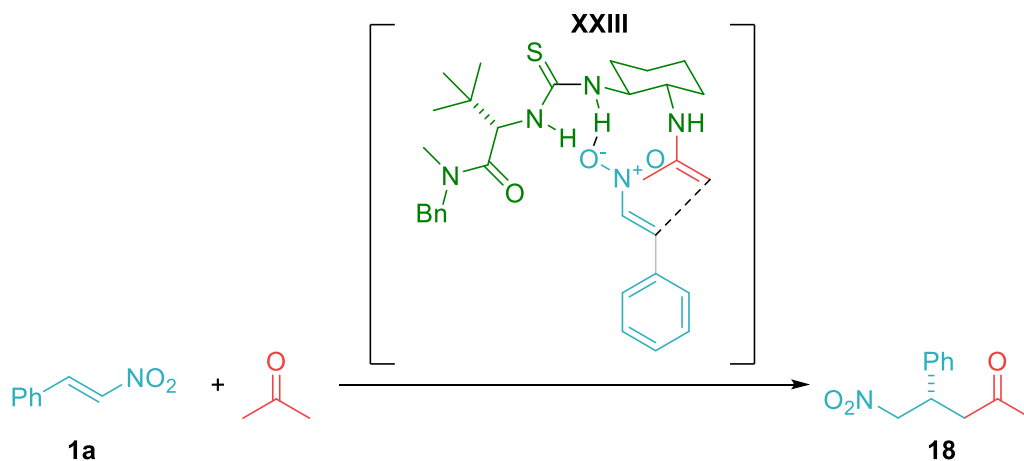
W 2009 roku Wong zaproponował enolowy mechanizm dla reakcji aldehydu z różnymi elektrofilami przy użyciu katalizatora Hayashiego-Jørgensena **IV** (Rysunek 3).^[38] Swoje wnioski poparł obliczeniami DFT. Mimo to pozostaje sceptyczny.



Rysunek 3. Katalizator Hayashiego-Jørgensena

Przede wszystkim, trzeba zaznaczyć, że obliczenia DFT nie mogą być decydującym dowodem takiego czy innego mechanizmu reakcji, a jedynie argumentem na jego rzecz. Dodatkowo badania mechanistyczne z wykorzystaniem H_2^{18}O , nie są dobrym indykatorem dla rozróżnienia mechanizmu enolowego od enaminiowego.^[39] Alternatywę przedstawił Veticatt i Hirschi w 2018 roku wykonując pomiar (eksperyment) ^{13}C KIEs, w którym porównuje się szybkość reakcji między izotopami węgla. Autorzy porównali wyniki pomiędzy mechanizmem

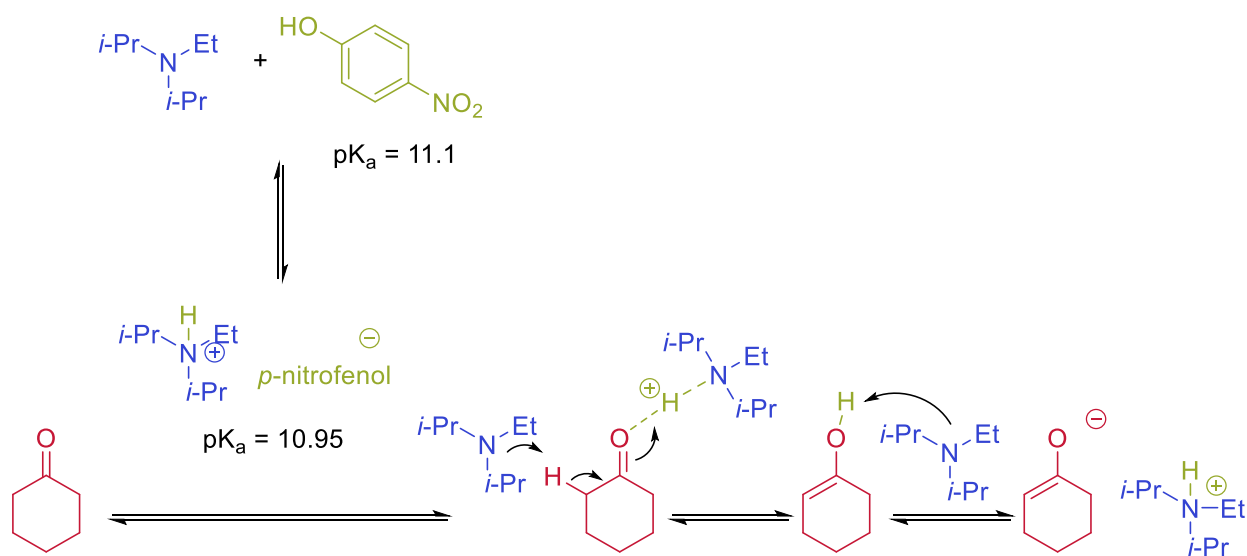
enaminowym i enolowym w reakcji Michaela katalizowanej katalizatorem Jacobsena **XXIII** (**Schemat 22**) i stwierdzili, że to mechanizm enaminowy jest preferowany.



Schemat 22. Reakcja Michaela katalizowana **XXIII**

Porównując te doniesienia, dochodzimy do wniosku, że mechanizm enolowy katalizowany przez pierwszo- i drugorzędowe aminy jest w większości przypadków mało prawdopodobny i dla większości substratów jest rzadkością. Niekoniecznie oznacza to wyłączenie mechanizmu enaminowego.

W 2020 roku Hayashi, w reakcji typu Michaela aldehydu cynamonowego z cykloheksanonem katalizowanej mieszaniną eteru silylowego difenyloproliny **IV**, pirolidyny i *p*-nitrofenolu odrzucił zarówno mechanizm wyłącznie enaminowy jak i wyłącznie enolowy, a zaproponował mechanizm enaminowo-enolanowy. Autorzy nie sugerują bezpośredniej deprotonacji ketonu przez pirolidynę, gdyż ta ze względu na różnicę w wartościach pK_a nie byłaby preferowana, a równowagę keto-enolową i odszczepienie protonu z wiązania O-H. Równowaga ta jest dodatkowo przesuwana w kierunku enolu za pomocą nitrofenolu, a dokładnie jonu aminowego powstałego z *p*-nitrofenolu i pirolidyny. Jednak gdy nitrofenol został wymieniony na kwas trifluoroctowy reakcja nie przebiega, a zamiana na *p*-metoksyfenol spowolniła reakcję. Sugeruje to, że to relacja pK_a kwasu i zasady jest kluczowa dla tej przemiany. Również zmiana aminy z pirolidyny na DIPEA nie hamuje reakcji (**Schemat 23**).^[40]

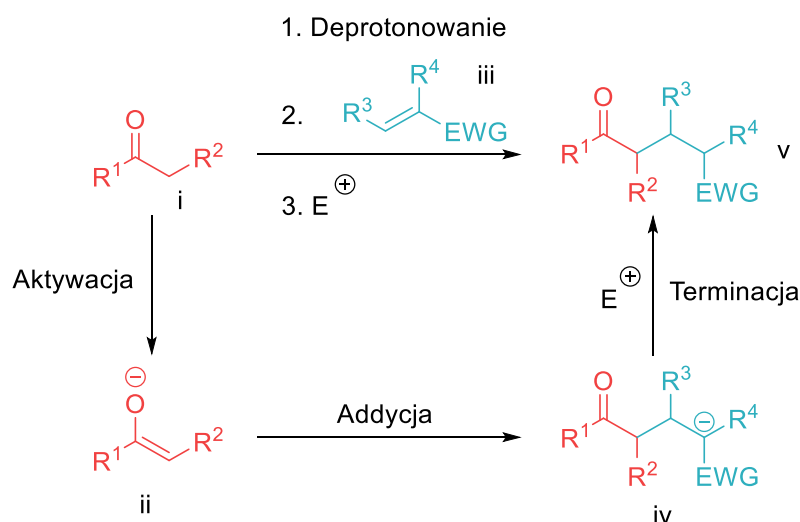


Schemat 23. Mechanizm enolanowy

Biorąc te rozważania pod uwagę należy z całą stanowczością stwierdzić, że w reakcjach aldehydów bądź ketonów katalizowanych pierwszo- lub drugorzędowymi aminami to enamina jest bardziej prawdopodobna niż enol, jednakże etapem limitującym jest atak aminy na grupę karbonylową oraz eliminacja cząsteczki wody. Również ilość odwracalnych etapów (znacznie większa w przypadku mechanizmu enaminiowego) może mieć znaczenie podług, którego mechanizmu przebiega reakcja. Wpływ rozpuszczalnika jest kolejną zmienną, którą należy wziąć pod uwagę. Zobaczyliśmy, że w niektórych przypadkach protyczny rozpuszczalnik znacząco obniża energię aktywacji. Podobny efekt może istnieć w mechanizmie enolowym. Dlatego w niektórych przypadkach to mechanizm enolowy jest preferowany. Zrozumienie mechanizmu reakcji pozwala na tworzenie bardziej użytecznych katalizatorów, dlatego choć na pierwszy rzut oka mechanizm wydaje się trywialny, po bliższym spojrzeniu okazuje się, że bardzo dużo czynników wywiera na niego wpływ, a co za tym idzie na wynik reakcji.

2.2. Reakcja Michaela w asymetrycznej organokatalizie

Jednym z najważniejszych narzędzi tworzenia wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-heteroatom jest reakcja Michaela. W szerszym ujęciu jest to addycja nukleofila do węgla β elektrofilowej olefiny, prowadzącej do utworzenia stabilizowanego anionu, który po protonacji lub po reakcji z kolejnym elektrofilem tworzy końcowy produkt. W literaturze zademonstrowano rzadko spotykaną różnorodność reagentów użytecznych w tej transformacji, zarówno wśród nukleofili, zwanych w tym kontekście donorami Michaela jak i wśród elektrofilów, zwanych akceptorami lub adduktami Michaela. W powyższej uproszczonej wersji reakcje można opisać za pomocą trzech etapów (**Schemat 24**). Po aktywacji zasadą lub kwasem nukleofilowy donor Michaela atakuje elektrofilowy akceptor Michaela w etapie addycji. Powstały anion może ulec terminacji w ataku na drugie centrum elektrofilowe. W tym wypadku jest to proton. Ponieważ anion **iv** może abstrahować proton od ketonu **i** reakcja, po inicjacji, jest samonapędzająca się. Reakcja Michaela może wytworzyć jedno lub więcej nowych centrów stereogenicznych. Skomplikowane, enancjomerycznie wzbogacone cząsteczki mogą zostać wytworzone jeżeli występuje kontrola stereochemiczna.



Schemat 24. Ogólna reprezentacja reakcji Michaela

Dziś wariant asymetryczny reakcji Michaela może być zrealizowany za pomocą różnych kwasów, zasad, katalizatorów metalowych z chiralnymi ligandami i biokatalizatorów. W przypadku katalizatorów organicznych do uzyskania enancjomerycznie wzbogaconych

związków użyto pochodnych pirolidyny,^[42] tiomocznika,^[43-45] alkaloidów,^[46-47] eterów koronowych.^[48-49] W reakcji Michaela centra stereogeniczne mogą zostać wytworzone na trzy sposoby:

1. z prochiralnego donoru,
2. z prochiralnego akceptora,
3. jednocześnie z prochiralnego donora i prochiralnego akceptora.

Ma to wyjątkowe znaczenie przy wyborze lub projektowaniu katalizatora. Nie mamy i możliwe, że mieć nigdy nie będziemy, uniwersalnych katalizatorów. Truizm ten może zostać czasem przesłonięty przez kolejne osiągnięcia chemików lub długą listę zastosowań jakiegoś układu katalitycznego. Wybrany katalizator działa efektywnie nie tylko w danej transformacji ale także tylko przy danych substratach. Zaprawdę, prolina **I**, katalizator Takemoto **XIV** czy katalizator Hayashiego-Jørgensena **IV**, które wykazują szerokie zastosowanie w wielu transformacjach i dla szerokiego spektrum substratów są rzadkością, a nie regułą. Dobierając katalizator musimy zawsze pamiętać o ograniczeniach nakładanych przez struktury substratów i mechanizm transformacji. Dlatego tak ważne jest przeprowadzenie możliwie szerokiego testu różnych katalizatorów danej transformacji.

Pierwszorzędowa lub drugorzędowa amina katalizuje reakcje Michaela poprzez odwracalne tworzenie się enaminy. Enamina łączy się z adduktem Michaela tworząc kation iminowy, który po hydrolizie uwalnia produkt i regeneruje aminę. Na podstawie poprzedniego rozdziału założylibyśmy, że kwas karboksylowy prolina w odpowiedniej konfiguracji decyduje o konfiguracji absolutnej produktu. Oczywiście takie bezpośrednie przeniesienie cyklu katalitycznego badanego w reakcji aldolowej w ramy reakcji Michaela jest nieporozumieniem. Prolina nie jest optymalnym katalizatorem w reakcji Michaela. W reakcji cykloheksanonu z nitrostyrenem w DMSO prolina zapewnia enancjoselektywność na poziomie 23% *ee*.^[50] Ta sama reakcja w MeOH wypada lepiej, ale wciąż tylko na poziomie 57% *ee*.^[51] Reakcje aldehydów z nitrostyrenem oscylują w granicach 20-25% *ee*.^[52] Dodatkowo, niejasne pozostaje dlaczego L-prolina promuje tworzenie produktu *syn* (*R,S*) w addycji aldehydów do nitrostyrenu, a dlaczego produkt *syn* (*S,R*) w addycji ketonów do nitrostyrenu. Argument Wonga, że w trakcie reakcji z ketonami nie powstaje wiązanie wodorowe pomiędzy kwasem karboksylowym prolina, a grupą nitrową uważam za niewystarczający choć możliwy.^[53]

W przypadku katalizatora Hayashiego-Jørgensena **IV**, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, to względy steryczne są dominujące. Wykorzystując ten katalizator w reakcji ketonów z nitrostyrenem otrzymamy produkt o konfiguracji *syn* (*S,R*), co wspiera argument Wonga o braku wiązania wodorowego pomiędzy substratem, a kwasem karboksylowym i fakt, że kwas karboksylowy proliny należy traktować jako zatłoczenie steryczne. Może rozwiązanie trzeba szukać w produktach pośrednich reakcji Michaela?

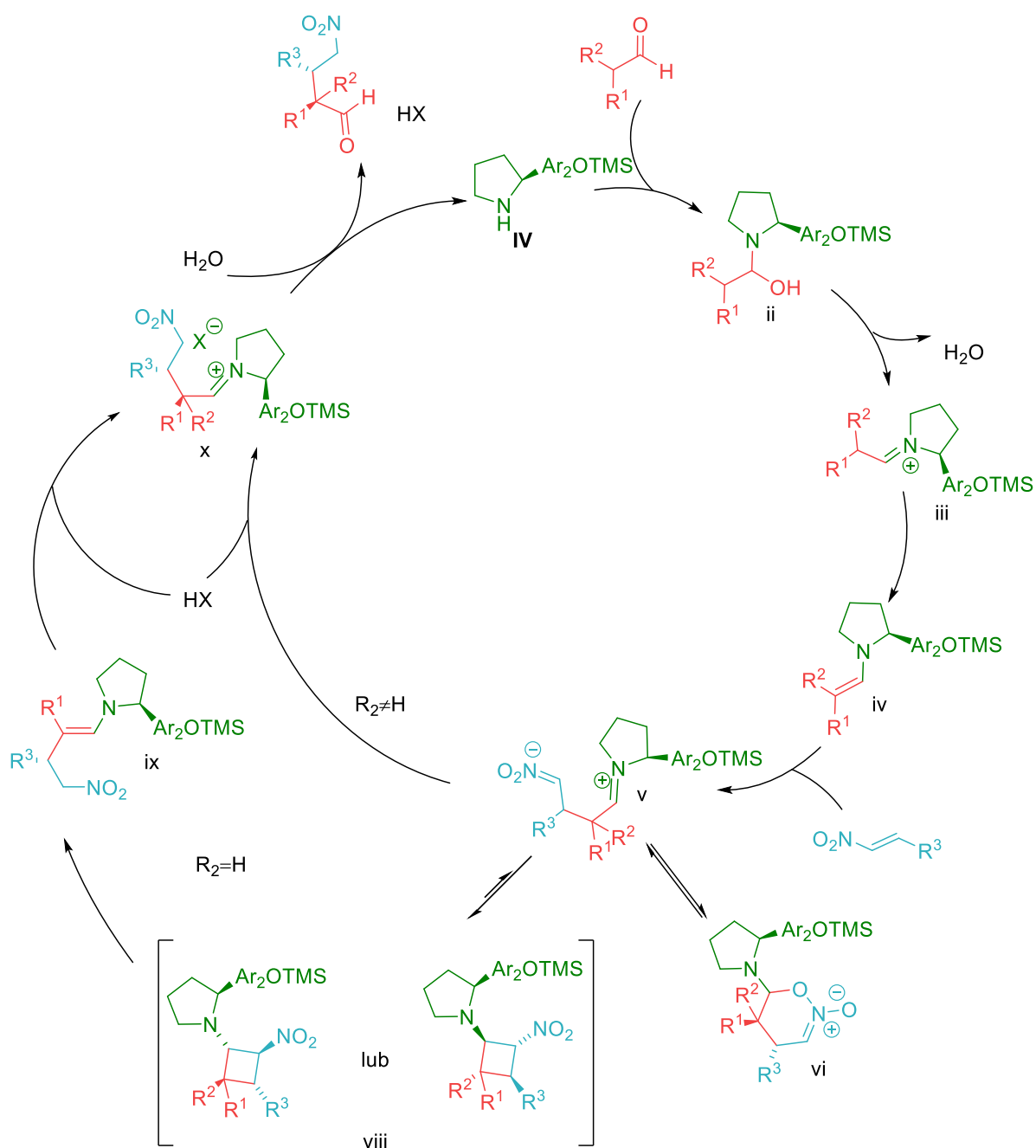
Katalizator Hayashiego-Jørgensena **IV** należy do grupy diaryloprolinowych eterów siliowych i jest jednym z najczęściej używanych katalizatorów w pracach naukowych, zwłaszcza w obszarze totalnej syntezy oraz patentach.^[54] Stanowi doskonały przykład katalizatora dla dalszych rozważań, również z tego względu, że mrowie prac teoretycznych badających mechanizm organokatalitycznej reakcji Michaela opiera na nim dokonywane obliczenia.

W pierwszej kolejności, kluczowe jest określenie czy etap addycji elektrofila w reakcji Michaela przebiega podobnie jak w reakcji aldolowej. Od sześćdziesięciu lat^[55-59] wiemy, że w reakcji enamin z alkenami podstawionymi grupami elektronoakceptorowymi mogą się tworzyć pochodne cyklobutanu i choć wiele prac w proponowanym dla danej przemiany, danego katalizatora mechanizmie nie wspomina o ich udziale w cyklu katalitycznym, nie brakuje również prac badających to zagadnienie.^[60-66] Czy w takim razie cykl może przebiegać przez [2 + 2] cykloaddycje? Owszem, choć Seebach zaproponował, że pochodna cyklobutanu powstaje w równowadze z kationem iminowym i jest tylko odnogą cyklu nieprowadzącą do dalszego domykania się cyklu katalitycznego (tzw. stan odpoczynku katalizatora z *ang. resting state*). Inni, jak Bures i Vilarrasa^[67-68] uważają, że to właśnie tworzenie się pochodnej cyklobutanu o odpowiedniej konformacji jest jednym z czynników decydujących o wyniku stereochemicznym reakcji. Wymaga to rozwinięcia.

Pierwszym czynnikiem decydującym o konfiguracji absolutnej produktu jest struktura katalizatora oraz przestrzenne ułożenie się enaminy i olefiny względem siebie, które ma zaowocować powstaniem nowego wiązania. Jest to etap odwracalny. Następnie powstały produkt istnieje w równowadze z 1,2-oksazoliną oraz pochodnymi cyklobutanu. Etap powstawania kationu iminowego **x** (**Schemat 25**) jest nieodwracalny.

Istnienie w równowadze zwitterjonu **v** z dwoma lub więcej diastereoizomerami cyklobutanu (**vii** i **viii**) stwarza warunki do zaistnienia scenariusza Curtina-Hammeta. Zasada Curtina-

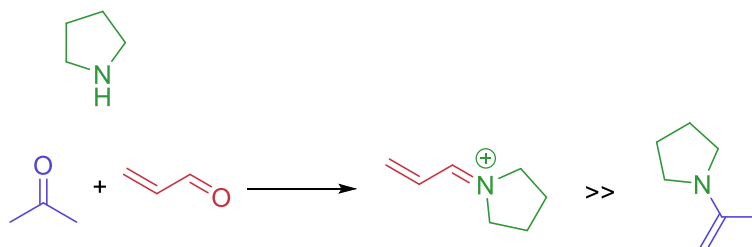
Hammeta w kinetyce chemicznej odnosi się do reakcji, w której para reaktywnych produktów pośrednich, szybko przekształcających się w siebie, przechodzi, nieodwracalnie, każdy w inny produkt. Stwierdza, że rozkład produktów odzwierciedla różnice w energiach pomiędzy stanami przejściowymi najwolniejszych etapów. Nawet gdy selektywność podejścia enaminy do olefiny nie jest wysoka, to szybkość powstawania jednego z izomerów może być znacznie wyższa i przeto prowadzić do wysokich nadmiarów enancjomerycznych.



Schemat 25. Mechanizm enaminowej reakcji Michaela

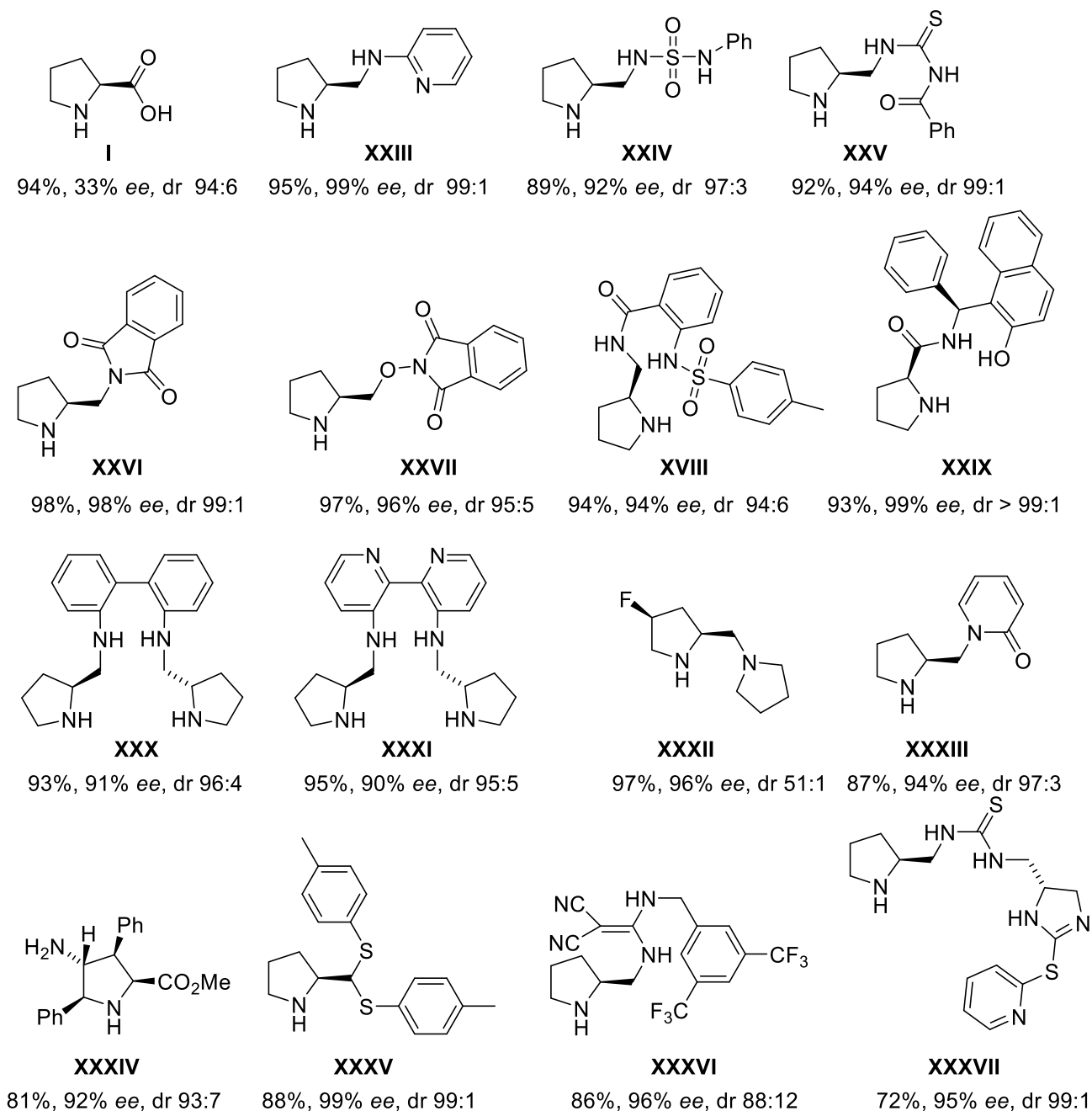
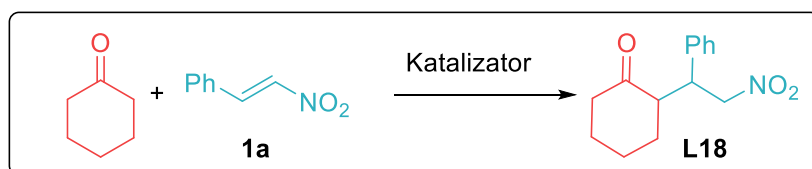
Istotne jest także, że zarówno powstające w cyklu pochodne cyklobutanu oraz sześcioczłonowa pochodna 1,2-oksazyny są stabilne i możliwe do wydzielenia. Dowiedziono również, że wiele enaminy wykazuje zadziwiająco odporność na hydrolizę. Te dwa zjawiska tłumaczą, dlaczego tak wiele reakcji, zwłaszcza z użyciem ketonów do tworzenia enaminy, jest tak powolna lub nie jest możliwa całkowita konwersja substratu. Po prostu z niektórych reagentów powstają bardzo stabilne produkty pośrednie stające się pułapką katalizatora i śmiercią cyklu katalitycznego. Zauważono, że dodatek kwasu z reguły przyspiesza reakcje. Korzystny efekt obecności kwasu jest zgodny z mechanizmem przedstawionym poniżej, pamiętajmy, że etap tworzenia się kationu iminowego x na końcu cyklu jest etapem nieodwracalnym. Kwas Brønsteda protonuje grupę nitrową lub enaminę przyspieszając jej hydrolizę (**Schemat 25**).

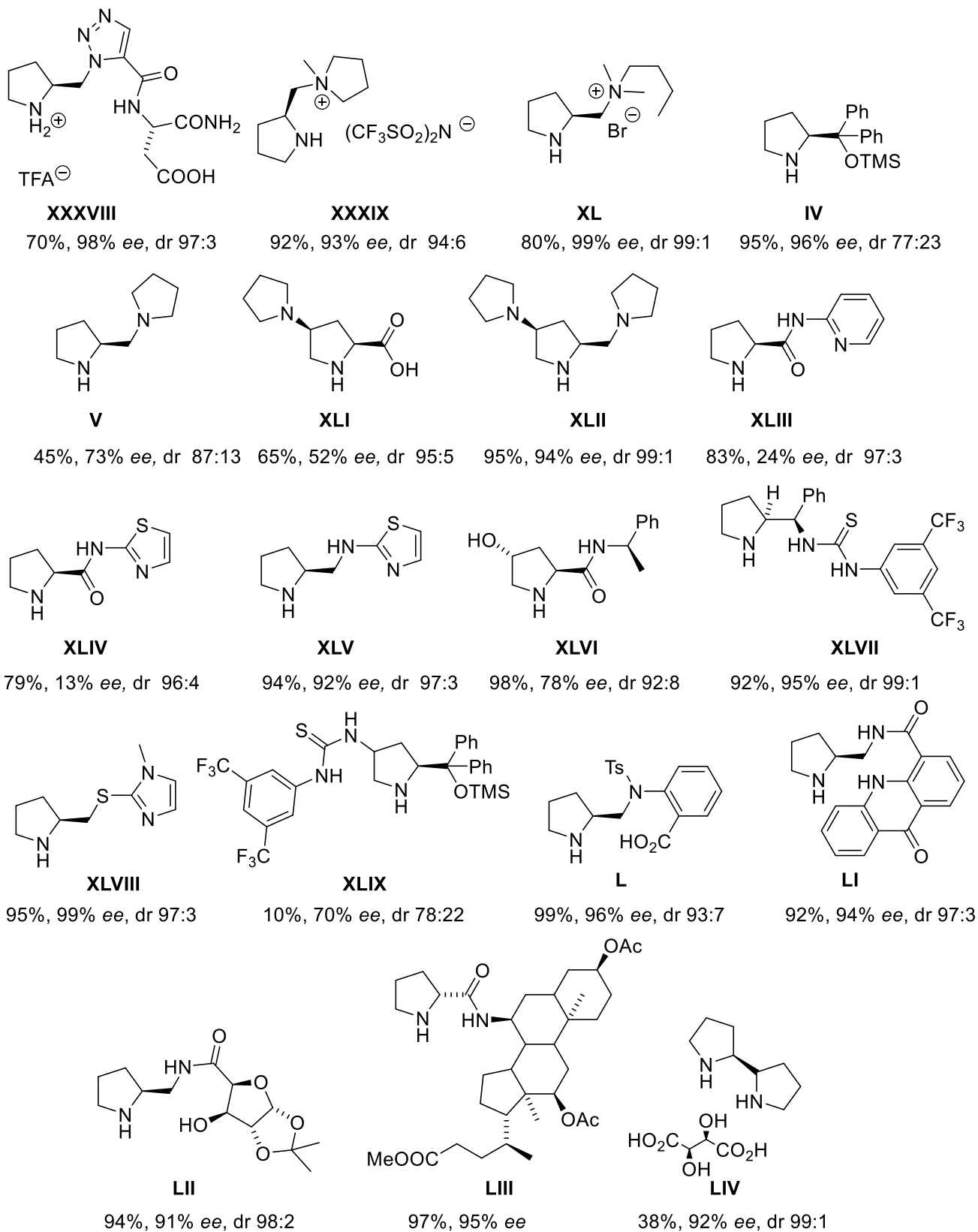
Pomimo, że istnieje dużo różnych akceptorów Michaela, w organokatalizie najczęściej wykorzystywane są nitro-olefiny (w tym wypadku: α,β -nienasycone nitroalkeny), głównie za sprawą swojej wysokiej reaktywności. Można by je nazwać punktem wyjścia każdej organokatalitycznej transformacji typu Michaela. Pierwszo- lub drugorzędowa amina nie może utworzyć enaminy z nitro-olefiną, w przeciwieństwie do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Jest to dodatkowa przewaga mechanistyczna tych akceptorów, gdy chcemy by nukleofilem była enamina. Gdyby to α,β -nienasycony aldehyd miał być akceptorem Michaela, a keton miałby działać jako nukleofil, wtedy zamiast tworzenia się enaminy z ketonu tworzyłyby się jon iminowy z nienasyconego aldehydu (**Schemat 26**). Nie jest to duża przeszkoda dla bardzo aktywnych katalizatorów, jednak istniejąca równowaga może znacznie przedłużyć reakcję, w których udział biorą mniej aktywne katalizatory.



Schemat 26. Tworzenie się jonu iminowego zamiast enaminy

Pochodne proliny/pirolidyny są najchętniej używane w organokatalitycznym wariacie reakcji Michaela wykorzystującej mechanizm enaminowy. Wyniki reakcji cykloheksanonu z nitro-styrenem w obecności różnych katalizatorów przedstawiono poniżej (**Schemat 27**).^[50,69-95]

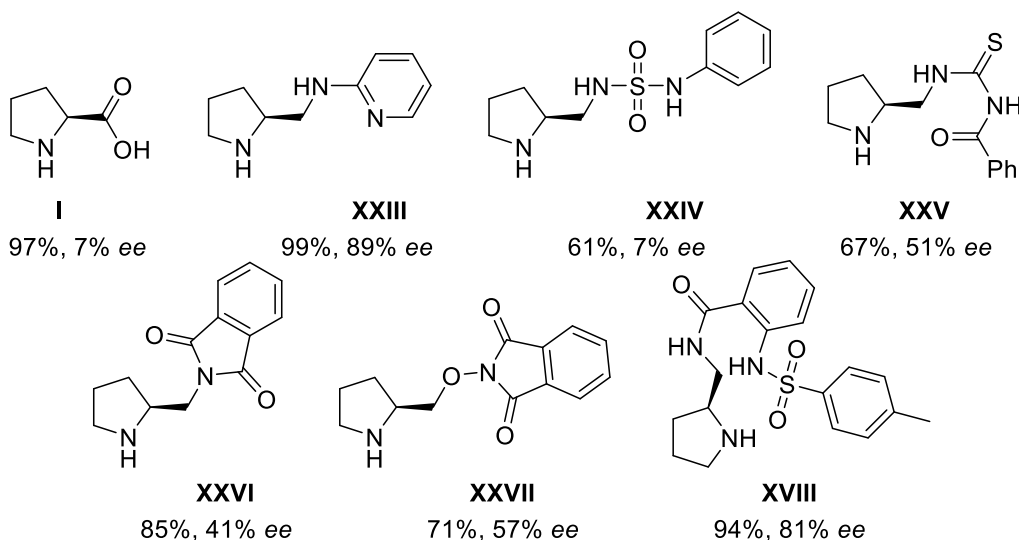
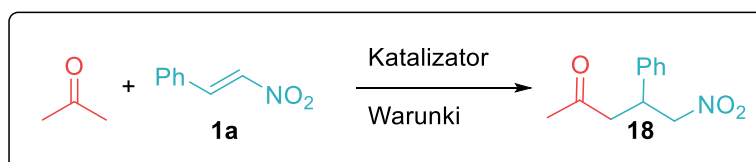


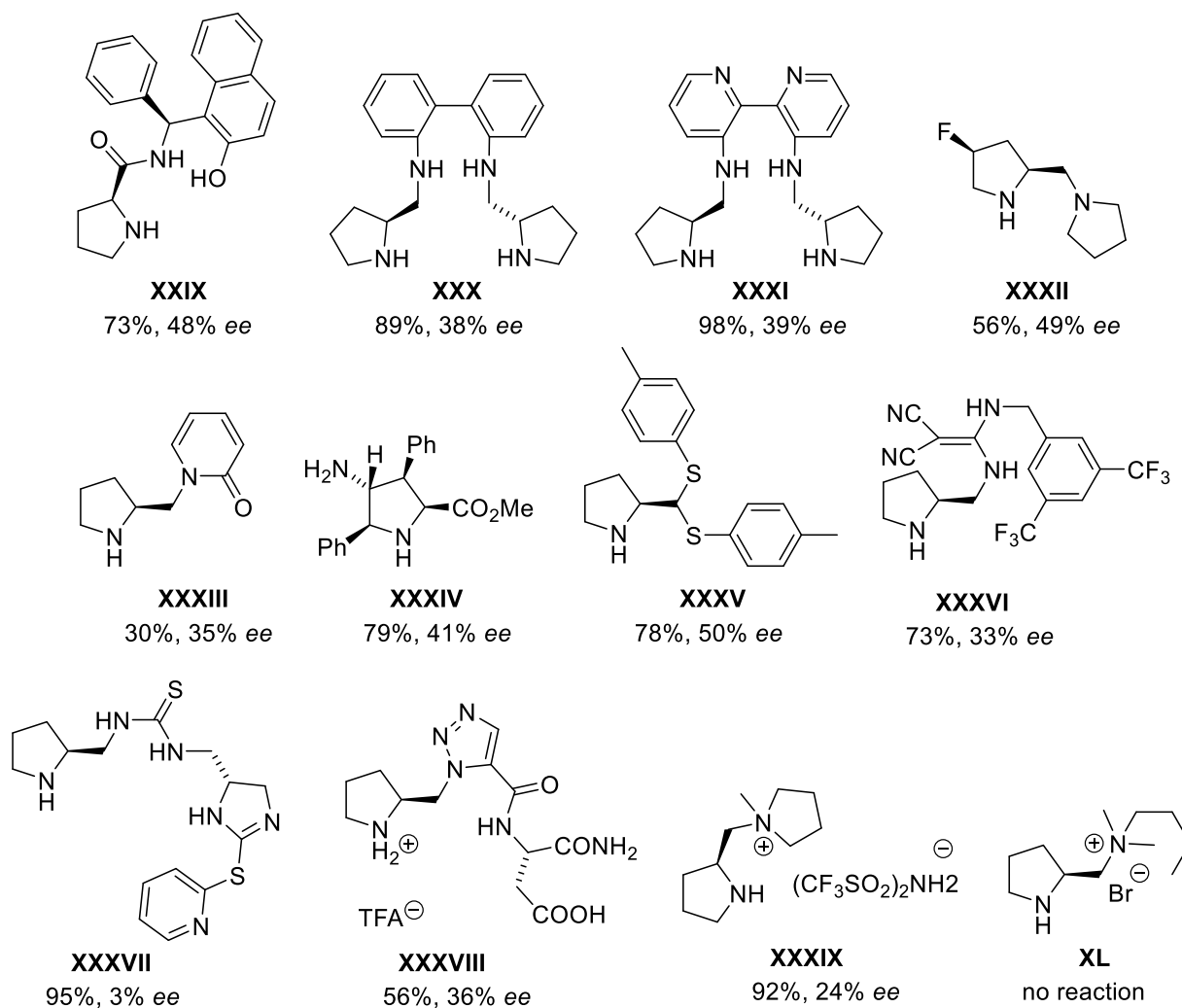


Schemat 27. Wyniki reakcji Michaela pomiędzy cykloheksanonem a nitrostyrenem z różnymi katalizatorami

Wyniki nie są ujednocione, to jest, warunki były optymalizowane pod dany katalizator i zarówno temperatura, jak i rozpuszczalnik, a także dodatki takie jak kwasy nie są w tych reakcjach takie same. Nie jest więc to porównanie katalizatorów w tych samych warunkach. Dla pełniejszego oglądu odsyłam do poszczególnych prac lub do zbiorczych opracowań.^[96-98] Przedstawione wyniki są w większości przypadków bardzo wysokie. Zachwyca także mnogość modyfikacji proliny. Dostrzeżmy stale zwiększający się poziom skomplikowania struktury katalizatora albo przez dodanie większej ilości podstawników, albo poprzez zróżnicowanie funkcyjne lub objętościowe tychże podstawników.

Jak więc wypada efektywność tychże katalizatorów w reakcjach z ketonami innymi, niż modelowy cykloheksanon? Na szczęście, niektóre z tych katalizatorów zostały przetestowane w reakcji acetonu z nitrostyrenem (**Schemat 28**). W tym wypadku możemy dokonać bezpośredniego porównania, ponieważ wyniki dla danego katalizatora zostały otrzymane w takich samych warunków niezależnie od użytego ketonu. Niestety otrzymane wyniki nie są równie zadowalające. Jak widać spośród dziewiętnastu katalizatorów tylko dwa zachowały zdolność stereokontroli powyżej 80% *ee*. Aceton jest tutaj wyjątkowym przypadkiem, zastrzegam się, że w reakcji z wieloma innymi ketonami, powyższe katalizatory nie zanotowały takiego spadku efektywności.

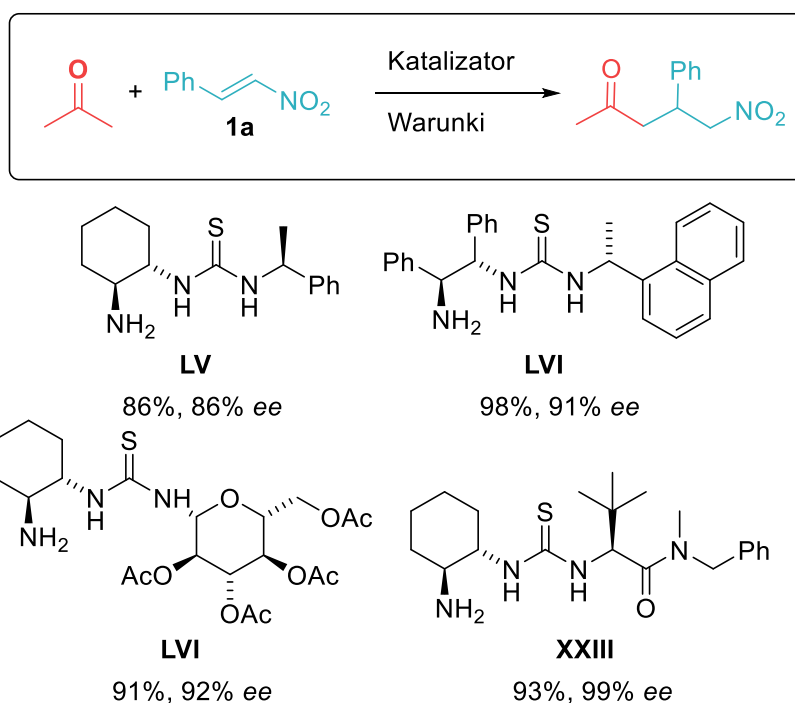




Schemat 28. Wyniki reakcji Michaela pomiędzy acetonem a nitrostyrenem z różnymi katalizatorami

O ile spadek wydajności nie jest znaczny i najczęściej wynika z następczej reakcji Michaela na drugim węglu α , którą dodatek kwasu wstrzymuje, ale nie eliminuje do końca. Jednocześnie spadek enancjoselektywności jest istotny. Przypisuję to powstawaniu w cyklu katalitycznym, nieróżniących się znacznie od siebie energią, pochodnych cyklobutanu. Gdy zwitterjon **v** przekształca się w cyklobutan może powstać więcej niż jeden jego izomer. Oczywiście struktura katalizatora ma ogromne znaczenie dla energii powstawania poszczególnych pochodnych cyklobutanu. Istotny jest także stosunek izomerów trans/cis pomiędzy podstawnikami R^1 lub R^2 a R^3 cyklobutanu (**Schemat 25**). Jeżeli jeden albo oba z tych podstawników będą małe, energie poszczególnych konformacji będą zbliżone, a co za tym idzie i enancjoselektywność reakcji będzie niewielka.

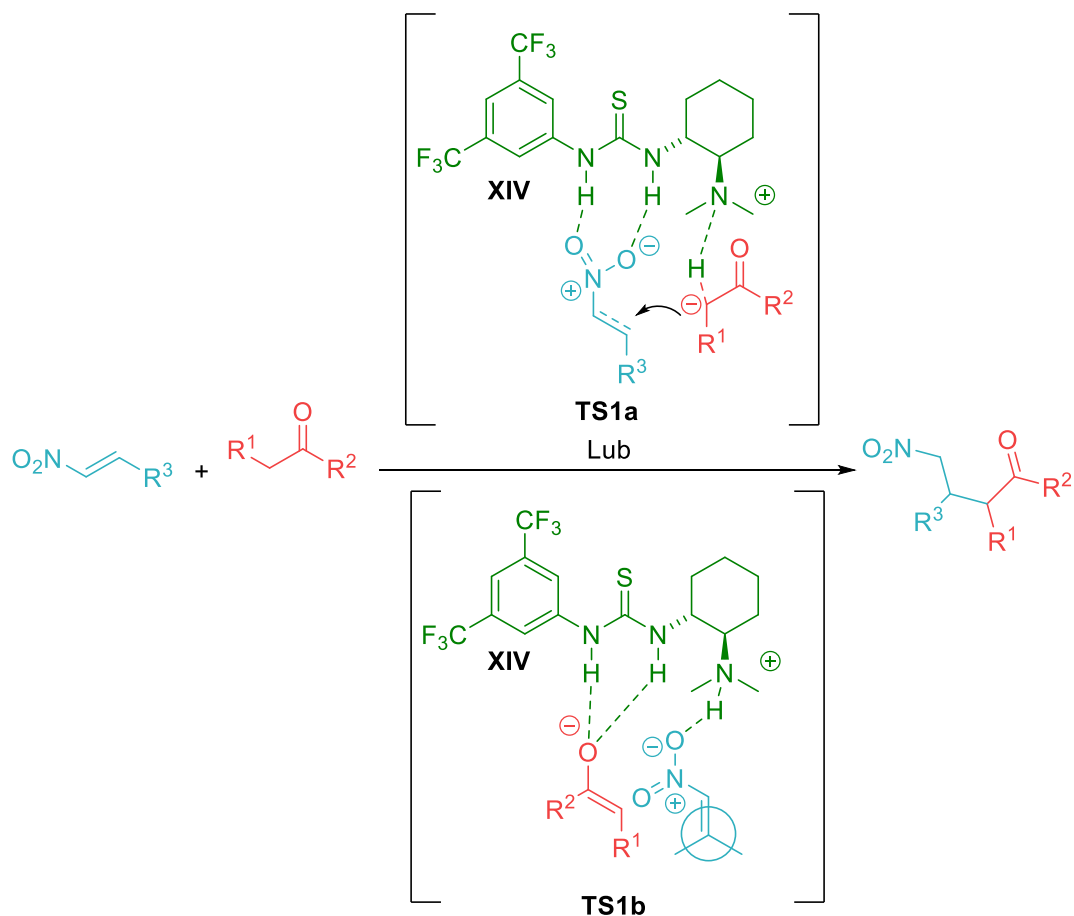
Po tylu próbach, ciężar poszukiwania efektywnego katalizatora reakcji Michaela pomiędzy nitrostyrenem, a acetonem należałoby przenieść w inny niż drugorzędowe aminy obszar.^[99] W istocie, zamiana drugorzędowej aminy na pierwszorzędową pozwala osiągnąć zamierzony cel (**Schemat 29**).^[100-103] Możliwe, że większa elastyczność konformacyjna pierwszorzędowej aminy pozwala na lepszą kontrolę stereoselekcji w przypadku prostych ketonów. Co ciekawe, Jacobsen zaproponował, że pochodna cyklobutanu powstaje w reakcji nieodwracalnie i odpowiada za zatrzymanie cyklu katalitycznego. Jest to pogląd z którym, mimo, że dla pierwszorzędowych amin nigdy nie został zakwestionowany, nie mogę się zgodzić.^[103]



Schemat 29. Wyniki reakcji Michaela pomiędzy acetonem a nitrostyrenem z różnymi aminami pierwszorzędowymi jako katalizatorami

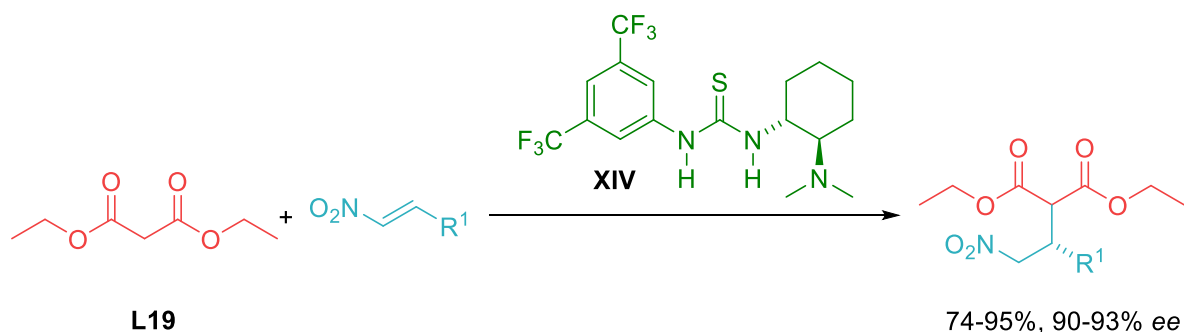
Ten prosty przykład dodatkowo podkreśla specyficznosc układu substraty-katalizator. Czasem niezależnie od modyfikacji katalizatora w obrębie danej grupy, czy optymalizacji warunków reakcji, niemożliwe jest uzyskanie satysfakcjonujących wyników. Pozostaje nam jedynie salwować się ucieczką w inne typy katalizatorów i tam też poszukiwać chemicznego rozwiązania.

Cząsteczki, które mają w swojej strukturze donory wiązań wodorowych oraz trzeciorzędowe aminy mogą aktywować α,β -nienasycone związki karbonylowe oraz nitroolefiny przez tworzenie powiązanych wiązaniami wodorowymi struktur, czy przez przeniesienie gęstości elektronowej z wiązań π , aby zaktywować cząsteczkę w kierunku reakcji Michaela. Ten mechanizm bardzo przypomina aktywację elektrofila przez obniżenie energii LUMO. Co więcej trzeciorzędowa amina może działać tutaj jak zasada Brønsteda i przyjąć proton pochodzący od nukleofila. Ułożenie obu tych grup w przestrzeni względem siebie może zapewnić odpowiednią kontrolę steryczną, potrzebną do uzyskania wysokiego nadmiaru enancjomerycznego. Rozważmy dwa stany przejściowe w reakcji Michaela pomiędzy karbonylem, a nitroalkenem w obecności katalizatora Takemoto (**Schemat 30**). Ułożenie atomów azotu względem siebie oraz oddziaływania pomiędzy jednym z substratów, a tiomocznikiem odpowiadają za konfigurację produktu. Tiomocznik może tworzyć wiązania wodorowe zarówno z atomem tlenu grupy karbonylowej jak i atomami tlenu grupy nitrowej. Yoshiji Takemoto przedstawił propozycje, w której oba substraty aktywowane są jednocześnie przez katalizator (**Schemat 30. TS1a**).^[104] Alternatywę zaproponował Imre Pápai, na podstawie obliczeń DFT. W tym wypadku aktywacja nie zachodzi jednocześnie, a dopiero sprotonowany kation trzeciorzędowej aminy oddziałuje z grupą nitrową, wtedy tiomocznik koordynuje za pomocą wiązań wodorowych karbonyl (**Schemat 30. TS1b**).^[105]



Schemat 30. Dwa możliwe stany przejściowe w reakcji Michaela katalizowanej katalizatorem Takemoto **XIV**

Dwufunkcyjne katalizatory tiomocznikowe należą do grupy najbardziej efektywnych katalizatorów organicznych tworzących wiązania wodorowe. Najczęściej wykorzystywane struktury do ich budowy to cykloheksylodiamina (**XIV**) oraz pochodne chinowców (**LVII**). W ostatnich latach popularność zyskały też katalizatory wykorzystujące chiralność osiową (**LVIII**). Niewątpliwą wadą organicznych katalizatorów dwufunkcyjnych jest ich ograniczenie do bardzo kwaśnych pronukleofili jak nitroalkany czy związki 1,3-dikarbonyłowe. Poniżej przedstawiono wybrane reakcje, w których użycie katalizatorów dwufunkcyjnych zapewniło wysokie wyniki wydajności oraz *ee*.^[106-109]



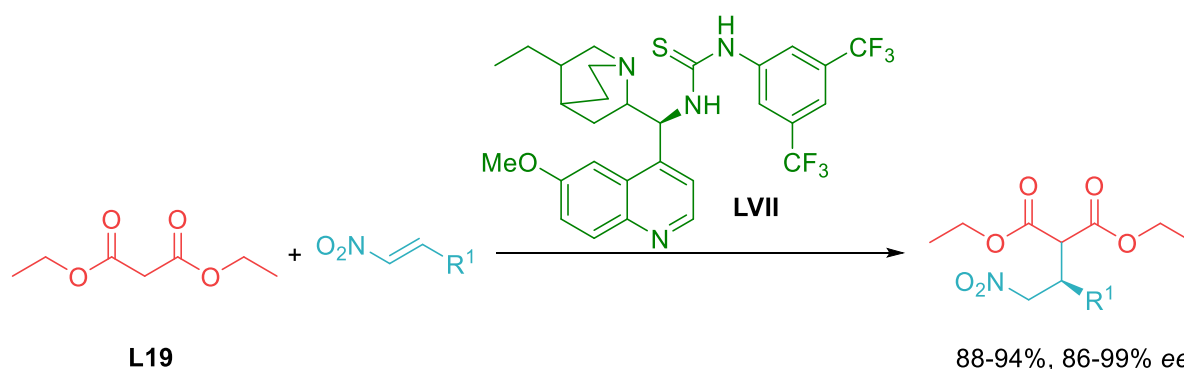
Schemat 31. Reakcja pomiędzy malonianem dietylu a nitrostyrenem katalizowana **XIV**

W pracy z 2003 roku Takemoto^[106] wykorzystał **XIV** (0.1 eq) do reakcji Michaela malonianu dietylu (1 eq) z nitrostyrenem (1 eq). Autorzy zauważyli wyraźny spadek parametrów reakcji (Y , ee) ze względu na użyty rozpuszczalnik. Najgorsze wyniki otrzymano używając MeOH (33%, 29% ee) THF (29%, 88% ee) i ACN (47%, 75% ee), a najlepsze dla DCM (53%, 90% ee) i toluenu (60%, 92% ee). Drastyczny spadek wydajności i poziomu ee w przypadku metanolu przypisali konkurencyjnej aktywacji nitroalkenu względem katalizatora. Polarne rozpuszczalniki jak THF i ACN obniżały aktywność **XIV**, stąd spadek wydajności. Zwiększenie ilości malonianu dietylu do 2 eq pozwoliło zwiększyć wydajność do 86% w reakcji prowadzonej w toluenie. Zaprezentowali zakres stosowalności tej metody na siedmiu różnych adduktach Michaela. Czas reakcji wynosił od 12 do 72 godzin, a reakcja była prowadzona w toluenie w temperaturze pokojowej (**Schemat 31** i **Tabela 3**). Choć została podana tylko niewielka ilość przykładów widać wyraźny spadek nadmiaru enancjomerycznego w przypadku użycia alifatycznych nitroalkenów.

Tabela 3. Wyniki reakcji **L19** z różnymi nitroalkenami przy użyciu katalizatora **XIV**

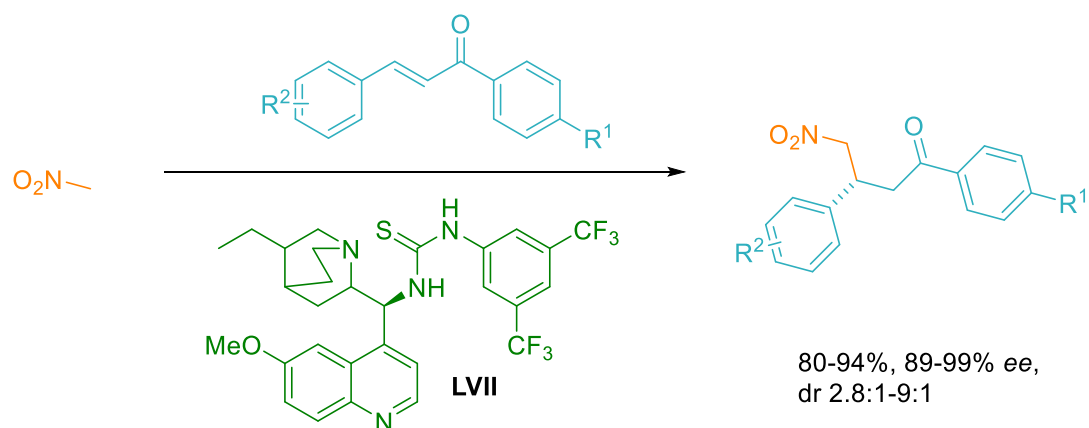
lp.	R ¹	Czas reakcji/ h	Wydajność /%	ee /%
1	Ph	24	86	93
2	2,6-(MeO) ₂ Ph	72	87	93
3	4-F-Ph	12	87	92
4	1-naftyl	24	95	92
5	2-tienyl	48	74	90
6	pentyl	48	78	81
7	<i>i</i> -Bu	48	88	81

Stefan Connon w 2005 roku skonstruował nieco efektywniejszy katalizator na bazie chinowców (**Schemat 32**).^[107] W podobnych warunkach (2 eq malonianu dimetylu, toluen, 20 °C) lecz z mniejszym ładunkiem katalizatora **LVII** (2 mol%) autorom udało się uzyskać pełną konwersję nitrostyrenu z 90% *ee*. Obniżenie temperatury do -20 °C pozwoliło uzyskać produkt z 93% wydajnością z *ee* na poziomie 99%. Autorzy zaprezentowali wykorzystanie tylko dwóch alifatycznych nitroalkenów, 1-nitrookt-1-enu i 2-nitrowinylocykloheksanu, a parametry reakcji dla tych substratów były znacząco gorsze. Wydajność produktów wyniosła odpowiednio 88% i 63% z *ee* na poziomie 86% i 75%. Dodatkowo w przypadku 2-nitrowinylocykloheksanu niezbędne było podniesienie temperatury do 20 °C.



Schemat 32. Reakcja pomiędzy malonianem dietylu a nitrostyrenem katalizowana **LVII**

Ten sam katalizator został wykorzystany przez Soosa w reakcji nitrometanu z chalkonami (**Schemat 33**).^[108]



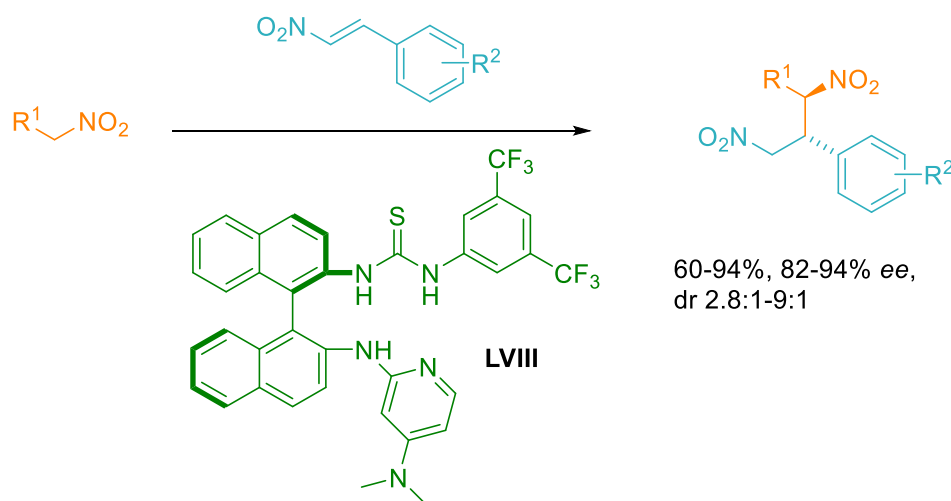
Schemat 33. Reakcja pomiędzy nitrometanem a chalconem katalizowana **LVII**

Autorzy przetestowali cztery rozpuszczalniki (toluen, DCM, THF, MeOH) w reakcji nitrometanu (3 eq) z odpowiednim chalconem (1 eq) z **LVII** (10 mol%) i zaobserwowali podobną zależność jak Takemoto (**Schemat 33** $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}$). Reakcje prowadzone w rozpuszczalniku protycznym takim jak metanol obniżają wydajność i *ee* (31%, 67% *ee*). Rozpuszczalniki polarne i aprotyczne nie mają takiego wpływu na enancjoselektywność, ale obniżają wydajność jak w przypadku THF (38%, 95% *ee*). Autorzy przeprowadzili jednak próby bezrozpuszczalnikowe i w różnych temperaturach. Choć reakcja przeprowadzona bez rozpuszczalnika pozwala uzyskać produkt z wydajnością 95% i 94% *ee* to czas reakcji wynosi 48h. Podniesienie temperatury w warunkach bezrozpuszczalnikowych do 50 °C, wraz ze zmniejszeniem ilości katalizatora o połowę skraca czas reakcji do 19h bez spadku wydajności i tylko z niewielkim zmniejszeniem się *ee* do 91%. Dalsze zmniejszenie ilości katalizatora wydłuża czas reakcji, ale stopniowo poprawia *ee* do 94% przy 0.5 mol% katalizatora w czasie 171h. Podniesienie temperatury do 75 °C skraca czas reakcji do 10h, a do 100 °C do 5h, ale na skutek rozpadu cząsteczki katalizatora wydajność spada do 68%, a *ee* wynosi tylko 85%. Ta mała zależność od temperatury jest zaskakująca. Autorzy sprawdzili zakres metody i uzyskali wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne, choć tylko dla pięciu przykładów (**Schemat 33** i **Tabela 4**).

Tabela 4. Wyniki reakcji pomiędzy nitrometanem, a różnymi chalconami przy użyciu katalizatora **LVII**

lp.	R ¹	R ²	Czas reakcji /h	Wydajność /%	ee /%
1	H	H	99	94	96
2	H	4-Cl	122	94	95
3	H	4-F	122	94	98
4	H	4-Me	122	93	89
5	MeO	H	122	80	96

Równie ograniczony zakres stosowalności został przedstawiony w 2008 roku przez Wilhelma Wulffa.^[109] Jako podstawę swojego katalizatora autorzy użyli BINAM. W reakcji pomiędzy nitrometanem (30 eq) a nitrostyrenem (1 eq) w benzenie w temperaturze pokojowej używając katalizatora **LVIII** uzyskali 80% wydajność z 95% ee ze stosunkiem diastereoizomerów *syn:anti* 84:16. Równie dobre wyniki otrzymali w przypadku 9 innych par substratów (**Schemat 34** i **Tabela 5**).



Schemat 34. Reakcja pomiędzy nitroalkanami a nitroalkenami katalizowana **LVIII**

Tabela 5. Wyniki reakcji różnych nitroalkanów z różnymi nitroalkenami przy użyciu katalizatora **LVIII**

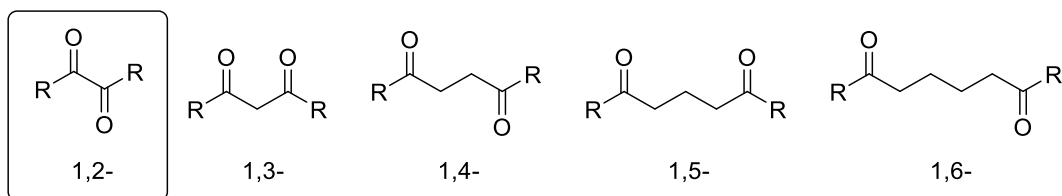
lp.	R ¹	R ²	Wydajność /%	ee /%	syn:anti
1	Et	Ph	80	95	84:16
2	Et	4-MeO	60	94	85:15
3	Et	2-MeO	94	94	80:20
4	Et	4-Me	72	94	81:19
5	Et	2-Cl	84	92	74:26
6	Et	4-Cl	75	92	83:17
7	Et	4-Br	75	93	87:13
8	Et	3-Br	69	94	90:10
9	Et	2-Br	78	92	74:26
10	<i>n</i> -Pr	Ph	78	91	90:10

We wszystkich przedstawionych powyżej pracach dotyczących katalizy trzeciorzędowymi aminami, tiomocznik odgrywa kluczową rolę jako grupa funkcyjna sterująca poprzez wiązania wodorowe enancjoselektywnością reakcji. Zależność od rozpuszczalnika jest oczywista i niezależna od wyboru szkieletu katalizatora. Należy jednak zauważyć, że przedstawiane wyniki otrzymane zostały dla prostych i najczęściej aromatycznych nitroalkenów, co dodatkowo ogranicza stosowalność tej metody. Niewielka zależność od temperatury w przypadku katalizatora **LVII** oraz możliwość obniżenia ilości katalizatora zdecydowanie poniżej wartości używanych w katalizie enaminowej są jednak niewątpliwymi zaletami.

2.3. Związki 2,3-dikarbonylowe w organokatalitycznej syntezie

asymetrycznej

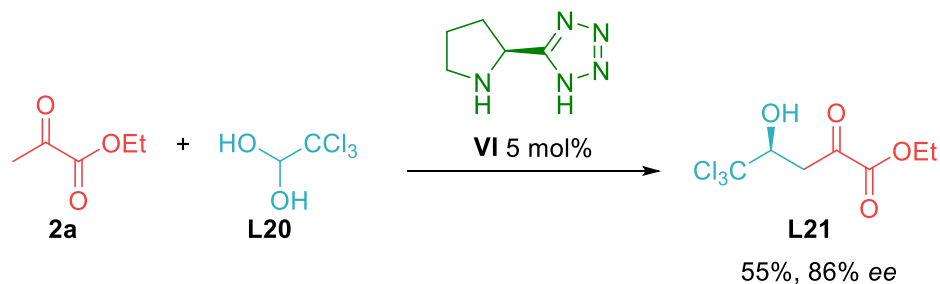
Termin związki dikarbonylowe oznacza wszystkie cząsteczki zawierające dwie grupy karbonylowe, ale najczęściej nazwa ta jest ograniczona do związków 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5- lub 1,6-dikarbonylowych. Numeracja określa odległość grup karbonylowych od siebie. Związki 1,2-dikarbonylowe ze względu na swoją strukturę (sąsiadujące ze sobą grupy karbonylowe) wykazują unikalne własności syntetyczne. Ponieważ w dalszej części będę zajmować się związkami zawierającymi grupę metylową sąsiadującą, z dikarbonylowym szkieletem, będę używać tylko określenia „związki 2,3-dikarbonylowe”. (**Rysunek 4**)



Rysunek 4. Związki dikarbonylowe

2.3.1. Reakcje z udziałem pirogronianów

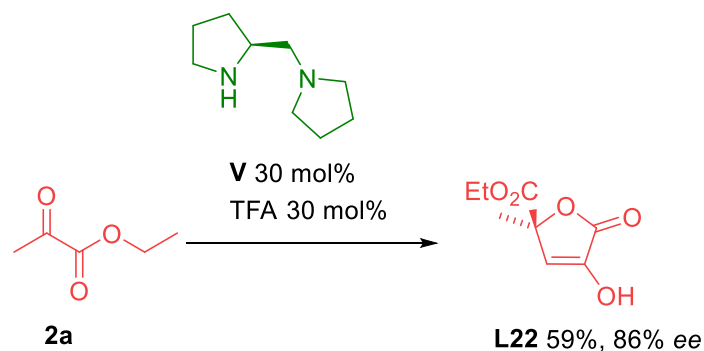
Pomimo, że dotychczas w reakcji typu Michaela zbadano mnóstwo organokatalizatorów, każdy ma ściśle określony zakres stosowalności. Zależnie od struktury ketonu lub aldehydu, zostały opracowane różne systemy katalityczne w reakcji typu Michaela. Specjalnym przypadkiem są tutaj pirogroniany. Enolany lub enaminy wytworzone z pirogronianów chętnie reagują z inną cząsteczką pirogronianu i tworzą produkty autokondensacji. Próby zastosowania pirogronianów w procesach krzyżowych wciąż stanowią wyzwanie. Precedensem i pierwszą ambitną próbą zastosowania pirogronianów w organokatalizie jest reakcja pirogronianu z wysoce reaktywnym akceptorem wodzianem chloralu opracowana przez Yamamoto w 2004 roku (**Schemat 35**).^[110]



Schemat 35. Reakcja estru pirogronianu z wodzianem chloralu

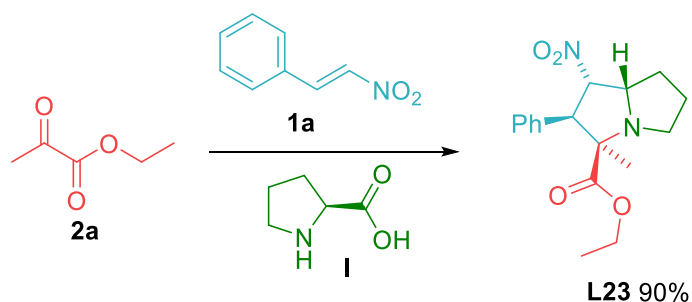
Poza pirogronianem Yamamoto zaprezentował też wyniki reakcji z sześcioma innymi związkami karbonylowymi: trzema aromatycznymi i pięcioma alifatycznymi ketonami. We wszystkich pozostałych przypadkach wydajność była wyższa o około 30% niż w reakcji z pirogronianem etylu.

W 2005 roku Dondoni opisał reakcje homoaldolową (autokondensacji) pirogronianu etylu używając drugorzędowej aminy jako katalizatora (**Schemat 36**).^[111] Wykazał też, iż nie jest możliwe zastosowanie L-Proliny w roli katalizatora. W warunkach reakcji L-prolina ulegała rozpadowi (dekarboksylacji).



Schemat 36. Autokondensacja estru pirogronianu

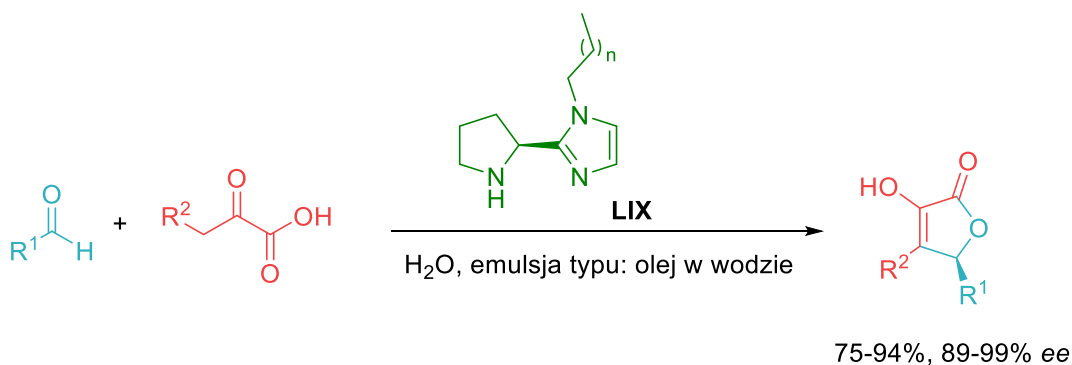
Cztery lata później Felluga wykazał, że w obecności stechiometrycznych ilości proliny, nitrostyrenu oraz związku 1,2-dikarbonylowego: pirogronianu etylu, 2,3-butadionu lub gliksalu fenylu, przebiega trójkomponentowa reakcja kondensacji prowadząca do szkieletu pirolizydyny. Dla pirogronianu etylu reakcje przedstawiono poniżej (**Schemat 37**).^[112]



Schemat 37. Reakcja trójkomponentowa tworzenia się pochodnej pirolizydyny

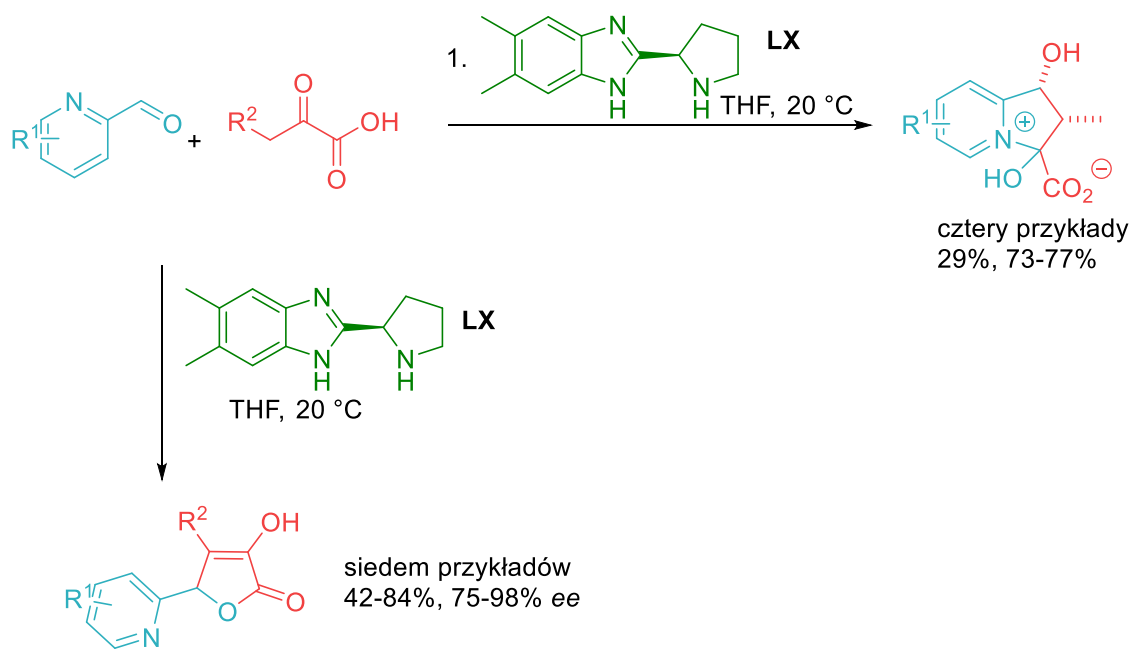
Według autorów dekarboksylacja przebiega przed etapem addycji do nitrostyrenu. Nie zbadali oni wpływu różnych rozpuszczalników na reakcje, wszystkie były prowadzone w izopropanolu, jednak sprawdzili wariant bezrozsączalnikowy reakcji cykloheksa-1,2-dionu z nitrostyrenem i L-proliną, wykazując, iż w tym wypadku nie dochodziło do dekarboksylacji. Nawet reakcja w izopropanolu z tymi substratami musiała zostać ogrzana do temperatury wrzenia rozpuszczalnika aby nastąpiła dekarboksylacja.

Krzyżowa reakcja aldolowa wykorzystująca α -ketokwasy i aromatyczne aldehydy została opracowana w 2013 roku przez Li (**Schemat 38**).^[113] Sprawdził on zakres stosowalności metody typu olej w wodzie dla jedenastu różnych aromatycznych aldehydów i jednego aldehydu alifatycznego i we wszystkich przypadkach otrzymał bardzo dobre wyniki, wymogiem jest jednak aby $R^2 \neq H$.



Schemat 38. Krzyżowa reakcja aldolowa α -ketokwasów z dłuższym niż grupa metylowa łańcuchem bocznym

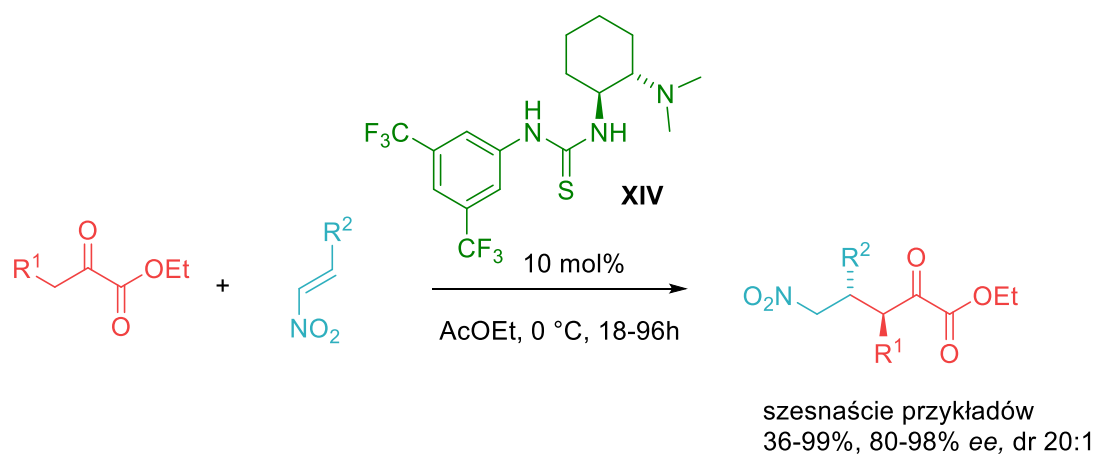
W tym samym roku Landais opracował krzyżową reakcję aldolową z pochodnymi 2-aldehydu pirydynowego wykorzystując α -ketokwasy.^[114] Wśród przebadanych jedenastu aldehydów cztery reagowały tworząc sól pirydyniową, a siedem tworzyło pochodne kwasu izotetronowego (**Schemat 39**). Autorzy zaproponowali, że reakcja biegnie przez mechanizm enaminowy, a atak azotu lub hydroksylu na karbonylowy atom węgla prowadzący do jednego z dwóch produktów miał się odbywać już po reakcji aldolowej. Reakcja tworzenia się soli pirydyniowej wykazała dużą zależność od rozpuszczalnika. Najlepsze wyniki otrzymano dla THF, Et₂O, MeOH i DCM,¹ co wskazywałoby na istotność polarności rozpuszczalnika bez względu na jego protyczny charakter. Dla 1,4-dioksanu enancjoselektywność była bardzo niska, autorzy oszacowali ją na podstawie skręcalności optycznej, na 3% nadmiar enancjomeryczny, zaś w DMF i bez rozpuszczalnika, reakcja nie przebiegała wcale. Próba rozszerzenia tej metody o estry pirogronianu okazała się daremna.



Schemat 39. Reakcja aldehydów pirydynowych z α -ketokwasami

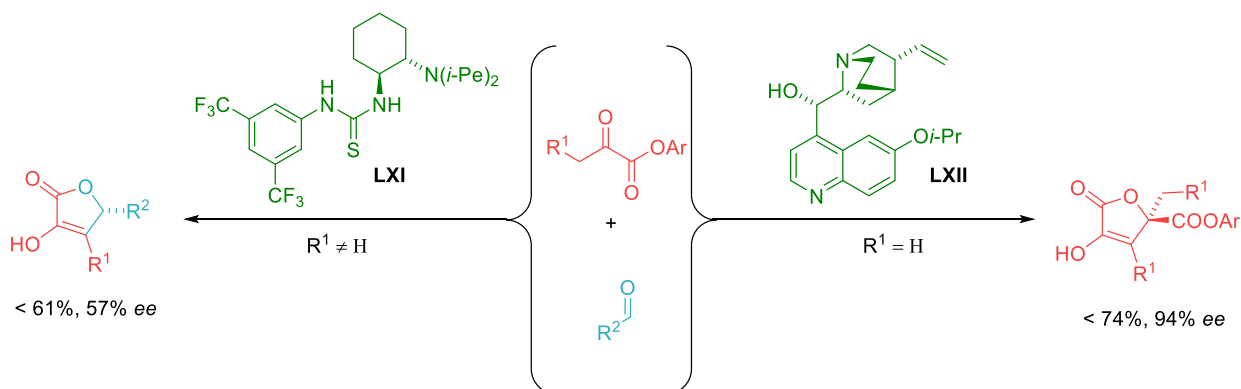
¹ DCM jest często uważany za rozpuszczalnik mało polarny lub wręcz niepolarny. Należy jednak przypomnieć, że moment dipolowy DCM wynosi 1.6 D, dla THF 1.63 D, a w przypadku MeOH i EtOH 1.69 D. Dla porównania moment dipolowy toluenu wynosi 0.375 D. Nie jest to jedyny czynnik wpływający na względną polarność ale warto mieć go na uwadze.

W 2011 roku Bonne i Rodriguez zbadali reakcje Michaela estrów pirogronowych z nitroolefinami. Odkryli, że katalizator Takemoto daje doskonałe rezultaty dla pirogronianów, gdzie $R^1 \neq H$ (**Schemat 40**). Wśród pięciu innych zbadanych katalizatorów znalazły się dwie aminy drugorzędowe jednak wydajności reakcji były bardzo niskie (10 i 15%).^[115] Autorzy uzyskali doskonałe wyniki dla szesnastu przykładów podstawionych pierścieniami aromatycznymi w pozycji β nitroalkenów.



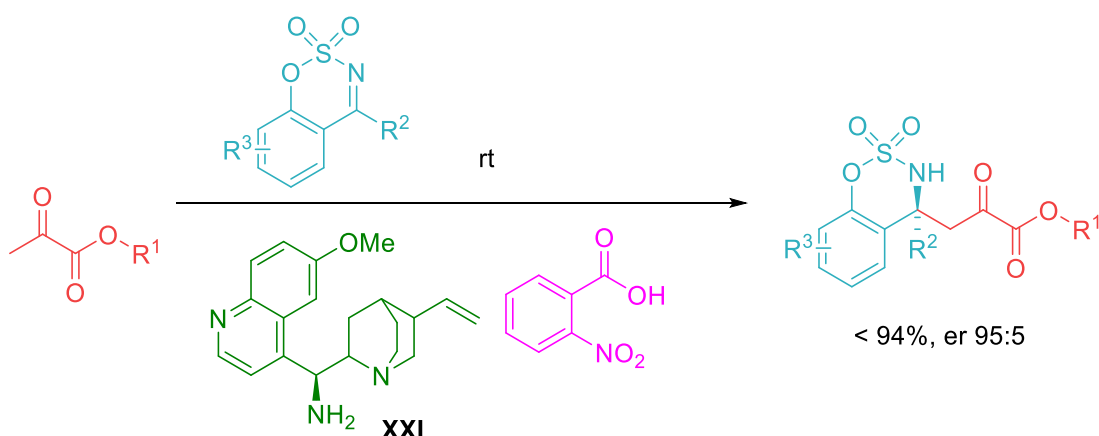
Schemat 40. Diastereoselektywna reakcja Michaela pomiędzy nitroalkenami a α -ketoestrami

W 2020 roku Młynarski we współpracy z Basiem zaprezentowali różnice w reaktywnościach estrów pirogronianów w zależności od długości łańcucha sąsiadującego z grupą ketonową, a także w zależności od wielkości reszty estrowej.^[116] Nawet użycie bardzo dużego podstawnika jako reszty estrowej ($Ar=2,6-tBu-4-OMe-C_6H_2$) nie pozwoliło uzyskać produktu reakcji krzyżowej w przypadku estrów pirogronianu, gdzie $R^1=H$ (**Schemat 41**).



Schemat 41. Reakcja krzyżowa i reakcja autokondensacji estru pirogronianu

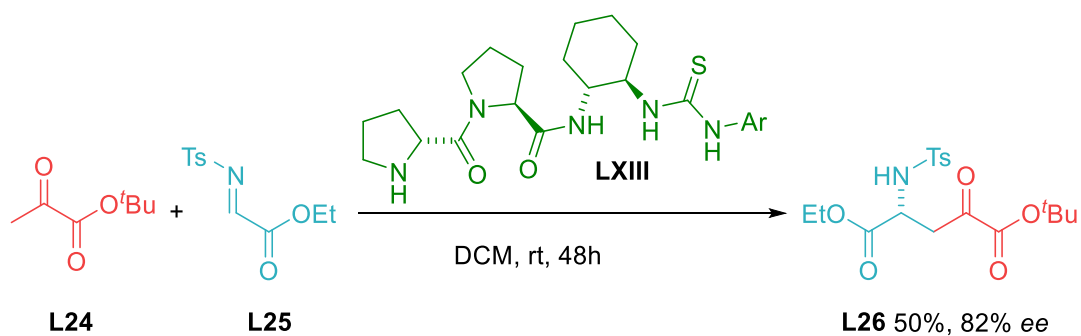
W 2022 roku Tanaka opracowała reakcje estrów pirogronianów z bardzo reaktywnymi sulfonyloaminami w obecności katalizatora chinowego i kwasu Brønsteda. Najlepsze wyniki uzyskano dla kwasu *o*-nitrobenzoesowego choć sprawdzone zostały również kwasy z grupą nitrową w pozycjach *para* i *meta* oraz TFA (81% 66% *ee*) (**Schemat 42**).^[117] W tej pracy kolejny raz unaocznia się znaczenie doboru pK_a kwasu względem katalizatora (patrz: **Schemat 17** i **Tabela 2** oraz **Schemat 23**).



Schemat 42. Reakcja Mannicha pomiędzy prostymi pirogronianami a sulfonyloiminami

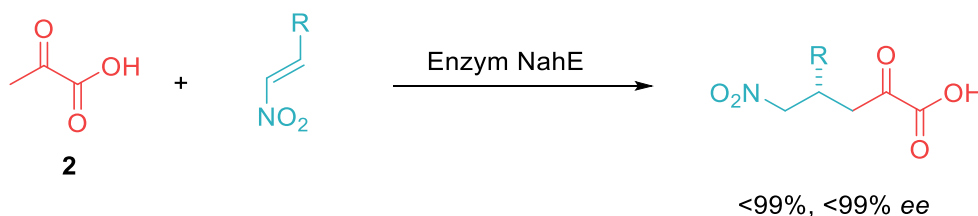
W powyższej pracy autorzy sprawdzili także szereg pochodnych piperolidyny podstawionych w pozycji 3 jako katalizatory tej reakcji. We wszystkich wypadkach powstawał racemat.

W tym samym roku Sebesta opisał reakcje estrów pirogronianów z tosyloiminami przy wykorzystaniu dwufunkcyjnego katalizatora prolinowo-tiomocznikowego (**Schemat 43**).^[118] Związek **L26** otrzymano z 50% wydajnością i 82% *ee* jednak nie przeprowadzono szerszego badania stosowalności tego katalizatora w reakcji pirogronianów z elektrofilami.



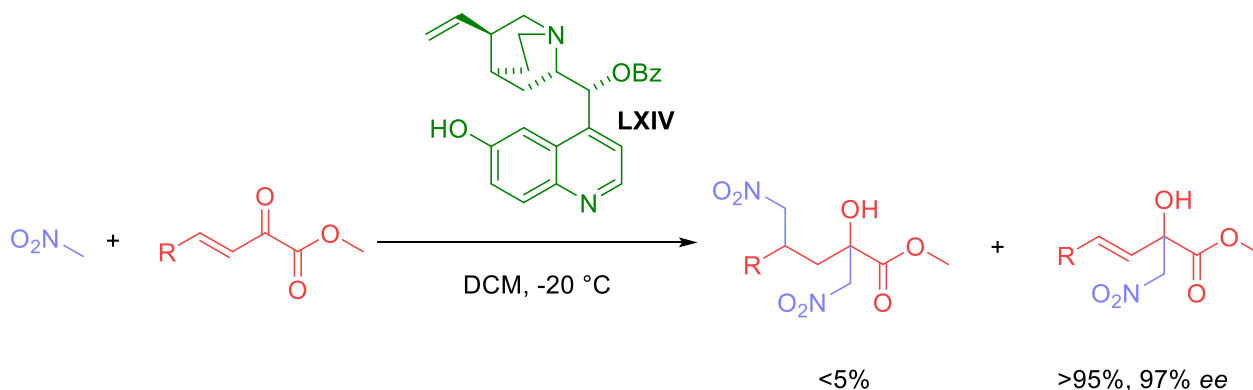
Schemat 43. Reakcja Mannicha pomiędzy estrem pirogronianu a tosyloiminą

W 2023 roku Palmer opublikował biokatalityczną metodę addycji nitro-Michaela kwasów pirogronowych w obecności enzymu NahE. Reakcja przebiega w temperaturze pokojowej przy niskim stężeniu katalizatora, ale tylko dla β -aromatycznych nitroolefin (Schemat 44).^[119] Również z powodu specyficzności enzymu wiele nitroalkenów nie pozwoliło otrzymać produktu z dobrą wydajnością (tylko 9%, gdy R=4-CN-C₆H₄) lub z zaskakująco niskim nadmiarem enancjomerycznym (23%, 71% ee, gdy R=3-Cl-C₆H₄, 23%, 50% ee, gdy R=3-Br-C₆H₄, 46%, 33% ee, gdy R=3-Me-C₆H₄, 32%, 33% ee, gdy R=3-MeO-C₆H₄). Pokazuje to, że zakres stosowalności enzymów jako katalizatorów jest bardziej ograniczony niż małych cząsteczek organicznych.



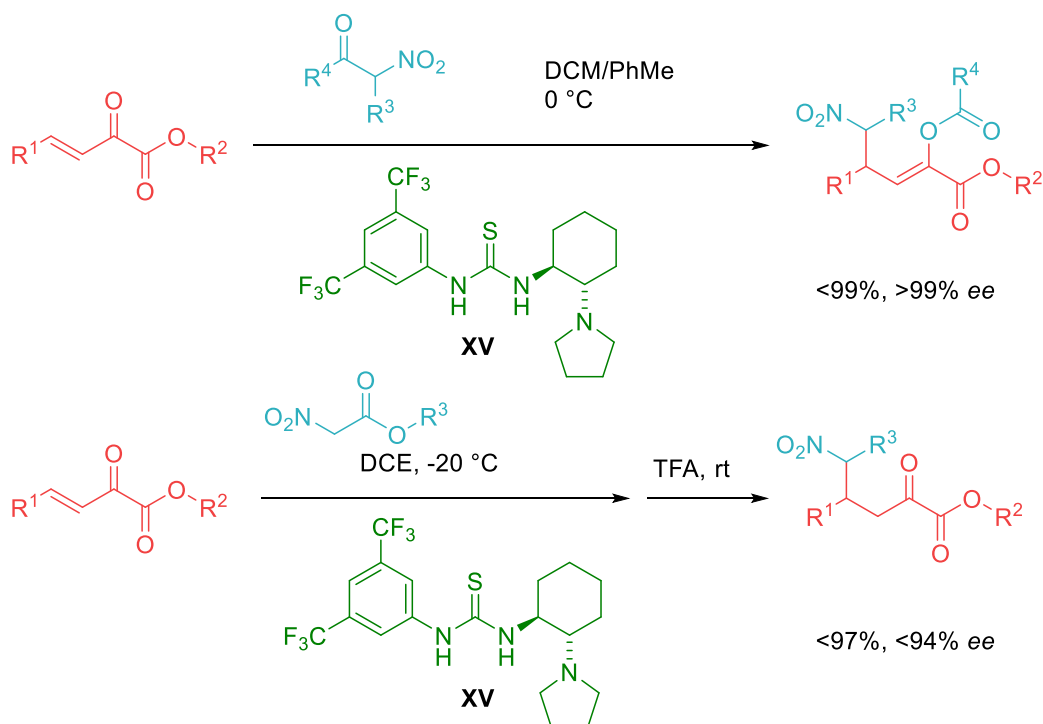
Schemat 44. Reakcja pirogronianu z nitroalkenami katalizowana enzymem NahE

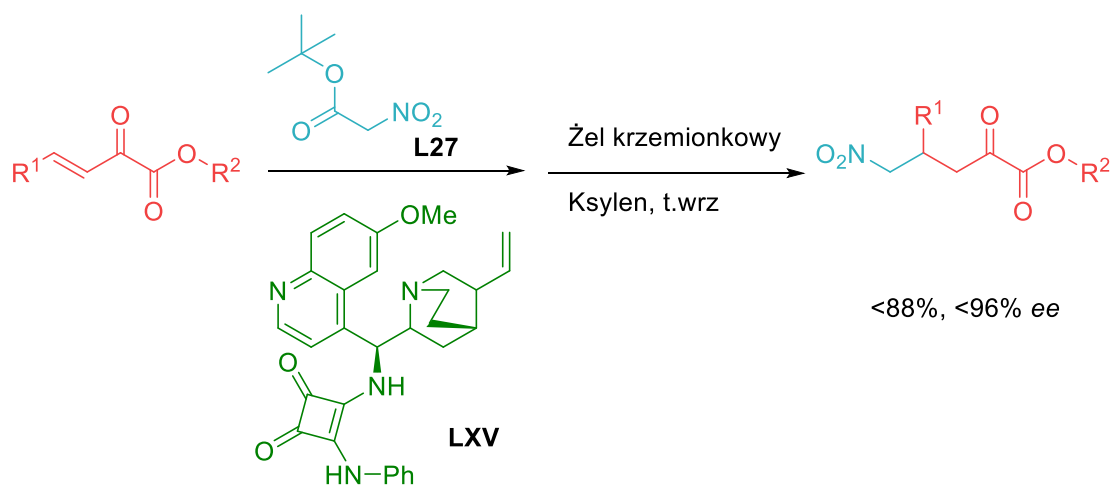
Skoro reakcja pirogronianów z nitroalkenami dostarcza tylu trudności, to może istnieje alternatywna ścieżka. Deng rozważył możliwość addycji nitrometanu bezpośrednio do α,β -nienasyconego wiązania pirogronianu. Jednakże w warunkach przedstawionych na **schemacie 45**, jako główny powstawał produkt 1,2-addycji.^[120]



Schemat 45. Addycja nitrometanu do β,γ -nienasyconych- α -ketoestrów

Inne podejście do tego zagadnienia zaprezentował w trzech pracach zespół Ming Yana z instytutu w Guangzhou w Chinach. Poprzez zwiększenie rozmiaru i siły nukleofila udało im się uzyskać w przewadze produkt 1,4-addycji, choć reakcja dostarczyła autorom pewnych niespodzianek. Przy pierwszej próbie sprzęgania nitroketonu do α,β -nienasyconego pirogronianu doszło do nieoczekiwanej migracji grupy acylowej. Transfer ten nie zachodzi, gdy w miejsce nitroketonu zastosuje się nitroester. Pochodne kwasu kwadratowego są w tym przypadku równie efektywnymi katalizatorami co pochodne cykloheksyldiaminy (**Schemat 46**).^[121-123] Stosując katalizator **XV** autorzy zauważyli spadek szybkości reakcji gdy stosowali bardziej polarne rozpuszczalniki (czas reakcji *ceteris paribus* w DCE wyniósł 5 min, a w THF aż 24h), oraz znaczący spadek enancjoselektywności w przypadku stosowania metanolu (25%) względem DCE (78%). Stosując katalizator **XV** autorzy przeprowadzili badanie zakresu stosowalności dla 17 różnych par substratów (**Schemat 46**). Tylko w dwóch przypadkach, gdy $R^1 \neq Ar$ parametry reakcji spadły nieznacznie, 87%, 86% *ee*, gdy $R^1 = \text{cykolheksyl}$ i 85%, 86% *ee*, gdy $R^1 = i\text{-Pr}$. Katalizator **LXV** został sprawdzony w reakcji jedenastu różnych β -podstawionych β,γ -nienasyconych- α -ketoestrów i tylko w jednym przypadku $R^1 \neq Ar$, a $R^1 = t\text{-Bu}$, parametry reakcji obniżyły się gwałtowniej do 59% wydajności, lecz z zachowanie wciąż wysokiego nadmiaru enancjomerycznego na poziomie 86%.



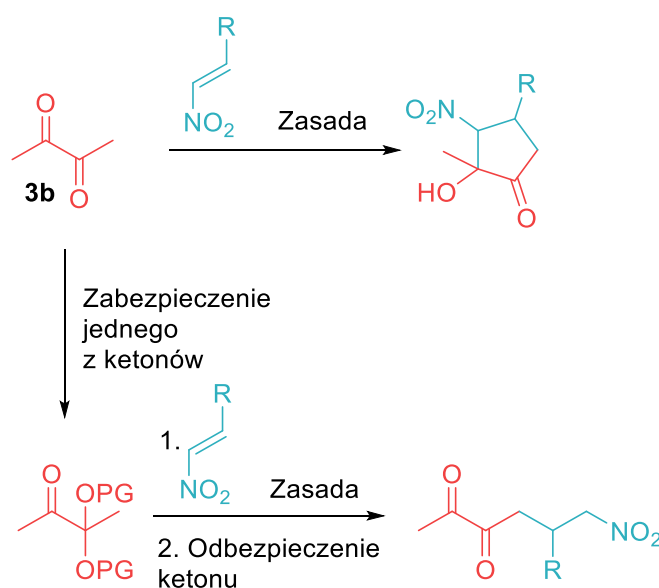


Schemat 46. Alternatywna ścieżka otrzymywania γ -nitro β -podstawionych α -ketoestrów

Zaprezentowane rezultaty nie przybliżają nas do rozwiązania istoty problemu czyli wykorzystania prostych pirogronianów jako nukleofili w reakcjach krzyżowych, za to wymuszają stosowanie trudniejszych do wytworzenia niż nitroalkeny β,γ -nienasyconych- α -ketoestrów oraz bardzo nukleofilowych α -nitroestrów. Również metody hydrolizy i dekarboksylacji wprowadzonej z grupą nitrową grupy estrowej (**L27**) mogą nie być odpowiednie w przypadku podstawników bardziej wrażliwych na wysoką temperaturę lub obecność kwasu.

2.3.2. Reakcje z udziałem 2,3-diketonów

W dotychczasowych badaniach chemicy dużo mniej uwagi poświęcili próbom aktywacji 2,3-diketonów. Od razu zauważono, że każda ich reakcja z nitroalkenami przebiega z następczą reakcją cyklizacji prowadzącą do pięciocłonowego układu pierścieniowego. Dzieje się tak dlatego, że po pierwszej reakcji Michaela przebiega od razu reakcja Henry'ego. Jedyny sposób powstrzymania drugiej reakcji w tej kaskadzie to zabezpieczenie jednej grupy ketonowej (**Schemat 47**).^[124]

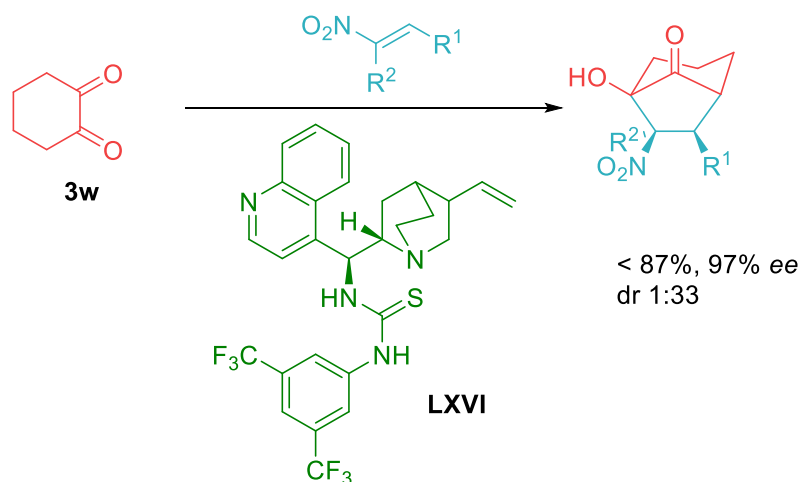


Schemat 47. Reakcja diketonu z nitroalkenem i strategia uniknięcia następczej reakcji Henry

W przypadku reakcji diketonów względem elektrofilu katalizowanych pierwszo- lub drugorzędowymi aminami pojawiają się dwie możliwości aktywacji, enolowa i enaminowa z obu stron grupy karbonylowej. Zagadnienie to rodzi pytanie, z której strony i w jaki sposób katalizator zaktywuje diketon? Pojawia się też pytanie czy katalizator bierze udział w reakcji Henry'ego, a jeżeli tak, to czy wywiera wpływ na enancjoselektywność?

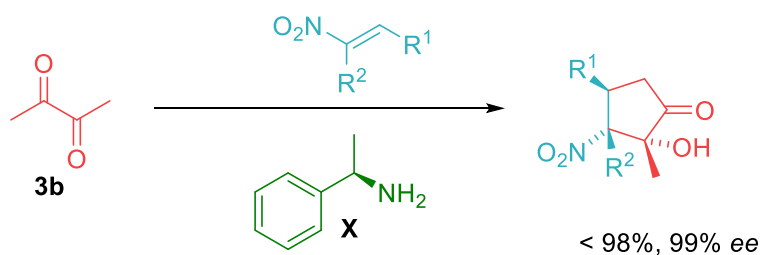
W 2010 roku Magnus Rueping przedstawił aktywację 1,2-cykloheksadionu za pomocą tiomocznikowej pochodnej chininy w reakcji z różnymi nitroalkenami (**Schemat 48**).^[125] Otrzymał bicykliczne produkty z wysokimi wydajnościami i doskonałą diastereo-

i enancjoselektywnością. Podobne wyniki dla podobnych katalizatorów otrzymał też zespół Zhao.^[126]



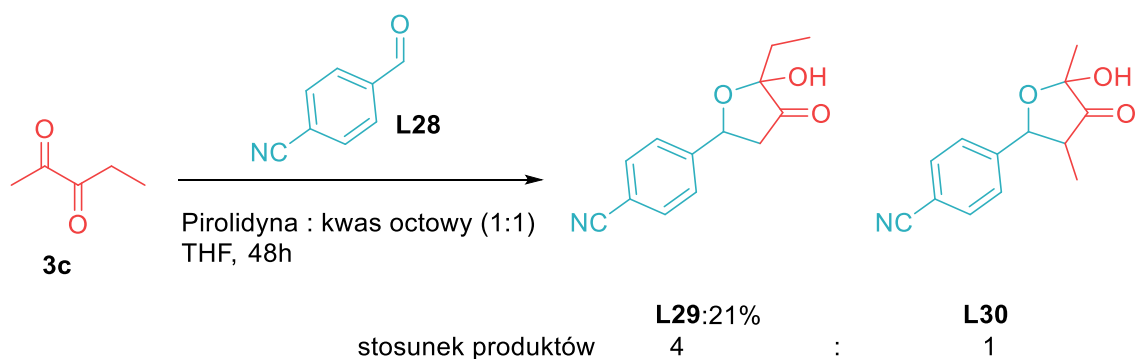
Schemat 48. Reakcja cykloheksadionu z nitroalkenem katalizowana **LXVI**

Bardzo dobre rezultaty, jednak dla niewielkiej liczby przykładów (czterech), w dwa lata później otrzymał Felluga. Użył on fenyletyloaminy **X** w aktywacji 2,3-butadionu **3b** w reakcji z nitroalkenami (**Schemat 49**).^[127]



Schemat 49. Reakcja Michaela 2,3-butadionu z nitroalkenami katalizowana pierwszorzędową aminą **X**

Zarówno te prace jak i następcze, gdzie zamiast organokatalizy zastosowano katalizę metalami, nie brały pod uwagę możliwości rozróżnienia reaktywności ketonów w tym układzie. Dopiero w 2014 roku Tanaka zaprezentowała taką możliwość poprzez protonowanie piperolidyny i tym samym stłumienie jej zasadowego charakteru. Pozwoliło to na reakcje 2,3-pentadionu **3c** z aldehydem **L28** od strony grupy metylowej jednak z niską wydajnością i bez kontroli enancjoselektywności (**Schemat 50**).^[128]



Schemat 50. Regioselektywna reakcja aldolowa 2,3-pentadionu

Praca Tanaki udowodniła, że to mechanizm enolowy będzie konkurował z mechanizmem enaminowym w reakcji 2,3-diketonów z elektrofilami, a owa konkurencja będzie wymuszała odpowiednią regioselektywność. Z tego względu protonowanie aminy wcześniej dodanym kwasem może nam pozwolić na zablokowanie ścieżki enolowej i wymuszenie wyłącznie mechanizmu enaminowego. Takie podejście pociąga za sobą znaczny spadek aktywności katalizatora. W reakcji bez kwasu Produkt **L30** powstaje z 40% wydajnością. Dlatego sterowanie mechanizmem reakcji diketonów powinno się odbywać nie poprzez protonowanie aminy, a przez taką modyfikację katalizatora, która nie pozwoli mu otworzyć drogi mechanizmu enolowego.

3. Badania własne

Celem prowadzonych przeze mnie badań było opracowanie metody wykorzystania związków 2,3-dikarbonylowych w reakcji z nitroalkenami w obecności organokatalizatora. W badaniach nad estrami pirogronianu enancjoselektywność przemiany została uznana za cel priorytetowy, w przypadku 2,3-diketonów zaś nadrzędnym kryterium była trudna do osiągnięcia regioselektywność reakcji, a dopiero potem jej enancjoselektywność oraz diastereo-selektywność. Następnym celem było zaprezentowanie użyteczności otrzymanych produktów w syntezie w szczególności w kierunku leków oraz użytecznych bloków budulcowych.

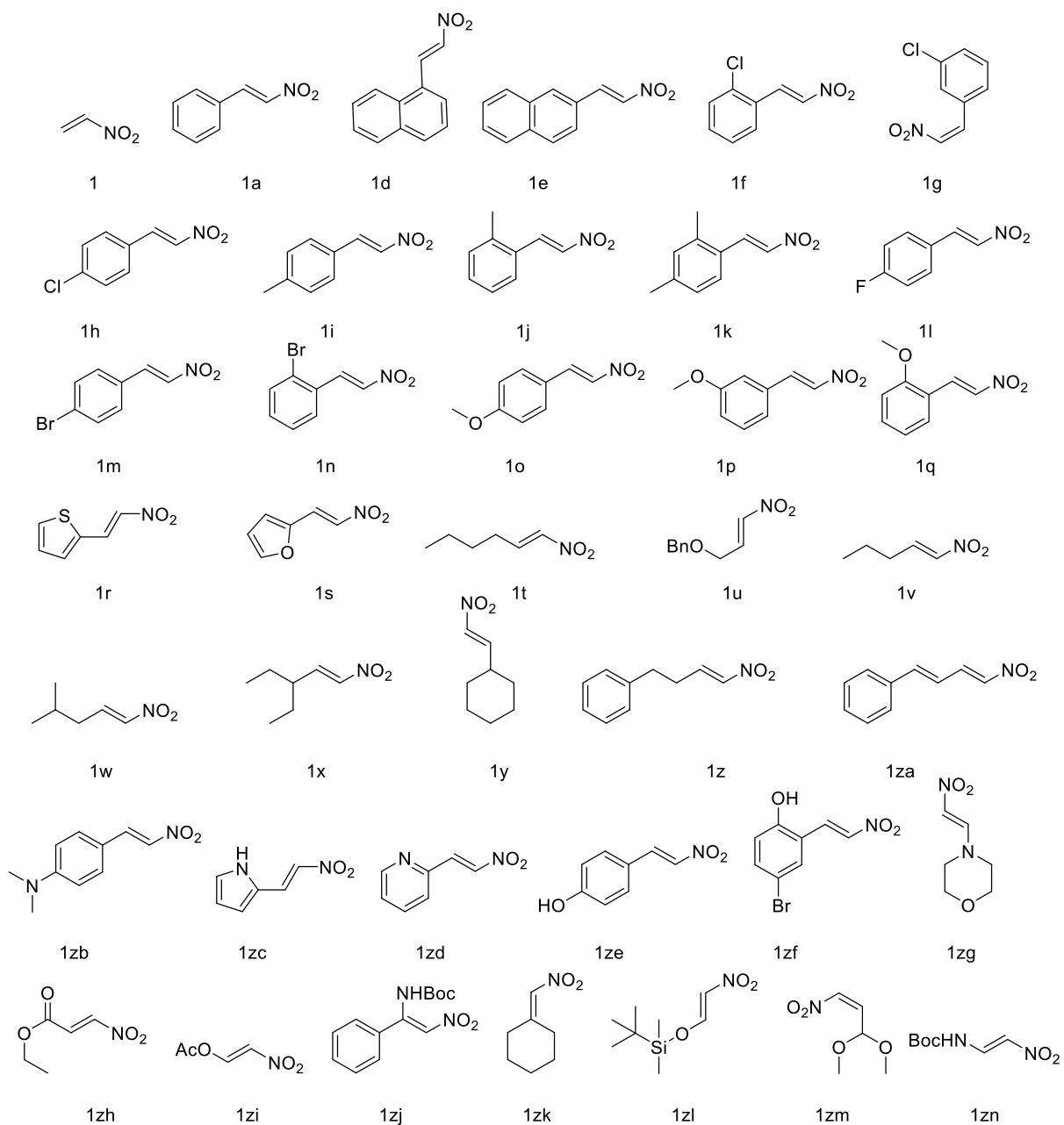
3.1. Wstęp

Badania przeze mnie przeprowadzone rozpoczęły się od pytania czy możliwa jest enancjoselektywna reakcja związków 2,3-dikarbonylowych z elektrofilami. Związki te są łatwe w syntezie i posiadają grupy funkcyjne umożliwiające dalsze, niezbyt skomplikowane syntetycznie, modyfikacje. Z tego względu są atrakcyjnym blokiem budulcowym w syntezie. Niestety dotychczas związki te pozostawały na uboczu katalizy chemicznej.

Aby zrealizować założone cele potrzebowiałem wykonać możliwie szeroki test katalizatorów. Po wyborze katalizatora niezbędna jest optymalizacja warunków reakcji w tym wpływ rozpuszczalnika, temperatury, stechiometrii reagentów. Po optymalizacji warunków reakcji następnym krokiem jest sprawdzenie zakresu stosowalności opracowanej metody na możliwie jak największej puli substratów. Żeby wykazać użyteczność otrzymanych związków postanowiłem prób ich modyfikacji w kierunku użytecznych bloków budulcowych jak pochodne piperolidyny lub cykloheksanonów oraz w kierunku leków jak Zanamivir, Pregabalina, Baklofen, Fenibut.

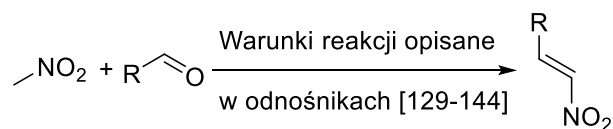
3.2. Synteza materiałów wyjściowych i katalizatorów

Poniżej przedstawiłem nitroalkeny użyte w tej pracy w trakcie ustalania warunków reakcji oraz sprawdzania zakresu użyteczności opracowywanych metod. (**Rysunek 5**). Wszystkie zakupiłem lub zsyntezowałem według procedur literaturowych.^[129-144]



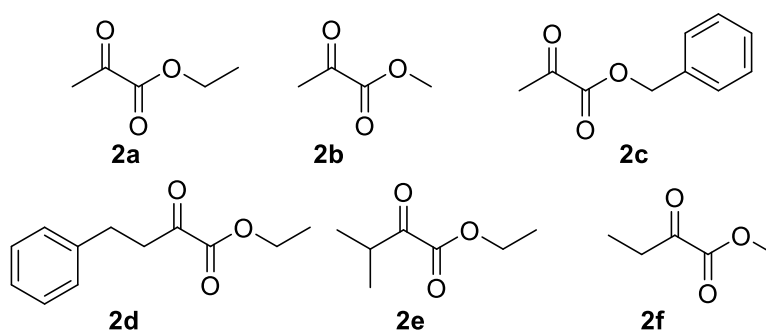
Rysunek 5. Nitroalkeny użyte w tej pracy

Za wyjątkiem związków **1a**, **1p**, **1q**, **1zg**, **1zj**, **1zi**, **1zl**, wszystkie nitroolefiny wytworzyłem w kondensacji odpowiedniego aldehydu z nitrometanem (**Schemat 51**). Identyfikacji otrzymanych produktów dokonano za pomocą porównania ich widm ^1H NMR z literaturą.



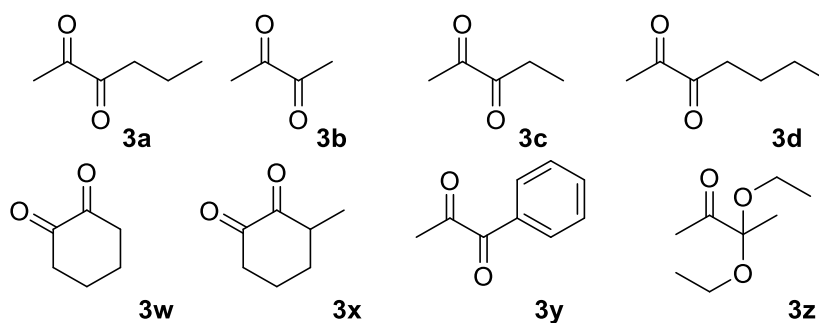
Schemat 51. Ogólna metoda syntezy nitroalkenów

Wszystkie pochodne pirogronianu (**Rysunek 6**) zakupiłem z wyjątkiem związku **2c**, który otrzymałem w oparciu o procedurę literaturową.^[145]



Rysunek 6. Estry pirogronianu i α -ketoestry użyte w tej pracy

Wszystkie diketony (**Rysunek 7**) zakupiłem, za wyjątkiem związku **3z**, który otrzymałem w oparciu o procedurę literaturową.^[146]

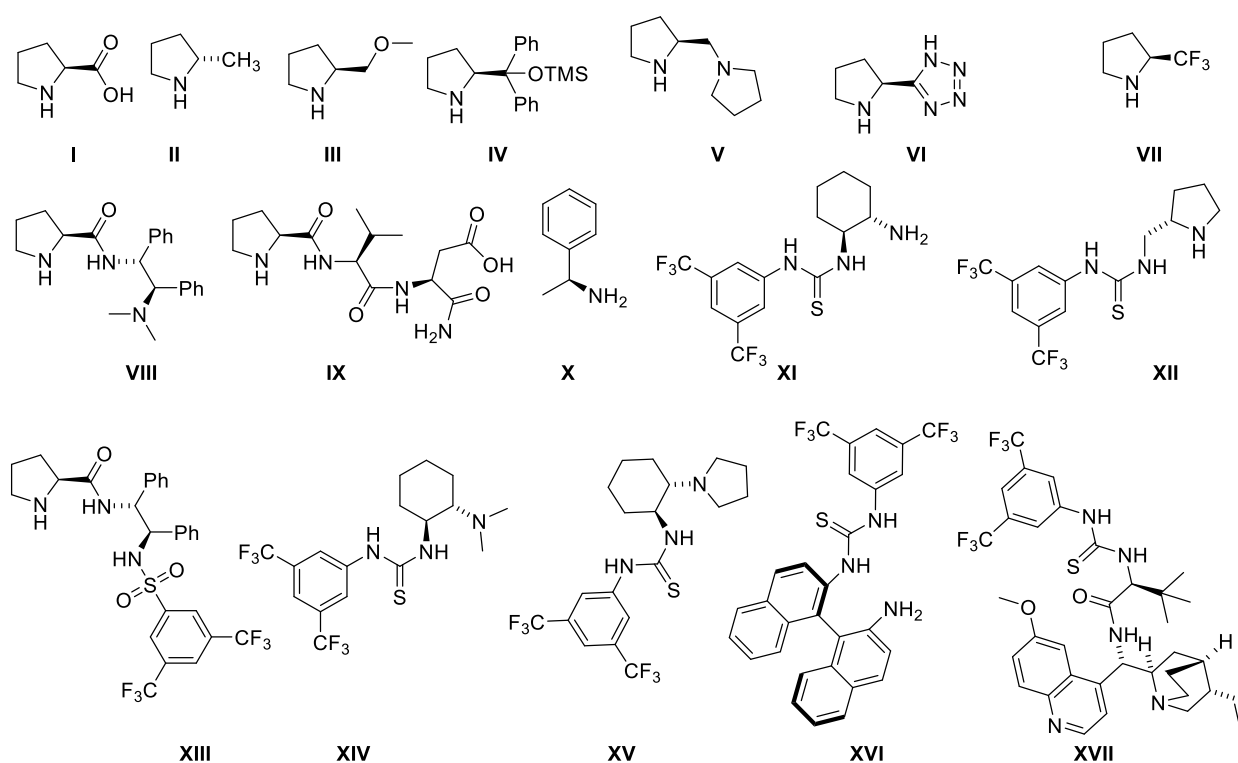


Rysunek 7. Diketony użyte w tej pracy

Wszystkie użyte w tej pracy katalizatory (**Rysunek 8**) zakupiłem lub otrzymałem na podstawie metod opisanych w literaturze.^[147-156] Identyfikacji katalizatorów otrzymanych według procedur literaturowych dokonałem na podstawie porównania ich widm ^1H NMR z literaturą.

W przypadku związku **VII** zaobserwowałem niewielkie różnice w wyglądzie substancji pomiędzy różnymi dostawcami ale żadnej różnicy w aktywności. To samo tyczy się enancjomeru (**R**)-**VII**.

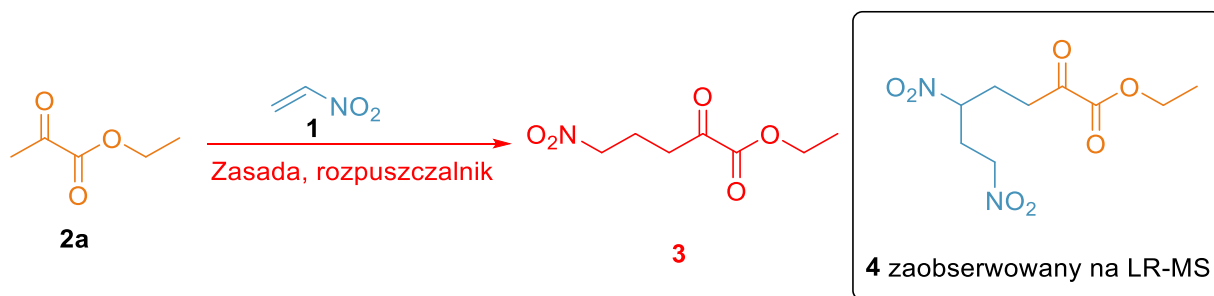
Racematy potrzebne do określenia metody rozdzielania enancjomerów na HPLC zsyntetyzowałem albo poprzez zmieszanie równych ilości enancjomerów katalizatora **VII** i przeprowadzenie reakcji w standardowych warunkach, albo przez reakcje katalizowaną piperolidyną (w przypadku γ -nitropiropironianów). Tylko w przypadku związku **36a** zaadaptowałem warunki z pracy Tanaki, jednak wydajność była bardzo niska (17%).^[128] Racemat związku **38a** otrzymałem przez reakcje katalizowaną TEA i rozdzielenie wszystkich powstałych diastereoizomerów i porównanie ich widm ¹H NMR z widmem związku **38a**.



Rysunek 8. Aminy użyte w tej pracy w roli katalizatorów

3.3. Asymetryczna addycja nukleofilowa estrów pirogronianu do α,β -nienasyconych nitroalkenów

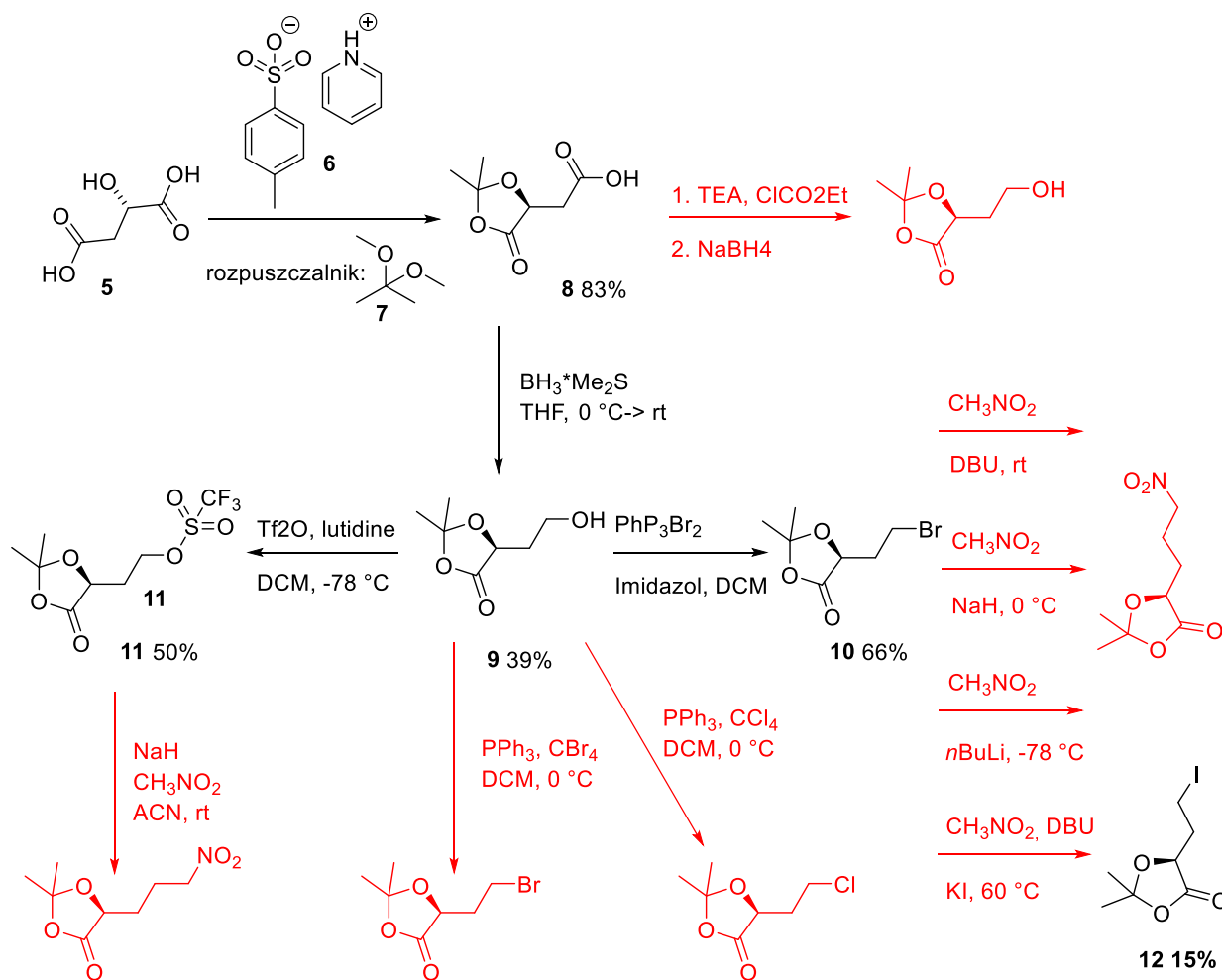
Prace rozpocząłem od zbadania reakcji modelowej. Jako startowy pronukleofil wybrałem pirogronian etylu (**2a**). Na początku rozważyłem wariant reakcji Michaela w którym nie tworzyłyby się żadne centrum stereogeniczne, taką możliwość daje zastosowanie jako elektrofila nitroetenu **1** (**Schemat 52**). Pośród zastosowanych przeze mnie zasad znalazły się drugorzędowe aminy (pirolidyna, katalizator **VII**) i trzeciorzędowe aminy (TEA, DBU) w rozpuszczalniku protycznym (EtOH), polarnym aprotycznym (DMF) jak i niepolarnym (toluen). W żadnym wariacie nie zaobserwowałem produktu **3**. Nie pomogło też podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 50, a potem 100 °C (w reakcji katalizowanej pirolidyną w toluenie). Zastosowanie 10 równoważników nitroetenu również nie przyniosło poprawy. W tym wariacie za pomocą spektrometrii mas zaobserwowałem tylko produkt **4**.



Schemat 52. Ogólna jednoetapowa synteza związku **3**

Produkt **3** nie powstawał nawet gdy zastosowałem mocniejsze zasady (NaH, LDA, EtONa). Uznałem jednak, że związek **3** stanowić może ciekawy blok budulcowy dlatego postanowiłem spróbować alternatywnej strategii syntetycznej (**Schemat 53**). Na czerwono zaznaczyłem etapy w których nie otrzymałem oczekiwanego produktu. Za dogodny punkt wyjścia uznałem kwas jabłkowy **5**. Po zabezpieczeniu go przy użyciu dimetoksy acetonu **7** postanowiłem zredukować wolną grupę karboksylową. Do tego celu wypróbowałem standardowe warunki przy użyciu DIBAL-H (po wcześniejszej estryfikacji), borowodoru sodu NaBH₄ oraz borowodoru. Ta ostatnia metoda dała oczekiwany rezultat i otrzymałem produkt **9** z 39% wydajnością. Następnie, transformacja grupy hydroksylowej w dobrą grupę odchodzącą miała umożliwić podstawienie tej pozycji nitrometanem. Z wprowadzoną grupą nitrową mógłbym usunąć

zabezpieczenie i poprzez utlenienie odbezpieczonej grupy hydroksylowej do grupy ketonowej uzyskałbym pożądany związek **3**. Transformacja grupy hydroksylowej w grupę mesylową nie powiodła się w żadnych wypróbowanych przeze mnie warunkach.

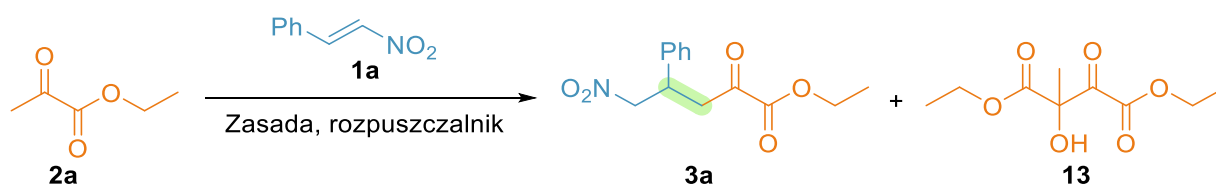


Schemat 53. Przetestowane ścieżki syntezy związku **3**

Substytucja grupy hydroksylowej halogenem nie udała się w klasycznych warunkach reakcji Appela, ale produkt **10** otrzymałem w zmodyfikowanych warunkach z dodatkiem imidazolu. Niestety, przeprowadzone przeze mnie próby podstawienia atomu bromu nitrometanem nie zakończyły się sukcesem. Sugerowana w takich wypadkach zamiana bromu na grupę lepiej odchodzącą, na przykład przez dodanie jodku potasu w reakcji z nitrometanem w obecności DBU w 60 °C, w toluenie zakończyła się wyodrębnieniem produktu podstawienia jodem. Transformacja grupy hydroksylowej w grupę triflatową udała się, a produkt **11** wyodrębniłem

z 50% wydajnością. Próba podstawienia tej grupy nitrometanem zakończyła się połowiczną porażką. Z jednej strony, na widmie masowym sygnał o największej intensywności odpowiadał produktowi. Jednak niezależnie od zastosowanego przerobu nie udało mi się wyodrębnić produktu. Dalszych prób zaniechałem.

Przyznaję, że początkowy ambaras nie natchnął mnie optymizmem do dalszych prac. Postanowiłem jednak do reakcji modelowej wybrać mniej reaktywny elektrofil, sądząc, że to właśnie niestabilność nitroetenu w połączeniu z niską masą cząsteczkową, reaktywnością i utrudniającym wyodrębnienie produktu brakiem chromoforu w strukturze **3** mogły być przyczyną niepowodzeń. Wybór nitrostyrenu (**1a**) podyktowany był przede wszystkim jego wysoką stabilnością oraz dostępnością.



Schemat 54. Reakcja Michaela pomiędzy pirogronianem a nitrostyrenem

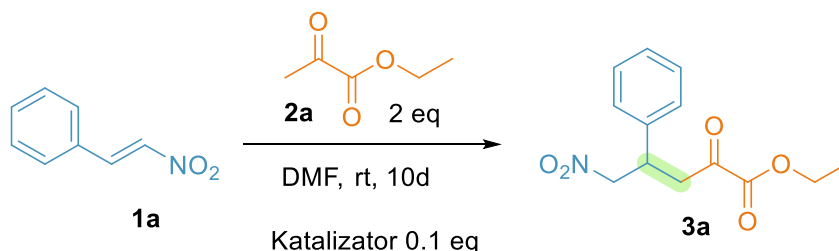
W reakcji jednego równoważnika nitrostyrenu (**1a**) z dwoma równoważnikami pirogronianu (**2a**) katalizowanej piroolidyną (25 mol%) w DCM w temperaturze 0 °C otrzymałem oczekiwany produkt **3a** z 39% wydajnością. Reakcje powtórzyłem w DMF (wydajność 64%) i w EtOH (wydajność 73%). Zauważyłem, że poza oczekiwanym produktem powstawał również produkt autokondensacji pirogronianu (**13**) o polarności zbliżonej do produktu reakcji Michaela.

Stawiało to pod znakiem zapytania kwestię czy uda się skutecznie wyizolować wszystkie powstające produkty, zważywszy na to, że separacji dokonywałem za pomocą kolumny chromatograficznej ze złożem z żelu krzemionkowego. Oleista forma produktu wykluczała jego krystalizację w normalnych warunkach, a wysoka masa cząsteczkowa zmusiła mnie do odrzucenia destylacji jako metody oczyszczania. Rozdział chromatograficzny pozostawał jedyną możliwością. Pewnym rozwiązaniem byłaby hydroliza estru i ekstrakcja zależna od pH, jednak nie wyeliminowałyby to rozdzielania chromatograficznego z procesu, ponieważ produkt autokondensacji (**13**) również ekstrahowałby z produktem hydrolizy. Zmianie uległaby jednak

polarność związków, przy czym zgodnie z moim oczekiwaniem polarność produktu autokondensacji (**13**) wzrosłaby bardziej i przeto separacja byłaby łatwiejsza. Rozwiązanie to jednak odrzuciłem, przede wszystkim dlatego, że nadmiernie komplikowałoby proces oczyszczania, ale także, że przy wielu pochodnych nie byłoby to potrzebne, a asekurować się na zapas, nie tylko wykonałbym w wielu przypadkach niepotrzebną pracę, ale także nie dowiedziałbym się przy których pochodnych taka operacja jest naprawdę potrzebna. Co więcej, nie mógłbym mieć pewności, że nadmiar enancjomeryczny produktu nie zmieniłby się w trakcie hydrolizy estru.

Ustaliwszy strukturę produktu za pomocą technik spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrometrii mas oraz metodę określania nadmiaru enancjomerycznego za pomocą HPLC z zastosowaniem kolumn wypełnionych chiralną fazą stacjonarną postanowiłem wykonać test aktywności katalitycznej różnych amin w omawianej reakcji (**Tabela 6**).

Tabela 6. Test katalizatorów w reakcji Michaela pomiędzy nitrostyrenem, a estrem etylowym pirogronianu



lp.	Katalizator	Wydajność /%	ee /%
1	I	0	-
2	II	29	68
3	III	74	66
4	IV	0	-
5	V	0	-
6	VI	0	-
7	VII	32	87
8	VII	58	87
9	VIII	0	-
10	IX	31	44
11	X	0	-
12	XI	77	18
13	XII	11	75
14	XIII	0	-

lp.	Katalizator	Wydajność /%	ee /%
15	XIV	0	-
16	XV	0	-
17	XVI	7	0
18	XVII	0	-

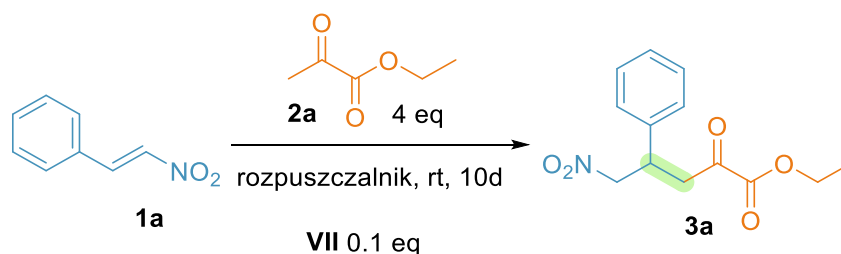
Reakcje przeprowadzałem pomiędzy nitrostyrenem (**1a**) (0.10 mmol) a estrem etylowym pirogronianu (**2a**) (0.20 mmol) w obecności katalizatora (0.01 mmol), w temperaturze pokojowej w DMF (1 mL). Reakcje monitorowałem za pomocą TLC i LR-MS przez 10 dni. Po tym czasie, niezależnie od konwersji substratu, reakcja była przerywana. Wydajność określiłem po wyizolowaniu produktu. W przykładzie 8 zastosowałem związek **2a** w ilości 0.4 mmol. Dla przeważającej ilości sprawdzonych amin, przebiegała przede wszystkim reakcja autokondensacji pirogronianu. W wielu wypadkach związek **13** powstawał w ilości tak znacznej, że nawet jeżeli produkt reakcji Michaela także się tworzył to bardzo utrudnione było jego wyizolowanie. Czas reakcji ustaliłem na 10 dni z dwóch powodów. Po pierwsze, organokatalityczne reakcje Michaela mogą przebiegać bardzo powoli. Po drugie, żeby sprawdzić czy wraz z czasem nie będzie powstawał inny produkt, na przykład zanikał produkt autokondensacji, a powstawał produkt reakcji Michaela. Z naukowej ciekawości L-prolina **I** była pierwszym sprawdzonym przeze mnie katalizatorem. Brak produktu nie zaskoczył mnie gdyż, jak pisałem w części teoretycznej, L-prolina **I** nie jest dobrym katalizatorem reakcji Michaela. Postanowiłem usunąć grupę karboksylową ze struktury katalizatora **I**. Ku mojemu zdumieniu, tak mała modyfikacja dała pozytywny rezultat (**Tabela 6. Wpis 2**). Wydajność nie była satysfakcjonująca, ale już wprowadzenie grupy eterowej poprawiło ją znacznie bez widocznego spadku enancjoselektywności (**Tabela 6. Wpis 3**). Katalizator **IV**, **V** oraz **VI** nie pozwoliły mi w ogóle otrzymać produktu **3a**. W przypadku aminy **V** zaobserwowałem produkt **3a** na widmie spektralnym ¹H NMR ale ilość **13** była tak znaczna, że separacja nie była możliwa. Uświadomiło mi to dwie sprawy. Po pierwsze, obecność trzeciorzędowych amin skutkuje nadmiarem produktu autokondensacji w reakcji. Po drugie, żeby otrzymywać znaczne nadmiary enancjomeryczne w tej reakcji nie jest niezbędna duża zawada steryczna w strukturze katalizatora.

We wspomnianej wcześniej publikacji Mayra i współpracowników,^[29] autorzy dokonali szerokiego porównania zasadowości i nukleofilowości pochodnych pirolidyn

i imidazolidynonów. Odkryli, że katalizator **VII** posiada wyjątkowe właściwości, będąc jednocześnie słabą zasadą i mocniejszym, niżby można było się spodziewać, nukleofilem. Dla porównania **IV** jest pięć jednostek pK_a silniejszą zasadą niż **VII**, ale tylko nieznacznie lepszym nukleofilem. Ta niecodzienna kombinacja zasadowości i nukleofilowości związku **VII** w połączeniu z niewielkim objętościowo ugrupowaniem CF_3 doskonale współgrała z moimi wcześniejszymi obserwacjami. Zastosowanie katalizatora (**S**)-**VII** w wybranej przeze mnie, reakcji modelowej dało umiarkowaną wydajność 32%, ale bardzo dobrą enancjoselektywność na poziomie 87% *ee*. Podwojenie ilości pirogronianu w tym procesie poprawiło wydajność do 58%. Dalsze testy potwierdziły niektóre wcześniejsze obserwacje. Katalizator (**S**)-**VIII** z trzeciorzędową aminą w strukturze promował głównie produkt autokondensacji. Użycie tripeptydowego katalizatora **IX** pozwoliło otrzymać produkt 31% wydajnością i 44% *ee*. Pokazuje to, możliwość stosowania katalizatorów peptydowych w powyższej transformacji i stwarza ciekawe pole dla dalszych badań. Pierwszorzędowa amina **X** nie katalizowała reakcji w ogóle, lecz pierwszorzędowa amina **XI** dała produkt **3a** z 77% wydajnością i o 18% *ee*. Wartości te zostały niemalże odwrócone poprzez zastosowanie aminy **XII** – uzyskałem 11% wydajności i 75% *ee*. Katalizatory zawierające trzeciorzędowe aminy, zgodnie z przewidywaniami, nie spełniały swojej roli, dlatego zarówno **XIV**, **XV** i **XVII** nie pozwoliły otrzymać związku **3a**. Katalizator **XVI** prowadził do racematu z 7% wydajnością.

Badanie wpływu rozpuszczalnika przeprowadziłem wyłącznie dla katalizatora (**S**)-**VII**. Wpływ rozpuszczalnika na nadmiar enancjomeryczny był niewielki, znacząco jednak wpływał na wydajność reakcji (**Tabela 7**).

Tabela 7. Wpływ rozpuszczalnika na reakcje Michaela katalizowaną (**S**)-**VII**



lp.	Rozpuszczalnik	Wydajność /%	<i>ee</i> /%
1	PhMe	18	90
2	ACN	47	88
3	THF	33	87

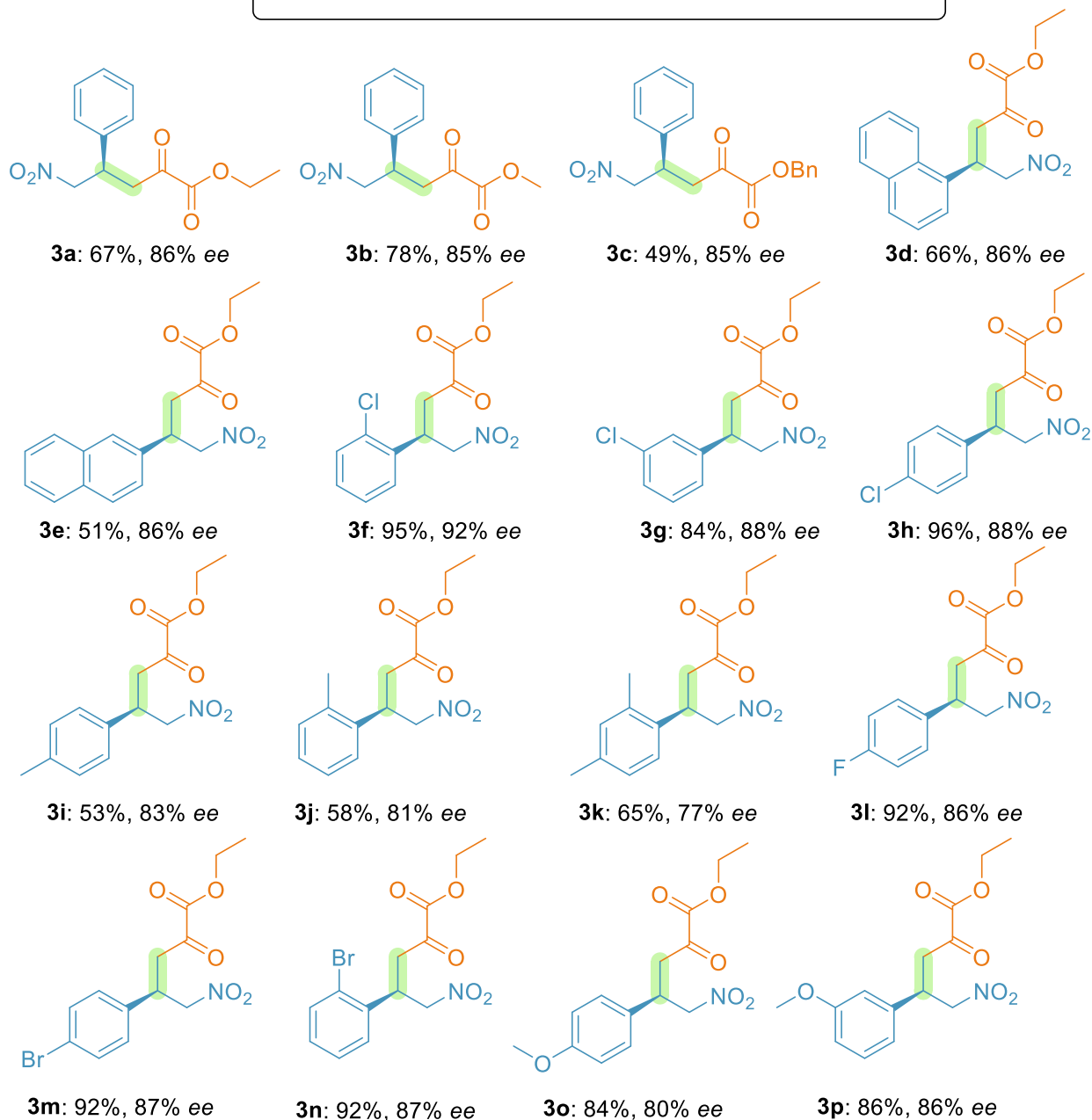
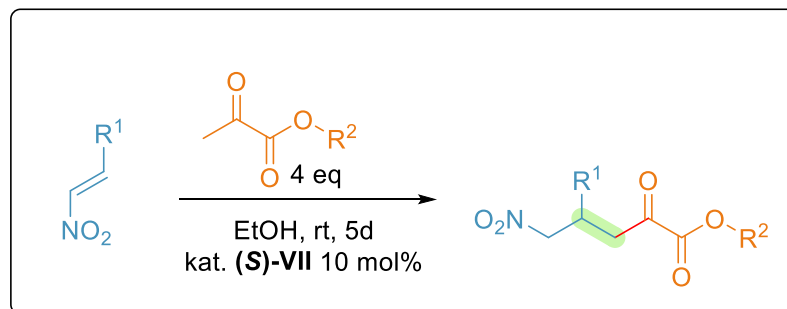
lp.	Rozpuszczalnik	Wydajność /%	ee /%
4	MeOH	58	86
5	AcOEt	14	89
6	CHCl ₃	37	87
7	EtOH	67	86
8	<i>i</i> PrOH	28	86
9	<i>n</i> Butanol	32	82
10	CF ₃ CH ₂ OH	14	67
11	Bez rozpuszczalnika	30	85
12	EtOH w 0 °C	26	91
13	DMF w 0 °C	28	92

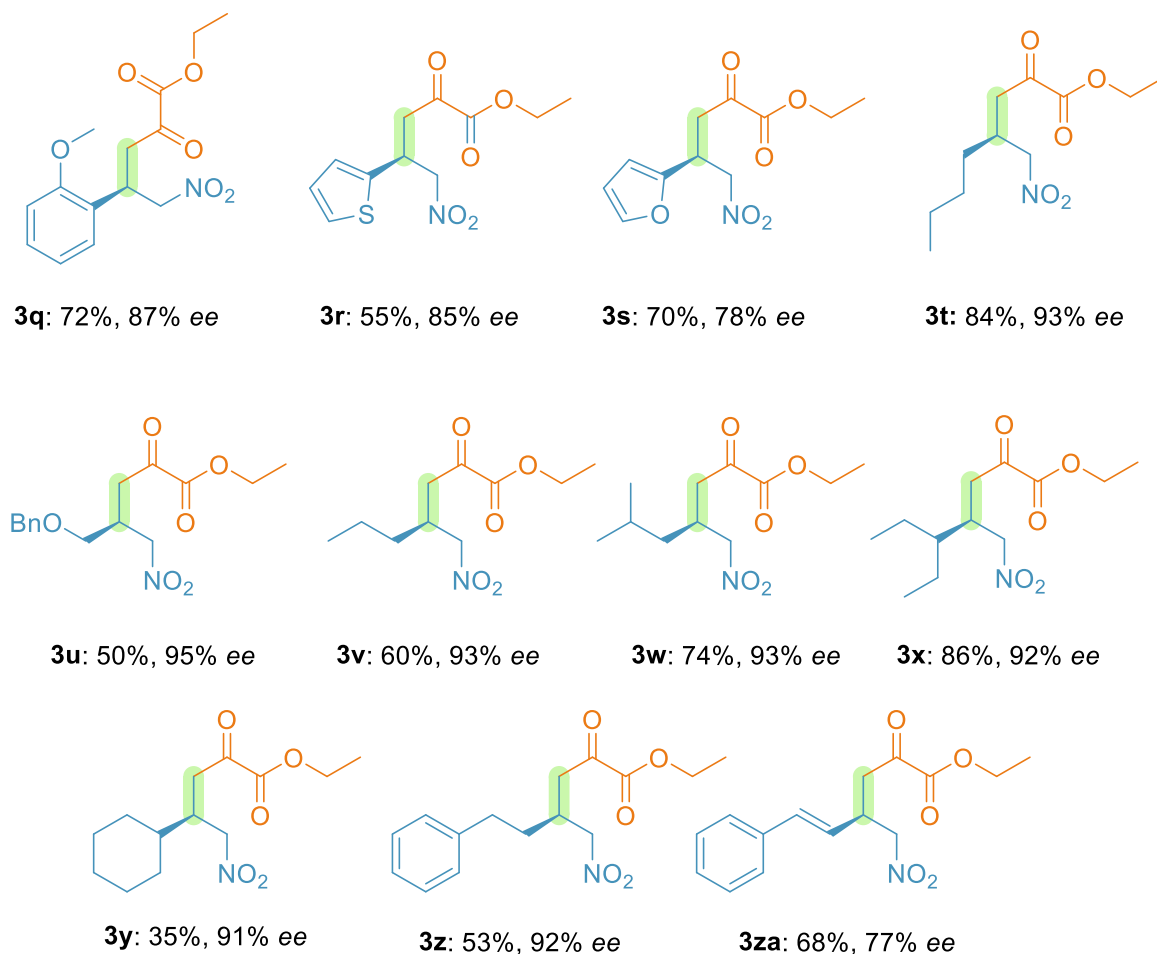
W temperaturze pokojowej w toluenie otrzymałem produkt **3a** z 18% wydajnością i bardzo dobrą enancjoselektywności (90% *ee*). Znaczący spadek enancjoselektywności zanotowałem stosując trifluoroetanol jako rozpuszczalnik (67% *ee*). Najwyższą wydajność otrzymałem w metanolu, etanolu i DMF. Dla dwóch ostatnich powtórzyłem reakcje w 0 °C, co poprawiło enancjoselektywność odpowiednio do 91 i 92% *ee*, lecz wydajność zmalała o połowę.

Zauważyłem, że reakcja jest bardziej powtarzalna jeżeli podzieli się ilość estru pirogronianu na dwie porcje, a drugą doda się po 48h. Ponieważ w żadnym wypadku nie udało mi się doprowadzić do 100% konwersji substratu **1a**, a wydajność reakcji nie zwiększała się po 5 dniach postanowiłem zakończyć reakcję po tym czasie. Dodatek kwasu nie zmienił wyniku reakcji, a obecność sit molekularnych 4Å całkowicie ją zatrzymała. Celowe dodanie 5 eq wody zmniejszyło wydajność do 42%. Wpływ ilości katalizatora na reakcje był znaczny. Przy zmniejszeniu ilości do 5 mol%, wydajność spadła do 28%, a zwiększenie ilości katalizatora do 20 mol% nie zmieniło wydajności względem 10 mol%. Reakcje porównano także przeprowadzając ją w atmosferze gazu obojętnego (argonu), natomiast wynik pozostał niezmienny.

Po optymalizacji warunków reakcji postanowiłem sprawdzić zakres stosowalności metody. Poniżej przedstawiłem produkty otrzymane w reakcjach różnych nitroalkenów z różnymi estrami pirogronianu (**Schemat 55**). Wielkość grupy estrowej w strukturze pirogronianu wpływa na wydajność reakcji. W reakcji estru metylowego pirogronianu (**2b**) z nitrostyrenem (**1a**) otrzymałem produkt **3b** z 78% wydajnością, zastosowanie estru etylowego (**2a**) zmniejszyło ten wynik do 67% ale estru benzyloвого (**2c**) już aż do 49%. Najwyższe

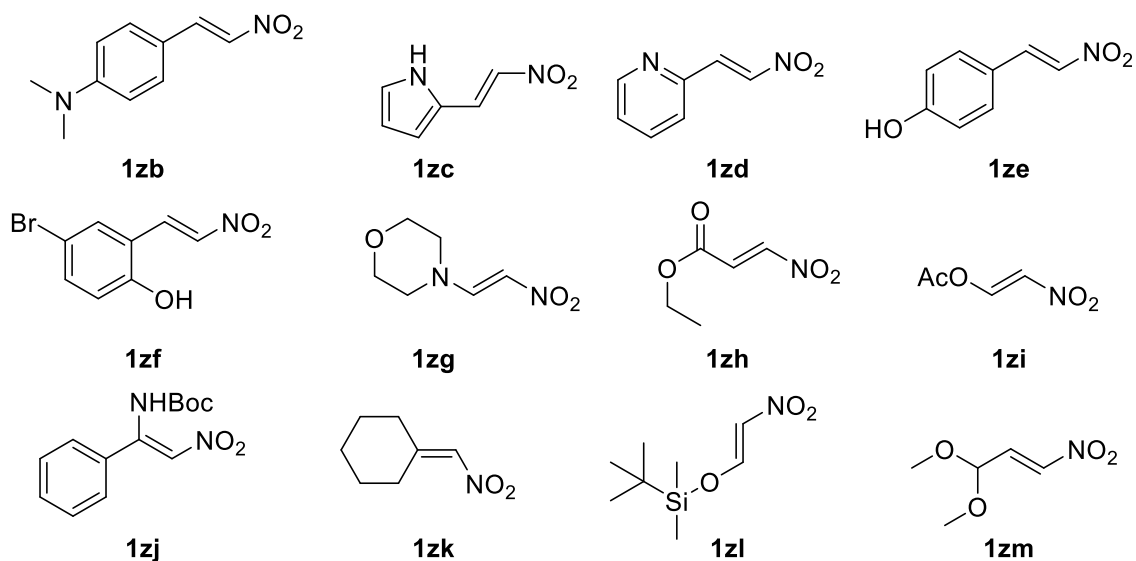
wydajności otrzymałem w reakcjach związku **2a** z pochodnymi nitrostyrenu, w których pierścień aromatyczny zawierał podstawnik halogenowy. Produkt **3f** otrzymałem z 95% wydajnością i 92% *ee*. Zamiana na podstawnik metylowy obniżała wydajność i *ee*. Na przykład produkt **3k** otrzymałem z tylko 77% nadmiarem enancjomerycznym. Zamiana pierścienia fenyłowego na pierścień tiofenowy czy naftyłowy nie pogorszyła enancjoselektywności, ale na pierścień furanowy już tak (produkt **3s** otrzymałem z 78% nadmiarem enancjomerycznym). Podstawione grupami alifatycznymi w pozycji β nitroolefiny pozwalały otrzymać produkt z wysoką wydajnością i z bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Wyjątkiem jest związek **3y** w przypadku którego niezbędne było wielokrotne powtórzenie kolumny ponieważ powstająca znaczna ilość produktu autokondensacji pirogronianu utrudniała wyodrębnienie produktu. W pozostałych jednak reakcjach wyniki *ee* były powyżej 90%, a w przypadku produktu **3u** wartość ta osiągnęła 95% *ee*. Produkt **3z** otrzymałem z 53% wydajnością i 92% *ee*, jego analog z wiązaniem podwójnym **3za** otrzymałem z wyższą wydajnością 68% ale z niższym nadmiarem enancjomerycznym, 77% *ee*. W przypadku produktów **3c**, **3g** i **3p** nie udało mi się wyodrębnić czystego produktu i pewne ilości produktu autokondensacji pirogronianu **13** pozostały (około 5%) zanieczyszczając produkt. Konfigurację absolutną ustaliłem przez porównanie wartości skręcalności optycznej związków **3a** i **3b** z literaturą.^[157,158]





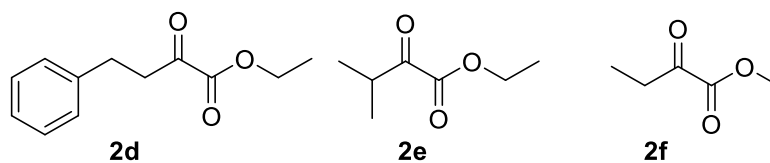
Schemat 55. Zakres stosowalności opracowanej metody

Poniżej przedstawiono struktury nitroalkenów, w przypadku których nie udało mi się przeprowadzić reakcji w zoptymalizowanych warunkach w obecności katalizatora **(S)-VII** (**Rysunek 9**). Reakcje z nitroalkenami **1zb**, **1zc**, **1zd**, **1zg** z **2a** nie promowały tworzenia oczekiwanego produktu w ogóle, powstawał tylko produkt autokondensacji **13**. W reakcjach **1ze**, **1zf**, **1zh-1zj** i **1zl** produkt powstawał, ale w niewielkich ilościach i jego wydzielenie nie było możliwe. W przypadkach użycia **1zk** i **1zm** jedynym wydzielonym przeze mnie związkem był produkt addycji etanolu do wiązania podwójnego nitroolefiny. Powtórzyłem reakcję z **1zm** w metanolu i w DMF. W metanolu otrzymałem, zgodnie z przewidywaniami, produkt addycji metanolu do nitroolefiny, a w DMF reakcja nie przebiegała.



Rysunek 9. Nitroalkeny poza zakresem stosowalności metody

Poniżej przedstawiłem struktury estrów etylowych pochodnych pirogronianu, które okazały się niereaktywne w omawianej reakcji w zoptymalizowanych warunkach w obecności katalizatora **VII** (**Rysunek 10**). Prawdopodobnie związane jest to z faktem, że powstawanie enaminy jest bardzo trudne w tak zatłoczonych substratach. Możliwe jest także, że reakcja zatrzymuje się w części cyklu katalitycznego, przed nieodwracalnym etapem hydrolizy.

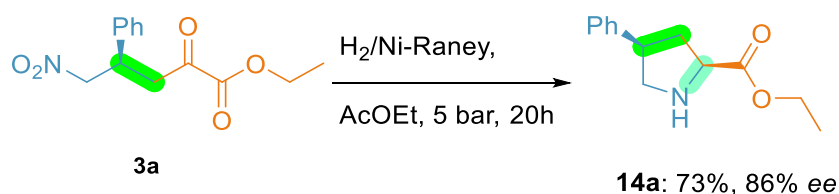


Rysunek 10. Ketoestry poza zakresem stosowalności metody

Dobór odpowiednich warunków reakcji z estrami **2d-2f** nie był moim celem, ponieważ jak już wspomniałem w części teoretycznej, takie warunki już istniały przy wykorzystaniu katalizatora Takemoto **XIV**. Znaczące jest jednak, że **XIV** nie katalizuje reakcji pirogronianu **2a** z nitroolefinami, a **VII** katalizuje reakcje tylko i wyłącznie wtedy gdy w strukturze pirogronianu z ketonem sąsiaduje grupa metylowa. Dalsze konsekwencje tych faktów zostały przedstawione w **rozdziale 3.4**.

3.3.1. Zastosowanie otrzymanych γ -nitropiropironianów

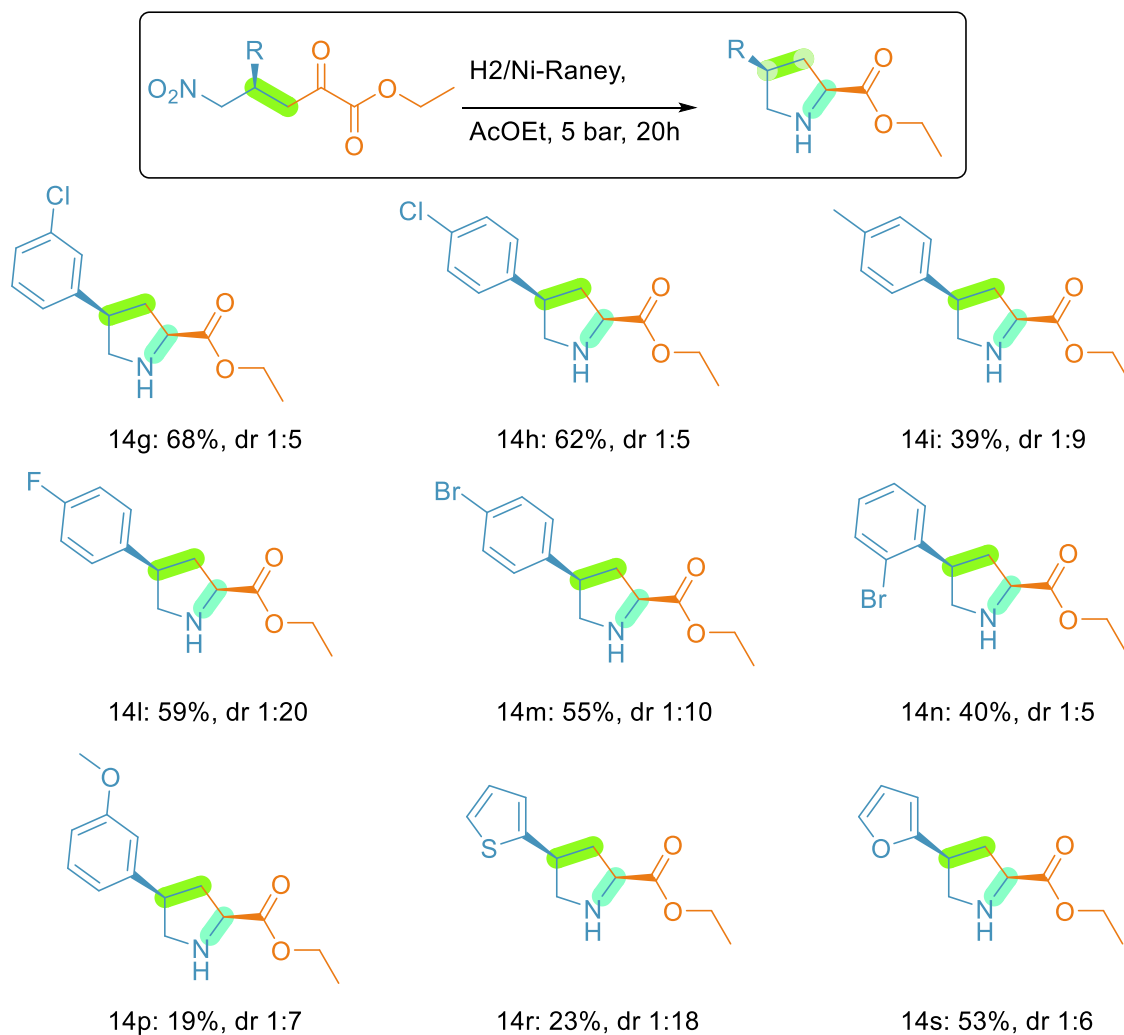
Użyteczność otrzymanych przez mnie związków postanowiłem zaprezentować poprzez proste modyfikacje prowadzące do użytecznych produktów. Wykorzystałem znaną w literaturze metodę redukcji γ -nitropiropironianów, w obecności niklu Raneya i w atmosferze wodoru,^[157] ale w łagodniejszych warunkach. Po pierwsze, zmniejszyłem ciśnienie wodoru z 40 do 5 bar oraz temperaturę z 40 do 25 °C. Wydłużyło to czas reakcji z 4h do 20h, ale pozwoliło mi otrzymać produkt z porównywalną wydajnością i bez zmiany nadmiaru enancjomerycznego (**Schemat 56**). Powstający diastereoizomer *cis* **14a** formuje się w relacji (20:1) z izomerem *trans*. Zamiast metanolu jako rozpuszczalnik zastosowałem octan etylu, ponieważ w metanolu dochodziło do transestryfikacji. Reakcja w etanolu pozwoliła mi otrzymać produkt **14a** z niższą wydajnością (65%). Konfigurację absolutną ustalono przez porównanie widm NMR z literaturą.^[158]



Schemat 56. Redukcja związku **3a**

Redukcje przeprowadziłem także dla dziewięciu innych γ -nitropiropironianów (**3g**, **3h**, **3i**, **3l**, **3m**, **3n**, **3p**, **3r**, **3s**). Przedstawione poniżej wyniki (**Schemat 57**) sugerują, że przemiana jest mało wydajna i prezentuje niską diastereoselekcję gdy $R \neq \text{Ph}$.

Próby redukcji γ -nitropiropironianów z podstawnikiem alifatycznym w pozycji β (**3t-3z**) zakończyły się niepowodzeniem. W żadnym wypadku nie udało mi się wydzielić produktu. Nadmienię, że produkty redukcji rozpuszczone w chloroformie ulegały rozkładowi w dość krótkim czasie (czasem już po 30 minutach, z reguły po 1h). Wypróbowane przez mnie inne metody redukcji – redukcja cynkiem, chlorkiem cyny, palladem na węglu oraz żelazem w obecności kwasu solnego – Nie pozwoliły otrzymać produktu w ogóle. Wobec tych wyników trzeba stwierdzić, że nie udało mi się opracować skutecznych warunków redukcji γ -nitropiropironianów do dwupodstawionych pochodnych piperolidyn. Związki te znajdują swoją użyteczność głównie jako katalizatory organiczne.

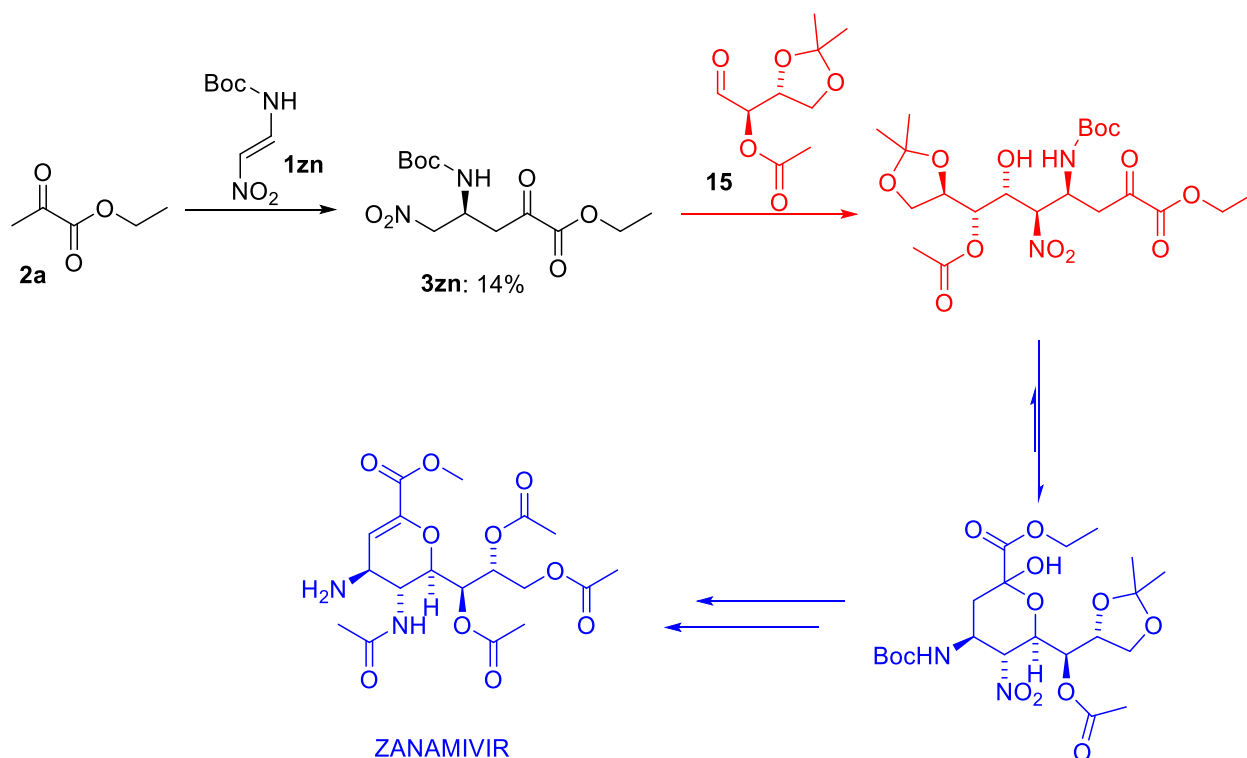


Schemat 57. Wyniki redukcji różnych γ -nitropirogronianów

Jak pokazałem w części teoretycznej zastosowano wiele katalizatorów, pochodnych pirolidyny z różnymi modyfikacjami w pozycji 4, jednak większość strategii syntezy tych pochodnych jest wymagająca i wieloetapowa. Przedstawione powyżej podejście gdyby tylko zostało udoskonalone, stanowiłoby nieocenioną pomoc w procesie projektowania katalizatorów pirolidynowych.

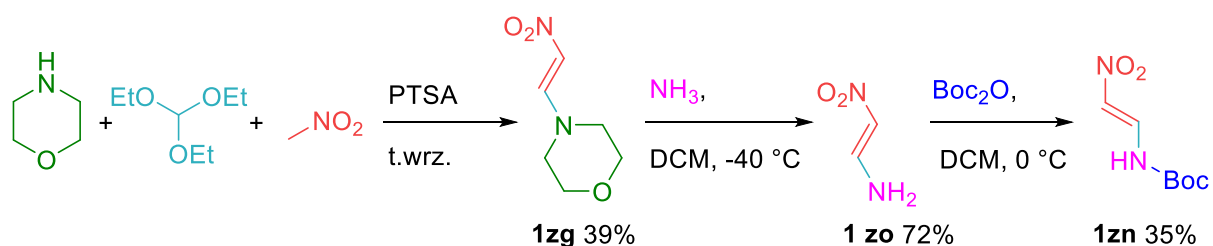
Jednym z możliwych zastosowań asymetrycznej aktywacji pirogronianów względem nitroalkenów jest synteza Zanamiviru, leku stosowanego w leczeniu grypy. W ostatnich latach nie zabrakło prób opracowania bardziej wydajnych niż obecnie używane w przemyśle ścieżek syntetycznych.^[159] Moja koncepcja na syntezę Zanamiviru opierała się na dwóch kluczowych

etapach, reakcji Michaela pirogronianu do zabezpieczonej nitroenaminy oraz reakcji Henry’ego powstałego γ -nitropirogronianu z odpowiednim aldehydem. Następną serią przekształceń miałyby doprowadzić do końcowego produktu. Kluczowe były jednak te dwa pierwsze etapy. (Schemat 58).



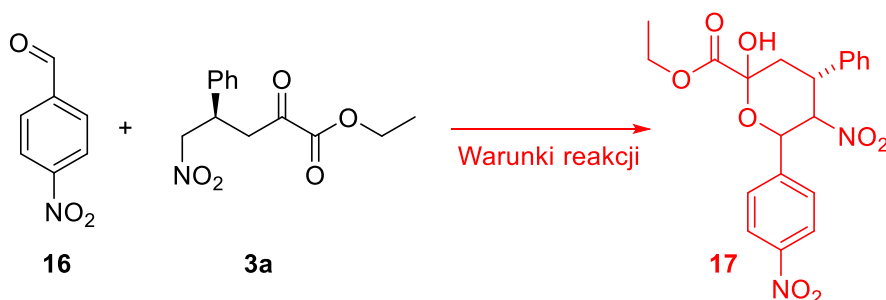
Schemat 58. Koncepcja syntezy Zanamiviru z wykorzystaniem opracowanej metody

Synteza związku **1zn** nastęrcza wielu trudności technicznych (Schemat 59), a wydajność całkowita jest niska (10%). Uznałem jednak, że w tym etapie istnieje pole do poprawy, wszystko jednak zależało czy kolejne transformacje okażą się wydajne lub w ogóle możliwe. Tak się jednak nie stało. Reakcja związku **2a** z nitroenaminą **1zn** katalizowana **VII** w ustalonych wcześniej warunkach pozwoliła mi wyodrębnić produkt **3zn** z niską wydajnością (14%). Reakcja tegoż z aldehydem **15** w różnych wypróbowanych przeze mnie warunkach (TEA/DCM, DBU/DCM, NaH/Toluen, NaH/THF) nie pozwoliła zlokalizować nawet śladów produktu na widmie masowym LR-MS.



Schemat 59. Synteza nitroenaminy **1zn**

Uznałem, że zanim rozpocznę optymalizację warunków reakcji Michaela, zasadne byłoby sprawdzić czy w ogóle możliwa jest reakcja Henry’ego γ -nitropiropironianu z aldehydami. Do tego celu wybrałem reakcję modelową pomiędzy związkiem **3a** oraz nitrobenzaldehydem **16** (Schemat 60).

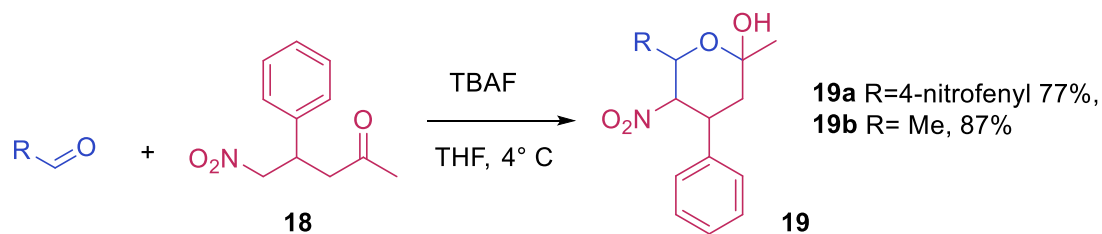


Schemat 60. Reakcja Henry’ego pomiędzy γ -nitropiropironianem **3a** a *p*-nitrobenzoaldehydem **16**

Sprawdziłem szereg warunków (NaOH/EtOH, K₂CO₃/EtOH, DIPEA/Toluen, TEA/Toluen, DBU/Toluen, TMEDA/Toluen, TMG/Toluen, EtONa/EtOH, *t*BuOK/EtOH, TBAF/THF) jednak nie udało mi się wyodrębnić produktu (choć jego powstawanie potwierdziłem za pomocą LR-MS). W żadnym wypadku konwersja substratów nie była całkowita oraz wszystkie mieszaniny zawierały przynajmniej dwa diastereoizomery.

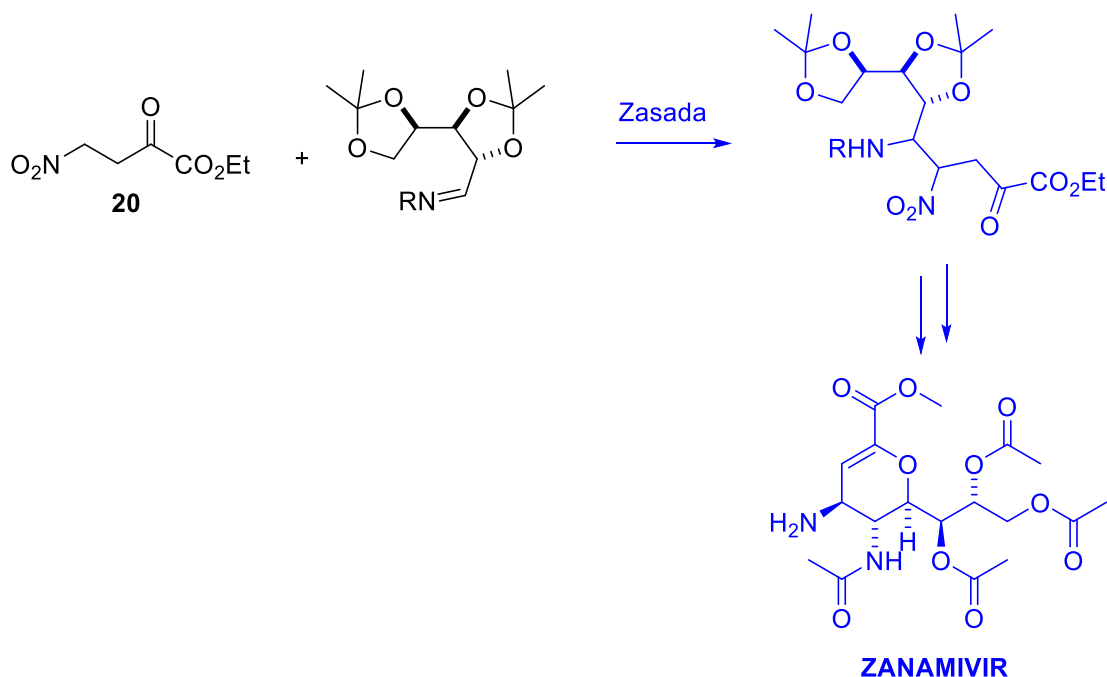
Tego rodzaju problemy nie wystąpiły natomiast w przypadku reakcji γ -nitroketonu **18** w reakcji z aldehydami (Schemat 61). W reakcji **18** z **16** wykorzystując TBAF jako zasadę, otrzymałem jeden diastereoizomer **19a** z 77% wydajnością. W reakcji z aldehydem octowym otrzymałem produkt **19b** z 87% wydajnością, również w postaci jednego diastereoizomeru. Otrzymane rezultaty sugerują, że być może to obecność ugrupowania dikarbonylowego wpływa na

reaktywność grupy nitrowej w związku **3a** oraz **3zn**. W świetle tych wyników zaprzestałem dalszych prób.



Schemat 61. Reakcja Henry’ego pomiędzy γ -nitroketonem a aldehydami

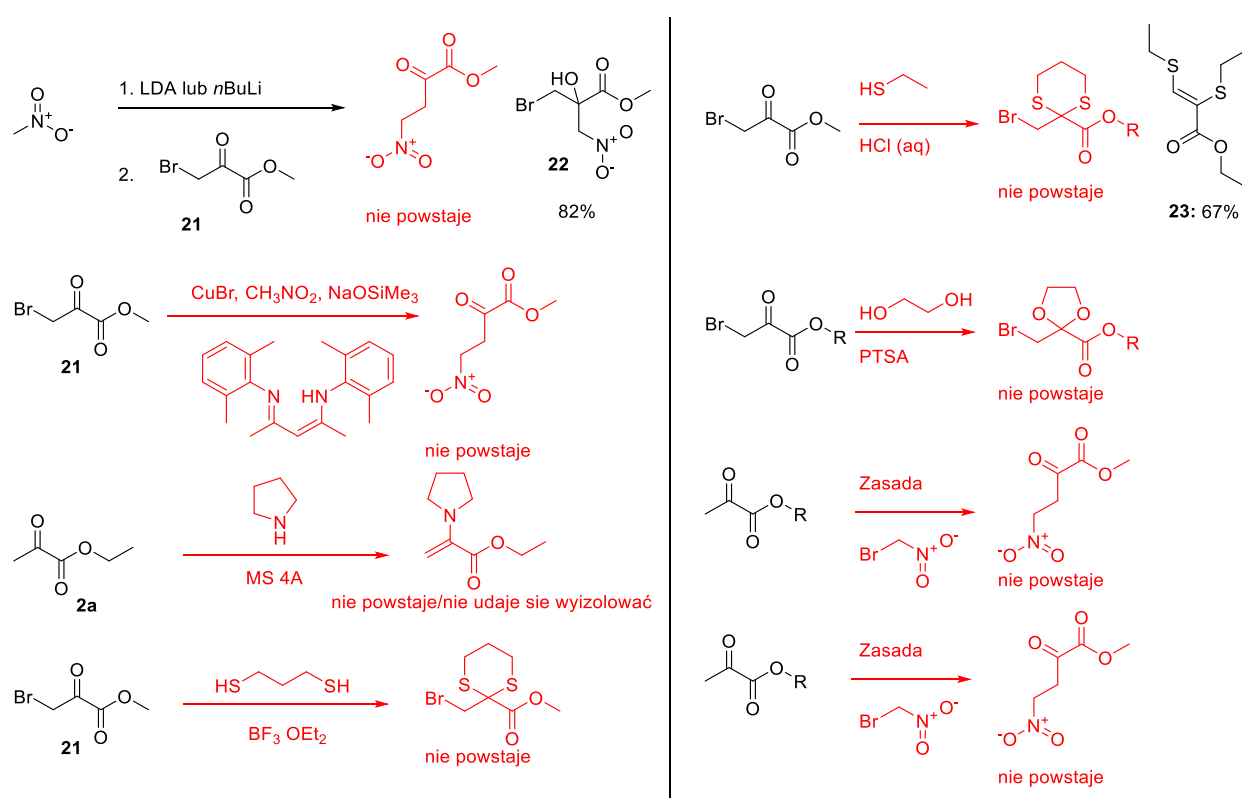
Rozważyłem natomiast alternatywną koncepcję syntezy Zanamiviru (**Schemat 62**). Jako punkt wyjścia postanowiłem wykorzystać reakcję β -nitropiropironianu (**20**) z iminą zsyntezowaną w reakcji zabezpieczonego aldehydu arabinozowego z odpowiednią pierwszorzędową aminą.



Schemat 62. Koncepcja syntezy Zanamiviru z β nitropiropironianu

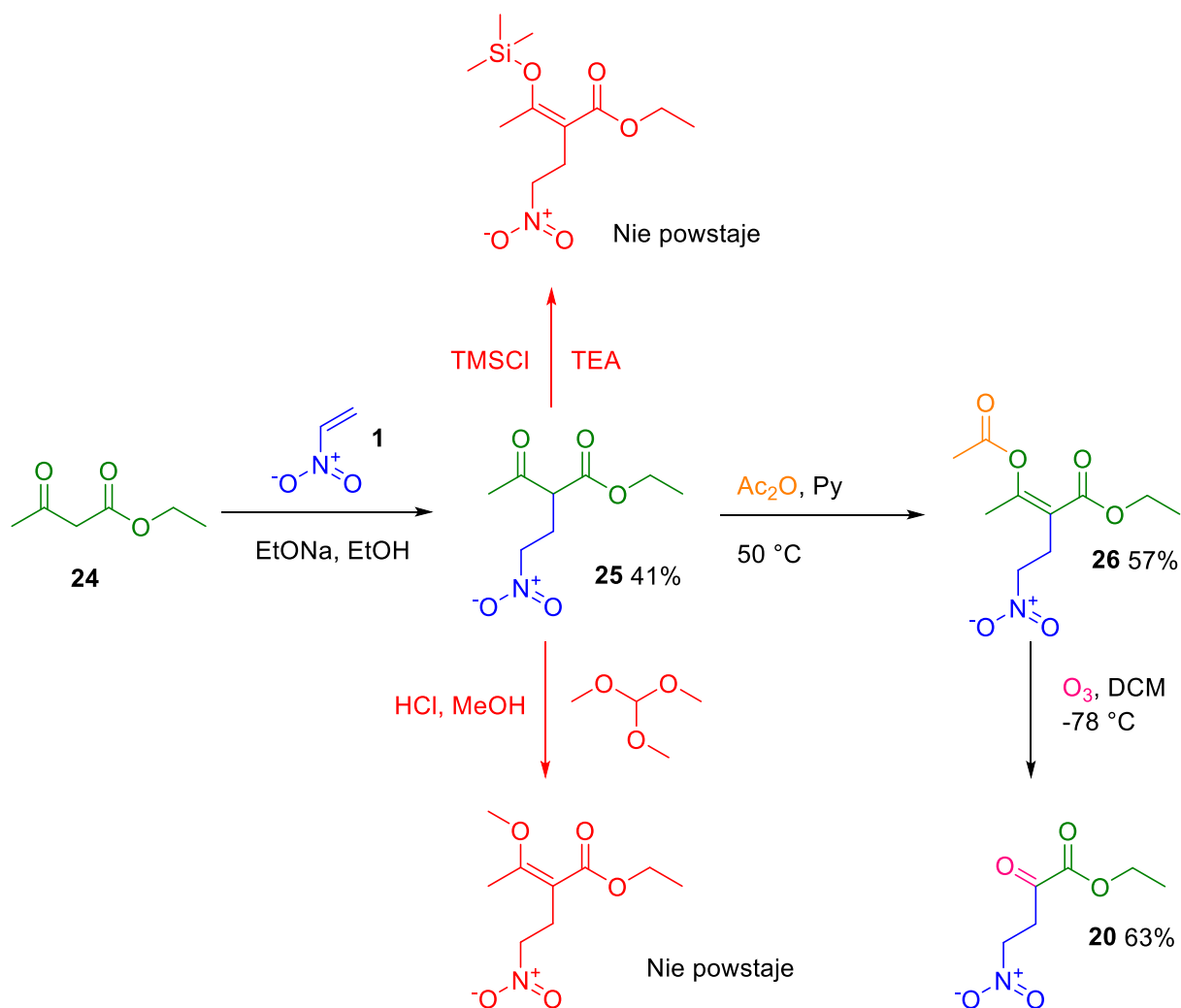
Pierwszym krokiem w tym planie stała się synteza β -nitropiropironianu (**20**). Nieudane próby syntezy tego związku oraz nieudane próby syntezy półproduktów przedstawiono poniżej (**Schemat 63**). Próby podstawienia związku **21** nitrometanem nie przebiegały albo przebiegała

addycja do grupy ketonowej. Nie powiodły się próby wydzielenia enaminy na drodze reakcji związku **2a** z piperolidyną ani zabezpieczenie grupy ketonowej związku **21**. Nie zaobserwowałem produktu w katalizowanej zasadą reakcji podstawienia bromku nitrometanu estrem pirogronianu. Ze względu na niepowodzenia w próbach jednoetapowej syntezy związku **20** postanowiłem otrzymać ten związek na drodze wieloetapowej. Istniało wszakże podejrzenie, że związek **20** może być niestabilny, co tłumaczyłoby dlaczego nie zaobserwowałem produktu na widmie masowym w żadnych z wypróbowanych dotychczas warunkach reakcji.



Schemat 63. Nieudane próby syntezy β nitropirogronianu

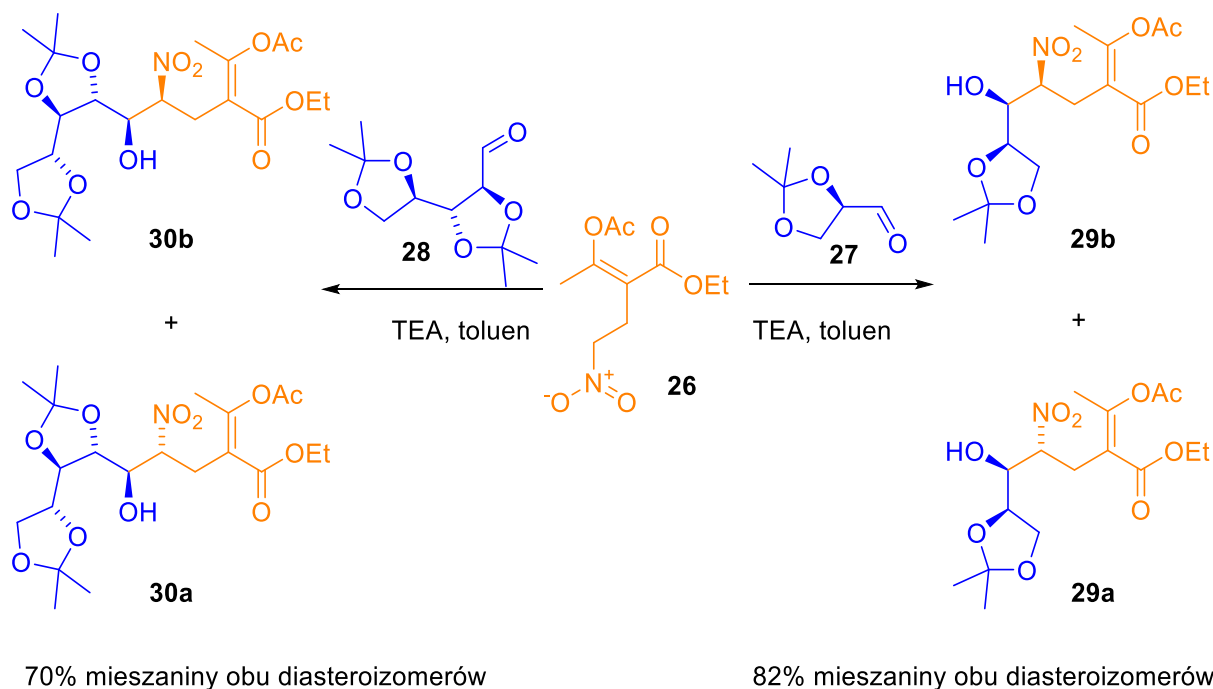
Syntezy związku **20** udało mi się ostatecznie dokonać wychodząc z acetylooctanu etylu (**24**). Po reakcji z nitroetenem (**1**) wobec etanolanu sodu w etanolu, postanowiłem zabezpieczyć powstały keton **25** przez trwałą enolizację. W reakcjach z TMSCl i trietoksyetanem nie zaobserwowałem powstawania oczekiwanego produktu. Udało się jednak otrzymać produkt **26** w reakcji związku **25** z bezwodnikiem octowym w pirydynie w podwyższonej temperaturze. Produkt **20** uzyskałem po ozonolizie związku **26** z całkowitą wydajnością 15% licząc od substratu **24** (Schemat 64).



Schemat 64. Synteza β -nitropirogronianu 20

Następnym etapem było przeprowadzenie reakcji z aldehydem glicerynowym (27) oraz z aldehydem arabinozowym (28). Niestety reaktywność oraz stabilność związku 20 nie pozwalała uzyskać produktów w zadowalających ilościach. Próby zamiany estru etylowego na ester benzyłowy 20a lub *tert*-butylowy 20b zwiększyły stabilność związku tylko nieznacznie. β -Nitropirogroniany okazały się niestabilne na kolumnie chromatograficznej oraz już w temperaturze pokojowej. Z tego względu postanowiłem cofnąć się o jeden etap i wykorzystać związek 26 w reakcji Henry'ego z aldehydem, a dopiero potem przeprowadzić ozonolizę. Reakcje 26 z 27 i 28 zaszły z wydajnością odpowiednio 82% i 70% (Schemat 65). W obu wypadkach wyodrębniono jednak mieszaninę diastereoizomerów. Postanowiłem określić konfigurację absolutną dla głównego izomeru w reakcji z aldehydem glicerynowym

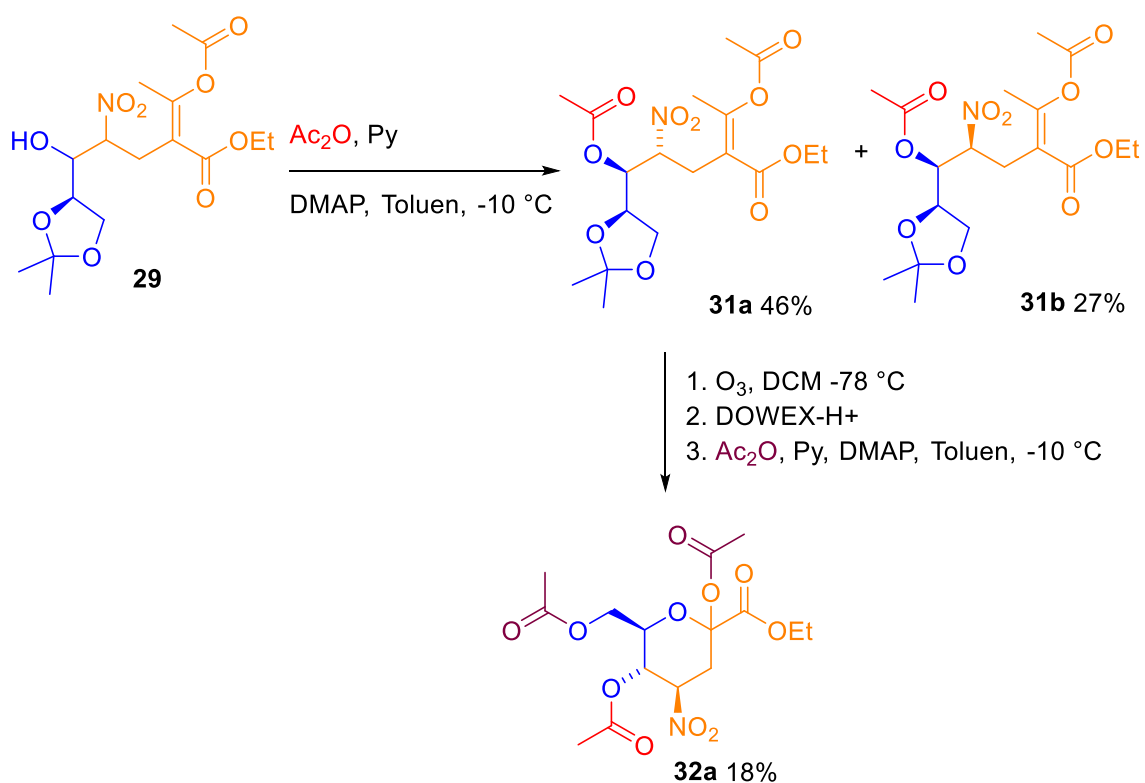
(27). Jeżeli konfiguracja absolutna zgadzałaby się z modelem Felkina-Anha znaczyłoby to, że w reakcji z iminą powstałą z aldehydu arabinozowego **28** powstawałby prekursor Zanamiviru o konfiguracji absolutnej wymaganej do dalszych syntez.



Schemat 65. Reakcja związku **26** z aldehydami **27** i **28**

Rozdzielanie diastereoizomerów **29a** i **29b** postanowiłem dokonać po wcześniejszym zabezpieczeniu acylem grupy hydroksylowej sąsiadującej z grupą nitrową. Takie podejście pozwoliło mi wydzielić oba diastereoizomery z 46% i 27% wydajnością. Następnie dokonałem ozonolizy uzyskując grupę karbonylową oraz doprowadziłem do zamknięcia pierścienia przez hydrolizę izopropylidenu. Żeby rozdzielić powstające na etapie hydrolizy anomery postanowiłem wszystkie powstałe grupy hydroksylowe zabezpieczyć acylem. Otrzymany z wydajnością całkowitą 2% cukier **32a**, zbadałem przy pomocy techniki $^1\text{H} - ^1\text{H}$ NOESY NMR żeby ustalić konfigurację absolutną głównego produktu reakcji Henry'ego (**Schemat 66**). Wykonane analizy pozwoliły potwierdzić, że konfiguracja związku **32a** jest zgodna z modelem Felkin-Anha. Niska wydajność wymaga komentarza. Po pierwsze powstają dwa diastereoizomery w stosunku zbliżonym do dwa do jednego. Kolejny spadek wydajności można zaobserwować w trakcie acetylowania, gdzie dochodzi w pewnym stopniu do eliminacji grupy acetoksylowej sąsiedniej do grupy nitrowej. Reakcja ozonolizy wymaga aż jednej

godziny żeby dokonała się pełna konwersja substratu. Tak długie przebywanie produktu w obecności ozonu wpływa na rozkładanie się substancji. Proces hydrolizy wytwarza dwa anomery cukru sześcioczłonowego. Następnie acetylowanie wolnych grup hydroksylowych prowadzi się w zasadowych warunkach co także sprzyja eliminacji grupy acetoksylowej, trudniejszej do uniknięcia ponieważ na cyklicznym związku przebiega ona łatwiej. Wszystkie te czynniki wpływają na wydajność całkowitą licząc od acetylooctanu etylu. Niektóre z tych problemów nie występowałyby gdyby grupą w pozycji β do grupy nitrowej była grupą aminowa bądź amidowa. Niestety wszelkie próby przereagowania związku **26** z iminami zakończyły się porażką, niezależnie od użytych warunków i zasady (TEA, TMEDA, TMG, DBU, NaH, EtOH, nBuLi, LDA). Nie zaobserwowałem nawet śladów produktów na widmie masowym.

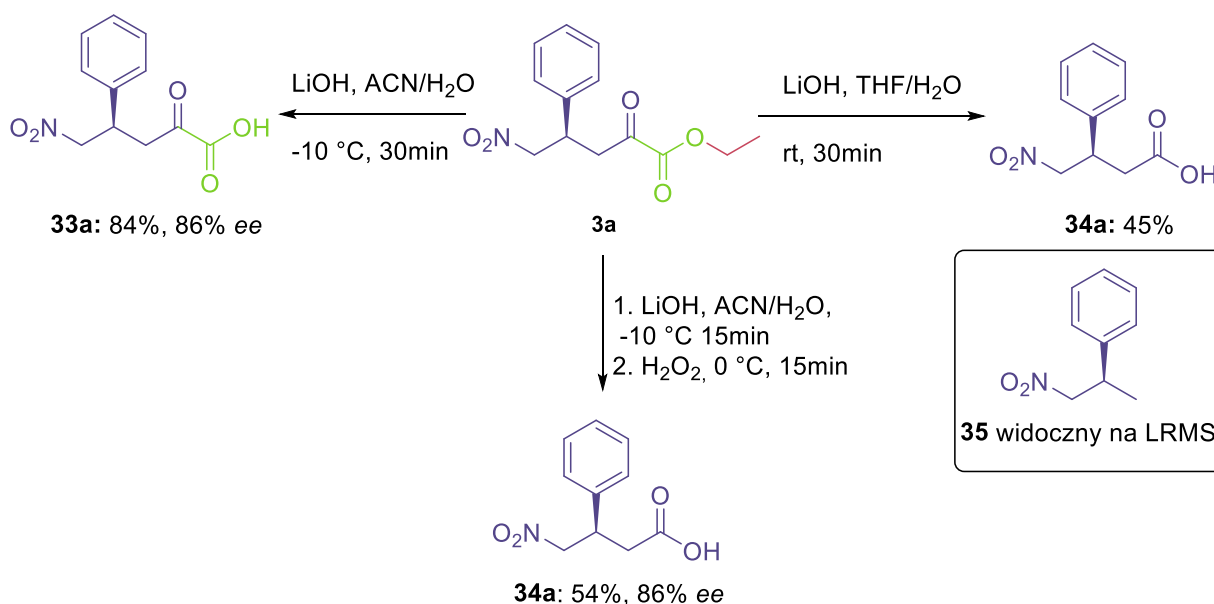


Schemat 66. Synteza estru **32a**

Ta syntetyczna dygresja od tematu pokazuje nieprzewidzianą niską, choć nie zerową, reaktywność grupy nitrowej w strukturze γ - i β -nitropiropironianów oraz pochodnych **26**. Warto zwrócić uwagę na dużą różnicę w reaktywności γ -nitroketonów w porównaniu do

γ -nitropirogronianów. Różnicę, którą trzeba przypisać charakterystycznemu i do dziś niezbyt dobrze poznanemu, układowi sąsiadujących grup karbonylowych.

Otrzymane przez mnie γ -nitropirogroniany mogą znaleźć zastosowanie także w syntezie związków z grupy leków przeciwpadaczkowych. Pochodne te można bowiem w łatwy sposób przekształcić w prekursory takich związków jak Pregabalina, Baklofen czy Fenibut. Badania w tym zakresie postanowiłem rozpocząć od powtórzenia literaturowej procedury hydrolizy γ -nitropirogronianów.^[160] Reakcję prowadziłem w THF, przy dostępie powietrza, co doprowadziło do dekarboksylacji związku **33a** i otrzymałem produkt **34a** z wydajnością 45% (**Schemat 67**). Reakcje monitorowałem za pomocą LR-MS i nie zaobserwowałem produktu hydrolizy **33a**, zaobserwowałem za to niewielki sygnał od produktu produktu **35**.



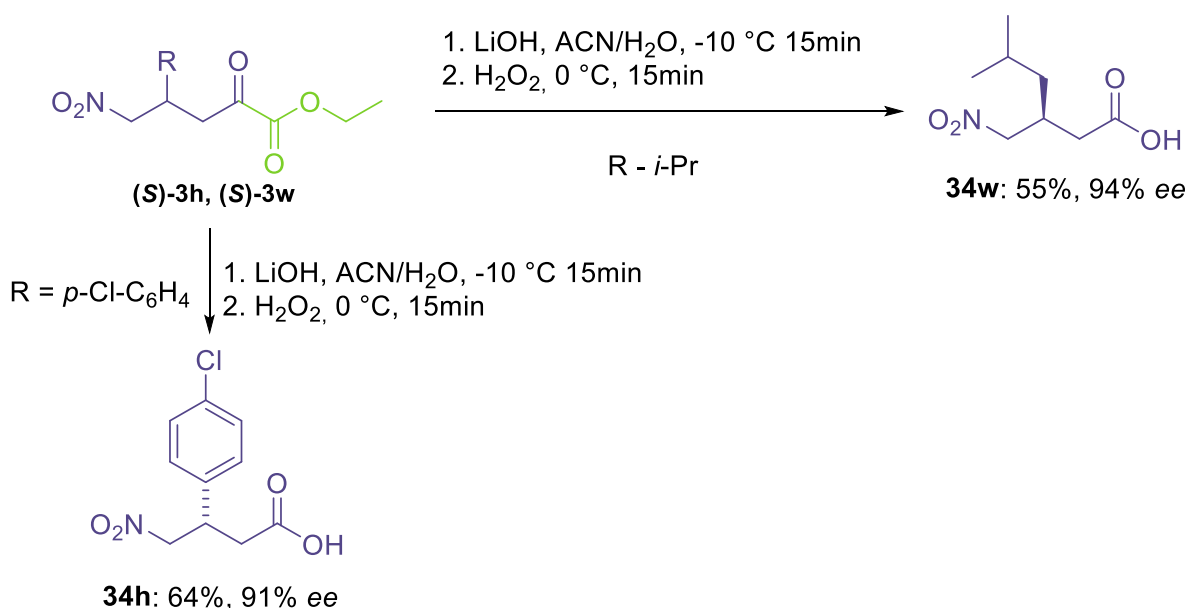
Schemat 67. Reakcje hydrolizy i dekarboksylacji związku **3a**

Przeprowadzenie tej reakcji w świeżo destylowanym THF pod argonem powstrzymało dekarboksylację, ale uznałem, że jest to zbyt ryzykowna procedura, żeby była powtarzalna. Ilości nadtlenków w THF nie są duże, ale jeżeli reakcja jest tak wrażliwa postanowiłem zastosować inny rozpuszczalnik - ACN. W tym wypadku dekarboksylacja nie przebiega, ale wydajność nadal była niesatysfakcjonująca (65%). Obniżenie temperatury hydrolizy pozwoliło mi otrzymać produkt z wydajnością 84% i z niezmiennym względem związku **3a** nadmiarem enancjomerycznym. Nie zadowalała mnie spontaniczna niezamierzona dekarboksylacja

w THF. Taka reakcja nawet jeżeli przebiega z wysoką wydajnością jest raczej niespodzianką, aniżeli spodziewanym wynikiem. Dlatego postanowiłem, że czynnikiem, który wymusi dekarboksylację będzie nadtlenek wodoru. Reakcję prowadziłem metodą ‘one-pot’. Mieszaninę **3a**, LiOH w wodzie i ACN ochłodzoną do $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (aceton/lód) przenieśliem do łaźni $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (woda/lód) i dodałem nadtlenek wodoru. Produkt otrzymałem z 54% wydajnością, przy pełnej konwersji i z niezmiennym nadmiarem enancjomerycznym.

Z tak opracowanymi warunkami podjąłem się wytworzenia prekursorów Pregabaliny (z **(S)-3w**) i Baklofenu (z **(S)-3h**). W obu wypadkach produkty otrzymałem z niezmiennym, względem substratów, nadmiarem enancjomerycznym oraz z wydajnością odpowiednio 55% i 64% (**Schemat 68**). Pomimo umiarkowanych wydajności opracowana ścieżka syntetyczna stanowi atrakcyjną alternatywę do opatentowanych strategii syntezy Baklofenu, Pregabaliny i Fenibutu.

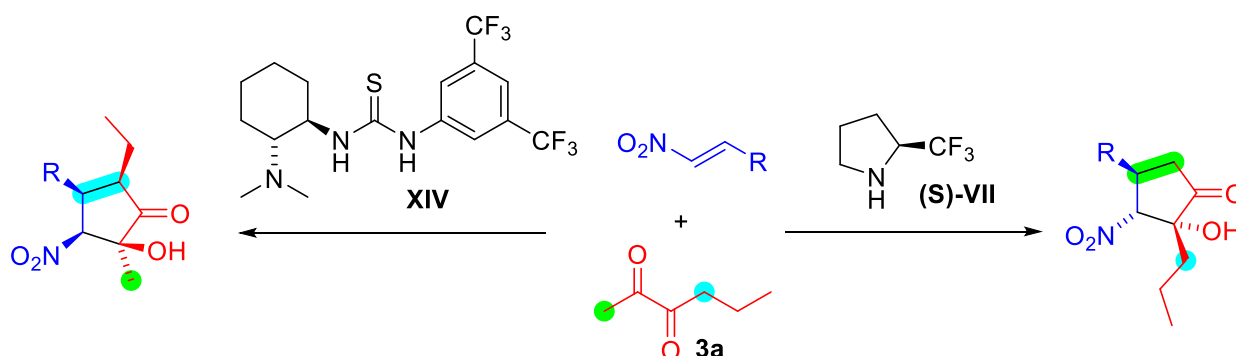
Należy zwrócić uwagę, że względu na szeroki zakres stosowanych substratów, reakcja Michaela pomiędzy estrami etylowymi pirogronianu oraz nitro-olefinami katalizowanymi aminą **VII** stanowi potężne narzędzie umożliwiające tworzenie bibliotek pochodnych kwasu γ -aminomasłowego, bez opracowywania specyficznych syntez pod jeden tylko produkt.



Schemat 68. Synteza prekursorów Baklofenu i Pregabaliny

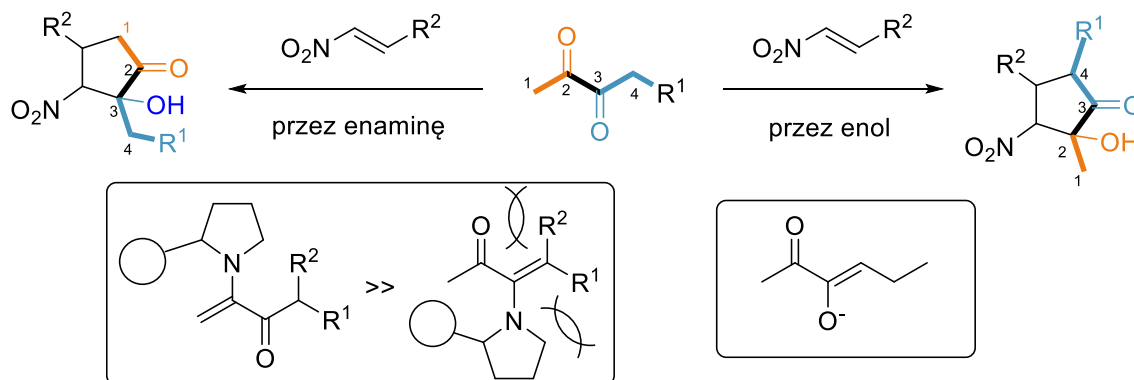
3.4. Asymetryczna addycja nukleofilowa 2,3-diketonów do α,β -nienasyconych nitroalkenów

Punktem wyjścia w regioselektywnej reakcji Michaela 2,3-diketonów z nitroalkenami było wspomniane wcześniej spostrzeżenie, że reakcja katalizowana (S)-VII nie przebiega, gdy sąsiednią do ketonu grupą w cząsteczce pirogronianu jest CH_2R , gdzie $\text{R} \neq \text{H}$. Dokładnie odwrotnie jest w przypadku katalizatora XIV. Nasunęło mi to przypuszczenie, że taka sama zależność może istnieć dla związków 2,3-diketonowych. To znaczy, że w zależności od wybranego katalizatora reakcja Michaela tychże z nitroalkenami wytworzy odpowiedni regioizomer (Schemat 69). Dodatkowo mogłem przypuszczać, że oba katalizatory zapewnią wysoki poziom enancjo- i diastereoselekcji.



Schemat 69. Koncepcja na podstawie wcześniejszych wyników

Racjonalizacja tej regioselektywności wynikałaby z charakteru katalizy. W przypadku katalizatora XIV mechanizm enolowy będzie preferował bardziej zatłoczoną sterycznie stronę, odwrotnie w przypadku mechanizmu enaminowego przy wykorzystaniu katalizatora (S)-VII (Schemat 70).

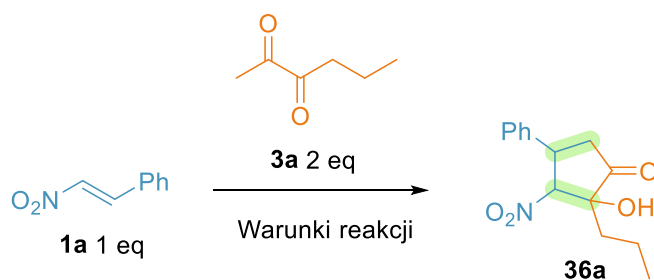


Schemat 70. Racjonalizacja koncepcji

Czy w takim razie każda pierwszorzędowa i drugorzędowa amina będzie preferowała tworzenie enaminy od mniej zatłoczonej strony? Może zasadowość niektórych pierwszorzędowych i drugorzędowych amin będzie wystarczająca by to mechanizm enolowy był preferowany? Czy każda trzeciorzędowa amina będzie preferowała tworzenie enolu od bardziej zatłoczonej strony? Czy dodatek odpowiedniego kwasu do katalizatora zdolnego wytworzyć enaminę jest warunkiem wystarczającym by w reakcji wytworzył się regioizomer od mniej zatłoczonej strony.

Aby odpowiedzieć na postawione pytania, postanowiłem przetestować katalizatory w warunkach zbliżonych do tych wcześniej ustalonych dla reakcji Michaela pomiędzy pirogronianami, a nitroalkenami. Jako modelowe substraty wybrałem nitrostyren (**1a**) i 2,3-heksadion (**3a**). Reakcje prowadziłem pomiędzy diketonem **3a** (2.0 eq), nitroalkenem **1a** (1 eq) i w obecności katalizatora (0.2 eq), w odpowiednim rozpuszczalniku (stężenie końcowe 1M), w temperaturze pokojowej od 2 do 10 dni. Wydajności określiłem po wyizolowaniu produktów, a nadmiary enancjomeryczne określiłem metodą HPLC przy użyciu chiralnych kolumn. Po teście katalizatorów dalsze eksperymenty (**Tabela 8. Wpis 15-34**), były prowadzone ze związkiem **3a** w ilości 4 eq.

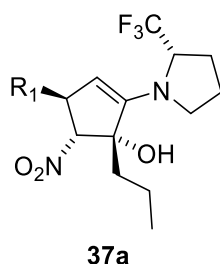
Tabela 8. Optymalizacja warunków reakcji



lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Dodatki	Wydajność /%	ee /%
1	I	EtOH	-	0	-
2	II	EtOH	-	0	-
3	III	EtOH	-	0	-
4	V	EtOH	-	0	-
5	VII	EtOH	-	18	98
6	X	EtOH	-	0	-
7	XI	EtOH	-	0	-
8	VII	EtOH	BA0.4 eq	36	98
9	I	EtOH	BA0.4 eq	0	-
10	II	EtOH	BA0.4 eq	0	-
11	III	EtOH	BA0.4 eq	0	-
12	V	EtOH	BA0.4 eq	0	-
13	X	EtOH	BA0.4 eq	43	63
14	XI	EtOH	BA0.4 eq	57	13
15	VII	EtOH	BA0.4 eq	44	98
16	VII	ACN	BA0.4 eq	22	98
17	VII	-	BA0.4 eq	22	98
18	VII	<i>i</i> -PrOH	BA0.4 eq	18	98
19	VII	DMF	BA0.4 eq	15	98
20	VII	CHCl ₃	BA0.4 eq	10	98
21	VII	DCM	BA0.4 eq	10	98
22	VII	PhMe	BA0.4 eq	10	98
23	VII	AcOEt	BA0.4 eq	8	98
24	VII	THF	BA0.4 eq	6	98
25	VII	Et ₂ O	BA0.4 eq	0	-
26	VII	EtOH	BA0.2 eq	51	98
27	VII	EtOH	AA 0.2 eq	3	98
28	VII	EtOH	FA 0.2 eq	2	98
29	VII	EtOH	TFA 0.2 eq	39	98
30	VII	EtOH	PA 0.2 eq	39	98
31	VII	EtOH	AdA 0.2 eq	37	98
32	VII	EtOH	BA0.2 eq, w 50 °C	42	98
33	VII	EtOH	BA0.2 eq, w 0 °C	41	98
34	VII	EtOH	BA0.2 eq, na skalę 1g	48	98

Pierwsza reakcja, katalizowana L-proliną **I** nie przebiegała wcale co nie było dla mnie żadnym zaskoczeniem. Nieoczekiwanie jednak, katalizatory **II** i **III**, które przecież dość efektywnie wspomagały reakcje pomiędzy nitrostyrenem a estrem etylowym pirogronianu nie katalizowały tej przemiany w pożądanym regioizomer. Reakcja z organokatalizatorem **V**, posiadającym w swojej strukturze trzeciorzędową aminę, doprowadziła do 100% konwersji, ale ilość powstałych produktów była zbyt liczna by możliwe było ich odseparowanie. Katalizator **(S)-VII** pozwolił mi otrzymać oczekiwany regioizomer z bardzo dobrą enancjoselektywnością i diastereoselekcją, jednak z niską wydajnością (18%). Katalizatory **X** i **XI** wytworzyły wiele produktów, których rozdzielanie wymagałoby dużo większej skali.

Analizując produkty w reakcji katalizowanej **VII** (**Tabela 8 wpis 5**) odkryłem, że poza produktem **36a** powstawał cykliczny produkt z niezhydrolizowaną enaminą **37a** (**Rysunek 11**). Zrozumiałem, że jest to blokada cyklu katalitycznego. Nerozpadająca się, lub wolno rozpadająca się, enamina angażowała **(S)-VII** uniemożliwiając domknięcie cyklu katalitycznego i regenerację katalizatora.



Rysunek 11. Produkt przed hydrolizą enaminy

Jak więc wymusić hydrolizę enaminy? Użycie niewielkiej ilości wody uznałem za niewystarczające, natomiast wykorzystałem dodatek kwasu benzoowego, w ilości dwukrotnie większej niż katalizatora, co poprawiło wydajność do 36%. Przypomniało mi to również pracę Tanaki,^[128] w której autorom udało się wymusić regioselektywność w reakcji 2,3-diketonów z aldehydami, choć z niską wydajnością. Dodatek kwasu octowego do piroolidyny posłużył tam do protonowania aminy i wymuszenia mechanizmu enaminy. Uznałem, że w takim razie powtórzę test katalizatorów tylko z dodatkiem kwasu benzoowego. Jednak i tutaj użycie którejkolwiek z drugorzędowych amin nie umożliwiło mi uzyskania produktu (**Tabela 8. Wpis 9-12**). Dopiero połączenie pierwszorzędowej aminy z kwasem stworzyło wystarczająco

efektywny układ katalityczny. W reakcji katalizowanej aminą **X** otrzymałem produkt z 43% wydajnością i 63% *ee*. W reakcji katalizowanej związkiem **XI** otrzymałem produkt z 57% wydajnością, ale już tylko z 13% *ee* (**Tabela 8. Wpis 13-14**). Powyższe rezultaty uznałem za wyraźny znak, że możliwe jest znalezienie odpowiedniego układu katalitycznego opartego o pierwszorzędowe aminy. W obu wypadkach nadmiar enancjomeryczny uznałem za niewystarczający i dalszą optymalizację przeprowadziłem wykorzystując katalizator (**S**)-**VII**. Pierwsza zmiana dotyczyła ilości 2,3-heksadionu. Podwojenie ilości diketonu zwiększyło wydajność nieznacznie, do 44%, ale zapewniło większą powtarzalność wyników. Badanie wpływu rozpuszczalnika w reakcji modelowej udowodniło, że protyczny rozpuszczalnik działa najlepiej, ponieważ przyspiesza oporną hydrolizę enaminy. Zmniejszenie ilości kwasu benzoowego do stechiometrycznego poziomu katalizatora poprawiło wydajność do 51% (**Tabela 8. Wpis 26**).

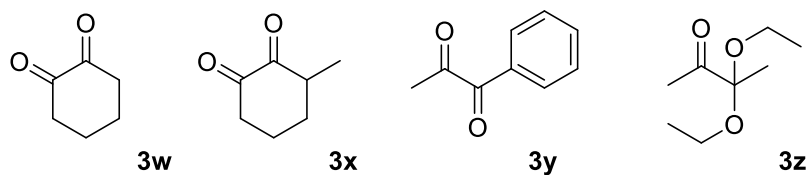
Niewielkie zmiany w pK_a kwasu pokazały, że nie ma żadnej korelacji pomiędzy tym parametrem, a wydajnością reakcji (**Tabela 8. Wpis 26-31**). Istotniejszy może być stosunek pK_b aminy/enaminy do pK_a kwasu. Zamiana BA na kwas octowy zmniejszyła wydajność do 3%, a w przypadku kwasu mrówkowego aż do 2%. Kwas trifluorooctowy oraz piwalowy zapewniły wydajność na poziomie 39%, ale powstały dodatkowe, trudne do odseparowania zanieczyszczenia (**Tabela 8. Wpis 29-30**). Kwas adamantanowy obniżył wydajność względem kwasu benzoowego (do 37%).

Podniesienie temperatury oraz jej obniżenie wpłynęło na czas reakcji. W 0 °C reakcja trwała 10 dni, zaś w 50 °C reakcja trwała tylko dobę (**Tabela 8. Wpis 32-33**). W wyższej temperaturze powstał jednak inny profil zanieczyszczeń, trudniejszy do odseparowania niż w standardowych warunkach ponieważ potrzebne było powtórzenie oczyszczania chromatograficznego dwa razy. Reakcja w większej skali (1g) pozwoliła uzyskać produkt z porównywalną wydajnością (48%) (**Tabela 8. Wpis 34**). Warto zauważyć, że żadne zmiany, nawet podniesienie temperatury, nie wpływały na nadmiar enancjomeryczny..

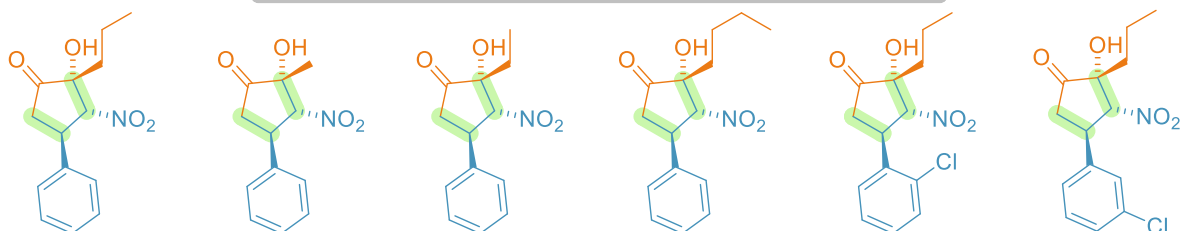
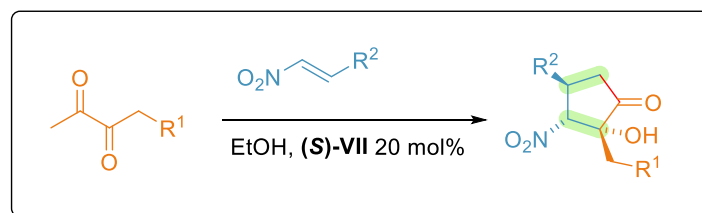
Po ustaleniu optymalnych warunków, postanowiłem sprawdzić zakres stosowalności metody (**Schemat 71**). Reakcje prowadziłem pomiędzy nitroolefiną (1 eq), 2,3-diketonom (4 eq) i katalizatorem (**S**)-**VII** (0.2 eq) w etanolu (1M) w temperaturze pokojowej od 2 do 5 dni.

W większości przypadków reakcje prowadziłem przez dwa dni, jednak reakcje prowadzące do otrzymania produktów **36k**, **36l**, **36m**, **36n** prowadziłem przez pięć dni, ponieważ po dwóch dniach otrzymałem bardzo niskie wydajności (odpowiednio: 8%, 17%, 18%, 15%). W opracowanych warunkach przetestowałem różne diketony, przy czym długość łańcucha miała niewielkie znaczenie w przypadku niesymetrycznych diketonów. W reakcji 2,3-butadionu **3b** otrzymałem produkt **36b** z niższym nadmiarem enancjomerycznym, natomiast we wszystkich innych przypadkach nadmiary enancjomeryczne były bardzo wysokie. W reakcji 2,3-heksadionu (**3a**) z nitrostyrenem (**1a**), na widmie spektralnym ^1H NMR zaobserwowano inne diastereoizomery w relacji (1:25) i (1:73) względem głównego diastereoizomeru **36a**. Nie udało się jednak wydzielić żadnego pobocznego izomeru. Drugi diastereoizomer powstaje w większej ilości w reakcjach z alifatycznymi nitroalkenami. Jedynie w przypadku związku **36u** wydzieliłem jeden diastereoizomer, a dla innych związków (**36q**, **36r**, **36s**, **36t**, **36v**) wyodrębniłem mieszaniny diastereoizomerów. Konfiguracje względną ustaliłem na podstawie widm ^1H – ^1H NOESY NMR związku **36a**. Konfigurację absolutną ustaliłem na podstawie porównania widm ^1H NMR i wartości skręcalności optycznej związku **36b** z literaturą.

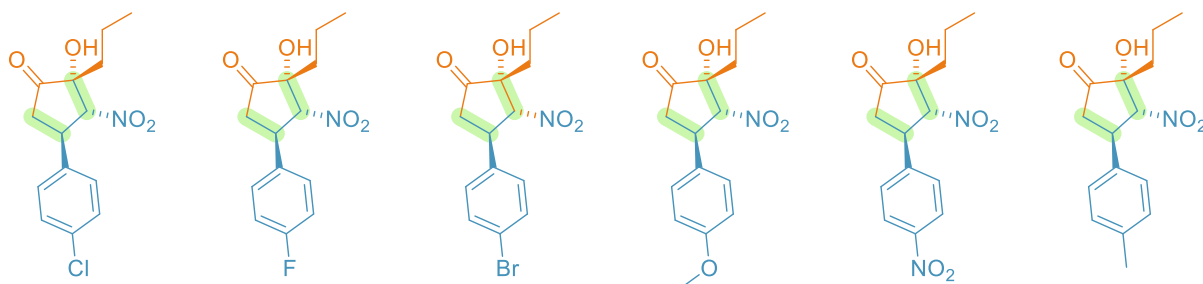
Omawiana reakcja nie przebiegała, kiedy liniowy 2,3-diketon zamieniłem na cykliczne diketony (**3w**, **3x**, **Rysunek 12**). Reakcja nie przebiegła również dla ketonu **3z**. W przypadku diketonu **3y** proces przebiegł, ale powstawała mieszanina przynajmniej dwóch diastereoizomerów z niską wydajnością (poniżej 15%).



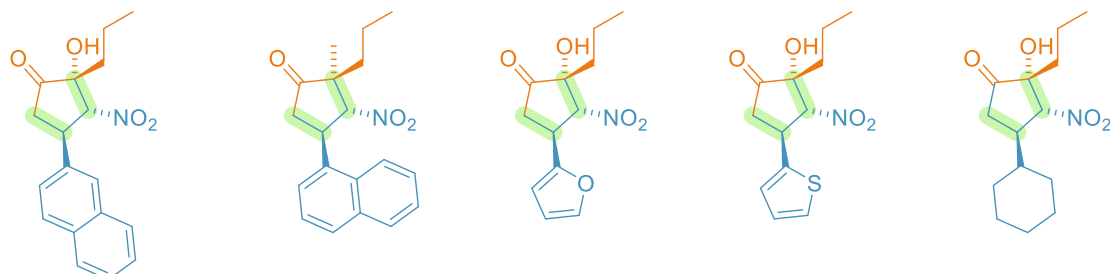
Rysunek 12. Diketony poza zakresem stosowalności metody



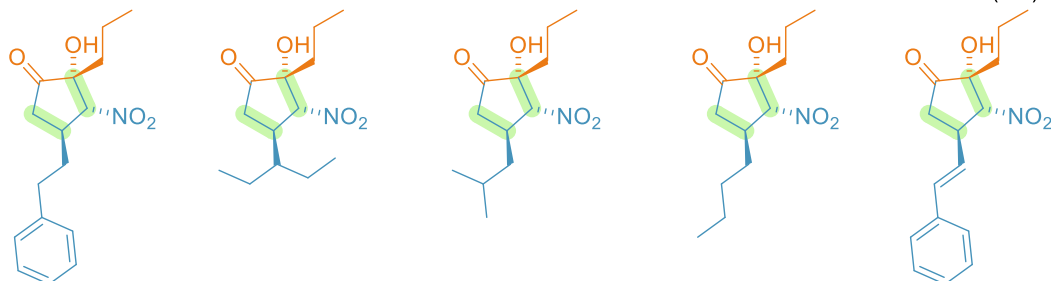
36a: 51% 98% ee **36b:** 58%, 89% ee **36c:** 66%, 97% ee **36d:** 66%, 97% ee **36e:** 59%, 96% ee **36f:** 48%, 99% ee



36g: 40%, 93% ee **36h:** 37%, 99% ee **36i:** 45%, 96% ee **36j:** 33%, 96% ee **36k:** 17%, 98% ee **36l:** 38%, 97% ee



36m: 46%, 95% ee **36n:** 51%, 98% ee **36o:** 49%, 99% ee **36p:** 39%, 97% ee **36q:** 74%, 91% ee
dr (9:1)



36r: 44%, 99% ee dr (11:1) **36s:** 61%, 99% ee dr (9:1) **36t:** 57%, 99% ee dr (10:1) **36u:** 56%, 99% ee **36v:** 68%, 97% ee dr (7:1)

Schemat 71. Zakres stosowalności metody

Komentarza wymaga znacznie wyższy nadmiar enancjomeryczny w tej transformacji niż w opisanej wcześniej analogicznej reakcji Michaela z wykorzystaniem estrów pirogronianu. W przypadku modelowych reakcji z nitrostyrenem jest to odpowiednio 98% (z **3a**) i 86% (z **2a**). Uważam, że to nie tylko etap addycji enaminy do nitro-olefiny odpowiada za tak wysoki wynik *ee*. Grupa CF₃ obecna w strukturze katalizatora (**S**)-**VII** nie jest wystarczająco duża by zapewnić aż tak efektywną zawadę przestrzenną (steryczną). Rozpatrzmy mechanizmy obu reakcji (**Schemat 72**). Katalizator (**S**)-**VII** w reakcji z **i** tworzy hemiaminal **ii**, a następnie po eliminacji cząsteczki wody tworzy się kation iminowy **iii**, a później enamina **iv**. Następuje addycja enaminy **iv** do nitroalkenu **v** jednocześnie z indukcją asymetryczną, która skutkuje powstaniem zwitterjonu **vi**. Prawdopodobnie indukcja asymetryczna pomiędzy enaminą **iv** powstałą z diketonu a nitroalkenem **v** jest na podobnym poziomie selektywności co pomiędzy enaminą **iv** powstałą z estru pirogronianu a nitroalkenem **v**. Jeżeli tak to oznacza, że to stosunki szybkości powstawania kolejnych izomerów produktów przejściowych w kolejnych etapach cyklu katalitycznego muszą decydować o nadmiarze enancjomerycznym reakcji. Do tego momentu wszystkie etapy są prawdopodobnie odwracalne, a oba mechanizmy są zbieżne.

Rozpatrzmy teraz tylko mechanizm gdy X=O. Zwitterjon **vi** przekształca się w odwracalnych procesach albo w 1,2-oksazynę **vii**, którą uważamy za stan odpoczynku katalizatora, albo w cyklobutan **ix**. Z dwóch enancjomerów zwitterjonu **vi** mogą powstawać przynajmniej cztery izomery cyklobutanu² **vi**. Najważniejsza jest jednak konfiguracja absolutna na węglu przy podstawniku R. Zgodnie z zasadą Curtina-Hammetta, jeden z tych izomerów cyklobutanu **vi** powstaje w nadmiarze lub jest bardziej stabilny, a co za tym idzie, z jednego z tych izomerów enamina **xi** powstaje szybciej, co skutkuje zwiększonym nadmiarem enancjomerycznym. Enamina **xi** przechodzi w kation iminowy **xii**, a hydroliza doprowadza do produktu **xiii** i regeneracji katalizatora. Według tego mechanizmu różnica w szybkości powstawania lub w stabilności odpowiedniego izomeru cyklobutanu **ix** jest kluczowa w uzyskaniu wysokiego nadmiaru enancjomerycznego.

² Może powstać osiem izomerów cyklobutanu **ix**, ale cztery z nich, gdy grupa nitrowa i podstawnik R są w konfiguracji *cis* względem siebie, będą z całą pewnością powstawać z najmniejszym prawdopodobieństwem.

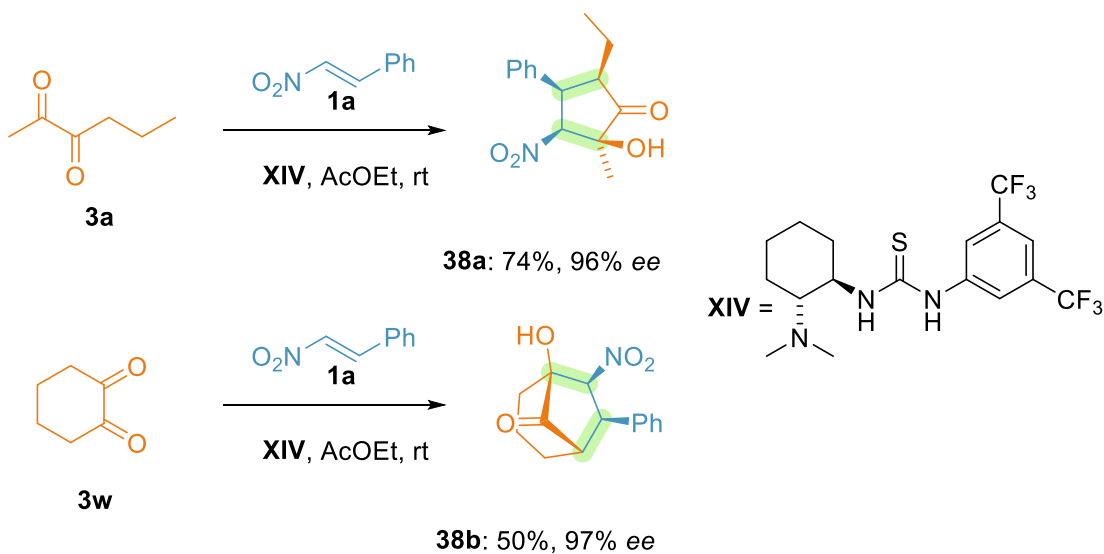
reakcji Henry'ego **x**. Z dwóch enancjomerów zwitterjonu **vi** mogą powstać co najmniej cztery izomeru cyklobutanu **ix** oraz osiem izomerów zwitterjonu **x**. Jeżeli dopełnienie cyklu katalitycznego w odróżnieniu od wcześniej omówionego mechanizmu (gdy $X=O$) nie przebiega przez rozpad cyklobutanu **ix** do enaminy to znaczy, że o nadmiarze enancjomerycznym reakcji decyduje powstawanie na drodze reakcji Henry'ego zwitterjonu **x**. Najprawdopodobniej jeden z izomerów **x** powstaje szybciej lub jest bardziej stabilny niż pozostałe lub/i migracja wodoru na jednym z izomerów **x**, prowadząca do enaminy **xiv**, zachodzi szybciej. W tym wypadku migracja wodoru byłaby etapem nieodwracalnym. Po hydrolizie enaminy **xiv** następuje regeneracja katalizatora i powstanie produktu **xv**. Według tego mechanizmu wysoki nadmiar enancjomeryczny zapewnia wyższa koncentracja jednego z izomerów **x**.

Hipoteza ta ma widoczną na pierwszy rzut oka wadę. Zakłada ona, że grupa CF_3 w katalizatorze **VII** nie stanowi wystarczającej zawady sterycznej żeby wymusić tak wysoki poziom indukcji asymetrycznej. Założenie to może być niesłuszne, choć prawdą jest, że katalizatory o dużej zawadzie sterycznej zapewniają, z reguły, większe nadmiary enancjomeryczne produktów. Drugim mankamentem jest założenie, że reakcja Henry'ego przebiega przed etapem hydrolizy enaminy. Fakt, że w niekatalizowanej kwasem reakcji udało się wydzielić produkt przed hydrolizą enaminy oraz że katalizator **VII** jest bardzo słabą zasadą wspierają to założenie, acz nie możemy całkowicie wykluczyć alternatywy.

Jakie więc argumenty stoją po stronie mojej tezy? Po pierwsze jeżeli reakcja Michaela pomiędzy estrem pirogronianu, a nitroolefiną biegłaby poprzez cyklobutan i to na tym etapie dochodziłoby do wzrostu nadmiaru enancjomerycznego to próba wyeliminowania cyklobutanu z cyklu katalitycznego zakończyłaby się niższym nadmiarem enancjomerycznym reakcji. Na przykład użycie bardziej kwaśnego protycznego rozpuszczalnika mogłoby doprowadzić do takiego rezultatu przez szybszą wymianę protonu na etapie zwitterjonu. Z drugiej strony użycie niepolarnego rozpuszczalnika powinno poskutkować wzrostem *ee*. Uzyskane rezultaty potwierdzają moje przewidywania. Zastosowanie kwaśniejszego od EtOH, CF_3CH_2OH zmniejsza *ee* do 66% i wydajność do 14% (**Tabela 7. Wpis 10**), a użycie toluenu zmniejsza wydajność do 18%, ale podnosi *ee* do 90% (**Tabela 7. Wpis 1**). O ile wyniki *ee* są zgodne z teorią, to zaskakuje zmniejszona wydajność w reakcji w trifluoroetanolu. Fakt ten może wynikać z tworzenie się analogicznego adduktu jak w przypadku reakcji z nitroalkenem **1zm**, tym razem wywołanego wyższą nukleofilowością alkoholu, a nie elektrofilowością nitro-

olefiny. Nie wyodrębniono jednak takiego produktu ze względu na bogaty profil zanieczyszczeń.

Żeby sprawdzić drugą część tezy o regioselekcji (**Schemat 69**) z początku rozdziału przeprowadziłem, w zaadaptowanych z literatury warunkach,^[115] reakcje 2,3-heksadionu (**3a**) z nitrostyrenem (**1a**) oraz reakcje cykloheksadionu (**3w**) z nitrostyrenem (**1a**), obie katalizowane trzeciorzędową aminą **XIV** (**Schemat 73**). W obu wypadkach zanotowałem zadowalające wydajności (odpowiednio 74% i 50%) przewidywanego regioizomeru (powstałego od bardziej zatłoczonej strony) oraz bardzo wysoki nadmiar enancjomeryczny (odpowiednio 95% i 97% *ee*). Reakcje prowadziłem pomiędzy nitroalkenem **1a** (1 eq), a 2,3-diketonem (1 eq) i katalizatorem **XIV** (0.1eq) w AcOEt (1M) w temperaturze pokojowej przez 1 dzień.

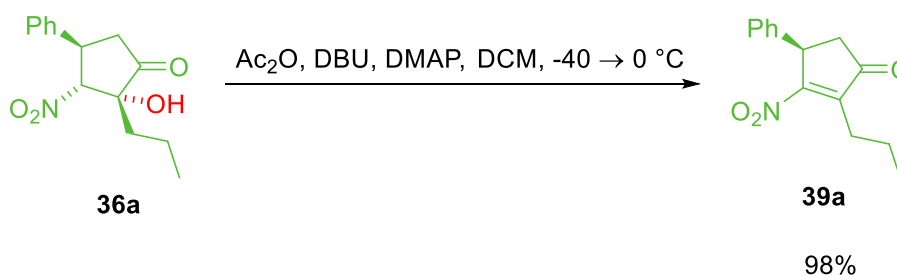


Schemat 73. Reakcja diketonów z nitroalkenami katalizowana **XIV**

3.4.1. Zastosowanie otrzymanych 3-nitrocyclopentanonów

Otrzymane cyclopentanony wydały mi się ciekawymi blokami budulcowymi do dalszych syntez. Związki te zawierają trzy grupy funkcyjne, które chętnie ulegają transformacjom - grupę karbonylową, hydroksylową oraz nitrową, a więc stanowią dogodne substraty do konstruowania prekursorów do bardziej skomplikowanych cząsteczek.

Na początek postanowiłem wyeliminować grupę hydroksylową ze związku **36a**. Reakcja ta zredukowałaby liczbę centrów stereogenicznych z trzech do jednego, ale stworzyłaby ciekawą nitro-olefinę, podatną na reakcje Michaela (związek **39a**). W trakcie eliminacji grupy hydroksylowej nie dochodziło do pełnej konwersji jeżeli użyłem zbyt słabej zasady jak pirydyna (w rozcieńczeniu lub jako rozpuszczalnika), nawet w podwyższonej temperaturze, a jeżeli zamiast zasady zastosowałem kwas PTSA, reakcja nie przebiegała wcale. Dodanie bezwodnika octowego do zasady również nie doprowadziło reakcji do końca, choć powstał nowy profil zanieczyszczeń. Gdy dodałem trichlorek fosforylu nie doszło do pełnej konwersji substratu, przy czym znacznie zwiększyła się ilość zanieczyszczeń w mieszaninie poreakcyjnej. Dopiero gdy dodałem jeden ekwiwalent DBU do mieszaniny substratu, bezwodnika octowego i DMAP w DCM w temperaturze pokojowej osiągnąłem pełną konwersję substratu choć powstało wiele produktów pobocznych. Zmniejszenie ilości DBU do 0.1 eq nie pozwoliło mi otrzymać pełnej konwersji acetylowanego produktu pośredniego (**40a**). Utrzymywanie mieszaniny reakcyjnej w ujemnej temperaturze, $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ skutkowało powstawaniem przede wszystkim produktu acetylowania grupy hydroksylowej (**40a**). Gdy podniosłem temperaturę do $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wyodrębniłem produktu **39a** z 77% wydajnością, natomiast gdy reakcje przeprowadziłem w $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ uzyskałem produkt eliminacji grupy hydroksylowej (**39a**) prawie stechiometrycznie (98%) (**Schemat 74**).

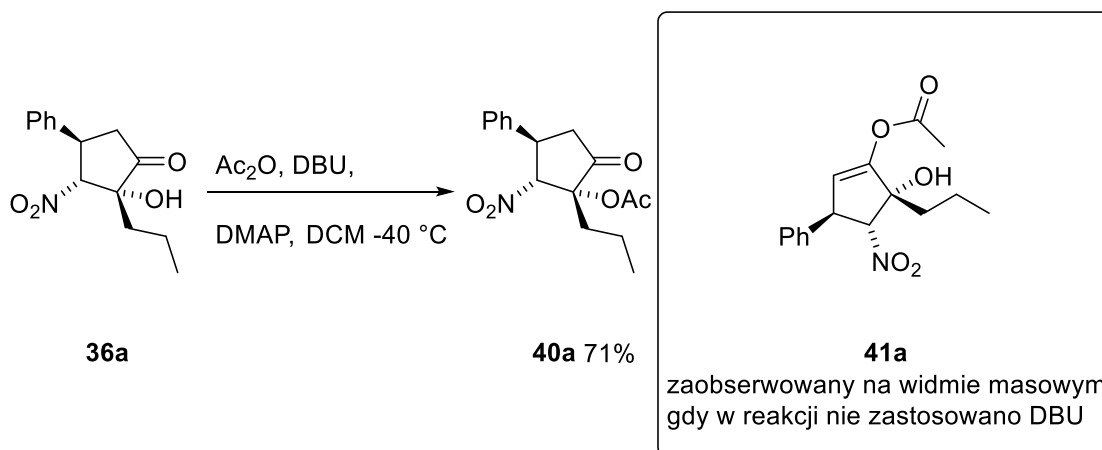


Schemat 74. Reakcja eliminacji grupy hydroksylowej z **36a**

Uznałem, że produkt **40a** może być ciekawym blokiem budulcowym. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej umożliwiłoby niektóre przemiany w których grupa OH mogłaby przeszkadzać. Ze względu na bliską obecność grupy nitrowej i co za tym idzie łatwość β -eliminacji grupy acetoksylowej z cząsteczki należało ostrożnie dobrać warunki reakcji. Poza tym możliwa była także addycja acetylu do ketonu skutkująca powstawaniem związku **41a**. Wiedziałem, że

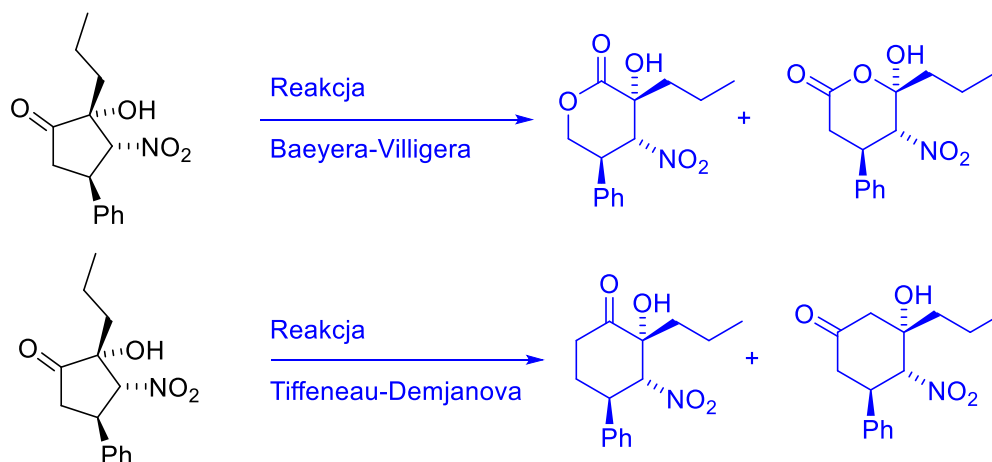
prowadząc reakcję z bezwodnikiem octowym, DMAP i DBU w DCM w $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ otrzymam głównie produkt acetylowania. Po powtórzeniu reakcji w tych warunków udało mi się wyodrębnić produkt **40a** z 71% wydajnością. Próby podniesienia wydajności przez usunięcie DBU i ogrzanie mieszaniny do temperatury pokojowej zakończyły się jej spadkiem do 58%. Co ciekawe w tych warunkach zaobserwowano niewielką ilość produktu addycji acetylu do ketonu **41a** (Schemat 75).

Eliminacja grupy acetylowej ze związku **40a** za pomocą pirydyny i DMAP w acetonitrylu w $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ pozwoliła mi otrzymać produkt eliminacji tylko z 52% wydajnością, dowodząc, że strategia dwuetapowa jest mało wydajna.



Schemat 75. Reakcja acetylowania grupy hydroksylowej na związku **36a**

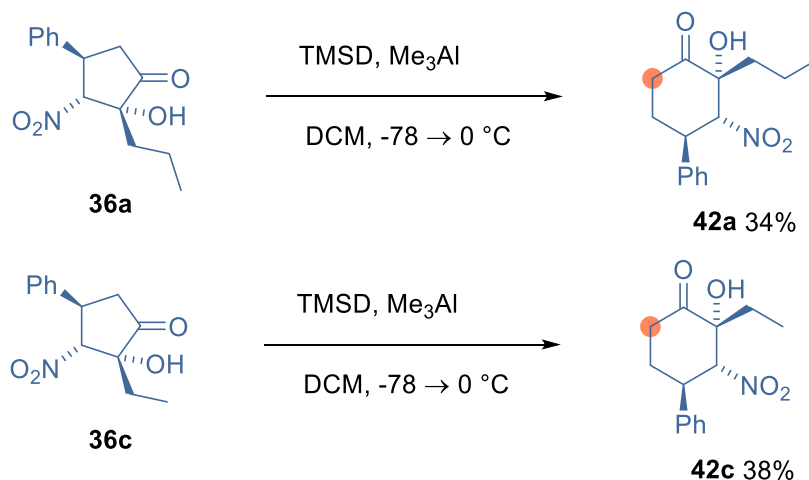
Następnie spróbowałem powiększyć pierścień pięcioczłonowy związku **36a** do sześcioczłonowego przez insercję atomu tlenu lub atomu węgla. Atom tlenu planowałem wstawić w różnych wariantach reakcji Baeyera-Villigera. Homologacje pierścienia węglowego próbowałem natomiast przeprowadzić za pomocą diazometanu (Schemat 76). W obu przypadkach teoretycznie mogą powstawać produkty powiększenia pierścienia z jednej lub z drugiej strony ketonu.



Schemat 76. Koncepcje homologacji związku **36a**

Reakcja Baeyera-Villigera nie zakończyła się otrzymaniem produktu. Próby utlenienia cyklicznego ketonu do laktonu za pomocą *m*-CPBA nie doprowadziły do konwersji substratu, niezależnie od ilości użytego utleniacza (1, 1.5, 2, 5 eq), zastosowanego rozpuszczalnika (DCM, Toluen, DMF) czy temperatury prowadzenia reakcji (0, 25, 100 °C). Dodatek kwasu Lewisa w postaci eteratu (BF₃Et₂O) również nie zmienił otrzymywanych rezultatów. Podjąłem także próby utleniania acetylowanego substratu oraz wykorzystania nadtlenu wodoru oraz bis(acetoksy) jodobenzenu jako środka utleniającego, jednak w żadnym wypadku nie udało mi się otrzymać pożądanego produktu.

Natomiast w reakcji cyklopentanonu **36a** z diazometanem w DCM w 0 °C otrzymałem produkt **42a** z wydajnością 4%. Dodatek eteratu zwiększył wydajność do 8%, a zamiana diazometanu na trimetylosililowany odpowiednik **TMSD** podniosła wydajność do 14%. Reakcja trwa jednak bardzo długa (5 dni), a obniżenie temperatury nie poprawia wydajności. Największą poprawę wydajności uzyskałem zamieniając kwas Lewisa z eteratu na trimetyloglin^[161] – w tym przypadku produkt **42a** powstał z 34% wydajnością. Zamiana substratu na cyklopentan **36c** z krótszym łańcuchem bocznym umożliwiła mi otrzymanie produktu **42c** z nieznacznie tylko lepszą wydajnością - 38%.



Schemat 77. Ekspansja pierścienia

W powyższej reakcji powstaje wiele produktów pobocznych, w tym związki o pierścieniach siedmio- oraz ośmioczłonowych. Ponadto tworzy się bardzo stabilny produkt pośredni z grupą TMS na węglu α względem grupy karbonylowej. Produktów pobocznych nie udało się nigdy odseparować od siebie. Niezależnie od zastosowanych manipulacji temperaturą (reakcje prowadzone w -50 °C, -20 °C, -10 °C) oraz zastosowanych warunków i czasów hydrolizy (hydrolizę 1M kwasem solnym prowadziłem przez 15min, 30min, 1h oraz 24h) nie udało się pokonać napotkanych trudności. Warto podkreślić, iż nie zaobserwowałem produktu ekspansji od bardziej zatłoczonej sterycznie strony grupy ketonowej.

Pomimo tego, że wydajność pozostała na niskim poziomie, fakt, że udało się powiększyć pięciocykliczny pierścień znacznie poszerza zakres użyteczności otrzymanych w opracowanej metodzie związków. Warto zaznaczyć, że otrzymałem jeden diastereoizomer, a więc nie przebiega epimeryzacja na atomie węgla przy grupie nitrowej czego obawiałem się w związku z użyciem diazometanu. Należy również zauważyć, że ekspansja pięciocyklicznego pierścienia jest bardzo trudna i wydajności na poziomie 30% i niższe są bardzo często raportowane w literaturze.^[162] Z reguły opisane w literaturze procedury dotyczą ekspansji pierścienia w związkach znacznie słabiej sfunkcjonalizowanych. Nie znalazłem żadnego przykładu próby ekspansji pierścienia zawierającego w strukturze grupę nitrową. Z tej perspektywy uznałem wynik reakcji za duży sukces.

4. Podsumowanie i wnioski

Jak wykazałem we wstępie literaturowym próby wykorzystania związków 2,3-dikarbonylowych w organokatalitycznych reakcjach są liczne, jednak ich zastosowanie w syntezie jest ograniczone. Ze względu na swoją naturę związki te ulegają wielu pobocznym przemianom, których uniknięcie nastęrcza wielu problemów. Wyzwania związane z opracowywaniem organokatalitycznych metod reakcji tych związków z elektrofilami nie zostały do tej pory pokonane. Przedstawione w niniejszej dysertacji wyniki badań wypełniają po części tą lukę i jednocześnie ukazują ogromny potencjał związków dikarbonylowych w budowie złożonych związków chemicznych.

Prace rozpocząłem od poszukiwania wydajnej i enancjoselektywnej organokatalitycznej aktywacji estrów kwasu pirogronowego względem nitroalkenów. Wykazałem, że niestosowany wcześniej w asymetrycznej organokatalizie, optycznie czysta 2-(trifluorometylo)pirolidyna doskonale nadaje się do tego celu, ponieważ łączy w sobie niską zasadowość z wyższą niż spodziewana nukleofilowością. Optymalizacja i następcze badania wykazały szeroki zakres stosowalności opracowanej metodologii. Sukcesem zakończył się proces jednoczesnej hydrolizy i dekarboksylacji otrzymanych γ -nitropirogronianów do prekursorów – szeroko stosowanych w farmacji – pochodnych GABA. Otrzymałem prekursory Baklofenu, Fenibutu, jak i Pregabaliny. Dodatkowo opracowałem wydajną metodę hydrolizy γ -nitropirogronianów. W ramach tej części badań próbowałem także, choć bez powodzenia, zsyntezować γ -nitropirogronian bez podstawników w pozycji β oraz β -nitropirogronian, który miał mi posłużyć w alternatywnej strategii syntetycznej Zanamiviru. Synteza β -nitropirogronianu powiodła się, ale ujawniła jego niestabilność. Próby syntezy Zanamiviru oraz cukrów przeprowadzonych na prekursorze β -nitropirogronianu pokazują jałowość tego kierunku badań. Zbudowany z tejsze cząsteczki i aldehydu glicerynowego cukier został zbadany, wraz z określeniem konfiguracji absolutnej, jednak brak reaktywności prekursorów β -nitropirogronianu względem imin zablokowała dalsze postępy w tym projekcie.

W drugiej części pracy podjąłem się regioselektywnej aktywacji 2,3-diketonów. Próby te podjąłem na podstawie przesłanek z literatury oraz własnych badań. Wykorzystując katalizator o małej zasadowości udało mi się całkowicie uniknąć powstawania drugiego regioizomeru, ponieważ tworzyła się tylko terminalna enamina, a nie powstawał enol. Optymalizacja

warunków pozwoliła mi zwiększyć wydajność prawie trzykrotnie. Zakres dostępnych nitroolefin obejmował związki podstawione w pozycji β pierścieniami aromatycznymi zawierającymi różne podstawniki, a także grupami alifatycznymi. Badania dowiodły, że diastereoselekcja dla tych drugich jest niższa. Przedstawiona hipoteza dotycząca mechanizmu reakcji nie jest oparta na silnych dowodach, stanowi jednak punkt wyjścia do dalszych badań. Otrzymane związki przeprowadziłem następnie, za pomocą prostych transformacji, w użyteczne bloki budulcowe. Eliminacja grupy hydroksylowej, wprawdzie usuwa dwa centra stereogeniczne, tworzy użyteczny addukt Michaela. Ekspansja pierścienia, choć nieudana za pomocą utleniania do laktonu, powiodła się przy użyciu trimetylosililowanego diazometanu do pierścienia cykloheksanowego.

Wykonane przeze mnie badania w znacznej mierze poszerzają obecną wiedzę na temat wykorzystania związków 2,3-dikarbonylowych w syntezie. Co niezwykle istotne wykazałem także liczne możliwości ich transformacji w użyteczne bloki budulcowe za pomocą prostych reakcji. Przeprowadzone eksperymenty, potwierdzają, że dla wielu związków to właśnie rozróżnienie pomiędzy enaminowym, a enolowym mechanizmem reakcji stanowi przeszkodę do właściwej kontroli przemiany. Tego rodzaju trudności są jednak możliwe do pokonania poprzez dobór katalizatora o odpowiednich parametrach.

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.^[163]
- Widma NMR (¹H, ¹³C) 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 CDCl₃. Widma ¹³C NMR zostały odniesione do resztkowego rozpuszczalnika niedeuterowanego chloroformu (δ 77,2 ppm) w CDCl₃. 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 krzemionkowym 60 F₂₅₄ (Merck) Wizualizacji płytek dokonywano przy pomocy lampy UV bądź stosując roztwory wywoływaczy i ogrzewając. Stosowano wywoływacz: roztwór KMnO₄, reagent Pancaldi ((NH₄)₆MoO₄, Ce(SO₄)₂, H₂SO₄, H₂O), 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 μ m).
- 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 μ m).
- 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 elektrorozpylaczem (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. Przepisy ogólne

Procedura A

Procedura ogólna syntezy związków 3a-3za: Nitroalken (1 eq) został rozpuszczony w etanolu (1 M), a następnie dodano ester kwasu pirogronowego (2 eq) oraz katalizator (*S*)-**VII** (0,1 eq). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 2 dni w temperaturze pokojowej, a następnie dodano drugą porcję estru kwasu pirogronowego (2 eq). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez kolejne 3 dni w temperaturze pokojowej, po czym zakończono reakcję dodając wodny roztwór 1M kwasu chlorowodorowego i rozcieńczając dichlorometanem (dziesięciokrotne rozcieńczenie względem objętości reakcji). Fazę organiczną zebrano, wysuszono i zatężono. Produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej.

Procedura B

Procedura ogólna syntezy związków 36a-36v: Nitroalken (1 eq) został rozpuszczony w etanolu (0,5 M), a następnie dodano diketon (2 eq). Katalizator **VII** (0,2 eq) został

rozpuszczony w etanolu (0,5 M) razem z kwasem benzoesowym (0,2 eq). Oba roztwory mieszano przez 30 minut, a następnie połączono. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 2 do 5 dni w temperaturze pokojowej, po czym zakończono reakcję dodając wodny roztwór 1M kwasu chlorowodorowego i rozcieńczając mieszaninę rozpuszczalnikiem DCM (dziesięciokrotne rozcieńczenie względem objętości reakcji). Fazę organiczną przemyto nasyconym roztworem wodnym węgla sodu i wysuszono nad siarczanem sodu. Po zateżeniu produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej.

Procedura C

Procedura ogólna syntezy związków 38a-38b: Nitroalken (1 eq) został rozpuszczony w octanie etylu (1 M), a następnie dodano diketon (1 eq). Roztwór mieszano przez 15 minut, a następnie dodano katalizator **XIV** (0,1 eq). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 1 dzień w temperaturze pokojowej, po czym zakończono reakcję dodając wodny roztwór 1M kwasu chlorowodorowego i rozcieńczając mieszaninę rozpuszczalnikiem DCM (dziesięciokrotne rozcieńczenie względem objętości reakcji). Fazę organiczną przemyto nasyconym roztworem wodnym węgla sodu i wysuszono nad siarczanem sodu. Po zateżeniu produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej.

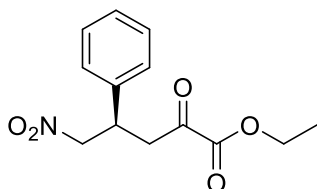
Procedura D

Procedura ogólna syntezy estrów etylowych pochodnych proliny podstawionych w pozycji 4: β -podstawiony- γ -nitropiropironian (1 eq) rozpuszczono w AcOEt (0.5 M) i dodano Nikiel Raneya (1 eq). Mieszaninę reakcyjną umieszczono w autoklawie. Autoklaw wypełniono wodorem do ciśnienia 5 bar i opróżniono do ciśnienia atmosferycznego. Ponownie wypełniono autoklaw wodorem i mieszano reakcję pod ciśnieniem 5 bar wodoru w temperaturze pokojowej przez 20h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit. Celit przemyto metanolem, a zebrany filtrat zateżono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, aby otrzymać estry etylowe prolin podstawiony w pozycji 4.

5.3. Przepisy szczegółowe i charakterystyka otrzymanych produktów

NUMER ZWIĄZKU 3a^[157, 158]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 5000 mg nitroalkenu: 5950 mg, 67% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +14.8$ (c = 1.0, CH₂Cl₂) / w literaturze $[\alpha]_D^{25} = +14.6$ (c = 1.0, CH₂Cl₂) dla związku o 85% *ee*.^[158]

¹H NMR: (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.39 – 7.17 (m, 5H), 4.65 (qd, J = 12.6, 7.4 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.07 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 18.6, 7.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 18.6, 6.7 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

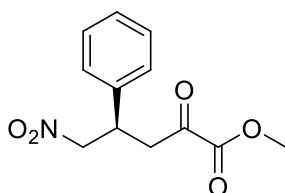
¹³C NMR: (101 MHz, Chloroform-d) δ 191.3, 160.3, 138.0, 129.2, 128.1, 127.5, 79.2, 62.8, 42.2, 38.7, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₃H₁₅NNaO₅ 288.0848, znaleziono *m/z* 288.0851

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, λ =220, 1mL), *t*_{drugi}=9.8 min, *t*_{główny}=11.5 min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 3b^[158]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian metylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 500 mg nitroalkenu: 659 mg, 78% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +14.4$ (c = 1.0, CH₂Cl₂) / w literaturze: $[\alpha]_D^{25} = +12.5$ (c = 1.0, CH₂Cl₂) dla związku o 90% *ee*.

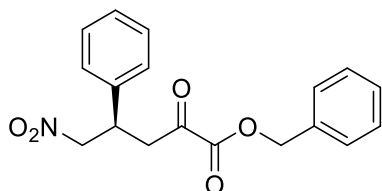
¹H NMR: (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 4.70 – 4.59 (m, 2H), 4.07 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 18.7, 7.4 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 18.7, 6.6 Hz, 1H)

¹³C NMR: (151 MHz, Chloroform-d) δ 190.8, 160.6, 137.9, 129.2, 128.2, 127.4, 79.1, 53.2, 42.2, 38.5

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 60:40, λ=220, 1mL), t_{drugi}=12.3 min, t_{główny}=16.2 min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 3c

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian benzylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 215 mg, 49% wydajności, otrzymane w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +13.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR), ¹H NMR: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 – 7.24 (m, 10H), 5.19 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 13.2, 9.5 Hz, 1H), 3.86 (dq, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H)

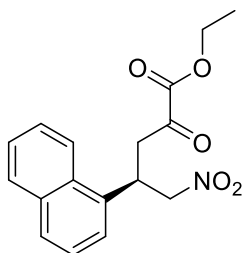
¹³C NMR: (126 MHz, DMSO-d₆) δ 191.4, 160.0, 139.9, 135.4, 129.2, 128.9, 128.9, 128.9, 128.8, 128.2, 79.7, 67.6, 42.4, 38.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₈H₁₇NNaO₅ 350.0099, znaleziono *m/z* 350.1003

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=11.8$ min, $t_{\text{główny}}=13.5$ min, ee : 85%

NUMER ZWIĄZKU 3d

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(naftalen-1-il)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę z 200 mg nitroalkenu: 208 mg, 66% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +6.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$: (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2$, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 8.4$, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 4.98 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 7.0$, 3.9 Hz, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.53 (dd, $J = 18.6$, 6.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 18.6$, 7.1 Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

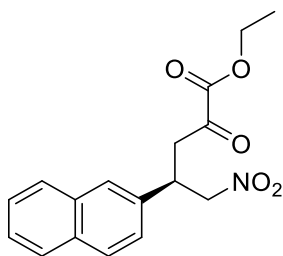
$^{13}\text{C NMR}$: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.4, 160.2, 134.1, 133.9, 130.8, 129.2, 128.6, 126.9, 126.1, 125.2, 122.2, 78.5, 62.7, 42.1, 13.7

HRMS (ESI-TOF) $[(M+\text{MeOH}+\text{Na})^+]$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NNaO}_6$ 370.1267, znaleziono m/z 370.1275

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH = 9:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=13.4$ min, $t_{\text{drugi}}=14.8$ min, ee : 85%

NUMER ZWIĄZKU 3e

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(naftalen-2-il)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 150 mg nitroalkenu: 122 mg, 51% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +15.2 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.84 – 7.76 (m, 3H), 7.69 (dt, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 2H), 4.25 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 18.7, 7.5 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 18.7, 6.6 Hz, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

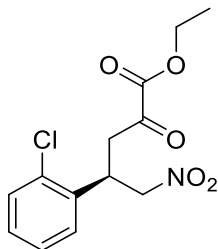
¹³C NMR: (151 MHz, Chloroform-d) δ 191.2, 160.3, 135.3, 133.3, 132.9, 129.1, 127.8, 127.7, 126.7, 126.6, 126.4, 124.9, 79.1, 62.8, 42.2, 38.8, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)+] dokładna masa obliczona dla C₁₈H₂₁NNaO₆ 370.1267, znaleziono *m/z* 370.1268

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH = 95:5, λ =220, 1mL), *t*_{główny}=31.8 min, *t*_{drugi}=35.8 min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 3f

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(2-chlorofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 79 mg nitroalkenu: 123 mg, 95% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +10.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.41 (ddd, J = 6.8, 3.2, 1.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 3H), 4.80 – 4.70 (m, 2H), 4.53 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (qd, J = 7.1, 0.8 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

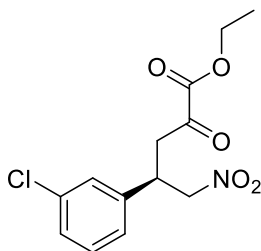
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.2, 160.2, 135.2, 133.8, 130.5, 129.3, 128.4, 127.5, 77.2, 62.9, 40.7, 35.4, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈NNaO₆Cl 354.0720, znaleziono *m/z* 354.0722

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 0.5mL), t_{główny}=27.4 min, t_{drugi}=28.4 min, *ee*: 92%

NUMER ZWIĄZKU 3g

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(3-chlorofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 79 mg nitroalkenu: 109 mg, 84% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +6.6$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.32 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 4.72 – 4.57 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.04 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 18.9, 7.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 18.8, 6.6 Hz, 1H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

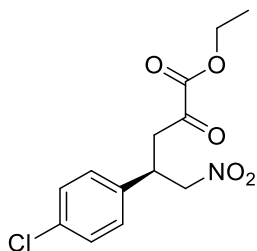
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 190.9, 160.1, 140.1, 134.9, 130.8, 128.3, 127.7, 125.7, 78.7, 62.9, 41.9, 38.2, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈NNaO₆Cl 354.0720, znaleziono *m/z* 354.0717

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=8.4$ min, $t_{\text{główny}}=9.4$ min, *ee*: 88%

NUMER ZWIĄZKU 3h^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(4-chlorofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 79 mg nitroalkenu: 124 mg, 96% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju. Wykonano także izomer (*S*) stosując zmodyfikowaną procedurę A o krótszym czasie reakcji (2d, a drugą porcję **2a** dodano po 1d) z 400 mg nitroalkenu: 462 mg, 71% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju

$[\alpha]_D^{25} = +6.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 4.71 – 4.54 (m, 2H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.05 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 18.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 18.8, 6.6$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

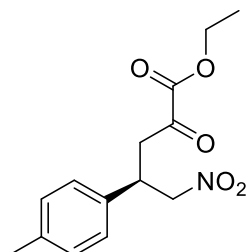
¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 191.0, 160.2, 136.5, 134.1, 129.4, 128.9, 78.9, 62.9, 42.0, 38.1, 13.9

HRMS (ESI-TOF) $[(M+\text{MeOH}+\text{Na})^+]$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NNaO}_6\text{Cl}$ 354.0720, znaleziono m/z 354.0722

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=8.2$ min, $t_{\text{główny}}=9.3$ min, *ee*: 88%

NUMER ZWIĄZKU 3i^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-(*p*-tolilo)pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 180 mg, 53% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = -1.9$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.12 (s, 4H), 4.68 – 4.55 (m, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.02 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 18.6, 7.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 18.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

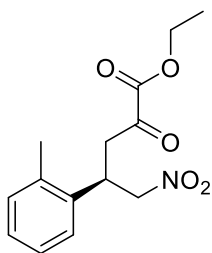
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.3, 160.2, 137.7, 134.9, 129.7, 127.2, 79.2, 62.6, 42.1, 38.2, 20.9, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₂₁NNaO₆ 334.1267, znaleziono m/z 334.1270

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=10.3$ min, $t_{\text{główny}}=11.7$ min, ee : 83%

NUMER ZWIĄZKU 3j^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-(*o*-tolilo)pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 198 mg, 58% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +4.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.14 (tdd, J = 11.0, 8.2, 3.8 Hz, 4H), 4.65 – 4.53 (m, 2H), 4.35 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 18.6, 7.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 18.6, 6.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

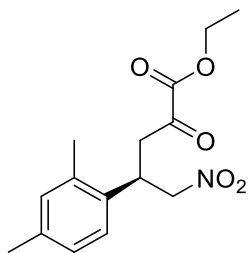
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.3, 160.1, 136.4, 136.2, 131.1, 127.6, 126.5, 125.4, 78.9, 62.6, 42.1, 33.7, 19.3, 13.7

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₂₁NNaO₆ 334.1267, znaleziono *m/z* 334.1261

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ =220, 1mL), *t*_{drugi}=12.5 min, *t*_{główny}=13.6 min, *ee*: 81%

NUMER ZWIĄZKU 3k

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(2,4-dimetylofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 215 mg, 65% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +14.7 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 6.99 (q, J = 8.1 Hz, 3H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 18.5, 7.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 18.5, 6.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

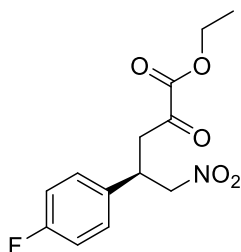
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.4, 160.2, 137.3, 136.2, 133.2, 131.9, 127.2, 125.31, 78.74, 62.6, 42.2, 33.5, 20.7, 19.2, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₂₃NNaO₆ 348.1423, znaleziono *m/z* 348.1425

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=12.5 min, *t*_{główny}=13.7 min, *ee*: 77%

NUMER ZWIĄZKU 3l^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(4-fluorofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 310 mg, 92% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +10.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.27 (hept, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.06 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.27 (dd, *J* = 18.8, 6.6 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)

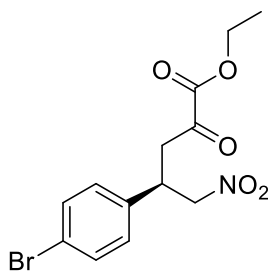
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.1, 160.0, 133.9, 133.8, 129.1, 129.0, 115.9, 115.7, 78.9, 62.7, 42.0, 37.8, 13.7

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈FNNaO₆ 338.1010 znaleziono *m/z* 338.1011

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=11.4 min, *t*_{główny}=13.7 min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 3m^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(4-bromofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 146 mg nitroalkenu: 202 mg, 92% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +5.3 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 4.71 – 4.55 (m, 2H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 18.8, 7.3 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 18.8, 6.5 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

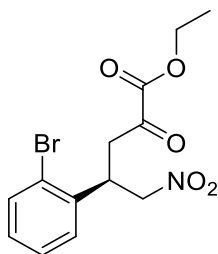
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.0, 160.1, 137.0, 132.3, 129.2, 122.1, 78.8, 62.9, 42.0, 38.1, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈NNaO₆Br 398.0215, znaleziono *m/z* 398.0210

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, λ =220, 1mL), *t*_{drugi}=8.6 min, *t*_{główny}=9.6 min, *ee*: 87%

NUMER ZWIĄZKU 3n

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(2-bromofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 279 mg, 92% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +12.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.29 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.79 – 4.66 (m, 2H), 4.54 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 3H)

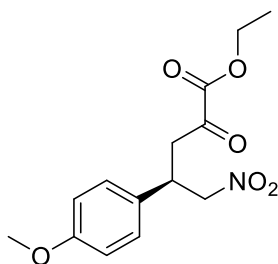
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.1, 160.0, 136.8, 133.7, 129.4, 128.0, 124.3, 77.2, 62.7, 40.8, 37.4, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈NNaO₆Br 398.0215, znaleziono m/z 398.0211

HPLC), Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, $\lambda=220$, 1mL), $t_{główny}=13.6$ min, $t_{drugi}=14.8$ min, ee : 87%

NUMER ZWIĄZKU 3o^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(4-metoksyfenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 77 mg nitroalkenu: 107 mg, 84% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +13.1$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.18 – 7.12 (m, 2H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 4.69 – 4.54 (m, 2H), 4.27 (qd, $J = 7.2, 0.7$ Hz, 2H), 4.02 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 – 3.19 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

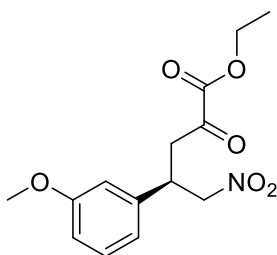
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.4, 160.3, 159.3, 129.9, 128.5, 114.5, 79.4, 62.8, 55.2, 42.3, 38.0, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₂₁NNaO₇ 350.1216, znaleziono m/z 350.1218

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=12.0$ min, $t_{\text{główny}}=13.5$ min, *ee*: 80%

NUMER ZWIĄZKU 3p

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(3-metoksyfenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 282 mg, 86% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = -2.5 \quad (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

¹H NMR), ¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.22 (td, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 3H), 4.71 – 4.58 (m, 2H), 4.29 – 4.23 (m, 2H), 4.02 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (dd, $J = 18.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 18.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

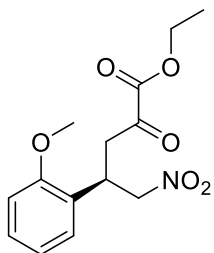
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.2, 160.1, 159.8, 139.6, 129.9, 119.3, 113.4, 113.0, 78.89, 62.6, 55.0, 41.9, 38.5, 13.7

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₂₁NNaO₇ 350.1216, znaleziono *m/z* 350.1218

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 60:40, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=19.9$ min, $t_{\text{drugi}}=28.1$ min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 3q

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(2-metoksyfenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 235 mg, 72% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +2.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$: (500 MHz, Chloroform- d) δ 7.24 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 4.78 – 4.70 (m, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (dd, $J = 18.4, 7.1$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

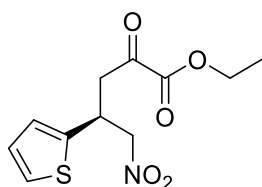
$^{13}\text{C NMR}$: (126 MHz, Chloroform- d) δ 191.8, 160.3, 156.9, 129.3, 129.1, 125.6, 120.8, 110.9, 77.4, 62.5, 55.2, 40.6, 35.2, 13.7

HRMS (ESI-TOF) $[(M+\text{MeOH}+\text{Na})^+]$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7$ 350.1216, znaleziono m/z 350.1215

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/ $i\text{PrOH} = 8:2$, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=14.4$ min, $t_{\text{drugi}}=15.3$ min, $ee: 87\%$

NUMER ZWIĄZKU 3r^[157]

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-5-nitro-2-okso-4-(tiofen-2-il)pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 200 mg nitroalkenu: 191 mg, 55% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +14.9 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.21 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 4.73 – 4.61 (m, 2H), 4.38 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 18.8, 7.2 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 18.8, 6.6 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

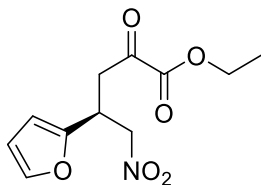
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 190.8, 160.0, 140.6, 127.1, 125.7, 124.9, 79.2, 62.8, 42.9, 33.9, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₁₇NNaO₆S 326.0674, znaleziono *m/z* 326.0673

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=9.8 min, *t*_{główny}=11.4 min, *ee*: 85%

NUMER ZWIĄZKU 3s

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-4-(furan-2-il)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 60 mg nitroalkenu: 77 mg, 70% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +2.7 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.17 (dt, J = 3.3, 0.8 Hz, 1H), 4.68 (dd, J = 6.8, 3.1 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 18.8, 7.0 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 18.8, 6.7 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

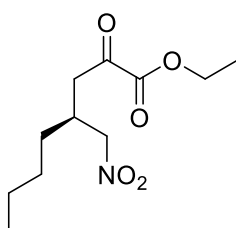
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.0, 160.1, 150.8, 142.5, 110.5, 107.5, 76.7, 62.8, 39.8, 32.5, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₁₇NNaO₇ 310.0903, znaleziono *m/z* 310.0905

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=8.6 min, *t*_{główny}=10.0 min, *ee*: 78%

NUMER ZWIĄZKU 3t

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-4-(nitrometylo)-2-oksooktanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 56 mg nitroalkenu: 89 mg, 84% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +4.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10 – 2.92 (m, 2H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (hept, J = 3.8, 3.0 Hz, 4H), 0.92 – 0.86 (m, 3H)

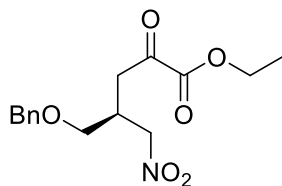
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 192.6, 160.5, 78.1, 62.7, 40.6, 32.7, 31.1, 28.6, 22.4, 13.9, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₂₃NNaO₆ 300.1423, znaleziono *m/z* 300.1426

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=10.1 min, *t*_{główny}=10.7 min, *ee*: 93%

NUMER ZWIĄZKU 3u

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-5-(benzyloksy)-4-(nitrometylo)-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 83 mg nitroalkenu: 66 mg, 50% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = -6.8 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.37 – 7.24 (m, 5H), 4.60 – 4.50 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 – 3.47 (m, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

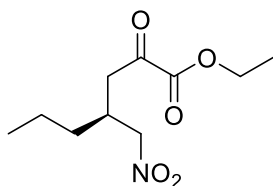
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.8, 160.5, 137.4, 128.5, 127.9, 127.7, 76.0, 73.3, 69.2, 62.7, 38.2, 33.9, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₂₃NNaO₇ 364.1372, znaleziono *m/z* 364.1374

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 8:2, λ =220, 1mL), *t*_{główny}=13.1 min, *t*_{drugi}=14.1 min, *ee*: 95%

NUMER ZWIĄZKU 3v

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-4-(nitrometylo)-2-oksoheptanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 800 mg nitroalkenu: 960 mg, 60% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +4.5 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.72 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 1.39 (dt, J = 14.3, 5.0 Hz, 7H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

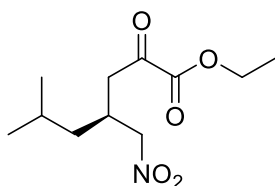
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 192.5, 160.5, 78.0, 62.7, 40.6, 33.6, 32.5, 19.7, 13.9, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₁H₂₁NNaO₆ 286.1267, znaleziono *m/z* 286.1266

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=10.8 min, *t*_{główny}=11.4 min, *ee*: 93%

NUMER ZWIĄZKU 3w

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-6-metylo-4-(nitrometylo)-2-oksoheptanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 400 mg nitroalkenu: 560 mg, 74% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +4.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.44 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 19.1, 7.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 19.1, 5.3 Hz, 1H), 2.75 (dq, J = 12.8, 7.3, 6.5 Hz, 1H), 1.64 (dh, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 0.92 (dd, J = 19.0, 6.5 Hz, 6zH).

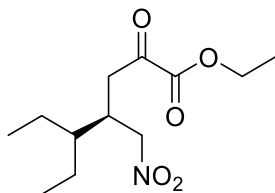
¹³C NMR: (151 MHz, Chloroform-d) δ 192.6, 160.5, 78.2, 62.8, 40.8, 40.6, 30.7, 25.1, 22.4, 22.3, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₂₃NNaO₆ 300.1423, znaleziono *m/z* 300.1428

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=254$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=8.4$ min, $t_{\text{główny}}=9.9$ min, *ee*: 93%

NUMER ZWIĄZKU 3x

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-5-etyl-4-(nitrometylo)-2-oksoheptanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 400 mg nitroalkenu: 622 mg, 86% wydajności, otrzymane w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +2.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$: (600 MHz, Chloroform-d) δ 4.42 – 4.34 (m, 2H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.90 – 2.85 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28 (ddt, $J = 13.1, 9.4, 4.4$ Hz, 5H), 0.93 (dt, $J = 24.4, 7.1$ Hz, 6H)

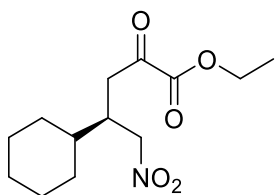
$^{13}\text{C NMR}$: (151 MHz, Chloroform-d) δ 192.6, 160.6, 62.8, 42.6, 38.1, 34.2, 22.8, 22.7, 13.9, 11.9, 11.8

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na) $^+$] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ 314.1580, znaleziono m/z 314.1583

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=254$, 1mL), $t_{\text{drugi}}=9.7$ min, $t_{\text{główny}}=11.2$ min, *ee*: 92%

NUMER ZWIĄZKU 3y ^[158]

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-cykloheksyl-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 67 mg nitroalkenu: 41 mg, 35% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +8.9$ (c = 1.0, CHCl₃) / w literaturze $[\alpha]_D^{20} = +6.2$ (c = 1.0, CH₂Cl₂) ^[158]

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.49 – 4.37 (m, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 18.8, 5.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 18.8, 7.3 Hz, 1H), 2.66 (ddt, J = 12.8, 7.2, 5.6 Hz, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 3H), 1.70 – 1.64 (m, 2H), 1.44 (tdt, J = 11.8, 5.9, 3.3 Hz, 1H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.12 (tt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.05 – 0.92 (m, 2H).

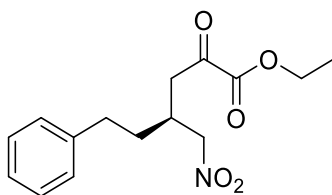
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 192.7, 160.6, 76.6, 62.7, 39.0, 38.3, 37.8, 29.9, 29.6, 26.18, 26.17, 26.14, 26.11, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₃H₂₁NNaO₅ 294.1317, znaleziono m/z 294.1318

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), t_{główny}=13.5 min, t_{drugi}=14.2 min, ee: 91%

NUMER ZWIĄZKU 3z

NAZWA ZWIĄZKU (4S)-4-(nitrometylo)-2-okso-6-fenylheksanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 76 mg nitroalkenu: 67 mg, 53% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +1.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.29 (dd, J = 8.2, 6.8 Hz, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.05 (qd, J = 19.1, 6.4 Hz, 2H), 2.79 – 2.67 (m, 3H), 1.78 (dtd, J = 9.7, 7.0, 2.9 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

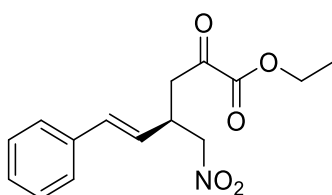
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 192.4, 160.4, 128.6, 128.2, 126.3, 77.8, 62.8, 40.5, 33.0, 32.8, 32.3, 13.9

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₂₃NNaO₆ 348.1423, znaleziono *m/z* 348.1421

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=11.6 min, *t*_{główny}=12.0 min, *ee*: 92%

NUMER ZWIĄZKU 3za

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-4-(nitrometylo)-2-okso-6-fenyloheks-5-enoan etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 100 mg nitroalkenu: 113 mg, 68% wydajności, otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = -4.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR: (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 15.9, 8.6 Hz, 1H), 4.52 (qd, J = 12.3, 6.8 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (h, J = 14.7, 7.1 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 18.5, 6.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 18.5, 6.3 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

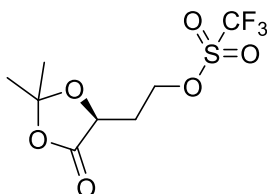
¹³C NMR: (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.5, 160.3, 135.9, 133.9, 128.5, 128.0, 126.4, 125.4, 78.2, 62.7, 40.9, 36.6, 26.6, 13.9, 13.8

HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₁₆NO₅ 290.1028, znaleziono *m/z* 290.1035

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 7:3, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=12.3 min, *t*_{główny}=13.5 min, *ee*: 77%

NUMER ZWIĄZKU 11

NAZWA ZWIĄZKU (*S*)-2-(2,2-dimetylo-5-okso-1,3-dioxolan-4-il)etylowy trifluorometanosulfonian/wcześniejsze etapy zostały opisane w literaturze^[171-173]

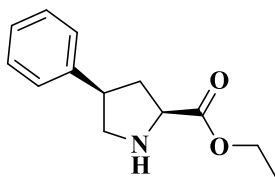


PROCEDURA (*S*)-5-(2-hydroksyetylo)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-on (384 mg, 1 eq., 2.4 mmol) umieszczono w wysuszonej palnikiem kolbie. Dodano suchy DCM w atmosferze argonu a następnie. Po ochłodzeniu roztworu do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dodano 2,6-lutydyne (411 mg, 446 μL , 1.6 eq., 3.84 mmol). Następnie dodawano po kropli pierwszą porcję bezwodnika triflowego (419 mg, 250 μL , 0.62 eq, 1.49 mmol). Po 15 min dodano drugą porcję bezwodnika triflowego (392 mg, 234 μL , 0.58 eq, 1.39 mmol). Po piętnastu minutach zakończono reakcję poprzez powolne dodawanie 15 mL 1M roztworu wodnego HCl. Następnie dodano solankę (15 mL). Mieszaninę ekstrahowano DCM (5x15mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 i zatężono. Rozpuszczono w mieszaninie heksan/octan etylu 9:1, v:v, 90 mL i przesączono przez 11g żelu na lejku schotta pod próżnią. Po zatężeniu otrzymano produkt (*S*)-2-(2,2-dimetylo-5-okso-1,3-dioxolan-4-il)etylowy trifluorometanosulfonian (353 mg, 1.2 mmol, 50% wydajność) w postaci białego proszku.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.80 – 4.62 (m, 2H), 4.51 (dd, $J = 8.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 1H), 2.20 (ddt, $J = 14.3, 8.0, 5.7$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 24.0$ Hz, 6H).

NUMER ZWIĄZKU 14a^[158]

NAZWA ZWIĄZKU (2*S*,4*R*)-4-fenylopirolidyno-2-karboksylan etylu



PROCEDURA (*R*)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian etylu (**3a**) (100 mg, 1 eq, 377 μmol) rozpuszczono w AcOEt (7.54 mL) i dodano Nikiel Raneya (377 mg, 1 eq, 377 μmol).

Mieszaninę reakcyjną umieszczono w autoklawie. Autoklaw wypełniono wodorem do ciśnienia 5 bar i opróżniono do ciśnienia atmosferycznego. Ponownie wypełniono autoklaw wodorem i mieszano reakcję pod ciśnieniem 5 bar wodoru w temperaturze pokojowej przez 20h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit. Celit przemyto metanolem, a zebrany filtrat zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej aby otrzymać (2*S*,4*R*)-4-fenylopirolidyno-2-karboksylan etylu (58 mg, 0.26 mmol, 70% wydajności) w postaci białego proszku.

¹H NMR: (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 3.09 – 3.03 (m, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.29 (td, J = 7.1, 4.6 Hz, 3H)

¹³C NMR: (151 MHz, Chloroform-d) δ 175.2, 141.9, 128.5, 127.2, 126.6, 61.1, 60.0, 54.3, 45.6, 38.1, 14.2

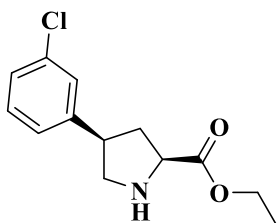
HRMS (ESI-TOF) [M⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₇NO₄ 220.1338, znaleziono *m/z* 220.1343

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 1:1, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=6.8 min, *t*_{główny}=7.4 min, *ee*: 85%

dr: 1:20 (ustalono na podstawie widma ¹H NMR)

NUMER ZWIĄZKU 14g

NAZWA ZWIĄZKU (2*S*,4*R*)-4-(3-chlorofenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



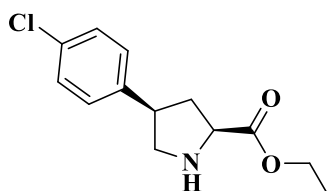
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 109 mg **3f**: 62 mg, 68% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 3.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 3.04 (td, J = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.32 – 1.27 (m, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:5 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 174.95, 144.21, 134.32, 129.75, 127.41, 126.72, 125.40, 61.16, 59.96, 54.08, 45.19, 37.87, 14.23.

NUMER ZWIĄZKU 14h

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(4-chlorofenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



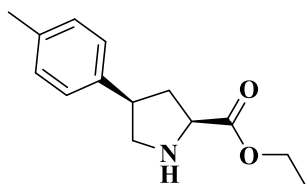
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 196 mg **3h**: 102 mg, 62% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.25 (dt, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:5 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 174.86, 140.38, 132.28, 128.63, 128.61, 128.53, 128.51, 61.19, 59.80, 54.03, 44.85, 37.98, 14.21.

NUMER ZWIĄZKU 14i

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(p-tolilo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



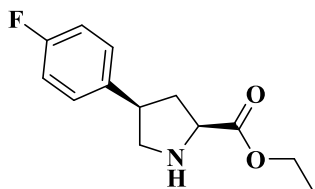
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 138 mg **3i**: 45 mg, 39% wydajności otrzymane w postaci brązowego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Benzen-d₆) δ 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (qd, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 3.03 (ddd, J = 17.0, 9.7, 7.3 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 2.33 – 2.26 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:9 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Benzen-d₆) δ 174.64, 139.32, 135.52, 129.03, 127.06, 60.34, 59.90, 54.17, 45.19, 38.31, 20.59, 13.81.

NUMER ZWIĄZKU 14l

NAZWA ZWIĄZKU (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorofenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 183 mg **3l**: 90 mg, 59% wydajności otrzymane w postaci białego osadu.

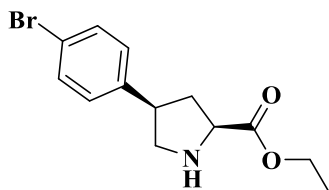
¹H NMR (500 MHz, Benzen-d₆) δ 6.79 – 6.69 (m, 4H), 3.91 (qd, J = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 2.86 (tt, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 12.7, 9.9, 8.1 Hz, 1H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

– główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:20 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Benzen-d₆) δ 174.62, 161.60 (d, J = 243.9 Hz), 138.13 (d, J = 3.2 Hz), 128.56 (d, J = 7.7 Hz), 115.00 (d, J = 20.9 Hz), 60.35, 59.91, 54.19, 44.69, 38.22, 13.82.

NUMER ZWIĄZKU 14m

NAZWA ZWIĄZKU (2*S*,4*R*)-4-(4-bromofenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



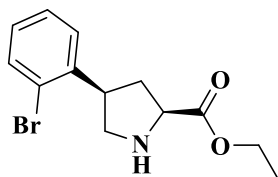
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 102 mg **3m**: 49 mg, 55% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.14 – 7.07 (m, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.40 – 3.25 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.06 – 2.98 (m, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:10 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 174.89, 140.97, 131.59, 131.58, 128.93, 128.92, 120.29, 61.18, 59.83, 54.02, 44.93, 37.94, 14.22.

NUMER ZWIĄZKU 14n

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(2-bromofenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



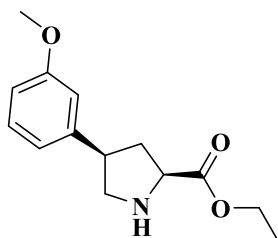
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 156 mg **3n**: 54 mg, 40% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Benzen-d6) δ 7.36 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 1H), 6.63 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.69 (dt, J = 22.5, 8.0 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 2.36 (dt, J = 12.8, 8.1 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 12.8, 9.3, 7.7 Hz, 1H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:5 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Benzen-d6) δ 174.69, 142.43, 133.06, 133.01, 127.90, 125.34, 60.61, 60.37, 53.28, 44.81, 37.42, 14.14.

NUMER ZWIĄZKU 14p

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(3-metoksyfenylo)pirolidyno-2-karboksylan etylu



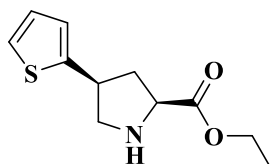
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 156 mg **3p**: 34 mg, 19% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Benzen-d₆) δ 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.67 – 6.63 (m, 1H), 3.93 (qd, J = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 3.05 (ddd, J = 14.3, 9.2, 7.1 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.33 (dt, J = 12.8, 7.9 Hz, 1H), 1.94 (ddd, J = 12.8, 9.6, 8.1 Hz, 1H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:7 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Benzen-d₆) δ 174.86, 160.40, 144.53, 129.69, 119.74, 113.59, 112.05, 60.70, 60.28, 54.68, 54.39, 45.86, 38.46, 14.14.

NUMER ZWIĄZKU 14r

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(tiofen-2-yl)pirolidyno-2-karboksylan etylu



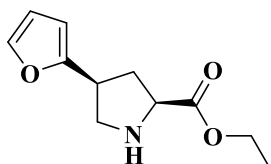
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 168 mg **3r**: 32 mg, 23% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Benzen-d₆) δ 6.74 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.56 (dt, J = 3.5, 1.1 Hz, 1H), 3.86 (qd, J = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.04 (dd, J = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.28 (dt, J = 12.6, 8.0 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 12.7, 9.2, 7.8 Hz, 1H), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:18 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Benzen-d₆) δ 174.25, 146.08, 126.53, 123.36, 122.92, 60.37, 59.71, 54.78, 40.71, 38.98, 13.77.

NUMER ZWIĄZKU 14s

NAZWA ZWIĄZKU (2S,4R)-4-(furan-2-yl)pirolidyno-2-karboksylan etylu



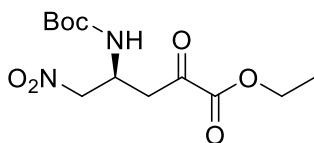
PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę D z 233 mg **3s**: 101 mg, 53% wydajności otrzymane w postaci żółtego osadu.

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.23 – 6.20 (m, 1H), 5.97 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 2H), 3.83 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.42 – 3.29 (m, J = 7.4 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 10.3, 7.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.50 (dt, J = 13.0, 8.2 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.22 (td, J = 7.2, 1.1 Hz, 3H). – główny izomer zanieczyszczony w stosunku 1:6 drugim diastereoizomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 174.58, 155.96, 141.24, 110.01, 104.61, 61.01, 59.76, 51.90, 38.62, 35.54, 14.15.

NUMER ZWIĄZKU 3zn

NAZWA ZWIĄZKU (S)-4-(((terc-butylokarbamoil)amino)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę A z 45 mg nitroalkenu: 10 mg, 14% wydajności w postaci żółtego osadu. Reakcje powtórzono na większą skalę uzyskując identyczną wydajność ze 173 mg nitroalkenu: 40 mg, 14%.

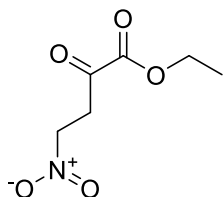
¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 5.32 – 5.17 (m, 1H), 4.90 – 4.79 (m, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 – 3.28 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 191.27, 159.95, 154.70, 80.80, 63.01, 45.02, 40.86, 28.21, 13.93.

HRMS (ESI-TOF) [(M+MeOH+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₃H₂₄N₂NaO₈ 359.1430, znaleziono *m/z* 359.1432

NUMER ZWIĄZKU 20

NAZWA ZWIĄZKU 4-nitro-2-okso-butanian etylu



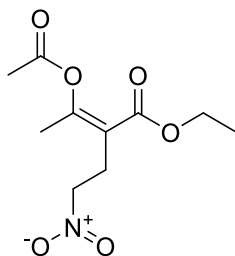
PROCEDURA (Z)-3-acetoksy-2-(2-nitroetylo)but-2-enian etylu (100 mg, 1 eq, 0.5 mmol) rozpuszczono pod argonem w suchym DCM (5 mL). Mieszaninę ochłodzono do -78 °C pod przepływem tlenu i przeprowadzono barbotaż ozonem aż do pojawienia się niebieskiego zabarwienia. Dodano siarczek dimetylu (305 mg, 361 μL, 10 eq, 4.9 mmol) i pozwolono mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej w przeciągu 30 min. Następnie mieszaninę rozcieńczono DCM (20 mL) i przemyto wodą (3x20 mL). Fazę organiczną zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z tlenkiem glinu aby otrzymać etylu 4-nitro-2-okso-butanian (54 mg, 0.3 mmol, 63% wydajności) w postaci klarownego oleju.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 4.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

LRMS (ESI-TQ) [M+MeOH+Na⁺] obliczone dla C₇H₁₃NaNO₆: 230.1 znaleziono: 230.1.

NUMER ZWIĄZKU 26

NAZWA ZWIĄZKU (Z)-3-acetoksy-2-(2-nitroetylo)but-2-enian etylu/wcześniejszy etap opisany w literaturze^[174]



PROCEDURA Etylo 2-acetylo-4-nitrobutanoan etylu (3588 mg, 3517 μL , 1 eq, 17.7 mmol) rozpuszczono w pirydynie (25 mL) i dodano bezwodnik octowy (3605 mg, 3338 μL , 2 eq, 35.3 mmol). Mieszano przez 3h, a następnie zakończono reakcje. Rozcieńczono 500 mL AcOEt i przemyto 1M roztworem HCl (2x350 mL). Fazę organiczną przemyto wodą (200 mL) i solanką (150 mL), osuszono nad Na_2SO_4 i zatężono. Surową mieszaninę oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Otrzytać produkt (*Z*)-3-acetoksy-2-(2-nitroetylo)but-2-enian (3.2g, 14.7 mmol, 83% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

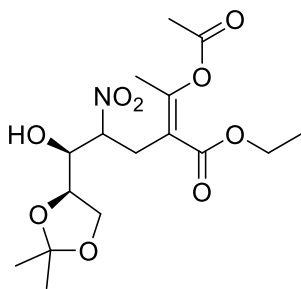
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.50 – 4.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.99 – 2.89 (t, $J = 7.0$, 2H), 2.33 (s, , 3H), 2.23 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 167.93, 166.12, 160.75, 116.54, 73.89, 61.18, 25.78, 20.79, 19.80, 14.14.

HRMS (ESI-TOF) $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NNaO}_6$ 330.0954, znaleziono m/z 330.0945

NUMER ZWIĄZKU 29 (mieszanina związków 29a i 29b)

NAZWA ZWIĄZKU (5*S,Z*)-2-(1-acetoksyetylidenu)-5-((*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-il)-5-hydroksy-4-nitro-pentanian etylu



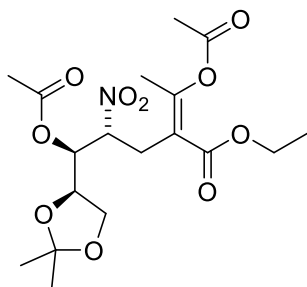
PROCEDURA (*Z*)-3-acetoksy-2-(2-nitroetylo)but-2-enian etylu (60 mg, 1 eq, 3.0 mmol) rozpuszczono w toluenie (20 mL) i dodano TEA (29.9 mg, 41 μL , 0.1 eq, 0.3 mmol). Następnie dodano aldehyd glicerynowy (769 mg, 2 eq, 5.9 mmol) i mieszano przez 24h. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została rozcieńczona za pomocą AcOEt (50 mL) i przemyta wodnym roztworem NH_4Cl (30 mL), wodą (30 mL) i solanką (15 mL). Faza organiczna została osuszona nad Na_2SO_4 , zatężona i oczyszczona na kolumnie chromatograficznej. Otrzymano

produkt (5*S,Z*)-2-(1-acetoksyetylidenu)-5-((*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-il)-5-hydroksy-4-nitro-pentanian (766 mg, 2.3 mmol, 78% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 4.74 (ddd, J = 9.2, 5.5, 4.7 Hz, 1H), 4.23 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 4.03 (ddd, J = 8.4, 6.1, 4.9 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 6H), 1.38 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.35 – 1.26 (m, 7H). – Główny izomer zanieczyszczony drugim w stosunku 2:1.

NUMER ZWIĄZKU 31a

NAZWA ZWIĄZKU (1*S,2R*)-1-((*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-il)-4-(etoksykarbonyl)-2-nitroheks-4-en-1,5-diyl diacetan etylu



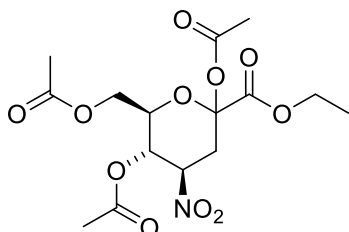
PROCEDURA (5*S,Z*)-2-(1-acetoksyetylidenu)-5-((*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-il)-5-hydroksy-4-nitro-pentanian etylu (795 mg, 1 eq, 2.1 mmol) rozpuszczono w 20 mL suchego toluenu w atmosferze argonu. Roztwór ochłodzono do –10 °C dodano pirydynę (168 mg, 171 μL, 1 eq, 2.1 mmol), DMAP (26 mg, 0.1 eq, 0.2 mmol) i bezwodnik octowy (648 mg, 601 μL, 3 eq, 6.35 mmol). Reakcję mieszano przez 2h w tej temperaturze. Po tym czasie do mieszaniny dodano wodny roztwór 1M HCl (30 mL) i rozcieńczono za pomocą AcOEt (50 mL). Fazę organiczną oddzielono, przemyto 1M HCl (30 mL), wodą (20 mL) i solanką (15 mL). Zateżono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej uzyskując jeden z diastereoizomerów (411 mg, 1.0 mmol, 46% wydajności) oraz drugi (236 mg, 0.6 mmol, 27% wydajności) w postaci olejów.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 5.24 (dd, J = 7.4, 5.6 Hz, 1H), 4.93 (ddd, J = 9.3, 5.6, 4.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.88 (ddd, J = 14.9, 4.5, 1.2 Hz, 1H), 2.29 – 2.25 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 6H). – główny izomer

¹H NMR (400 MHz, Metanol-d₄) δ 5.33 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 4.96 (ddd, J = 10.3, 3.6, 2.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 3H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.80 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 15.1, 10.3 Hz, 1H), 2.82 (ddt, J = 13.9, 3.6, 1.3 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 4H), 1.36 – 1.28 (m, 7H). – drugi izomer

NUMER ZWIĄZKU 32a

NAZWA ZWIĄZKU (4*R*,5*S*,6*R*)-6-(acetoksymetylo)-2-(metoksykarbonylo)-4-nitrotetrahydro-2*H*-piran-2,5-diyl diacetan etylu



PROCEDURA (1*S*,2*R*)-1-((*R*)-2,2-dimetylo-1,3-dioxolan-4-yl)-4-(etoksykarbonyl)-2-nitroheks-4-en-1,5-diyl diacetan etylu (411 mg, 1 eq, 1 mmol) rozpuszczono w atmosferze argonu w suchym DCM 10 mL. Ochłodzono do –78 °C pod przepływem tlenu i przeprowadzono barbotaż ozonem aż do pojawienia się niebieskiego zabarwienia roztworu. Dodano siarczek dimetylu (10 eq) i pozwolono mieszaninę ogrzać się do temperatury pokojowej przez 30 min. Rozcieńczono DCM (40 mL) i przemyto wodą (5x30mL). Fazę organiczną zatężono i bez dalszego oczyszczania rozpuszczono w MeOH (15 mL) i dodano żywicę DOWEX-H⁺ (368 mg) Wytrząsano aż do zaniknięcia substratu. Reakcje monitorowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji odsączono żywicę i filtrat zatężono. Pozostałość zważono (262 mg, 0.89 mmol) rozpuszczono pod atmosferą argonu w suchym toluenie (8 mL) i ochłodzono do –20 °C. Dodano bezwodnik octowy (456 mg, 422 μL, 5 eq, 4.47 mmol) i DMAP (11 mg, 0.1 eq, 0.1 mmol). Po 5 min dodano pirydynę (141 mg, 144 μL, 2 eq, 1.8 mmol) i mieszano przez 1h w temperaturze pomiędzy –10 a 0 °C. W 0 °C dodano wodny roztwór 1M HCl (50 mL) i rozcieńczono AcOEt (100 mL). Fazę organiczną oddzielono przemyto 1M HCl (2x50 mL) i solanką (50 mL). Fazę organiczną wysuszono nad Na₂SO₄ i zatężono. Oczyszczono na kolumnie chromatograficznej aby otrzymać pięć różnych frakcji zawierających pięć różnych produktów. O odpowiedniej czystości udało się wydzielić tylko produkt główny (4*R*,5*S*,6*R*)-6-(acetoksymetylo)-2-(metoksykarbonylo)-4-nitrotetrahydro-2*H*-piran-2,5-diyl diacetan etylu (60

mg, 0.16 mmol, 18% wydajności) w postaci białego ciała stałego. Strukturę i konfigurację absolutną ustalono na podstawie widm NOESY, COSY, HMBC i HSQC.

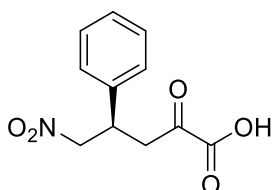
¹H NMR (600 MHz, Metanol-d₄) δ 5.47 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 5.19 (ddd, J = 12.5, 10.1, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 12.6, 4.2 Hz, 1H), 4.15 (ddd, J = 10.0, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.10 – 4.05 (m, 1H), 3.79 (d, J = 16.2 Hz, 3H), 2.87 (dd, J = 13.6, 4.7 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 13.7, 12.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, cd₃od) δ 170.95, 169.32, 168.69, 166.25, 96.06, 81.13, 70.95, 66.64, 61.36, 52.39, 34.44, 19.17, 19.08, 18.95.

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₉NNaO₁₁ 400.0856, znaleziono *m/z* 400.0849

NUMER ZWIĄZKU 33a

NAZWA ZWIĄZKU kwas (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanowy



PROCEDURA (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian etylu (200 mg, 1 eq, 754 μmol) rozpuszczono w suchym EtOH (10 mL) i ochłodzono do –10 °C, mieszano w tej temperaturze przez 15 min. Dodano po kropli wodorotlenek litu (144 mg, 8 eq, 6.03 mmol) w wodzie (10 mL). Po 15 min reakcję przeniesiono do łaźni o temperaturze 0 °C. Po 15 min mieszaninę przemyto używając DCM (2x20mL).. Faza wodna została zakwaszona do pH=2 w 0 °C za pomocą 6M wodnego roztworu HCl. Następnie wyekstrahowano produkt używając DCM (2x30 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad Na₂SO₄. Zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej otrzymując kwas (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanowy (150 mg, 632 μmol, 83.9% wydajności) w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +22.1$ (c = 1.0, DMSO)

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 4.79 (dd, J = 13.1, 9.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.29 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 194.1, 162.3, 140.0, 129.0, 128.2, 127.8, 79.8, 42.2, 38.9

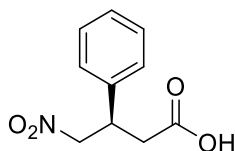
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₁H₁₀NO₅ 236.0559, znaleziono *m/z* 236.0554

FTIR (film, CHCl₃) ν: 3333, 3031, 1717, 1648, 1550, 1495, 1454, 1431, 1381, 1325, 1263, 1200, 1101, 1077, 1047, 1023, 1005, 824, 801, 766, 702, 635, 571, 529 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH/AcOH = 9:1:0.1, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=9.4 min, *t*_{główny}=10.5min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 34a [164-165]

NAZWA ZWIĄZKU kwas (3*R*)-4-nitro-3-fenylobutanowy



PROCEDURA (4*R*)-5-nitro-2-okso-4-fenylopentanian etylu (500 mg, 1 eq, 1.88 mmol) rozpuszczono w ACN (18 mL), ochłodzono do -10 °C i wkroplono wodny roztwór wodorotlenku litu (361 mg, 8 eq, 15.1 mmol w 18 mL H₂O). Mieszano przez 20 minut, po których dodano kroplami nadtlenek wodoru (855 mg, 770 μL, 30% Wt, 4 eq, 7.54 mmol) w 0 °C. Po 30 min mieszanina została przemyta DCM (2x30 mL).. Faza wodna została zakwaszona do pH=2 w 0 °C za pomocą 6M wodnego roztworu HCl i przemyta DCM (2x30 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad Na₂SO₄, zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej otrzymując kwas (3*R*)-4-nitro-3-fenylobutanowy (214 mg, 1.02 mmol, 54.3% wydajności) w postaci białego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +19.4 (c = 1.0, \text{DMSO}) / [\alpha]_D^{26} = +14.6 (c = 1.0, \text{CH}_3\text{Cl})$$

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.27 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 4.93 (dd, *J* = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 4.82 (dd, *J* = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 16.4, 6.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.3, 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR: (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 172.5, 140.0, 129.0, 128.1, 127.8, 79.9, 40.6, 37.8

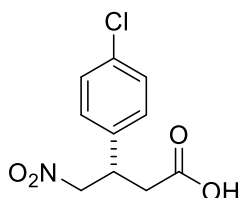
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₀H₁₀NO₄ 208.0610, znaleziono *m/z* 208.0611

FTIR (film, CHCl₃) *v*: 3031, 2961, 2921, 2854, 1697, 1553, 1495, 1434, 1410, 1380, 1343, 1275, 1242, 1177, 1087, 1055, 957, 763, 699, 601, 564, 489 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH/AcOH =95:5:0.1, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}= 18.0 min, *t*_{główny}= 15.8 min, *ee*: 86%

NUMER ZWIĄZKU 34h (izomer S) [166-167]

NAZWA ZWIĄZKU kwas (3*S*)-3-(4-chlorofenylo)-4-nitrobutanowy



PROCEDURA Do ochłodzonego do -10 °C roztworu (4*S*)-4-(4-chlorofenylo)-5-nitro-2-okso-5-pentanian etylu (150 mg, 1 eq, 500 μmol) w ACN (5 mL), wkropiono wodny roztwór wodorotlenku litu (95.9 mg, 8 eq, 4.00 mmol w 5 mL H₂O). Roztwór mieszano przez 20 minut, poczym dodano kroplami nadtlenek wodoru (227 mg, 204 μL, 30% Wt, 4 eq, 2.00 mmol) w 0 °C. Po 30 min mieszanina została przemyta DCM (2x15 mL). Faza wodna została zakwaszona do pH=2 w 0 °C za pomocą 6M wodnego roztworu HCl. Następnie wyekstrahowano produkt używając DCM (2x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad Na₂SO₄. Zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej uzyskując kwas (3*S*)-3-(4-chlorofenylo)-4-nitrobutanowy (78 mg, 0.32 mmol, 64% wydajności) w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = -9.4$ (*c* = 1.0, CHCl₃) / $[\alpha]_D = -10.1$ (*c* = 2, MeOH)

¹H NMR: (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 4.69 (dd, *J* = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 12.7, 7.9 Hz, 1H), 3.95 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.88 – 2.71 (m, 2H).

¹³C NMR: (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.6, 136.4, 134.2, 129.4, 128.7, 79.0, 39.2, 37.1

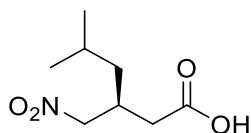
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $C_{10}H_9NO_4Cl$ 242.0220, znaleziono m/z 242.0226

FTIR (film, $CHCl_3$) ν : 3032, 2955, 2924, 2854, 1905, 1712, 1553, 1494, 1430, 1416, 1379, 1284, 1235, 1094, 1014, 913, 829, 775, 719, 648, 615, 536, 441 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH/AcOH = 95:5:0.1, $\lambda=220$, 1mL), $t_{drugi}= 21.7$ min, $t_{główny}= 26.2$ min, ee : 91%

NUMER ZWIĄZKU 34w^[168]

NAZWA ZWIĄZKU kwas (5S)-5-metylo-3-(nitrometylo)heksanowy



PROCEDURA (4S)-6-metylo-4-(nitrometylo)-2-oksoheptanian etylu (156 mg, 1 eq, 636 μ mol) rozpuszczono w ACN (6.36 mL), ochłodzono do -10 °C i dodano po kropli wodorotlenku litu (122 mg, 8 eq, 5.09 mmol) w wodzie (6.36 mL). Mieszano przez 20 minut, po których dodano kroplami nadtlenek wodoru (288 mg, 260 μ L, 30% Wt, 4 eq, 2.54 mmol) w 0 °C. Po 30 min mieszanina została przemyta używając DCM (2x15 mL). Fazę organiczną odrzucono. Faza wodna została zakwaszona do pH=2 w 0 °C za pomocą 6M wodnego roztworu HCl. Następnie wyekstrahowano produkt używając DCM (2x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad Na_2SO_4 . Zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej aby otrzymać kwas (5S)-5-metylo-3-(nitrometylo)heksanowy (66 mg, 0.35 mmol, 55% wydajności) w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +5.9$ ($c = 1.0, CHCl_3$) / $[\alpha]_D^{25} = +6.3$ ($c = 0.7, MeOH$)

1H NMR: (600 MHz, Benzen- d_6) δ 3.73 (dd, $J = 12.4, 6.7$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 12.4, 5.7$ Hz, 1H), 2.30 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.97 (dd, $J = 16.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 16.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.13 (hept, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 0.78 (h, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.57 (dd, $J = 7.8, 6.6$ Hz, 6H).

^{13}C NMR: (151 MHz, Benzen- d_6) δ 176.9, 77.8, 39.9, 35.1, 31.3, 24.6, 21.9, 21.8

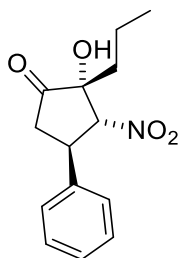
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $C_8H_{14}NO_4$ 188.0923, znaleziono m/z 188.0925

FTIR (film, CHCl₃) ν : 2959, 2925, 2872, 2854, 2671, 1712, 1553, 1468, 1433, 1416, 1383, 1299, 1215, 1174, 1145, 1018, 942, 814, 756, 623, 498, 466 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH/AcOH = 95:5:0.1, λ =220, 1mL), t_{drugi} = 20.4 min, $t_{\text{główny}}$ = 23.3 min, *ee*: 94%

NUMER ZWIĄZKU 36a

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenyl-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 91 mg, 51% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +118.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 5.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.28 (dt, $J = 11.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 18.9, 9.2$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 18.9, 11.0$ Hz, 1H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 209.8, 138.0, 129.3, 128.1, 127.0, 92.3, 79.6, 41.2, 40.8, 36.9, 16.7, 14.1

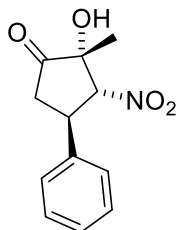
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₇NO₄ 262.1079, znaleziono m/z 262.1078

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3437, 2962, 2930, 1753, 1554, 1459, 1363, 1113, 1009, 969, 913, 854, 816, 764, 696, 652, 590, 517, 494, 458 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), t_{drugi} =10.0 min, $t_{\text{główny}}$ =13.9 min, *ee*: 98%

NUMER ZWIĄZKU 36b^[127]

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-2-metylo-3-nitro-4-fenylocyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 500 mg nitroalkenu: 457 mg, 58% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +131.2$ (c = 1.0, CHCl₃) / w literaturze +134 (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.39 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 2H), 7.31 (td, J = 6.8, 1.8 Hz, 3H), 4.90 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 11.1, 9.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 19.3, 9.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H)^[169]

Związek nie jest łatwo rozpuszczalny w CDCl₃ i dlatego zmierzono widmo NMR także w DMSO-d₆.

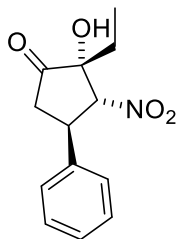
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.38 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.18 (td, J = 11.7, 8.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 18.8, 8.8 Hz, 1H), 2.58 – 2.49 (m, 1H), 1.43 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 209.8, 139.9, 129.1, 128.2, 127.7, 94.4, 77.1, 43.2, 40.8, 20.0

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ=220, 1mL), t_{główny}=16.8 min, t_{drugi}=18.3 min, ee: 89%

NUMER ZWIĄZKU 36c

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-etylo-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylocyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 110 mg, 66% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +51.2 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 4.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 10.8, 8.7 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 18.9, 9.2 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 1.84 – 1.74 (m, 2H), 0.91 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 209.5, 138.1, 129.3, 128.1, 126.9, 92.2, 41.0, 40.9, 28.0, 7.5

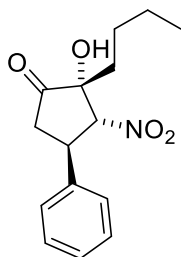
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₃H₁₅NO₄ 248.0923, znaleziono *m/z* 248.0928

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3443, 3064, 3032, 2979, 2941, 2884, 1760, 1716, 1555, 1459, 1375, 1130, 1094, 972, 775, 761, 701, 672, 586, 524, 490, 433 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), $t_{\text{główny}}$ =12.1 min, t_{drugi} =16.5 min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 36d

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-butyl-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylocyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 122 mg, 66% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +79.1 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.6 Hz, 3H), 5.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 10.9, 8.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 18.9, 9.1 Hz, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 19.0, 11.0 Hz, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 1H), 1.37 – 1.31 (m, 2H), 1.27 – 1.17 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 209.9, 138.1, 129.3, 128.1, 127.0, 92.3, 79.7, 41.2, 40.8, 34.4, 25.4, 22.7, 13.7

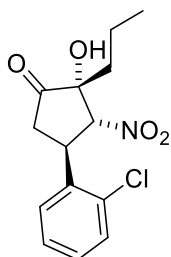
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₁₉NO₄ 276.1236, znaleziono *m/z* 276.1236

FTIR (film, CHCl₃) ν: 3476, 3064, 3033, 2959, 2932, 2872, 1758, 1718, 1556, 1370, 1115, 1081, 1032, 1009, 835, 762, 700, 588, 527, 498 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ=220, 1mL), t_{główny}=8.8 min, t_{drugi}=12.3 min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 36e

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-(2-chlorofenylo)-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 96 mg, 59% wydajności produktu w postaci żółtawego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +14.7 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.45 (dt, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 3H), 5.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.26 – 3.13 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.79 (dd, J = 19.2, 9.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.78 (m, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 1H), 1.31 (ddt, J = 15.4, 12.7, 6.0 Hz, 1H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 209.8, 135.2, 134.3, 130.9, 129.4, 128.2, 127.5, 90.2, 79.8, 39.1, 39.0, 36.9, 16.7, 16.6, 14.1

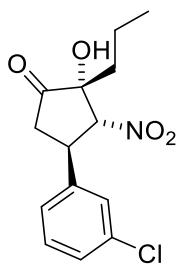
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₆ClNO₄ 296.0690, znaleziono *m/z* 296.0687

FTIR (film, CHCl₃) *v*: 3470, 2962, 2927, 2874, 1758, 1716, 1655, 1556, 1465, 1444, 1405, 1369, 1310, 1283, 1135, 1112, 1039, 1007, 909, 858, 814, 760, 701, 593, 532, 468 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny OJH (heksan/iPrOH = 8:2, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=10.4 min, *t*_{główny}=13.6 min, *ee*: 96%

NUMER ZWIĄZKU 36f

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-(3-chlorofenilo)-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 50 mg, 48% wydajności produktu w postaci żółtawego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +90.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 4.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (dt, J = 11.3, 8.9 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 18.8, 9.0 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.59 (dd, J = 18.9, 11.3 Hz, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 1H), 1.33 – 1.22 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 208.9, 136.5, 134.1, 129.4, 128.4, 92.0, 79.5, 41.4, 40.3, 36.7, 16.8, 14.1

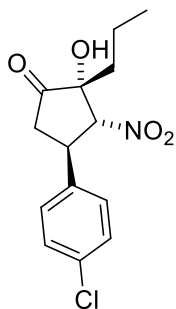
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ 296.0690, znaleziono m/z 296.0687

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3428, 2957, 2929, 1759, 1560, 1495, 1464, 1402, 1368, 1114, 1092, 1014, 967, 907, 856, 821, 762, 717, 697, 662, 589, 522, 505, 444 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/*i*PrOH = 90:10, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=10.3$ min, $t_{\text{drugi}}=14.9$ min, ee : 99%

NUMER ZWIĄZKU 36g

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-(4-chlorofenylo)-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 300 mg nitroalkenu: 192 mg, 40% wydajności produktu w postaci żółtego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +52.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

^1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.35 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 3H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 1H), 4.26 (dt, $J = 11.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 19.0, 9.1$ Hz, 2H), 2.56 (dd, $J = 18.9, 11.4$ Hz, 1H), 1.81 (ddd, $J = 9.9, 5.8, 3.1$ Hz, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 1H), 1.26 (ddt, $J = 19.4, 13.0, 6.6$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 209.3, 129.3, 129.1, 128.4, 127.3, 91.9, 81.0, 79.5, 70.2, 41.5, 40.2, 36.5, 16.8, 14.1

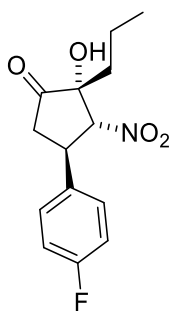
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $C_{14}H_{16}ClNO_4$ 262.0690, znaleziono m/z 296.0692

FTIR (film, $CHCl_3$) ν : 3485, 2964, 2931, 1757, 1555, 1494, 1373, 1092, 1014, 967, 903, 858, 826, 761, 741, 718, 660, 505, 445 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=220$, 1mL), $t_{główny}=10.5$ min, $t_{drugi}=12.3$ min, ee : 93%

NUMER ZWIĄZKU 36h

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-(4-fluorofenylo)-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 62 mg, 37% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +91.2$ ($c = 1.0, CHCl_3$)

1H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.21 (dt, $J = 11.3, 8.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 18.9, 9.0$ Hz, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.54 (dd, $J = 18.9, 11.3$ Hz, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 209.0, 163.2, 161.5, 133.7, 133.6, 128.7, 128.7, 116.3, 116.2, 92.2, 79.5, 41.5, 40.3, 36.8, 16.8, 14.1

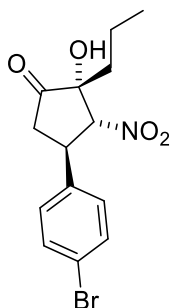
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $C_{14}H_{16}FNO_4$ 280.0985, znaleziono m/z 280.0988

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3477, 2964, 2932, 1757, 1604, 1554, 1513, 1368, 1233, 1162, 1113, 1011, 833, 785, 761, 661, 522, 462, 419 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), $t_{\text{główny}}$ =10.5 min, t_{drugi} =12.2 min, *ee*: 99%

NUMER ZWIĄZKU 36i

NAZWA ZWIĄZKU (2*R*,3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenylo)-2-hydrokso-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 150 mg, 45% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +65.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.26 (dt, $J = 11.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 18.9, 9.0$ Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.58 (dd, $J = 18.9, 11.3$ Hz, 1H), 1.86 – 1.80 (m, 2H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 208.9, 137.0, 132.4, 128.8, 122.1, 91.9, 79.5, 41.4, 40.4, 36.7, 16.9, 14.1

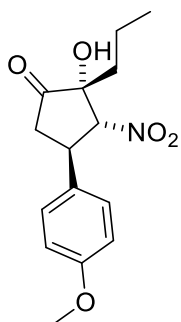
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₆BrNO₄ 340.0184, znaleziono m/z 340.0184

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3417, 2957, 2927, 1757, 1555, 1491, 1367, 1318, 1277, 1113, 1072, 1011, 967, 906, 856, 815, 762, 715, 660, 588, 522, 500, 467 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=11.4$ min, $t_{\text{drugi}}=13.5$ min, *ee*: 96%

NUMER ZWIĄZKU 36j

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-4-(4-metoksyfenylo)-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 54 mg, 33% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +94.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

$^1\text{H NMR}$ ($^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.99 – 6.85 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.23 (dq, $J = 11.0, 8.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 3.08 (dd, $J = 18.8, 9.1$ Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 9.0, 6.5, 1.8$ Hz, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 1H), 1.29 (tdd, $J = 12.6, 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-d) δ 209.8, 159.3, 129.9, 128.0, 114.6, 92.7, 79.6, 55.3, 41.2, 40.3, 37.0, 16.7, 14.1

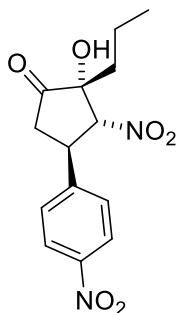
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 292.1185, znaleziono m/z 292.1184

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3427, 2964, 2963, 2876, 2839, 1756, 1555, 1516, 1464, 1371, 1296, 1254, 1180, 1116, 1031, 831, 770, 715, 646, 577, 526 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=12.0$ min, $t_{\text{drugi}}=14.8$ min, *ee*: 96%

NUMER ZWIĄZKU 36k

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-4-(4-nitrofenylo)-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 200 mg nitroalkenu: 54 mg, 17% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +78.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.35 – 8.17 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J = 11.7, 9.2$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 18.8, 9.0$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 18.8, 11.6$ Hz, 1H), 1.89 (tt, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 1H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-d) δ 207.7, 147.7, 145.3, 128.2, 124.5, 91.1, 79.5, 41.8, 40.7, 36.5, 17.0, 14.1

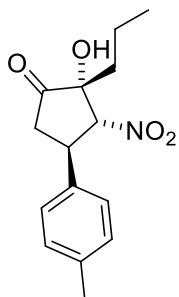
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ 307.0930, znaleziono m/z 307.0935

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3420, 2960, 1749, 1602, 1562, 1516, 1345, 1108, 1009, 862, 847, 810, 761, 699, 655, 590, 528, 497, 436 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 8:2, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=12.7$ min, $t_{\text{drugi}}=20.9$ min, ee : 98%

NUMER ZWIĄZKU 361

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-2-propyl-4-(p-tolil)cyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 65 mg, 38% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +94.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.18 – 7.11 (m, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 4.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (dt, J = 11.1, 8.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 18.8, 9.1 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.57 (dd, J = 18.9, 11.0 Hz, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.27 – 1.18 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 209.8, 159.3, 129.8, 128.0, 114.6, 92.7, 79.6, 55.3, 41.2, 40.3, 36.9, 16.7, 14.1

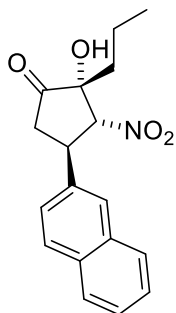
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₁₉NO₄ 276.1241, znaleziono *m/z* 276.1240

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3456, 2963, 2932, 1756, 1613, 1554, 1516, 1463, 1368, 1298, 1254, 1181, 1115, 1032, 967, 857, 830, 770, 578, 526, 476 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), *t*_{drugi}=9.3 min, *t*_{główny}=11.7 min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 36m

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-4-(naftalen-2-il)-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 200 mg nitroalkenu: 140 mg, 46% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +74.9$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J = 11.0, 8.7$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 18.9, 9.2$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 18.9, 10.8$ Hz, 1H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.65 – 1.47 (m, 1H), 1.39 – 1.23 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, Chloroform-d) δ 209.7, 135.3, 133.3, 132.8, 129.3, 127.8, 127.7, 126.8, 126.5, 126.0, 124.5, 92.3, 79.7, 41.1, 41.0, 37.0, 16.7, 14.1

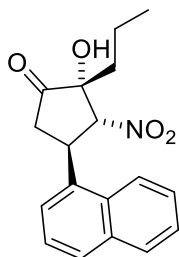
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 312.1236, znaleziono m/z 312.1237

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3424, 3060, 3024, 2967, 2938, 2878, 1754, 1552, 1459, 1363, 1143, 1126, 1112, 1075, 1014, 820, 748, 653, 523, 476, 435 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=15.6$ min, $t_{\text{drugi}}=17.7$ min, $ee: 95\%$

NUMER ZWIĄZKU 36n

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-4-(naftalen-1-il)-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 80 mg, 51% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$$[\alpha]_D^{25} = +0.7 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.99 (td, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 19.3, 9.6 Hz, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 19.4, 9.3 Hz, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.48 – 1.37 (m, 1H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 210.7, 134.3, 134.2, 131.4, 129.3, 128.9, 127.2, 126.4, 125.1, 122.6, 122.4, 91.7, 80.0, 40.8, 37.2, 36.7, 16.6, 14.1

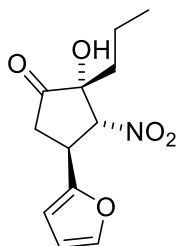
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₈H₁₉NO₄ 312.1236, znaleziono *m/z* 312.1237

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3481, 3050, 2962, 2928, 2874, 1757, 1714, 1555, 1464, 1367, 1115, 1019, 992, 908, 861, 798, 778 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), $t_{główny}$ =18.5 min, t_{drugi} =32.9 min, *ee*: 98%

NUMER ZWIĄZKU 36o

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-(furan-2-yl)-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 84 mg, 46% wydajności produktu w postaci czerwonego ciała stałego.

$[\alpha]_D^{25} = +118.8$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.40 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 19.1, 9.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.81 (dd, J = 19.1, 8.1 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 9.7, 5.9, 3.0 Hz, 2H), 1.44 – 1.27 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 210.4, 151.4, 142.8, 110.8, 107.5, 90.5, 80.2, 37.5, 37.0, 35.1, 16.3, 13

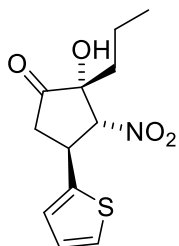
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₁₅NO₅ 252.0872, znaleziono *m/z* 252.0883

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3489, 2965, 2935, 2876, 1759, 1558, 1507, 1466, 1371, 1146, 1112, 1092, 1013, 929, 815, 742, 598, 470 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny OJH (heksan/iPrOH = 8:2, λ =220, 1mL), *t*_{główny}=14.2 min, *t*_{drugi}=17.8 min, *ee*: 99%

NUMER ZWIĄZKU 36p

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-2-propyl-4-(tiofen-2-il)cyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 67 mg, 39% wydajności produktu w postaci żółtawo czerwonego ciała stałego.

$$[\alpha]_D^{25} = +102.4 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.22 – 7.19 (m, 1H), 6.94 – 6.92 (m, 2H), 4.94 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (td, J = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 3.19 – 3.11 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.67 (dd, J = 18.8, 9.9 Hz, 1H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 209.2, 142.1, 127.5, 125.3, 125.0, 93.2, 80.0, 41.5, 37.1, 36.7, 16.6, 14.0

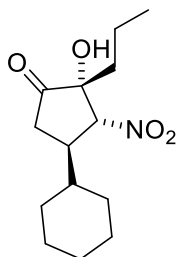
HRMS (ESI-TOF) [M⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₁₅NO₄S 268.0645, znaleziono *m/z* 268.0645

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3440, 3120, 3079, 2962, 2931, 2873, 1757, 1554, 1401, 1364, 1315, 1250, 1112, 1060, 1001, 852, 761, 710, 668, 624, 588, 519, 469 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =220, 1mL), *t*_{drugi}=9.6 min, *t*_{główny}=11.9 min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 36q

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-cykloheksyl-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 400 mg nitroalkenu: 513 mg, 74% wydajności produktu w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +54.3$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR), ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.79 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 10H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.21 (dddt, J = 27.7, 12.4, 9.4, 3.2 Hz, 5H), 0.92 (d, J = 7.4 Hz, 3H) – Główny izomer: zanieczyszczony w stosunku 1:9 drugim izomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 211.4, 90.3, 79.8, 79.3, 72.8, 42.3, 41.8, 41.4, 39.2, 38.6, 36.9, 35.8, 30.9, 30.7, 28.8, 27.9, 26.1, 25.98, 25.85, 25.75, 25.73, 25.71, 25.35, 16.2, 15.9, 14.0 – główny izomer.

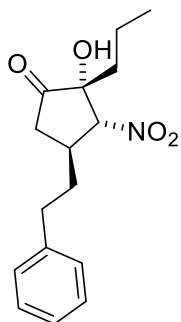
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₂₃NO₄ 268.1549 znaleziono m/z 268.1547

FTIR (film, CHCl₃) v: 3485, 2928, 2854, 1755, 1556, 1449, 1372, 1273, 1179, 1137, 893, 815, 761 cm⁻¹

HPLC), Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH = 90:10, λ=254, 1mL), t_{główny}=7.7 min, t_{drugi}=12.6 min, ee: 91%

NUMER ZWIĄZKU 36r

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenetylo-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 72 mg, 44% wydajności produktu otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +78.4$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 4.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.72 (ddd, J = 8.3, 6.7, 3.5 Hz, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.84 (dtd, J = 13.6, 8.6, 6.8 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 14.0, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 14.0, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 1.40 – 1.33 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H) – Główny izomer: zanieczyszczony w stosunku 1:11 drugim izomerem.

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 211.0, 140.0, 128.7, 128.2, 126.5, 92.1, 80.1, 39.0, 38.0, 36.8, 35.9, 33.7, 16.3, 14.1 – Główny izomer.

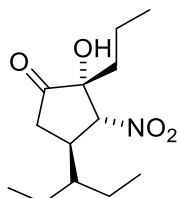
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₂₁NO₄ 290.1398, znaleziono *m/z* 290.1398

FTIR (film, CHCl₃) ν: 3449, 3062, 3027, 2964, 2934, 2874, 1755, 1555, 1455, 1367, 1119, 766, 750, 700, 471 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny IC3 (heksan/iPrOH = 90:10, λ=220, 1mL), *t*_{drugi}=14.0 min, *t*_{główny}=15.3 min, *ee*: 99%

NUMER ZWIĄZKU 36s

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-4-(pentan-3-yl)-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 110 mg, 61% wydajności produktu otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +57.1$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

$^1\text{H NMR}$ ($^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.85 (qd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 18.2, 9.5$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 18.2, 9.9$ Hz, 1H), 1.72 (ddd, $J = 14.0, 11.1, 5.3$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 13.9, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 3H), 1.31 – 1.25 (m, 1H), 0.93 – 0.87 (m, 9H) – Główny izomer: zanieczyszczony w stosunku 1:9 drugim izomerem.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-d) δ 211.4, 90.6, 79.8, 43.6, 39.1, 38.5, 36.8, 22.4, 22.0, 21.8, 21.3, 16.2, 14.0, 11.4, 11.3, 10.3, 10.1 – Główny izomer.

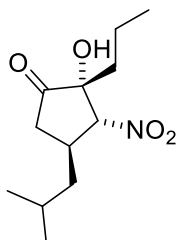
HRMS (ESI-TOF) [M^-] dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 256.1549, znaleziono m/z 256.1550

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3484, 2965, 2935, 2877, 1756, 1555, 1463, 1377, 1283, 1136, 1077, 1015, 813, 761, 476 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH = 90:10, $\lambda=254$, 1mL), $t_{\text{główny}}=6.8$ min, $t_{\text{drugi}}=10.7$ min, ee : 99%

NUMER ZWIĄZKU 36t

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-4-izobutylo-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 108 mg, 57% wydajności produktu otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +104.0$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.99 – 2.91 (m, 2H), 2.84 (dd, $J = 18.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 18.5, 8.7$ Hz, 1H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.56 (ddd, $J = 13.9, 8.1, 5.9$ Hz, 1H), 1.47 – 1.30 (m, 3H), 0.96 – 0.93 (m, 9H) – Główny izomer: zanieczyszczony w stosunku 1:10 drugim izomerem.

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-d) δ 211.3, 92.6, 79.9, 44.4, 39.3, 37.9, 34.4, 26.3, 22.9, 21.8, 16.3, 14.0 – Główny izomer.

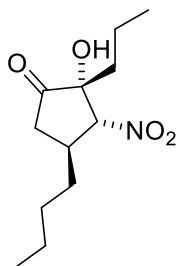
HRMS (ESI-TOF) $[\text{M}]^-$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ 242.1392, znaleziono m/z 242.1395

FTIR (film, CHCl_3) ν : 3458, 2958, 2872, 1753, 1559, 1466, 1364, 1141, 1118, 1040, 1023, 857, 821, 802, 763, 642, 575, 519, 483 cm^{-1}

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny OJH (heksan/iPrOH = 95:5, $\lambda=220$, 1mL), $t_{\text{główny}}=12.3$ min, $t_{\text{drugi}}=13.1$ min, ee : 99%

NUMER ZWIĄZKU 36u

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-4-butyl-2-hydroksy-3-nitro-2-propylcyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 105 mg, 56% wydajności produktu otrzymane w postaci żółtego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = +86.0 \text{ (c = 1.0, CHCl}_3\text{)}$$

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 4.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.88 – 2.79 (m, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 3H), 1.51 (tt, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.36 (tt, J = 7.0, 2.7 Hz, 6H), 0.93 (dt, J = 13.9, 7.3 Hz, 7H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 211.3, 92.3, 80.0, 39.1, 38.0, 36.4, 34.8, 29.6, 22.3, 16.3, 14.0, 13.8

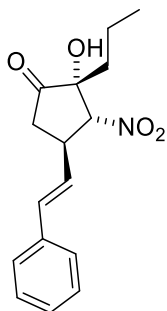
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₂H₂₁NO₄ 242.1392, znaleziono *m/z* 242.1397

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3450, 2962, 2928, 2873, 1753, 1556, 1547, 1465, 1363, 1117, 1041, 1026, 906, 865, 848, 817, 766, 656, 576, 520, 497 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ADH (heksan/iPrOH = 90:10, λ =254, 1mL), *t*_{główny}=9.0 min, *t*_{drugi}=10.2 min, *ee*: 99%

NUMER ZWIĄZKU 36v

NAZWA ZWIĄZKU (2R,3R,4R)-2-hydroksy-3-nitro-2-propyl-4-styrylocyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę B z 100 mg nitroalkenu: 113 mg, 68% wydajności produktu w postaci żółtawego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +63.0$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.40 – 7.28 (m, 5H), 6.62 (dd, J = 15.8, 1.5 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (tddd, J = 9.0, 7.4, 6.1, 1.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 18.9, 9.3 Hz, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.48 (dd, J = 18.9, 9.0 Hz, 1H), 1.84 – 1.71 (m, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H) – Główny izomer: zanieczyszczony w stosunku 1:7 drugim izomerem.

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 210.2, 135.7, 133.7, 128.8, 128.7, 128.3, 127.1, 126.6, 126.4, 91.9, 79.9, 39.2, 38.9, 37.0, 16.5, 14.1 – Główny izomer.

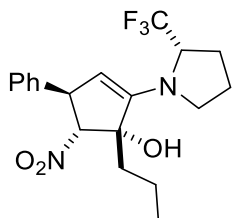
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₉NO₄ 288.1236, znaleziono *m/z* 288.1236

FTIR (film, CHCl₃) ν: 3445, 2968, 2933, 1754, 1718, 1556, 1407, 1363, 1114, 1009, 970, 750, 694, 635, 588, 525, 457, 405 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny ODH (heksan/iPrOH = 95:5, λ=254, 1mL), t_{główny}=29.6 min, t_{drugi}=49.8 min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 37a

NAZWA ZWIĄZKU (1R,4R,5R)-5-nitro-4-fenylo-1-propyl-2-((S)-2-(trifluorometyl)pirrolidyn-1-il)cyklopent-2-en-1-ol



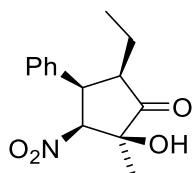
PROCEDURA Związek wyodrębniony w trakcie prac optymalizacyjnych wraz z właściwym produktem.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.36 – 7.26 (m, 3H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 4.84 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.61 (td, J = 8.8, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 3.31 (q, J = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 5H), 1.84 – 1.71 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

LRMS (ESI-TQ) [M⁺] obliczone dla C₁₉H₂₄F₃N₂O₃: 385.17 znaleziono: 385.17 oraz znaleziono jon [M+Na]⁺ obliczony dla C₁₉H₂₃F₃N₂NaO₃: 407.15 znaleziono: 407.16.

NUMER ZWIĄZKU 38a^[126]

NAZWA ZWIĄZKU (2S,3S,4R,5R)-5-etylo-2-hydroksy-2-metylo-3-nitro-4-fenylocyklopentan-1-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę C z 131 mg nitroalkenu: 169 mg, 74% wydajności produktu w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +131.2$ (c = 1.0, CHCl₃) / $[\alpha]_D^{25} = +133.6$ (c = 0.1, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.42 – 7.27 (m, 5H), 4.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.1, 10.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ 210.7, 137.5, 129.2, 128.2, 127.5, 93.8, 76.1, 53.7, 46.3, 21.8, 20.9, 10.8

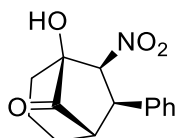
HRMS (ESI-TOF) [M⁻] dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₇NO₄ 262.1079, znaleziono *m/z* 262.1087

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3446, 3031, 2970, 2932, 2877, 1751, 1715, 1554, 1454, 1380, 1359, 1136, 1108, 1059, 1017, 963, 939, 874, 822, 801, 760, 699, 607, 549, 497 cm⁻¹

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny OJH (heksan/iPrOH = 8:2, λ =220, 1mL), *t*_{główny}=14.5 min, *t*_{drugi}=20.7 min, *ee*: 96%

NUMER ZWIĄZKU 38b^[170]

NAZWA ZWIĄZKU (1S,5S,6R,7R)-1-hydroksy-7-nitro-6-fenylobicyklo[3.2.1]oktan-8-on



PROCEDURA Otrzymano stosując ogólną procedurę C z 200 mg nitroalkenu: 175 mg, 50% wydajności produktu otrzymane w postaci żółtego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +16.2$ (c = 1.0, CHCl₃) in literature $[\alpha]_D^{25} = +16$ (c = 1.0, CHCl₃)

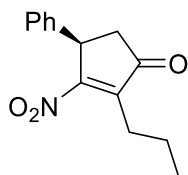
¹H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 3.40 – 3.22 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 4.7, 2.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.28 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H)

¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 212.6, 142.3, 129.4, 127.8, 126.7, 93.6, 81.7, 51.6, 43.9, 39.8, 36.1, 17.9

HPLC Nadmiar enancjomeryczny ustalono za pomocą HPLC używając kolumny OJH (heksan/iPrOH = 8:2, $\lambda=254$, 1mL), $t_{\text{główny}}=13.7$ min, $t_{\text{drugi}}=15.1$ min, *ee*: 97%

NUMER ZWIĄZKU 39a

NAZWA ZWIĄZKU (4R)-3-nitro-4-fenyl-2-propylcyklopent-2-en-1-on



PROCEDURA (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenyl-2-propylcyklopentan-1-on (80 mg, 1 eq, 0.30 mmol) umieszczono w wysuszonej palnikiem kolbie i za pomocą pompy olejowej opróżniono ją z powietrza. Następnie wypełniono kolbę argonem. Pod strumieniem argonu dodano suchy DCM (1.5 mL). Mieszaninę ochłodzono do -20 °C i dodano bezwodnik octowy (62 mg, 57 μ L, 2 eq, 0.61 mmol), a następnie DMAP (1.9 mg, 0.05 eq, 15 μ mol) oraz DBU (46 mg, 46 μ L, 1 eq, 0.30 mmol). Mieszaninę ogrzano do 0 °C i mieszano w tej temperaturze przez 20h. Reakcje należy monitorować na płycie TLC (Heksan:Aceton 7:3, $r_f=0.3$ substrat $r_f=0.45$ produkt acylowania, $r_f=0.5$ produkt eliminacji) bardzo uważnie, ponieważ produkt acylowania zanika powoli. Po konsumpcji substratu reakcja została zakończona przez dodatek wodnego roztworu 1M HCl (5 mL). Następnie rozcieńczono mieszaninę poreakcyjną za pomocą DCM (10 mL) i przemyto wodą. Fazę organiczną osuszono nad Na_2SO_4 , zateżono i oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej aby otrzymać (4*R*)-3-nitro-4-fenyl-2-propylcyklopent-2-en-1-on (73 mg, 0.30 mmol, 98% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$$[\alpha]_D^{25} = -11.9 \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 4.61 (ddt, $J = 7.5, 2.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 19.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 3H), 1.68 – 1.53 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

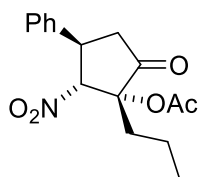
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 204.6, 169.7, 143.5, 138.2, 129.3, 128.0, 126.8, 45.2, 43.2, 25.4, 21.3, 14.1

HRMS (ESI-TOF) $[\text{M}]^-$ dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 244.0974, znaleziono m/z 244.0970

FTIR (film, CHCl₃) ν : 3431, 3064, 3031, 2965, 2933, 2873, 1725, 1525, 1456, 1360, 1311, 1289, 1219, 1135, 1057, 933, 758, 700, 632, 560, 486 cm⁻¹

NUMER ZWIĄZKU 40a

NAZWA ZWIĄZKU octan (2*R*,3*R*,4*R*)-2-nitro-5-okso-3-fenylo-1-propylcyklopentylu



PROCEDURA (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylo-2-propylcyklopentan-1-on (100 mg, 1 eq, 380 μ mol) umieszczono w wysuszonej palnikiem kolbie i za pomocą pompy olejowej opróżniono ją z powietrza. Następnie wypełniono kolbę argonem. Pod strumieniem argonu dodano suchy DCM (1.9 mL) i ochłodzono reakcję do -40 °C. Dodano bezwodnik octowy (46.5 mg, 43.0 μ L, 1.2 eq, 456 μ mol), a zaraz potem dodano DBU (57.8 mg, 57.2 μ L, 1 eq, 380 μ mol) i DMAP (2.32 mg, 0.05 eq, 19.0 μ mol). Reakcje należy monitorować na płytce TLC (Heksan:Aceton 7:3, r_f = 0.3 substrat r_f =0.45 produkt acylowania, r_f =0.5 produkt eliminacji) bardzo uważnie, ponieważ nawet małe zmiany temperatury potrafią doprowadzić do eliminacji. Po konsumpcji substratu reakcja została zakończona przez dodatek wodnego roztworu 1M HCl (5 mL). Następnie rozcieńczono mieszaninę poreakcyjną DCM (10 mL) i przemyto wodą. Fazę organiczną osuszono nad Na₂SO₄, zateżono i oczyszczono za pomocą kolumny chromatograficznej. Otrzymano (2*R*,3*R*,4*R*)-2-nitro-5-okso-3-fenylo-1-propylcyklopentylu (82 mg, 0.27 mmol, 71% wydajności) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +192.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.04 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 12.4, 11.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 18.7, 12.4$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.96 – 1.81 (m, 2H), 1.49 (tddd, $J = 14.6, 12.3, 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 1H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

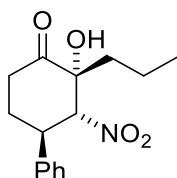
¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 205.9, 170.3, 138.5, 129.3, 128.1, 127.0, 93.6, 81.1, 43.6, 42.9, 38.2, 19.9, 16.4, 14.1

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₉NNaO₅ 328.1161, znaleziono *m/z* 328.1162

FTIR (film, CHCl₃) *v*: 3493, 2966, 2935, 2876, 1760, 1747, 1556, 1369, 1227, 1195, 1160, 1114, 1093, 1021, 935, 803, 763, 700, 604, 524, 496 cm⁻¹

NUMER ZWIĄZKU 42a

NAZWA ZWIĄZKU (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenyl-2-propylcykloheksan-1-on



PROCEDURA (2*R*,3*R*,4*R*)- 2-hydroksy-3-nitro-4-fenyl-2-propylcyklopentan-1-on (125 mg, 1 eq, 475 μmol) umieszczono w wysuszonej palnikiem kolbie i za pomocą pompy olejowej opróżniono ją z powietrza. Następnie wypełniono kolbę argonem. Pod strumieniem argonu dodano suchy DCM (4.75 mL). Mieszaninę ochłodzono do -78 °C i dodano kroplami trimetyloglin (51.3 mg, 712 μL, 1 molar, 1.5 eq, 712 μmol). Po 15 min dodano po kropli TMS-diazometan (81.3 mg, 356 μL, 2 molar, 1.5 eq, 712 μmol). Reakcję mieszało w -78 °C przez dwie godziny. Następnie powoli ogrzano reakcję do 0 °C i mieszało w zadanej temperaturze przez 20h. Reakcję monitorowano przy pomocy TLC (Heksan:Acetone 7:3, *r_f*=0.3 substrat, *r_f*=0.55 produkt przed hydrolizą TMS, *r_f*=0.4 produkt). Reakcję zakończono dodając 1M HCl (10 mL), następnie rozcieńczono DCM (15 mL). Energicznie wytrząsnięto w rozdzielaczu przez 15 minut. Faza organiczna została zebrana, przemyta wodą oraz osuszona nad Na₂SO₄. Zatężono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej. Otrzymano (2*R*,3*R*,4*R*)-2-hydroksy-3-nitro-4-fenyl-2-propylcykloheksan-1-on (45 mg, 0.16 mmol, 34% wydajności) w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +66.9$ (*c* = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 4.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.87 (ddd, *J* = 10.7, 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 14.7, 11.3, 6.6 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 14.7, 5.4, 4.4 Hz, 1H), 2.29 (ddt, *J* = 14.3, 6.5, 4.7

Hz, 1H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 1.65 (ddd, J = 14.0, 11.7, 5.0 Hz, 1H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

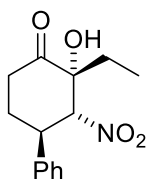
¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 206.3, 138.4, 129.2, 128.1, 127.0, 96.7, 78.0, 43.2, 37.6, 35.7, 28.1, 16.6, 14.2

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₁₉NNaO₄ 300.1212, znaleziono *m/z* 300.1209

FTIR (film, CH₂Cl₂) ν: 3350, 2967, 1719, 1550, 1453, 1370, 1308, 1249, 1146, 1105, 1016, 980, 907, 861, 842, 769, 758, 698, 545, 526, 484 cm⁻¹

NUMER ZWIĄZKU 42c

NAZWA ZWIĄZKU (2*R*,3*R*,4*R*)-2-etylo-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylocykloheksan-1-on



PROCEDURA (2*R*,3*R*,4*R*)-2-etylo-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylocyklopentan-1-on (100 mg, 1 eq, 401 μmol) umieszczono w wysuszonej palnikiem kolbie i za pomocą pompy olejowej opróżniono ją z powietrza. Następnie wypełniono kolbę argonem. Pod strumieniem argonu dodano suchy DCM (4.75 mL). Mieszaninę ochłodzono do -78 °C i dodano kroplami trimetyloglin (43.4 mg, 602 μL, 1 molar, 1.5 eq, 602 μmol). Po 15 min dodano po kropli TMS-diazometan (68.7 mg, 301 μL, 2 molar, 1.5 eq, 602 μmol). Reakcje mieszano w -78 °C przez dwie godziny. Następnie powoli ogrzano reakcje do 0 °C i mieszano w zadanej temperaturze przez 20h. Reakcje monitorowano przy pomocy TLC (Heksan:Acetone 7:3, *r_f*=0.3 substrat, *r_f*=0.55 produkt przed hydrolizą TMS, *r_f*=0.4 produkt). Reakcje zakończono dodając 1M HCl (10 mL), następnie rozcieńczono DCM (15 mL). Energicznie wytrząsnięto w rozdzielaczu przez 15 minut. Faza organiczna została zebrana, przemyta wodą oraz osuszona nad Na₂SO₄. Zateżono i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej aby otrzymać (2*R*,3*R*,4*R*)-2-etylo-2-hydroksy-3-nitro-4-fenylocykloheksan-1-on (41 mg, 0.16 mmol, 39% wydajności) w postaci białego proszku.

$[\alpha]_D^{25} = +83.5$ (c = 1.0, CHCl₃)

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.40 – 7.25 (m, 5H), 4.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (ddd, J = 10.8, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.13 (ddd, J = 14.7, 11.3, 6.6 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 14.8, 5.4, 4.4 Hz, 1H), 2.31 (ddt, J = 14.3, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 1.69 (ddt, J = 19.6, 14.3, 7.1 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 206.1, 138.4, 129.2, 128.1, 127.0, 96.6, 78.2, 43.2, 35.8, 28.5, 28.1, 7.6

HRMS (ESI-TOF) [(M+Na)⁺] dokładna masa obliczona dla C₁₅H₁₉NNaO₄ 286.1055, znaleziono *m/z* 286.1056

FTIR (film, CH₂Cl₂) ν : 3357, 2952, 2924, 2851, 1720, 1550, 1455, 1371, 1305, 1147, 1108, 1080, 1011, 860, 768, 758, 697, 545, 517, 484 cm⁻¹

6. Bibliografia

- [1] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* 2007, 107, 5471
- [2] O. G. Mancheno, M. Waser, *Euro. J. Org. Chem.* 2023, 26, e202200950
- [3] G. Stork, S. R. Dowd, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2178
- [4] B. List, *Synlett* 2001, 1675; B. List, *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 548
- [5] B. List, R. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 2395
- [6] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* 2011, 47, 632
- [7] H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1920
- [8] D. Zhang, F. Tanaka, *Org. Lett.* 2017, 19, 3803
- [9] H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 9630
- [10] M. B. Schmid, K. Zeitler, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 4997
- [11] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* 2007, 90, 425
- [12] H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 11770
- [13] D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikoszovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* 2007, 90, 425
- [14] N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15100
- [15] Z. Jiang, Z. Liang, X. Wu, Y. Lu, *Chem. Commun.* 2006, 2801
- [16] M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6
- [17] M. P. Patil, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8202
- [18] M. Viji, J. Sim, S. Li, H. Lee, K. Oh, J.-K. Jung, *Adv. Syn. Catal.* 2018, 360, 4464
- [19] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, 27, 2345
- [20] G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 2029
- [21] M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 1411
- [22] A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahem, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* 2005, 3586
- [23] L. Zhang, N. Fu, S. Luo, *Acc. Chem. Res.* 2015, 48, 986
- [24] V. Bethi, F. Tanaka, *Org. Lett.* 2022, 24, 6711
- [25] D. Herschlag, M. M. Pinney, *Biochem.* 2018, 57, 3338

- [26] N. Umekubo, T. Terunuma, E. Kwon, Y. Hayashi, *Chem. Sci.* 2020, 11, 11293
- [27] J. A. Izzo, Y. Myshchuk, J. S. Hirschi, M. J. Veticatt, *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 3934
- [28] S. Tshepelevitsh, A. Kütt, M. Lõkov, I. Kaljurand, J. Saame, A. Heering, P. G. Plieger, R. Vianello, I. Leito, *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 6735
- [29] F. An, B. Maji, E. Min, A. Ofial, H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 1526
- [30] V. A. Roytman, R. W. Karugu, Y. Hong, J. S. Hirschi, M. J. Veticatt, *Chemistry* 2018, 24, 8098
- [31] Y. Hayashi, T. Mukaiyama, M. Benohoud, N. R. Gupta, T. Ono, S. Toda, *Chemistry* 2016, 22, 5868
- [32] A. Castro-Alvarez, H. Carneros, J. Calafat, A. M. Costa, C. Marco, J. Vilarrasa, *ACS Omega* 2019, 4, 18167
- [33] M. P. Patil, R. B. Sunoj, *Chem. Asian J.* 2009, 4, 714
- [34] M. P. Patil, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 8202
- [35] M. P. Patil, A. K. Sharma, R. B. Sunoj, *J. Org. Chem.* 2010, 75, 7310
- [36] M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6
- [37] D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, T. E. Shubina, I. M. Martynova, T. Clark, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 6624
- [38] C. T. Wong, *Tetrahedron* 2009, 65, 7491; *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 811
- [39] Y. Hayashi, T. Mukaiyama, M. Benohoud, N. R. Gupta, T. Ono, S. Toda, *Chem.–Eur. J.* 2016, 22, 5868
- [40] N. Umekubo, T. Terunuma, E. Kwon, Y. Hayashi, *Chem. Sci.* 2020, 11, 11293
- [41] A. Michael, *J. Prakt. Chem.* 1887, 35, 349
- [42] S. D. Pasupathy, B. Maiti, *ChemistrySelect* 2022, 7
- [43] X. Li, Z. Xi, S. Luo, J. P. Cheng, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 1097
- [44] B. V. S. Reddy, S. M. Reddy, M. Swain, *RSC Adv.* 2013, 3, 930
- [45] C. Shu, H. Liu, A. M. Z. Slawin, C. Carpenter-Warren, A. D. Smith, *Chem. Sci.* 2020, 11, 241
- [46] V. Ashokkumar, A. Siva, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 10216
- [47] M. X. Zhao, F. H. Ji, X. L. Zhao, Z. Z. Han, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 644
- [48] T. Bakó, P. Bakó, G. Keglevich, N. Báthori, M. Czugler, J. Tatai, T. Novák, G. Parlagh, L. Toke, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 1917

- [49] Z. Rapi, B. Démuth, G. Keglevich, A. Grun, L. Drahos, P. L. Sóti, P. Bakó, *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 141
- [50] B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* 2001, 3, 2423
- [51] D. Enders, A. Seki, *Synlett* 2002, 26
- [52] D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 1413
- [53] H. Yang, M. W. Wong, *Org. Biomol. Chem.* 2012, 10, 3229
- [54] G. J. Reyes-Rodríguez, N. M. Rezayee, A. Vidal-Albalat, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.* 2019, 119, 4221
- [55] K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt, C. A. Kelly, *J. Org. Chem.* 1961, 26, 625
- [56] K. C. Brannock, A. Bell, R. D. Burpitt, C. A. Kelly, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 801
- [57] K. C. Brannock, R. D. Burpitt, W. V. Goodlett, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.* 1964, 29, 813
- [58] M. E. Kuehne, L. Foley, *J. Org. Chem.* 1965, 30, 4280
- [59] F. P. Colonna, E. Valentin, G. Pitacco, A. Risaliti, *Tetrahedron* 1973, 29, 3011
- [60] K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* 2011, 94, 719
- [61] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 8822
- [62] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 6741
- [63] D. Seebach, X. Sun, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, N. Purkayastha, A. K. Beck, J. Duschmalé, H. Wennemers, T. Mukaiyama, M. Benohoud, Y. Hayashi, M. Reiher, *Helv. Chim. Acta* 2013, 96, 799
- [64] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 214
- [65] T. Földes, A. Madarász, A. Révész, Z. Dobi, S. Varga, A. Hamza, P. R. Nagy, P. M. Pihko, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 17052
- [66] E. M. Arpa, F. Aguilar-Galindo, S. Díaz-Tendero, *ChemistrySelect* 2017, 2, 1089
- [67] A. Castro-Alvarez, H. Carneros, J. Calafat, A. M. Costa, C. Marco, J. Vilarrasa, *ACS Omega* 2019, 4, 18167
- [68] J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 214
- [69] S. Saha, S. Seth, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 5281
- [70] C. Yu, K. Zhang, X. Shi, *J. Chem. Res.* 2012, 36, 278
- [71] K. Nobuoka, S. Kitaoka, T. Kojima, Y. Kawano, K. Hirano, M. Tange, S. Obata, Y. Yamamoto, T. Harran, Y. Ishikawa, *Org. Chem. Int.* 2014, 2014, 1

- [72] G. L. Puleo, A. Iuliano, *Tetrahedron: Asymmetry* 2008, 19, 2045
- [73] D.-Q. Xu, L.-P. Wang, S.-P. Luo, Y.-F. Wang, S. Zhang, Z.-Y. Xu, *Euro. J. Org. Chem.* 2008, 6, 947
- [74] H. Chen, Yu. Wang, S. Wei, J. Sun, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, 18, 1308
- [75] C. Yu, J. Qiu, F. Zheng, W. Zhong, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 52, 3298
- [76] J.-R. Chen, L. Fu, Y.-Q. Zou, N.-J. Chang, J. Rong, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 5280
- [77] S.-R. Ban, H.-Y. Xie, X.-X. Zhu, Q.-S. Li, *Euro. J. Org. Chem.* 2011, 32, 6413
- [78] G. Wang, H. Sun, X. Cao, L. Chen, *Catal. Lett.* 2011, 141, 1324
- [79] J. Watts, L. Luu, V. Mckee, E. Carey, F. Kelleher, *Adv. Synth. Cat.* 2012, 354, 1035
- [80] S.-R. Ban, X.-X. Zhu, Z.-P. Zhang, H.-Y. Xie, Q.-S. Li, *Euro. J. Org. Chem.*, 2013, 2977
- [81] H.-W. Zhao, H.-L. Li, Y.-Y. Yue, Z.-H. Sheng, *Euro. J. Org. Chem.* 2013, 1740
- [82] S. Chandrasekhar, C. P. Kumar, T. P. Kumar, K. Haribabu, B. Jagadeesh, J K. Lakshmi, P. S. Mainkar, *RSC Adv.*, 2014, 4, 30325
- [83] Y. Wang, M. Jiang, J.-T. Liu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, 25, 212
- [84] T. P. Kumar, S. V. Balaji, *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 473
- [85] K. Nakashima, S.-I. Hirashima, M. Kawada, Y. Koseki N. Tada, A. Itoh, T. Miura *Tetrahedron Lett.*, 2014, 55, 2703
- [86] T. P. Kumar, L. Radhika, K. Haribabu, V. N. Kumar, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, 25, 1555
- [87] A. Ruiz-Olalla, M. Gracia Retamosa, F. P. Cossio, *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 5588
- [88] C. He, X. Ren, Y. Feng, Y. Chai, S. Zhang, W. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 4036
- [89] H. Wang, Z. Wang, S. Li, Y. Qiu, B. Liu, Z. Song, Z. Liu, *Chem. Res. Chin. Univ.*, 2016, 32, 373
- [90] C. K. Mahato, M. Kundu, A. Pramanik *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, 28, 511
- [91] T. Mandal, W. Kuo, M. Su, K. Bhowmick, J.C.-G. Zhao, *Tetrahedron*, 2017, 73, 6597
- [92] H.-W Wang, T. Oriyama, *Chem. Lett.*, 2018, 47, 472
- [93] Y. Oka, S. Tsuzuki, K. Moriyama, *Chem. Comm.* 2021, 87, 11457
- [94] L. Straminelli, F. Vicentini, A. Sabato, C. M. Montone, C. Cavaliere, K. Rissanen, F. Leonelli, F. Vetica, *J. Org. Chem.* 2022, 87, 15, 10454
- [95] D. Bae, J. W. Lee, D. H. Ryu, *J. Org. Chem.* 2022, 87, 24, 16532

- [96] E. Reyes, U. Uria, J. L. Vicario, L. Carrillo, *Organic Reactions* vol. 90 2016
- [97] A. Maria, F. Philips, *Curr. Org. Syn*, 2016, 13, 687
- [98] H. Pellissier, *Curr. Org. Chem.*, 2018, 21, 323.
- [99] M. Yoshida, *The Chemical Record*, 2023, 23, e202200276
- [100] Q. Gu, X.-T. Guo, X.-Y. Wu, *Tetrahedron*, 2009, 65, 5265
- [101] S. B. Tsogoeva, S. Wei, *ChemComm.*, 2006, 1451
- [102] H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 22, 7170
- [103] M. P. Lalonde, Y. Chen, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2006, 45, 6366.
- [104] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 119
- [105] A. Hamza, G. Schubert, I. Papai, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 13151.
- [106] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 12672.
- [107] S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 6367.
- [108] B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* 2005, 7, 1967.
- [109] K. Rabalakos, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13524.
- [110] M. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1983; *Angew. Chem.* 2004, 116, 2017.
- [111] P. Dambruoso, A. Massi, A. Dondoni, *Org. Lett.* 2005, 7, 4657
- [112] F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, E. Zangrando, *J. Heterocyclic Chem.* 2010 47, 664.
- [113] B. Zhang, Z. Jiang, X. Zhou, S. Lu, J. Li, Y. Liu, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 13159
- [114] V. Liautard, D. Jardel, C. Davies, M. Berlande, T. Buffeteau, D. Cavagnat, F. Robert, J.-M. Vicent, Y. Landais, *Chem. Eur. J.* 2013, 19, 14532
- [115] W. Raimondi, O. Basle, T. Constantieux, D. Bonne, J. Rodriguez, *Adv. Synth. Catal.* 2012, 354, 563
- [116] M. Pasternak-Suder, W. Pacułt, S. Baś, J. Młynarski *ChemSelect*, 2020, 5, 7370
- [117] M. S. Mondal, R. D. Aher, V. Bethi, Y.-J. Lin, T. Taniguchi, K. Monde, F. Tanaka, *Org. Lett.* 2022, 24, 1853-1858.
- [118] P. Čmelová, P. Šramel, B. Zahradníková, V. Modrocká, H. Szabados, M. Mečiarová, R. Šebesta, *Eur. J. Org. Chem.* 2022, e202200106
- [119] D. J. Fansher, D. R. J. Palmer *Angew. Chem. Int. Ed.* 2023, 62, e202214539

- [120] H. Li, B. Wang, L. Deng *J. Am. Chem. Soc.* 2006 128, 732-733
- [121] L. R. Lu, Y. Y. Yan, J. J. Wang, Q. S. Du, S. Z. Nie, M. J. Yan, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 6230
- [122] L. R.-J. Lu, W. W.-T. Wei, J. J.-J. Wang, S.-Z. Nie, X.-J. Zhang, M. Yan, *Tetrahedron* 2012, 68, 9397
- [123] R.-L. Liu, Y.-Y. Yan, T. Zhang, X.-J. Zhang, M. Yan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2015, 26, 1416
- [124] G. Pitacco, A. Pizzioli, E. Valentin, *Synthesis* 1995, 2, 242
- [125] M. Rueping, L. Kießling, K. Mewaldt, B. Plietker, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J* 2010, 16, 4173
- [126] D. Ding, C.-G. Zhao, Q. Guo, H. Arman, *Tetrahedron* 2010, 66, 4423
- [127] F. Felluga, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, F. Prati, E. Valentin, E. Zangrando, *Chirality* 2012, 24, 1005
- [128] E. Jithender, I. Katsuyama, D. Zhang, S. Johnson, F. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 735
- [129] Y. Su, X. Qi, J. Tian, et al. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2018, 34, 84.
- [130] J. Yan, Y. B. Wang, S. Hou, L. Shi, X. Zhu, X. Q. Hao, M. P. Song, *Appl. Organomet. Chem.* 2020, 34, 5954.
- [131] G. Giorgianni, V. Nori, A. Baschieri, L. Palombi, A. Carlone, *Catalysts* 2020, 10, 1296.
- [132] A. Saha, C. Wu, R. Peng, R. Koodali, S. Banerjee, *Eur. J. Org. Chem.* 2019, 104.
- [133] P. García-García, A. Zagdoun, C. Copéret, A. Lesage, U. Díaz, A. Corma, *Chemical Science* 2013, 4, 2006.
- [134] P. Szcześniak, O. Staszewska-Krajewska, B. Furman, J. Mlynarski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, 28, 1765.
- [135] S. E. Denmark, A. T. Thorarensen, *Chem. Rev.* 1996, 96, 137
- [136] Y. Wang, L. Zheng, X. Shi*, Y. Chen*, *Org. Lett.* 2021, 23, 886
- [137] M. W. Martin, J. Newcomb, J. J. Nunes, C. Boucher, L. Chai, L. F. Epstein, T. Faust, S. Flores, P. Gallant, A. Gore, Y. Gu, F. Hsieh, X. Huang, J. L. Kim, S. Middleton, K. Morgenstern, A. Oliveira-dos-Santos, V. F. Patel, D. Powers, P. Rose, Y. Tudor, S. M. Turci, A. A. Welcher, D. Zack, H. Zhao, L. Zhu, X. Zhu, C. Ghiron, M. Ermann, D. Johnston, C.-G. P. Saluste, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1637
- [138] Molander, G. A., et al. *Science of Synthesis*, 2007, 33

- [139] Zhou, Z., et al. Method for preparing of (2S,3S)-3-aminobicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate esters.
- [140] Zhang, H., et al. ACS Catal. 2023, 13,7844
- [141] S. Garai, et al. J. Med. Chem. 2019, 63, 542.
- [142] J. S. Möhler, et al. 2020, 26
- [143] M. Pirola, et al. Synthesis 2018, 50, 1430
- [144] Y. Wang, et al. J. Med. Chem. 2018, 61, 7486
- [145] J. M. Domagala, Tetrahedron Lett. 1980, 21, 4997.
- [146] F. Huet, M. Pellet, J. M. Conia Tetrahedron Lett. 1976, 39, 3579.
- [147] R. K. Jr. Boeckman, D. J. Tusch, K. F. Biegasiewicz Org. Synth. 2015, 92, 309.
- [148] R. Chowdhury et al. Org. Lett. 2009, 11, 3270.
- [149] A. Hartikka, P. I. Arvidsson Tetrahedron: Asymmetry 2004, 15, 1831.
- [150] Y.-N. Jia, F.-C. Wu, X. Ma, G.-J. Zhu, C.-S. Da Tetrahedron Lett. 2009, 50, 3059.
- [151] V. C. Rufino, J. R. Pliego Asian J. Org. Chem. 2021, 10, 1472.
- [152] C.-L. Cao, M.-C. Ye, X.-L. Sun, Y. Tang Org. Lett. 2006, 8, 2901.
- [153] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12672.
- [154] D. Zhao, D. Yang, Y. Wang, Y. Wang, L. Wang, L. Mao, R. Wang Chem. Sci. 2011, 2, 1918.
- [155] P. Galzerano, G. Bencivenni, F. Pesciaioli, A. Mazzanti, B. Giannichi, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre Chem. Eur. J. 2009, 15, 7846.
- [156] X. Dou, Y. Lu Chem. Eur. J. 2012, 18, 8315.
- [157] R. L. Liu, Y. Y. Yan, T. Zhang, X. J. Zhang, M. Yan Tetrahedron: Asymmetry 2015, 26, 1416.
- [158] R. J. Lu, W. T. Wei, J. Wang, S. Z. Nie, X. J. Zhang, M. Yan Tetrahedron 2012, 68, 9397.
- [159] L.-Z. Lin, J.-M. Fang Org. Lett. 2016, 18, 4400.
- [160] Q. Wang, J. Gong, Y. Liu, Y. Wang, Z. Zhou Tetrahedron 2014, 70, 8168.
- [161] K. Maruoka, Y. Naganawa Org. Biomol. Chem. 2014, 12, 6262.
- [162] N. R. Candeias, R. Paterna, P. M. P. Gois Chem. Rev. 2016, 116, 2937.
- [163] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai Purification of Laboratory Chemicals, Sixth Edition, Butterworth-Heinemann, Oxford, 2009.

- [164] F. Felluga, V. Gombac, G. Piataco, E. Valentin *Tetrahedron: Asymmetry* 2005, 16, 1341.
- [165] O. V. Maltsev, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, V. A. Tartakovsky, S. G. Zlotin *Euro. J. Org. Chem.* 2010, 15, 2927.
- [166] P. Camps, D. Muñoz-Torrero, L. Sanchez *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 2039.
- [167] S. P. Curran, B. J. Fallon, S. J. Connon *ChemistrySelect* 2020, 5, 15190.
- [168] H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi *Org. Lett.* 2007, 9, 5307.
- [169] F. Felluga, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 4165.
- [170] Y. Liu, J. Yuan, B. Liu, J.-H. Shi, Y.-P. Wang *Org. & Biomol. Chem.* 2012, 10, 4672.
- [171] J. Sterling, E. Slovin, D. Barasch, *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 1685
- [172] Y.-M. Zhang, Y. Ding, W. Tang, W. Luo, M. Gu, W. Lu, J. Tang, J.-P. Zuo, F.-J. Nan *Bioorg. & Med. Chem.* , 2008, 16, 9212
- [173] H.-O. Kim, C. Lum, M. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4935
- [174] T. Kametani, M. Ihara *J. Chem. Soc. C*, 1971, 999