



**POLITECHNIKA
GDAŃSKA**

**Chiralne katalizatory
tiomocznikowe w reakcji
stereoselektywnego
alkilowania związków
heteroaromatycznych**

Wydział Chemiczny

Politechnika Gdańska

2017

mgr inż. Ewelina Najda-Mocarska

Promotor: dr hab. Sławomir Makowiec

Serdeczne podziękowania składam:

Mojemu Promotorowi dr hab. Sławomirowi Makowcowi za to, że był i jest źródłem niewyczerpanej inspiracji w zakresie mądrości chemicznej, życiowej, światopoglądowej,

Mojej Przyjaciółce Ani za to, że zawsze mogłam na Nią liczyć- i kolbę pottrzymała, i na duchu podtrzymała,

Mojemu Mężowi Igorowi za niesłabnące zainteresowanie Kwasem Meldruma i losem jego pochodnych,

Moim Rodzicom za wiarę we mnie,

Pani Tereni, Karolinie, Pawłowi, Natalce, Ani D., Markowi, Angeli, Marcie, Gosi, Agacie, Alicji, Darii, Agnieszce, Mateuszowi za współtworzenie MAK TEAM'U.

Spis treści

Spis treści	1
Wykaz skrótów i symboli	3
Streszczenie	5
I Wstęp teoretyczny	6
1. Organokatalizatory w syntezie organicznej	7
1.1. Chiralne pochodne tiomocznika jako czynniki indukujące asymetrię	10
1.2. Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne (Jacobsena)	12
1.3. Organokatalizatory dwufunkcyjne	26
1.3.1. Organokatalizatory zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie 1,2-aminoindanolu	41
2. Arylidenowe pochodne kwasu Meldruma- otrzymywanie, reaktywność i zastosowanie	47
2.1. Metody syntezy arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma.....	51
2.2. Arylidenowe pochodne kwasu Meldruma jako substraty w wieloetapowych syntezach.....	54
2.3. Stereoselektywne reakcje z udziałem arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma.....	62
II Cel pracy.....	68
III Badania własne.....	69
1. Alkilowanie Friedla-Craftsa heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów ..	69
1.1. Rozważania na temat mechanizmu reakcji typu „one pot synthesis”	72
2. Badanie reaktywności heterocyklicznych związków aromatycznych wobec arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma w obecności organokatalizatorów	74
2.1. Określanie nadmiaru enancjomerycznego produktów reakcji.....	76



2.2. Optymalizacja warunków reakcji.....	91
2.3. Budowa reagentów a stereoselektywność reakcji.....	96
3. Synteza nowych chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych.....	99
3.1. Rozważania na temat mechanizmu reakcji.....	101
3.2. Stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma w obecności nowych organokatalizatorów	121
4. Podsumowanie i wnioski	131
Osiągnięcia naukowe	133
IV Część eksperymentalna.....	136
1. Synteza aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma.....	137
2. Alkilowanie heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów	138
3. Alkilowanie indolu za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma z udziałem organokatalizatorów tiomocznikowych	145
4. Synteza nowych chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych.....	151
V Opracowanie literaturowe	166

Wykaz skrótów i symboli

Ar- podstawnik aromatyczny

ArKM- aryldenowe pochodne kwasu Meldruma

B- odczynnik o charakterze zasadowym

CAN- azotan cerowo-amonowy

DABCO- 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DCC- dicykloheksylokarbodiimid

DIPEA- diizopropylaminy

DME- dimetoksyetan

EAN- azotan etyloamoniowy

EDC- 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid

ee- nadmiar enancjomeryczny

F-C- Friedel-Crafts (dotyczy reakcji alkilowania)

HA- kwas Lewisa

[Hmim]Tfa- trifluoroocetan 1-metylimidazoliny

HOBt- 1-hydroksybenzotriazol

HTMAB- bromek heksadecylotrimetyloamoniowy

HZA- heterocykliczne związki aromatyczne

KM- kwas Meldruma

Ns- podstawnik *p*-nitrobenzoesulfonowy

Ms- podstawnik metanosulfonowy

PA- alkohol Pirle`a

Py- pirydyna

p-TSA- kwas *p*-toluenosulfonowy

TBS- podstawnik *t*- butyldimetylosililowy

TBS- podstawnik *t*-butyldimetylosililowy

TBTU- tetrafluoroboran O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylouroniowy

TEA- trietyloamina

TFA- kwas trifluoroctowy

TFE- trifluoroetanol

TIPS- podstawnik triizopropylosililowy

TMBE- eter *t*-butylo-metylowy

TMG- 1,1,3,3-tetrametyloguanidyna

Ts- podstawnik *p*-toluenosulfonowy

TMS- podstawnik trimetylosililowy

Streszczenie

Niniejsza praca doktorska podzielona jest na trzy zasadnicze części: wstęp teoretyczny, badania własne oraz część eksperymentalną.

Studium literaturowe obejmuje przegląd doniesień z ostatnich lat z dziedziny organokatalizy niekowalencyjnej. Zaprezentowano zakres zastosowań organokatalizatorów tiomocznikowych jednofunkcyjnych i dwufunkcyjnych z uwzględnieniem ograniczeń w strukturze reagentów, roli dodatków katalitycznych i mechanizmu oddziaływania substratów z katalizatorem. Drugi istotny fragment wstępu teoretycznego stanowi kompendium wiedzy na temat aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma (2-arylideno-1,3-dioksano-4,6-dionów), z wyszczególnieniem metod ich otrzymywania, zastosowania w wieloetapowych syntezach prowadzących do struktur biologicznie czynnych oraz sposobu ich alkilowania, także stereoselektywnego.

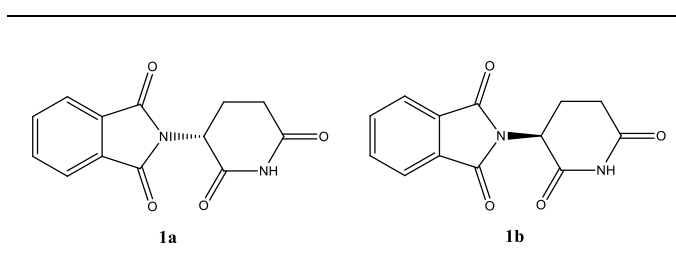
Główną częścią pracy są badania własne. Poprzedza je jasno sformułowany cel. Następnie opisane są efekty eksperymentów w zakresie alkilowania heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów oraz w ich obecności. Wyselekcjonowano najefektywniejszą grupę organokatalizatorów- niekowalencyjne jednofunkcyjne organokatalizatory tiomocznikowe. Wyróżniono jedną strukturę, dzięki której po optymalizacji warunków reakcji otrzymano enancjomeryczne produkty o stosunku ilościowym 79:21. Następnie dokonano jej modyfikacji mających docelowo doprowadzić do asymetrycznego przebiegu reakcji. Przeprowadzono syntezę 14 nowych organokatalizatorów. Podjęto próbę wyjaśnienia mechanizmu oddziaływania substratów z organokatalizatorem oraz wpływu poszczególnych elementów budowy organokatalizatora na stereoselektywność procesu. Do oceny wyników pracy służył nadmiar enancjomeryczny produktów. Opracowano metodę określania go na podstawie widm $^1\text{HNMR}$ soli diastereoizomerycznych produktów reakcji z (*R*)-1-feniloetyloaminą.

Część eksperymentalna zawiera procedury otrzymywania związków, analizę spektralną produktów oraz spis instrumentów, z których korzystano podczas realizacji tej pracy.



I Wstęp teoretyczny

Rozwój chemii leków zmierza w kierunku prowadzenia syntez w sposób umożliwiający otrzymanie jednego związku jako produktu. Najkorzystniej, by ów produkt był pozyskany na drodze wydajnej syntezy, a jego oczyszczanie nie nastroczało trudności. Spełnienie tych warunków wystarczało do osiągnięcia chemicznego sukcesu do lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku. W tym czasie światło dzienne ujrzała afery związana z Talidomidem¹. Ten prosty związek chemiczny (*Rysunek 1*) stosowany był powszechnie w postaci mieszaniny racemicznej jako środek przeciwwymiotny oraz przeciwbólowy zwłaszcza przez kobiety w ciąży w 47 krajach Świata. Okazało się, że tylko jeden enancjomer wykazuje pożądane właściwości farmakologiczne- *R*-Talidomid **1a**, natomiast drugi, *S*-Talidomid **1b**, jest teratogeny i mutageny. Dzieci urodzone przez kobiety zażywające Talidomid cierpiały z powodu ciężkich deformacji ciała, między innymi braku kończyn. Do dziś *R*-Talidomid o wysokiej czystości optycznej znajduje zastosowanie jako środek hamujący rozwój szpiczaka mnogiego-nowotworu układu krwiotwórczego, przede wszystkim u mężczyzn².



Rysunek 1 *R*-Talidomid i *S*-Talidomid

Przypadek Talidomidu przyczynił się w znaczącym stopniu do zaostrzenia przepisów związanych z rejestracją nowych leków. Dziś konieczna jest pełna dokumentacja farmakologiczna, w tym farmakokinetyczna pojedynczych enancjomerów oraz ich kombinacji, a także dane dotyczące konwersji jednego enancjomeru w drugi. Z chemicznego punktu widzenia kryteria te jasno definiują, iż podczas syntezy związku o potencjalnym zastosowaniu leczniczym, należy szczególną uwagę zwrócić na czystość optyczną produktu. Tezę te potwierdzają fakty dowodzące, iż niejednokrotnie przeciwne enancjomery danego związku wykazują odmienne właściwości. W najlepszym przypadku enancjomer o odwrotnej konfiguracji absolutnej w stosunku do tego o potwierdzonej aktywności biologicznej będzie tylko dystomerem, czyli związkiem o niższej aktywności (na przykład *R*-Ibuprofen o niższej

biodostępności³). Zdarzają się jednak przypadki różnej aktywności dwóch enancjomerów jednego związku (chinina ma właściwości przeciwmalaryczne, a jej prawoskrętny izomer-chinidyna, przeciwartmyczne⁴) lub toksyczności jednego z enancjomerów (*D*-penicylamina chelatuje kationy metali w organizmie, a *L*-penicylamina hamuje działanie pirodoksyny⁵).

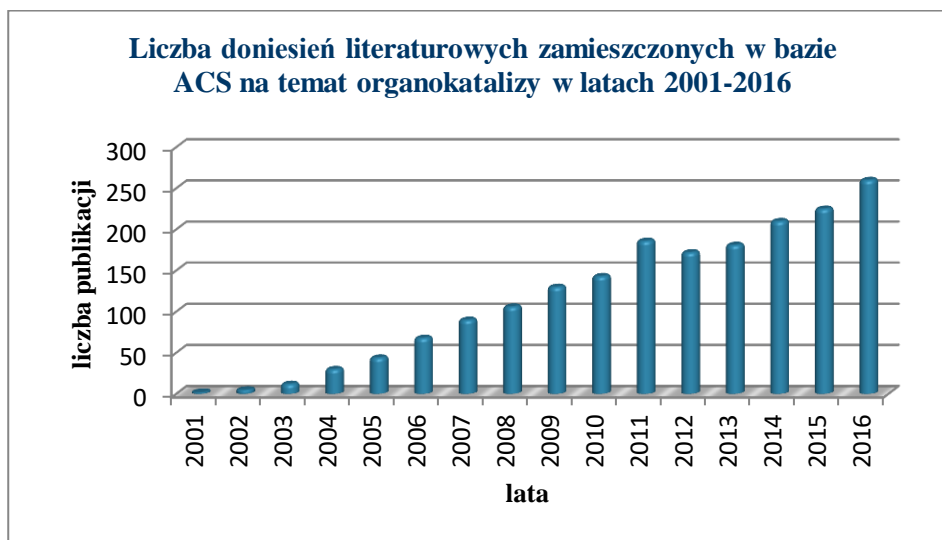
W związku z wymaganiami dyktowanymi nie tylko przez przemysł farmaceutyczny, ale także wynikającymi z dbałości o zdrowie i życie człowieka, zainteresowanie chemików organicznych wokół syntezy asymetrycznej stale rośnie. Z definicji synteza taka prowadzi do otrzymania związków zawierających nowe centrum asymetrii o określonej konfiguracji absolutnej. W tym celu można stosować chiralne substraty, które zawierają w swojej strukturze zdefiniowane centrum asymetrii, indukujące powstanie nowego, określonego centrum stereogenicznego w produkcji. Natomiast gdy oba substraty są achiralne, a związek docelowy zawiera asymetryczny atom węgla, stosuje się katalizatory. Oddziałują one z cząsteczką jednego z reagentów, ułatwiając lub wymuszając tylko jedną z dwóch możliwych dróg reakcji. Prowadzą w ten sposób do powstania produktu o preferowanej konfiguracji absolutnej.

Wśród licznych katalizatorów używanych w syntezie organicznej warto wyróżnić organokatalizatory, czyli katalizatory nie zawierające w swojej strukturze metali. Dzięki różnym rodzajom możliwych oddziaływań organokatalizatorów z reagentami, znalazły one zastosowanie w zróżnicowanych typach reakcji. Ponadto w większości przypadków prowadzą do asymetrycznego przebiegu reakcji, a co za tym idzie są atrakcyjne z punktu widzenia potencjalnego zastosowania produktów syntez jako farmaceutyków.

1. Organokatalizatory w syntezie organicznej

Uważa się, że organokatalizatory łączą zalety katalizatorów metalicznych oraz enzymów. Zgodnie z definicją są to małe cząsteczki organiczne, zbudowane z atomów węgla, wodoru, siarki, azotu, tlenu. Mogą być chiralne lub achiralne. Nie zawierają w swojej konstytucji metali. Nazywane są czasami „synzymami”, co w skrócie ma oznaczać syntetyczne enzymy. Te ostatnie są doskonale pod względem stereoselektywności- w organizmie powstają wyłącznie związki biologicznie czynne o ściśle określonej konfiguracji. Jednym z przykładów jest działanie fumarazy, która katalizuje reakcję addycji wody do kwasu fumarowego w cyklu kwasu cytrynowego. Produktem tej reakcji jest wyłącznie *L*-jabłczan⁶. Reakcje katalizowane przez organokatalizatory również

charakteryzują się wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi dochodzącymi do 99% ee. Między innymi dlatego te niewielkie cząsteczki organiczne, znajdują się dziś w centrum zainteresowania chemii organicznej. Potwierdza to rosnąca liczba doniesień literaturowych na temat organokatalizatorów (Wykres 1).



Wykres 1 Liczba doniesień literaturowych zamieszczonych w bazie ACS na temat organokatalizy w latach 2001-2016

Z uwagi na narastającą popularność organokatalizy, coraz więcej grup badawczych na całym świecie zajmuje się reakcjami katalizowanymi przez organokatalizatory, a co za tym idzie, rośnie ilość rodzajów samych organokatalizatorów. Jednak wszystkie one należą do jednej z dwóch głównych grup - kowalencyjnych lub niekowalencyjnych. Podział ten oparty jest na mechanizmie działania tychże związków. Organokatalizatory kowalencyjne tworzą z jednym z substratów związek przejściowy, który wydajnie i stereoselektywnie reaguje z drugim reagentem, dając produkt o określonej konfiguracji absolutnej. Natomiast organokatalizatory niekowalencyjne mogą oddziaływać z jednym lub oboma substratami za pomocą słabych wiązań chemicznych (na przykład wodorowych). Tworzy się w ten sposób struktura chemiczna w stanie przejściowym, w której przestrzenne ułożenie katalizatora oraz substratów wymusza określoną drogę reakcji prowadzącą do preferowanego enancjomeru jako produktu.

Zastosowanie organokatalizatorów kowalencyjnych jest ograniczone do substratów, z którymi mogą one tworzyć produkty przejściowe. Najczęściej są to związki karbonylowe, w przewadze aldehydy, które z katalizatorami w postaci pochodnych proliny dają enaminy⁷ lub z imidazolidinonami- jony iminiowe⁸ Zdecydowanie szersza grupa odczynników

elektrofilowych oraz nukleofilowych dedykowana jest organokatalizatorom niekowalencyjnym, z którymi mogą oddziaływać za pomocą różnorodnych interakcji chemicznych, na przykład jon-jon, jon-dipol, dipol-dipol, jon-dipol indukowany, dipol-dipol indukowany, odpychanie steryczne, wiązania wodorowe. Te ostatnie oddziaływania rozpatruje się priorytetowo w przypadku analizowania reakcji z udziałem organokatalizatorów tiomocznikowych. Właściwie każdy związek posiadający heteroatomy o wysokiej elektroujemności (na przykład tlen, azot, fluor) mogące być akceptorem wiązań wodorowych (akceptora protonu) jest w stanie pełnić rolę odczynnika, który potrafi oddziaływać z organokatalizatorem tiomocznikowym- doskonałym donorem wiązania wodorowego (protonu). Stąd bogaty profil aplikacyjny tychże katalizatorów.

Kluczowym aspektem w organokatalizie niekowalencyjnej jest oddziaływanie nienaładowanych, obojętnych cząsteczek organokatalizatora z substratami za pomocą różnego typu oddziaływań. W ten sposób następuje aktywacja reagenta. Różnorodność wspomnianych interakcji pozwala na zastosowanie organokatalizatorów w rozmaitych typach reakcji. Z drugiej strony komplikuje to przewidzenie mechanizmu reakcji, który znacznie łatwiej zaproponować w przypadku działania organokatalizatorów kowalencyjnych. Istnieje jedna zasadnicza różnica między funkcjonowaniem enzymów, czyli makrocząsteczek, oraz organokatalizatorów – pierwsze prowadzą do stereokontrolowanego przebiegu reakcji poprzez stabilizowanie stanu przejściowego, natomiast drugie wskutek *de facto* wykluczenia destabilizacji stanu przejściowego⁹. Trzeba bowiem pamiętać, że interakcje niekowalencyjne pozwalają na wpływanie na siebie molekuł znajdujących się w większych odległościach i niekoniecznie zorientowanych w zdefiniowany sposób. Należy przez to rozumieć, że cząsteczka substratu związana jednym niekowalencyjnym oddziaływaniem z organokatalizatorem może przyjąć wiele różnych położeń geometrycznych, często nieznacznie różniących się energią. Reakcja przebiega z reguły tą drogą, której stan przejściowy ma najniższą energię aktywacji, a zatem stereoindukcja jest tu wynikiem unikania niestabilnych wysokoenergetycznych stanów przejściowych. Wraz z rosnącą liczbą oddziaływań między substratem i organokatalizatorem maleje ilość możliwych ułożeń indywiduów względem siebie. Niejednokrotnie ustawienia te różnią się istotnie energią, co bezpośrednio wpływa na stereoselektywność reakcji.

Rosnąca popularność organokatalizatorów wynika nie tylko z ich stereoselektywności, ale także bezsprzecznie wiąże się z ich licznymi zaletami, takimi jak:

- ✓ nietoksyczność wpisująca wiele reakcji z udziałem organokatalizatorów w nurt Zielonej Chemii (w przeciwieństwie do katalizatorów metalicznych), pozwalająca uniknąć zanieczyszczenia finalnego produktu metalami przejściowymi, co jest istotne z punktu widzenia syntezy leków,
- ✓ relatywnie niska cena wynikająca ze stosunkowo mało kosztownych chiralnych komponentów, jakimi są między innymi aminokwasy czy alkaloidy drzewa chinowego,
- ✓ dostępność- wiele popularnych organokatalizatorów dostępnych jest komercyjnie,
- ✓ szerokie możliwości modyfikacji chemicznych- zmiana struktury katalizatora może wiązać się z użyciem odmiennego komponentu chiralnego lub modyfikacji charakteru elektronowego czy sterycznego poprzez wprowadzenie odpowiednich podstawników,
- ✓ brak wrażliwości na obecność wilgoci lub tlenu- zapewnia to stabilne przechowywanie organokatalizatorów oraz wygodne ich użycie,
- ✓ łagodne warunki reakcji z ich udziałem- z reguły organokatalizatory używane są w reakcjach prowadzonych we względnie niskich temperaturach (od -25°C do 0°C) w rozpuszczalnikach węglowodorowych niepolarnych, a charakter samego katalizatora pozwala na stosowanie go w kontakcie z substratami wrażliwymi na działanie kwasów czy zasad,
- ✓ możliwość immobilizacji¹⁰- stabilne zakotwiczenie organokatalizatorów na złożu stałym zwiększa ich wydajność.

Już dziś na rynku farmaceutycznym istnieją ksenobiotyki otrzymane na drodze syntezy z udziałem organokatalizatorów. Są to między innymi oseltamivir (przeciwwirusowy), warfarin (antykoagulant), paroksetyna (przeciwdepresyjna), baklofen (zmniejsza napięcie mięśni), marawirok (przeciwtretowirusowy)¹¹.

1.1. Chiralne pochodne tiomocznika jako czynniki indukujące asymetrię

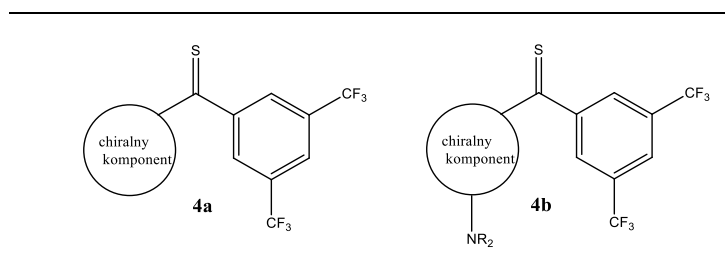
Z chemicznego punktu widzenia rola organokatalizatora w reakcji chemicznej najczęściej sprowadza się do aktywacji odczynnika elektrofilowego na skutek obniżenia poziomu energetycznego orbitalu LUMO. Tę samą misję w przypadku związków karbonylowych może wykonać kwas Lewisa. Nadrzędnym stereochemicznym zadaniem organokatalizatora jest doprowadzenie do stereoselektywnego przebiegu reakcji. Jest to

możliwe dzięki przestrzennemu ułożeniu kompleksu katalizator-elektrofil w ten sposób, by odczynnik nukleofilowy miał zdecydowanie lepszy dostęp do centrum elektrofilowego z jednej strony owego kompleksu niż ze strony przeciwnej. W ten sposób funkcjonują także organokatalizatory tiomocznikowe. Rdzeń takiego katalizatora stanowi ugrupowanie tiomocznikowe. W konsekwencji obecności atomu siarki, pKa pochodne tiomocznika (**2** Rysunek 2) jest istotnie niższe niż pKa anologicznych pochodnych mocznika¹² (**3a** Rysunek 2). Dzięki temu potencjalne wiązania wodorowe, stanowiące podstawę procesu katalizy, są silniejsze. Uzasadnienie tego zjawiska nie leży jednak w elektroujemności pierwiastków O (3,5) i S (2,5), a w wielkości atomu siarki. Ze względu na znaczny rozmiar S, a co za tym idzie niemałe orbitale *p*, słabo nakładające się bocznie z niewielkimi orbitalami *p* atomu węgla, chmura elektronowa przesunięta jest w stronę siarki, przez co na atomie węgla obserwuje się cząstkowy ładunek dodatni. Kwasowość protonów pochodnych tiomocznika wzrasta dodatkowo wraz z obecnością podstawników elektroakceptorowych, wpływających na zaangażowanie wolnej pary elektronowej z atomu azotu. Ponadto wykazano, iż pochodne mocznika mają większe skłonności do dimeryzacji z uwagi na to, iż są dobrymi akceptorami wiązania wodorowego (protonu)¹³, co także stawia je w mniej korzystnym świetle od siarkowych analogów (**3b** Rysunek 2).

pKa				
X=O	29,6	18,7	16,1	13,8
X=S	21,1	13,4	10,7	8,5

Rysunek 2 Porównanie wybranych właściwości związków mocznika i tiomocznika

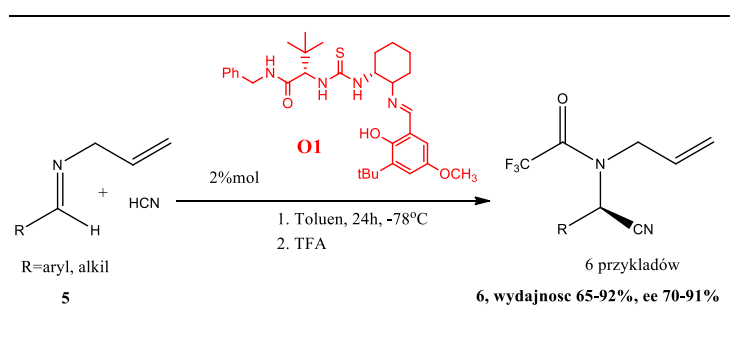
Organokatalizatory tiomocznikowe można podzielić na dwie grupy-jednofunkcyjne i dwufunkcyjne. Katalizatory monofunkcyjne (**4a** Rysunek 3) w swojej konstytucji posiadają kwasowe ugrupowanie tiomocznikowe odpowiedzialne za wiązania wodorowe oraz fragment chiralny z reguły idukujący asymetrię. Natomiast organokatalizatory difunkcyjne dodatkowo wyposażone są w podstawnik dialkiloaminowy, pełniący rolę zasady (**4b** Rysunek 3)



Rysunek 3 Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne i dwufunkcyjne

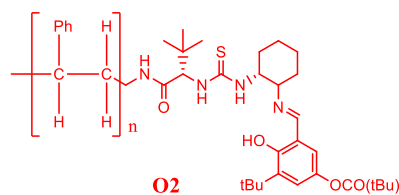
1.2. Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne (Jacobsena)

Jako pierwszy organokatalizatorów tiomocznikowych w roli czynników indukujących asymetrię użył Jacobsen¹⁴. Stąd też pewną grupę katalizatorów nazywa się od jego nazwiska. Pochodną tiomocznikową **O1** w 1998 roku wykorzystano do katalizy asymetrycznej reakcji Streckera (*Rysunek 4*). Jednakże zbadano tylko 6 typów imin (4 aryliidenowe oraz dwie alkilidenowe), które w reakcji z cyjanowodorem dawały wydajności od 65% do 92%, a nadmiary enenjomeryczne wahały się między 70-91%.



Rysunek 4 Stereoselektywna reakcja Streckera z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [14]

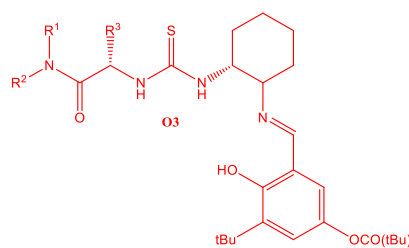
Już dwa lata później rozszerzono spektrum imin stosowanych w asymetrycznej reakcji Streckera¹⁵. Nawet reakcja z cykliczną zasadą Schiffa- dihydroizochinoliną przyniosła zadowalające efekty w postaci 88% wydajności oraz 91% ee. Zasugerowano, które fragmenty struktury katalizatora powinny zostać niezienne- były to podstawniki *t*-butylowe na asymetrycznym atomie węgla oraz w pierścieniu fenylovym. Na tej podstawie zmodyfikowano nieco strukturę organokatalizatora (**O2** *Rysunek 5*), osiągając w wielu przypadkach wyższą stereoselektywność niż poprzednio (zmiana z 75% na 95% ee. w reakcji iminy *t*-butylidenowej z cyjanowodorem). Ponadto, immobilizowano katalizator tiomocznikowy na polistyrenie, dzięki czemu zachował swoje właściwości na niezmiennym poziomie po 10 cyklach reakcji.



Rysunek 5 Immobilizowany organokatalizator tiomocznikowy jednofunkcyjny [15]

Reakcja Streckera stanowiła jednak wciąż wyzwanie pod względem praktycznym. Po pierwsze, praca z cyjanowodorem jest wysoce niebezpieczna ze względu na jego lotność, a przy tym silną toksyczność. Po drugie, iminy, zwłaszcza alifatyczne są nietrwałe, podatne na hydrolizę. Rozwiązanie obu problemów zostało zaproponowane przez Lista i jego współpracowników¹⁶. Najpierw mieszało odpowiedni aldehyd z aminą oraz organokatalizator w obecności siarczana magnezu lub zaktywowanych sit molekularnych, a następnie dodawano cyjanek acetylu. Przetestowano kilkanaście amin oraz aldehydów, osiągając wydajności między 48% a 85%, jednak nie badano stereoselektywności reakcji.

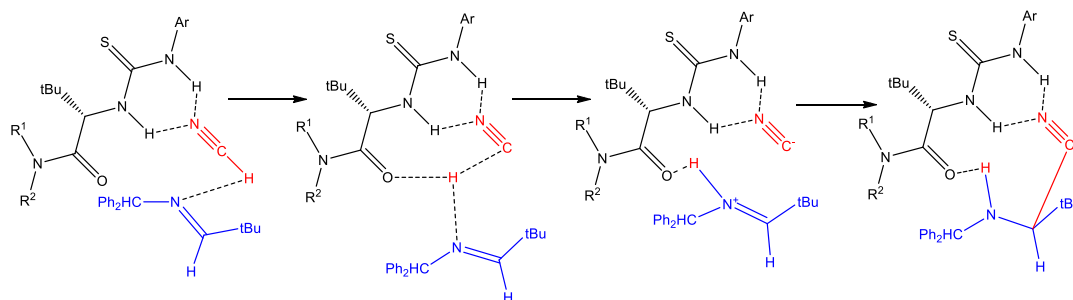
Mechanizm działania organokatalizatorów tiomocznikowych w reakcji Streckera pozostawał wciąż niezny, jednakże w 2002 roku postulowano, które fragmenty strukturalne organokatalizatorów tiomocznikowych mają korzystny wpływ na stereoselektywność reakcji¹⁷. Wykazano, iż kluczowe elementy katalizatora to obecność atomu siarki, przestrzennie rozbudowany podstawnik R_3 oraz drugorzędowość ugrupowania amidowego (**O3** Rysunek 6).



Rysunek 6 Rdzeń organokatalizatora jednofunkcyjnego stosowanego do reakcji Streckera [17]

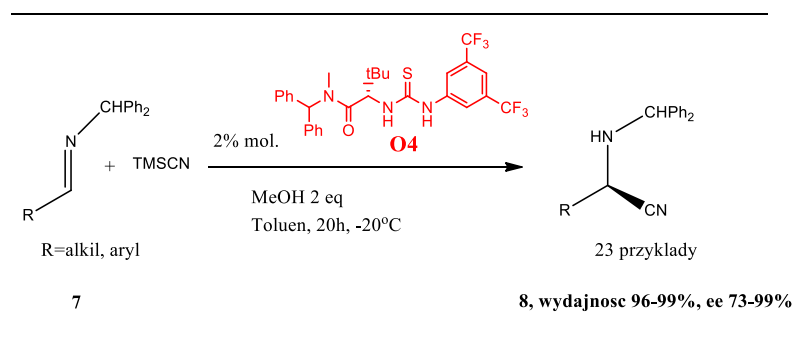
Dopiero 11 lat od rozpoczęcia badań nad organokatalizatorami tiomocznikowymi jako induktorami asymetrii w reakcji Streckera, w 2009 roku zaproponowano mechanizm oddziaływania tiomocznika z substratami¹⁸. Strukturę przestrzenną produktu przejściowego tworzy katalizator, imina oraz jon cyjankowy. Wykazano, że pierwszy etap interakcji obejmuje tworzenie się pary jonowej pomiędzy anionem cyjankowym oraz kationem

iminiowym. Proces ten poprzedzony jest przeniesieniem protonu z cyjanowodoru na iminę. Analogicznie dzieje się w reakcji Streckera bez udziału organokatalizatora. Różnica jest taka, że, gdy w środowisku reakcji obecny jest organokatalizator, cyjanowodór najpierw oddziałuje z tiomocznikiem za pomocą dwóch wiązań wodorowych. Najprawdopodobniej to silniej elektroujemny atom azotu tworzy wiązanie wodorowe chętniej niż atom węgla, ponieważ, jak obliczono, energia swobodna aktywacji takiego stanu przejściowego jest niższa. Następnie proton zostaje przeniesiony z atomu węgla na atom azotu iminy. Jednocześnie tworzy się między tymże protonem i amidowym atomem tlenu organokatalizatora trzecie wiązanie wodorowe. W tym momencie zaczyna formować się wiązanie kowalencyjne węgiel-węgiel. To, z której strony jon iminiowy zostanie zaatakowany zależy od wielkości podstawnika na atomie azotu. Porównano stereoselektywność addycji do wiązania podwójnego N-metyloiminy oraz N-difenylometylenoiminy. W przypadku pierwszej zasady Schiffa różnice energetyczne stanów przejściowych prowadzących do produktu *R* oraz *S* wynoszą około 0,7 kcal/mol, natomiast dla drugiej iminy 2,9 kcal/mol. Im wyższa różnica energetyczna stanów przejściowych, tym większe prawdopodobieństwo, że reakcja zajdzie jedną, preferowaną energetycznie ścieżką, prowadzącą do otrzymania konkretnego enancjomery. Mechanizm katalizy reakcji Streckera przez organokatalizator tiomocznikowy, uwzględniający trzy podstawowe etapy przedstawiono na Rysunku 7.



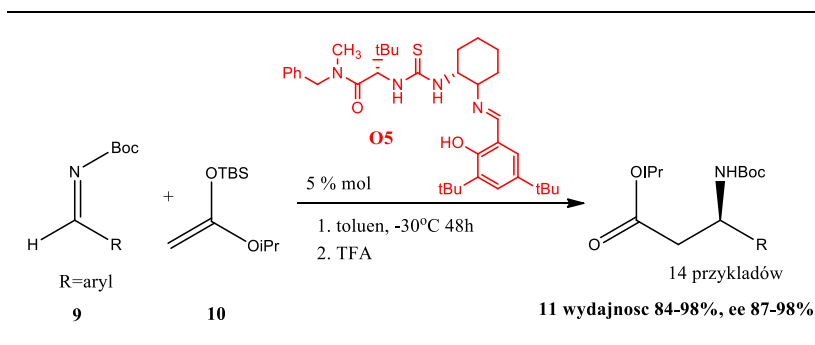
Rysunek 7 Mechanizm stereoselektywnej reakcji Streckera z udziałem organokatalizatora tiomocznikowego [18]

Opracowanie mechanizmu stereoselektywnej reakcji Streckera umożliwiło użycie prostszych pod względem budowy organokatalizatorów tiomocznikowych do tego samego celu. Potwierdziła to seria eksperymentów na pochodnych N-difenylometylenoiminy¹⁹ **7**, w których stosowano organokatalizator **04** (Rysunek 8), osiągając rewelacyjne wydajności (97-99%) oraz nadmiary enancjomeryczne (73-99%). Warto nadmienić, iż stosowano niewielką ilość katalizatora wynoszącą 2% molowe. Natomiast cyjanowodór generowano *in situ* z cyjanku trimetylosililu oraz metanolu.



Rysunek 8 Stereoselektywna reakcja Streckera z użyciem HCN generowanym *in situ* [19]

Zasady Schiffa stanowią dobre odczynniki elektrofilowe, dlatego pełnią taką rolę w wielu reakcjach chemicznych, między innymi w reakcji Mannicha. Tu również (podobnie jak w reakcji Streckera) stosuje się węglowe odczynniki nukleofilowe. Między innymi z tych dwóch powodów, to reakcja Mannicha jako druga zainteresowała specjalistów w dziedzinie stereochemii. Organokatalizatory powinny w tej reakcji aktywować iminę do ataku przez indywiduum bogate w elektrony oraz nie wykazywać podatności na inhibicję przez aminy (produkty reakcji). Zaobserwowano, że N-Boc-aldiminy **9** wykazują wysoką reaktywność wobec acetalu trimetylosililowanego ketenu **10** w obecności organokatalizatora tiomocznikowego **O5**²⁰ (wydajność reakcji 92% vs 47% dla niekatalizowanego analogu).

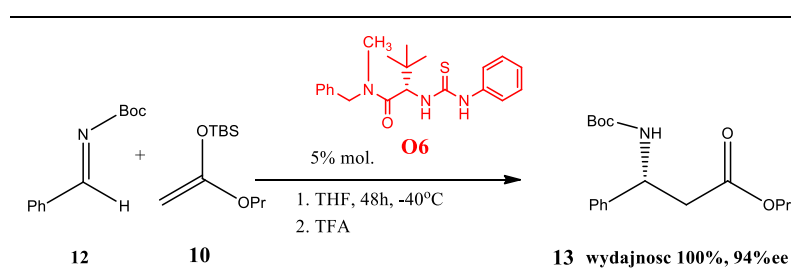


Rysunek 9 Stereoselektywna reakcja Mannicha z udziałem acetalu ketenu i organokatalizatora jednofunkcyjnego [20]

Po raz kolejny udowodniono także wyższość ugrupowania tiomocznikowego nad mocznikowym- zmiana struktury katalizatora tylko w tym zakresie przyniosła wzrost nadmiaru enancjomerycznego produktu z 47% do 70%. Przeprowadzono badania na szeregu N-Boc-imin pochodzących od aromatycznych aldehydów (zasady Schiffa z alkiłowym podstawnikiem na atomie azotu nie wykazywały reaktywności) w obecności katalizatora typowego dla reakcji Streckera (Rysunek 9). Wykorzystywano go jeszcze wielokrotnie,

między innymi do hydrofosfonowania imin, jako produkty otrzymując fosforowe pochodne aminokwasów²¹.

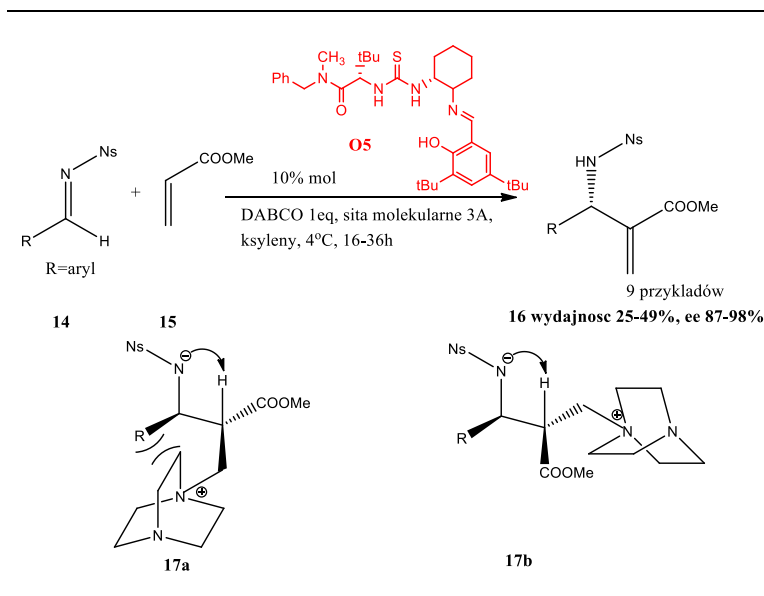
Wielokierunkowe badania Jacobsena dowiodły, że prostsze strukturalnie organokatalizatory **O6** także wykazują enancjoselektywność, katalizując reakcję Mannicha²² (*Rysunek 10*). Sugerowało to, że N-Boc-iminy wykazują minimalne wymagania odnośnie indukcji asymetrycznej. Tym bardziej, iż niejednokrotnie były stosowane w tandemie z organokatalizatorem tiomocznikowym²³. To bezsprzecznie udowodniło, że efektywność katalizatora w danej reakcji zależy między innymi od budowy iminy, czyli odczynnika elektrofilowego.



Rysunek 10 Stereoselektywna reakcja Mannicha z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [22]

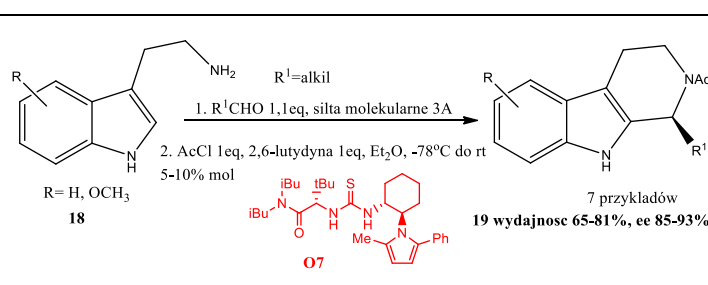
Tezę o decydującym wpływie odczynnika elektrofilowego na typ organokatalizatora, jaki należy zastosować, zdaje się potwierdzać asymetryczna reakcja Aza-Baylis-Hillman'a²⁴ (*Rysunek 11*). Stosowano w niej iminy **14** z elektronoakceptorowym podstawnikiem 4-nitrofenylosulfonowym (podobnie jak w stereoselektywnej reakcji Mannicha) oraz organokatalizatory jednofunkcyjne o znanej konstytucji. Wykazano, że kluczowym momentem w reakcji jest dodawanie akrylanu zaktywowanego aminą do kompleksu katalizator-imina. Z silnie niepolarnego ksylenu wypadał jon obojnaczy **17a**, w którym ułożenie akrylanu i iminy było niekorzystne energetycznie, a co za tym idzie wolno ulegało eliminacji, tym samym odpowiadając za niski nadmiar enancjomeryczny (*Rysunek 11*). Natomiast alternatywny zwitterion **17b** szybko ulegał eliminacji, pozostając w roztworze (*Rysunek 11*). Warto tutaj podkreślić rolę rozbudowanej przestrzennie zasady DABCO (1,4-Diazabicyclo[2.2.2]oktanu)- gdy zastąpiono ją trifenylofosfiną, nadmiary enancjomeryczne produktów wahały się w granicach 17-60%. Także zmiana rozpuszczalnika reakcji miała silny wpływ na stereoselektywność- dla DCM uzyskano produkt z 12% ee, natomiast w tych samych warunkach mieszanina ksylenów dawała 97% ee. Rozpatrywana reakcja dowodzi, iż

nie tylko substraty oraz katalizator mają wpływ na stereoselektywność, ale także typ kokatalizatora oraz rozpuszczalnik.



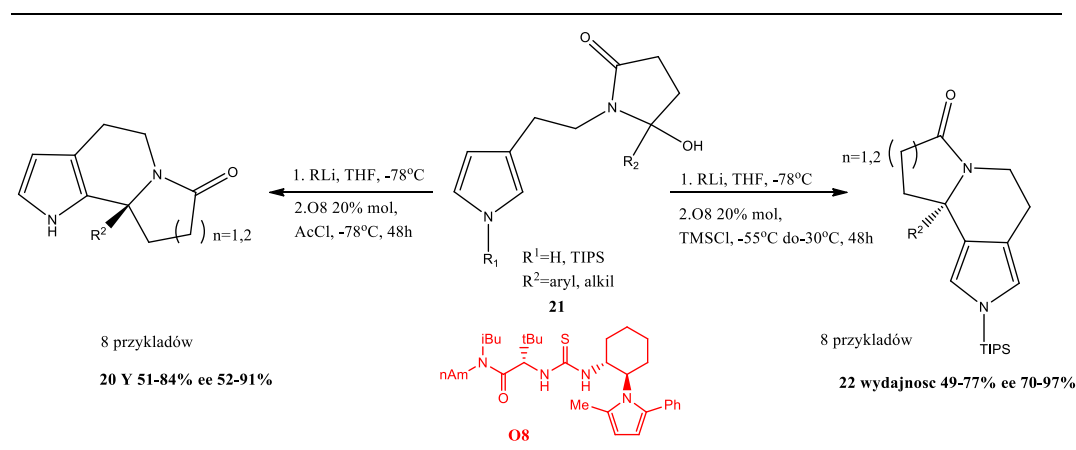
Rysunek 11 Asymetryczna reakcja Aza-Baylis-Hillman'a z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [24]

Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne często pełniły rolę czynników indukujących asymetrię w reakcjach z udziałem związków heterocyklicznych zawierających w swojej konstytucji atom azotu. Przykład może stanowić stereoselektywna reakcja Picteta-Spenglera²⁵ (Rysunek 12). Substratami są w niej 3-podstawione indole **18**, natomiast produktami tetrahydro- β -karboliny **19**, neuroaktywne alkaloidy²⁶. Wyzwaniem w tej reakcji było dostateczne zaktywowanie fragmentu iminy, by ta została zaatakowana przez pełniący rolę odczynnika nukleofilowego, indol. Dokonano tego poprzez acylowanie atomu azotu iminy, zwiększając jej elektrofilowość. Zaprojektowano nowy katalizator wykazujący skuteczność w rozpatrywanej reakcji (**O7** Rysunek 12). Wykazano, iż zmiana podstawników w pozycjach 2 i 5 pirolu ma duży wpływ na stereoselektywność reakcji- nadmiary enancjomeryczne produktów wahały się w granicach 85-93%.



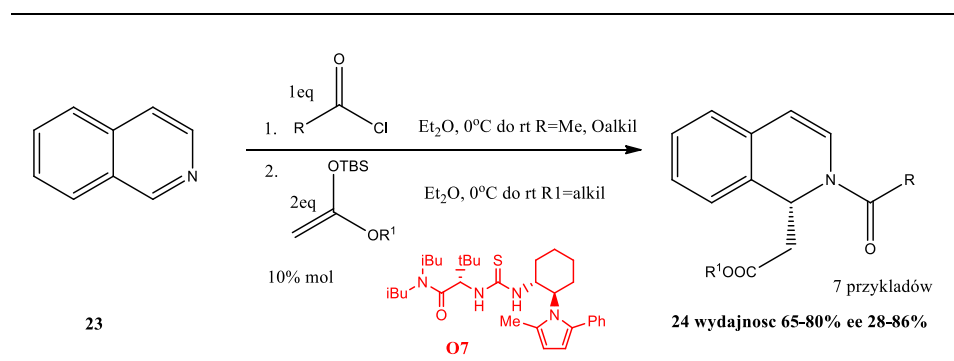
Rysunek 12 Stereoselektywna reakcja Picteta-Spenglera z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [25]

Katalizator tego samego typu został także wykorzystany do cyklizacji układów pirolowych²⁷ (Rysunek 13). W zależności od obecności podstawnika na atomie azotu otrzymywano odmienne układy policykliczne **20** lub **22**. Grupa triizopropylsililowa (TIPS) efektywnie zasłaniała dostęp do atomów N1, C2 i C5 pirolu (Rysunek 13).



Rysunek 13 Regio- i enancjoselektywna cyklizacja układów pirolowych z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [26]

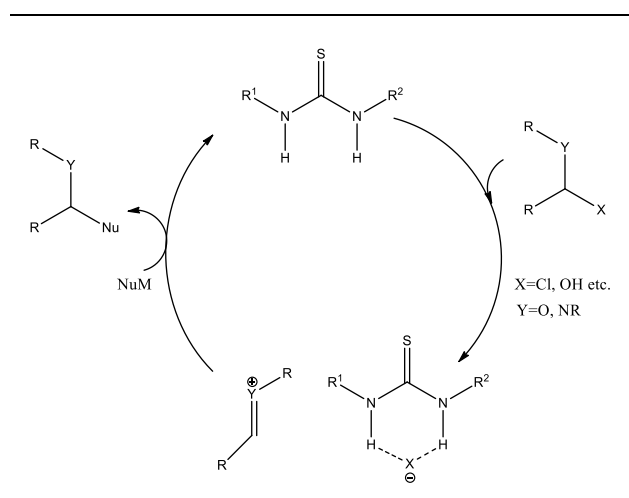
Reakcja Picteta-Spenglera ma wiele wspólnych elementów z reakcją Mannicha. Rozważając mechanizmy obu tych przemian, można zauważyć dwa typowe etapy- utworzenie iminy oraz atak odczynnika bogatego w elektrony na zasadę Schiffa. Nie dziwi zatem wykorzystanie w niektórych przypadkach bardzo zbliżonych pod względem budowy katalizatorów²⁸ (Rysunek 14).



Rysunek 14 Stereoselektywna reakcja Picteta-Spenglera z udziałem izochinolinylu i organokatalizatora jednofunkcyjnego [28]

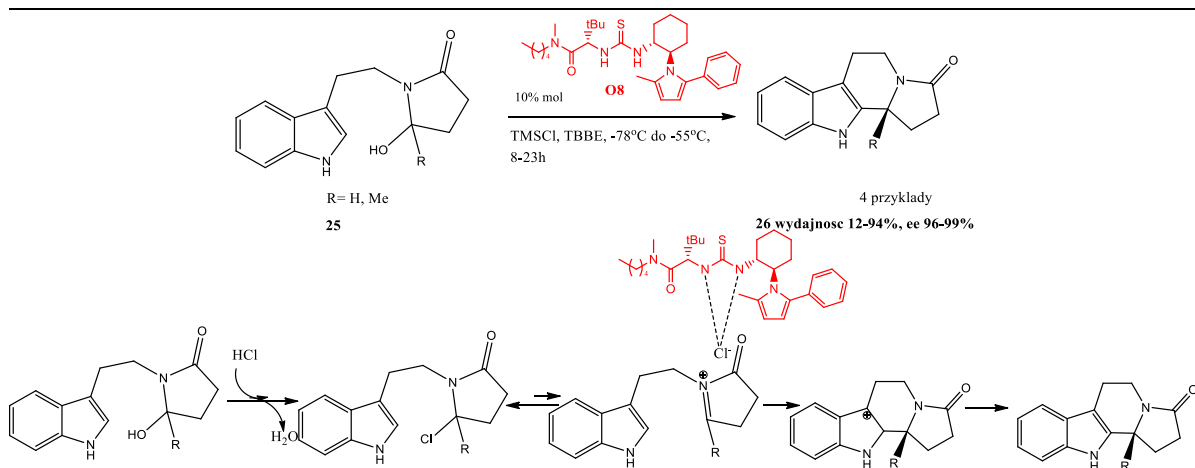
Asymetryczna reakcja Picteta-Spenglera oraz jej odmiany zachodzące z udziałem organokatalizatorów zyskały zainteresowanie chemików na kilka lat. Po pierwsze, z uwagi na interesującą konstytucję produktów heterocyklicznych, często o aktywności biologicznej. Po drugie natomiast, reakcje tego typu umożliwiły nowe spojrzenie na mechanizm z udziałem

chiralnych tiomoczników. Warunkiem strukturalnym dotyczącym substratów było sąsiedowanie ze sobą trzeciorzędowego atomu azotu oraz dobrej grupy opuszczającej w postaci na przykład halogenku (*Rysunek 15*).



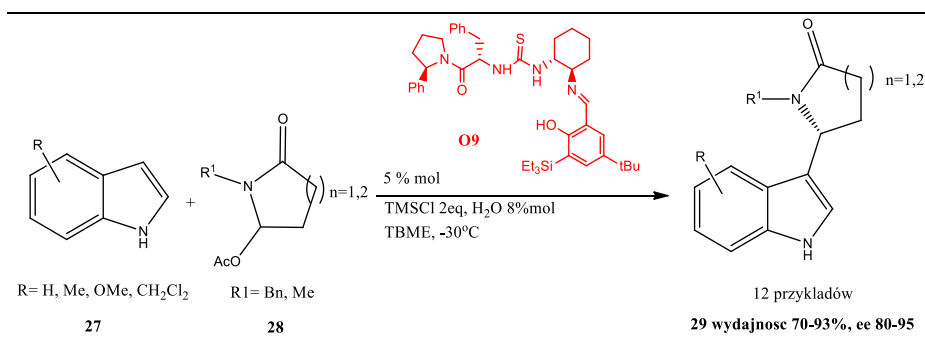
Rysunek 15 Schematyczny przebieg procesu katalizy w reakcji Picteta-Spenglera z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego

Organokatalizator nie łączył się w tym wypadku bezpośrednio za pomocą wiązań wodorowych z odczynnikiem elektrofilowym, ale poprzez oddziaływania jon-jon. Co więcej, jak wykazał Jacobsen ze swoim zespołem badawczym nie bez znaczenia był typ anionu – w tych samych warunkach w zależności od użytego halogenku trimetylosililu uzyskano nadmiary enancjomeryczne od 5% dla I^- , poprzez 68% dla Br^- do 97% dla Cl^- ²⁹ (*Rysunek 16*). Potwierdzono także decydujący o stereoselektywności reakcji wpływ rozpuszczalnika (dla DCM uzyskano tylko 5% ee produktu przy ilościowej konwersji). Najciekawszy aspekt stanowił mechanizm poniższej reakcji. Wyeliminowano mechanizm Sn_2 , udowadniając brak negatywnego wpływu wielkości podstawnika przy chlorolaktamie na wydajność reakcji. Prezentowaną syntezę wykorzystano do otrzymania (+)-harmicyny z 97% czystością optyczną. Alkaloid ten wykazuje szereg właściwości biologicznych, ostatnio potwierdzono jej aktywność antykoncepcyjną³⁰.



Rysunek 16 Mechanizm stereoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Picteta Spenglera [29]

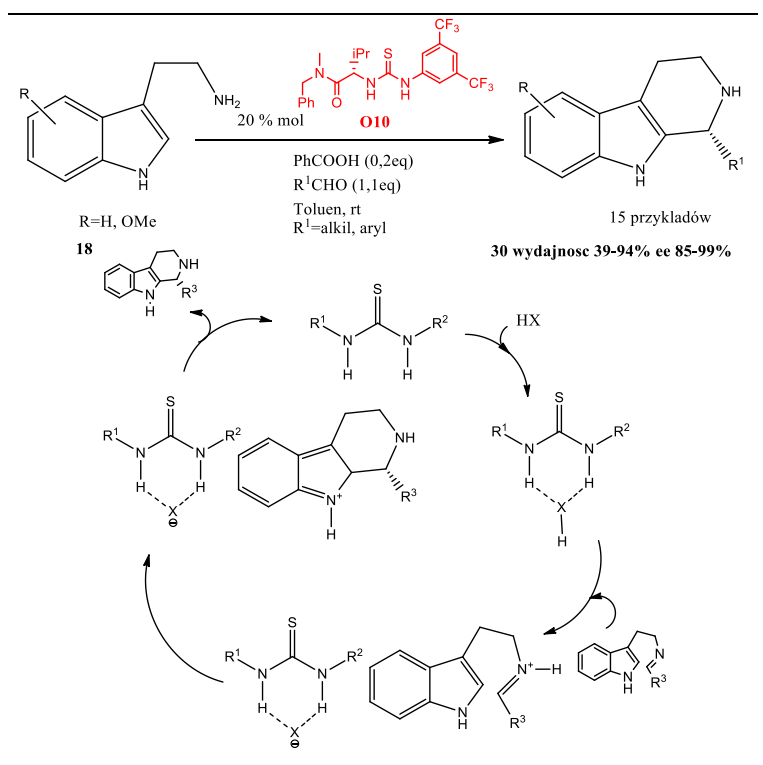
Powtarzający się motyw α -hydroksylaktamu jest wyraźnie widoczny. Nie tylko w ramach pełnienia roli odczynnika elektrofilowego w reakcjach wewnątrzcząsteczkowych, ale także w ich międzycząsteczkowych analogach. Rolę odczynnika nukleofilowego może pełnić, także powtarzający się w reakcjach stereoselektywnych, indol³¹. Dokonano jednak zasadniczych zmian w obrębie struktury katalizatora (**O9** Rysunek 17). Fragment pirolidynowy dodatkowo usztywniał część amidową. Zaowocowało to wzrostem nadmiaru enancjomerycznego produktów z 14% do 93%. Ciekawym aspektem jest tu użycie wody w ilości 8% molowych, która wpływa na generowanie HCl *in situ* z TMSCl. W następstwie tego tworzy się chlorolaktam, który łatwo ulega eliminacji do kationu iminiowego. Bez udziału TMSCl reakcja nie zachodzi w ogóle, natomiast przy użyciu ubogich w elektrony indoli, należy zastosować jeszcze kwas Lewisa BCl_3 .



Rysunek 17 Międzycząsteczkowa reakcja Picteta- Spenglera z udziałem α -acetoksy-laktamu i organokatalizatora jednofunkcyjnego [31]

Reakcję Picteta-Spenglera w klasycznym ujęciu także katalizowano za pomocą jednofunkcyjnych organokatalizatorów tiomocznikowych **O10**³² (Rysunek 18). W tym wypadku kokatalizatorem był protonowy kwas Brønsteda- kwas benzoesowy. Wiązał się on

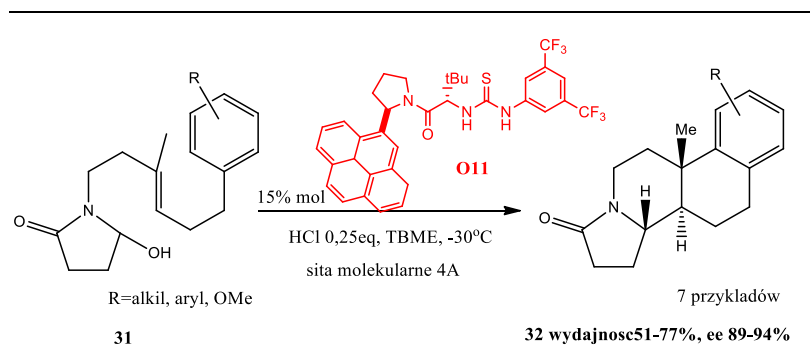
początkowo z katalizatorem, a następnie proton był przenoszony na iminę, przekształcając ją w kation iminiowy, stabilizowany anionem benzooesanowym, oddziałującym wciąż z katalizatorem (*Rysunek 18*). Analogiczne warunki zastosowano do katalizy reakcji izo-Picteta-Spenglera³³, w której indol podstawiony jest w pozycji 2.



Rysunek 18 Mechanizm stereoselektywnej międzycząsteczkowej reakcji Picteta-Spenglera z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [32]

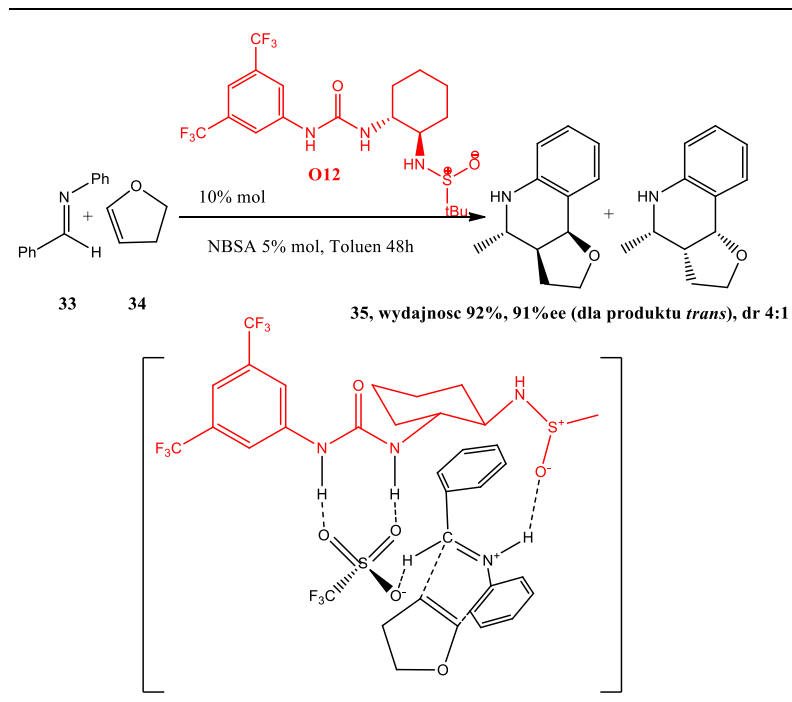
Asymetryczną reakcję Picteta-Spenglera wykorzystano do totalnej syntezy johimbiny³⁴, zawierającej w swojej budowie motyw tryptaminy. Związek ten będąc antagonistą receptorów α_2r ³⁵, reguluje ciśnienie krwi.

W strukturze organokatalizatorów tiomocznikowych jednofunkcyjnych wyszczególniono różne elementy, które mają wpływ na stereoselektywność reakcji. Są to między innymi fragmenty aromatyczne. Wykazano, że mają one kluczowe znaczenie w reakcjach policyklizacji³⁶ (*Rysunek 19*). Stabilizują bowiem kompleks przejściowy substrat-katalizator za pomocą oddziaływań π - π . Tendencja wzrostu nadmiaru enancjomerycznego wraz ze wzrostem objętości sferycznej elementu aromatycznego w organokatalizatorze jest wyraźnie widoczna: dla podstawnika fenyłowego w pozycji C2 piperolidyny **O11** nadmiar enancjomeryczny wynosi 25%, dla naftalenu 60%, dla fenantrenu 87%, dla pirenu 97%.



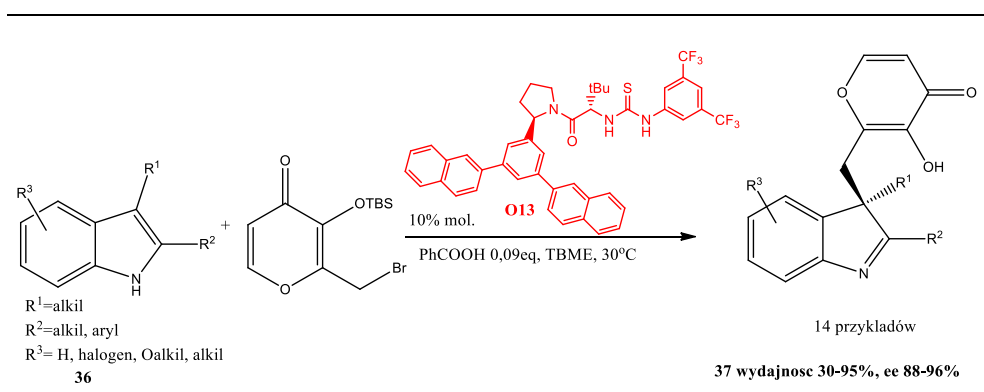
Rysunek 19 Stereoselektywna reakcja policyklizacji z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [36]

Wiązania π - π między organokatalizatorem i odczynnikiem elektrofilowym decydowały także o stereoselektywności reakcji Povarova³⁷ (Rysunek 20). Przykład ten jest dowodem na wielorakość reguł mechanistycznych, z jakimi można spotkać się analizując działanie organokatalizatorów niekowalencyjnych. W reakcji Povarova katalizowanej pochodną tiomocznika, najpierw imina **33** tworzy produkt przejściowy z katalizatorem w obecności kwasu trifluorometanosulfonowego, a następnie dienofil **34**, na przykład dihydrofuran, reaguje stereoselektywnie z tak utworzonym kompleksem. Kwas pełni tu rolę źródła protonów dla iminy oraz łącznika między iminą i katalizatorem. Interesujący aspekt tej syntezy polega na negatywnej katalizie, czyli na zwalnianiu tempa reakcji, a nie jej przyspieszaniu. W tym wypadku, reakcja bez katalizatora zachodzi bardzo szybko, ale niestereoselektywnie, natomiast z udziałem tiomocznika przemiany są stereokontrolowane, ale wolne. Elementem zapewniającym zachodzenie reakcji z udziałem katalizatora jest ilość kwasu sulfonowego, która wynosi 5% molowych. Sprotonowana imina natychmiast wiąże się z wykazującym wysokie powinowactwo do niej katalizatorem (10% molowych), a nie reaguje z dienofilem. Stabilny produkt przejściowy następnie reaguje z dihydrofuranem w ten sposób, aby pierścień aromatyczny dienu mógł przestrzennie oddziaływać za pomocą interakcji π - π z podstawnikiem aromatycznym katalizatora.



Rysunek 20 Stereoselektywna reakcja Povarova [37]

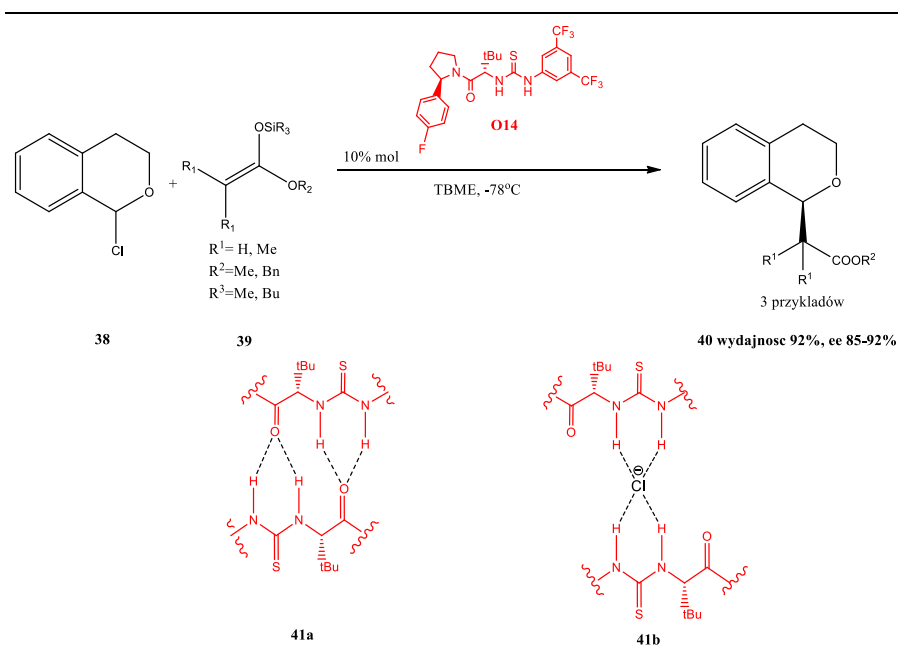
Trend rozbudowywania aromatycznego fragmentu organokatalizatora stał się widoczny, zwłaszcza przy zastosowaniu indolu i jego pochodnych jako substratów. Może to być uzasadnione wysoką gęstością elektronową tych związków. Wykorzystano to między innymi do stereoselektywnej addycji 2,3-postawionych indoli do pochodnych pironów³⁸ (Rysunek 21). W tej reakcji tworzy się centrum stereogeniczne w postaci czwartorzędowego atomu węgla, a produktami są związki interesujące z punktu widzenia aktywności biologicznej- o rdzeniu plejomaltininy , które wykazują niezwykle właściwości odwracania oporności wielolekowej w niektórych komórkach rakowych u człowieka³⁹.



Rysunek 21 Stereoselektywna reakcja addycji indolu do pochodnych pironów z udziałem organokatalizatora jednofunkcyjnego [38]

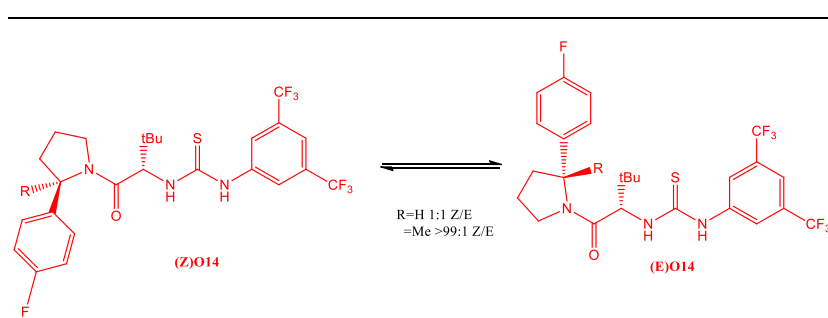
Innymi typami stereoselektywnych reakcji z udziałem indolu, w których mechanizm indukcji asymetrii opierał się między innymi o oddziaływanie π - π było otwieranie za pomocą indolu jonów episulfonowych⁴⁰. W tej reakcji wykazano wyższość indolu nad pirolem, który zapewniał 10-krotnie niższy nadmiar enancjomeryczny produktów.

W 2016 roku wiele uwagi poświęcono mechanizmowi oddziaływania organokatalizatorów tiomocznikowych z anionami. Badano go, wykorzystując reakcję addycji ketenów do jonów oksokarbenowych⁴¹ (Rysunek 22). Wykazano, iż typy organokatalizatorów dotychczas uważanych za efektywne w wiązaniu anionów, nie w każdych przejawiają taki potencjał. Obserwowano zależności stężenia katalizatora od zużycia się odczynnika nukleofilowego w czasie⁴². Dla stężeń tiomocznika powyżej 5 % molowych, zależność była liniowa, dla niższych stężeń zależność nie była liniowa. Co oznacza, że dla wysokich stężeń katalizatora, szybkość reakcji zależy tylko od stężenia odczynnika nukleofilowego (reakcja I rzędu). Natomiast dla niskich stężeń katalizatora, szybkość reakcji zależy od stężenia odczynnika nukleofilowego oraz od stężenia katalizatora (reakcja II rzędu). Reasumując, wysokie stężenia organokatalizatorów (powyżej 5% molowych) bardziej sprzyjają oddziaływaniom wodorowym między dwiema cząsteczkami tiomocznika (**41a** Rysunek 22). Ich niewielkie stężenia dodatkowo faworyzują oddziaływanie z anionem (2 cząsteczki katalizatora na anion- **41b** Rysunek 22).



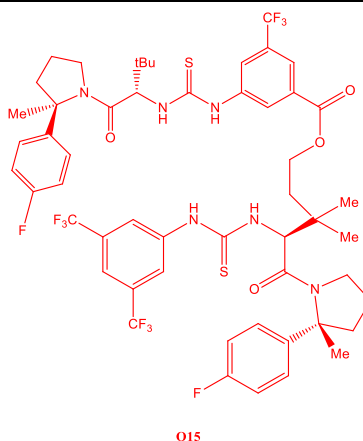
Rysunek 22 Oddziaływanie organokatalizatorów z anionem na przykładzie addycji ketenów do jonów oksokarbenowych [42]

Kolejny aspekt, jakiemu poświęcono uwagę w strukturze organokatalizatorów tiomocznikowych to izomeryzacja amidów⁴³. Wskutek tego procesu, organokatalizatory mogą współistnieć w formie dwóch rotamerów (*Rysunek 23*). Prowadzi to do obniżenia stereoselektywności reakcji. Co więcej, gdy dwie cząsteczki katalizatora biorą udział w procesie katalizy, to liczba możliwych dróg zajścia reakcji zwiększa się do ośmiu (przy dwóch możliwych enancjomerach jako produktach). W związku z tym wprowadzono do struktury katalizatora podstawnik metylowej znacznie zmniejszający izomeryzację ugrupowania amidowego. Wpłynęło to na zwiększenie nadmiaru enancjomerycznego produktów od 6 do 8% w reakcji alkilowania oksokarbenów.



Rysunek 23 Izomeryzacja ugrupowania amidowego na przykładzie organokatalizatora O14 [43]

W świetle poprzednich badań nad mechanizmem, zaproponowano złożoną strukturę organokatalizatora tiomocznikowego, zawierającego dwa ugrupowania tiomocznikowe⁴⁴. Dzięki temu anion może wiązać się do katalizatora za pomocą dwóch lub czterech wiązań wodorowych. Faworyzowane jest uchwycenie anionu w środku katalizatora, lecz wtedy muszą być spełnione następujące warunki- fragment łączący obie części katalizatora musi być wystarczająco długi, by umożliwić zgięcie struktury, a jednocześnie łącznik ten musi być tak krótki, by nie utworzyły się wiązania wodorowe pomiędzy dwoma monomerami tiomocznika. Wymagania te spełniał organokatalizator przedstawiony na *Rysunku 24*. Co więcej, wykazywał taką samą stereoselektywność jak monomer, jednak przy 8 razy skróconym czasie reakcji i aż 100-krotnie niższym stężeniu katalizatora (0,1% molowych).

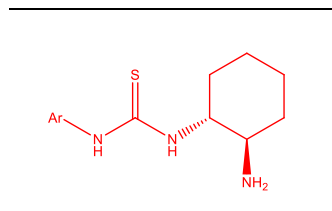


Rysunek 24 Organokatalizator tiomocznikowy z dwoma ugrupowaniami tiomocznikowymi [44]

Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne stosowane są z powodzeniem jako czynniki indukujące asymetrię w wielu typach reakcji chemicznych, co opisane zostało w powyższym rozdziale. Na podstawie blisko dwudziestoletnich badań nad nimi można wysunąć kilka wniosków. Proces katalizy opiera się na oddziaływaniu katalizatora z odczynnikami elektrofilowym. Na skutek tej interakcji następuje obniżenie gęstości elektronowej w substracie i co ważniejsze ustawienie kompleksu tak, by reakcja z odczynnikami nukleofilowym biegła w określonym stereochemicznie kierunku. Organokatalizatory monofunkcyjne efektywnie współfunkcjonują w układach z odczynnikami elektrofilowymi w postaci zasad Schiffa. Postuluje się, iż katalizują reakcje biegnące raczej mechanizmem S_N1 niż S_N2 . Świadczy o tym między innymi zależność typu anionu oddziałującego z katalizatorem („*anion attraction*”) od stereoselektywności reakcji. Zdecydowanie najczęściej jest to anion Cl^- (choć zdarzają się wyjątki⁴⁵). Ponadto wykazano, że oprócz wiązań wodorowych między organokatalizatorem i substratem, istotne są oddziaływania π - π w obrębie wspomnianego kompleksu, które najczęściej⁴⁶ stabilizują fragment odczynnika nukleofilowego.

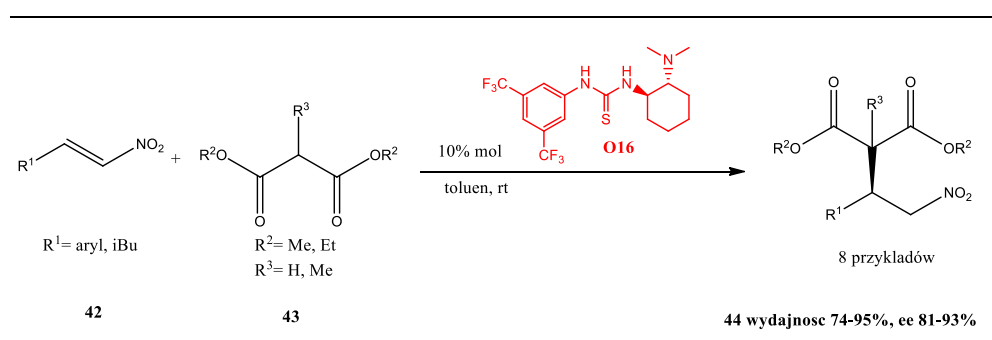
1.3. Organokatalizatory dwufunkcyjne

Zaprojektowanie rdzenia organokatalizatorów tiomocznikowych dwufunkcyjnych (Rysunek 25) było konsekwencją jednej z zalet omawianych związków, a mianowicie łatwości w modyfikowaniu ich struktury. Grupa aminowa ustawiona *trans* w stosunku do tioamidowej pełni rolę dodatkowego miejsca „uchwyty” w ramach oddziaływań wodorowych.



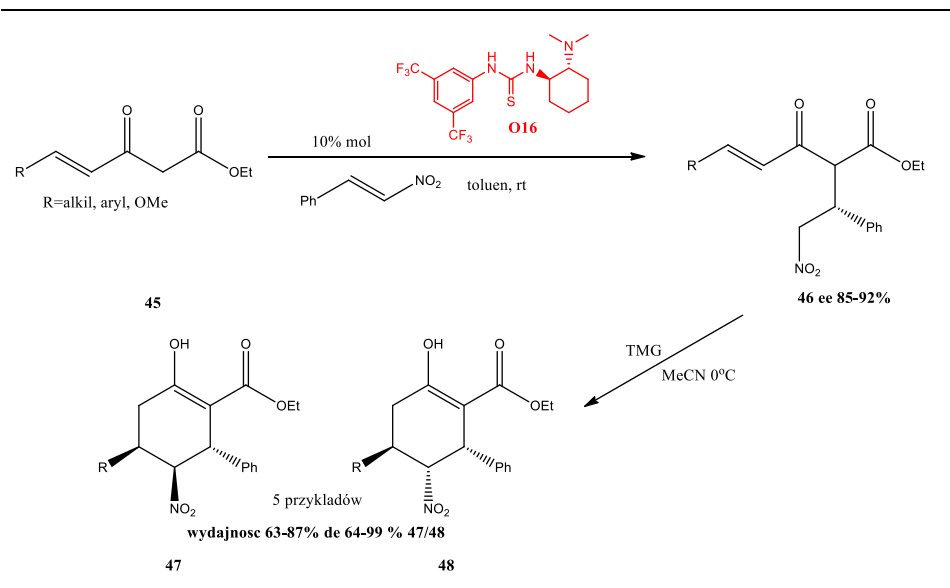
Rysunek 25 Organokatalizator tiomocznikowy dwufunkcyjny- rdzeń

Po raz pierwszy organokatalizatory tego typu wykorzystwała grupa badawcza z Japonii do stereoselektwnej addycji Michaela do nitroolefin⁴⁷ (Rysunek 26). Zaobserwowano zależność nadmiaru enancjomerycznego produktu od rozpuszczalnika- wraz ze spadkiem polarności medium reakcji, wzrastała enancjoselektywność- dla MeOH 33% ee, a dla toluenu 92% ee. Jest to uzasadnione mechanizmem reakcji katalizatorów, a właściwie oddziaływaniami wodorowymi leżącymi u jego podstaw. Ponadto wykazano, iż aminowa część katalizatora pełni rolę zasady, standardowo używanej w reakcji Michaela. Zastosowanie katalizatora bez fragmentu aminowego samodzielnie lub w tandemie z trietyloaminą nie przyniosło żadnego korzystnego efektu stereochemicznego- żaden enancjomer nie powstawał w nadmiarze.



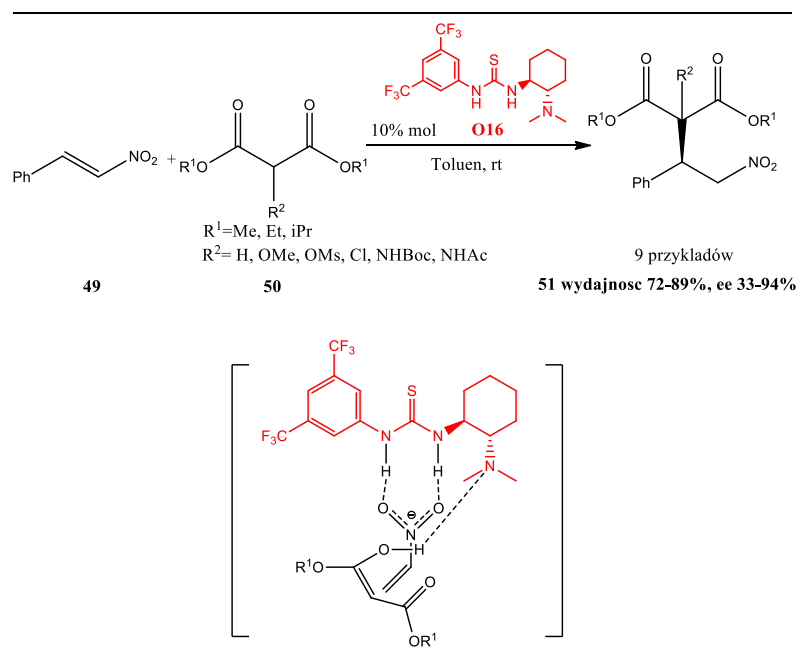
Rysunek 26 Stereoselektywna addycja Michaela malonianów do nitroolefin z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [47]

Ten sam organokatalizator wykorzystano także w podwójnej addycji Michaela, na skutek której tworzyły się trzy centra chiralności⁴⁸ (Rysunek 27). Reakcję tę wykorzystano do diastereoselektywnej syntezy epibatydyny, agonisty nikotynowych receptorów acetylocholinergicznyc⁴⁹. Związek ten wykazuje wielokrotnie wyższe właściwości przeciwbólowe od morfiny, jednakże już przy niskich dawkach wywołuje paraliż mięśni. Ze względu na wysoką toksyczność epibatydyny, pracuje się nad potencjalnymi zastosowaniami farmaceutycznymi jej analogów⁵⁰.



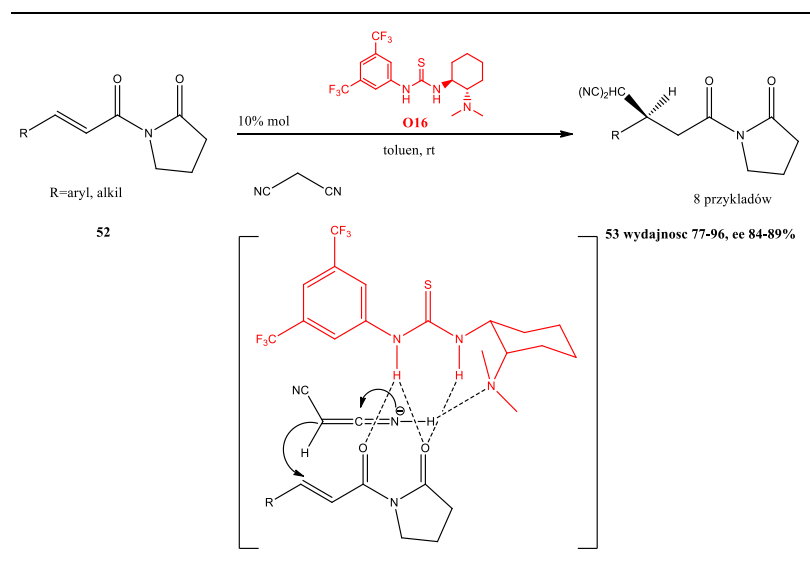
Rysunek 27 Stereoselektywna reakcja podwójnej addycji Michaela z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [48]

Już w 2005 roku zaproponowano mechanizm oddziaływania organokatalizatorów dwufunkcyjnych z substratami w reakcji addycji Michaela⁵¹ (Rysunek 28). Istnienie wiązań wodorowych między odczynnikiem elektrofilowym, czyli nitroolefiną **49** i organokatalizatorem potwierdzono na podstawie przesunięć protonów tioamidowych, a właściwie ich zmiany w stronę wyższych przesunięć chemicznych. Na podstawie badań kinetycznych potwierdzono także wiązanie drugiego substratu z katalizatorem, a mianowicie związku 1,3-dikarbonyłowego **50**. Jego enolowa forma jest w tym wypadku dawcą wiązania wodorowego, a grupa aminowa biorcą. Dopiero ustawienie obu reagentów oddziałujących z katalizatorem za pomocą sieci wiązań wodorowych zapewniało wysoki nadmiar enancjomeryczny produktów (81-95% ee). Katalizator **O16** użyto do stereokontrolowanej syntezy (*R*)-Baklofenu- agonisty receptorów GABA-ergicznych. Lek ten zmniejsza napięcie mięśni szkieletowych, dlatego bywa stosowany w między innymi leczeniu alkoholizmu⁵².



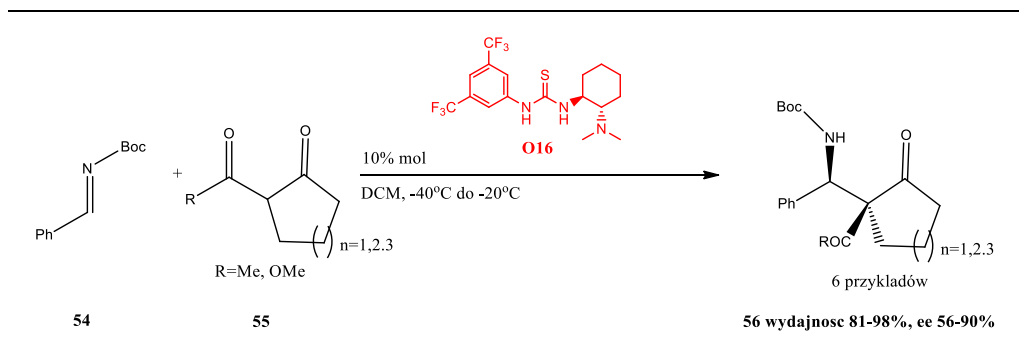
Rysunek 28 Oddziaływanie organokatalizatora dwufunkcyjnego z substratami na przykładzie addycji Michaela [51]

Na podstawie potwierdzonego mechanizmu oddziaływania ugrupowania tiomocznikowego ze związkami nitrowymi poprzez dwa wiązania wodorowe, zaprojektowano inne odczynniki elektrofilowe o podobnej budowie- α,β -nienasycone imidy **52**⁵³. Jednakże w tym wypadku, odczynnik nukleofilowy- malononitryl, ze względu na swoją budowę nie mógł tworzyć geometrycznie analogicznego enolu w porównaniu do malonianu dietylu. Kwestię tę wyjaśniono, prezentując prawdopodobny stan przejściowy, w którym malononitryl oddziałuje z grupą aminową katalizatora (*Rysunek 29*). Tak otrzymane produkty poddano między innymi dalszej reakcji z udziałem twardych odczynników nukleofilowych. Co ciekawe, przemiana ta –addycja nukleofilowa 1,2- była także stereoselektywna i uczestniczył w niej ten sam katalizator **O16**⁵⁴. Po kilku latach, w 2009 roku wykorzystano tego typu reakcje do syntezy dwupierścieniowego rdzenia nakadomarinu⁵⁵, związku o udowodnionych właściwościach przeciwnowotworowych, inhibicyjnych wobec kinaz cyklozależnych oraz przeciwdrobnoustrojowych⁵⁶.



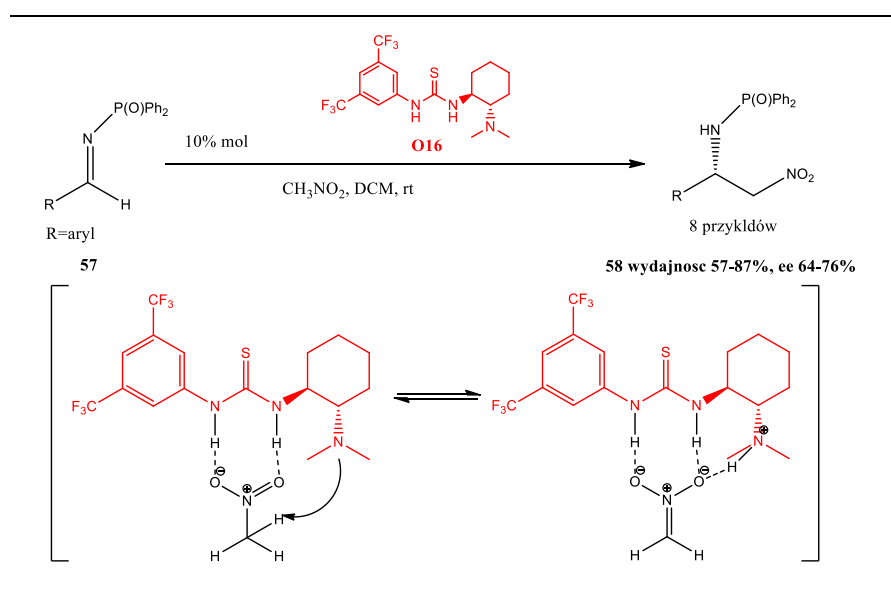
Rysunek 29 Oddziaływania organokatalizatora dwufunkcyjnego z substratami na przykładzie addycji malononitrylu do nienasyconych imidów [53]

Organokatalizatory dwufunkcyjne w swojej podstawowej formie, bez funkcjonalizacji, były stosowane także do indukcji asymetrycznej reakcji Mannicha⁵⁷ (Rysunek 30). Zasady Schiffa używane w tym wypadku, wyposażone były w podstawniki elektronoakceptorowe (np. Boc) **54**, jednak mimo to niespełniony był dotychczasowy warunek dotyczący odczynnika elektrofilowego, a właściwie jego budowy- zawierał on bowiem do tej pory dwie grupy karbonylowe lub ugrupowanie nitrowe- akceptory wiązania wodorowego. Natomiast jako odczynniki nukleofilowe stosowano niesymetryczne związki 1,3-dikarbonylowe **55**. Mechanizm katalizy został wyjaśniony 7 lat później⁵⁸ - do efektywnej indukcji asymetrii przyczyniło się współistnienie interakcji katalizatora z enolem odczynnika nukleofilowego oraz oddziaływanie fragmentu iminowego odczynnika elektrofilowego z częścią tiomocznikową katalizatora. Związki dikarbonylowe były w większości podstawione w pozycji α - więc w reakcji powstawały diastereoizomery, a nie enancjomery- nadmiary distereoizomeryczne wahały się od 9 do 98%, natomiast czystość enancjomeryczna między 56-96% ee. Tego typu odczynniki nukleofilowe wykorzystano także w połączeniu ze związkami diazowymi, otrzymując serię pochodnych aminokwasowych⁵⁹.



Rysunek 30 Stereoselektywna reakcja Mannicha z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [57]

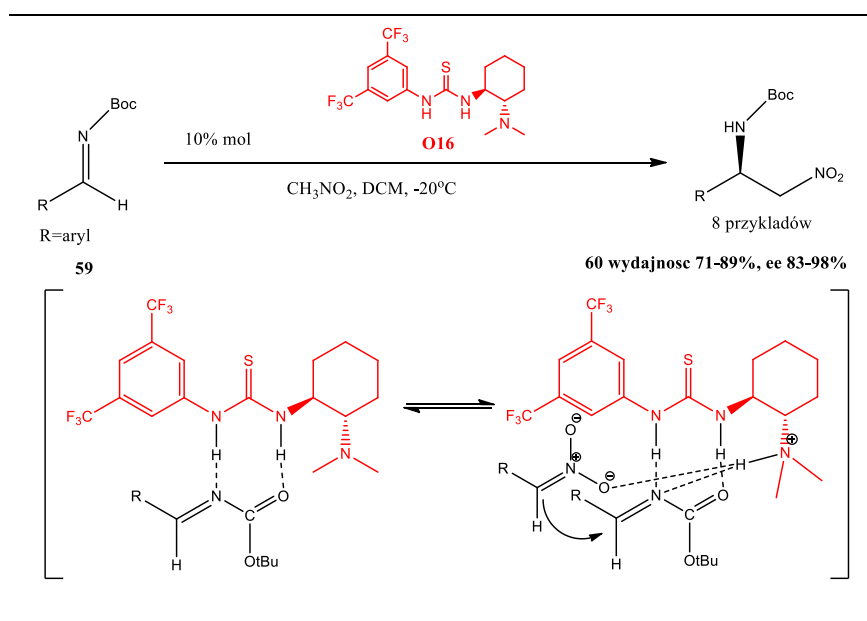
Innym przykładem zastosowania odczynników elektrofilowych w formie pochodnych azotowych jest stereoselektywna reakcja aza-Henry'ego, w której czynnikiem indukującym asymetrię także był organokatalizator dwufunkcyjny **O16**⁶⁰ (Rysunek 31). Autorzy sugerowali, iż z katalizatorem oddziałuje odczynnik nukleofilowy, czyli w tym wypadku nitrometan, zarówno poprzez fragment tioamidowy jak i aminowy (Rysunek 31). Najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskano prowadząc reakcję w tetrahydrofuranie (75% ee) oraz dioksanie (76% ee), pozostawiając w tyle takie niepolarne rozpuszczalniki jak toluen (62 % ee). Ostatecznie reakcję prowadzono w DCM zapewniającym kompromis w zakresie krótkiego czasu reakcji, wysokiej wydajności, dość wysokiej stereoselektywności (67% ee).



Rysunek 31 Stereoselektywna reakcja aza-Henry'ego z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego. Stan przejściowy obrazujący aktywację odczynnika nukleofilowego [60]

Już dwa lata później dokonano korzystnych modyfikacji reagentów⁶¹ - wprowadzenie ochronnej grupy Boc na atom azotu iminy zamiast wcześniejszej p-toluenosulfonowej lub

P(O)Ph₂ przyniosło znaczny wzrost stereoselektywności reakcji- do 98% ee. (Rysunek 32). Argumentowano to alternatywnym mechanizmem oddziaływania substratów z katalizatorem (Rysunek 32)- to najprawdopodobniej zasada Schiffa tworzyła ze związkiem tiomocznika kompleks przejściowy, który następnie reagował z nitroalkanem. Odmienne sposoby oddziaływania reagentów z katalizatorem, w zależności od podstawnika znajdującego się na atomie azotu iminy zdają się potwierdzać konfiguracje absolutne produktów zawierających ugrupowanie Boc oraz tych mających w swoim składzie fragment P(O)Ph₂. Pierwsze skręcają płaszczyznę światła spolaryzowanego w prawą stronę, drugie w lewą. Wysokie czystości optyczne produktów pozwoliły na zastosowanie syntezy do otrzymania pochodnej piperydyny o aktywności biologicznej (CP 99994) - antagonisty receptora NK1, stosowanej w leczeniu depresji jako środek przeciwłękowy⁶². Nitrometan wykazywał także reaktywność wobec elektrofilowych zasad Schiffa w obecności modyfikowanych katalizatorów dwufunkcyjnych⁶³.

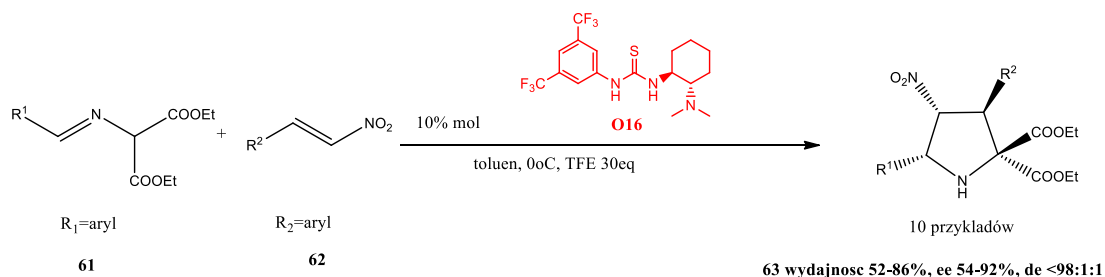


Rysunek 32 Stereoselektywna reakcja aza-Henry`ego z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego. Stan przejściowy obrazujący aktywację odczynnika elektrofilowego [61]

Znając mechanizm oddziaływania substratów z katalizatorem w reakcji Michael`a oraz aza-Henry`ego, zaproponowano reagenty, które z formalnego punktu widzenia dawały produkt cykloaddycji 3+2⁶⁴, natomiast analizując mechanizm krok po kroku można dostrzec dwa typy reakcji wspomnianych powyżej. Produktami były pochodne piperolidyny zawierające w swojej konstytucji aż 3 chiralne atomy węgla (Rysunek 33). Jeden z diastereoizomerów powstawał z 91-98% nadmiarem. Interesującym aspektem był dodatek trifluoroetanolu, który

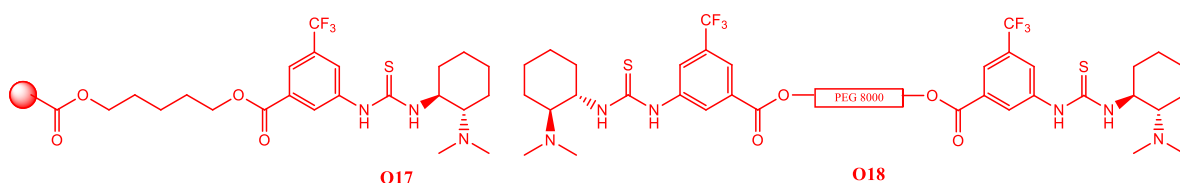


wędlug autorów, aktywował ugrupowanie iminowe, oddziałując z zasadą Schiffa za pomocą wiązania wodorowego. Dodatek tego protycznego rozpuszczalnika w ilości 30 ekwiwaleatów był niezbędnym do drugiego etapu syntezy- wewnatrzcząsteczkowej reakcji aza-Henry`ego.



Rysunek 33 Stereoselektywna cykloaddycja 3+2 z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [64]

Oba typy reakcji-Michael`a i aza-Henry`ego były katalizowane także przy użyciu organokatalizatorów tiomocznikowych dwufunkcyjnych immobilizowanych **O17** i **O18**⁶⁵. Wypróbowano dwa typy nośników-karboksypolistyren i glikol polietylenowy PEG 8000 (Rysunek 34). Korzystniejszy okazał się glikol z uwagi na swoją rozpuszczalność w chlorku metylenu- zapewniał dzięki temu wyższe wydajności produktów w krótkim czasie. Zachowywał niezienne właściwości katalityczne po 3 cyklach. Izolowano go z mieszaniny reakcyjnej poprzez wytrącenie eterem i odsączenie.

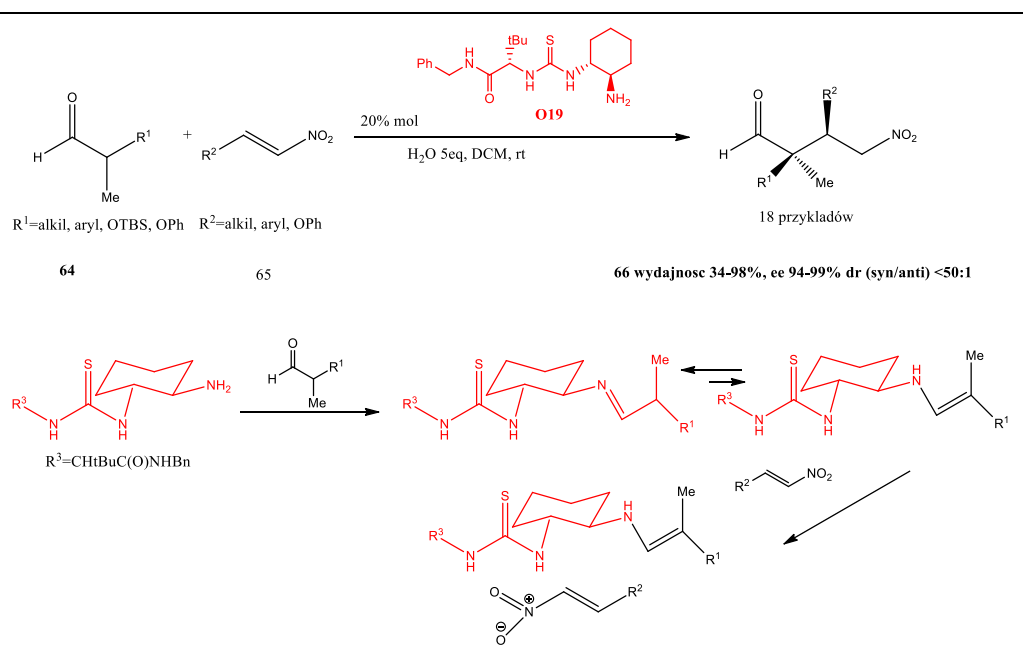


Rysunek 34 Organokatalizatory dwufunkcyjne immobilizowane [65]

Na skutek mechanizmów analogicznych do przedstawionych powyżej, z zastosowaniem katalizatorów tiomocznikowych dwufunkcyjnych otrzymywano wiele produktów cyklicznych: opartych na rdzeniu cyklopropanu⁶⁶, azyrydyny⁶⁷, oksazolidynonu⁶⁸ (synteza kapramycyny A o udowodnionych właściwościach antybiotycznych⁶⁹ czy mycesteryny C⁷⁰-immunosupresantu).

Osobne miejsce należy się reakcjom z udziałem związków karbonylowych, tj. aldehydów i ketonów, oraz organokatalizatorów dwufunkcyjnych. Przyczyną wyszczególnienia tego typu reakcji jest tworzenie wiązania kowalencyjnego między jednym z substratów i katalizatorem. Jest to nietypowa właściwość chiralnych pochodnych związków

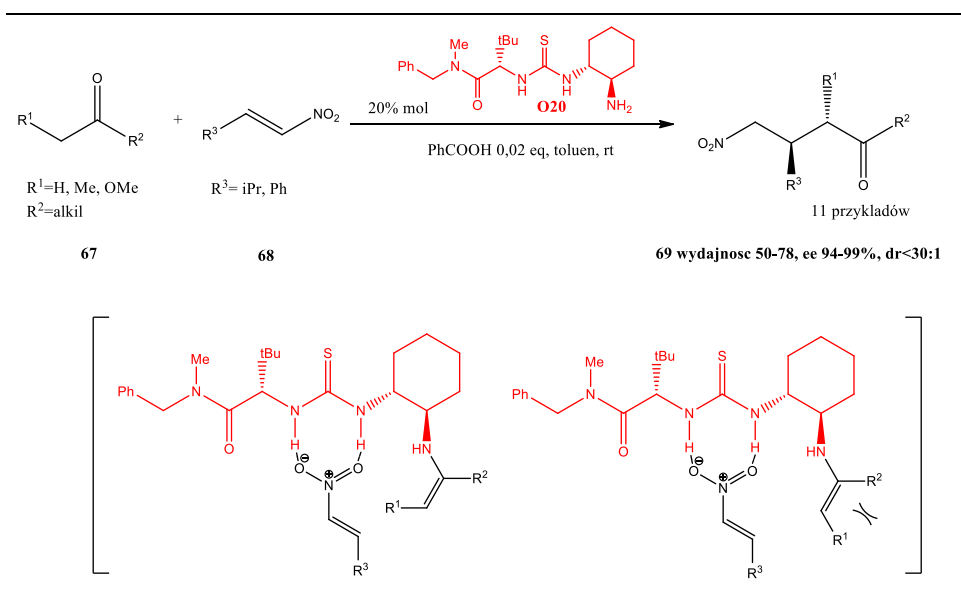
tiomocznika, ponieważ z reguły katalizatory niekowalencyjne oddziałują z substratami tylko przez sieć słabych wiązań chemicznych. W tym wypadku łączą w sobie cechy katalizatorów kowalencyjnych i niekowalencyjnych. Przykładem takiego zachowania katalizatorów jest stereoselektywna addycja aldehydów do nitroalkenów⁷¹ (Rysunek 35). Pierwszym etapem reakcji jest utworzenie produktu przejściowego w formie iminy- aminowa część katalizatora reaguje ze związkiem karbonylowym. Tak wygenerowany addukt oddziałuje dopiero z odczynnikiem elektrofilowym, odpowiednio ustawionym pod względem geometrycznym (Rysunek 35). Ostatnim etapem reakcji jest uwolnienie cząsteczki katalizatora od produktu, czyli właściwie hydroliza iminy zachodząca pod wpływem dodanej do reakcji wody. Badania nad strukturą katalizatora wykazały, iż decydujący wpływ na wydajność reakcji oraz przede wszystkim jej stereoselektywność ma fragment aminowy. Zweryfikowano tiomoczniki o konfiguracji absolutnej *R* na aminowym atomie węgla oraz *S* (Rysunek 35). Oba analizowane związki otrzymano na drodze reakcji *trans*-1,2-difenyloetylo-1,2-diaminy z odpowiednim izotiocyjanianem. W reakcji z udziałem stereoizomeru *R* uzyskano produkty z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 97%, natomiast z *S*- 71%.



Rysunek 35 Stereoselektywna addycja aldehydów do nitroolefin z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego wraz z mechanizmem [71]

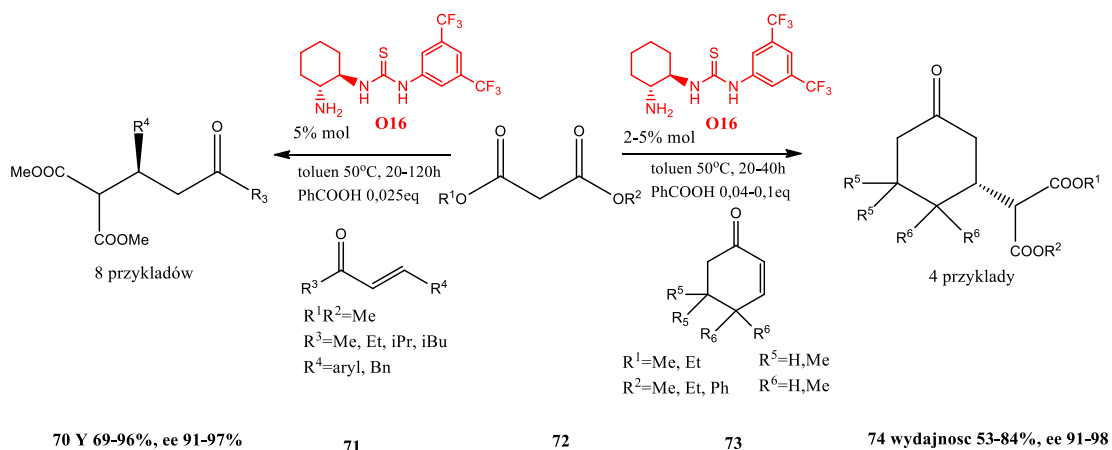
Niedługo później, jeszcze w tym samym roku potwierdzono analogiczną reaktywność ketonów wobec nitroalkenów przy użyciu niemalże identycznego katalizatora **O20**⁷²,

sugerując decydujący wpływ stabilności enaminy powstającej z ketonu i katalizatora na stereoselektywność reakcji (Rysunek 36).



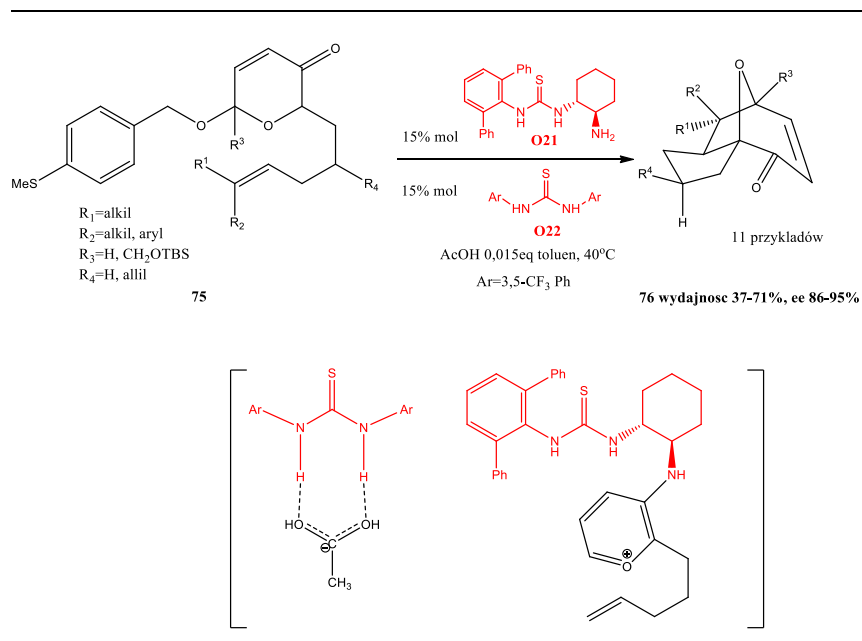
Rysunek 36 Stereoselektywna addycja ketonów do nitroolefin z użyciem organokatalizatora dwufunkcyjnego – stan przejściowy z udziałem enaminy [72]

Podobną strategię zastosowano do stereoselektywnego alkilowania zatłoczonych aldehydów⁷³ - porównano działanie katalizatorów zawierających w swojej budowie wolną grupę aminową lub N,N-dimetyloaminową. Katalizator z podstawioną grupą aminową nie był w najmniejszym stopniu efektywny- reakcja w ogóle nie zachodziła. Ten fragment tiomocznika był decydujący także w standardowej reakcji addycji Michaela z udziałem ketonów α,β -nienasyconych **71** i związków 1,3-dikarbonylowych **72**⁷⁴ (Rysunek 37). Jako kokatalizator zastosowano kwas benzoesowy, który wpływał na podwyższenie wydajności reakcji (z 78% do 99%) i stereoselektywności (95% ee vs 97% ee).



Rysunek 37 Stereoselektywna addycja malonianów do α,β -nienasyconych ketonów z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [74]

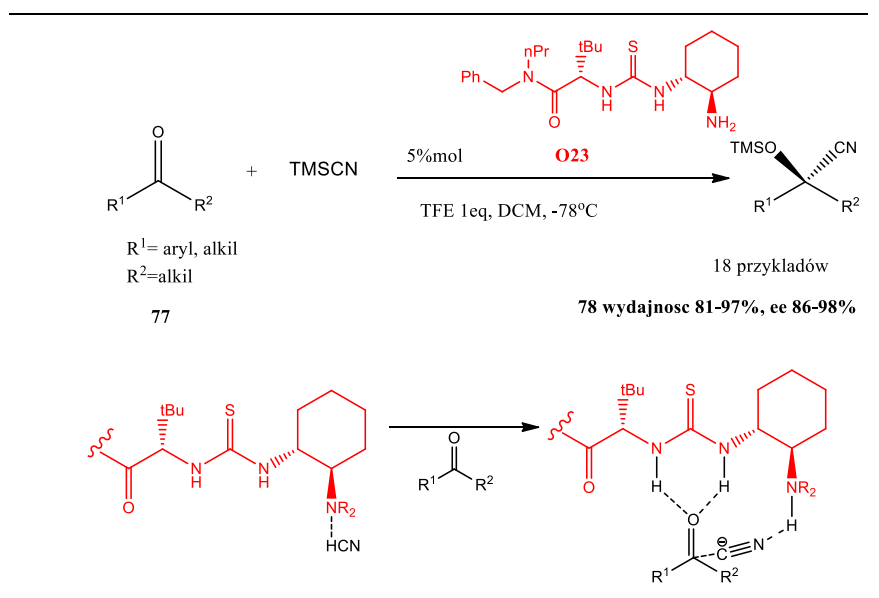
Niejednokrotnie, podczas procesu katalizy na stereoselektywność reakcji wpływa kilka aspektów. Jest tak w przypadku cykloaddycji z udziałem związków karbonylowych w obecności organokatalizatorów dwufunkcyjnych. Mechanizm tych reakcji obejmuje częstokroć, oprócz opisywanego powyżej tworzenia ugrupowania iminowego, także interakcje anion- organokatalizator (charakterystyczne dla katalizatorów monofunkcyjnych). Oddziaływania wodorowe między fragmentem tiomocznikowym i anionem stabilizują kation iminiowy⁷⁵ lub oksoniowy^{76,77} (Rysunek 38), prowadząc w ten sposób do stereoselektywnego przebiegu reakcji skutkujących powstawaniem produktów policyklicznych niejednokrotnie posiadających kilka centrów asymetrii. Fakt ten wykorzystano do stereoselektywnej syntezy (+)-rezerpiny⁷⁸, związku o udowodnionych właściwościach przeciwpyschotycznych i regulujących ciśnienie krwi.



Rysunek 38 Oddziaływanie "anion attraction" w reakcji cykliczacji 5+2 z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego [76]

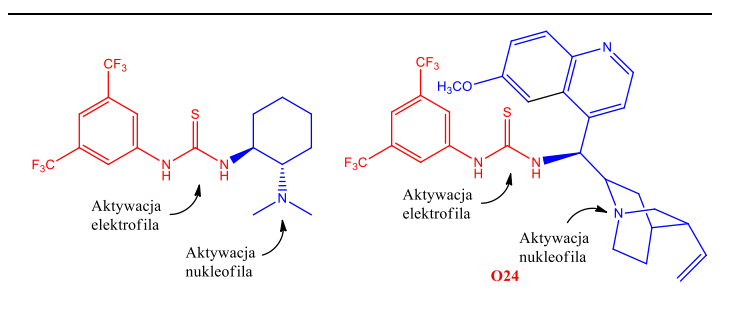
Związki karbonylowe z uwagi na swój charakter mogą pełnić nie tylko rolę odczynników nukleofilowych (enole, enaminy), ale poprzez obecność ugrupowania karbonylowego- przede wszystkim odczynników elektrofilowych. Reakcje z ich udziałem w obecności organokatalizatorów dwufunkcyjnych opisano już w 2005 roku⁷⁹ (Rysunek 39). Reagentem nukleofilowym był tetrametylosililonitryl (TMSCN). Warto nadmienić, iż stosowano katalizatory zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie trzeciorzędowej aminy, co uniemożliwiało utworzenie zasady Schiffa w trakcie przebiegu reakcji. Dodatkowo do reakcji był 2,2,2-trifluoroetanol, za pomocą którego generowano HCN. Zaobserwowano, iż nawet ketony α,β -nienasycone ulegają addycji 1,2. Ponadto pokaźny rozmiar podstawnika przy karbonylowym atomie węgla wpływał na obniżenie nadmiaru enancjomerycznego produktów. Jest to uzasadnione po przeanalizowaniu mechanizmu katalizy⁸⁰ (Rysunek 39). Zarówno keton jak i cyjanowodor są aktywowane przez katalizator. Ugrupowanie karbonylowe oddziałuje z fragmentem tioamidowym mocznika, a HCN wchodzi w interakcje z częścią aminową katalizatora. Porównując ten mechanizm do reakcji Streckera katalizowanej przez organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne, różnica dotyczy sposobu aktywacji odczynnika nukleofilowego (HCN)- tam był on zakotwiczony za pomocą wiązań wodorowych do fragmentu tiomocznikowego, natomiast odczynnik elektrofilowy (imina) wchodził w interakcje z amidowym atomem tlenu. W przypadku analizowanej reakcji addycji TMSCN do ketonów, amidowy atom tlenu nie uczestniczy w indukcji asymetrii.

Przykład ten doskonale pokazuje, iż nie zawsze te same fragmenty katalizatora oddziałują z reagentami w określony sposób. Dany sposób katalizy, bardzo efektywny w konkretnej reakcji, nie zawsze sprawdza się w analogicznej przemianie, mimo podobieństw w strukturze substratów czy katalizatora.



Rysunek 39 Stereoselektywna reakcja addycji HCN do ketonów z udziałem organokatalizatora dwufunkcyjnego- mechanizm oddziaływania [79,80]

Budowa katalizatorów tiomocznikowych dwufunkcyjnych pozwala na łatwe modyfikacje strukturalne tych związków. Rdzeń, czyli fragment tiomocznika odpowiedzialny za aktywację odczynnika elektrofilowego pozostawia się bez zmian, natomiast części aktywujące odczynnik nukleofilowy mogą ulegać różnym transformacjom. Jedną z takich modyfikacji jest wbudowanie w strukturę katalizatora fragmentu alkaloidu chininowego. Dzięki trzeciorzędowemu atomowi azotu może on spełniać rolę aktywatora odczynnika nukleofilowego podobnie jak N,N-dimetylocykloheksyloamina (Rysunek 40).



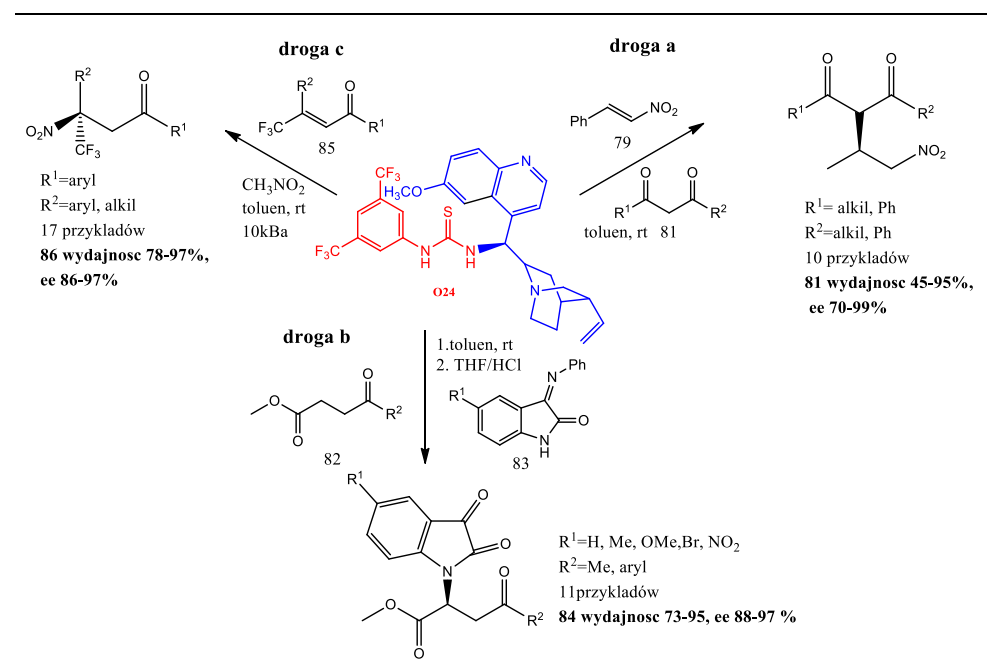
Rysunek 40 Modyfikacje organokatalizatorów dwufunkcyjnych- przykład

Organokatalizator **O24** zastosowano do addycji Michaela ketonów 1,3-dikarbonylowych do 1-fenylo-2-nitroetenu⁸¹ (*Rysunek 41 droga a*). Uzyskano produkty z wydajnościami wahającymi się od 84-95% (z wyjątkiem ketonu ditertbutylowego-45%) oraz nadmiarem enancjomerycznym w granicach 94-99%. Mechanizm tej reakcji jest zupełnie analogiczny do tego z udziałem malonianu dietylu.

Bardziej skomplikowane strukturalnie związki od ketonów 1,3-dikarbonylowych również wykorzystano jako substraty w reakcjach katalizowanych przez zmodyfikowane tiomoczniki⁸². Azotowa pochodna izatyny (**83** *Rysunek 41 droga b*) w reakcji z nienasyconymi związkami 1,4-dikarbonyłowymi miała pełnić rolę odczynnika elektrofilowego na wzór reakcji Mannicha. Jednak wyniki doświadczeń wykazały, że zachowuje się ona jak odczynnik nukleofilowy- następuje atak atomu azotu pochodnej izatyny na akceptor Michaela. Uzyskano produkty z bardzo dobrymi wydajnościami wynoszącymi od 73% do 97% oraz nadmiarem enancjomerycznym między 88% a 97%. Wykazano, iż kluczową rolę w optymalizacji badanej reakcji mają podstawniki na atomie azotu składającym się na ugrupowanie zasady Schiffa. Podstawniki aromatyczne wpływają korzystnie na czas reakcji- skracają go, oraz wydajność- podwyższają ją. Najprawdopodobniej fenyłowy pierścień poprzez oddziaływanie π - π z ugrupowaniem chinolinowym organokatalizatora może zwiększać nukleofilowość atomu azotu pochodzącego od indolu. Ponadto wiązanie wodorowe pomiędzy trzeciorzędowym atomem azotu katalizatora oraz protonem związanym z azotem indolu, wpływa na częściowe deprotonowanie, aktywując w ten sposób odczynnik nukleofilowy.

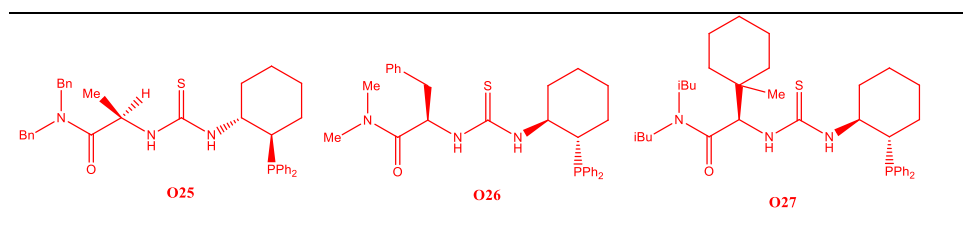
Nie tylko zagraniczne grupy badawcze zajmują się organokatalizą, ale także krajowe jednostki zaangażowały się w tę tematykę. Zespół badawczy z Uniwersytetu Warszawskiego pod kierownictwem dra. Piotra Kwiatkowskiego opublikował ostatnio interesującą pracę. Dotyczy ona reakcji nitrometanu z α,β -nienasyconymi związkami karbonyłowymi w warunkach wysokiego ciśnienia⁸³ (*Rysunek 41 droga c*). Jako katalizator stosowano **O24**, jednak wysoką stereoselektywność wykazał także katalizator wyposażony w fragment etylowy zamiast winylowego. Oba zapewniały wysokie nadmiary enancjomerycznie produktów, z tym że stosując katalizator **O24** powstawały związki o konfiguracji absolutnej *S*, natomiast użycie nasyconego odpowiednika skutkowało otrzymaniem stereoizomerów *R*. Warto dodać, iż wysokie ciśnienie sięgające 10kbar było niezbędne do zajścia reakcji, ponieważ pod ciśnieniem atmosferycznym nawet po 14 dniach wydajności produktów były

niskie (do 9%). Nie miało ono natomiast wpływu na stereoselektywność. Otrzymane na drodze sterokontrolowanej syntezy produkty można na skutek szeregu przemian przeprowadzić w czyste optycznie pochodne kwasu γ -aminomasłowego- znanego neurotransmitera⁸⁴. Ta sama grupa badawcza przeprowadzała także enancjoselektywne reakcje z udziałem pochodnych cynchoniny (bez ugrupowania tiomocznikowego) jako czynników indukujących asymetrię⁸⁵.



Rysunek 41 Przykłady zastosowania organokatalizatora dwufunkcyjnego modyfikowanego chininą [81,82,83]

Fragment aminowy w strukturze katalizatora, odpowiadający za aktywację odczynnika nukleofilowego z biegiem czasu ulegał wielu modyfikacjom. Jedną z nich jest zastąpienie atomu ugrupowania NH_2 lub NR_2 jednostką difenylofosfiny (**O25-O27** Rysunek 42). Z tą zmianą związane jest obniżenie zasadowości oraz podwyższenie nukleofilowości z uwagi na charakter atomu fosforu. Różnice te wykorzystano do stereoselektywnej syntezy między innymi pochodnych piperolidyny⁸⁶, γ -aminokwasów⁸⁷ czy enancjoselektywnego otwierania pierścienia azyrydynowego⁸⁸.



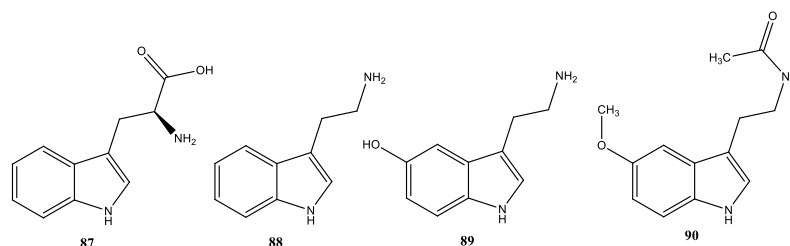
Rysunek 42 Organokatalizatory dwufunkcyjne zawierające fragment difenylofosfiny [86,87,88]

Organokatalizatory dwufunkcyjne w przeciwieństwie do swoich jednofunkcyjnych odpowiedników, aktywują zarówno odczynnik elektrofilowy jak i nukleofilowy. Fragment ubogi w elektrony oddziałuje z częścią tiomocznikową organokatalizatora („*LUMO lowering*”) podobnie jak kwas Lewisa. Natomiast fragment aminowy organokatalizatora wiąże się z reguły odczynnikiem nukleofilowym, zwiększając na nim gęstość elektronową („*HOMO raising*”). Trzeba jednak z całą mocą podkreślić, iż nie są to warunki niezmiennie. Oba wspomniane fragmenty katalizatora mogą zamienić się rolami. Jest to szczególnie zauważalne, gdy fragment aminowy katalizatora tworzy wiązanie kowalencyjne z jednym z substratów, np. z aldehydem. Stanowi to kolejną różnicę między organokatalizatorami dwufunkcyjnymi i jednofunkcyjnymi. Tych pierwszych używa się często w temperaturze pokojowej, jednak przy zachowaniu aprotycznego charakteru rozpuszczalników. W samej konstytucji organokatalizatorów dwufunkcyjnych najistotniejszy wydaje się fragment aminowy- jego stereochemia oraz rzędowość. Obecność części tiomocznikowej umożliwia oddziaływanie podobne jak w przypadku organokatalizatorów monofunkcyjnych- „*anion attraction*”. Podsumowując, organokatalizatory difunkcyjne dają więcej możliwości poprzez otwarcie drogi oddziaływania z odczynnikiem nukleofilowym, lecz tym samym komplikują przewidywanie mechanizmu procesu katalitycznego.

1.3.1. Organokatalizatory zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie 1,2-aminoindanolu

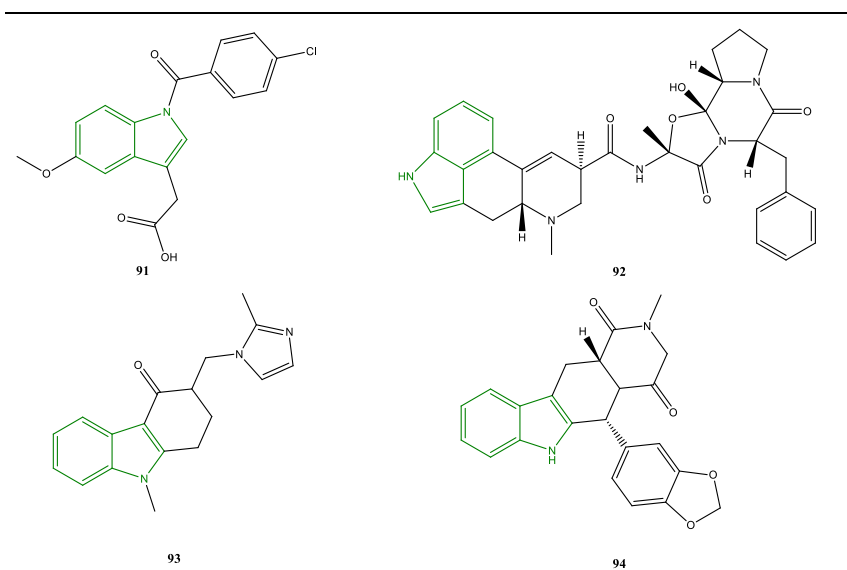
Z biegiem czasu organokatalizatory tiomocznikowe nie tylko wykorzystywano w coraz bardziej wyrafinowanych typach reakcji, stosowano różnorakie dodatki, ale także położono nacisk na proces projektowania nowych organokatalizatorów. Było to możliwe dzięki rozwojowi dziedziny chemii jaką jest chemia obliczeniowa. Dopasowanie struktury organokatalizatora jest zatem dziś nieco bardziej interdyscyplinarne- leży w gestii nie tylko chemii eksperymentalnej, ale także obliczeniowej. Jednak dla obu punktem wyjścia do otrzymania interesującego czystego optycznie produktu jest substrat „z potencjałem”. Niewątpliwie taki epitet można przypisać indolowi.

Indol jako fragment jednego z endogennych aminokwasów, tryptofanu (**87** *Rysunek 43*), naturalnie występuje w białkach bezpośrednio wpływających na funkcjonowanie organizmu ludzkiego. Stanowi także element wielu małocząsteczkowych związków, powstających na drodze przemian biochemicznych z tryptofanu, regulujących między innymi układ nerwowy, takich jak tryptamina **88**, serotonina **89** czy melatonina **90**.



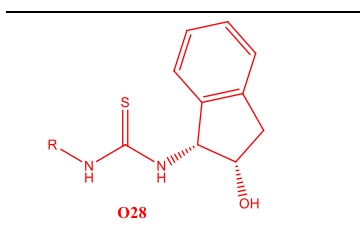
Rysunek 43 Związki endogenne zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie indolu

Wykazano, iż rdzeń indolu pojawia się jako fragment ponad 10 tysięcy związków biologicznie czynnych⁸⁹. Nie dziwi zatem fakt podejmowania licznych prób zaprojektowania ksenobiotyków zawierających w swojej strukturze ugrupowanie indolu. Jest to tym bardziej uzasadnione, gdyż ten heterocykliczny związek znajduje się wysoko na liście uprzywilejowanych struktur macierzystych w procesie „*drug design*”⁹⁰. Indol zawdzięcza to swojej budowie- jego dwa skondensowane pierścienie dopasowują się przestrzennie do wielu docelowych receptorów należących do klasy białek GPCR⁹¹ (*G Protein-Coupled Receptor*). Są to receptory transmembranowe, sprzężone z białkami G, które pośredniczą w przekazywaniu sygnałów do wnętrza komórki. Masowe poszukiwania pochodnych indolu, spowodowały odnalezienie ogromnej liczby produktów o szerokim zakresie terapeutycznym, z których zarejestrowanych jest ponad 200 struktur chemicznych⁹². Leki, które doczekały się opatentowania, zawierające podstrukturę indolu to między innymi indometacyna **91**, ergotamina **92**, ondansetron **93**, tadalafil **94** (Rysunek 44).



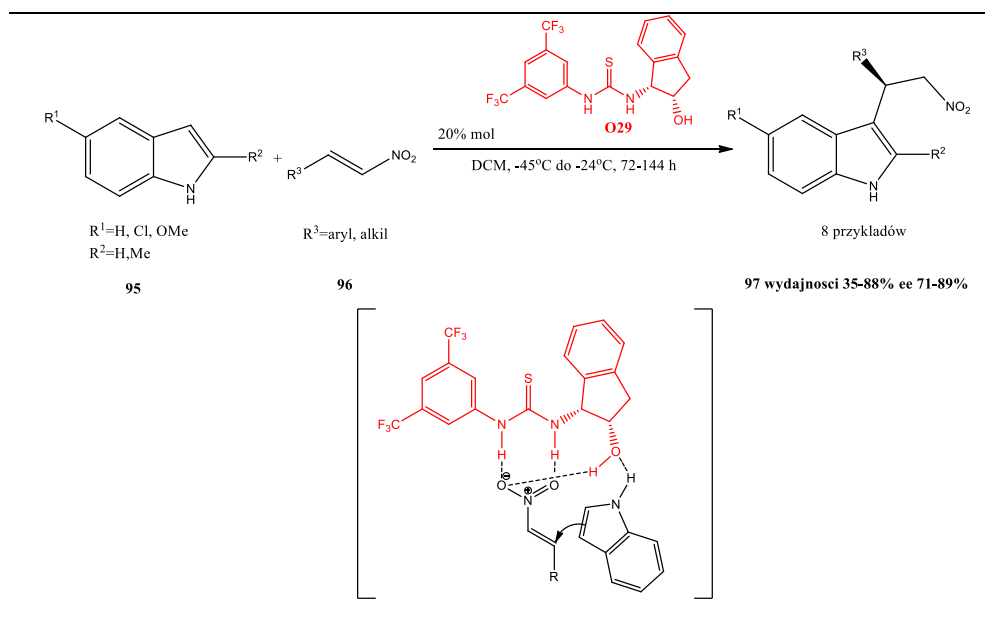
Rysunek 44 Ksenobiotyki zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie indolu

Aromatyczny, π -nadmiarowy charakter indolu pozwala mu na pełnienie roli odczynnika nukleofilowego w reakcjach chemicznych. Z racji tego, najczęściej nie jest on aktywowany przez centralny tioamidowy fragment organokatalizatorów tiomocznikowych, odpowiedzialny za zwiększenie reaktywności odczynnika elektrofilowego. Oprócz typowych organokatalizatorów dwufunkcyjnych, zaprezentowanych w poprzednim podrozdziale do tego celu stosuje się katalizatory oparte na strukturze 1,2-aminoindanolu (Rysunek 45).



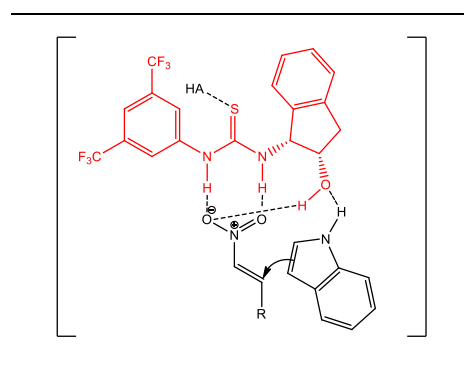
Rysunek 45 Rdzeń organokatalizatora zawierającego ugrupowanie 1,2-aminoindanolu

Wykazano, które fragmenty organokatalizatora (**O29** Rysunek 46) odpowiadają za stereoselektywność katalizowanych reakcji. Podczas alkilowania indolu za pomocą nitroalkenów najkorzystniejsze rezultaty w postaci najwyższego nadmiaru enancjomerycznego produktów uzyskano zapewniając określoną konfigurację samego aminoindanolu- musiał być to izomer geometryczny *cis* wchodzący w skład organokatalizatora. Konieczność tę uzasadniało przestrzenne ułożenie substratów podczas procesu katalizy. Postulowano, iż indol poprzez wiązanie NH oddziałuje z ugrupowaniem hydroksylowym organokatalizatora. Potwierdzono tę hipotezę eksperymentalnie- zastąpienie grupy OH wodorem skutkowało brakiem nadmiaru enancjomerycznego produktów, natomiast ochronienie jej fragmentem trimetylosililowym obniżało stereoselektywność z 85% ee do 39% ee⁹³. Jak się okazało, 9 lat później, proton znajdujący się na atomie tlenu aminoindanolu dodatkowo stabilizował nitroalken. Ponadto uzasadniono skuteczność organokatalizatora zawierającego wyłącznie *cis* aminoindanol w rozpatrywanym alkilowaniu indolu- wbudowanie izomeru *trans* powodowało powstawanie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego między wodorem z grupy hydroksylowej i atomem siarki⁹⁴.



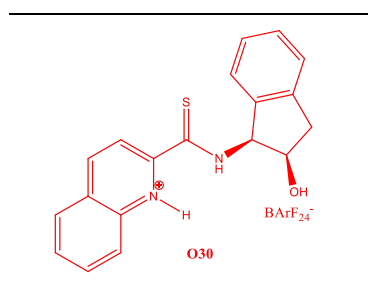
Rysunek 46 Stereoselektywna reakcja alkirowania indolu z udziałem organokatalizatora zawierającego ugrupowanie 1,2-aminoindolu [93]

Jak w wielu innych przypadkach, także w tym wprowadzono modyfikacje do układu, polegające tym razem na dodaniu kwasu migdałowego o konfiguracji względnej D^{95} . Jego wysoka zawartość (40% molowych) doprowadziła do otrzymania produktów o wyższej czystości enancjomerycznej od 4 do 28% w zależności od struktury substratów. Użycie samego kwasu migdałowego, bez pochodnej tiomocznika nie dało pozytywnych rezultatów – otrzymano mieszaninę racemiczną produktów. Co ciekawe, stereochemia kwasu migdałowego miała wpływ na nadmiar enancjomeryczny produktów. Postulowano klasyczne oddziaływanie kwasu migdałowego z organokatalizatorem poprzez oddziaływanie z atomem siarki, a co za tym idzie zwiększenie kwasowości protonów tioamidowych (Rysunek 47).



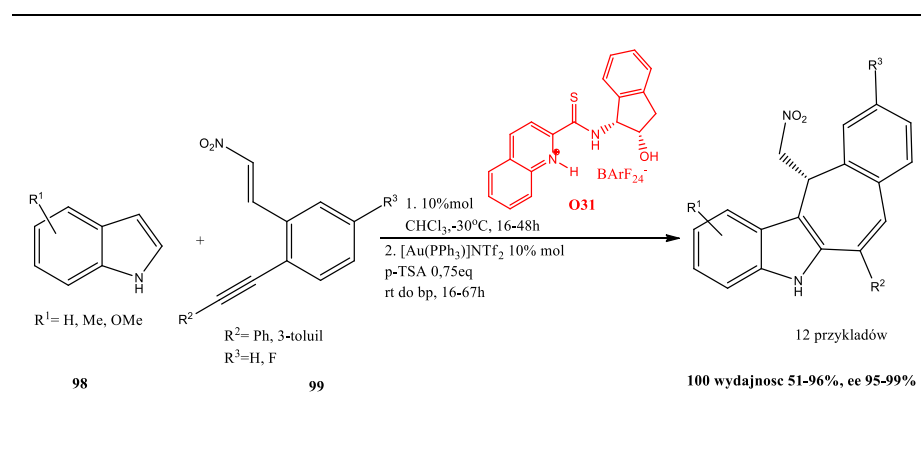
Rysunek 47 Kompleks katalityczny powstający podczas reakcji alkirowania indolu z udziałem organokatalizatora zawierającego ugrupowanie 1,2-aminoindanolu i kwasu migdałowego [95]

Katalizatory zawierające w swojej konstytucji ugrupowanie 1,2-aminoindanolowe wielokrotnie były stosowane do indukcji asymetrycznej w reakcjach z udziałem indolu i jego prostych pochodnych. Modyfikacje struktury katalizatora polegały między innymi na obniżeniu pKa protonów tioamidowych poprzez wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe między fragmentem soli pirydyniowej i atomem siarki⁹⁶ (Rysunek 48), choć w ten sposób rezygnowano z jednego punktu uchwytu odczynnika elektrofilowego.



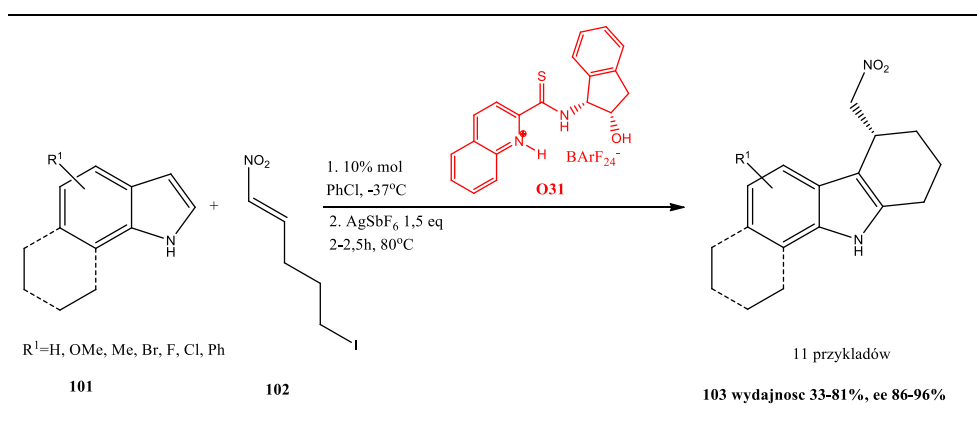
Rysunek 48 Zmodyfikowany organokatalizator zawierający ugrupowanie 1,2-aminoindanolowe [96]

Enancjomer przedstawionego organokatalizatora **O30** wykorzystano do syntezy układów tetracyklicznych zawierających pierścień siedmioczłonowy⁹⁷ (Rysunek 49). Było to możliwe dzięki następujących po sobie reakcjach alkilowania Friedel'a-Crafts'a. Jedną z nich była katalizowana przez organokatalizator tiomocznikowy -w tym momencie następowała indukcja asymetrii. Natomiast druga przez kompleks złota- do skutku dochodziło następcze zamykanie pierścienia, najpierw do sześć-, finalnie do siedmioczłonowego. W ten sposób otrzymano niemal czyste optycznie związki (do 99% ee) wykazujące właściwości antyproliferacyjne⁹⁸.



Rysunek 49 Synteza układu policyklicznego z udziałem indolu i organokatalizatora zawierającego fragment 1,2-indanolowy [97]

Ten sam zespół badawczy zaproponował syntezę układu tetrahydrokarbazolowego, również w wyniku kilkietapowej reakcji typu „one-pot”, w której wykorzystano katalizator **O31** oraz sole srebra⁹⁹ (Rysunek 50). Związki te stanowią prekursory do struktur biologicznie czynnych, przydatnych w leczeniu zaburzeń układu nerwowego, w tym choroby Alzheimera¹⁰⁰.

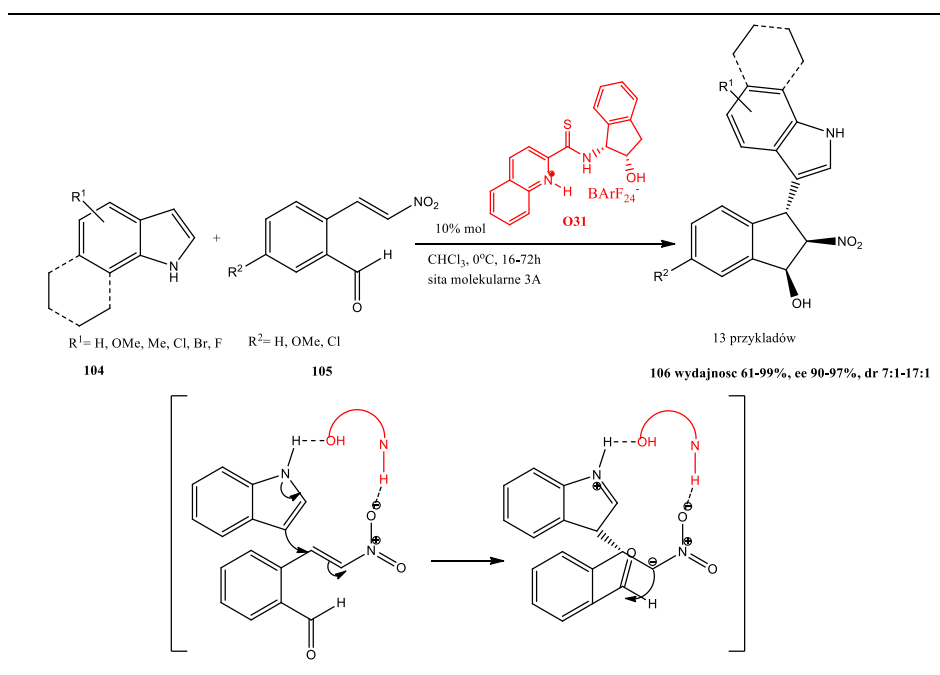


Rysunek 50 Synteza układu tetrahydrokarbazolowego z udziałem indolu i organokatalizatora zawierającego fragment 1,2-indanolowy [99]

Kompatybilność organokatalizatora **O31** z indolem pozwoliła na zastosowanie go nie tylko w reakcjach enancjoselektywnych, ale także diastereoselektywnych. Substraty o charakterze elektrofilowym wyposażone we fragment nitroalkenowy oraz ugrupowanie aldehydowe umożliwiają zachodzenie dwóch asymetrycznych reakcji domino- Michaela oraz Henry`ego (Rysunek 51)¹⁰¹. Produkty tych przemian zawierają trzy centra asymetrii, z czego sąsiadujące grupy hydroksylowa oraz nitrowa ułożone są *cis*. Taka stereochemia produktów stanowi wyzwanie preparatywne, gdyż związki te nie są faworyzowane termodynamicznie. Mechanizm oddziaływania substratów z organokatalizatorem pozwala zrozumieć, że w czasie reakcji zachodzi przegrupowanie w obrębie stanu przejściowego. Oznacza to, że obie reakcje, zarówno addycja Michaela jak i cyklizacja Henry`ego są wspomagane przez chiralną pochodną tiomocznika (Rysunek 51). Warto zaznaczyć, iż otrzymane na tej drodze produkty mogą być wykorzystane nie tylko jako elementy organokatalizatorów, ale także struktury macierzyste związków biologicznie czynnych, na przykład stosowanego w lecznictwie indinawiru o właściwościach wspomagających układ odpornościowy w leczeniu zakażeń wirusem HIV¹⁰².

Akceptory Michaela w postaci α,β -nienasyconych związków nitrowych nie są jedynymi odczynnikami elektrofilowymi, które sprawdziły się podczas stereoselektywnej

reakcji alkilowania indolu i jego pochodnych w obecności organokatalizatorów opartych na rdzeniu 1,2-aminoindanolu. Innymi związkami o niskiej gęstości elektronowej wykorzystanymi na tym polu były α,β -nienasycone acylowe fosfoniany¹⁰³, lub α -ketoestry¹⁰⁴.



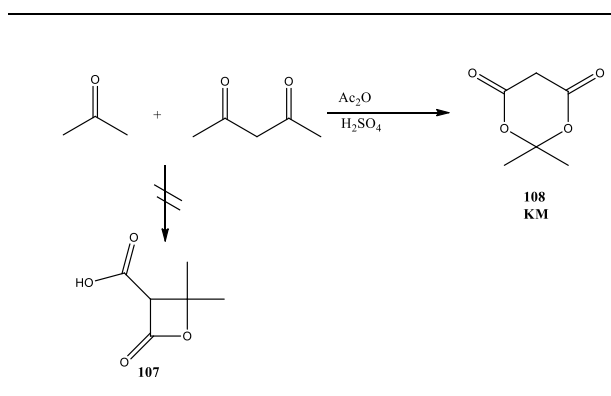
Rysunek 51 Asymetryczne reakcje domino Michaela i Henry'ego z udziałem organokatalizatora zawierającego ugrupowanie 1,2-indanolowe [101]

Organokatalizatory niekowalencyjne najprawdopodobniej jeszcze długi czas będą jednym z gorących tematów chemii organicznej. Szerokie możliwości modyfikacji ich struktury, a co za tym idzie różnorodność reakcji, które mogą katalizować zaskarbiają sobie coraz szersze grono amatorów. Przez ponad 15 lat katalizatory niekowalencyjne, w tym przede wszystkim tiomocznikowe, dały się poznać tylko po części. Mechanizmy działania tych niewielkich cząsteczek są bardzo różnorodne, uzależnione nie tylko od budowy samego katalizatora czy substratów, ale także warunków reakcji, na przykład rozpuszczalnika. Z tego względu, każdą reakcję, która ma być katalizowana za pomocą związków tiomocznika należy rozpatrywać indywidualnie. Bezspornie trzeba pamiętać, że analogie czy podobieństwa pochodzące z literatury powinny raczej inspirować niż być traktowane bezkrytycznie.

2. Arylidenowe pochodne kwasu Meldruma- otrzymanie, reaktywność i zastosowanie

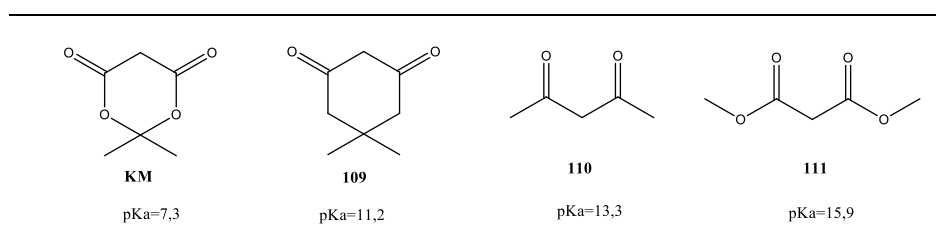
Kwas Meldruma (**KM**) został odkryty w 1908 przez Andrewa Normana Meldruma jako produkt reakcji kwasu malonowego z acetonem w obecności bezwodnika octowego

i kwasu siarkowego¹⁰⁵ (Rysunek 52). Początkowo niepoprawnie przypisano mu strukturę opartą o β -lakton (107). Błąd został skorygowany 40 lat później przez Davisona i Bernharda¹⁰⁶ - ustalono, iż **KM** to bezsprzecznie 2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion 108. Mimo odległej daty odkrycia kwasu Meldruma, temat jego pochodnych nie został wyczerpany z uwagi na ich szeroki profil aplikacyjny¹⁰⁷.



Rysunek 52 Synteza kwasu Meldruma[105]

2,2-dimetylo-1,3-dioksa-4,6-dion zawdzięcza swoją nazwę nie tylko odkrywcy tegoż związku, ale także swoim unikalnym właściwościami. Kwasowość protonów na piątym atomie węgla **KM** jest cechą typową, wspólną dla związków 1,3- dikarbonylowych. Jednak porównując stałe dysocjacji malonianu dimetylu, acetyloacetonu, 5,5-dimetylocykloheksano-1,3-dionu i **KM** mierzone w DMSO w 25°C, widać wyraźne różnice¹⁰⁸ (Rysunek 53).

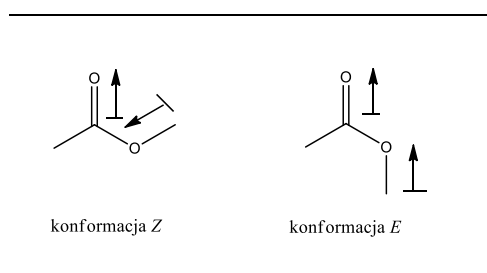


Rysunek 53 pKa związków 1,3-dikarbonylowych-przykłady [108]

Temat silnego kwasowego charakteru **KM** zajmował kilka grup badawczych. Jego niezwykle właściwości są sumą szeregu czynników, przedstawionych poniżej.

a) 5,5-dimetylo-1,3-dioksano-4,6-dion zawiera klasyczny układ grupy metylenowej sąsiadującej z dwiema grupami karbonyłowymi, które odpowiedzialne są za rozproszenie ładunku ujemnego w przypadku powstającego anionu. Model ten jednak nie wyjaśnia faktu, iż **KM** jest osiem rzędów bardziej kwaśny od jego analogu niecyklicznego.

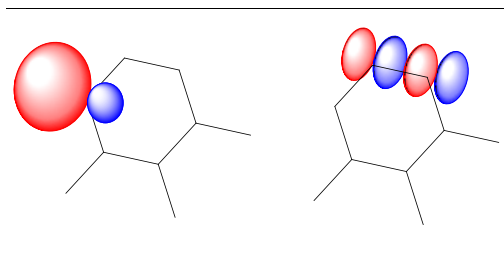
b) Weiberg i Laiding w 1988 roku¹⁰⁹ zwrócili uwagę, iż niecykliczne estry są trwalsze w konformacji *Z* niż w *E*, np. octan metylu w konformacji *Z* ma energię niższą o 8,5 kcal/mol. Natomiast w przypadku anionu enolanowego różnica pomiędzy konformacjami *Z* i *E* jest mniejsza i wynosi około 4 kcal/mol¹¹⁰. W przypadku niezjonizowanej formy estru w konformacji *E*, oddziałują ze sobą dwa dipole ustawione równolegle, natomiast w przypadku konformacji *Z* ustawienie to jest antyrównoległe¹¹¹ (Rysunek 54). Zjawisko to powoduje że deprotonowanie formy *E* wymaga o około 5 kcal/mol (4,7 do 5,2 kcal/mol) mniej niż oderwanie protonu od formy *Z* estru. Idąc tym tokiem rozumowania Weiberg doszedł do wniosku, że **KM** istniejący w wymuszonej konformacji *E* dla obu fragmentów estrowych powinien być mocniejszym C-H kwasem właśnie z powodu tych oddziaływań (kwasowość większa o około 10-11 kcal/mol) od malonianu dimetylu. Bariera rotacji wynikająca z cyklicznej sześcioczłonowej struktury **KM** wymusza geometrię wiązań (*E*), jednak efekt ten zależy od wielkości pierścienia danego związku, dla 13-członowych estrów różnica w pKa między nimi i ich alifatycznymi odpowiednikami jest znikoma¹¹².



Rysunek 54 Rozkład momentów dipolowych dla octanu metylu w konformacjach *Z* i *E* [111]

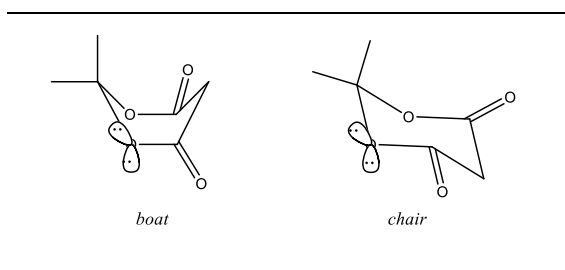
c) Gao i współpracownicy zrewidowali w 2001 roku podejście Wieberga¹¹³. Po pierwsze obliczyli, iż różnica w kwasowości pomiędzy malonianem dimetylu i **KM** wynosi 11,4 kcal/mol. Zauważyli, że w obliczeniach Wienberga uwzględniono jedynie człon entalpowy, co przy około 5 kcal/mol dla każdego wiązania estrowego miało dawać wspomnianą wartość 10-11kcal/mol. Jednakże Gao zastosował dokładniejsze obliczenia, między innymi uwzględniając solwatację, i uzyskał wartość energii swobodnej dla przejścia jednego wiązania estrowego z konformacji *Z* do *E* wynoszącą 4,3 kcal/mol. Co w przypadku dwóch takich wiązań tłumaczyło kwasowość wyższą o 8,6 kcal/mol, a nie jak wynikało z wcześniejszych obliczeń o 11,4 kcal/mol. Przeprowadził również „wirtualną” cyklizację malonianu dimetylu do **KM** oraz taką samą cyklizację anionu malonianu dimetylu do anionu **KM**. Zauważył w tym eksperymencie, iż naprężenia występujące w **KM** są umiarkowane i przy przejściu z formy łańcuchowej do cyklicznej energia wzrasta tylko o 5,7 kcal/mol. Natomiast w przypadku anionu forma cykliczna (**KM**) jest trwalsza od anionu malonianu

dimetylu o 7,9 kcal/mol. Wynik tego eksperymentu zasugerował, iż istnieje dodatkowe oddziaływanie stabilizujące anion **KM**. Według Gao jest to oddziaływanie pomiędzy orbitalem wolnej pary elektronowej estrowego tlenu a antywiązącym orbitalem σ wiązania C-O (swego rodzaju efekt anomeryczny).



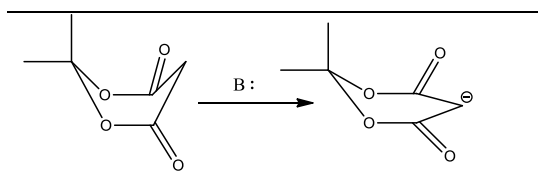
Rysunek 55 Schematycznie przedstawione orbitale dla anionu **KM**: po lewej niewiązący orbital wolnej pary elektronowej tlenu estrowego, po prawej antywiązący orbital wiązania C-O [113]

d) Optymalną konformacją **KM** jest „łódka” (*boat*), w odróżnieniu od większości związków sześcioczłonowych funkcjonujących w formie konformacyjnego „krzesła” (*chair*). Jest to spowodowane antiperiplanalnym ułożeniem orbitali estrowego atomu tlenu, na których znajdują się wolne pary elektronowe w stosunku do wiązania C₄-C₅. Pozwala to na efektywniejszą delokalizację ładunku w porównaniu do synperiplanarnego ułożenia wspomnianych elementów w konformacji krzesłowej (Rysunek 56)¹¹⁴. Ponadto cząstkowy ładunek dodatni na atomie węgla C₂ i cząstkowy ładunek ujemny na C₅ powodują przyciąganie się tych krańców cząsteczki, a tym samym stabilizowanie konformacji „łódki”. Oddziaływania odpychające 1,4 charakterystyczne dla tej konformacji w przypadku **KM** niemal nie wpływają na kształt cząsteczki.



Rysunek 56 Konformacje kwasu Meldruma- „łódka” i „krzesło”

e) Anion **KM** w odróżnieniu od formy niezjonizowanej ma kształt „pół-krzesła”, co pozwala na najefektywniejszą delokalizację elektronów w obrębie orbitali planarnie rozmieszczonych atomów C₄(=O)-C₅-C₆(=O) ułożonych w kształt litery W¹¹⁵.



Rysunek 57 Konformacja kwasu Meldruma w formie neutralnej i zjonizowanej [115]

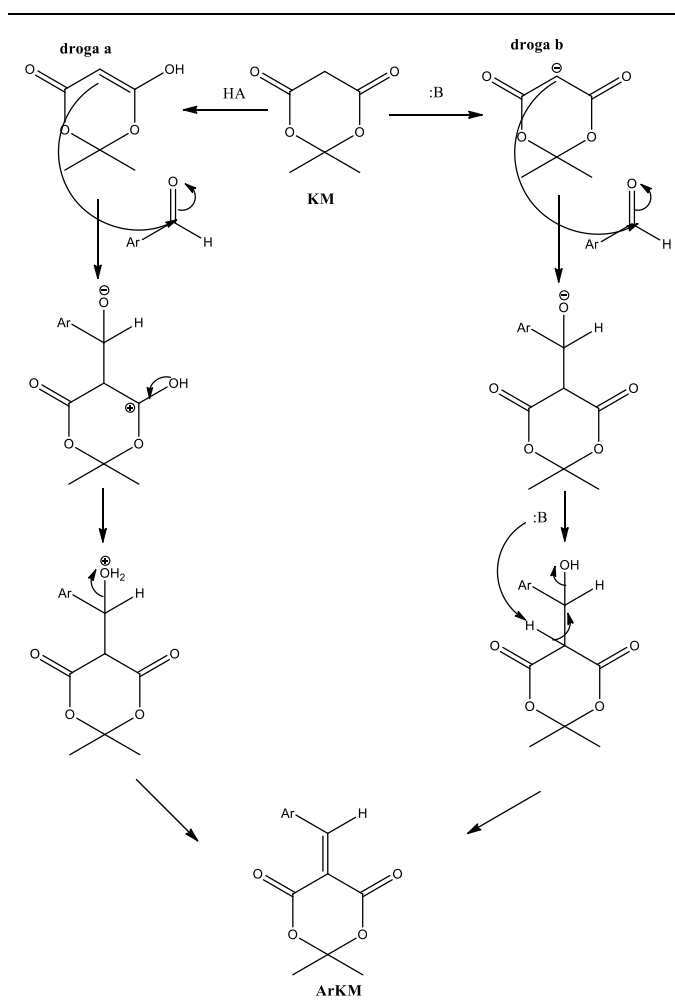
f) Alternatywne podejście do opisu kwasowości związków karbonylowych zaprezentował Nakamura¹¹⁶. Zastosował teorię (RHO) (*Reactive Hybrid Orbital*), skupiając się na energii niezapełnionego (antywiążącego) orbitalu C-H znajdującego się pomiędzy ugrupowaniami C=O. Im niższa energia takiego orbitalu, tym chętniej z zasadą powinien reagować C-H kwas. Nakamura i współpracownicy przeprowadzili szereg obliczeń energii antywiążącego orbitalu wiązania C-H dla niecyklicznych estrów, cyklicznych estrów oraz dla związków dikarbonylowych, zarówno cyklicznych jak i niecyklicznych. Z ich obliczeń wynikało, iż najniższą energię orbitalu wiązania C-H posiada **KM** i dlatego też jest najbardziej kwasowy z badanych związków karbonylowych. Wyniki tych obliczeń doskonale korelowały z szeregiem kwasowości popularnych związków karbonylowych. Ponadto, korzystając z danych, że proces jonizowania **KM** jest endotermiczny, a usunięcie protonu znajdującego się w pozycji aksjalnej wymaga około 20% mniej energii, wykazano, iż **KM**, mimo swojej ograniczonej rotacyjności, podczas deprotonowania ulega zmianom konformacyjnym, w zakresie których kąt dwuścienny między H(C5)-C5-C4=O reorientuje się analogicznie do acyklicznych odpowiedników, choć w znacznie mniejszym stopniu. Według modelu RHO, orbitale niewiążące estrowych atomów tlenu nie biorą udziału w stabilizacji **KM**.

Warto zauważyć, iż argumentacja kwasowości **KM** przedstawiona w podpunkcie „f” jest alternatywnym podejściem do wyjaśnienia zagadnienia niż ta z punktu „c”. Dowodzi to, że w zależności od użytego narzędzia czy prezentowanej perspektywy, odmienne aspekty decydują o niezwykłej kwasowości **KM**. Przy czym ujęcia te nie zawsze się sumują, raczej uzupełniają.

2.1. Metody syntezy aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma

KM swoje kwasowe właściwości (jego pKa w wodzie 4,93¹¹⁷) zbliżone do kwasu octowego zawdzięcza doskonałej stabilizacji formy anionowej. Jest to szczególnie istotne w przypadku tak zwanych CH kwasów. Może zatem stanowić dogodny ekwiwalent węglowego odczynnika nukleofilowego, efektywnie reagującego z takim odczynnikami

elektrofilowymi takimi jak związki karbonylowe. Tego typu kondensacje prowadzą do otrzymania między innymi aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma (**ArKM**). Standardowo kondensacja Knoevenagla przebiega w warunkach zasadowych (*Rysunek 58 droga b*), gdzie rolę odczynnika bogatego w elektrony pełni anion **KM**. Jednak możliwa jest także kondensacja w warunkach kwaśnych, w której indywidualium atakującym aldehyd stanowi enol **KM** (*Rysunek 59 droga a*).



Rysunek 58 Mechanizm kondensacji Knoevenagla kwasu Meldruma i aldehydów w warunkach kwaśnych (po lewej) i zasadowych (po prawej)

W literaturze chemicznej odnaleźć można wiele metod syntezy **ArKM**. Przedstawiono je w *Tabeli 1* z uwzględnieniem daty pojawienia się doniesienia w literaturze, rodzaju katalizatora, liczby typu odczynników elektrofilowych, wydajności reakcji. Różnorodność przedstawionych metod syntezy **ArKM** zwłaszcza na polu stosowanych dodatków jest szeroka. Widoczny jest trend zmierzania ku nietoksycznym katalizatorom wpisującym się w kanony zielonej chemii. Jest to znacznie utrudnione w przypadku reaktywności **KM** wobec

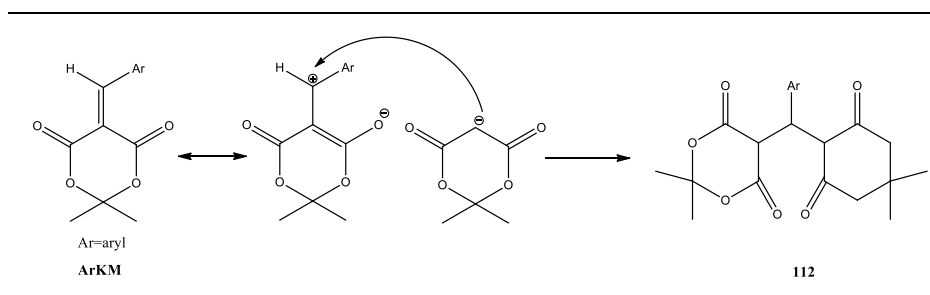
ketonów, które wymagają użycia klasycznych kwasów Lewisa jak TiCl_4 ¹¹⁸. Duże zainteresowanie **ArKM** w zakresie ich syntezy wiąże się bezsprzecznie z ich bogatym profilem aplikacyjnym.

Tabela 1 Metody syntezy aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma

lp	rok wydania publikacji	katalizator	Liczba typów zastosowanych aldehydów	Wydajności produktów [%]
1 ¹¹⁹	1961	Brak (AcOH, DMSO, DMF jako rozpuszczalniki)	2	30-74
2 ¹²⁰	1993	Promieniowanie mikrofalowe	1	77
3 ¹²¹	2000	Brak (DMF jako rozpuszczalnik)	6	65-81
4 ¹²²	2001	Brak (H_2O jako rozpuszczalnik)	6	60-96
5 ¹²³	2001	$\text{Zr}(\text{O}_3\text{POK})_2$	1	100
6 ¹²⁴	2003	Brak (bez rozpuszczalnika)	2	100
7 ¹²⁵	2004	K_3PO_4	3	85-90
8 ¹²⁶	2005	Żel krzemionkowy modyfikowany aminą	1	73
9 ¹²⁷	2005	Ciecz jonowa EAN	12	80-97
10 ¹²⁸	2006	Al_2O_3 , promieniowanie mikrofalowe	18	75-99
11 ¹²⁹	2006	Ciecz jonowa [Hmim]Tfa	11	49-91
12 ¹³⁰	2006	Sól tetraalkiloamoniowa HTMAB	9	75-92
13 ¹³¹	2007	Octan piperidyny	23	60-92
14 ¹³²	2008	Glikol polietylenowy (PEG 600)	7	80-95
15 ¹³³	2011	KOH w żelu agar-agar	8	75-89
16 ¹³⁴	2011	światło	9	76-92
17 ¹³⁵	2011	Nanocząsteczki Ni rozproszone w glikolu polietylenowym	17	75-95
18 ¹³⁶	2011	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	2	44-67
19 ¹³⁷	2012	Żel krzemionkowy, H_5IO_6	1	28
20 ¹³⁸	2012	Klatka kationowa (działanie gość-	6	38-96

		gospodarz)		
21 ¹³⁹	2012	L-tyrozyna	10	91-94
22 ¹⁴⁰	2013	Surfaktant w postaci ekstraktu z drzewa <i>Acacia concinna</i>	12	40-75
23 ¹⁴¹	2013	Organokatalizator mocznikowy	10	75-94
24 ¹⁴²	2013	Sok z cytryny	5	90-95
25 ¹⁴³	2013	Glikol puletylenowy modyfikowany kwasem siarkowym (PEG-OSO ₃ H)	1	95
26 ¹⁴⁴	2015	Miedź cząsteczkowa	1	57
27 ¹⁴⁵	2016	Katalizator supramolekularny złożony z syntonu nieorganicznego (AlCl ₃ 6H ₂ O) i organicznego (kwasu 4-heptylobenzoowego)	5	62-91

Warto wspomnieć o produkcie ubocznym powstającym podczas syntezy **ArKM**. Jego powstawanie związane jest ze znacznym elektrofilowym charakterem produktu docelowego, czyli właśnie **ArKM**. Cecha ta, w wielu syntezach postrzegana jako zaleta, tu stanowi przeszkodę, bowiem umożliwia powstawanie produktu ubocznego- dimeru zbudowanego z dwóch cząsteczek **KM** połączonych mostkiem jednowęglowym (**112** Rysunek 59).



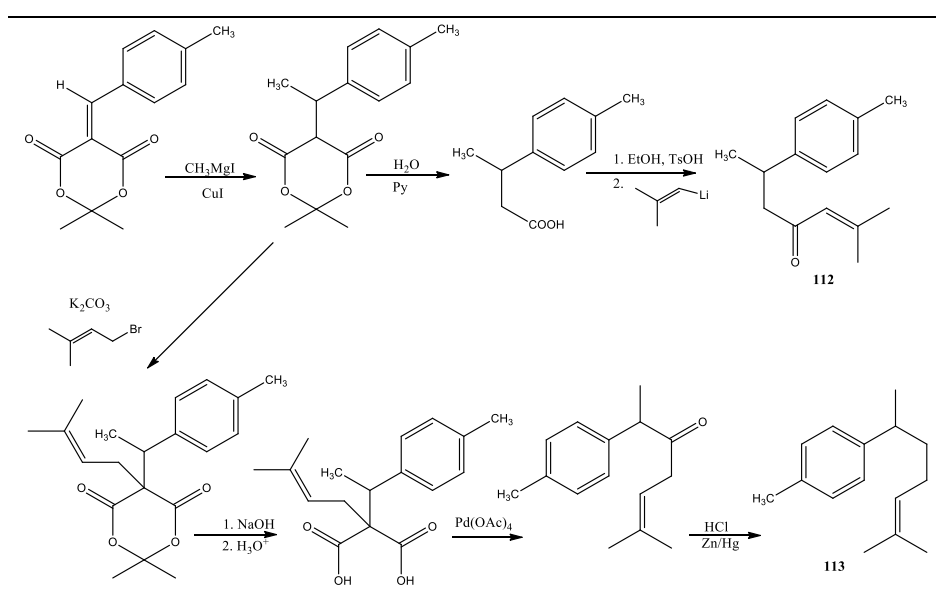
Rysunek 59 Mechanizm powstawania produktu obocznego podczas syntezy aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma

2.2. Arylidenowe pochodne kwasu Meldruma jako substraty w wieloetapowych syntezach

Tworzenie wiązania węgiel-węgiel od zawsze stanowiło jeden z nadrzędnych celów w chemii organicznej. To, między innymi dzięki tym wiązaniom możliwe jest generowanie złożonych układów policyklicznych. **ArKM** ze względu na swoją budowę predysponowane są do formowania wiązań C-C na drodze trzech typów reakcji:

- Addycji Michaela odczynników o charakterze nukleofilowym do układu wiązań α,β -nienasyconych **ArKM**
- Cykloaddycji Dielsa-Aldera, w której **ArKM** pełni rolę dienofila
- Następczej reakcji acylowania Friedla-Crafts'a w wyniku rozpadu fragmentu kwasu Meldruma do ketenu.

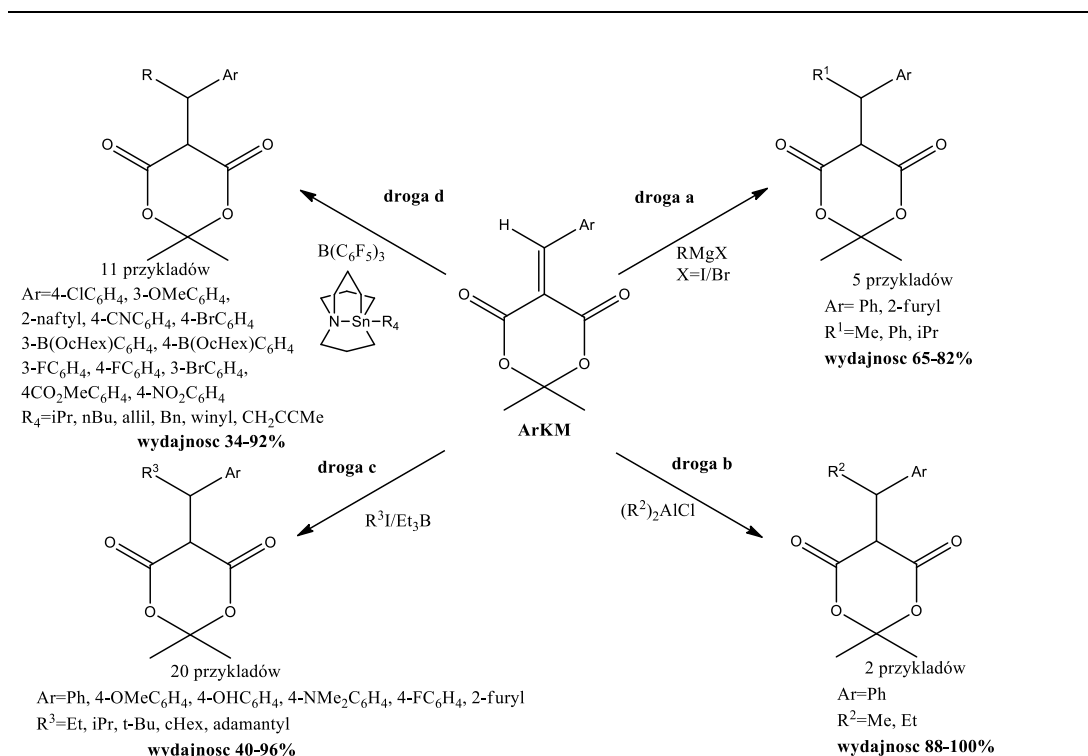
Dogodnym ekwiwalentem węglowego odczynnika nukleofilowego są związki metaloorganiczne. Znanych jest wiele przykładów, w których **ArKM** wydajnie reagują z tego typu substratami. Pierwszymi i najprostszymi odpowiednikami węglowych reagentów bogatych w elektrony były odczynniki magnezoorganiczne¹⁴⁶. Dzięki dodatkowi chlorku miedzi (I) addycja selektywnie zachodziła w pozycje 1,4 zamiast klasycznie 1,2 (*Rysunek 61 droga a*). Metodykę tę wykorzystano do syntezy seskwiterpenów. Są to terpeneoidy-utlenione formy terpenów, czyli substancji występujących powszechnie w olejkach roślinnych. Te cykliczne lub alifatyczne związki składają się między innymi z jednostek izoprenowych, których liczba pozwala je zaklasyfikować do poszczególnych grup terpenoidów. **ArKM** znalazły swoje zastosowanie w syntezie tych składających się z trzech jednostek izoprenowych, ar-turmeronu **112** i α -kurkumenu **113**¹⁴⁷ (*Rysunek 60*). Ar-turmeron stanowi jeden z głównych składników kurkumy. Wykazuje właściwości antybakteryjne¹⁴⁸, przeciwzapalne¹⁴⁹ oraz przeciwzakrzepowe¹⁵⁰. Natomiast α -kurkumen naturalnie występuje w imbirze i wykazuje właściwości przeciwzapalne¹⁵¹.



Rysunek 60 Synteza ar-turmeronu i α -kurkumenu [147]

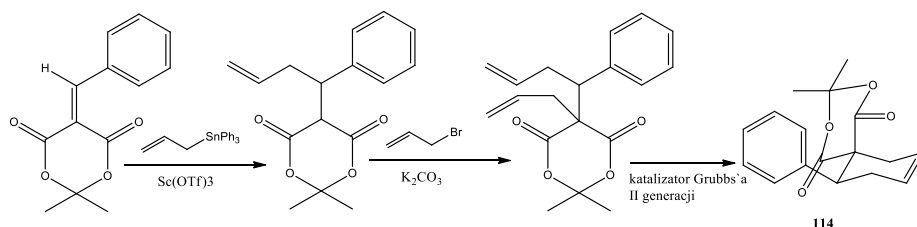


Alternatywnym podejściem, choć nieco ograniczonym pod względem struktury dołączanych fragmentów alkilowych, jest zastosowanie chlorków alkiloglinowych¹⁵². W przypadku **ArKM** nie jest wymagane użycie metali przejściowych ani fotochemicznej inicjacji reakcji rodnikowej, natomiast możliwa jest redukcja Et_2AlCl do etylenu (*Rysunek 61 droga b*). Szersze spektrum produktów zaproponowano przy użyciu boranu trietylu¹⁵³ (*Rysunek 61 droga c*). Jest to reakcja, w której bierze udział cząsteczkowy tlen, który wyjątkowo inicjuje reakcję rodnikową, a nie zachowuje się jak „zmiatacz” wolnych rodników. Rodnik alkilowy reaguje z układem α,β -nienasyconych wiązań, a Et_3B ułatwia tę reakcję koordynując do karbonylowych atomów tlenu. Co ciekawe, rodnik może pochodzić z dodanego do układu jodku alkilowego lub samego boranu. Zaletami prezentowanej reakcji są czas jej trwania (3 minuty), tlenowe środowisko oraz różnorodność proponowanych jodków (wśród nich nawet jodek adamatyłowy). Co więcej, wykazano, iż procedura alkilowania może być sprzęgnięta z syntezą **ArKM**, bez izolowania tych ostatnich. Także nieco bardziej skomplikowane związki cyanoorganiczne wykorzystano do alkilowania **ArKM**¹⁵⁴. Jednak w tym wypadku pełniły one rolę kwasu Lewisa, koordynując do karbonylowych atomów tlenu, a nośnikiem fragmentu alkilowego był ponownie boran, a właściwie jego sól $\text{RB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (*Rysunek 61 droga d*). Na uwagę zasługuje fakt, iż w ten sposób dołączano nie tylko fragmenty alkilowe, ale też allilowe, winylowe czy zawierający w swojej konstytucji ugrupowanie alkinowe.



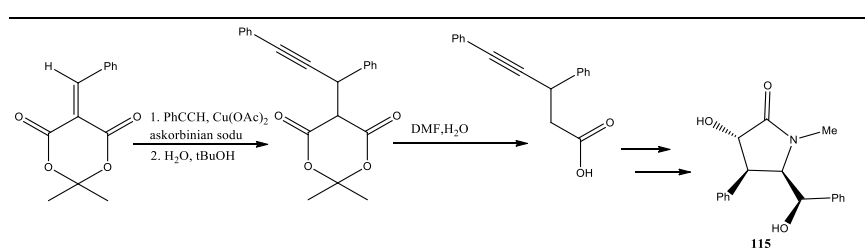
Rysunek 61 Różne metody syntezy alkilowych pochodnych ArKM [146, 152, 153, 154]

Właśnie te nienasycone elementy zasługują na uwagę, ponieważ poszerzają zakres późniejszych transformacji. Ku temu aspektowi zwrócono się, przeprowadzając addycję Michaela związków cynoorganicznych zaopatrzonych w ligand allilowy¹⁵⁵. Wybór odczynnika nukleofilowego tym razem podyktowany był jego względnie niską reaktywnością, by wykluczyć addycję 1,2. Przy czym allilotrimetylosilan był zbyt mało reaktywny, a użycie allilotrifenylocyny wymagało podwyższenia jej nuklefilowości za pomocą triflattu skandu (Rysunek 64 droga e). Zmodyfikowanie tak uzyskanych produktów poprzez wprowadzenie kolejnego fragmentu allilowego czyni z nich doskonale substraty do metatetycznej cyklizacji (Rysunek 62).



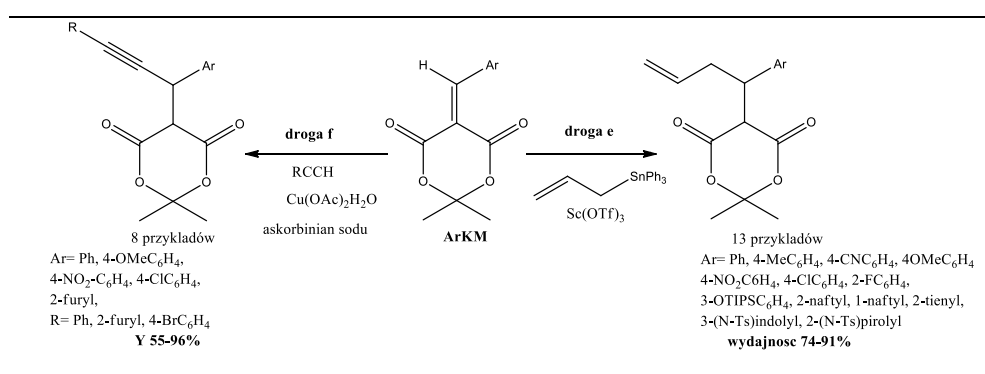
Rysunek 62 Przykład wykorzystania pochodnych ArKM do metatezy [155]

Jednakże zdecydowanie wyżej oceniane są pod kątem przydatności do kilkietapowych syntez **ArKM**, do których wprowadzono fragment alkinowy. Dotychczas dokonano tego kilkoma metodami. Jedną z nich obejmowała utworzenie z odpowiedniego alkinu-alkynyloidy (*Rysunek 64 droga f*). Do tego celu użyto miedzi (I) wygenerowanej z łatwo dostępnego i stabilnego monohydratu octanu miedzi (II) i askorbinianu sodu¹⁵⁶. Ostatni reagent wymaga użycia wodnego środowiska oraz obecności tlenu, ponieważ w tych warunkach się utlenia. Dokładnie tę metodykę zastosowano do totalnej syntezy aktywnego biologicznie alkaloidu zbudowanego na rdzeniu pirolidyny **115**¹⁵⁷ (*Rysunek 63*). Związek ten wykazuje właściwości neuroprotektcyjne, wspomagając pamięć¹⁵⁸.

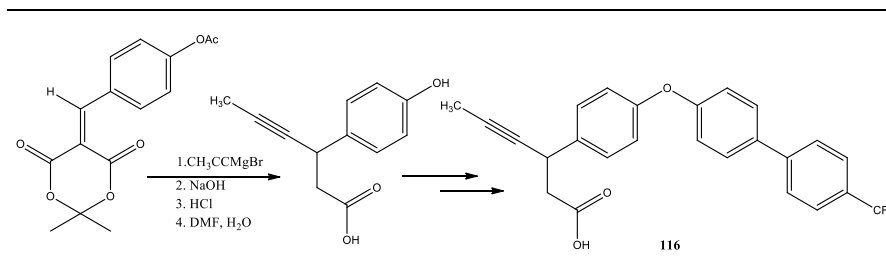


Rysunek 63 Synteza biologicznie czynnego alkaloidu zbudowanego na rdzeniu pirolidyny z wykorzystaniem pochodnych **ArKM** [157]

Wprowadzenie prostego fragmentu metyloalkynylowego do **ArKM** jest możliwe także poprzez zastosowanie prostych odczynników Grignarda. Co więcej, tak otrzymany produkt wykorzystano do syntezy związku oznaczonego jako AMG 837 (*Rysunek 65*), który z chemicznego punktu widzenia stanowi kwas karboksylowy zmodyfikowany w pozycji β ^{159,160}. Natomiast z biologicznej perspektywy jest on doskonałym agonistą receptora GPR 40, co stawia go w szeregu osobnej klasy czynników terapeutycznych użytecznych w leczeniu cukrzycy II typu¹⁶¹.

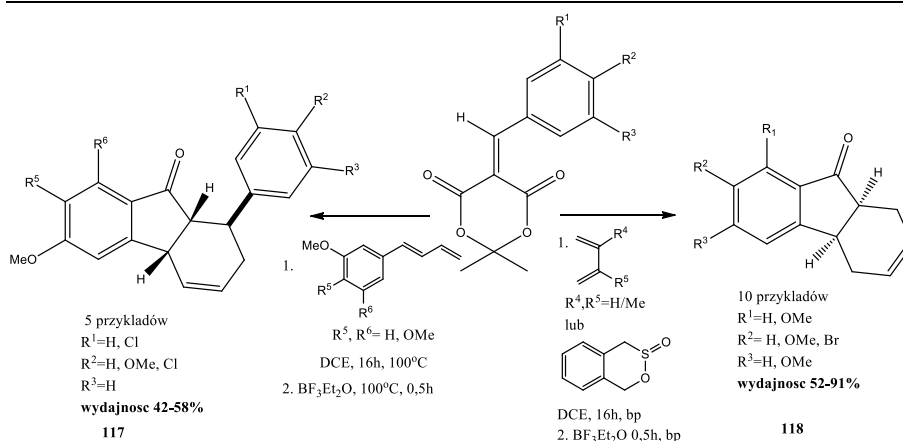


Rysunek 64 Metody syntezy allilowych i alkinowych pochodnych **ArKM** [155,156]



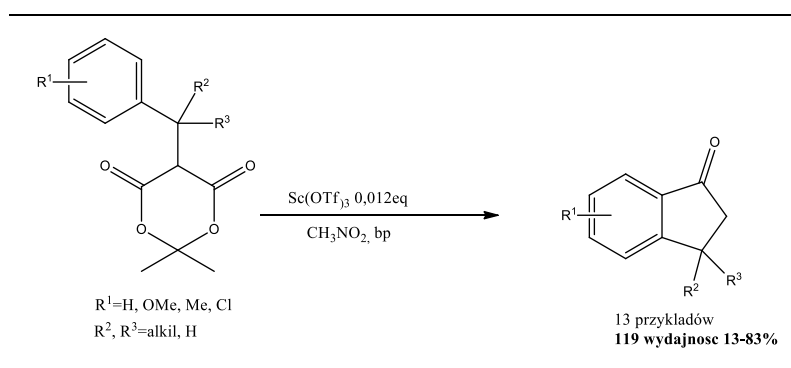
Rysunek 65 Synteza agonisty receptora GPR 40 z wykorzystaniem pochodnych ArKM [159]

Postrzegając ugrupowanie α,β -nienasycone **ArKM** nieco szerzej, można doszukać się nie tylko jego funkcji elektrofilowej, ale także potencjalnego zastosowania w roli dienofila. Takie podejście wykorzystano podczas syntezy tetrahydrofluoroenu¹⁶²- trójcyklicznego rdzenia występującego w norditerpenoidach (**118** Rysunek 66). Związki tego typu zostały zidentyfikowane jako inhibitory aromatazy, stąd ich potencjalne zastosowanie w leczeniu estrogenozależnych nowotworów¹⁶³. W celu wygenerowania trzech wiązań węgiel-węgiel na początku przeprowadzono cykloaddycję Dielsa-Aldera, a następnie acylowanie Friedla-Crafts'a. Co więcej obie przemiany zachodziły bezpośrednio po sobie, bez izolowania produktu pośredniego, dlatego substrat musiał spełniać warunki odpowiednie zarówno do cykloaddycji jak i acylowania. O ile pierwsza reakcja nie wymagała użycia specjalnych **ArKM** (stosowano także rozmaite dieny- pochodne butadienu o zróżnicowanym stopniu zatłoczenia), o tyle druga nie zachodziła bez obecności podstawników elektronodonorowych w części aromatycznej. Jest to niewątpliwie związane z nukleofilowością poszczególnych atomów węgla. Sprytnie rozwiązano tę kwestię stosując dieny zawierające w swojej konstytucji podstawnik fenyłowy modyfikowany grupami elektronodonorowymi. Pozwalało to zastosować **ArKM** mniej reaktywne w reakcji F-C, lecz produkt cyklizował w odmienny sposób (**117**). Należy zaznaczyć, iż reakcja acylowania F-C zachodziła pod warunkiem aktywowania elektrofilowej części cząsteczki za pomocą kwasu Lewisa. Stosowano eterat BF_3 , z tym że dodawano go dopiero po zakończeniu pierwszego etapu (cykloaddycji). W przeciwnym razie dochodziło do polimeryzacji dienów. Ważnym aspektem była też stereoselektywność procesu- na etapie cyklizacji otrzymywano produkty *exo* i *endo*, ale o wiele szybciej reagowały stereoizomery *exo*, stąd izolowano tylko takie produkty końcowe oraz mały procent produktów pośrednich *endo* tylko po cykloaddycji (Rysunek 66).

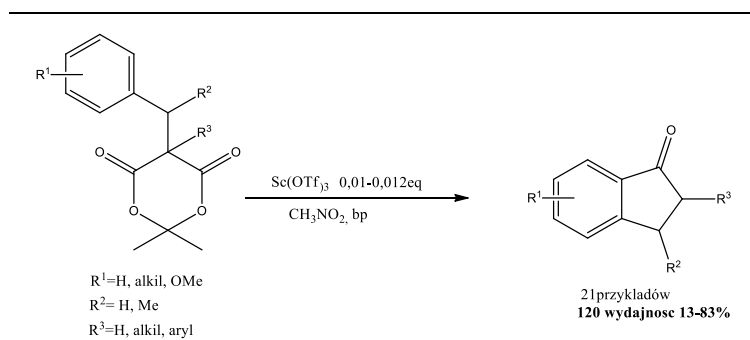


Rysunek 66 Cyklizacja Dielsa-Aldera z udziałem ArKM jako dienofilów oraz następcza reakcja acylowania Friedla-Craftsa [162]

W literaturze figuruje więcej przykładów wykorzystania **ArKM**, a właściwie produktów ich redukcji¹⁶⁴ lub alkilowania w pozycji 1,4 w roli odczynników acylujących. W tym przypadku w jednej cząsteczce znajduje się centrum elektrofilowe oraz nukleofilowe. Funkcję pierwszego pełni fragment kwasu Meldruma po termicznym rozpadzie, natomiast bogatym w elektrony rejonem molekuly jest fragment aromatyczny. π -nukleofilowość wzrasta w tym wypadku wraz z rosnącym udziałem elektronodonorowych podstawników. Produktami reakcji są podstawione 1-indanony¹⁶⁵ (**119** Rysunek 67). Spektrum produktów rozszerzono dwa lata później, stosując **ArKM** alkilowane w pozycji β oraz dodatkowo α ¹⁶⁶, uzyskując 1-indanony podstawione w pozycji 2¹⁶⁷ (**120** Rysunek 68).

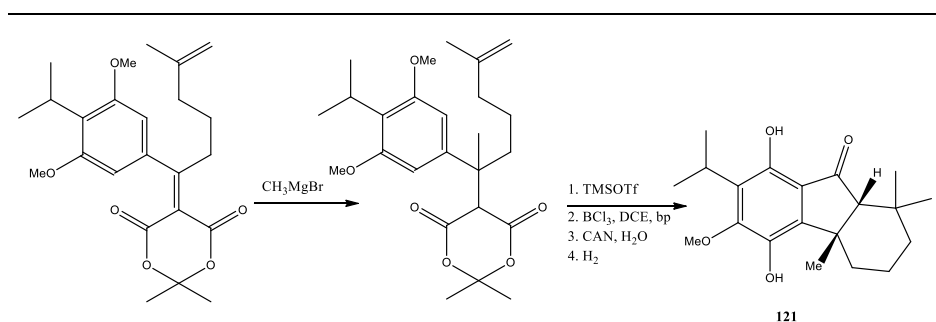


Rysunek 67 Synteza 1-indanonów podstawionych w pozycji 3 z wykorzystaniem pochodnych ArKM [165]



Rysunek 68 Synteza 1-indanonów podstawionych w pozycji 2 i 3z wykorzystaniem pochodnych ArKM [166,167]

1-indanony znane są jako rdzenie substancji biologicznie czynnych, np. indakrinonu (regulującego ciśnienie krwi¹⁶⁸), dopenezylu (inhibitora acetylocholiesterazy¹⁶⁹) oraz taiwaniaquinol`u B należącego do grupy norditerpenoidów omawianych wcześniej. Totalną syntezę ostatniego zaproponowała grupa badawcza z Kanady właśnie z użyciem pochodnych kwasu Meldruma¹⁷⁰ (Rysunek 69).

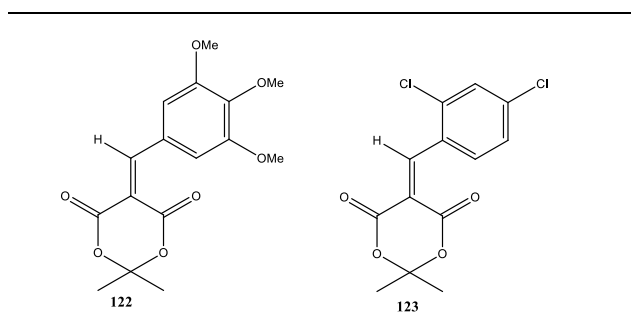


Rysunek 69 Synteza taiwaniaquinol`u B z wykorzystaniem pochodnych ArKM [170]

Należy zaznaczyć, iż fragment **KM** bywa stosowany nie tylko do C-acylowania, ale także O-alkilowania czy N-alkilowania. Produktami takich przemian są estry¹⁷¹, gdy reakcja zachodzi międzycząsteczkowo, lub laktony (na przykład kumaryny¹⁷²), kiedy wewnątrzcząsteczkowo. Odpowiednikami azotowymi są w tym wypadku amidy¹⁷³ oraz laktamy¹⁷⁴.

Warto wspomnieć, iż **ArKM** wykorzystywane są nie tylko jako produkty pośrednie, ale także jako związki docelowe w badaniach biologicznych. W 2010 roku wykazano obiecującą aktywność przeciwmalaryczną oraz antyoksydacyjną jednej z 27 przebadanych **ArKM**¹⁷⁵ (122 Rysunek 70). Za ciężką postać malarii odpowiedzialny jest między innymi zarodziec sierpowaty, czyli *Plasmodium falciparum*. Pierwotniak ten szybko wykształca mechanizmy oporności na leki antymalaryczne, takie jak chlorochina. Pozostaje jednak

wrażliwy na działanie artemizyny, która swoją budową przypomina **ArKM**. Innym przykładem aktywności biologicznej **ArKM** jest inhibicja agregacji płytek krwi¹⁷⁶. Związek wybrany spośród 22 innych **ArKM** wykazuje obiecujące właściwości na etapie badań *in vitro*, osiągając IC₅₀ dwukrotnie niższe od milrinonu stosowanego w ostrej niewydolności krążenia (**123** Rysunek 70).

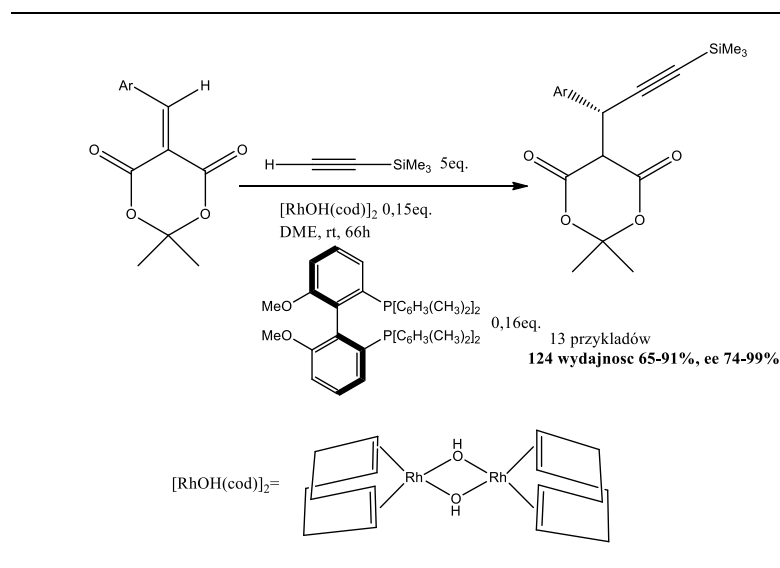


Rysunek 70 Przykłady ArKM o aktywności biologicznej [175,176]

2.3. Stereoselektywne reakcje z udziałem aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma

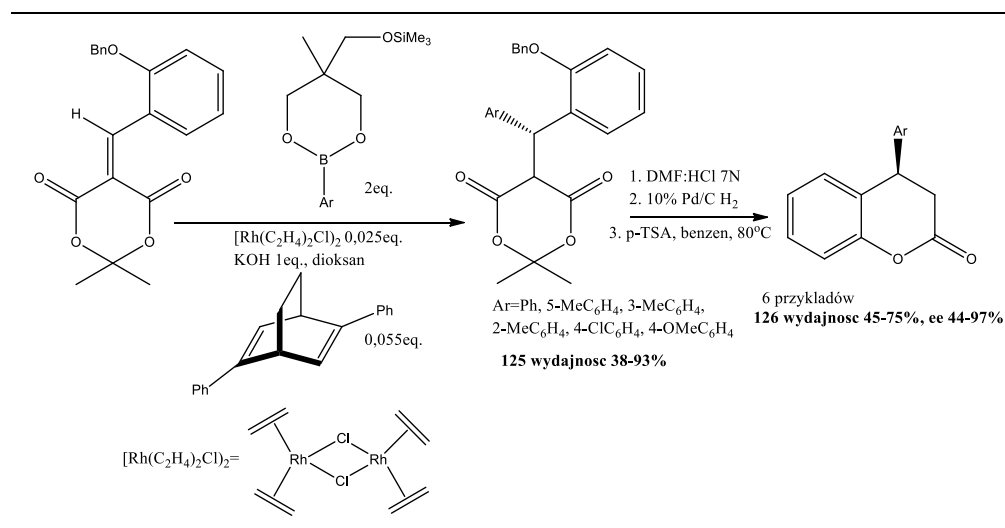
Aryldenowe pochodne kwasu Meldruma często stanowią odczynniki elektrofilowe w reakcjach chemicznych nie tylko z uwagi na swoją reaktywność, ale także dalsze potencjalne przemiany. Jednak to pierwszy etap tworzenia wiązania węgiel-węgiel jest wyzwaniem stereochemicznym, bowiem w tym momencie generowane jest centrum asymetryczne. Zachodzenie reakcji jedną, preferowaną pod względem przestrzennym ścieżką, jest pożądane zwłaszcza w przypadku zastosowania produktów takiej przemiany w syntezach prowadzących do otrzymania związków o aktywności biologicznej, potencjalnie mogących wystąpić w roli farmaceutyków.

Jedną z grup odczynników nukleofilowych często występujących w tandemie z **ArKM** oraz czynnikiem indukującym asymetrię są alkininy. Acetylenki metali są bardzo silnymi zasadami, stąd wygodną metodą jest generowanie ich *in situ* oraz natychmiastowe wykorzystanie. Tak postąpiono w przypadku addycji trialkiloosililoacetyleny do **ArKM**¹⁷⁷ (Rysunek 71). Podstawniki sililowe zastosowano w celu uniknięcia dimeryzacji alkinów. Związkiem służącym do aktywacji protonu alkinowego był kompleks rodu na pierwszym stopniu utlenienia. Natomiast jako czynnik generujący stereoselektywność reakcji addycji zastosowano binaftyłową pochodną fosfiny, która w cyklu katalitycznym wiąże się z rodem (I).



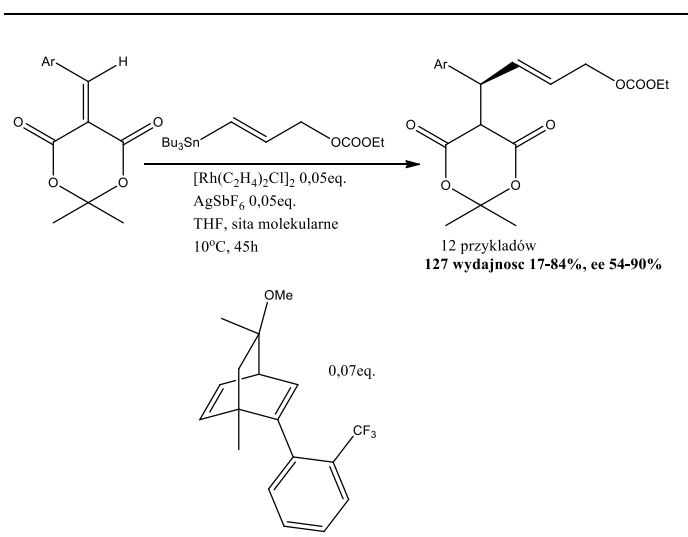
Rysunek 71 Stereoselektywna reakcja ArKM z trialkilosililoacetylenkiem [177]

Podobny metaliczny katalizator zastosowano w przypadku addycji aromatycznych odczynników nukleofilowych do **ArKM**¹⁷⁸. Wygenerowanie atomu węgla o wysokiej gęstości elektronowej wymagało tu zastosowania pochodnych borowych (Rysunek 72). Związki te w swojej podstawowej postaci mają jedną wadę- na przykład kwas fenyloborowy ulega trimeryzacji, tworząc struktury bezwodnika. Z tego powodu stosuje się wysokie nadmiary tego odczynnika. Ponadto z powodu łatwego ulegania reakcjom ubocznym przez związki boroorganiczne zawierające grupy hydroksylowe, nie można określić realnych stosunków stechiometrycznych między boropochodnymi i innymi substratami. Z tego powodu pracowano nad modyfikacjami tychże związków. Jedną z nich jest osłonięcie grup hydroksylowych poprzez ugrupowanie eterowe. W reakcji kwasu borowego z odpowiednim diem uzyskano pochodne przedstawione na Rysunku 72. Reakcja wymiany atomu boru na atom rodu oraz towarzyszące temu połączenie rodu z dodatkiem chiralnym, tutaj w postaci dienu, prowadzi do otrzymania serii związków **125** z dość dobrymi wydajnościami (38%-93%). Nadmiar enancjomeryczny określono dopiero po przekształceniu produktów w 4-arylochroman-2-ony **126**, pochodne flawonoidowe.



Rysunek 72 Stereoselektywna addycja pochodnych borowych do ArKM [178]

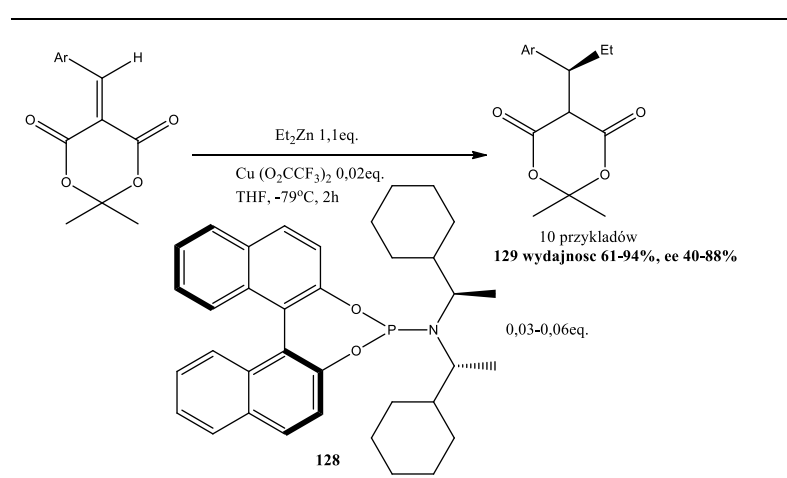
Wymiana metali między substratem i katalizatorem jest jednym z najważniejszych etapów w procesie katalitycznym z udziałem katalizatorów rodowych. Jednym z pierwiastków wykorzystanych do tego celu jest cyna. Pochodne alkenowe, w których atom węgla o hybrydyzacji sp^2 wiąże się z atomem cyny mogą stanowić dogodnie odczynniki „pronukleofilowe”¹⁷⁹ (Rysunek 73). Dodatek w postaci AgSbF_6 wspomaga proces usunięcia atomu chloru z katalizatora rodowego, a następnie z resztą tributylocynową tworzy związek o charakterze kwasu Lewisa, który może zwiększać elektrofilowość ArKM.



Rysunek 73 Stereoselektywna addycja związków cynoorganicznych do ArKM [179]

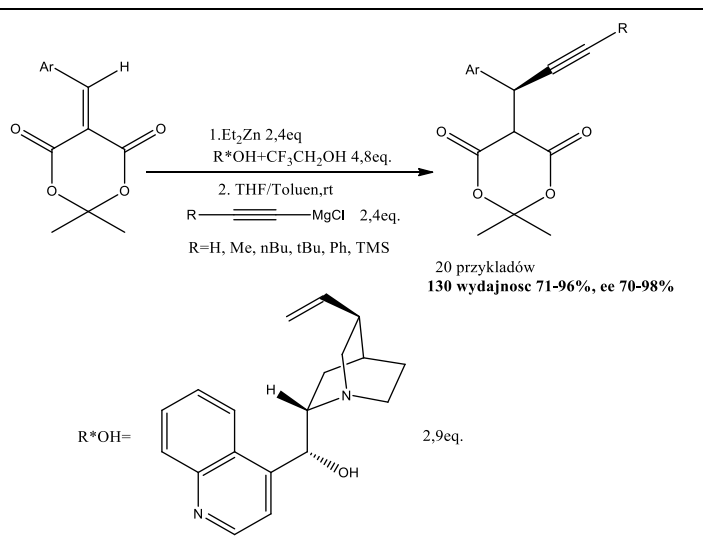
Inne katalizatory metaliczne, na przykład trifluoroctan miedzi (II) również bywają wykorzystywane w stereoselektywnej addycji do ArKM¹⁸⁰. Jako odczynnik nukleofilowy zastosowano dietylocynk, który z powodzeniem ulega addycji do α,β -nienasyconych ArKM

stereoselektywnie dzięki monoamidowi binaftylofosfonianu (**128** Rysunek 74). Otrzymano produkty z wysokimi wydajnościami od 61% do 94% oraz nadmiarami enanjomerycznymi wahającymi się między 40-88%. Podwojona ilość katalizatora fosforowego w stosunku do trifluorooctanu miedzi jest związana z mechanizmem reakcji, w którym atom miedzi wiąże się z dwoma ligandami. Następnie jedna z grup alkilowych migruje z atomu cynku na atom miedzi, tworząc odczynnik nukleofilowy. Oba nowo utworzone odczynniki metaloorganiczne koordynują do **ArKM**- pochodna miedziowa jako nukleofil, a cynkowa jako kwas Lewisa. Octan miedzi wykorzystano natomiast do stereoselektywnej addycji alkinów do alkilidenowych pochodnych kwasu Meldruma¹⁸¹.



Rysunek 74 Stereoselektywna addycja związków cynkoorganicznych do **ArKM**[180]

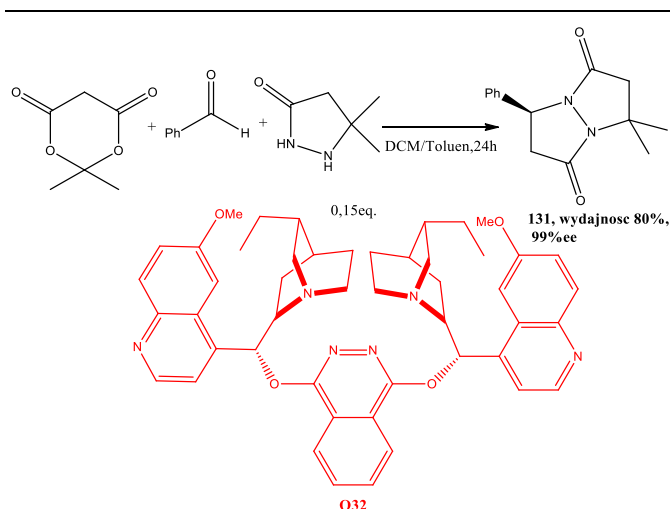
Magnezoorganiczne pochodne acetyleny również stanowiły substraty w stereoselektywnych reakcjach addycji do **ArKM**. Jednak to nie one bezpośrednio reagowały z odczynnikami elektrofilowymi, jakimi były **ArKM**. Najpierw dimetylocynk poddawano reakcji z chiralnym alkoholem tak, by jeden z podstawników metylowych uległ substytucji na chiralny alkoksyl. Następnie kolejną grupę metylową wymieniano na niechiralny, tani alkoksyl, na przykład metanolan. Dopiero tak przygotowany substrat mieszało z chlorkiem acetylenomagnezowym, uzyskując faktyczny odczynnik nukleofilowy. Co ciekawe, chiralny alkohol zamieniano także na alkaloidy chinowe, które w swojej strukturze zawierają grupę hydroksylową, uzyskując w ten sposób produkt w wysokiej wydajnością 90% i nadmiarem enanjomerycznym 96%¹⁸². Jeszcze w tym samym roku znacznie rozszerzono spektrum odczynników nukleofilowych¹⁸³. Reakcje prowadzone były w zoptymalizowanych wcześniej warunkach (Rysunek 75).



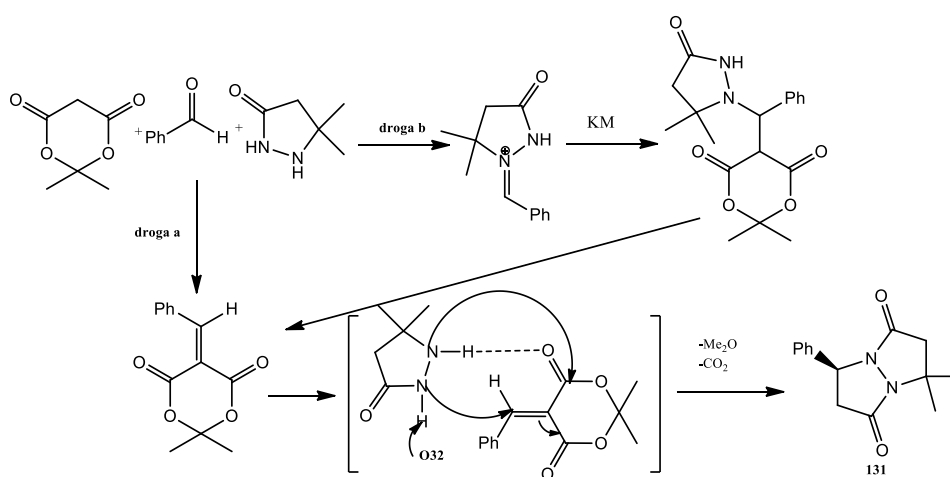
Rysunek 75 Stereoselektywna addycja związków magnezoorganicznych do ArKM [183]

Wszystkie powyższe przykłady stanowią jedynie reprezentacyjną grupę stereoselektywnych reakcji z wykorzystaniem **ArKM**. Jak łatwo spostrzec, w każdej z tych reakcji zastosowano metaliczny katalizator. Wielokrotnie podkreślane wcześniej zalety organokatalizatorów każą się zastanowić, dlaczego dotychczas ukazała się tylko jedna publikacja, której Autorzy wykorzystują atuty „synzymów” w reakcji odczynników nukleofilowych z **ArKM**¹⁸⁴ (Rysunek 76). Akceptory Michaela nie były tu otrzymywane przed właściwą reakcją, ale generowane *in situ*. Na kilkudziesiąt przykładów reaktywności alkilidenowych pochodnych **KM**, odnaleźć można tylko benzylidenową pochodną należącą do grupy **ArKM**. Zrezygnowano z weryfikacji reaktywności innych **ArKM** ze względu na ich znacznie dłuższy czas reakcji w porównaniu do alkilidenowych analogów. Reakcja, której przebieg badano, była trójskładnikowa- zawierała aminę, aldehyd oraz kwas Meldruma (Rysunek 76). Możliwe były dwie drogi reakcji. Ścieżka biegnąca przez reakcję Mannicha obejmowała utworzenie iminy, a następnie reakcję z anionem **KM** (Rysunek 77 droga b). Natomiast druga możliwość to kondensacja Knoevenagla aldehydu z **KM**, a następnie addycja aminy (Rysunek 77 droga a). Wykazano, iż na pewno powstaje **ArKM**. Niekoniecznie jednak musi pochodzić z kondensacji, ale może powstać w wyniku rozpadu adduktu Mannicha. Następnie pochodna ta stanowiąca odczynnik elektrofilowy reaguje z nukleofilową aminą, której budowa umożliwia dodatkowe oddziaływanie z **ArKM** poprzez wiązanie wodorowe. Za stereoselektywność reakcji odpowiada jednak przede wszystkim chiralna zasada Brønsesta w postaci alkaloidu chinowego (**O32** Rysunek 76). Produktami reakcji były związki bicykliczne, otrzymane w wyniku cykloaddycji 1,3 ketenu pochodzącego

z rozkładu fragmentu **KM** (z wydzieleniem cząsteczki acetonu oraz ditlenku węgla) oraz kationu iminiowego **131**.



Rysunek 76 Stereoselektywna reakcja z udziałem ArKM i organokatalizatorem [184]



Rysunek 77 Mechanizm stereoselektywnej reakcji z udziałem ArKM i organokatalizatorem [184]

Ostatni zaprezentowany przykład pokazuje, iż **ArKM** mogą stanowić substraty w reakcjach z udziałem organokatalizatorów niekowalencyjnych. Co więcej, wydaje się, iż ich wysoka reaktywność oraz względnie sztywna struktura mogą przyczynić się do osiągnięcia wysokiej stereoselektywności prowadzonych z ich udziałem przemian.

II Cel pracy

W ramach mojej pracy doktorskiej mia planowałam zrealizować następujące cele:

- 1) Weryfikacja reaktywności aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma **ArKM** wobec heterocyklicznych związków aromatycznych przy ewentualnym katalizie z udziałem kwasów Lewisa
- 2) Opracowanie mechanizmu reakcji indolu (jako przedstawiciela heterocyklicznych związków aromatycznych), kwasu Meldruma i aldehydu benzoesowego w tak zwanej „*one pot synthesis*” bez izolowania benzyldenowej pochodnej kwasu Meldruma
- 3) Badania przesiewowe dostępnych komercyjnie organokatalizatorów i ich efektywności w reakcji alkilowania indolu za pomocą jednej z wybranych pochodnej kwasu Meldruma- wybór najskuteczniejszej grupy organokatalizatorów.
- 4) Optymalizacja warunków reakcji stereoselektywnego alkilowania indolu za pomocą jednej z wybranych pochodnych kwasu Meldruma w obecności organokatalizatora zakresie temperatury reakcji, rozpuszczalnika, rozcieńczenia, zawartości procentowej organokatalizatora.
- 5) Opracowanie prostej metody określania nadmiaru enancjomerycznego produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**.
- 6) Zaproponowanie potencjalnego mechanizmu katalizy reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**.
- 7) Zaprojektowanie i synteza nowych organokatalizatorów oraz weryfikacja ich jako czynników indukujących asymetrię w reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**.
- 8) Opracowanie metody rozdzielania enancjomerów jako produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**.

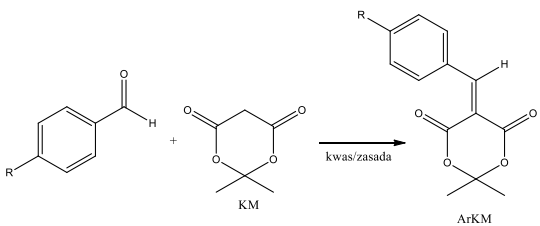
III Badania własne

1. Alkilowanie Friedla-Craftsa heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów

Pierwszym krokiem w kierunku weryfikacji reaktywności aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma (**ArKM**) wobec heterocyklicznych związków aromatycznych (**HZA**) była synteza wybranych **ArKM**. Zachodziła ona na drodze klasycznej kondensacji Knoevenagla kwasu Meldruma **KM** i aldehydu, jednak w literaturze dostępnych jest blisko 30 jej odmian. Spośród metod prezentowanych w podrozdziale „Metody syntezy aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma” wybrałam trzy, które zapewniły najwyższe wydajności produktów. Z uwagi na to, iż jedna z metod, najbardziej uniwersalna, obejmowała pracę z benzenem jako rozpuszczalnikiem¹³¹, w przypadkach kiedy było to możliwe, zastępowałam ją inną. Wydajności prowadzonych reakcji prezentuje w *Tabeli 2*.

Tabela 2 Wybrane metody syntezy ArKM wraz z otrzymanymi wydajnościami

Lp.	R	Odnośnik literaturowy	Wydajność [%]	Nr związku
1	H	119	65	132
2	CH ₃	119	63	133
3	OCH ₃	124	86	134
4	F	131	68	135
5	Cl	131	72	136
6	NO ₂	119	80	137



Następnie dokonałam wyboru konkretnych **HZA**. Mając na uwadze fakt, iż indol w obecności D,L-proliny reaguje w trójskładnikowej reakcji z **KM** i aldehydami, dając produkt alkilowania¹⁸⁵, zdecydowałam, że pozostałe testowane **HZA** będą nieco mniej reaktywne według powszechnej wiedzy. Wybrałam zatem pirol, N-metylopirol, furan oraz

jeden związek homocykliczny o zbliżonej gęstości elektronowej do wymienionych **HZA**-**N,N**-dimetyloanilinę.

Pierwszymi przeprowadzonymi eksperymentami były reakcje 1mmola **ArKM** z 1 mmolem **HZA** prowadzone w DCM w temperaturze pokojowej. W wyniku tych eksperymentów otrzymałam alkilowany indol z dobrą wydajnością (44-85%), natomiast alkilowane **N**-metylopirol oraz pirol z niewielką wydajnością (do 10%). Postanowiłam zatem skupić się na optymalizacji szczególnie reakcji alkilowania mniej reaktywnych **HZA**. Po przetestowaniu szeregu rozpuszczalników aprotycznych typowych dla reakcji F-C: DCE, acetonitrylu, nitrometanu, wyselekcjonowałam DCM jako najodpowiedniejszy pod kątem wydajności produktów oraz obróbki mieszaniny reakcyjnej. Reakcje przebiegały najlepiej w DCM oraz DCE, jednak do zajścia reakcji wystarczała w większości przypadków temperatura pokojowa, dlatego użycie wyżej wrzącego DCE było bezzasadne. Wyjątek stanowił furan, który ulegał reakcji alkilowania dopiero w temperaturze 83°C. Innym czynnikiem, który miał znaczący wpływ na przebieg reakcji był kwas Lewisa. Wypróbowałam cztery katalizatory Lewisa: $ZnCl_2$, $SnCl_4$, $TMSCl$ oraz HBF_4 w postaci eteratu. Najmniej niekorzystnych reakcji polimeryzacji **HZA** objawiających się znacznym pociemnieniem mieszaniny reakcyjnej oraz redukcją wydajności produktu, zaobserwowałam stosując $ZnCl_2$. Niewykluczone także, że produkty nawet jeżeli powstawały, to następnie ulegały powolnemu rozpadowi w kwaśnym środowisku. Nie w każdym przypadku dodatek kwasu Lewisa przyczynił się do podwyższenia wydajności produktów. Niektóre reakcje w jego obecności przebiegały znacznie gorzej niż bez jego udziału (wers 1. oraz 2. *Tabela 3*), najprawdopodobniej z uwagi na polimeryzację **HZA**. Jedyne furan nie wykazywał reaktywności wobec **ArKM** bez udziału $ZnCl_2$. Wszystkie testowane **ArKM** oprócz **p**-metoksybenzylidenowej (**134**), wykazywały dostateczną elektrofilowość w reakcjach alkilowania **HZA**. Przy czym regulowane były ilości odczynników nukleofilowych - najczęściej stosowałam 100-krotny nadmiar pirolu, **N**-metylopirolu i furanu (ich temperatury wrzenia pozwalały pozbyć się ich po reakcji poprzez odparowanie) i równomolową ilość indolu (dzięki jego wysokiej reaktywności nie obserwowałam obniżenia wydajności). Czas reakcji kontrolowałam na podstawie analizy płytek TLC. Wahał się on w zależności od reaktywności substratów od 0,25h do 24h. Wyniki prezentuję w *Tabeli 3*.

Tabela 3 Reakcje alkilowania heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma

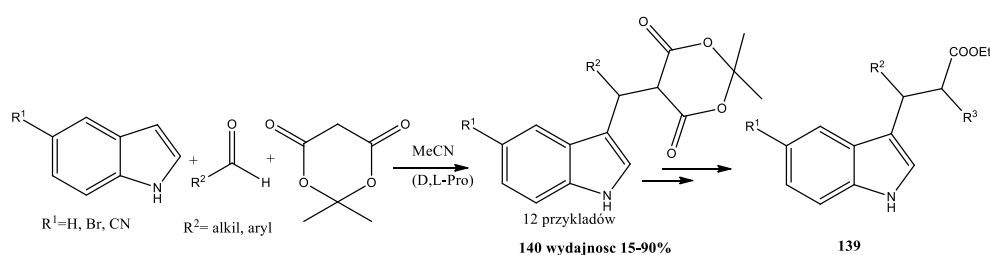
$\text{Ar-H} + \text{HZA} \rightarrow \text{138}$

Lp	Ar-H HZA	R ₁	Katalizator	Temp. [°C]	Rozpuszczalnik	Czas [h]	Wydajność 138 [%]	Stosunek HZA:ArKM
1	Pirol	H	ZnCl ₂	RT	DCM	2	6	100:1
2	Pirol	H		RT	DCM	0,5	30	10:1
3	Pirol	H	ZnCl ₂	RT	MeCN	1	17	1:1
4	Pirol	H	HBF ₄ *Et ₂ O	RT	DCM	2	0	1:1
5	Pirol	CH ₃	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	2	100:1
6	Pirol	CH ₃		RT	DCM	0,5	54	10:1
7	Pirol	Cl	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	58	100:1
8	Pirol	F	ZnCl ₂	RT	DCM	1	45	100:1
9	Pirol	F	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	38	10:1
10	Pirol	NO ₂	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	84	100:1
11	N-metylopirol	H	ZnCl ₂	RT	DCM	1	32	10:1
12	N-metylopirol	H		RT	DCM	1	78	10:1
13	N-metylopirol	H	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	51	100:1
14	N-metylopirol	H		RT	DCM	1	74	100:1
15	N-metylopirol	H	ZnCl ₂	40	DCM	0,5	50	10:1
16	N-metylopirol	H		40	DCM	1	79	10:1
17	N-metylopirol	H	ZnCl ₂	RT	DCM	3	0	1:1
18	N-metylopirol	H		RT	DCM	1	40	1:1
19	N-metylopirol	H	HBF ₄	RT	DCM	2	32	5:1
20	N-metylopirol	H	TMSCl	RT	DCM	1	15	5:1
21	N-metylopirol	H	ZnCl ₂	40	CH ₃ NO ₂	2	20	5:1
22	N-metylopirol	H	L-Pro	RT	MeCN	2	32	1:1
23	N-metylopirol	H	L-Pro	RT	MeCN	2	50	10:1
24	N-metylopirol	H	L-Pro	RT	MeCN	2	76	100:1
25	N-metylopirol	CH ₃	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	59	100:1
26	N-metylopirol	Cl	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	92	100:1
27	N-metylopirol	F	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	64	100:1
28	N-metylopirol	NO ₂	ZnCl ₂	RT	DCM	0,5	60	5:1
29	N-metylopirol	NO ₂		RT	DCM	1	32	10:1
30	N-metylopirol	CH ₃ O	HBF ₄	40	DCM	1	0	5:1
31	Furan	H	ZnCl ₂	40	DCM	7,5	22	10:1
32	Furan	H	ZnCl ₂	RT	DCM	72	0	10:1
33	Furan	H		80	DCE	20	0	10:1
34	Furan	CH ₃	ZnCl ₂	40	DCM	72	13	10:1
35	Furan	Cl	ZnCl ₂	40	DCM	72	0	10:1
36	Furan	F	ZnCl ₂	40	DCM	72	0	10:1
37	Furan	F	ZnCl ₂	80	DCE	24	25	10:1
38	Furan	NO ₂	ZnCl ₂	40	DCM	7,5	23	10:1
39	Furan	NO ₂	ZnCl ₂	80	DCE	20	0	10:1
40	Indol	H	ZnCl ₂	RT	DCM	0,25	35	1:1
41	Indol	H		RT	DCM	1	71	1:1
42	Indol	CH ₃	ZnCl ₂	RT	DCM	0,25	17	1:1
43	Indol	CH ₃		RT	DCM	1	65	1:1
44	Indol	Cl	ZnCl ₂	RT	DCM	2	62	1:1
45	Indol	Cl		RT	DCM	1	85	1:1
46	Indol	F	ZnCl ₂	RT	DCM	0,25	57	1:1
47	Indol	F		RT	DCM	1	83	1:1
48	Indol	NO ₂	ZnCl ₂	RT	DCM	2	32	1:1
49	Indol	NO ₂		RT	DCM	2,5	44	1:1

51	N,N-dimetyloanilina	H		80	DCE	3	17	1:1
52	N,N-dimetyloanilina	H	HBF ₄	RT	DCM	1	0	1:1
53	N,N-dimetyloanilina	CH ₃	ZnCl ₂	RT	DCM	20	46	100:1
54	N,N-dimetyloanilina	Cl	ZnCl ₂	RT	DCM	2	22	100:1
55	N,N-dimetyloanilina	Cl		80	DCE	5	20	1:1
56	N,N-dimetyloanilina	F	ZnCl ₂	RT	DCM	1,5	15	100:1
57	N,N-dimetyloanilina	NO ₂	ZnCl ₂	40	DCM	7	17	1:1
58	N,N-dimetyloanilina	NO ₂		RT	DCM	7	19	1:1

1.1. Rozważania na temat mechanizmu reakcji typu „one pot synthesis”

Opisana powyżej metoda alkiłowania **HZA** za pomocą **ArKM** jest jedynym znanym uniwersalnym sposobem zastosowania w tym celu. Jednak w 1995 roku pojawiło się doniesienie w literaturze, w którym to Autorzy dążyli do syntezy β -podstawionych estrów tryptofanu **139**, wykorzystując do tego celu alkiłowany indol¹⁸⁵ (Rysunek 78). Mimo że produkt **140** ma strukturę analogiczną do tych otrzymywanych przeze mnie (**138**), to powstał w wyniku reakcji trójskładnikowej z udziałem **KM**, aldehydu oraz indolu (ewentualnie podstawionego w pozycji 5). Nie wyjaśniono mechanizmu tej reakcji, natomiast rok później zaproponowano dodatkowo katalizator w postaci D,L-proliny¹⁸⁶.

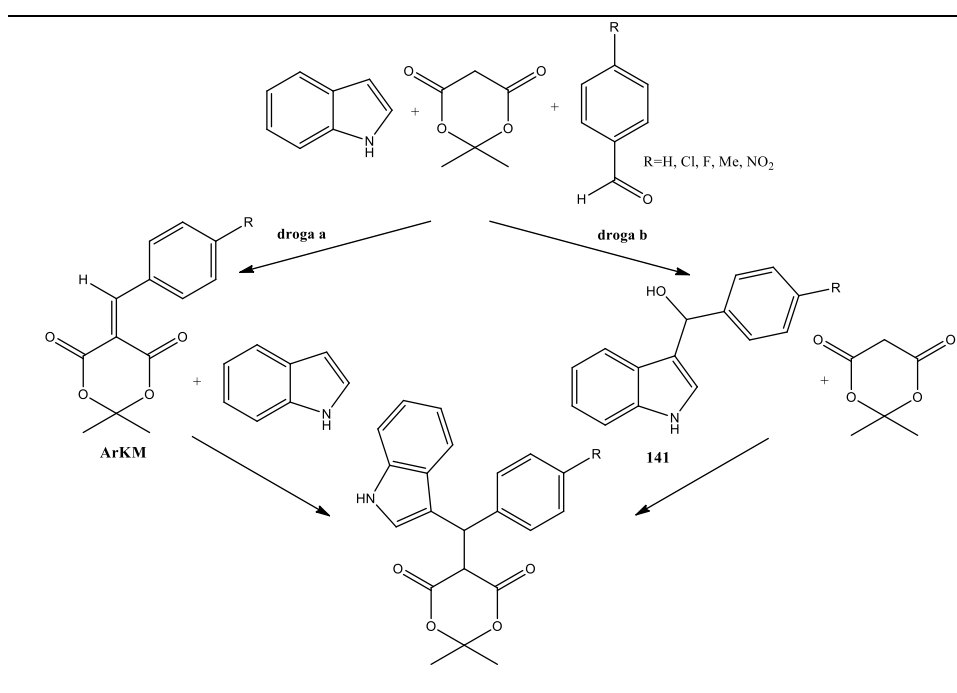


Rysunek 78 Trójskładnikowa reakcja alkiłowania indolu [185,186]

Powyższa metoda nie może być jednak zastosowana do innych **HZA**. Związki o niższym π -nadmiarowym charakterze takie jak pirol czy furan nie ulegają alkiłowaniu w takich warunkach, co sprawdziłam w kontrolnym eksperymencie. Natomiast z powodzeniem reagują z **ArKM** w warunkach przedstawionych w Rozdziale 1 (Tabela 3). To skłoniło nas do zastanowienia się nad mechanizmem reakcji w układzie trójskładnikowym zaproponowanym przez Laronze. Z teoretycznego punktu widzenia może on przebiegać dwiema drogami (Rysunek 79). Początkowo w mieszaninie reakcyjnej znajdują się dwa odczynniki o charakterze nukleofilowym- indol oraz **KM** (w formie enolowej) oraz jeden o elektrofilowych właściwościach-aldehyd. W związku z tym albo **KM** może przereagować z aldehydem, dając **ArKM** (droga a Rysunek 79), albo indol może ulec hydroksyalkilowaniu **141** (droga b Rysunek 79). By potwierdzić lub wykluczyć którąkolwiek z dróg należało analizując przebieg reakcji, zaobserwować powstawanie intermediatu lub przeprowadzić



kontrolny eksperyment z udziałem intermediatu wprowadzonego do reakcji a otrzymanego na niezależnej drodze. Przeprowadzając analogiczną syntezę z udziałem N-metylopirolu, stosując ten sam rozpuszczalnik i katalizator, jak wspomniałam wcześniej, nie otrzymaliśmy produktu. Jednak zauważyliśmy pojawienie się **ArKM**, poprzez kontrolę TLC. Co więcej, w osobnym eksperymencie, N-metylopirol ulegał alkirowaniu za pomocą **ArKM** w warunkach zaproponowanych przez Laronzo (acetonitryl jako rozpuszczalnik, L-prolina w roli katalizatora). Ponadto gdy prowadziliśmy alkirowanie indolu za pomocą **ArKM** otrzymaliśmy produkt z bardzo zbliżoną wydajnością do tej uzyskanej przez Laronzo. Natomiast powstawanie hydroksyalkilowanego indolu jest wątpliwe w tych warunkach. Po pierwsze, nie wyizolowaliśmy go z osobnej reakcji indolu z aldehydem w obecności L-Pro (bez udziału **KM**), a po drugie do efektywnego hydroksyalkilowania potrzebna jest na przykład tetrametyloguanidyna¹⁸⁷. Analiza uzyskanych wyników eksperymentalnych silnie sugeruje iż reakcja trójskładnikowa prezentowana na *Rysunku 80* przebiega drogą a. Stanowi jednak pewien wyjątek, gdyż indol jako silnie π -nadmiarowy odczynnik nukleofilowy, jako jedyny (spośród badanych) ulega alkirowaniu w takich warunkach. W związku z tym synteza **ArKM** i alkirowanie za ich pomocą różnych **HZA** jest jak najbardziej zasadne.



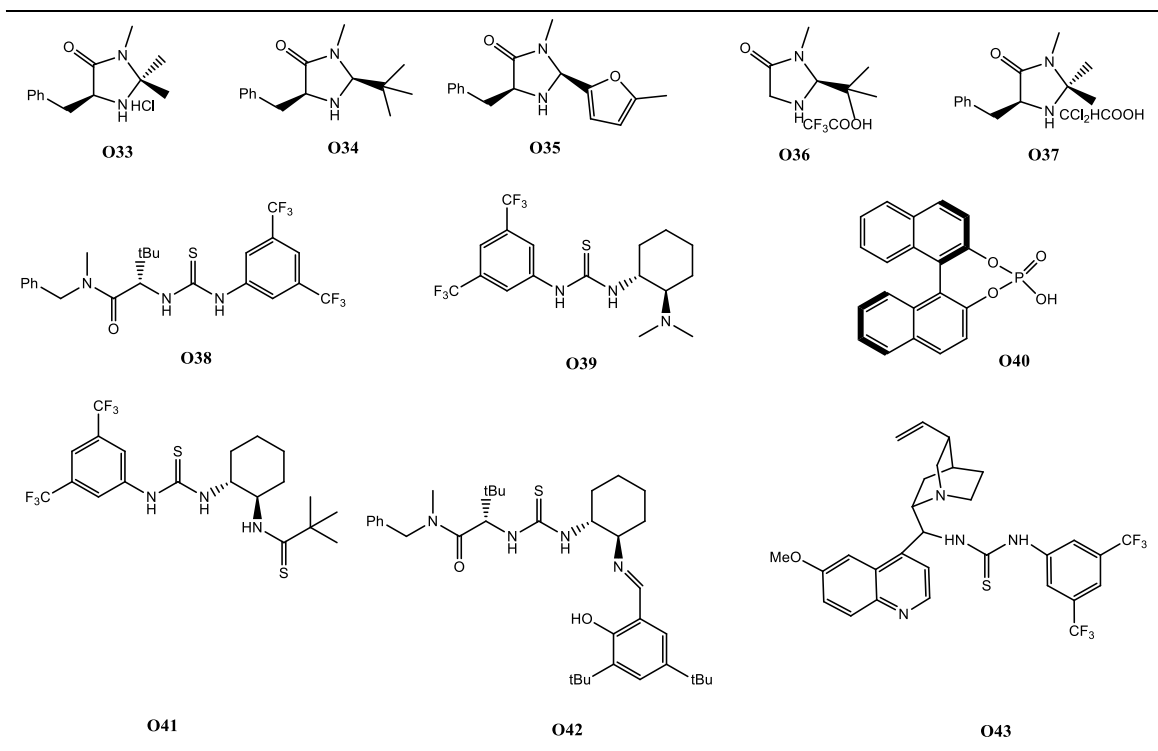
Rysunek 79 Dwie potencjalne drogi otrzymywania indolu alkirowanego w trójskładnikowej reakcji

Powyższe rozważania mechanistyczne wraz z informacjami z podrozdziału „Alkirowanie Friedla-Craftsa heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą

arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów” zostały ujęte w publikacji naukowej: Najda E., Zakaszewska A., Janikowska K., Makowiec S. *Practical Method for the Preparation of 2,2-Dimethyl-5-{aryl[(hetero)aryl]methyl}-1,3-dioxane-4,6-diones: Synthesis and Mechanistic Study*, Synthesis 2016, 48, 3589–3596.

2. Badanie reaktywności heterocyklicznych związków aromatycznych wobec arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma w obecności organokatalizatorów

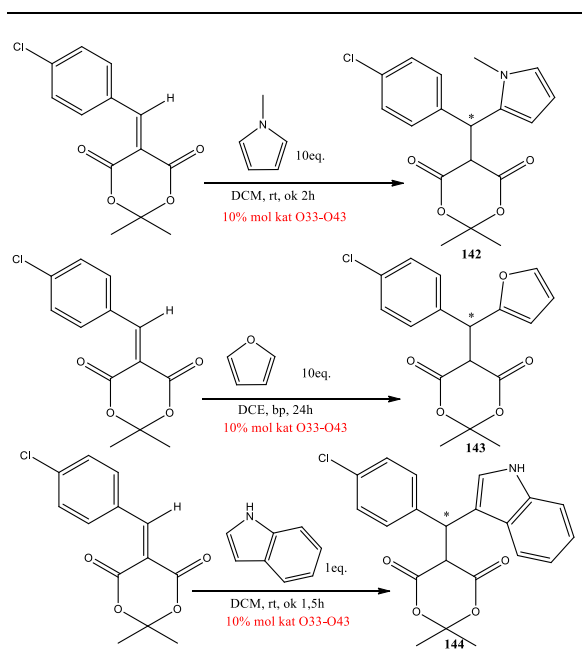
Dotychczasowe wyniki nie dotyczyły w żaden sposób, rzecz jasna, syntezy stereoselektywnej. Pozwoliły natomiast określić reaktywność **ArKM** oraz związków aromatycznych w stosunku do siebie oraz wstępnie ustalić warunki reakcji. W przeprowadzanych przeze mnie reakcjach alkilowania F-C zarówno **HZA** jak i **ArKM** nie zawierały w swoich strukturach fragmentu chiralnego. Z tego powodu czynnikiem indukującym asymetrię produktów musi być dodatek w postaci katalizatora, który najczęściej posiada przynajmniej jedno centrum stereogeniczne. Z uwagi na liczne zalety organokatalizatorów, wymienione we wstępie teoretycznym, zdecydowałam się na zastosowanie tego typu związków w swoich reakcjach. Na podstawie studium literaturowego oraz analizy budowy **HZA** oraz **ArKM**, zdecydowałam się na 5 katalizatorów z grupy organokatalizatorów kowalencyjnych McMillana (**O33-O37**) oraz 6 katalizatorów niekowalencyjnych: 5 zbudowanych na rdzeniu tiomocznika (**O38**, **O39**, **O41**, **O42**) w tym jeden zawierający fragment alkaloidu chinowego (**O43**) oraz jeden chiralny osiowo kwas fosforowy (**O40**). Wzory strukturalne organokatalizatorów przedstawiłam na *Rysunku 80*.



Rysunek 80 Stosowane przeze mnie organokatalizatory dostępne komercyjnie

Biorąc pod uwagę liczbę **HZA** (5), **ArKM** (5) oraz organokatalizatorów (11), w celu zweryfikowania każdej możliwości, wymagałoby to przeprowadzenia 275 reakcji. Ze względu na zbyt duże zużycie organokatalizatorów, które wiązałyby się z wysokimi kosztami, należało wybrać reakcje reprezentatywne. Jako **ArKM** postanowiłam zastosować p-chlorobenzylidenową pochodną **KM** (**136**) z uwagi na jej dość wydajną i wygodną syntezę w reakcji Knoevenagla, a także dobrą rozpuszczalność w większości rozpuszczalników organicznych. Pochodna p-nitrobenzylidenowa (**137**) wykazywała ograniczoną rozpuszczalność w DCM, więc została wyeliminowana podczas dokonywania wyboru **ArKM**. Natomiast podczas syntezy benzylidenowej pochodnej **132** otrzymywałam największą ilość produktu ubocznego w postaci dimeru. Należało także wytypować **HZA** do reakcji z **136** w obecności organokatalizatorów. Jako pierwszą odrzuciłam N,N-dimetyloanilinę, gdyż nie jest ona właściwie heterocyklicznym związkiem aromatycznym, a homocyklicznym. Spośród reszty **HZA** wybrałami indol zawierający wiązanie N-H oraz N-metylopirol bez tego wiązania. Oba te związki reagowały z **ArKM** bez dodatku kwasu Lewisa. To skłaniało do zastanowienia- czy organokatalizator przyspieszy reakcję alkiłowania F-C na tyle mocno, by ograniczyć do minimum przebieg reakcji bez jego udziału. Furan nie wykazywał reaktywności bez udziału kwasu Lewisa wobec **ArKM** nawet we wrzącym DCE, dlatego wydawał się najbardziej obiecującym związkiem do

asymetrycznego alkilowania za pomocą **ArKM**. Pilotażowe reakcje, o których mowa w powyższym akapicie przedstawione są na *Rysunku 81*.

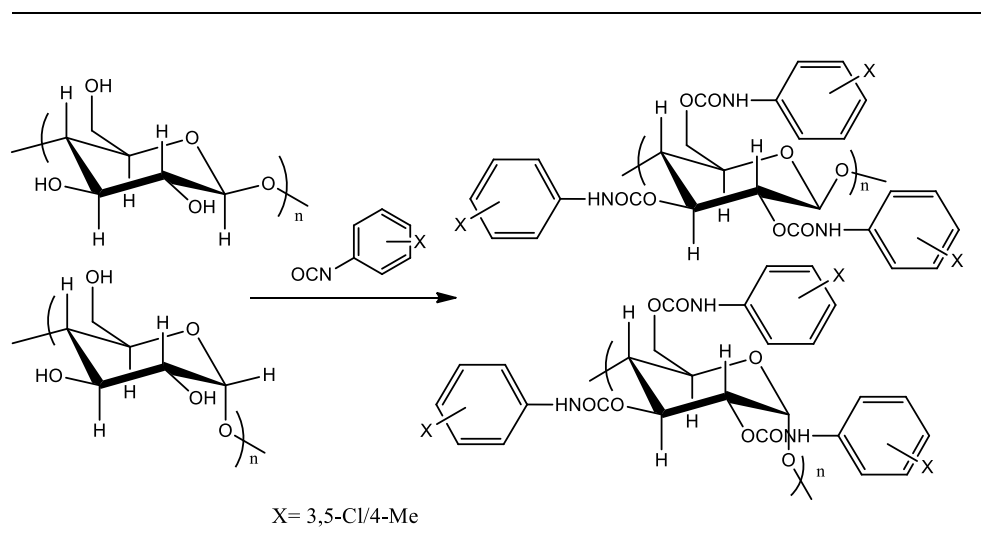


Rysunek 81 Reakcje alkilowania **HZA** za pomocą **ArKM** w obecności organokatalizatorów

2.1. Określanie nadmiaru enancjomerycznego produktów reakcji

W celu regularnego weryfikowania stereoselektywności reakcji prowadzącej do otrzymania produktów **142-144** (*Rysunek 81*) przez organokatalizatory **O33-O43** (*Rysunek 80*) należało posłużyć się odpowiednim narzędziem. Powinno ono być łatwodostępne, tanie oraz wiarygodnie wskazywać nadmiar enancjomeryczny. Standardowo w takich wypadkach stosuje się rozdzielanie enancjomerów za pomocą HPLC na chiralnych złożach (alternatywą są chiralne dodatki do fazy ruchomej). Jak wiadomo, enancjomery nie różnią się między sobą żadnymi właściwościami chemicznymi ani fizycznymi oprócz skręcalności optycznej. Z tego powodu potrzebny jest czynnik chiralny, jakim jest faza stacjonarna, z którym oba enancjomery oddziałują odmiennie ze względu na ich różną przestrzenną budowę. Podczas kontaktu fazy stacjonarnej z enancjomerami, tworzą się przejściowe, nietrwałe kompleksy diastereoizomeryczne¹⁸⁸. Różnica w czasach retencji enancjomerów wynika właśnie z nierównej stabilności wspomnianych kompleksów. Szybciej wymywany jest enancjomer, którego kompleks z fazą stacjonarną jest mniej trwały. Niższa stabilność wynika w tym wypadku z mniejszej liczby oddziaływań z fazą stacjonarną (minimum dwa, maksimum trzy) lub niższej siły wiązania wspomnianych oddziaływań. Mogą być to bowiem wiązania wodorowe, oddziaływania dipol-dipol, efekty przeniesienia ładunku, odpychanie steryczne

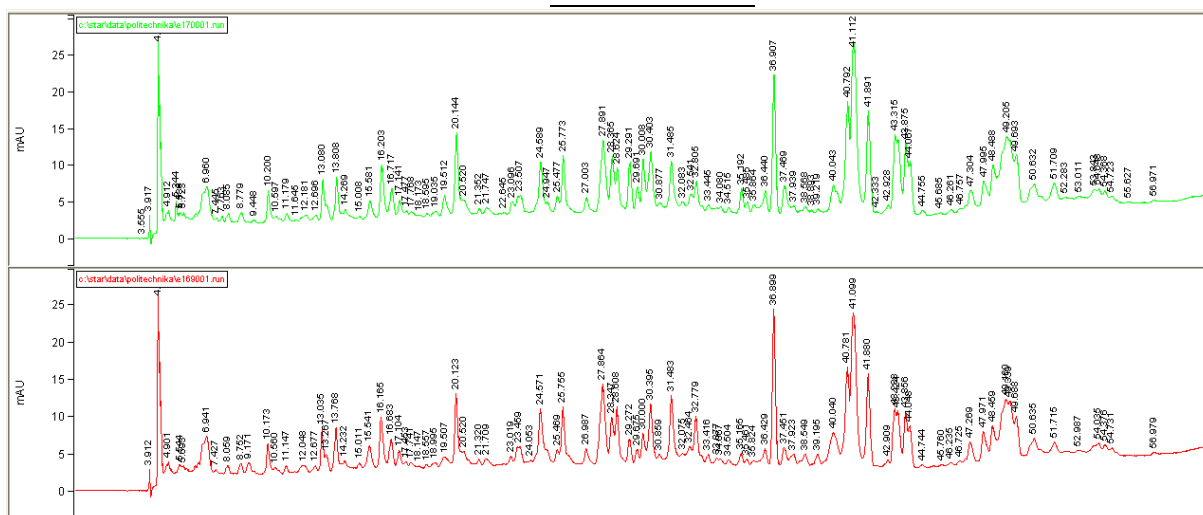
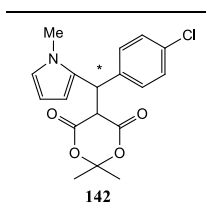
lub wiązania Van der Waalsa. Biorąc pod uwagę doniesienia literaturowe na temat złoź chiralnych¹⁸⁹, ich cenę oraz dostępność komercyjną, wybraliśmy te oparte na polisacharydach. Zakupiliśmy dwie kolumny o wymiarach 250mmx4,6mm firmy Shim-pol z dwoma rodzajami złoź chiralnych Lux Celulose 1 i Lux Celulose 2, zobrazowanych na *Rysunku 82*.



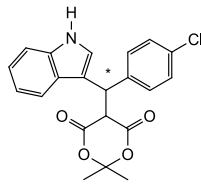
Rysunek 82 Chiralne fazy stacjonarne

Rozdziały chromatograficzne produktów zawierających N-metylopirol oraz indol przeprowadzała Pani dr Anna Rój z Akademii Morskiej w Gdyni. Zakupione kolumny przystosowane są zarówno do pracy z rozpuszczalnikami niepolarnymi jak i polarnymi, w tym z wodą i buforami. Zastosowano warunki typowe dla układu faz odwróconych, w których medium hydrofobowym jest faza stacjonarna, a hydrofilowym faza ruchoma, oraz detektor UV-VIS/DAD (*diode array detector*). Wybrano układ acetonitryl: woda 1:4 +0,01% TFA do 100% acetonitrylu +0,01% TFA. Niestety, chromatogramy wskazywały na całkowity rozpad produktów zawierających N-metylopirol oraz częściowy rozpad lub modyfikacje produktów zawierających indol. Na *Rysunku 83* przedstawiłam przykładowe chromatogramy produktu **142** (w górnej części zaprezentowane są chromatogramy związku **142** otrzymanego w reakcji alkilowania F-C bez katalizatora, natomiast w dolnej z katalizatorem **O33**), natomiast na *Rysunku 84* widnieją chromatogramy produktu **144** (przedstawione chromatogramy dotyczą reakcji z udziałem katalizatorów **O38**-góra i **O39**-dół). Zbyt duża ilość pików uniemożliwia interpretację chromatogramów. Jeżeli chodzi o produkty zawierające fragment indolowy, zwracają uwagę dwie pary sygnałów (przy 15minucie i przy 33minucie). Jednak po pierwsze, żadna z par nie jest wyraźnie dominująca, jeżeli chodzi o aspekt ilościowy (pola pod pikami), dlatego nie można wnioskować która z par

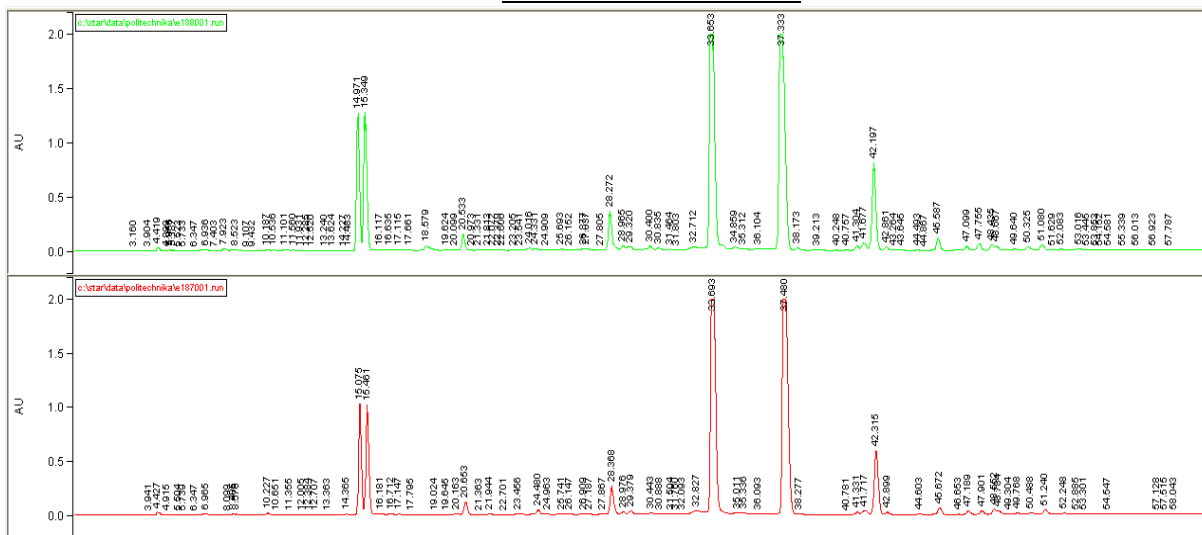
sygnałów pochodzi od produktu. Po drugie, każda z wymienionych dwóch par sygnałów ma takie samo maksimum absorpcji wynoszące około 215-220nm, co odpowiada maksimum absorpcji heterocyklicznych związków aromatycznych, więc nie można wyeliminować żadnego sygnału z interpretacji. Winą za niepowodzenie rozdzielania chromatograficznego produktów obarczyłam w pierwszej kolejności dodatek TFA do eluentu. Przeprowadziłam zatem eksperyment, który miał na celu sprawdzenie, czy produkty po inkubacji 24h w mieszaninie MeCN:H₂O:TFA 1:4:0.01 rozłożą się. Wykonałam widmo ¹H NMR produktów z N-metylopirolem **142** oraz z indolem **144** przed inkubacją oraz po niej. Związek **142** uległ częściowemu rozpadowi (Rysunek 86 w porównaniu do Rysunku 85), natomiast związek **144** nie zmienił swojej struktury, lecz widmo ¹H NMR nie wyglądało tak jednoznacznie jak przed inkubacją. To dowiodło, iż produkty **142** oraz **144** powinny być obecne na chromatogramach. Zmieniano eluenty na układy: ACN:H₂O+0,1% HCOOH, ACN: 10% NaHCO₃, heksan: izopropanol. Nie przyniosło to rezultatów w postaci chromatogramów odpowiednich do interpretacji. W związku z zaistniałymi trudnościami podczas określania nadmiaru enancjomerycznego za pomocą HPLC, zrezygnowałam z tego sposobu.



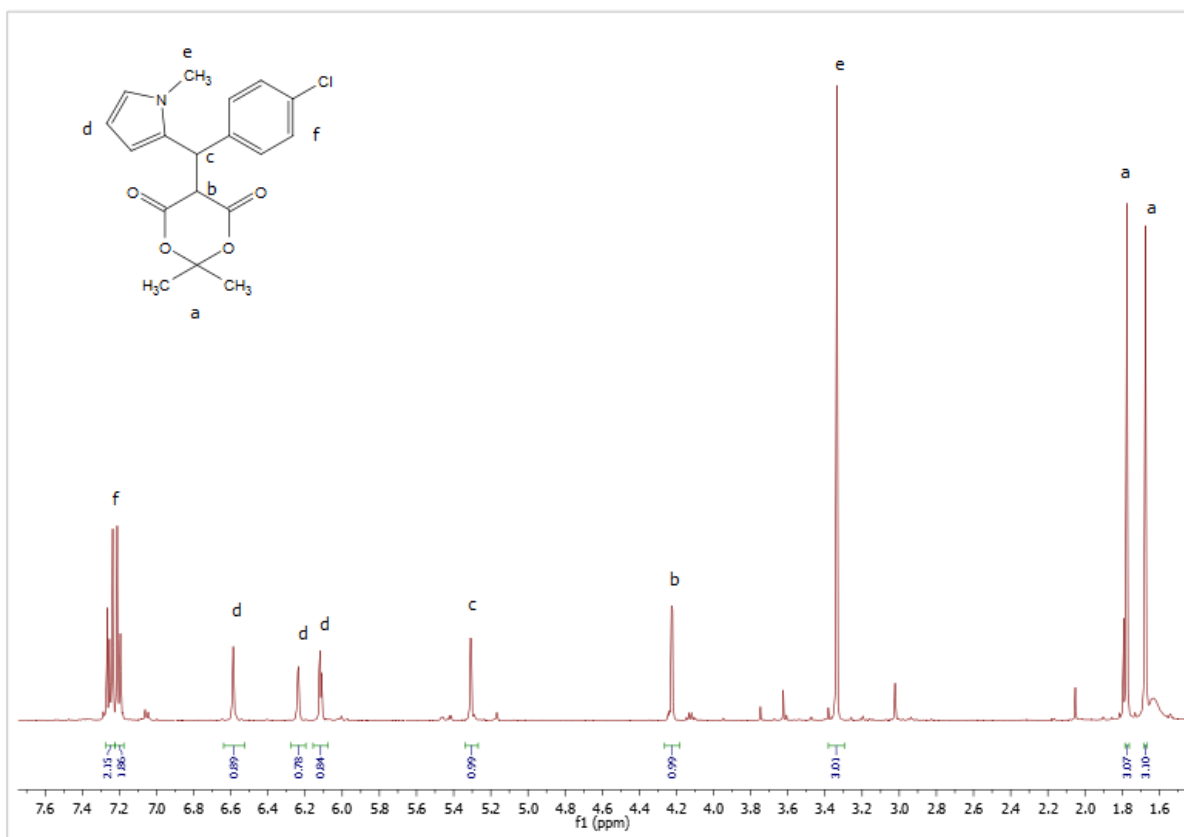
Rysunek 83 Chromatogramy powstałe na skutek rozdzielania związku **142**(powyżej) w układzie faz odwróconych (faza stacjonarna Rysunek 83, faza ruchoma MeCN:H₂O 4:1 +0,01% TFA do 100% H₂O +0,01% TFA)



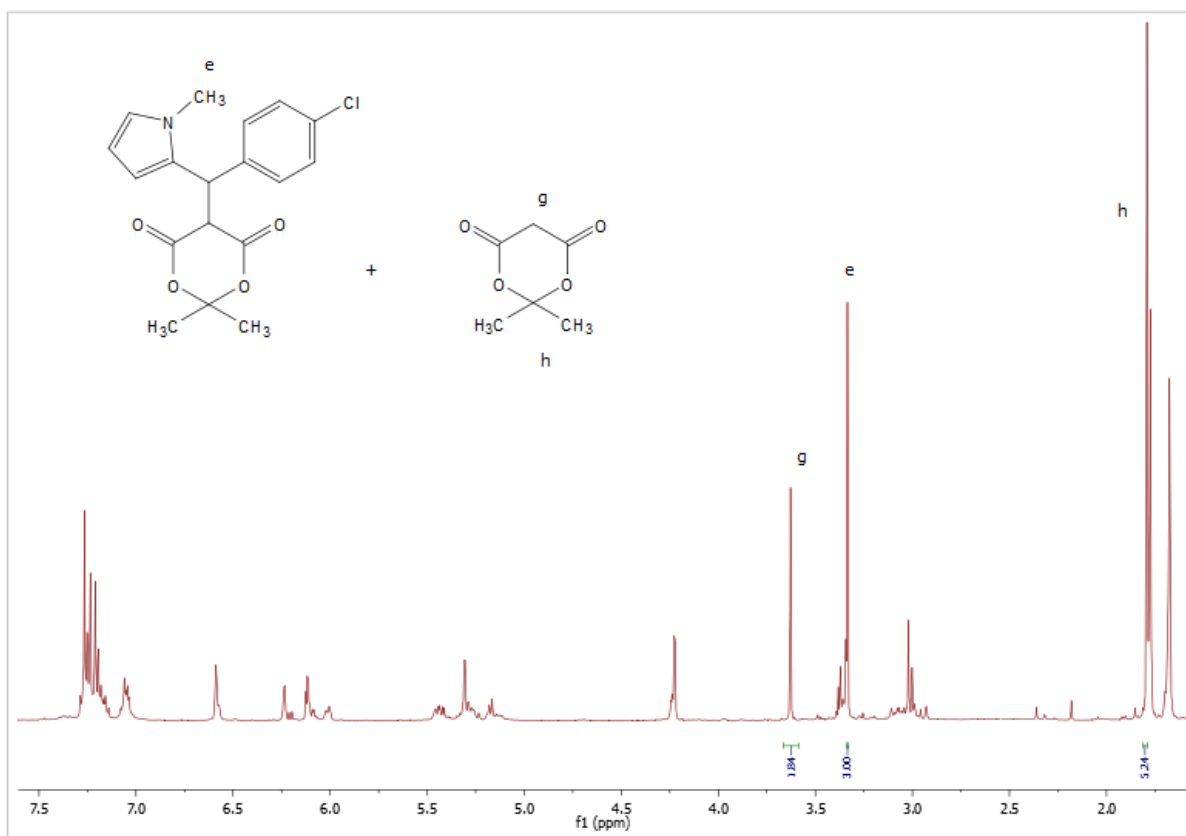
144



Rysunek 84 Chromatogramy powstałe na skutek rozdzielania związku **144**(powyżej) w układzie faz odwróconych (faza stacjonarna Rysunek 83, faza ruchoma MeCN:H₂O 4:1 +0,01%TFA do 100% H₂O +0,01% TFA)

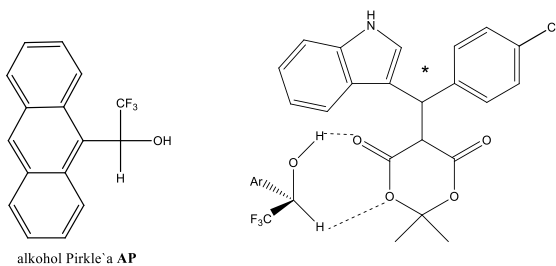


Rysunek 85 Widmo ¹HNMR związku 142



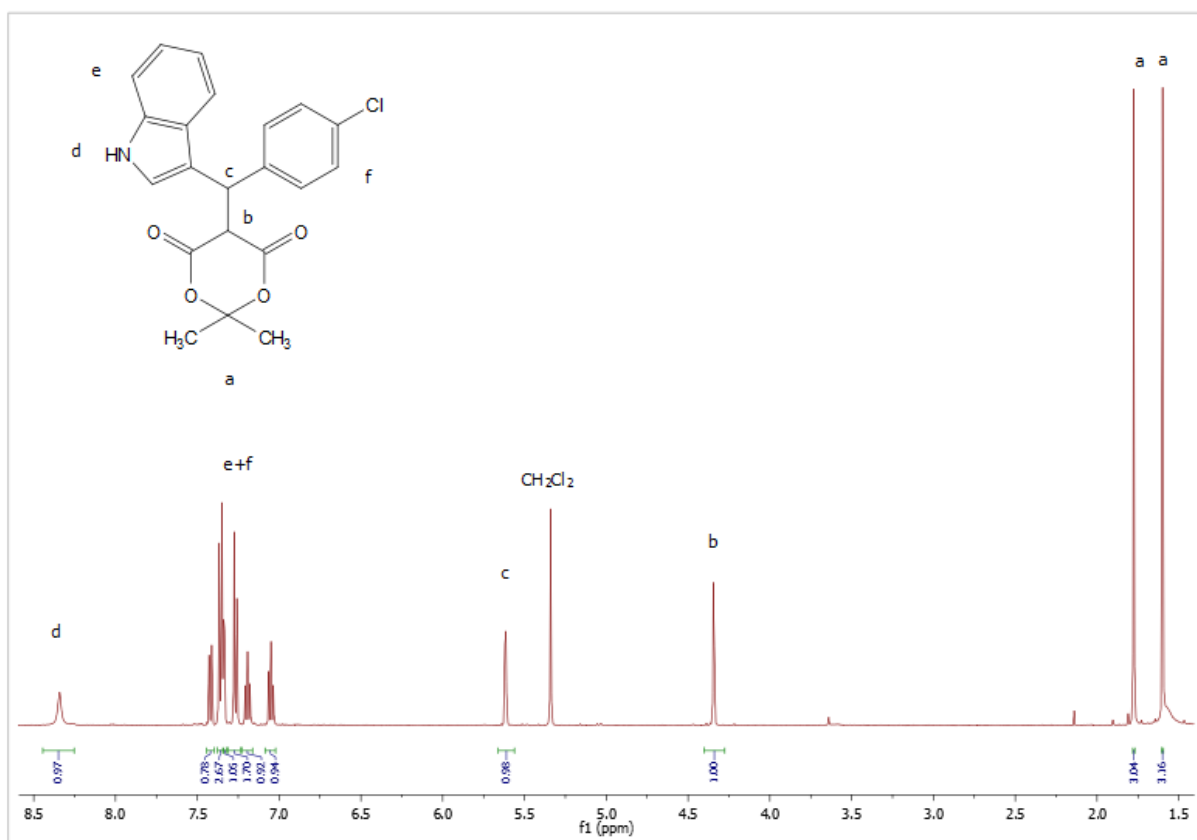
Rysunek 86 Widmo ^1H NMR związku **142** po inkubowaniu go przez 24h w mieszaninie MeCN:H₂O:TFA 1:4:0.01

Innym podejściem do problemu określania nadmiaru enancjomerycznego jest próba zróżnicowania protonów znajdujących się w najbliższym otoczeniu centrum asymetrii obu enancjomerów za pomocą odczynników przesunięcia chemicznego **SR** (*shift reagents*). Związki te jako optycznie czyste reagenty oddziałują z enancjomerami, przeprowadzając je w diastereoizomery, rozróżnialne przez ^1H NMR. I to właśnie magnetyczny rezonans jądrowy w połączeniu z chiralnymi dodatkami miał być alternatywnym rozwiązaniem na określenie nadmiaru enancjomerycznego produktów **142-144**. Pierwszym **SR**, jaki zastosowałam był alkohol Pirkle'a¹⁹⁰. Jest to właściwie odczynnik solwujący, który za pomocą wiązań wodorowych oddziałuje z enancjomerami. W przypadku związków **142-144** alkohol ten miał z założenia różnicować obie strony kwasu Meldruma, co prowadziłyby do utworzenia drugiego centrum asymetrii sąsiadującego z centrum, które nas interesowało. Możliwe jest oddziaływanie alkoholu Pirkle'a **AP** z obydwoma atomami tlenów karbonyłowymi **KM**, jednak z uwagi na inne otoczenie tych atomów, jedno oddziaływanie będzie faworyzowane, to znaczy wiązania wodorowe będą krótsze, a co za tym idzie, symetria struktury **KM** będzie zaburzona. Na *Rysunku 87* zaprezentowałam strukturę alkoholu Pirkle'a oraz prawdopodobne oddziaływanie z produktem **144**.

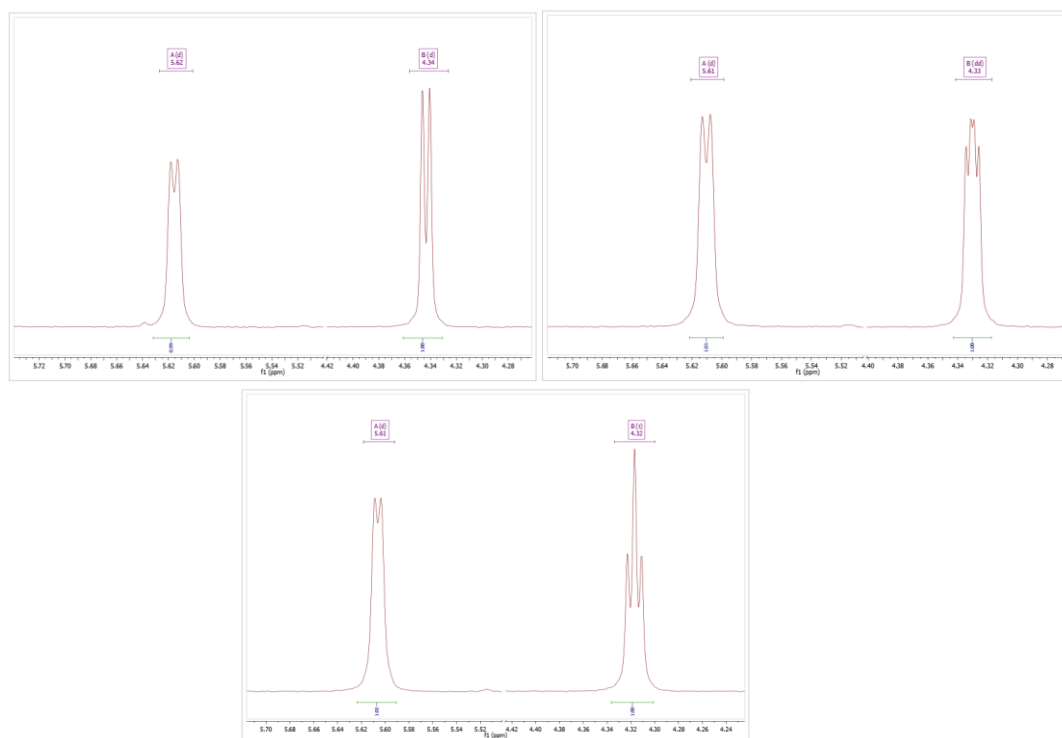


Rysunek 87 Prawdopodobne oddziaływanie alkoholu Pirkle'a ze związkiem **144**

Na *Rysunku 88* przedstawiłam widma produktu **144** bez dodatku **AP**, poniżej (*Rysunek 89*) po lewej powiększenie sygnałów pochodzących od protonów znajdujących się na asymetrycznym atomie węgla oraz atomie sąsiednim, po prawej te same sygnały po dodaniu 4-krotnego nadmiaru **AP**, a na dole 8-krotnego. Widać, że jeden z dubletów przeistacza się w dublet dubletów, a potem pozorny tryplet wynikający z nałożenia się dwóch dubletów. Oznacza to, że dwa interesujące mnie dublety mają zbyt zbliżone przesunięcia chemiczne, aby scałkować je osobno. Uniemożliwia to oszacowanie nadmiaru enanjomerycznego produktu **144**.

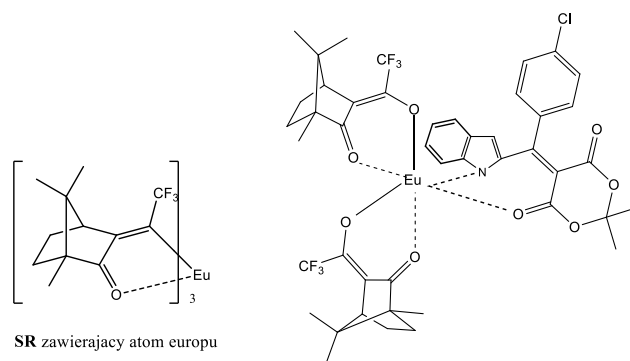


Rysunek 88 Widmo ¹H NMR produktu **157**



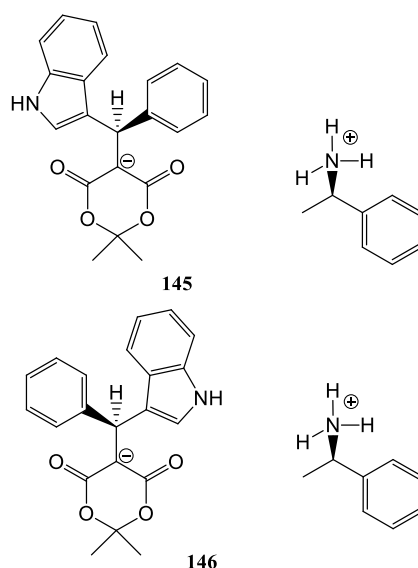
Rysunek 89 Powiększone sygnały od protonów znajdujących się na asymetrycznym atomie węgla oraz atomie sąsiednim związku **144**: po lewej na górze bez dodatku **AP**, po prawej na górze te same sygnały po dodaniu 4-krotnego nadmiaru **AP**, a na dole 8-krotnego

Zbyt zbliżone przesunięcia chemiczne sygnałów pochodzących od ewentualnych dwóch różnych diastereoizomerów wykluczyły alkohol Pirkle'a jako efektywny odczynnik przesunięcia chemicznego. Innym **SR**, tym razem należącym do grupy lantanowców, który zastosowałam był kompleks zawierający w swojej strukturze atom europu¹⁹¹. Na podstawie danych literaturowych spodziewałam się, iż tego typu związek może kompleksować do produktów typu **144**. Atom europu może tworzyć wiele wiązań chemicznych z uwagi na swoje właściwości elektronowe. Teoretycznie mógłby oddziaływać z atomami tlenu oraz azotu związku **144**, dając kompleksy o ułożeniu przestrzennym podobnym do oktaedru (Rysunek 90). Niestety dodatek kompleksu europu do produktów **142-144** nie wpłynął na zmianę przesunięcia chemicznego protonów.



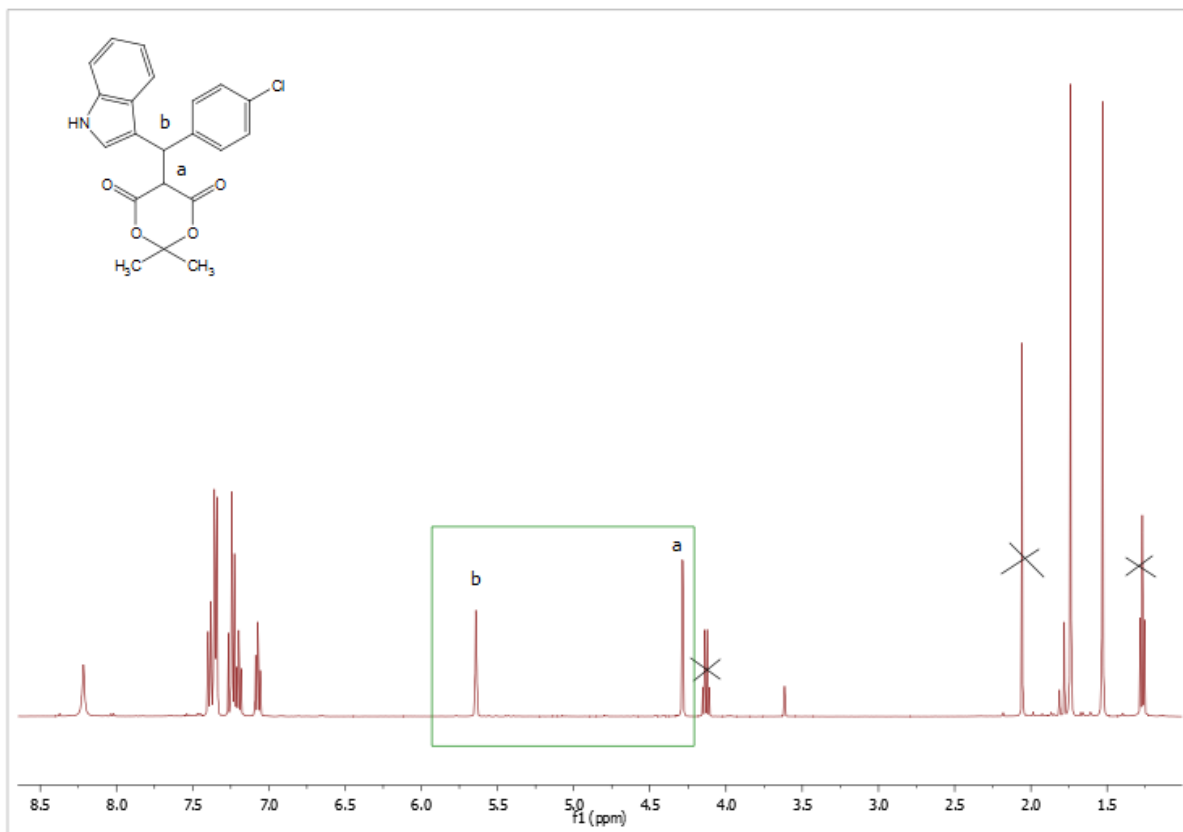
Rysunek 90 Odczynnik przesunięcia chemicznego zawierający atom europu oraz prawdopodobne oddziaływanie tego odczynnika ze związkiem **144**

Ostatnim dodatkiem typu **SR**, jaki zastosowałam do określenia nadmiaru enancjomerycznego produktów **142-144** reakcji alkilowania F-C **HZA** za pomocą **ArKM** była chiralna amina- (*R*)-1-fenyletyloamina. Tego typu odczynniki zachowują się podobnie jak alkohol Pirkle'a, czyli solwują inne związki. Chyba że struktura, z którą mają oddziaływać ma charakter kwasowy, wtedy tworzą sole diastereoizomeryczne. Z uwagi na wysoką kwasowość protonów **KM** oraz jego pochodnych, uzyskane przez nas produkty **142-144** w reakcjach katalizowanych organokatalizatorami **O33-O43**. mogą teoretycznie tworzyć diastereoizomeryczne sole. Na *Rysunku 91* przedstawiam dla przykładu sole powstałe na skutek reakcji związku **144** z (*R*)-1-fenyletyloaminą-*R,R*- **145** *R,S*-**146**.

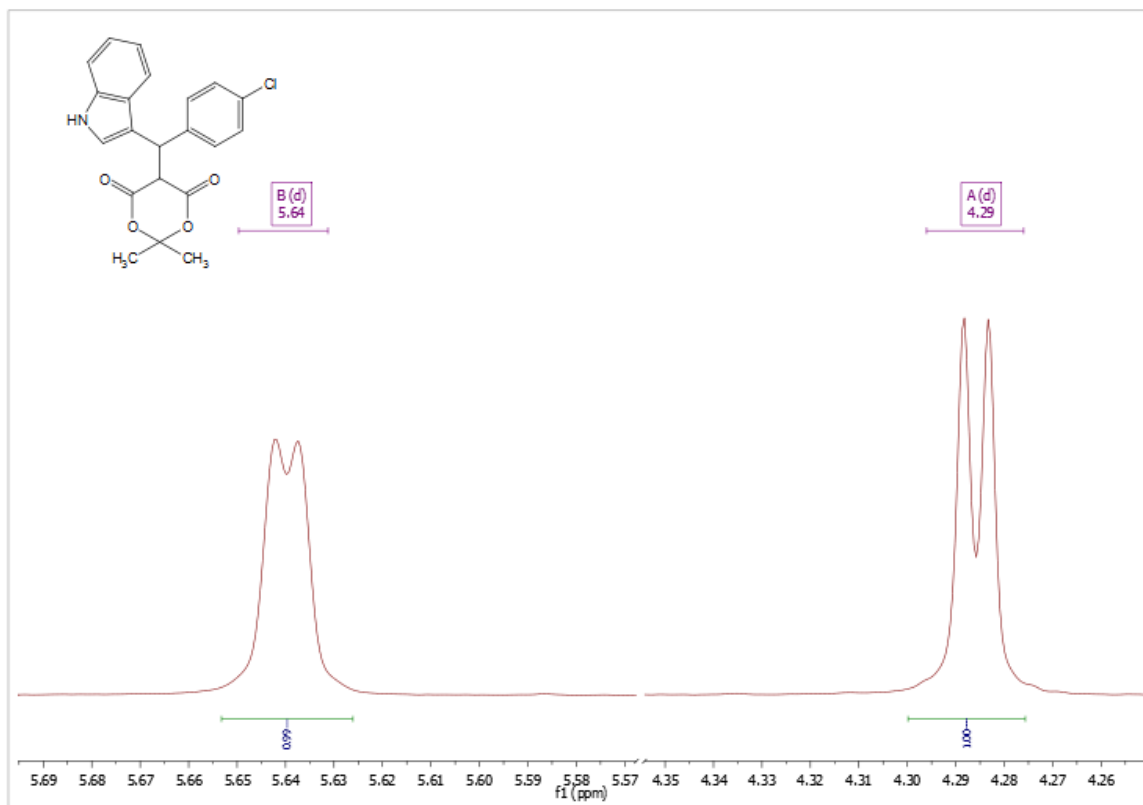


Rysunek 91 Sole diastereoizomeryczne powstałe na skutek reakcji związku **144** i (*R*)-fenyletyloaminy

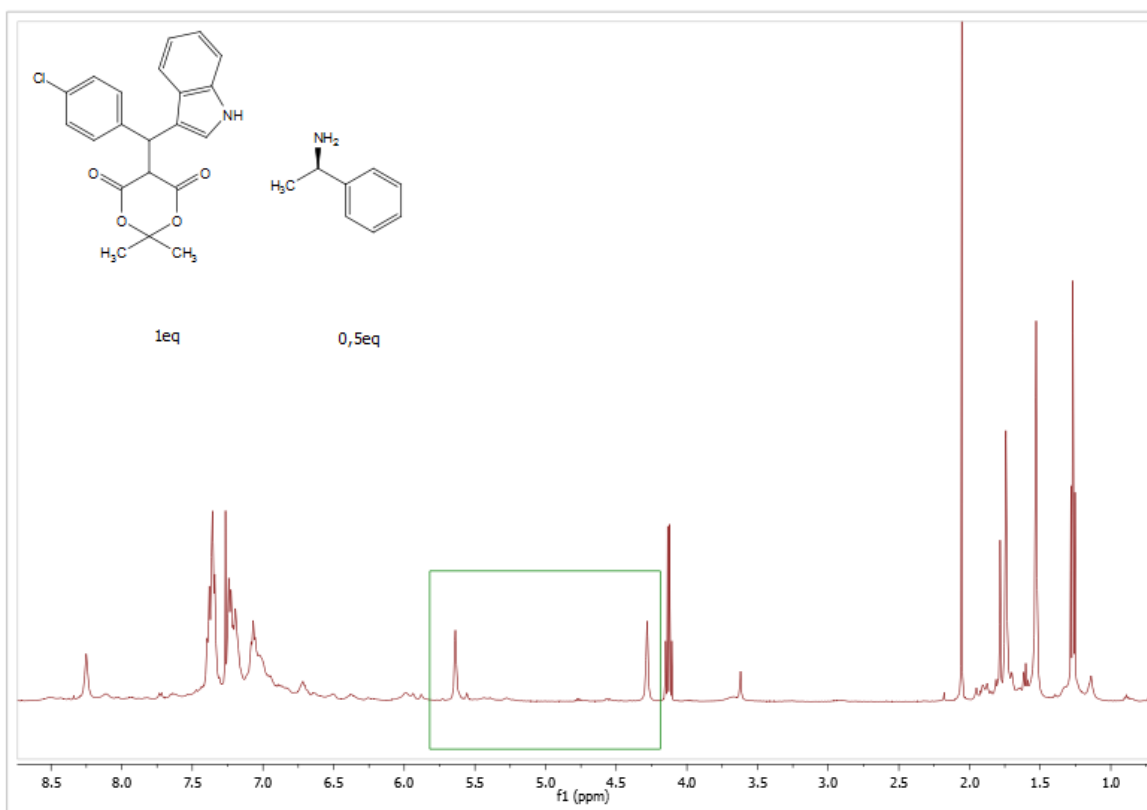
By móc obserwować na widmie ^1H NMR tylko sól diastereoizomeryczną, a nie postać niezjonizowaną związku, należy ilościowo przeprowadzić reakcję kwas-zasada. Nie mając do czynienia z mocnymi indywiduami (kwas i zasada), trzeba brać pod uwagę ewentualny nadmiar któregoś z nich. Tak stało się też w tym przypadku- okazało się, że stosunek ilościowy 1:1 aminy oraz związku **142/144** nie wystarczy, by całkowicie przesunąć stan równowagi w stronę produktu. Seria eksperymentów ^1H NMR dowiodła, iż zadowalający efekt osiągnięto stosując 40-krotny nadmiar aminy. Widma ^1H NMR obrazujące zmiany wyglądu sygnałów zobrazowano poniżej podpisując je *Widmo 1*, 2, 3, 4, 5, 6, 7. Wyraźnie widać, że początkowo produkt **144** ma dwa sygnały diagnostyczne (w zielonym prostokącie- *Widmo 1*)- są to dwa dublety o niewielkiej stałej sprzężenia 5 Hz- *Widmo 2*. Po dodaniu 0,5 ekwiwalentu aminy sygnały diagnostyczne pozostają bez wyraźnych zmian- *Widmo 3*. Po kolejnych 0,5 ekwiwalentu (łącznie 1 eq) w rejonie, gdzie wcześniej były dublety, czyli ok 4,30 ppm i 5,65 ppm nie występują już żadne konkretne sygnały- *Widmo 4*. Ponadto sygnały pochodzące od indolu oraz grupy fenylowej połączyły się w jedno, niejednoznaczne zgrubienie w rejonie aromatycznym. Może być to spowodowane przechodzeniem związku **144** z formy niezjonizowanej w zjonizowaną- istnieniem tych dwóch form w równowadze. Sygnały wyostrzają się dopiero po dodaniu 4 ekwiwalentów aminy- *Widmo 6*. Natomiast po 8 ekwiwalentach w rejonie 5,65 ppm pojawiają się dwa singlety pochodzące od protonów soli diastereoizomerycznych **145** oraz **146**. Różnica przesunięć chemicznych pozwala na scałkowanie sygnałów osobno- ich stosunek ilościowy odpowiada stosunkowi ilościowemu obu enancjomerów. O skuteczności opisanej metody świadczy też fakt, że na widmie związku **144** po dodaniu 10 ekwiwalentów aminy achiralnej nie można dostrzec dwóch singletów w okolicy 5,6ppm, ale jeden singlet pochodzący od protonów soli enancjomerycznych (*Widmo 8*).



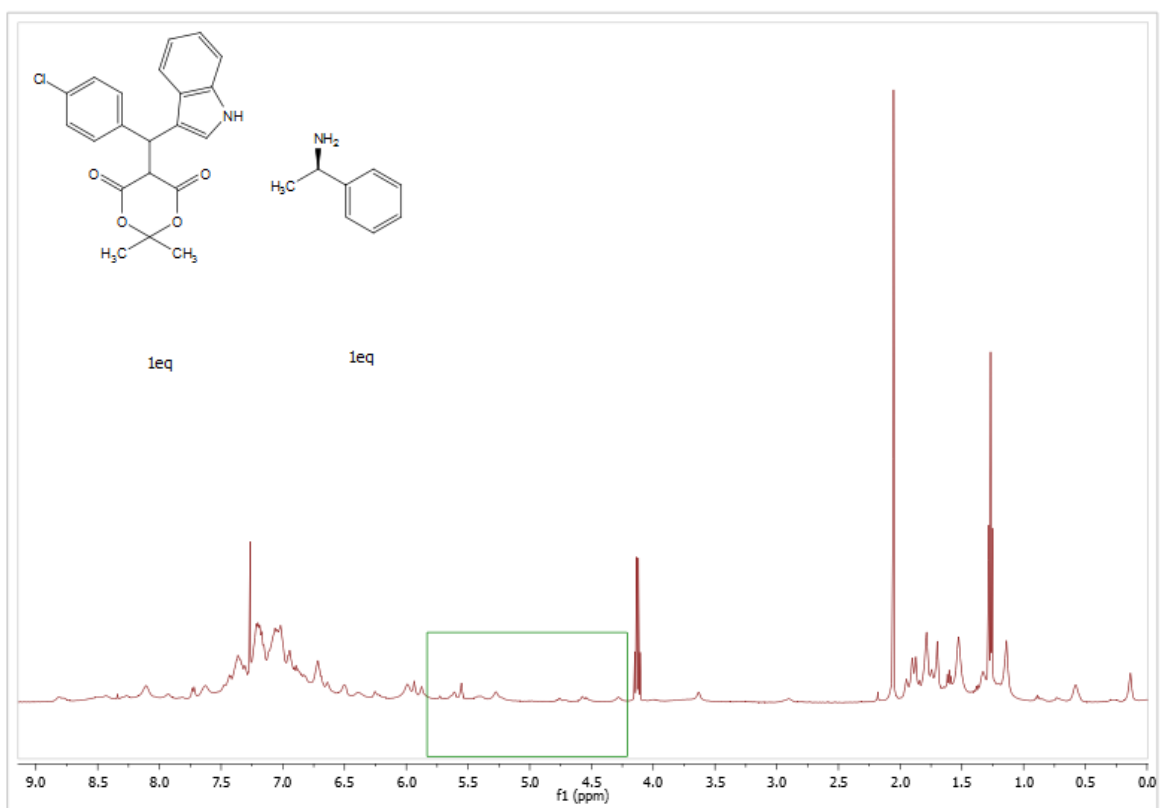
Widmo 1



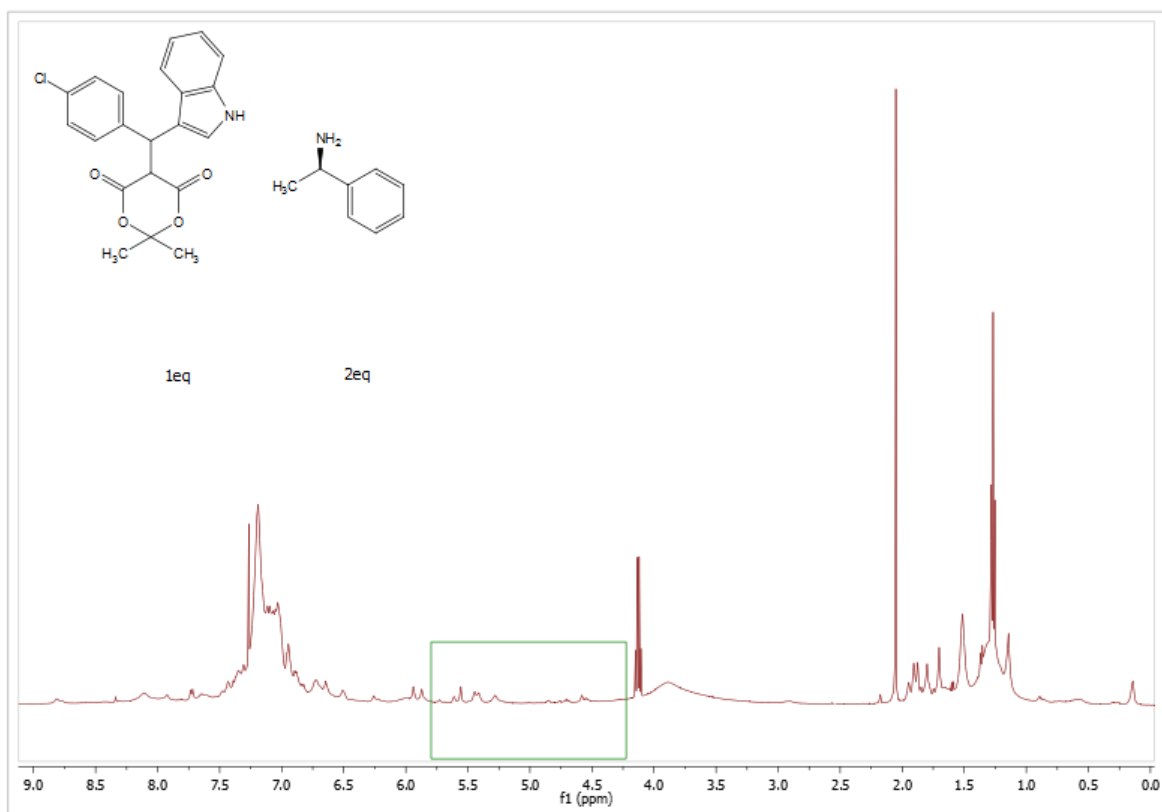
Widmo 2



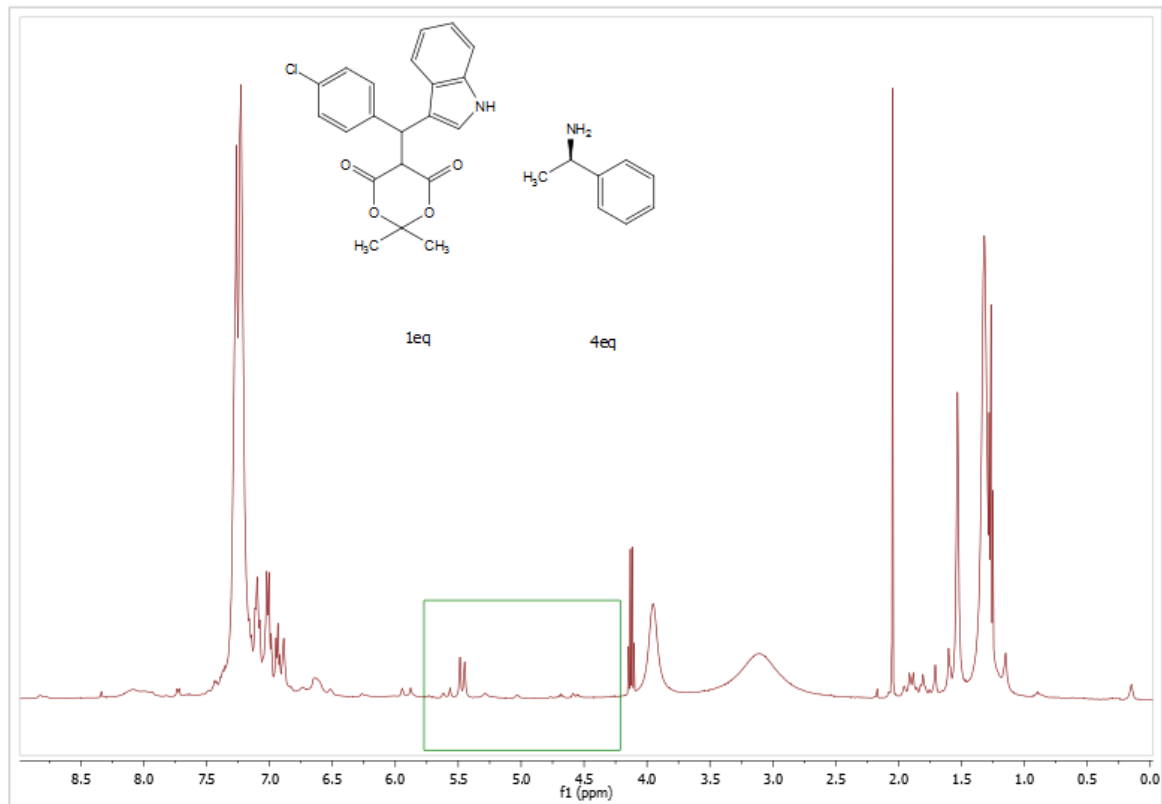
Widmo 3



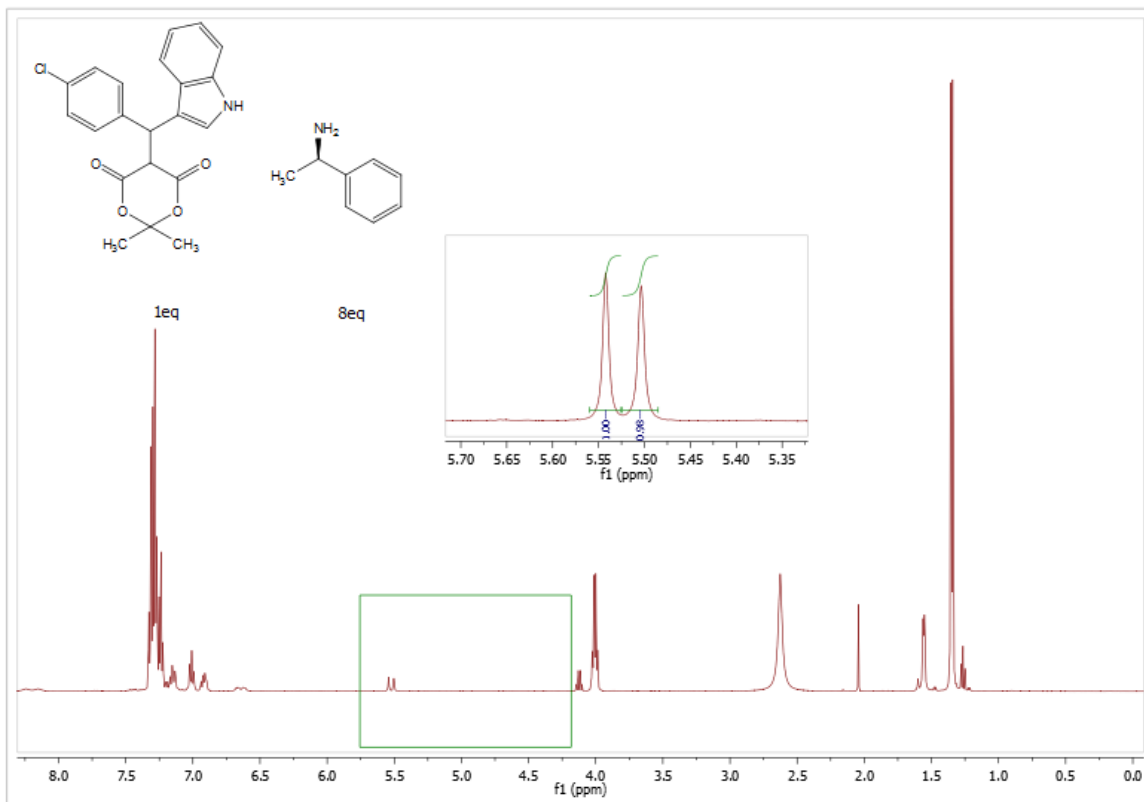
Widmo 4



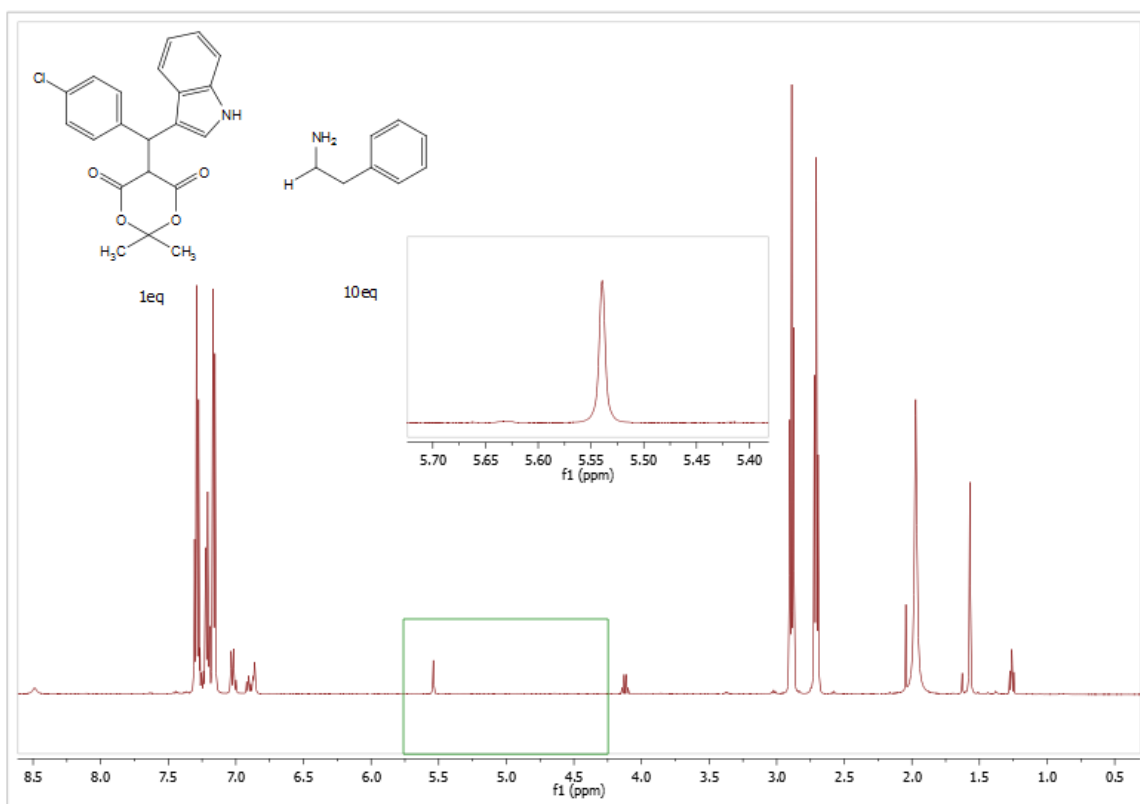
Widmo 5



Widmo 6

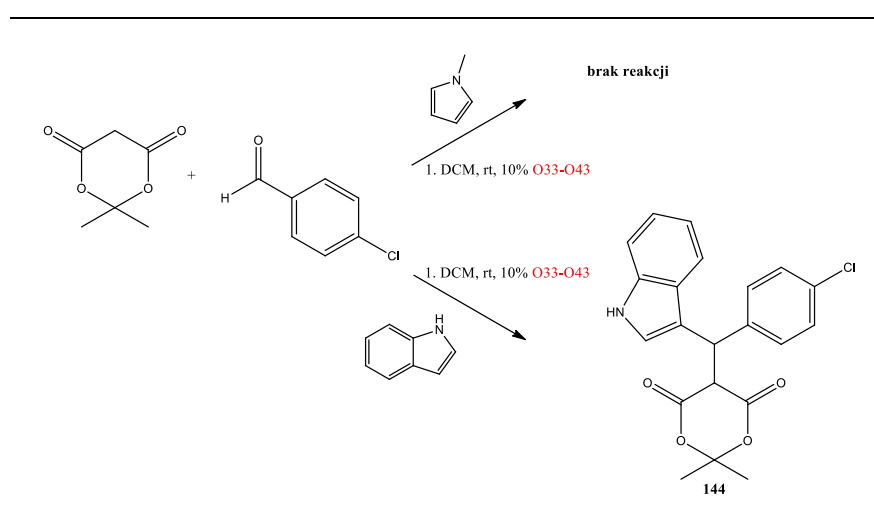


Widmo 7



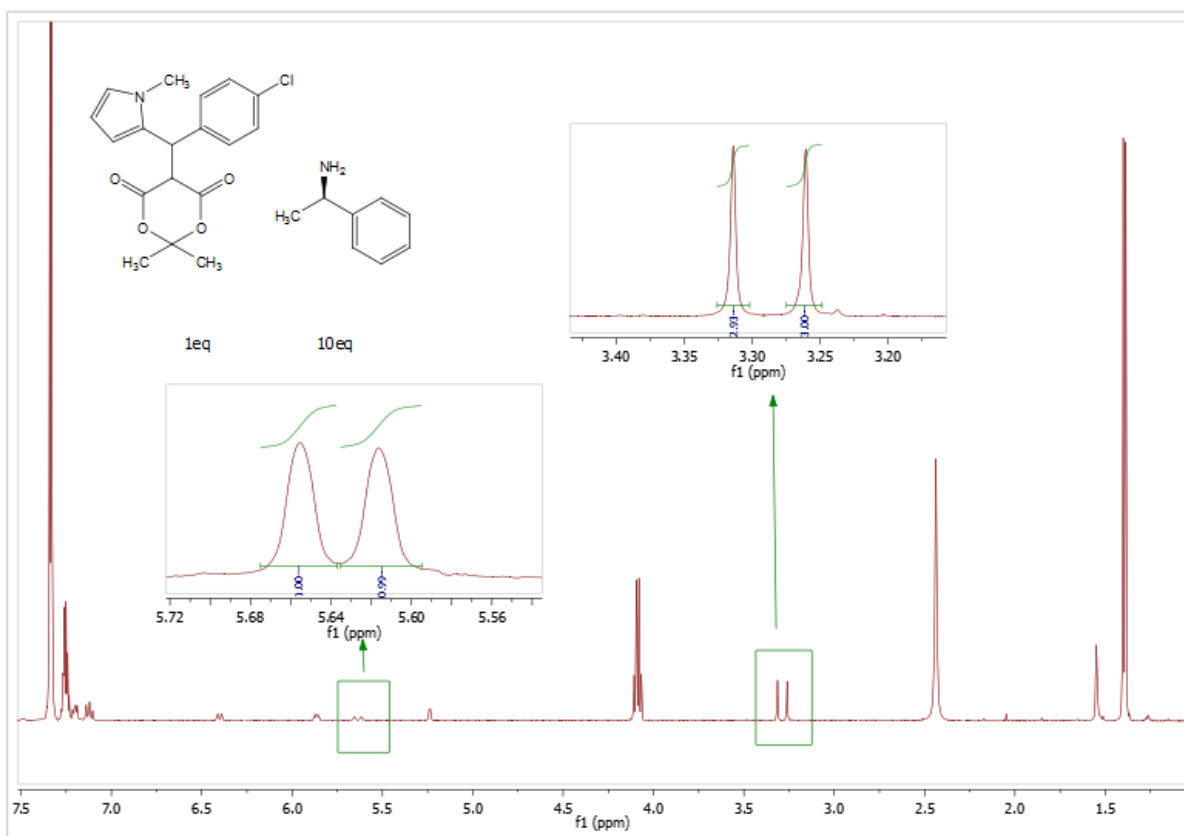
Widmo 8

Zastosowawszy metodę opisaną powyżej, określiłam nadmiar enancjomeryczny produktów **142** i **144** otrzymanych w reakcjach z użyciem organokatalizatorów **O33-O43**. Niestety furan nie ulegał reakcji alkirowania za pomocą **ArKM** w obecności organokatalizatorów **O33-O43**. Najprawdopodobniej z uwagi na jego niską π -nukleofilowość, niezbędne było zastosowanie kwasu Lewisa. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż organokatalizatory kowalencyjne początkowo zostały zastosowane do reakcji trójskładnikowej, w której miały szansę utworzyć z aldehydem odpowiednią pochodną azotową, jednak reakcje z udziałem N-metylopirolu nie zaszły, a z udziałem indolu, otrzymałam mieszaniny racemiczne (*Rysunek 92*).



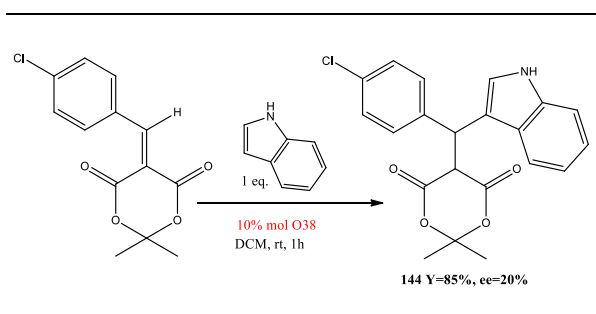
Rysunek 92 Reakcja trójskładnikowa alkirowania N-metylopirolu i indolu z udziałem organokatalizatorów kowalencyjnych **O33-O43**

W wyniku braku przydatności organokatalizatorów kowalencyjnych w reakcjach trójskładnikowych, postanowiliśmy przetestować je w reakcjach dwuskładnikowych, to znaczy alkirowania **HZA** za pomocą **ArKM**. Niewykluczone bowiem jest oddziaływanie tych chiralnych związków (**O33-O43**) za pomocą słabych wiązań z substratami. Wśród produktów zawierających N-metylopirol w swojej strukturze nie udało się wyizolować żadnego, którego nadmiar enancjomeryczny byłby wyższy niż 10% (w reakcji z organokatalizatorem **O38** otrzymaliśmy produkty z nadmiarem enancjomerycznym 5%). Co ciekawe, w przypadku produktów zawierających N-metylopirol określenie nadmiaru enancjomerycznego było możliwe na podstawie dwóch par sygnałów: metinowych oraz znajdujących się na atomie węgla o hybrydyzacji sp^3 . Co więcej, drugą parę cechowała większa różnica przesunięć chemicznych i większa smukłość pików (*Rysunek 93*).



Rysunek 93 Widmo ^1H NMR produktu **142** otrzymanego z udziałem organokatalizatora **O38** po dodaniu 10 eq (R)-fenyloetyloaminy

Najbardziej obiecujące rezultaty dała reakcja alkilowania indolu za pomocą p-chlorobenzylidenu pochodnej kwasu Meldruma (**136**) z udziałem niekwalencyjnego jednofunkcyjnego katalizatora **O38**. O ile nie zaobserwowaliśmy istotnych zmian w kwestii wydajności reakcji alkilowania N-metylopirolu i indolu za pomocą **136** bez udziału lub z udziałem organokatalizatorów, o tyle pod względem nadmiaru enancjomerycznego organokatalizator **O38** wyróżnił się, zapewniając 20% ee podczas katalizowania reakcji z udziałem indolu. Z tego względu to właśnie reakcja przedstawiona na *Rysunku 94* podlegała dalszej optymalizacji.



Rysunek 94 Reakcja alkilowania indolu za pomocą p-chlorobenzylidenu pochodnej kwasu Meldruma w obecności organokatalizatora **O38**-punkt wyjścia do optymalizacji warunków reakcji

2.2.Optymalizacja warunków reakcji

Temperatura

Reakcja przedstawiona na *Rysunku 94* stanowiła punkt wyjścia do optymalizacji warunków alkilowania. Wiadomo było, że w temperaturze pokojowej przemiana substratów w produkt **144** z użyciem organokatalizatora **O38** zachodzi szybko (1h). Co więcej, reakcja ta bez udziału żadnego katalizatora prowadzi do otrzymania **144** także po 1h z wydajnością 85%. Powyższe dane zasugerowały, aby zwolnić szybkość reakcji. Najłatwiejszym rozwiązaniem było obniżenie temperatury. Należało jednak pamiętać, że wiąże się to z wydłużeniem czasu reakcji. Sytuację utrudniał nieco fakt, iż kontrolowanie postępu reakcji za pomocą TLC było zaburzone. Wynikało to z tego, iż reakcja zachodziła bardzo szybko w temperaturze pokojowej (tuż po zmieszaniu reagentów na płytce widoczny był produkt), więc próbka pobrana z mieszaniny reakcyjnej w niskiej temperaturze, nałożona na płytkę TLC nie oddawała rzeczywistości. Co więcej, braliśmy pod uwagę także możliwość, iż nieco kwaśny żel krzemionkowy katalizuje reakcję. Swoją hipotezę podpieram eksperymentem ^1H NMR przeprowadzonym przez doktora Marcina Wilczka z Uniwersytetu Warszawskiego. W celu sprawdzenia temperatury, w której substraty przekraczają barierę energii aktywacji postanowiliśmy przeprowadzić reakcję zaprezentowaną na *Rysunku 94* w rurce umieszczonej w spektrometrze. Pomiary rozpoczęliśmy od temperatury -70°C - po 5 minutach reakcji, nie było śladu produktu **144**. Ustawivszy gradient temperatury 5°C , sprawdzaliśmy kiedy widoczny będzie produkt. Co ciekawe dopiero w temperaturze 25°C , po 1h pojawił się produkt. Jego stężenie było minimalne w porównaniu do substratów. Natomiast ja wyizolowałam po 1h reakcji produkt z wydajnością 85%. Oznacza to, że na postęp reakcji miał wpływ jeszcze jakiś czynnik. W *Tabeli 4* prezentuję wydajności oraz nadmiary enancjomerycznie produktu **144** otrzymanego w reakcjach przeprowadzonych w wyszczególnionych warunkach. Widać, że po obniżeniu temperatury do -10°C , po 1h reakcji, wydajność spadła o połowę, ale nadmiar enancjomeryczny pozostał na niezmiennym poziomie. Wszystkie wartości nadmiarów enancjomerycznych są bardzo zbliżone i wynoszą około 20%ee. Na tym etapie jednak już widziałam, że najprawdopodobniej organokatalizator **O38** obniża energię aktywacji tworzenia produktu **144**. Reakcje alkilowania bez udziału katalizatora oraz z jego udziałem współzawodniczą ze sobą, przebiegają równolegle. Podczas obniżania temperatury reakcji widoczny jest spadek wydajności **144** (choć nie jest proporcjonalny dla wszystkich wyników), co znaczy że szybkości reakcji bez udziału katalizatora oraz z jego udziałem zostały obniżone. Funkcja różnicy szybkości reakcji

z udziałem **O38** oraz bez jego udziału w zależności od temperatury reakcji nie jest jednak liniowa, ponieważ wszystkie wartości nadmiarów enancjomerycznych wynoszą około 20%. Najwyższą stereoselektywność osiągnęliśmy przy temperaturze 0°C, dlatego to właśnie ta wartość została uznana za optymalną. W tym wypadku czas reakcji nie miał jednoznacznego wpływu na wydajność produktu ani jego nadmiar enancjomeryczny, więc kwestia jego optymalizacji pozostała otwarta.

Tabela 4 Optymalizacja temperatury reakcji stereoselektywnego alkiłowania F-C indolu za pomocą ArKM

Lp.	Wydajność 144 [%]	ee [%]	Temperatura [°C]	Czas reakcji [h]
1	61	20	-80	168
2	41	12	-70	1
1	46	23	-25	20
3	40	20	-10	1
4	53	28	0	20
5	53	22	8	20
6	55	28	0	168
7	85	20	20	1

Rozpuszczalnik

Innym czynnikiem, który może mieć zasadniczy wpływ na postęp reakcji jest rozpuszczalnik. Jego charakter pełni kluczową rolę zwłaszcza, gdy organokatalizator powinien oddziaływać z substratami za pomocą wiązań wodorowych. Wtedy rozpuszczalniki protyczne mogłyby solwatować reagenty i uniemożliwiać ich wzajemne oddziaływanie bądź uczestniczyć w tym wiązaniu. Z kolei rozpuszczalniki zawierające w swojej strukturze ugrupowania aromatyczne mogłyby wpływać na oddziaływania π - π między organokatalizatorem i substratami. Dlatego postanowiliśmy zweryfikować, jaki wpływ na wydajność oraz nadmiar enancjomeryczny produktu **144** będzie miała zmiana rozpuszczalnika. Wyniki prezentuję w *Tabeli 5*. Jako optymalną temperaturę reakcji wybrałam 0°C, dlatego użycie niektórych rozpuszczalników było niemożliwe ze względu na

ich temperaturę krzepnięcia (na przykład benzenu). Początkowo zniechęcała nas też ograniczona rozpuszczalność reagentów w silnie niepolarnych rozpuszczalnikach, takich jak cykloheksan, heksan, pentan. Jednak wyniki eksperymentów zachęciły nas, by mimo wszystko zweryfikować także je.

Wybrane rozpuszczalniki testowane były na przestrzeni dłuższego czasu, stąd zróżnicowane temperatury reakcji. Początkowo poszukiwaliśmy optymalnego rozpuszczalnika, prowadząc reakcje w 0°C jak ustaliliśmy dla DCM wcześniej, jednak jak się okazało podwyższenie temperatury do 7°C w niektórych przypadkach nie wpłynęło negatywnie na nadmiar enancjomeryczny produktów (*wers 12 i 14 Tabela 5*) Najprawdopodobniej optymalna temperatura koreluje także z właściwościami rozpuszczalnika, czyli dla każdego należałoby ten aspekt rozważać osobno. Dla mniej polarnych rozpuszczalników, w których wizualnie reagenty nie ulegają rozpuszczeniu (cykloheksan, heksan, pentan) można byłoby zastanowić się nad ich rolą w tej reakcji. Możliwe, że rozpuszcza się w nich minimalna ilość substancji, która ulega reakcji. Następnie tworzy się produkt, który najprawdopodobniej wypada z rozpuszczalnika (można to stwierdzić na podstawie wizualnej oceny mieszaniny reakcyjnej przed odparowaniem rozpuszczalnika), „ustępując” miejsca kolejnym cząsteczkom substratów. Dzięki temu stan równowagi jest przesunięty w stronę produktu (świadczą o tym wysokie wydajności produktów w rozpuszczalnikach niepolarnych- wersy 10, 11, 13 w *Tabeli 5*).

Wyraźnie widać korelację między stałą dielektryczną, będącą miarą polarności rozpuszczalnika¹⁹², i nadmiarem enancjomerycznym produktów. Im mniej polarny jest rozpuszczalnik (im ma niższą stałą dielektryczną), tym bardziej enancjoselektywna jest reakcja alkilowania indolu za pomocą **136**. Potwierdza to istotność wiązań wodorowych w mechanizmie oddziaływania substratów z katalizatorem **O38**. W wyniku przeprowadzenia eksperymentów mających na celu dobór optymalnego rozpuszczalnika, do dalszych badań dopuściliśmy heksan, cykloheksan oraz toluen jako przedstawicieli rozpuszczalników niepolarnych, należących do grup węglowodorów alifatycznych i aromatycznych.

Tabela 5 Dobór rozpuszczalnika do reakcji stereoselektywnego alkirowania F-C indolu za pomocą ArKM

144

Lp.	Wydajność 144 [%]	ee [%]	Rozpuszczalnik	Stała dielektryczna	rozpuszczalność	Czas reakcji [h]
1	62	2	acetonitryl*	37,5	+	48
2	48	2	metanol*	33,6	+/-	48
3	63	34	Eter dietylowy*	8,1	+/-	48
4	58	40	czterochlorek węgla	2,8	+/-	24
5	50	38	toluen	2,4	+/-	24
6	48	40	toluen	2,4	+/-	48
7	96	40	toluen	2,4	+	168
8	68	42	cykloheksan:toluen 1:1	2,0-2,4	+/-	24
9	83	44	cykloheksan:toluen 1:1	2,0-2,4	+/-	48
10	99	46	cykloheksan:toluen 1:1	2,0-2,4	+/-	168
11	99	50	cykloheksan*	2,0	-	168
12	54	47	heksan*	1,9	-	24
13	56	55	heksan*	1,9	-	96
14	76	55	heksan*	1,9	-	168
15	51	55	pentan*	1,8	-	48

*reakcje prowadzone w 7°C, wydajności produktów obliczone na podstawie widma ¹HNMR

Rozcieńczenie

Dotychczas reakcje prowadziłam w stężeniu 0,066 M, jednak prawdopodobny mechanizm rozpuszczania minimalnej ilości reagentów w rozpuszczalnikach niepolarnych skłonił mnie do sprawdzenia czy zwiększenie objętości owego rozpuszczalnika wpłynie na efektywność reakcji. Postanowiłam także przy tej okazji zweryfikować inną wątpliwość- czy reakcja może być katalizowana przez żel krzemionkowy podczas rozdzielania produktów lub czy produkty racemizują na żelu. Potwierdzenie obu hipotez objawiałoby się obniżeniem namiaru enancjomerycznego produktów po rozdzielaniu. Wyniki prezentuje w Tabeli 6.

Tabela 6 Weryfikacja wpływu zwiększenia rozcieńczenia oraz rozdzielania produktów na kolumnie chromatograficznej na nadmiar enancjomeryczny produktów

10% mol O38
7°C, 168h,
heksan

144

Lp	Stężenie [mol/dm ³]	Wydajność 144 [%]	ee przed oczyszczaniem na kolumnie[%]	ee po oczyszczeniu na kolumnie[%]
1	0,06	76	55	47
2	0,006	36	50	45

Rezultaty eksperymentów pokazały, iż zwiększenie rozcieńczenia nie ma pozytywnego wpływu ani na wydajność produktu **144** ani na jego nadmiar enancjomeryczny. Natomiast oczyszczanie na kolumnie mieszaniny reakcyjnej wpływa na obniżenie nadmiaru enancjomerycznego produktów. Niestety ta procedura jest niezbędna do uzyskania czystego związku **144**. Aby zminimalizować to oddziaływanie, rozdzielanie mieszaniny reakcyjnej było wykonywane tak szybko jak to możliwe.

Stężenie organokatalizatora

W reakcjach stereokontrolowanych, w których czynnikiem indukującym asymetrię jest organokatalizator, bardzo ważną rolę pełni jego stężenie w mieszaninie reakcyjnej. Z uwagi na koszt dodatków chiralnych, oczywistym jest dążenie do jak najniższej ów zawartości, przy czym priorytetem pozostaje nadmiar enancjomeryczny produktów. W reakcjach stereoselektywnego alkirowania indolu za pomocą **ArKM** optymalna ilość katalizatora **O38** to 10% molowych (*Tabela 7*)- ta wartość zapewnia najwyższy nadmiar enancjomeryczny i wydajność **144**.

Tabela 7 Weryfikacja wpływu zawartości katalizatora na nadmiar enancjomeryczny produktów

Lp	Zawartość molowa organokatalizatora O38 [%]	Wydajność 144	ee [%]
1	5	87	24
2	10	96	40
3	20	90	38

2.3. Budowa reagentów a stereoselektywność reakcji

Po zoptymalizowaniu warunków reakcji w zakresie rozważanych dotychczas aspektów, postanowiłam zweryfikować:

- Stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą innych **ArKM** niż p-chlorobenzylidenowa (**136**)
- Stereoselektywność reakcji alkilowania podstawionych związków indolu za pomocą **ArKM**.

Przeprowadziłam szereg reakcji pomiędzy **ArKM** zawierającymi podstawniki zarówno elektronodonorowe jak i elektronoakceptorowe z indolem oraz jego pochodnymi w temperaturze 0°C w toluenie przez 168 h. Wyniki tych eksperymentów przedstawione zostały w *Tabeli nr 8*.

Tabela 8 Reakcje alkilowania indolu i jego pochodnych przez różne **ArKM**

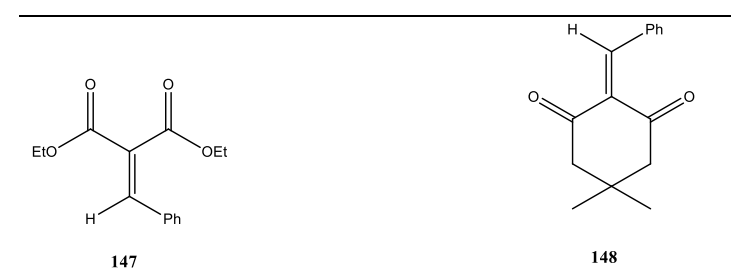
Lp	R ₁	R ₂	Warunki	Wydajność 149 [%]	ee [%]	δ _R (R ₁)
1	OMe	H	T	74	2	-0,56
2	F	H	T	87	2	-0,39

3	CH ₃	H	T	87	10	-0,18
4	H	H	T	84	36	0,00
5	Cl	H	T	96	40	-0,19
6	NO ₂	H	T	81	36	+0,13
7	Cl	5-F	T	62	32	-0,19
8	H	5-F	T	32	8	0,00
9	NO ₂	5-F	T	59	30	+0,13
10	Cl	5-Cl	T	77	30	-0,19
11	H	5-Cl	T	42	12	0,00
12	NO ₂	5-Cl	T	60	26	+0,13
13	Cl	N-Me	T	79	18	-0,19
14	H	H	C	58	10	0,00
15	Cl	H	C	99	50	-0,19
16	Cl	5-F	C	92	36	-0,19
17	Cl	5-Cl	C	67	36	-0,19
18	NO ₂	H	C	65	40	+0,13
T-toluen, 0°C						
C-cykloheksan, 7°C						

Po przeanalizowaniu wyników (*Tabela 8*) można wyciągnąć kilka wniosków. Po pierwsze, nie jest dostrzegalna korelacja w pełnym zakresie między nadmiarami enancjomerycznymi a stałymi Hammetta¹⁹³, co oznacza, że nie tylko elektronowy charakter podstawnika wpływa na ewentualne oddziaływanie **ArKM** z katalizatorem. Jednak dla ugrupowań elektronodonorowych (OCH₃, F, CH₃), nadmiary enancjomeryczne produktów były zdecydowanie najniższe (wersy 1, 2, 3 w *Tabeli 8*). Natomiast generalnie budowa pochodnych kwasu Meldruma ma z pewnością decydujące znaczenie, bowiem indol nie ulegał w ogóle alkielowaniu za pomocą **147** lub **148** (*Rysunek 95*), które to odczynniki elektrofilowe wykazują pod pewnymi względami podobieństwo do **ArKM**.

Po drugie, indol podstawiony w pozycji 5. atomami chloru lub fluoru, dawał w reakcji alkielowania produkty o niższym nadmiarze enancjomerycznym (wersy 15, 16, 17). Można podejrzewać, iż podstawnik w postaci fluorowca w pozycji 5. wpływa negatywnie na interakcję sześcioczłonowego pierścienia indolu z organokatalizatorem. Można by rozpatrywać także indukcyjny efekt wyciągający fluorowców jako wadę, ponieważ zmodyfikowany w ten sposób indol wykazuje niższą reaktywność wobec odczynnika elektrofilowego, jednak pierścień pięcioczłonowy indolu ma wystarczającą gęstość

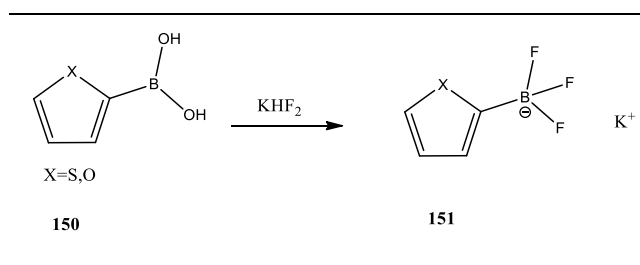
elektronową, by reakcja zaszła. Prawdopodobnie w mechanizmie katalizy istotną rolę odgrywa π nadmiarowość indolu, która to cecha jest zredukowana w rozpatrywanych pochodnych. Jednakże kiedy zamiast fluorowca, ten sam atom wodoru indolu podstawiony był grupą CN, reakcja biegła nioselektywnie, powstawało wiele produktów ubocznych, których struktur nie zidentyfikowałam. Co więcej, okazało się, iż podstawniki indolu mają duży wpływ na użyteczność stosowanej przeze mnie metody określania nadmiaru enancjomerycznego produktów. Ugrupowanie $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})$ w pozycji 5. tak dalece wpłynęło na przesunięcia chemiczne sygnałów pochodzących od protonów metinowych soli diastereoizomerycznych produktów alkilowania z (R)1-fenylloetyloaminą, że określenie ich integracji było niemożliwe. Inne aspekty dotyczące budowy odczynnika nukleofilowego, które miały wpływ na reakcję alkilowania to obecność podstawnika w pozycji 2. indolu (metylowego lub fenylowego)- w takim przypadku produkt nie powstawał, mimo obecności katalizatora. Natomiast N-metyloindol ulegał wydajnie alkilowaniu (wers 13), jednak stereoselektywność w porównaniu do indolu zmalała niemal o połowę, co może oznaczać, iż wiązanie N-H indolu bierze udział w oddziaływaniu z organokatalizatorem, na przykład poprzez utrzymywanie kompleksu organokatalizator-indol w odpowiedniej konformacji. Jednakże niebagatelne znaczenie ma także cała cząsteczka indolu (budowa przestrzenna oraz charakter elektronowy), ponieważ piroł, również wyposażony w ugrupowanie NH nie zapewnił wyników reakcji alkilowania na podobnym poziomie- wydajność 36%, nadmiar enancjomeryczny produktu 8%. Powyższe eksperymenty i ich wyniki nie wskazują na to, iż modyfikowanie struktury indolu jest właściwą drogą w kierunku przeprowadzenia asymetrycznej reakcji alkilowania układów indolowych za pomocą **ArKM**.



Rysunek 95 Alternatywne odczynniki alkilujące wykazujące strukturalne podobieństwo do ArKM

Analiza wyników dotyczących zmiany struktury odczynnika nukleofilowego w badanej reakcji skłoniło mnie do przemyślenia ponownie kandydatury furanu. Jeżeli ten związek miałby okazać się przydatny, należało zwiększyć gęstość elektronową furanu na atomie węgla C2. Jest to możliwe na przykład poprzez zastosowanie fluorków boru¹⁹⁴.

Fragment BF_3 jest bardzo dobrze odchodzącą grupą. Ze względu ładunek ujemny na atomie boru ugrupowanie BF_3 ma charakter elektronodonorowy. Na *Rysunku 96* prezentuję drogę syntezy zmodyfikowanych w ten sposób furanu oraz tiofenu **151** z komercyjnie dostępnych kwasów boranowych **150**.

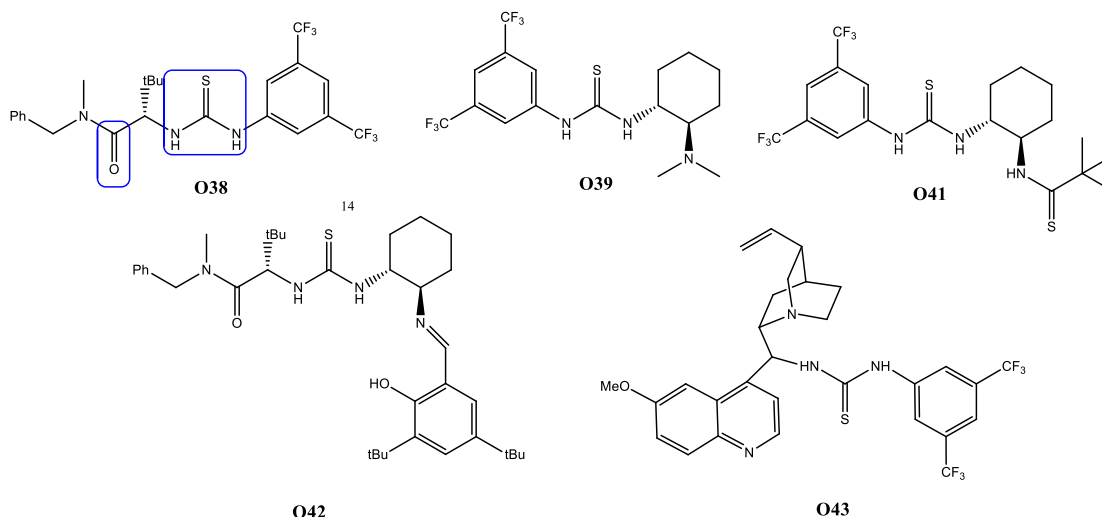


Rysunek 96 Synteza furanu/tiofenu modyfikowanych w pozycji C2 [195]

Niestety, otrzymane związki **151** nie wykazywały reaktywności wobec **ArKM** w obecności organokatalizatora **O38** nawet w temperaturze pokojowej po 7 dniach prowadzenia reakcji. Po tym eksperymencie ostatecznie zawęziłam grupę przydatnych odczynników nukleofilowych do indoli.

3. Synteza nowych chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych

Na podstawie badań mających na celu wyselekcjonowanie efektywnej grupy organokatalizatorów do reakcji alkilowania **HZA** (a w zawężeniu) indolu za pomocą **ArKM**, z całą pewnością można uznać za skuteczne w tym przypadku organokatalizatory tiomocznikowe. Spośród przetestowanych dostępnych komercyjnie organokatalizatorów tiomocznikowych (**O38-O43**), tylko **O38** (*Rysunek 97*) zapewnił w pewnym stopniu indukcję asymetrii. Należy on do grupy organokatalizatorów tiomocznikowych jednofunkcyjnych, z definicji aktywujących odczynnik elektrofilowy. Natomiast organokatalizatory dwufunkcyjne (**O39**, **O41**, **O43**) nie wykazywały w najmniejszym stopniu stereoselektywności w badanej reakcji, podobnie jak organokatalizator w postaci chiralnego osiowo kwasu fosforowego (**O40**) czy alternatywny organokatalizator monofunkcyjny (**O42**). W świetle przeprowadzonych badań, to organokatalizator **O38** stanowił punkt startowy do modyfikacji.



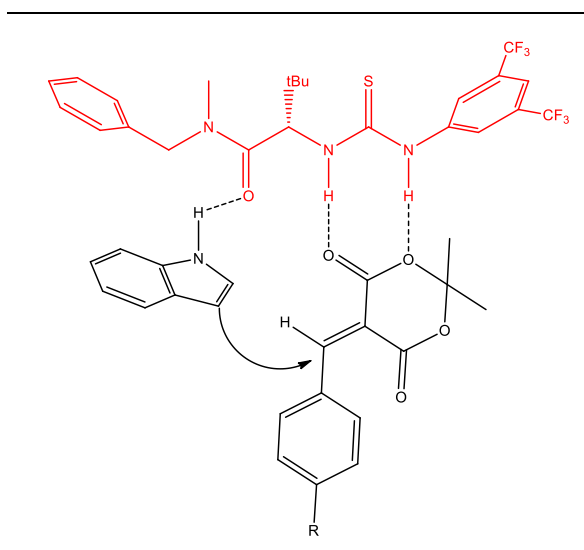
Rysunek 97 Organokatalizatory tiomocznikowe dostępne komercyjnie, testowane pod kątem stereoselektywności reakcji alkilowania Friedla-Craftsa indolu przez aryldenowe pochodne kwasu Meldruma.

Rozważając struktury pozostałych testowanych organokatalizatorów tiomocznikowych, można przypuszczać, które fragmenty wyróżniające **O38**, powinny pozostać niezmiennie. Na *Rysunku 97* zobrazowałam używane przeze mnie organokatalizatory tiomocznikowe dostępne komercyjnie, w tym **O38**. Wyróżniłam na niebiesko fragmenty, które, moim zdaniem, powinny znaleźć się w strukturze katalizatorów modyfikowanych. Jednym z takich elementów jest ugrupowanie tiomocznikowe. Z definicji ta część katalizatora jest zakonserwowana, ponadto to ona odpowiada za oddziaływanie z odczynnikiem elektrofilowym, które to, w przypadku organokatalizatorów jednofunkcyjnych, jest kluczowe w procesie katalizy. A zatem, jej obecność w strukturze organokatalizatora jest niezbędna. Ponadto drugim organokatalizatorem, który indukował asymetrię (choć w niewielkim stopniu- 14% ee dla reakcji alkilowania indolu za pomocą **136** w **DCM**, 0°C), był **O42**. Należy on także do grupy niekowalencyjnych, jednofunkcyjnych organokatalizatorów tiomocznikowych, jednak różni się od **O38** obecnością fragmentu pochodzącego pierwotnie od cykloheksyldiaminy (prawa część na *Rysunku 97*), charakterystycznego dla katalizatorów dwufunkcyjnych. Choć iminy są znacznie mniej zasadowe od amin, ewidentnie ta część w strukturze katalizatorów nie sprzyjała stereoselektywności przemiany (była obecna też w innych zupełnie nieefektywnych tiomocznikach). Natomiast fragment pochodzący od N,N-metylo-benzyloamidu aminokwasu *L-tert-leucyny* (lewa część na *Rysunku 97*) prawdopodobnie korzystnie wpływał na enancjoselektywność procesu, ponieważ był obecny w dwóch katalizatorach **O38** i **O42**- jedynych wykazujących wpływ na indukcję asymetrii. Dlatego ta część katalizatora, zwłaszcza funkcja karbonylowa, pozostanie także

w docelowych, badanych przeze mnie, modyfikowanych organokatalizatorach tiomocznikowych.

3.1. Rozważania na temat mechanizmu reakcji

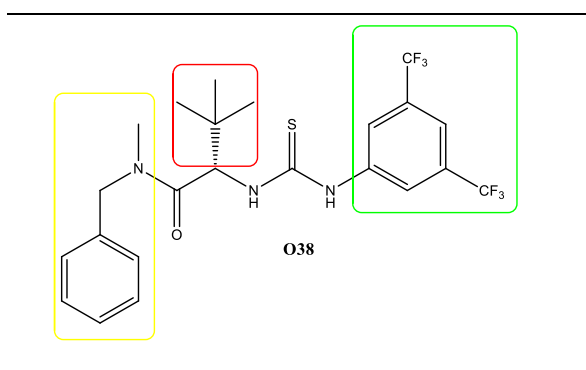
Wybór zmiennych części cząsteczki organokatalizatora podyktowany był domniemanym mechanizmem reakcji, sposobem oddziaływania organokatalizatora oraz substratów: indolu i **ArKM** (Rysunek 98).



Rysunek 98 Potencjalny sposób oddziaływania organokatalizatora O38 z substratami: indolem i p-chlorobenzylidenową pochodną kwasu Meldruma

Hipoteza dotycząca drogi interakcji katalizatora i reagentów powstała w oparciu o kilka faktów. Indol spośród zbadanych przeze mnie **HZA** (furan, pirol, N-metylopirol, N-metyloindol) wykazywał najwyższą stereoselektywność w reakcji alkilowania przez **ArKM**. Znaczenie ma najprawdopodobniej wiązanie wodorowe między N-H indolu i organokatalizatorem (nadmiar enancjomeryczny dla N-metyloindolu w tych samych warunkach wynosił 18%) oraz struktura przestrzenna indolu (dla pirolu reakcja w tych warunkach nie zachodziła, ulegał alkilowaniu dopiero w temperaturze pokojowej, dając produkt o ee=5%). Wiązanie wodorowe, w którym donorem jest indol wymaga akceptora-na przykład w postaci grupy karbonylowej organokatalizatora. Z tego także względu postanowiłam, iż fragment C=O zaznaczony na niebiesko na Rysunku 97, powinien pozostać niezmieniony. Struktura indolu w postaci dwóch skondensowanych pierścieni aromatycznych wskazuje, iż nie bez znaczenia mogły pozostać oddziaływania π - π między benzenowym pierścieniem indolu i częścią zaznaczoną na żółto na Rysunku 99 organokatalizatora. Indol

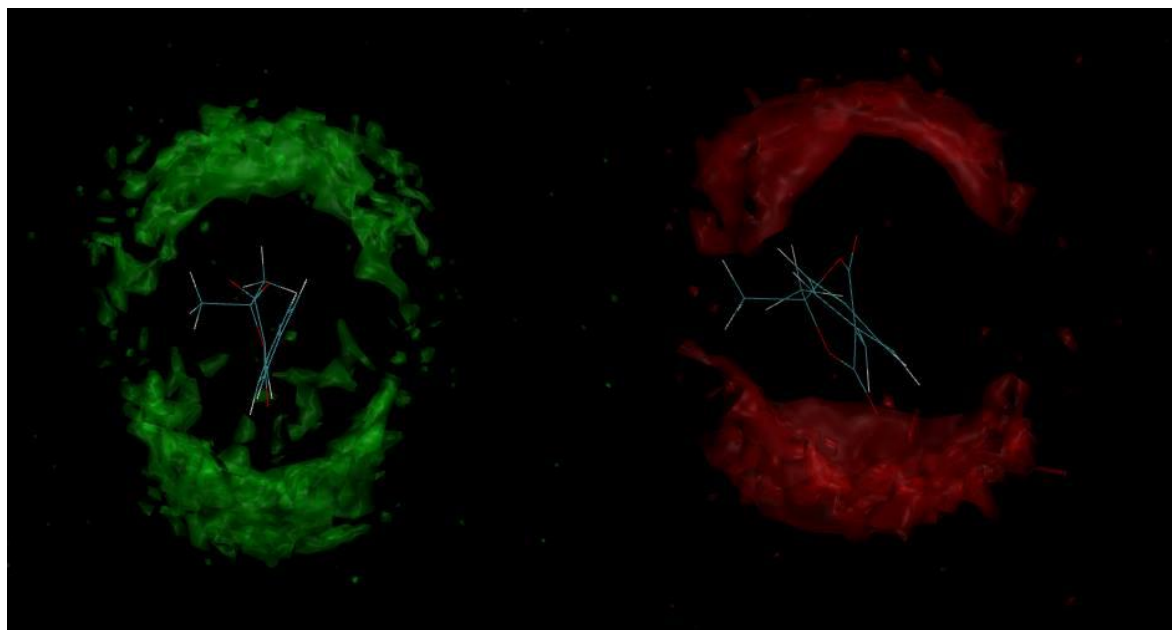
jako związek π nadmiarowy silniej oddziałuje z elementami cząsteczki katalizatora ubogimi w elektrony. Z tego powodu postanowiłam, iż jedną z modyfikacji organokatalizatora **O38** będzie wprowadzenie podstawników elektronoakceptorowych do ugrupowania benzyłowego organokatalizatora. Drugi fragment, który podlegał modyfikacjom jest zaznaczony na czerwono na *Rysunku 99*. Ta decyzja podyktowana była rozważaniem sztywności struktury organokatalizatora i jej wpływu na stereoselektywność reakcji alkilowania. Przestrzennie rozbudowane podstawniki zlokalizowane na asymetrycznym atomie węgla organokatalizatora mogą wpływać na ograniczenie rotacji w tym rejonie cząsteczki. Część **O38** zaznaczona na zielono na *Rysunku 99* miała początkowo nie podlegać zmianom, gdyż odpowiadała na zwiększenie kwasowości protonów tioamidowych, a tym samym silniejsze oddziaływanie organokatalizatora z substratami, jednak decyzja ta uległa zmianie pod wpływem modelowania molekularnego rozpatrywanego układu.



Rysunek 99 Organokatalizator tiomocznikowy stanowiący strukturę pierwotną- punkt startowy do modyfikacji w zakresie wyróżnionych obszarów

Ponadto przewidywana budowa stanu przejściowego (*Rysunek 98*) wskazywała, że pierścień 3,5-di(trifluorometylo)fenylowy znajduje się na tyle daleko od **ArKM**, że jego ewentualna zmiana nie wpłynie na wzmocnienie lub osłabienie wiązania reagentów w kompleksie organokatalizator-substraty. Dopiero wyniki modelowania molekularnego stanu przejściowego organokatalizatora **O38**, indolu oraz **ArKM** przyczyniło się do zmiany decyzji. Zostało ono wykonane dzięki uprzejmości magistra inżyniera Miłosza Wieczór z Katedry Chemii Fizycznej Politechniki Gdańskiej. Modelowanie molekularne wykonane było metodą dynamiki molekularnej za pomocą programu Gromacs. Wstępnie należało zoptymalizować strukturę cząsteczki **ArKM** przed właściwym procesem wyznaczania trajektorii cząsteczek w układzie. Rezultat optymalizacji pokrywa się z teorią w zakresie planarnego ustawienia obu pierścieni **ArKM**. Co więcej dystrybucja innych cząsteczek w układzie w stosunku do atomu węgla β **ArKM** w układzie bez katalizatora oraz w jego

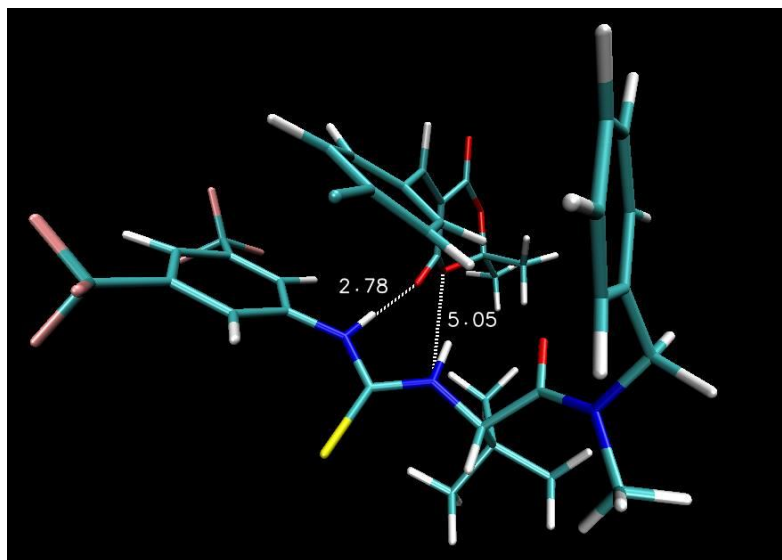
obecności znacznie się różni (Rysunek 100- po lewej układ bez katalizatora, po prawej z katalizatorem). Mianowicie organokatalizator wpływa na asymetryzację wspomnianej dystrybucji, co z chemicznego punktu widzenia oznacza preferowany atak na atom węgla β **ArKM** z jednej strony.



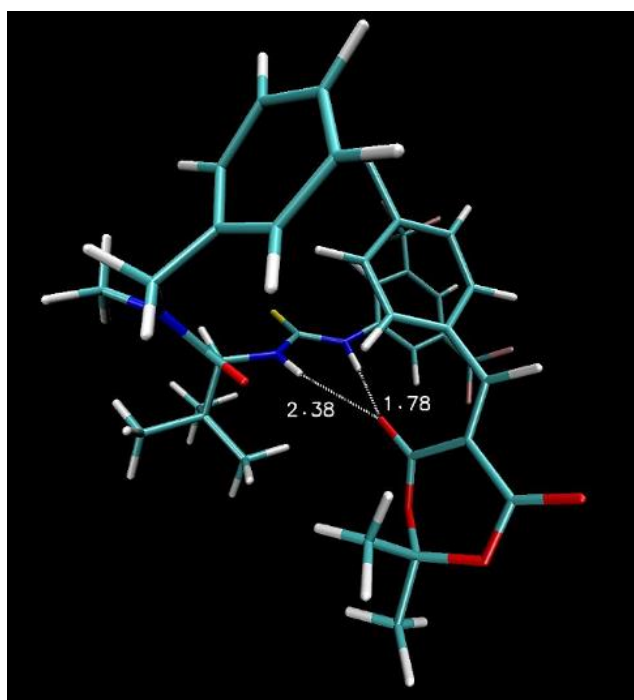
Rysunek 100 Dystrybucja ładunku wokół atomu węgla β **ArKM** w układzie bez dodatku organokatalizatora (po lewej) oraz z jego dodatkiem (po prawej)

Symulacja dopuszczała zmiany konformacyjne organokatalizatora prowadzące do jego dopasowania przestrzennego do obu substratów. Należy zaznaczyć, iż struktura katalizatora była parametryzowana, profile energii potencjalnej dla kątów torsyjnych przy układach cyklicznych były przeliczane metodami kwantowochemicznymi (teoria funkcjonału gęstości/DFT, funkcjonał MN12). Wszystkie molekuly w stosunku molowym 1:1:0, 1 (indol: **ArKM**: organokatalizator **O38**) umieszczono w polu siłowym CgenFF (CHARMM General Force Field). Przybliżeń obliczeniowych dokonano według modelu MN12SX (Minnesota screened-exchange 2012)- ten model kwantowo-chemiczny dopuszcza zmianę długości wiązań chemicznych, rotację wokół wiązań chemicznych oraz zmianę kątów, w tym torsyjnych. Jako rozpuszczalnik zastosowano toluen, który co prawda nie reaguje z substratami za pomocą wiązań wodorowych (co promuje te wiązania w rozważaniu oddziaływania organokatalizatora z substratami), ale może utrudniać oddziaływania π - π . Celem procesu modelowania było ustalenie konformacji zespołu cząsteczek (katalizator i substraty) o najniższej energii dostarczającej informacji na temat odległości poszczególnych

atomów, co miało pozwolić wywnioskować, w których miejscach występują wiązania wodorowe. Rezultaty modelowania molekularnego prezentuję na *Rysunkach 101 i 102*.



Rysunek 101 Konformacja kompleksu organokatalizator- arylidenowa pochodna kwasu Meldruma o najniższej energii (perspektywa pierwsza)



Rysunek 102 Konformacja kompleksu organokatalizator- arylidenowa pochodna kwasu Meldruma o najniższej energii (perspektywa druga)

Łatwo można zaobserwować, iż model kompleksu organokatalizator-substraty uzyskany za pomocą dynamiki molekularnej (*Rysunki 101 i 102*) oraz model sporządzony na podstawie przeglądu literaturowego i znajomości charakteru poszczególnych cząsteczek (*Rysunek 98*) nie są komplementarne. W zaproponowanym modelu obliczeniowym substraty

oraz organokatalizator nie ustawiają się w stosunku do siebie w ten sposób jak w modelu stworzonym intuicyjnie. Główną różnicą jest brak indolu w kompleksie. Niewykluczone jednak, że przysłonięta z jednej strony przez organokatalizator **ArKM** jest atakowana przez indol z drugiej, a mniejsza stereoselektywność dotycząca N-metylopirolu wiąże się z jego mniejszym rozmiarem. Nie tłumaczy to jednak wpływu wiązania NH indolu na stereoselektywność procesu. Warto zauważyć, iż organokatalizator zgina się w kształt litery L, „obejmując” reagent w postaci **ArKM** w swoim wnętrzu. Odchylonym od płaszczyzny fragmentem organokatalizatora jest fragment benzylowy. Tworzenie wiązań wodorowych jest możliwe w jednym z postulowanych przeze mnie miejsc między organokatalizatorem i **ArKM**. Drugie potencjalne wiązanie wodorowe między atomem wodoru z ugrupowania tiomocznikowego i estrowym atomem tlenu **ArKM** jest mało prawdopodobne ze względu na odległość tych atomów oraz kąt między wiązaniami NH **O38** i ewentualnym wiązaniem wodorowym- znacznie odchylony od 180° (*Rysunek 101*- odległość 5,05 Å). Zdecydowanie bardziej wiarygodne jest usieciowanie tylko jednego karbonylowego atomu tlenu **ArKM** przez oba protony tioamidowe (*Rysunek 102*). Jednak w tym wypadku cząsteczka **ArKM** ma możliwość swobodniejszego ruchu. Według obrazu konformacji wyróżnionej w wyniku modelowania molekularnego, pierścieniami, które ustawiają się do siebie w pozycji zbliżonej do równoległej nie są pierścienie pochodzące od indolu oraz benzylowej części organokatalizatora ale te od **ArKM** oraz części 3,5-di(trifluorometylo)fenylowej. Ten fakt skłonił mnie do syntezy organokatalizatora modyfikowanego właśnie w tym miejscu. Zmiana struktury miała na celu wzmocnienie ewentualnych oddziaływań π - π . Należy jednak pamiętać, iż modelowanie molekularne nie dostarcza niezbitych dowodów na zachodzenie reakcji tym, a nie innym mechanizmem. Jest źródłem informacji, które stanowią dodatkowy aspekt rzucający nowe światło na to rozważanie. Rezultat modelowania molekularnego to układ cząsteczek statystycznie często występujący (można określić go jako substrat¹). Układ trzech cząsteczek (po zderzeniu indolu z substratem²) nie istnieje zbyt długo- da produkt albo się rozpadnie na substraty, które rozdyfundują od siebie. Moment zderzenia kompleksu z indolem to maksimum na krzywej energetycznej przebiegu reakcji, efekt modelowania molekularnego to poziom substratu.

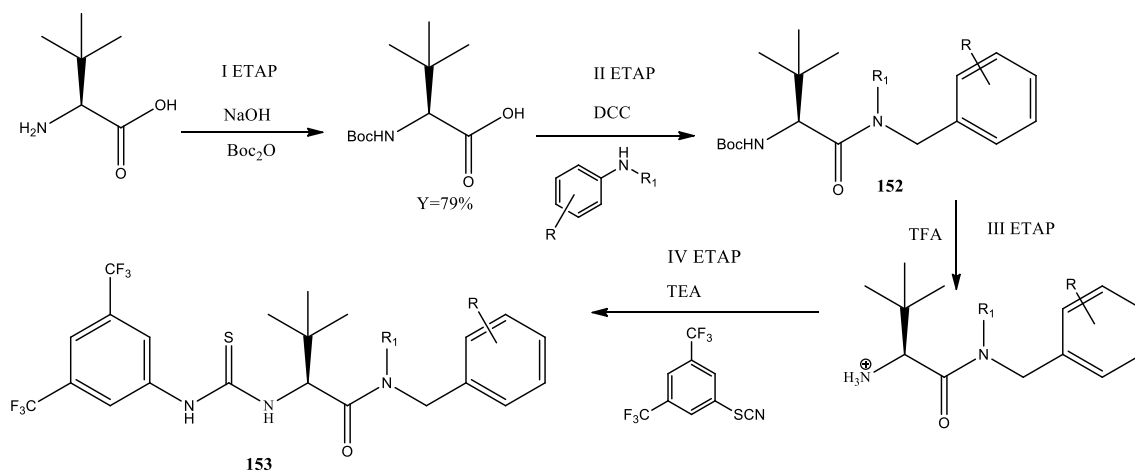
Wyniki zaprezentowane w rozdziałach „Badanie reaktywności heterocyklicznych związków aromatycznych wobec aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma w obecności organokatalizatorów” oraz „Rozważania mechanizmu reakcji” zostały ujęte w publikacji naukowej: Najda E., Zakaszewska A., Janikowska K., Makowiec S. *Stereoselective Alkylation*



of Indole with 5-Arylidene-Meldrum's Acids in the presence of Organocatalysts, będącej na etapie recenzji w czasopiśmie Letters in Organic Chemistry.

Synteza organokatalizatorów zmodyfikowanych w części benzylovej

Z preparatywnego punktu widzenia synteza organokatalizatorów zmodyfikowanych w wyznaczonym miejscu nie była problematyczna, bowiem obejmowała proste reakcje z zakresu chemii peptydów. Wychodząc z *t*-Leu, należało przeprowadzić 4 etapy w celu otrzymania finalnego produktu (Rysunek 103).



Symbol	O44	O45	O46	O47	O48	O49	O50	O51
R	H	3-CF ₃	4-CF ₃	CH ₂ =CH-CH ₂ -CH=	3,5-CF ₃	4-NO ₂	4-NO ₂	4-F
R1	H	CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃

Rysunek 103 Etapy syntezy katalizatorów tiomocznikowych modyfikowanych w części benzylovej

Pierwszym etapem syntezy jest ochrona funkcji aminowej *tert*-Leucyny z użyciem pirowęgla *tert*-butylu. Etap ten jest niezmienny dla każdego z 8 otrzymanych organokatalizatorów (Y=79%). Drugi etap to reakcja sprzęgania zaktwowanej za pomocą DCC Boc-*t*-Leu i konkretnej aminy benzylovej. Produkty tej reakcji były oczyszczane za pomocą chromatografii kolumnowej w układach octan etylu-heksan lub krystalizacji, co wyszczególniono w Tabeli 9. Następnie zdjęłam osłonę Boc w kwaśnym środowisku TFA (reakcja ta zachodziła ilościowo, pominęłam zatem jej wydajność w Tabeli 9). Te etapy syntezy to standardowe procedury w syntezie peptydów, opisane w podręcznikach do chemii organicznej. Dopiero trzeci etap wymagał przeszukania literatury specjalistycznej¹⁹⁵ oraz dostosowania warunków reakcji i sposobu oczyszczania produktów. Pozwoliło to uzyskać organokatalizatory z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami od 46 do 99% (dotyczą IV etapu). W syntezie używałam zarówno amin I jak i II-rzędowych. Mimo nieco większej

zawady sterycznej, aminy II-rzędowe nie przyczyniły się do znacznego obniżenia wydajności reakcji. Różnica w rzędowości stosowanych amin pozwoli zweryfikować, czy wiązanie N-H amidu bierze udział w interakcji organokatalizatora z substratami. Zwłaszcza porównanie działania organokatalizatorów **O38** i **O44** oraz **O49** i **O50** w reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM** dostarczy bezpośrednich informacji na ten temat.

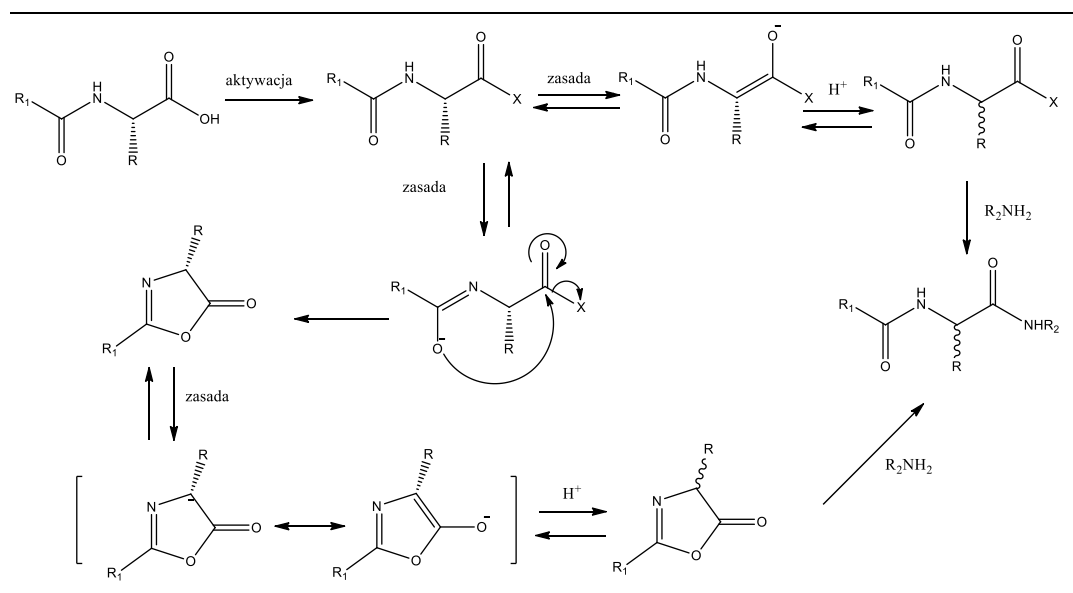
Tabela 9 Wydajności poszczególnych etapów syntezy organokatalizatorów tiomocznikowych modyfikowanych w części benzylovej

Lp	Symbol organokatalizatora	II ETAP- wydajność 152 [%]	IV ETAP- wydajność 153 [%]
1	O44	83 ^a	46 ^c
2	O45	57 ^a	93 ^c
3	O46	88 ^b	99 ^b
4	O47	100	54 ^c
5	O48	97	72 ^c
6	O49	99	87 ^c
7	O50	81	83 ^c
8	O51	78	91 ^c

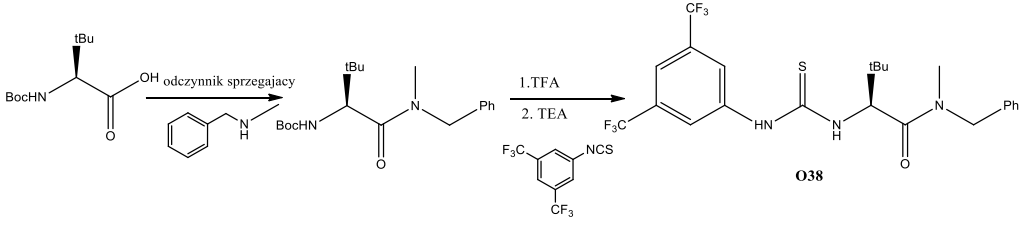
a) Oczyszczalnie za pomocą chromatografii kolumnowej, b) oczyszczanie za pomocą krystalizacji, c) oczyszczalnie za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizacji.

Reakcja sprzęgania (II etap) ma kluczowy wpływ na czystość optyczną otrzymanego organokatalizatora. Nie mogłam tego zweryfikować w przypadku nowych nieopisanych organokatalizatorów, gdyż niedostępne były dane referencyjne. Postanowiłam zatem przeprowadzić analogiczną syntezę jak na *Rysunku 103* dla katalizatora **O38**. Dystrybutor Sigma Aldrich, od którego kupiliśmy **O38** podaje, iż związkowi o czystości 97% odpowiada skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$, niestety nie podając źródła literaturowego¹⁹⁶. Natomiast w literaturze można odnaleźć wartość -52° , charakteryzującą czystość optyczną **O38** otrzymanego na drodze reakcji sprzęgania z udziałem EDC (1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu)⁴¹. Po weryfikacji czystości optycznej samego aminokwasu *t*-Leu i Boc-*t*-Leu- stwierdziłam, że zarówno zakupiony aminokwas¹⁹⁷ jak i jego Boc pochodna¹⁹⁸ są czyste optycznie (skręcalności właściwe odpowiednio $+9,33^\circ$ dla *t*-Leu i $+5,8^\circ$ dla Boc-*t*-Leu). Pozostało sprawdzić czystość optyczną katalizatora **O38** otrzymanego na drodze syntezy analogicznej do przedstawionej na *Rysunku 103*. Wynosiła ona -48° , a zatem o 4° mniej od wartości literaturowej. Powodem takiej sytuacji była racemizacja¹⁹⁹ (*Rysunek 104*). Może ona teoretycznie zachodzić dwiema drogami- poprzez bezpośrednią

enolizację zaktywowanego aminokwasu lub poprzez oderwanie protonu amidowego i wewnątrzcząsteczkową cyklizację do azlaktonu. Obie ścieżki są tym bardziej prawdopodobne, im bardziej zaktywowany jest aminokwas. W celu przeciwdziałania racemizacji stosuje się środki przeciwracemizacyjne, na przykład hydroksybenzotriazol-HOBt, który szybko reaguje ze zaktywowanym aminokwasem, zmniejszając jego reaktywność. Ponadto środki sprzęgające charakteryzują się różnym stopniem racemizacji, dlatego postanowiłam wypróbować takie jak TBTU (tetrafluoroboran O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylouroniowy), odczynnik Mukaiyamy (jodek N-metylo-2-chloropirydyny), EDC. Wyniki skręcalności optycznych produktu **O38** otrzymanego z amidów uzyskanych na drodze poszczególnych reakcji sprzęgania prezentuję w *Tabeli 10*. Ku zaskoczeniu, prowadząc syntezę z udziałem EDC (zgodnie z przepisem z literatury⁴¹), otrzymałam produkt **O38** o skręcalności właściwej -44° . Natomiast najczystszy optycznie produkt uzyskałam, stosując DCC w obecności HOBt (wers 1 *Tabela 10*). Co więcej, porównałam nadmiary enencjomeryczne reakcji alkilowania indolu za pomocą **136** w heksanie przez 168h w 7°C z użyciem organokatalizatora **O38** komercyjnego oraz otrzymanego przeze mnie w syntezie z udziałem DCC. Wartości różniły się 3 jednostkami-58% ee dla komercyjnego **O38**, a 55% ee dla otrzymanego przeze mnie. Proste przekształcenia matematyczne umożliwiają obliczenie, iż wartość $\alpha=-48^\circ$ odpowiada czystości optycznej 96%. W związku z tym, uznałam problem racemizacji za nieistotny w badanych przeze mnie reakcjach.



Rysunek 104 Możliwe drogi racemizacji zaktywowanych aminokwasów podczas reakcji sprzęgania [198]

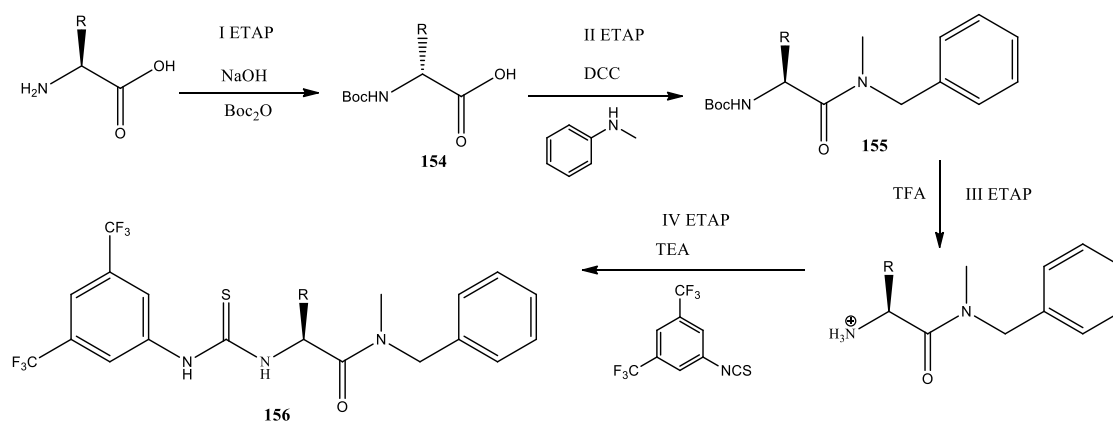
Tabela 10 Wpływ odczynnika sprzęgającego na czystość optyczną otrzymanego organokatalizatora **O38**


Lp	Odczynnik sprzęgający (1eq)	Obecność HOBt (1eq)	Zasada	Skręcalność właściwa[°]
1	DCC	+	TEA	-48
2	EDC	+	DIPEA	-44
3	TBTU	+	DIPEA	-42
5	Mukaiyamy	+	DIPEA	-*

*reakcja sprzęgania z użyciem odczynnika Mukaiyamy nie zaszła

Synteza organokatalizatorów zmodyfikowanych w zakresie podstawników na asymetrycznym atomie węgla

Innym fragmentem, który potencjalnie może mieć wpływ na oddziaływanie organokatalizatora i substratów, jest podstawnik na węglu asymetrycznym. Jego przestrzenne rozbudowanie może ograniczać swobodę rotacji wiązania między węglem asymetrycznym i atomami sąsiednimi. Wpływa to na usztywnienie struktury organokatalizatora, co może pośrednio wpływać na oddziaływanie organokatalizatora z substratami. Należy zauważyć, iż ten fragment (podstawnik *t*-butylowy na asymetrycznym atomie węgla) znajduje się także w strukturze katalizatora **O42** (wykazującego pewien stopień stereoselektywności), więc można podejrzewać, iż może być w jakiejś części odpowiedzialny za asymetrię kompleksu organokatalizatora z substratami. Łatwy dostęp do substratów, z użyciem których zmiana podstawnika w omawianym miejscu będzie możliwa, skłonił mnie do podjęcia próby wykazania, iż transformacja podstawnika na węglu asymetrycznym organokatalizatora, ma wpływ na stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**. Wprowadzenie zróżnicowanych podstawników na węglu asymetrycznym, przy zachowaniu, czystości enancjomerycznej organokatalizatora, jest możliwe dzięki niekosztownym, chiralnym związkom, jakimi są aminokwasy. Używałam aminokwasów szeregu *L*. Droga syntezy jest analogiczna do tej przedstawionej na *Rysunku 103*- z tym, że zmienność substratów następuje w pierwszym etapie (*Rysunek 105*). Wydajności produktów poszczególnych etapów zestawiałam w *Tabeli 11*.



Symbol	O52	O53	O54	O55
R	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_2Ph

Rysunek 105 Etapy syntezy katalizatorów tiomocznikowych modyfikowanych w w zakresie podstawników na asymetrycznym atomie węgla

Tabela 11 Wydajności poszczególnych etapów syntezy organokatalizatorów tiomocznikowych modyfikowanych w w zakresie podstawników na asymetrycznym atomie węgla

Lp.	Symbol organokatalizatora	I ETAP-wydajność 154 [%]	II ETAP-wydajność 155 [%]	III ETAP- wydajność 156 [%]
1	O52	60 ^b	57 ^a	93 ^c
2	O53	66 ^b	68 ^a	51 ^c
3	O54	65 ^b	73 ^b	88 ^c
4	O55	70 ^b	74 ^b	88 ^c

a) Oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej, b) oczyszczanie za pomocą krystalizacji, c) oczyszczalnie za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizacji.

Średnie wydajności I etapu reakcji wynikają najprawdopodobniej z trudności w krystalizacji poszczególnych Boc-aminokwasów. Natomiast wydajności pozostałych etapów syntezy (II oraz IV) są dobre i bardzo dobre od 51% do 88%. Tendencja związana z rozmiarem podstawnika na węglu asymetrycznym oraz wydajnością syntezy katalizatora nie jest zauważalna.

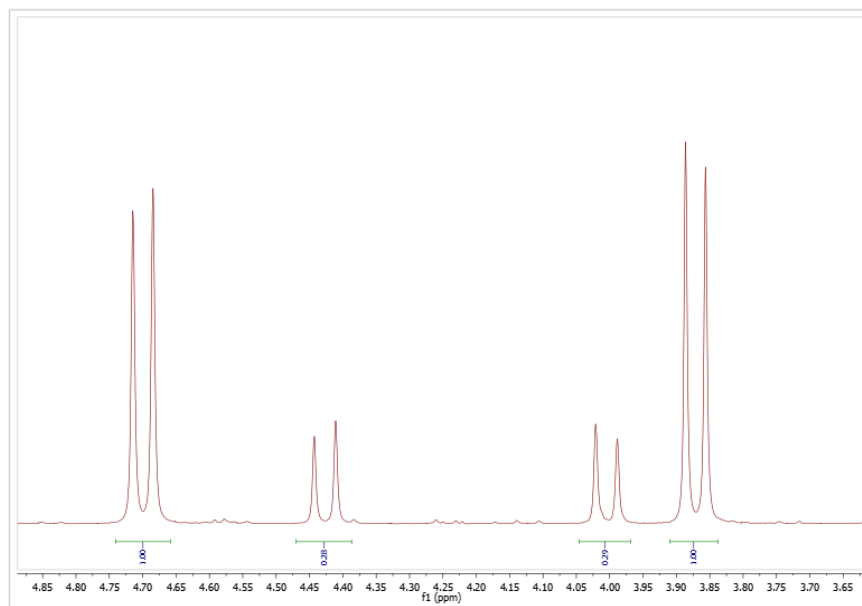
Jednak widoczna jest inna prawidłowość związana z rozmiarem podstawnika na węglu asymetrycznym katalizatora. Podczas analizy widm ^1H NMR zauważalne były w wielu przypadkach podwójne sygnały pochodzące od poszczególnych protonów. Ich integracja wskazywała na obecność w próbce bardzo podobnego związku do danego organokatalizatora. Nie mógł być to enancjomer, gdyż nie zastosowano chiralnego czynnika w postaci chociażby

rozpuszczalnika. Diastereoizomer także został wykluczony, ponieważ badane organokatalizatory posiadały jedno centrum asymetrii. W takim razie musiał być to rotamer. Zawartość drugiego rotametru w próbce zależała od wielkości podstawnika na węglu asymetrycznym. Obrazuje to poniższy szereg dla organokatalizatorów **O38**, **O53**, **O52**:

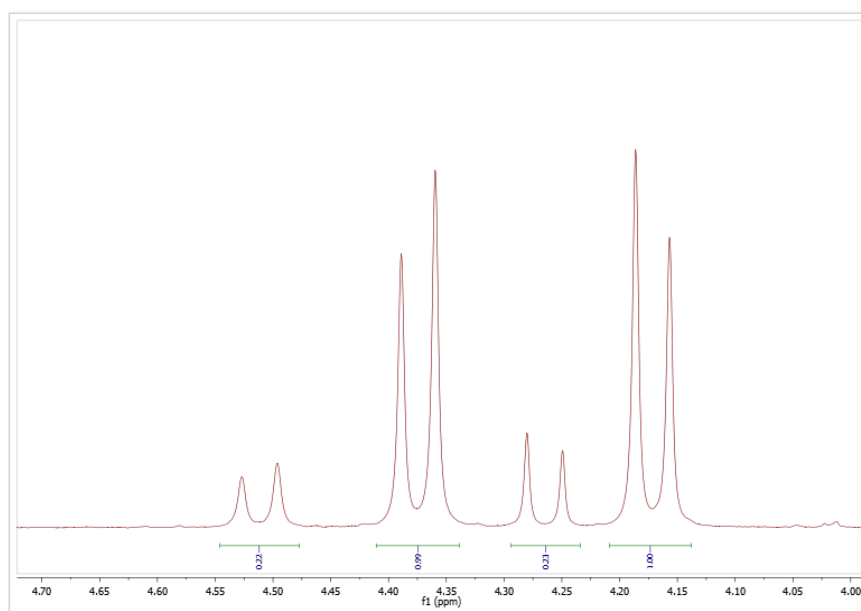
t-butyl (17%)<izopropyl (18%)<metyl (22%)

Widać, że im większy podstawnik, tym mniejsza ilość drugiego rotametru. Jest to uzasadnione, ponieważ stany energetyczne dwóch rotamerów dla związku z większymi podstawnikami są bardziej zróżnicowane ze względu na oddziaływanie tychże podstawników z resztą cząsteczki. Podstawnik metylowy słabiej blokuje swobodę rotacji niż podstawnik *tert*-butylowy, dlatego związek najprawdopodobniej łatwiej przechodzi przez stan przejściowy prowadzący go do konformacji niewiele różniącej się pod względem energii od tej poprzedniej. Potwierdzeniem tezy o wpływie wielkości podstawnika na zahamowanie rotacji organokatalizatora (dane liczbowe uzyskane na podstawie widm ^1H NMR różnią się w niewielkim stopniu) byłby pomiar temperatury koalescencji dla każdego organokatalizatora (temperatury, w której dany organokatalizator ma zupełną swobodę rotacji- istnieje w formie jednego rotameru). Jednak z uwagi na koszt eksperymentu, którego rezultaty nie mają szans wpłynąć na stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**, zrezygnowałam z jego przeprowadzenia. Wracając do obrazu widm ^1H NMR omawianych organokatalizatorów **O38**, **O53**, **O52**, widać wyraźnie istnienie dwóch rotamerów. Jest to szczególnie widoczne w przypadku protonów benzyłowych. Te diastereotopowe protony uwidocznione są na widmie jako dwa charakterystyczne dublety (w przypadku gdy na atomach węgla obok nie ma protonów). Natomiast w przypadku otrzymanych przeze mnie organokatalizatorów **O38**, **O52**, **O53** widoczne są także mniejsze bliźniaczo podobne sygnały obok nich (*Rysunki 106, 107, 108*). Ich multipletowość oraz położenie wykluczają sygnały pochodzące od sprzężenia protonów z węglem. Czynnikiem różnicującym przesunięcie chemiczne sygnałów pochodzących od protonów dwóch różnych rotamerów jest różne ułożenie cząsteczki w przestrzeni, a co za tym idzie poszczególne protony dwóch rotamerów mają inne otoczenie chemiczne, co bezpośrednio wpływa na przesunięcie chemiczne. Co ciekawe, na widmach ^1H NMR organokatalizatorów **O44**, **O46**, **O47**, **O49**, **O50**, które różnią się od pozostałych rzędowością amidowego atomu azotu- w ich strukturze nie występuje ugrupowanie III-rzędowe, a II-rzędowe- nie występują sygnały pochodzące od dwóch rotamerów. Oznacza to, iż dodatkowa grupa metylowa na atomie azotu zasadniczo wpływa na

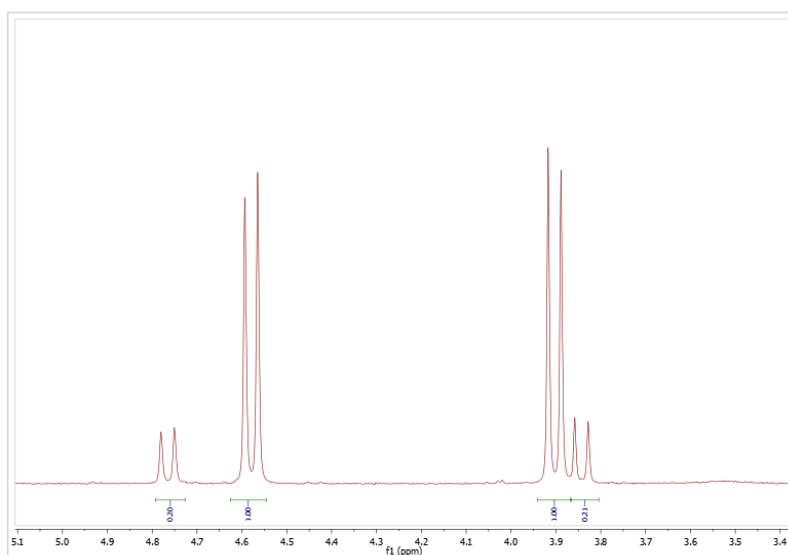
ograniczenie rotacji organokatalizatora. Kompletnie widma poszczególnych organokatalizatorów opisane są w części eksperymentalnej rozprawy.



Rysunek 106 Sygnały na widmie ¹H NMR pochodzące od protonów benzytowych dwóch rotamerów organokatalizatora **O52**



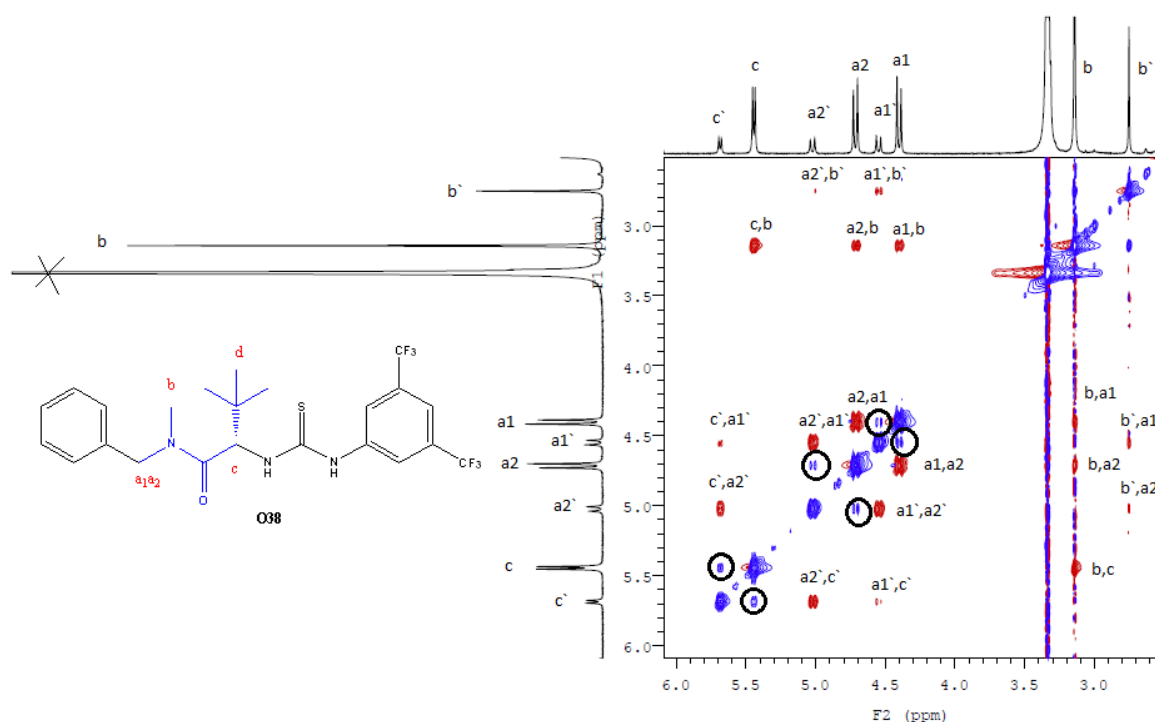
Rysunek 107 Sygnały na widmie ¹H NMR pochodzące od protonów benzytowych dwóch rotamerów organokatalizatora **O53**



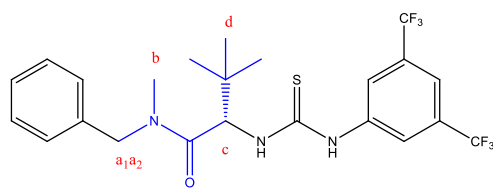
Rysunek 108 Sygnały na widmie ^1H NMR pochodzące od protonów benzytowych dwóch rotamerów organokatalizatora **O38**

Świadomość tego, że organokatalizatory tiomocznikowe stosowane przeze mnie w reakcjach stereoselektywnego alkilowania indolu posiadają w swojej strukturze fragmenty znacznie ograniczające ich swobodę rotacji, skłoniła mnie do zastanowienia się nad budową przestrzenną poszczególnych rotamerów. Użytecznymi narzędziami służącymi do analizy konformacyjnej związków są eksperymenty dwuwymiarowe magnetycznego rezonansu jądrowego, uwzględniające dipolarne sprzężenia jąder protonów przez przestrzeń. Sygnały korelacyjne na widmach ROESY (Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy) lub NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) potwierdzają położenie jąder protonów w odległości nie większej niż 4\AA ($0,4\text{ nm}$). Należy jednak pamiętać, iż brak obecności teoretycznie możliwych sygnałów nie wyklucza bliskiego położenia analizowanych fragmentów. Podstawą fizyczną obu eksperymentów jest jądrowy efekt Overhausera, czyli zjawisko zmiany intensywności sygnału rezonansowego danego jądra w wyniku bliskości w przestrzeni innego jądra²⁰⁰. Do analizy wykorzystałam organokatalizator **O38** ze względu na jego najwyższą efektywność w badanej reakcji. Badania prowadziliśmy początkowo w DMSO, gdyż zastosowanie tego rozpuszczalnika umożliwiło podgrzanie próbki do temperatury 90°C . Obraz widma jednowymiarowego ^1H NMR zarejestrowanego w tej temperaturze nie przedstawiał jednego rotameru, ale zaobserwowaliśmy znaczne poszerzenie sygnałów rotameru występującego w mniejszości **O38R1** (zwłaszcza pochodzących od protonów benzytowych) i zmianę ich przesunięcia w kierunku sygnałów rotameru występującego w większości **O38R2**. Potwierdziło to tezę o istnieniu dwóch rotamerów w próbce organokatalizatora **O38**. Następnie przeprowadziliśmy dwa eksperymenty ROESY

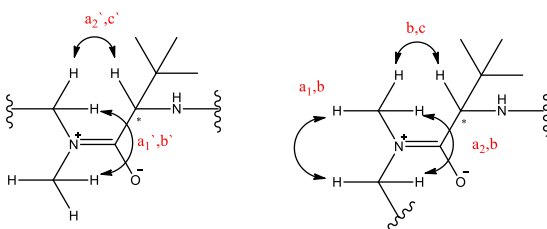
w temperaturze pokojowej o zróżnicowanych czasach mieszania: 100 s i 350 s. W tych warunkach oba rotamery **O38R1** i **O38R2** istniały wystarczającą ilość czasu, pozwalającą za zarejestrowanie sprzężeń dipolowych między poszczególnymi jądrami protonów. Obraz widma $^1\text{HNMR}$ jednowymiarowego sugerował, że zahamowanie rotacji w cząsteczce katalizatora występuje w sąsiedztwie ugrupowania metylowego zlokalizowanego na atomie azotu- singlety pochodzące od obu rotamerów różniły się przesunięciem chemicznym o 0,39 ppm- była to najwyższa wartość, o jaką różniły się analogiczne sygnały obu rotamerów. Analiza charakteru elektronowego poszczególnych fragmentów cząsteczki **O38** również wskazywała, że zahamowanie rotacji występuje w obrębie ugrupowania amidowego. Interpretacja widma dwuwymiarowego ROESY pozwoliła na odnalezienie sygnałów będących rezultatem sprzężenia protonów przez przestrzeń. Na *Rysunku 109* umieściłam fragment wspomnianego widma obejmujący powiększenie zakresu alkilowego 1,0 -6,5 ppm wraz z przypisanymi sygnałami korelacyjnymi. Natomiast na *Rysunku 110* przedstawiłam schematyczne ułożenie atomów w obu rotamerach **O38**. Ostatecznym potwierdzeniem istnienia dwóch rotamerów w próbce organokatalizatora **O38** są sygnały wymiany między konformerami, zaznaczone w czarnych okręgach na *Rysunku 109*.



Rysunek 109 Fragment widma ROESY organokatalizatora O38 z opisanymi sygnałami korelacyjnymi



O38



O38R1

O38R2

Rysunek 110 Struktura organokatalizatora O38. Prawdopodobne ułożenie atomów w dwóch rotamerach O38-występującego w mniejszości O38R1 oraz w większości O38R2.

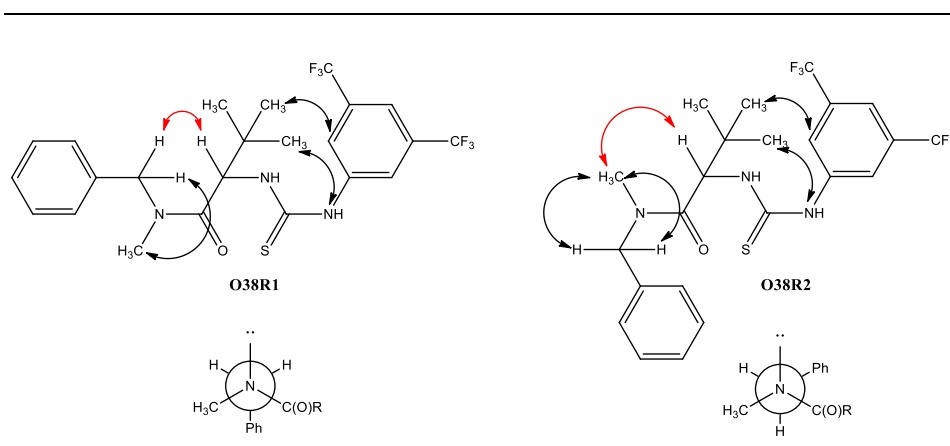
Kluczowe informacje o strukturze przestrzennej rotamerów **O38**, jakie można uzyskać na podstawie analizy widm 2D NMR to:

- bliskie ułożenie grupy metylowej oznaczonej jako „b” w stosunku do protonu „c” w rotamerze występującym w większości w próbce **O38R2**
- bliskie ułożenie grupy benzyłowej oznaczonej jako „a” w stosunku do protonu „c” w rotamerze występującym w mniejszości w próbce **O38R1**.

Dwa powyższe stwierdzenia pozwalają wysunąć wniosek, iż zahamowanie rotacji w cząsteczce **O38** wynika z izomerii geometrycznej wiązania amidowego. Rotamer **O38R2**, który występuje w większości w próbce organokatalizatora jest z formalnego punktu widzenia izomerem *Z* (Rysunek 111), jednak dwa większe podstawniki znajdują się po przeciwnych stronach. W związku z tym konformer ten charakteryzuje się niższą energią, a co za tym idzie jego populacja jest większa niż wyżej energetycznego izomeru *E*. W nim natomiast (**O38R1**) naprzeciwko siebie w przestrzeni zlokalizowane są grupa benzyłowa i tert-butyłowa (Rysunek 111). To położenie warunkuje oddziaływania steryczne między przestrzennie rozbudowanymi podstawnikami oraz powoduje najprawdopodobniej zahamowanie rotacji wiązania N-CH₂Ph i zamrożenie konformacji, w której fragment fenyłowy zajmuje pozycję jak najbardziej oddaloną od ugrupowania tert-butyłowego. Poczynione przez nas obserwacje w zakresie izomerii geometrycznej wiązania amidowego są zgodne z ogólną wiedzą dotyczącą tego typu wiązań, występujących na przykład w peptydach. Uzasadnione staje się także występowanie

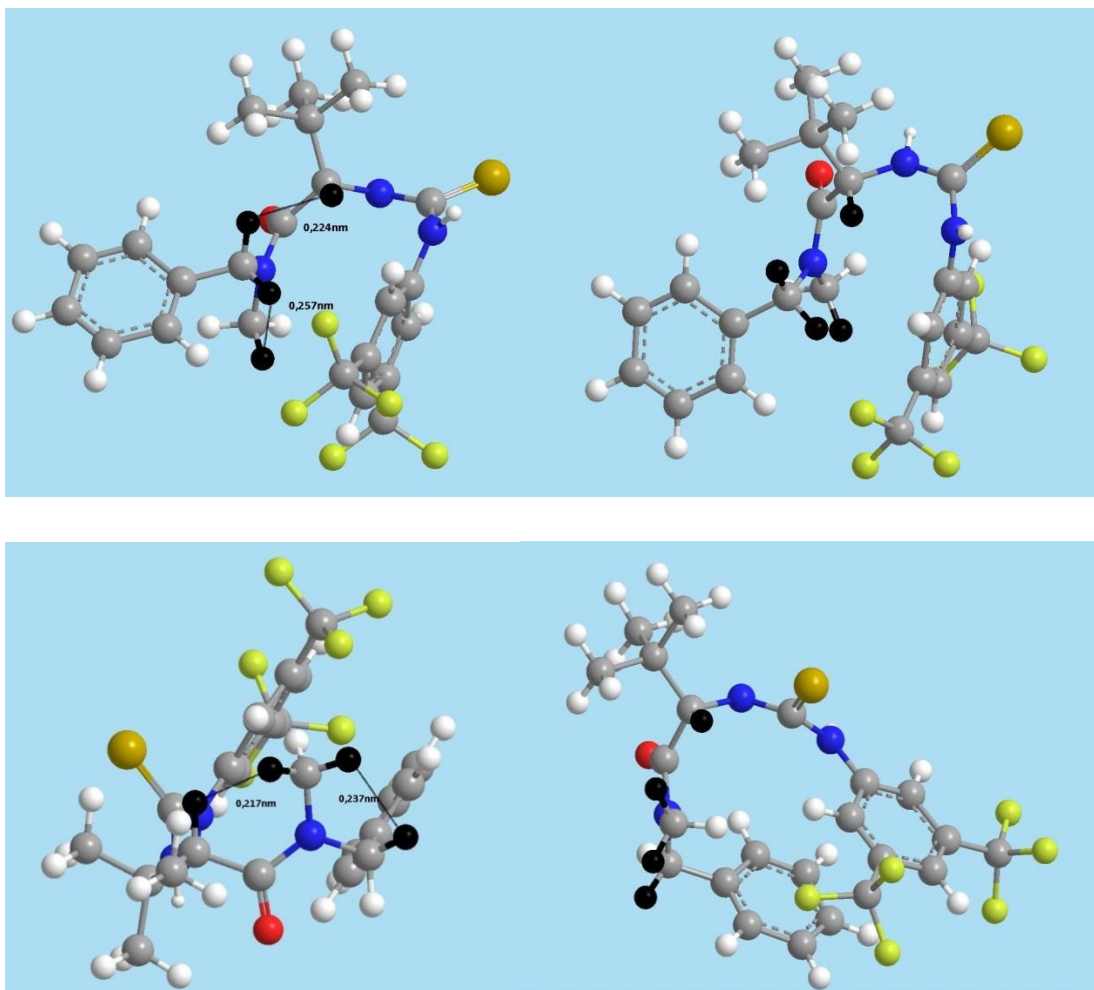


organokatalizatorów zawierających wiązanie amidowe RNHC(O) (**O44**, **O46**, **O47**, **O48**, **O49**) w formie tylko jednego rotameru, ponieważ różnica energetyczna między izomerami *Z* i *E* jest znacznie wyższa niż dla **O38**. Ponadto organokatalizator **O50**, który wyposażony jest w podstawnik *n*-propylowy zlokalizowany na amidowym atomie azotu występuje w postaci mieszaniny rotamerów 2:1, co potwierdza zależność romiaru podstawnika na atomie azotu od różnicy energetycznej pomiędzy rotamerami. Analiza pozostałej części widma 2D ¹HNMR ROESY **O38** nie dostarczyła większej ilości informacji dotyczącej konformacji pozostałych fragmentów cząsteczki **O38**. Jądra protonów z zakresu aromatycznego należące do dwóch pierścieni aromatycznych **O38** [fenylowego i 3,5-di(trifluorometylo)fenylowego] nie sprzęgały się ze sobą, więc hipoteza o ich wzajemnym bliskim ułożeniu nie została potwierdzona (ale też nie odrzucona). Natomiast protony należące do fragmentu *t* butyloвого znajdują się blisko (poniżej 4Å) protonów oznaczonych jako „a”, „b”, „c” oraz niektórych protonów z zakresu aromatycznego, więc ich analiza nie dostarczyła diagnostycznych informacji.



Rysunek 111 Rotamery organokatalizatora **O38**

W osobnym eksperymencie przeprowadziliśmy optymalizację struktury organokatalizatora **O38** przy użyciu programu HyperChem. Jednak struktura o najniższej energii nie odpowiada eksperymentalnym danym, uzyskanym w wyniku analizy widma 2D ¹HNMR. Wybraliśmy zatem struktury, które spełniają warunki sąsiedztwa poszczególnych protonów oraz charakteryzują się możliwie najniższą energią. Na *Rysunku 112* przedstawiłam prawdopodobną budowę przestrzenną rotamerów **O38**. Ich energie wynoszą odpowiednio: 22,4 kcal/mol dla **O38R2** oraz 23,16 kcal/mol dla **O38R1**.



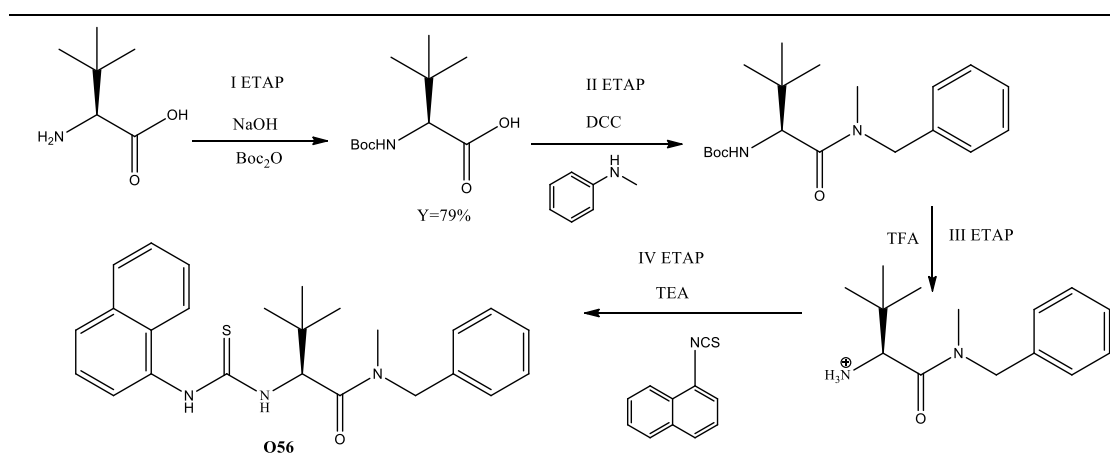
Rysunek 112 Konformacje o niskich energiach (wygenerowane na podstawie analizy konformacyjnej przeprowadzonej w programie HyperChem) odpowiadające budowie przestrzennej rotamerów O38R2 (na górze) i O38R1 (na dole)

Powyższe eksperymenty miały na celu zbliżenie się do wyjaśnienia mechanizmu oddziaływania organokatalizator- substraty. Konformacja rotameru stanowiącego większość próbki organokatalizatora **O38** została ustalona w oparciu o eksperymenty ROESY ^1H NMR. Należy jednak pamiętać, że istotny wpływ na konformację organokatalizatora może mieć rozpuszczalnik. Zatem przeprowadziliśmy analogiczne eksperymenty ROESY w benzenie (jako dostępnym rozpuszczalnikiem o najbardziej zbliżonym charakterze do stosowanego w reakcjach alkilowania indolu toluenu). Rezultaty były niewystarczające, dlatego konieczne było przeprowadzenie eksperymentów NOESY, które zaowocowały rejestracją jednoznacznych sygnałów. Widmo obrazujące sygnały od dwóch rotamerów nie różniło się znacząco od widma zarejestrowanego w DMSO (zostało załączone do części eksperymentalnej). Bliskość poszczególnych fragmentów cząsteczki w rotamerach pozostała niezmienna. Innym czynnikiem, który może wywrzeć wpływ na kształt cząsteczki

organokatalizatora może być chociażby obecność cząsteczki substratu, do której organokatalizator może się dopasować, a zatem zmienić konformację. Jednak w rozpatrywanym przypadku po dodaniu p-chlorobenzylidenu pochodnej kwasu Meldruma do próbki organokatalizatora **O38** w ilości równomolowej nie zaobserwowaliśmy zmiany konformacji **O38** czy zmiany przesunięcia chemicznego poszczególnych sygnałów organokatalizatora (zwłaszcza protonów tioamidowych) na skutek tworzenia wiązań wodorowych. Nie wyklucza to istnienia takich oddziaływań, lecz prawdopodobnie są one na tyle nietrwałe, że kompleks organokatalizator-substrat ma zbyt krótki czas życia, by mógł być zarejestrowany przez spektrometr.

Synteza organokatalizatorów zmodyfikowanych w części 3,5-di(trifluorometylo)fenylowej

O ile wcześniejsze dwa zakresy modyfikacji początkowej struktury organokatalizatora nie stanowiły wyzwania preparatywnego, o tyle zmiana we fragmencie zaznaczonym na zielono była nieco bardziej kłopotliwa. Zakładała bowiem syntezę różnych izotiocyanianów. Zgodnie z założeniem zamiast pierścienia 3,5-ditryfluorometylofenylowego w ostatecznej strukturze katalizatora miał znajdować się podstawnik, który umożliwiłby wzmocnienie oddziaływań π - π z **ArKM** (przewidywanych na podstawie modelowania molekularnego). Najłatwiejszą drogą do zrealizowania tego planu było wprowadzenie tam podstawnika naftylowego, dzięki czemu elektrony mogły ulegać delokalizacji w obrębie szerszej chmury elektronowej. Drogę syntezy organokatalizatora prezentuję na *Rysunku 113*, a wydajności poszczególnych etapów syntezy w *Tabeli 12*.



Rysunek 113 Etapy syntezy modyfikowanych katalizatora tiomocznikowego modyfikowanego w części 3,5-di(trifluorometylo)fenylowej

Tabela 12 Wydajności poszczególnych etapów syntezy katalizatora modyfikowanego w części 3,5-di(trifluorometylo)fenylowej



Lp.	Symbol organokatalizatora	II ETAP- wydajność [%]	III ETAP- wydajność O56 [%]
1	O56	57 ^a	35 ^c

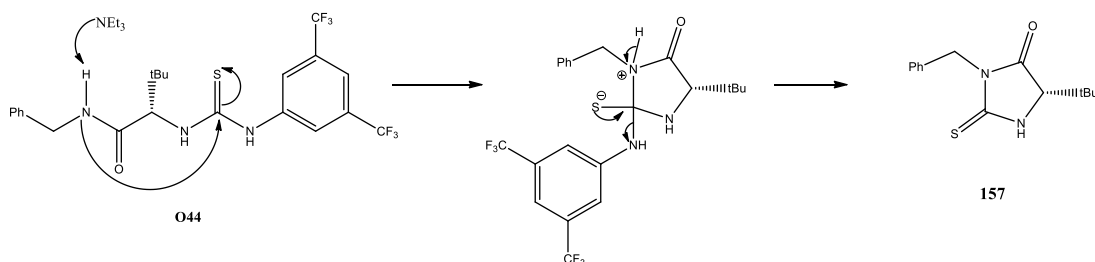
a) Oczyszczalnie za pomocą chromatografii kolumnowej, c) oczyszczalnie za pomocą chromatografii kolumnowej i krystalizacji.

Podczas syntezy katalizatora **O56** zauważalny był znaczny spadek wydajności etapu IV w porównaniu z innymi organokatalizatorami. Jednak warto zaznaczyć, iż wydajność tego etapu nie wiąże się tylko z reakcją izotiocyanianu z aminą, jednak także z syntezą samego izotiocyanianu. W przypadku każdej syntezy organokatalizatorów modyfikowanych, etap IV poprzedzała synteza izotiocyanianu z tiofosgenem oraz aminy. Dla katalizatorów **O44-O55** była to 3,5-di(trifluorometylo)anilina, a dla organokatalizatora **O56**, 1-naftyloamina. Izotiocyaniany jako związki podatne na hydrolizę nie były oczyszczane, dlatego nie wyznaczałam ich wydajności, tylko bezpośrednio wkraplałam je rozpuszczone w bezwodnym DCM do roztworu amidów odpowiednich aminokwasów. Podczas planowania syntezy zakładałam jednak margines bezpieczeństwa w postaci nadmiaru izotiocyanianu (1,5:1) w stosunku do odczynnika nukleofilowego, którego ilość moli dokładnie znałam. W związku z tym niska wydajność IV etapu syntezy związku **O56** może wiązać się zarówno z obniżeniem wydajności syntezy izotiocyanianu jak i znacznie niższą jego elektrofilowością w porównaniu do izotiocyanianu 3,5-di(trifluorometylo)fenyloвого.

Produkty uboczne powstające podczas syntezy organokatalizatorów

Podczas syntezy modyfikowanych katalizatorów tiomocznikowych nie napotkałam większych problemów. Wydajności były dobre, a ostateczne produkty krystaliczne. Jednak warto wspomnieć o jednym z produktów ubocznych. Zdecydowałam się na poświęcenie mu tutaj miejsca, gdyż po pierwsze otrzymałam go z 33% wydajnością, co w porównaniu z produktem głównym (46% organokatalizator **O44**) stanowi dość dużą część. Po drugie, ciekawa jest jego struktura, ustalona na podstawie ¹H NMR i potwierdzona widmem spektrometrii mas (*Rysunek 114*). Otrzymany związek **157**, należący do grupy tiohydantoin, powstał najprawdopodobniej w wyniku ataku amidowego atomu azotu na węgiel tiokarbonylowy oraz następczego odejścia fragmentu 2,5-di(trifluorometylo)aniliny. Podczas syntezy innych organokatalizatorów, nie wyizolowałam tego typu produktów ubocznych. Także podczas syntezy organokatalizatora **O38**, który różni się od omawianego **O44** tylko grupą metylową na atomie azotu pochodzącym od benzyloaminy. Fakt ten zdaje się potwierdzać proponowany mechanizm reakcji. Jednak z drugiej strony nie wyizolowałam analogicznych pochodnych tiohydantoiny syntezując **O46**, **O47**, **O48**, **O49**. Przyczyną tego

faktu mogło być zmniejszenie nukleofilowości atomu azotu przez elektronoakceptorowe podstawniki obecne w pierścieniu fenylowym. Aspekt ten (otrzymywanie tiohydantoin) nie został w tym kształcie opisany w literaturze, choć cyklizacja związków podobnych do **O44** jest znana²⁰¹.



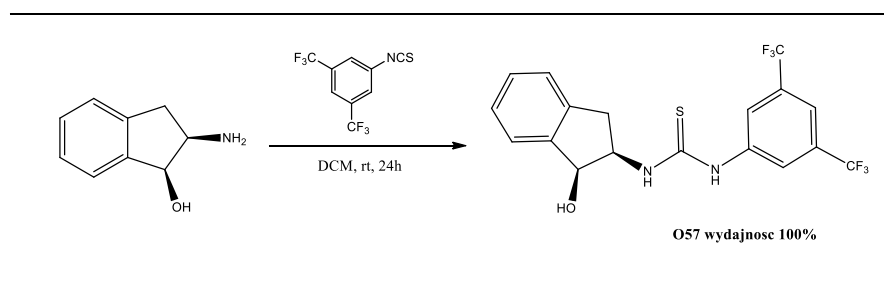
Rysunek 114 Potencjalny mechanizm tworzenia się produktu **157**

Inne modyfikacje organokatalizatorów tiomocznikowych

Oprócz opisanych powyżej modyfikacji, miałam na celu także wprowadzenie zmian strukturalnych do **O38** wpływających na wzmocnienie wiązań wodorowych. Zarówno zaproponowany na podstawie literatury jak i modelowania układ oddziaływania **O38** z substratami zakładał zaangażowanie protonów tiomocznikowych w tworzenie wiązań wodorowych. Zasadne zatem było wzmocnienie tych wiązań poprzez zwiększenie kwasowości wspomnianych protonów. Teoretycznie można to osiągnąć poprzez alkilowanie atomu siarki **O38**. Jednak mimo zastosowania kilku odczynników alkilujących, różniących się twardością, (jodek metylu, bromek benzylu, tetrafluoroboran trimetylooksoniowy), nie udało mi się wyizolować interesującego produktu. Alternatywnym rozwiązaniem było zastąpienie atomu siarki, innym atomem o większych orbitalach *p* niż siarka. Jest to na przykład selen, zapewniający wyższą kwasowość protonów amidowych²⁰². Zaplanowałam drogę syntezy analogiczną do tej przedstawionej na *Rysunku 113*, jednak mimo otrzymania interesującego mnie izoselenocyjanianu 3,5-di(trifluorometylo)fenylu²⁰³, reakcja nie zaszła, natomiast w trakcie widoczne było wytrącenie się selenu. W literaturze znane są reakcje z udziałem selenowych analogów chiralnych moczników, jednak, co ciekawe, bez ich izolacji²⁰⁴, co może świadczyć o niskiej stabilności omawianych związków.

Mając na uwadze zawężenie spektrum odczynników nukleofilowych do indolu i jego pochodnych, przeprowadziłam syntezę organokatalizatora należącego do grupy organokatalizatorów tiomocznikowych dwufunkcyjnych, często pojawiającego się

w syntezach stereoselektywnych z udziałem indolu, opartego na strukturze 2-aminoindanolu (Rysunek 115). Otrzymałam związek **O57** z wydajnością ilościową.



Rysunek 115 Synteza organokatalizatora **O57**

3.2. Stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma w obecności nowych organokatalizatorów

Po syntezie 14 organokatalizatorów tiomocznikowych, należało następnie przetestować ich stereoselektywność w odniesieniu do omawianej reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**. Biorąc pod uwagę liczbę otrzymanych **ArKM** (6) oraz organokatalizatorów (14), należałoby przeprowadzić 90 reakcji w celu całkowitego zweryfikowania stereoselektywności otrzymanych związków w odniesieniu do alkilowania indolu za pomocą **ArKM** w określonych warunkach. Ze względu na niewielkie ilości otrzymanych organokatalizatorów oraz koszty oczyszczalnia produktów na drodze chromatografii kolumnowej, postanowiłam zredukować liczbę badanych **ArKM** do trzech reprezentatywnych. Mój wybór podyktowany był nadmiarem enancjomerycznym uzyskanym w reakcji alkilowania indolu za pomocą konkretnych **ArKM** w obecności organokatalizatora **O38**. Najwyższy nadmiar enancjomeryczny odnotowałam alkilując indol pochodną benzyldenową (**132**), 4-chlorobenzylidenową (**136**), 4-nitrobenzylidenową (**137**) (Tabela 8). W związku z tym te trzy pochodne były testowane podczas alkilowania indolu w obecności modyfikowanych katalizatorów tiomocznikowych. Stosując heksan w roli rozpuszczalnika, prowadząc reakcje w temperaturze 7°C przez 168 godzin otrzymałam produkty alkilowania z bardzo dobrymi wydajnościami (obliczonymi na podstawie widm ¹HNMR), jednak w przypadku dwóch **ArKM**: **132** i **137**, nadmiary enancjomeryczne produktów nie przekraczały 20%, w związku z czym pominęłam je w zestawieniu (Tabela 13).

Tabela 13 Alkilowanie indolu za pomocą p-chlorobenzylidenowej pochodnej kwasu Meldruma w heksanie z udziałem nowych organokatalizatorów tiomocznikowych

Lp	Symbol organokatalizatora	Wydajność 144 [%]	ee 144 [%]
1	O38	89	55
2	O44	76	55
3	O45	92	44
4	O46	94	14
5	O47	47	34
6	O48	37	28
7	O49	81	28
8	O50	99	48
9	O51	68	50
10	O52	86	14
11	O53	58	24
12	O54	92	18
13	O55	99	12
14	O56	89	6
15	O57	57	0

Niestety żaden katalizator nie zapewnił wyższego nadmiaru enancjomerycznego produktów **144**. Jedynie stosując **O44**, osiągnięty został poziom ee=55%, który najprawdopodobniej wynika z największego podobieństwa **O44** do **O38**. Najniższe wyniki odnotowałam, używając jako czynników indukujących asymetrię **O56** i **O57**. Pierwszy z nich nie zawierał ugrupowania 3,5-di(trifluorometylo)fenylowego, co mogło osłabić wiązania wodorowe w kompleksie organokatalizator-substraty. Natomiast drugi wyróżniał się wbudowanym indanolem, który najwidoczniej nie sprzyjał stereoselektywności reakcji. Nie można dostrzec prostej zależności pomiędzy wydajnością produktu a nadmiarem enancjomerycznym, ani między budową organokatalizatora i czystością optyczną produktu. Jednak tak duże wahania w poziomie stereoselektywności reakcji wskazują, iż niewielkie zmiany w strukturze organokatalizatora implikują duże różnice w jego oddziaływaniu z reagentami. Drugim czynnikiem, który jak wykazały wcześniejsze badania, ma duży wpływ na nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji alkilowania indolu przez **ArKM**, jest rozpuszczalnik. Postanowiłam zatem przetestować pod tym kątem toluen jako znacznie

różniący się od heksanu, ale wciąż wykazujący pozytywne działanie w weryfikowanej reakcji. Wyniki prezentuję w Tabeli 14.

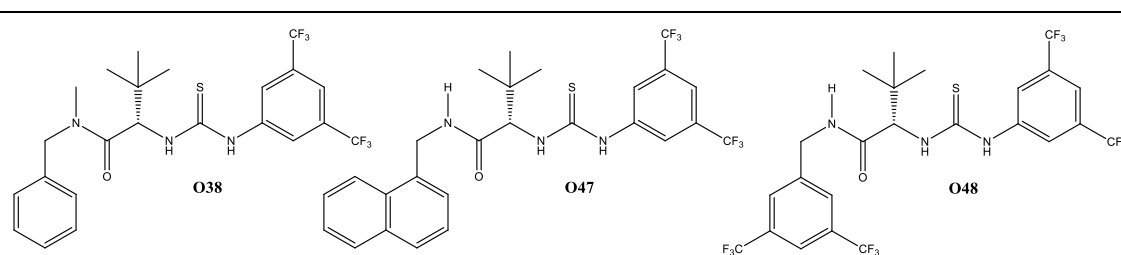
Tabela 14 Wyniki stereoselektywnego alkilowania indolu za pomocą wybranych **ArKM** w obecności modyfikowanych organokatalizatorów mocznikowych w toluenie

132/136/137 158

Lp	Symbol organokat.	R=H		R=Cl		R=NO ₂	
		Wydajność 158 [%]	ee 158 [%]	Wydajność 158 [%]	ee 158 [%]	Wydajność 158 [%]	ee 158 [%]
1	O38	84	36	96	40	81	36
2	O44	89	26	54	26	40	32
3	O45	75	12	31	36	67	42
4	O46	82	18	87	40	61	44
5	O47	64	30	100	44	93	48
6	O48	86	2	87	26	71	45
7	O49	52	20	79	34	25	40
8	O50	61	22	92	32	10	36
9	O51	76	28	73	34	67	36
10	O52	77	14	83	12	40	4
11	O53	75	16	79	14	40	14
12	O54	70	22	70	22	20	4
13	O55	52	20	87	4	20	2
14	O56	43	2	100	6	21	9

Toluen jako rozpuszczalnik zapewnił sumarycznie wyższe nadmiary enancjomeryczne produktów **158**, mimo początkowej niższej stereoselektywności (Tabela 5). Wytuściłam wyniki najwyższych nadmiarów enancjomerycznych, aby ułatwić ich analizę i interpretację. Dzięki temu od razu widać, iż dla reakcji alkilowania indolu przez pochodne **136** i **137** w toluenie udało się osiągnąć wyższy poziom stereoselektywności niż ten odnotowany z użyciem **O38**. Najefektywniejszym organokatalizatorem spośród modyfikowanych okazał się organokatalizator **O47** (Rysunek 116). Wykazał on najwyższą stereoselektywność wobec każdej z badanych **ArKM** (**132**- 30%ee, **136**- 44%ee, **137**- 48%ee). Fakt ten skłania do wysunięcia wniosku na temat niewielkiego, drugorzędного znaczenia podstawnika w **ArKM**. Jednak wyniki reakcji z udziałem organokatalizatora **O48** (Rysunek 116) sugerują wnioski

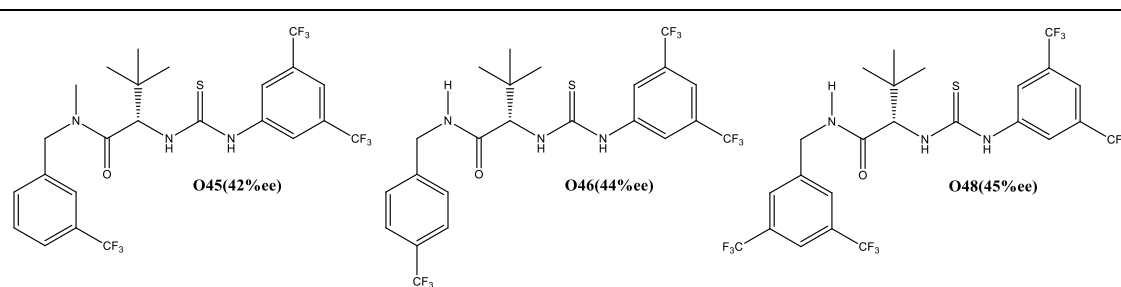
zgoła odmienne. Różnice w nadmiarach enancjomerycznych dla poszczególnych **ArKM** przy udziale związku **O48** wynosiły około 20% (**132**- 2% ee, **136**- 26% ee, **137**- 45% ee), co może wskazywać na duże różnice oddziaływań **ArKM** w zależności od podstawnika z danym organokatalizatorem. Z całą pewnością można jedynie stwierdzić, iż zmiana podstawnika części benzyłowej organokatalizatora (zaznaczonej na żółto na *Rysunku 100*) ma duży wpływ na stereoselektywność, wyrażoną nadmiarem enancjomerycznym.



Rysunek 116 Organokatalizatory tiomocznikowe **O38**, **O47**, **O48**

Natomiast w jaki sposób zmiana w części benzyłowej organokatalizatora wpływa na reakcję? Jednoznaczna odpowiedź na to pytanie jest trudna. Zgodnie z założeniem mechanistycznym, podstawniki elektroakceptorowe w części benzyłowej katalizatora miały mieć korzystny wpływ na wzmocnienie oddziaływań π - π między organokatalizatorem i indolem, a tym samym stabilizować stan przejściowy reakcji. Nadmiary enancjomeryczne produktów nie wskazują jednak na tak prostą zależność- w większości przypadków modyfikacja początkowej struktury **O38** w omawianym zakresie nie przyniosła korzystnych zmian w postaci produktów o wyższej czystości optycznej. Wniosek ten dotyczy reakcji alkilowania indolu za pomocą pochodnych **132** i **136**. Nitrowa pochodna **137** zdecydowanie najlepiej zareagowała na zmniejszenie gęstości elektronowej w benzyłowej części katalizatora. We wszystkich przypadkach katalizatorów zmodyfikowanych we wspomniany sposób (**O45-O46**, **O48-O51**), ich udział w reakcji alkilowania indolu przez **137** przyniósł pozytywne rezultaty w postaci nadmiarów enancjomerycznych produktów wyższych lub równych 36% charakterystycznych dla **O38**. Nie jest wykluczone, iż mechanizm oddziaływania substratów z katalizatorem w omawianej reakcji jest odmienny w zależności od stosowanej **ArKM**. Warto zwrócić uwagę na zależność nadmiaru enancjomerycznego **158** od charakteru elektronowego podstawników wyrażonego stałą Hametta dla katalizatorów zawierających jeden i kilka tych samych podstawników elektroakceptorowych (*Rysunek 117*, *Tabela 15*). Dla szeregu podstawników trifluorometylowych można zaobserwować, iż nadmiar enancjomeryczny produktów wzrasta wraz ze stałą Hametta, czyli wraz

z elektronoakceptorowym charakterem podstawników. Potwierdza to korzystny wpływ redukcji gęstości elektronowej w obrębie grupy benzylowej katalizatora na stereoselektywność alkilowania indolu za pomocą **137**. Prawidłowość ta nie dotyczy jednak grupy nitrowej wbudowanej w organokatalizator, w związku z czym nie można uogólnić stwierdzenia, że elektrone właściwości podstawników w części benzylowej katalizatora wpływają w określony jednoznaczny sposób na uzyskany nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**.

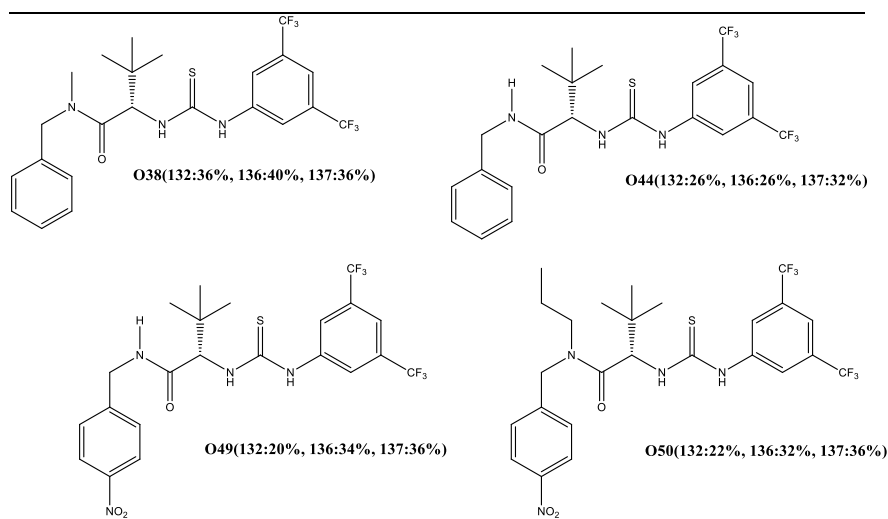


Rysunek 117 Organokatalizatory tiomocznikowe **O45**, **O46**, **O48** i nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji indolu ze związkiem **157**

Tabela 15 Stałe Hammetta oraz nadmiar enancjomeryczny produktów dla reakcji alkilowania indolu przez związek **157** w obecności organokatalizatorów **O45**, **O46**, **O48**

Lp	Katalizator	σ_m	σ_p	$\Sigma\sigma$	ee [%]
1	O45	0,43	-	0,43	42
2	O46	-	0,54	0,54	44
3	O49	0,43	-	0,86	45

Kolejnym aspektem jaki należy rozważyć, testując otrzymane organokatalizatory, jest obecność wiązania NH w lewej części organokatalizatora (obszar żółty na *Rysunku 100*). Teoretycznie mogłoby brać ono udział w wiązaniu wodorowym tworzącym się pomiędzy organokatalizatorem oraz substratami. W celu zweryfikowania tej hipotezy trzeba porównać stereoselektywność wyrażoną nadmiarem enancjomerycznym **158** dla katalizatorów różniących się tylko obecnością wiązania NH. Są to odpowiednio pary katalizatorów **O38** i **O44** oraz **O49** i **O50**. Ich struktury oraz nadmiary enancjomeryczny reakcji prowadzonych w ich obecności prezentuję na *Rysunku 118*.

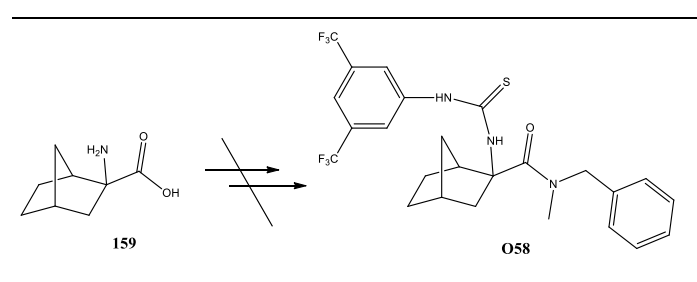


Rysunek 118 Organokatalizatory tiomocznikowe **O38**, **O44**, **O49**, **O50** i nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą pochodnych **132,136,137**

Analizując przedstawione dane można zauważyć, iż porównanie nadmiarów enancjomerycznych produktów uzyskanych w obecności organokatalizatorów **O38** i **O44** sugeruje, iż obecność ugrupowania NH negatywnie wpływa na stereoselektywność procesu. Natomiast w przypadku związków **O49** i **O50** wniosek byłby przeciwny, gdyż dwa spośród trzech nadmiarów enancjomerycznych wyższe były dla organokatalizatora zawierającego ugrupowanie NH. To dowodzi, iż fragment cząsteczki katalizatora wyposażony w potencjalne wiązanie NH lub N-alkil ma wpływ na stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**, ale nie jest to jednoznacznie negatywne lub pozytywne oddziaływanie, najprawdopodobniej drugorzędne. Dla każdego przypadku należy je rozpatrywać osobno.

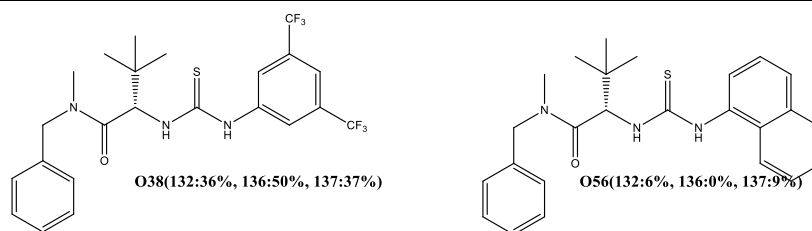
Warto jednak zauważyć, że reakcje z udziałem benzylidenowej pochodnej KM (**132**) skutkowały w znacznej większości przypadków najniższym nadmiarem enancjomerycznym produktów (w porównaniu do pochodnych p-chlorobenzylidenowej (**136**) i p-nitrobenzylidenowej (**137**)). Wnioskiem tego spostrzeżenia jest to, iż na stereoselektywność rozpatrywanej reakcji korzystnie wpływają podstawniki elektronoakceptorowe w **ArKM**. Wyjątki dotyczą organokatalizatorów **O52**, **O53**, **O54**, **O55** (Tabela 14). W przypadku tych katalizatorów reakcje z **132** skutkowały najwyższym nadmiarem enancjomerycznym **158**. Wszystkie te cztery katalizatory wyróżniały się tym, że modyfikacja nastąpiła na węglu asymetrycznym- zamiast t-butylu, jak w katalizatorze **O38**, występowały odpowiednio metyl (**O52**), izopropyl (**O53**), izobutyl (**O54**), benzyl (**O55**). Trudno uzasadnić tę prawidłowość. Co więcej, niemożliwe jest wskazanie liniowej zależności między wielkością podstawnika i nadmiarem enancjomerycznym. Natomiast z całą mocą

można stwierdzić, że *t*-butyl jako podstawnik na węglu asymetrycznym organokatalizatora stosowanego jako czynnik indukujący asymetrię w reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM** zdecydowanie najkorzystniej wpływa na stereoselektywność, niezależnie od zmiany warunków reakcji czy budowy **ArKM**. W związku z tym, iż wprowadzanie ewentualnych większych podstawników w miejsce *t*-butylu byłoby zasadne, dokonałam próby syntezy analogu przedstawionego na *Rysunku 119*. Niestety bardzo ograniczona rozpuszczalność produktów pośrednich począwszy od Boc-aminokwasu-pochodnej związku **159**, znacznie utrudniała pracę z nimi oraz uniemożliwiała identyfikację. Ze względu na kosztocłonność syntezy, nie podjęłam próby jej optymalizacji, nie otrzymawszy czystego katalizatora **O58**.



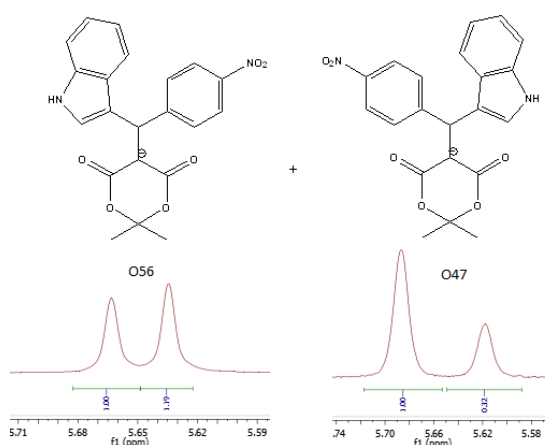
Rysunek 119 Planowana synteza katalizatora tiomocznikowego **O58**

Ostatni zakres modyfikacji organokatalizatora obejmował zastąpienie fragmentu 3,5-di(trifluorometylo)fenyloвого podstawnikiem naftyłowym. Przyczynkiem do tej zmiany było modelowanie molekularne badanego układu. Wskazywało ono bowiem, iż to 3,5-di(trifluorometylo)fenylowa część organokatalizatora może oddziaływać z aromatycznym fragmentem **ArKM** poprzez interakcje π - π . Te dwa ugrupowania były ułożone w najczęściej występującej konformacji organokatalizator – substraty niemal równolegle. W celu wzmocnienia potencjalnych oddziaływań π - π przeprowadziłam syntezę katalizatora wyposażonego w podstawnik naftyłowy mający doprowadzić do szerszej delokalizacji elektronów. Następnie poddałam otrzymany katalizator testowi w postaci weryfikacji stereoselektywności reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**. Strukturę katalizatora **O56** oraz wyniki nadmiarów enancjomerycznych prezentuję na *Rysunku 120*.



Rysunek 120 Organokatalizatory tiomocznikowe **O38**, **O57** i nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **132**, **136**, **137**

Nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM** w obecności organokatalizatora **O56** były niskie. Pozytywnym aspektem przeprowadzenia tej modyfikacji jest wniosek, że jednak ten fragment organokatalizatora ma zasadniczy wpływ na katalizę. Co więcej, modyfikacja (w kierunku zwiększenia oddziaływań π - π) w tym fragmencie organokatalizatora jest niewskazana, gdyż obniża stereoselektywność reakcji. Najprawdopodobniej przyczynia się do osłabienia wiązań wodorowych między katalizatorem (protonami tioamidowymi) i substratami. To byłyby jedyne wnioski, gdyby nie wyniki obserwacji widm ^1H NMR soli diastereoizomerycznych produktów reakcji z (*R*)-1-fenylloetyloaminą. Okazało się, że w jednym przypadku (reakcja *p*-nitrobenzylidenoowej pochodnej (**137**) z indolem w obecności **O56**) w mieszaninie produktów występuje nadmiar enancjomeru przeciwnego w stosunku do dotychczas przeprowadzonych reakcji (Rysunek 121).



Rysunek 121 Sygnały pochodzące od protonów diastereotopowych soli diastereoizomerycznych produktów reakcji alkilowania indolu za pomocą **137** przy użyciu katalizatorów **O56** (po lewej) i **O47** (po prawej)

Jedną z przyczyn odmiennego wyglądu widm soli diastereoizomerycznych indolu alkilowanego za pomocą pochodnej **137** w obecności **O56** w porównaniu do pozostałych przypadków może być po prostu zmiana przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od

protonów metinowych poszczególnych soli diastereoizomerycznych. Z drugiej strony, może to wskazywać na odmienny mechanizm reakcji faworyzujący powstawanie przeciwnego enancjomeru. Jednak tak niski nadmiar enancjomeryczny wskazuje, iż asymetryczny przebieg reakcji w tym kierunku wymagałby poważnych zmian w układzie (reagenty, warunki). Rezultaty weryfikacji, stereoselektywności organokatalizatora **O56** sugerują, iż oddziaływania π - π między przepstrywanym fragmentem katalizatora i substratami nie występują lub odgrywają nieznaczącą rolę w mechanizmie katalizy. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż modelowanie stanu przejściowego złożonego z małych cząsteczek organicznych jest odmienne od dokowania małych cząsteczek do określonego centrum aktywnego biocząsteczki. Znaczenie mają tu subtelne oddziaływania chemiczne- nietrwałe wiązania wodorowe, interakcje π - π , zawady steryczne. Ponadto miejsca tworzenia się wiązań wodorowych są nieznane w przeciwieństwie do dokowania związków organicznych do opisanych białek. W przypadku biomolekuł centra aktywne są z reguły na tyle dobrze opisane pod kątem oddziaływań z różnymi związkami biologicznie czynnymi, że na tej podstawie można zawęzić obserwacje do określonych potencjalnych wiązań wodorowych. Ponadto kompleks organokatalizator- **ArKM** ułożone w sposób określony za pomocą modelowania molekularnego może znacznie zmienić swój wygląd w stanie przejściowym- podczas zderzenia z cząsteczką indolu. Badany kompleks organokatalizator- substraty jest na tyle nietrwały, że nie można go badać za pomocą NMR czy IR. Z tego powodu zapewne także zespoły chemiczne zajmujące się organokatalizą nie wskazują konkretnego mechanizmu oddziaływania organokatalizatora z substratami, a jedynie potencjalne jego formy. wynikające z szeregu eksperymentów chemicznych.

Na podstawie wyników przedstawionych w *Tabeli 14* oraz wcześniejszych badań dotyczących stereochemii reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**. można dokonać próby podsumowania:

- a) Organokatalizatory tiomocznikowe jednofunkcyjne wpływają na przebieg reakcji alkilowania indolu za pomocą **ArKM**. Przy czym stereoselektywność zależy silnie od stosowanego rozpuszczalnika. Najkorzystniej na nadmiar enancjomeryczny produktów oddziałują rozpuszczalniki niepolarne (heksan, pentan, cykloheksan, toluen).
- b) Organokatalizator **O38** w zoptymalizowanych warunkach reakcji wykazuje najwyższą stereoselektywność reakcji alkilowania indolu za pomocą: benzyliденowej pochodnej kwasu Meldruma (w toluenie): 36%ee oraz p- chlorobenzylidenowej pochodnej kwasu

Meldruma (w heksanie) 58% ee. Dla tych dwóch pochodnych kwasu Meldruma (**132** oraz **136**) modyfikacje struktury organokatalizatora nie wpłynęły na wzrost stereoselektywności.

- c) W reakcji alkilowania indolu za pomocą p-nitrobenzylidenowej pochodnej kwasu Meldruma odnotowałam wzrost stereoselektywności przy zastosowaniu modyfikowanych organokatalizatorów tiomocznikowych. Najwyższy nadmiar enancjomeryczny uzyskałam przy użyciu organokatalizatora **O47**. Był to wynik 48% ee (w stosunku do 36% ee w reakcji z udziałem katalizatora **O38**).
- d) Poszczególne modyfikacje organokatalizatorów tiomocznikowych i ich wpływ na nadmiar enancjomeryczny produktów nie pozwalają na odnalezienie wyraźnych tendencji wskazujących na bezsprzecznie pozytywne i negatywne zmiany struktury katalizatorów w odniesieniu do reakcji alkilowania indolu za pomocą różnych **ArKM**. Można jedynie stwierdzić, iż:
- Organokatalizator najefektywniejszy, **O47** nie posiadał w części benzyłowej podstawników elektronoakceptorowych, od **O38** różnił się jedynie wielkością fragmentu aromatycznego (podstawnik naftyłowy zamiast fenyłowego). Obniżenie gęstości elektronowej w części benzyłowej organokatalizatora podwyższa stereoselektywność rozpatrywanej reakcji w przypadku reakcji z pochodną **137** w toluenie.
 - Wiązanie N-H w części amidowej organokatalizatora ma niewielki wpływ na stereoselektywność reakcji.
 - Podstawnik na węglu asymetrycznym organokatalizatora ma znaczenie podczas katalizy. Spośród zweryfikowanych podstawników najkorzystniejszy okazał się *t*-butyl, zmniejszenie rozmiarów podstawnika skutkuje obniżeniem stereoselektywności reakcji.
 - Modyfikacja organokatalizatora w części 3,5-di(trifluorometylo)fenyłowej nie jest wskazana w badanej reakcji. Fragment ten, odpowiadając za kwasowość protonów tioamidowych, wzmacnia wiązania wodorowe w kompleksie organokatalizator-substraty, kluczowe przy stereoselektywnym przebiegu reakcji.

Organokatalizatory tiomocznikowe są uniwersalne jako grupa związków katalizujących różnego typu reakcje, a możliwość ich różnorodnych modyfikacji jest zaletą. Jednak patrząc na to z drugiej strony, wyniki prowadzonych badań dowodzą, iż niewielka zmiana struktury katalizatora ma duży wpływ na stereoselektywność reakcji. Co więcej,



sterowanie tymi zmianami jest niełatwe z uwagi na mnogość czynników mających wpływ na stereoselektywność.

Wyniki zaprezentowane w rozdziale: „Synteza nowych chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych” zostały ujęte w publikacji naukowej: Najda E., Zakaszewska A., Janikowska K., Makowiec S. „*Study on applying new thiourea organocatalysts for the synthesis of 5-(1H-indol-3-yl)methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones a source of chiral 3-indoymethyl ketenes*”, *Synthetic Communications*, 2017, DOI 10.1080/00397911.2017.1383432.

4. Podsumowanie i wnioski

W ramach Studiów Doktoranckich na Politechnice Gdańskiej badałam reaktywność aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma (1,3-dioksano-4,6-dionu) wobec heterocyklicznych związków aromatycznych. Związki otrzymane na tej drodze stanowią interesujące produkty pośrednie w chemii farmaceutyków. Do najważniejszych zrealizowanych przeze mnie celów zaliczam to, że:

- Wykazałam iż aryldenowe pochodne kwasu Meldruma stanowią alternatywne środki alkilujące, które wydajnie reagują z heterocyklicznymi związkami aromatycznymi w reakcji alkilowania Friedla-Craftsa nawet bez udziału kwasu Lewisa.
- Wyjaśniłam mechanizm alkilowania indolu w procedurze „one pot” z udziałem kwasu Meldruma i aldehydu benzoowego uzasadniający słuszność syntezy aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma i stosowanie ich jako czynników alkilujących zwłaszcza w przypadku mniej reaktywnych od indolu heterocyklicznych związków aromatycznych.
- Udowodniłam, że reakcja alkilowania indolu za pomocą aryldenowych pochodnych kwasu Meldruma może przebiegać w pewnym stopniu stereoselektywnie z udziałem organokatalizatorów tiomocznikowych jednofunkcyjnych. Otrzymałam produkty alkilowania indolu w formie enancjomerów o stosunku ilościowym maksymalnie 79:21 (nadmiar enancjomeryczny 58%)
- Otrzymałam na drodze syntezy chemicznej 13 nowych organokatalizatorów tiomocznikowych, nieopisanych w literaturze chemicznej. Wśród nich jeden wykazywał lepsze właściwości indukcji asymetrii w reakcji alkilowania indolu przez

p-nitrobenzylidenową pochodną kwasu Meldruma niż organokatalizatory dostępne komercyjnie - stosunek enancjomerów wynosił 74:26.

- Opisałam budowę przestrzenną jednego z organokatalizatorów na podstawie analizy widm 2D ¹HNMR ROESY i NOESY
- Opisałam funkcjonalną metodę określania nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych produktów reakcji alkilowania heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą arylidenowych pochodnych kwasu Meldruma przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego.

Stereochemia jest dziś prężnie rozwijającą się dziedziną chemii, o niebagatelnym znaczeniu zwłaszcza w odniesieniu do związków o potencjalnej aktywności biologicznej. Wyniki przeprowadzonych przeze mnie eksperymentów otwierają drogę do asymetrycznej syntezy diarylowych pochodnych kwasu Meldruma, których profil aplikacyjny jest obiecujący. Organokatalizatory niekowalencyjne, wpisując się w nurt „zielonej chemii” są przyszłością wśród wyrafinowanych narzędzi w rękach nie tylko chemika organika, który dąży do stereoselektywnego przebiegu reakcji, ale także obliczeniowca, który opíše detale katalizy oraz analityka, który rozdzieli chiralne produkty.

Badania przeprowadzone przeze mnie w ramach Studium Doktoranckiego były współfinansowane przez Fundację Nauki Polskiej w ramach grantu POMOST/2013-8/6 “Organocatalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Reactions of Aromatic Heterocycles with 5-methylene Meldrum’s Acid Derivatives. New Synthetic Method of Biological and Pharmaceutical Interesting Moieties”.

Osiągnięcia naukowe

1. Publikacje naukowe (z zakresu tematyki doktoratu)

- a) E. Najda-Mocarska, A. Zakaszewska, S. Makowiec, „Practical Method for Preparation of 2,2-Dimethyl-5-{aryl[(hetero)aryl]methyl}-1,3-dioxane-4,6-diones: synthesis and mechanistic study”, *Synthesis*, 2016, 48, 3589–3596
- b) E. Najda-Mocarska, A. Zakaszewska, K. Janikowska, S. Makowiec, „New thiourea organocatalysts and their application for the synthesis of 5-(1H-indol-3-yl)methyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones a source of chiral 3-indoymethyl ketenes”, *Synthetic Communications*, 2017, DOI 10.1080/00397911.2017.1383432

2. Publikacje naukowe spoza zakresu tematyki doktoratu

- a) S. Makowiec, E. Najda, K. Janikowska, „Thermal Decomposition of Carbamoyl Meldrum`s Acids: A Starting Point for the Preparation of 1,3-Oxazine Derivatives”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, 52, 1, 205–210
- b) A. Zakaszewska, E. Najda, S. Makowiec, „The stereoselective formation of β -lactams with acyl ketenes generated from 5-acyl-Meldrum's acids”, *New journal of chemistry*, 2016, 40, 6546 – 6549
- c) A. Zakaszewska, E. Najda-Mocarska, S. Makowiec, „A new approach to the stereoselective synthesis of trans-3-carbamoyl- β -lactam moieties”, *New Journal of Chemistry*, 2017, 41, 2479-2489
- d) A. Zakaszewska, E. Najda-Mocarska, S. Makowiec, „Evidence for umpolung type of [2+2] cycloaddition of 2-carbamoyl ketenes”, *New Journal of Chemistry*, 2017, DOI: 10.1039/C7NJ00830A

3. Doniesienia konferencyjne

- a) E. Najda, „Reactivity of the N-[(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidene)(hydroxy)methyl]-4-methylbenzenesulfonamide-vinyllic substytution in the Acyl Meldrum`s acid derivative”, *International Conference BioTech 2013*, Sopot, Poland, June 28-28, 2013, oral presentation
- b) E. Najda, „Boron difluoride complexes of Meldrum`s acids as a tool for research of reaction mechanisms”, *International Conference on Molecular Biotechnology and*

Innovations for Healthy Life, Bioinnovation and Scan Balt FORUM 2013, Gdańsk, October 16-18, 2013, poster

- c) E. Najda, A. Zakaszewska, „Reaktywność 1,3-dikarbonylowych ylidów jodoniowych”, Konferencja Dokonania Naukowe Doktorantów II, Kraków, 12-14 kwietnia 2014-05-09, poster
- d) E. Najda, „Utlanianie β - karboenamidów kwasu octowego za pomocą związków jodu (III)”, Konferencja Wpływ Młodych Naukowców na Osiągnięcia Polskiej Nauki VI”, 25 kwietnia 2014, poster
- e) E. Najda, A. Zakaszewska, S. Makowiec, „Generowanie rodników nitroksylowych z zastosowaniem układu diacetoksyjodobenzen-sole miedzi (II)”, II Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, 7-8 maja 2014, poster
- f) E. Najda, A. Zakaszewska, „Nowa metoda syntezy cyklicznych pseudopeptydów wykorzystująca 1,3-dioksydion jako odczynnik sprzęgający- badania rozpoznawcze”, Konferencja Dokonania Naukowe Doktorantów II, Kraków, 12-14 kwietnia 9 maja 2014, artykuł
- g) E. Najda, S. Makowiec, K. Janikowska, Alkilowanie Friedla-Craftsa`a związków heterocyklicznych za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma”, 57. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego. Chemia–Nadzieje i Marzenia, Częstochowa, 14-18 września 2014, poster
- h) E. Najda, A. Zakaszewska, S. Makowiec, K. Janikowska, „¹HNMR jako narzędzie do określania nadmiaru enancjomerycznego w reakcjach alkilowania Friedela-Craftsa”, X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź 16-18 kwietnia 2015, poster
- i) E. Najda, A. Zakaszewska, S. Makowiec, K. Janikowska, M. Szewczyk „Organokatalizatory w syntezie związków biologicznie czynnych opartych na strukturze indolu”, BioMed Session 2015, Gdańsk 12.12.2015, poster
- j) E. Najda, A. Zakaszewska, S. Makowiec, K. Janikowska, „Synteza nowych katalizatorów tiomocznikowych przydatnych w stereoselektywnych reakcjach alkilowania Friedla-Craftsa”I Wielkopolskie Sympozjum Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów BioOrg 2015, Poznań 05.12.2015, poster
- k) E. Najda, A. Zakaszewska, S. Makowiec, K. Janikowska „Asymetryczna synteza alkilowania Friedla-Craftsa indolu za pomocą 5-aryliidenowych pochodnych kwasu

Meldruma”, 58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Gdańsku, Gdańsk 21-25.09.2015, poster

- l) E. Najda, S. Makowiec, „Thiourea Organocatalysts in Asymmetric Catalysis”, Progress in organic Synthesis, Gdańsk 23-25.06.2016, poster.
- m) E. Najda- Mocarcka, A. Zakaszewska, S. Makowiec, „Organokatalizatory tiomocznikowe –synteza i zastosowanie”, 60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego we Wrocławiu, Wrocław, 17-21.2017, poster.

4. Udział w projektach grantowych

- a) Grant Fundacji Nauki Polskiej POMOST/2013-8/6 “Organocatalyzed Asymmetric Friedel-Crafts Reactions of Aromatic Heterocycles with 5-methylene Meldrum’s Acid Derivatives. New Synthetic Method of Biological and Pharmaceutical Interesting Moieties”- wykonawca.

IV Część eksperymentalna

Odczynniki

Odczynniki używane podczas syntez, dostępne komercyjnie, zakupiono w firmach Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Acros.

Rozpuszczalniki

Rozpuszczalniki przed przeprowadzeniem reakcji przygotowano: suszono destylując nad P_4O_{10} (DCM, DCE, CCl_4), potasu (heksan, cykloheksan, pentan, cykloheksan, toluen) lub nad sit molekularnych 4Å (MeCN, MeOH) oraz przechowywano nad aktywnymi sitami molekularnymi 4Å.

Płytki TLC

Analizę TLC wykonywano na płytkach firmy Merck TLC Silica gel 60 F254. Jako detektor do płytek TLC wykorzystano lampę firmy Spectroline, model ENF-240C/FE emitującą światło o długości fali 254 nm.

Chromatografia kolumnowa

Produkty oczyszczano z pomocą chromatografii kolumnowej. Fazą stałą był żel krzemionkowy ZEOprep 60/40-63 microns SI 24001.

Analiza spektralna

Identyfikacji struktury produktów dokonano na podstawie analizy widm protonowych i węglowych wykonanych w Międzyuczelnianym Laboratorium NMR Politechniki Gdańskiej, Uniwersytetu Gdańskiego i Uniwersytetu Medycznego na spektrometrze Varian Gemini 500 oraz w pracowni Katedry Chemii Nieorganicznej Politechniki Gdańskiej na spektrometrze Bruker 400.

Analiza masowa

Widma masowe *high resolution* wykonywane były na Spektrometrze (TOF) – LCT wyposażonym w układ jonizacyjny typu electro-spray znajdującym się w Wydziałowym Laboratorium Pomiarowym Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego.

Temperatura topnienia

Pomiaru temperatury topnienia dokonano przy użyciu kriometrów: Warsztat Elektromechaniczny Warszawawa, Stuart SMP30.

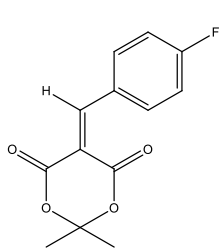
Skręcalność właściwa

Pomiaru skręcalności właściwej dokonano przy użyciu polarymetru AUTOPOL II automatic polarimeter Rudolph Research Flauders New Jersey

1. Synteza arylienenowych pochodnych kwasu Meldruma

Arylienenowe pochodne kwasu Meldruma otrzymano zgodnie z procedurami literaturowymi^{120, 125, 132}. Związki **132**, **133**, **134**, **136**, **137** są opisane w literaturze¹³². Związek **135** opisują poniżej:

Synteza według procedury literaturowej¹³²: 4-fluorobenzaldehyd (0.62 g, 5 mmol, 1 equiv) dodano do roztworu kwasu Meldruma (0.79 g, 5.5 mmol, 1.1 equiv) w bezwodnym benzenie (25 ml). Następnie dodano AcOH (28 μ L, 0.5 mmol, 10 mol %) i piroolidynę (30 μ L, 0.5 mmol, 10 mol %). Mieszano przez 16h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono AcOEt (50 ml). Powstałą zawiesinę przesączono, a przesącz poddano ekstrakcji NaHCO₃ i H₂O. Fazę organiczną poddano suszeniu MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt przekrystalizowano z EtOH, otrzymując żółte kryształy w ilości 0,85g (68%, m: 138-140°C).

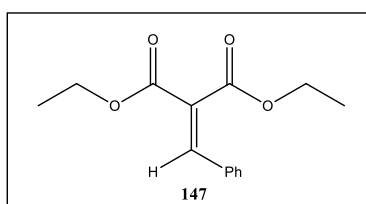


¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 8.39 (s, 1 H), 8.16–8.19 (m, 2H), 7.15–7.19 (m, 2 H), 1.80 (s, 6 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 166.0 (d, J = 259.0 Hz), 163.5, 160.1, 156.9, 137.0 (d, J = 9.6 Hz), 128.3, 116.4 (d, J = 21.5 Hz), 114.3, 104.9, 27.9.

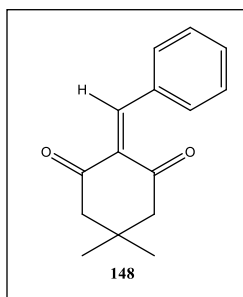
HRMS (ESI⁺): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₂FO₄: 251.0720; found: 251.0701.

Synteza innych odczynników alkilujących



Procedura otrzymywania **147**: Malonian dietylu (11,5 mmola, 1,84g) rozpuszczono w 20ml benzenu. Dodano benzaldehyd (11 mmoli, 1,6g), kwas benzoesowy (1,2 mmola, 0,15

g), piperydynę (1,9 mmol, 0,16 g). Mieszano w temperaturze wrzenia z nasadką Deana-Starka przez 2 h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie octan etylu/heksan 1:10. Otrzymano 0,92 g produktu w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 34%. Dane spektralne zgodne z literaturowymi²⁰⁵.

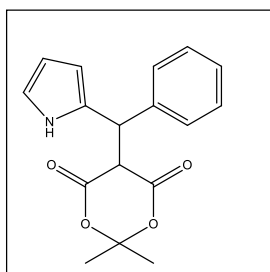


Procedura otrzymywania **148**: 5,5-dimetylo-1,3-cykloheksanodion (10 mmoli, 1,36 g) rozpuszczono w 8 ml EtOH. Dodano benzaldehyd (10 mmoli, 1,06 g), KOH (5 mmoli, 0,28 g). Mieszano w temperaturze wrzenia przez 3 h. Wylano na 100 g lodu. Odsączono. Krystalizowano z EtOH. Otrzymano 0,4 g produktu w postaci białych kryształów z wydajnością 17%. Dane spektralne zgodne z literaturowymi²⁰⁶.

2. Alkilowanie heterocyklicznych związków aromatycznych za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma bez udziału organokatalizatorów

Generalna procedura alkilowania **HZA** za pomocą **ArKM**: Odpowiednią aryliidenową pochodną kwasu Meldruma (1 mmol), heterocykliczny związek aromatyczny (ilość wyszczególniono w Tabeli 3) oraz (opcjonalnie- Tabela 3) 10% molowych katalizatora rozpuszczono w odpowiednim bezwodnym rozpuszczalniku (5 ml, Tabela 3). Całość mieszano- temperatura i czas charakterystyczny dla danej reakcji (Tabela 3). Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt poddano oczyszczaniu za pomocą chromatografii kolumnowej.

Analiza spektralna i masowa produktów:

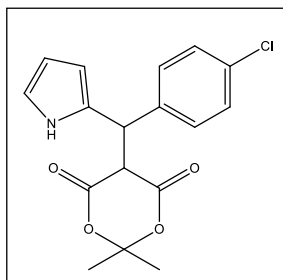


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci brązowego oleju; wydajność: 44 mg (30%).

¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ = 9.13 (s, 1 H), 7.30–7.22 (m, 3 H), 7.14–7.13 (m, 2 H), 6.78–6.77 (m, 1 H), 6.18–6.17 (m, 1 H), 6.14 (q, J = 2.9 Hz, 1 H), 5.44 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 125 MHz): δ = 166.0, 165.6, 140.0, 130.1, 128.9, 128.3, 127.5, 118.7, 109.1, 108.3, 106.0, 52.4, 42.3, 28.5, 27.5.

HRMS (ESI+): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈NO₄: 300.1236; found: 300.1258.

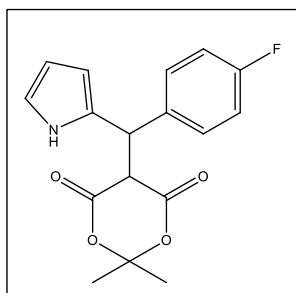


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci brązowego oleju; wydajność: 96 mg (58%)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 9.22 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.80–6.71 (m, 1 H), 6.26–6.18 (m, 2 H), 5.47 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.16 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.70 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 165.6, 165.2, 137.9, 133.2, 129.5, 128.9, 128.9, 118.9, 109.1, 108.3, 105.8, 52.1, 41.4, 28.4, 27.4.

HRMS (ESI+): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₁₇ClNO₄: 334.0845; found: 334.0848.

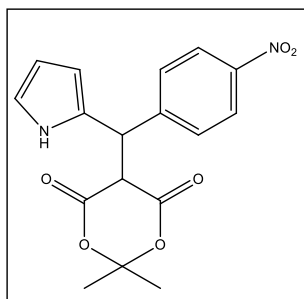


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 71 mg (45%)

¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ = 9.14 (s, 1 H), 7.18–7.14 (m, 2 H), 7.00–6.97 (m, 2 H), 6.79–6.78 (m, 1 H), 6.17–6.15 (m, 1 H), 6.15–6.13 (m, 1H), 5.43 (s, 1 H), 4.24 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H).

¹³C NMR (CD₂Cl₂, 125 MHz): δ = 165.9, 165.4, 162.2 (d, J = 245.0 Hz), 135.8, 130.3 (d, J = 7.9 Hz), 129.9, 118.8, 115.3 (d, J = 21.5 Hz), 109.1, 108.4, 106.1, 52.5, 41.6, 28.5, 27.5.

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₇H₁₆FNO₄Na: 340.0960; found: 340.0961.

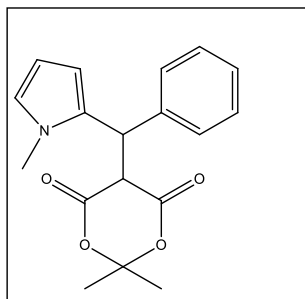


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 4:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 144 mg (84%)

¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 9.15 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.83–6.81 (q, J = 2.9 Hz, 1 H), 6.24–6.20 (m, 1H), 6.18–6.19 (m, 1 H), 5.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 1.81 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.4, 165.0, 147.0, 146.9, 129.0, 128.3, 123.8, 119.4, 109.8, 108.5, 106.1, 52.1, 41.5, 28.4, 27.3$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$: 345.1087; found: 345.1080.

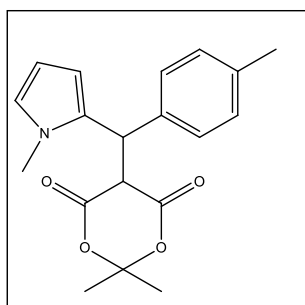


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność: 123 mg (79%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.32\text{--}7.24$ (m, 5 H), 6.60–6.59 (m, 1 H), 6.29–6.27 (m, 1 H), 6.14–6.11 (m, 1 H), 5.34 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.0, 164.2, 139.0, 130.5, 129.3, 128.6, 127.5, 122.6, 108.6, 107.0, 105.3, 52.3, 41.5, 34.3, 28.5, 27.8$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4$: 314.1391; found: 314.1388.

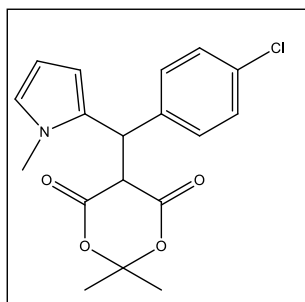


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność: 96 mg (59%)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.16\text{--}7.02$ (m, 4 H), 6.57 (s, 1 H), 6.25–6.23 (m, 1 H), 6.13–6.10 (m, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 4.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.1, 164.2, 137.1, 135.9, 130.7, 129.3, 129.2, 122.5, 108.4, 106.9, 105.2, 52.3, 41.2, 34.2, 28.4, 27.7, 21.3$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 328.1548; found: 348.1572.

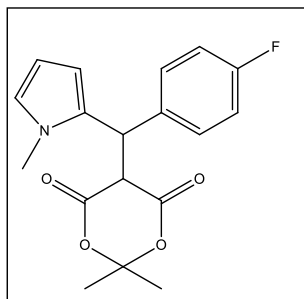


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność: 159 mg (92%)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.26\text{--}7.17$ (m, 4 H), 6.57–6.54 (m, 1 H), 6.24–6.22 (m, 1 H), 6.13–6.10 (m, 1 H), 5.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.9, 163.8, 137.4, 133.4, 130.9, 130.0, 128.7, 122.8, 108.6, 107.1, 105.3, 52.2, 40.6, 34.2, 28.4, 27.6$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$: 348.1003; found: 348.0999.

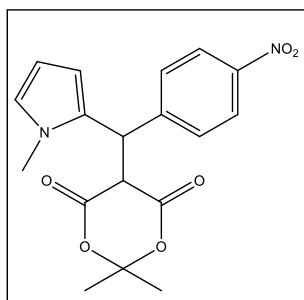


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność: 105 mg (64%)

^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.26\text{--}7.22$ (m, 2 H), 6.97–6.94 (m, 2 H), 6.58–6.57 (m, 1 H), 6.25–6.24 (m, 1 H), 6.12–6.11 (m, 1 H), 5.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.0, 163.9, 162.2$ (d, $J = 245.9$ Hz), 134.5, 131.1 (d, $J = 7.9$ Hz), 130.5, 122.7, 115.4 (d, $J = 21.5$ Hz), 108.6, 107.0, 105.3, 52.3, 40.6, 34.2, 28.4, 27.7.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$: 332.1297; found: 332.1294.

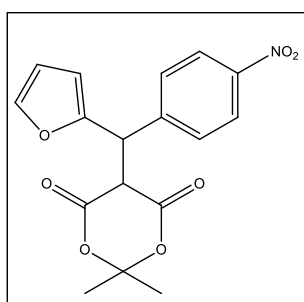


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 4:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 107 mg (60%)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.13$ (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 7.45 (d, $J = 9.1$ Hz, 2 H), 6.63–6.61 (m, 1 H), 6.26–6.23 (m, 1 H), 6.16–6.13 (m, 1 H), 5.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 4.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 3.38 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.6, 163.6, 147.3, 146.7, 130.4, 128.9, 123.7, 123.2, 108.9, 107.5, 105.6, 52.2, 40.5, 34.2, 28.4, 27.6$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$: 359.1242; found: 359.1240.



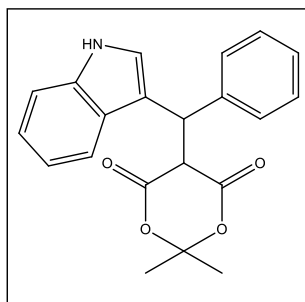
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 4:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 40 mg (23%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.17$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 6.37 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H), 6.09 (d, $J =$

2.9 Hz, 1 H), 5.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.68 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 163.9, 163.8, 151.7, 145.2, 142.2, 131.1, 129.9, 123.9, 111.1, 108.8, 105.7, 50.4, 43.2, 28.4, 27.6.

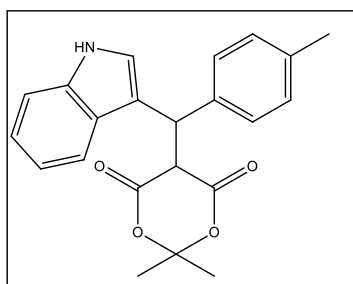
HRMS (ESI+): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_7$: 346.0927; found: 346.0925.



Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 124 mg (71%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.18 (s, 1 H), 7.44–7.35 (m, 5 H), 7.30–7.17 (m, 4 H), 7.08–7.05 (m, 1 H), 5.65 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.71 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.8, 164.9, 140.0, 136.0, 129.3, 128.6, 127.4, 127.2, 124.4, 122.5, 119.9, 119.3, 115.2, 111.4, 105.4, 52.1, 41.9, 28.3, 28.2.

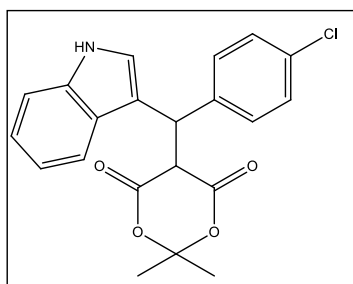


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 118 mg (65%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.18 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37–7.34 (m, 2 H), 7.30–7.25 (m, 2 H), 7.21–7.14 (m, 2 H), 7.09–7.05 (m, 2 H), 5.61 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.8, 164.9, 137.0, 136.9, 136.0, 129.5, 129.3, 129.1, 124.3, 122.5, 119.9, 119.3, 115.4, 111.4, 105.4, 52.1, 41.6, 28.4, 28.2, 27.8.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 364.1549; found: 364.1572.

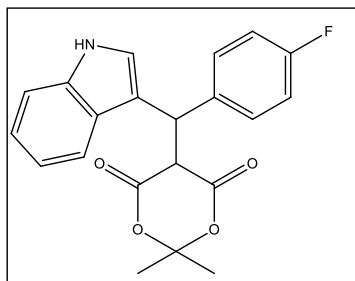


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 162 mg (85%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.20 (s, 1 H), 7.40–7.34 (m, 5 H), 7.26–7.18 (m, 3 H), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 5.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.5, 164.7, 138.6, 136.0, 133.2, 130.8, 128.7, 127.0, 124.2, 122.7, 120.1, 119.1, 114.8, 111.4, 105.4, 52.0, 40.7, 28.4, 27.9$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClNO}_4$: 384.1002; found: 384.0988.

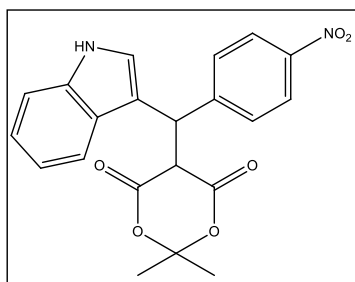


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 152 mg (83%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.17$ (s, 1 H), 7.40–7.36 (m, 5 H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 7.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.97–6.94 (m, 1 H), 5.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.49 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.7, 164.8, 162.1$ (d, $J = 245.9$ Hz), 136.1, 135.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 131.1 (d, $J = 7.9$ Hz), 127.0, 124.2, 122.6, 120.0, 119.2, 115.3 (d, $J = 21.5$ Hz), 115.0, 111.5, 105.5, 52.2, 40.9, 28.4, 27.9.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$: 367.1297 found: 368.1287.

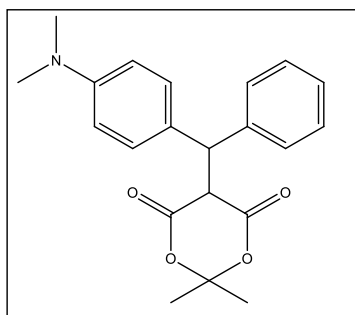


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 4:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 87 mg (44%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.33$ (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.38–7.35 (m, 3 H), 7.22–7.19 (m, 1 H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.1, 164.3, 147.8, 147.1, 135.9, 130.7, 130.3, 124.3, 123.6, 122.9, 120.3, 118.9, 113.8, 111.6, 105.6, 52.1, 40.4, 28.4, 27.7$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$: 395.1243; found: 395.1268.



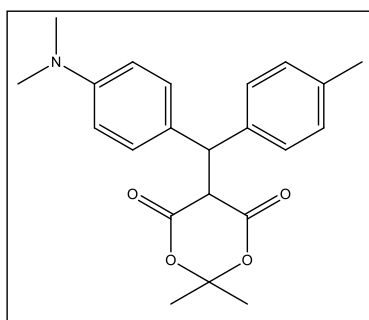
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 37 mg (21%)

^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz): $\delta = 7.34$ –7.26 (m, 4 H), 7.23–7.13 (m, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.8$

Hz, 2 H), 5.23–5.21 (m, 1 H), 4.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.93 (s, 6 H), 1.87 (s, 3 H), 1.58 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.2, 165.0, 140.8, 130.6, 129.2, 128.6, 127.1, 113.7, 105.3, 51.5, 48.8, 41.4, 28.5, 27.9$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 354.1705; found: 354.1756



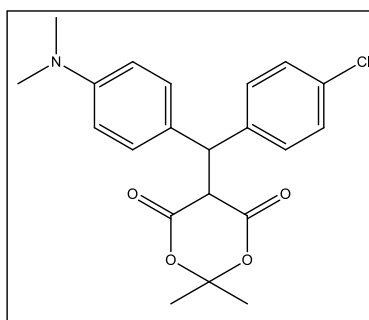
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 85 mg (46%)

^1H NMR (acetone- d_6 , 400 MHz): $\delta = 7.20\text{--}7.18$ (m, 2 H), 7.17–7.08 (m, 4 H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.18–17 (m, 1 H), 4.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H), 2.92 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 1.86

(s, 3 H), 1.57 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.3, 165.1, 137.8, 136.7, 130.5, 129.3, 129.1, 113.8, 105.3, 51.6, 48.6, 41.4, 28.5, 27.9, 21.3$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 368.1862; found: 368.1856.

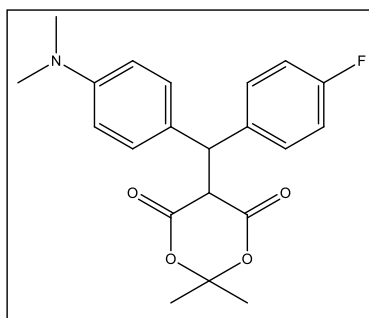


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 42 mg (22%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.27$ (s, 4 H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 2.98 (s, 6 H), 1.76 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.0, 139.6, 135.3, 132.9, 130.7, 130.4, 129.4, 128.6, 113.3, 105.4, 51.5, 48.0, 41.2, 28.5, 27.8$.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClNO}_4$: 388.1316; found: 388.1309.



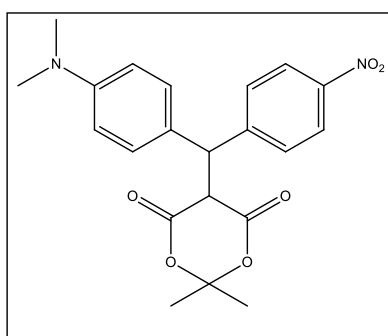
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 28 mg (15%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 7.30\text{--}7.26$ (m, 2 H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95–6.99 (m, 2 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 5.28 (s, 1 H), 4.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 2.93 (s, 6 H), 1.74 (s, 3

H), 1.53 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.9$, 161.9 (d, $J = 245.9$ Hz), 131.0, 130.9, 130.4, 115.1 (d, $J = 21.5$ Hz), 105.4, 51.6, 47.9, 41.7, 28.5, 27.8.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FNO}_4$: 372.1610; found: 372.1607.



Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 38 mg (19%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 8.14$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 4.32 (d, $J = 2.4$ Hz,

1 H), 2.96 (s, 6 H), 1.80 (s, 3 H), 1.60 (s, 3H).

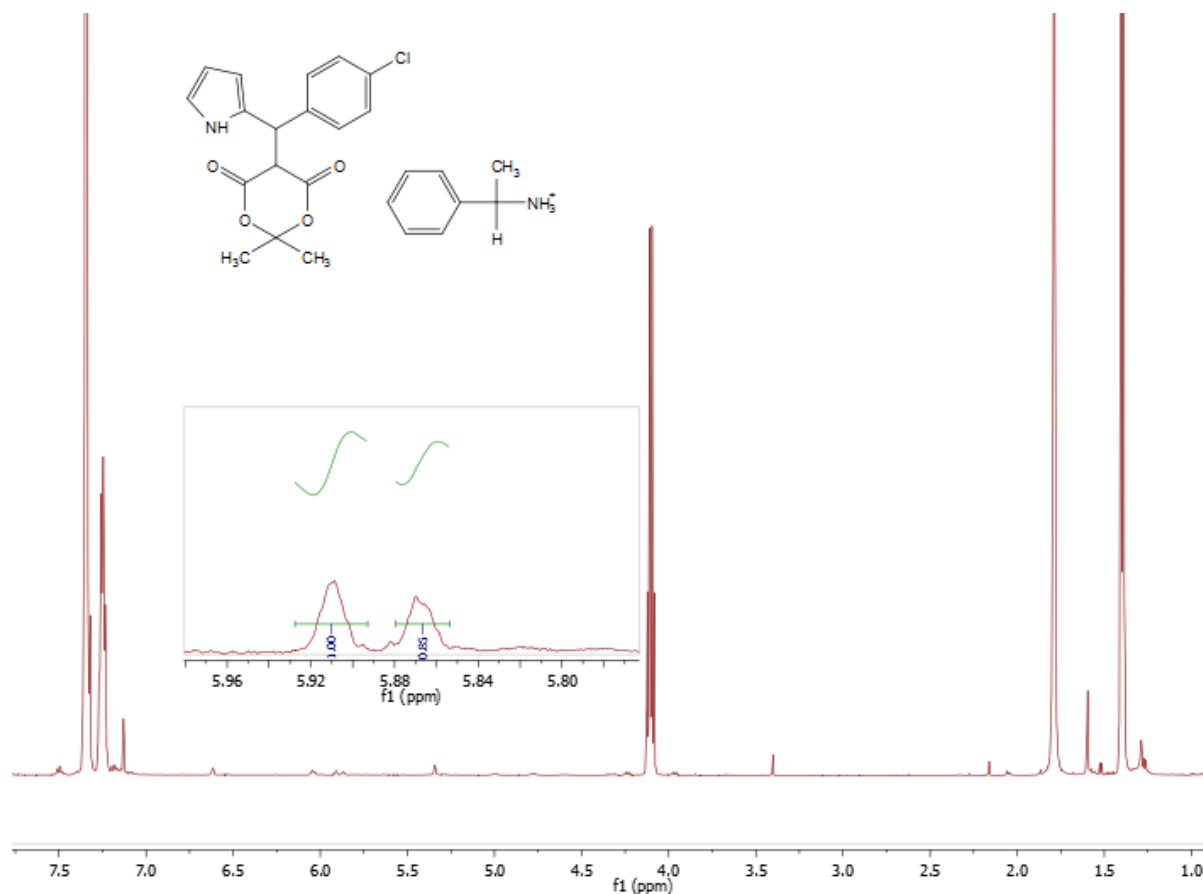
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.7$, 164.6, 148.8, 146.9, 130.7, 130.1, 123.6, 113.5, 105.7, 51.4, 48.1, 41.2, 28.5, 27.7.

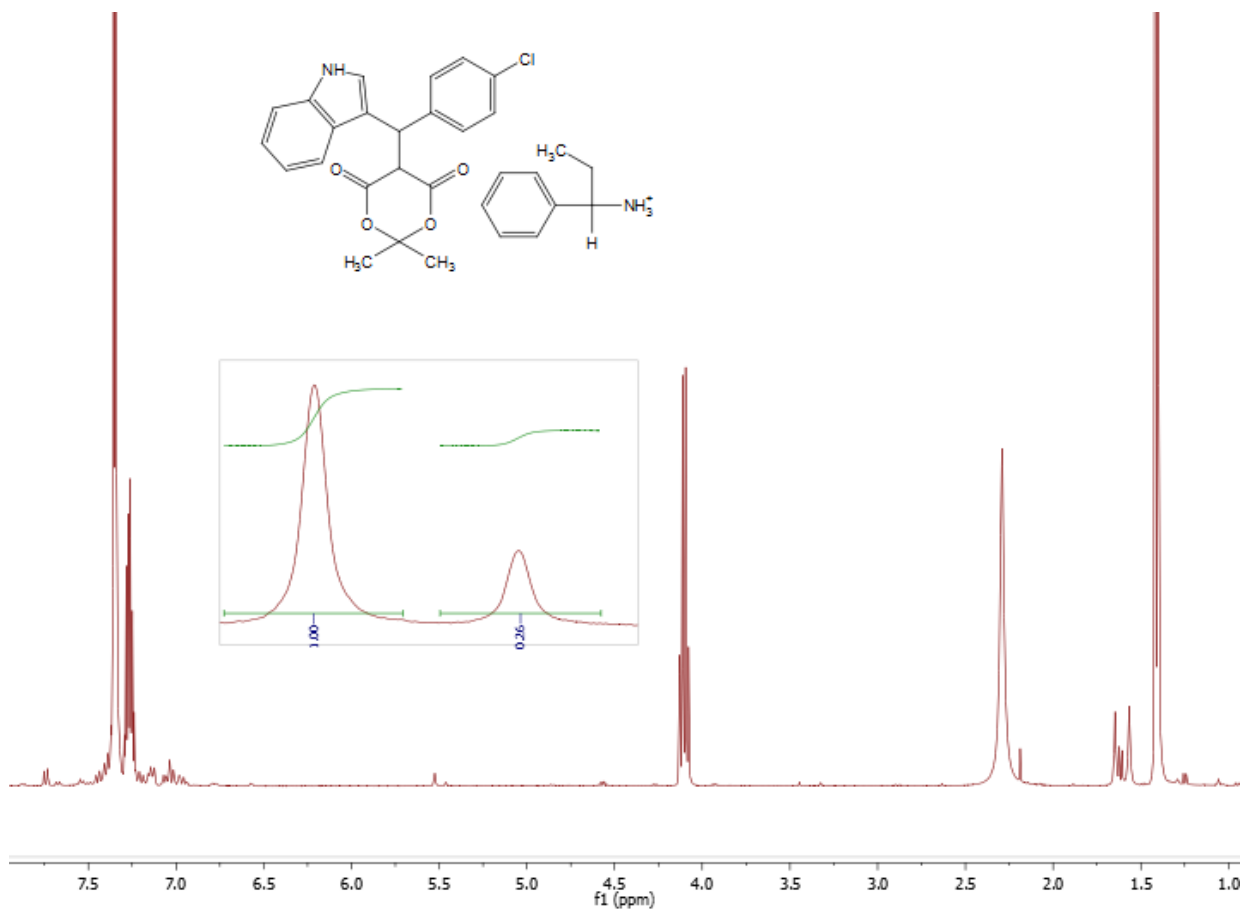
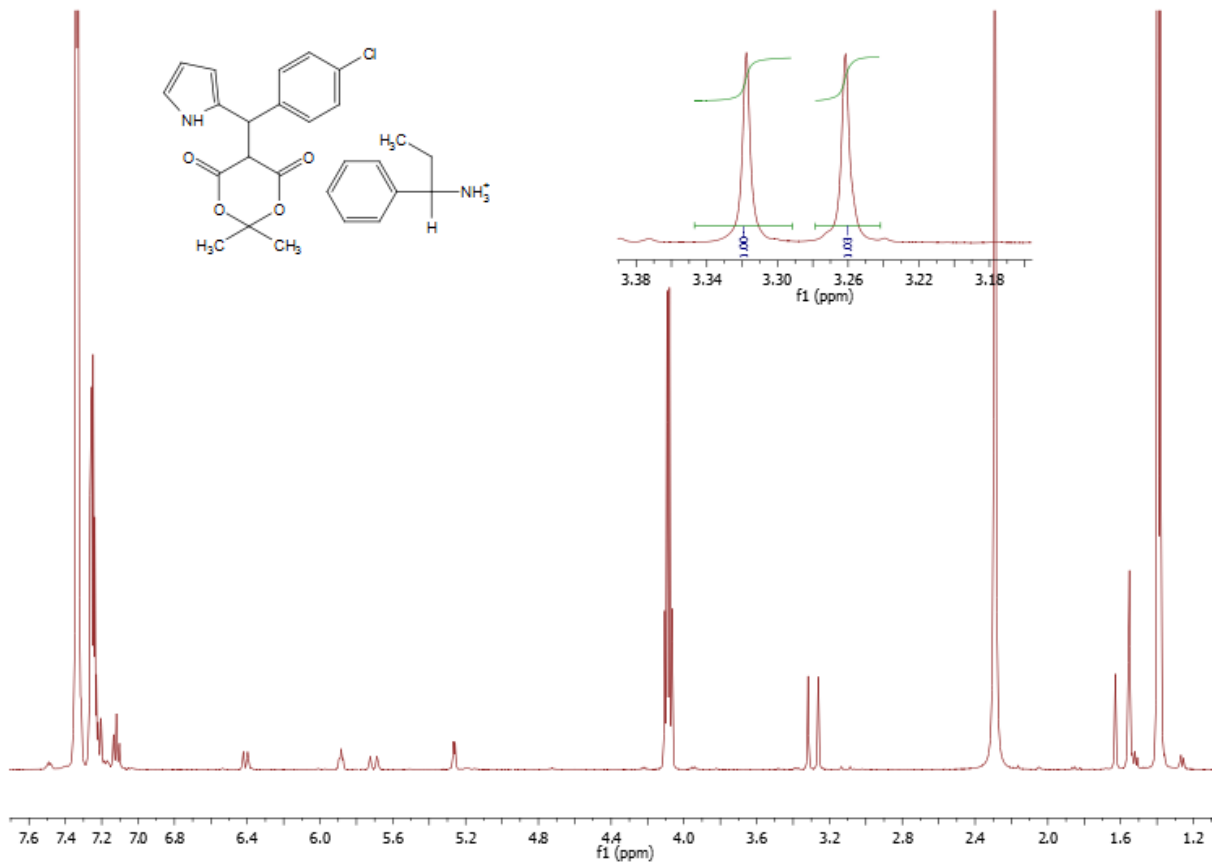
HRMS (ESI+): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$: 399.1555; found: 399.1550.

3. Alkilowanie indolu za pomocą aryliidenowych pochodnych kwasu Meldruma z udziałem organokatalizatorów tiomocznikowych

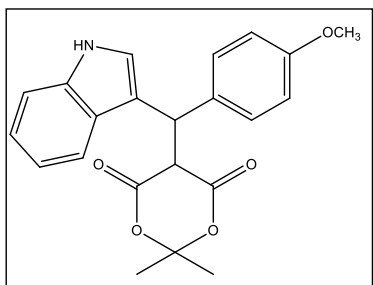
Generalna procedura alkilowania indolu za pomocą **ArKM**: 0,125mmola **ArKM** oraz 0,0125 mmola organokatalizatora (**O33-O58**) rozpuszczono w 2 ml suchego rozpuszczalnika. Schłodzono, jeżeli reakcję prowadzono w temperaturze niższej niż pokojowa (*Tabele 5,8,13,14*). Dodano 0,125 mmola indolu (jego pochodnych, pirolu lub N-metylopirolu). Reakcję prowadzono przez określony czas (*Tabele 5,8,13,14*). Po zakończeniu reakcji odparowano rozpuszczalnik, a produkty rozdzielano chromatograficznie w układach AcOEt/Heksan.

Generalna procedura oznaczania nadmiaru enancjomerycznego produktów reakcji alkilowania: Do roztworu 10mg produktu reakcji alkilowania w CDCl_3 (0,7ml) umieszczonego w 5mm rurce NMR dodano 10 eq (*R*)-1-phenyletyloaminy. Sygnały widma rejestrowane były przez 20 minut (czas relaksacji 40 sekund). Poniżej przykładowe widma ^1H NMR soli diastereoizomerycznych z powiększonymi sygnałami od protonów metinowych.





Analiza spektralna i masowa produktów:



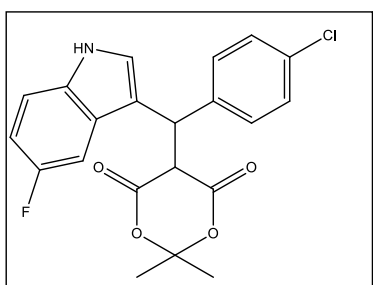
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 35 mg (74%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.20 (s, 1 H), 7.42-7.43 (m, 5 H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.82-

7.80 (m, 2 H), 5.60 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.7, 164.6, 158.6, 135.8, 131.7, 130.3, 126.8, 123.9, 122.2, 119.6, 119.0, 115.4, 113.7, 111.1, 105.1, 55.2, 51.9, 41.2, 28.2, 27.9.

HRMS (ESI⁻): m/z [M - H]⁻ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NO}_5$: 378.1341; found: 378.1327.



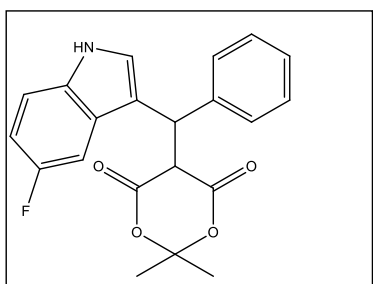
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 39 mg (77%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.20 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3 H), 7.01 (dd, J =

10.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.94 (td, J = 10.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.1, 164.4, 157.8 (d, J = 234.1 Hz), 137.9, 133.1, 132.2, 130.4, 128.5, 127.2 (d, J = 9.7 Hz), 125.6, 114.6 (d, J = 4.6 Hz), 111.8 (d, J = 9.7 Hz), 110.9 (d, J = 26.2 Hz), 105.2, 104.0 (d, J = 23.7 Hz), 51.7, 40.5, 28.2, 27.7.

HRMS (ESI⁻): m/z [M - H]⁻ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClFNO}_4$: 400.0752 found: 400.0742



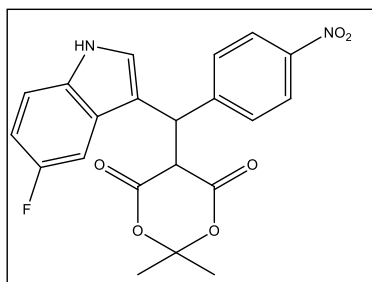
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 15 mg (32%)

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6 , 500 MHz): δ = 10.36 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.43-7.40 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 2 H),

6.99 (dd, J = 10.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (td, J = 10.0 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H).

^{13}C NMR (acetone- d_6 , 125 MHz): $\delta = 165.2, 164.7, 157.3$ (d, $J = 230.6$ Hz), 140.9 (d, $J = 1.4$ Hz), $132.9, 129.1, 127.8, 127.7, 126.5$ (d, $J = 7.1$ Hz), $126.3, 114.3, 112.1$ (d, $J = 9.6$ Hz), 109.5 (d, $J = 26.2$ Hz), $104.8, 103.6$ (d, $J = 23.4$ Hz), $51.7, 40.7, 27.5, 26.4$.

HRMS (ESI-): m/z [M - H]- calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FNO}_4$: 366.1142 found: 366.1139

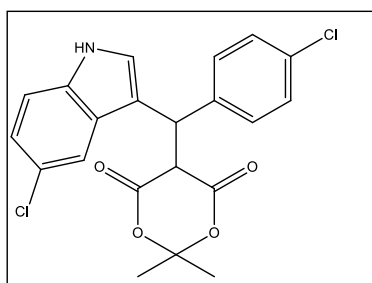


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 2:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 30 mg (59%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.44$ (s, 1 H), 8.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.94 (td, $J = 10.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 5.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 1.79 (s, 3 H), 1.62 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 164.7, 164.0, 157.9$ (d, $J = 234.7$ Hz), $147.3, 146.9, 132.2, 130.0, 127.1$ (d, $J = 9.7$ Hz), $125.8, 123.4, 113.6$ (d, $J = 4.7$ Hz), 112.0 (d, $J = 9.7$ Hz), 111.1 (d, $J = 21.8$ Hz), $105.4, 103.8$ (d, $J = 23.8$ Hz), $51.7, 40.0, 28.1, 27.4$.

HRMS (ESI-): m/z [M - H]- calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_6$: 411.0992 found: 411.1003.

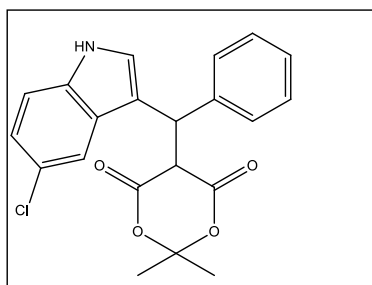


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 40 mg (77%)

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 8.23$ (s, 1 H), 7.40 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 5 H), 7.14 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 5.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 165.1, 164.3, 137.8, 134.1, 133.1, 130.4, 128.5, 127.9, 125.7, 125.3, 122.9, 118.3, 114.4, 112.2, 105.2, 51.8, 40.3, 28.2, 27.7$.

HRMS (ESI-): m/z [M - H]- calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: 416.0456 found: 416.0441

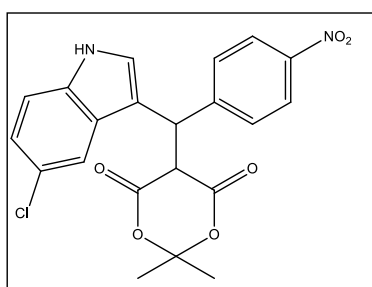


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 20 mg (42%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.22 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.39-7.37 (m, 3 H), 7.31-7.23 (m, 4 H), 7.13 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.56 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.3, 164.5, 139.3, 134.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.3, 125.5, 125.4, 122.7, 118.5, 114.7, 112.1, 105.2, 51.8, 41.4, 28.1, 27.9.

HRMS (ESI-): m/z [$M - H$]- calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClNO}_4$: 382.0846 found: 382.0852

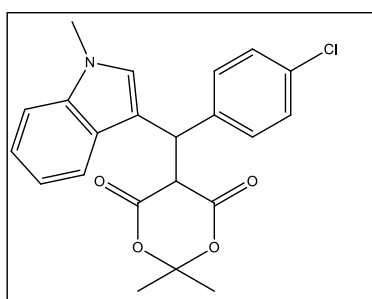


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 2:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 32 mg (60%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 8.42 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.32-7.30 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 1.80 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 164.7, 163.9, 147.1, 146.9, 134.0, 129.9, 127.8, 125.9, 125.4, 123.4, 123.1, 118.1, 113.3, 112.4, 105.4, 51.9, 39.8, 28.1, 27.4.

HRMS (ESI-): m/z [$M - H$]- calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_6$: 427.0697 found: 427.0708



Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą: EtOAc/heksan 2:1. Otrzymano produkt w postaci żółtego oleju; wydajność: 39 mg (79%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.43-7.31 (m, 4 H), 7.25-7.22 (m, 4 H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.65 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.55 (s, 3 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 165.2, 164.4, 138.6, 136.5, 132.8, 130.5, 128.7, 128.3, 127.3, 122.0, 119.3, 118.9, 112.9, 109.3, 105.1, 52.0, 40.3, 32.9, 28.1, 27.7.

HRMS (ESI-): m/z [M - H]- calcd for C₂₂H₁₉ClNO₄: 396.1003 found: 396.0987.

4. Synteza nowych chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych

Synteza Boc-aminokwasów

10 mmoli aminokwasu rozpuszczono w mieszaninie 10ml 1N NaOH i 10 ml *tert*-butanolu (lub 1,4-dioksanu). Wkroplono 11 mmoli Boc₂O. Kontrolowano pH, utrzymując je na poziomie 8-9. Mieszano przez 12h. Odparowano *tert*-butanol (lub 1,4-dioksan). Dodano wody do rozpuszczenia osadu. Przemityo dwukrotnie mieszaninę heksanem (2x30ml). Zakwaszono mieszaninę kwasem cytrynowym do wypadnięcia osadu (kontrolowano pH). Przemityo mieszaninę octanem etylu (2x50ml). Warstwę organiczną przemityo solanką (2x30ml) i wodą (2x30ml). Suszono roztwór za pomocą MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystalizowano z octanu etylu i eteru naftowego.

Synteza amidów Boc-aminokwasów-reakcja sprzęgania

2 mmole Boc- aminokwasu rozpuszczono w 10 ml DCM. Schłodzono mieszaninę reakcyjną do 0°C. Dodano 2 mmole HOBt i 2 mmole DCC. Mieszano przez 30 minut chroniąc kolbę przed światłem. Wkroplono 4 mmole aminy rozpuszczonej w 5 ml DCM. Mieszano przez 12h. Dodano kroplę kwasu octowego. Odparowano DCM. Osad zawieszono w 15ml octanu etylu. Schłodzono do temperatury 0°C. Odsączono dicykloheksynomocznik na lejku Buchnera. Przemityo roztwór za pomocą KHSO₄ i NaHCO₃ (po 2x 10ml). Wyszuszone roztwór za pomocą MgSO₄. Odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, produkt oczyszczano w razie potrzeby stosując krystalizację octan etylu-heksan lub chromatografię kolumnową w układach octan etylu-heksan.

Synteza amidów aminokwasów-reakcja deprotekcji funkcji aminowej

2 mmole amidu Boc-aminokwasu rozpuszczono w mieszaninie TFA:DCM 1ml:10ml. Mieszano w temperaturze pokojowej przez około 1h (kontrolując postęp reakcji za pomocą TLC). Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik i TFA pod zmniejszonym ciśnieniem.

Synteza izotiocyanianów¹⁹⁵

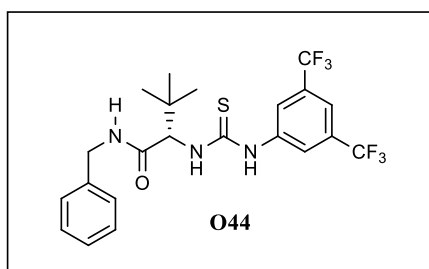
Tiofosgen w ilości 3 mmole zawieszono w mieszaninie 3 ml wody i 3 ml chloroformu. Schłodzono do 15°C. Dodano 2 mmole aminy rozpuszczonej w 2 ml chloroformu. Mieszano intensywnie przez 4h. Wylano na 30 ml 10% roztworu HCl. Przemityo 4x30ml DCM. Warstwy organiczne przemityo solanką i wodą (po 2x 30ml). Roztwór suszono za pomocą

MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem i niezwłocznie wykorzystano do dalszego etapu reakcji.

Synteza chiralnych organokatalizatorów tiomocznikowych

Sól trifluoroctową amidu aminokwasu w ilości 1,5mmola rozpuszczono w 10ml DCM. Dodano 4,5mmola trietyloaminy. Mieszano przez 15 minut. Wkroplono 2mmole izotiocyjanianu rozpuszczone w 4 ml DCM. Mieszano przez 12h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent mieszaniny octanu etylu z heksanem. Przekryształowano z eteru naftowego.

Analiza spektralna i masowa produktów:

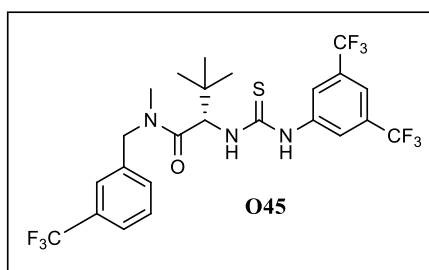


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:5 do 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 374 mg, (38 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 149-151 °C, $[\alpha]_D^{26} = -12.5^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.96-6.90 (m, 4H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J*² = 14.7 Hz, *J*³ = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J*² = 14.7 Hz, *J*³ = 5.3 Hz, 1H), 0.97 (s, 9H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 181.9, 172.1, 139.9, 136.2, 131.7 (q, *J*^{C-F} = 33.3 Hz), 128.8, 127.9, 127.6, 124.2 (m), 123.0 (q, *J*^{C-F} = 271.1 Hz), 118.5 (m), 66.4, 44.2, 35.1, 27.2

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₃F₆N₃OSNa: 514.1364; found: 514.1368



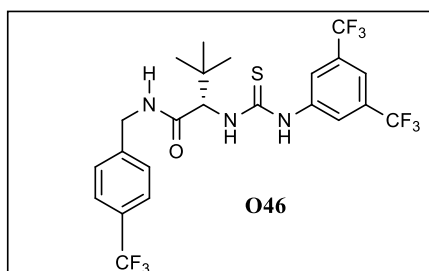
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 606 mg, (53 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 113-114 °C, $[\alpha]_D^{26} = -25.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 5:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 8.39 (s, 1H[#]), 8.33 (s, 1H^{*}), 7.86 (s, 2H[#]),

7.84 (s, 2H*), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H*), 7.69 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H#), 7.42 (s, 1H#), 7.38 (s, 1H*), 7.30-7.15 (m, 1H*#), 7.10-7.05 (m, 1H*#), 6.96-6.81 (m, 1H*#), 6.69-6.66 (m, 1H*#), 5.96 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H#), 5.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H*), 4.62 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H#), 4.39 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H*), 3.77 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H*), 3.61 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H#), 2.69 (s, 3H*), 2.30 (s, 3H#), 1.02 (s, 9H*), 0.98 (s, 9H*)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 181.4, 173.6, 139.7, 136.8, 131.9$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.4$ Hz), 131.2 (q, $J^{\text{C-F}} = 33.4$ Hz), 131.1, 129.2, 124.7 (q, $J^{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 124.6 (q, $J^{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 123.8 (q, $J^{\text{C-F}} = 270.7$ Hz), 123.6 (m), 122.9 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.2$ Hz), 118.5 (m), 61.1, 51.5, 36.8, 36.0, 27.0; Sygnały pochodzące od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 181.1, 172.8, 139.5, 136.2, 129.4, 60.6, 54.3, 36.5, 33.5, 27.0$.

HRMS (ESI-): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_9\text{N}_3\text{OS}$: 572.1418; found: 572.1428

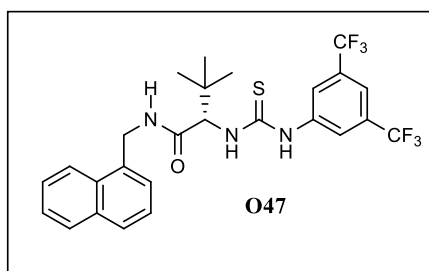


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 974 mg, (87 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 143-145 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -15.0^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J^2 = 15.2$ Hz, $J^3 = 6.4$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J^2 = 15.2$ Hz, $J^3 = 5.3$ Hz, 1H), 0.95 (s, 9H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 181.6, 172.0, 140.6, 139.5, 132.4$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.4$ Hz), 130.1 (q, $J^{\text{C-F}} = 32.4$ Hz), 127.7, 125.7 (q, $J^{\text{C-F}} = 3.7$ Hz), 123.8 (q, $J^{\text{C-F}} = 270.5$ Hz), 123.7 (m), 122.8 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.2$ Hz), 118.8 (m), 66.6, 43.4, 34.9, 27.1.

HRMS (ESI-): m/z $[\text{M} - \text{H}]^-$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_9\text{N}_3\text{OS}$: 558.1262; found: 558.1270

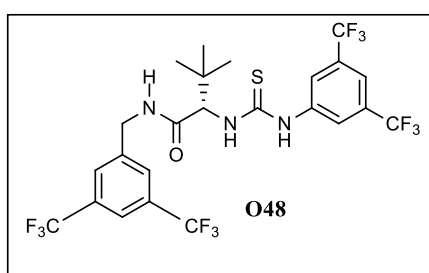


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność 584 mg, (54 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 148-149 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -10.0^\circ$ ($c = 0.4$, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 3H), 7.07-7.02 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J^2 = 14.6$ Hz, $J^3 = 6.4$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 181.8, 171.9, 139.9, 133.8, 131.8$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.4$ Hz), 131.7, 130.9, 129.0, 128.9, 126.8, 126.6, 126.1, 125.3, 124.0, 123.0, 122.9 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.2$ Hz), 118.5 (m), 66.5, 42.1, 35.0, 27.1

HRMS (ESI-): m/z [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$: 540.1544; found: 540.1538

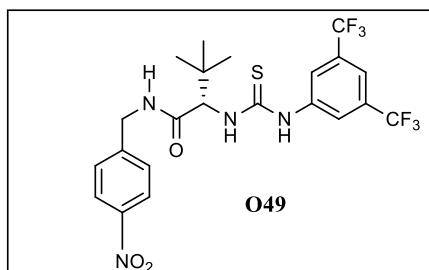


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:4. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 876 mg, (69 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 167-168 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -30.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65-7.50 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.34 (s, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J^2 = 15.3$ Hz, $J^3 = 5.8$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J^2 = 15.3$ Hz, $J^3 = 4.5$ Hz, 1H), 0.92 (s, 9H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 181.2, 172.0, 139.8, 139.3, 132.3$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.8$ Hz), 131.9 (q, $J^{\text{C-F}} = 33.6$ Hz), 127.4 (m), 123.1 (m), 123.0 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 122.8 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.0$ Hz), 121.6 (q, $J^{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 118.8 (m), 66.7, 42.7, 34.7, 26.9

HRMS (ESI-): m/z [$\text{M} - \text{H}$] $^-$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_{12}\text{N}_3\text{OS}$: 626.1135; found: 626.111

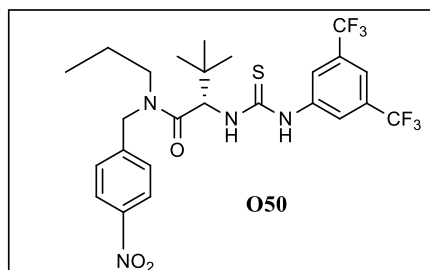


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:4 do 1:2. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność 922 mg, (86 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 134-135 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -10.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 1.10 (s, 9H)

^{13}C NMR (*acetone-d*₆, 100 MHz): $\delta = 181.3, 170.3, 147.1, 147.0, 141.8, 131.0$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.0$ Hz), 128.6, 123.4 (q, $J^{\text{C-F}} = 270.5$ Hz), 123.3, 122.0, 116.5 (m), 64.9, 42.1, 34.8, 26.4

HRMS (ESI-): m/z [M - H]⁻ calcd for C₂₂H₂₁F₆N₄O₃S: 535.1239; found: 535.1234

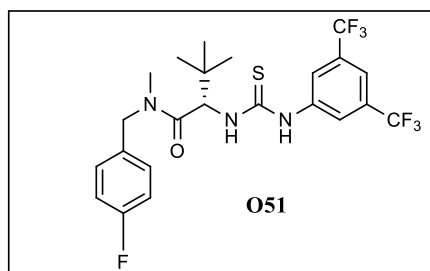


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:5 do 1:3. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność 776 mg, (67 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 128-129 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -47.5^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 2:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 9.32 (s, 1H[#]), 9.22 (s, 1H*), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H[#]), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H*), 7.98-7.96 (m, 2H*[#]), 7.70-7.66 (m, 1H*[#]), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H[#]), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H*), 5.82 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H[#]), 5.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H*), 5.25 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H[#]), 4.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H*), 4.55 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H[#]), 4.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H*), 3.77-3.29 (m, 1H*[#]), 3.34-3.21 (m, 1H*), 2.77-2.68 (m, 1H[#]), 1.93-1.80 (m, 1H*), 1.80-1.73 (m, 2H[#]), 1.57-1.43 (m, 1H*), 1.13 (s, 9H[#]), 1.11 (s, 9H*), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H*), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H[#])

^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 180.8, 172.3, 147.3, 144.2, 139.4, 132.4$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.5$ Hz), 128.5, 123.8, 123.4 (m), 122.8 (q, $J^{\text{C-F}} = 271.3$ Hz), 118.8 (m), 60.6, 50.7, 48.4, 36.6, 27.1, 22.1, 11.2. Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 180.7, 171.9, 147.7, 143.0, 139.3, 132.5$ (q, $J^{\text{C-F}} = 33.2$ Hz), 128.7, 124.0, 60.7, 51.7, 47.3, 36.7, 27.0, 20.2, 11.3

HRMS (ESI-): m/z [M - H]⁻ calcd for C₂₅H₂₇F₆N₄O₃S: 577.1708; found: 577.1696



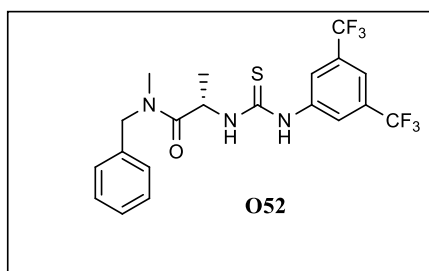
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:5 do 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 742 mg, (71 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 128-131 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -22.5^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 4:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *,

rotamer występujący w mniejszości oznaczono [#]) δ 7.99 (s, 2H[#]), 7.90 (s, 2H*), 7.85-7.77 (m, 1H*[#]), 7.65-7.57 (m, 1H*[#]), 7.41-7.30 (m, 1H*[#]), 7.22-7.15 (m, 2H*[#]), 7.02-6.86 (m, 2H*[#]), 5.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H[#]), 5.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H*), 5.17 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H[#]), 4.88 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H*), 4.40 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H[#]), 4.27 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H*), 3.27 (s, 3H*), 2.79 (s, 3H[#]), 1.14 (s, 9H*[#])

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 181.5, 173.4, 162.2$ (d, $J^{C-F} = 245.2$ Hz), 139.8, 131.8 (q, $J^{C-F} = 33.4$ Hz), 131.5 (d, $J^{C-F} = 3.1$ Hz), 129.7 (d, $J^{C-F} = 8.0$ Hz), 123.7 (m), 123.0 (q, $J^{C-F} = 271.2$ Hz), 118.4 (m), 115.6 (d, $J^{C-F} = 21.4$ Hz), 61.3, 51.1, 36.4, 36.0, 27.1. Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 181.3, 173.4, 162.6$ (d, $J^{C-F} = 242.6$ Hz), 139.8, 131.9 (q, $J^{C-F} = 33.4$ Hz), 131.8 (d, $J^{C-F} = 3.3$ Hz), 130.0 (d, $J^{C-F} = 8.1$ Hz), 115.7 (d, $J^{C-F} = 21.4$ Hz), 60.6, 54.1, 36.6, 33.2, 27.2

HRMS (ESI-): m/z [M - H]⁻ calcd for C₂₃H₂₃F₇N₃OS: 522.1450; found: 522.1439

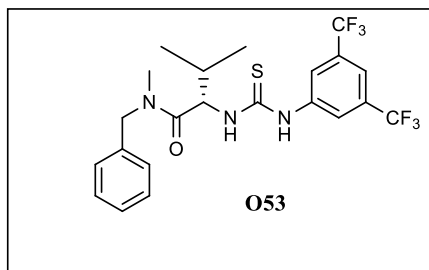


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:2 do 1:1. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 490 mg, (53 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 157-159 °C, $[\alpha]_D^{26} = +25.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 4:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono [#]) δ 9.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H*), 9.02 (s, 1H*[#]), 8.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H[#]), 8.33 (s, 2H*), 8.29 (s, 2H[#]), 7.43 (s, 1H*), 7.14-6.99 (m, 10H*[#]), 6.98-6.91 (m, 1H*), 5.20 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H[#]), 5.05 (quin, $J = 6.8$ Hz, 1H*), 4.69 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H*), 4.43 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H[#]), 4.00 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H[#]), 3.87 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H*), 2.57 (s, 3H[#]), 2.44 (s, 3H*), 1.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H*), 0.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H[#])

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 181.4, 176.0, 140.0, 135.5, 130.9$ (q, $J^{C-F} = 33.3$ Hz), 128.7, 127.6, 127.3, 123.7 (m), 123.0 (q, $J^{C-F} = 271.2$ Hz), 117.6 (m), 52.2, 50.6, 35.1, 16.9; Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 181.2, 176.2, 140.1, 135.6, 131.0$ (q, $J^{C-F} = 33.2$ Hz), 129.0, 128.1, 127.2, 123.4(m), 53.9, 50.4, 35.0, 17.8

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₁₉F₆N₃OSNa: 486.1051; found: 486.1069

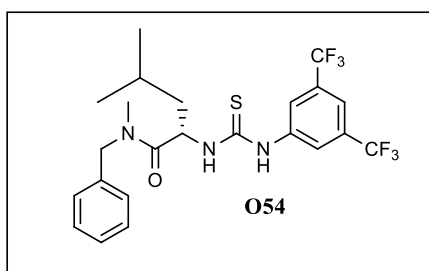


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:3. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 340 mg, (34 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 111-113 °C, $[\alpha]_D^{26} = -32.50^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, C₆D₆; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 4:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 9.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H*), 8.91 (s, 1H#), 8.80 (s, 1H*), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H#), 8.18 (s, 2H*), 8.10 (s, 2H#), 7.19-7.15 (m, 2H#), 7.15-7.12 (m, 2H#), 7.06-7.02 (m, 1H#), 7.02-6.98 (m, 2H*), 6.96-6.92 (m, 2H*), 6.87-6.82 (m, 1H*), 5.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H#), 5.20 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H*), 4.51 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H#), 4.37 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H*), 4.26 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H#), 4.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H*), 2.70 (s, 3H*), 2.50 (s, 3H#), 2.06 (sep, *J* = 7.7 Hz 1H*#), 1.09-1.04 (m, 3H*#), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H*), 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H#)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): δ = 181.9, 175.2, 140.1, 135.4, 131.1 (q, *J*^{C-F} = 33.3 Hz), 128.7, 127.6, 127.4, 124.3 (m), 123.1 (q, *J*^{C-F} = 271.1 Hz), 117.9 (m), 60.4, 52.1, 35.9, 31.6, 19.4, 19.3; Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: δ = 182.0, 174.9, 140.3, 135.2, 131.2 (q, *J*^{C-F} = 33.2 Hz), 128.9, 128.2, 127.8, 124.0 (m), 59.8, 54.2, 34.1, 31.8, 19.7, 18.5

HRMS (ESI+): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₃F₆N₃OSNa: 514.1364; found: 514.1349



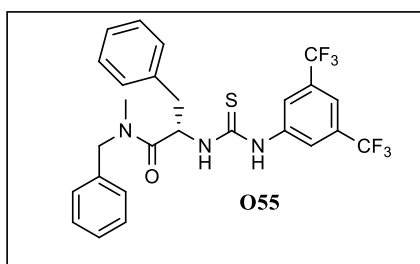
Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradientowa 1:7 do 1:5. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 650 mg, (64 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 155-156 °C, $[\alpha]_D^{26} = 0.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 3,6:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 9.37 (s, 1H*), 9.20 (s, 1H#), 9.08 (s, 1H*#), 8.36 (s, 1H*), 8.29 (s, 1H#), 7.45 (s, 1H*#), 7.12-7.02 (m, 4H*#), 7.00-6.92 (m, 1H*#), 5.46-5.34 (m, 1H*#), 4.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H#), 4.55 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H*), 4.17 (d, *J* = 16.1

Hz, 1H[#]), 4.04 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H^{*}), 2.68 (s, 3H^{*#}), 1.98-1.75 (m, 2H^{*#}), 1.40-1.30 (m, 1H^{*}), 1.27-1.19 (m, 1H[#]), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H[#]), 0.84 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H^{*})

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 181.7, 176.1, 140.0, 135.6, 130.8$ (q, $J^{C-F} = 33.2$ Hz), 128.7, 127.6, 127.4, 123.6 (m), 123.1 (q, $J^{C-F} = 271.1$ Hz), 117.5 (m), 53.7, 52.3, 40.3, 35.1, 25.0, 23.5, 21.3. Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 181.5, 176.3, 140.2, 135.7, 130.9$ (q, $J^{C-F} = 33.2$ Hz), 129.0, 128.1, 127.3, 123.3 (m), 54.1, 53.4, 41.0, 35.2, 24.8, 23.4, 21.0

HRMS (ESI+): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₅F₆N₃OSNa: 528.1520; found: 528.1516

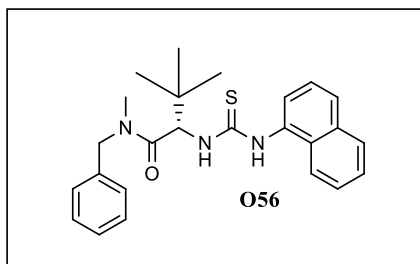


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradienowa 1:7 do 1:5. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność 702 mg, (65 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 118-121 °C, $[\alpha]_D^{26} = +15.0^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆ związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 3,8:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 9.36 (s, 1H^{*}), 9.07 (s, 1H[#]), 8.79 (s, 1H^{*#}), 8.19 (s, 2H^{*}), 8.09 (s, 2H[#]), 7.48-7.34 (m, 2H^{*#}), 7.10-6.99 (m, 8H^{*#}), 6.98-6.91 (m, 1H^{*#}), 5.73-5.60 (m, 1H[#]), 5.59-5.50 (m, 1H^{*}), 4.54 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H^{*}), 4.39 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H[#]), 4.28 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H[#]), 4.08 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H^{*}), 3.06-2.94 (m, 2H^{*#}), 2.64 (s, 3H[#]), 2.48 s, 3H^{*})

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): $\delta = 181.4, 174.6, 139.9, 135.4, 135.3, 131.0$ (q, $J^{C-F} = 33.3$ Hz), 129.2, 128.8, 128.6, 127.6, 127.4, 124.0, 123.0 (q, $J^{C-F} = 271.1$ Hz), 117.8 (m), 56.4, 52.2, 38.6, 35.2, 30.9. Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: $\delta = 181.2, 174.7, 140.0, 135.7, 135.5, 131.2$ (q, $J^{C-F} = 33.4$ Hz), 129.2, 129.0, 128.8, 128.1, 123.6, 56.2, 53.9, 39.0, 34.7

HRMS (ESI-): m/z [M - H]⁻ calcd for C₂₆H₂₂F₆N₃OS: 538.1388; found: 538.139

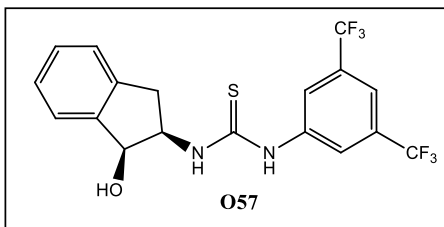


Oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan, elucja gradienowa 1:6 do 1:4. Otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów; wydajność 162 mg, (19 % wychodząc z Boc-aminokwasu), mp 139-141 °C, $[\alpha]_D^{26} = +17.5^\circ$ (c = 0.4, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃; związek w temperaturze pokojowej istnieje w postaci dwóch rotamerów w stosunku ilościowym 3,3:1, rotamer występujący w przewadze oznaczono *, rotamer występujący w mniejszości oznaczono #) δ 8.15-8.10 (m, 1H*#), 8.08-8.02 (m, 1H*#), 7.96-7.88 (m, 2H*#), 7.61-7.53 (m, 4H*#), 7.42-7.36 (m, 1H*#), 7.34-7.26 (m, 3H*#), 7.24-7.18 (m, 1H*#), 6.74-6.64 (m, 1H*#), 5.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H#), 5.59 (d, J = 9.4 Hz, 1H*), 5.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H#), 4.81 (d, J = 14.5 Hz, 1H*), 4.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H#), 4.23 (d, J = 14.5 Hz, 1H*), 3.18 (s, 3H*), 2.77 (s, 3H#), 0.86 (s, 9H*). 0.84 (s, 9H#)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) (główny rotamer): δ = 181.7, 171.3, 136.8, 134.6, 131.7, 128.9, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.4, 127.3, 127.0, 125.7, 125.0, 122.4, 60.8, 51.2, 36.1, 36.0, 26.5. Sygnały od rotameru występującego w mniejszości: δ = 181.6, 171.4, 136.1, 129.9, 129.8, 128.7, 127.8, 127.7, 125.1, 60.6, 54.3, 36.5, 33.3, 26.6

HRMS (ESI-): *m/z* [M - H]⁻ calcd for C₂₅H₂₈N₃OS: 418.1953; found: 418.1942

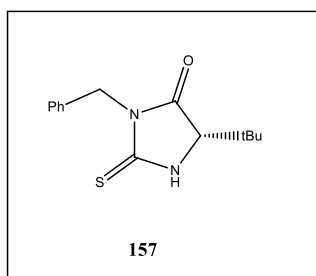


Procedura: 1 mmol 2- aminoindanolu rozpuszczono w 5 ml DCM. Dodano 1,2 mmola izotiocyjanianu 3,5-di(trifluorometylo) fenyloвого rozpuszczonego w 2ml DCM. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 24h. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym

ciśnieniem. Produkt oczyszczano w układzie faz normalnych z fazą ruchomą EtOAc/heksan 1:4. Otrzymano produkt w postaci białych kryształów; wydajność 440 mg, (100 %), mp 145-146°C, $[\alpha]_D^{26} = +26.0^\circ$ (c = 0.5, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.98-8.76 (s, 1 H), 7.92 (s, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.45-7.15 (m, 4 H), 6.01-5.83 (s, 1 H), 4.72-4.69 (m, 1 H), 3.22-3.17 (dd, J=15Hz, J=4,8Hz, 1 H), 2.92-2.83 (d, J=15Hz, 1 H), 2.77-2.40 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 175.6, 134.3, 134.0, 133.7, 127.4 (q, J_{C-F} = 33.6 Hz), 122.2, 120.2, 119.4, 118.4, 118.3, 117.5 (q, J^{C-F} = 271.3 Hz), 113.8 (m), 68.5, 57.6, 34.5



Produkt uboczny powstały podczas syntezy katalizatora **O44**.
Otrzymano produkt w postaci białych kryształów, wydajność 33%,
mp. 121-122°C.

^1H NMR (500 MHz, aceton d_6): δ = 7.58-7.57 (d, J = 7Hz, 2 H),
7.05-7.08 (t, J =7,5 Hz, 2 H), 7.00-6.97 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.59 (s,
1 H), 4.93-4.90 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.85-4,82 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 0.53 (s, 9
H).

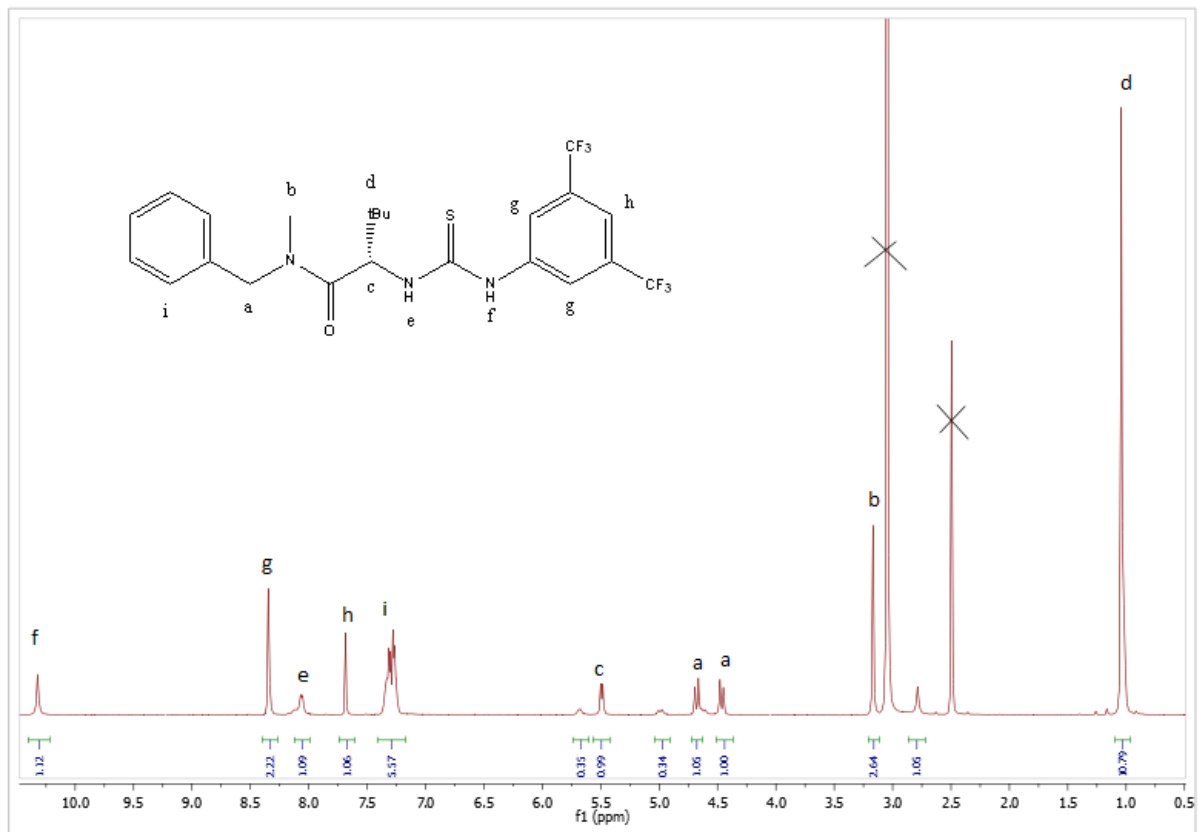
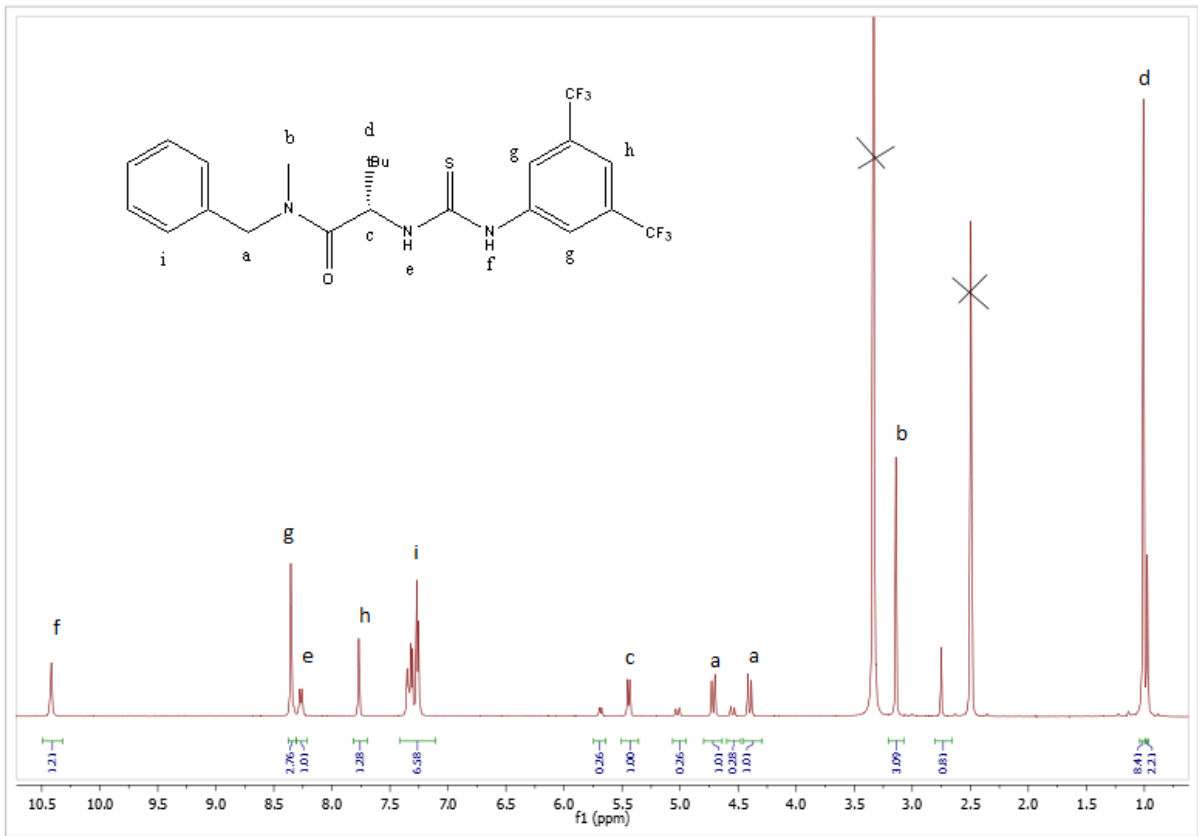
^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 183.8, 173.0, 136.7, 128.2, 128.1, 127.3, 67.0, 43.6, 35.1,
24.8

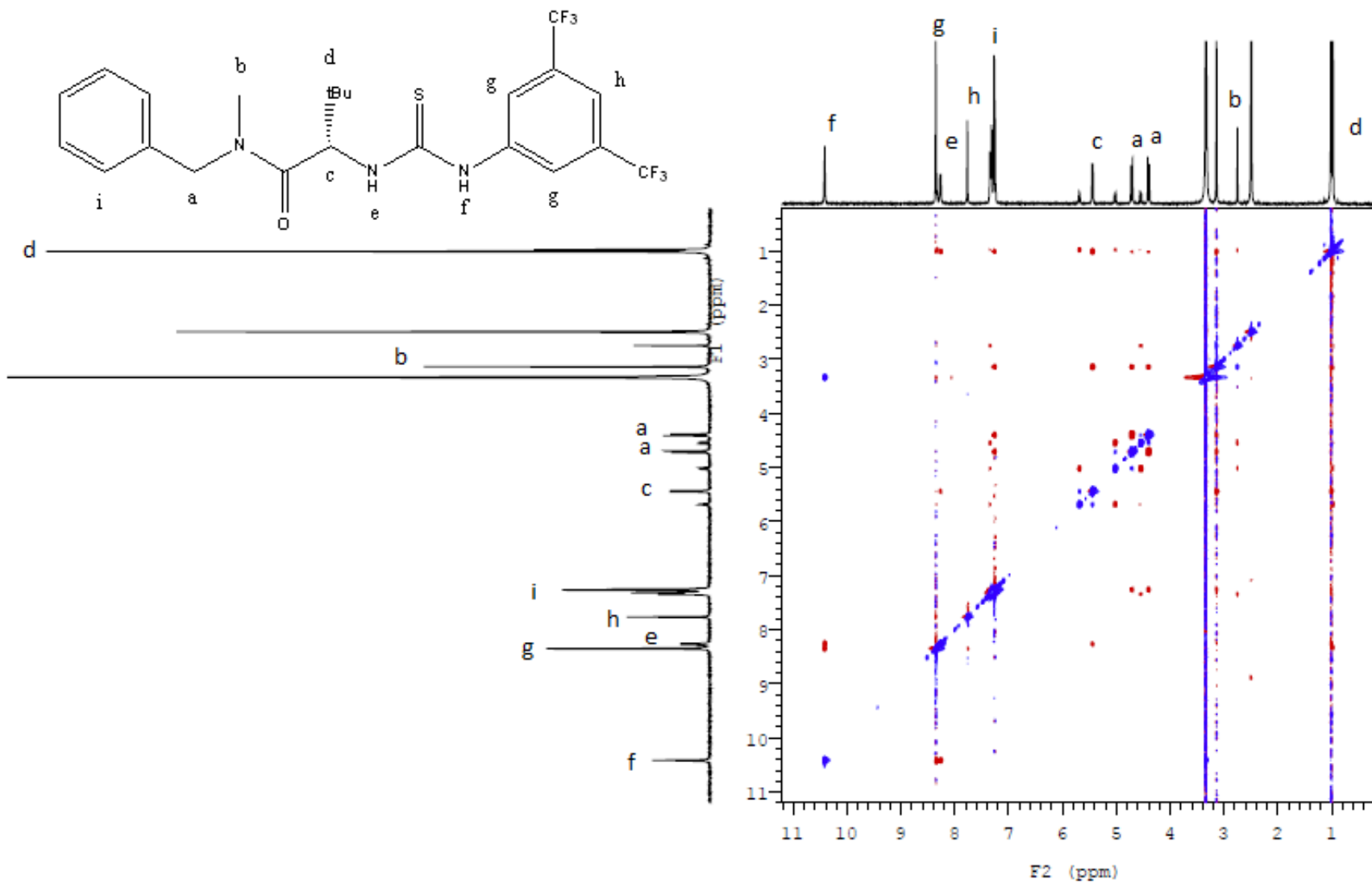
HRMS (ESI-): m/z [M - H]- calcd for C₁₄H₁₈N₂OS: 261.1057; found: 261.1062

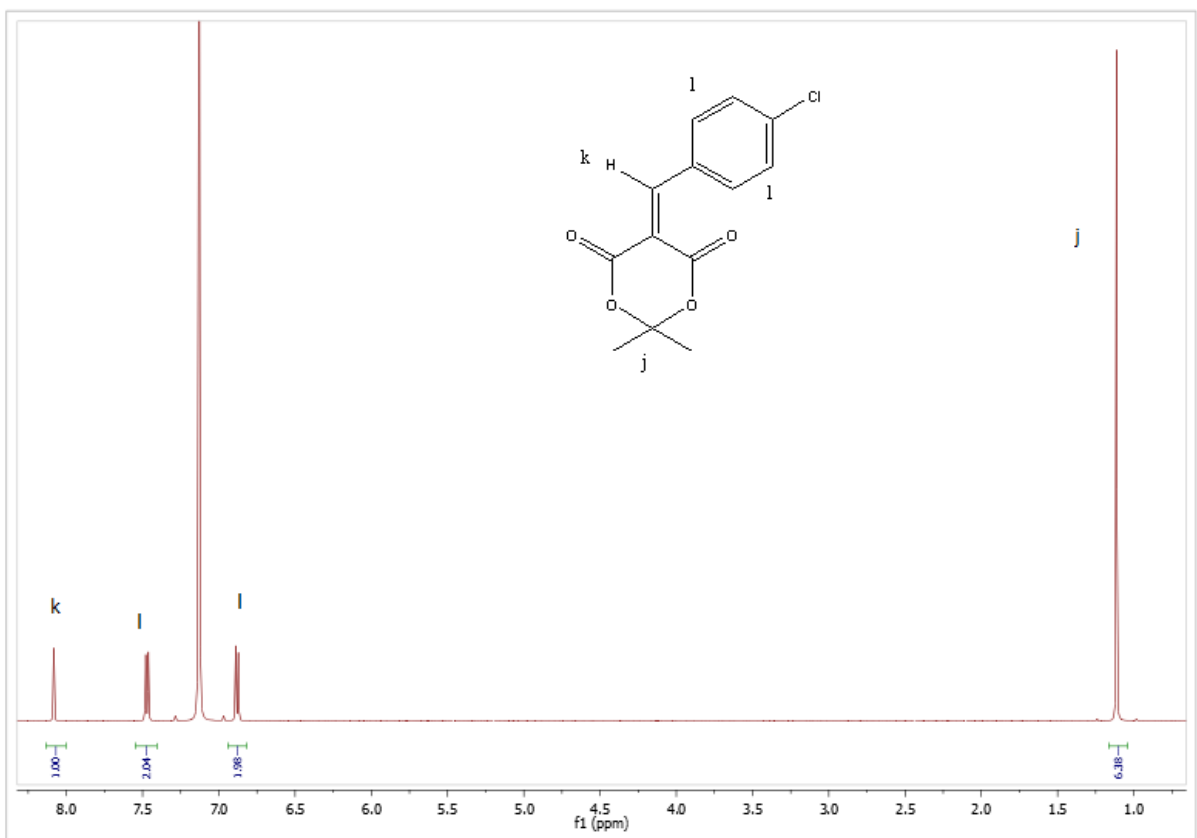
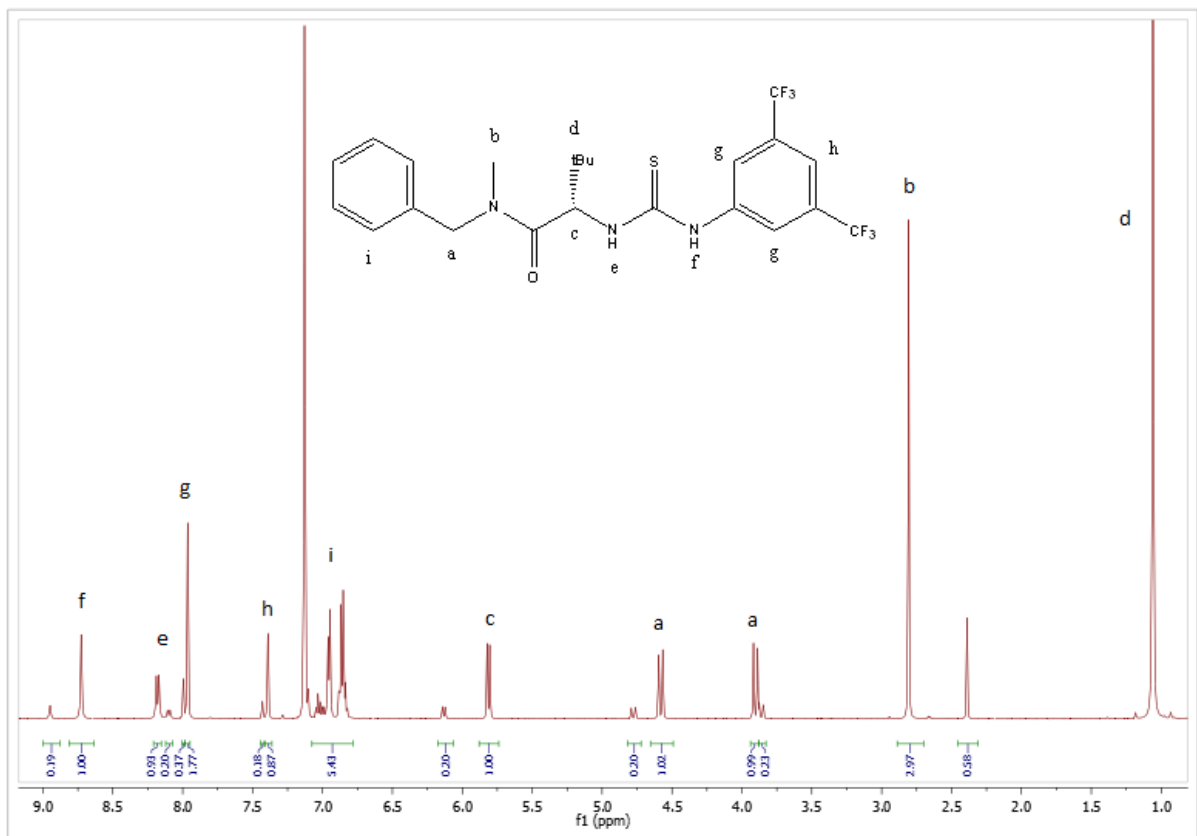
Analiza konformacyjna organokatalizatora **O38**

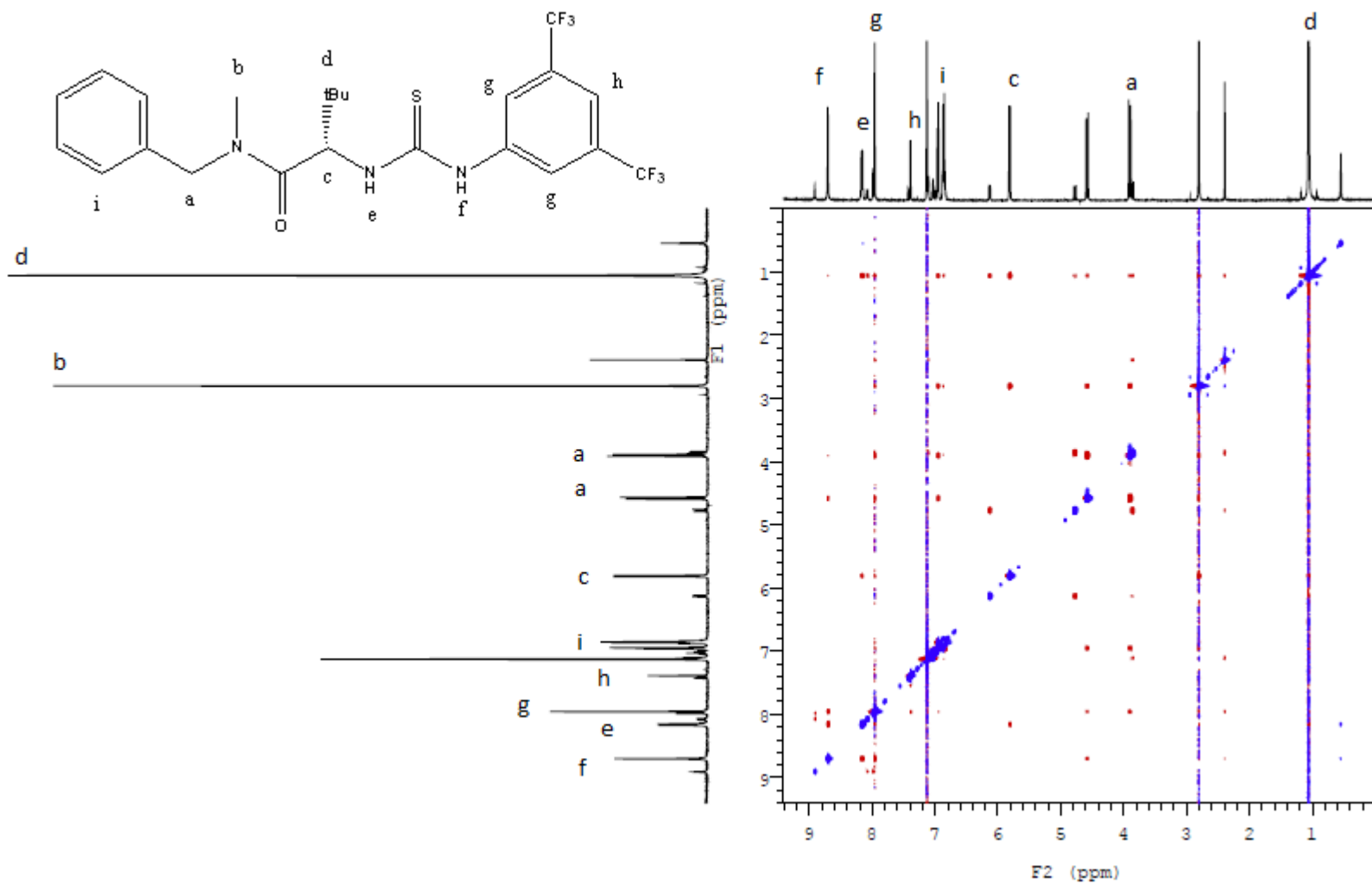
Poniżej kolejno umieściłam:

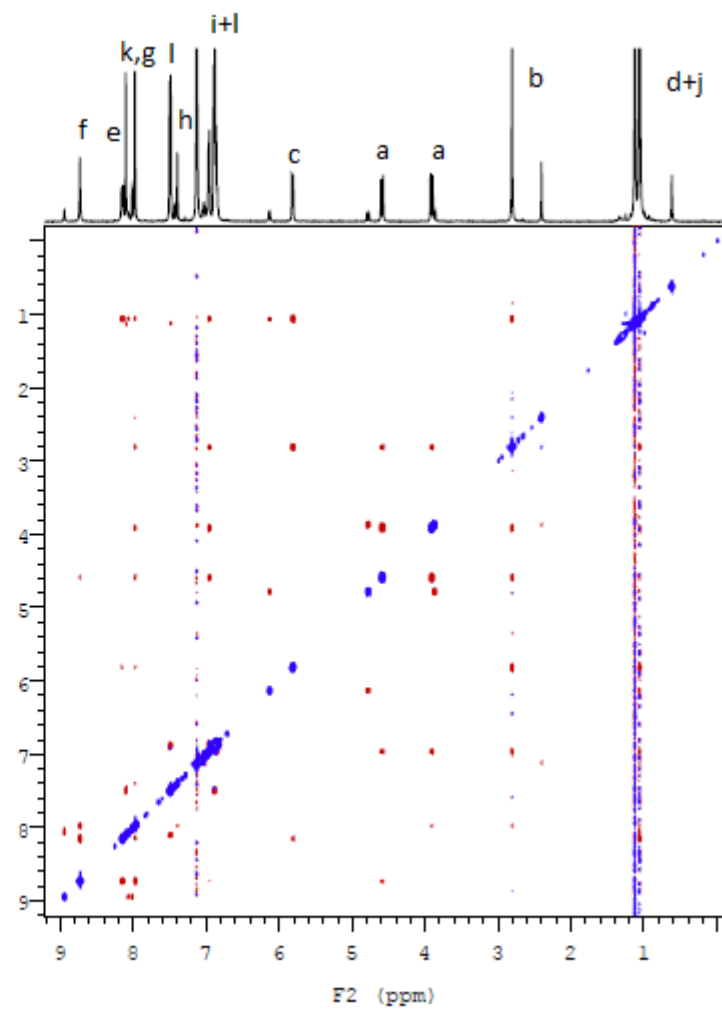
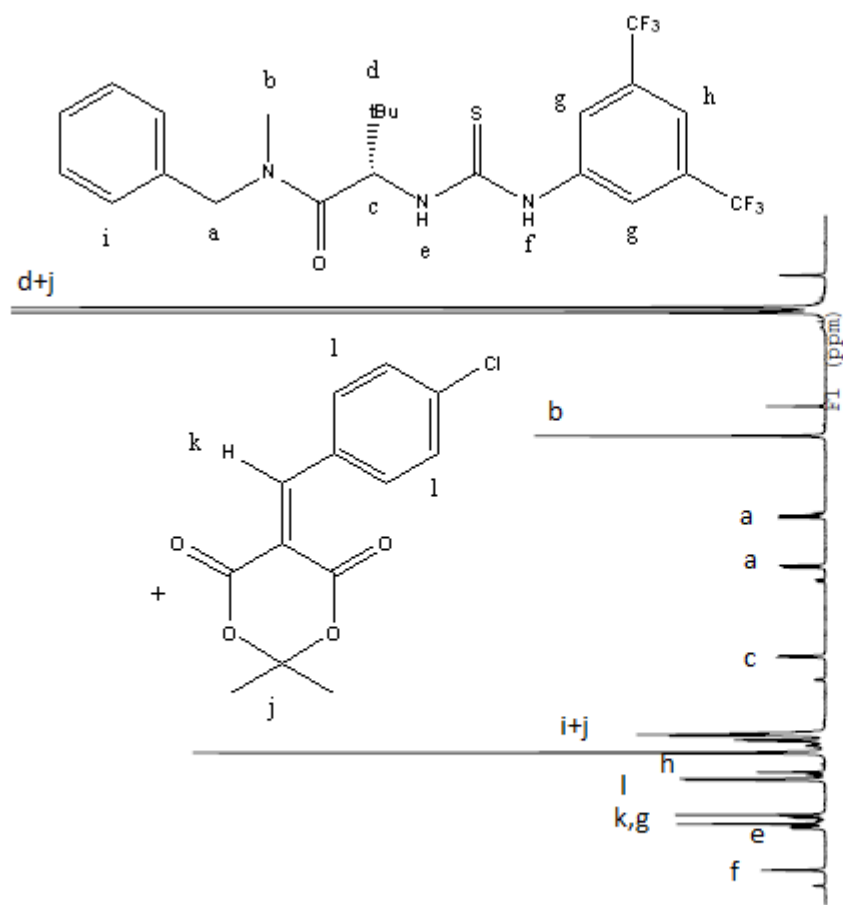
- Widmo ^1H NMR organokatalizatora **O38** w DMSO w temperaturze pokojowej
- Widmo ^1H NMR organokatalizatora **O38** w DMSO w temperaturze 90°C
- Widmo 2D ^1H NMR ROESY (czas mieszania 350 s) organokatalizatora **O38** w DMSO w temperaturze pokojowej
- Widmo ^1H NMR organokatalizatora **O38** w C₆D₆ w temperaturze pokojowej
- Widmo ^1H NMR organokatalizatora p-chlorobenzylidenu pochodnej kwasu Meldruma w C₆D₆ w temperaturze pokojowej
- Widmo 2D ^1H NMR ROESY organokatalizatora **O38** w C₆D₆ w temperaturze pokojowej
- Widmo 2D ^1H NMR NOESY mieszaniny równomolowych ilości organokatalizatora **O38** oraz p-chlorobenzylidenu pochodnej kwasu Meldruma w C₆D₆ w temperaturze 60°C











V Opracowanie literaturowe

- ¹ Franks M. E.; Macpherson G. R.; Figg W. D. (2004). Thalidomide. *The Lancet.*, 363 (9423), 1802–1811.
- ² Haas P. S., Denz U., Ihorst G., Engelhardt M. (2008). Thalidomide in consecutive multiple myeloma patients: single-center analysis on practical aspects, efficacy, side effects and prognostic factors with lower thalidomide doses. *European journal of haematology*, 4 (80), 303–309.
- ³ Tracy T. S., Hall S. D. (1992) Metabolic inversion of (R)-ibuprofen. Epimerization and hydrolysis of ibuprofenyl-coenzyme A. *Drug Metab. Dispos.* 20 (2), 322-327.
- ⁴ Achan J., Talisuna A.O., Erhart A., Yeka A., Tibenderana J.K., Baliraine F. N., Rosenthal P. J., D'Alessandro U. (2011) Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar J.*, 10, 144.
- Kharasch E. D., Hoffer C., Whittington D. (2004) The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 57(5), 600–610.
- ⁵ Aronson J. K. (2010). *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*. Amsterdam: Elsevier Science., 613.
- ⁶ Mescam M., Vinnakota K. C., Beard D. A. (2011) Identification of the catalytic mechanism and estimation of kinetic parameters for fumarase. *J. Biol. Chem.*, 286, 21100-21109.
- ⁷ List B., Lerner R. A., Barbas C. F. (2000) Proline-catalysed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 2395–2396.
- ⁸ Northrup A. B., MacMillan D. W. C. (2002) The first general enantioselective catalytic Diels–Alderreaction with simple a,b-unsaturated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 124,2458–2460.
- ⁹ Knowles R. R., Jacobsen E. N. (2010) Attractive noncovalent interactions in asymmetric catalysis: Links between enzymes and small molecule catalysts. *PNAS*, 107 (48), 20678–20685.
- ¹⁰ Miyabe H., Tsuchida S., Yamauchi M., Takemoto Y. (2006) Reaction of Nitroorganic Compounds Using Thiourea Catalysts Anchored to Polymer Support. *Synthesis*, (19), 3295–3300.
- ¹¹ Alem'an J., Cabrera S. (2013) Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, 42, 774–793.
- ¹² Jakab G., Tancon C., Zhang Z., Lippert K. M., Schreiner P. R. (2012) (Thio)urea Organocatalyst Equilibrium Acidities in DMSO. *Org.Lett.*, 14 (7), 1724–1727.
- ¹³ Haushalter K. A., Lau J., Roberts J. D. (1996) An NMR Investigation of the Effect of Hydrogen Bonding on the Rates of Rotation about the C-N Bonds in Urea and Thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 8891-8896.
- ¹⁴ Sigman M. S., Jacobsen E. N. (1998) Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries. *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4901-4902.
- ¹⁵ Sigman M. S., Vachal P., Jacobsen E. N. (2000) A General Catalyst for the Asymmetric Strecker Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 1279-128.
- ¹⁶ Pan S.C., List B. (2007) Catalytic One-Pot, Three-Component Acyl-Strecker Reaction. *Synlett.*, 2, 318–320.
- ¹⁷ Vachal P., Jacobsen E. N. (2002) Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 10012-10014.
- ¹⁸ Zuend S. J., Jacobsen E. N. (2009) Mechanism of Amido-Thiourea Catalyzed Enantioselective Imine Hydrocyanation: Transition State Stabilization via Multiple Non-Covalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 15358–15374.

-
- ¹⁹ Zuend S. J., Coughlin M. P., Lalonde M. P., Jacobsen E. N. (2009) Scaleable catalytic asymmetric Strecker syntheses of unnatural α -amino AIDS. *Nat. Lett.*, 461, 968-970.
- ²⁰ Wenzel A. G., Jacobsen E. N. (2002) Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of α -Aryl- α -Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 12964-12965.
- ²¹ Joly G. D., Jacobsen E. N. (2004) Thiourea-Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Practical Access to Enantiomerically Enriched α -Amino Phosphonic Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 4102-4103.
- ²² Wenzel A. G., Lalonde M. P., Jacobsen E. N. (2003) Divergent stereoinduction mechanisms in urea-catalyzed additions to imines. *Synlett.*, 12, 1919 – 1922.
- ²³ Jacobsen C. B., Lykke L., Monge D., Nielsen M., Ransborg L. K., Jørgensen K. A. (2009) An asymmetric organocatalytic approach towards allylic amines and β -keto amino compounds. *Chem. Commun.*, 6554–6556
- ²⁴ Raheem I. T., Jacobsen E. N. (2005) Highly Enantioselective Aza-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Thiourea Derivatives. *Adv. Synth. Catal.*, 347, 1701 – 1708.
- ²⁵ Taylor M. S., Jacobsen E. N. (2004) Highly Enantioselective Catalytic Acyl-Pictet-Spengler Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10558-10559.
- ²⁶ Herraiz T. (2000) Tetrahydro- β -carboline Potential Neuroactive Alkaloids in Chocolate and Cocoa. *J. Agric. Food Chem.*, 48, 4900 – 4904.
- ²⁷ Raheem I. T., Thiara P. S., Jacobsen E. N. (2008) Regio- and Enantioselective Catalytic Cyclization of Pyrroles onto N-Acyliminium Ions. *Org. Lett.*, 10 (8), 1577-1580.
- ²⁸ Taylor M. S., Tokunaga N., Jacobsen E. N. (2005) Enantioselective Thiourea-Catalyzed Acyl-Mannich Reactions of Isoquinolines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 6700 –6704.
- ²⁹ Raheem I. T., Thiara P. S., Peterson E. A., Jacobsen E. N. (2007) Enantioselective Pictet-Spengler-type cyclizations of hydroxylactams: H-bond donor catalysis by anion binding. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 13404–13405.
- ³⁰ Spindola H. M., Vendramini-Costa D. B., Rodrigues M. T., Foglio M. A., Pilli R. A., Carvalho J. E. (2012) The antinociceptive activity of harmicine on chemical-induced neurogenic and inflammatory pain models in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.*;102(1), 133-138.
- ³¹ Peterson E. A., Jacobsen E. N. (2009) Enantioselective, Thiourea-Catalyzed Intermolecular Addition of Indoles to Cyclic N-Acyl Iminium Ions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 6328 –6331.
- ³² Klausen R. S., Jacobsen E. N. (2009) Weak Brønsted Acid-Thiourea Co-catalysis: Enantioselective Catalytic Protio-Pictet-Spengler Reactions. *Org. Lett.*, 11 (4), 887–890.
- ³³ Lee Y., Klausen R. S., Jacobsen E. N. (2011) Thiourea-Catalyzed Enantioselective Iso-Pictet-Spengler Reactions. *Org. Lett.*, 13 (20), 5564-5567.
- ³⁴ Mergott D. J., Zuend S. J., Jacobsen E. N. (2008) Catalytic Asymmetric Total Synthesis of (+)-Yohimbine. *Org. Lett.*, 10 (5), 745–748.
- ³⁵ Hedner T., Edgar B., Edvinsson L., Hedner J., Persson B., Pettersson A. (1992). Yohimbine pharmacokinetics and interaction with the sympathetic nervous system in normal volunteers. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 43 (6), 651–656.
- ³⁶ Knowles R. R., Lin S., Jacobsen E. N. (2010) Enantioselective Thiourea-Catalyzed Cationic Polycyclizations. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 5030–5032.
- ³⁷ Xu H., Zuend S. J., Woll M. G., Tao Y., Jacobsen E. N. (2010) Asymmetric Cooperative Catalysis of Strong Brønsted Acid-Promoted Reactions Using Chiral Ureas. *Science*, 327, 986-989.
- ³⁸ Yeung C. S., Ziegler R. E., Porco J. A., Jacobsen E. N. (2014) Thiourea-Catalyzed Enantioselective Addition of Indoles to Pyrones: Alkaloid Cores with Quaternary Carbons. *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 13614–13617.



-
- ³⁹ Ziegler R. E., Tan S. J., Kam T. S., Porco J. A. (2012) Development of an Alkaloid - Pyrone Annulation: Synthesis of Pleiomaltinine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 9348-9351.
- ⁴⁰ Lin S., Jacobsen E. N. (2012) Thiourea-catalysed ring opening of episulfonium ions with indole derivatives by means of stabilizing non-covalent interactions. *Nat. Chem.*, 4, 817-824.
- ⁴¹ Reisman S. E., Doyle A. G., Jacobsen E. N. (2008) Enantioselective Thiourea-Catalyzed Additions to Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 7198-7199.
- ⁴² Ford D. D., Lehnher D., Kennedy C. R., Jacobsen E. N. (2016), On- and Off-Cycle Catalyst Cooperativity in Anion-Binding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 7860-7863.
- ⁴³ Lehnher D., Ford D. D., Bendel Smith A. J., Kennedy C. R., Jacobsen E. N. (2016) Conformational Control of Chiral Amido-Thiourea Catalysts Enables Improved Activity and Enantioselectivity. *Org. Lett.*, 18, 3214-3217.
- ⁴⁴ Kennedy C. R., Lehnher D., Rajapaksa N. S., Ford D. D., Park Y., Jacobsen E. N. (2016) Mechanism-Guided Development of a Highly Active Bis-thiourea Catalyst for Anion-Abstraction Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 138, 13525-13528.
- ⁴⁵ Birrell J. A., Desrosiers J. N., Jacobsen E. N. (2011) Enantioselective Acylation of Silyl Ketene Acetals through Fluoride Anion-Binding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 13872-13875.
- ⁴⁶ Kennedy C. R., Guidera J. A., Jacobsen E. N. (2016) Synergistic Ion-Binding Catalysis Demonstrated via an Enantioselective, Catalytic [2,3]-Wittig Rearrangement. *ACS Cent. Sci.*, 2, 416-423.
- ⁴⁷ Okino T., Hoashi Y., Takemoto Y. (2003) Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 12672-12673.
- ⁴⁸ Hoashi Y., Yabuta T., Takemoto Y. (2004) Bifunctional thiourea-catalyzed enantioselective double Michael reaction of γ,δ -unsaturated β -ketoester to nitroalkene: asymmetric synthesis of (-)-epibatidine. *Tetrahedron Lett.* 45, 9185-9188.
- ⁴⁹ Sullivan J. P., Decker M. W., Brioni J. D., Donnelly-Roberts D., Anderson D. J., Bannon A. W., Kang C. H., Adams P., Piattoni-Kaplan M., Buckley M. J. (1994) (+/-)-Epibatidine elicits a diversity of in vitro and in vivo effects mediated by nicotinic acetylcholine receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 271 (2), 624-631.
- ⁵⁰ Wei Z. L., Xiao Y., Yuan H., Baydyuk M., Petukhov P. A., Musachio J. L., Kellar K. J., Kozikowski A.P. (2005) Novel Pyridyl Ring C5 Substituted Analogues of Epibatidine and 3-(1-Methyl-2(S)-pyrrolidinylmethoxy)pyridine (A-84543) as Highly Selective Agents for Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors Containing, 2 Subunits. *J. Med. Chem.*, 48, 1721-1724.
- ⁵¹ Okino T., Hoashi Y., Furukawa T., Xu X., Takemoto Y. (2005) Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 119-125.
- ⁵² Beaupaire R. (2012) Suppression of Alcohol Dependence Using Baclofen: A 2-Year Observational Study of 100 Patients. *Front. Psychiatry*, 103.
- ⁵³ Hoashi Y., Okino T., Takemoto Y. (2005) Enantioselective Michael Addition to α,β Unsaturated Imides Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 4032-4035.
- ⁵⁴ Inokuma T., Hoashi Y., Takemoto Y. (2006) Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Activated Methylene Compounds to α,β -Unsaturated Imides: Dual Activation of Imide by Intra- and Intermolecular Hydrogen Bonding. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 9413-9419.
- ⁵⁵ Inokuma T., Nagamoto Y., Sakamoto S., Miyabe H., Takasu K., Takemoto Y. (2009), Asymmetric synthesis of 4-substituted 2,6-dioxopiperidine-3-carbonitrile by using thiourea-catalyzed asymmetric Michael addition. *Heterocycles*, 79, 573-582
- ⁵⁶ Haimowitz T., Fitzgerald M. E., Winkler J. D. (2011) Studies directed toward the synthesis of Nakadomarin A. *Tetrahedron Lett.*, 52(17), 2162-2164.
- ⁵⁷ Yamaoka Y., Miyabe H., Yasui Y., Takemoto Y. (2007) Chiral-Thiourea-Catalyzed Direct Mannich Reaction. *Synthesis* (16), 2571-2575.

-
- ⁵⁸ Wasa M., Liu R. Y., Roche S. P., Jacobsen E. N. (2014) Asymmetric Mannich Synthesis of α -Amino Esters by Anion-Binding Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 12872–12875.
- ⁵⁹ Xu X., Yabuta T., Yuan P., Takemoto Y. (2006) Organocatalytic Enantioselective Hydrazination of 1,3-Dicarbonyl Compounds: Asymmetric Synthesis of α,α -Disubstituted α -Amino Acids. *Synlett.*, (1), 137-140.
- ⁶⁰ Okino T., Nakamura S., Furukawa T., Takemoto Y. (2004) Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst. *Org. Lett.*, 6 (4), 625-627
- ⁶¹ Xu X., Furukawa T., Okino T., Miyabe H., Takemoto Y. (2006), Bifunctional-Thiourea-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Aza-Henry Reaction. *Chem. Eur. J.*, 12, 466 -476.
- ⁶² Datar P., Srivastava S., Coutinho E., Govil G. (2004) Substance P: structure, function, and therapeutics. *Curr Top Med Chem.* 4 (1). 75-103.
- ⁶³ Yoon T. P., Jacobsen E.N. (2005) Highly Enantioselective Thiourea-Catalyzed Nitro-Mannich Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 466 -468.
- ⁶⁴ Xie J., Yoshida K., Takasu K., Takemoto Y. (2008) Thiourea-catalyzed asymmetric formal [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with nitroolefins. *Tetrahedron Lett.*, 49, 6910-6913.
- ⁶⁵ Miyabe H., Tsuchida S., Yamauchi M., Takemoto Y. (2006) Reaction of Nitroorganic Compounds Using Thiourea Catalysts Anchored to Polymer Support. *Synthesis*, (19), 3295-3300.
- ⁶⁶ Inokuma T., Sakamoto S., Takemoto Y. (2009) Enantioselective Nitrocyclopropanation of α,β -Unsaturated α -Cyanoimides catalyzed by Bifunctional Thiourea. *Synlett.*, (10), 1627-1630.
- ⁶⁷ Sakamoto S., Inokuma T., Takemoto Y. (2011) Organocatalytic Asymmetric Neber Reaction for the Synthesis of 2H-Azirine Carboxylic Esters. *Org. Lett.*, 13 (24), 6374-6377.
- ⁶⁸ Nakamura H, Tsukano C., Yasui M., Yokouchi S., Igarashi M., Takemoto Y. (2015) Total Synthesis of (-)-Caprazamycin A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 3136 -3139.
- ⁶⁹ Takahashi Y., Igarashi M., Miyake T., Soutome H., Ishikawa K., Komatsuki Y., Koyama Y., Nakagawa N., Hattori S., Inoue K., Doi N., Akamatsu Y. (2013) Novel semisynthetic antibiotics from caprazamycins A–G: caprazene derivatives and their antibacterial activity. *J. Antibiot.*, 66, 171-178.
- ⁷⁰ Sakamoto S., Kazumi N., Kobayashi Y., Tsukano C., Takemoto Y. (2014) Asymmetric Synthesis of Trisubstituted Oxazolidinones by the Thiourea-Catalyzed Aldol Reaction of 2-Isocyanatomalonate Diester. *Org. Lett.*, 16, 4758–4761.
- ⁷¹ Lalonde M. P., Chen Y., Jacobsen E. N. (2006) A Chiral Primary Amine Thiourea Catalyst for the Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of α,α -Disubstituted Aldehydes to Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 6366 –6370.
- ⁷² Huang H., Jacobsen E. N. (2006) Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of Ketones to Nitroalkenes Promoted by A Chiral Primary Amine-Thiourea Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 7170-7171.
- ⁷³ Brown A. R., Kuo W. H., Jacobsen E. N. (2010) Enantioselective Catalytic α -Alkylation of Aldehydes via an SN1 Pathway. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 9286-9288.
- ⁷⁴ Dudzinski K., Pakulska A. M., Kwiatkowski P. (2012) An Efficient Organocatalytic Method for Highly Enantioselective Michael Addition of Malonates to Enones Catalyzed by Readily Accessible Primary Amine-Thiourea. *Org. Lett.*, 14 (16), 4222-4225.
- ⁷⁵ Lalonde M. P., McGowan M. A., Rajapaksa N. S., Jacobsen E. N. (2013) Enantioselective Formal Aza-Diels–Alder Reactions of Enones with Cyclic Imines Catalyzed by Primary Aminothioureas. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 1891-1894.
- ⁷⁶ Burns N. Z., Witten M. R., Jacobsen E. N. (2011) Dual Catalysis in Enantioselective Oxidopyrylium-Based [5 + 2] Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (37), 14578-14581.
- ⁷⁷ Witten M. R., Jacobsen E. N. (2014) Catalytic Asymmetric Synthesis of 8-Oxabicyclooctanes by Intermolecular [5+2] Pyrylium Cycloadditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 5912 -5916.
- ⁷⁸ Rajapaksa N. S., McGowan M. A., Rienzo M., Jacobsen E.N. (2013) Enantioselective Total Synthesis of (+)-Reserpine. *Org. Lett.*, 15 (3), 706–709.

⁷⁹ Fuerst D. E., Jacobsen E. N. (2005) Thiourea-Catalyzed Enantioselective Cyanosilylation of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 8964-8965.

⁸⁰ Zuend S. J., Jacobsen E. N. (2007) Cooperative Catalysis by Tertiary Amino-Thioureas: Mechanism and Basis for Enantioselectivity of Ketone Cyanosilylation. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 15872-15883.

⁸¹ Gavin D. P., Stephens J. C. (2011) Organocatalytic enantioselective Michael addition of β diketones to β -nitrostyrene: The first Michael addition of dipivaloylmethane to an activated olefin. *ARKIVOC*, 9, 407-421.

⁸² Žari S., Kudrjashova M., Pehk T., Lopp M., Kanger T. (2014) Remote Activation of the Nucleophilicity of Isatin. *Org. Lett.*, 16, 1740-1743.

⁸³ Kwiatkowski P., Cholewiak A., Kasztelan A. (2014) Efficient and Highly Enantioselective Construction of Trifluoromethylated Quaternary Stereogenic Centers via High- Pressure Mediated Organocatalytic Conjugate Addition of Nitromethane to β,β -Disubstituted Enones. *Org. Lett.*, 16, 5930-5933.

⁸⁴ Gajcy K., Lochyński S., Librowski T. (2010) A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. *Curr Med Chem.*, 17 (22), 2338-2347.

⁸⁵ Łyżwa D., Dudziński K., Kwiatkowski P. (2012) High-Pressure Accelerated Asymmetric Organocatalytic FriedelCrafts Alkylation of Indoles with Enones: Application to Quaternary Stereogenic Centers Construction. *Org. Lett.*, 14 (6), 1540-1543.

⁸⁶ Fang Y. Q., Jacobsen E. N. (2008) Cooperative, Highly Enantioselective Phosphinothiourea Catalysis of Imine-Allene [3 + 2] Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 5660-5661.

⁸⁷ Fang Y. Q., Tadross P. M., Jacobsen E. N. (2014) Highly Enantioselective, Intermolecular Hydroamination of Allenyl Esters Catalyzed by Bifunctional Phosphinothioureas. *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 17966-17968.

⁸⁸ Mita T., Jacobsen E. N. (2009) Bifunctional Asymmetric Catalysis with Hydrogen Chloride: Enantioselective Ring Opening of Aziridines Catalyzed by α Phosphinothiourea. *Synlett.*, (10), 1680-1684.

⁸⁹ Kaushik N. K., Kaushik N., Attri P., Kumar N., Kim C. H., Verma A. K., Choi E. H. (2013), Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*, 18, 6620-6662.

⁹⁰ Welsch M. E., Snyder S. A., Stockwell B. R. (2010) Privileged Scaffolds for Library Design and Drug Discovery. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 14 (3), 347-361.

⁹¹ Weichert D., Kruse A. C., Manglik A., Hiller C., Zhang C., Hübner H., Kobilka B. K., Gmeiner, P. (2014) Covalent agonists for studying G protein-coupled receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 111(29), 10744-10748.

⁹² Bronner S. M., Im G. Y. J., Garg N. K. (2011) Indoles and Indolizidines W: Majumdar K. C., Chattopadhyay S. K. (red.), *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (s. 221- 265), Wiley

⁹³ Herrera R. P., Sgarzani V., Bernardi L., Ricci A. (2005) Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 6576 -6579.

⁹⁴ Roca-López D., Marqués-López E., Alcaine A., Merino P., Herrera R. P. (2014) A Friedel-Crafts alkylation mechanism using an aminoindanol-derived thiourea catalyst. *Org. Biomol. Chem.*, 12, 4503-4510.

⁹⁵ Marqués-López E., Alcaine A., Tejero T., Herrera R. P. (2011) Enhanced Efficiency of Thiourea Catalysts by External Brønsted Acids in the Friedel-Crafts Alkylation of Indoles. *Eur. J. Org. Chem.*, 3700-3705.

⁹⁶ Ganesh M., Seidel D. (2008) Catalytic Enantioselective Additions of Indoles to Nitroalkenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 16464-16465.

⁹⁷ Loh C. C. J., Badorrek J., Raabe G., Enders D. (2011) Merging Organocatalysis and Gold Catalysis: Enantioselective Synthesis of Tetracyclic Indole Derivatives through a Sequential Double Friedel-Crafts Type Reaction. *Chem. Eur. J.*, 17, 13409 – 13414.

⁹⁸ Joseph B., Alagille D., Mérour J. Y., Léonce S. (2000) Synthesis and in Vitro Cytotoxic Evaluation of N-Substituted Benzo[5,6]cyclohepta[b]indoles. *Chem. Pharm. Bull.*, 48 (12), 1872- 1876.

⁹⁹ Loh C. C. J., Raabe G., Enders D. (2012) Enantioselective Synthesis of Tetrahydrocarbazoles through a Michael Addition/Ciamician–Plancher Rearrangement Sequence: Asymmetric Synthesis of a Potent Constrained Analogue of MS-245. *Chem. Eur. J.*, 18, 13250-13254.

¹⁰⁰ Dukat M., Mosier P. D., Kolanos R., Roth B. L., Glennon R. A. (2008) Binding of Serotonin and N-1-Benzenesulfonyltryptamine-Related Analogs at Human 5-HT₆ Serotonin Receptors: Receptor Modeling Studies. *J. Med. Chem.*, 51, 603-611.

¹⁰¹ Loh C. C. J.; Atodiresei I.; Enders D. (2013) Asymmetric Organocatalytic Michael/Henry Domino Reactions through Hydrogen-Bond Activation: Kinetic Access to Indane Scaffolds Bearing cis- Vicinal Substituents. *Chem. Eur. J.*, 19, 10822-10826.

¹⁰² Liu F., Boross P. I., Wang Y. F., Tozser J., Louis J. M., Harrison R. W., Weber I. T. (2005) Kinetic, Stability, and Structural Changes in High-resolution Crystal Structures of HIV-1 Protease with Drug-resistant Mutations L24I, I50V and G73S. *J. Mol. Biol.*, 354, 789-800.

¹⁰³ Jiang H., Paixao M. W., Monge D., Jørgensen K. A. (2010) Acyl Phosphonates: Good Hydrogen Bond Acceptors and Ester/Amide Equivalents in Asymmetric Organocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 2775-2783

¹⁰⁴ Juste-Navarro V., Marques-López E., Herrera R. P. (2015) Thiourea-Catalyzed Addition of Indoles to Aliphatic - β,γ -Unsaturated α -Ketoesters. *Asian J. Org. Chem.*, 4, 884-889.

¹⁰⁵ Meldrum A. N. (1908) A β -lactonic acid from acetone and malonic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 93, 598.

¹⁰⁶ Davidson D., Bernhard S. A. (1948) Structure of Meldrum's supposed β -lactonic acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 3426.

¹⁰⁷ Ivanov A. S. (2008) Meldrum's acid and related compounds in the synthesis of natural products and analogs. *Chem. Soc. Rev.*, 37, 789-811.

Lipson V., Gorobets W., Yu N. (2009) One hundred years of Meldrum's acid: advances in the synthesis of pyridine and pyrimidine derivatives. *Mol. Divers.*, 13, 399-419.

Dumas A., Fillion E. (2009) Meldrum's Acids and 5-Alkylidene Meldrum's Acids in Catalytic Carbon-Carbon Bond-Forming Processes. *Acc. Chem. Res.*, 43, 440-454.

Janikowska K., Rachoń J., Makowiec S. (2014) Acyl Meldrum's acid derivatives: application in organic synthesis. *Russ. Chem. Rev.*, 83, 620-637.

¹⁰⁸ Bordwell F. G. (1988) Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Acc. Chem. Res.*, 21, 456

¹⁰⁹ Wiberg K. B., Laidig K. E. (1988) Acidity' of (Z)- and (E)-Methyl Acetates: Relationship to Meldrum's Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (6), 1872-1874.

¹¹⁰ Wang X., Houk K. N. (1988) Theoretical Elucidation of the Origin of the Anomalously High Acidity of Meldrum's Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (6), 1870-1872.

¹¹¹ Wennerstrom H., Forsen S., Roos B. (1972) Ester group. I. Ab initio calculations on methyl formate. *J. Phys. Chem.*, 76, 2430.

¹¹² Arnett E. M., Harrelson J. A. (1987), A Spectacular Example of the Importance of Rotational Barriers: The Ionization of Meldrum's Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (3), 809-812.

¹¹³ Byun K., Mo Y., Gao J. (2001) New Insight on the Origin of the Unusual Acidity of Meldrum's Acid from ab Initio and Combined QM/MM Simulation Study. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 3974-3979.

¹¹⁴ Lee I., Han I. S., Kim C. K., Lee H. W. (2003) Theoretical Studies on the Structure and Acidity of Meldrum's Acid and Related Compounds. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 24 (8), 1141-1149.

¹¹⁵ Perez G. V., Perez A. L. (2000) Organic Acids without a Carboxylic Acid Functional Group. *J. Chem. Educ.*, 77 (7), 910-915.

¹¹⁶ Nakamura S., Hirao H., Ohwada T. (2004) Rationale for the Acidity of Meldrum's Acid. Consistent Relation of C-H Acidities to the Properties of Localized Reactive Orbital. *J. Org. Chem.*, 69, 4309-4316

-
- ¹¹⁷ Kalevi P., Matti S. (1969) The Kinetics and Mechanisms of the Uncatalyzed and Acid-Catalyzed Decomposition Reactions of Meldrum's Acid and Its Methyl Derivatives. *Acta Chem. Scand.*, 23, 3003.
- ¹¹⁸ Baxter G. J., Brown R. F. C. (1975) Methyleneketenes and methylenecarbenes. V. Condensation of ketones with isopropylidene malonate catalysed by titanium tetrachloride and synthesis of a dibenzofuran. *Austral. J. Chem.*, 28, 1551-1557.
- ¹¹⁹ Hedge J.A., Kruse C.W., Snyder H. R. (1961) Some Condensation Reactions of Isopropylidene Malonate *J. Org. Chem.*, 26 (9), 3166-3170.
- ¹²⁰ Ayoubi S. A., Texier-Boullet F., Hamelin J. (1994) Minute Synthesis of Electrophilic Alkenes under Microwaves Irradiation. *Synthesis*, 258-260.
- ¹²¹ Shi D., Wang Y., Lu Z., Dai G. (2000) Condensation Of Aromatic Aldehydes With Acidic Methylene Compounds Without Catalyst *Synthetic Commun.*, 30 (4), 713-726.
- ¹²² Bigi F., Carloni S., Ferrari L., Maggi R., Mazzacani A., Sartori G. (2001) Clean synthesis in water. Part 2: Uncatalysed condensation reaction of Meldrum's acid and aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 42, 5203-5205.
- ¹²³ Fildes D., Caignaert V., Villemin D., Jaffrès P. A. (2001) Potassium exchanged zirconium hydrogen phosphate $Zr(O_3POK)_2$: a heterogeneous basic catalyst for Knoevenagel reaction without solvent. *Green Chem.*, 3, 52-56.
- ¹²⁴ Kaupp G., Naimi-Jamal M. R., Schmeyers J. (2003) Solvent-free Knoevenagel condensations and Michael additions in the solid state and in the melt with quantitative yield. *Tetrahedron*, 59, 3753-3760.
- ¹²⁵ Desai U.V., Pore D. M., Mane R. B., Solabannavar S. B., Wadgaonkar P. P. (2004), One Pot Synthesis of Monoalkylated and Mixed, Dialkylated Meldrum's Acid Derivatives. *Synth. Commun.*, 34 (1), 25-32.
- ¹²⁶ Isobel K., Hoshi T., Suzuki T., Hagiwara H. (2005) Knoevenagel reaction in water catalyzed by amine supported on silica gel. *Mol. Divers.*, 9, 317-320.
- ¹²⁷ Hu Y., Wei P., Huang H., Le Z. G., Chen Z. C. (2005) , Organic Reactions in Ionic Liquids: Ionic Liquid Ethylammonium Nitrate-Promoted Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid With Aromatic Aldehydes. *Synth. Commun.*, 35, 2955-2960.
- ¹²⁸ Chakrabarty M., Mukherjee R., Chakrabarty M., Arimac S., Harigaya Y. (2006) An Expedient Approach to Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid on Neutral Alumina Using Microwave Irradiation. *Lett. Org. Chem.*, 3, 868-871.
- ¹²⁹ Darvatkar N. B., Deorukhkar A. R., Bhilare S. V., Salunkhe M. M. (2006), Ionic Liquid-Mediated Knoevenagel Condensation of Meldrum's Acid and Aldehydes. *Synth. Commun.*, 36, 3043-3051.
- ¹³⁰ Jin T. S., Zhao R. Q., Li M., Zhao Y., Li T. S. (2006) A quick and clean procedure for synthesis of 5-arylmethylene-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-diones in aqueous media. *ARKIVOC*, 14, 53-58.
- ¹³¹ Dumas A. M., Seed A., Zorzitto A. K., Fillion E. (2007), A general and practical preparation of alkylidene Meldrum's acids. *Tetrahedron Lett.*, 48, 7072-7074.
- ¹³² Bandgar B. P., Korbadi B. L., Patil S. A., Bandgar S. B., Chavan H. V., Hote B. S. (2008) Uncatalyzed Knoevenagel Condensation in PEG-600 at Room Temperature. *Aust. J. Chem.*, 61, 700-703.
- ¹³³ Shinde S., Rashinkar G., Kumbhar A., Kamble S., Salunkhe R. (2011) Facile Knoevenagel and Domino Knoevenagel/Michael Reactions Using Gel-Entrapped Base Catalysts. *Helv. Chim. Acta.*, 94, 1943-1951.
- ¹³⁴ Ghosh S., Das J., Chattopadhyay S. (2011) A novel light induced Knoevenagel condensation of Meldrum's acid with aromatic aldehydes in aqueous ethanol. *Tetrahedron Lett.*, 52, 2869-2872.
- ¹³⁵ Khurana J. M., Vij K. (2011) Nickel nanoparticles catalyzed chemoselective Knoevenagel condensation of Meldrum's acid and tandem enol lactonizations via cascade. *Tetrahedron Lett.*, 52, 3666-3669.
- ¹³⁶ Ilangoan S., Muralidharan S., Maruthamuthu S. (2011) A Systematic Study on Knoevenagel Reaction and Nazarov Cyclization of Less Reactive Carbonyl Compounds Using Rare Earth Triflates and Its Applications. *J. Korean Chem. Soc.*, 55 (6), 1000-1006.

-
- ¹³⁷ Dakdouki S. C., Villemin D., Bar N. (2012) On-Column Solvent-Free Oxidative Cleavage Reactions of Vicinal Diols by Silica Gel and Paraperiodic Acid: Application to In-Situ Sequential Oxidation and Knoevenagel Reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, 780-784.
- ¹³⁸ Murase T., Nishijima Y., Fujita M. (2012) Cage-Catalyzed Knoevenagel Condensation under Neutral Conditions in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 162-164.
- ¹³⁹ Thirupathi G., Venkatanarayana M., Dubey P. K., Kumari Y. B. (2012) L-Tyrosine as an Eco-Friendly and Efficient Catalyst for Knoevenagel Condensation of Arylaldehydes with Meldrum's Acid in Solvent-Free Condition under Grindstone Method. *Org. Chem. Int.*, 1-4
- ¹⁴⁰ Chavan H. V., Bandgar B. P. (2013) Aqueous Extract of Acacia concinna Pods: An Efficient Surfactant Type Catalyst for Synthesis of 3-Carboxycoumarins and Cinnamic Acids via Knoevenagel Condensation. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 1, 929-936.
- ¹⁴¹ Le W. J., Lu H. F., Zhou J. T., Cheng H. L., Gao Y. H. (2013) Synthesis of a new urea derivative: a dual-functional organocatalyst for Knoevenagel condensation in water. *Tetrahedron Lett.*, 54, 5370-5373.
- ¹⁴² Sachdeva H., Dwivedi D., Goyal P. (2013) Green Chemical Synthesis and Analgesic Activity of Fluorinated Thiazolidinone, Pyrazolidinone, and Dioxanedione Derivatives. *Org. Chem. Int.*, 1-8
- ¹⁴³ Siddiqui Z. N., Khan T. (2013) Sulfuric acid-modified PEG-6000 (PEG-OSO₃H): a biodegradable, reusable solid acid catalyst for highly efficient and eco-friendly synthesis of novel bis-Knoevenagel products under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 54, 3759-3764.
- ¹⁴⁴ Schneider E. M., Zeltner M., Krañzlin N., Grassa R. N., Stark W. J. (2015) Base-free Knoevenagel condensation catalyzed by copper metal surfaces. *Chem. Commun.*, 51, 10695-10698.
- ¹⁴⁵ Garcia-Garcia P., Moreno J. M., Diaz U., Bruix M., Corma A. (2016) Organic-inorganic supramolecular solid catalyst boosts organic reactions in water. *Nat. Commun.*, 1-8.
- ¹⁴⁶ Hump X., Chan C. C., Wu Q. L. (1982) Conjugate Addition Of Grignard Reagents To Isopropylidene Alkylidene Malonates. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, 12 (5) , 549-556.
- ¹⁴⁷ Mahulikar P. P., Mane R. B. (2006) Application of Meldrum's acid in natural product synthesis. Synthesis of ar-turmerone and α -curcumene. *J. Chem. Res.*, 4, 15-18.
- ¹⁴⁸ Negi P. S., Jayaprakasha G. K., Jagan Mohan Rao L., Sakariah K. K. (1999) Antibacterial Activity of Turmeric Oil: A Byproduct from Curcumin Manufacture. *J. Agric. Food Chem.*, 47 , 4297-4300.
- ¹⁴⁹ Parka S. Y., Jinc M. L., Kima Y.H., Kimb Y. H., Leec S. J. (2012) Anti-inflammatory effects of aromatic-turmerone through blocking of NF- κ B, JNK, and p38 MAPK signaling pathways in amyloid β -stimulated microglia. *Int. Immunoph.*, 14 (1), 13-20.
- ¹⁵⁰ Lee H. S. (2006) Antiplatelet property of Curcuma longa L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresour. Technol.*, 97 (12), 1372-1376.
- ¹⁵¹ Podlogar J. A., Verspohl E. J. (2012) Antiinflammatory effects of ginger and some of its components in human bronchial epithelial (BEAS-2B) cells. *Phytother Res.*, 26 (3), 333-336.
- ¹⁵² Maas S., Stamm A., Kunz H. (1999) Conjugate Addition of Dialkylaluminum Chlorides to Alkylidenemalononic Acid Derivatives. *Synthesis* (10), 1792-1798.
- ¹⁵³ Gao S., Tzeng T., Lan Y. T., Liu J. T., Yao C. F. (2009), Triethylborane-induced free radical reactions with benzylidene Meldrum's acids. Simple and efficient synthesis of benzyl Meldrum's acids. *ARKIVOC*, 12, 347-361.
- ¹⁵⁴ Kavooosi A., Fillion E. (2015) Synthesis and Characterization of Tricarbostannatranes and Their Reactivity in B(C₆F₅)₃-Promoted Conjugate Additions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 5488 -5492.
- ¹⁵⁵ Dumas A. M., Fillion E. (2009) Sc(OTf)₃-Catalyzed Conjugate Allylation of Alkylidene Meldrum's Acids. *Org. Lett.*, 11 (9), 1919-1922.
- ¹⁵⁶ Knopf T. F., Carreira E. M. (2003) The First Conjugate Addition Reaction of Terminal Alkynes Catalytic in Copper: Conjugate Addition of Alkynes in Water. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 6054-6055.

- ¹⁵⁷ Tellitu I., Serna S., Domínguez E. (2010), Application of the PIFA-mediated alkyne amidation reaction to the formal synthesis of (±)-clausenamide. *ARKIVOC*, 3, 7-14.
- ¹⁵⁸ Zhu X. Z., Li X. Y., Liu J. (2004) Recent pharmacological studies on natural products in China. *Eur. J. Pharmacol.*, 500, 221-230.
- ¹⁵⁹ Walker S. D., Borths C. J., DiVirgilio E., Huang L., Liu P., Morrison H., Sugi K., Tanaka M., Woo J. C. S., Faul M. M. (2011) Development of a Scalable Synthesis of a GPR40 Receptor Agonist. *Org. Process Res. Dev.*, 15, 570-580.
- ¹⁶⁰ Walsh S. P., Severino A., Zhou C., He J., Liang G. B., Tan C. P., Cao J., Eiermann G. J., Xu L., Salituro G., Howard A. D., Mills S. G., Yang L. (2011) 3-Substituted 3-(4-aryloxyaryl)-propanoic acids as GPR40 agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 3390-3394.
- ¹⁶¹ Rayasam G. V., Tulasi V. K., Davis J. A., Bansal V. S. (2007) Fatty acid receptors as new therapeutic targets for diabetes. *Expert Opin. Ther. Targets*, 11 (5), 661-671.
- ¹⁶² Fillion E., Dumas A. M., Hogg S. A. (2006) Modular Synthesis of Tetrahydrofluorenones from 5-Alkylidene Meldrum's Acids. *J. Org. Chem.*, 71, 9899-9902.
- ¹⁶³ Chang C., Chang J. Y., Kuo C. C., Pan W. Y., Kuo Y. H. (2005) Four New 6-Nor-5(6-7)abeo-abietane Type Diterpenes and Antitumoral Cytotoxic Diterpene Constituents from the Bark of *Taiwania cryptomerioides*. *Planta. Med.*, 71, 72-76.
- ¹⁶⁴ Desai U. V., Pore D. M., Mane R. B., Solabannavar S. B., Wadgaonkar P. P. (2004) One Pot Synthesis of Monoalkylated and Mixed, Dialkylated Meldrum's Acid Derivatives. *Synth. Commun.*, 34, 25-32.
- ¹⁶⁵ Fillion E., Fishlock D. (2003) Convenient Access to Polysubstituted 1-Indanones by Sc(OTf)₃-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts Acylation of Benzyl Meldrum's Acid Derivatives. *Org. Lett.*, 5 (24), 4653-4656.
- ¹⁶⁶ Mane R. B., Rao G. S. K. (1976) Alkylation studies with isopropylidene malonate. *Chem. Ind.*, 786 - 787
- ¹⁶⁷ Fillion E., Fishlock D., Wilsily A. M., Goll J. M. (2005). Meldrum's Acids as Acylating Agents in the Catalytic Intramolecular Friedel-Crafts Reaction. *J. Org. Chem.*, 70, 1316-1327.
- ¹⁶⁸ Vlases P. H., Rotmensch H. H., Swanson B. N., Irvin J. D., Johnson C. L., Ferguson R. K. (1984). "Indacrinone: Natriuretic and uricosuric effects of various ratios of its enantiomers in healthy men". *Pharmacotherapy*, 4 (5), 272-277.
- ¹⁶⁹ Sugimoto H., Iimura Y., Yamanishi Y., Yamatsu K. (1995). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Acetylcholinesterase Inhibitors: 1-Benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-oxoindan-2-yl)methyl]piperidine Hydrochloride and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, 38 (24), 4821-4829.
- ¹⁷⁰ Fillion E., Fishlock D. (2005). Total Synthesis of (±)-*Taiwania*quinol B via a Domino Intramolecular Friedel-Crafts Acylation/Carbonyl *o*-tert-Alkylation Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 127, 13144-13145.
- ¹⁷¹ Ahmar S., Fillion E. (2014). Expedient Synthesis of Complex γ -Butyrolactones from 5-(1-Arylalkylidene) Meldrum's Acids via Sequential Conjugate Alkynylation/Ag(I)-Catalyzed Lactonization. *Org. Lett.*, 16, 5748-5751.
- ¹⁷² Armstrong V., Soto O., Valderrama J. A., Tapia R. (1988). Synthesis of 3-carboxycoumarins from *o*-methoxybenzylidene meldrum's acid derivatives. *Synth. Commun.*, 18 (7), 717-725.
- ¹⁷³ Hao W., Jiang B., Tu S., Wu S., Han Z., Cao X., Zhang X., Yan S., Shi F. (2009). Microwave-Assisted Combinatorial Synthesis of New 3-Pyrimidin-5-ylpropanamides via a Solvent-Dependent Chemoselective Reaction. *J. Comb. Chem.*, 11, 310-314.
- ¹⁷⁴ Lipson V. V., Oriov V. D., Desenko S. M., Karnozhitskaya T. M., Shirobokova M. G. (1999). Reaction of arylidene derivatives of meldrum's acid with 3-amino-1,2,4-triazole. *Chem. Heterocycl. Com.*, 35 (5), 595-599.
- ¹⁷⁵ Harmeet S., Sandhu A., Sapra S., Gupta M., Nepali K., Gautam R., Yadav S., Kumar R., Jachak S. M., Chugh M., Gupta M. K., Suri O. P., Dhar K. L. (2010). Synthesis and biological evaluation of arylidene

analogues of Meldrum's acid as a new class of antimalarial and antioxidant agents. *Bioorg. & Med. Chem.*, *18*, 5626-5633.

¹⁷⁶ El Maatougui A., Azuaje J., Coelho A., Cano E., Yañez M., López C., Yaziji V., Carbajales C., Sotelo E. (2012). Discovery and Preliminary SAR of 5-Arylidene-2,2-Dimethyl-1,3-Dioxane-4,6-Diones as Platelet Aggregation Inhibitors. *Comb. Chem. High. T. Scr.*, *15*, 551-554.

¹⁷⁷ Fillion E., Zorzitto A. K. (2009). Enantioselective Rhodium-Catalyzed Conjugate Alkynylation of 5-Benzylidene Meldrum's Acids with TMS-acetylene. *J. Am. Chem. Soc.*, *131*, 14608-14609.

¹⁷⁸ Allen J. C., Kociok-Kohn G., Frost C. G. (2012). Rhodium-catalysed enantioselective synthesis of 4-arylchroman-2-ones. *Org. Biomol. Chem.*, *10*, 32-35.

¹⁷⁹ Mahoney S. J., Dumas A. M., Fillion E. (2009). Asymmetric Addition of Alkenylstannanes to Alkylidene Meldrum's Acids. *Org. Lett.*, *22*, 5346-5349.

¹⁸⁰ Watanabe T., Knöpfel T. F., Carreira E. M. (2003). Asymmetric Conjugate Addition Reactions of Meldrum's Acid Derived Acceptors Employing Chiral Phosphoramidite Ligands. *Org. Lett.*, *5*, 4557-4558.

¹⁸¹ Zarotti P., Knöpfel T. F., Aschwanden P., Carreira E. M. (2012). Nonlinear Effects with Diastereomeric Ligand Mixtures In Enantioselective, Catalytic Additions of Terminal Alkynes Involving Copper-PINAP Complexes. *ACS Catal.*, *2*, 1232-1234.

¹⁸² Woo J. C. S., Cui S., Walker S. D., Faul M. M. (2010). Asymmetric syntheses of a GPR40 receptor agonist via diastereoselective and enantioselective conjugate alkynylation. *Tetrahedron*, *66*, 4730-4737.

¹⁸³ Cui S., Walker S. D., Woo J. C. S., Borths C. J., Mukherjee H., Chen M. J., Faul M. M. (2010). Practical Asymmetric Conjugate Alkynylation of Meldrum's Acid-Derived Acceptors: Access to Chiral-Alkynyl Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, *132*, 436-437.

¹⁸⁴ Pair E., Berini C., Noel R., Sanselme M., Levachera V., Briere J.F. (2014). Organocatalysed multicomponent synthesis of pyrazolidinones: Meldrum's acid approach. *Chem. Commun.*, *50*, 10218-10221.

¹⁸⁵ Jeannin L., Nagy T., Vassileva E., Sapi J., Laronze J. (1995). A general preparation of β -substituted tryptophan esters. *Tetrahedron Lett.*, *36*, 2057-2058.

¹⁸⁶ Boisbrun M., Jeannin L., Toupet L., Laronze J. (2000). A Convenient Synthesis of Indole-Substituted 2-Pyrrolidones and Their Cyclized Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, 3051-3057.

¹⁸⁷ Bandini M., Sinisi R. (2009). Efficient Guanidine-Catalyzed Alkylation of Indoles with Fluoromethyl Ketones in the presence of Water. *Org. Lett.*, *11* (10), 2093-2096.

¹⁸⁸ Śliwka-Kaszyńska M. (2004). Chromatograficzne metody rozdzielania związków optycznie czynnych. W: Kamińskiego W., Kartanowicza R. (red.) Chromatografia cieczowa. Gdańsk: CEEAM.

¹⁸⁹ Ikai T., Okamoto Y. (2010). Preparation and Chiral Recognition of Polysaccharide-Based Selectors. W: Berthod A. (red.) Chiral Recognition in Separation Methods. Mechanisms and Applications. (s. 33-53) Berlin: Springer

¹⁹⁰ Pirkle W. H., Sikkenga D. L., Pavlin M. S. (1977). Nuclear magnetic resonance determination of enantiomeric composition and absolute configuration of γ -lactones using chiral 2,2,2-trifluoro-1-(9-anthryl)ethanol. *J. Org. Chem.*, *42*, 384-387.

¹⁹¹ Axt M., Alifantes J., Uberti Costa V. E. (1999). Use of chiral lanthanide shift reagents in the elucidation of NMR signals from enantiomeric mixtures of polycyclic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, *2*, 2783-2788.

¹⁹² Dielectric Constants of Common Materials [on-line]. Dostępne: <https://www.kabusa.com/Dilectric-Constants.pdf>

¹⁹³ Mcdaniel D. H., Brown H. C. (1958). An Extended Table of Hammett Substituent Constants Based on the Ionization of Substituted Benzoic Acids. *J. Org. Chem.*, *23* (3), 420-427.

¹⁹⁴ Molander G. A., Canturk B., Kennedy L. E. (2009). Scope of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Potassium Heteroaryltrifluoroborates. *J. Org. Chem.*, *74* (3), 979.

¹⁹⁵ Tarkanyi G., Kiraly P., Varga S., Vakulya B., Soós T. (2008). Edge-to-Face CH/ π Aromatic Interaction and Molecular Self-Recognition in epi-Cinchona-Based Bifunctional Thiourea Organocatalysis. *Chem Eur.*, *14*, 6078-6086.

-
- ¹⁹⁶ (S)-2-[[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]thioureido]-N-benzyl-N,3,3-trimethylbutanamide [on-line]. Dostępne: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/693316?lang=pl®ion=PL>
- ¹⁹⁷ Izumiya N., Fu S. C. J., Birnbaum S. M., Greenstein J. P. (1953) Optical enantiomorphs of tertiary leucine. *J. Biol. Chem.*, 205, 221-230
- ¹⁹⁸ Jenssen K., Sewald K., Sewald N. (2004) Synthesis of marimastat and a marimastat conjugate for affinity chromatography and surface plasmon resonance studies. *Bioconjugate Chem.*, 15 (3), 594-596
- ¹⁹⁹ Jakubke H. D., Jeschkeit H. (1982) Aminokwasy peptydy białka, Racemizacja podczas tworzenia wiązania peptydowego (s. 158- 167). Warszawa: Państwowe Wydawnictwo Naukowe
- ²⁰⁰ Silverstein R. M., Webster F. X., Kiemle D. J. (2008) Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych (s. 175). Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN
- ²⁰¹ Schaumann E., Kausch E., Walter W. (1977). 1:1, 2:1 und 3:1-Addukte aus der Umsetzung von Isothiocyanaten mit 3-Dimethylamino-2,2dimethyl-2H-azirin. *Chem. Ber.*, 10, 820-832.
- ²⁰² Bian G., Yang S., Huang H., Zong H., Song L., Fan H., Sun X. (2016). Chirality sensing of tertiary alcohols by a novel strong hydrogen-bonding donor - selenourea. *Chem. Sci.*, 7, 932-938.
- ²⁰³ Zakrzewski J., Huras B., Kielczewska A. (2016). Synthesis of Isoselenocyanates. *Synthesis*, 48 (01), 85-96.
- ²⁰⁴ Chang W. J., Kulkarnia M. V., Chung-Ming S. (2015). Regioselective one-pot three component synthesis of chiral 2-iminoselenazolines under sonication. *RSC Adv.*, 5, 97113-97120.
- ²⁰⁵ Gu J. X., Holland H. L. (1998). A Convenient Synthesis of 3-Arylbutanolides and 3-Arylbutenolides. *Synthetic commun.*, 28 (18), 3305-3315.
- ²⁰⁶ Shriner R. L., Todd H. R. (1943). 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione. *Organic Syntheses Coll*, 2, 200.