

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK



**Wykorzystanie dualnej fotokatalizy w syntezie
strukturalnie złożonych amin, alkoholi i karbaminianów
allilowych**

mgr Mateusz Garbacz

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

Promotor: dr hab. Sebastian Stecko, prof. IChO PAN

Warszawa 2022

Badania do pracy doktorskiej zostały wykonane w ramach projektów:



„The [3,3]-sigmatropic rearrangement of allyl cyanates and hydroacylation as a tool for the preparation of α - and γ -amino ketones and their derivatives”

OPUS NCN 2016/23/B/ST5/03322

Pragnę serdecznie podziękować:

dr.hab. Sebastianowi Stecko, prof. IChO PAN, mojemu promotorowi, za inspiracje oraz wskazanie drogi naukowej, stworzenie niespotykanej atmosfery w Zespole oraz nieocenioną pomoc w realizacji niniejszej pracy

wszystkim kolegom i koleżankom z Instytutu Chemii Organicznej, w szczególności z Zespołów II, V, XXI za nawiązanie dobrych znajomości, miłą atmosferę oraz wszelką pomoc i wsparcie w trakcie realizacji badań

Niniejszą pracę dedykuje mojej żonie, Pauli

Ty sprawiasz, że staję się lepszy.
Bez Ciebie nie był bym jako człowiek w miejscu, w którym jestem.

Kocham Cię.

Spis treści

1. CEL BADAŃ	16
2. ALLILOAMINY W CHEMII ORGANICZNEJ	21
2.1. Wprowadzenie	21
2.2. Podstawowe strategie syntezy alliloamin.....	23
2.3. Reaktywność alliloamin.....	39
3. FUNKCJONALIZACJA NIEAKTYWOWANYCH ALKENÓW	50
3.1. Wprowadzenie	50
3.2. Funkcjonalizacja alkenów wspomagana grupami kierującymi	51
3.3. Funkcjonalizacja alkenów alifatycznych.....	54
4. PROCESY FOTOREDOKS.....	64
4.1. Wprowadzenie	64
4.2. Fotokatalizatory i ich właściwości redoks.....	69
4.3. Strategie generowania rodników alkilowych.....	72
4.4. Przykłady zastosowania procesów fotoredoks	82
5. BADANIA WŁASNE – PRZEWODNIK PO PUBLIKACJACH	91
5.1. Wprowadzenie	91
5.2. Synteza alkilowych pochodnych alkoholi allilowych i alliloamin	92
5.2.1. Alkilowanie sfunkcjonalizowanych bromków winylowych	93
5.2.2. Opracowanie reakcji sprzęgania C(sp ²)-C(sp ³)	94
5.2.3. Badania nad zakresem stosowalności metody	96
5.2.4. Sprzęganie bromków winylowych w wariacie dekarboksylacyjnym	99
5.2.5. Mechanizm reakcji sprzęgania	100
5.2.6. Sprawdzenie zachowania nadmiaru enancjomerycznego w reakcji sprzęgania i przegrupowania Ichikawy	102
5.3. Funkcjonalizacja wewnętrznego wiązania podwójnego w alliloaminach.....	103
5.3.1. Początkowe badania nad regioselektywną funkcjonalizacją fragmentu olefinowego wewnętrznych alliloamin	104
5.3.2. Synteza nieracemicznych β-aminoketonów	106
5.3.3. Zakres stosowalności utlenienia Wackera	108
5.3.4. Zastosowanie tlenu jako terminalnego utleniacza	112
5.4. Przekształcenia otrzymanych produktów	112
6. PODSUMOWANIE.....	115
7. BIBLIOGRAFIA.....	117
8. ZAŁĄCZNIKI (oryginalne publikacje, oświadczenia współautorów).....	138

Spis publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

1. M. Garbacz, S. Stecko, *The synthesis of chiral allyl carbamates via a merger of photoredox and nickel catalysis*, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3213-3222 (DOI: 10.1002/adsc.202000404)
2. M. Garbacz, S. Stecko, *Synthesis of chiral branched allylamines through dual photoredox/nickel catalysis*, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8578-8585 (DOI: 10.1039/d1ob01624e)
3. M. Garbacz, S. Stecko, *The regioselective Wacker oxidation of internal allylamines: synthesis of functionalized and challenging β -amino ketones*, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, DOI: 10.1039/d2ob011843h

Spis wystąpień konferencyjnych:

- 1. 61. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego
17-21.09.2018, Kraków, Polska (wystąpienie w formie posteru)*
- 2. XVI International Congress of Young Chemists – YoungChem 2018
10-14.10.2018, Bydgoszcz, Polska (wystąpienie w formie ustnej)*
- 3. 21st European Symposium on Organic Chemistry
14-18.07.2019, Wiedeń, Austria (wystąpienie w formie posteru)*

Streszczenie:

Zasadniczym celem badań było opracowanie uniwersalnej strategii syntetycznej umożliwiającej otrzymywanie złożonych układów allilowych, w szczególności nieracemicznych alkoholi allilowych i alliloamin zawierających podstawniki alifatyczne. Natomiast drugie zadanie dotyczyło badań nad regioselektywną funkcjonalizacją wewnętrznego wiązania podwójnego w alliloaminach.

W toku prowadzonych prac zaprezentowano modułarną strategię syntezy złożonych związków allilowych (alkoholi, amin oraz ich pochodnych), wykorzystującą pochodne alkoholi 3-bromoallilowych oraz *N*-(3-bromoallilo)amin, jako proste platformy strukturalne podatne na dalszą funkcjonalizację. W tym celu opracowano warunki umożliwiające szybkie i wydajne alkilowanie wyjściowych związków za pomocą bromków alkilowych w obecności kompleksu niklu oraz z wykorzystaniem katalizy fotoredoks. Przeprowadzona seria eksperymentów z różnymi bromkami alkilowymi, modyfikowanymi substratami w obrębie struktury wiązania podwójnego oraz w obrębie heteroatomu (różne pochodne alkoholi allilowych i alliloamin) wykazały szeroki zakres stosowalności metody, przy jednoczesnej wysokiej tolerancji grup funkcyjnych. Między innymi, opracowano warunki bezpośredniej syntezy złożonych karbaminianów allilowych, które to następnie wykorzystano w reakcji przegrupowania Ichikawy, unikalnej transformacji dającej dostęp do alliloamin. Połączenie tych transformacji umożliwiło między innymi syntezę nieracemicznych α -*tert*-alliloamin, posiadających czteropodstawione centrum stereogeniczne, których synteza innymi metodami jest sporym wyzwaniem.

W drugiej części badań skupiono się na regioselektywnej funkcjonalizacji wewnętrznego wiązania podwójnego w uzyskanych alliloaminach. Opracowano warunki umożliwiające ich transformacje do β -aminoketonów, wykorzystując w tym celu reakcję Wackera. Metoda ta okazała się być skutecznym narzędziem w syntezie pewnych rodzajów złożonych β -aminoketonów, których otrzymanie w oparciu o klasyczne strategie, takie jak reakcja Mannicha, reakcja *aza*-Michaela lub asymetryczne uwodornienie enamin jest nie możliwe. Podjęto także prace nad hydroacylowaniem oraz hydroestryfikacją uzyskanych alliloamin jako metody syntezy γ -aminoketonów i estrów.

Wyjątkowo szeroki zakres stosowalności opracowanych reakcji sprzęgania i utleniania pozwolił na ich wykorzystanie w syntezie wybranych związków bioaktywnych (lub ich bezpośrednich prekursorów), w tym cząsteczek leków i alkaloidów.

Abstract:

The main goal of the project was devoted to the development of a convenient strategy for the preparation of complex allylic systems, particularly allylic alcohols and allylamines, bearing aliphatic substituents. The second task was concerned on a regioselective functionalization of an internal double bond of allylamines.

The modular strategy of synthesis of complex allyl systems (allyl alcohols, allylamines and derivatives) starting from 3-bromoallyl alcohols and *N*-(3-bromoallyl)amines as a structural platform for a divergent functionalization was reported. Proposed method involved a dual photoredox/Ni-catalyzed cross-coupling reaction of the mentioned starting systems with various alkyl bromides. Further studies involved determination of possible variation of aliphatic part that can be introduced into allyl system, as well as variation of double bond substitution patterns and type of *O*- and *N*-substituents. Overall, the reaction showed excellent scope and chemoselectivity. Furthermore, this approach was employed to the synthesis of complex allyl carbamates, which were next subjected to Ichikawa reaction, a unique transformation to construct allyamine derivatives, especially nonracemic α -*tert*-allylamines, with tetrasubstituted carbon stereogenic center. Their synthesis by other methods is highly challenging.

In the second part of research, the regioselective functionalization of allylamines' internal double bond was investigated. Application of Wacker oxidation of the obtained allylamines allowed for regioselective formation of β -amino ketones. This includes synthesis of challenging β -amino ketone motifs, which synthesis *via* common approaches, like Mannich or aza-Michael reaction, and enamine hydrogenation, is highly problematic or even impossible. Above this, hydroacylation and hydroesterification of allylamines was investigated.

Finally, an extraordinarily broad reaction scope of both cross-coupling and oxidation protocols allowed to employ them in synthesis of selected biologically relevant structures, such as direct precursors of drug compounds as well as alkaloids.

Wykaz stosowanych skrótów:

4CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(9-karbazolo)-4,6,dicyjanobenzen
Ac	acetyl
Acac	acetyloactyl
Acr	akrydyna
Ad	adamantyl
ADDP	1,1-(azodikarbonylo)dipiperidyna
AIBN	2,2-azobis(izobutyronitryl)
AQ	8-aminochinolinyl
Ar	aryl
ART.	<i>ang.</i> Amino Radical Transfer
BARF	tetrakis(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)boran
BBN	9-borabicyklo(3.3.1)nonan
BDE	<i>ang.</i> Bond Dissociation Energy – energia dysocjacji wiązania
BET	<i>ang.</i> Back Electron Transfer – powrotny transfer elektronu
BINAP	2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
BIPHEP	2,2'-bis(difenylofosfino)bifenyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloksykarbonyl
BOX	bis(oksazolidyna)
BPO	nadtlenek benzoilu
Bpy	2,2'-bipirydyna
BQ	benzochinon
Bs	fenylosulfonyl
BTMG	2- <i>tert</i> -butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyna
BTPP	<i>tert</i> -butyloimino-tri(pirolidyno)fosforan
Bu	butyl
Bz	benzoil
cat	katechol
Cbz	benzyloksykarbonyl
CFL	<i>ang.</i> Compact Fluorescent Light Bulb – żarówka fluorescencyjna
COD	1,5-cyklooktadien
CPME	eter metylo- <i>cyklopentylowy</i>
CSA	kw. kamforowosulfonowy
Cy	cykloheksyl
Db	dibenzylidenoaceton
DBPP	2,6-di- <i>tert</i> -butylo-4-fenylofenol
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCE	1,2-dichloroetan
DCM	dichlorometan
dcpm	1,1-bis(dicykloheksylofosfino)metan
DIAD	diizopropyl azodikarboksylan
DIBAL	wodrek diizobutyloglinu
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropyl etyloamina

DMA	<i>N,N</i> -dimetyloacetamid
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
dmg	dimetyloglioksym
DMP	odczynnik Dessa-Martina
DMSO	dimetylosulfotlenek
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowy
domebpy	4,4'-di-metoksy-2,2'-bipirydyna
DPEPhos	eter bis[(2-difenylofosfino)fenylu]
dppf	1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen
dppm	1,1-bis(difenylofosfino)metan
dppp	1,3-bis(difenylofosfino)propan
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butylo-2,2'-bipirydyna
DTBP	nadtlenek di- <i>tert</i> -butylu
DuPhos	1,2-di(fosfolidyn-1-ylo)benzen
E	elektrofil
E^0	potencjał redoks
EDA	<i>ang.</i> Electron Donor-Acceptor – kompleks donora i akceptora elektronów
EDG	<i>ang.</i> Electron Donating Group – grupa elektronodonorowa
Et	etyl
ET	<i>ang.</i> Energy Transfer – transfer energii
ETM	<i>ang.</i> Electron Transfer Mediator – mediator przeniesienia elektronu
EWG	<i>ang.</i> Electron Withdrawing Group – grupa elektronoakceptorowa
FDA	<i>ang.</i> Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja Żywności i Leków
FG	<i>ang.</i> Functional Group – grupa funkcyjna
Fmoc	fluorenylometylokarbonyl
glyme	dimetoksyetan
HAT	<i>ang.</i> Hydrogen Atom Transfer – transfer atomu wodoru
HQ	hydrochinon
hν	światło
IC	<i>ang.</i> Internal Conversion - konwersja wewnętrzna
IChO PAN	Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk
IPA	izopropanol
lpr	1,3-bis(2,6-diizopropylfenylo)imidazo-2-yliden
IR	<i>ang.</i> Infrared – promieniowanie podczerwone
ISC	<i>ang.</i> Intersystem Crossing – przejście międzysystemowe
LD ₅₀	<i>ang.</i> Lethal Dose – dawka śmiertelna (dla 50% populacji)
LDA	diizopropylamidek litu
LED	<i>ang.</i> Light-Emitting Diode – dioda elektroluminescencyjna
LG	<i>ang.</i> Leaving Group – grupa opuszczająca
LiHMDS	bis(trimetylosililo)amidek litu
L-Selectride	tri-(2-butylo)borowodorek litu
Me	metyl
Mes	mezytyl
Moc	metoksykarbonyl
MOM	metoksymetyl
Ms	metylosulfonyl

MTBE	eter <i>tert</i> -butylo metylowy
Nbd	bicyklo(2.2.1)hepta-2-5-dien
NBS	<i>N</i> -bromosukcynoimid
NBSH	2-nitrobenzylosulfonylohydrazyd
NCS	<i>N</i> -chlorosukcynoimid
NHPI	<i>N</i> -hydroksyftalimid
NIS	<i>N</i> -jodosukcynoimid
NMO	<i>N</i> -tlenek morfoliny
NMR	spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
Ns	2-nitrobenzylosulfonyl
Nu	nukleofil
o-tol	2-metylobenzyl
PAQ	(2-pirydylo)-8-aminochinolinyl
PC	fotokatalizator
PG	<i>ang.</i> Protecting Group – grupa zabezpieczająca
Ph	fenyl
Phth	ftalimid
pin	pinakol
pKa	logarytm dziesiąty ze stałej dysocjacji kwasu
PMP	4-metoksyfenyl
Ppy	2-fenylopirydyna
Q	<i>ang.</i> Quenching - wygaszanie międzycząsteczkowe
RAE	<i>ang.</i> Redox-Active Ester – redoks-aktywny ester
RNA	kwas rybonukleinowy
RPCO	<i>ang.</i> Radical-Polar Cross-Over
SelectFluor	ditetrafluoroboran 1-(chlorometylo)-4-fluoro-1,4-diazabicyklo(2.2.2)oktanu
SET	<i>ang.</i> Single Electron Transfer – przeniesienie pojedynczego elektronu
TBADT	dekawolframian tetra- <i>n</i> -butyloamonu
TBAF	fluorek tetra- <i>n</i> -butyloamonu
TBAI	jodek tetra- <i>n</i> -butyloamonu
TBD	1,5,7-triazabicyklo(4.4.0)dek-5-en
TBHP	nadtlenek <i>tert</i> -butylu
TBS	<i>tert</i> -butyldimetylsilil
TES	trietylosilil
Tf	trifluorometylosulfonyl
TFA	kwas trifluorooctowy
TFAA	bezwodnik trifluoroctowy
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropiran
TMHD	2,2,6,6-tetrametylo-3,5-heptylodion
TMS	trimetylosilil
Ts	4-metylofenylosulfonyl
TTMS	tris(trimetylosililo)silan
UV	<i>ang.</i> UltraViolet – promieniowanie ultrafioletowe
VR	<i>ang.</i> Vibrational Relaxation – relaksacja wibracyjna
XantPhos	4,5-bis(difenylofosfino)-9,9-dimetyloksanten
XAT	<i>ang.</i> Halogen Atom Transfer – przeniesienie atomu halogenu
τ	czas życia stanu wzbudzonego

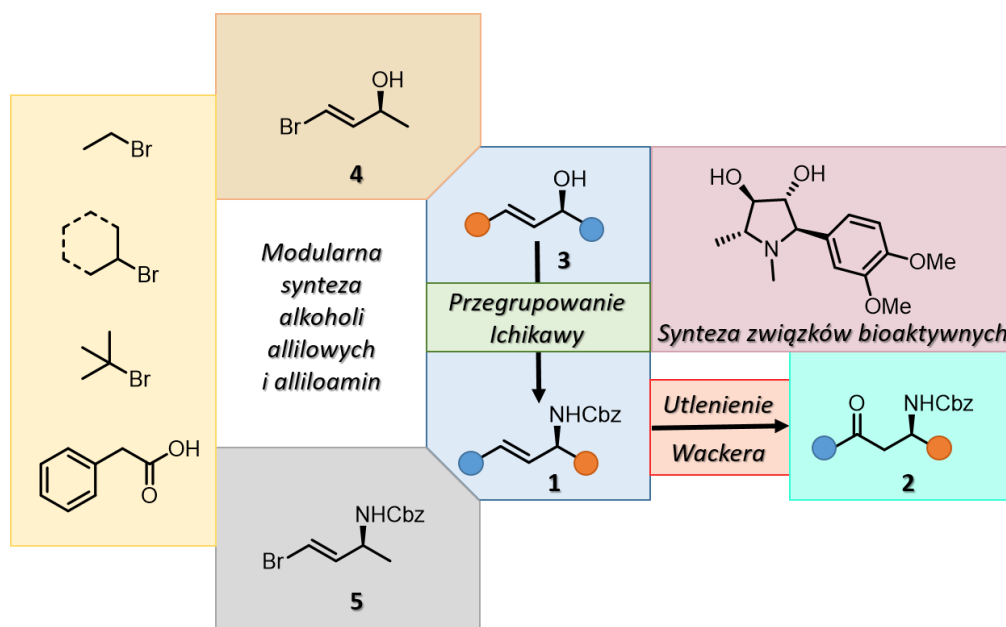
1. CEL BADAŃ

Jednym z obszarów badań realizowanych w zespole XXI Instytutu Chemii Organicznej PAN są prace dotyczące opracowania dogodnych metod syntezy i funkcjonalizacji nieracemicznych alifatycznych związków allilowych, przede wszystkim alliloamin i alkoholi allilowych. Przy czym szczególny nacisk kładziony jest na modularne (dywergentne) podejście, w którym wykorzystując proste platformy molekularne możliwe jest uzyskiwanie szerokiej gamy strukturalnie zróżnicowanych produktów.

Wspomniane alliloaminy, są niezwykle użyteczną klasą związków organicznych. Wynika to przede wszystkim z ich szerokiej reaktywności, która nie tylko wynika z indywidualnej specyfiki każdej z grup funkcyjnych (aminy i wiązania podwójnego), ale również z ich synergicznego współdziałania, co szerzej omówię w następnym rozdziale. W rezultacie są one chętnie wykorzystywane jako bloki budulcowe w syntezie złożonych związków naturalnych, oraz substancji bioaktywnych.¹ Warto zaznaczyć, że sam motyw strukturalny alliloamin obecny jest także w szeregu substancji pochodzenia naturalnego jak również cząsteczek leków.

Projekty badawcze z zakresu syntezy i funkcjonalizacji alliloamin będące częścią niniejszej dysertacji miały na celu:

- 1) Opracowanie metod pozwalających na modularną i uniwersalną syntezę optycznie wzbogaconych alliloamin (**1**) zawierających podstawniki alifatyczne, na drodze sprzęgania z wykorzystaniem prefunkcjonalizowanych bloków budulcowych,
- 2) Znalezienie efektywnej metody funkcjonalizacji (inne niż ozonoliza) wewnętrznego wiązania podwójnego w otrzymywanych alliloaminach, w szczególności syntezy β -aminoketonów (**2**),

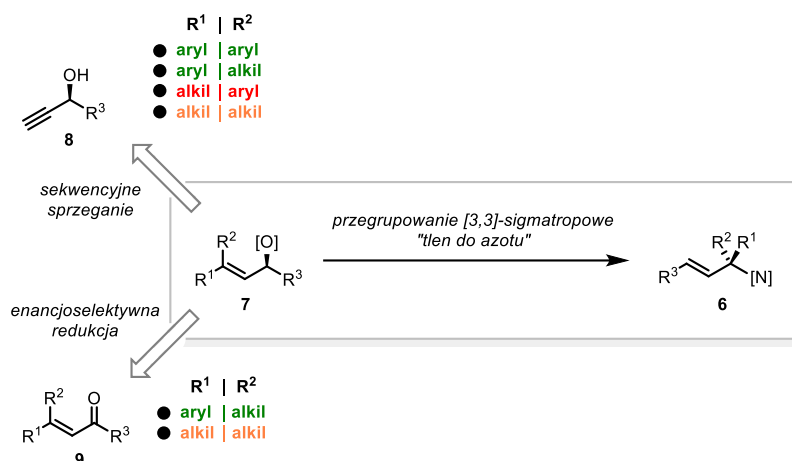


Schemat 1. Cele realizowanych projektów.

Dotychczasowe badania prowadzone w Zespole XXI IChO PAN, w szczególności przez dra Szcześniaka, dra Pieczykolanę oraz dr Narczyk, koncentrowały się głównie na wykorzystaniu reakcji przegrupowań [3,3]-sigmatropowych w syntezie nieracemicznych α,α -dwupodstawionych alliloamin **6** (Schemat 2). Te unikatowe struktury, posiadające w swej

strukturze czteropodstawiony atom węgla zamierzano wykorzystać w syntezie tak zwanych „czwartorzędowych” nienaturalnych aminokwasów. Aminokwasy te, posiadające dwa identyczne lub różne podstawniki w pozycji α , są kluczową cegiełką w opracowywaniu peptydomimetyków, bioaktywnych peptydów, oraz leków. Związane jest to z ich strukturą która diametralnie wpływa na preferencje konformacyjne peptydów, dopasowanie molekularne, biodostępność, trwałość i szereg innych właściwości.²

Przyjęta wówczas strategia zakładała syntezę odpowiednich γ,γ -dipodstawionych pochodnych alkoholi allilowych **7** (Schemat 2), czego dokonano opracowując dwa komplementarne podejścia. Pierwsza ścieżka opierała się na sekwencji reakcji sprzęgania z wykorzystaniem łatwo dostępnych wzbogaconych optycznie alkoholi propargilowych **8**, (strategia *chiral pool*). Natomiast w drugiej wykorzystano enancjoselektywną redukcję α,β -enonów **9**. Jak można było oczekiwać, dzięki osiągnięciom współczesnej syntezy organicznej na polu tworzenia wiązań $C(sp^2)-C(sp^2)$, a także $C(sp^2)-C(sp)$, opracowana strategia umożliwiła prostą, szybką i wydajną syntezę alkoholi allilowych **7** zawierających dwa podstawniki aromatyczne³ lub jeden aryłowy i drugi alkilowy.⁴ Strategia druga, oparta na redukcji enonów, okazała się szczególnie skuteczna w syntezie układów typu arył/alkil,⁴ natomiast w przypadku α,β -enonów zawierających dwa podstawniki alkilowe uzyskiwano nadmiary enancjomeryczne w zakresie 61-90%.⁵ Jednocześnie, warto zaznaczyć, że w metodach tych nie zwracano większej uwagi na dywersyfikację struktury podstawnika R^3 , gdyż w toku dalszych transformacji związków **6** fragment z tym podstawnikiem ulegał degradacji.

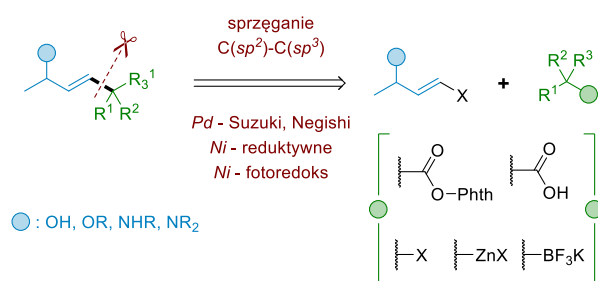


Schemat 2. Strategie pozyskiwania związków **7** oraz ich transformacja do alliloamin typu **6**.

Badania nad obiema strategiami wykazały, że najbardziej problematyczne jest pozyskiwanie alkoholi lub enonów posiadających na atomie C3 dwa różne podstawniki alkilowe. Najbardziej obiecujące metody, które wpisywały się w ideę syntezy modularnej, reakcja Negishiego i reakcja Kumady, okazały się mocno ograniczone. Ograniczenie wynikało ze względów strukturalnych oraz reaktywnościowych. Tworzenie wiązań $C(sp^2)-C(sp^3)$ ograniczało się wyłącznie do prostych pierwszorzędowych grup alkilowych etyl, *n*-butyl i *n*-heksyl.⁵⁻⁶ Wzrost rzędowości od razu powodował spadek wydajności tworzenia oczekiwanych produktów na skutek dominacji procesu β -eliminacji, który często towarzyszy katalizowanym kompleksami Pd reakcjom sprzęgania. Niestety próby zastąpienia Pd innym metalem, w szczególności Ni, nie dały zadowalających rezultatów. Drugim ograniczeniem była natura reagentów wykorzystywanych w wymienionych reakcjach, a więc związków metaloorganicznych, która eliminowała możliwość

wprowadzania sfunkcjonalizowanych łańcuchów alkilowych, szczególnie tych posiadających grupy funkcyjne o charakterze elektrofilowym.

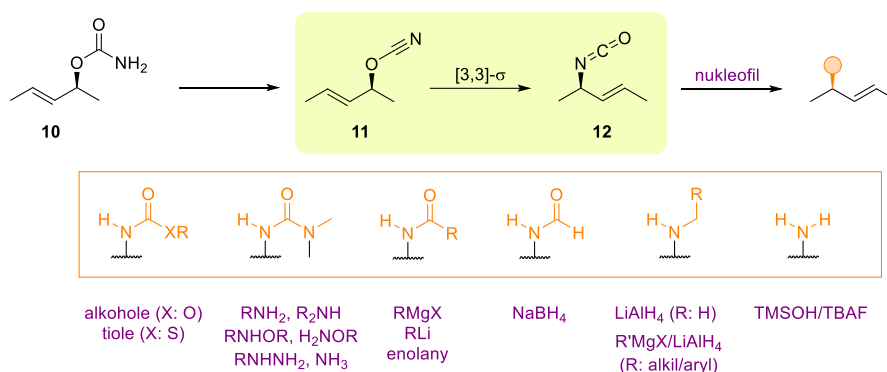
Postanowiłem szerzej przyjrzeć się temu zagadnieniu. Za cel obrałem sobie opracowanie metody, która w prosty sposób umożliwi wprowadzanie podstawników alkilowych do układu allilowego będąc przy tym wydajną, a w szczególności, chemoselektywną i charakteryzującą się tolerancją rozmaitych grup funkcyjnych. Rozważając różne potencjalne rozwiązania, dla tak postawionego problemu, moją uwagę zwróciły prace nad reduktywnym sprzężaniem związków winylowych z redoks aktywnymi estrami,⁷ reduktywnym sprzężaniem dwóch elektrofilów⁸ (aromatycznego i alifatycznego), jak również przykłady katalizy fotoredoks w reakcjach sprzężenia aryl-alkil.⁹ Na tej podstawie zaproponowałem koncepcję syntezy zaprezentowaną na Schemacie 3, której weryfikacja stała się kanwą niniejszej pracy doktorskiej. Jak przedstawiłem poniżej, proponowana przeze mnie strategia zakłada wykorzystanie układów 3-bromoallilowych, alkoholi, amin i ich pochodnych, jako molekularnej platformy, umożliwiającej instalowanie rozmaitych, strukturalnie i funkcjonalnie zróżnicowanych fragmentów alkilowych. Planowałem sprawdzić możliwość tworzenia nowego wiązania $C(sp^2)-C(sp^3)$ zarówno w warunkach reduktywnego sprzężenia jak i w warunkach katalizy fotoredoks. W szczególności zależało mi na opracowaniu warunków, w których proces ten katalizowany byłby kompleksami Ni jako tańszej alternatywy dla powszechnie stosowanych związków Pd. W kolejnym kroku, po opracowaniu optymalnych warunków reakcyjnych, zamierzałem sprawdzić zakres stosowalności proponowanej metody, nie tylko badając reaktywność z rozmaitymi halogenkami alkilowymi, ale również poprzez modyfikację struktury partnera allilowego. W szczególności interesowało mnie uzyskanie odpowiedzi jakie układy allilowe, alkohole, aminy i ich pochodne, można wykorzystać w reakcji. Odpowiedzi te były kluczowe by wyznaczyć potencjalne możliwości proponowanej przeze mnie strategii jako użytecznego narzędzia w syntezie chemicznej.



Schemat 3. Strategie poszukiwania optymalnej metody tworzenia wiązania $C(sp^2)-C(sp^3)$.

Jak wspomniałem na początku niniejszego rozdziału, prowadzone dotąd w zespole prace bazowały na wykorzystaniu reakcji przegrupowania [3,3]-sigmatropowego jako metody pozyskiwania alliloamin. W tym celu wykorzystano reakcję Ichikawy, a więc przegrupowanie cyjanianów allilowych **11** (otrzymywanych poprzez dehydratację karbaminianów allilowych **10**) do izocyjanianów allilowych **12**. Mechanistycznie proces ten jest analogiczny do powszechnie wykorzystywanego w syntezie alliloamin przegrupowania Overmana. Jednak, w przeciwieństwie do tego ostatniego, przebiega w bardzo łagodnych warunkach, nie wymaga katalizatora oraz bazuje na łatwych i trwałych substratach. Jednak najważniejszą zaletą i przewagą przegrupowania Ichikawy jest fakt, iż umożliwia syntezę szerokiej gamy *N*-sfunkcjonalizowanych alliloamin, a to dzięki tworzeniu w wyniku przegrupowania izocyjanianu **12** (Schemat 4), który można bezpośrednio, bez wydzielania, poddać reakcji z szeroką gamą nukleofilów, np. alkoholami, aminami czy odczynnikami metaloorganicznymi, itp. W rezultacie uzyskujemy bezpośredni

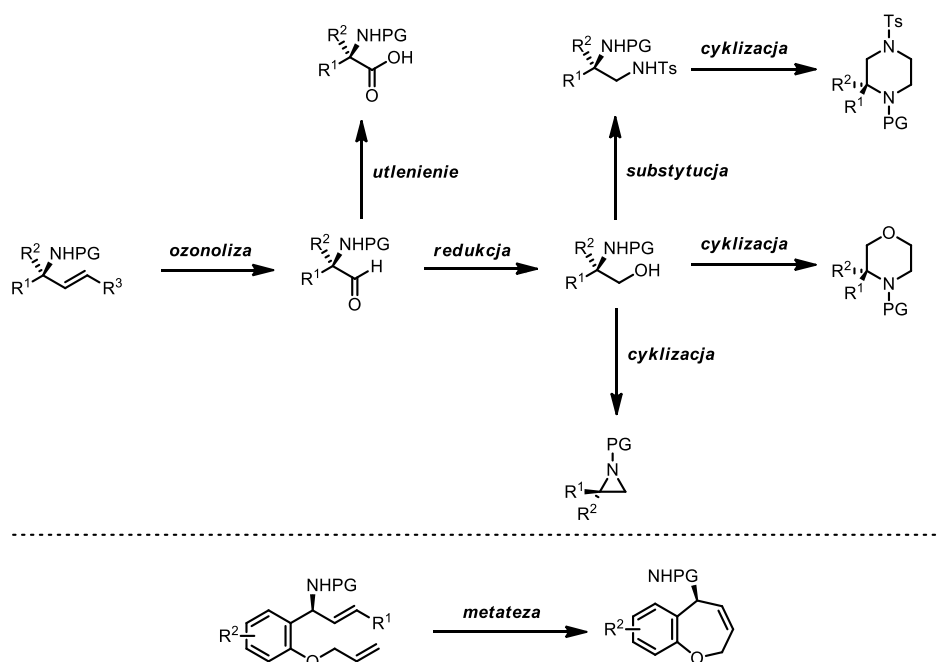
dostęp do alliloamin z typowymi zabezpieczeniami karbaminianowymi (np. Moc, Cbz, Boc, Fmoc itd.), *N*-allilo amidów (np. *N*-Ac, *N*-Bz itd), a także *N*-allilomoczników. W obecności reduktorów wodorkowych, można uzyskać odpowiednie *N*-allilo-*N*-metyloaminy oraz *N*-alliloformamidy. Istnieje również możliwość syntezy niezabezpieczonych, pierwszorzędowych alliloamin.



Schemat 4. Możliwości dywersyfikacji *N*-podstawników w przegrupowaniu Ichikawy.

Pomimo tak szerokiego zakresu, specyfika reakcji Ichikawy nie daje bezpośredniego dostępu do *N*-allilo sulfamidów (np. *N*-Ts, *N*-Ns) czy *N*-alliloimidów (np. Phth). Oczywiście nie ma możliwości „instalowania” bezpośrednio na atomie azotu grup arylowych i alkilowych, choć w przypadku tych ostatnich można tego dokonać w sposób pośredni, z wykorzystaniem odczynnika Grignarda jako nukleofila i redukując tak uzyskany amid za pomocą silnego reduktora. Z uwagi na modularny charakter proponowanej strategii syntezy alliloamin, którą przedstawiłem na Schemacie 1, postanowiłem sprawdzić jej efektywność w przypadku alliloamin zawierających podstawniki alifatyczne, aromatyczne, oraz *N*-allilo podstawione związki *aza*-heterocykliczne. Sprawdzenie możliwości stosowania substratów o wymienionej strukturze stało się moim kolejnym zadaniem, stanowiącym niejako dopełnienie tego pierwszego.

Istotnym aspektem badań realizowanych przez moich Kolegów i Koleżanki z Zespołu XXI IChO PAN było wykorzystanie uzyskiwanych przez nich alliloamin jako prekursorów w syntezie związków biologicznie aktywnych oraz substancji czynnych leków. W przypadku, syntezy nienaturalnych α -aminokwasów, lakoamidu¹⁰ czy lewiteracetamu,¹¹ transformacje te sprowadzały się do oksydacyjnego rozcięcia/utlenienia wiązania podwójnego.¹² w przypadku syntezy pochodnych morfolin, piperazyn i azyrydyn⁵ wykorzystano także oksydacyjne rozcięcie wiązania podwójnego połączone z redukcją prowadzącą do 1,2-aminoalkoholi, które następnie wykorzystano w procesach cyklizacji prowadzących do wymienionych nasyconych heterocykli. W innym podejściu wykorzystano reakcję metatezy zamknięcia pierścienia co umożliwiło syntezę benzoskondensowanych 7-członowych heterocykli jak na przykład 5-amino-2,5-dihydrobenzo[*b*]oksepina (Schemat 5).¹³



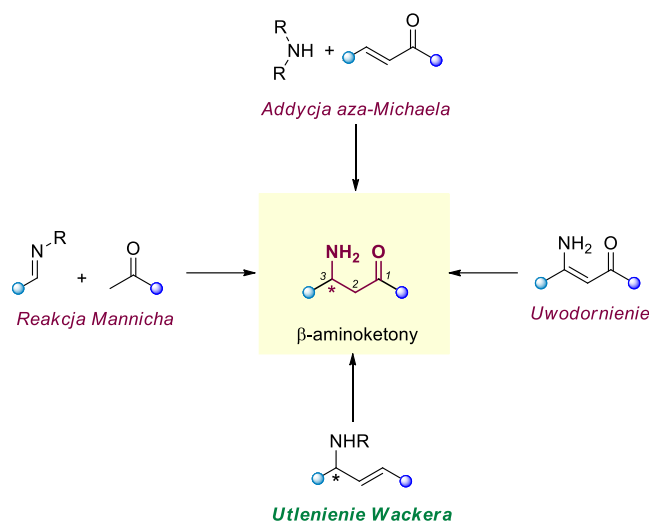
Schemat 5. Wykorzystane w Zespole XXI IChO PAN transformacje alliloamin.

Tak więc w większości stosowanych dotąd projektów docelowo wiązanie podwójne uzyskiwanych alliloamin poddawano degradacji, wobec czego omijane są potencjalne problemy związane z brakiem regiokontroli funkcjonalizacji nieaktywowanego, wewnętrznego alkeny. Biorąc jednak pod uwagę, iż osiągnięty już został zadowalający poziom poznania tych procesów, a możliwość dywersyfikacji otrzymywanych struktur praktycznie wyczerpana, wraz z moim Promotorem postanowiliśmy skupić uwagę na niedestruktywnych strategiach, w szczególności na rozmaitych wariantach procesów oksydacyjnych wiązania podwójnego w alliloaminach, jak również jego hydrofunkcjonalizacji. Uwaga naszego Zespołu skierowała się na trzy klasy związków: α -amino ketony, β -amino ketony oraz γ -amino ketony/estry.

Ja postanowiłem skupić się na β -aminoketonach. Jest to motyw strukturalny szeroko stosowany w syntezie szeregu substancji biologicznie aktywnych.¹⁴ Ich asymetryczna synteza zdominowana jest głównie przez reakcję Mannicha.^{14a, 15} Innymi często wykorzystywanymi strategiami są addycja *aza*-Michaela¹⁶ oraz uwodornienia β -ketoenamin¹⁷ (Schemat 6). Niestety, aby w reakcji Mannicha lub *aza*-Michaela uzyskiwać wysokie nadmiary enancjomeryczne konieczne jest stosowanie reagentów posiadających silnie zróżnicowane podstawniki, a więc najczęściej aldiminy i acetofenony, oraz 1^o lub 2^o aminy i proste akceptory Michaela (np. krotoniany lub cynamoniary). Niestety, reakcje te zawodzą w przypadku syntezy β -aminoketonów posiadających przy atomie węgla związanym z azotem, dwa podobne podstawniki aryłowe, lub strukturalnie zbliżone dwie grupy alkilowe ewentualnie grupę metylową i atom wodoru. W tych przypadkach, niestety nie ma mowy o możliwości efektywnego stereoróżnicowania stron prochiralnych reagentów a tym samym uzyskiwania produktów z wysoką czystością optyczną.

Jak mogłem się przekonać na podstawie wcześniejszych prac zespołu, oraz swoich doświadczeń, stosowane reakcje przegrupowania sigmatropowego cyjanianów allilowych stanowią dogodny sposób pozyskiwania strukturalnie zróżnicowanych alliloamin, w tym struktur zawierających czteropodstawione centrum stereogeniczne zlokalizowane na allilowej pozycji. Ta efektywność wynika oczywiście z wewnątrzcząsteczkowego charakteru procesu, który jest

znacznie mniej wrażliwy na czynniki steryczne niż reakcje międzycząsteczkowe. Wspomniana redukcja enamin niestety w ogóle nie nadaje się do syntezy tych szczególnych pochodnych alliloamin.



Schemat 6. Strategie syntezy nieracemicznych β -aminoketonów.

W związku z powyższym, jako drugi zasadniczy cel badań obrąłem sobie opracowanie warunków pozwalających na przekształcenie uzyskanych alliloamin w odpowiednie β -aminoketony. Postanowiłem wykorzystać doskonale znaną reakcję Tsujiego-Wackera, tj. katalizowane kompleksami Pd utlenienie wiązania podwójnego do grupy aldehydowej lub ketonowej. Istotnym problemem w planowanych pracach jest fakt, iż reakcje Wackera przebiegają doskonale w przypadku utleniania terminalnych wiązań podwójnych. W przypadku alliloamin, które planowałem uzyskać realizując pierwszy cel badawczy, to wiązanie jest usytuowane wewnątrz. Tego typu wiązania są dużo mniej reaktywne niż terminalne, a na domiar złego prowadzą zwykle do mieszaniny regioizomerycznych produktów. Bazując na przesłankach literaturowych, przypuściłem, iż obecna w ich strukturze grupa aminowa może pośrednio lub bezpośrednio uczestniczyć w aktywacji wiązania podwójnego i przyczynić się do kontroli regioselekcji procesu utleniania.

Reasumując, celem moich prac badawczych było opracowanie efektywnych metod syntezy alkoholi allilowych, alliloamin i β -aminoketonów ze szczególnym naciskiem na rozwiązanie wspomnianych niedogodności wymienionych metod.

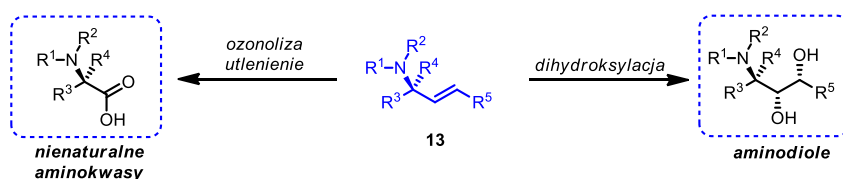
2. ALLILOAMINY W CHEMII ORGANICZNEJ

2.1. Wprowadzenie

Alliloaminy, o ogólnej strukturze **13**, są niezwykle cenną klasą dwufunkcyjnych związków organicznych o szerokim spektrum zastosowań z punktu widzenia syntetycznej chemii organicznej i medycznej. Oczywiście jest to spowodowane obecnością w ich strukturze dwóch kluczowych ugrupowań: wiązania podwójnego oraz grupy aminowej. Możliwość modyfikacji każdej z nich z osobna, jak również synergiczne reakcje obydwu grup, stwarzają możliwość przeprowadzenia szerokiej gamy transformacji, w tym procesów cyklizacji, dając dostęp do złożonych układów molekularnych.

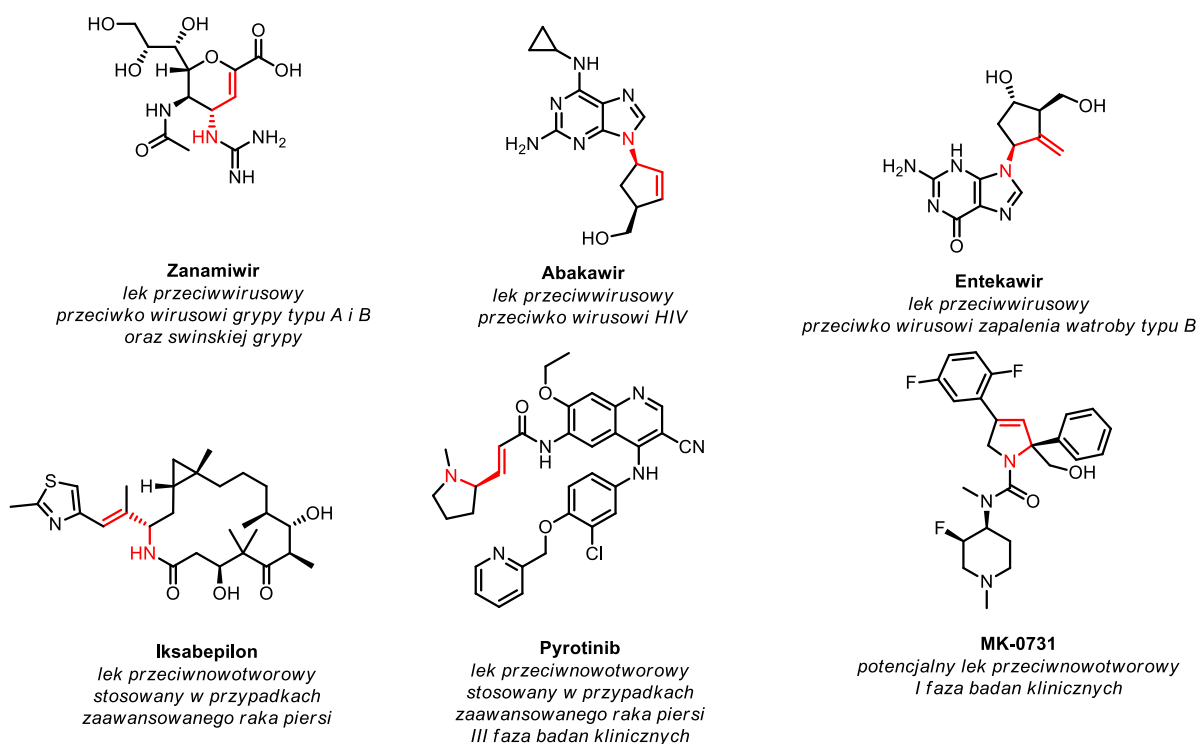
Możliwość wykorzystania alliloamin w procesach cyklizacji ma tu niebagatelne znaczenie, gdyż możliwa jest w ten sposób synteza różnorodnych *aza*-heterocyklicznych związków organicznych.¹⁸ Jeżeli uwzględnić przy tym, że niemal 75% substancji czynnych dopuszczonych do stosowania jako leki przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (*ang.* Food and Drug Administration, FDA), posiada w swojej strukturze nasycony, nienasycony lub częściowo nasycony pierścień heterocykliczny zawierający co najmniej 1 atom azotu,¹⁹ oraz fakt, że 23 spośród 200 najlepiej sprzedających się leków na świecie zawiera w swojej strukturze pierścień pirolidyny,²⁰ to znaczenie alliloamin jako dogodnej platformy to tworzenia złożonych układów heterocyklicznych wzrasta jeszcze bardziej. Tę pulę poszerzają dodatkowo bioaktywne związki pochodzenia naturalnego, w szczególności alkaloidy. W wielu przypadkach ich pozyskiwanie na drodze syntezy stanowi istotną alternatywę dla ich pozyskiwania z surowców naturalnych.²¹

Wysoka użyteczność syntetyczna alliloamin tkwi również w unikatowej reaktywności alkenów, a część tego zagadnienia omówię w następnym rozdziale. Ponadto, ich proste transformacje, takie jak np. ozonoliza czy dihydroksylowanie nabierają nowego znaczenia gdy w pobliżu znajduje się atom azotu, gdyż wtedy takie reakcje mogą prowadzić np. do nienaturalnych α -aminokwasów²² czy aminodioli (Schemat 7), które mają kluczowe znaczenie w syntezie związków biologicznie aktywnych,^{1h, 22a, 23} np. peptydów, iminocukrów, alkaloidów, a także innych małych cząsteczkowych leków.



Schemat 7. Ogólna struktura alliloamin oraz wybrane transformacje wiązania podwójnego w syntezie sfunkcjonalizowanych bloków budulcowych.

Ugrupowanie alliloaminy nie jest częstym motywem strukturalnym cząsteczek leków – w chemii medycznej bardziej są postrzegane jako bloki budulcowe i związki przejściowe. Mimo tego istnieje grupa związków bioaktywnych, w których strukturze można dostrzec wspomniane ugrupowanie (Rysunek 1). Na uwagę zasługują tu substancje przeciwwirusowe zanamiwir,²⁴ stosowany przeciwko wirusom grypy, abakawir²⁵ wykorzystywany w terapii przeciw wirusowi HIV oraz entekawir,²⁶ wykorzystywany w leczeniu zapalenia wątroby typu B. Fragment alliloaminy można również znaleźć w szeregu substancji przeciwnowotworowych, w tym w iksabepilonie²⁷ oraz, będącym w III fazie badań klinicznych, pyrotinibie.²⁸ Oba związki stosowane są w terapii raka piersi. Do tej grupy możemy również zaliczyć związek MK-0731,²⁹ będący obecnie w fazie badań klinicznych jako potencjalna substancja o działaniu przeciwnowotworowym. Co prawda rdzeń tego związku stanowi częściowo zredukowany pierścień pirolu, to mimo wszystko możemy postrzegać ten fragment jako alliloaminę, w tym przypadku cykliczną.



Rysunek 1. Selekcja leków zawierających ugrupowanie alliloaminy.

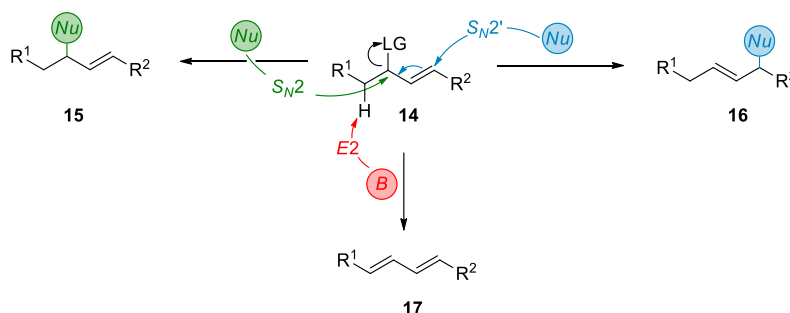
2.2. Podstawowe strategie syntezy alliloamin

Ogromne znaczenie alliloamin, jako bloków budulcowych w syntezie złożonych związków organicznych, wymusza konieczność posiadania odpowiednich metod wydajnego konstruowania tych układów. Mimo, że związki te są znane od dekad nadal prowadzone są badania dostarczające nowych strategii ich tworzenia. Szczególny nacisk kładziony jest na metody które umożliwiają stereoselektywne ich tworzenie i to zarówno syntezę związków chiralnych jak i pełną kontrolę geometrii wiązania podwójnego. W tym podrozdziale zaprezentuję podstawowe strategie syntezy allilamin, właśnie ze szczególnym naciskiem na syntezę asymetryczną, z jednoczesnym komentarzem dotyczącym zalet tych metod oraz przypadków gdy zawodzą. Zasadniczo strategie syntezy alliloamin można podzielić na następujące grupy:

1. Transformacje oparte na przekształceniu jednej grupy funkcyjnej (reakcje substytucji, procesy reduktywne itp.),
2. Transformacje oparte na funkcjonalizacji prostych alliloamin (reakcje sprzęgania, metateza),
3. Transformacje oparte na addycji do imin i winyloimin,
4. Transformacje oparte na reorganizacji układu allilowego (reakcja Tsujiego-Trosta, przegrupowania sigmatropowe),
5. C-H aminowanie pozycji allilowej,
6. Hydrofunkcjonalizacja układów nienasyconych (allenów, dienów).

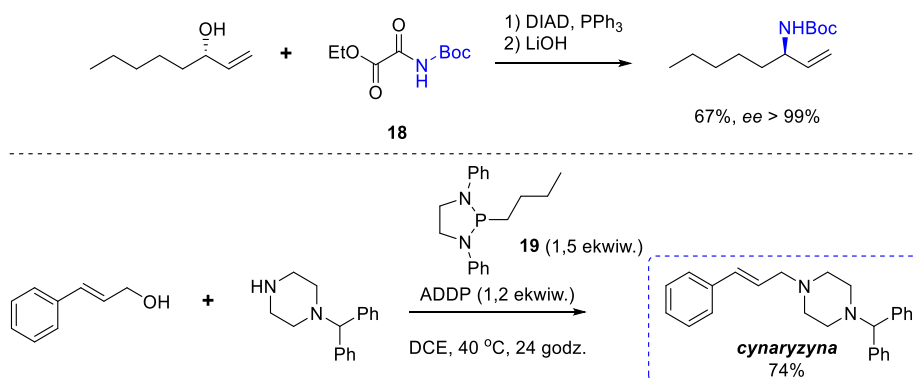
Mając na uwadze syntezę asymetryczną pragnę zaznaczyć iż, w przypadkach gdy asymetryczna synteza danej alliloaminy jest nieefektywna możliwe jest przeprowadzenie (dynamicznego) kinetycznego rozdzielenia mieszaniny racemicznej.³⁰

Reakcja dwucząsteczkowej substytucji nukleofilowej (S_N2) jest jedną z podstawowych transformacji w chemii organicznej. Niestety w przypadku elektrofilu typu allilowego (**14**) możliwa jest konkurencja mechanizmu S_N2' , prowadząca do alternatywnego produktu wskutek formalnego ataku nukleofila (np. azotowego) na wiązanie podwójne układu allilowego wraz z następującą eliminacją halogenku. Zazwyczaj takie reakcje prowadzą do otrzymania mieszaniny izomerycznych produktów (**15**, **16**). Stąd też takie reakcje najczęściej prowadzi się na symetrycznych elektrofilach allilowych. Kolejną niedogodnością tej strategii jest dodatkowy proces uboczny – reakcja dwucząsteczkowej eliminacji (E2) (Schemat 8, dien **17**), która jest szczególnie faworyzowana w przypadku bardziej zatłoczonych sterycznie elektrofilu (a za takie można uznawać drugorzędowe halogenki – jest to ważne, gdy kładziemy nacisk na syntezę związków chiralnych), a także nukleofili o wysokiej zasadowości.



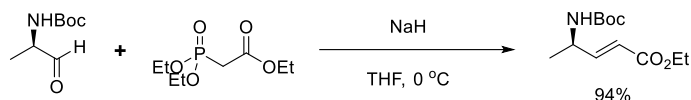
Schemat 8. Potencjalne mechanizmy i produkty reakcji elektrofilu allilowego z nukleofilami.

Reakcja Mitsunobu, będąca dogodną metodą aktywacji alkoholi alkilowych na reakcje substytucji nukleofilowej, całkiem dobrze sprawdza się także w syntezie pochodnych alliloamin. W przypadku tej reakcji konkurencja między procesami S_N2 a S_N2' zazwyczaj nie występuje prowadząc do utworzenia produktów tej pierwszej reakcji (Schemat 9).³¹ Co do zasady, pronukleofil musi charakteryzować się znaczącą kwasowością (pK_a poniżej 11).³² Dogodnymi pronukleofilami w tej reakcji mogą być ftalimidy (jako alternatywne warunki reakcji Gabriela)³³ lub związek **18**, będący źródłem grupy -NHBoc. Wspomniane wymagania odnośnie kwasowości pronukleofila wyklucza z bazy reagentów aminy alifatyczne, jednak Kang³² pokazał, że zastosowanie pochodnych 1,3,2-diazafosolidyny (np. **19**) pozwala na rozszerzenie zakresu stosowalności o aminy alifatyczne. Zostało to wykorzystane m.in. w syntezie cynaryzyny. Istnieją doniesienia na temat kontrolowanej zmiany regioselekcji w reakcji Mitsunobu i otrzymywania produktów procesu S_N2' . Kluczowe w tym przypadku jest elektronowe lub steryczne zaburzenie struktury allilowego elektrofilu, np. stosując addukty Mority-Baylissa-Hillmana zawierające ubogie w elektrony wiązanie podwójne³⁴ lub dodatkowe zatłoczenie steryczne w pobliżu atomu tlenu, np. grupą silylową.³⁵



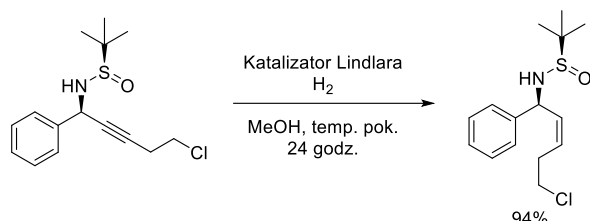
Schemat 9. Wybrane warianty reakcji Mitsunobu w syntezie alliloamin.

Aldehydy i ketony zawierające w pozycji α ugrupowanie azotowe można przekształcić w alliloaminy w reakcji Wittiga³⁶ stosując odpowiednie ylidy fosforowe (Schemat 10), jednakowoż w przypadku stosowania ketonów może się tworzyć mieszanina diastereoizomerów (*E*) i (*Z*).³⁷ Analogiczne produkty można również otrzymać w reakcji α,α -dibromoestrów z α -aminoaldehydami katalizowanej CrCl_2 .³⁸



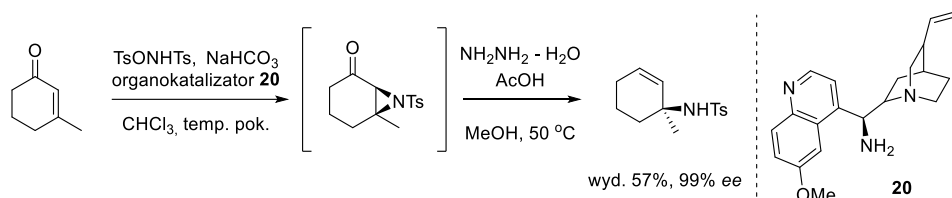
Schemat 10. Olefinacja α -aminoaldehydów jako metoda syntezy alliloamin.

Kolejnym przykładem prostych transformacji jest semi-uwodornienie amin propargilowych, a dokładnie wiązania potrójnego węgiel – węgiel do wiązania podwójnego za pomocą wodoru w obecności katalizatora Lindlara.³⁹ W tym przypadku otrzymuje się selektywnie wiązanie podwójne o konfiguracji (*Z*) i w wielu przypadkach może być to preferowana metoda syntezy alliloamin o tej konfiguracji⁴⁰ (Schemat 11).



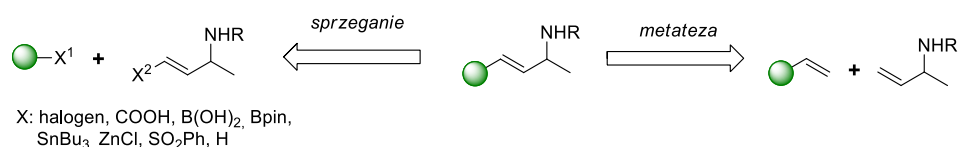
Schemat 11. Semi-uwodornienie amin propargilowych z wykorzystaniem katalizatora Lindlara.

Ponadto, α,β -enony można przekształcić w alliloaminy na drodze dwuetapowej sekwencji enancjoselektywnego azyrydynowania i następczej reakcji Whartona (Schemat 12).⁴¹ Strategia ta może zostać wykorzystana w syntezie alliloamin zawierających czteropodstawione centrum stereogeniczne.



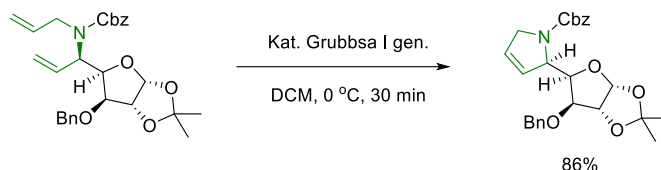
Schemat 12. Sekwencja enancjoselektywnego azyrydynowania α,β -enonów i reakcji Whartona.

Inną strategią syntezy złożonych alliloamin, w tym tych nieracemicznych, są transformacje w obrębie wiązania podwójnego innej, strukturalnie prostszej alliloaminy. Takich transformacji można dokonać na kilka sposobów. Na przykład poprzez reakcje metatezy krzyżowej olefin lub sprzęgania substratu z aktywowanym wiązaniem podwójnym (reagenty winylowe), a także poprzez C-H aktywację wiązania podwójnego (Schemat 13).



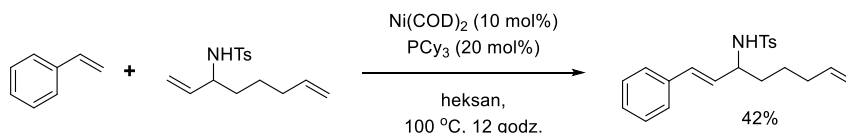
Schemat 13. Strategie modyfikacji alliloamin w obrębie wiązania podwójnego węgiel-węgiel.

Bardzo ciekawą metodą jest reakcja krzyżowej metatezy olefin. Pozwala ona na przekształcenie prostej alliloaminy (np. z terminalnym wiązaniem podwójnym) w bardziej skomplikowany układ. Niemniej, ta metoda zazwyczaj wymaga stosowania dużego nadmiaru jednej z olefin, aby zapewnić wysoką selektywność procesu. Ponadto, metateza zamknięcia pierścienia jest szeroko stosowana w syntezie cyklicznych układów (stosując odpowiednie dieny jako substraty, Schemat 14).⁴² W przypadku niektórych substratów istnieje możliwość „zatrucia” katalizatora rutenowego⁴³ przez atom/atomy azotu obecne w cząsteczce, stąd też czasem należy liczyć się z koniecznością stosowania grup zabezpieczających bądź ich zamiany⁴⁴ lub poszukiwanie alternatywnych warunków reakcji, np. dodatku związków tytanu⁴⁵ lub zastosowania energii mikrofalowej.⁴⁶



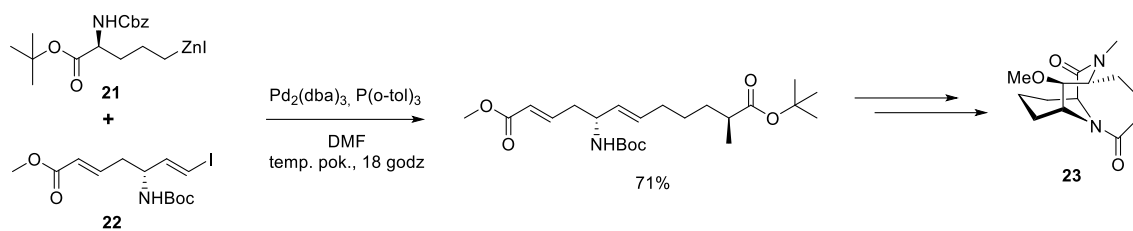
Schemat 14. Metateza zamknięcia pierścienia jako metoda funkcjonalizacji alliloamin.

Poza katalizatorami metatezy opartych na rutenie, kompleksy Ni również mogą uczestniczyć w procesach metatezy olefin. Jak pokazał Zhou, ta reakcja może być charakterystyczna i specyficzna tylko i wyłącznie dla *N*-tosylo alliloamin. Jak wynika z zaproponowanego mechanizmu, ekskluzywność ta jest wynikiem tworzenia się pośrednio sulfonyloiminy, będącej ligandem dla katalizatora niklowego. Niestety, skutkiem ubocznym takiego przebiegu reakcji jest racemizacja centrum stereogenicznego. Najlepszymi substratami w tej reakcji są terminalne alliloaminy, gdyż w wyniku reakcji metatezy z inną olefiną wydziela się wtedy lotny etylen, który jest usuwany z mieszaniny reakcyjnej, co z kolei przesuwa równowagę reakcji (Schemat 15).



Schemat 15. Metateza olefin specyficzna dla alliloamin.

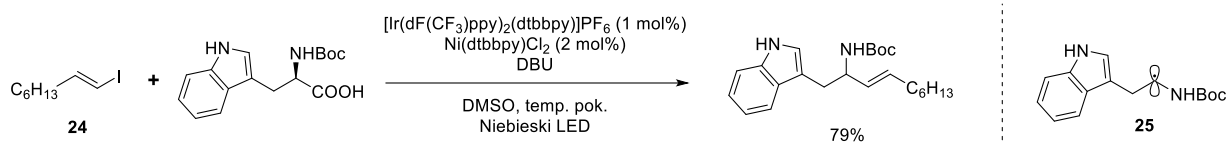
Typowym przykładem drugiej grupy metod syntezy alliloamin są reakcje sprzęgania halogenków winylowych typu **22** z odczynnikami cynkoorganicznymi (np. **21**). Reakcje tego typu umożliwiają syntezę szerokiego spektrum złożonych systemów molekularnych, w tym alliloamin, poprzez łączenie strukturalnie prostych bloków budulcowych. Metoda ta doskonale nadaje się do wprowadzania grup arylowych, heteroarylowych, winylowych i 1° alkilowych.⁴⁷ Strategia ta została wykorzystana m.in. w syntezie tricyklicznego związku **23**, będącego ligandem białka FKBP51⁴⁸ (Schemat 16). Ponadto, enancjoselektywne litowanie *N*-Boc-pirolidyny, z następczą wymianą lit-cynk pozwala na otrzymywanie winylowanych pochodnych pirolidyny.⁴⁹ Także inne klasyczne reakcje sprzęgania, na przykład reakcja Suzukiego⁵⁰ czy Stilla,⁵¹ są doskonałym narzędziem do wprowadzania podstawników arylowych do *N*-(3-haloallilo)- lub *N*-(2-haloallilo)amin.



Schemat 16. Wykorzystanie sprzęgania Negishiego w syntezie bloku budulcowego liganda białka FKBP51.

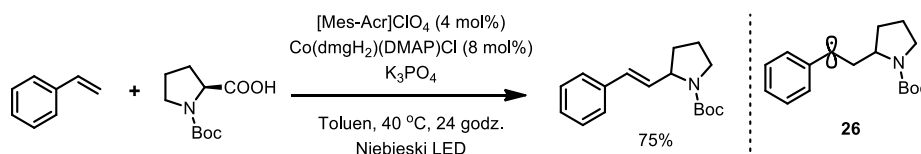
W ostatnim dziesięcioleciu rozwój nowoczesnej fotochemii organicznej i renesans chemii rodników, sprawił, iż opracowano szereg metod tworzenia wiązań $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$, w warunkach fotoredoks lub metalafotoredoks, co szczegółowo omówię w dalszej części pracy.

Synteza alliloamin w warunkach fotoredoks może zostać zrealizowana podobnie jak w poprzednim paragrafie, np. stosując prefunkcjonalizowane halogenki winylowe (takie jak np. **22**), lub stosując prostsze halogenki (np. **24**) i wykorzystując tworzenie rodników typu **25**, zlokalizowanych na atomie α względem atomu azotu – ich prekursorami są α -aminokwasy i ich pochodne oraz proste aminy (na drodze C-H funkcjonalizacji).⁵² w 2014 roku MacMillan⁵³ opublikował strategię stanowiącą katalizowaną kompleksem niklu reakcję sprzęgania jodków winylowych z kwasami karboksylowymi (Schemat 17). W dodatku, MacMillan⁵² oraz Panda wykazali, że sulfony winylowe są świetnymi akceptorami omawianych rodników, a w dodatku możliwa jest kontrola geometrii otrzymywanego wiązania podwójnego (reakcja przebiega przez mechanizm addycji/eliminacji co będę dokładniej omawiał w rozdziale o fotochemii). Od razu należy zaznaczyć, iż z racji, że w reakcji generowany jest rodnik typu **25** w takich reakcjach sprzęgania dochodzi do racemizacji.



Schemat 17. Wykorzystanie dekarboksylacyjnego sprzęgania α -aminokwasów w syntezie alliloamin.

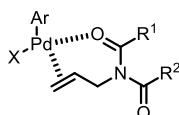
Ostatnią grupą sprzęgań jakie chce omówić są C-H funkcjonalizacje. Pozostając w tematyce katalizy fotoredoks chciałbym zwrócić uwagę na raporty przedstawione przez Shanga,⁵⁴ Fu⁵⁵ oraz Wu,⁵⁶ w których terminalne styreny reagują z rodnikami, tworząc pośrednio stadium rodnika benzyłowego **26**, który jest wychwytywany przez kompleks metalu (kobaltowego lub palladowego), a następnie promuje reakcję β -H eliminacji, odtwarzając wiązanie podwójne (Schemat 18).



Schemat 18. Formalne C-H alkilowanie styrenów.

Co ciekawe, terminalne alliloaminy są świetnymi substratami w reakcji Hecka. Jest to o tyle interesujące, gdyż niesfunkcjonalizowane alifatyczne alkeny wykazują się zazwyczaj niską reaktywnością w tego typu reakcjach, jednak obecność odpowiednio usytuowanej w cząsteczce

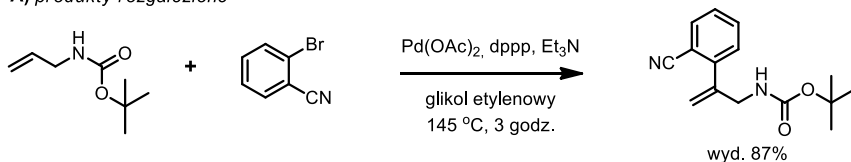
dodatkowej grupy donorowej, sprzyja tworzeniu i stabilizacji π -kompleksu Pd-olefina. Najczęściej stosowanymi ugrupowaniami są rozmaite układy posiadające donorowe wiązanie typu amidowego, które poprzez atom tlenu tworzy kompleks przedstawiony na Rysunku 2. Tak utworzony kompleks pozwala na aktywację wiązania podwójnego w alliloaminach i przeprowadzenie reakcji sprzęgania. Tak więc typowymi substratami w tych reakcjach są terminalne *N*-zabezpieczone alliloaminy w tym pochodne *N*-acylowe, *N*-karbaminianowe oraz *N*-sulfonoamidy. Równie użytecznymi są *N*-alliloimidy (np. pochodne ftalimidu) i *N,N*-biskarbaminiany (allil-*N*(Boc)₂). Te dwie ostatnie grupy są szczególnie skuteczne, gdyż zapewniają wysokie wydajności oraz regio- i diastereoselektywność sprzęgania.⁵⁷



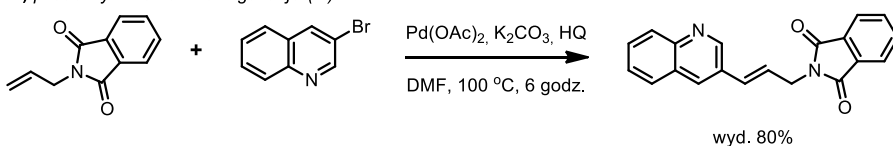
Rysunek 2. Struktura powstającego kompleksu palladu w omawianej reakcji Hecka.

W zależności od warunków reakcji możliwa jest kontrola regioselektywności reakcji poprzez funkcjonalizację pozycji β lub γ . Zastosowanie dwudentnych ligandów, tj. dppp lub dppf pozwala na syntezę produktów rozgałęzionych^{57a, 57b, 58} (Schemat 19A). Z kolei niestosowanie ligandów fosforowych odwraca ten trend, umożliwiając syntezę produktów liniowych^{58c, 59} (Schemat 19B). W tym przypadku mamy możliwość tworzenia diastereoizomerycznych produktów o konfiguracji (*E*) i (*Z*). W większości przypadków mamy do czynienia z selektywnym tworzeniem się termodynamicznie trwalszego produktu (*E*), natomiast wprowadzenie na atom azotu podstawnika zdolnego do chelatowania atomu Pd (np. pierścienia pirydyny), pozwala na zmianę sposobu aktywacji i otrzymywanie (*Z*)-alliloamin z wysoką stereoselektywnością (Schemat 19C).^{59b}

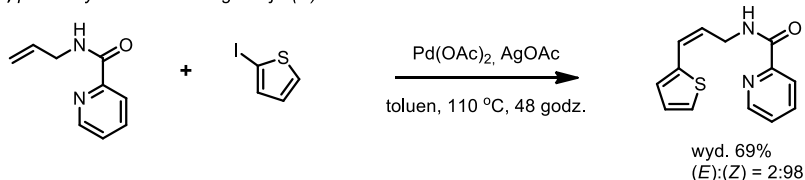
A) produkty rozgałęzione



B) produkty liniowe - konfiguracja (*E*)



C) produkty liniowe - konfiguracja (*Z*)

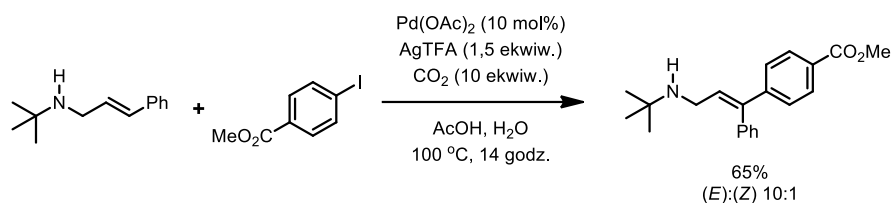


Schemat 19. Regio- oraz diastereokontrola w reakcji Hecka alliloamin.

Drugim komponentem w omawianych reakcjach Hecka są oczywiście rozmaite związki aryłowe, przede wszystkim halogenki (Ar-I, Ar-Br, rzadziej chlorki)^{58c} oraz tzw. (pseudo)halogenki^{57a, 57b, 58a} (np. tosylany, lub tryflany aryłowe). Ponadto wykorzystuje się także kwasy boronowe i ich pochodne (estry pinakolowe i sole trifluoroborane⁶⁰), sole

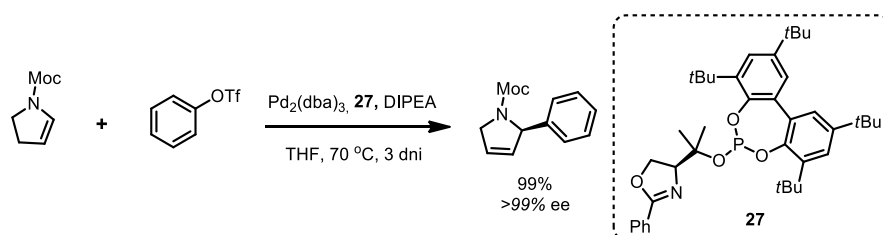
diazoniowe,^{57c} ale także nieaktywowane areny. Te ostatnie ulegają sprzęganiu na drodze C-H aktywacji, a reaktywne są zarówno układy ubogie w elektrony (reaguje pozycja *meta*⁶¹ względem grupy elektronoakceptorowej), bogate w elektrony⁶² oraz heterocykle takie jak furan i tiofen⁶³ (selektywnie w pozycji 2 – jeśli jest dostępna).

Ciekawy wkład w istniejącą metodologię przedstawił Young, który zademonstrował możliwość stosowania pierwszo- i drugorzędowych alliloamin alifatycznych jako substratów w reakcji Hecka.⁶⁴ w tym przypadku konieczny jest dodatek dwutlenku węgla do mieszaniny reakcyjnej, dzięki czemu amina zostaje *in situ* zabezpieczona jako pochodna kwasu karbaminowego. Drugim unikalnym aspektem tej metodologii jest możliwość otrzymywania w ten sposób 3,3-diaryloalliloamin (Schemat 20).



Schemat 20. Reakcja Hecka z wykorzystaniem alifatycznych alliloamin.

Zastosowanie cyklicznych enamin w reakcji Hecka⁶⁵ prowadzi do zmodyfikowanego mechanizmu reakcji. Stosowanie odpowiednio zaprojektowanych ligandów pozwala na regioselektywny proces β -eliminacji wodorku palladu – prowadząc do utworzenia wiązania podwójnego węgiel-węgiel w innej pozycji niż w cząsteczce substratu (Schemat 21). Ponadto, chiralne ligandy dają możliwość wprowadzenia indukcji asymetrycznej podczas etapu karbopalladowania.⁶⁶ Poza opisywanym przykładem cyklicznych enamin, znane są wewnątrzcząsteczkowe warianty reakcji Hecka.⁶⁷ Jak widać, reakcja Hecka może być wyjątkowo skuteczną metodą otrzymywania pewnych typów alliloamin, jednak do tej pory nie znaleziono skutecznego układu katalitycznego, który byłby użyteczny w innych niż modelowych konfiguracjach.

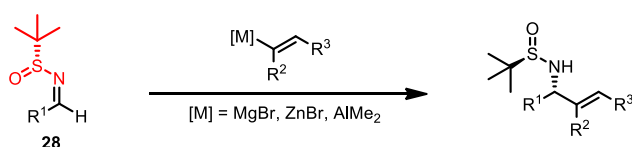


Schemat 21. Enancjoselektywna reakcja Hecka cyklicznych enamin.

Do drugiej grupy strategii tworzenia alliloamin należą transformacje oparte na addycji odczynnika nukleofilowego do odpowiedniego akceptora, w tym przypadku iminy. w przypadku tych elektrofili, możliwe są dwie zasadnicze strategie: addycja nukleofila winylowego do iminy lub dowolnego nukleofila do α,β -eniminy.

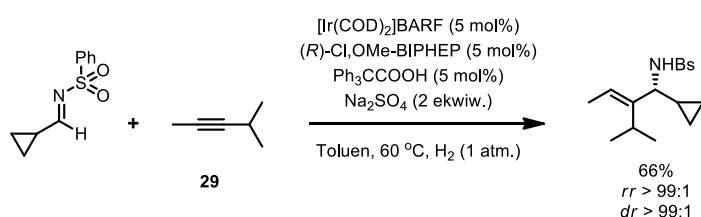
Pierwsze doniesienia dotyczące asymetrycznego winylowania imin opierały się na diastereoselektywnej addycji do chiralnej iminy na przykład związku **28** (Schemat 22).⁶⁸ w tym przypadku stechiometrycznymi reagentami nukleofilowymi były odpowiednie winylowe związki magnezo-,⁶⁹ cynko-⁷⁰ lub glikoorganiczne.⁷¹

Istotnym ograniczeniem tych reakcji jest oczywiście wysoka reaktywność i nietrwałość związków metaloorganicznych, z drugiej zaś trwałość i aktywność partnera elektrofilowego. Zwłaszcza ostatni aspekt jest tu kluczowy, a jego rezultatem jest konieczność stosowania aktywowanych imin, najczęściej poprzez wprowadzanie elektronoakceptorowej grupy funkcyjnej na atom azotu. Jak zaprezentowałem na Schemacie 22, prym w tej materii wiodą chiralne sulfinyloiminy, gdyż zapewniają odpowiedni poziom aktywacji na atak nukleofilowy, a ponadto są efektywnym czynnikiem stereoróżnicującym – często pozwalającym na uzyskiwanie *dr* w granicach 99:1.



Schemat 22. Diastereoselektywna addycja związków metaloorganicznych do imin.

Naturalnie, konieczność stosowania stechiometrycznych ilości pomocników chiralnych nie jawi się jako atrakcyjna metoda syntetyczna. Jednym z rozwiązań opracowanych przez naukowców na całym świecie jest reakcja reduktywnego sprzęgania imin i alkinów (Schemat 23).⁷² Niewątpliwą zaletą reakcji sprzęgania alkinów z iminami jest szeroki wachlarz dostępnych katalizatorów tej reakcji (np. kompleksy Ni,⁷³ Rh,⁷⁴ Ir⁷⁵), oraz dostępność obydwu reagentów. Niestety, praktyczny aspekt tej metody jest nieco ograniczony w przypadkach niesymetrycznych alkinów, ze względu na możliwość powstawania dwóch izomerycznych produktów. Kontrola regioselektywności często jest możliwa, gdy alkin posiada podstawniki o skrajnie odmiennym charakterze elektronowym lub sterycznym (np. podstawnik arylowy vs podstawnik alkilowy lub trimetylosililowy⁷⁶). Prowadząc reakcje sprzęgania w obecności katalizatorów irydowych możliwa jest kontrola regioselektywności reakcji z alkinami posiadającymi grupy alifatyczne wykorzystując efekty steryczne,⁷⁵ jak w przypadku regioselektywnej syntezy z wykorzystaniem alkinu **29**, zawierającego podstawnik metylowy i izopropylowy, co obrazuje Schemat 23. Jak już o tym wspominałem, w przypadku reagenta iminowego, konieczna jest jego aktywacja poprzez wprowadzenie odpowiedniej grupy, najczęściej elektronoakceptorowej lub arylu, na atom azotu, co częściowo ogranicza pulę możliwych do wykorzystania substratów.



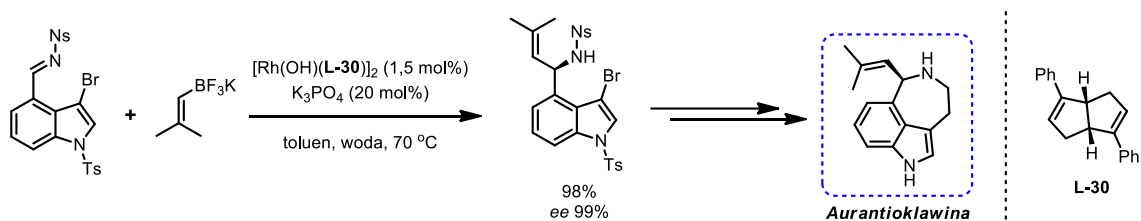
Schemat 23. Reduktywne sprzęganie alkinów z iminami.

Ponadto, Shi⁷⁶ pokazał bezpośrednie wykorzystanie *N*-sulfonyloamin, jako trwalszych od imin indywidualów chemicznych, natomiast sam cykl katalityczny przebiega przez stadium iminy.

O ile reakcja zaprezentowana na Schemacie 23 jest świetna jeśli chodzi o regio- i diastereoselekcje z wykorzystaniem dość wymagającego (pod tym względem) substratu to ma ona jedno zasadnicze ograniczenie – nie daje dostępu do przeciwnego regio- i diastereoizomeru. Sposobem na ominięcie tego problemu jest zastąpienie alkinów odpowiednimi reagentami winylowymi, w szczególności kwasami winyloboronowymi i ich pochodnymi. Związki te są często dostępne komercyjnie, a ponadto możliwość dywersyfikacji ich struktury z wykorzystaniem

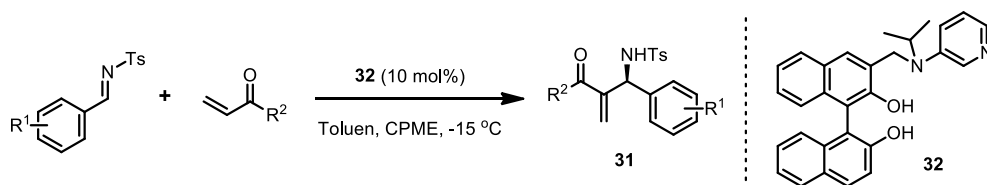
istniejących metod są ogromne. Do dwóch najważniejszych strategii ich otrzymywania zaliczamy hydroborowanie alkinów⁷⁷ oraz reakcję Miyaury, pozwalającą na transformacje halogenków winylowych oraz triflanów winylowych⁷⁸ (otrzymywanych z aldehydów i ketonów) w odpowiednie estry boronowe.

W 2009 roku Ellman pokazał, że kompleksy rodu(I) mogą katalizować diastereo selektywną addycję winylowych soli trifluoroboranowych do chiralnych *N*-sulfinyloimin.⁷⁹ Praca ta dała podwaliny dla opracowania enancjoselektywnych wariantów tej reakcji.⁸⁰ Opracowane systemy katalityczne zapewniają wysokie nadmiary enancjomeryczne wyłącznie dla imin aromatycznych. Natomiast, w przypadku imin alifatycznych, celem uzyskania wysokiej indukcji asymetrycznej, konieczne jest stosowanie odpowiednich pomocników chiralnych na atomie azotu, np. *N*-*tert*-butylosulfinyloiminy.⁷⁹ Lin wykorzystał tę strategię w syntezie alkaloidu aurantioklawiny (Schemat 24).⁸¹



Schemat 24. Wykorzystanie addycji związków winyloborowych do imin w syntezie aurantioklawiny.

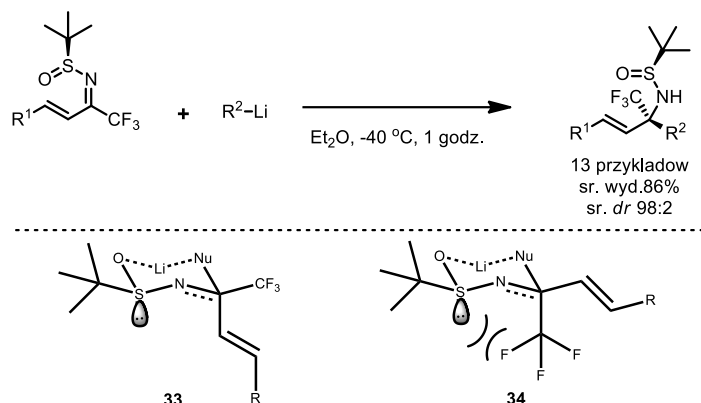
Ponadto, Sasai zademonstrował syntezę alliloamin o strukturze typu **31** na drodze asymetrycznej reakcji *aza*-Mority-Baylisa-Hillmana.⁸² Opracował w tym celu organokatalizator **32** na bazie BINOLu (Schemat 25). Podobnie jak w przypadku addycji związków winyloborowych, reakcja ta jest skuteczna tylko i wyłącznie dla imin aromatycznych.



Schemat 25. Synteza alliloamin poprzez reakcję *aza*-Mority-Baylisa-Hillmana.

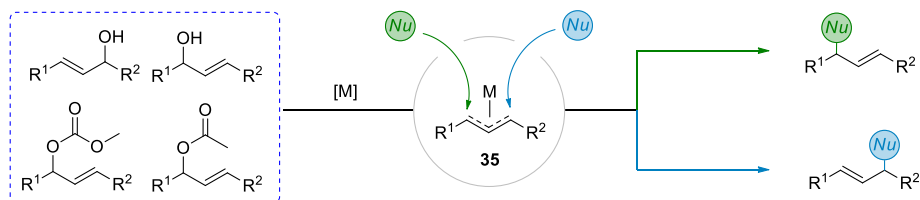
Jak wspominałem wcześniej, winyloiminy są kolejną grupą prekursorów alliloamin. Pierwszy przykład asymetrycznej addycji nukleofilowej opisał Nicaise. W tym celu generował odczynniki litoorganiczne chelatowane za pomocą stechiometrycznych chiralnych ligandów, na przykład sparteiny lub pochodnych (bis)oksazolidynowych.⁸³ w kolejnych latach pojawiły się przykłady reakcji w których wykorzystywano głównie grupę *N*-*tert*-butylosulfinyłową i jej analogi, jako induktor asymetrii (pomocnik chiralny) między innymi w reakcji asymetrycznego uwodornienia⁸⁴ katalizowanego kompleksami Ru, trifluorometylowania⁸⁵ oraz addycji związków litoorganicznych do fluorowanych pochodnych winyloketimin.⁸⁶ Niestety, wykorzystując tę strategię asymetryczna synteza alliloamin z czteropodstawionym centrum stereogenicznym możliwa jest jedynie w przypadku fluorowanych winyloketimin. Wynika to ze zwiększonej elektrofilowości takich imin, oraz korzystnego ułożenia grupy CF₃ w pozycji ekwatorialnej w sześcioczłonowym stanie przejściowym **33** (Schemat 26). Jest to oczywiście podyktowane względami stereoelektronowymi, w tym przypadku chodzi o eliminację negatywnych

oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy grupą trifluorometylową a wolną parą elektronową układu sulfinyowego, co ma miejsce w konformacji **34** stanu przejściowego.



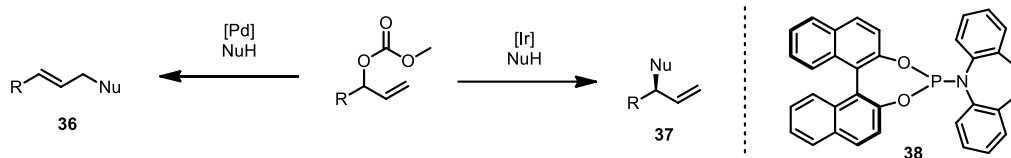
Schemat 26. Diastereoselektywna addycja związków litoorganicznych do trifluorometylowinyloimin.

Teraz chciałbym omówić reakcje, w których dochodzi do reorganizacji układu allilowego. Sztandarową transformacją jeśli chodzi o syntezę alliloamin w ten sposób jest reakcja Tsujiego-Trosta. Jest to bardzo dogodna metoda ich syntezy wychodząc z odpowiednich elektrofilii allilowych, na przykład alkoholi, węglanów, czy estrów. Reakcje te prowadzone są najczęściej w obecności kompleksów metali przejściowych^{1c, 87} (Pd, Ir, Co, Rh) jako katalizatorów (Schemat 27). Źródłem atomu azotu w produkcie są rozmaite azotowe odczynniki nukleofilowe na przykład aminy alifatyczne,⁸⁸ aromatyczne,⁸⁹ sulfonamidy,⁹⁰ karbaminiany,⁹¹ imidy,⁹² trifluoroacetamidy,⁹³ *N*-alkoksyamidy⁹⁴ czy *N*-heterocykle.⁹⁴⁻⁹⁵



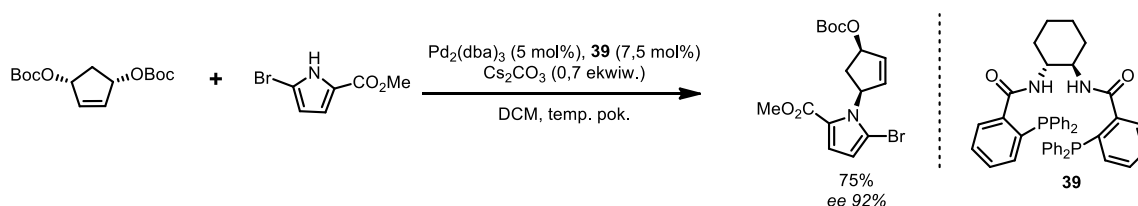
Schemat 27. Koncepcja reakcji Tsujiego-Trosta.

Powstający kompleks typu η^3 -allil-metal **35** może reagować z nukleofilem na obydwu końcach trójwęglowego układu. W przypadku katalizy kompleksami palladu najczęściej otrzymuje się produkty wynikające z ataku nukleofila na mniej zatłoczoną sterycznie pozycję. W przypadku, gdy R^1 lub R^2 będzie atomem wodoru (Schemat 27) będzie prowadzić to do utworzenia liniowych produktów typu **36**. Natomiast użycie kompleksów Ir, prowadzi do utworzenia produktów rozgałęzionych **37**. Różnica w regioselektywności reakcji z udziałem kompleksów Pd i Ir wynika z ich struktury, a dokładnie ze sposobu w jaki związane są z metalem ligandy i jak się one układają się w przestrzeni. W przypadku tych pierwszych, ligandy połączone z Pd nie blokują dostępu do mniej podstawionej (zatłoczonej) strony kompleksu **35**. W rezultacie strona ta jest dostępna dla czynnika nukleofilowego. W przypadku kompleksów Ir, najczęściej stosowane ligandy typu **38** ustawiają się w taki sposób że zajmują w przestrzeni mniej zatłoczony obszar układu allilowego. Tym samym blokują tę stronę, wymuszając podejście nukleofila od bardziej podstawionej strony dając tak zwaną rozgałęzioną alliloaminę **37** (Schemat 28).



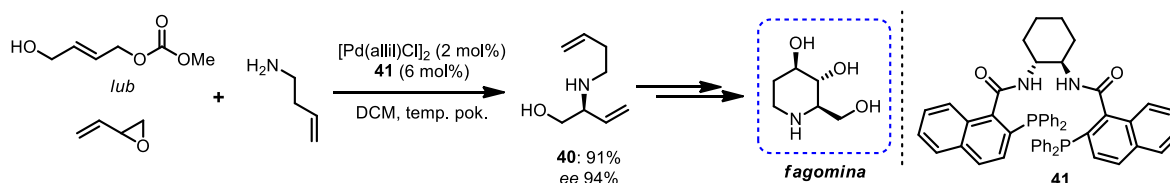
Schemat 28. Regiodywergencja w reakcji Tsujiego-Trosta.

Jak wspominałem kataliza reakcji Tsujiego-Trosta za pomocą kompleksów Pd może prowadzić do powstawania produktów achiralnych liniowych typu **36**. Stosując substrat posiadający podstawniki na obydwu końcach układu allilowego, możliwe jest przeprowadzenie enancjoselektywnego wariantu allilowego aminowania. Tego typu reakcje stosuje się przede wszystkim dla układów symetrycznych⁸⁸ (identyczne podstawniki, co prowadzi do symetrycznego η^3 -allil-kompleksu), cyklicznych⁹⁶ (Schemat 29) oraz dla reakcji wewnątrzcząsteczkowych.^{93, 97}



Schemat 29. Enancjoselektywna reakcja Tsujiego-Trosta katalizowana kompleksem palladu.

Ponadto, regioselekcję w przypadku katalizy Pd można odwrócić, jeżeli w strukturze substratu będzie obecne ugrupowanie o charakterze elektronodonorowym, zdolnym do kompleksowania palladu (np. grupa OH). W takim przypadku obserwuje się tworzenie tak zwanych produktów rozgałęzionych, jak np. **40**. Co ciekawe, epoksydy winylowe są również źródłem kompleksu η^3 -allil-pallad, który jest kompleksowany dodatkową grupą OH (Schemat 30).⁹⁸ Zostało to wykorzystane w syntezie alkaloidu fagominy.



Schemat 30. Wariant reakcji Tsujiego-Trosta „kierowanej” grupą hydroksylową.

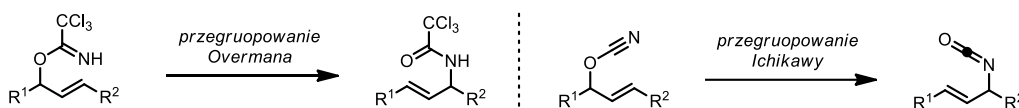
Jak już mówiłem, produkty rozgałęzione uzyskuje się zwykle w „irydowym” wariantcie reakcji Tsujiego-Trosta. Pomimo szerokiego zakresu stosowalności, w szczególności pod kątem puli możliwych czynników nukleofilowych oraz zwykle bardzo wysokiej enancjoselektywności wariant ten ma wciąż pewne ograniczenia. Po pierwsze, wspomniana efektywność, dotyczy tylko tworzenia alliloamin z terminalnym wiązaniem podwójnym, a tworzenie produktów z czteropodstawionym atomem węgla w pozycji allilowej jest niestety w tym przypadku nieefektywne, ze względu na niską reaktywność alkenów zawierających trzy lub cztery podstawniki. I w końcu, wysokie nadmiary enancjomeryczne uzyskiwane są głównie dla układów posiadających podstawnik arylowy w pozycji allilowej.^{1c} W przypadku analogicznych produktów allilowych lepsze rezultaty można uzyskać w przypadku prowadzenia reakcji w obecności kompleksów Co⁸⁹ i Rh⁹⁰ (Schemat 31).



Schemat 31. Synteza rozgałęzionych alliloamin w reakcji Tsujiego-Trosta.

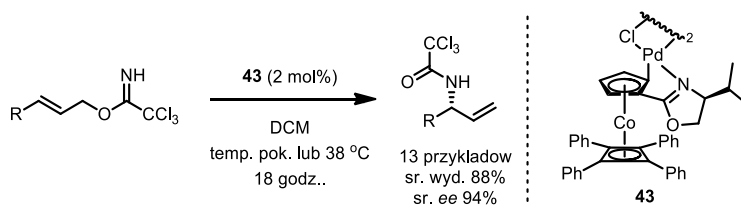
Reakcje pericykliczne, a w szczególności przegrupowania sigmatropowe, są doskonałym narzędziem w syntezie układów allilowych, w tym alliloamin. Jednocześnie doskonale obrazują strategię syntezy oparte na pełnej reorganizacji układu allilowego wraz z transformacją obecnej w substracie grupy funkcyjnej. Reakcje tego typu charakteryzują się wyjątkowo wysoką ekonomią atomową, a także stereospecyficznością, co wynika z uzgodnionego charakteru zrywania i tworzenia wiązań chemicznych. Przegrupowania sigmatropowe są szczególnie skuteczną strategią otrzymywania związków allilowych, zwłaszcza układów rozbudowanych sterycznie, czemu sprzyja oczywiście wewnątrzcząsteczkowy przebieg reakcji. Stąd też przegrupowania sigmatropowe są bardzo często stosowane w syntezie związków naturalnych.⁹⁹

W syntezie alliloamin zdecydowanie najczęściej stosowane są przegrupowania [3,3]-sigmatropowe, w szczególności przegrupowanie Overmana^{99a} i Ichikawy¹⁰⁰ (Schemat 32).



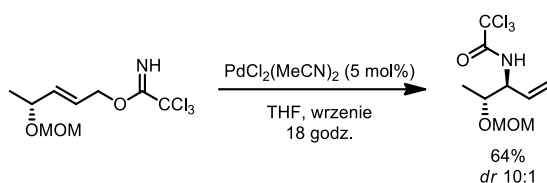
Schemat 32. Ogólne schematy przegrupowań Overmana i Ichikawy.

Przegrupowanie Overmana jest reakcją trichloroacetimidatów allilowych (otrzymywanych z alkoholi allilowych i trichloroacetonitrylu), która zachodzi samoistnie w wariacie termicznym (powyżej 110-130 °C lub katalizatorów palladowych (w tym wypadku temperatura procesu zazwyczaj wynosi od pokojowej do 50 °C). Wariant wykorzystujący katalizę palladem jest o tyle interesujący, gdyż zastosowanie chiralnych ligandów otwiera drogę do asymetrycznej syntezy alliloamin z achiralnych substratów¹⁰¹ (Schemat 33). Niemniej, procesy te wymagają stosowania ligandów o wyjątkowo skomplikowanej strukturze.



Schemat 33. Katalizowane kompleksem palladu asymetryczne przegrupowanie Overmana.

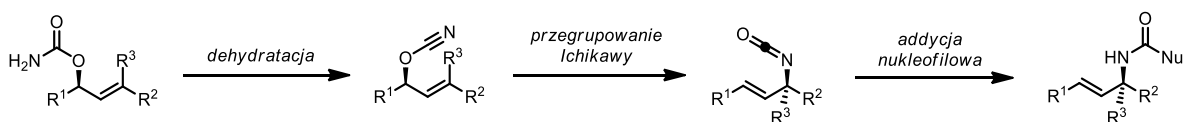
Sutherland i Willis wykazali, że jeśli w cząsteczce substratu znajduje się dodatkowe ugrupowanie zdolne do kompleksowania palladu (np. OMOM) możliwe jest przeprowadzenie reakcji w sposób wysoce diastereoselektywny ($dr > 10:1$) bez konieczności stosowania chiralnych katalizatorów (Schemat 34).¹⁰²



Schemat 34. Diastereoselektywne przegrupowanie Overmana.

Oczywiście, ze względu na transfer chiralności z substratu do produktu, będący cechą charakterystyczną przegrupowań sigmatropowych, atrakcyjną strategią otrzymywania nieracemicznych alliloamin jest wykorzystanie alkoholi allilowych (których enancjoselektywna synteza¹⁰³ jest o wiele bardziej zbadana niż alliloamin). Należy jednak pamiętać, że taki wariant (w założeniu zachowania informacji stereochemicznej) można stosować tylko w przypadku syntezy alliloamin posiadających nieterminalne wiązanie węgiel – węgiel. W porównaniu do przegrupowania Overmana, przegrupowanie Ichikawy wydaje się być zdecydowanie bardziej atrakcyjne. Przede wszystkim, pierwszorzędowe karbaminiany allilowe, są nieporównywalnie bardziej stabilnym ugrupowaniem od trichloroacetimidatów. Ponadto, do spontanicznego przebiegu przegrupowania Overmana konieczne jest prowadzenie reakcji we wrzącym ksylenie. Dla porównania, przegrupowanie Ichikawy przebiega nawet poniżej 0 °C.

W przegrupowaniu Ichikawy pierwszorzędowe karbaminiany allilowe poddaje się odwodnieniu (np. wobec CBr_4 , PPh_3 lub $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Et_3N) tworząc cyjanian allilowy, który ulega spontanicznemu przegrupowaniu [3,3]-sigmatropowemu do izocyjanianu allilowego (Schemat 35). Powstałych izocyjanianów zazwyczaj nie izoluje się, natomiast wykorzystuje się ich wysoką reaktywność względem nukleofilów (alkoholi, amin, związków metaloorganicznych) prowadząc do stabilnych pochodnych alliloamin, takich jak karbaminianów, moczników czy amidów. Jest to kolejny świetny atrybut przegrupowania Ichikawy, gdyż przegrupowanie Overmana nie daje takiej dowolności struktury otrzymanego produktu – w tym przypadku zawsze będzie to trichloroacetamid allilowy.

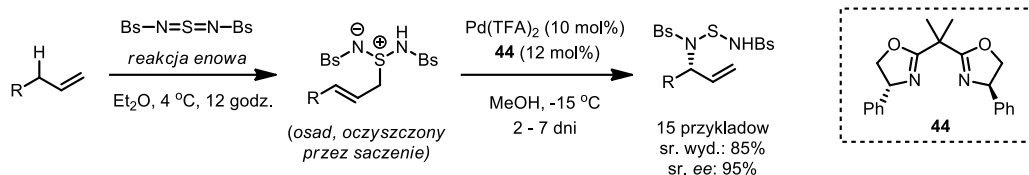


Schemat 35. Przekształcenie pierwszorzędowych karbaminianów allilowych w alliloaminy.

Jak już nadmieniałem w pierwszym rozdziale, przegrupowanie Ichikawy od dłuższego czasu jest w centrum badań Zespołu XXI Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Przede wszystkim przedmiotem badań była synteza alliloamin zawierających czteropodstawione centrum stereogeniczne bezpośrednio przy atomie azotu. Jak opisywałem przy okazji argumentowania celów badawczych zostało to osiągnięte dzięki opracowaniu wydajnych metod syntezy nieracemicznych β,β -dipodstawionych alkoholi allilowych. Strategia ta okazała się szczególnie wydajna w asymetrycznej syntezie alliloamin posiadających dwa różne podstawniki aromatyczne, lub układ typu aryl/alkil. Synteza układów zawierających dwa podstawniki alkilowe również jest możliwa, jednak opracowana dotychczas metoda posiada szereg ograniczeń. Przede wszystkim ograniczoną tolerancję względem popularnych grup funkcyjnych oraz zakres stosowalności ograniczony głównie do pierwszorzędowych fragmentów alkilowych.

Ponadto, znane są przegrupowania [2,3]-sigmatropowe sulfimidów allilowych, które indukowane mogą być np. poprzez reakcje utlenienia hydrazidów allilowych,¹⁰⁴

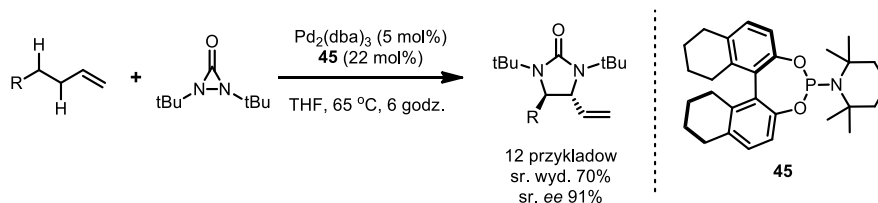
enantjoselektywnego sulfimidowania tioeterów allilowych (katalizowaną salenowymi kompleksami rutenu¹⁰⁵), reakcji heteroenoowej terminalnych alkenów¹⁰⁶ (Schemat 36).



Schemat 36. Wykorzystanie przegrupowania [2,3]-sigmatropowego w syntezie alliloamin.

Powyższy przykład można traktować jako formalną C-H aktywację pozycji allilowej, stąd też jest to dobry wstęp do omówienia właśnie strategii C-H aminowania pozycji allilowej. Z punktu widzenia ekonomii atomowej, bezpośrednie C-H aminowanie pozycji allilowej jest najoptymalniejszą metodą tworzenia alliloamin, niewymagającą preaktywacji substratu poprzez wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych, na przykład atomu halogenu. C-H aminowanie może być realizowane w wariantach między- i wewnątrzcząsteczkowym. W utleniającym C-H aminowaniu pozycji allilowej katalizowanym kompleksami metali przejściowych (na przykład Pd, Rh, Ir) jako źródło atomu azotu najczęściej stosuje się *N*-sulfamidokarbaminiany,¹⁰⁷ diaryloaminy,¹⁰⁸ sulfinimidy,¹⁰⁹ pierwszorzędowe karbaminiany¹¹⁰ i sulfonamidy,¹¹¹ azydki,¹¹² imidy,¹¹³ *N*-nukleofilowe heterocykle,¹¹⁴ 3-podstawione 1,4,2-dioksazol-5-ony¹¹⁵ (jako prekursorzy amidów), *N,N*-di-*tert*-butylodiazazyrdyny¹¹⁶ oraz 1,1-ditlenki *N,N*-di-*tert*-butylotiodiazazyrdyny.¹¹⁷ Ponadto, osiągnięcia nowoczesnej fotochemii i elektrochemii pozwoliły na opracowanie wydajnych protokołów C-H aminowania w pozycji allilowej z wykorzystaniem amin alifatycznych.¹¹⁸ Co więcej, w tym roku White pokazała, że katalizatory palladowe również mogą przeprowadzić ten proces stosując aminy alifatyczne.¹¹⁹ Co ciekawe, Michael wykazał, że kombinacja związku selenu (Cy₃PSe) i hiperwalencyjnych związków jodu pozwala na przeprowadzenie omawianej transformacji bez konieczności stosowania katalizatorów metalicznych.¹²⁰

Niestety jak dotąd większość opracowanych procedur międzycząsteczkowego wariantu tego procesu jest daleka od doskonałości. Zwykle charakteryzują się one niską regioselektywnością w przypadku wewnętrznych niesymetrycznych olefin, a w przypadku użycia chiralnych kompleksów metali niską enantjoselektywnością. Do tej pory znany jest w zasadzie jeden przykład wysoce enantjoselektywnej reakcji międzycząsteczkowego C-H aminowania¹²¹ przedstawiony na Schemacie 37. Dużą niedogodnością w tym przypadku jest otrzymywanie nieortogonalnie zabezpieczonej diaminy, co w znaczący sposób utrudnia dalszą selektywną funkcjonalizację otrzymywanych układów. Sprawia, to że metoda, mimo iż spektakularna, nie znalazła zbyt wielu praktycznych zastosowań.

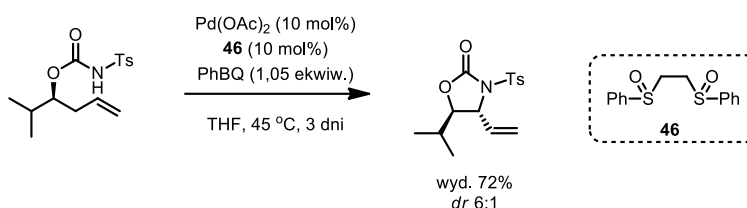


Schemat 37. Enantjoselektywne C-H aminowanie.

Wewnątrzcząsteczkowe allilowe C-H aminowanie jest zdecydowanie prostsze w realizacji, z uwagi na bardziej zdefiniowane stany przejściowe, stabilizację pośrednio powstających kompleksów z metalem przejściowym oraz pełną kontrolę regioselektywności

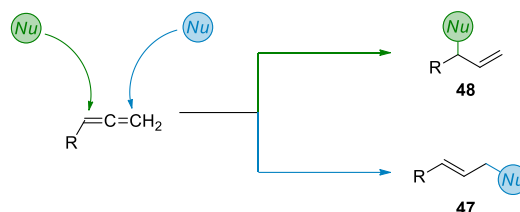
procesu. Co więcej, oczekiwane produkty mogą powstawać z wysoką diastereoselektywnością, co przy wykorzystaniu optycznie czystego substratu daje możliwość przewidzenia konfiguracji powstającego nowego centrum stereogenicznego. Niestety, do tej pory nie opracowano warunków które pozwoliłyby na kontrolę przebiegu C-H aminowania umożliwiającą syntezę dowolnego z dwóch diastereoizomerów.

Typowymi substratami do wewnątrzcząsteczkowego allilowego C-H aminowania są sulfaminiany i *N*-tosylokarbaminiany homoallilowe¹²² bądź bishomoallilowe. Natomiast produktami są cykliczne pochodne 1,2- i 1,3-aminoalkoholi (Schemat 38). Najszerzej stosowanym układem katalitycznym jest kompleks Pd z ligandem bis(sulfotlenkowym) (**46**), zwany też katalizatorem White. Równie skuteczne są katalizatory oparte na kompleksach rutenu¹²³ i żelaza.¹²⁴



Schemat 38. Wewnątrzcząsteczkowe C-H aminowanie

Ostatnią strategią syntezy alliloamin jaką chcę omówić jest hydroaminowanie układów nienasyconych, takich jak: allenów,^{1b} 1,3-dienów. Funkcjonalizacje odpowiednich alkinów i alkenów omówiłem w przypadku ich addycji do imin. W przypadku terminalnych allenów reakcja może prowadzić do utworzenia produktu **47**, w wyniku hydroaminowania terminalnego końca układu allenowego, lub regioizomeru **48** gdy reakcji ulega „wewnętrzne” wiązanie podwójne. Szczególnie atrakcyjny jest ten drugi wariant, gdyż prowadzi do chiralnych produktów i dlatego skupię się tylko na nim (Schemat 39).

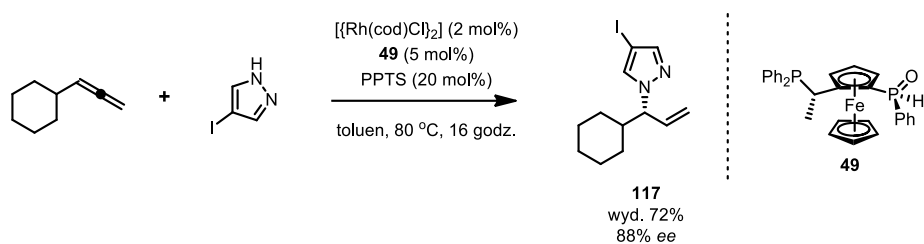


Schemat 39. Możliwe ścieżki reakcji hydroaminowania allenów.

Regio- i stereoselektywne hydroaminowanie 1,3-dipodstawionych allenów jest możliwe, jeśli jednym z podstawników w tym układzie będzie pierścień aromatyczny,¹²⁵ który zapewnia wysoką regioselektywność, dzięki tworzeniu się termodynamicznie trwalszej pochodnej styrenu. Ponadto, jeżeli w reakcji zostanie wykorzystany chiralny allen, wówczas dzięki transferowi chiralności od substratu do produktu, uzyskana alliloamina będzie związkiem optycznie wzbogaconym.¹²⁶

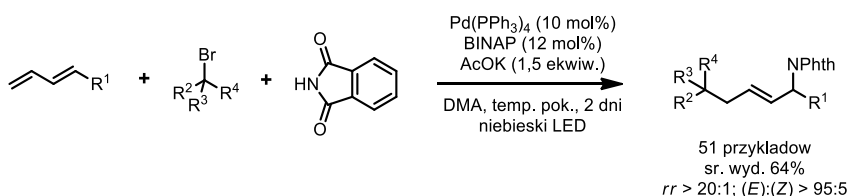
W dużej mierze, enancjoselektywne reakcje hydroaminowania allenów są katalizowane chiralnymi kompleksami rodu. Znane są również przykłady analogicznych reakcji z udziałem kompleksu palladu¹²⁷ oraz złota.¹²⁸ Natomiast typowymi nukleofilami azotowymi *N*-nukleofilowe związki heterocykliczne,^{127, 129} przy czym w zależności od jego rodzaju konieczne jest dopasowanie optymalnego liganda, co obrazuje Schemat 40. Spośród innych azotowych reagentów na uwagę zasługują pochodne anilin,¹³⁰ iminy,¹³¹ karbaminiany,¹²⁸ hydrazyny,¹³²

aminy alifatyczne¹³³ i aromatyczne,¹³⁴ a także azydki.¹²⁸ Znana jest również reakcja hydroaminowania alkinów, która jednak mechanistycznie przebiega przez stadium allenu.^{129a, 135} Niektóre z omawianych układów reakcyjnych są skuteczne w enancjoselektywnym tworzeniu czwartorzędowych centrów stereogenicznych.



Schemat 40. Przykład enancjoselektywnego hydroaminowania allenów.

Glorius w 2020 roku zaprezentował reakcje 1,4-alkiloaminowania 1,3-dienów, przebiegającą wobec wzbudzonych światłem widzialnym kompleksów palladu. Transformacja ta pozwala na uzyskiwanie bardzo różnorodnych strukturalnie alifatycznych alliloamin, a także ftalimidów allilowych (Schemat 41). Jednakowoż, do tej pory nie został opracowany asymetryczny wariant tej reakcji – zastosowanie czystego optycznie BINAPu dawało wartości *ee* w okolicach 10%.



Schemat 41. Racemiczne 1,4-alkiloaminowanie 1,3-dienów.

Podsumowując obecne możliwości syntezy nieracemicznych alliloamin wyraźnie widać bardzo szerokie spektrum możliwości, począwszy od najprostszych strategii, takich jak addycja lub substytucja nukleofilowa po bardziej wyrafinowane, katalityczne metody. Niemniej, większość ze znanych metod jest wyspecjalizowana w syntezie poszczególnych typów alliloamin – ciężko o wiarygodne stwierdzenie, że któraś z nich jest w pełni uniwersalna.

Mówiąc o uniwersalności mam na myśli takie czynniki, jak możliwość budowania dowolnego szkieletu węglowego, a w szczególności z uwzględnieniem wewnętrznego wiązania podwójnego. W tej materii szczególnie skuteczne są reakcje sprzęgania alkinów i związków winylowych z iminami, jednak metoda ta niesie ze sobą inne ograniczenie – konieczność stosowania ściśle określonych grup zabezpieczających (najczęściej sulfonowych). Jak widać, w tym, jak i w wielu innych omawianych przypadkach wysoka elastyczność w jednym aspekcie strukturalnym nie koniecznie idzie w parze z łatwością modyfikacji innej części cząsteczki.

Ponadto, wiele metod posiada duże trudności w asymetrycznym konstruowaniu czteropodstawionych centrów stereogenicznych, a już w szczególności z podstawnikami o zbliżonym charakterze steryczno-elektronowym, np. dwa podstawniki aromatyczne, dwa podstawniki alifatyczne.

Biorąc to wszystko pod uwagę, postanowiłem ukierunkować swoje badania nad syntezą alliloamin, tak aby stworzyć uniwersalną platformę, która pozwoliłaby połączyć elastyczność pod względem struktury szkieletu węglowego, podstawników na atomie azotu, a ponadto zapewnić

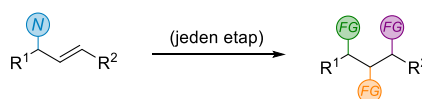
wysokie nadmiary enancjomeryczne nawet w „trudnych” przypadkach. Taka metodologia może stanowić atrakcyjną alternatywę w syntezie alliloamin, a nawet otworzyć drogę do związków niedostępnych wcześniej.

2.3. Reaktywność alliloamin

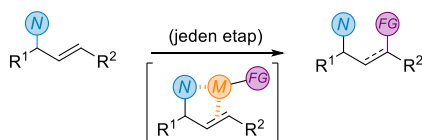
Chemiczna reaktywność alliloamin jest sumą reaktywności obu grup funkcyjnych znajdujących się w ich strukturze. Tak więc, mając na uwadze mnogość reakcji jakim ulegają zarówno aminy jak i olefiny, nie powinno nikogo dziwić, że systemy molekularne posiadające jednocześnie oba ugrupowania zajmują wyjątkowo ważne miejsce w syntetycznej chemii organicznej. Reaktywności poszczególnych grup nie będę omawiał szczegółowo, jest to wiedza zbyt obszerna jak na ramy niniejszej rozprawy, i dlatego odsyłam czytelnika do obszernej literatury przeglądowej.¹³⁶

Natomiast dyskutując znaczenie alliloamin pragnę skupić się na innym aspekcie ich reaktywności, mianowicie, na reakcjach charakterystycznych dla alliloamin wynikających z synergicznego działania obu grup funkcyjnych: zarówno aminy jak i wiązania podwójnego. Ta synergia może mieć dwójaki charakter. W pierwszym przypadku reakcji ulega cały układ allilowy, prowadzący do jednoczesnej transformacji wiązania podwójnego i grupy aminowej. W drugim przypadku przemianie ulega tylko jedna grupa, jednak w jej przebiegu pośrednio lub bezpośrednio czynny udział bierze druga grupa funkcyjna, warunkując jednocześnie możliwość zajścia danej reakcji (Schemat 42).

□ Transformacja obydwu grup funkcyjnych



□ Transformacja alkenu wspomagana fragmentem aminowym

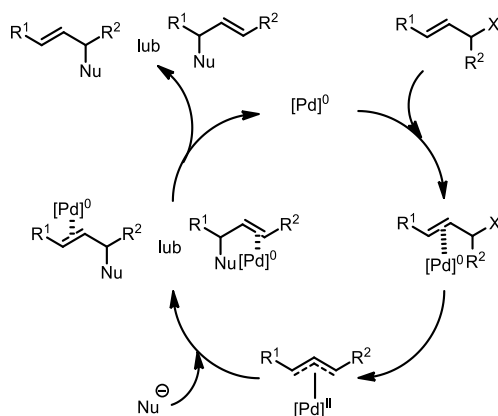


Schemat 42. Strategie wykorzystanie synergicznej reaktywności alliloamin.

Do pierwszego typu „specyficznych” reakcji alliloamin możemy zaliczyć reakcje typu Tsujiego-Trosta oraz rozmaite warianty reakcji przegrupowań sigmatropowych. Grupę tę uzupełniają także reakcje wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji inicjowane lub wspomagane kompleksowaniem wiązania podwójnego.

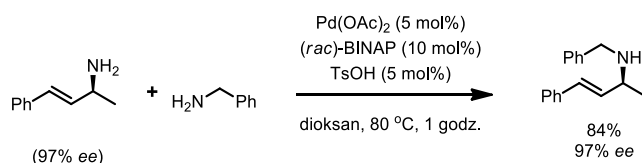
Reakcje allilowego aminowania (Tsujiego-Trosta) pochodnych alkoholi allilowych są jedną z podstawowych strategii syntezy alliloamin, co opisałem w poprzednim podrozdziale. Natomiast również alliloaminy mogą być substratami w tych reakcjach, przy czym wymaga to odpowiedniego przygotowania (aktywacji) substratu. W tym celu wykorzystuje się alifatyczne pochodne alliloamin lub winyloazyrydyn, przy czym w przypadku tych ostatnich dodatkowa aktywacja nie jest wymagana. W obecności kwasów Bronsteda (np. TsOH) lub kwasów Lewisa (np. B(OH)₃) alifatyczne alliloaminy ulegają aktywacji poprzez zasadowe centrum. w rezultacie osłabieniu ulega wiązanie C-N, które ulega rozpadowi w obecności kompleksu metalu przejściowego, na przykład palladu, dokoordynowanego do wiązania podwójnego. Tak

otrzymane elektrofilowe kompleksy η^3 -allil-metal mogą następnie reagować z reagentami nukleofilowymi (Schemat 43).



Schemat 43. Mechanizm reakcji Tsujiego-Trosta.

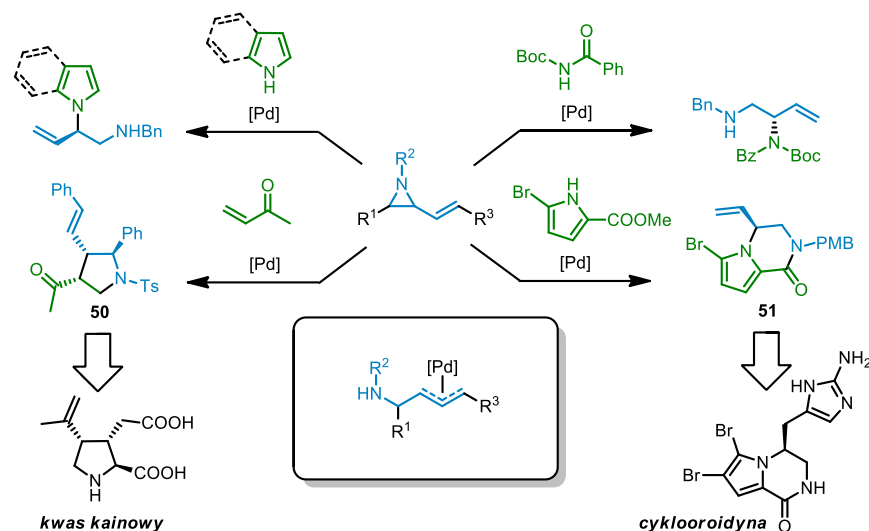
W ten sposób można przeprowadzić allilowanie m.in. ketonów i aldehydów¹³⁷ (a dokładniej otrzymywanych z nich enamin), pochodnych związków 1,3-dikarbonylowych,¹³⁸ sulfonianów,¹³⁹ hydrazydów,¹⁴⁰ sulfonylohydrazydów,¹⁴¹ arenów (stosując aromatyczne kwasy boronowe¹⁴²) i aktywowanych ylidów fosforowych. Dodatkowo, *N*-allilobenzamidy mogą ulegać cyklizacji do oksazolin¹⁴³ w warunkach reakcji Tsujiego-Trosta. Interesującym przypadkiem jest deaminatywne allilowanie amin za pomocą 1° alliloamin, prowadzące do bardziej złożonych układów alliloaminowych¹⁴⁴ (Schemat 44). Ponadto, reakcja ta może zachodzić z retencją konfiguracji centrum stereogenicznego i z całkowitym transferem chiralności.



Schemat 44. Racemiczne 1,4-alkiloaminowanie 1,3-dienów.

Winyloazyrydyny można uznać za szczególny typ alliloamin. Związki te także ulegają reakcji Tsujiego-Trosta, przy czym nie wymagają dodatkowej aktywacji, gdyż w ich przypadku energia naprężenia pierścienia trójczłonowego jest wystarczającą siłą napędową rozpadu wiązania C-N w wyniku dokompleksowania atomu metalu przejściowego do wiązania podwójnego. Tak uzyskane π -kompleksy doskonale reagują z *N*-nukleofilami, takimi jak imidy,¹⁴⁵ indol czy pirol,¹⁴⁶ dając pochodne diaminowe szczególnie użyteczne w syntezie złożonych związków heterocyklicznych.

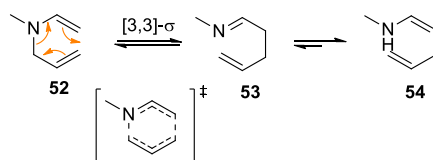
Możliwe jest również przeprowadzenie kaskady reakcji obejmującej alkilowanie Tsujiego-Trosta oraz addycję Michaela,¹⁴⁷ jak w przypadku przedstawionej na Schemacie 45 syntezy kwasu kainowego. W tym przypadku, pod wpływem palladu tworzy się η^3 -kompleks, posiadający nukleofilowe centrum zlokalizowane na atomie azotu. Nukleofil ten reaguje z akceptorem Michaela, dając w rezultacie karboanion, który ostatecznie w wyniku reakcji wewnątrzcząsteczkowego C-alkilowania ulega przekształceniu w heterocykliczny produkt **50**. Innym przykładem wykorzystania reakcji Tsujiego-Trosta w procesach kaskadowych jest zaprezentowany fragment syntezy cykooroidyny. W tym przypadku aminowanie połączone z następczą cyklizacją do laktamu pozwoliło na uzyskanie związku **51**, będącego prekursorem wspomnianego alkaloidu.¹⁴⁶



Schemat 45. Przykłady reakcji Tsujiego-Trosta winyloazyrydyn.

Odpowiednio przygotowane pochodne alliloamin, mogą ulegać reakcjom przegrupowań sigmatropowych, na przykład typu [2,3]^{1j} lub [3,3].¹⁴⁸ Uzgodniony mechanizm tworzenia i rozrywania odpowiednich wiązań jaki ma miejsce w tych transformacjach, przebiegający przez cykliczny stan przejściowy, sprawia, iż procesy te są wysoce stereospecyficzne, co oznacza całkowity transfer chiralności od substratu do produktu. Ma to kolosalne znaczenie zwłaszcza w przypadku syntezy stereochemicznie trudnych systemów molekularnych, takich jak choćby czwartorzędowe centra stereogeniczne. Stereochemiczny przebieg reakcji przegrupowań sigmatropowych nie musi być tylko i wyłącznie kontrolowany konfiguracją absolutną centrum stereogenicznego obecnego w substracie. Uzgodniony mechanizm przegrupowań daje możliwość analogicznej kontroli i sterowania konfiguracją absolutną produktu poprzez zmianę geometrii wiązania podwójnego. Znane są także katalityczne warianty tych reakcji katalizowane kompleksami metali przejściowych. Są one szczególnie atrakcyjne w przypadku prochiralnych substratów, gdyż użycie chiralnego kompleksu metalu stwarza możliwość indukcji asymetrycznej prowadzącej do optycznie czystego lub wzbogaconego produktu przegrupowania.

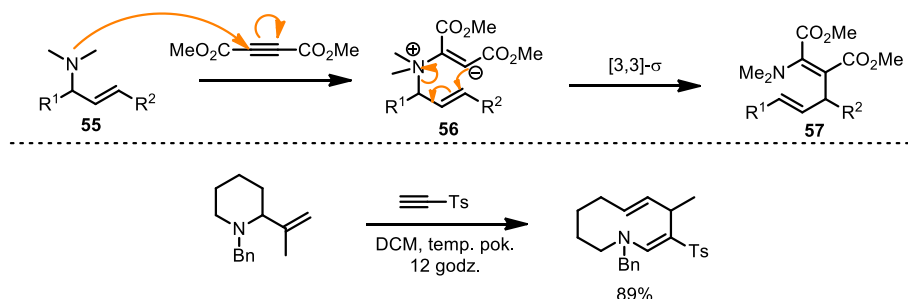
Azotowy wariant przegrupowania Claisena jest typowym przykładem reakcji [3,3]-sigmatropowej z udziałem substratu posiadającego fragment alliloaminowy.¹⁴⁹ Tego typu proces wymaga zwykle podwyższonej temperatury, co wynika z faktu, iż powstający produkt jest termodynamicznie mniej trwały z uwagi na tworzenie fragmentu iminy. Jest to istotny element, który odróżnia azotowy wariant od klasycznej reakcji Claisena. Aby zwiększyć efektywność tej przemiany konieczne jest także dobranie struktury substratu **52**, aby produkt przegrupowania **53** uległ szybkiej tautomerizacji do trwalszej formy enaminowej **54** (Schemat 46).



Schemat 46. Schemat ogólny przegrupowania *aza*-Claisena.

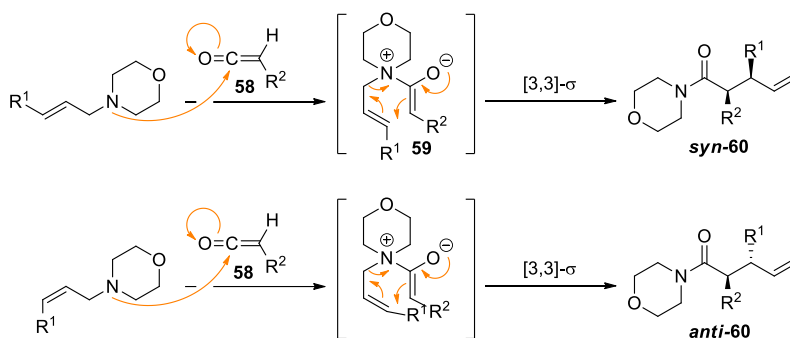
Innym rozwiązaniem jest jonowy wariant z wykorzystaniem ylidów typu **55**. Można je wygenerować na przykład w reakcji addycji trzeciorzędowej aminy do akceptora Michaela, np. związek **56** (Schemat 47). O ile w przypadku addycji „zwykłej” aminy alifatycznej reakcja ta jest odwracalna

i zasadniczo bezproduktywna, to w przypadku alliloamin, tak uzyskany ylid ulega spontanicznie przegrupowaniu z utworzeniem produktu **57**. Analogiczny proces z udziałem cyklicznych trzeciorzędowych alliloamin, przebiega z ekspansją pierścienia dając makrocykliczne związki heterocykliczne.^{149d, 150} w przypadku stosowania skondensowanych heterocykli możliwa jest synteza złożonych układów policyklicznych.¹⁵¹



Schemat 47. Jonowy wariant przegrupowania *aza*-Claisena.

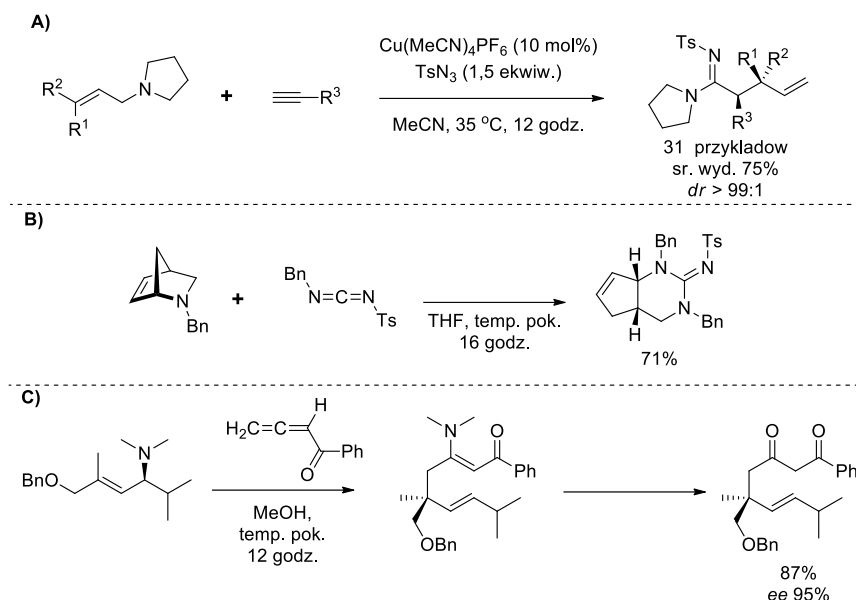
Trzeciorzędowe *N*-(allilo)aminy mogą również reagować z ketenami (**58**) lub allenonami co prowadzi do produktów typu **59**, które spontanicznie przegrupowują się do amidów **60** z wytworzeniem nawet dwóch nowych centrów stereogenicznych. Warto tu zaznaczyć, że jak wcześniej nadmieniałem, stereoselektywność tej transformacji, a dokładnie diastereoselektywność, może być kontrolowana za pomocą geometrii wiązania podwójnego. Jak przedstawiłem na Schemacie 48 użycie (*E*)-alliloaminy pozwala na uzyskanie produktu **syn-60**, podczas gdy (*Z*)-izomer umożliwia tworzenie produktu **anti-60**. Znane są również diastereoselektywne^{149b, 152} oraz enancjoselektywne warianty tej reakcji, w których za indukcyjną odpowiada chiralny kwas Lewisa.^{149e} Strategia przegrupowania *aza*-Claisena została wykorzystana np. w konstrukcji bicyklicznych związków biologicznie aktywnych.^{149c}



Schemat 48. Wariant przegrupowania *aza*-Claisena z ketenami.

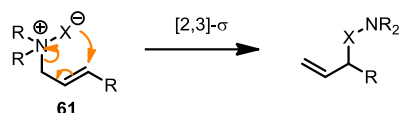
Duże znaczenie praktyczne przedstawionych reakcji przegrupowań wynika z ich szerokiego zakresu stosowalności wynikającego z szerokiego spektrum możliwych do wykorzystania zarówno alifatycznych jak i aromatycznych podstawników R^1 i R^2 . Drugim czynnikiem jest wysoka tolerancja grup funkcyjnych, które mogą być obecne w strukturze wspomnianych podstawników, w tym halogenów, ugrupowań eterowych, pochodnych aminowych, grup elektroakceptorowych (estry, nityle, itp.) i innych. W końcu reakcje te przebiegają wydajnie zarówno dla acyklicznych jak i bardziej złożonych cyklicznych alliloamin. Oprócz wspomnianych ketenów również ich azotowe analogii, keteniminy, są dobrymi reagentami aktywującymi alliloaminy do następczej reakcji przegrupowania. Reagenty te można między innymi otrzymać *in situ* w katalizowanej miedzią reakcji pomiędzy terminalnymi alkinami, a azydkami prowadzonej w obecności alliloaminy. Tego typu trójkomponentowa

transformacja pozwala na syntezę złożonych amidyn¹⁵³ jak obrazuje to proces, który zaprezentowałem na Schemacie 49A. Równie użyteczne są inne heteroalleny,¹⁵⁴ na przykład karbodimidy¹⁵⁵ (Schemat 49B), izocyjaniiny¹⁵⁶ czy izotiocjaniiny.^{156a, 156b} Wariant z wykorzystaniem allenonów¹⁵⁷ jest również interesujący, gdyż zapewnia dostęp do unikalnego typu bloków budulcowych (Schemat 49C).



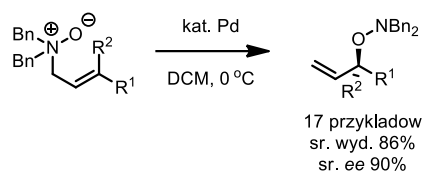
Schemat 49. Przykłady zastosowania przegrupowań *aza*-Claisena.

Reakcje [2,3]-sigmatropowego przegrupowania pochodnych alliloamin (a dokładniej ich ylidów typu **61**) są kolejną grupą powszechnie wykorzystywanych transformacji tych ugrupowań^{1j} (Schemat 50). Reakcje te przebiegają przez 5-członowy, 6-elektronowy stan przejściowy i mogą prowadzić do utworzenia aż dwóch nowych centrów stereogenicznych. Podobnie jak wcześniej także i te reakcje przegrupowania charakteryzują się szerokim zakresem stosowalności oraz wysoką tolerancją grup funkcyjnych.



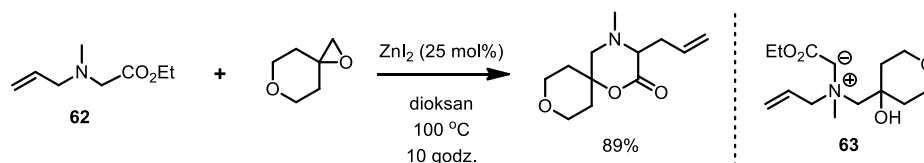
Schemat 50. Ogólna reprezentacja przegrupowań [2,3]-sigmatropowych alliloamin.

Przykładem anionowych przegrupowań [2,3]-sigmatropowych jest reakcja Meisenheimera polegająca na przegrupowaniu *N*-tlenków alliloamin do *O*-allilo hydroksyloamin.¹⁵⁸ Reakcję można prowadzić w wariantcie termicznym,¹⁵⁹ jak również katalitycznym stosując jako katalizatory na przykład kompleksy palladu. Ponadto, Peters pokazał wariant pozwalający na otrzymywanie pochodnych alkoholi allilowych zawierających czwartorzędowe centrum stereogeniczne¹⁶⁰ (Schemat 51). Reakcja ta znalazła wiele praktycznych zastosowań, np. W syntezie skomplikowanych policyklicznych alkaloidów virosaine B oraz flueggine A.^{159c} Ponadto, znany jest również analogiczny wariant reakcji wykorzystujący pochodne *N*-allilo hydrazyn.¹⁶¹



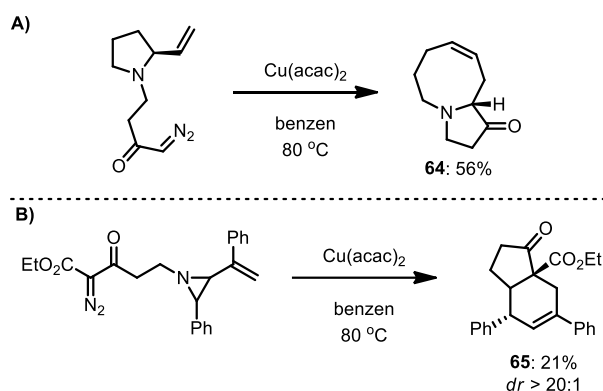
Schemat 51. Katalizowana Pd enancjoselektywna reakcja Meisenheimera.

Istnieje wiele dogodnych sposobów na wygenerowanie ylidów typu **61**. W tym celu projektuje się alliloaminy (np. **62**) zawierające ugrupowania elektronoakceptorowe w pozycji α , które są zdolne do stabilizowania ładunku ujemnego, najczęściej pochodne związków karbonylowych lub pierścienie aromatyczne. Reakcja trzeciorzędowej aminy z odczynnikami elektrofilowymi oraz następujący po niej transfer protonu prowadzi do ylidu (np. **63**), który może samorzutnie ulec przegrupowaniu. Ylidy tego typu można otrzymać np. w reakcji alliloamin z np. epoksydami¹⁶² (Schemat 52), azyrydynami¹⁶² czy benzynami.¹⁶³ Można również najzwyczajniej w świecie, przeprowadzić czwartorzędowanie amin, a następnie zdeprotonować pozycję α , jednak wiąże się to z uciążliwą izolacją pośredniej soli.¹⁶⁴ Co ciekawe, analogiczną reakcję inicjować można poprzez nukleofilowe otwarcie naprężonych pierścieni, np. bicyklo[1.1.0]butanu.¹⁶⁵



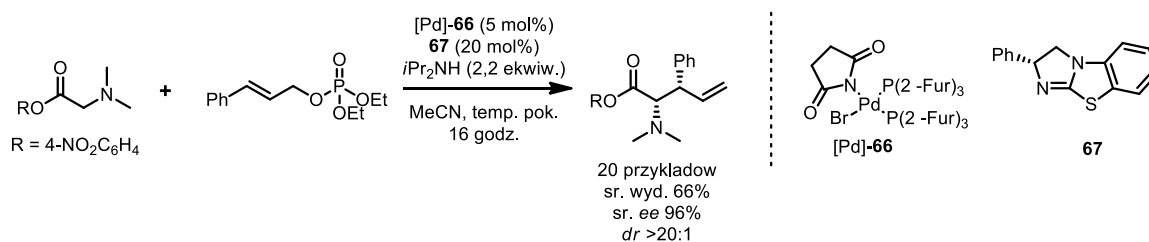
Schemat 52. Przykład zastosowania alliloamin w przegrupowaniach [2,3]-sigmatropowych.

Wspomniane przegrupowanie można również indukować w reakcji alliloamin z karbenoidami metali (np. miedzi lub rodu). Strategia¹⁶⁶ ta jest niezwykle użyteczna przy tworzeniu układów cyklicznych, w tym bicyklicznych,^{166f} czego przykład stanowi synteza bloku budulcowego **64** używanego w syntezie totalnej alkaloidów manzaminy oraz ircynalu^{166e} (Schemat 53A). Również winyloazyrydyny^{166b} ulegają tym reakcjom, dając unikalny i łatwy dostęp do związków bicyklicznych typu **65** (Schemat 53B).



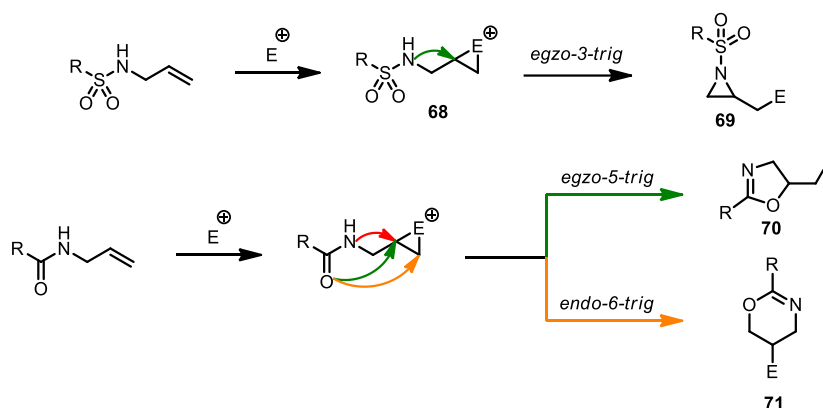
Schemat 53. Przegrupowanie [2,3]-sigmatropowe alliloamin w wariacie z karbenoidami miedzi.

Ponadto, w reakcji Tsuji-Trosta można również indukować przegrupowanie [2,3]-sigmatropowe stosując jako nukleofile odpowiednie pochodne α -aminoestrów (Schemat 54).¹⁶⁷



Schemat 54. Połączenie reakcji Tsujiego-Trosta oraz przegrupowania [2,3]-sigmatropowego.

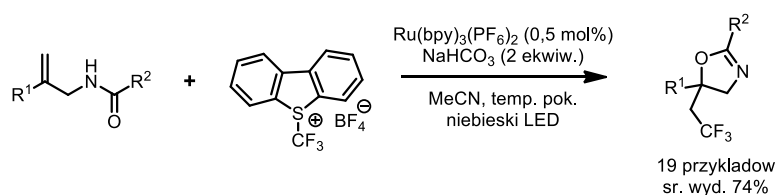
Jak wspominałem do pierwszej grupy charakterystycznych transformacji z udziałem alliloamin możemy zaliczyć także reakcje wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji indukowanej aktywacją wiązania podwójnego. Aktywacja wiązania podwójnego następuje pod wpływem odczynnika elektrofilowego. Pośród wszystkich pochodnych alliloamin, najlepiej poznane są cyklizacje *N*-alliloamidów. Ich elektrofilowa aktywacja prowadzi do trójczołowego pierścienia (związek **68**), który jest podatny na atak nukleofila obecnego w jego strukturze. Możliwych jest kilka scenariuszy przebiegu ataku odczynnika nukleofilowego. Gdy odczynnikiem nukleofilowym będzie atom azotu, wówczas w wyniku cyklizacji *egzo*-3-*trig* powstanie pierścień azirydynowy¹⁶⁸ (**69**). Taki przebieg reakcji jest mniej preferowany głównie w przypadku *N*-allilosulfonyloamidów oraz *N*-aryloalliloamin. W przypadku *N*-alliloamidów dużo chętniej cyklizacja przebiega jako proces *egzo*-5-*trig* wskutek ataku karbonylowego atomu tlenu z utworzeniem pierścienia oksazoliny (**70**). Alternatywna cyklizacja typu *endo*-6-*trig* jest mniej preferowana, aczkolwiek w pewnych przypadkach (np. chlorocyklizacja *N*-(3-aryloallilo)amidów) produkt **71** jest głównym (Schemat 55).¹⁶⁹



Schemat 55. Mechanizmy elektrofilowej cyklizacji pochodnych alliloamin.

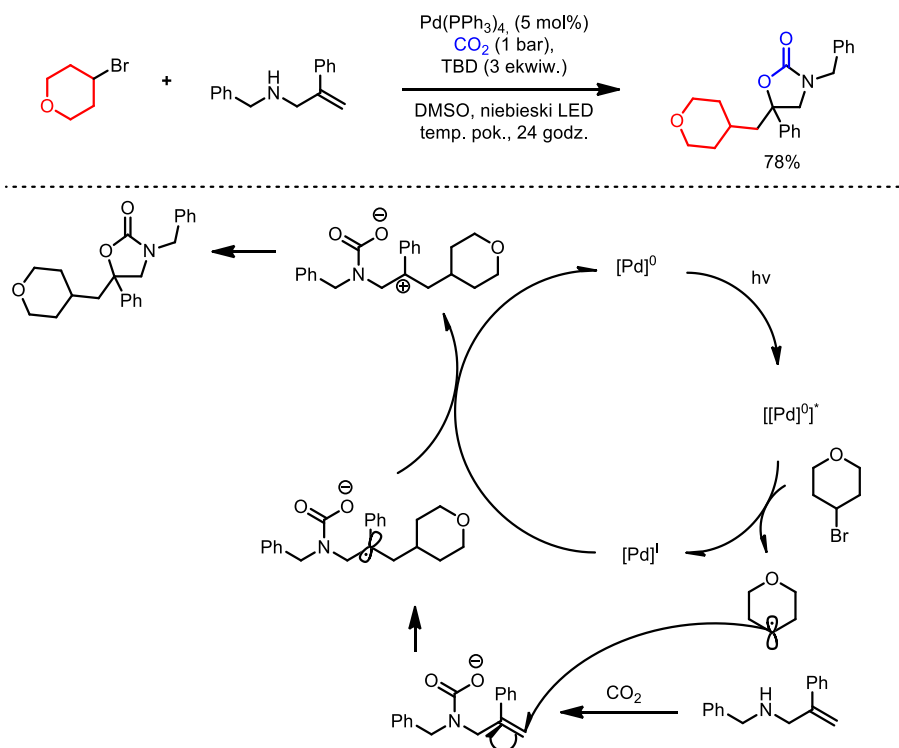
Warto zwrócić uwagę, iż formalnie przedstawiony proces jest reakcją 1,2-difunkcjonalizacji alkenów, a reagent inicjujący transformację (elektrofil) pozostaje w otrzymanym produkcie. Typowymi elektrofilami stosowanymi w tych reakcjach są cząsteczki dihalogenów (I₂, Br₂), i ich reagenty typu NBS, NCS i NIS,¹⁶⁹⁻¹⁷⁰ elektrofilowe czynniki fluorujące¹⁷¹ (np., SelectFluor), związki selenu¹⁷² (np. PhSeBr), siarki¹⁷³ (np. (PhSO₂)₂N-SCF₃). Ponadto, hiperwalencyjne związki jodu umożliwiają wprowadzenie do cząsteczki estrów¹⁷⁴ oraz alkoholi.¹⁷⁵ w wielu przypadkach możliwe jest realizowanie tych reakcji w sposób enancjoselektywny, wykorzystując w celu uzyskania indukcji asymetrycznej organokatalizatory. Same oksazoliny wykazują istotną rolę w chemii biologicznej, jako fragmenty strukturalne związków bioaktywnych,¹⁷⁶ a także jako elementy struktury szeregu ligandów.¹⁷⁷

Oksazoliny można uzyskać z *N*-alliloamidów poprzez cyklizację inicjowaną przyłączeniem rodnika do wiązania podwójnego (Schemat 56). Reakcje tego typu zazwyczaj prowadzone są w warunkach fotoredoks, a typowymi inicjatorami omawianej reakcji są rodniki alkilofluorowe¹⁷⁸ (np. CHF₂, CF₃, C_nF_{2n+1}), alkilowe,¹⁷⁹ siarkowe (SCN,¹⁸⁰ SCF₃)¹⁸⁰, oraz atom wodoru.¹⁸¹ Reakcje te przebiegają zazwyczaj według mechanizmu *radical-polar cross-over*, który dokładniej omówię w następnym rozdziale. W skrócie proces ten polega na addycji rodnikowej do alkenu, z utworzeniem rodnika (np. benzyłowego), który następnie wchodząc w reakcje z fotokatalizatorem przekształca się w karbokation, który jest wychwytywany przez pobliski nukleofil w reakcji wewnątrzcząsteczkowej. Jak to miało miejsce w przypadku cyklizacji indukowanych elektrofilem, także w reakcjach z udziałem rodników trzeciorzędowe *N*-alliloaminy oraz *N*-allilo sulfonamidy tworzą odpowiednie sfunkcjonalizowane azyrydyny, na przykład podstawione w łańcuchu bocznym grupą CF₃¹⁸² lub innym fragmentem perfluoroalkilowym.^{179b, 181, 183}



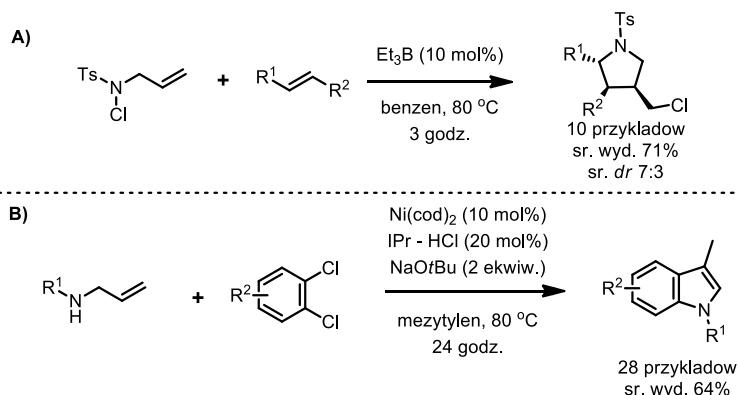
Schemat 56. Trifluorometylująca cyklizacja alliloamin w warunkach fotoredoks.

Ciekawym wariantem powyższej przedstawionych reakcji cyklizacji, są reakcje alliloamin prowadzone w obecności CO₂, co umożliwia łatwą i szybką syntezę złożonych 2-oksazolidynonów.¹⁸⁴ Mechanizm tej cyklizacji przedstawia Schemat 57, i obejmuje on przyłączenie CO₂ do alliloaminy, następnie przyłączenie rodnika do wiązania podwójnego, utlenienie nowopowstałego rodnika do karbokationu (czyli proces *radical-polar cross-over*) i cyklizację.¹⁸⁵



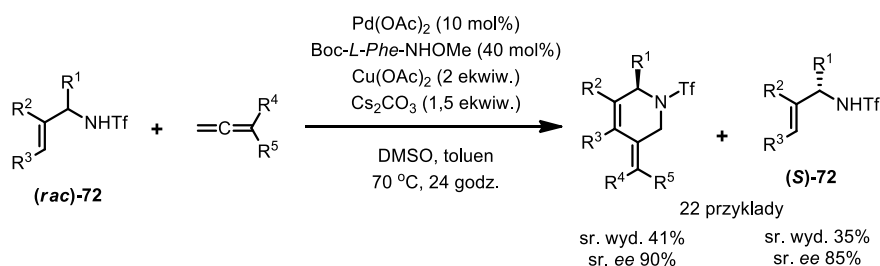
Schemat 57. Przykład karboksylacyjnej cyklizacji alliloamin oraz jej mechanizm.

Inne rodzaje cyklizacji są również jak najbardziej możliwe. Na przykład, Oshima zaprezentował rodnikową [3+2] annulację *N*-chloro-*N*-alilotosylamidów z alkenami w obecności Et₃B (Schemat 58A).¹⁸⁶ z kolei Tian, wykazał, że *orto*-dihaloareny oraz *N*-aryloaliloamin można wykorzystać w katalizowanej kompleksami niklu syntezie indoli, co obrazuje Schemat 58B.¹⁸⁷



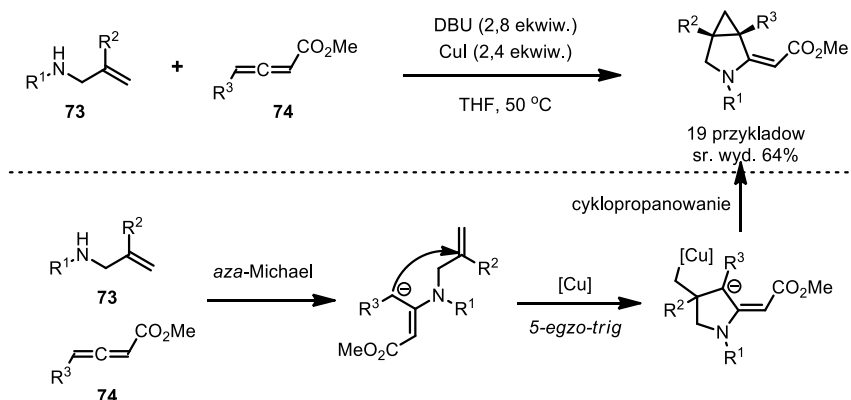
Schemat 58. Wykorzystanie aliloamin w syntezie pirolidyn oraz indoli.

Bardzo ciekawą reakcję zaprezentował w 2021 roku Gulias.¹⁸⁷ Jego grupa badawcza opracowała syntezę tetrahydropirydyn wskutek katalizowanej kompleksem palladu [4+2] cykloaddycji aliloamin **72** z allenami. Jednocześnie, w obecności chiralnego katalizatora następował rozdział kinetyczny racemicznych aliloamin – tylko jeden z enancjomerów ulega cyklizacji, podczas gdy drugi pozostaje nieprzereagowany, ale za to staje się wzbogacony optycznie. Proces ten zaprezentowałem na Schemacie 59.



Schemat 59. Rozdział kinetyczny aliloamin w syntezie tetrahydropirydyn.

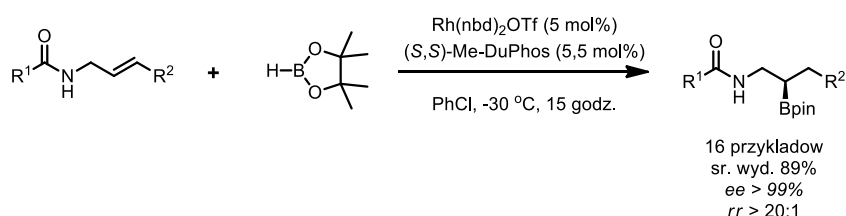
Ponadto, aliloaminy mogą ulegać wieloetapowym transformacjom, gdzie jednym z nich jest cyklizacja. Deng¹⁸⁸ opracował kaskadę reakcji *aza*-Michaela aliloamin **73** z allenem **74**, z następczą *5-egzo-trig* cyklizacją oraz cyklopropanowaniem, prowadząc do pochodnych 3-azabicyklo[3.1.0]heksanu (Schemat 60).



Schemat 60. Przykład kaskadowej reakcji z udziałem cyklizacji alliloamin.

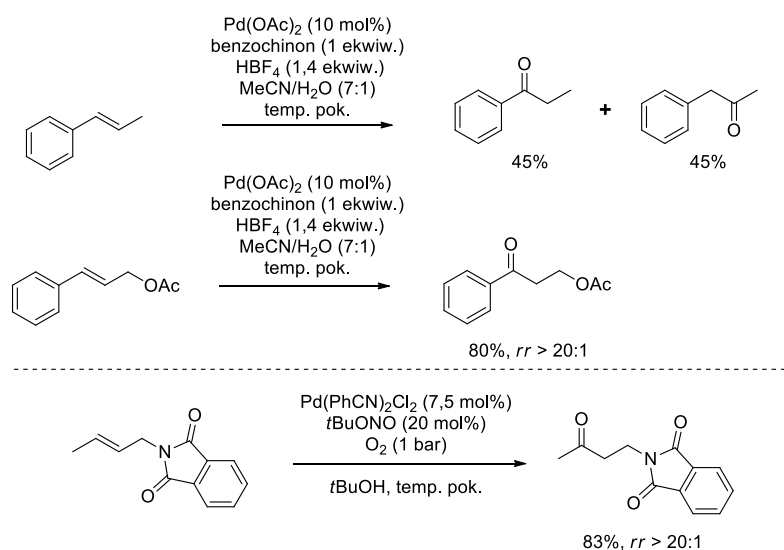
Jak nadmieniałem wcześniej, drugim typem reaktywności charakterystycznych dla alliloamin, jest ten w którym jedna z grup funkcyjnych ulega transformacji, a druga ją wspomaga, jednak sama w sobie nie ulega transformacji. W rozdziale dotyczącym syntezy alliloamin zaprezentowałem kilka wariantów arylowania prostych alliloamin w reakcji Hecka i jest to również idealny przykład tego typu reaktywności alliloamin. Nadmienię jeszcze raz, że proste alifatyczne alkeny nie są dobrymi reagentami w reakcji Hecka, natomiast donorowy charakter ugrupowań typu amidowego ułatwia kompleksowanie wiązania podwójnego do palladu. Analogiczna sytuacja może występować również w innych reakcjach pochodnych alliloamin. Poniżej zaprezentuję kilka najciekawszych i najważniejszych transformacji tego typu.

Grupa badawcza Li pokazała regioselektywną reakcję hydroborowania *N*-alliloamidów. Chiralne kompleksy rodu pozwoliły na syntezę nieracemicznych β -boro amin (Schemat 61).¹⁸⁹ Oczywiście wysoka regioselektywność jest zasługą koordynacji ugrupowania amidowego do rodu, w przeciwnym wypadku trudno byłoby oczekiwać regiokontroli w hydrofunkcjonalizacji wewnętrznego wiązania podwójnego.



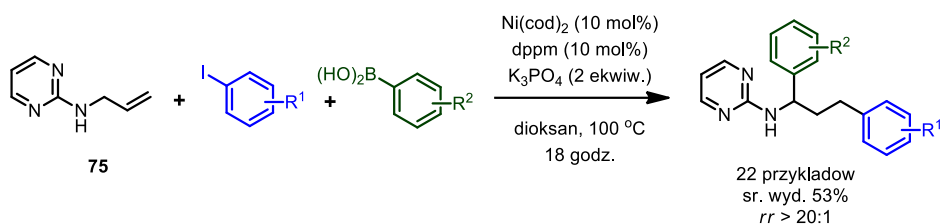
Schemat 61. Regioselektywne β -borowanie alliloamin.

Inym przykładem takich kierowanych transformacji jest katalizowana palladem reakcja utlenienia Wackera. Reakcja ta może wykazywać wrażliwość na obecność ugrupowań zdolnych do kompleksowania, wpływając na regioselekcje reakcji z wykorzystaniem wewnętrznych olefin. Obrazuje to np. porównanie reaktywności 1-fenylprop-1-enu oraz 1-fenyl-3-acetoksyprop-1-enu,¹⁹⁰ a także *N*-krotyloftalimidu (Schemat 62).¹⁹¹



Schemat 62. Regioselektywna reakcja Wackera.

Zhao zaprezentował reakcję 1,3-diarylowania alliloamin¹⁹² **75** posiadających pierścień 2-pirymidylowy w roli grupy kierującej (Schemat 63). Co ciekawe, mechanistycznie reakcja ta przebiega z udziałem procesu *chain walking*, która umożliwia (po pierwotnym hydroarylowaniu alkenu) na przesunięcie atomu metalu w pozycję α względem atomu azotu. Ogólnie, *chain walking* jest termodynamicznie uwarunkowanym, równowagowym procesem następujących po sobie reakcji β -H-eliminacji i hydrometalowania.^{136c, 193} Siłą napędową regioselektywnego przebiegu tego procesu jest możliwość znalezienia przez metal takiego miejsca w cząsteczce, w której dodatkowe oddziaływania (np. kompleksowanie) znacząco stabilizują kompleks. Tak się właśnie dzieje w opisywanej reakcji – pozycja α względem atomu azotu jest wyraźnie preferowana przez kompleks niklu.



Schemat 63. 1,3-diarylowanie pochodnych alliloamin.

Podsumowując, zakres reakcji specyficznych wyłącznie dla alliloamin jest wyjątkowo różnorodny. Łącząc to wszystko z mnogością metod ich syntezy nie dziwi skąd wzięła się pozycja alliloamin w syntezie organicznej. Mam nadzieję, że tym rozdziałem jednocześnie zaznaczyłem wyraźnie potencjał aplikacyjny alliloamin, różnorodność molekularną jaką niosą modyfikacje jej struktury, co obrazowały również przykłady związków biologicznie aktywnych jakie zostały otrzymane z wykorzystaniem alliloamin.

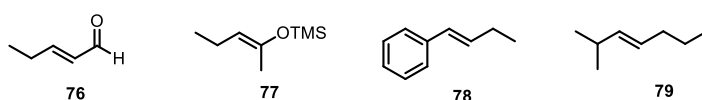
Biorąc to wszystko pod uwagę, jak wspomniałem wcześniej, chciałbym aby badania wykonane w ramach niniejszej dysertacji stanowiły ważne uzupełnienie istniejącej metodologii, w szczególności rozwiązujące niedogodności, które pomimo wielu lat intensywnych badań wciąż istnieją.

3. FUNKCJONALIZACJA NIEAKTYWOWANYCH ALKENÓW

3.1. Wprowadzenie

Alkeny są jedną z podstawowych grup funkcyjnych w chemii organicznej, które z uwagi na szereg cech związanych z ich reaktywnością, cały czas cieszą się rosnącym zainteresowaniem naukowców. Z jednej strony są to związki względnie trwałe, tanie i łatwo dostępne (również jako produkty przemysłu petrochemicznego) jednocześnie charakteryzują się bardzo zróżnicowaną reaktywnością, przy jednoczesnym szerokim spektrum¹⁹⁴ metody ich syntezy, oraz dalszej funkcjonalizacji oraz modyfikacji ich struktury.¹⁹⁵

Część aspektów związanych z praktycznym wykorzystaniem olefin zaprezentowała się niejako sama w poprzednich rozdziałach niniejszej rozprawy. W tym rozdziale chciałbym omówić bardziej szczegółowo najtrudniejszy wycinek chemii alkenów, a mianowicie reakcje z udziałem nieaktywowanych olefin. Skąd taki nacisk na tę część? Otóż chemia aktywowanych alkenów (np. układów posiadających grupy elektroakceptorowe (**76**), elektronodonorowe (**77**), czy pierścienie aromatyczne (**78**) (Rysunek 3) jest bardzo dobrze poznana. Takie zaburzenie struktury elektronowej olefin sprawia, że mogą reagować z odczynnikami nukleofilowymi, elektrofilowymi, rodnikami lub karbenami. Natomiast brak aktywujących grup funkcyjnych, sprawia, iż reaktywność prostych olefin znacząco spada lub też dana transformacja nie zachodzi wcale. Należy pamiętać o jeszcze jednym aspekcie, a mianowicie o regioselektywności reakcji z olefinami. W przypadku, aktywowanych olefin, na przykład krotonianu metylu czy eteru metylowinylowego, nie ma wątpliwości co do miejsca przyłączenia nukleofila (w przypadku krotonianu) lub elektrofila (w przypadku eteru). Determinuje to rozkład gęstości elektronowej w olefinie. W przypadku nieaktywowanych olefin zawierających wyłącznie łańcuch alkiłowy (z wyłączeniem terminalnych olefin) gęstość elektronowa na obu atomach węgla jest w zasadzie taka sama. W rezultacie w przypadku niesymetrycznych olefin, takich jak na przykład związek **79**, w zasadzie nie ma możliwości kontroli regioselektywności procesu. Stąd też poszukiwania metod selektywnej aktywacji alkenów o niskiej reaktywności (w szczególności zawierających podstawniki alifatyczne (**79**)) jest nadal ważnym kierunkiem badań.



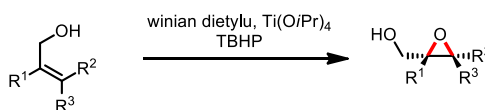
Rysunek 3. Przykłady aktywowanych (**76-78**) i nieaktywowanych (**79**) alkenów.

Ze względu na strukturę alkenu możemy wyróżnić następujące ścieżki aktywacji alkenów:

- poprzez kierowaną aktywację – dzięki obecności w cząsteczce dodatkowej grupy wspomagającej np. koordynację katalizatora,
- ogólne metody – nie mające zdefiniowanych wymagań odnośnie struktury alkenu,

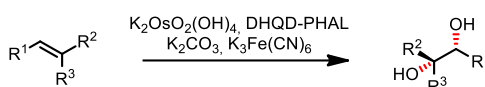
Różnice pomiędzy dwoma pierwszymi strategiami zobrazuje na podstawie reakcji które opracowane zostały na bazie odkryć tegorocznego laureata Nagrody Nobla – prof. Barry’ego Sharplessa. Mowa oczywiście o transformacjach, za które otrzymał swoją pierwszą nagrodę – w 2001 roku – czyli m.in. asymetryczne epoksydowanie¹⁹⁶ i dihydroksylowanie¹⁹⁷ alkenów.

Pierwsza z tych transformacji wymaga stosowania alkoholi allilowych (bądź homoallilowych) jako substratów, gdyż grupa hydroksylowa wspomaga koordynację tytanu do wiązania podwójnego, stąd jest to świetny przykład funkcjonalizacji alkenów poprzez kierowaną aktywację (Schemat 64).



Schemat 64. Asymetryczne epoksydowanie Sharplessa.

O ile powyższa reakcja jest specyficzna wyłącznie dla olefin zawierających w pobliżu grupę hydroksylową partycypującą w stanie przejściowym, o tyle reakcja asymetrycznego dihydroksylowania katalizowana związkami osmu takich ograniczeń już nie posiada, co przedstawia Schemat 65.



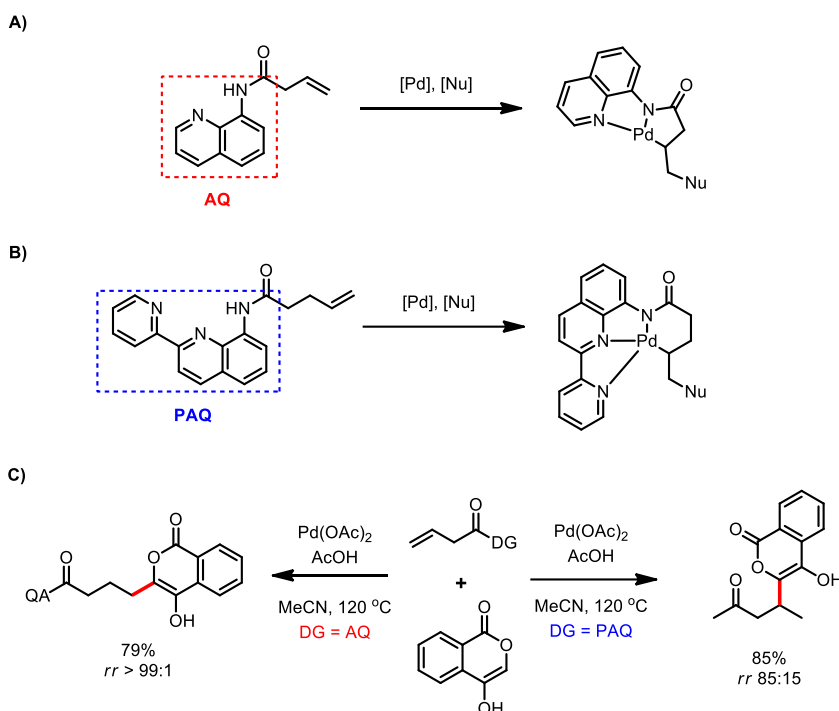
Schemat 65. Asymetryczne dihydroksylowanie Sharplessa.

Porównanie powyższych reakcji precyzyjnie pokazuje zasadniczą różnicę pomiędzy dwoma wspomnianymi trybami aktywacji alifatycznych alkenów na drodze międzycząsteczkowej funkcjonalizacji. W kolejnych podrozdziałach postaram się przedstawić wybrane przykłady dla każdej z tych grup.

3.2. Funkcjonalizacja alkenów wspomagana grupami kierującymi

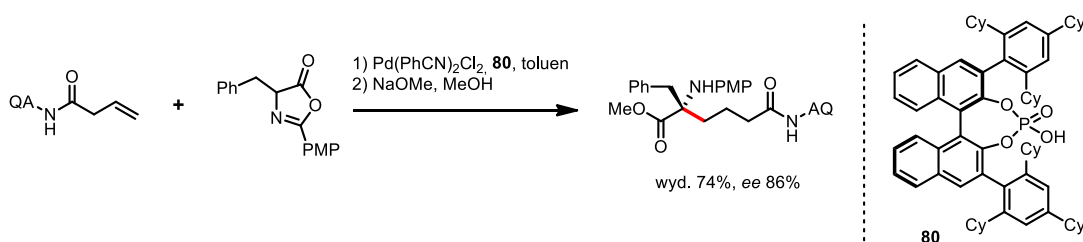
Zastosowanie grup kierujących w funkcjonalizacji alkenów niesie ze sobą trzy korzyści. Po pierwsze, pozwala z dużym sukcesem kontrolować regioselektywność procesu, nawet w przypadku wewnętrznych alkenów. Po drugie, wykorzystywane w tym celu chelatowe kompleksy metali przejściowych charakteryzują się wyższą stabilnością, co przekłada się także na większe prawdopodobieństwo utworzenia nowego kompleksu z olefiną. W końcu, dzięki stabilności stosowanych kompleksów metali przejściowych, minimalizowany jest udział reakcji ubocznych w szczególności reakcji β -eliminacji¹⁹⁸ typowej dla alifatycznych związków zawierających wiązanie C(sp³)-metal prowadzące do utworzenia wodoroku metalu oraz olefiny.

Najczęściej stosowaną grupą alkenów są odpowiednie amidy kwasów β,γ -nienasyconych bądź γ,δ -nienasyconych. Obecnie standardową grupą pomocniczą stosowaną w szczególności w reakcjach C-H aktywacji jest 8-aminochinolina (AQ),¹⁹⁹ która tworzy bidentny pięciocząłonowy palladacykl (Schemat 66A), przy czym zapewnia wysoką regioselektywność również dla pochodnych wewnętrznych alkenów. Ponadto, w przypadku γ,δ -nienasyconych pochodnych może również tworzyć sześciocząłonowy palladacykl, jednak często obserwowana jest zmniejszona efektywność pożądanych transformacji.²⁰⁰ Poszukując rozwiązania dla tego problemu, Engle zademonstrował, iż 2-(2-pirydylo)-8-aminochinolina (PAQ) indukuje preferencyjne tworzenie się sześciocząłonowego palladacyklu (Schemat 66B). Co ciekawe, w przypadku, na przykład arylowania pochodnej kwasu but-3-enowego zmiana grupy kierującej z AQ na PAQ pozwala na odwrócenie regioselektywności procesu (Schemat 66C).



Schemat 66. Przykłady wykorzystania 8-aminochinoliny oraz jej 2-pirydylowej pochodnej jako grup kierujących w funkcjonalizacji alkenów.

Najczęściej stosowanymi nukleofilami w tych reakcjach są kwasy aryloboronowe,^{199b-d, 199g} przy czym opracowane zostały również warunki umożliwiające enancjoselektywne hydroarylowanie wewnętrznych alkenów.^{199h} Ponadto, szeroko stosowane są również C-H nukleofile, takie jak bogate w elektrony związki (hetero)aromatyczne,^{199j} związki karbonylowe,^{199f, 199i, 199j} alkiiny,^{199a, 201} a także pochodne azlaktone, dające łatwy dostęp do wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych aminokwasów (Schemat 67).^{199e}

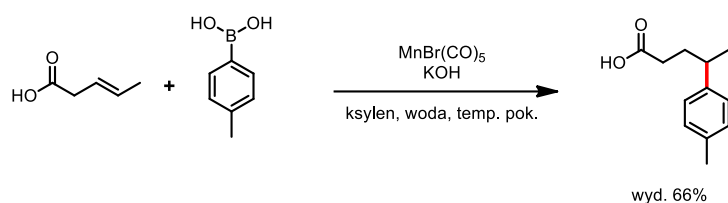


Schemat 67. Enancjoselektywne alkilowanie azlaktone z wykorzystaniem nieaktywowanych alkenów.

Znanych jest kilka innych specyficznych zestawów reagentów i katalizatorów, dla których analogiczne reakcje mogą zostać przeprowadzone z wysoką regioselektywnością, np. hydroarylowanie *N*-alliloftalimidów²⁰² czy sulfonów allilowych.²⁰³ Ponadto, Hull opracował katalizowaną kompleksami rodu reakcję hydroaminowania alliloamin²⁰⁴ i alliloimin,²⁰⁵ prowadzące do pochodnych 1,2-diamin. Chiralne kompleksy rodu sprawdziły się również w reakcji hydroborowania allilofosfonianów.²⁰⁶ Możliwe jest także wykorzystanie innych kompleksów metali, na przykład Hartwig wykazał możliwość enancjoselektywnego hydroborowania estrów homoallilowych oraz *N*-sulfonyloamidów homoallilowych w obecności chiralnych kompleksów miedzi.²⁰⁷

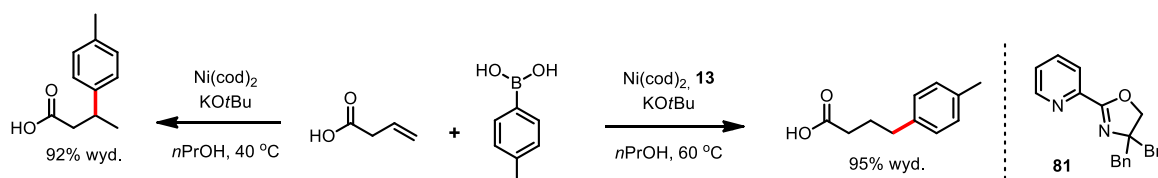
Użycie 8-aminochinoliny oraz jej analogów jako grup kierujących posiada pewne istotne ograniczenie, związane z kłopotliwym usuwaniem grupy pomocniczej. Jako że grupa ta łączy się z substratem za pomocą trwałego wiązania amidowego, jego rozcięcie wymaga zwykle dość agresywnych metod (np. zasadowa hydroliza w podwyższonej temperaturze czy hydroliza w obecności stężonego kwasu). Ukazało się jednak kilka doniesień prezentujących łagodniejsze warunki usuwania grupy QA,²⁰⁸ w szczególności wskutek sekwencji wprowadzenia dodatkowej grupy Boc, a następnie hydrolizy z użyciem LiOH i nadtlenu wodoru w temperaturze pokojowej.²⁰⁹

Wykorzystanie przez Wanga¹⁹⁸ i Xie²¹⁰ kompleksów manganu, pozwoliło na zasadnicze uproszczenie struktury substratu, a także na swobodne modyfikacje w zakresie struktury grupy kierującej. Stosując tę metodę można wykorzystywać zarówno proste amidy (zarówno pierwszo-, drugo- jak i trzeciorzędowe), jak i estry, ketony, a nawet wolne kwasy karboksylowe (Schemat 68).²¹¹ Pula substratów może być rozszerzona także o homoalliloaminy, γ,δ -eniminy oraz 2-(but-3-enylo)pirydyny.¹⁹⁸



Schemat 68. Hydroarylowanie kwasu pent-3-enowego katalizowane kompleksem manganu.

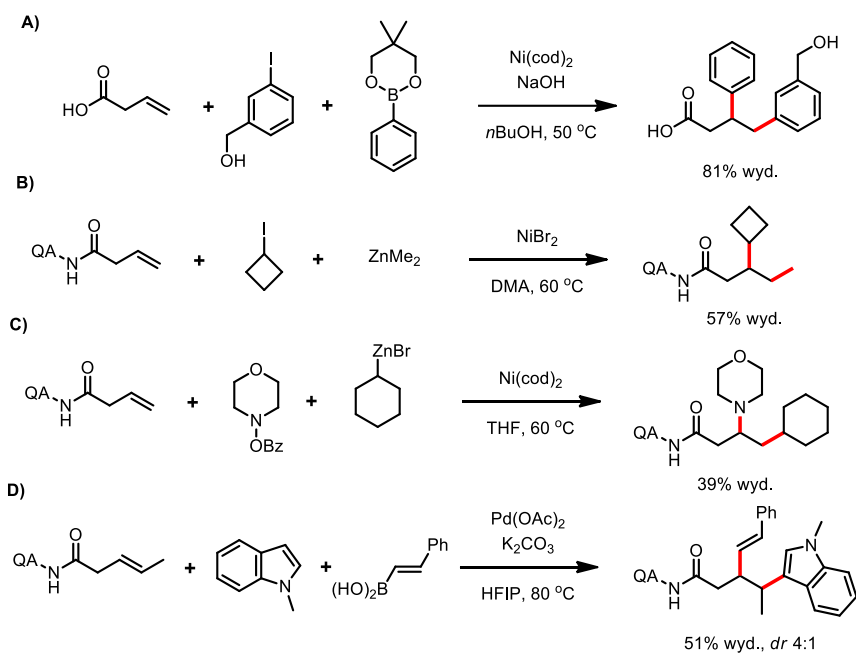
Co ciekawe, grupa Engle pokazała, iż w przypadku katalizy kompleksami niklu możliwe jest regiodywertentne hydroarylowanie kwasu but-3-enowego²¹² (Schemat 69), hydroarylowanie β,γ -nienasyconych ketonów, *N*-tosylo homoalliloamin oraz hydroalkilowanie drugorzędowych amidów kwasu but-3-enowego.²¹³



Schemat 69. Regiodywertentne hydroarylowanie kwasu but-3-enowego.

Niezwykle ciekawym rozszerzeniem omawianej strategii są reakcje 1,2-difunkcjonalizacji. Do znanych reakcji możemy zaliczyć np. 1,2-diarylowanie²¹⁴ (Schemat 70A), 1,2-aryloalkilowanie,²¹⁵ 1,2-dialkilowanie²¹⁶ (Schemat 70B), 1,2-alkiloborowanie,²¹⁷ 1,2-boroacylowanie,²¹⁸ 1,2-perfluoroalkiloacylowanie,²¹⁹ 1,2-aminoalkilowanie²²⁰ (Schemat 70C), 1,2-aminoarylowanie,²²¹ oraz 1,2-diaminowanie.²²²

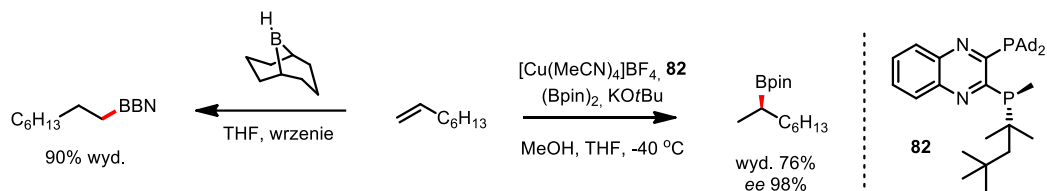
Ponadto, stosując odczynniki C-H nukleofilowe (tj. bogate w elektrony związki (hetero)aromatyczne, pochodne związków karbonylowych) można przeprowadzić np. 1,2-karboborowanie²²³ (w tym enancjo- i diastereoselektywne)²²⁴, 1,2-karboarylowanie²²⁵ oraz 1,2-karbowinylowanie²²⁵ (Schemat 70D). Reakcje te pozwalają w łatwy, szybki i modułarny sposób zwiększyć poziom kompleksowości struktur organicznych przy użyciu prostych w swojej budowie bloków budulcowych.



Schemat 70. Wybrane przykłady kierowanej 1,2-difunkcjonalizacji alkenów.

3.3. Funkcjonalizacja alkenów alifatycznych

Przeprowadzenie analogicznych reakcji przy braku grup kierujących jest zdecydowanie bardziej wymagające, ze względu na brak czynnika odpowiedzialnego za stabilizację powstającego pośrednio kompleksu metalu z substratem, a tym samym za brak regioselektywności procesu. Mimo to w ostatnich latach pojawiło się kilka prac które mierzą się z wyzwaniem związanym z funkcjonalizacją nieaktywnych olefin. W tym miejscu warto wprowadzić pewną terminologię stosowaną w takich reakcjach. A mianowicie w przypadku reakcji hydrofunkcjonalizacji terminalnych olefin mówimy o produktach typu Markovnikowa (w wyniku funkcjonalizacji na atomie węgla o wyższej rzędowości) oraz *anty*-Markovnikowa (w przypadku funkcjonalizacji na atomie węgla o niższej rzędowości), co obrazowo przedstawiłem na Schemacie 71. Pierwszą odkrytą reakcją hydrofunkcjonalizacji przebiegającej niezgodnie z regułą Markovnikowa było hydroborowanie Browna.²²⁶ Zastosowanie kompleksów metali przejściowych pozwala również na przeprowadzenie analogicznej reakcji prowadzącej do produktów zgodnych z regułą Markovnikowa (Schemat 71).²²⁷

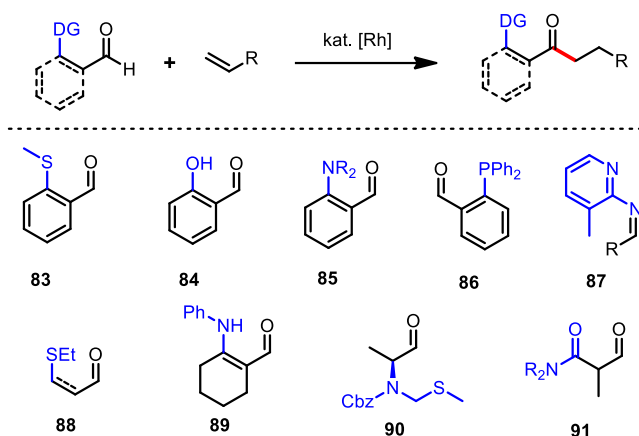


Schemat 71. Hydroborowanie okt-1-enu zgodne (po lewej) oraz niezgodne (po prawej) z regułą Markovnikowa.

Zakres możliwych transformacji jest wyjątkowo szeroki, wliczając w to m.in. tworzenie wiązania C-F,²²⁸ C-CF₃,²²⁹ C-F,²³⁰ C-S,^{229c, 231} C-Si,²³² C-O^{196b, 197, 233} oraz C-N,²³⁴ w tym szereg reakcji difunkcjonalizacji. Możliwości w zakresie tworzenia wiązania C-C omówię bardziej szczegółowo poniżej.

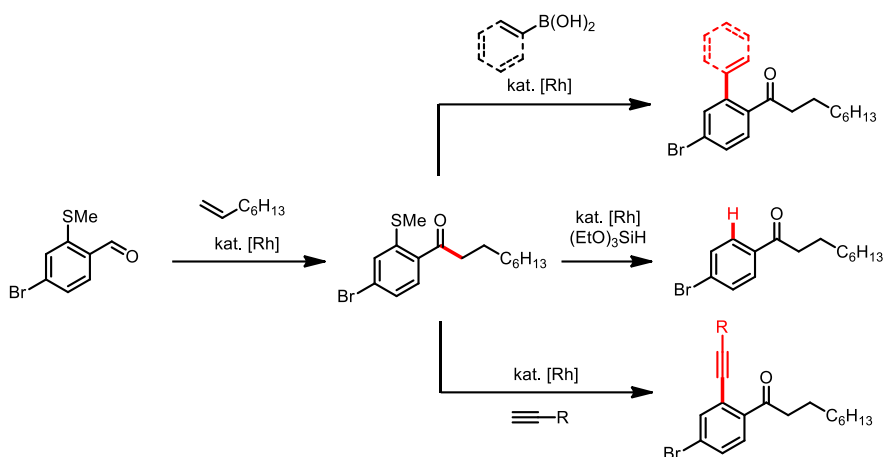
Do najważniejszych transformacji w tym zakresie niewątpliwie należą reakcje arylowania²³⁵ oraz alkiłowania²³⁶ (również w wariantach difunkcjonalizacji), jednak ze względu na szczególne zainteresowanie w moich badaniach reakcjami prowadzącymi do otrzymywania pochodnych związków karbonylowych, skupię się w głównej mierze na transformacjach takich jak acylowanie, karboksylowanie, esteryfikacja, formylowanie, karbamoilowanie, cyjanowanie.

Spośród wspomnianych transformacji najlepiej poznane są reakcje hydroacylowania²³⁷ olefin za pomocą aldehydów katalizowane przede wszystkim kompleksami rodu, które daje produkty niezgodne z regułą Markownikowa. Jest to niezwykle użyteczne narzędzie chemików w syntezie strukturalnie złożonych ketonów. Niestety posiada jedno zasadnicze ograniczenie; wymaga wstępnej prefunkcjonalizacji aldehydu, tak aby miał zdolności chelatujące,²³⁸ co samo w sobie zasadniczo wprowadza pewne ograniczenia w zakresie stosowalności. Konieczność stosowania chelatujących aldehydów wynika z niskiej reaktywności ich niechelatujących odpowiedników, a także ich łatwej dekarbonylacji w warunkach reakcyjnych.²³⁹ Zbiór najczęściej stosowanych pochodnych aldehydów przedstawiłem na Schemacie 72.

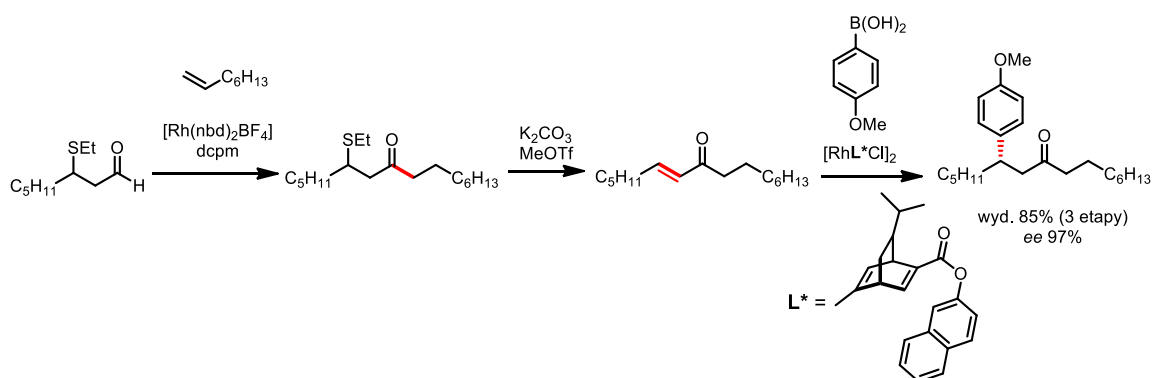


Schemat 72. Hydroacylowanie alkenów katalizowane kompleksami rodu wraz z klasami reaktywnych, chelatujących aldehydów.

Zdecydowanie najefektywniejsze są aldehydy zawierające atomy siarki (**83**, **88**, **90**), jednak po wyizolowaniu pożądanego produktu pozostajemy z grupą tiolową w cząsteczce, której w zdecydowanej większości przypadków nie potrzebujemy. Willis i współpracownicy opracowali kilka obejść dla tego problemu, prezentując możliwość redukcji aromatycznej grupy tiolowej^{238f} (Schemat 73). Dodatkowo zademonstrowali, iż w warunkach katalizy rodem grupa Ar-SMe, może brać udział w reakcjach typu Suzuki²⁴⁰ lub Sonogashiry.²⁴¹ Zaprezentowali także syntezę układów heterocyklicznych^{238h} (tj. benzoizotiazol i izochinolina) z wykorzystaniem otrzymanych produktów hydroacylowania. W przypadku alifatycznych pochodnych (np. produktów hydroacylowania z wykorzystaniem **88**) można przeprowadzić reakcję eliminacji tiolu z następczym 1,4-hydroarylowaniem otrzymanego α,β -enonu^{238a} (Schemat 74), a całą trzetańową procedurę można przeprowadzić bez konieczności wydzielania produktów pośrednich.



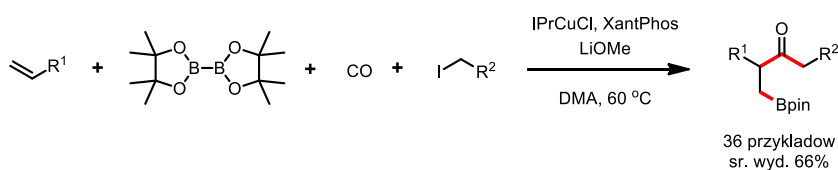
Schemat 73. Derywatyzacja siarkowych produktów hydroacylowania.



Schemat 74. Sekwencja hydroacylowania, eliminacji i addycji sprzężonej.

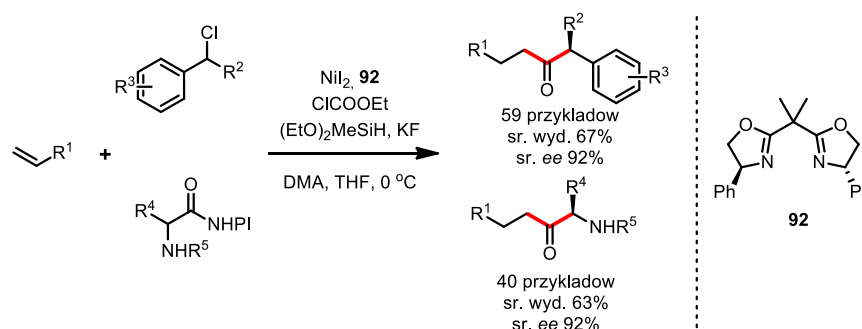
Jak wspominałem wcześniej, reakcje te zazwyczaj zachodzą z regioselektywnością przeciwną do reguły Markownikowa. Odstępstwem od tej reguły są alkeny posiadające ugrupowania chelatujące, np. alkohole^{238j, 242} lub tiole.^{238b} Ponadto, reakcja jest mało efektywna w przypadku międzycząsteczkowego hydroacylowania 1,2-dipodstawionych olefin (aczkolwiek w przypadku alkoholi i tioli homoallilowych można przeprowadzić taką reakcję z regioselektywnością powyżej 20:1).^{238b, 238j} Wyjątek od tej reguły zaprezentował Fletcher, przeprowadzając hydroacylowanie cyklobutenu i jego pochodnych (w tym bicyklicznych),²⁴³ jednakże w tym przypadku nie ma mowy o regioselekcji, gdyż substrat jest symetryczny. Co ciekawe, wewnątrzcząsteczkowe hydroacylowanie (katalizowane rodem) nie wymaga stosowania chelatujących aldehydów^{238d, 244} i zachodzi z wysokimi wydajnościami (oraz nadmiarami enancjomerycznymi) nawet dla trójpodstawionych alkenów.²⁴⁵

Interesującą strategię przedstawił Xiao-Feng Wu, demonstrując reakcje 1,2-boroacylowania (Schemat 75) z wykorzystaniem terminalnych alkenów, bis(pinakoloboranu), CO oraz jodków alkilowych.²⁴⁶



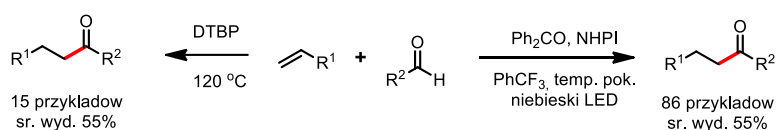
Schemat 75. Czterokomponentowa reakcja boroacylowania terminalnych alkenów.

Wyjątkowo użyteczną procedurę zademonstrowała grupa Zhu.²⁴⁷ Wykorzystali oni chloromrówczan etylu jako bezpieczne źródło generowanego *in situ* tlenku węgla, który w trakcie cyklu katalitycznego koordynuje do katalizatora niklowego po etapie hydrometalowania alkeny. Po tym następuje sprzężenie z drugorzędowym chlorkiem benzylovym, a chiralny ligand zapewnia wysoką enancjoselektywność procesu. Reakcja ta jest warta uwagi ze względu na łatwość z jaką można skonstruować związki organiczne o złożonej strukturze (Schemat 76). Poza chlorkami benzylovymi można również wykorzystać redoks-aktywne estry wywodzące się z α -aminokwasów.



Schemat 76. Enancjoselektywne hydroacylowanie alkenów katalizowane kompleksami niklu.

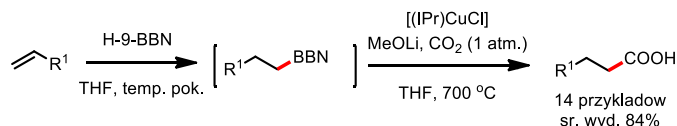
Ponadto, opracowane zostały metody niewykorzystujące katalizatorów metalicznych. W 2016 roku Chin-Fa Lee zademonstrował, iż aldehydy w obecności nadtlenu di-*tert*-butylu tworzą rodniki acylowe, wobec których terminalne alkeny są reaktywne prowadząc do pożądaných produktów hydroacylowania²⁴⁸ (Schemat 77). Mechanistycznie zbliżony (aczkolwiek z wykorzystaniem metod fotochemicznych) protokół przedstawił Guin. W tym przypadku wykorzystano benzofenon w roli fotokatalizatora oraz *N*-hydroksyftalimid w roli katalizatora HAT (*ang.* Hydrogen Atom Transfer), odpowiedzialnego za wygenerowanie rodnika acylowego.²⁴⁹ Zauważyć należy, że druga z metod charakteryzuje się znacząco łagodniejszymi warunkami reakcyjnymi, a co za tym idzie szerszym zakresem stosowalności, wliczając w to tolerancje względem wrażliwych grup funkcyjnych, tj. pierścień cyclopropanowy, ester pinakoloboranowy, azydki, alkohole i bromki alkilowe czy pochodne cholesterolu. Ponadto, Kokotos wykazał, iż kwas fenyloglioksalowy również może pełnić rolę fotokatalizatora w tym procesie.²⁵⁰



Schemat 77. Hydroacylowanie alkenów niewykorzystujące katalizy metalami.

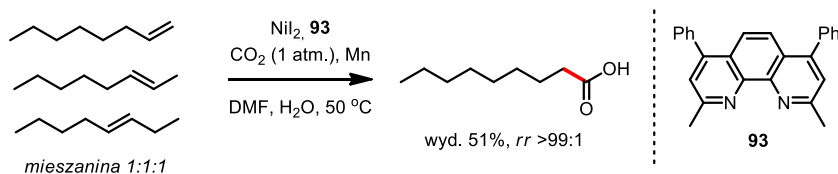
Kolejnymi interesującymi transformacjami są hydrokarboksylowanie, hydroestryfikacja i hydroformylowanie, dające dostęp do związków sfunkcjonalizowanych najpopularniejszymi pochodnymi karbonyłowymi. W przypadku reakcji hydrokarboksylowania wiele uwagi naturalnie poświęcono możliwości wykorzystania gazowego dwutlenku węgla. Niestety, jego reaktywność względem tlenku węgla jest znacząco niższa, stąd też jest to zadanie dość wymagające. Nawet pomimo znaczących postępów w tym obszarze, przez długi czas naukowcy nie byli w stanie opracować regioselektywnej metody hydrokarboksylowania terminalnych alifatycznych alkenów. Podobne problemy obserwuje się również w przypadku hydroestryfikacji²⁵¹ oraz hydroformylowania.²⁵² Interesujące obejście problemu

regioselektywności zaproponowali niezależnie Sawamura²⁵³ oraz Hou²⁵⁴ (Schemat 78). Mianowicie, przeprowadził hydroborowanie, które jak powszechnie wiadomo przebiega niezgodnie z regułą Markownikowa. Następnie otrzymany *in situ* alkiloboran poddano katalizowanemu kompleksom miedzi karboksylowaniu. Metodologia została również rozszerzona o cykliczne alkeny, w tym związki naturalne.²⁵⁵



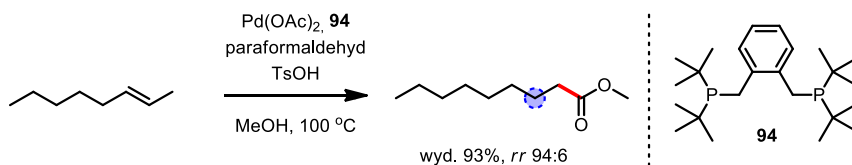
Schemat 78. Hydroborowanie alkenów z następczym karboksylowaniem.

Jednym z przełomów w tej kwestii było wykorzystanie kompleksów niklu w reduktywnym procesie z udziałem wodorku niklu jako kluczowego związku pośredniego.²⁵⁶ Opracowane warunki pozwalają na hydrokarboksylowanie styrenów zgodnie z regułą Markownikowa, ale alkeny alifatyczne są również reaktywne po delikatnej reoptymalizacji warunków (w tym przypadku otrzymywane są produkty liniowe, niezgodne z regułą Markownikowa). Co ciekawe, opracowany układ katalityczny jest w stanie przeprowadzić nawet wewnętrzne alkeny w *n*-kwasy karboksylowe w sposób regiokonwergentny (Schemat 79), dzięki operatywności procesu zwanym *chain walking*.



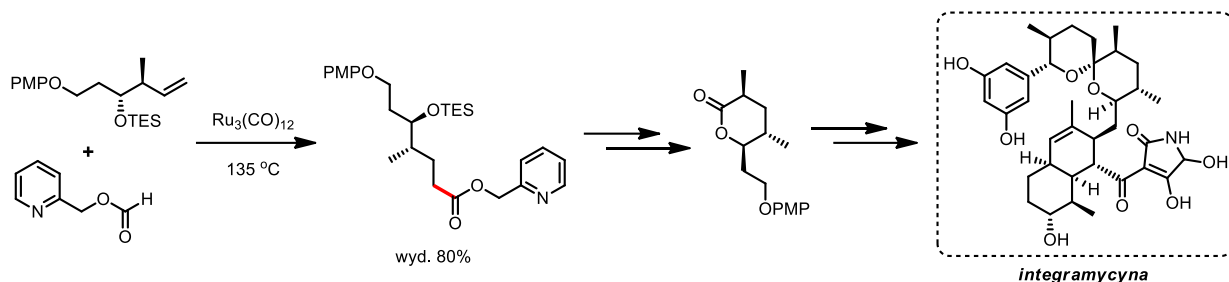
Schemat 79. Wykorzystanie procesu *chain walking* w regioselektywnym hydrokarboksylowaniu mieszaniny regioizomerycznych olefin.

Podobne obserwacje zaprezentowała grupa Bellera w reakcji hydroestryfikacji katalizowanej kompleksem palladu, wykorzystującej paraformaldehyd oraz metanol jako reagenty (Schemat 80).²⁵⁷ Grupa ta opracowała także wariant, w którym jako źródło CO wykorzystywany jest kwas mrówkowy.²⁵⁸



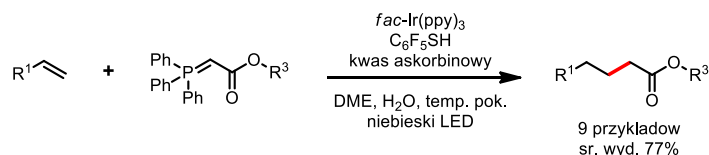
Schemat 80. Hydroestryfikacja alkenów z wykorzystaniem procesu *chain walking*.

Niestety, do tej pory nie opracowano zbyt wielu praktycznych zastosowań wyżej wymienionych metod w syntezie bardziej złożonych (niż modelowe) związków chemicznych, w tym biologicznie aktywnych. W tej materii pewien sukces odniosła metoda opracowana przez grupy Changa i Manabe wykorzystująca kompleks rutenu oraz mrówczan 2-pirydylometylu w roli reagenta o właściwościach chelatujących.²⁵⁹ Metoda ta została wykorzystana w funkcjonalizacji alliloamin²⁶⁰ oraz pochodnych alkoholi allilowych²⁶¹ i homoallilowych,²⁶¹⁻²⁶² co między innymi znalazło zastosowanie w syntezie alkaloidu integramycyny (Schemat 81).



Schemat 81. Wykorzystanie hydroestryfikacji w jednym z kluczowych etapów syntezy integramycyny.

Kilka lat później Murakami i współpracownicy wykazali, iż możliwa jest regioselektywna hydrometyloestryfikacja w warunkach fotoredoks bez konieczności stosowania pomocniczych reagentów chelatujących. W tym przypadku stosowane są ylidy fosforowe, które w obecności wzbudzonego fotokatalizatora w wyniku procesu HAT tworzą rodnik (alkoksykarbonylo)metylowy, który następnie ulega addycji do alkenu (Schemat 82). Wewnętrzne alkeny są również reaktywne, jednak w przypadku 1,2-dwupodstawionych alkenów autorzy zaprezentowali wykorzystanie jedynie symetrycznych alkenów. Ponadto, reakcja przebiega wydajnie dla trzy- i czteropodstawionych alkenów. W przypadku alkenów terminalnych proces zachodzi z całkowitą regioselektywnością, dając produkty niezgodne z regułą Markownikowa.

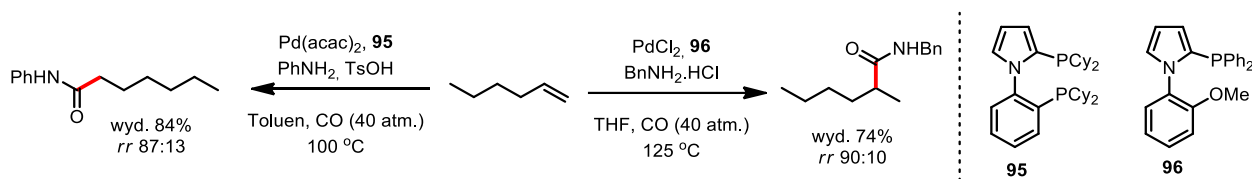


Schemat 82. Hydrometyloestryfikowanie alkenów w warunkach fotoredoks.

Według mojej najlepszej wiedzy do tej pory nie został opublikowany żaden proces hydroformylowania nieaktywowanych alkenów, który wykazywałby jednocześnie wysoką chemo- oraz regioselektywność.²⁵² Schosser²⁶³ oraz Zhou²⁶⁴ wykazali, iż kompleksy rodu w obecności gazu syntezowego są w stanie przeprowadzić wewnętrzne alkeny (np. okt-4-en, czy but-2-en) w odpowiednie liniowe aldehydy. Jednakże raporty te ograniczały się jedynie do dwóch przykładów. Niestety, często otrzymana grupa aldehydowa jest niewystarczająco stabilna w warunkach reakcyjnych, co skutkuje otrzymywaniem mieszaniny np. z alkoholem. Niedogodność tę można przekształcić w zaletę, opracowując warunki, w których aldehyd może zostać wydajnie zredukowany *in situ* do alkoholu,²⁶⁵ bądź do aminy wskutek reduktywnego aminowania.²⁶⁶

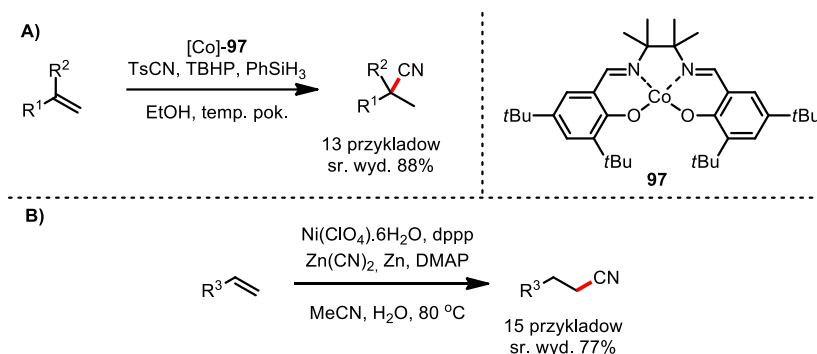
Z kolei hydrokarbamoilowanie może zostać wykonane z wykorzystaniem kompleksów palladu, na przykład Pd/ligand **94** wykorzystany przez grupę Bellera. Jak podają autorzy, w warunkach reakcji *N,N*-dimetyloformamid ulega rozpadowi do tlenku węgla oraz dimetyloaminy, które następnie wstępują niezależnie od siebie (na odpowiednim dla siebie etapie) w cykl katalityczny. Mimo, iż ta metoda pozwala uzyskać liniowe amidy alifatyczne z wysokimi wydajnościami oraz regioselektywnością wynoszącą od 20:1 do 30:1 to autorzy nie zaprezentowali możliwości wykorzystania innego reagenta niż DMF.²⁶⁷ w zbliżonym procesie zaproponowanym przez Huangę możliwe jest znaczne rozszerzenie zakresu stosowanych formamidów, jednak ograniczeniem tych metod jest konieczność stosowania wysokiego ciśnienia tlenu węgla.²⁶⁸ Ponadto, dwie grupy badawcze opracowały warunki pozwalające na

połączenie tlenku węgla oraz amin w reakcji hydrokarbamoilowania niezgodnego z regułą Markownikowa²⁶⁹ (Rysunek 83). Zmiana struktury liganda pozwoliła również na zmianę regioselekcji procesu, dzięki czemu można również otrzymać rozgałęzione amidy.²⁷⁰



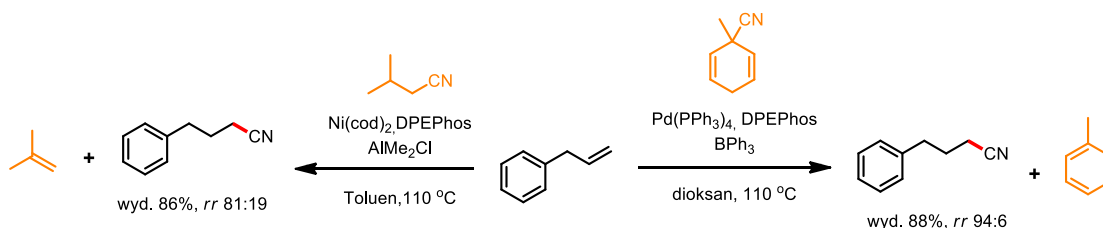
Schemat 83. Regiodywertentne hydrokarbamoilowanie alkenów katalizowane kompleksami palladu.

W przypadku reakcji hydrocyjanowania chciałbym wyróżnić pięć procedur, z których część może pochwalić się wyjątkowo skomplikowanym, aczkolwiek bardzo interesującym mechanizmem. W 2007 roku Carreira zademonstrował syntezę rozgałęzionych nitryli z terminalnych olefin stosując TsCN jako reagent oraz salenowy kompleks kobaltu **97** (Schemat 84A).²⁷¹ Ponadto, Liu pokazał możliwość syntezy liniowych nitryli stosując kompleks niklu oraz $Zn(CN)_2$ (Schemat 84B).²⁷² Autorzy co prawda dla kilku przykładów obserwowali tworzenie się nieznacznych ilości przeciwnego regioizomeru, jednak w zdecydowanej większości przypadków nie byli w stanie rozdzielić ich chromatograficznie.



Schemat 84. Synteza rozgałęzionych i liniowych nitryli poprzez hydrocyjanowanie.

W 2021 roku Fang opracował katalizowaną niklem metodę wykorzystującą proces *chain walking*, dzięki któremu możliwe jest przeprowadzenie nawet wewnętrznych alkenów w liniowe nitryle.²⁷³ Warunki zaproponowane przez Morandiego²⁷⁴ i Studera²⁷⁵ również charakteryzują się operatywnością tego procesu. Strategia opracowana przez ich zespoły badawcze jest *de facto* reakcją transferowego hydrocyjanowania. Jak zaprezentowałem na Schemacie 85, źródłem reaktywnej grupy nitrylowej są inne, odpowiednio zaprojektowane nitryle. Siłą napędową ich eliminacji może być wydzielenie stabilnego, gazowego alkenu (jak w przypadku transformacji 3-metylobutyronitrylu do izobutenu), który usuwa się z mieszaniny reakcyjnej przesuując równowagę reakcji. W przypadku eliminacji grupy nitrylowej z 1-metylocykloheks-2,5-dieno-1-karbonitrylu siłą napędową jest aromatyzacja tego związku do toluenu.



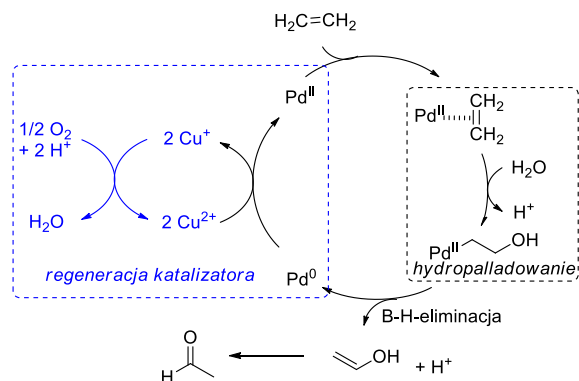
Schemat 85. Porównanie procesów transferowego hydronitrylowania.

Podsumowując, reakcje hydrofunkcjonalizacji i difunkcjonalizacji alkenów są niezwykle potężnym narzędziem do konstruowania związków chemicznych o wysokiej wartości dodanej wychodząc z substratów o stosunkowo prostej strukturze. Niemniej, wciąż istnieje kilka niedogodności, które nie zostały w pełni rozwiązane. Są to m.in.:

- konieczność stosowania substratów zdolnych do chelatowania,
- niepełna regioselekcja procesów,
- nizsza reaktywność wewnętrznych alkenów oraz brak regiokontroli,

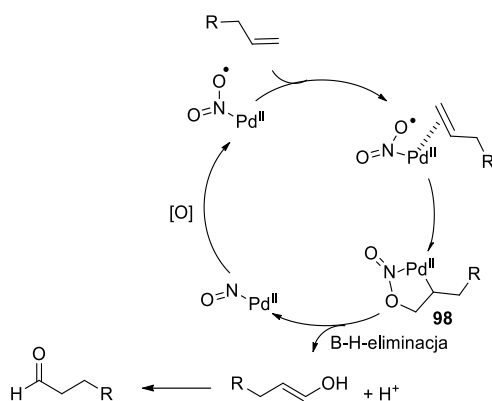
przy czym zagadnienie braku regiokontroli w przypadku wewnętrznych alkenów czasem można rozwiązać stosując grupy chelatujące. Mimo wszystko nie jest to rozwiązanie optymalne, gdyż znacząco ogranicza zakres stosowalności. Niestety, metody czułe na niewielkie różnice steryczne lub elektronowe w otoczeniu wewnętrznego wiązania podwójnego są rzadkością.

Ważną transformacją, o której jeszcze nie wspomniałem jest reakcja utlenienia Wackera. Reakcja ta została odkryta w 1959 roku jako proces konwersji etylenu do aldehydu octowego.²⁷⁶ Mechanizm tej transformacji zamieściłem na Schemacie 86.



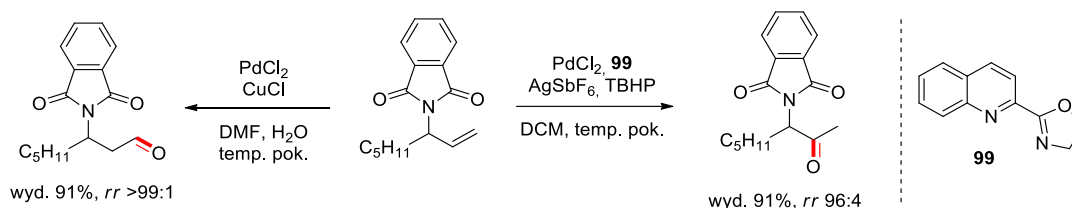
Schemat 86. Uproszczony mechanizm utlenienia Wackera.

Od czasu tej publikacji reakcja ta stała się powszechnie stosowaną metodą transformacji olefin w aldehydy lub ketony.²⁷⁷ w przypadku terminalnych alkenów proces zazwyczaj przebiega zgodnie z regułą Markownikowa (prowadząc do ketonów),²⁷⁸ jednak odpowiedni dobór ligandów i reagentów może doprowadzić do zmiany tej selektywności, prowadząc do odpowiednich aldehydów.²⁷⁹ Zgodnie z raportem Grubbsa^{279f} za odwrócenie regioselekcji odpowiada charakter reakcji nukleopalladowania – polarny (w przypadku wody) prowadzi do produktów Markownikowa, podczas gdy rodnikowy (np. stosując azotyny, np. AgNO_2 , $t\text{BuONO}$) promuje produkty anty-Markownikowa. Zatem, wygenerowany w warunkach reakcji rodnik NO_2^\cdot (Schemat 87) może wchodzić w reakcję nukleopalladowania prowadząc do stanu przejściowego **98**, który następnie ulega eliminacji z utworzeniem rodnika NO^\cdot , który następnie może być utleniony do rodnika NO_2^\cdot . Ponadto, Kang^{279b} wykazał również, że zwiększenie zawady sterycznej w cząsteczce biorącej udział w reakcji nukleopalladowania (np. zastąpienie wody lub etanolu *tert*-butanolem) przesuwa regioselektywność reakcji Wackera w stronę produktów niezgodnych z regułą Markownikowa.



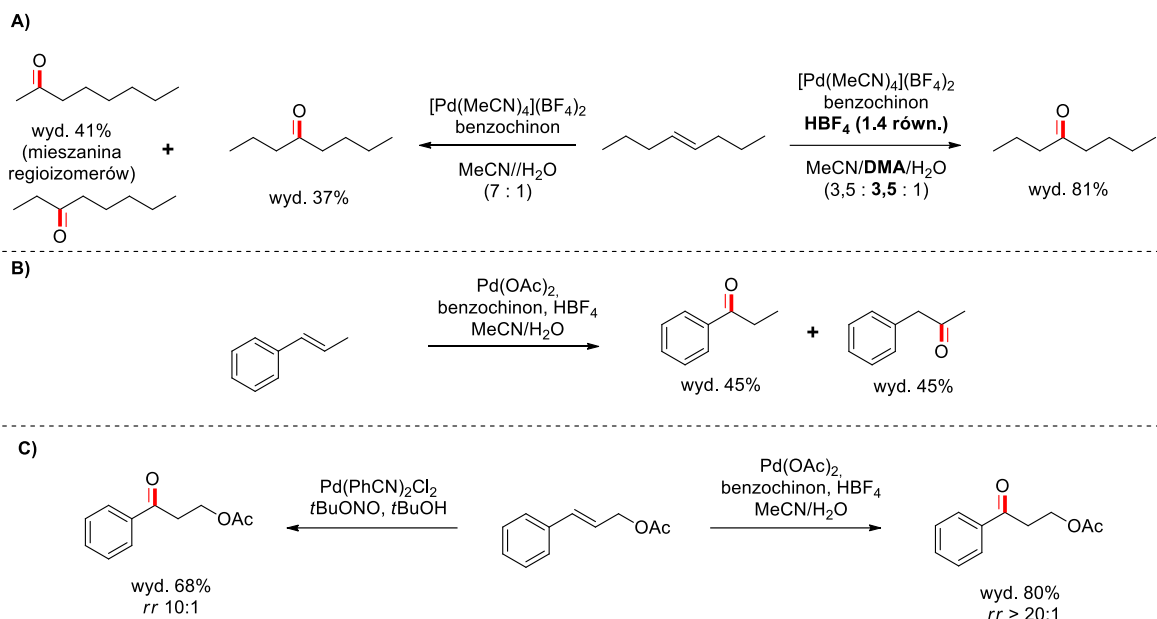
Schemat 87. Uproszczony mechanizm utlenienia Wackera w wariacie anty-Markovnikowa.

Jeśli w cząsteczce substratu znajduje się ugrupowanie heteroatomowe (np. OAc, ftalimid,²⁸⁰ F) to może ono być czynnikiem determinującym regioselektywność procesu hydropalladowania na skutek dodatkowego kompleksowania metalu przez tą grupę. Zastosowanie odpowiedniego liganda (np. **99**) oraz TBHP²⁸¹ jako reagenta biorącego udział w nukleopalladowaniu (zamiast wody) pozwala na odwrócenie tej zależności, co zwiualizowałem na Schemacie 88.



Schemat 88. Regiodywergentna reakcja utlenienia Wackera.

Ponadto, udokumentowane są reakcje Wackera z wykorzystaniem 1,2-dwupodstawionych alkenów.^{191, 282} Bardzo efektywne okazały się warunki opracowane przez Grubbsa.¹⁹⁰ Opracowany przez jego grupę badawczą system katalityczny może również mediować proces izomeryzacji alkenów poprzez proces *chain walking* (wskutek czego otrzymywano mieszaninę trzech izomerycznych ketonów – Schemat 89A). Dowiedli oni jednak, że modyfikacja systemu rozpuszczalników z MeCN/H₂O na MeCN/DMA/H₂O oraz dodatek HBF₄ pozwala skutecznie zahamować ten niepożądany proces uboczny. Omawiany proces obserwowany jest również w innych warunkach, np. stosując układ *t*BuOH/*t*BuONO. Podobnie jak opisywałem we wcześniejszym paragrafie, – w tym przypadku również możliwa jest kontrola regioselektywności za pomocą struktury substratu,^{282b} doskonale obrazuje porównanie reaktywności 1-fenyloprop-1-enu (Schemat 89B) oraz 1-fenylo-3-acetoksyprop-1-enu (Schemat 89C). Ponadto, Kang zaproponował alternatywne warunki dla tego procesu,¹⁹¹ wykorzystujące *t*BuOH jako rozpuszczalnik (i reagent w procesie nukleopalladowania) oraz *t*BuONO odpowiedzialnego w tym przypadku za utlenienie Pd⁰ do Pd^{II}.



Schemat 89. Reakcja Wackera 1,2-dwupodstawionych olefin.

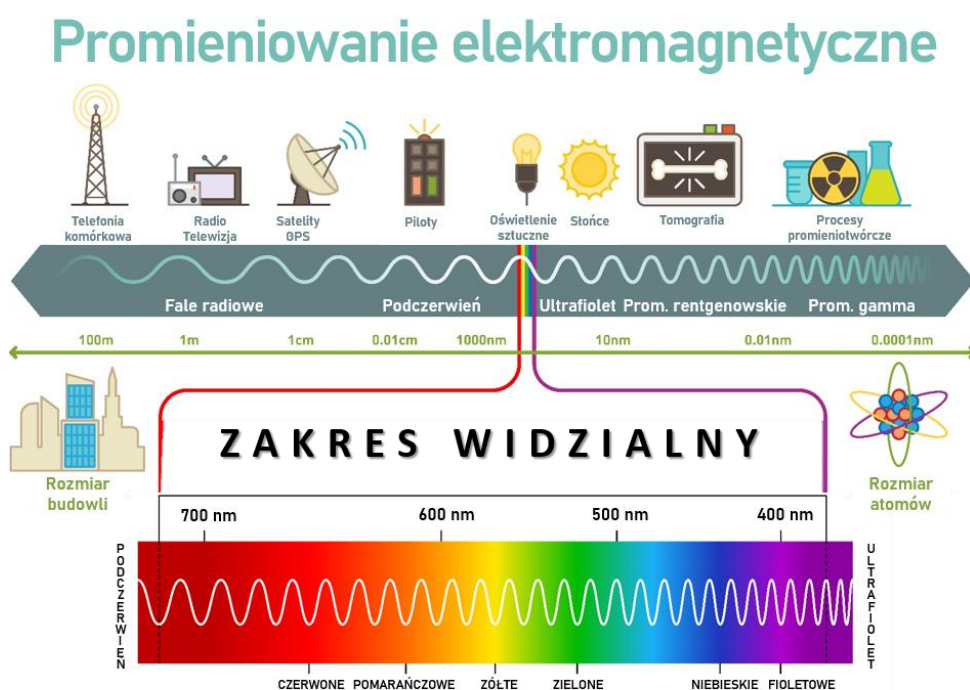
Pomimo ogromnego potencjału jaki niosą za sobą reakcje hydrofunkcjonalizacji czy reakcja Wackera, do tej pory pokazano zaledwie kilka pojedynczych przykładów tych procesów z wykorzystaniem nieracemicznych alliloamin w roli substratów, a w szczególności zawierających wewnętrzne wiązanie podwójne. Zwykle przykłady te ograniczają się do prostej achiralnej pochodnej alliloaminy. Biorąc pod uwagę ważną rolę uzyskiwanych w ten sposób związków bifukcyjnych w syntezie organicznej, część moich badań w ramach niniejszej dysertacji była zorientowana na znalezienie efektywnej transformacji alliloamin, w szczególności zawierających wewnętrzne wiązanie podwójne.

4. PROCESY FOTOREDOKS

4.1. Wprowadzenie

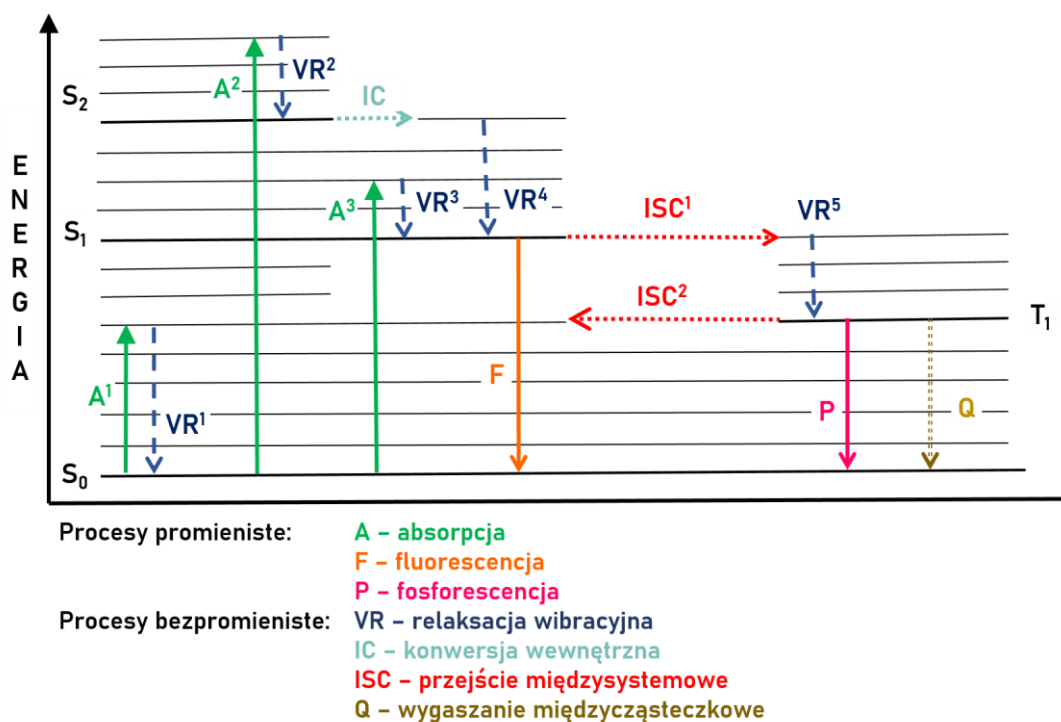
Historia procesów fotoredoks bardzo mocno przypomina dzieje organokatalizy, która na początku XXI wieku stała się wyjątkowo „gorącym” obszarem syntezy organicznej o ogromnym wpływie na współczesną chemię organiczną. Początki organokatalizy sięgają lat 70 XX wieku i wiążą się z odkryciem organokatalicznych właściwości proliny przez Wiecherta²⁸³ i Parrischa.²⁸⁴ Podobnie, pierwsze doniesienia dotyczące wykorzystania niskocząsteczkowych związków organicznych jako fotouczulaczy w procesach fotochemicznych ukazały się w latach 70 i 80 ubiegłego wieku.²⁸⁵ Jednak pomimo olbrzymiego potencjału, nie znalazły szerszego kręgu odbiorców, schodząc z czasem na margines syntezy organicznej. Z jednej strony postrzegano je jako dość ograniczone i dedykowane jedynie dla specyficznych reakcji i substratów. Drugim problemem była ówczesna świadomość chemików (a w zasadzie jej brak), sprawiająca że procesy fotokataliczne postrzegano jako trudne do kontroli i ujarznienia „monstrum” z uwagi na stosowanie w nich wysokoenergetycznego promieniowania UV.

Na szczęście niegasnąca fascynacja badaczy światłem, jego naturą i właściwościami sprawiły, że pomimo długiego okresu stagnacji procesy chemiczne z udziałem światła powoli ale konsekwentnie osiągnęły swój sukces i wspięły się na należny im piedestał. Samo promieniowanie elektromagnetyczne (Rysunek 4), którego jedynie wąskim wycinkiem jest światło widzialne jest niezwykle interesującym fenomenem, którego poznanie dało podstawy między innymi dla współczesnej spektroskopii. Właściwości fal elektromagnetycznych zależą oczywiście od ich długości. W rezultacie, wraz z jej wzrostem obserwuje się między innymi wzrost przenikalności promieniowania przez „przeszkodę” czy spadek energii fotonów. Na Rysunku 4 zaprezentowałem pełne spektrum promieniowania elektromagnetycznego wraz z wyróżnieniem ich praktycznego zastosowania.



Rysunek 4. Promieniowanie elektromagnetyczne i jego składowe.

Związki chemiczne mogą oddziaływać z promieniowaniem elektromagnetycznym absorbując jego energię, co może prowadzić do ich wzbudzenia na poziomie elektronowym, oscylacyjnym czy rotacyjnym, co szczegółowo obrazuje diagram Jabłońskiego²⁸⁶ (Rysunek 5).

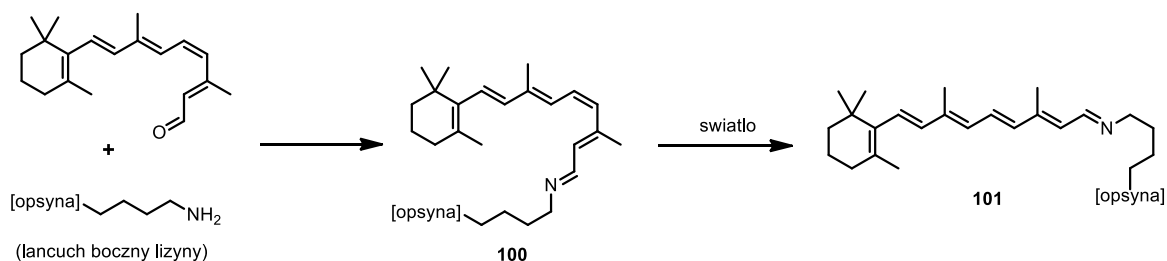


Rysunek 5. Diagram Jabłońskiego.

Poza opisem absorpcji promieniowania elektromagnetycznego diagram Jabłońskiego pokazuje również dalsze losy zaabsorbowanej energii. Częsteczka przed absorpcją fotonu znajduje się w elektronowym stanie podstawowym (S₀) oraz w oscylacyjnym stanie podstawowym (oznaczane na Rysunku 5 cieńszymi liniami). Fala elektromagnetyczna o danej długości fali posiada energię, która może zostać zaabsorbowana przez cząsteczkę, jeżeli poziom energetyczny danego stanu wzbudzonego pokrywa się z energią niesioną przez ten foton. Oczywiście, energia fali nie musi dokładnie równać się różnicy energii pomiędzy stanami S₀ i S₁, gdyż każdy ze stanów wzbudzonych posiada również dodatkowe wzbudzone stany oscylacyjne oraz rotacyjne. Taka nadwyżka energii zlokalizowana na wzbudzonym stanie oscylacyjnym i/lub rotacyjnym może zostać oddana do otoczenia na drodze bezpromienistej relaksacji wibracyjnej (VR, *ang.* vibrational relaxation) bez absorpcji/emisji fotonu. Jeżeli energia singletowego stanu wzbudzonego (S₁ lub S₂) równa jest energii oscylacyjnego poziomu wzbudzonego na niższym energetycznym stanie elektronowym możliwa jest izoenergetyczna (bez zmiany energii) konwersja wewnętrzna (IC, *ang.* internal conversion), w wyniku której cząsteczka przejdzie np. z poziomu S₂ na S₁. Innym procesem izoenergetycznym jest tzw. przejście międzysystemowe, które wiąże się ze zmianą całkowitego spinu cząsteczki i przejściu do stanu trypletowego (T₁). Co do zasady, jest to proces bardzo mało prawdopodobny, ale w pewnych sytuacjach (np. tzw. efekt ciężkiego atomu) prawdopodobieństwo przejścia międzysystemowego (ISC, *ang.* intersystem crossing) wzrasta. Bezpośrednie wzbudzenie ze stanu S₀ do T₁ jest niemożliwe zgodnie z zasadami mechaniki kwantowej, które mówią, że przemiana, w której jednocześnie zachodzi zmiana energii i spinu jest zabroniona. Stan trypletowy jest stanem bardziej stabilnym od singletowego, stąd też jego czas życia jest znacząco dłuższy (np. $\tau_{S_1} = 3 \cdot 10^{-13}$ s, $\tau_{T_1} = 1,1 \cdot 10^{-9}$ s, dla Ru(bpy)₃²⁺)²⁸⁷, a tym samym niezwykle użyteczny z punktu widzenia potencjalnego

wykorzystania w syntezie chemicznej. Jego zdecydowanie wolniejsza relaksacja spowodowana jest ponownie faktem niskiego prawdopodobieństwa zajścia procesu ISC. Innymi sposobami relaksacji stanu T_1 jest fosforescencja (czyli emisja fotonu), która jest szeroko wykorzystywanym zjawiskiem, między innymi w materiałach luminescencyjnych.²⁸⁸ Natomiast z punktu widzenia katalizy fotoredoks jest bezużyteczna. Wzbudzona cząsteczka fotokatalizatora posiada w sobie względnie dużą nadwyżkę energii, którą można również spożytkować na produktywnie transformacje chemiczne, zwane inaczej wygaszaniem międzycząsteczkowym (Q, *ang.* quenching). Istnieją dwa główne mechanizmy międzycząsteczkowego wygaszania stanu trypletowego,²⁸⁹ a są to: przeniesienie (transfer) energii (ET, *ang.* energy transfer) oraz przeniesienie (transfer) pojedynczego elektronu (SET, *ang.* single electron transfer), który w większości przypadków jest operatywny, a jego podstawą są reakcje redoks (utlenienia i redukcji). Proces ten jest wysoce przewidywalny, gdyż rządzi nim jedna fundamentalna zasada: odpowiedniego dobrania potencjałów utlenienia i redukcji katalizatora oraz substratu. Dokładniejsze omówienie tego zagadnienia znajduje się na stronie 76. Konkurencyjnym mechanizmem wygaszania jest transfer energii, który – jak sama nazwa wskazuje – polega na bezpośrednim przeniesieniu energii zgromadzonej wskutek wzbudzenia na inną cząsteczkę organiczną, prowadząc do wzbudzenia na jej własny stan trypletowy T_1 . Pomimo, że w procesie mamy bezpośrednie przejście fotokatalizatora z poziomu T_1 na S_0 , a substratu z S_0 na T_1 proces ten jest dozwolony, gdyż nie mamy do czynienia ze zmianą spinu w całym układzie.²⁹⁰ Przeniesiona energia może zostać spożytkowana na przeprowadzenie pewnych typów procesów chemicznych, takich jak reakcje [2+2]-cykloaddykcji²⁹¹ czy izomeryzacji olefin.²⁹²

Co ciekawe, pojęcie „światła widzialnego” odnosi się jedynie do sposobu jak ludzkie oko „postrzega” promieniowanie elektromagnetyczne o długości fali od 380 nm do 750 nm. Warto tu zaznaczyć, że klasyfikacja ta jest dość płynna, gdyż wartości graniczne są zmienne w całej populacji. Mechanizm widzenia od strony chemicznej polega na prostej reakcji izomeryzacji wiązania podwójnego pochodnej 11-*cis*-retinalu **100** (pochodnej witaminy A) do formy ze wszystkimi wiązaniami podwójnymi o konfiguracji *trans* (**101**, Schemat 90). Sam 11-*cis*-retinal jest ligandem światłoczułej grupy białek zwanych opsynami. Tworzą one stabilne kompleksy poprzez reakcję grupy aminowej łańcucha bocznego lizyny z grupą aldehydową. Takie kompleksy po zaabsorbowaniu światła widzialnego mogą ulec wspomnianej izomeryzacji wiązania podwójnego. Tak niewinnie wyglądająca reakcja chemiczna powoduje zmiany w geometrii białka, co z kolei inicjuje kaskadę skomplikowanych procesów biochemicznych odpowiadających za proces widzenia.²⁹³



Schemat 90. Indukowana światłem izomeryzacja pochodnej 11-*cis*-retinalu jako reakcja inicjująca mechanizmy biochemiczne odpowiedzialne za widzenie.

Omawiając charakterystykę światła widzialnego warto, powiedzieć kilka słów o bezpośrednio sąsiadujących z nim typach promieniowania, a mianowicie promieniowaniu ultrafioletowym (UV, *ang.* ultraviolet; zakres fal od 100 nm do 380 nm) oraz promieniowaniu podczerwonym (IR, *ang.* infrared; zakres fal od 780 nm do 1 mm). Zgodnie z podstawowymi

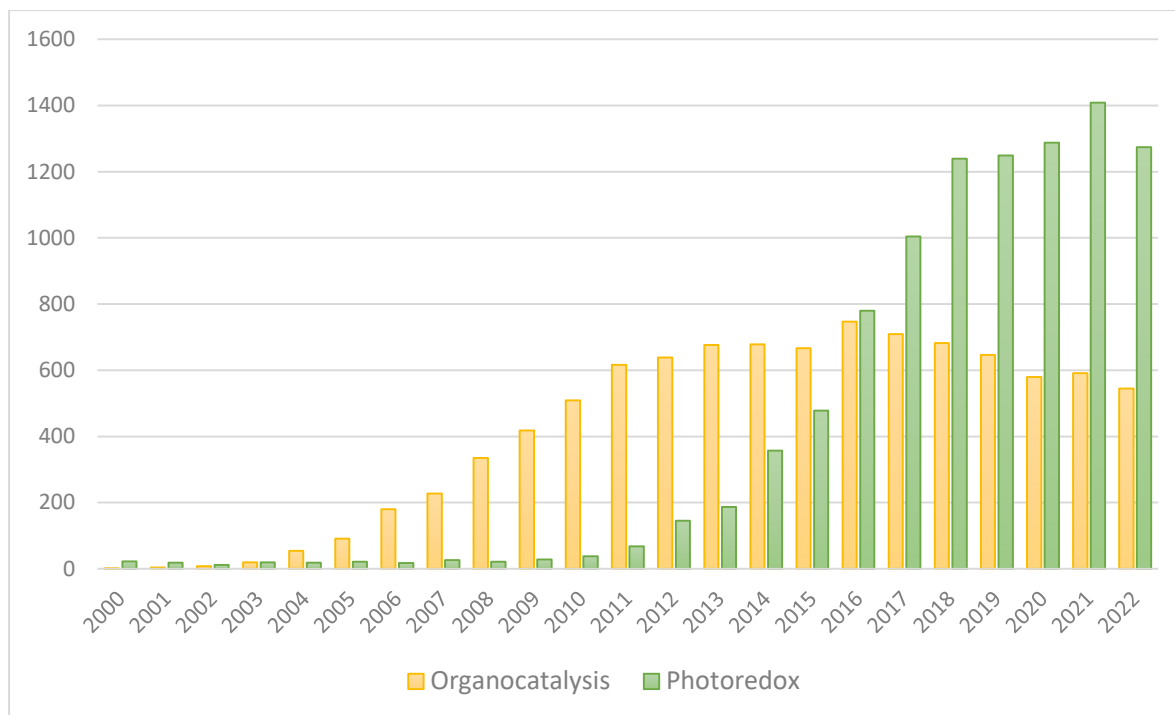
prawami fal elektromagnetycznych, promieniowanie o niższej długości fal niesie ze sobą wyższą energię. Stąd też, światło UV zdolne jest do zrywania pewnych typów wiązań chemicznych oraz inicjowania reakcji rodnikowych. W szczególności groźne jest promieniowanie w zakresie od 200 nm do 280 nm (tzw. UV-C), które potrafi uszkadzać łańcuchy DNA i RNA prowadząc do zmian nowotworowych.²⁹⁴ Po drugiej stronie znajduje się dużo mniej energetyczne promieniowanie podczerwone, które jest między innymi szeroko stosowane w spektroskopii IR oraz spektroskopii ramanowskiej. W obu przypadkach podstawą tych technik są powodowane przez nie wzbudzenia oscylacyjnych poziomów energetycznych związków chemicznych i materiałów.²⁹⁵ Promieniowanie z zakresu czerwonego i podczerwonego stosuje się również w terapiach fotodynamicznych w walce z nowotworami. W najprostszym tłumaczeniu terapia taka polega na podaniu pacjentowi cząsteczki będącej fotouczulaczem, której zadaniem jest kumulowanie się w komórkach rakowych. Dzięki zwiększaniu się przenikalności promieniowania elektromagnetycznego wraz ze wzrostem długości fali możliwe jest selektywne napromieniowanie takich komórek nowotworowych, które w obecności substancji chemicznych zdolnych do uwalniania tlenu singletowego lub innych jego reaktywnych form ulegają rozpadowi.²⁹⁶

Innym przykładem reakcji fotochemicznej zachodzącej wokół nas jest fotosynteza, czyli transformacja wody i dwutlenku węgla w tlen i glukozę zachodzącej w komórkach roślin pod wpływem światła widzialnego, oddziałującego z cząsteczkami chlorofilu. Innym przykładem reakcji chemicznej zachodzącej „na słońcu” może być rodnikowe chlorowanie i bromowanie alkanów.²⁹⁷ Mogłoby się wydawać, że energia płynąca ze słońca może inicjować ogromną liczbę reakcji chemicznych wokół nas. Na szczęście, tak nie jest (opisane powyżej procesy są odpowiednio zaprojektowane – przez człowieka lub naturę), gdyż zdecydowana większość związków chemicznych nie absorbuje promieniowania elektromagnetycznego z zakresu widzialnego, a nawet jeśli to robi to niewiele z tego wynika – zaabsorbowana energia jest po prostu oddawana do otoczenia (zgodnie z opisem diagramu Jabłońskiego, Rysunek 5). Gdyby było inaczej, prawdopodobnie ilość niekontrolowanych reakcji chemicznych np. w kubku porannej kawy mogłaby być dla nas wyjątkowo niebezpieczna. Niemniej, trwałość barwników chemicznych względem światła widzialnego nie zawsze jest całkowita, czego najlepszym dowodem może być zakaz fotografowania dzieł sztuki z włączoną lampą błyskową.

Stąd też współczesna strategia prowadzenia reakcji fotochemicznych, wykorzystująca specjalnie zaprojektowane cząsteczki fotokatalizatorów, które mogą zostać selektywne aktywowane przez światło widzialne (które nie jest absorbowane przez pozostałe reagenty), i które to następnie aktywują substraty tak by zainicjować wybraną transformację chemiczną jest kolejnym krokiem naukowców w stronę efektywnego wykorzystania promieniowania elektromagnetycznego. Najczęściej wykorzystywanym zakresem światła widzialnego jest światło niebieskie, ze względu na występujące w tym zakresie maksimum absorpcji najpopularniejszych katalizatorów metalicznych²⁹⁸ (opartych na rutenie i irydzie), a także organicznych,²⁹⁹ w szczególności pochodnych soli akrydynowych³⁰⁰ oraz cyanoarenów.^{300b, 301} W ostatnich latach pojawia się sporo przykładów prowadzenia procesów w obecności światła fioletowego³⁰² oraz zielonego.³⁰³ Powoli pojawiają się także przykłady transformacji z udziałem niskoenergetycznego promieniowania czerwonego.³⁰⁴

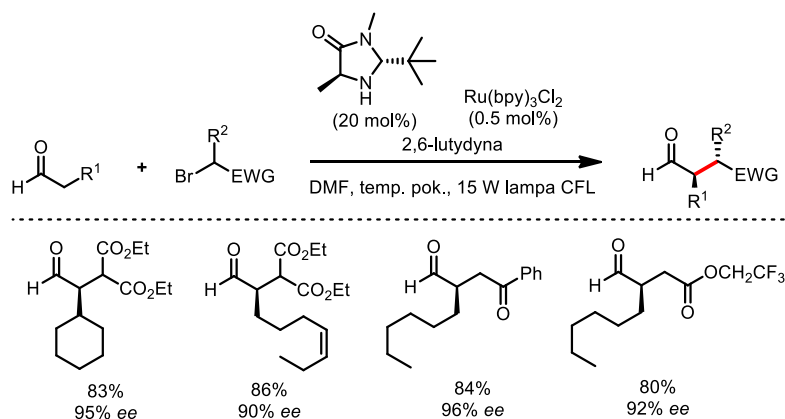
Wspomniana wcześniej organokataliza przebojem wdarła się do świadomości chemików organików, a jednymi z jej pionierów byli zeszłoroczni laureaci Nagrody Nobla z chemii, David MacMillan i Benjamin List. Co ciekawe, ten pierwszy stoi także za przełomowymi odkryciami i popularyzacją nowych metod w obszarze fotochemii. Jak ilustrują dane zestawione na

Wykresie 1, intensywność badań w obszarze fotokatalizy, w szczególności katalizy fotoredoks (wyszukiwanie po słowie kluczowym „photoredox”) jest ogromna, o czym świadczy silny, niemal eksponencjonalny wzrost liczby publikacji, który znacznie przekracza ilość publikacji dotyczących organokatalizy u szczytu jej zainteresowania grup badawczych (lata 2015-2018).



Wykres 1. Porównanie ilości publikacji ze słowami kluczowymi „organocatalysis” i „photoredox” w latach 2000-2022 (stan na 30.11.2022), na podstawie danych z bazy Web of Sciences.

Sądzę, że z czystym sumieniem można stwierdzić iż procesy fotochemiczne rewolucjonizują współczesną chemię organiczną, podobnie jak organokataliza. Wszystko zaczęło się od badań nad wydajnymi metodami enancjoselektywnego α -alkilowania aldehydów (Schemat 91).³⁰⁵ a żeby było ciekawiej, powiodło się to dzięki połączeniu organokatalizy i katalizy fotoredoks w warunkach opracowanych przez grupę MacMillana. Można by powiedzieć, że historia zatacza koło, a fotokataliza przejęła prym od jej starszej siostry, organokatalizy.



Schemat 91. Asymetryczne α -alkilowanie aldehydów w warunkach fotoredoks.

Chciałbym również zwrócić uwagę na kluczowe procesy cząstkowe, na których bazuje kataliza fotoredoks. Jaka sama nazwa wskazuje, są to procesy redoks, czyli utlenienia i redukcji. Procesy te są jednoelektronowe, co jest kluczową różnicą pomiędzy klasycznymi transformacjami polarnymi, które zawsze wiążą się z transferem dwóch elektronów i tworzeniem w stanie przejściowym naładowanych elektronowo indywiduów – kationów lub anionów. W przypadku reakcji redoks związkami pośrednimi są najczęściej rodniki lub jonorodniki. W gruncie rzeczy ogromny sukces katalizy fotoredoks wywodzi się z możliwości „ujarzmienia” wyjątkowo wysokiej reaktywności rodników i zaprojektowania warunków reakcyjnych, w których możliwe jest ich generowanie w sposób katalityczny i wysoce kontrolowany, co przekłada się na wyjątkowo dużą selektywność tychże procesów, o czym napiszę więcej w dalszej części rozprawy. Drugą cechą stojącą za tym niesamowitym sukcesem jest możliwość zaprojektowania procesów złożonych z dwóch lub więcej cykli katalitycznych (np. organokatalizy³⁰⁶ lub katalizy kompleksami metali przejściowych³⁰⁷) lub dwóch rodzajów reaktywności (np. reakcji rodnikowej i polarnej (*ang.* Radical-Polar Cross-Over)).³⁰⁸ Pozwala to na odkrywanie i projektowanie nowych, nieznanych lub trudnych do przeprowadzenia dotychczas, reakcji chemicznych. Przy tym wszystkim wydaje się, że wciąż daleko jest do „przesycenia” tematyki, a z każdym kolejnym rokiem ukazują się kolejne przełomowe publikacje, które otwierają drogę do jeszcze szerszej zakrojonych zastosowań.

4.2. Fotokatalizatory i ich właściwości redoks

Początkowo do fotochemicznego generowania rodników alkilowych stosowano światło ultrafioletowe. Niestety stosowanie tak wysokoenergetycznego promieniowania niosło ze sobą szereg problemów i niedogodności. Kluczowym aspektem była wspomniana wysokoenergetyczność, zdolna do wzbudzenia lub zrywania szeregu wiązań chemicznych i to w sposób niekontrolowany. W rezultacie początkowe procesy fotochemiczne charakteryzowały się umiarkowaną lub niską selektywnością i umiarkowanymi wydajnościami. Ograniczało to zakres stosowalności takich procesów, jednocześnie eliminując z puli substratowej związki wielofunkcyjne. Nie do pominięcia są również ograniczenia czysto techniczne, związane z wysokim zużyciem energii, czy trudnym i nieefektywnym chłodzeniem lamp UV generujących duże ilości ciepła.

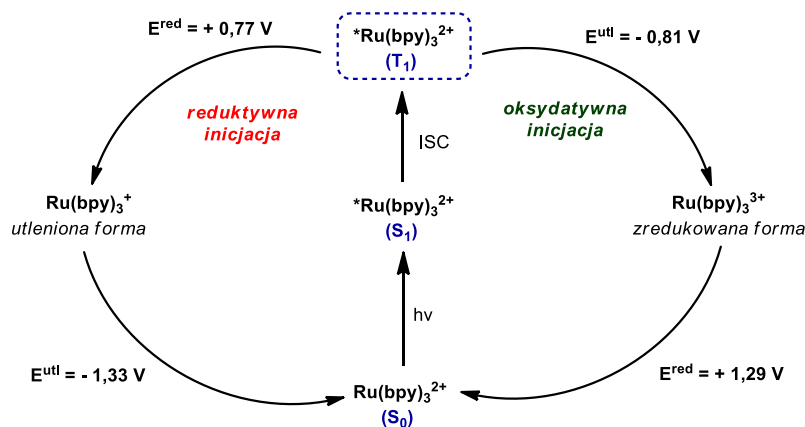
Rozwiązaniem, które umożliwiło wyeliminowanie części wspomnianych ograniczeń, było odkrycie fotouczulających właściwości niektórych substancji chemicznych. Związki tego typu zdolne są do absorpcji promieniowania, na przykład z zakresu światła widzialnego, a następnie transferu energii lub elektronów do właściwych substratów. Dzięki temu możliwe jest bardziej kontrolowane wzbudzenie cząsteczek w łagodniejszych warunkach reakcyjnych.

Śledząc literaturę można zauważyć, że w przeważającej ilości przypadków we współczesnych procesach indukowanych światłem widzialnym stosuje się światło o barwie niebieskiej. Światło to nie jest absorbowane przez zdecydowaną większość związków organicznych, co umożliwia precyzyjne i selektywne wzbudzenie wyłącznie cząsteczek fotokatalizatora, a następnie selektywny transfer energii/elektronu do substratu. Oczywiście sam fakt absorbowania światła z danego zakresu nie sprawia, że dana cząsteczka chemiczna automatycznie może być stosowana jako fotokatalizator. W tym celu musi spełniać kilka dodatkowych warunków,³⁰⁹ w tym:

- a) posiadać długożyjący stan wzbudzony,
- b) być w stanie uczestniczyć w dwóch procesach przeniesienia elektronu (SET), a więc redukcji i utlenienia,

- c) posiadać odpowiednie (względem substratu) potencjały redoks (utlenienia i redukcji) w stanie wzbudzonym,
- d) posiadać odpowiednie potencjały redoks w formie utlenionej lub zredukowanej, tak aby fotokatalizator był w stanie powrócić do stanu podstawowego zamykając tym samym cykl katalityczny (Schemat 92).

Z punktu widzenia projektowania nowych transformacji chemicznych kluczowym parametrem są potencjały utlenienia E^0_{utl} i redukcji E^0_{red} . Fotokatalizator będzie w stanie zredukować substrat (czyli oddać mu elektron), jeśli jego potencjał redukcji będzie niższy niż potencjał redoks substratu. Z kolei proces utlenienia substratu, a więc „odebrania” od niego elektronu, zajdzie, jeśli potencjał utlenienia fotokatalizatora będzie wyższy niż substratu. Co istotne, po przeprowadzeniu redukcji sam fotokatalizator zostanie utleniony, dzięki czemu zyska użyteczne właściwości utleniające, które mogą być dalej wykorzystane. Podobnie jest w odwrotnym przypadku; katalizator po przeprowadzeniu utlenienia zyska właściwości redukujące. Przeprowadzenie drugiej reakcji redoks zamyka cykl katalityczny, przywracając cząsteczkę fotokatalizatora do stanu podstawowego.³⁰⁹ Przykładowy schemat takich cykli katalitycznych z wyszczególnieniem potencjałów redoks dla przykładowego fotokatalizatora ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$) przedstawiłem na Schemacie 92.



Schemat 92. Schemat możliwych reakcji redoks wzbudzonej formy katalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.

Warto nadmienić, że jeżeli ten sam fotokatalizator będzie w stanie przeprowadzić (bez udziału zewnętrznych reagentów redoks) w cyklu katalitycznym zarówno proces utlenienia jak i redukcji, powracając tym samym do stanu podstawowego, wówczas taka reakcja będzie procesem redoks-neutralnym.³¹⁰ Jeżeli natomiast w cyklu katalitycznym nie jest możliwe połączenie obu procesów, wówczas koniecznym jest użycie dodatkowych reagentów umożliwiających zamknięcie cyklu katalitycznego. Będą to odpowiednio utleniacze, w przypadku procesów utleniających (np. tlenu), lub reduktory, na przykład ester Hantzscha, dla procesów reduktywnych.³¹¹ Należy również zaznaczyć, iż właściwości redoks fotokatalizatorów w stanie podstawowym są nieporównywalnie słabsze, a więc bez wzbudzenia światłem widzialnym nie mogą być efektywnymi utleniaczami lub reduktorami.

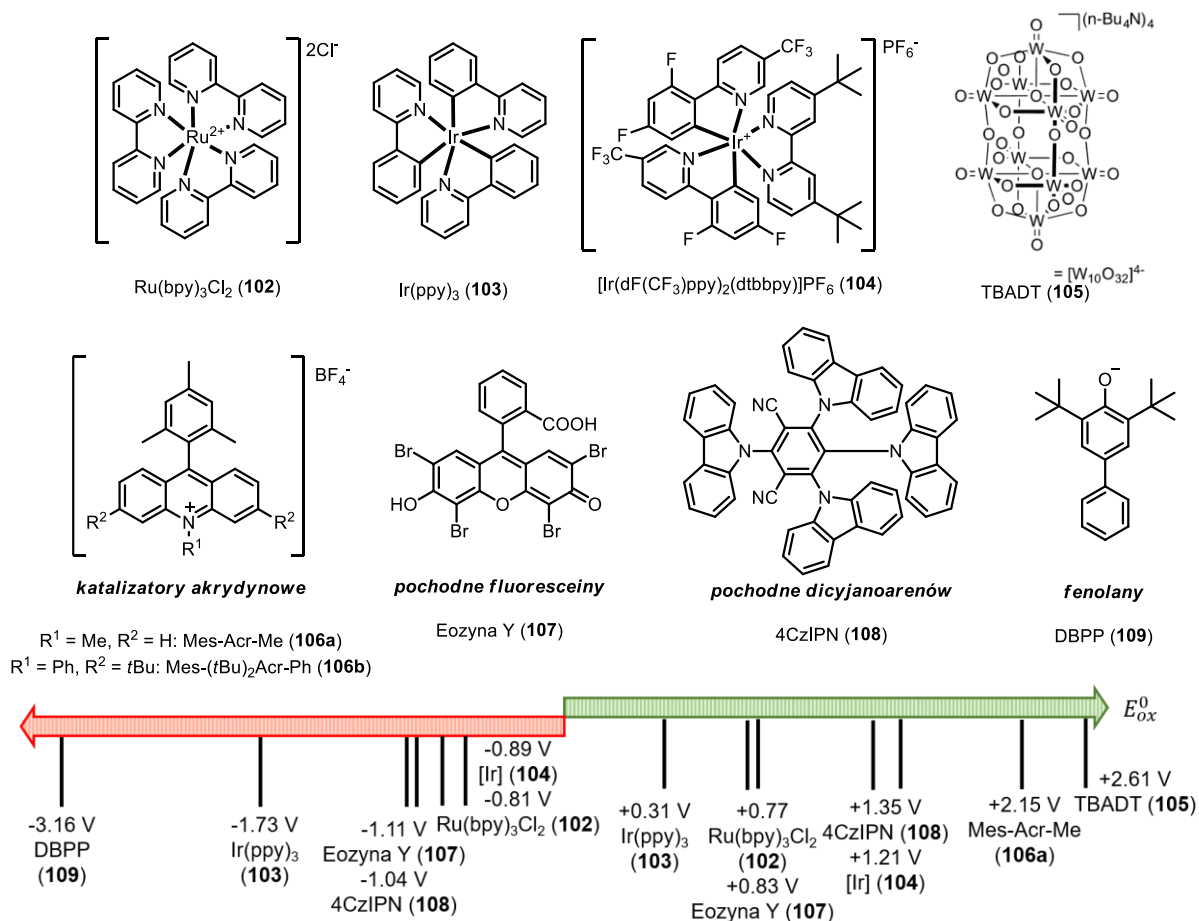
Ogólnie fotokatalizatory można podzielić na dwie podstawowe grupy: są to metalofotokatalizatory oraz organofotokatalizatory (Rysunek 6). Spośród metalicznych największe uznanie zyskały te oparte na irydzie, np. $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (**103**) oraz rutenie. Właściwości redoks tych związków mogą być modulowane doбором odpowiednich ligandów, co doprowadziło do zaprojektowania i otrzymania między innymi kompleksu $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ (**104**), który obecnie jest jednym z najczęściej stosowanych

metalicznych fotokatalizatorów. Jego uniwersalność sprawiła, iż jest stosowany w rozmaitych typach reakcji fotoredoks, jak również często jest punktem wyjściowym podczas optymalizacji warunków nowo opracowywanych transformacji. Często stosowane są również rutenowe katalizatory, np. Ru(bpy)₃Cl₂ (**102**), aczkolwiek posiadają one gorsze właściwości redoks (Rysunek 6) od ich irydowych odpowiedników. Interesującym katalizatorem o wyjątkowo silnych właściwościach utleniających jest TBADT **105**, tj. dość złożona strukturalnie sól amoniowa bardzo złożonego strukturalnie kwasu wolframowego.³¹²

W ostatnich latach szeroką popularność zyskały także fotokatalizatory metaliczne będące kompleksami miedzi.³¹³ w przeciwieństwie do kompleksów Ir i Ru, kompleksy Cu są zdolne nie tylko katalizować proces fotochemiczny, ale również klasyczne procesy sprzęgania i inne reakcje charakterystyczne dla pierwiastków bloku *d*. Jednakże, w przypadku tego typu reakcji konieczny jest każdorazowy dobór optymalnej klasy i struktury liganda. Fotokatalizatory oparte na kompleksach Cu posiadają jeszcze jedną przewagę nad fotokatalizatorami Ir i Ru, a mianowicie, wprowadzenie do ich struktury chiralnych liganów, na przykład typu BOX, daje możliwość prowadzenia reakcji z ich udziałem w wariacie enancjoselektywnym. Ponadto, pojawia się coraz więcej doniesień na temat stosowania kompleksów metali przejściowych (np. niklu, palladu, żelaza czy kobaltu) w transformacjach indukowanych światłem widzialnym bez stosowania dodatkowych fotokatalizatorów.³¹⁴

Drugą klasą są fotokatalizatory organiczne. Jak sama nazwa wskazuje, są to cząsteczki organiczne zdolne do absorbowania światła z zakresu widzialnego, a po wzbudzeniu, do inicjowania procesów redoks. Z uwagi na to, iż ta klasa fotokatalizatorów jest niezwykle obszerna, skupię się jedynie na tych najważniejszych. Istotną zaletą organofotokatalizatorów jest względna łatwość modyfikacji ich struktury. Dzięki temu możliwe jest modulowanie i projektowanie kluczowych dla nich parametrów redoks, jak również uzyskiwanie bardziej trwałych struktur.

Warto w tym miejscu nadmienić, że organofotokatalizatory posiadające natywnie ładunek dodatni są predysponowane do posiadania wysokich potencjałów utleniania. Przykładem mogą być fotokatalizatory akrydynowe, na przykład **106a** i **106b**. Stanowią one najszerzej stosowaną grupę tego rodzaju katalizatorów, a ich potencjały utleniania mogą przekraczać +2 V.^{300a} Na antypodach tej zależności są ujemnie naładowane fenolany (**109**). W ich przypadku potencjały redukcji przekraczają -3 V, co pozwala na redukcję nawet nieaktywowanych chlorków alkilowych i arylowych.³¹⁵ Popularne są również pochodne fluoresceiny (**107**). Z kolei związek **108**, potocznie nazywany 4CzIPN,³¹⁶ będący reprezentantem równie obszernej rodziny cyjanoarenów, posiada potencjały redoks porównywalne z kompleksem Ir **104** ($E_{red,104} -0,89$ V, $E_{red,108} -1,04$ V oraz $E_{utl,104} +1,21$ V, $E_{utl,108} +1,35$ V). Dzięki temu stał się często stosowanym fotokatalizatorem, a jednocześnie niezwykle atrakcyjną alternatywą do kompleksów metalicznych z uwagi na łatwość syntezy i jej niski koszt. Zestawienie wartości utleniania i redukcji omawianych fotokatalizatorów zaprezentowałem na Rysunku 6.



Rysunek 6. Zestawienie najpopularniejszych katalizatorów fotoredoks wraz z porównaniem ich potencjałów utlenienia i redukcji.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę, że niektóre z przedstawionych fotokatalizatorów (np. **102-104**, **107**, **108**) wykazują zarówno właściwości utleniające jak i redukujące, co dodatkowo zwiększa ich użyteczność i ogólny charakter zastosowań.

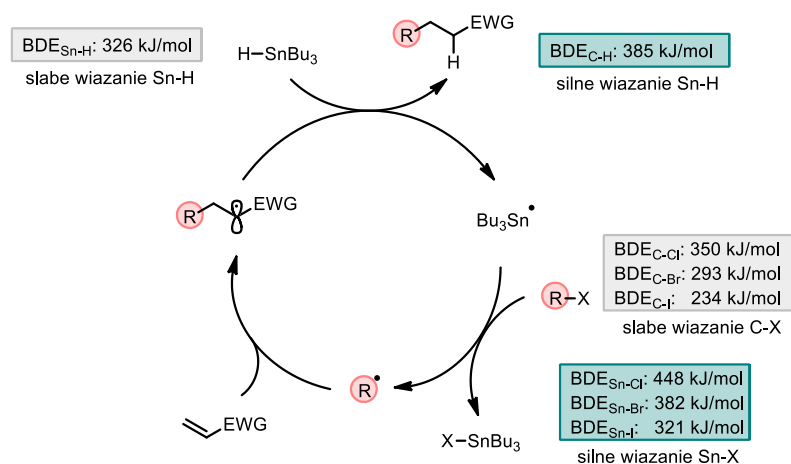
4.3. Strategie generowania rodników alkilowych

Obecnie spośród szeregu otwarto-powłokowych reaktywnych indywiduali chemicznych, rodniki węglowe, szczególnie alkilowe, są jednymi z najczęściej wykorzystywanych w syntezie organicznej nienaładowanych związków przejściowych i to pomimo ciągnącego się dekadami sceptycyzmu i powściągliwości chemików co do możliwości ich szerszego wykorzystania. Jak już wspomniałem, przez dziesięciolecia ogromnym wyzwaniem i ograniczeniem było ich generowanie (w szczególności tych niestabilizowanych) w łagodnych warunkach umożliwiających kontrolowany i selektywny przebieg zachodzących z ich udziałem reakcji chemicznych.

Podstawową metodą generowania C-rodników jest homolityczny rozpad względnie słabego wiązania C-X, na przykład C-halogen. Nic dziwnego, że halogenki alkilowe stały się idealnymi kandydatami jako prekursorzy rodników alkilowych. Pierwszym kamieniem milowym w poszukiwaniu metod łagodnego tworzenia rodników alkilowych było odkrycie inicjatorów procesów rodnikowych takich jak nadtlenek benzoilu (BPO) oraz azobis(izobutyronitrylu) (AIBN).³¹⁷ Obydwie cząsteczki ulegają termicznej homolizie z wytworzeniem odpowiednio

rodnika benzoilowego oraz rodnika 2-cyjanopropylowego, które doskonale sprawdziły się w procesach rodnikowej polimeryzacji,³¹⁸ jednakże z uwagi na ich elektrofilowy charakter dużo gorzej nadawały się do generowania rodników alkilowych (również elektrofilowych) z halogenków alkilowych. Prawdziwy przełom dokonał się ponad 60 lat temu wraz z odkryciem, że *n*-Bu₃SnH może brać udział w rodnikowych reakcjach łańcuchowych, co zostało zobrazowane na przykładzie redukcji bromocykloheksanu.³¹⁹ Od tego czasu, rodniki alkilowe generowane przy udziale związków cyny zaczęto wykorzystywać w rozmaitych reakcjach tworzenia wiązań C-C, przede wszystkim w reakcjach addycji do olefin³²⁰ (głównie ubogich w elektrony), zwanych też reakcjami Giese'go, w których początkowo stosowano organiczne związki rtęci.

Zgodnie z cyklem reakcyjnym przedstawionym na Schemacie 93 *n*-Bu₃SnH pełni w nim podwójną rolę. Po pierwsze jest źródłem (prekursorem) rodnika *n*-Bu₃Sn•, będącego propagatorem reakcji łańcuchowej, po drugie jest donorem atomu wodoru w procesie HAT (*ang.* Hydrogen Atom Transfer) zamykającym cykl katalityczny. Inicjatorem procesu jest najczęściej wspomniany już AIBN. Siłą napędową przedstawionego cyklu katalitycznego jest tworzenie silnych wiązań – Sn-X oraz – C-H kosztem zerwania tych słabszych, Sn-H i C-X, co znajduje odzwierciedlenie w energiach dysocjacji tych wiązań zamieszczonych na Schemacie 93 (BDE, *ang.* Bond Dissociation Energy).³²¹



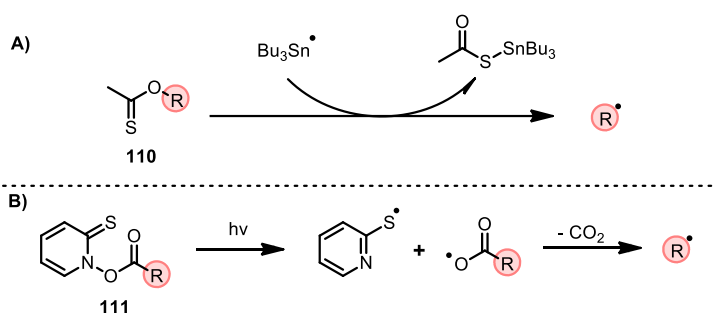
Schemat 93. Zestawienie wartości BDE poszczególnych wiązań jako wizualizacja siły napędowej procesów rodnikowych z udziałem wodorku tributylowy.

Niezwykła skuteczność reakcji rodnikowych z udziałem *n*-Bu₃SnH, zapewniła tej metodzie niezachwianą pozycję pośród procesów rodnikowych na dekady. Ta „hegemonia” miała jednak też czarne strony, związane przede wszystkim ze znaczącą toksycznością i bioaktywnością związków cynoorganicznych. Wspomniana toksyczność (LD₅₀ 0.7 mmol/kg (szczury), dla *n*-Bu₃SnH)³²² oraz długi okres półtrwania w środowisku wodnym, przy jednoczesnym braku alternatywnych nietoksycznych substancji, stanowiły i nadal stanowią zasadnicze obawy, które skutecznie ograniczają szerokie możliwości aplikacyjne tej strategii. Oczywiście dochodzą tu jeszcze względy natury ekonomicznej, jak konieczność stosowania stechiometrycznych ilości związków Sn, czy praktycznej, związanej z problematycznym oczyszczaniem produktów reakcji od związków cynoorganicznych. Co prawda opracowane zostały odpowiednie modyfikacje struktury związków cyny, dzięki którym możliwe jest ich oddzielenie od pozostałych produktów za pomocą ekstrakcji, jednak jest to propozycja, która jedynie omija wskazane problemy, a nie rozwiązuje ich.³²³

Realizowane w tych samych czasach próby zastąpienia halogenków alkilowych innymi prekursorami także nie przyniosło przełomowych rozwiązań. Przykładowo, O-tiokarbonylowe pochodne alkoholi, na przykład ksantogeniany **110** (Schemat 94A), także w większości przypadków wymagały stosowania wodorku cyny celem zainicjowania właściwej reakcji.³²⁴

Natomiast częściowym sukcesem zakończyły się badania nad zastąpieniem toksycznych związków Sn innymi wodorkami, na przykład (TMS)₃SiH,³²⁵ lub nadtlenkami,³²⁶ chociaż opracowane z ich udziałem transformacje miały często ograniczony zakres stosowalności. Wśród innych inicjatorów reakcji rodnikowych warto wymienić organoborany³²⁷ (np. Et₃B), tiole,³²⁸ a także metaliczne utleniacze (np. związki Mn^{III})³²⁹ i reduktory (np. związki Ti^{III},³³⁰ Sm^{II})³³¹. Jednak także one nie zyskały szerszej uwagi i nie weszły do kanonu podstawowych transformacji rozważanych w trakcie planowania syntez organicznych.

Kolejnym przełomem na drodze do próby „detronizacji” związków Sn było wprowadzenie do syntezy w 1983 r. tak zwanych estrów Bartona³³² **111**, uzyskiwanych z kwasów karboksylowych w reakcji z 1-hydroksypirydylo-2(1H)-tionem. Zamiana wiązania O-H kwasu na mniej trwałe wiązanie O-N umożliwia łatwiejszy homolityczny rozpad tego ostatniego i utworzenie rodnika alkilowego w wyniku następczej dekarboksylacji pośrednio tworzącego się rodnika karboksylanowego (Schemat 94B). Podobnie jak w przypadku halogenków alkilowych, homoliza wspomnianego wiązania może być inicjowana związkami Sn. Jednak zasadniczą zaletą estrów **111** jest możliwość dokonania tego pod wpływem światła bez dodatku związków cyny.³³³ Fotolabilność wiązania N-O w estrach **111** jest wynikiem zdolności do absorbowania przez nie światła UV w zakresie 330-390 nm. Generowanie rodników alkilowych z estrów Bartona w klasycznych warunkach chemii rodnikowej nadal miało marginalne znaczenie w syntezie (ze względu na praktyczne zastosowanie głównie w defunkcjonalizacji kwasów karboksylowych i alkoholi), choć niewątpliwie procesy dekarboksylacji Bartona i deoksygenacji Bartona-McCombie,³³⁴ stanowią ważne procesy chemii rodnikowej. Niemniej, odkrycia Bartona oraz innych grup badawczych wyznaczyły obiecujący kierunek dalszych poszukiwań efektywnych procesów rodnikowych.



Schemat 94. Deoksygenacja Bartona-McCombie oraz dekarboksylacja Bartona.

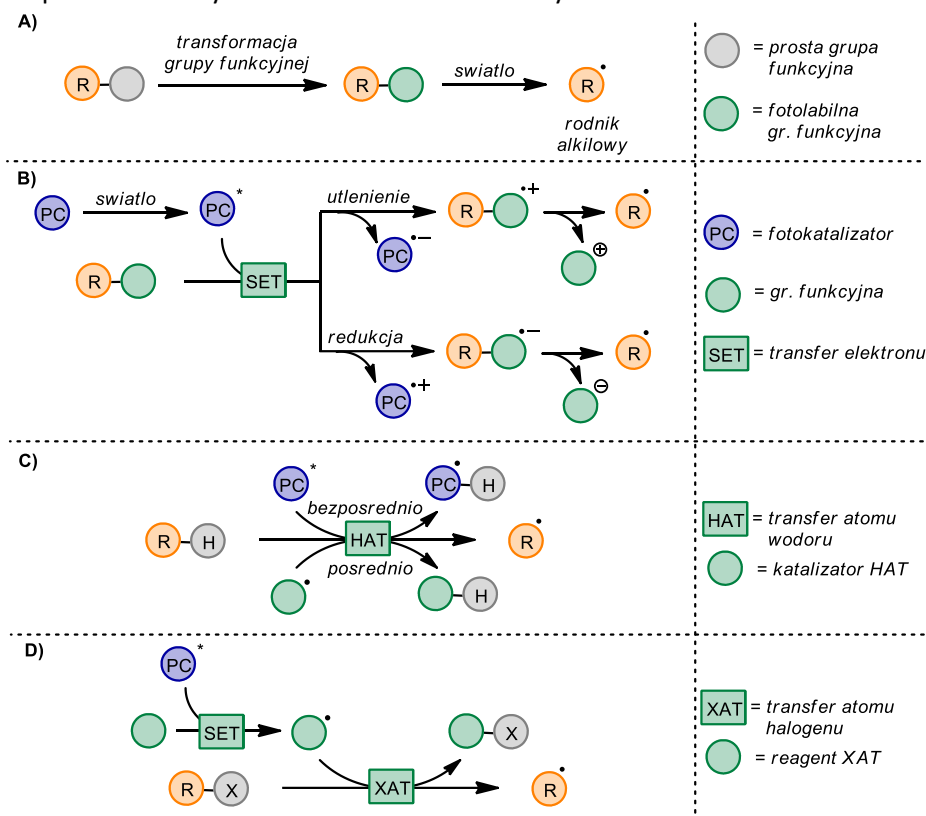
Jednakże największy przełom w chemii rodników alkilowych (i nie tylko) dokonał się w ostatnich 10 latach, a wiąże się to oczywiście z renesansem fotochemii organicznej, rozwojem procesów fotoredoks, upowszechnieniem się nowych źródeł światła opartych na technologii LED. Ponadto, od kilku lat w ofercie największych firm zajmujących się sprzedażą odczynników chemicznych dostępne są również ustandaryzowane, kompletne fotoreaktory.

Intensywne badania na początku „boomu” nowoczesnej fotochemii organicznej dotyczyły między innymi fotokatalitycznych reakcji przeniesienia atomu wodoru. Procesy te, znane w klasycznym wariacie z udziałem wodorku tributylcyny, były znane od lat jednak

z oczywistych względów miały ograniczone zastosowanie. Rezultaty badań pierwszej, a w szczególności drugiej dekady lat 2000 pozwoliły na poszerzenie puli dostępnych prekursorów. Wzbogaciły tym samym portfolio możliwych sposobów tworzenia rodników zarówno heteroatomowych jak i węglowych, a przede wszystkim umożliwiły ich tworzenie w znacząco łagodniejszych warunkach. Jednocześnie stały się one kanwą rozwoju metod tworzenia zarówno stabilizowanych rodników na przykład benzytowych, α -amino- lub α -alkoksyalkilowych, a także zlokalizowanych na atomie węgla α względem grupy o charakterze elektronoakceptorowym. Ponadto znaczące postępy zostały dokonane w kwestii otrzymywania trudno osiągalnych przedtem niestabilizowanych rodników alkilowych, zarówno pierwszo-, drugo- jak i trzeciorzędowych.³³⁵ Wszystkie te aspekty opiszę w paragrafach poniżej.

Na Schemacie 95 przedstawiłem podstawowe koncepcje generowania rodników alkilowych w warunkach fotoredoks. Należą do nich:

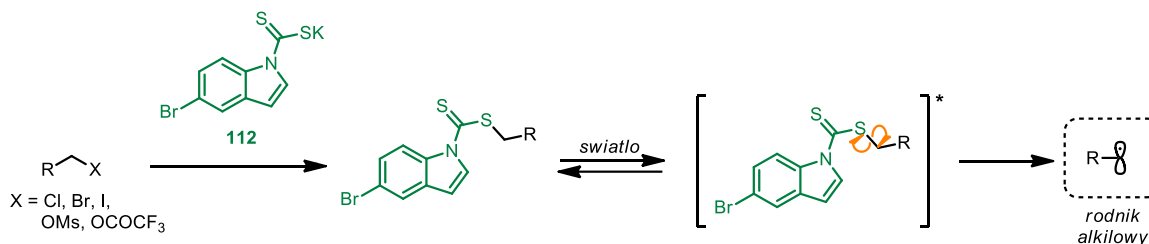
1. modyfikacja substratu polegająca na wprowadzeniu grupy fotolabilnej,
2. transformacja grupy funkcyjnej podatnej na utlenienie lub redukcję,
3. przeniesienie (transfer) atomu wodoru (HAT, *ang.* Hydrogen atom transfer),
4. przeniesienie (transfer) atomu halogenu XAT (*ang.* halogen atom transfer) i innych procesów z użyciem mediatorów rodnikowych.



Schemat 95. Podsumowanie najważniejszych metod generowania rodników alkilowych.

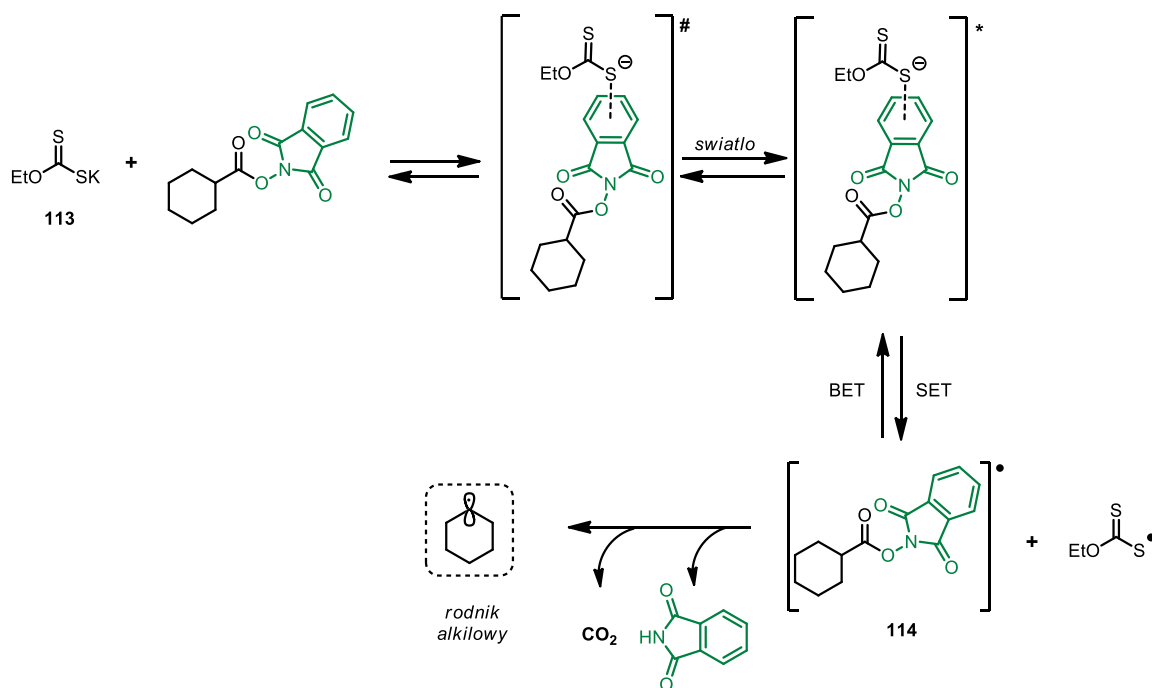
Obecnie już rzadko stosowana (z pewnymi wyjątkami), klasyczna metoda tworzenia rodników alkilowych, zakłada wprowadzenie fotolabilnej grupy pomocniczej, której zadaniem jest osłabienie wiązania, które ma ulec bezpośredniemu fotochemicznemu rozcięciu.³³⁶ Przykładem takiej strategii jest przedstawione wcześniej wykorzystanie estrów Bartona. Nowszą odsłoną tej strategii są transformacje opracowane przez grupę Melchioriego³³⁷ oparte na katalitycznej metodzie generowania *in situ* ksantogenianów zdolnych do homolizy wiązania C-S

pod wpływem niebieskiego światła widzialnego (Schemat 96). Ksantogienian **112** w zaprezentowanej reakcji spełnia podwójną rolę. Po pierwsze jego nukleofilowe właściwości pozwalają na przeprowadzenie reakcji typu S_N2 na odpowiednich pierwszo- lub drugorzędowych elektrofilach (m.in. chlorkach, bromkach, jodkach, mesylianach, trifluoroocetanach). Po drugie, tak otrzymana alkilowa pochodna ksantogienianu może ulec wzbudzeniu światłem widzialnym, co w następstwie prowadzi do homolitycznego rozpadu wiązania węgiel – siarka, tworząc w ten sposób pożądany rodnik alkilowy. Innymi prekursorami, aczkolwiek mniej popularnymi są pochodne soli boronowych³³⁸ np. $(Me_4N)^+(BnBPh_3)^-$ oraz innych, o bardziej skomplikowanej budowie³³⁹, a także pochodne 1,4-dihydropirydyny (przy naświetlaniu światłem o długości fali 405 nm).³⁴⁰



Schemat 96. Wykorzystanie ksantogienianu DFG w generowaniu rodników z (pseudo)halogenków alkilowych.

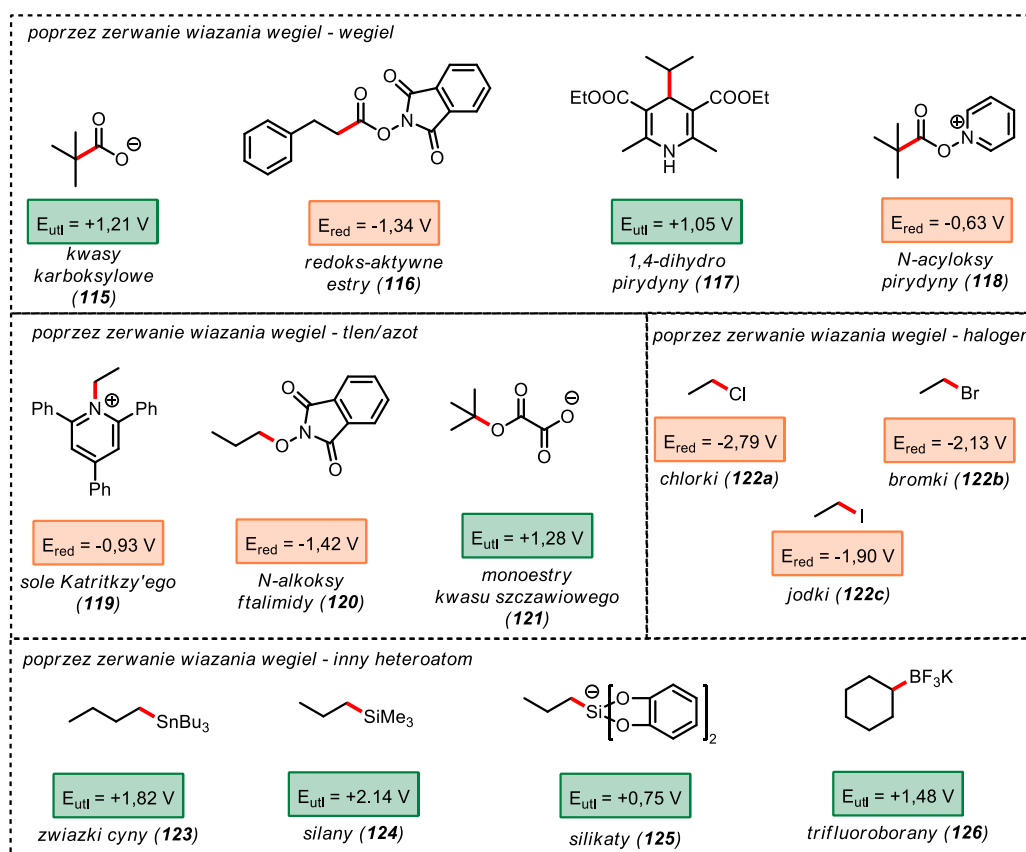
Do grupy mechanizmów, który można zaliczyć do strategii wprowadzania fotolabilnych ugrupowań można zaliczyć tworzenie i rozkład kompleksów donor-akceptor (*ang.* EDA – electron donor – acceptor).³⁴¹ Odpowiednio zaprojektowane układy reakcyjne pozwalają na odwracalne tworzenie *in situ* agregatów międzycząsteczkowych, dzięki tworzeniu oddziaływań niekowalencyjnych, na przykład przeniesienia ładunku, lub tzw. π - π stacking.³⁴² Niedawno zespół Takemoto zademonstrował, iż możliwe jest utworzenie fotolabilnego kompleksu EDA dzięki wiązaniom halogenowym.³⁴³ Siłą napędową pierwszego typu oddziaływań jest oczywiście znacząca różnica gęstości elektronowej w obydwu komponentach. Związki te same w sobie nie powinny wykazywać absorpcji światła w pożądanym zakresie, natomiast utworzenie kompleksu EDA może spowodować efekt batochromowy. Jeżeli kompleks EDA ulegnie wzbudzeniu, w powstałym kompleksie może zajść proces transferu elektronu (*ang.* SET – single electron transfer), prowadząc do utworzenia pary rodników, co zaprezentowałem na Schemacie 97 na przykładzie aktywacji redoks aktywnych estrów (*ang.* RAE – redox-active ester) za pomocą prostej pochodnej ksantogienianu³⁴⁴ **113**. Proces SET jest odwracalny, a reakcja w kierunku przeciwnym nazwana jest powrotnym transferem elektronu (*ang.* BET – Back Electron Transfer). Proces ten jest oczywiście bezproduktywny i często szybszy niż pożądane rozcięcie wiązania, stąd też wiele wyzwań i trudności związanych z wykorzystaniem tej strategii.³⁴⁵ W trakcie procesu SET fragment kompleksu, będący pochodną ksantogienianu, zostaje utleniony, natomiast fragment ftalimidowy zostaje zredukowany, tworząc rodnik **114**, który jest nietrwały i ulega rozkładowi z wytworzeniem kolejno: cząsteczki ftalimidu, CO_2 oraz rodnika alkilowego.



Schemat 97. Tworzenie kompleksów EDA jako strategia otrzymywania rodników alkilowych.

Obecnie ksantogeniany wydają się najskuteczniejszym aktywatorem w otrzymywaniu kompleksów EDA (z wykorzystaniem przeniesienia ładunku), gdyż wykazują zbiór pożądanych cech, takich jak: możliwość stosowania katalitycznych ilości, modularny i ogólny charakter (są skuteczne dla np. RAE, soli Katritzky'ego, reagentów Togni'ego). Ponadto, poza faktem efektywnego generowania rodników, znalazły one zastosowanie w szeregu użytecznych transformacji, zarówno redoks-neutralnych oraz reduktywnych. Do innych kombinacji tworzących fotolabilne kompleksy EDA możemy zaliczyć między innymi enaminy z odczynnikami ubogimi w elektrony,³⁴⁶ kationy iminiowe z odczynnikami bogatymi w elektrony,³⁴⁷ sole Katritzky'ego oraz RAE z aminami,³⁴⁸ heteroarenamy³⁴⁹ i tiolami.³⁵⁰ Także prosta kombinacja PPh₃ oraz jodku sodu pozwala na wygenerowanie odpowiedniego kompleksu EDA z RAE oraz indukowanie ich fotokatalitycznego rozpadu z wydzieleniem rodnika alkilowego.³⁵¹

Drugą z wymienionych mechanistycznych strategii generowania rodników jest utlenienie lub redukcja wybranej grupy funkcyjnej. W przeciwieństwie do powyższej strategii ta (oraz kolejne omawiane) wymagają stosowania dodatkowego mediatora (katalizatora). Szczegółową ich charakterystykę przedstawię w kolejnym podrozdziale. Kluczową informacją potrzebną do zrozumienia tego mechanizmu jest fakt, iż katalizatory fotoredoks po wzbudzeniu światłem widzialnym mogą stawać się silnymi reduktorami lub utleniaczami (podczas, gdy w stanie podstawowym ich właściwości redoks są niewystarczające). Proces SET pomiędzy wzbudzonym katalizatorem prowadzi do utworzenia odpowiedniego kationorodnika (w przypadku utlenienia) lub anionorodnika (w przypadku redukcji). Jeżeli substrat występował w postaci jonowej, w wyniku procesu SET powstanie rodnik. Następne reakcje (którym poświęcę wkrótce osobny paragraf) prowadzą do utworzenia pożądanych rodników alkilowych. Na Rysunku 7 zestawiałem najpopularniejsze redoks-aktywne ugrupowania wraz z ich potencjami redoks.³³⁵



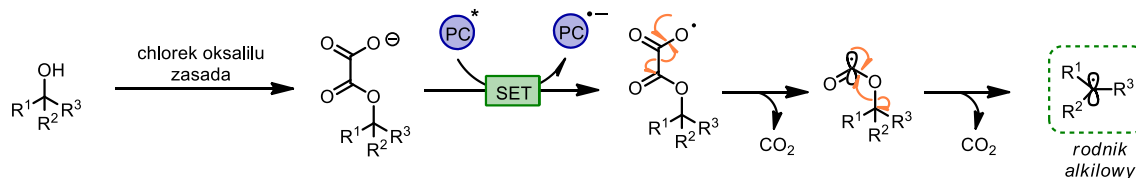
Rysunek 7. Prekursory rodników wraz z ich potencjami utlenienia/redukcji.

Spośród przedstawionych prekursorów na szczególną uwagę zasługują kwasy karboksylowe. Ich wyjątkowo wysoka dostępność komercyjna, stabilność, a także strukturalna różnorodność sprawia, iż są one niezwykle atrakcyjnym źródłem rodników alkilowych. Początkowo, wydajne ich generowanie z kwasów karboksylowych było ograniczone wyłącznie do prekursorów stabilizowanych rodników,³⁵² m.in. zawierających heteroatom w pozycji α (a więc np. z pochodnych α -aminokwasów), a także rodników benzylowych (z kwasów arylooctowych). Z czasem pojawiły się rozszerzenia tej metodologii pozwalające na wydajne tworzenie rodników również z nieaktywowanych substratów, m.in. dzięki dodatkom hiperwalencyjnych związków jodu³⁵³ lub ftalimidu³⁵⁴. Inną strategią aktywacji alifatycznych kwasów karboksylowych jest ich przekształcenie w tzw. redoks-aktywne estry (116) na przykład poprzez reakcję sprzęgania z *N*-hydroksyftalimidem. Modyfikacja ta sprawia, że uzyskane pochodne są zdolne do tworzenia rodników w warunkach redukujących, w przeciwieństwie do soli kwasów karboksylowych, które są podatne na utlenienie. Ponadto, aldehydy można przekształcić (w jedno etapowej syntezie) w pochodne 1,4-dihydropirydyny (117), które również służą jako użyteczne źródło rodników.³⁵⁵

Również aminy alifatyczne, po przekształceniu w tak zwane sole Katritzky'ego³⁵⁶ (119) stanowią atrakcyjne źródło rodników alkilowych. Sole 119 charakteryzują się stosunkowo niskim (w wartościach bezwzględnych) potencjałem redukcji, co jest cechą pożądaną (wymagany jest katalizator o słabszych właściwościach redoks). Podobnie redoks-aktywne alkohole, na przykład w postaci pochodnych *N*-alkoksyftalimidu (120) albo monoestry kwasu szczawowego (121) mogą posłużyć jako źródło wspomnianych rodników.

W przeciwieństwie do wcześniej wymienionych reagentów, halogenki alkilowe (**122**) są związkami stosunkowo trudnymi do zredukowania, o czym świadczą wartości potencjałów redukcji zaprezentowane na Rysunku 7. Niemniej, znane są alternatywne metody ich aktywacji, co omówię w dalszej części. Trafnym punktem odniesienia mogą być związki cyny (np.: związek **123**), których potencjał utlenienia jest zdecydowanie wyższy (+1,82 V) niż innych zaprezentowanych współczesnych źródeł rodników np. soli kwasów karboksylowych (**115**) (E_{utl} +1,21 V). Silany typu **124** (E_{utl} +2,14 V) nie są dobrym źródłem rodników alkilowych, dopiero modyfikacja ich struktury poprzez przekształcenie w związki typu **125** pozwala na obniżenie ich potencjału utlenienia (E_{utl} +0,75 V), co otwiera drogę do ich wykorzystania w nowoczesnej chemii organicznej. Warto zaznaczyć, że ich fotochemiczny rozpad nie wymaga stosowania zasad, co w sposób znaczący poszerza zakres stosowalności, np. na przykład o substraty zawierające grupy protyczne. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku kwasów boronowych, które po przekształceniu w sole trifluoroboranowe **126**, także mogą tworzyć rodniki alkilowe w utleniających warunkach fotoredoks. Co ciekawe, inne pochodne związków borowych, np. estry pinakolowe, są często tolerowane w warunkach fotoredoks, natomiast mogą być także aktywowane na przykład za pomocą związków metaloorganicznych, z utworzeniem czterowiązalnych, anionowych związków boru, o potencjałach redukcji często poniżej +0,50 V.³³⁵

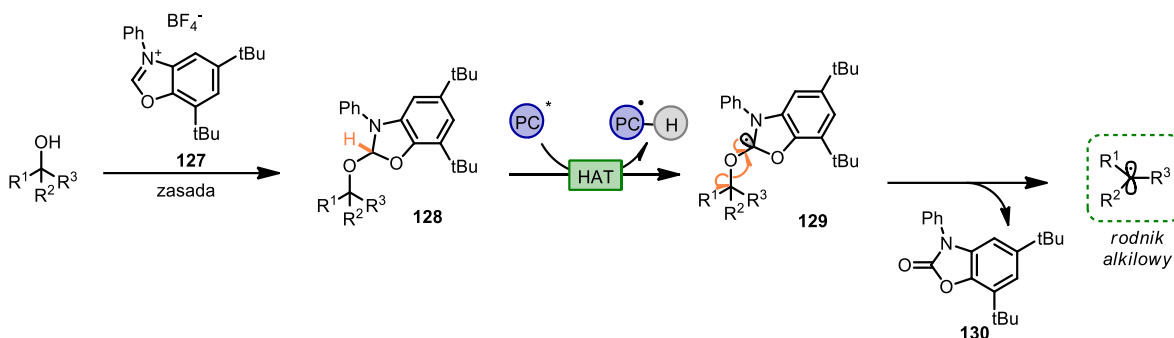
Proces SET między katalizatorem fotoredoks, a substratem prowadzi do powstania rodnika (zlokalizowanym na heteroatomie), kationorodnik lub anionorodnik. Siłą napędową następczych reakcji rozpadu, prowadzących do powstania rodnika alkilowego, jest zazwyczaj tworzenie trwałych, neutralnych produktów ubocznych, na przykład CO_2 jak to ma miejsce w przypadku rozpadu soli monoestrów kwasu szczawiowego³⁵⁷ przedstawionego na Schemacie 98.



Schemat 98. Mechanizm tworzenia rodników z soli monoestrów kwasu szczawiowego.

Inną strategią umożliwiającą generowanie rodników alkilowych jest tak zwany proces HAT, tj. reakcja przeniesienia (transferu) atomu wodoru.³⁵⁸ Niestety, ze względu na dużą energię dysocjacji wiązań węgiel – wodór bezpośredni rozpad w obecności wzbudzonego fotokatalizatora zdolnego do przeniesienia atomu wodoru jest trudny, a przykłady takiej strategii nieliczne i ograniczone głównie do pochodnych tetrahydroizochinoliny,³⁵⁹ aczkolwiek silnie utleniający fotokatalizator o skrótowej nazwie TBADT³⁶⁰ jest zdolny nawet do C-H aktywacji prostych cząsteczek alkanów, jednakowoż selektywność tych procesów w niektórych przykładach może być niezadowalająca. Co do zasady, procesy HAT są najczęściej skuteczne w generowaniu rodników heteroatomowych (o czym w paragrafie poniżej), bądź na atomie węgla bezpośrednio połączonym z heteroatomem/heteroatomami, co obniża siłę wiązania C-H, a także przyczynia się do większej stabilizacji powstającego rodnika. Fakt ten został wykorzystany w metodzie aktywacji alkoholi, za pomocą związku NHC **127**, który reagując z alkoholami daje *in situ* związki o ogólnej strukturze **128**. Jak widać, ta pochodna posiada atom węgla połączony z aż trzema heteroatomami, tak więc jest wyjątkowo podatna na reakcje przeniesienia wodoru. Tak otrzymany rodnik **129**, może ulec rozkładowi – prowadząc do pożądanego rodnika alkilowego (Schemat 99). Siłą napędową tego procesu jest utworzenie

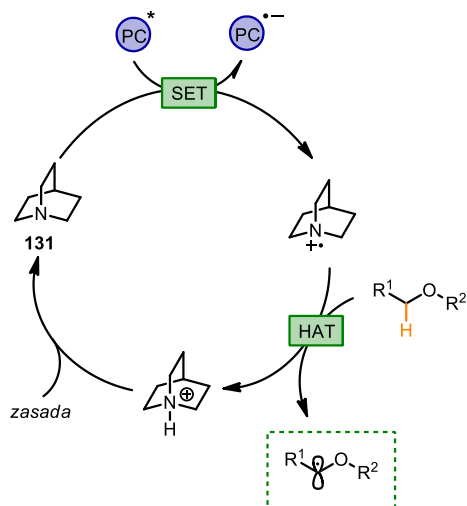
wiązania podwójnego C=O, a w rezultacie cyklicznego karbaminianu **130** (czyli stabilnej, neutralnej cząsteczki – jak w przykładzie powyżej).³⁶¹



Schemat 99. Proces HAT w generowaniu rodników alkilowych z alkoholi.

Inną dobrze poznaną i szeroko stosowaną metodą tworzenia rodników alkilowych jest pośredni rozpad wiązania C(sp³)-H pod wpływem tak zwanego odczynnika HAT, to jest reagenta zdolnego do oderwania atomu wodoru.^{358, 362} Jako odczynniki HAT najczęściej wykorzystuje się rodniki heteroatomowe, na przykład rodniki amidylowe, alkoksylanowe lub ich siarkowe analogii. Wszystkie te reaktywne indywidua mogą być generowane w warunkach fotochemicznych, a sam proces przeniesienia atomu wodoru można realizować zarówno wewnątrzcząsteczkowo jak i międzycząsteczkowo.

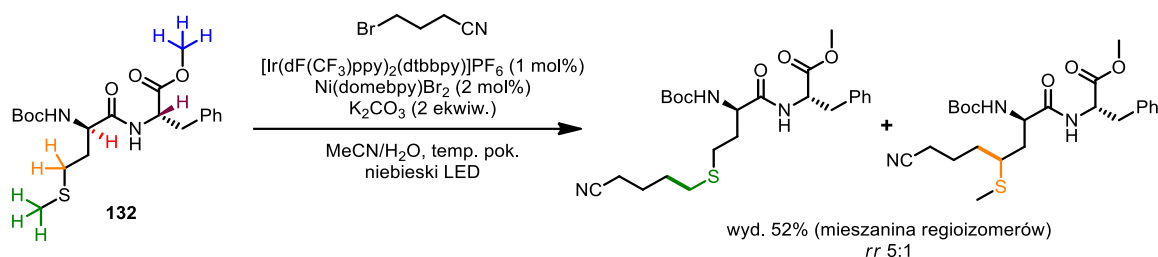
Skuteczność działania wymienionych heteroatomowych rodników jako reagentów HAT wynika z ich silnego powinowactwa do atomu wodoru co prowadzi do utworzenia trwałych i stabilnych wiązań takich jak wiązanie N-H, O-H czy S-H. Powszechnie stosowanym odczynnikiem HAT jest chinuklidyna (**131**).³⁶³ Dzięki swej szczególnej strukturze jest ona w stanie tworzyć kationorodnik, zdolny do oderwania atomu wodoru w drugiej cząsteczce i w rezultacie rodnika alkilowego, co przedstawia Schemat 100.



Schemat 100. Cykl katalityczny przeniesienia atomu wodoru z udziałem chinuklidyny.

Zakres stosowalności chinuklidyny jest szeroki; reagent ten jest zdolny między innymi do rozerwania wiązania α-C-H w eterach, oraz N-zabezpieczonych aminach czy sulfidach.³⁶⁴ Warto zaznaczyć, że odczynnik ten może umożliwiać selektywną funkcjonalizację wybranych wiązań C-H. Przykładowo MacMillan i współpracownicy,³⁶⁴ wykazali, że C-H funkcjonalizacja peptydu **132**, może zostać przeprowadzona regioselektywnie w obecności chinuklidyny jako

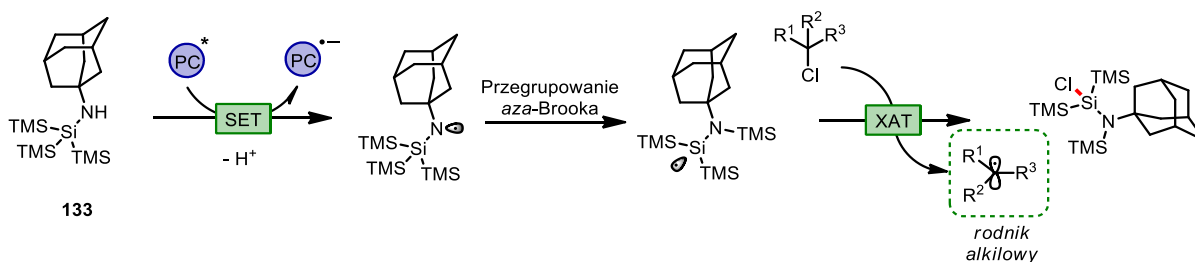
odczynnika HAT. W przedstawionej na Schemacie 101 transformacji w pierwszej kolejności selektywnie następuje C-H funkcjonalizacja pozycji α względem atomu siarki w obecności innych α -heteroatomowych elementów strukturalnych. Podobną regioselektywność obserwuje się w przypadku C-H funkcjonalizacji amin w obecności ugrupowań eterowych lub estrowych, a także aktywacji eterów w obecności estrów. Ponadto, w przypadku niesymetrycznych substratów możliwe jest regioselektywne wygenerowanie rodnika na atomie węgla o niższej rzędowości. Chinuklidyna umożliwia także selektywne zerwanie wiązania C-H w aldehydach,³⁶⁵ a w połączeniu z solami Zn(II) pozwala na wysoce regioselektywną C-H aktywację pozycji α w alkoholach,³⁶⁶ nawet w przypadku obecności ugrupowań eterowych, amidowych czy karbaminianowych.



Schemat 101. Regioselektywna C-H aktywacja na zaawansowanej pochodnej peptydu.

Halogenki alkilowe (**122**), są niezwykle ważną i szeroko reprezentowaną grupą związków organicznych. Stąd też chemicy organicy poświęcili im należytą uwagę przy rozwoju nowoczesnych metod fotochemicznych. Niestety, ze względu na ich niskie potencjały redukcji (np. dla EtBr (**122b**) E_{red} -2,13 V) ich wykorzystanie w bezpośrednim generowaniu rodników alkilowych poprzez homolizę wiązania C(sp^3)-X jest trudne i wymaga drastycznych warunków co oczywiście przekłada się na niską selektywność takich procesów.

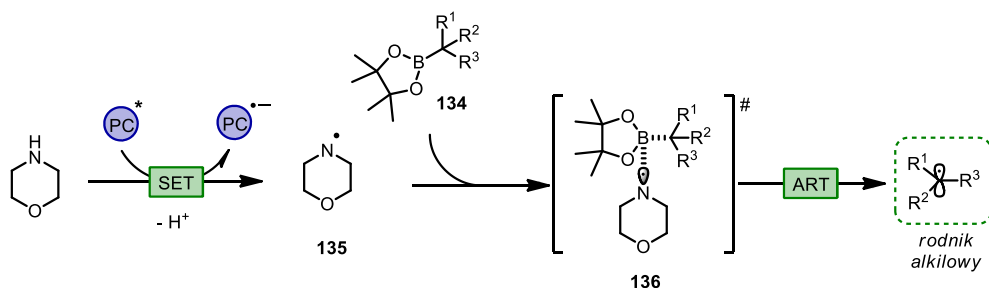
Eleganckim sposobem realizacji takiej transformacji, ideowo zbliżonej do procesu HAT, jest wykorzystanie tak zwanego odczynnika XAT, umożliwiającego transfer atomu halogenu (XAT) z substratu z utworzeniem rodnika alkilowego.³⁶⁷ Aby ta strategia była skuteczna spełnione muszą być dwa kluczowe warunki. Po pierwsze, w warunkach reakcyjnych reagent XAT musi generować stabilny rodnik heteroatomowy, który, (po drugie) musi posiadać silne powinowactwo do atomu halogenu. Dzięki temu możliwe jest rozerwanie wiązania C-X z jednoczesnym utworzeniem trwałego wiązania, np. Sn-X lub Si-X. Klasycznym reagentem XAT, jest omawiany wcześniej *n*-Bu₃SnH. Innym powszechnie stosowanym odczynnikiem XAT, będącym mniej toksycznym analogiem wodorku cyny, jest tris(trimetylosililo)silan (TTMS). Związek ten jest doskonałym aktywatorem wiązania C-X w rodnikowych transformacjach bromków i jodków alkilowych prowadzących do odpowiednich rodników alkilowych. Niestety, związek ten nie jest w stanie aktywować nieaktywowanych chlorków alkilowych. Problem ten rozwiązała grupa MacMillana, opracowując *N*-1-adamantylową³⁶⁸ pochodną TTMSu (**133**), która charakteryzuje się zwiększoną nukleofilowością oraz lepiej dopasowaną wartością BDE. Na Schemacie 102 przedstawiłem uproszczony mechanizm aktywacji chlorków alkilowych związkiem **133**.



Schemat 102. Mechanizm tworzenia rodników z chlorków alkilowych.

W ostatnim czasie zespół Leonorigo wykazał, że taką samą rolę mogą pełnić rodniki α -amino alkilowe powstające z odpowiednich prostych trzeciorzędowych amin, m.in. trietyloamina, tribenzylloamina, triizobutyloamina czy 1,2,2,6,6-trimetylopiperydyna.³⁶⁹

Ponadto, Maier i Speckmaier zademonstrowali nowoczesną metodę tworzenia rodników alkilowych przez rodnik aminowy.³⁷⁰ Proces o nazwie ART (*ang.* Amino Radical Transfer) może zostać wykorzystany do aktywacji estrów boronowych **134**, które często są stabilne i tolerowane w warunkach reakcji fotoredoks. Siłą napędową tego procesu jest oddziaływanie widoczne w stanie przejściowym **136** pomiędzy rodnikiem **135** o nukleofilowym charakterze, a pustym orbitalem p atomu boru, prowadzące do homolitycznego rozpadu wiązania węgiel – bor (Schemat 103).



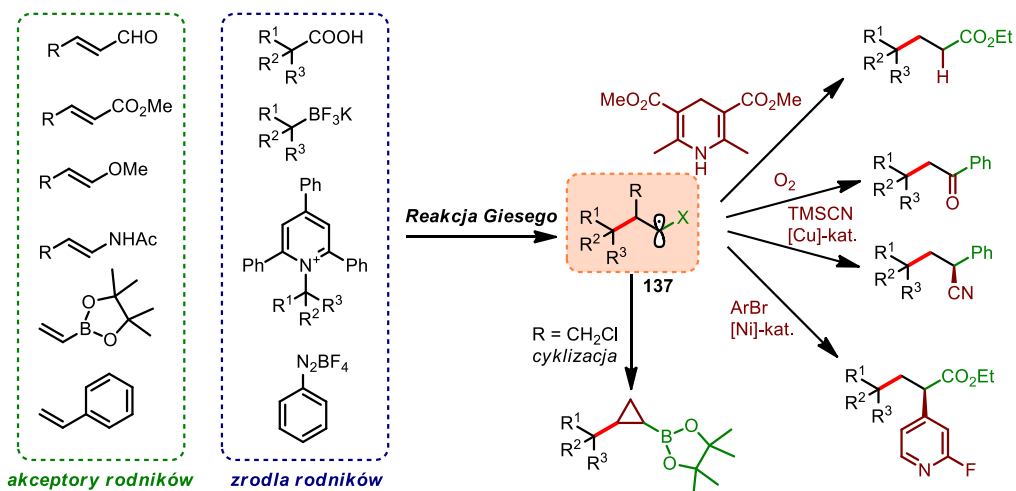
Schemat 103. Mechanizm ART aktywacji alifatycznych estrów boronowych.

4.4. Przykłady zastosowania procesów fotoredoks

Tak szerokie spektrum metod tworzenia rodników alkilowych byłoby niczym bez skutecznych metod ich wykorzystania. Łagodne warunki ich tworzenia (a także utrzymywanie względnie niskiego stężenia rodników w mieszaninie reakcyjnej, poprzez ich katalityczne generowanie i szybkie wychwytywanie) w warunkach fotochemicznych pozwala na przeprowadzenie ogromnej liczby transformacji chemicznych z zachowaniem wysokiej chemoselekcji.

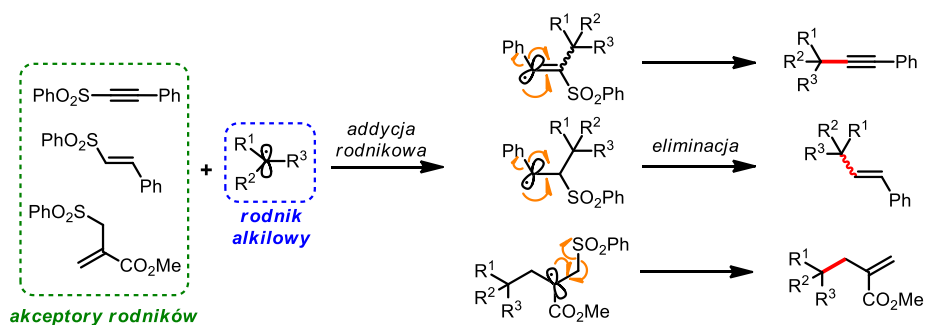
W pierwszej kolejności opiszę dwie typowe reakcje rodnikowe, odkryte długo przed rozkwitem nowoczesnych metod fotochemicznych. Pierwszą z nich jest addycja Giesego, czyli reakcja bliźniacza z reakcją Michaela. Polega ona na sprzężonej addycji do układów α,β -nienasyconych.³⁷¹ Jednakowoż, z wykorzystaniem obecnych metod fotochemicznych możliwe jest również wykorzystanie układów, do których przyłączona jest nie tylko grupa elektronoakceptorowa (np. aldehyd, keton, ester, $-\text{NO}_2$), ale również elektronodonorowa (OMe, OTBS, NHAc). Ponadto, równie dobrymi akceptorami rodników w tych reakcjach są układy styrenowe, a także winyloborany (Schemat 104). Powstający pośrednio rodnik **137**, może zostać zredukowany przez ester Hantzsch albo przechwycony przez dodatkowe ugrupowania,

prowadząc do 1,2-difunkcjonalizacji alkenów, również w wariacie enancjoselektywnym (z zastosowaniem chiralnych kompleksów metali).³⁷² Prowadzenie reakcji w atmosferze tlenu (lub DMSO jako źródła atomu tlenu) pozwala również na otrzymanie sfunkcjonalizowanych ketonów.^{371, 373} Ponadto, możliwe jest przeprowadzenie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, dając wysoce sfunkcjonalizowane produkty.³⁷⁴



Schemat 104. Przykładowe warianty reakcji Giese'go.

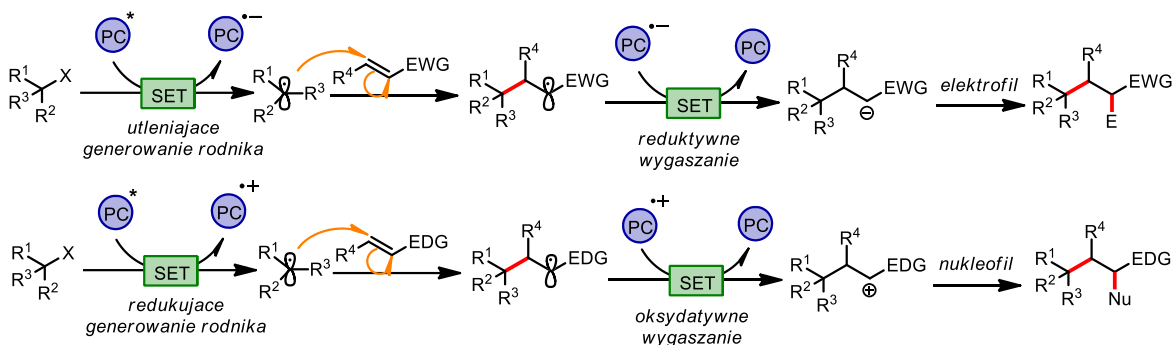
Innym sposobem wykorzystania rodnikowego stanu przejściowego typu **137** jest zaprojektowanie następczej reakcji eliminacji, celem odtworzenia wiązania wielokrotnego węgiel – węgiel. Jeżeli w cząsteczce akceptora znajduje się dodatkowe ugrupowanie mogące ulec eliminacji (np. SO₂Ph, COOH) można przeprowadzić alkilowanie układów alkynylowych, winylowych oraz allilowych (Schemat 105).³⁷⁵ Należy zauważyć, że w przypadku alkenów (zgodnie z przedstawionym mechanizmem) następuje utrata informacji stereochemicznej, a odtworzone wiązanie podwójne powstaje jako mieszanina izomerów (*E*) i (*Z*) w stosunkach wynikających z termodynamiki.



Schemat 105. Reakcja Giese'go w wariacie addycji – eliminacji.

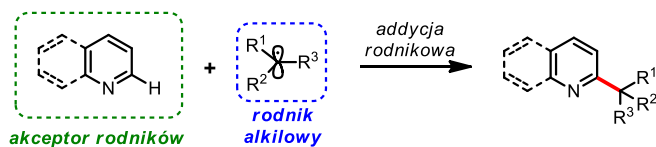
Nie jest to koniec potencjalnych modyfikacji wynikających z możliwości „wychwytu” rodników typu **137**. Modyfikacją niosącą prawdopodobnie największy wachlarz potencjalnych transformacji jest połączenie reaktywności rodnikowej i polarnej (*ang.* Radical – Polar Cross-Over, RPCO).³⁷⁶ Co do zasady, w reakcji tego typu jedna cząsteczka katalizatora w pierwszej kolejności prowadzi proces reduktywny lub utleniający generując rodnik, który następnie bierze udział w reakcji Giese'go. Wtedy rodnik typu **137** (przy braku reagentów mogących z nim zareagować) w następczej reakcji z fotokatalizatorem (odpowiednio: utleniającej bądź reduktywnej) może wygenerować kation lub anion. Otwiera to drogę do przeprowadzenia

olbrzymiej ilości różnorodnych transformacji z szeroką gamą nukleofilów lub elektrofilów (Schemat 106). Warto jednak nadmienić, iż w obydwu przypadkach, aby generowanie kationu lub anionu było efektywne wymagana jest obecność grup stabilizujących te indywiduala. Tak więc w przypadku generowania anionów – grupa elektronoakceptorowa (np. ester, nityl), a w przypadku kationów – grupa elektronodonorowa (np. eter, amina, *N*-amid). Pierścienie aromatyczne zdolne są do stabilizowania zarówno anionów i kationów w reakcjach typu RPCO i to właśnie styreny są najczęściej stosowanymi akceptorami rodników w tych transformacjach.



Schemat 106. Połączenie reaktywności rodnikowej i polarnej w warunkach fotoredoks.

Drugą, klasyczną reakcją rodnikową jest reakcja Miniscięgo. W reakcji tej następuje addycja C-rodnika do aktywowanej kwasem Broenstera lub Lewisa pochodnej pirydyny, lub bardziej ogólnie dowolnego ubogiego w elektrony związku heteroaromatycznego. W rezultacie, w wyniku C-H funkcjonalizacji, uzyskuje się 2- lub 4-podstawione pochodne heteroaromatyczne (Schemat 107).³⁷⁷ Co więcej, stosowanie chiralnych kwasów Broenstera (np. chiralnych kwasów fosforowych – pochodnych BINOLu) pozwala na prowadzenie tej transformacji w sposób enancjoselektywny.³⁷⁸

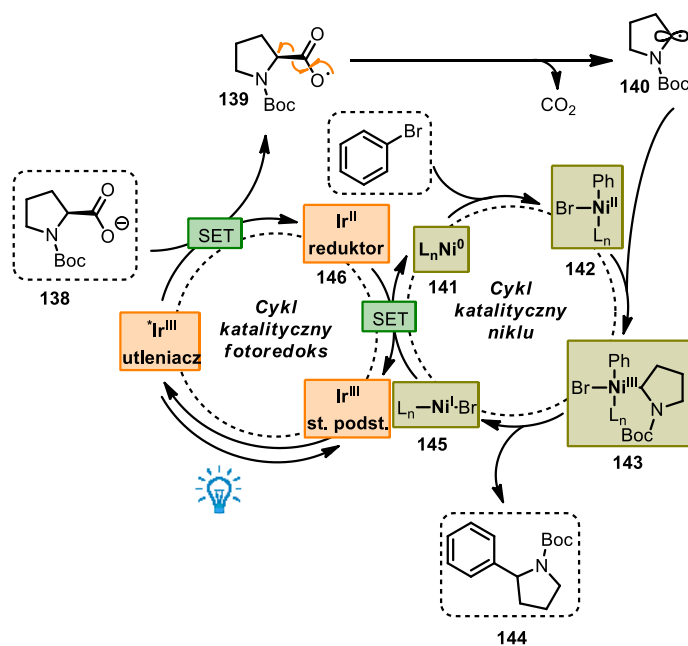


Schemat 107. Reakcja Miniscięgo.

Największy sukces procesów fotochemicznych wynika z łatwości z jaką można połączyć ze sobą cykl katalityczny fotoredoks z cyklem katalitycznym metali przejściowych, m. in. niklu, palladu czy miedzi. Katalizowane kompleksami palladu reakcje sprzęgania typu Suzukiego, Negishiego, Sonogashiry, Hecka czy Buchwalda, pozwoliły na opracowanie wydajnych procedur tworzenia wiązań C(sp²)-C(sp²), C(sp²)-C(sp) czy C-heteroatom. Natomiast analogiczne sprzęganie komponentów o hybrydyzacji sp³ nadal stanowi wyzwanie z uwagi na łatwość zachodzenia reakcji β-eliminacji w alkilowych kompleksach Pd^{II}. Pomimo intensywnego rozwoju w obszarze procesów sprzęgania i opracowania szeregu wydajnych procedur sprzęgania halogenków (hetero)arylowych z pochodnymi związków alkiloborowych, jak dotąd brakuje ogólnej metody prowadzenia reakcji Suzukiego z nukleofilami alkilowymi.³⁷⁹ Nieco większy sukces w tej materii zyskała reakcja sprzęgania Negishiego. Niestety wymaga ona generowania i stosowania związków organocynkowych, limitując tym samym zakres stosowalności. Nie należy również zapominać o utrudnieniach proceduralnych związanych z otrzymywaniem związków organocynkowych.

Kataliza metallafotoredoks,³⁸⁰ w szczególności procesy z udziałem kompleksów niklu, oferuje szereg istotnych korzyści z syntetycznego punktu widzenia, jak szerokie spektrum dostępnych grup nukleofilowych (prekursorów rodników), łagodne warunki reakcji, a patrząc od strony mechanistycznej, szybsza oksydacyjna addycja w procesie z udziałem niklu, brak β -eliminacji prowadzącej do utworzenia wodorku metalu, oraz łatwiejsza redukcyjna eliminacja z kompleksów o nieparzystym stopniu utlenienia.

Istotnym krokiem milowym w rozwoju reakcji sprzęgania fotoredoks było opracowanie warunków dualnej katalizy (fotoredoks plus kompleks niklu) umożliwiającej dekarboksylacyjne arylowanie pochodnych α -aminokwasów.³⁸¹ Mechanizm tej reakcji przedstawiłem na Schemacie 108.



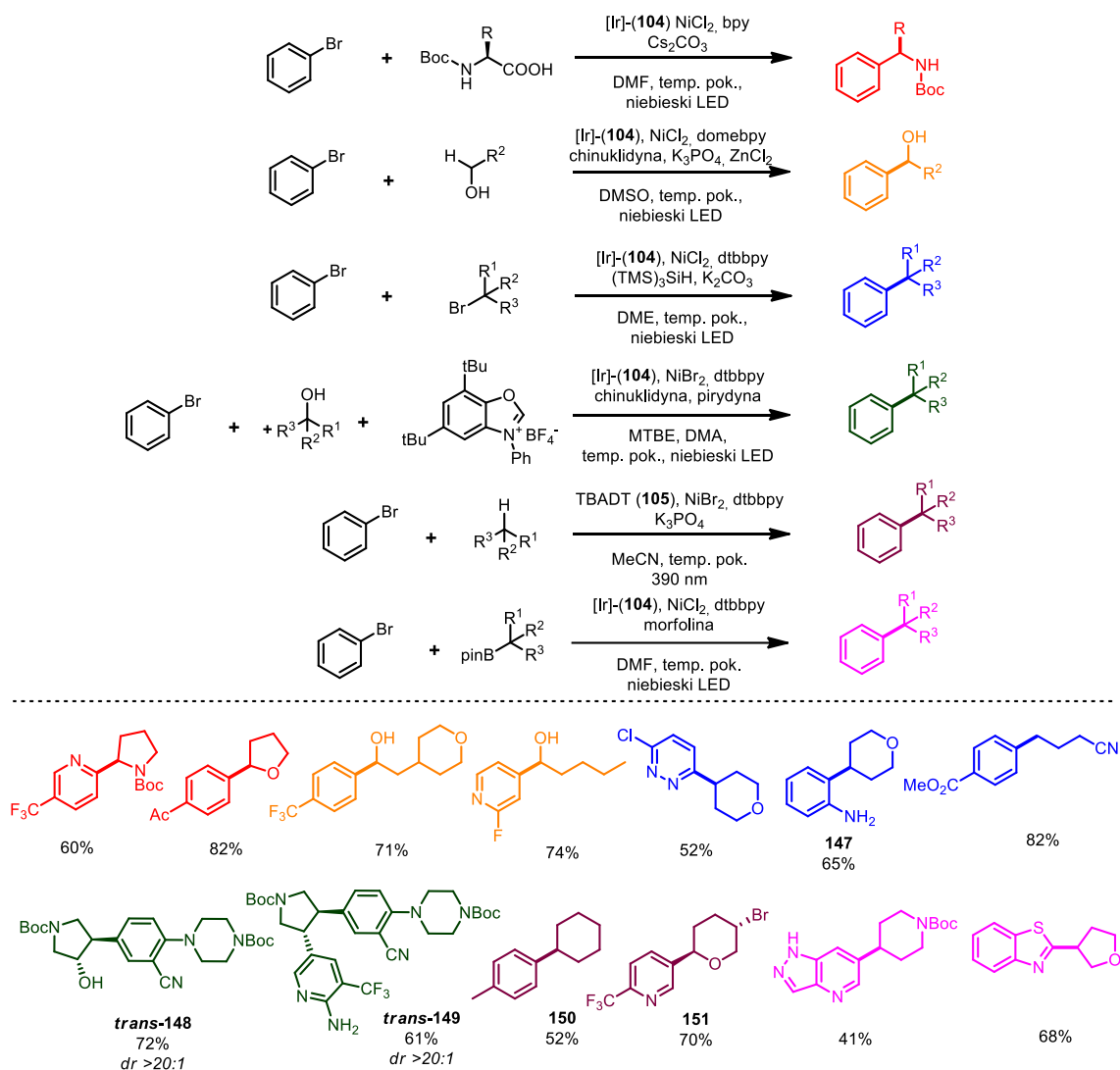
Schemat 108. Mechanizm sprzęgania bromków arylowych z pochodnymi α -aminokwasów.

Jak obrazuje przedstawiony cykl katalityczny, wzbudzony fotokatalizator (tu: Ir(III)*) może działać jako utleniacz, reagując z cząsteczką soli kwasu karboksylowego **138** tworząc jego rodnik karboksylowy **139**. Jego dekarboksylacyjny rozkład prowadzi do utworzenia rodnika alkilowego **140**. Rodnik ten włącza się do cyklu katalitycznego niklu, reagując z **142** (powstałym wskutek oksydacyjnej addycji bromku arylowego z kompleksem niklu(0) **141**), tworząc odpowiedni związek niklu(III) **143**. Następczą redukcyjną eliminacją prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel – węgiel i oczekiwanego produktu sprzęgania **144**, a zarazem związku niklu(I) **145**, który dzięki możliwości zajścia procesu SET (z udziałem powstałej wcześniej zredukowanej formy fotokatalizatora **146**) zostaje zredukowany do kompleksu niklu(0) **141** zamykając obydwa cykle katalityczne, gdyż również w ten sposób cząsteczka fotokatalizatora przechodzi do swojego stanu podstawowego.

Na bazie opisanego mechanizmu powstało wiele strategii wydajnego tworzenia wiązań $C(sp^2)-C(sp^3)$ z wykorzystaniem szerokiego zakresu dostępnych prekursorów rodników alkilowych.³⁸² Co ważne, kompleksy niklu(II) wykazują wyjątkowo wysoką reaktywność względem rodników, a szybkość takiej reakcji wielokrotnie przewyższa np. szybkość konkurencyjnej reakcji Minisci'ego. Dzięki temu w opisywanych reakcjach sprzęgania tolerowanych jest wiele układów heteroaromatycznych, co jest szczególnie ważne

w praktycznych zastosowaniach w chemii medycznej. Dodatkowo, niskie stężenie rodników utrzymywane w warunkach reakcyjnych sprawia, że tolerowanych jest wiele grup funkcyjnych, również tych stosunkowo wrażliwych. Zarówno rodniki pierwszo- i drugorzędowe są świetnymi partnerami do sprzęgania. Z kolei rodniki trzeciorzędowe są nieco bardziej wymagającymi układami, jednak otrzymanie odpowiednich produktów jest zazwyczaj możliwe po reoptymalizacji warunków reakcyjnych (zazwyczaj zwiększenie ilości katalizatora metalicznego i wydłużenie czasu reakcji) lub, jak pokazał Molander, doboru odpowiedniego liganda.³⁸³

Wybrane przykłady reakcji i otrzymanych związków zebrałem na Schemacie 109. Pierwszym zaprezentowanym przykładem będzie reakcja, której mechanizm zobrazowałem na Schemacie 108. Polega ona na dekarboksylacyjnym tworzeniu rodników alkilowych i sprzęgnięciu ich z bromkami aryłowymi. Dogodnymi prekursorami w tym przypadku są pochodne α -aminokwasów oraz α -hydroksykwasów. Zgodnie z najnowszym raportem MacMillana dodatek ftalimidu skutecznie rozszerza zakres stosowalności do dowolnych alifatycznych kwasów karboksylowych.³⁵⁴ Sfunkcjonalizowane pochodne alkoholi benzylowych można uzyskać w podobnej reakcji sprzęgania, wykorzystując C-H aktywację w pozycji α względem alkoholowego atomu tlenu.³⁸⁴ Trzecia z zaprezentowanych metod wykorzystuje bromki alkilowe jako źródło rodników, a ich aktywacja polega na zastosowaniu odpowiedniego związku krzemu – tris(trimetylosililo)silanu (TTMS),³⁸⁵ który pośredniczy w zerwaniu wiązania C(sp^3)-Br. Co ciekawe, w warunkach tej reakcji tolerowana jest aromatyczna grupa $-NH_2$ (związek **147**), która pomimo stosowania elektrofilowego bromku alkilowego nie ulega alkilowaniu. Alkohole są również dobrymi substratami^{357, 386} w syntezie dowolnych rodników alkilowych na drodze deoksygenatywnej, a ich mechanizm aktywacji został wyjaśniony wcześniej na Schematach 98 i 99. Co ciekawe w zaprezentowanych warunkach sprzęgania można wykorzystywać diole i w sposób selektywny prowadzić ich monoarylowanie, prowadząc do otrzymania izomerów **trans-148**. Możliwe jest również dalsze arylowanie drugiej funkcji alkoholowej, dając wysoce sfunkcjonalizowane produkty sprzęgania **trans-149**. Ostatnią z zaprezentowanych strategii jest C-H aktywacja nieaktywowanych ugrupowań alkilowych. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu silnie utleniającego fotokatalizatora TBADT (**105**), zdolnego do zerwania wiązania C-H nawet w prostych alkanach.³⁸⁷ Co ciekawe, aktywacja cząsteczki cykloheksanu może zachodzić selektywnie nawet w obecności np. benzyłowej grupy CH_3 (związek **150**). Ponadto, w wielu przypadkach aktywacja będzie preferowana w pozycji α względem heteroatomu (np. azotu, tlenu). Jak widać, w tych warunkach tolerowane są np. bromki alkilowe (związek **151**), co otwiera drogę do wykorzystania ich później w innych przekształceniach fotoredoks. Ponadto, wykorzystując opisaną wcześniej strategię ART można wykorzystać estry boronowe jako źródło fragmentów alkilowych.³⁷⁰

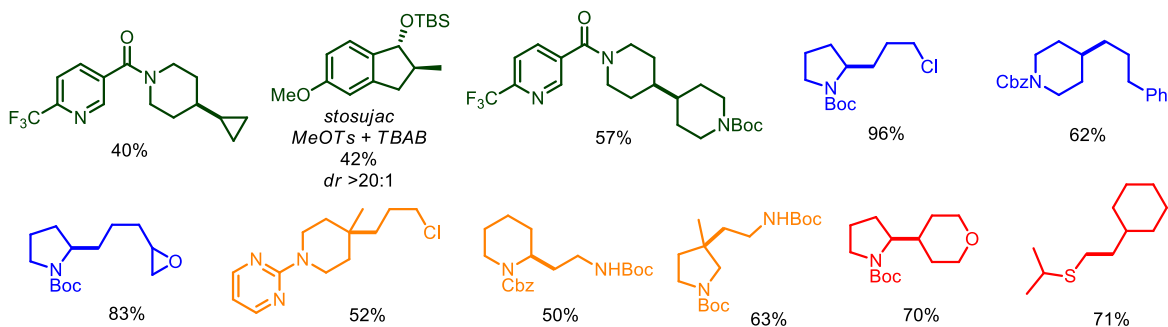
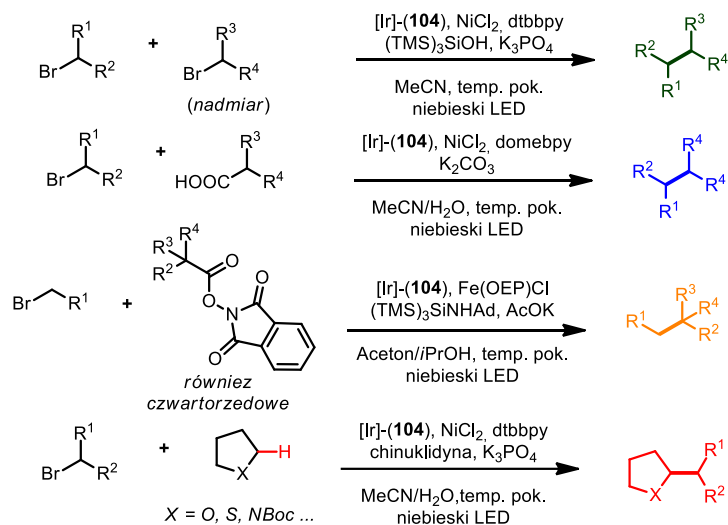


Schemat 109. Wybrane reakcje alkilowania bromków arylowych.

Katalizator irydowy (**104**) jest najczęściej stosowany w reakcjach sprzęgania tego typu, mimo tego nie jest on niezastąpiony. Szczególnie interesujące jest stosowanie organicznych katalizatorów fotoredoks. Jak wynika z wartości potencjałów redoks zaprezentowanych na Rysunku 6, dzięki zbliżonym wartościom E_{utl} 4CzIPN (**108**) może stanowić zamiennik dla kompleksu **3**. Rzeczywiście, ten organiczny fotokatalizator można z powodzeniem stosować między innymi w dekarboksylacyjnym sprzęganiu kwasów karboksylowych z bromkami aryłowymi.^{316a} Pozwala on na otrzymywanie odpowiednich produktów z porównywalnymi lub nawet wyższymi wydajnościami w porównaniu do analogicznych warunków reakcyjnych z wykorzystaniem fotokatalizatora **104**.

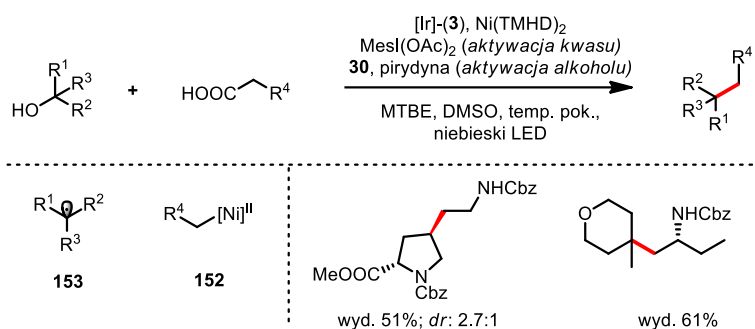
Ponadto, grupa MacMillana opracowała kilka wariantów tworzenia wiązań $C(sp^3)-C(sp^3)$ (Schemat 110), co dotychczas było uznawane za transformację wyjątkowo trudną do przeprowadzenia. Możliwe jest przeprowadzenie reakcji sprzęgania dwóch bromków alkilowych, przy czym jeden z nich stosowany jest w dużym nadmiarze (co najmniej 5 ekwiwaleńców).³⁸⁸ Dwie kolejne metody bazują na dekarboksylacyjnej transformacji kwasów karboksylowych lub ich pochodnych z następczym sprzęganiem ich z bromkami alkilowymi w reakcji katalizowanej nikiem³⁸⁹ lub żelazem.³⁹⁰ Ponadto, opracowano metodę łączącą C-H

aktywację pozycji α w zabezpieczonych aminach, a także eterach i tioeterach z katalizą niklem umożliwiającą sprzężanie bromków alkilowych.³⁹¹



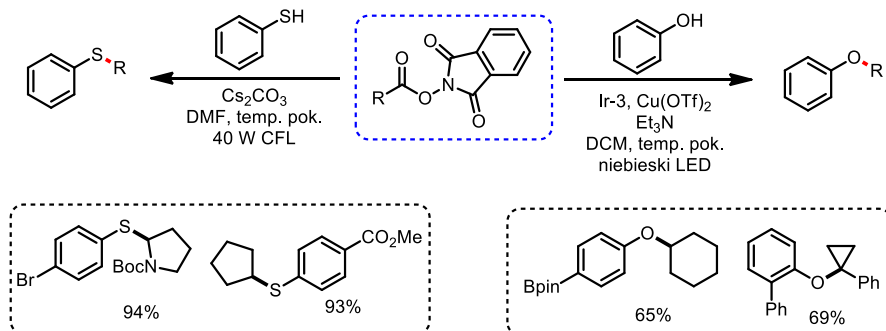
Schemat 110. Wybrane metody tworzenia wiązań $C(sp^3)-C(sp^3)$ w warunkach fotoredoks.

Zespół MacMillana opracował także warunki, które nie wymagają stosowania bromków alkilowych jako jednego z partnerów do sprzężenia. Dokładniej mówiąc – zaprezentowali reakcje sprzężenia kwasów karboksylowych (dekarboksylatywnie) z alkoholami (deoksydatywnie)³⁹² lub dwóch kwasów karboksylowych³⁹³ w warunkach niklafotoredoks. Metoda nadaje się głównie do sprzężenia fragmentów alifatycznych różniących się rzędowością, gdyż - jak przekonują autorzy publikacji - katalizator niklowy zdolny jest niejako do „sortowania” rodników. W związku z rosnącą stabilizacją rodników wraz ze wzrostem ich rzędowości w mieszaninie reakcyjnej można spodziewać się większej akumulacji rodników tego typu. Z drugiej strony siła wiązania $Ni(II) - C(sp^3)$ (pierwszorzędowy) jest relatywnie duża, a proces tworzenia wiązania $Ni-C$ odwracalny dla rodników o wyższej rzędowości. Jednocześnie prosta reakcja sprzężenia wolnych rodników o wyższej rzędowości jest mniej prawdopodobna ze względu na występującą zawadę steryczną. Reasumując, w warunkach reakcji można spodziewać się akumulacji kompleksu niklu z fragmentem alkilowym o niższej rzędowości (**152**), a zarazem wolnych rodników o wyższej rzędowości (**153**). Sprzężanie tych dwóch indywiduali prowadzi do otrzymania pożądanego produktu sprzężenia (Schemat 111).

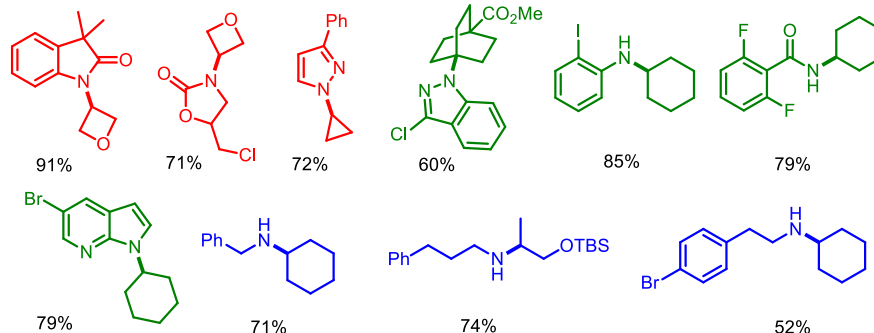
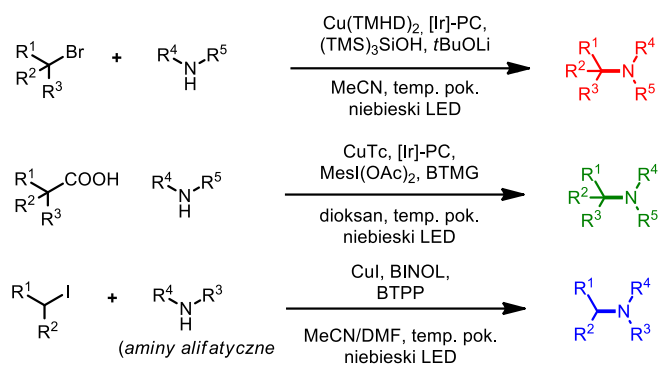


Schemat 111. Sprzęgania alifatycznych kwasów karboksylowych z alifatycznymi alkoholami.

Rodniki alkilowe mogą również wchodzić w reakcje sprzęgania z alkoholami³⁹⁴ i tiolami³⁹⁴ (Schemat 112) czy związkami azotowymi (Schemat 113).^{369c, 395} w szczególności sprzęganie z udziałem tych ostatnich ma wyjątkowo szeroki zakres stosowalności, gdyż w tę reakcję skutecznie wchodzi m. in. aminy alifatyczne i aromatyczne, amidy, sulfonylamidy, karbaminiany oraz *N*-nukleofile heteroaromatyczne. Warunki opracowane przez MacMillana pozwoliły na stosowanie kwasów karboksylowych^{395c} i bromków alkilowych,^{395b} podczas gdy Leonori w analogicznej transformacji wykorzystał jodki alkilowe w połączeniu z reagentem HAT otrzymywanym z tributylaminy.^{369c} Reakcje te nie są jednak skuteczne w przypadku stosowania alifatycznych amin. Ograniczenie to rozwiązał Fu, opracowując katalizowaną kompleksami miedzi reakcje sprzęgania jodków alkilowych z pierwszo- i drugorzędowymi aminami alifatycznymi,^{395d} a także pierwszorzędowymi karbaminianami^{395a} (dającymi po odbezpieczeniu dostęp do pierwszorzędowych amin). Metody te mają szczególne znaczenie w przypadku sprzęgania drugo- i trzeciorzędowych fragmentów alkilowych, gdyż analogiczne (pseudo)halogenki alkilowe są słabo lub wręcz w ogóle niereaktywne w klasycznych reakcjach substytucji nukleofilowej, przez co otrzymywanie związków tego typu było wcześniej wyjątkowo trudne bądź po prostu niemożliwe.

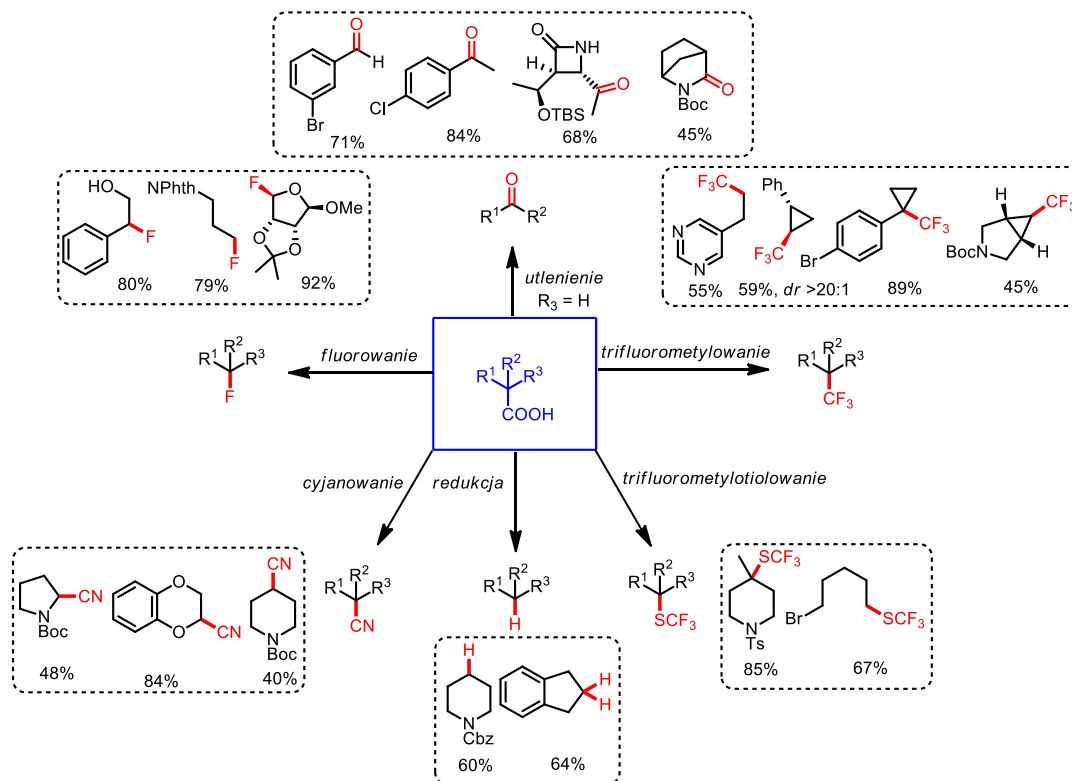


Schemat 112. Alkilowanie fenoli i tiofenoli.



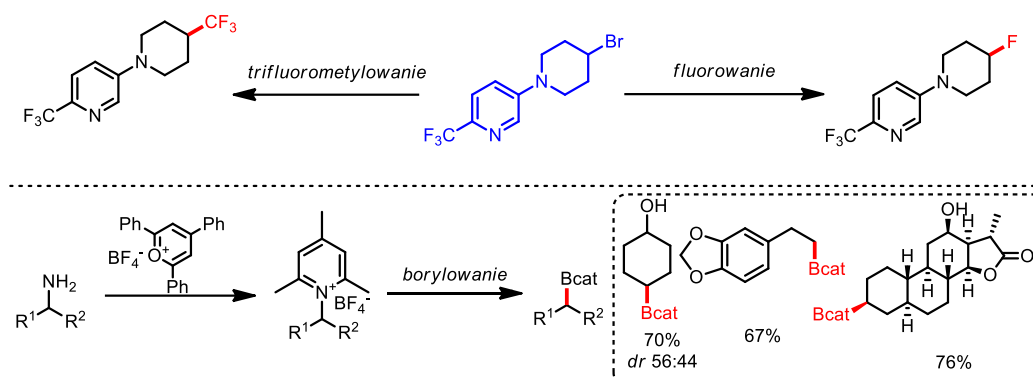
Schemat 113. Alkylowanie związków azotowych.

Reakcje rodnikowe można wykorzystać do przekształceń grup funkcyjnych. Kwasy karboksylowe można poddać dekarboksylacyjnemu rozkładowi do odpowiedniego rodnika alkilowego, który w odpowiedniej reakcji można przekształcić w np. keton,³⁹⁶ nityl,³⁹⁷ fluorek,³⁹⁸ grupę $-\text{CF}_3$,³⁹⁹ $-\text{SCF}_3$ ⁴⁰⁰ oraz podstawić atomem wodoru lub deuteru (Schemat 114).⁴⁰¹



Schemat 114. Wybrane transformacje alifatycznych kwasów karboksylowych w warunkach fotoredoks.

Ponadto, bromki alkilowe można z łatwością podstawić atomem fluoru⁴⁰² lub grupą –CF₃.⁴⁰³ Z kolei aminy, po przekształceniu w sole Katritzky'ego, można przekształcić w estry boronowe⁴⁰⁴ (Schemat 115).



Schemat 115. Wybrane transformacje alifatycznych bromków i amin w warunkach fotoredoks.

Naturalnie, kataliza fotoredoks nie jest ograniczona jedynie do otrzymywania i użycia rodników alkilowych, jednak ze względu na tematykę moich badań ograniczę się do opisu tej części. Niemniej pragnę nadmienić, iż metody fotochemiczne znalazły swoje zastosowanie w generowaniu rodników aromatycznych, winylowych, karbonylowych, perfluoroalkilowych a także heteroatomowych. Ponadto, pozwoliły one na odkrycie całkowicie nowej reaktywności wielu grup funkcyjnych, co ma niebagatelne znaczenia przy projektowaniu syntez totalnych.

Dostrzegając olbrzymi potencjał w procesach fotoredoks oraz wciąż niedostateczny poziom ich adaptacji w syntezie związków bioaktywnych, postanowiłem zbadać możliwość funkcjonalizacji układów alkoholi i amin allylowych – a w szczególności ich analogów zawierających 1,2-dipodstawione wiązanie podwójne, w tym podstawionych grupami alkilowymi. Enancjoselektywna synteza tej grupy związków w wielu przypadkach jest wyjątkowo trudna.

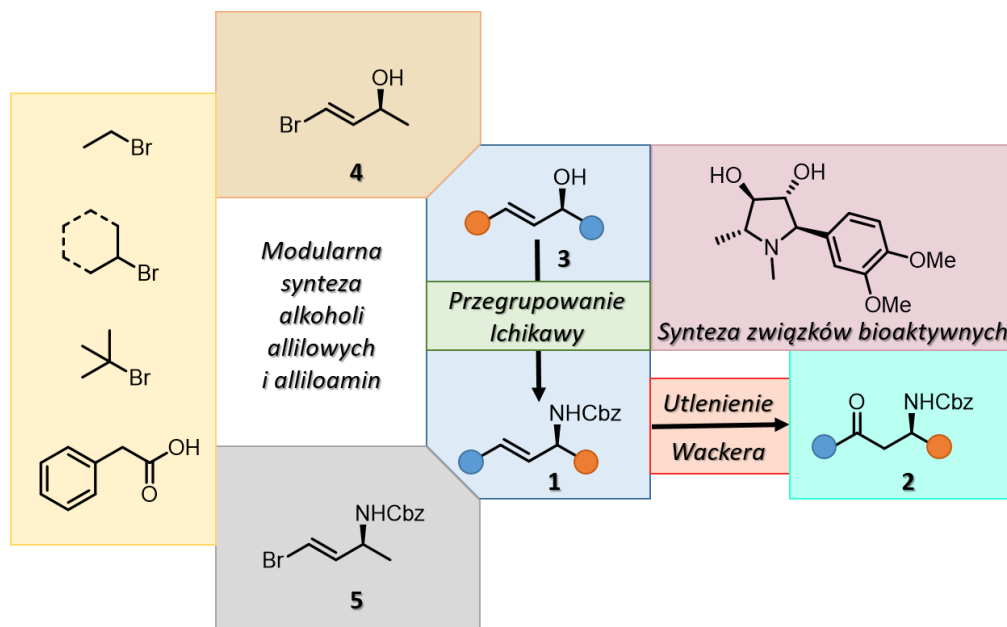
5. BADANIA WŁASNE – PRZEWODNIK PO PUBLIKACJACH

5.1. Wprowadzenie

Jak już wcześniej pisałem, jednym z obszarów badań realizowanych w zespole XXI Instytutu Chemii Organicznej PAN są prace dotyczące opracowania dogodnych metod syntezy i funkcjonalizacji nieracemicznych alifatycznych związków allylowych, przede wszystkim alliloamin i alkoholi allylowych. Do moich zadań badawczych należało:

- 3) Opracowanie metod pozwalających na modułarną i uniwersalną syntezę optycznie wzbogaconych alliloamin (**1**) zawierających podstawniki alifatyczne, na drodze sprzęgania z wykorzystaniem prefunkcjonalizowanych bloków budulcowych,
- 4) Opracowanie efektywnej metody funkcjonalizacji wewnętrznego wiązania podwójnego w otrzymywanych alliloaminach, w szczególności umożliwiającej syntezę β -aminoketonów (**2**).

Dodatkowym, zadaniem które postawiłem sobie sam, było wykorzystanie opracowanych w trakcie realizacji badań procedur syntetycznych w syntezie związków biologicznie aktywnych. Taka demonstracja praktycznych możliwości badanych transformacji i wykazanie ich skuteczności oraz użyteczności w syntezie docelowej miało stanowić dopełnienie realizowanych w ramach rozprawy doktorskiej prac badawczych (Schemat 116).



Schemat 116. Cele realizowanych projektów.

5.2. Synteza alkilowych pochodnych alkoholi allilowych i alliloamin

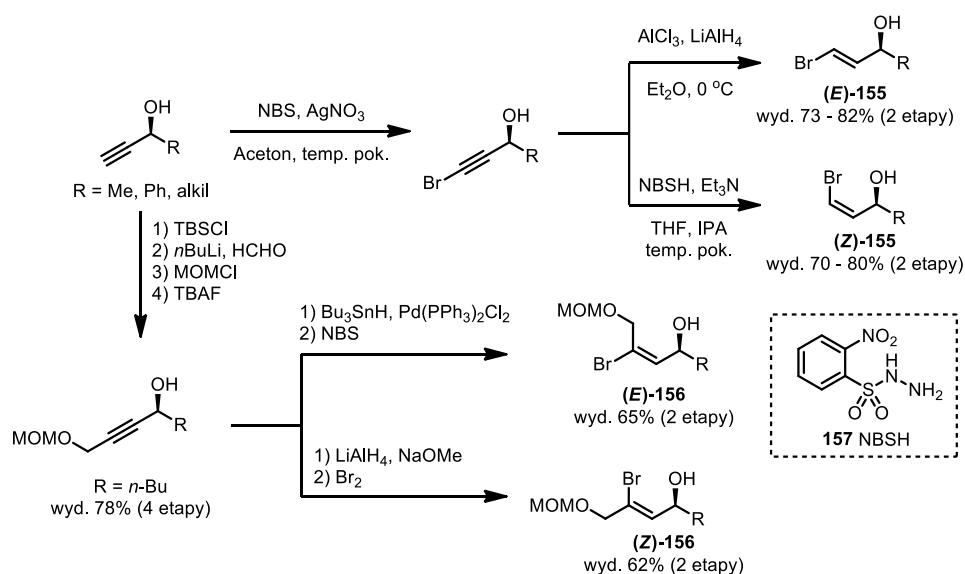
Zgodnie z przyjętą koncepcją badań opisaną w rozdziale 1, a przybliżoną tu na Schemacie 116, proponowane przeze mnie modułowe podejście do syntezy alliloamin zakładało tworzenie wiązania $C(sp^2)-C(sp^3)$ na węglu C3 układu allilowego. Platformę molekularną zawierającą ugrupowanie halogenylowe (**4**, **5**) zamierzałem uzyskać z dostępnych komercyjnie nieracemicznych bloków budulcowych (tzw. *chiral pool*). Natomiast jako źródło alifatycznego członu miały posłużyć łatwo dostępne prekursorzy, na przykład alifatyczne kwasy karboksylowe lub halogenki alifatyczne, co pozwoli na łatwą i szybką dywersyfikację otrzymywanych struktur, z uwagi na mnogość tego typu reagentów.

Warto podkreślić, że obie zaproponowane ścieżki syntezy alliloamin na pierwszy rzut oka wyglądają na jednakowe. Jest to jednak mylne spostrzeżenie. W przypadku *N*-(3-bromoallilo)aminy **5**, przedstawiona koncepcja zakłada dywersyfikację „lewej” strony cząsteczki (podstawnik •) w wyniku sprzęgania z różnymi odczynnikami elektrofilowymi. Analogiczna sytuacja ma miejsce w przypadku sprzęgania z wykorzystaniem alkoholu 3-bromoallilowego (**4**). Sigmatropowe przegrupowanie tak uzyskanego produktu **3**, pozwala na uzyskanie alliloaminy **1**, przy czym dywersyfikacja struktury na etapie alkoholu prowadzi do dywersyfikacji strukturalnej pozycji C1 (podstawnik •) tworzącej się alliloaminy. Tym samym oba podejścia, pierwsze oparte na alkoholu **4** i drugie na aminie **5**, są komplementarne względem siebie.

5.2.1. Alkilowanie sfunkcjonalizowanych bromków winylowych

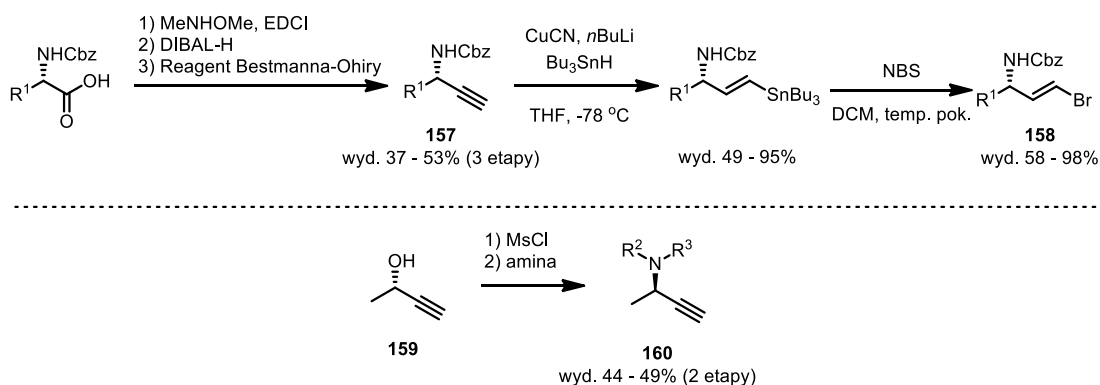
Prace rozpocząłem od weryfikacji znanych metod sprzęgania C(sp²)-C(sp³) konfrontując je ze wspomnianymi prefunkcjonalizowanymi, nieracemicznymi bromkami winylowymi. Spośród znanych metod ich syntezy wybrałem ścieżkę wykorzystującą nieracemiczne alkohole propargilowe. Ich dużą zaletą jest fakt, iż są to związki komercyjnie dostępne, a w razie potrzeby można je również łatwo otrzymać w formie optycznie czystej, na przykład poprzez enzymatyczny rozdział kinetyczny racematu w obecności lipaz.⁴⁰⁵

Bromki winylowe (**E**)-**155** otrzymałem prowadząc sekwencje reakcji bromowania terminalnego alkinu z następczą redukcją. Bromowanie prowadziłem stosując NBS w obecności katalitycznych ilości AgNO₃. Następnie, otrzymaną surową mieszaninę poreakcyjną poddałem diastereoselektywnej redukcji stosując LiAlH₄. Ten sam bromek alkinowy wykorzystałem w syntezie izomerów (**Z**)-**155**, wykorzystując w tym celu NBSH (**157**) jako reduktor. Te same nieracemiczne alkiны wykorzystałem w syntezie izomerycznych trójpodstawionych bromków winylowych (**E**)-**156** oraz (**Z**)-**156** (Schemat 117).



Schemat 117. Synteza alkoholi 3-bromoallilowych z alkoholi propargilowych.

Pulę dostępnych platform molekularnych poszerzyłem również *N*-(3-bromoallilo)aminy **158**, które uzyskałem z odpowiednich α-aminokwasów, przekształcając je w propargiloaminy **157** (Schemat 118). Hydrocynowanie, z następczą wymianą Sn-Br pozwoliło mi uzyskać związki **158**. Dodatkowo, mając na uwadze wprowadzenie *N*-podstawników, takich których wprowadzenie korzystając z α-aminokwasów byłoby niedogodne wykorzystałem syntezę propargiloamin **160** uzyskanych w reakcji substytucji mesylanów propargilowych **159** za pomocą amin.

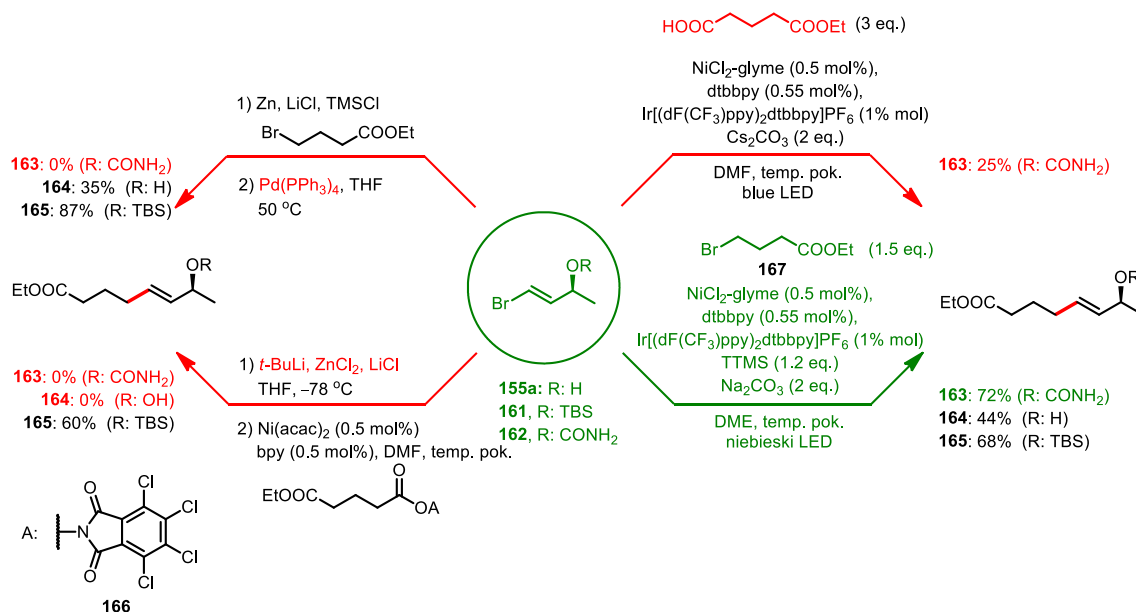


Schemat 118. Synteza bromków winylowych z α -aminokwasów oraz alkoholi propargilowych.

5.2.2. Opracowanie reakcji sprzęgania C(sp^2)-C(sp^3)

Mając odpowiednie substraty przystąpiłem do badań nad reakcją sprzęgania. Jako związek modelowy wybrałem alkohol 3-bromo-2-butyloowy (**E**)-**155a**, oraz jego dwa analogi: OTBS pochodną **161** oraz karbaminian **162**. Wybór tego ostatniego nie był przypadkowy, gdyż karbaminiany tego typu są substratami w reakcji przegrupowania Ichikawy, a opracowanie warunków bezpośredniej funkcjonalizacji związku **162** w sposób wymierny ułatwiłoby dywersyfikację biblioteki struktur alliloamin w wyniku tej reakcji (Schemat 119).

Prace nad reakcjami sprzęgania rozpocząłem od sprawdzenia warunków typowych dla reakcji sprzęgania Negishiego. W tym celu 4-bromomaślan etylu przekształciłem w pochodną cynkoorganiczną, którą następnie poddałem reakcji z OTBS alkoholem allilowym **161**. Otrzymałem w ten sposób produkt **165** z 87% wydajnością. Niezabezpieczony alkohol (**E**)-**155a** także reagował z RZnBr, jednak pomimo szeregu prób reoptymalizacji warunków reakcji nie udało mi się uzyskać wydajności produktu **164** wyższych niż 35%. Natomiast, najbardziej atrakcyjny substrat, karbaminian **162**, w warunkach reakcji nie tworzył oczekiwanego produktu, tylko ulegał reakcji cyklizacji inicjowanej aktywacją wiązania podwójnego pod wpływem kompleksu palladu. Taki rezultat skłonił mnie do zmiany układu katalitycznego, i zwrócenia uwagi na reakcje sprzęgania prowadzone w obecności kompleksów niklu, mając nadzieję że w tych warunkach fragment karbamoilowy nie będzie skłonny do ulegania reakcji cyklizacji.



Schemat 119. Studium porównawcze dla reakcji sprzęgania 4-bromo-but-4-en-2-olu i jego pochodnych z modelowymi odczynnikami elektrofilowymi.

Poszukując dogodnego rozwiązania, moją uwagę przykuły prace grupy Barana⁷ w których opisano sprzęganie odczynników winylocynkoorganicznych z wykorzystaniem redoks-aktywnych estrów **166**. Niestety, jak poprzednio, reakcja z O-TBS pochodnej przebiegła wydajnie, podczas gdy eksperymenty z udziałem wolnego alkoholu (*E*)-**155a** oraz karbaminianu **162** zakończyły się niepowodzeniem. Najprawdopodobniej w przypadku tych dwóch substratów, proces wymiany halogen-lit oraz następczego tworzenia chlorku winylocynkowego nie przebiegało wydajnie.

W kolejnym podejściu, postanowiłem sprawdzić czy opisane przez MacMillana dekarboksylacyjne sprzęganie alifatycznych kwasów karboksylowych³⁵⁴ z bromkami aryłowymi oraz zbliżony proces fotoredoks sprzęgania bromków alkilowych³⁸⁵ z bromkami aryłowymi, można zaadaptować w funkcjonalizacji alkoholi 3-bromoalilowych (*E*)-**155a** oraz ich pochodnych. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że sprzęganie związku **162** z modelowym bromkiem **167**, pozwoliło mi na uzyskanie produktu **163** z wydajnością 72%. Co ciekawe, analogiczne produkty **164** oraz **165**, uzyskałem również z dobrymi wydajnościami, choć nieznacznie niższymi niż dla karbaminianu. Zgodnie z moją wiedzą, opisana przed chwilą reakcja alkilowania związku **162** była pierwszym przykładem wydajnego sprzęgania substratu zawierającego ugrupowanie pierwszorzędowego karbaminianu allilowego. Rezultat ten był dla mnie przełomowy i potwierdził moją hipotezę dotyczącą możliwości funkcjonalizowania układów allilowych poprzez strategię tzw. late-stage functionalization, potwierdzając tym samym zasadność założonej strategii modularnej syntezy badanych układów.

Dla porównania w warunkach dekarboksylacyjnego sprzęgania produkt **163** uzyskałem z niską wydajnością (25%), co prawdopodobnie spowodowane było tym, że metoda ta była opracowana głównie dla prekursorów stabilizowanych rodników, tj. α -aminokwasów czy kwasów fenylloctowych.

Dalsze badania pozwoliły mi ustalić optymalne warunki reakcji. Kluczowymi parametrami, które poddałem analizie były: rodzaj rozpuszczalnika, rodzaj i moc zasady, sól

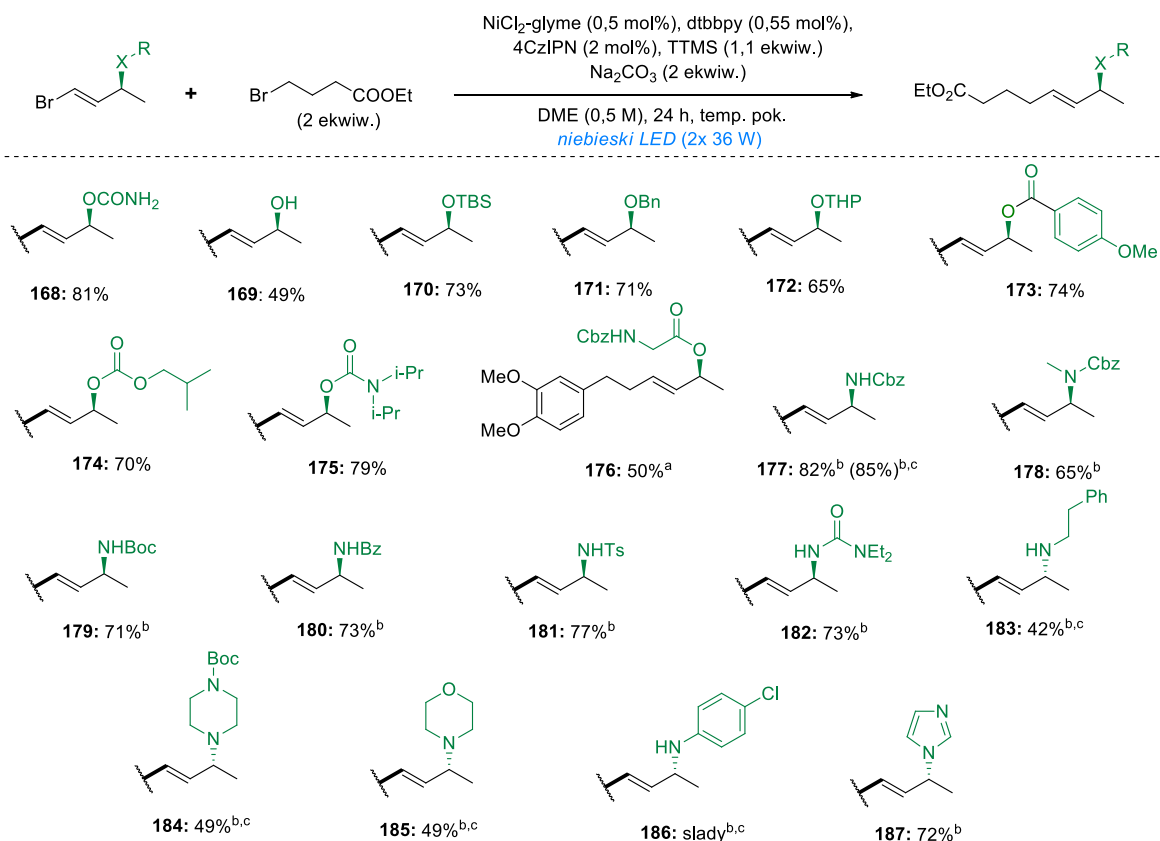
Ni(II), rodzaj ligandu oraz fotokatalizator. W celu zmaksymalizowania wydajności modelowego produktu należało:

- 1) Zastąpić oryginalnie stosowany kompleks Ir (**104**) dużo tańszym organicznym fotokatalizatorem **108** (4CzIPN), zwiększając jego ilość jedynie do 2 mol%,
- 2) nieznacznie zmniejszyć ilości odczynnika XAT, (TMS)₃SiH (TTMS) z 1,2 do 1,1 ekwiwalenta,
- 3) zwiększyć ilości stosowanego bromku alkilowego z 1,5 do 2 ekwiwalentów,
- 4) oraz zwiększyć stężenie substratu z 0,1 do 0,5 M.

W tych warunkach modelowy produkt **163** uzyskałem z wydajnością 81%.

5.2.3. Badania nad zakresem stosowalności metody

Kluczowym rozwinięciem prowadzonych badań było sprawdzenie zakresu stosowalności opracowanej reakcji sprzęgania. W szczególności skupiłem się na określeniu wpływu różnych podstawników na atomie tlenu alkoholi 3-bromo allilowych oraz atomie azotu N-(3-bromoallilo)amin. Uzyskane wyniki zebrałem na Schemacie 120.



a) użyto 4-(2-bromoetylo)-1,2-dimetoksybenzenu zamiast 4-bromomasłanu etylu; b) użyto 1 mol% NiCl₂-glyme oraz 1,1 mol% dtbbpy
c) użyto [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (1 mol%) zamiast 4CzIPN

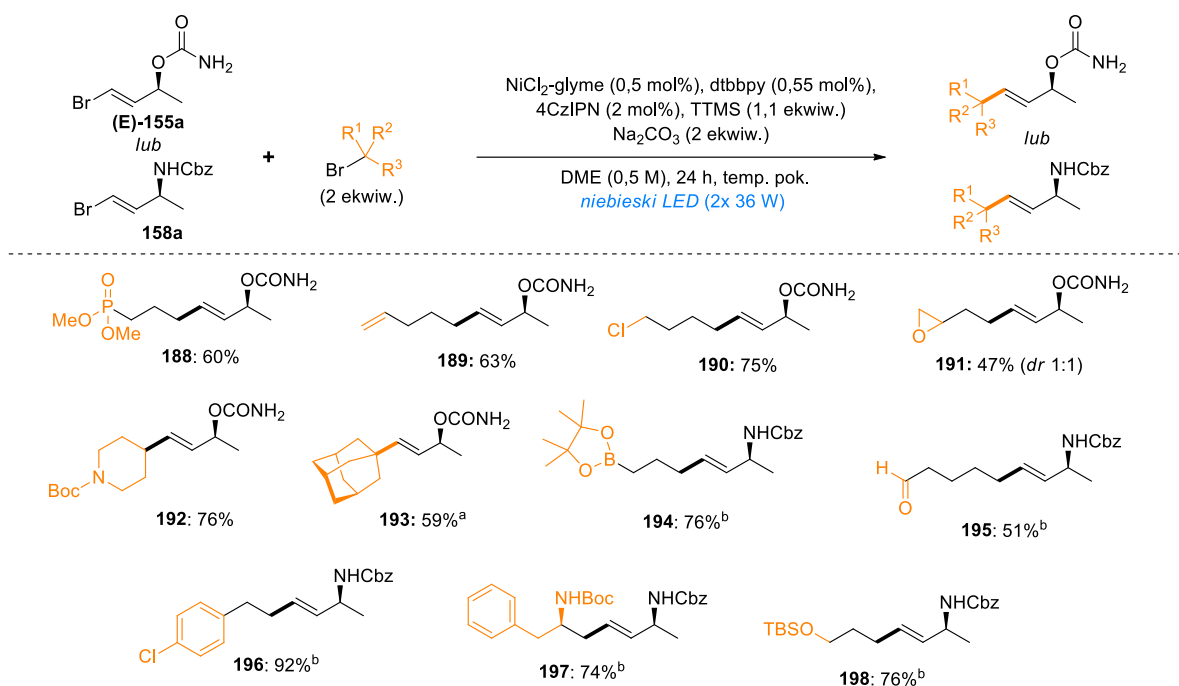
Schemat 120. Zakres stosowalności O- i N-podstawników w syntezie pochodnych alkoholi 3-bromoallilowych i N-(3-bromoallilo)amin.

Jak obrazują dane zebrane na Schemacie 120 w przypadku pochodnych alkoholi 3-bromoallilowych tolerowane są wszystkie najpopularniejsze grupy zabezpieczające, w tym estry (**173**, **176**), etery (**171**), etery silylowe (**170**) czy acetale (**172**). Ponadto, węglany allilowe, które są doskonałymi substratami w reakcji Tsuji-Trosta (również w warunkach

metallafotoredoks)⁴⁰⁶ można również poddawać funkcjonalizacji uzyskując odpowiednie produkty (**174**) z wysoką wydajnością. Metoda sprzęgania sprawdza się także w przypadku syntezy trzeciorzędowych karbaminianów allilowych (**175**). Związki te są dogodnymi substratami w reakcjach litowania-borowania,⁴⁰⁷ które umożliwiają syntezę estrów boronowych zlokalizowanych na czteropodstawionym atomie węgla, wraz z ich dalszymi transformacjami (np. utlenienie, sprzęgania).

W opracowanych warunkach równie wydajnie przebiega sprzęganie bromków alkilowych z pochodnymi *N*-(3-bromoallilo)amin posiadających typowe grupy zabezpieczające na atomie azotu, jak na przykład Boc (**117**), Cbz (**179**), Bz (**180**), a nawet Ts (**181**). Warto podkreślić, że reakcja sprzęgania przebiega również z udziałem substratów posiadających fragment 2° i 3° aminy alifatycznej, dając produkty takie jak związki **183-185**. Analiza widm NMR i MS surowej mieszaniny reakcyjnej nie wykazała tworzenia produktów alkilowania atomu azotu. Analogiczne sprzęgania prowadzone wobec kompleksów Pd są nie możliwe do przeprowadzenia z uwagi na silny donorowy charakter grupy aminowej dezaktywującej katalizator. W strukturze substratu może być również obecny pierścień heteroaromatyczny, na przykład pochodna *N*-(3-bromoallilo)imidazolu, która w wyniku sprzęgania z modelowym bromkiem alkilowym utworzyła produkt **187** z wydajnością 72%. Natomiast warunki reakcyjne nie są kompatybilne z *N*-arylo podstawionymi substratami (związek **186**), najprawdopodobniej na skutek większej podatności takich amin na utlenienie prowadzące do reaktywnego kationorodnika na atomie azotu.

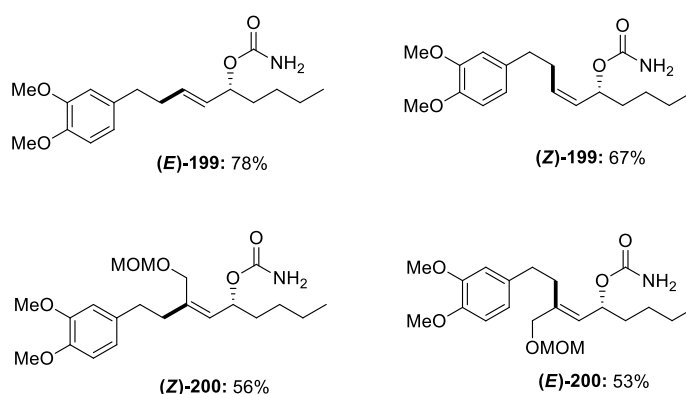
W kolejnym kroku sprawdziłem jak szerokie spektrum elektrofilów - bromków alkilowych można wykorzystać w opracowanej reakcji sprzęgania. Na Schemacie 121 przedstawiłem wybrane przykłady reakcji sprzęgania z bromkami alkilowymi. Zgodnie z przewidywaniami, opracowana reakcja sprzęgania charakteryzuje się bardzo dobrą tolerancją rozmaitych grup funkcyjnych, zarówno obojętnych, elektronodonorowych jak i elektronodeficytowych. W sumie w eksperymentach z udziałem związków **155** i **158** wykorzystałem aż 36 różnych bromków alkilowych, w tym: 25 pierwszorzędowych, 9 drugorzędowych oraz 2 trzeciorzędowe, uzyskując oczekiwane produkty z wydajnościami w zakresie 35–92%, co daje średnią wydajność ok. 68%. Na Schemacie 121 zamieściłem tylko wybrane przykłady. Pełny zestaw wyników znajduje się w załączonych do rozprawy publikacjach.



a) $\text{NiCl}_2\text{-glyme}$ (10 mol%), dtbbpy (11 mol%), czas reakcji: 72 godz.; b) $\text{NiCl}_2\text{-glyme}$ (1 mol%), dtbbpy (1,1 mol%).

Schemat 121. Zakres stosowalności względem bromków alkilowych – wybrane przykłady.

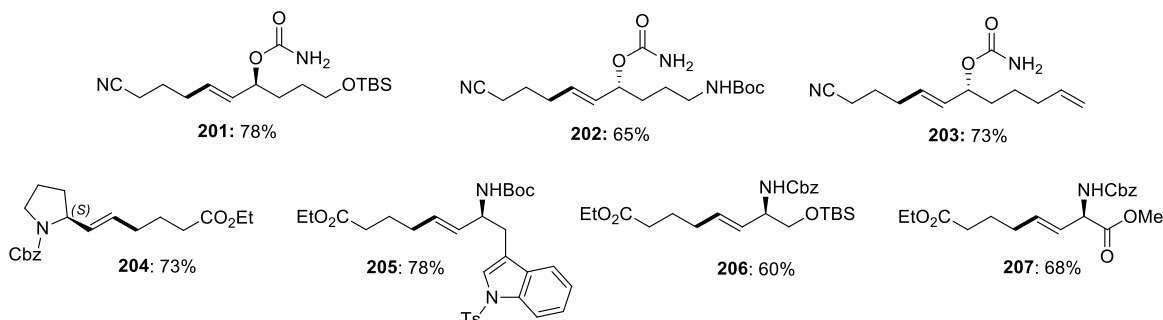
Postanowiłem także zbadać wpływ zmiany struktury wyjściowego bromku winylowego na przebieg i wydajność reakcji sprzęgania. Jak widać z przykładów przedstawionych na Rysunku 8, reakcji sprzęgania ulegają zarówno izomery (*E*) jak również izomery (*Z*). Wydajności w obu przypadkach są zbliżone (*E*-199 vs. *Z*-199) i co warto podkreślić w warunkach reakcji nie następuje izomeryzacja wiązania podwójnego. Taki proces jest możliwy w warunkach fotochemicznych poprzez proces transferu energii pomiędzy wzbudzonym fotokatalizatorem w stanie trypletowym a olefiną.^{195e} Analogicznie uzyskano trójpodstawione karbaminiany allilowe **200**. Możliwość syntezy tak złożonych struktur jest bezsprzecznie zaletą i atutem tej reakcji.



Rysunek 8. Synteza (*E*)- oraz (*Z*)-karbaminianów allilowych.

Kończąc prace nad zakresem stosowalności opracowanej metody sprzęgania, dokonałem syntezy szeregu alliloamin i karbaminianów sfunkcjonalizowanych na obydwu końcach układu allilowego (**201-207**). W szczególności warto podkreślić możliwość wprowadzania za pomocą tej metody łańcuchów alkilowych z podstawnikami heterocyklicznymi, na przykład pirolidyną (**204**) indolem (**205**), a także 1,2-aminoalkoholowymi

(206) czy α -aminoestrowymi (207). Wybrane przykłady zebrałem na Rysunku 9. Tak duża dowolność modyfikacji struktury produktów sprzęgania z pewnością może być przydatna z punktu widzenia syntezy związków bioaktywnych, o złożonej strukturze.

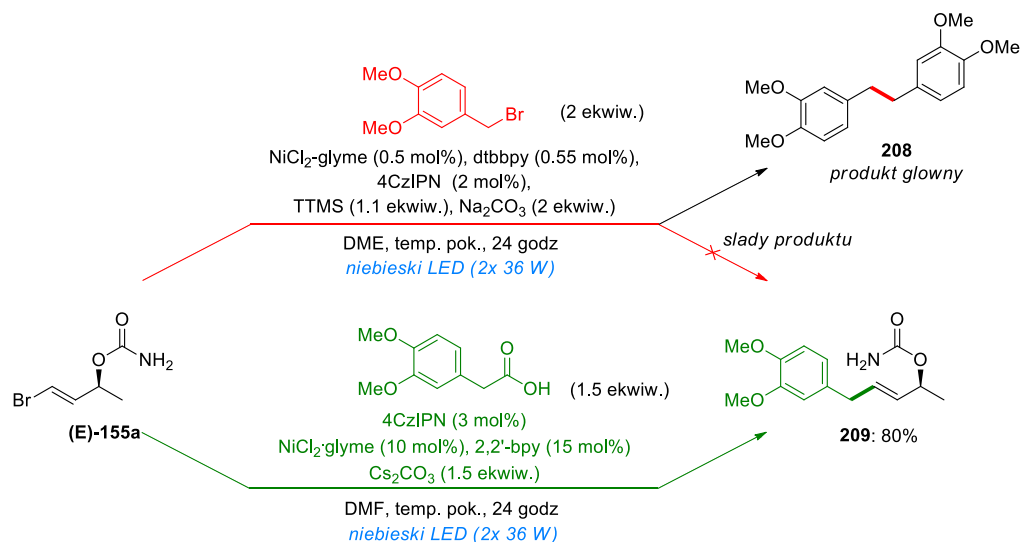


Rysunek 9. Zestawienie otrzymanych produktów sfunkcjonalizowanych na dwóch końcach układu allilowego.

5.2.4. Sprzęganie bromków winylowych w wariacie dekarboksylacyjnym

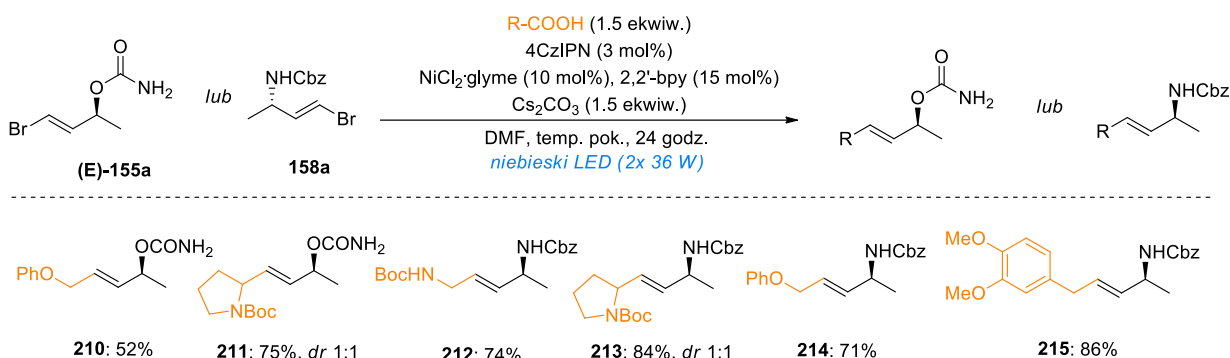
W poprzednim rozdziale wykazałem, że opracowana przeze mnie metoda umożliwia sprzęganie substratów allilowych z szeroką gamą bromków allilowych, zarówno prostych, jak również posiadających dodatkowe grupy funkcyjne o różnym charakterze elektronowym i reaktywności. W trakcie realizacji badań, zauważyłem że w przypadku niektórych typów halogenków, reakcja nie prowadzi do oczekiwanych produktów sprzęgania. Dotyczyło to przede wszystkim bromków alkilowych typu benzylowego, allilowego, propargilowego, a także bromooctanu etylu. W przypadku bromków, benzylowego i 3,4-dimetoksybenzylowego obserwowałem głównie tworzenie produktów ich homosprzęgania (np. związek **208**), co potwierdziłem w oparciu o analizę widm ^1H NMR oraz MS. Drugim składnikiem mieszanin reakcyjnych był nieprzereagowany bromek winylowy (**E**)-**155a**. Na tej podstawie, uznałem że najprawdopodobniej, etap oksydatywnej addycji Ni(0) do wymienionych bromków alkilowych jest szybszy niż analogiczny proces z udziałem bromku winylowego, a tym samym promowane jest tworzenie produktów typu **208**.

W związku z powyższym postanowiłem wyeliminować bromek benzylowy zastępując go innym źródłem rodnika benzylowego, takim które nie będzie wchodzić w reakcję z katalizatorem niklowym. W tym celu wykorzystałem odpowiednie kwasy karboksylowe, na przykład kwas (3,4-dimetoksyfenylo)octowy stosując w tym celu jedną z procedur testowaną na początku badań. Uzyskane rezultaty prezentuje Schemat 122. Wyeliminowanie bromku i zastąpienie go kwasem karboksylowym umożliwiło mi uzyskanie oczekiwanego produktu **209** z 80% wydajnością. Warto zaznaczyć, że w stosunku do oryginalnej procedury wprowadziłem istotną zmianę, a mianowicie stosowany przez autorów kompleks Ir zastąpiłem organicznym związkiem, 4CzIPN, który okazał się równie dobrym fotokatalizatorem dla badanego procesu.



Schemat 122. Wyniki badanych reakcji sprzęgania z bromkami benzyłowymi oraz kwasami fenylooctowymi.

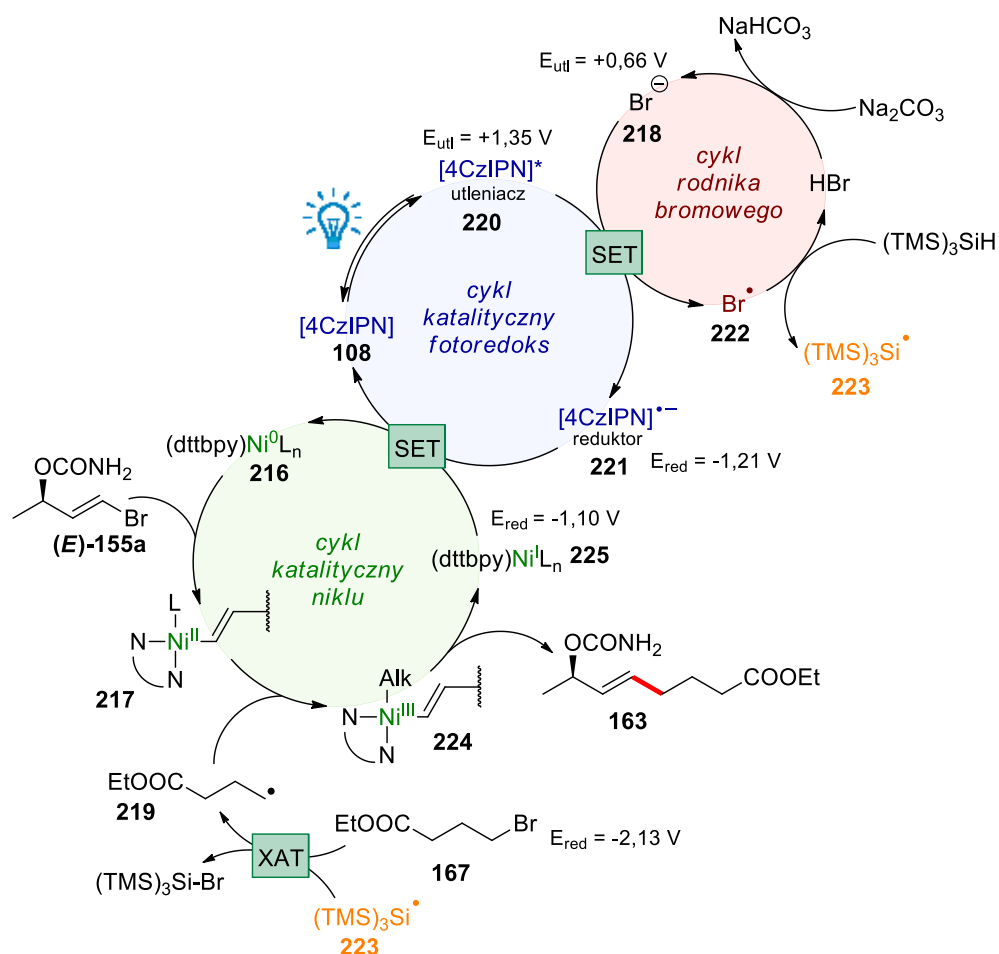
Przedstawiony dekarboksylacyjny wariant fotoredoks funkcjonalizacji układów 3-bromo allilowych, posiada równie interesujący zakres stosowalności z uwagi na dostępność obszernej puli możliwych do wykorzystania kwasów karboksylowych. Wybrane przykłady przedstawiłem na Schemacie 123. Na uwagę zasługują zwłaszcza te które bazują na wykorzystaniu pochodnych α -aminokwasów oraz α -hydroksykwasów. Jak wskazują zaprezentowane wartości wydajności ten wariant reakcji sprzęgania przebiega równie wydajnie.



Schemat 123. Zakres stosowalności względem kwasów karboksylowych.

5.2.5. Mechanizm reakcji sprzęgania

W oparciu o doniesienia literaturowe^{316a, 385} zaproponowałem mechanizm reakcji sprzęgania bromków winylowych i alkilowych (Schemat 124).



Schemat 124. Proponowany mechanizm sprzężenia C(sp^3)-C(sp^2) w warunkach metallafotoredoks.

Jak widać na powyższym Schemacie mamy do czynienia z trzema powiązаныmi ze sobą cyklami katalitycznymi: przemian nikiel, reakcji fotoredoks oraz przemian z udziałem rodnika bromowego. Cykl katalityczny nikiel ma kilka podobieństw względem typowych transformacji katalizowanych palladem, np. reakcji Suzukiego. Mianowicie, kompleks Ni(0) (**216**) ulega oksydatywnej addycji do bromku winylowego (np. (**E**)-**155a**) i tworzy produkt **217** z Ni(II). Przy tym należy zaznaczyć, że ligand bromkowy jest łatwo dysocjowalny z takich kompleksów,⁴⁰⁸ co oznacza, że w mieszaninie reakcyjnej występuje niewielkie stężenie jonów bromowych (**218**), które również mają ważną rolę w opisywanym mechanizmie. Kompleks Ni(II) **217**, następnie wychwytuje rodnik alkilowy **219**, którego proces generowania opiszę poniżej.

Pod wpływem światła fotokatalizator 4CzIPN (**108**) zostaje wzbudzony dając związek **220**, będący utleniaczem ($E_{\text{utt}} = +1,35$ V). Utleniacz ten wobec reakcji z jonem Br^- **218** ($E_{\text{utt}} = +0,66$ V) ulega redukcji do anionorodnika **221**, z jednoczesnym utlenieniem Br^- do rodnika **222**.

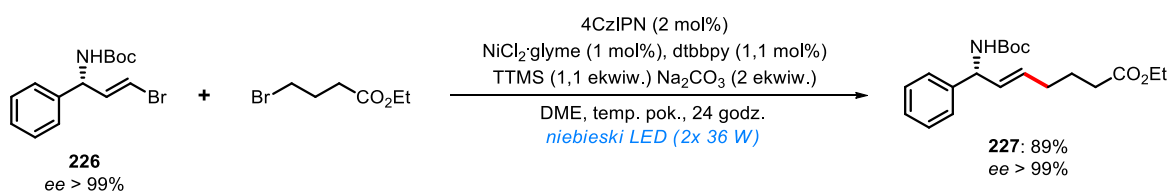
Powstały rodnik bromowy **222** reaguje z $(\text{TMS})_3\text{SiH}$, tworząc rodnik sililowy (**223**), będący właściwym odczynnikiem XAT, a więc regentem zdolnym do rozszczepienia wiązania C-Br w bromku alkiowym (**167**), co prowadzi do utworzenia rodnika alkiowego (**219**) oraz $(\text{TMS})_3\text{SiBr}$.

Jak już wspominałem, rodnik ten zostaje przechwycony przez kompleks Ni(II) (**217**), prowadząc do utworzenia związku nikiel na trzecim stopniu utlenienia (**224**). W wyniku

reduktywnej eliminacji tworzy się oczekiwany produkt (np. **163**), oraz kompleks niklu(I) (**225**, $E_{red} = -1,10$ V). Kompleks ten zostaje zredukowany do Ni(0) (**216**) przez zredukowaną formę fotokatalizatora **221** ($E_{red} = -1,21$ V). Jak wskazują wartości potencjałów obu reagentów, transfer elektronu pomiędzy nimi jest możliwy i prowadzi do zamknięcia obu cykli katalitycznych, czyli utworzenia kompleksu Ni(0) oraz fotokatalizatora w stanie podstawowym.

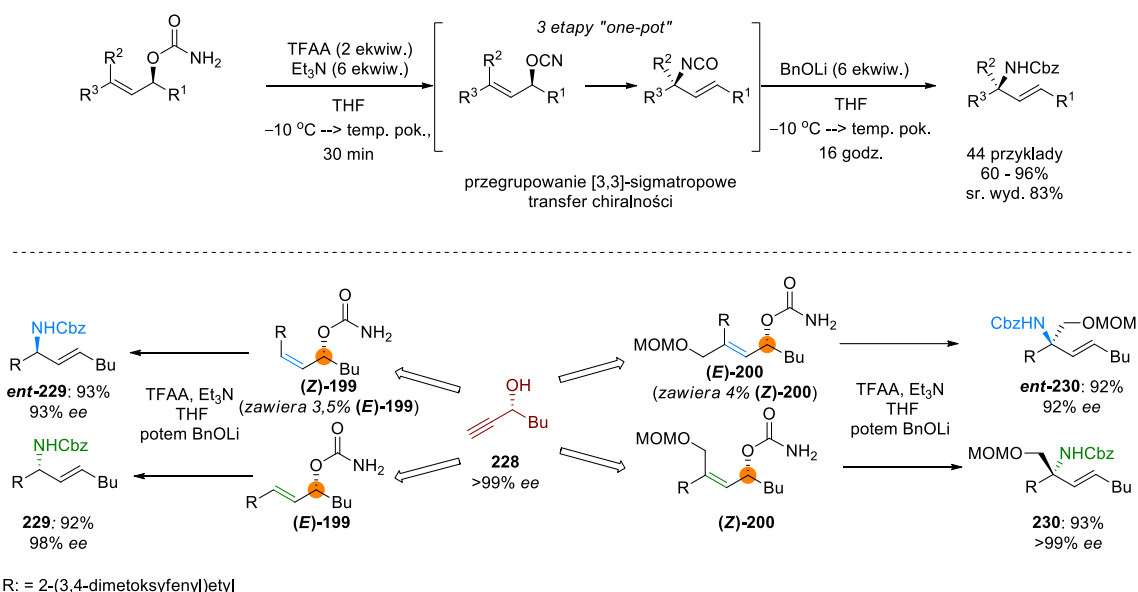
5.2.6. Sprawdzenie zachowania nadmiaru enancjomerycznego w reakcji sprzężenia i przegrupowania Ichikawy

Stosowane przez mnie substraty, zarówno alkohole allilowe, alliloaminy oraz ich pochodne, są związkami optycznie czynnymi. Aby w pełni wykazać użyteczność opracowanej metody sprzężenia postanowiłem sprawdzić czy w warunkach reakcji sprzężenia nie następuje częściowa lub całkowita racemizacja uzyskanych substratów/produktów. Do tych eksperymentów wytypowałem związek **226** (Schemat 125), który zawiera w swojej strukturze stosunkowo wrażliwy i podatny na racemizację układ benzyloво-allilowy. Przeprowadzone analizy HPLC z wykorzystaniem kolumn z chiralnym wypełnieniem, wykazały ponad wszelką wątpliwość że w trakcie sprzężenia nie następuje „uszkodzenie” centrum stereogenicznego w związku **227**, co w rezultacie prowadzi do uzyskania produktu o czystości enancjomerycznej identycznej jak substratu. Ten test potwierdził jednocześnie, że w opracowanych warunkach możliwe jest stosowanie szerokiej palety chiralnych substratów, które można uzyskać z obszernej puli dostępnych chiralnych prekursorów zaliczanych do tak zwanej grupy *chiral pool*. Warunki reakcji funkcjonalizacji są na tyle łagodne, że proces sprzężenia nie powoduje erozji czystości optycznej produktów.



Schemat 125. Brak racemizacji produktu **227** w warunkach reakcji sprzężenia.

Dodatkowym dowodem jest analiza produktów przegrupowania Ichikawy serii karbaminianów allilowych, czyli sztandarowej reakcji Zespołu XXI IChO PAN. Z uwagi na uzgodniony mechanizm tej reakcji, transpozycja grup przebiega stereospecyficznie z całkowitym transferem chiralności od substratu do produktu. Oczywiście to stwierdzenie jest prawdziwe tylko i wyłącznie w przypadku „absolutnej czystości” substratu, to znaczy przy 100% czystości optycznej związanej z centrum stereogenicznym, oraz przy 100% czystości geometrii wiązania podwójnego. Niespełnienie tych wymogów spowoduje uzyskanie produktu o obniżonej wartości *ee*. Widać to doskonale w przypadku syntezy alliloamin przedstawionej na Schemacie 126. W syntezie obydwu enancjomerów związków **229** i **230** w obu seriach substratem był alkohol propargilowy **228** o czystości optycznej 99% *ee*. Jego transformacja, obejmująca fotochemiczne sprzężenie i reakcję Ichikawy, pozwoliła mi uzyskać alliloaminy **229** i **230** z tą samą czystością enancjomeryczną co związek wyjściowy. W przypadku enancjomerów *ent*-**229** i *ent*-**230**, uzyskałem niższe wartości. Powodem tego było zanieczyszczenie każdego z karbaminianów allilowych (**Z**)-**199** i (**E**)-**200** niewielką domieszką drugiego izomeru geometrycznego.



Schemat 126. Przekształcenie karbaminianów allilowych w alliloaminy poprzez przegrupowanie Ichikawy.

Wszystkie z ponad 40 uzyskanych na drodze sprzęgania karbaminianów allilowych poddałem reakcji przegrupowania Ichikawy, uzyskując tym samym obszerną bibliotekę nieracemicznych alliloamin (wyd. 60–96%), którą następnie wykorzystałem do realizacji drugiego zadania badawczego jakie sobie postawiłem jako cel w ramach realizacji pracy doktorskiej, a więc pracy nad dalszą funkcjonalizacją alliloamin.

5.3. Funkcjonalizacja wewnętrznego wiązania podwójnego w alliloaminach

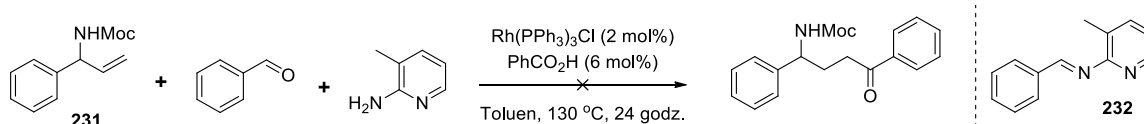
Jak wspominałem w rozdziale o funkcjonalizacji alkenów, uzyskiwane przeze mnie alliloaminy, posiadające wiązanie podwójne wewnątrz łańcucha alkilowego są trudnym i wymagającym układem do dalszych transformacji. Z jednej strony wynika to z dużo niższej reaktywności takiego wiązania w porównaniu do terminalnego wiązania podwójnego. Drugim równie istotnym problemem jest regioselektywność transformacji, która ponownie jest dużo trudniejsza niż w przypadku wspomnianych już terminalnych wiązań podwójnych.

Jak nadmieniałem w pierwszym rozdziale, w realizowanych dotychczas pracach Zespołu XXI IChO PAN związanych z wykorzystaniem alliloamin skupiano się głównie na ich standardowej oksydacyjnej transformacji w kierunku otrzymywania nienaturalnych α -aminokwasów i ich pochodnych, co było podyktowane oczywiście istotnym znaczeniem tych związków w syntezie organicznej, jak również w chemii medycznej i poszukiwaniu peptydomimetyków o nowych lub udoskonalonych właściwościach biologicznych. Jednak z uwagi na uzyskanie wystarczającego poziomu poznania tych procesów, oraz wyczerpania pola eksploracyjnego, wraz z Promotorem zdecydowaliśmy skierować prace w kierunku niedestruktywnych transformacji układu alliloaminowego. Przy czym termin „destruktywny” dotyczy procesów w których następuje degradacja fragmentu cząsteczki tak jak ma to miejsce w trakcie oksydacyjnego rozcięcia wiązania podwójnego pod wpływem ozonu. W zamian postanowiłem skupić się na procesach addytywnych, na przykład kontrolowanym utlenianiu wiązania podwójnego lub jego hydrofunkcjonalizacji. W szczególności chciałem opracować warunki dające możliwość syntezy rozmaitych układów aminokarbonylowych o których znaczeniu pisałem już w rozdziale 1.

5.3.1. Początkowe badania nad regioselektywną funkcjonalizacją fragmentu olefinowego wewnętrznych alliloamin

W badaniach wstępnych wykorzystałem alliloaminę **231** zawierającą terminalne wiązanie podwójne. Choć, jej struktura odbiegała od docelowych układów to jej użycie miało na celu przede wszystkim dokonania wstępnej weryfikacji dostępnych w literaturze metod, które potencjalnie mógłbym zastosować dla właściwych substratów. Poza tym związek ten można dużo szybciej uzyskać w prostej kilkietapowej syntezie. Dopiero po pozytywnej weryfikacji metody, a przede wszystkim odtwarzalności oryginalnych procedur, powtarzałem reakcję już z właściwym substratem, zawierającym wewnętrzne wiązanie podwójne.

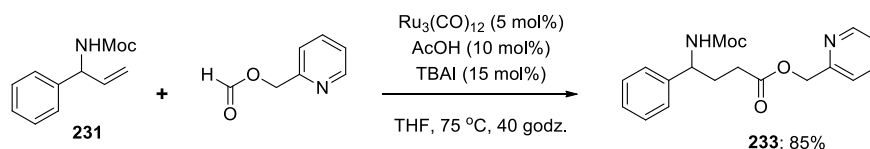
Pierwszą z rozpatrywanych transformacji, było hydroacylowanie olefiny **231** katalizowane kompleksami Rh. W tym celu wykorzystałem procedurę opracowaną przez Honga,²³⁸ⁱ w której wyjściowy aldehyd zostaje przekształcony *in situ* w iminę **232** (Schemat 127), zdolną do chelatowania katalizatora. Niestety, ten układ katalityczny okazał się nieskuteczny w transformacji z udziałem alliloaminy **231**, a mieszanina poreakcyjnej zawierała głównie substrat.



Schemat 127. Hydroacylowanie alliloaminy **231**.

Zainspirowałem się również procedurą opracowaną przez zespół Donga, w której wykorzystywano niechelujące aldehydy do hydroacylowania 2-winylofenoli²⁴² (tak więc alkenów zawierających ugrupowanie zdolne do dodatkowego kompleksowania metalu). Mimo prób optymalizacji warunków reakcji jak również modyfikacji oryginalnej procedury (użycie tiokarbaminianu, grupę metylotiometylową) nie osiągnąłem oczekiwanych rezultatów w postaci tworzenia produktu hydroacylowania modelowego substratu.

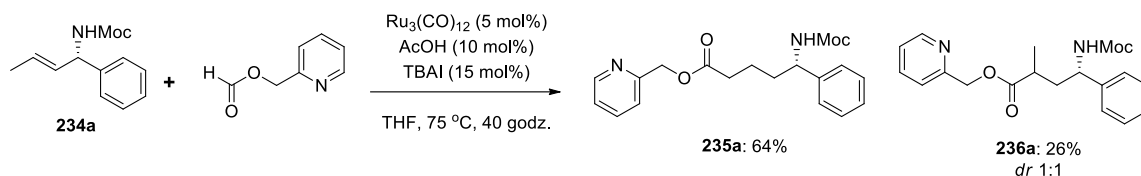
Z uwagi na brak powodzenia kolejnych prób hydroacylowania alliloaminy **231**, postanowiłem zmienić podejście kierując swoją uwagę na zbliżony proces hydroestryfikacji katalizowany kompleksami Ru. W tym przypadku wykorzystałem procedurę opracowaną przez grupę Carreiry,²⁶⁰ w której jako czynnik hydroestryfikujący wykorzystano mrówczan 2-pirydylometylu. Wykorzystując opisane warunki, przekształciłem modelowy substrat **231** w oczekiwany produkt **233** z wydajnością 85% (Schemat 128).



Schemat 128. Reakcja hydroestryfikacji związku **231**.

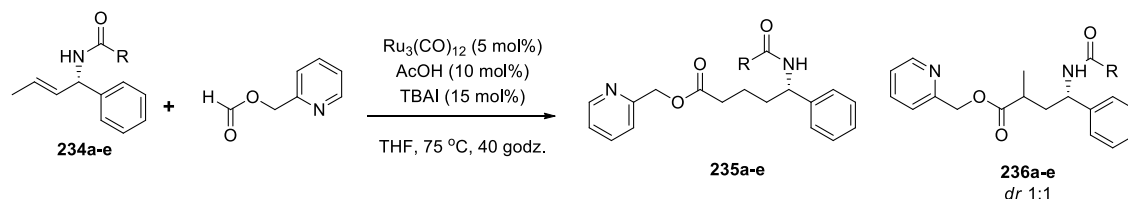
Następnie ponowiłem eksperyment, wykorzystując w tym przypadku nieracemiczną alliloaminę **234a**. Zgodnie z informacją zawartą w oryginalnej pracy, w przypadku substratów z wewnętrznym wiązaniem podwójnym można spodziewać się migracji wiązania podwójnego w kierunku końca cząsteczki według mechanizmu *chain walking*. Proces ten ma duży potencjał, gdyż

w tych warunkach hydrofunkcjonalizacja powinna zachodzić regioselektywnie już po przemigrowaniu wiązania. Niestety w przypadku substratu **234a**, migracja okazała się nie być wystarczająco szybkim procesem. W rezultacie oprócz 1,5-aminoestru **235a** uzyskałem także mieszaninę diastereoizomerycznych 1,4-aminoestrów **236a** (Schemat 129).



Schemat 129. Reakcja hydroestryfikacji związku **234a**.

Co ważne, analizy HPLC wykazały brak racemizacji centrum stereogenicznego (jest to o tyle ważne, że Carreira w swojej pracy używał wyłącznie racemicznych lub achiralnych substratów, stąd była to duża niewiadoma). Z uwagi na obiecujące rezultaty wstępnych eksperymentów, podjąłem próbę optymalizacji warunków reakcji by poprawić jej regioselektywność. W pierwszej kolejności sprawdziłem wpływ zwiększenia zatłoczenia sterycznego związanego z grupą zabezpieczającą na atomie azotu w substracie. Niestety, okazało się że w szeregu grup Moc, Cbz, Boc spadała łączna wydajność produktów **235** i **236**, natomiast ich wzajemny stosunek pozostał niezmienny, i wynosił ok. L/R: 2,45:1 (produkt Liniowy/Rozgałęziony). W kolejnym kroku postanowiłem zmienić charakter grupy zabezpieczającej. W tym celu ugrupowanie karbaminianowe zastąpiłem grupą acylową (amid) oraz karbamoilową (mocznik). W przypadku benzamidu (**234d**) stosunek L/R nieznacznie się pogorszył (2.2:1), natomiast w przypadku pochodnej mocznikowej **234e** wynosił L/R 3,95:1, jednak wydajność produktów drastycznie się obniżyła (45%). Wyniki tych eksperymentów zebrałem na Schemacie 130. Ponadto, dodatkowe wprowadzenie do struktury związku **234a** dodatkowego podstawnika *N*-metylowego (tworząc związek **234f**) nie ma istotnego wpływu na regioselektywność reakcji, a ponadto powoduje nieznaczne obniżenie wydajności do ok. 59% (**236f**).

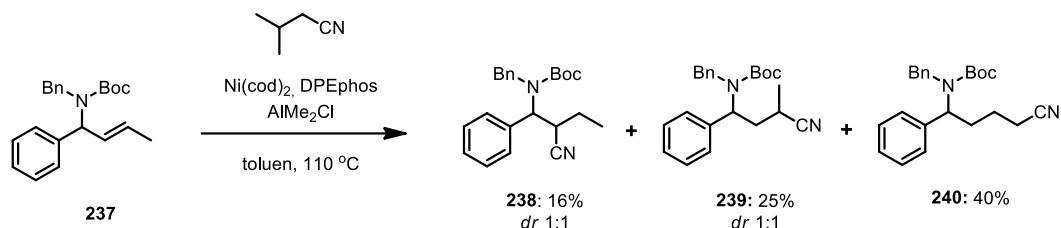


R	235 [%]	236 [%]	235 : 236
a OMe	64	26	2,46 : 1
b OBn	54	22	2,45 : 1
c OtBu	39	16	2,44 : 1
d Ph	51	23	2,22 : 1
e NHBn	39	10	3,90 : 1

Schemat 130. Badanie wpływu grupy *N*-zabezpieczającej w alliloaminach **234** na regioselektywność i wydajność reakcji hydroestryfikacji.

Wobec braku perspektyw na znaczącą poprawę efektywności reakcji hydroestryfikacji poprzez modyfikację substratu, postanowiłem przyrzeć się jaki wpływ będą miały strukturalne zmiany czynnika hydroestryfikującego. Niestety, modyfikacje takie jak: wprowadzenie grupy metylowej, metoksyowej w pozycje 3 lub 6 pierścienia pirydyny, a także wykorzystanie mrówczanu 2-chinolinometylu nie przyniosły oczekiwanego rezultatu, a wręcz całkowicie zahamowały przebieg reakcji.

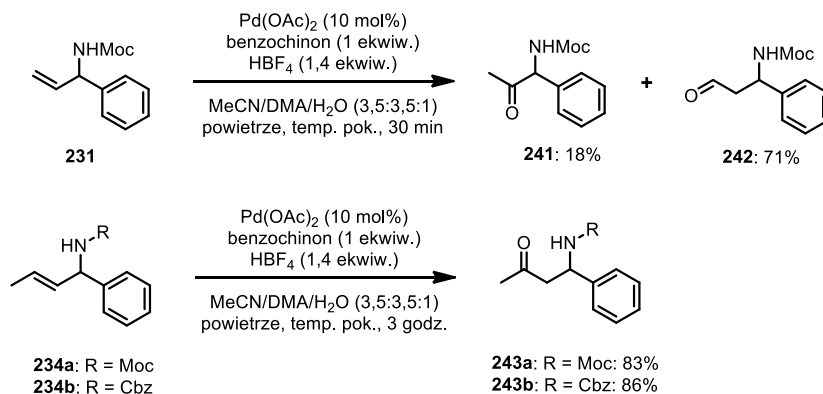
Równie mało skuteczne okazały się próby hydrocyjanowania.²⁷⁴ w przypadku alliloaminy **237** reakcja przebiegała z niską regioselektywnością prowadząc do mieszaniny trzech regioizomerycznych aminonitryli **238-240** (Schemat 131).



Schemat 131. Hydrocyjanowanie alliloaminy **237**.

5.3.2. Synteza nieracemicznych β -aminoketonów

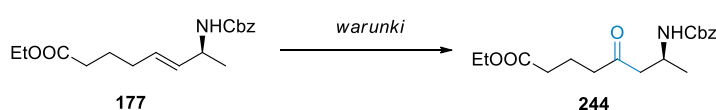
Jak nadmieniałem we wstępie do tego rozdziału, oprócz procesów hydrofunkcjonalizacji, planowałem sprawdzić możliwość oksydatywnej funkcjonalizacji alliloamin w kierunku syntetycznie ważnych związków aminokarbonylowych. Obiecujące wyniki uzyskałem przeprowadzając utlenienie Wackera związków modelowej alliloaminy **231**. W warunkach opracowanych przez zespół Grubbsa¹⁹⁰ związek ten udało mi się przekształcić w β -aminoaldehyd (**242**) z niewielkim udziałem regioizomerycznego α -aminoketonu (**241**) z bardzo dobrą sumaryczną wydajnością (Schemat 132). Zachęcony uzyskanym wynikiem, powtórzyłem reakcję zastępując substrat **231** związkami **234a,b**. Zarówno w jednym jak i drugim przypadku uzyskałem wyłącznie jeden produkt o strukturze β -aminoketonu (**243**), z wydajnościami izolowanego produktu powyżej 80%.



Schemat 132. Wstępne wyniki utlenienia Wackera alliloamin.

W przypadku utlenienia związku **231** tworzenie mieszaniny produktów **241** i **242** można tłumaczyć naturalną preferencją tworzenia produktów zgodnych z regułą Markownikowa (**241**), podczas gdy z wpływu grupy kierującej wynika preferencja tworzenia przeciwnego regioizomeru – **242**. W przypadku wewnętrznego wiązania podwójnego siła napędowa odpowiedzialna za tworzenie regioizomeru α nie występuje, bo oba atomy węgla mają taką samą rzędowość. Tak więc jedynym czynnikiem który determinuje regioselektywność jest grupa kierująca obecna na atomie azotu. Uzyskane rezultaty skłoniły mnie do skupienia dalszych badań na reakcji Wackera, a tym samym eksploracji potencjału zarówno wcześniej opisaney reakcji fotochemicznego sprzęgania jak i utleniania w syntezie optycznie czynnych β -aminoketonów.

Uzyskane wyniki wstępnych eksperymentów już można rozpatrywać w kategoriach bardzo dobrych, jednak wciąż dostrzegałem pewną przestrzeń do poprawy. W pierwszej kolejności sprawdziłem alternatywne protokoły (Schemat 133). W eksperymentach tych wykorzystałem alliloaminę **177** jako związek modelowy. W oryginalnych warunkach utlenienie związku **177** prowadziło do produktu **244**, który otrzymałem z wydajnością 75% (po 3 h). Nieznacznie lepszą wydajność (78%) uzyskałem w warunkach opracowanych przez Kanga,^{191, 279b} prowadząc utlenienie tlenem w obecności *t*BuOH i *t*BuONO. Istotnym problemem w tym przypadku była konieczność wydłużenia czasu reakcji z 3 aż do 72 godzin. Z uwagi na to w pierwszej kolejności przystąpiłem do optymalizacji warunków pierwszej reakcji. Ponadto, modyfikacje warunków polegające na wykorzystaniu innych utleniaczy (DMP, MnO₂), przy jednoczesnej eliminacji HBF₄ z mieszaniny reakcyjnej zawiodły – obserwowałem bardzo niską konwersję substratu i śladowe ilości produktu. Podobne obserwacje uzyskałem stosując nadtlenek *tert*-butylu (TBHP).



L.p.	Warunki	wyd.
1	Pd(OAc) ₂ , BQ, HBF ₄ , MeCN-DMA-H ₂ O (7:7:2 v/v), 3 godz.	75%
2	Pd(OAc) ₂ , DMP, MeCN-H ₂ O, 50 °C, 24 godz.	0% ^a
3	PdCl ₂ , MnO ₂ , MeCN-H ₂ O, 50 °C, 24 godz.	0% ^a
4	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , <i>t</i> -BuONO, <i>t</i> -BuOH, O ₂ (1 bar), 120 godz.	45% ^a
5	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ , <i>t</i> -BuONO, EtOH, O ₂ (1 bar), 72 godz.	78%
6	Pd(OAc) ₂ , TBHP, MeCN, 24 godz.	0% ^a

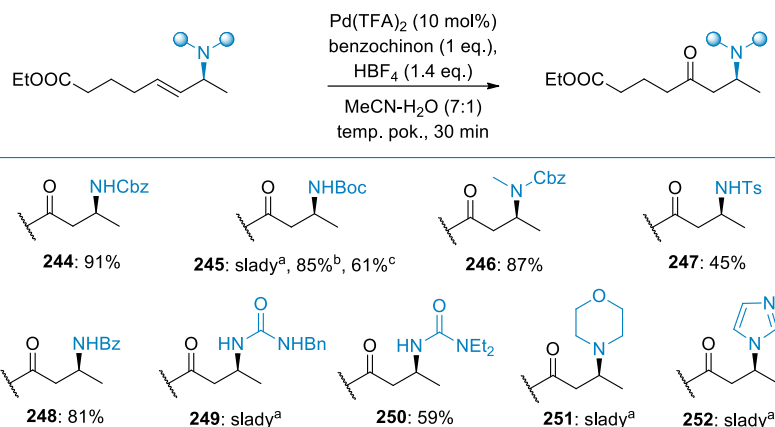
a) Niepełna konwersja substratu **177**

Schemat 133. Utlenienie Wackera związku **177** w różnych warunkach.

Optymalizacja warunków reakcyjnych pozwoliła mi na ustalenie parametrów mających znaczący wpływ na przebieg reakcji. Głównym czynnikiem był rodzaj i stosunek rozpuszczalników – okazało się, że zmniejszanie ilości DMA w mieszaninie skutkowało zwiększeniem wydajności oraz skróceniem czasu reakcji. Ostatecznie, całkowite wyeliminowanie DMA i użycie mieszaniny MeCN-H₂O (7:1 v/v) pozwoliło mi uzyskać produkt **244** z wydajnością 91%, przy czym czas reakcji wynosił zaledwie 30 min. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z obserwacjami Grubbsa, dodatek DMA miał na celu ograniczenie procesu izomeryzacji wiązania podwójnego. Proces ten może wpływać niekorzystnie na regioselektywność, a ponadto może powodować racemizację centrum stereogenicznego. Na szczęście, w przypadku badanych alliloamin żaden z tych scenariuszy nie miał miejsca. Przyczynę tego upatrywałem w obecności grupy karbonylowej na atomie azotu, która podobnie jak DMA, uczestniczy w kompleksowaniu Pd i przeciwdziała wspomnianej migracji.

Najlepszym źródłem palladu okazał się Pd(TFA)₂. Początkowo stosowałem 10 mol%, jednak jego ilość można zmniejszyć nawet do 1 mol%, aczkolwiek wiąże się to z wydłużeniem czasu reakcji do 24 godzin oraz nieznacznym obniżeniem wydajności procesu.

W kolejnym kroku postanowiłem sprawdzić czy rodzaj podstawnika ulokowanego na atomie azotu ma wpływ na przebieg reakcji. Uzyskane wyniki zebrałem na Schemacie 134.



- a) rozkład substratu w warunkach reakcyjnych;
 b) użyto $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$ (7 mol%) zamiast $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ oraz HBF_4
 b) warunki: $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ (10 mol%), $t\text{BuONO}$ (25 mol%), EtOH , O_2 (1 bar), 5 dni, temp. pok.

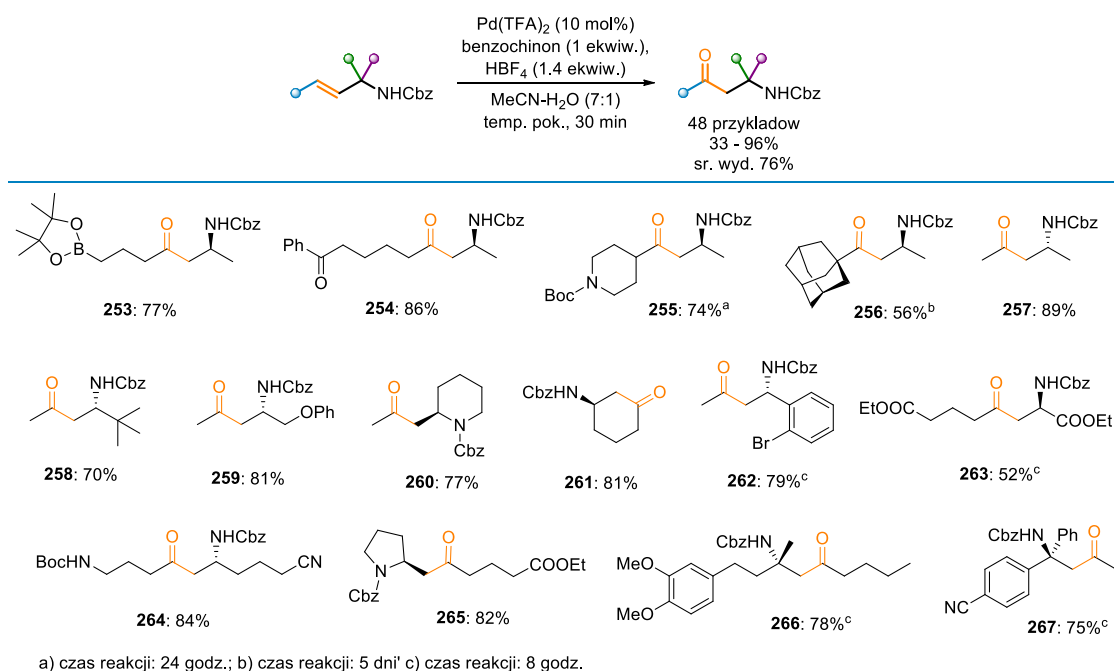
Schemat 134. Badanie wpływu podstawników na atomie azotu na przebieg utlenienia Wackera.

Spośród wszystkich przebadanych grup, podstawnik Cbz na atomie azotu zapewnia najwyższą wydajność produktu utlenienia (**244**). Niestety warunki reakcyjne nie były kompatybilne dla *N*-Boc alliloamin. W obecności HBF_4 następowało odbezpieczenie atomu azotu co w rezultacie prowadziło do utworzenia złożonej mieszaniny reakcyjnej. Użycie komercyjnie dostępnego $[\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2]$ (będącego *de facto* formą katalizatora wygenerowaną w standardowych warunkach reakcyjnych) nie wymagało stosowania dodatku kwasu i dzięki temu udało się uzyskać produkt **245** z wydajnością 85%. Ponadto, prowadząc utlenianie w obecności $t\text{BuOH}$ i $t\text{BuONO}$ produkt powstał z umiarkowaną wydajnością 61%, przy czym czas reakcji wyniósł aż 5 dni.

Przebiegu reakcji utleniania nie zaburza obecność trzeciego podstawnika na atomie azotu (produkt **246**), jak również obecność grup acylowych (np. **248**) a także N^1 -allilo- N^2, N^2 -dipodstawione moczniki (produkt **250**). Natomiast w przypadku N^1 -allilo- N^2 -mono-podstawionych analogów odpowiednie produkty, na przykład **249**, powstają w ilościach śladowych. W przypadku pochodnej *N*-Ts reakcja przebiega, choć z niskimi wydajnościami produktu **247** (45%). Obecność w strukturze substratu aminy alifatycznej lub pierścienia imidazolu blokowała reakcję utleniania dając śladowe ilości produktów (odpowiednio **251** i **252**), oraz złożoną mieszaninę ubocznych związków, których nie byłem w stanie wyizolować i scharakteryzować.

5.3.3. Zakres stosowalności utlenienia Wackera

Następnie przeszedłem do zbadania zakresu stosowalności. Na Schemacie 135 zaprezentowałem wybrane przykłady uzyskanych β -aminoketonów. W sumie uzyskałem 48 unikalnych produktów z wydajnościami w zakresie 33 – 96%, przy czym średnia wydajność wyniosła 76%.



Schemat 135. Badanie zakresu stosowalności utlenienia Wackera serii alliloamin.

Zgodnie z danymi zaprezentowanymi na powyższym Schemacie, zakres stosowalności jest wyjątkowo szeroki i zasadniczo nie ma wyraźnych ograniczeń wobec struktury szkieletu węglowego. Proste liniowe łańcuchy alkilowe (jak również z dodatkowymi grupami funkcyjnymi) w żaden sposób nie zaburzają reakcji Wackera dając wyłącznie oczekiwane β -regioizomeryczne produkty. Podobnie jest w przypadku bardziej rozgałęzionych podstawników (np. **255**, **256**, **258**); oczekiwane produkty utlenienia również powstają z wysokimi wydajnościami. Jedynie w przypadku podstawników ulokowanych w pozycji 3 alliloaminy (pozycja β), wzrost zawady sterycznej wydłuża czas konieczny do pełnej konwersji wyjściowej alliloaminy (np. **255**, **256**). Równie wydajnie utlenianiu ulegają cykliczne alliloaminy (produkt **261**), oraz substraty w których atom azotu jest częścią układu heterocyklicznego (**260**, **265**).

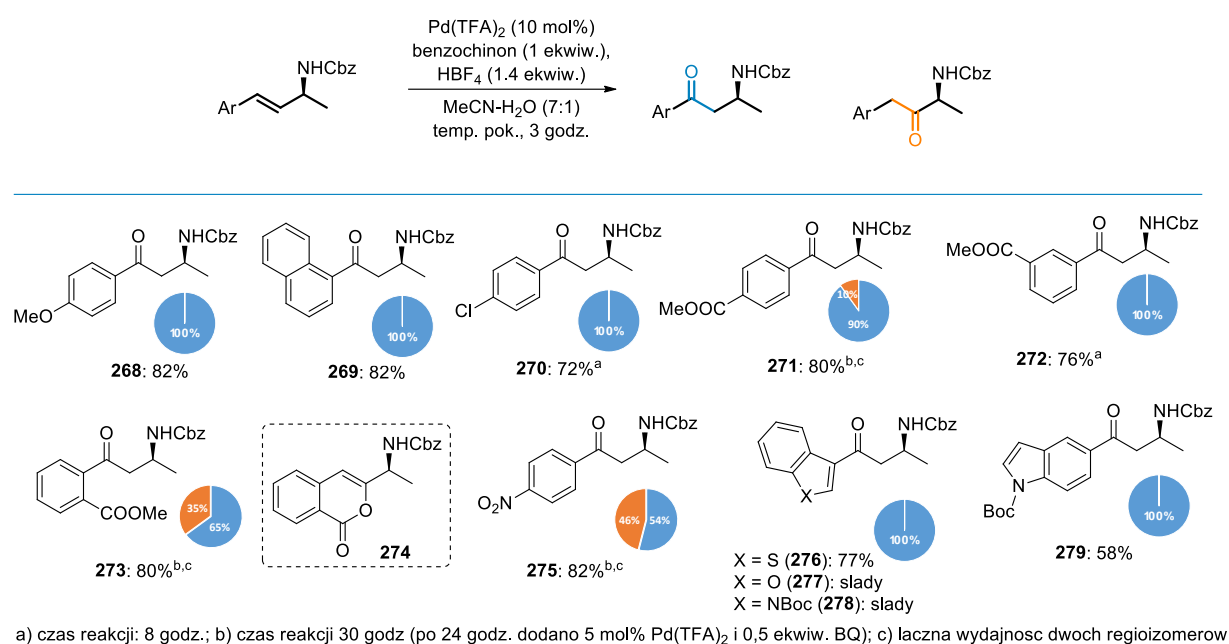
Imponująca jest również tolerancja szeregu różnorodnych pod względem reaktywności grup funkcyjnych. Ponadto, możliwość wydajnej syntezy związków **263-265**, pozwala mi stwierdzić, iż otrzymywanie β -aminoketonów sfunkcjonalizowanych po obydwu stronach układu nie stanowi problemu, a taka informacja jest niezwykle cenna w kontekście planowania syntez związków bioaktywnych.

W trakcie badań nad zakresem stosowalności reakcji utleniania poczyniłem interesującą obserwację – proces odbezpieczania wyjściowej N-Boc alliloaminy w warunkach reakcji, ogranicza się wyłącznie do atomu azotu w układzie allilowym. Grupy NBoc i NHBoc umiejscowione w innych częściach cząsteczki substratu są tolerowane co umożliwia syntezę oczekiwanych produktów, na przykład diaminoketonu **264** z bardzo dobrą wydajnością.

We wstępie wspomniałem, że podstawowe metody syntezy β -aminoketonów bywają zawodne w przypadku syntezy układów z „problematycznymi” centrami stereogenicznymi. Dotyczy to między innymi przypadków, gdy w prochiralnym substracie różnicowanie stron jest małe z uwagi na niewielkie różnice w podstawnikach. Przykładem tego może być synteza związków **253-257**. Klasyczne podejście oparte na reakcji Mannicha wymagałoby użycia do reakcji iminy pochodnej aldehydu octowego. Niestety z uwagi na niewystarczające stereoróżnicowanie w takiej iminie zawierającej grupy Me i H nie ma możliwości uzyskania

rozsądnej indukcji asymetrycznej, a tym samym produktu o wysokim nadmiarze enancjomerycznym. Analogiczny problem pojawia się w przypadku tworzenia centrum stereogenicznego na 4-podstawionym atomie węgla, jak w przypadku związków **266** i **267**. Ponownie niewielka różnica w strukturze dwóch podstawników alkilowych lub dwóch podstawników arylowych w zasadzie wyklucza efektywne stereoróżnicowanie prochiralnego substratu. W takich sytuacjach przedstawiona przeze mnie sekwencja transformacji, fotochemicznego sprzęgania *N*-(3-bromoalilo)amin (lub analogicznego sprzęgania karbamianów 3-bromoalilowych z następczą reakcją Ichikawy), oraz reakcja Wackera, stanowi dogodne narzędzie w syntezie wymienionych struktur, których synteza klasycznymi metodami jest dużym wyzwaniem lub jest wręcz niemożliwa.

W puli substratów wykorzystanych w pracach nad utlenianiem Wackera, znalazła się także seria aliloamin typu cynamonowego. Rezultaty wybranych eksperymentów z ich udziałem zaprezentowałem na Schemacie 136.



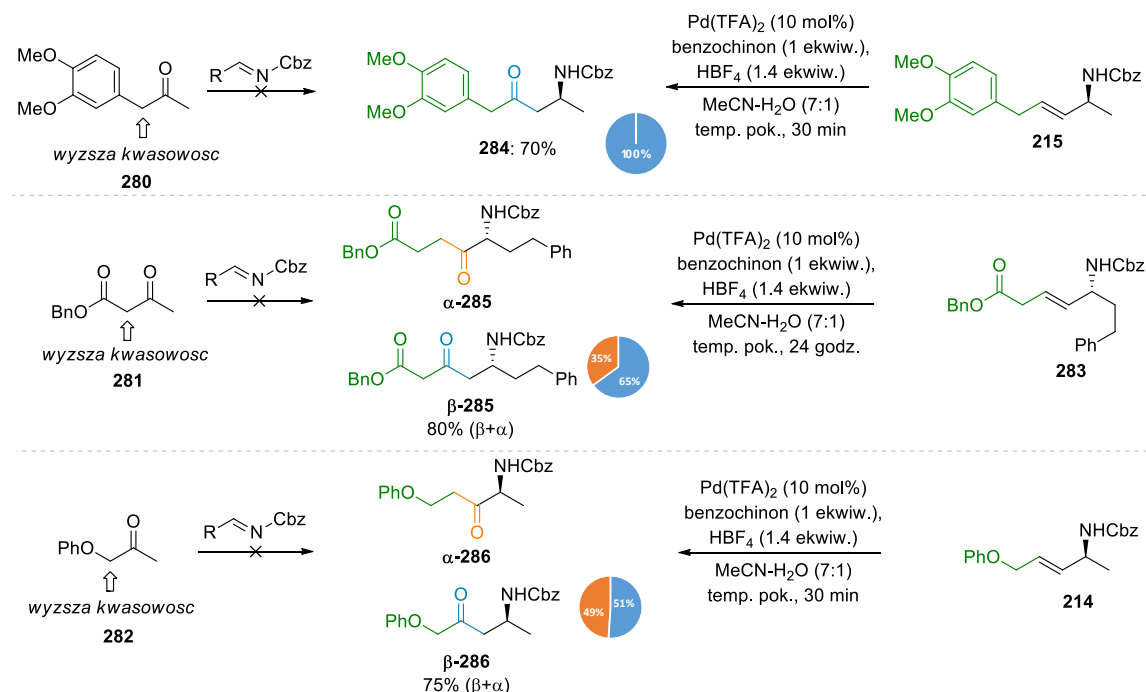
Schemat 136. Badanie zakresu stosowalności utlenienia Wackera serii aliloamin.

Układy tego typu równie dobrze sprawują się w warunkach reakcji dając oczekiwane produkty z wysokimi wydajnościami. Na uwagę zasługuje fakt, że w ich przypadku na regioselektywność utleniania ma wpływ elektronowy charakter podstawnika obecnego w pierścieniu aromatycznym. W przypadku pierścieni benzenowych zawierających podstawnik elektronodonorowy (np. **268**), neutralny (np. **269**) lub słabo elektronoakceptorowy (np. **270**) utlenianie przebiega wydajnie i regioselektywnie. Grupy silnie elektronoakceptorowe, szczególnie w pozycji *para* (**271**), zaburzają regioselektywność, na skutek obniżenia gęstości elektronowej w pozycji α układu alilowego. W rezultacie zaobserwowałem tworzenie także α -aminoketonu. Jego ilość była ściśle związana z typem i ulokowaniem podstawnika w pierścieniu. W przypadku *meta*-podstawionego pierścienia (np. **272**) zjawisko to nie występowało. W przypadku *orto*-podstawionych pierścieni proces był bardziej skomplikowany, gdyż tworzeniu mieszaniny aminoketonów (**273**) towarzyszyło tworzenie produktu ubocznego **274**. Jego tworzenie można wyjaśnić rozważając przejściowy związek uzyskany po hydropalladowaniu, zawierający grupę hydroksylową. Związek ten może ulec wewnątrzcząsteczkowej transestryfikacji, zaś następcza β -H-eliminacja palladu odtwarza w cząsteczce wiązanie

podwójne. W przypadku związku zawierającego grupę nitrową (**275**) uzyskałem niemal równomolową mieszaninę obu regioizomerów. Można więc zauważyć dodatnią korelację pomiędzy rosnącym charakterem elektronoakceptorowym podstawnika, a ilością powstającego regioizomeru α .

Synteza β -aminoketonów posiadających podstawniki heteroaromatyczne po stronie funkcji ketonowej okazało się być zadaniem dużo trudniejszym. W przypadku serii produktów **276-278** udało mi się otrzymać wyłącznie produkt posiadający pierścień benzotiofenu (**276**). Alliloaminy posiadające podstawnik 3-benzofurylowy lub 3-indolowy, ulegały całkowitej degradacji w warunkach reakcyjnych. Natomiast połączenie fragmentu alliloaminowego z indolem poprzez pierścień fenyłowy (5-podstawienie indolu) umożliwiło otrzymanie produktu **279** z wydajnością 58%. Prawdopodobną przyczyną niestabilności wspomnianych pierścieni (podstawionych w pozycji 2 lub 3) jest wysoce nukleofilowy charakter pobliskiego atomu węgla, co może indukować reakcje uboczne, w tym cyklizacje typu Wackera^{136k} inicjowane reakcją nukleopalladowania.

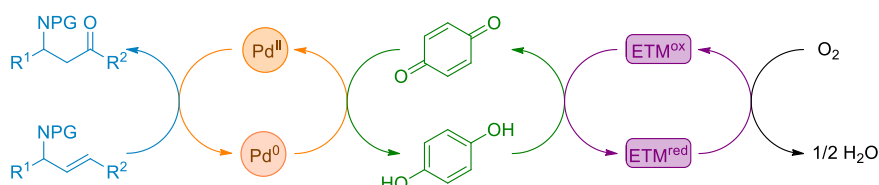
Postanowiłem również otrzymać kilka motywów strukturalnych, które są niedostępne z poziomu reakcji Mannicha. Mmiedzy innymi reakcji z udziałem niesymetrycznych ketonów, takich jak związki (Schemat 137). Wyższa kwasowość zaznaczonych na schemacie pozycji sprawia, że tworzenie alternatywnych enolanów poprzez deprotonowanie grupy metylowej w związkach **280-282** jest niezwykle trudne. Tym samym synteza aminoketonów **284-286** tą ścieżką jest nie lada wyzwaniem. Natomiast można tego dokonać wykorzystując reakcję Wackera, a oczekiwane produkty tworzą się z bardzo dobrymi wydajnościami. W przypadku alliloamin **283** i **214** tworzenie regioizomerów α i β jest oczywiście efektem konkurencji pomiędzy grupą NHCbz, a odpowiednio grupą estrową lub -OPh, obecnymi w tych substratach.



Schemat 137. Synteza regioizomerów niedostępnych w reakcji Mannicha.

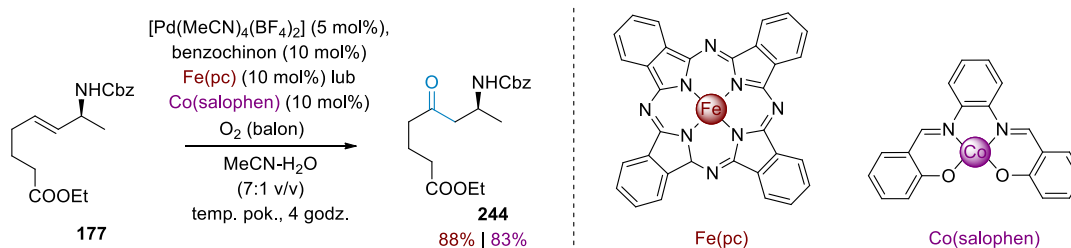
5.3.4. Zastosowanie tlenu jako terminalnego utleniacza

Ponadto, podjąłem próbę modyfikacji warunków reakcji, tak aby tlen (a nie benzochinon) występował w roli terminalnego utleniacza. W tym celu użyłem związków takich jak Fe(pc),⁴⁰⁹ czy Co(salophen),⁴¹⁰ będącymi reagentami ETM (*ang.* Electron Transfer Mediator). Rolą tych związków będzie utlenienie hydrochinonu (zredukowanej formy benzochinonu, który w tym wariacie jest użyty w ilości katalitycznej). Jednocześnie, zredukowana forma reagenta ETM może ulec utlenieniu względem tlenu cząsteczkowego (Schemat 138).



Schemat 138. Koncepcja zastosowania reagentów ETM w opracowanej reakcji Wackera.

Zastosowanie obydwu wspomnianych reagentów ETM przyniosło pozytywne rezultaty, co obrazuje Schemat 139. Alliloaminę **177** przekształciłem w β -aminoketon **244** z wydajnością 88% i 83% stosując odpowiednio Fe(pc) oraz Co(salophen), przy czasie reakcji wynoszącym 4 godziny. Dla porównania w standardowych warunkach produkt **244** uzyskiwałem z wydajnością 91% po 30 minutach.

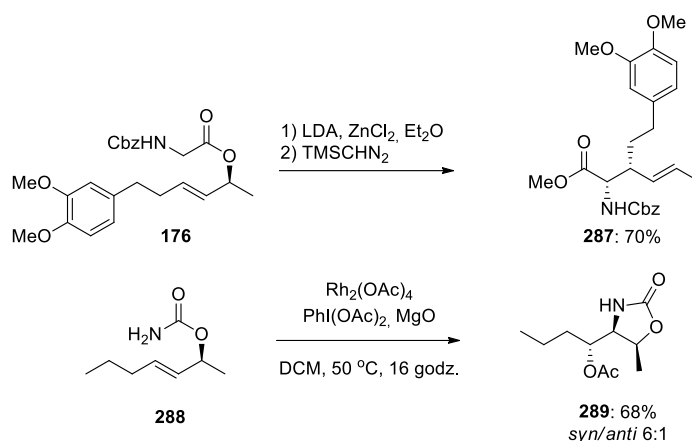


Schemat 139. Utlenienie Wackera z zastosowaniem tlenu jako terminalnego utleniacza.

5.4. Przekształcenia otrzymanych produktów

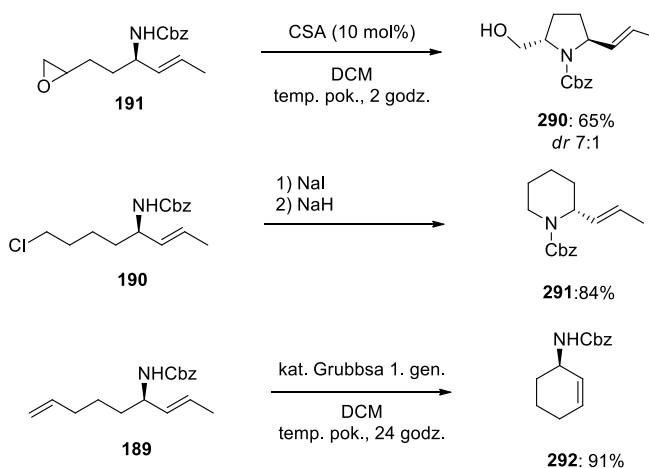
Zarówno otrzymywane pochodne alkoholi allilowych, alliloamin oraz β -aminoketonów w swojej własnej istocie są związkami dwufunkcyjnymi, co niesie ze sobą duże możliwości syntetyczne. Ponadto, zaprezentowane w niniejszej dysertacji możliwości otrzymywania dodatkowo sfunkcjonalizowanych struktur otwierają znacznie większe pole manewru jeśli chodzi o nowe praktyczne zastosowania tych bloków budulcowych. W tym podrozdziale pragnę zaprezentować wybrane przykłady dalszych możliwych transformacji otrzymanych związków, a także zademonstrować użyteczność opracowanych transformacji w syntezie wybranych prekursorów związków biologicznie aktywnych.

Pochodne alkoholi allilowych, poza eksploatowanym przez nasz zespół przegrupowaniem Ichikawy mogą wstępować w inne niezwykle cenne reakcje. Na przykład, prezentowany wcześniej związek **176** jest idealnym substratem do przegrupowania Claisena, którego produktem jest α -aminoester **287**, uzyskany przeze mnie z wydajnością 70%. W obecności związków Rh, karbaminiany allilowe (np. **288**) mogą cyklizować do związków typu **289**, które dalej można przekształcić w odpowiednie 2-amino-1,3-diole (Schemat 140).



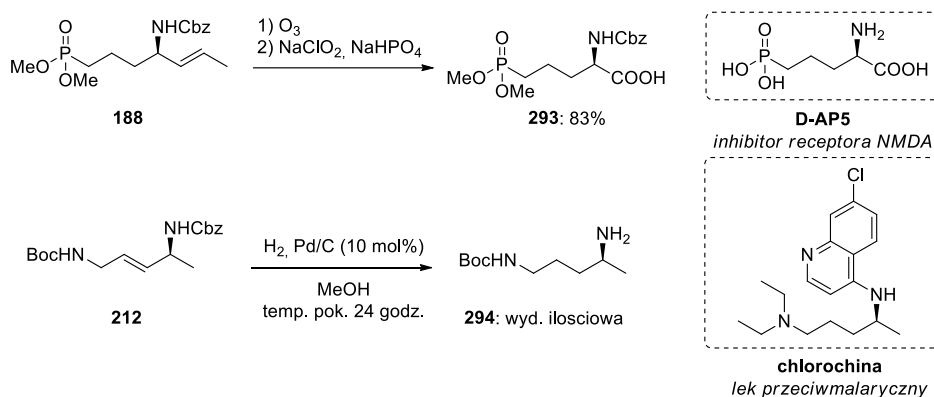
Schemat 140. Wybrane transformacje pochodnych alkoholi allilowych.

Trzy inne przykłady dalszych transformacji przedstawia Schemat 141. Przykładowo, w środowisku kwaśnym związek **191**, zawierający w swojej strukturze pierścień oksiranu, mogłem poddać sekwencji reakcji otwarcia pierścienia/cyklizacji, uzyskując w rezultacie pochodną prolinolu **290**. W przypadku związku **190** reakcja Finkelsteina wraz z wewnątrzcząsteczkowym *N*-alkilowaniem umożliwiła mi syntezę piperydyny **291**. Natomiast aminodien **189** w obecności katalizatora Grubbsa pierwszej generacji można przekształcić w cykliczną alliloaminę **292**.



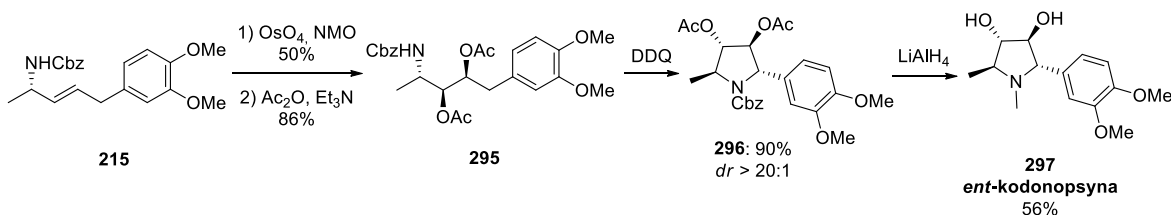
Schemat 141. Wybrane transformacje pochodnych alliloamin.

Schemat 142 prezentuje przykłady syntezy wybranych prekursorów związków bioaktywnych. Na przykład, poddając aminofosfonian **188** ozonolizie, oraz następczemu dotlenieniu mogłem go przekształcić w aminokwas **293**, prekursor związku D-AP5, będącego inhibitorem receptora NMDA.⁴¹¹ Uwodornienie wiązania podwójnego w diaminie **212** pozwoliło mi uzyskać produkt **294**, motyw strukturalny obecny w strukturze szeregu substancji bioaktywnych, w tym chlorochiny i jej analogów, a więc leków stosowanych w leczeniu malarii.⁴¹² Sporą nadzieję wiązano z tą substancją jako potencjalnym panaceum przeciwko COVID-19.⁴¹³



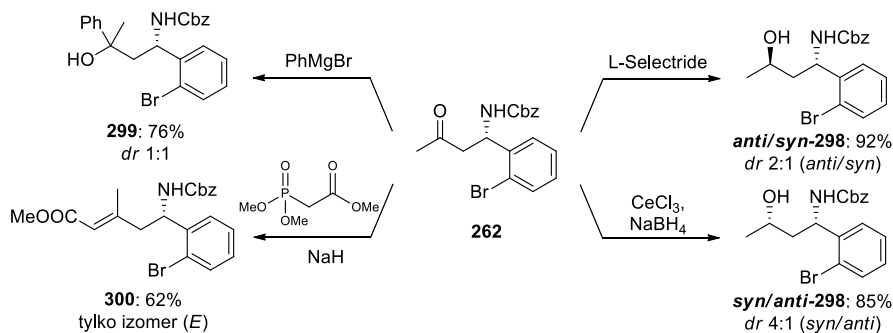
Schemat 142. Synteza prekursorów D-AP5 oraz chlorochiny.

Natomiast inna alliloamina, związek **215**, posłużył mi jako substrat w syntezie enancjomeru kodonopsyny (**297**). W wyniku dihydroksylowania substratu **215** uzyskałem mieszaninę diastereomerycznych dioli (*dr* 7:3). Diastereoizomery tego związku udało mi się rozdzielić chromatograficznie. Główny izomer poddałem acylowaniu uzyskując pochodną **295** (86%). W wyniku oksydatywnej cyklizacji (C-H aktywacji pozycji benzylovej) związku **295** uzyskałem produkt **296** z doskonałą diastereoselektywnością. Ostatnim krokiem, była wyczerpująca redukcja glinowodorkiem litu, która usunęła grupy acylowe, oraz zdegradowała grupę Cbz do grupy metylowej na atomie azotu. Finalny produkt **297** uzyskałem z wydajnością 56% (Schemat 143).



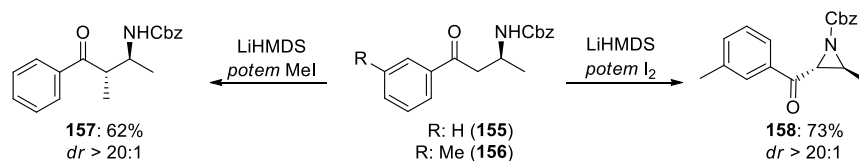
Schemat 143. Synteza enancjomeru alkaloidu kodonopsyny.

W następnej kolejności wykonałem kilka charakterystycznych transformacji β -aminoketonów. W tym celu związek **262** poddałem diastereoselektywnym redukcjom. Zastosowanie chlorku ceru(III) i borowodorku sodu pozwoliło mi na uzyskanie mieszaniny diastereomerycznych amino alkoholi **298** (*syn:anti* 4:1). Natomiast redukcja związku **262** za pomocą L-Selectridu pozwoliła na uzyskanie w niewielkiej przewadze izomeru *anti* (*dr* 2:1). Diastereoizomery związku **298** rozdzieliłem chromatograficznie. Ponadto, związek **262** poddałem reakcji ze związkiem Grignarda, a także olefinacji (Schemat 144).



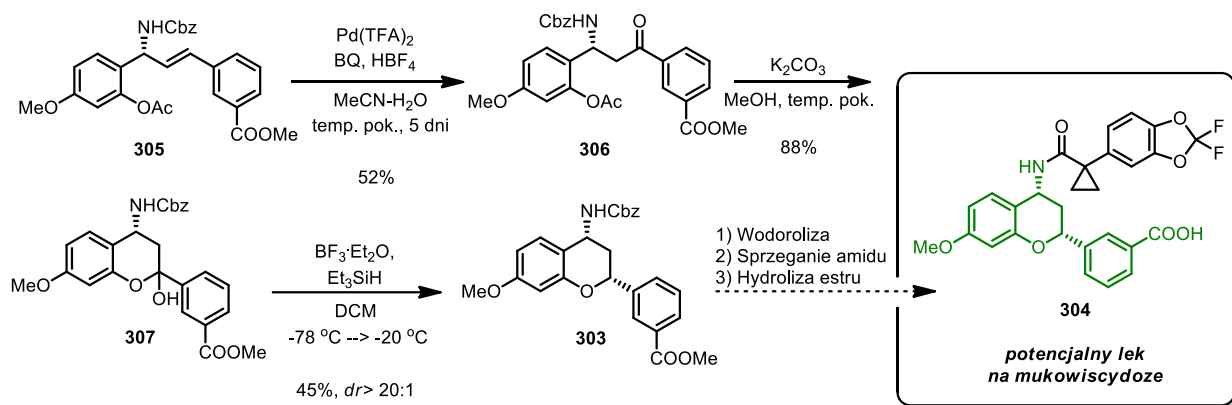
Schemat 144. Wybrane transformacje β -aminoketonu **262**.

W obecności zasady LiHMDS aminoketony **301** i **302** przekształciłem w enolany litowe, które potraktowałem odpowiednio Mel, uzyskując produkt **303**, oraz jodem, co pozwoliło mi otrzymać trans-azyrydynę **304** (Schemat 145).



Schemat 145. Transformacje związków **301** i **302**.

Na koniec podjąłem się syntezy bicyklicznego związku **303**, będącego blokiem budulcowym serii korektorów regulatora białka CFTC, w tym związku **304**. Jest to klasa związków, która znajduje zastosowanie w leczeniu mukowiscydozy. Jak zaprezentowałem na Schemacie 146, alliloaminę **305** poddałem utlenieniu Wackera. Substrat ten okazał się dość wymagający, ze względu na pewną zawadę steryczną, a także elektronoakceptorowy charakter podstawnika –COOMe w pozycji *meta*. Niemniej, po czasie reakcji wynoszącym 5 dni udało mi się uzyskać pełną konwersję alliloaminy **305** i wyizolować związek **306** z wydajnością 52%. Następnie przeprowadziłem odbezpieczenie grupy acylowej, uzyskując keto-fenol, który na skutek tautomerii łańcuchowo-pierścieniowej przekształcił się w bardziej preferowaną formę hemiacetalową **307**. Związek ten poddałem redukcji, otrzymując wspomniany blok budulcowy **303** ze świetną diastereo selektywnością.



Schemat 146. Synteza kluczowego bloku budulcowego potencjalnego leku na mukowiscydozę.

6. PODSUMOWANIE

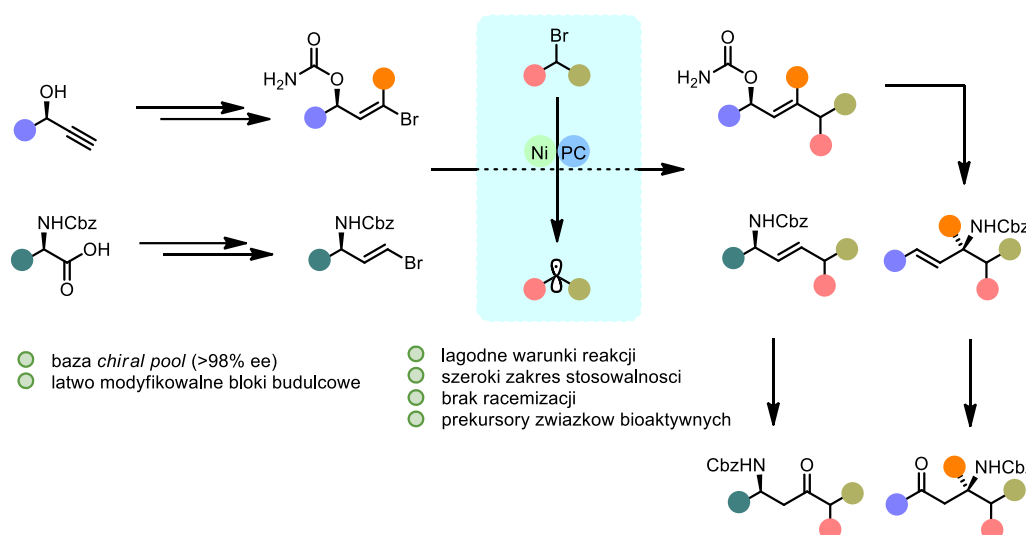
Celem niniejszej dysertacji było opracowanie nowego, prostego i uniwersalnego podejścia do syntezy nieracemicznych alliloamin i β -aminoketonów zawierających podstawniki alifatyczne.

Zadanie to udało mi się w pełni zrealizować wykorzystując nowatorskie osiągnięcia z zakresu katalizy fotoredoks, a w szczególności sprzęgania $C(sp^3) - C(sp^2)$. W toku badań zweryfikowałem strategię polegającą na wykorzystaniu związków z bazy *chiral pool* jako źródła chiralności. Mimo, iż podejście to jest często krytykowane za niską uniwersalność, to moim zdaniem udowodniłem, że wcale nie musi to być regułą. Szeroki wachlarz możliwości modyfikacji otrzymywanych struktur dowodzi, że odpowiednio zaprojektowana strategia może być wyjątkowo uniwersalna, zarówno z perspektywy dostępnych szkieletów węglowych, jak

i tolerowanych grup funkcyjnych. Co więcej, opracowana strategia umożliwiła syntezę związków, które mogą być problematyczne z perspektywy katalizy asymetrycznej.

Mianowicie, w toku moich prac badawczych wykorzystałem serie alkoholi propargilowych oraz α -aminokwasów, które w kilku wydajnych etapach przeprowadziłem w wysoce sfunkcjonalizowane bromki winylowe. Związki te poddałem sprzęganiu w warunkach metallafotoredoks z prekursorami rodników alkilowych (w szczególności bromkami alkilowymi, ale również kwasami karboksylowymi) otrzymując w ten sposób szeroką gamę związków allilowych, przede wszystkim alkoholi i amin. Szczególnie intensywnie eksploatowałem karbaminiany allilowe, które stanowią substraty przegrupowania Ichikawy – niezwykle użytecznej i uniwersalnej reakcji prowadzącej do alliloamin. Łącząc to z możliwością bezpośredniej syntezy alliloamin na drodze sprzęgania zyskujemy platformę pozwalającą na łatwą modyfikację każdego aspektu strukturalnego otrzymywanych związków (Schemat 147).

Wszystkie zalety opracowanej metody syntezy alliloamin wykorzystałem projektując ich transformacje do nieracemicznych β -aminoketonów idealnie skrojoną pod syntezę związków zawierających podstawniki alifatyczne. Modularny i uniwersalny charakter syntezy alliloamin pozwolił mi na otrzymanie wyjątkowo szerokiej gamy β -aminoketonów, wliczając w to serie związków, których asymetryczna synteza klasycznymi metodami jest wyjątkowo wymagająca lub najzwyczajniej w świecie niemożliwa.



Schemat 147. Graficzna reprezentacja uniwersalności i modularności opracowanej syntezy alliloamin.

Oprócz aplikacyjnego charakteru tych badań, w mojej opinii niniejsza dysertacja stanowi ważny wkład w tematykę funkcjonalizacji nieaktywowanych, wewnętrznych alkenów. Ponadto, otrzymywane w toku badań pochodne alkoholi allilowych, alliloamin oraz β -aminoketonów poddawałem dalszym modyfikacjom uzyskując związki o ciekawej i zróżnicowanej budowie, użyteczności syntetycznej, a także aktywności biologicznej, co reprezentuje między innymi synteza enancjomeru alkaloidu kodonopsyny czy prekursorów leków.

7. BIBLIOGRAFIA

- (a) Bayeh, L.; Tambar, U. K., *ACS Catal* **2017**, *7*, 8533-8543; (b) Blicek, R.; Taillefer, M.; Monnier, F., *Chemical reviews* **2020**, *120*, 13545-13598; (c) Cheng, Q.; Tu, H. F.; Zheng, C.; Qu, J. P.; Helmchen, G.; You, S. L., *Chemical reviews* **2019**, *119*, 1855-1969; (d) Decker, A. M.; Partilla, J. S.; Baumann, M. H.; Rothman, R. B.; Blough, B. E., *MedChemComm* **2016**, *7*, 1657-1663; (e) Johannsen, M.; Jorgensen, K. A., *Chemical reviews* **1998**, *98*, 1689-1708; (f) Jumnah, R.; Williams, J. M. J.; Williams, A. C., *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 6619-6622; (g) Pamies, O.; Margalef, J.; Canellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Backvall, J. E.; Pfaltz, A.; Pericas, M. A.; Dieguez, M., *Chemical reviews* **2021**, *121*, 4373-4505; (h) Skoda, E. M.; Davis, G. C.; Wipf, P., *Organic Process Research & Development* **2012**, *16*, 26-34; (i) Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J., *Chemical reviews* **2020**, *120*, 2613-2692; (j) West, T. H.; Spoehrle, S. S. M.; Kasten, K.; Taylor, J. E.; Smith, A. D., *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 7446-7479.
- (a) Reetz, M. T., *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 1121-1162; (b) Breuer, M.; Ditrach, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T., *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 788-824.
- Pieczykolan, M.; Narczyk, A.; Stecko, S., *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 5636-5651.
- Narczyk, A.; Pieczykolan, M.; Stecko, S., *Organic & biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 3921-3946.
- Narczyk, A.; Stecko, S., *Organic & biomolecular chemistry* **2020**, *18*, 5972-5981.
- Narczyk, A.; Stecko, S., *Organic & biomolecular chemistry* **2020**, *18*, 1204-1213.
- Edwards, J. T.; Merchant, R. R.; McClymont, K. S.; Knouse, K. W.; Qin, T.; Malins, L. R.; Vokits, B.; Shaw, S. A.; Bao, D.-H.; Wei, F.-L.; Zhou, T.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S., *Nature* **2017**, *545*, 213-218.
- Weix, D. J., *Accounts of chemical research* **2015**, *48*, 1767-75.
- Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M., *Chemical science* **2020**, *11*, 4051-4064.
- Stecko, S., *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79*, 6342-6.
- Narczyk, A.; Mrozowicz, M.; Stecko, S., *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17*, 2770-2775.
- Szczesniak, P.; Pieczykolan, M.; Stecko, S., *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 1057-74.
- Chwastek, M.; Pieczykolan, M.; Stecko, S., *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 9046-9074.
- (a) Nguyen, N.; Hughes, A.; Sleebs, B., *Current Organic Chemistry* **2014**, *18*, 260-289; (b) Skwarecki, A. S.; Schielmann, M.; Martynow, D.; Kawczynski, M.; Wisniewska, A.; Milewska, M. J.; Milewski, S., *Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society* **2018**, *24*; (c) Chacko, S.; Kalita, M.; Ramapanicker, R., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 623-631; (d) Monaco, M. R.; Renzi, P.; Scarpino Schietroma, D. M.; Bella, M., *Organic letters* **2011**, *13*, 4546-9; (e) Barluenga, J.; Olano, B.; Fustero, S., *The Journal of organic chemistry* **2002**, *50*, 4052-4056.
- Bagheri, I.; Mohammadi, L.; Zadsirjan, V.; Heravi, M. M., *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 1008-1066.
- (a) Wang, J.; Li, P.; Choy, P. Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y., *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917-925; (b) Humbrías-Martín, J.; Pérez-Aguilar, M. C.; Mas-Ballesté, R.; Dentoni Litta, A.; Lattanzi, A.; Della Sala, G.; Fernández-Salas, J. A.; Alemán, J., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, *361*, 4790-4796; (c) Zhang, Y.; Wang, W., *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42-53; (d) Zheng, K.; Liu, X.; Feng, X., *Chemical reviews* **2018**, *118*, 7586-7656; (e) Avidan-

- Shlomovich, S.; Ghosh, H.; Szpilman, A. M., *ACS Catalysis* **2014**, *5*, 336-342; (f) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X., *Chemistry* **2009**, *15*, 11058-76.
17. (a) Geng, H.; Huang, K.; Sun, T.; Li, W.; Zhang, X.; Zhou, L.; Wu, W.; Zhang, X., *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 332-4; (b) Llopis, Q.; Guillamot, G.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V., *Organic letters* **2017**, *19*, 6428-6431; (c) Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A. R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 795-804; (d) Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 1754-69.
 18. Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*. Wiley: 2010.
 19. (a) Lang, D. K.; Kaur, R.; Arora, R.; Saini, B.; Arora, S., *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* **2020**, *20*, 2150-2168; (b) Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B., *Molecules* **2020**, *25*.
 20. (a) Abdelshaheed, M. M.; Fawzy, I. M.; El-Subbagh, H. I.; Youssef, K. M., *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* **2021**, *7*; (b) Vardanyan, R., *Piperidine-Based Drug Discovery*. Elsevier Science: 2017; (c) Goel, P.; Alam, O.; Naim, M. J.; Nawaz, F.; Iqbal, M.; Alam, M. I., *European journal of medicinal chemistry* **2018**, *157*, 480-502; (d) Bari, A.; Iqbal, A.; Khan, Z. A.; Shahzad, S. A.; Yar, M., *Synthetic Communications* **2020**, *50*, 2572-2589.
 21. (a) Sato, T.; Yoritate, M.; Tajima, H.; Chida, N., *Organic & biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 3864-3875; (b) Patil, M. D.; Grogan, G.; Yun, H., *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4783-4804; (c) Liu, X. Y.; Wang, F. P.; Qin, Y., *Accounts of chemical research* **2021**, *54*, 22-34; (d) Joule, J. A.; Padwa, A., *Arkivoc* **2018**, *2018*, 23-49.
 22. (a) Metz, A. E.; Kozłowski, M. C., *The Journal of organic chemistry* **2015**, *80*, 1-7; (b) Pieczykolan, M.; Narczyk, A.; Stecko, S., *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 5636-5651; (c) Saladino, R.; Botta, G.; Crucianelli, M., *Mini reviews in medicinal chemistry* **2012**, *12*, 277-300.
 23. (a) Conforti, I.; Marra, A., *Organic & biomolecular chemistry* **2021**, *19*, 5439-5475; (b) Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R., *Drug discovery today* **2011**, *16*, 107-118; (c) Zelli, R.; Longevial, J.-F.; Dumy, P.; Marra, A., *New Journal of Chemistry* **2015**, *39*, 5050-5074.
 24. Heneghan, C. J.; Onakpoya, I.; Thompson, M.; Spencer, E. A.; Jones, M.; Jefferson, T., *Bmj* **2014**, *348*, g2547.
 25. Yuen, G. J.; Weller, S.; Pakes, G. E., *Clinical Pharmacokinetics* **2008**, *47*, 351-371.
 26. Shepherd, J.; Gospodarevskaya, E.; Frampton, G.; Cooper, K., *Health technology assessment* **2009**, *13 Suppl 3*, 31-6.
 27. Denduluri, N.; Swain, S. M., *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2008**, *17*, 423-435.
 28. Xu, B.; Yan, M.; Ma, F.; Hu, X.; Feng, J.; Ouyang, Q.; Tong, Z.; Li, H.; Zhang, Q.; Sun, T.; Wang, X.; Yin, Y.; Cheng, Y.; Li, W.; Gu, Y.; Chen, Q.; Liu, J.; Cheng, J.; Geng, C.; Qin, S.; Wang, S.; Lu, J.; Shen, K.; Liu, Q.; Wang, X.; Wang, H.; Luo, T.; Yang, J.; Wu, Y.; Yu, Z.; Zhu, X.; Chen, C.; Zou, J., *The Lancet Oncology* **2021**, *22*, 351-360.
 29. Holen, K.; DiPaola, R.; Liu, G.; Tan, A. R.; Wilding, G.; Hsu, K.; Agrawal, N.; Chen, C.; Xue, L.; Rosenberg, E.; Stein, M., *Investigational new drugs* **2012**, *30*, 1088-95.
 30. (a) Jaganathan, A.; Staples, R. J.; Borhan, B., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 14806-14813; (b) Klauber, E. G.; Mittal, N.; Shah, T. K.; Seidel, D., *Organic letters* **2011**, *13*, 2464-2467; (c) Wang, Y.; Xu, Y. N.; Fang, G. S.; Kang, H. J.; Gu, Y.; Tian, S. K., *Organic & biomolecular chemistry* **2015**, *13*, 5367-71.
 31. Shull, B. K.; Sakai, T.; Nichols, J. B.; Koreeda, M., *The Journal of organic chemistry* **1997**, *62*, 8294-8303.
 32. Huang, H.; Kang, J. Y., *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 6604-6614.
 33. (a) Marson, C. M.; Savy, P., **2005**, 255-300; (b) Sen, S. E.; Roach, S. L., *Synthesis* **1995**, *1995*, 756-758.

34. Charette, A. B.; Cote, B.; Monroc, S.; Prescott, S., *The Journal of organic chemistry* **1995**, *60*, 6888-6894.
35. Higashino, M.; Ikeda, N.; Shinada, T.; Sakaguchi, K.; Ohfuné, Y., *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 422-425.
36. (a) Moriwake, T.; Hamano, S.-i.; Miki, D.; Saito, S.; Torii, S., *Chemistry Letters* **1986**, *15*, 815-818; (b) Stanway, S. J.; Thomas, E. J., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5998-6009; (c) Ganesh Kumar, M.; Mali, S. M.; Gopi, H. N., *Organic & biomolecular chemistry* **2013**, *11*, 803-13.
37. Beemelmans, C.; Roman, D.; Sauer, M., *Synthesis* **2021**, *53*, 2713-2739.
38. Concellón, J. M.; Méjica, C., *European Journal of Organic Chemistry* **2007**, *2007*, 5250-5255.
39. Oger, C.; Balas, L.; Durand, T.; Galano, J.-M., *Chemical reviews* **2013**, *113*, 1313-1350.
40. (a) Penk, D. N.; Robinson, N. A.; Hill, H. M.; Turlington, M., *Tetrahedron Letters* **2017**, *58*, 470-473; (b) Meng, X.; Yang, B.; Zhang, L.; Pan, G.; Zhang, X.; Shao, Z., *Organic letters* **2019**, *21*, 1292-1296.
41. Jiang, H.; Holub, N.; Anker Jorgensen, K., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2010**, *107*, 20630-5.
42. Elečko, J.; Gonda, J.; Martinková, M.; Vilková, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 346-351.
43. Wilson, G. O.; Porter, K. A.; Weissman, H.; White, S. R.; Sottos, N. R.; Moore, J. S., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 1817-1825.
44. Compain, P., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 1829-1846.
45. Yang, Q.; Xiao, W.-J.; Yu, Z., *Organic letters* **2005**, *7*, 871-874.
46. Ettari, R.; Micale, N.; Schirmeister, T.; Gelhaus, C.; Leippe, M.; Nizi, E.; Di Francesco, M. E.; Grasso, S.; Zappalà, M., *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 2157-2160.
47. Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P., *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1540-1552.
48. (a) Bischoff, M.; Mayer, P.; Meyners, C.; Hausch, F., *Chemistry* **2020**, *26*, 4677-4681; (b) Bischoff, M.; Sippel, C.; Bracher, A.; Hausch, F., *Organic letters* **2014**, *16*, 5254-7.
49. Barker, G.; McGrath, J. L.; Klapars, A.; Stead, D.; Zhou, G.; Campos, K. R.; O'Brien, P., *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 5936-53.
50. Watanabe, H.; Ishida, K.; Yamamoto, M.; Horiguchi, M.; Isobe, Y., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2020**, *30*, 127563.
51. (a) Zheng, K.; Hong, R., *Organic letters* **2020**, *22*, 3785-3788; (b) Zheng, K.; Hong, R., *Tetrahedron* **2021**, *88*, 132141; (c) Gerard, Y.; Voissiere, A.; Peyrode, C.; Galmier, M. J.; Maubert, E.; Ghedira, D.; Tarrit, S.; Gaumet, V.; Canitrot, D.; Miot-Noirault, E.; Chezal, J. M.; Weber, V., *Bioorganic chemistry* **2020**, *98*, 103747; (d) Wong, L. S.; Sherburn, M. S., *Organic letters* **2003**, *5*, 3603-6.
52. Noble, A.; MacMillan, D. W., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 11602-5.
53. Noble, A.; McCarver, S. J.; MacMillan, D. W., *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 624-7.
54. Zheng, C.; Cheng, W. M.; Li, H. L.; Na, R. S.; Shang, R., *Organic letters* **2018**, *20*, 2559-2563.
55. Wang, G. Z.; Shang, R.; Fu, Y., *Organic letters* **2018**, *20*, 888-891.
56. Cao, H.; Jiang, H.; Feng, H.; Kwan, J. M. C.; Liu, X.; Wu, J., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 16360-16367.
57. (a) Olofsson, K.; Larhed, M.; Hallberg, A., *The Journal of organic chemistry* **2000**, *65*, 7235-7239; (b) Wu, J.; Marcoux, J. F.; Davies, I. W.; Reider, P. J., *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 159-162; (c) Ye, Z.; Brust, T. F.; Watts, V. J.; Dai, M., *Organic letters* **2015**, *17*, 892-895.
58. (a) Deng, Y.; Jiang, Z.; Yao, M.; Xu, D.; Zhang, L.; Li, H.; Tang, W.; Xu, L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 899-907; (b) Olofsson, K.; Sahlin, H.; Larhed, M.; Hallberg, A., *The Journal of organic chemistry* **2001**, *66*, 544-9; (c) Zhang, L.; Jiang, Z.; Dong, C.; Xue, X.; Qiu, R.; Tang, W.; Li, H.; Xiao, J.; Xu, L., *ChemCatChem* **2014**, *6*, 311-318.

59. (a) Jiang, Z.; Zhang, L.; Dong, C.; Ma, B.; Tang, W.; Xu, L.; Fan, Q.; Xiao, J., *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4919-4926; (b) Parella, R.; Babu, S. A., *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 6550-6567.
60. Zhang, L.; Dong, C.; Ding, C.; Chen, J.; Tang, W.; Li, H.; Xu, L.; Xiao, J., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355*, 1570-1578.
61. Lei, Y.; Qiu, R.; Zhang, L.; Xu, C.; Pan, Y.; Qin, X.; Li, H.; Xu, L.; Deng, Y., *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1275-1279.
62. Gigant, N.; Bäckvall, J.-E., *Organic letters* **2014**, *16*, 4432-4435.
63. Jiang, Z.; Zhang, L.; Dong, C.; Cai, Z.; Tang, W.; Li, H.; Xu, L.; Xiao, J., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2012**, *354*, 3225-3230.
64. Landge, V. G.; Bonds, A. L.; Mncwango, T. A.; Mather, C. B.; Saleh, Y.; Fields, H. L.; Lee, F.; Young, M. C., *Organic Chemistry Frontiers* **2022**, *9*, 1967-1974.
65. (a) Mazuela, J.; Pàmies, O.; Diéguez, M., *Chemistry – a European Journal* **2010**, *16*, 3434-3440; (b) Wu, W.-Q.; Peng, Q.; Dong, D.-X.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D., *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 9717-9725.
66. Mc Cartney, D.; Guiry, P. J., *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 5122-5150.
67. (a) Grigg, R.; Dorrity, M. J. R.; Malone, J. F.; Mongkolaussavaratana, T.; Norbert, W. D. J. A.; Sridharan, V., *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 3075-3076; (b) Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M., *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 4965-4968.
68. (a) Philip, R. M.; Radhika, S.; Saranya, P. V.; Anilkumar, G., *RSC Advances* **2020**, *10*, 42441-42456; (b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A., *Chemical reviews* **2010**, *110*, 3600-3740.
69. Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883-8904.
70. Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603-606.
71. Wipf, P.; Nunes, R. L.; Ribe, S., *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85*, 3478-3488.
72. Skucas, E.; Ngai, M. Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J., *Accounts of chemical research* **2007**, *40*, 1394-401.
73. (a) Zhou, C. Y.; Zhu, S. F.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 10955-7; (b) Patel, S. J.; Jamison, T. F., *Angewandte Chemie* **2004**, *43*, 3941-4.
74. (a) Kong, J. R.; Cho, C. W.; Krische, M. J., *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 11269-76; (b) Skucas, E.; Kong, J. R.; Krische, M. J., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 7242-3.
75. Ngai, M. Y.; Barchuk, A.; Krische, M. J., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 12644-5.
76. Li, L.; Liu, Y. C.; Shi, H., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 4154-4161.
77. Rej, S.; Das, A.; Panda, T. K., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363*, 4818-4840.
78. Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 8001-6.
79. Brak, K.; Ellman, J. A., *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 3850-1.
80. (a) Luo, Y.; Carnell, A. J.; Lam, H. W., *Angewandte Chemie* **2012**, *51*, 6762-6; (b) Gopula, B.; Chiang, C. W.; Lee, W. Z.; Kuo, T. S.; Wu, P. Y.; Henschke, J. P.; Wu, H. L., *Organic letters* **2014**, *16*, 632-5.
81. Cui, Z.; Chen, Y. J.; Gao, W. Y.; Feng, C. G.; Lin, G. Q., *Organic letters* **2014**, *16*, 1016-9.
82. Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H., *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 3680-1.
83. Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J. C., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *116*, 8797-8798.
84. Selva, E.; Sempere, Y.; Ruiz-Martínez, D.; Pablo, Ó.; Guijarro, D., *The Journal of organic chemistry* **2017**, *82*, 13693-13699.
85. Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A., *Organic letters* **2001**, *3*, 2847-2850.
86. Liu, P.; Liu, Z.-J.; Wu, F., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2015**, *357*, 818-822.

87. (a) Lu, Z.; Ma, S., *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 258-297; (b) Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M., *Chemical reviews* **2021**, *121*, 4373-4505; (c) Trost, B. M.; Crawley, M. L., *Chemical reviews* **2003**, *103*, 2921-2944; (d) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L., *Chemical reviews* **1996**, *96*, 395-422; (e) Susse, L.; Stoltz, B. M., *Chemical reviews* **2021**, *121*, 4084-4099.
88. Hamada, Y.; Kakugawa, K.; Nemoto, T.; Kohno, Y., *Synthesis* **2011**, *2011*, 2540-2548.
89. Ghorai, S.; Chirke, S. S.; Xu, W. B.; Chen, J. F.; Li, C., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 11430-11434.
90. Xu, W.-B.; Ghorai, S.; Huang, W.; Li, C., *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 4491-4496.
91. Seehafer, K.; Malakar, C. C.; Bender, M.; Qu, J.; Liang, C.; Helmchen, G., *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016*, 493-501.
92. González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J., *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 6199-6211.
93. Chien, C.-W.; Shi, C.; Lin, C.-F.; Ojima, I., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6513-6523.
94. Trost, B. M.; Dong, G., *Chemistry – a European Journal* **2009**, *15*, 6910-6919.
95. (a) Sun, M.; Liu, M.; Li, C., *Chemistry* **2021**, *27*, 3457-3462; (b) Tu, H. F.; Nie, Y. H.; Zheng, C.; You, S. L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, *364*, 3432-3437.
96. (a) Trost, B. M.; Zhang, T., *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 3759-61; (b) Trost, B. M.; Zhang, T., *Chemistry* **2011**, *17*, 3630-43; (c) Trost, B. M.; Dong, G., *Chemistry* **2009**, *15*, 6910-9.
97. Trost, B. M.; Kaneko, T.; Andersen, N. G.; Tappertzhofen, C.; Fahr, B., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 18944-7.
98. (a) Alujas-Burgos, S.; Oliveras-González, C.; Álvarez-Larena, Á.; Bayón, P.; Figueredo, M., *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83*, 5052-5057; (b) Luo, G.; Xiang, M.; Krische, M. J., *Organic letters* **2019**, *21*, 2493-2497; (c) Soriano, S.; Azzouz, M.; Llaveria, J.; Marcé, P.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S., *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 5217-5221; (d) Soriano, S.; Escudero-Casao, M.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, *358*, 4057-4066.
99. (a) Fernandes, R. A.; Kattanguru, P.; Gholap, S. P.; Chaudhari, D. A., *Organic & biomolecular chemistry* **2017**, *15*, 2672-2710; (b) Gerstner, N. C.; Schomaker, J. M., *The Journal of organic chemistry* **2019**, *84*, 14092-14100.
100. Nocquet, P.-A.; Henrion, S.; Macé, A.; Carboni, B.; Villalgorido, J. M.; Carreaux, F., *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 1295-1307.
101. Anderson, C. E.; Overman, L. E., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 12412-3.
102. (a) Jamieson, A. G.; Sutherland, A., *Organic & biomolecular chemistry* **2005**, *3*, 735-736; (b) Jamieson, A. G.; Sutherland, A.; Willis, C. L., *Organic & biomolecular chemistry* **2004**, *2*, 808-809.
103. Lumbroso, A.; Cooke, M. L.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 1890-1932.
104. Strick, B. F.; Mundal, D. A.; Thomson, R. J., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 14252-5.
105. (a) Murakami, M.; Katsuki, T., *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 3947-3949; (b) Murakami, M.; Uchida, T.; Saito, B.; Katsuki, T., *Chirality* **2003**, *15*, 116-123.
106. (a) Bao, H.; Tambar, U. K., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 18495-8; (b) Bao, H.; Bayeh, L.; Tambar, U. K., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2013**, *24*, 2459-2463.
107. (a) Liu, G.; Yin, G.; Wu, L., *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 4733-6; (b) Yin, G.; Wu, Y.; Liu, G., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 11978-87; (c) Reed, S. A.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 3316-8; (d) Reed, S. A.; Mazzotti, A. R.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 11701-

- 6; (e) Pattillo, C. C.; Strambeanu, I.; Calleja, P.; Vermeulen, N. A.; Mizuno, T.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 1265-72.
108. Shimizu, Y.; Obora, Y.; Ishii, Y., *Organic letters* **2010**, *12*, 1372-4.
109. Xiong, T.; Li, Y.; Mao, L.; Zhang, Q.; Zhang, Q., *Chemical Communications* **2012**, *48*, 2246-2248.
110. Harris, R. J.; Park, J.; Nelson, T. A. F.; Iqbal, N.; Salgueiro, D. C.; Bacsa, J.; MacBeth, C. E.; Baik, M. H.; Blakey, S. B., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 5842-5851.
111. (a) Ma, R.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 3202-3205; (b) Burman, J. S.; Blakey, S. B., *Angewandte Chemie* **2017**, *56*, 13666-13669.
112. Chen, H.; Yang, W.; Wu, W.; Jiang, H., *Organic & biomolecular chemistry* **2014**, *12*, 3340-3343.
113. Sen, A.; Zhu, L.; Takizawa, S.; Takenaka, K.; Sasai, H., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 3558-3563.
114. (a) Vemula, S. R.; Kumar, D.; Cook, G. R., *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 5295-5301; (b) Luzung, M. R.; Lewis, C. A.; Baran, P. S., *Angewandte Chemie* **2009**, *48*, 7025-9.
115. (a) Lei, H.; Rovis, T., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 2268-2273; (b) Knecht, T.; Mondal, S.; Ye, J. H.; Das, M.; Glorius, F., *Angewandte Chemie* **2019**, *58*, 7117-7121.
116. Du, H.; Yuan, W.; Zhao, B.; Shi, Y., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 7496-7.
117. Wang, B.; Du, H.; Shi, Y., *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 8224-7.
118. (a) Cheng, Q.; Chen, J.; Lin, S.; Ritter, T., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 17287-17293; (b) Yi, X.; Hu, X., *Chemical science* **2020**, *12*, 1901-1906; (c) Li, G.; Chen, J., *Green Synthesis and Catalysis* **2022**, *3*, 306-308; (d) Wang, D. J.; Targos, K.; Wickens, Z. K., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 21503-21510.
119. Ali, S. Z.; Budaitis, B. G.; Fontaine, D. F. A.; Pace, A. L.; Garwin, J. A.; White, M. C., *Science* **2022**, *376*, 276-283.
120. Teh, W. P.; Obenschain, D. C.; Black, B. M.; Michael, F. E., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 16716-16722.
121. (a) Du, H.; Zhao, B.; Shi, Y., *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 8590-1; (b) Fu, R.; Zhao, B.; Shi, Y., *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74*, 7577-80.
122. (a) Fraunhofer, K. J.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 7274-6; (b) Rice, G. T.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 11707-11.
123. Milczek, E.; Boudet, N.; Blakey, S., *Angewandte Chemie* **2008**, *47*, 6825-8.
124. Paradine, S. M.; White, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 2036-9.
125. Khrakovsky, D. A.; Tao, C.; Johnson, M. W.; Thornbury, R. T.; Shevick, S. L.; Toste, F. D., *Angewandte Chemie* **2016**, *55*, 6079-83.
126. Nishina, N.; Yamamoto, Y., *Angewandte Chemie* **2006**, *45*, 3314-7.
127. Hilpert, L. J.; Sieger, S. V.; Haydl, A. M.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 3378-3381.
128. Khrakovsky, D. A.; Tao, C.; Johnson, M. W.; Thornbury, R. T.; Shevick, S. L.; Toste, F. D., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 6079-6083.
129. (a) Berthold, D.; Breit, B., *Organic letters* **2018**, *20*, 598-601; (b) Cooke, M. L.; Xu, K.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 10876-10879; (c) Haydl, A. M.; Xu, K.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 7149-7153; (d) Li, C.; Kähny, M.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 13780-13784; (e) Liang, L.; Niu, H.-Y.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M., *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5*, 3148-3152; (f) Parveen, S.; Li, C.; Hassan, A.; Breit, B., *Organic letters* **2017**, *19*, 2326-2329; (g) Schmidt, J. P.; Li, C.; Breit, B., *Chemistry – a European Journal* **2017**, *23*, 6531-6534; (h)

- Thieme, N.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 1520-1524; (i) Xu, K.; Thieme, N.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 2162-2165; (j) Xu, K.; Thieme, N.; Breit, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 7268-7271; (k) Zhou, Y.; Breit, B., *Chemistry – a European Journal* **2017**, *23*, 18156-18160.
130. (a) Berthold, D.; Breit, B., *Organic letters* **2020**, *22*, 565-568; (b) Zheng, J.; Wörl, B.; Breit, B., *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019*, 5180-5182.
131. Xu, K.; Wang, Y.-H.; Khakyzadeh, V.; Breit, B., *Chemical science* **2016**, *7*, 3313-3316.
132. Xu, K.; Gilles, T.; Breit, B., *Nature Communications* **2015**, *6*, 7616.
133. Nishina, N.; Yamamoto, Y., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2007**, *2007*, 1767-1770.
134. Nishina, N.; Yamamoto, Y., *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45*, 3314-3317.
135. Chen, Q.-A.; Chen, Z.; Dong, V. M., *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 8392-8395.
136. (a) Greenhalgh, M. D.; Jones, A. S.; Thomas, S. P., *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190-222; (b) Chianese, A. R.; Lee, S. J.; Gagné, M. R., *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 4042-4059; (c) Vasseur, A.; Bruffaerts, J.; Marek, I., *Nature Chemistry* **2016**, *8*, 209-219; (d) Lan, X.-W.; Wang, N.-X.; Xing, Y., *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 5821-5851; (e) Campeau, D.; León Rayo, D. F.; Mansour, A.; Muratov, K.; Gagosz, F., *Chemical Reviews* **2021**, *121*, 8756-8867; (f) Wilson, M. R.; Taylor, R. E., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 4078-4087; (g) Guo, J.; Cheng, Z.; Chen, J.; Chen, X.; Lu, Z., *Accounts of chemical research* **2021**, *54*, 2701-2716; (h) Bertrand, X.; Chabaud, L.; Paquin, J.-F., *Chemistry – An Asian Journal* **2021**, *16*, 563-574; (i) Montgomery, T. P.; Ahmed, T. S.; Grubbs, R. H., *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 11024-11036; (j) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R., *Nature* **2007**, *450*, 243-251; (k) McDonald, R. I.; Liu, G.; Stahl, S. S., *Chemical reviews* **2011**, *111*, 2981-3019.
137. Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 19354-19357.
138. (a) Li, M.-B.; Li, H.; Wang, J.; Liu, C.-R.; Tian, S.-K., *Chemical Communications* **2013**, *49*, 8190-8192; (b) Xu, J.-K.; Wang, Y.; Gu, Y.; Tian, S.-K., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2016**, *358*, 1854-1858.
139. Wu, X.-S.; Chen, Y.; Li, M.-B.; Zhou, M.-G.; Tian, S.-K., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 14694-14697.
140. Wang, Y.; Xu, J.-K.; Gu, Y.; Tian, S.-K., *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, *1*, 812-816.
141. Wang, T.-T.; Wang, F.-X.; Yang, F.-L.; Tian, S.-K., *Chemical Communications* **2014**, *50*, 3802-3805.
142. Li, M.-B.; Wang, Y.; Tian, S.-K., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 2968-2971.
143. Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Park, M.-S.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H., *The Journal of organic chemistry* **1999**, *64*, 9450-9458.
144. Wang, Y.; Li, M.; Ma, X.; Liu, C.; Gu, Y.; Tian, S.-K., *Chinese Journal of Chemistry* **2014**, *32*, 741-751.
145. Trost, B. M.; Fandrick, D. R.; Brodmann, T.; Stiles, D. T., *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 6123-6125.
146. Trost, B. M.; Osipov, M.; Dong, G., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 15800-15807.
147. Lowe, M. A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C. C.; Lawrence, P. G.; Fontana, F.; Calabrese, A. A.; Aggarwal, V. K., *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6370-6374.
148. Kobzev, M. S.; Titov, A. A.; Varlamov, A. V., *Russian Chemical Bulletin* **2021**, *70*, 1213-1259.
149. (a) Kandeel, K. A.; Vernon, J. M., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1987**, 2023-2026; (b) Laabs, S.; Münch, W.; Bats, J. W.; Nubbemeyer, U., *Tetrahedron*

- 2002**, 58, 1317-1334; (c) Nubbemeyer, U., *The Journal of organic chemistry* **1996**, 61, 3677-3686; (d) Vedejs, E.; Gingras, M., *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 579-588; (e) Yoon, T. P.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 2911-2912.
150. (a) DIEDERICH, M.; NUBBEMEYER, U., *ChemInform* **1995**, 26; (b) Painter, P. P.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J., *The Journal of organic chemistry* **2015**, 80, 11699-11705; (c) Weston, M. H.; Nakajima, K.; Back, T. G., *The Journal of organic chemistry* **2008**, 73, 4630-4637; (d) Weston, M. H.; Nakajima, K.; Parvez, M.; Back, T. G., *Chemical Communications* **2006**, 3903-3905.
151. (a) Aoki, T.; Koya, S.; Yamasaki, R.; Saito, S., *Organic letters* **2012**, 14, 4506-4509; (b) Cant, A. A.; Bertrand, G. H. V.; Henderson, J. L.; Roberts, L.; Greaney, M. F., *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 5199-5202; (c) Medina, S.; González-Gómez, Á.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J., *Organic & biomolecular chemistry* **2012**, 10, 7167-7176.
152. (a) Laabs, S., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **1999**, 1999, 25-28; (b) Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U.; Bats, J. W., *The Journal of organic chemistry* **2000**, 65, 1710-1720; (c) Sudau, A.; Nubbemeyer, U., *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, 37, 1140-1143; (d) Zhang, N.; Nubbemeyer, U., *Synthesis* **2002**, 2002, 0242-0252.
153. (a) Chauhan, D. P.; Varma, S. J.; Gudem, M.; Panigrahi, N.; Singh, K.; Hazra, A.; Talukdar, P., *Organic & biomolecular chemistry* **2017**, 15, 4822-4830; (b) Shen, M.-H.; Xu, K.; Sun, C.-H.; Xua, H.-D., *Organic letters* **2015**, 17, 5598-5601; (c) Wang, C.-G.; Wu, R.; Li, T.-P.; Jia, T.; Li, Y.; Fang, D.; Chen, X.; Gao, Y.; Ni, H.-L.; Hu, P.; Wang, B.-Q.; Cao, P., *Organic letters* **2020**, 22, 3234-3238; (d) Xu, H.-D.; Jia, Z.-H.; Xu, K.; Han, M.; Jiang, S.-N.; Cao, J.; Wang, J.-C.; Shen, M.-H., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 9284-9288.
154. Aranha Potter, R.; Bowser, A. M.; Yang, Y.; Madalengoitia, J. S.; Ziller, J. W., *The Journal of organic chemistry* **2013**, 78, 11772-11782.
155. (a) Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Taylor, R. J. K., *Organic letters* **2004**, 6, 19-22; (b) Luedtke, M. W.; Pisano, J.; Paquin, L.; Walker, J.; Madalengoitia, J. S., *The Journal of organic chemistry* **2021**, 86, 8197-8215; (c) Walker, J. D.; Madalengoitia, J. S., *Tetrahedron Letters* **2015**, 56, 3786-3789.
156. (a) Aranha, R. M.; Bowser, A. M.; Madalengoitia, J. S., *Organic letters* **2009**, 11, 575-578; (b) Bowser, A. M.; Madalengoitia, J. S., *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 2869-2872; (c) Koya, S.; Yamanoi, K.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Masu, H.; Saito, S., *Organic letters* **2009**, 11, 5438-5441; (d) Sau, S. P.; Hrdlicka, P. J., *The Journal of organic chemistry* **2012**, 77, 5-16.
157. (a) Dai, R.-H.; Wang, Q.; Chen, Z.-X.; Tian, S.-K., *The Journal of organic chemistry* **2021**, 86, 3065-3073; (b) Lambert, T. H.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 13646-13647; (c) Miró, J.; Gensch, T.; Ellwart, M.; Han, S.-J.; Lin, H.-H.; Sigman, M. S.; Toste, F. D., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, 142, 6390-6399.
158. (a) Bao, H.; Qi, X.; Tambar, U. K., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2011**, 2011, 1789-1792; (b) Theodorou, A.; Limnios, D.; Kokotos, C. G., *Chemistry – a European Journal* **2015**, 21, 5238-5241.
159. (a) Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y., *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41, 303-306; (b) Reetz, M. T.; Lauterbach, E. H., *Tetrahedron Letters* **1991**, 32, 4481-4482; (c) Wei, H.; Qiao, C.; Liu, G.; Yang, Z.; Li, C.-c., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, 620-624.
160. Yu, X.; Wannemacher, N.; Peters, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, 59, 10944-10948.
161. Strick, B. F.; Mundal, D. A.; Thomson, R. J., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, 133, 14252-14255.

162. Jin, Y.-X.; Yu, B.-K.; Qin, S.-P.; Tian, S.-K., *Chemistry – a European Journal* **2019**, *25*, 5169-5172.
163. (a) Pan, X.; Ma, Y.; Liu, Z., *Organic & biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 7393-7399; (b) Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K., *Organic letters* **2016**, *18*, 4872-4875.
164. Coldham, I.; L. Middleton, M.; L. Taylor, P., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1998**, 2817-2822.
165. Dai, R.-H.; Han, L.; Wang, Q.; Tian, S.-K., *Chemical Communications* **2021**, *57*, 8449-8451.
166. (a) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V., *The Journal of organic chemistry* **1981**, *46*, 5094-5102; (b) Rowlands, G. J.; Kentish Barnes, W., *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5347-5350; (c) Sançon, J.; Sweeney, J. B., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2008**, *2008*, 2213-2214; (d) Sançon, J.; Sweeney, J. B., *Synlett : accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2010**, *2010*, 664-666; (e) Stephen Clark, J.; Hodgson, P. B., *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2519-2522; (f) Zhou, C.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M., *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 7072-7082.
167. (a) Nash, A.; Soheili, A.; Tambar, U. K., *Organic letters* **2013**, *15*, 4770-4773; (b) Soheili, A.; Tambar, U. K., *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 12956-12959; (c) Soheili, A.; Tambar, U. K., *Organic letters* **2013**, *15*, 5138-5141; (d) Spoehrle, S. S. M.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 11895-11902.
168. Mennie, K. M.; Banik, S. M.; Reichert, E. C.; Jacobsen, E. N., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 4797-4802.
169. Jaganathan, A.; Garzan, A.; Whitehead, D. C.; Staples, R. J.; Borhan, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 2593-2596.
170. Liu, G.-Q.; Yang, C.-H.; Li, Y.-M., *The Journal of organic chemistry* **2015**, *80*, 11339-11350.
171. Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D., *Science* **2011**, *334*, 1681-1684.
172. Engman, L., *The Journal of organic chemistry* **1991**, *56*, 3425-3430.
173. Qin, T.; Jiang, Q.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X., *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17*, 1763-1766.
174. Ranjith, J.; Rajesh, N.; Sridhar, B.; Radha Krishna, P., *Organic & biomolecular chemistry* **2016**, *14*, 10074-10079.
175. Abazid, A. H.; Hollwedel, T.-N.; Nachtsheim, B. J., *Organic letters* **2021**, *23*, 5076-5080.
176. (a) Castellano, S.; Kuck, D.; Sala, M.; Novellino, E.; Lyko, F.; Sbardella, G., *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 2321-2325; (b) Castellano, S.; Kuck, D.; Viviano, M.; Yoo, J.; López-Vallejo, F.; Conti, P.; Tamborini, L.; Pinto, A.; Medina-Franco, J. L.; Sbardella, G., *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 7663-7677; (c) Davidson, B. S., *Chemical reviews* **1993**, *93*, 1771-1791.
177. Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45.
178. (a) Deng, Q.-H.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Zhao, Q.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J., *Chemical Communications* **2015**, *51*, 3537-3540; (b) Fu, W.; Han, X.; Zhu, M.; Xu, C.; Wang, Z.; Ji, B.; Hao, X.-Q.; Song, M.-P., *Chemical Communications* **2016**, *52*, 13413-13416; (c) Ricci, P.; Khotavivattana, T.; Pfeifer, L.; Médebielle, M.; Morphy, J. R.; Gouverneur, V., *Chemical science* **2017**, *8*, 1195-1199.
179. (a) Ha, T. M.; Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2205-2210; (b) Yan, Z.; Sun, B.; Huang, P.; Zhao, H.; Ding, H.; Su, W.; Jin, C., *Chinese Chemical Letters* **2022**, *33*, 1997-2000.
180. Zhang, Y.-A.; Ding, Z.; Liu, P.; Guo, W.-S.; Wen, L.-R.; Li, M., *Organic Chemistry Frontiers* **2020**, *7*, 1321-1326.
181. Morse, P. D.; Nicewicz, D. A., *Chemical science* **2015**, *6*, 270-274.
182. Kim, E.; Choi, S.; Kim, H.; Cho, E. J., *Chemistry – a European Journal* **2013**, *19*, 6209-6212.

183. Liu, X.-X.; Jia, J.; Wang, Z.; Zhang, Y.-T.; Chen, J.; Yang, K.; He, C.-Y.; Zhao, L., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2604-2608.
184. (a) Ran, C.-K.; Huang, H.; Li, X.-H.; Wang, W.; Ye, J.-H.; Yan, S.-S.; Wang, B.-Q.; Feng, C.; Yu, D.-G., *Chinese Journal of Chemistry* **2020**, *38*, 69-76; (b) Soldi, L.; Massera, C.; Costa, M.; Della Ca', N., *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 1379-1383; (c) Wang, M.-Y.; Cao, Y.; Liu, X.; Wang, N.; He, L.-N.; Li, S.-H., *Green Chemistry* **2017**, *19*, 1240-1244; (d) Ye, J.-H.; Song, L.; Zhou, W.-J.; Ju, T.; Yin, Z.-B.; Yan, S.-S.; Zhang, Z.; Li, J.; Yu, D.-G., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 10022-10026; (e) Yin, Z.-B.; Ye, J.-H.; Zhou, W.-J.; Zhang, Y.-H.; Ding, L.; Gui, Y.-Y.; Yan, S.-S.; Li, J.; Yu, D.-G., *Organic letters* **2018**, *20*, 190-193.
185. Sun, L.; Ye, J.-H.; Zhou, W.-J.; Zeng, X.; Yu, D.-G., *Organic letters* **2018**, *20*, 3049-3052.
186. Tsuritani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K., *Organic letters* **2001**, *3*, 2709-2711.
187. Chen, X.; Lin, J.; Wang, B.; Tian, X., *Organic letters* **2020**, *22*, 7704-7708.
188. Xu, H.; Han, T.; Luo, X.; Deng, W.-P., *Chinese Journal of Chemistry* **2021**, *39*, 666-670.
189. Zhao, W.; Chen, K.-Z.; Li, A.-Z.; Li, B.-J., *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 13071-13078.
190. Morandi, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 2944-2948.
191. Huang, Q.; Li, Y.-W.; Ning, X.-S.; Jiang, G.-Q.; Zhang, X.-W.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B., *Organic letters* **2020**, *22*, 965-969.
192. Li, W.; Boon, J. K.; Zhao, Y., *Chemical science* **2018**, *9*, 600-607.
193. (a) Dhungana, R. K.; Sapkota, R. R.; Niroula, D.; Giri, R., *Chemical science* **2020**, *11*, 9757-9774; (b) Ghosh, S.; Patel, S.; Chatterjee, I., *Chemical Communications* **2021**, *57*, 11110-11130; (c) Janssen-Müller, D.; Sahoo, B.; Sun, S.-Z.; Martin, R., *Israel Journal of Chemistry* **2020**, *60*, 195-206; (d) Li, Y.; Wu, D.; Cheng, H.-G.; Yin, G., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 7990-8003; (e) Sommer, H.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R.; Marek, I., *ACS Central Science* **2018**, *4*, 153-165.
194. Patel, M.; Desai, B.; Sheth, A.; Dholakiya, B. Z.; Naveen, T., *Asian Journal of Organic Chemistry* **2021**, *10*, 3201-3232.
195. (a) Edlová, T.; Čubiňák, M.; Tobrman, T., *Synthesis* **2020**, *53*, 255-266; (b) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W., *Chemical reviews* **2007**, *107*, 4698-4745; (c) Morzycki, J. W., *Steroids* **2011**, *76*, 949-966; (d) Negishi, E.-i.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H., *Accounts of chemical research* **2008**, *41*, 1474-1485; (e) Neveselý, T.; Wienhold, M.; Molloy, J. J.; Gilmour, R., *Chemical reviews* **2022**, *122*, 2650-2694; (f) Shahane, S.; Bruneau, C.; Fischmeister, C., *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3436-3459.
196. (a) Heravi, M. M.; Lashaki, T. B.; Poorahmad, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 405-495; (b) Pfenninger, A., *Synthesis* **1986**, *1986*, 89-116.
197. (a) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Esfandyari, M.; Lashaki, T. B., *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 987-1043; (b) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B., *Chemical reviews* **1994**, *94*, 2483-2547.
198. Liu, T.; Yang, Y.; Wang, C., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 14256-14260.
199. (a) Bai, Z.; Bai, Z.; Song, F.; Wang, H.; Chen, G.; He, G., *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 933-940; (b) Lu, M.-Z.; Luo, H.; Hu, Z.; Shao, C.; Kan, Y.; Loh, T.-P., *Organic letters* **2020**, *22*, 9022-9028; (c) Lv, H.; Xiao, L.-J.; Zhao, D.; Zhou, Q.-L., *Chemical science* **2018**, *9*, 6839-6843; (d) Matsuura, R.; Jenkins, T. C.; Hill, D. E.; Yang, K. S.; Gallego, G. M.; Yang, S.; He, M.; Wang, F.; Marsters, R. P.; McAlpine, I.; Engle, K. M., *Chemical science* **2018**, *9*, 8363-8368; (e) Nimmagadda, S. K.; Liu, M.; Karunananda, M. K.; Gao, D.-W.; Apolinar, O.; Chen, J. S.; Liu, P.; Engle, K. M., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 3923-3927; (f) Shen, H.-C.; Zhang, L.; Chen, S.-S.; Feng, J.; Zhang, B.-W.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Gong, L.-Z., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 791-797; (g) Wang, C.; Xiao, G.; Guo, T.; Ding, Y.; Wu, X.; Loh, T.-P., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 9332-9336; (h) Wang, H.; Bai,

- Z.; Jiao, T.; Deng, Z.; Tong, H.; He, G.; Peng, Q.; Chen, G., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 3542-3546; (i) Wei, C.; Ye, X.; Xing, Q.; Hu, Y.; Xie, Y.; Shi, X., *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17*, 6607-6611; (j) Yang, K. S.; Gurak, J. A., Jr.; Liu, Z.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 14705-14712.
200. O'Duill, M. L.; Matsuura, R.; Wang, Y.; Turnbull, J. L.; Gurak, J. A., Jr.; Gao, D.-W.; Lu, G.; Liu, P.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 15576-15579.
201. Wang, Z.-X.; Li, B.-J., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 9312-9320.
202. Tsui, G. C.; Menard, F.; Lautens, M., *Organic letters* **2010**, *12*, 2456-2459.
203. Tsui, G. C.; Lautens, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 8938-8941.
204. Vanable, E. P.; Kennemur, J. L.; Joyce, L. A.; Ruck, R. T.; Schultz, D. M.; Hull, K. L., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 739-742.
205. Ickes, A. R.; Ensign, S. C.; Gupta, A. K.; Hull, K. L., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 11256-11259.
206. Chakrabarty, S.; Takacs, J. M., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 6066-6069.
207. Xi, Y.; Hartwig, J. F., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 6703-6706.
208. Fitzgerald, L. S.; O'Duill, M. L., *Chemistry – a European Journal* **2021**, *27*, 8411-8436.
209. (a) Evans, D. A.; Carter, P. H.; Dinsmore, C. J.; Barrow, J. C.; Katz, J. L.; Kung, D. W., *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 4535-4538; (b) Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A., *The Journal of organic chemistry* **1983**, *48*, 2424-2426.
210. Wang, D.; He, Y.; Dai, H.; Huang, C.; Yuan, X.-A.; Xie, J., *Chinese Journal of Chemistry* **2020**, *38*, 1497-1502.
211. Han, J.; Yu, H.; Zi, W., *Organic letters* **2022**, *24*, 6154-6158.
212. (a) Li, Z.-Q.; Apolinar, O.; Deng, R.; Engle, K. M., *Chemical science* **2021**, *12*, 11038-11044; (b) Li, Z.-Q.; Fu, Y.; Deng, R.; Tran, V. T.; Gao, Y.; Liu, P.; Engle, K. M., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 23306-23312.
213. Yang, P.-F.; Zhu, L.; Liang, J.-X.; Zhao, H.-T.; Zhang, J.-X.; Zeng, X.-W.; Ouyang, Q.; Shu, W., *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 5795-5805.
214. (a) Zhang, Y.; Chen, G.; Zhao, D., *Chemical science* **2019**, *10*, 7952-7957; (b) Basnet, P.; Dhungana, R. K.; Thapa, S.; Shrestha, B.; Kc, S.; Sears, J. M.; Giri, R., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 7782-7786; (c) Derosa, J.; Kleinmans, R.; Tran, V. T.; Karunananda, M. K.; Wisniewski, S. R.; Eastgate, M. D.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 17878-17883; (d) Basnet, P.; Kc, S.; Dhungana, R. K.; Shrestha, B.; Boyle, T. J.; Giri, R., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 15586-15590; (e) Derosa, J.; Kang, T.; Tran, V. T.; Wisniewski, S. R.; Karunananda, M. K.; Jankins, T. C.; Xu, K. L.; Engle, K. M., *Angewandte Chemie* **2020**, *59*, 1201-1205.
215. Derosa, J.; Tran, V. T.; Boulous, M. N.; Chen, J. S.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 10657-10660.
216. (a) Derosa, J.; van der Puyl, V. A.; Tran, V. T.; Liu, M.; Engle, Keary M., *Chemical science* **2018**, *9*, 5278-5283; (b) Tran, V. T.; Li, Z.-Q.; Gallagher, T. J.; Derosa, J.; Liu, P.; Engle, K. M., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 7029-7034.
217. Su, W.; Gong, T.-J.; Lu, X.; Xu, M.-Y.; Yu, C.-G.; Xu, Z.-Y.; Yu, H.-Z.; Xiao, B.; Fu, Y., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 12957-12961.
218. Wu, F.-P.; Wu, X.-F., *Chemical science* **2021**, *12*, 10341-10346.
219. Zhao, X.; Tu, H.-Y.; Guo, L.; Zhu, S.; Qing, F.-L.; Chu, L., *Nature Communications* **2018**, *9*, 3488.
220. van der Puyl, V. A.; Derosa, J.; Engle, K. M., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 224-229.
221. Liu, Z.; Wang, Y.; Wang, Z.; Zeng, T.; Liu, P.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 11261-11270.
222. Li, Y.; Ali, A.; Dong, J.; Zhang, Y.; Shi, L.; Liu, Q.; Fu, J., *Organic letters* **2021**, *23*, 4072-4077.
223. Liu, Z.; Li, X.; Zeng, T.; Engle, K. M., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 3260-3265.

224. Bai, Z.; Zheng, S.; Bai, Z.; Song, F.; Wang, H.; Peng, Q.; Chen, G.; He, G., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 6502-6509.
225. Liu, Z.; Zeng, T.; Yang, K. S.; Engle, K. M., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 15122-15125.
226. Li, J. J., Brown Hydroboration. In *Name Reactions: a Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Li, J. J., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2021.
227. (a) Iwamoto, H.; Imamoto, T.; Ito, H., *Nature Communications* **2018**, *9*, 2290; (b) Smith, J. R.; Collins, B. S. L.; Hesse, M. J.; Graham, M. A.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 9148-9151.
228. (a) Barker, T. J.; Boger, D. L., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 13588-13591; (b) Capilato, J. N.; Bume, D. D.; Lee, W. H.; Hoffenberg, L. E. S.; Jokhai, R. T.; Lectka, T., *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83*, 14234-14244; (c) Shigehisa, H.; Nishi, E.; Fujisawa, M.; Hiroya, K., *Organic letters* **2013**, *15*, 5158-5161.
229. (a) Li, Y.; Studer, A., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 8221-8224; (b) Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Médebielle, M.; Gouverneur, V., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 2505-2508; (c) Nadiveedhi, M. R.; Cirandur, S. R.; Akondi, S. M., *Green Chemistry* **2020**, *22*, 5589-5593; (d) Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A., *Chemical science* **2013**, *4*, 3160-3165; (e) Wu, T.; Cheng, J.; Chen, P.; Liu, G., *Chemical Communications* **2013**, *49*, 8707-8709; (f) Xiao, H.; Shen, H.; Zhu, L.; Li, C., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 11440-11445.
230. (a) Ortial, S.; Fisher, H. C.; Montchamp, J.-L., *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 6599-6608; (b) Yuan, Z.; Wang, S.; Li, M.; Chen, T.; Fan, J.; Xiong, F.; Li, Q.; Hu, P.; Wang, B.-Q.; Cao, P.; Li, Y., *Green Chemistry* **2021**, *23*, 3600-3606.
231. (a) Chawla, R.; Singh, A. K.; Yadav, L. D. S., *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 2032-2036; (b) Girijavallabhan, V.; Alvarez, C.; Njoroge, F. G., *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 6442-6446; (c) Lin, L.; Yang, Z.; Liu, J.; Wang, J.; Zheng, J.; Li, J.-L.; Zhang, X.; Liu, X.-W.; Jiang, H.; Li, J., *Green Chemistry* **2021**, *23*, 5467-5473; (d) Tamai, T.; Fujiwara, K.; Higashimae, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A., *Organic letters* **2016**, *18*, 2114-2117.
232. (a) Buslov, I.; Song, F.; Hu, X., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 12295-12299; (b) Cheng, B.; Liu, W.; Lu, Z., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 5014-5017.
233. (a) Heravi, M. M.; Lashaki, T. B.; Poorahmad, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 405-495; (b) Mukaiyama, T.; Isayama, S.; Inoki, S.; Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T., *Chemistry Letters* **1989**, *18*, 449-452; (c) Colladon, M.; Scarso, A.; Sgarbossa, P.; Michelin, R. A.; Strukul, G., *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 7680-9; (d) Shigehisa, H.; Aoki, T.; Yamaguchi, S.; Shimizu, N.; Hiroya, K., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 10306-9; (e) Sawada, Y.; Matsumoto, K.; Katsuki, T., *Angewandte Chemie* **2007**, *46*, 4559-61; (f) Lansing, M.; Engler, H.; Leuther, T. M.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A., *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3706-3709; (g) Limnios, D.; Kokotos, C. G., *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79*, 4270-6; (h) Kondakov, D. Y.; Negishi, E.-i., *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 1577-1578; (i) Itoh, T.; Matsueda, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M., *Chemistry* **2015**, *21*, 15955-9; (j) Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 13210-1; (k) Demming, R. M.; Hammer, S. C.; Nestl, B. M.; Gergel, S.; Fademrecht, S.; Pleiss, J.; Hauer, B., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 173-177; (l) Mlynarski, S. N.; Schuster, C. H.; Morken, J. P., *Nature* **2014**, *505*, 386-390; (m) Toribatake, K.; Nishiyama, H., *Angewandte Chemie* **2013**, *52*, 11011-5; (n) Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 10334-7.
234. (a) Miller, D. C.; Ganley, J. M.; Musacchio, A. J.; Sherwood, T. C.; Ewing, W. R.; Knowles, R. R., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 16590-16594; (b) Ma, S.; Hill, C.

- K.; Olen, C. L.; Hartwig, J. F., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 359-368; (c) Chen, X.; Xiao, F.; He, W.-M., *Organic Chemistry Frontiers* **2021**, *8*, 5206-5228; (d) Kim, C.; Uchida, T.; Katsuki, T., *Chem Commun (Camb)* **2012**, *48*, 7188-90; (e) Subbarayan, V.; Ruppel, J. V.; Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P., *Chem Commun (Camb)* **2009**, 4266-8; (f) Ma, S.; Xi, Y.; Fan, H.; Roediger, S.; Hartwig, J. F., *Chem* **2022**, *8*, 532-542; (g) Shen, X.; Chen, X.; Chen, J.; Sun, Y.; Cheng, Z.; Lu, Z., *Nat Commun* **2020**, *11*, 783; (h) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M., *Chemistry* **2018**, *24*, 5775-5778; (i) Olson, D. E.; Su, J. Y.; Roberts, D. A.; Du Bois, J., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 13506-9; (j) Minakata, S.; Miwa, H.; Yamamoto, K.; Hirayama, A.; Okumura, S., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 4112-4118; (k) Zhou, H.; Jian, W.; Qian, B.; Ye, C.; Li, D.; Zhou, J.; Bao, H., *Organic letters* **2017**, *19*, 6120-6123; (l) Fu, N.; Sauer, G. S.; Saha, A.; Loo, A.; Lin, S., *Science* **2017**, *357*, 575-579; (m) Lei, B.; Miao, Q.; Ma, L.; Fu, R.; Hu, F.; Ni, N.; Li, Z., *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17*, 2126-2133; (n) Makai, S.; Falk, E.; Morandi, B., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 21548-21555; (o) Jiang, H.; Studer, A., *Chemistry* **2019**, *25*, 516-520; (p) Falk, E.; Makai, S.; Delcaillau, T.; Gurtler, L.; Morandi, B., *Angewandte Chemie* **2020**, *59*, 21064-21071; (q) Zhu, S.; Buchwald, S. L., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 15913-6; (r) Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 9588-91; (s) Waser, J.; Carreira, E. M., *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 5676-7.
235. (a) Yang, K.; Song, Q., *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 1000-5; (b) Nelson, H. M.; Williams, B. D.; Miro, J.; Toste, F. D., *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 3213-3216; (c) Ma, X.; Dang, H.; Rose, J. A.; Rablen, P.; Herzon, S. B., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 5998-6007; (d) Green, S. A.; Matos, J. L.; Yagi, A.; Shenvi, R. A., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 12779-12782; (e) Grelaud, S.; Cooper, P.; Feron, L. J.; Bower, J. F., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 9351-9356; (f) Semba, K.; Ohtagaki, Y.; Nakao, Y., *Tetrahedron Letters* **2021**, *72*, 153059; (g) Li, Y.; Wei, H.; Yin, G., *Tetrahedron Letters* **2022**, *100*, 153889; (h) Wang, W.; Ding, C.; Yin, G., *Nature Catalysis* **2020**, *3*, 951-958; (i) Logan, K. M.; Sardini, S. R.; White, S. D.; Brown, M. K., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 159-162; (j) Sardini, S. R.; Lambright, A. L.; Trammel, G. L.; Omer, H. M.; Liu, P.; Brown, M. K., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 9391-9400; (k) Pang, H.; Wu, D.; Cong, H.; Yin, G., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 8555-8560; (l) Shu, W.; Garcia-Dominguez, A.; Quiros, M. T.; Mondal, R.; Cardenas, D. J.; Nevado, C., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 13812-13821; (m) Saper, N. I.; Ohgi, A.; Small, D. W.; Semba, K.; Nakao, Y.; Hartwig, J. F., *Nat Chem* **2020**, *12*, 276-283; (n) Peng, G.; Humblot, A.; Wischert, R.; De Oliveira Vigier, K.; Jiang, F.; Pera-Titus, M.; Jerome, F., *The Journal of organic chemistry* **2021**, *86*, 17896-17905; (o) Liu, Y. H.; Xie, P. P.; Liu, L.; Fan, J.; Zhang, Z. Z.; Hong, X.; Shi, B. F., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 19112-19120; (p) Kim, Y. L.; Park, S.-a.; Kim, J. H., *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, *2020*, 4026-4030; (q) Sevov, C. S.; Hartwig, J. F., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 2116-9.
236. (a) Joung, S.; Bergmann, A. M.; Brown, M. K., *Chemical science* **2019**, *10*, 10944-10947; (b) Lei, G.; Xu, M.; Chang, R.; Funes-Ardoiz, I.; Ye, J., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 11251-11261; (c) Li, Y.; Pang, H.; Wu, D.; Li, Z.; Wang, W.; Wei, H.; Fu, Y.; Yin, G., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 8872-8876; (d) Matos, J. L. M.; Vásquez-Céspedes, S.; Gu, J.; Oguma, T.; Shenvi, R. A., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 16976-16981; (e) Simlandy, A. K.; Sardini, S. R.; Brown, M. K., *Chemical science* **2021**, *12*, 5517-5521; (f) Sun, S.-Z.; Romano, C.; Martin, R., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 16197-16201; (g) Sun, S.-Z.; Talavera, L.; Spieß, P.; Day, C. S.; Martin, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 11740-11744; (h) Yang, Z.-P.; Fu, G. C., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 5870-5875; (i) Yue, W.-

- J.; Martin, R., *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 12132-12137; (j) Zhou, F.; Zhang, Y.; Xu, X.; Zhu, S., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 1754-1758.
237. Dong, V. M.; Kou, K. G. M.; Le, D. N., Transition-Metal-Catalyzed Hydroacylation. In *Organic Reactions*, pp 231-592.
238. (a) Bouisseau, A.; Gao, M.; Willis, M. C., *Chemistry – a European Journal* **2016**, *22*, 15624-15628; (b) Coulter, M. M.; Kou, K. G. M.; Galligan, B.; Dong, V. M., *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 16330-16333; (c) Coxon, T. J.; Fernández, M.; Barwick-Silk, J.; McKay, A. I.; Britton, L. E.; Weller, A. S.; Willis, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 10142-10149; (d) Ghosh, A.; Johnson, K. F.; Vickerman, K. L.; Walker, J. A.; Stanley, L. M., *Organic Chemistry Frontiers* **2016**, *3*, 639-644; (e) Hooper, J. F.; Seo, S.; Truscott, F. R.; Neuhaus, J. D.; Willis, M. C., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 1630-1634; (f) Hooper, J. F.; Young, R. D.; Weller, A. S.; Willis, M. C., *Chemistry – a European Journal* **2013**, *19*, 3125-3130; (g) Imai, M.; Tanaka, M.; Tanaka, K.; Yamamoto, Y.; Imai-Ogata, N.; Shimowatari, M.; Nagumo, S.; Kawahara, N.; Suemune, H., *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 1144-1150; (h) Iwumene, N. U. N.; Moseley, D. F.; Pullin, R. D. C.; Willis, M. C., *Chemical science* **2022**, *13*, 1504-1511; (i) Jun, C.-H.; Lee, D.-Y.; Lee, H.; Hong, J.-B., *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 3070-3072; (j) Murphy, S. K.; Petrone, D. A.; Coulter, M. M.; Dong, V. M., *Organic letters* **2011**, *13*, 6216-6219; (k) Pal, R.; O'Brien, S. C.; Willis, M. C., *Chemistry – a European Journal* **2020**, *26*, 11710-11714; (l) Prades, A.; Fernández, M.; Pike, S. D.; Willis, M. C.; Weller, A. S., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 8520-8524; (m) von Delius, M.; Le, C. M.; Dong, V. M., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 15022-15032; (n) Yañez, X.; Claver, C.; Castillon, S.; Fernandez, E., *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 1631-1634; (o) Zhang, T.; Qi, Z.; Zhang, X.; Wu, L.; Li, X., *Chemistry – a European Journal* **2014**, *20*, 3283-3287; (p) Lee, H.; Jun, C., *Bulletin of Korean Chemical Society* **1994**, *16*, 66-68.
239. (a) Leung, J. C.; Krische, M. J., *Chemical science* **2012**, *3*, 2202-2209; (b) Suggs, J. W., *Journal of the American Chemical Society* **1978**, *100*, 640-641.
240. Hooper, J. F.; Young, R. D.; Pernik, I.; Weller, A. S.; Willis, M. C., *Chemical science* **2013**, *4*, 1568-1572.
241. Arambasic, M.; Majhail, M. K.; Straker, R. N.; Neuhaus, J. D.; Willis, M. C., *Chemical Communications* **2019**, *55*, 2757-2760.
242. Murphy, S. K.; Bruch, A.; Dong, V. M., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 2455-2459.
243. Goetzke, F. W.; Sidera, M.; Fletcher, S. P., *Chemical science* **2022**, *13*, 236-240.
244. (a) Du, X.-W.; Ghosh, A.; Stanley, L. M., *Organic letters* **2014**, *16*, 4036-4039; (b) Lee, S.-C.; Guo, L.; Rueping, M., *Chemical Communications* **2019**, *55*, 14984-14987; (c) Liu, C.; Yuan, J.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W., *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 8997-9002; (d) Srinivas, K.; Ramana, C. V., *Organic letters* **2017**, *19*, 6466-6469.
245. Johnson, K. F.; Schneider, E. A.; Schumacher, B. P.; Ellern, A.; Scanlon, J. D.; Stanley, L. M., *Chemistry – a European Journal* **2016**, *22*, 15619-15623.
246. Wu, F.-P.; Yuan, Y.; Schünemann, C.; Kamer, P. C. J.; Wu, X.-F., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 10451-10455.
247. Chen, J.; Zhu, S., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 14089-14096.
248. Jhuang, H.-S.; Reddy, D. M.; Chen, T.-H.; Lee, C.-F., *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *5*, 1452-1456.
249. Paul, S.; Guin, J., *Chemistry – a European Journal* **2021**, *27*, 4412-4419.
250. Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 1735-1741.
251. (a) Amézquita-Valencia, M.; Achonduh, G.; Alper, H., *The Journal of organic chemistry* **2015**, *80*, 6419-6424; (b) Arderne, C.; Guzei, I. A.; Holzapfel, C. W.; Bredenkamp, T., *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1084-1093; (c) Kim, D.-S.; Park, W.-J.; Lee, C.-H.; Jun, C.-H., *The*

- Journal of organic chemistry* **2014**, *79*, 12191-12196; (d) Lin, I. J. B.; Alper, H., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1989**, 248-249; (e) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M., *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2805-2809; (f) Profir, I.; Beller, M.; Fleischer, I., *Organic & biomolecular chemistry* **2014**, *12*, 6972-6976; (g) Wu, L.; Liu, Q.; Jackstell, R.; Beller, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*, 6310-6320.
252. (a) Fleischer, I.; Dyballa, K. M.; Jennerjahn, R.; Jackstell, R.; Franke, R.; Spannenberg, A.; Beller, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 2949-2953; (b) Hua, K.; Liu, X.; Wei, B.; Shao, Z.; Deng, Y.; Zhong, L.; Wang, H.; Sun, Y., *Green Chemistry* **2021**, *23*, 8040-8046; (c) Jennerjahn, R.; Piras, I.; Jackstell, R.; Franke, R.; Wiese, K.-D.; Beller, M., *Chemistry – a European Journal* **2009**, *15*, 6383-6388; (d) Noonan, G. M.; Fuentes, J. A.; Copley, C. J.; Clarke, M. L., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 2477-2480; (e) Pandey, S.; Raj, K. V.; Shinde, D. R.; Vanka, K.; Kashyap, V.; Kurungot, S.; Vinod, C. P.; Chikkali, S. H., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 4430-4439; (f) Ren, W.; Chang, W.; Dai, J.; Shi, Y.; Li, J.; Shi, Y., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 14864-14867; (g) Sakai, N.; Mano, S.; Nozaki, K.; Takaya, H., *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 7033-7034; (h) Zhang, Y.; Sigrist, M.; Dydio, P., *European Journal of Organic Chemistry* **2021**, *2021*, 5985-5997; (i) Zhang, Y.; Torker, S.; Sigrist, M.; Bregović, N.; Dydio, P., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 18251-18265.
253. Ohmiya, H.; Tanabe, M.; Sawamura, M., *Organic letters* **2011**, *13*, 1086-1088.
254. Ohishi, T.; Zhang, L.; Nishiura, M.; Hou, Z., *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 8114-8117.
255. Juhl, M.; Laursen, S. L. R.; Huang, Y.; Nielsen, D. U.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T., *ACS Catalysis* **2017**, *7*, 1392-1396.
256. Gaydou, M.; Moragas, T.; Juliá-Hernández, F.; Martin, R., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 12161-12164.
257. Liu, Q.; Yuan, K.; Arockiam, P.-B.; Franke, R.; Doucet, H.; Jackstell, R.; Beller, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 4493-4497.
258. Sang, R.; Kucmierczyk, P.; Dong, K.; Franke, R.; Neumann, H.; Jackstell, R.; Beller, M., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 5217-5223.
259. (a) Ko, S.; Na, Y.; Chang, S., *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 750-751; (b) Konishi, H.; Ueda, T.; Muto, T.; Manabe, K., *Organic letters* **2012**, *14*, 4722-4725; (c) Li, B.; Lee, S.; Shin, K.; Chang, S., *Organic letters* **2014**, *16*, 2010-2013; (d) Park, E. J.; Lee, J. M.; Han, H.; Chang, S., *Organic letters* **2006**, *8*, 4355-4358.
260. Armanino, N.; Lafrance, M.; Carreira, E. M., *Organic letters* **2014**, *16*, 572-575.
261. Wang, L.; Floreancig, P. E., *Organic letters* **2004**, *6*, 4207-4210.
262. Wang, L.; Floreancig, P. E., *Organic letters* **2004**, *6*, 569-572.
263. Behr, A.; Obst, D.; Schulte, C.; Schosser, T., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2003**, *206*, 179-184.
264. Jiang, W.-l.; He, L.-m.; Huang, B.; Chen, Y.-q.; Zhou, G.-l.; Zhou, H.-j., *Journal of Fuel Chemistry and Technology* **2021**, *49*, 1173-1180.
265. (a) Wu, L.; Fleischer, I.; Jackstell, R.; Profir, I.; Franke, R.; Beller, M., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 14306-14312; (b) Yuki, Y.; Takahashi, K.; Tanaka, Y.; Nozaki, K., *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135*, 17393-17400.
266. (a) Ahmed, M.; Bronger, R. P. J.; Jackstell, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Beller, M., *Chemistry – a European Journal* **2006**, *12*, 8979-8988; (b) Stumpf, W. E.; Sar, M.; Clark, S. A.; DeLuca, H. F., *Science* **1982**, *215*, 1403-1405.
267. Seidensticker, T.; Furst, M. R. L.; Frauenlob, R.; Vondran, J.; Paetzold, E.; Kragl, U.; Vorholt, A. J., *ChemCatChem* **2015**, *7*, 4085-4090.
268. Zhou, X.; Zhang, G.; Gao, B.; Huang, H., *Organic letters* **2018**, *20*, 2208-2212.
269. (a) Fang, X.; Jackstell, R.; Beller, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 14089-14093; (b) Jiménez-Rodríguez, C.; Núñez-Magro, A. A.; Seidensticker, T.; Eastham,

- G. R.; Furst, M. R. L.; Cole-Hamilton, D. J., *Catalysis Science & Technology* **2014**, *4*, 2332-2339.
270. Liu, J.; Li, H.; Spannenberg, A.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 13544-13548.
271. Gaspar, B.; Carreira, E. M., *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 4519-4522.
272. Wang, G.; Xie, X.; Xu, W.; Liu, Y., *Organic Chemistry Frontiers* **2019**, *6*, 2037-2042.
273. Gao, J.; Ni, J.; Yu, R.; Cheng, G.-J.; Fang, X., *Organic letters* **2021**, *23*, 486-490.
274. Fang, X.; Yu, P.; Morandi, B., *Science* **2016**, *351*, 832-836.
275. Bhunia, A.; Bergander, K.; Studer, A., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 16353-16359.
276. (a) Jira, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 9034-9037; (b) Smidt, J.; W. Hafner; R. Jira; J. Sedlmeier; R. Sieber; R. Rüttinger; Kojer, H., *Angewandte Chemie International Edition* **1959**, *71*, 176-182.
277. (a) Baiju, T. V.; Gravel, E.; Doris, E.; Namboothiri, I. N. N., *Tetrahedron Letters* **2016**, *57*, 3993-4000; (b) Mann, S. E.; Benhamou, L.; Sheppard, T. D., *Synthesis* **2015**, *47*, 3079-3117.
278. Tsuji, J.; Nagashima, H.; Nemoo, H., *Organic Syntheses* **1984**, *62*, 9.
279. (a) Dong, J. J.; Browne, W. R.; Feringa, B. L., *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 734-744; (b) Hu, K.-F.; Ning, X.-S.; Qu, J.-P.; Kang, Y.-B., *The Journal of organic chemistry* **2018**, *83*, 11327-11332; (c) Jiang, Y.-Y.; Zhang, Q.; Yu, H.-Z.; Fu, Y., *ACS Catalysis* **2015**, *5*, 1414-1423; (d) Kim, K. E.; Li, J.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 13179-13182; (e) Muzart, J., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7505-7521; (f) Wickens, Z. K.; Morandi, B.; Grubbs, R. H., *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 11257-11260.
280. (a) Chu, C. K.; Ziegler, D. T.; Carr, B.; Wickens, Z. K.; Grubbs, R. H., *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55*, 8435-8439; (b) Friestad, G. K.; Jiang, T.; Mathies, A. K., *Organic letters* **2007**, *9*, 777-780; (c) Ning, X.-S.; Wang, M.-M.; Yao, C.-Z.; Chen, X.-M.; Kang, Y.-B., *Organic letters* **2016**, *18*, 2700-2703; (d) Weiner, B.; Baeza, A.; Jerphagnon, T.; Feringa, B. L., *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 9473-9474.
281. (a) McCombs, J. R.; Michel, B. W.; Sigman, M. S., *The Journal of organic chemistry* **2011**, *76*, 3609-3613; (b) Michel, B. W.; McCombs, J. R.; Winkler, A.; Sigman, M. S., *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 7312-7315.
282. (a) Carlson, A. S.; Calcanas, C.; Brunner, R. M.; Topczewski, J. J., *Organic letters* **2018**, *20*, 1604-1607; (b) DeLuca, R. J.; Edwards, J. L.; Steffens, L. D.; Michel, B. W.; Qiao, X.; Zhu, C.; Cook, S. P.; Sigman, M. S., *The Journal of organic chemistry* **2013**, *78*, 1682-1686.
283. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1971**, *10*, 496-497.
284. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *The Journal of Organic Chemistry* **1974**, *39*, 1612-1615.
285. (a) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M., *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 1255-1258; (b) Van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M., *The Journal of Organic Chemistry* **1979**, *44*, 4953-4962; (c) Pac, C.; Ihama, M.; Yasuda, M.; Miyauchi, Y.; Sakurai, H., *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 6495-6497; (d) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A., *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 5517-5520; (e) Fukuzumi, S.; Koumitsu, S.; Hironaka, K.; Tanaka, T., *Journal of the American Chemical Society* **1987**, *109*, 305-316; (f) Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M., *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 8736-8738.
286. Jablonski, A., *Nature* **1933**, *131*, 839-840.
287. (a) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A., *Coordination Chemistry Reviews* **1988**, *84*, 85-277; (b) Damrauer, N. H.; Cerullo, G.; Yeh, A.; Boussie, T. R.; Shank, C. V.; McCusker, J. K., *Science* **1997**, *275*, 54-7.
288. (a) Wang, J.; Gu, X.; Ma, H.; Peng, Q.; Huang, X.; Zheng, X.; Sung, S. H. P.; Shan, G.; Lam, J. W. Y.; Shuai, Z.; Tang, B. Z., *Nature communications* **2018**, *9*, 2963; (b) An, Z.; Zheng, C.;

- Tao, Y.; Chen, R.; Shi, H.; Chen, T.; Wang, Z.; Li, H.; Deng, R.; Liu, X.; Huang, W., *Nature materials* **2015**, *14*, 685-90; (c) Hamzehpoor, E.; Perepichka, D. F., *Angewandte Chemie* **2020**, *59*, 9977-9981; (d) Yuan, W. Z.; Shen, X. Y.; Zhao, H.; Lam, J. W. Y.; Tang, L.; Lu, P.; Wang, C.; Liu, Y.; Wang, Z.; Zheng, Q.; Sun, J. Z.; Ma, Y.; Tang, B. Z., *The Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*, 6090-6099; (e) Hamzehpoor, E.; Ruchlin, C.; Tao, Y.; Liu, C. H.; Titi, H. M.; Perepichka, D. F., *Nature chemistry* **2022**; (f) Kumar, P.; Escudero, D., *Inorganic chemistry* **2021**, *60*, 17230-17240; (g) Matsuzawa, T.; Aoki, Y.; Takeuchi, N.; Murayama, Y., *Journal of The Electrochemical Society* **2019**, *143*, 2670-2673.
289. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W., *Chem Rev* **2013**, *113*, 5322-63.
290. Scholes, G. D., *Annual review of physical chemistry* **2003**, *54*, 57-87.
291. Lu, Z.; Yoon, T. P., *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 10329-10332.
292. Nevesely, T.; Wienhold, M.; Molloy, J. J.; Gilmour, R., *Chem Rev* **2022**, *122*, 2650-2694.
293. (a) O'Brien, D. F., *Science* **1982**, *218*, 961-6; (b) Palczewski, K., *The Journal of biological chemistry* **2012**, *287*, 1612-9; (c) Palczewski, K., *Investigative ophthalmology & visual science* **2014**, *55*, 6651-72.
294. (a) Ravanat, J. L.; Douki, T.; Cadet, J., *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology* **2001**, *63*, 88-102; (b) Cadet, J.; Douki, T., *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* **2018**, *17*, 1816-1841; (c) Rastogi, R. P.; Richa; Kumar, A.; Tyagi, M. B.; Sinha, R. P., *Journal of nucleic acids* **2010**, *2010*, 592980; (d) Sinha, R. P.; Hader, D. P., *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* **2002**, *1*, 225-36.
295. (a) Zhang, X.; Tan, Q. H.; Wu, J. B.; Shi, W.; Tan, P. H., *Nanoscale* **2016**, *8*, 6435-50; (b) Cong, X.; Liu, X.-L.; Lin, M.-L.; Tan, P.-H., *npj 2D Materials and Applications* **2020**, *4*; (c) Orlando, A.; Franceschini, F.; Muscas, C.; Pidkova, S.; Bartoli, M.; Rovere, M.; Tagliaferro, A., *Chemosensors* **2021**, *9*, 262.
296. (a) Correia, J. H.; Rodrigues, J. A.; Pimenta, S.; Dong, T.; Yang, Z., *Pharmaceutics* **2021**, *13*; (b) Algorri, J. F.; Ochoa, M.; Roldan-Varona, P.; Rodriguez-Cobo, L.; Lopez-Higuera, J. M., *Cancers* **2021**, *13*; (c) Huang, Z., *Technology in cancer research & treatment* **2005**, *4*, 283-93; (d) Dougherty, T. J., *Journal of clinical laser medicine & surgery* **2002**, *20*, 3-7; (e) Paszko, E.; Ehrhardt, C.; Senge, M. O.; Kelleher, D. P.; Reynolds, J. V., *Photodiagnosis and photodynamic therapy* **2011**, *8*, 14-29; (f) Yanovsky, R. L.; Bartenstein, D. W.; Rogers, G. S.; Isakoff, S. J.; Chen, S. T., *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* **2019**, *35*, 295-303.
297. Warkentin, J., *Journal of Chemical Education* **1966**, *43*, 331.
298. Day, J. I.; Teegardin, K.; Weaver, J.; Chan, J., *Organic process research & development* **2016**, *20*, 1156-1163.
299. (a) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem Rev* **2016**, *116*, 10075-166; (b) Bobo, M. V.; Kuchta, J. J., 3rd; Vannucci, A. K., *Organic & biomolecular chemistry* **2021**, *19*, 4816-4834.
300. (a) Joshi-Pangu, A.; Levesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L. C.; Nicewicz, D.; DiRocco, D. A., *J Org Chem* **2016**, *81*, 7244-9; (b) Tlili, A.; Lakhdar, S., *Angewandte Chemie* **2021**, *60*, 19526-19549.
301. Shang, T. Y.; Lu, L. H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W. M.; Yu, B., *Chemical communications* **2019**, *55*, 5408-5419.
302. (a) Lim, C. H.; Kudisch, M.; Liu, B.; Miyake, G. M., *J Am Chem Soc* **2018**, *140*, 7667-7673; (b) Li, G.; Yang, L.; Liu, J. J.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Zhang, Z.; Xiao, J.; Xue, D., *Angewandte Chemie* **2021**, *60*, 5230-5234; (c) Yang, L.; Lu, H. H.; Lai, C. H.; Li, G.; Zhang, W.; Cao, R.; Liu, F.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D., *Angewandte Chemie* **2020**, *59*, 12714-12719; (d) Song, G.; Nong, D. Z.; Li, J. S.; Li, G.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.; Xue, D., *J Org Chem* **2022**, *87*, 10285-10297.

303. (a) Bosveli, A.; Montagnon, T.; Kalaitzakis, D.; Vassilikogiannakis, G., *Organic & biomolecular chemistry* **2021**, *19*, 3303-3317; (b) Yan, D. M.; Zhao, Q. Q.; Rao, L.; Chen, J. R.; Xiao, W. J., *Chemistry* **2018**, *24*, 16895-16901; (c) Yerien, D. E.; Barata-Vallejo, S.; Mansilla, D.; Postigo, A., *Photochemical & photobiological sciences : Official journal of the European Photochemistry Association and the European Society for Photobiology* **2022**, *21*, 803-812.
304. (a) Yerien, D. E.; Cooke, M. V.; Garcia Vior, M. C.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A., *Organic & biomolecular chemistry* **2019**, *17*, 3741-3746; (b) Goldschmid, S. L.; Soon Tay, N. E.; Joe, C. L.; Lainhart, B. C.; Sherwood, T. C.; Simmons, E. M.; Sezen-Edmonds, M.; Rovis, T., *J Am Chem Soc* **2022**; (c) Sellet, N.; Cormier, M.; Goddard, J.-P., *Organic Chemistry Frontiers* **2021**, *8*, 6783-6790; (d) Rybicka-Jasińska, K.; Wdowik, T.; Łuczak, K.; Wierzba, A. J.; Drapała, O.; Gryko, D., *ACS Organic & Inorganic Au* **2022**, *2*, 422-426; (e) Glaser, F.; Wenger, O. S., *JACS Au* **2022**, *2*, 1488-1503.
305. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W., *Science* **2008**, *322*, 77-80.
306. Yao, W.; Bergamino, E. A. B.; Ngai, M. Y., *ChemCatChem* **2022**, *14*.
307. (a) Shee, M.; Singh, N. D. P., *Catalysis Science & Technology* **2021**, *11*, 742-767; (b) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C., *Chem Rev* **2022**, *122*, 1485-1542.
308. (a) Pitzer, L.; Schwarz, J. L.; Glorius, F., *Chemical science* **2019**, *10*, 8285-8291; (b) Sharma, S.; Singh, J.; Sharma, A., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363*, 3146-3169.
309. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Chemical Reviews* **2013**, *113*, 5322-5363.
310. Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K., *Chemical Society reviews* **2017**, *46*, 5193-5203.
311. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; Konig, B., *Angewandte Chemie* **2018**, *57*, 10034-10072.
312. Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I., *ACS Catalysis* **2017**, *8*, 701-713.
313. Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O., *Science* **2019**, *364*.
314. Cheung, K. P. S.; Sarkar, S.; Gevorgyan, V., *Chem Rev* **2022**, *122*, 1543-1625.
315. (a) Wei, D.; Li, X.; Shen, L.; Ding, Y.; Liang, K.; Xia, C., *Organic Chemistry Frontiers* **2021**, *8*, 6364-6370; (b) Liang, K.; Liu, Q.; Shen, L.; Li, X.; Wei, D.; Zheng, L.; Xia, C., *Chemical science* **2020**, *11*, 6996-7002.
316. (a) Luo, J.; Zhang, J., *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 873-877; (b) Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B., *Chemical communications* **2019**, *55*, 5408-5419.
317. Overberger, C. G.; O'Shaughnessy, M. T.; Shalit, H., *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 2661-2666.
318. Xia, J.; Matyjaszewski, K., *Macromolecules* **1997**, *30*, 7692-7696.
319. Kuivila, H. G.; Menapace, L. W., *The Journal of Organic Chemistry* **1963**, *28*, 2165-2167.
320. (a) Giese, B., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1983**, *22*, 753-764; (b) Giese, B.; González-Gómez, J. A.; Witzel, T., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1984**, *23*, 69-70; (c) Giese, B.; Dupuis, J., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1983**, *22*, 622-623; (d) Giese, B., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1985**, *24*, 553-565.
321. (a) Luo, Y.-r. In *Comprehensive handbook of chemical bond energies*, CRC Press: 2007; (b) Galli, C.; Pau, T., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2893-2904.
322. (a) Lewis, R. J., *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. John Wiley & Sons, Inc.: 2004; (b) Davies, A. G., *Organotin Chemistry, 2nd, Completely Revised and Updated Edition*. John Wiley & Sons, Ltd: 2004.
323. Clive, D. L. J.; Wang, J., *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 1192-1198.
324. Zard, S. Z., *Xanthates and Related Derivatives as Radical Precursors*. In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*. John Wiley & Sons, Ltd: 2012.

325. Chatgialiloglu, C.; Ferreri, C.; Landais, Y.; Timokhin, V. I., *Chemical Reviews* **2018**, *118*, 6516-6572.
326. Gagosz, F.; Moutrille, C.; Zard, S. Z., *Organic Letters* **2002**, *4*, 2707-2709.
327. Darmency, V.; Renaud, P., *Tin-Free Radical Reactions Mediated by Organoboron Compounds*. Springer-Verlag: 2006.
328. Studer, A.; Amrein, S., *Synthesis* **2002**, *2002*, 835-849.
329. Snider, B. B., *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 339-364.
330. Streuff, J., *The Chemical Record* **2014**, *14*, 1100-1113.
331. Molander, G. A.; Harris, C. R., *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 307-338.
332. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B., *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1983**, 939.
333. Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V., *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563-3572.
334. (a) Ziegler, F. E.; Wang, Y., *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 6299-6302; (b) Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C., *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 6949-6950.
335. Crespi, S.; Fagnoni, M., *Chemical Reviews* **2020**, *120*, 9790-9833.
336. Sumida, Y.; Ohmiya, H., *Chemical Society reviews* **2021**, *50*, 6320-6332.
337. Schweitzer-Chaput, B.; Horwitz, M. A.; de Pedro Beato, E.; Melchiorre, P., *Nature chemistry* **2019**, *11*, 129-135.
338. Lan, J. Y.; Schuster, G. B., *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 6710-6711.
339. (a) Sato, Y.; Nakamura, K.; Sumida, Y.; Hashizume, D.; Hosoya, T.; Ohmiya, H., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 9938-9943; (b) Sato, Y.; Miyamoto, Y.; Sumida, Y.; Hosoya, T.; Ohmiya, H., *Organic & biomolecular chemistry* **2020**, *18*, 6598-6601.
340. Buzzetti, L.; Prieto, A.; Roy, S. R.; Melchiorre, P., *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56*, 15039-15043.
341. Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 5461-5476.
342. Zheng, L.; Cai, L.; Tao, K.; Xie, Z.; Lai, Y.-L.; Guo, W., *Asian Journal of Organic Chemistry* **2021**, *10*, 711-748.
343. Kato, N.; Nanjo, T.; Takemoto, Y., *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 7843-7849.
344. de Pedro Beato, E.; Spinnato, D.; Zhou, W.; Melchiorre, P., *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143*, 12304-12314.
345. McClain, E. J.; Monos, T. M.; Mori, M.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J., *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 12636-12641.
346. (a) Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Álvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P., *Nature chemistry* **2013**, *5*, 750-756; (b) Arceo, E.; Bahamonde, A.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P., *Chemical science* **2014**, *5*, 2438-2442; (c) Bahamonde, A.; Melchiorre, P., *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 8019-30.
347. (a) Kohara, K.; Trowbridge, A.; Smith, M. A.; Gaunt, M. J., *J Am Chem Soc* **2021**, *143*, 19268-19274; (b) Kim, J. Y.; Lee, Y. S.; Ryu, D. H., *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 14811-14818; (c) Morack, T.; Mück-Lichtenfeld, C.; Gilmour, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 1208-1212.
348. (a) Xia, Q.; Li, Y.; Wang, X.; Dai, P.; Deng, H.; Zhang, W. H., *Org Lett* **2020**, *22*, 7290-7294; (b) Bosque, I.; Bach, T., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 9103-9109.
349. James, M. J.; Strieth-Kalthoff, F.; Sandfort, F.; Klauk, F. J. R.; Wagener, F.; Glorius, F., *Chemistry – a European Journal* **2019**, *25*, 8240-8244.
350. Yang, M.; Cao, T.; Xu, T.; Liao, S., *Org Lett* **2019**, *21*, 8673-8678.
351. (a) Wang, Y. T.; Fu, M. C.; Zhao, B.; Shang, R.; Fu, Y., *Chemical communications* **2020**, *56*, 2495-2498; (b) Fu, M. C.; Wang, J. X.; Shang, R., *Org Lett* **2020**, *22*, 8572-8577; (c) Fu, M.-C.; Shang, R.; Zhao, B.; Wang, B.; Fu, Y., *Science* **2019**, *363*, 1429-1434.

352. Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 5257-5260.
353. Liang, Y.; Zhang, X.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2018**, *559*, 83-88.
354. Prieto Kullmer, C. N.; Kautzky, J. A.; Krska, S. W.; Nowak, T.; Dreher, S. D.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2022**, *376*, 532-539.
355. Gutierrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A., *ACS Catal* **2016**, *6*, 8004-8008.
356. JT, M. C.; V, A. F.; Matsuo, B. T.; JA, C. D.; de Souza, W. C.; Paixao, M. W., *Chemical communications* **2020**, *56*, 503-514.
357. Zhang, X.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 13862-13865.
358. Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M., *Chemical Reviews* **2022**, *122*, 1875-1924.
359. Shi, L.; Xia, W., *Chemical Society reviews* **2012**, *41*, 7687-97.
360. (a) Perry, I. B.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2018**, *560*, 70-75; (b) Fukuyama, T.; Yamada, K.; Nishikawa, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I., *Chemistry Letters* **2018**, *47*, 207-209.
361. Wang, J. Z.; Sakai, H. A.; MacMillan, D. W. C., *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61*, e202207150.
362. Capaldo, L.; Ravelli, D., *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017*, 2056-2071.
363. Xiao, W.; Wang, X.; Liu, R.; Wu, J., *Chinese Chemical Letters* **2021**, *32*, 1847-1856.
364. Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2017**, *547*, 79-83.
365. Zhang, X.; MacMillan, D. W. C., *J Am Chem Soc* **2017**, *139*, 11353-11356.
366. Twilton, J.; Christensen, M.; DiRocco, D. A.; Ruck, R. T.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C., *Angewandte Chemie* **2018**, *57*, 5369-5373.
367. Juliá, F.; Constantin, T.; Leonori, D., *Chemical Reviews* **2022**, *122*, 2292-2352.
368. Sakai, H. A.; Liu, W.; Le, C. C.; MacMillan, D. W. C., *J Am Chem Soc* **2020**, *142*, 11691-11697.
369. (a) Constantin, T.; Zanini, M.; Regni, A.; Sheikh, N. S.; Julia, F.; Leonori, D., *Science* **2020**, *367*, 1021-1026; (b) Zhang, Z.; Gorski, B.; Leonori, D., *J Am Chem Soc* **2022**, *144*, 1986-1992; (c) Górski, B.; Barthelemy, A.-L.; Douglas, J. J.; Juliá, F.; Leonori, D., *Nature Catalysis* **2021**, *4*, 623-630.
370. Speckmeier, E.; Maier, T. C., *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 9997-10005.
371. Gant Kanegusuku, A. L.; Roizen, J. L., *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60*, 21116-21149.
372. (a) Fang, M.; Wu, P.; Wang, X.; Xie, Z.; Hou, Y.; Liu, Y.; Wu, J.; Wu, F., *The Journal of organic chemistry* **2022**, *87*, 4107-4111; (b) Israr, M.; Xiong, H.; Li, Y.; Bao, H., *Advanced Synthesis & Catalysis* **2020**, *362*, 2211-2215; (c) Lovinger, G. J.; Morken, J. P., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 17293-17296; (d) Sun, S.-Z.; Duan, Y.; Mega, R. S.; Somerville, R. J.; Martin, R., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 4370-4374; (e) Wang, F.; Wang, D.; Wan, X.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 15547-15550; (f) Wei, X.; Shu, W.; García-Domínguez, A.; Merino, E.; Nevado, C., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 13515-13522; (g) Zheng, S.; Chen, Z.; Hu, Y.; Xi, X.; Liao, Z.; Li, W.; Yuan, W., *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59*, 17910-17916.
373. (a) Nakayama, Y.; Ando, G.; Abe, M.; Koike, T.; Akita, M., *ACS Catalysis* **2019**, *9*, 6555-6563; (b) Roy Chowdhury, S.; Singh, D.; Hoque, I. U.; Maity, S., *The Journal of organic chemistry* **2020**, *85*, 13939-13950.
374. (a) Shu, C.; Mega, R. S.; Andreassen, B. J.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 15430-15434; (b) Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 3870-3874.

375. (a) Liang, L.; Guo, G.; Li, C.; Wang, S.-L.; Wang, Y.-H.; Guo, H.-M.; Niu, H.-Y., *Organic letters* **2021**, *23*, 8575-8579; (b) Paul, S.; Guin, J., *Green Chemistry* **2017**, *19*, 2530-2534; (c) Swain, M.; Bunnell, T. B.; Kim, J.; Kwon, O., *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 14828-14837; (d) Zhou, Q.-Q.; Düsel, S. J. S.; Lu, L.-Q.; König, B.; Xiao, W.-J., *Chemical Communications* **2019**, *55*, 107-110.
376. (a) Pitzer, L.; Schwarz, J. L.; Glorius, F., *Chemical science* **2019**, *10*, 8285-8291; (b) Yao, H.; Hu, W.; Zhang, W., *Molecules* **2020**, *26*.
377. Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J., *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 13666-13699.
378. (a) Colgan, A. C.; Proctor, R. S. J.; Gibson, D. C.; Chuentragool, P.; Lahdenperä, A. S. K.; Ermanis, K.; Phipps, R. J., *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61*, e202200266; (b) Ermanis, K.; Colgan, A. C.; Proctor, R. S. J.; Hadrys, B. W.; Phipps, R. J.; Goodman, J. M., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 21091-21101; (c) Proctor, R. S. J.; Davis, H. J.; Phipps, R. J., *Science* **2018**, *360*, 419-422; (d) Shen, Y.; Shen, M.-L.; Wang, P.-S., *ACS Catalysis* **2020**, *10*, 8247-8253.
379. (a) Doucet, H., *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, *2008*, 2013-2030; (b) Kadu, B. S., *Catalysis Science & Technology* **2021**, *11*, 1186-1221; (c) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., *Chemical Society Reviews* **2014**, *43*, 412-443.
380. Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C., *Chemical reviews* **2022**, *122*, 1485-1542.
381. Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2014**, *345*, 437-440.
382. Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M., *Chemical science* **2020**, *11*, 4051-4064.
383. (a) Primer, D. N.; Molander, G. A., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 9847-9850; (b) Yuan, M.; Song, Z.; Badir, S. O.; Molander, G. A.; Gutierrez, O., *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142*, 7225-7234.
384. Twilton, J.; Christensen, M.; DiRocco, D. A.; Ruck, R. T.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C., *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 5369-5373.
385. Zhang, P.; Le, C. C.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 8084-8087.
386. Dong, Z.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2021**, *598*, 451-456.
387. Perry, I. B.; Brewer, T. F.; Sarver, P. J.; Schultz, D. M.; DiRocco, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2018**, *560*, 70-75.
388. Smith, R. T.; Zhang, X.; Rincón, J. A.; Agejas, J.; Mateos, C.; Barberis, M.; García-Cerrada, S.; de Frutos, O.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 17433-17438.
389. Johnston, C. P.; Smith, R. T.; Allmendinger, S.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2016**, *536*, 322-325.
390. Liu, W.; Lavagnino, M. N.; Gould, C. A.; Alcázar, J.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2021**, *374*, 1258-1263.
391. Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2017**, *547*, 79-83.
392. Sakai, H. A.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 6185-6192.
393. Tsybal, A. V.; Bizzini, L. D.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *144*, 21278-21286.
394. Mao, R.; Balon, J.; Hu, X., *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 13624-13628.
395. (a) Ahn, J. M.; Peters, J. C.; Fu, G. C., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 18101-18106; (b) Dow, N. W.; Cabre, A.; MacMillan, D. W. C., *Chem* **2021**, *7*, 1827-1842; (c) Liang, Y.; Zhang, X.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2018**, *559*, 83-88; (d) Matier, C. D.;

- Schwaben, J.; Peters, J. C.; Fu, G. C., *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139*, 17707-17710.
396. Faraggi, T. M.; Li, W.; MacMillan, D. W. C., *Israel Journal of Chemistry* **2020**, *60*, 410-415.
397. Ramirez, N. P.; König, B.; Gonzalez-Gomez, J. C., *Organic letters* **2019**, *21*, 1368-1373.
398. Ventre, S.; Petronijevic, F. R.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 5654-5657.
399. Kautzky, J. A.; Wang, T.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 6522-6526.
400. Candish, L.; Pitzer, L.; Gómez-Suárez, A.; Glorius, F., *Chemistry – a European Journal* **2016**, *22*, 4753-4756.
401. Griffin, J. D.; Zeller, M. A.; Nicewicz, D. A., *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, 11340-11348.
402. Lovett, G. H.; Chen, S.; Xue, X.-S.; Houk, K. N.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 20031-20036.
403. Kornfilt, D. J. P.; MacMillan, D. W. C., *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 6853-6858.
404. Wu, J.; He, L.; Noble, A.; Aggarwal, V. K., *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140*, 10700-10704.
405. Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3117-3122.
406. Wang, Z.-J.; Zheng, S.; Romero, E.; Matsui, J. K.; Molander, G. A., *Organic letters* **2019**, *21*, 6543-6547.
407. Pulis, A. P.; Aggarwal, V. K., *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 7570-7574.
408. Klein, A.; Kaiser, A.; Sarkar, B.; Wanner, M.; Fiedler, J., *European Journal of Inorganic Chemistry* **2007**, *2007*, 965-976.
409. Pereira Monteiro, C. J.; Ferreira Faustino, M. A.; Pinho Morgado Silva Neves, M. d. G.; Quialheiro Simões, M. M.; Sanjust, E., *Catalysts* **2021**, *11*, 122.
410. Anson, C. W.; Ghosh, S.; Hammes-Schiffer, S.; Stahl, S. S., *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138*, 4186-4193.
411. Morris, R. G., *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **1989**, *9*, 3040-57.
412. Al-Bari, M. A. A., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2015**, *70*, 1608-1621.
413. Mehra, M. R.; Desai, S. S.; Ruschitzka, F.; Patel, A. N., *Lancet* **2020**.

8. ZAŁĄCZNIKI (oryginalne publikacje, oświadczenia współautorów)