

2,2'-DIHYDROKSY-1,1'-BINAFTYL (BINOL) I JEGO POCHODNE. WYBRANE SYNTEZY I ZASTOSOWANIE. CZĘŚĆ II

2,2'-DIHYDROXY-1,1'-BINAPHTHYL (BINOL) AND ITS DERIVATIVES: SELECTED SYNTHESIS METHODS AND APPLICATIONS. PART II

Dorota Krasowska

*Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych w Łodzi,
Polska Akademia Nauk
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź, Poland
e-mail: dkras@cbmm.lodz.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Zastosowanie BINOL-u i jego pochodnych w wybranych reakcjach syntezy asymetrycznej
 - 1.1. Reakcje asymetrycznej redukcji z udziałem optycznie czynnych pochodnych BINOL-u
 - 1.1.1. Redukcja prochiralnych ketonów
 - 1.1.2. Asymetryczna redukcja imin
 - 1.2. Reakcje asymetrycznego utleniania
 - 1.2.1. Epoksydowanie α,β -nienasyconych związków karbonylowych
 - 1.2.2. Enancjoselektywne utlenienie sulfidów
 - 1.2.2.1. Binaftyłowe pochodne jako ligandy w reakcjach utlenienia katalizowanych pochodnymi metaloorganicznymi
 - 1.2.2.2. Rozdział kinetyczny sulfotlenków
 - 1.3. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera
2. Zastosowanie pochodnych binaftyłowych w różnicowaniu chiralnych połączeń organicznych za pomocą spektroskopii NMR
3. Przykłady nieklasycznego rozdziału optycznego z wykorzystaniem pochodnych BINOL-u

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

mgr Dorota Krasowska urodziła się w 1979 roku w Stalowej Woli. W 2005 roku ukończyła studia chemiczne na Wydziale Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. Po ukończeniu studiów rozpoczęła pracę w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi. W 2007 roku rozpoczęła studia doktoranckie w Zakładzie Chemii Heteroorganicznej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych pod kierunkiem prof. Józefa Drabowicza. Głównym profilem jej badań jest synteza związków organicznych zawierających stereogeniczny atom siarki lub fosforu oraz chiralnych układów politiofenowych jako wydajnych komponentów w urządzeniach elektronicznych o wymiarach molekularnych.

ABSTRACT

An invention of new catalytic strategies for stereoselective synthesis is of current *interest to many laboratories worldwide*. Over the past few decades a remarkable progress in the field of stereocontrolled synthesis has been achieved with chiral 1,1'-binaphthyl compounds. Optically active 1,1'-binaphthyl-2,2'-diol (BINOL) and its derivatives due to their axial dissymmetry and molecular flexibility have been widely utilized as chiral ligands and auxiliaries in stoichiometric or catalytic asymmetric reactions, such as metal-catalysed transformations and enantioselective organocatalysis. BINOL and its functionalized analogues have demonstrated remarkable chiral discrimination properties. Extensive studies on molecular recognition provided the successful results in the application of BINOL as a host for an optical resolution of racemic guests and as a chiral NMR shift reagent for the determination of chiral compounds. It has been found that the axial chirality of binaphthyl units in host molecules is crucial contribution to their stereoselective complexation with chiral guests.

Keywords: BINOL, atropoisomers, oxidative coupling, optical resolution, enantioselective synthesis, chiral ligands

Słowa kluczowe: BINOL, atropoizomery, utleniające sprzężanie, enancjoselektywna synteza, chiralne ligandy

WPROWADZENIE

Pionierskie badania nad wykorzystaniem 1,1'-dihydroksy-2,2'-binaftylu i jego pochodnych w stereokontrolowanej syntezie organicznej wykonał Noyori w 1979 r., przeprowadzając enancjoselektywne redukcje ketonów i aldehydów z użyciem BINOL-u jako chiralnego liganda w kompleksach z wodorkiem litowo-glinowym. Od tego odkrycia BINOL i jego zmodyfikowane pochodne znalazły zastosowanie jako chiralne ligandy w szerokiej gamie katalizowanych metalami reakcji asymetrycznych, takich jak asymetryczne uwodornienie ketonów, imin, allilowanie aldehydów i imin, enancjoselektywne epoksydowanie olefin, reakcje aldolowe i nitroaldolowe, przegrupowane Claisena, reakcje (hetero) Dielsa-Aldera, reakcje Baylisa-Hillmana, Michaela, Baeyera-Villigera czy Pudovika. Wraz z rozwojem nowych katalitycznych układów organometalicznych opartych na szkielecie binaftylovym równolegle prowadzono badania nad wykorzystaniem pochodnych BINOL-u jako organokatalizatorów lub chiralnych substancji pomocniczych. Związki o szkielecie 1,1'-binaftylovym posiadają symetrię C₁ lub C₂ w zależności od typu podstawienia ligandów, wykazując chiralność osiową. Występowanie tego typu izomerii optycznej w strukturach związków binaftylovych odpowiada za wysoką indukcję asymetryczną w stereokontrolowanej syntezie związków organicznych. Wykorzystanie BINOL-u i jego pochodnych w dziedzinie chemii supramolekularnej przyniosło nie mniej znaczące korzyści. Makrocycliczne cząsteczki, w tym etery koronowe oparte na szkielecie binaftylovym, zdolne są do tworzenia selektywnych kompleksów typu gość-gospodarz. Tego typu specyficzne oddziaływania cząsteczki receptora molekularnego z chiralnymi cząsteczkami gościa znane pod pojęciem chiralnego rozpoznawania szybko znalazły zastosowanie w rozdziale optycznym mieszanin racemicznych aminokwasów, aminoalkoholi, aminoestrów, amin, cukrów, i wielu innych indywidualów chemicznych. Pochodne BINOL-u, w tym układy makrocycliczne kowalencyjnie związane z różnymi żywicami polimerowymi, wykorzystywane są jako chiralne fazy stacjonarne w chromatografii enancjoselektywnej. Atropoizomeryczne pochodne 1,1'-binaftyłu, zarówno BINOL jak i jego podstawione analogi, dzięki zdolności do chiralnego różnicowania z powodzeniem stosowane są do wyznaczania nadmiaru enancjomerycznego związków organicznych za pomocą spektroskopii NMR.

1. ZASTOSOWANIE BINOL-u I JEGO POCHODNYCH W WYBRANYCH REAKCJACH SYNTEZY ASYMETRYCZNEJ

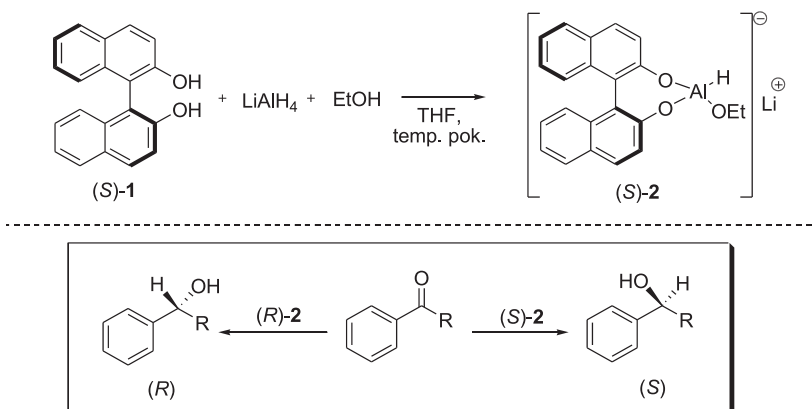
1.1. REAKCJE ASYMETRYCZNEJ REDUKCJI Z UDZIAŁEM OPTYCZNIE CZYNNYCH POCHODNYCH BINOL-u

1.1.1. REDUKCJA PROCHIRALNYCH KETONÓW

Pośród reakcji asymetrycznych jedną z najczęściej badanych jest enancjoselektywna redukcja prochiralnych ketonów oparta na addycji nukleofilowej anionu wodorkowego do karbonylowego atomu węgla. Aby redukcja połączeń karbonylowych miała przebieg asymetryczny konieczne jest wprowadzenie do środowiska reakcji chiralnych ligandów, katalizatorów czy też optycznie czynnych odczynników redukujących w postaci kompleksów.

Wysoką zdolność enancjoróżnicującej redukcji prochiralnych ketonów do alkoholi wykazuje binafitylowy kompleks glinowy BINAL-H otrzymany w 1979 roku przez Noyori [1, 2] z LiAlH_4 , równomolowych ilości BINOL-u i alifatycznego alkoholu (np. etanolu).

Dla wszystkich przebadanych ketonów alkilowo-fenylowych indukcja asymetryczna była wysoka, a konfiguracja finalnego karbinolu zależała od absolutnej konfiguracji atropoizomerycznego ligandu (Schemat 1).



keton	konf. BINAL-H 2	chiralny alkohol		
		wydajność [%]	ee [%]	konf.
PhC(O)Me	R	61	95	R
PhC(O)Et	S	62	98	S
PhC(O) <i>n</i> -Pr	S	92	100	S

keton	konf. BINAL-H 2	chiralny alkohol		
		wydajność [%]	ee [%]	konf.
PhC(O) <i>n</i> -Bu	S	64	100	S
PhC(O) <i>i</i> -Pr	S	68	71	S
PhC(O) <i>t</i> -Bu ^a	R	80	44	R

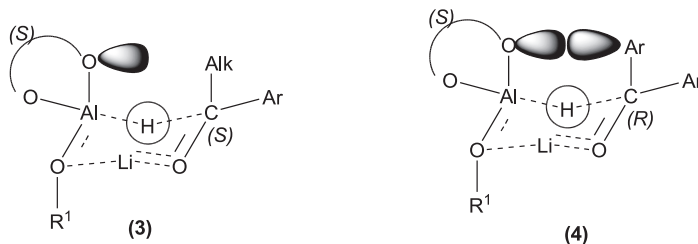
Warunki reakcji: 3 ekwiwalenty molowe BINAL-H, -100°C/3 h -78°C/16 h, THE,

^a temperatura reakcji -100°C - temp. pok./12 h

Schemat 1. Enancjoselektywna redukcja ketonów alkilowo-fenylowych za pomocą BINAL-H (2)

Scheme 1. Enantioselective reduction of alkyl phenyl ketones with BINAL-H (2)

Noyori zaproponował stereochemiczny model reakcji redukcji grupy karbonylowej w oparciu o mechanizm zakładający powstawanie trwalszego energetycznie, cyklicznego sześcioczłonowego stanu przejściowego o strukturze krzesłowej. Relatywnie większa stabilność stanu przejściowego (3) w porównaniu do (4) wynika, w pierwszej kolejności, z oddziaływań pomiędzy auksjalnie rozmieszczonymi podstawnikami: alkoksylowym tlenem binaftyli oraz grupą Alk (alkilową) przy karbonylowym atomie węgla ketonu. Dlatego też stan przejściowy z aksjalnie usytuowanym arylowym (nienasyconym) podstawnikiem (struktura 4) jest destabilizowany poprzez oddziaływanie wolnej pary elektronowej alkoksylowego atomu tlenu z elektronami π pierścienia benzenu. Kierunek i stopień enancjoselektywnej redukcji z (*S*)-BINAL-H jest wymuszony poprzez stabilizację sześcioczłonowego cyklicznego stanu przejściowego, w którym elektronowy wpływ podstawników przy karbonylowym atomie węgla ma zasadnicze znaczenie, natomiast efekty steryczne wydają się odrywać mniejszą rolę (Schemat 2).

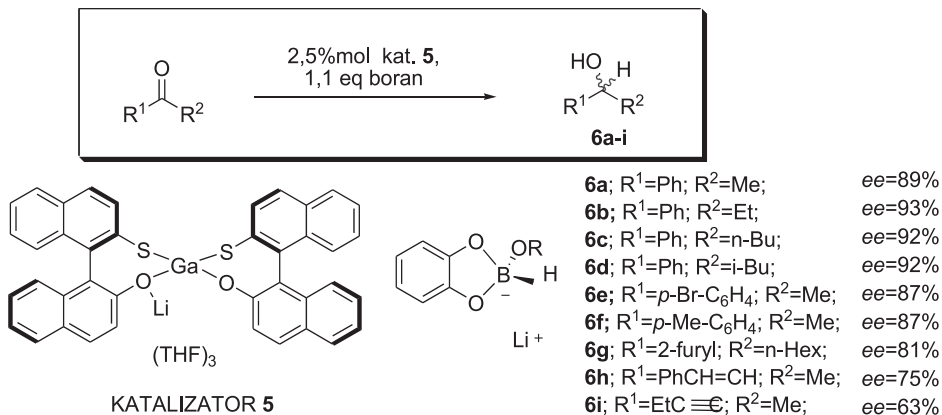


Schemat 2. Model stanu przejściowego reakcji redukcji ketonów z (*S*)-BINAL-H

Scheme 2. Transition-state model for reduction of ketones with (*S*)-BINAL-H

W 1999 roku Ford i Woodward [3] opisali enancjoselektywną redukcję ketonów do alkoholi z zastosowaniem kompleksu galu z 2-hydroksy-2'-merkapto-1,1'-binaftyliem. Mieszanina dwóch moli monotobinaftolu z LiGaH_4 w połączeniu z katecholoboranem jako źródłem anionu wodorkowego dostarczała wysoce enancjoróżnicującego odczynnika 5 do katalitycznej redukcji szerokiej gamy ketonów. Kompleks ten wyizolowany w postaci ciała stałego i scharakteryzowany, okazał

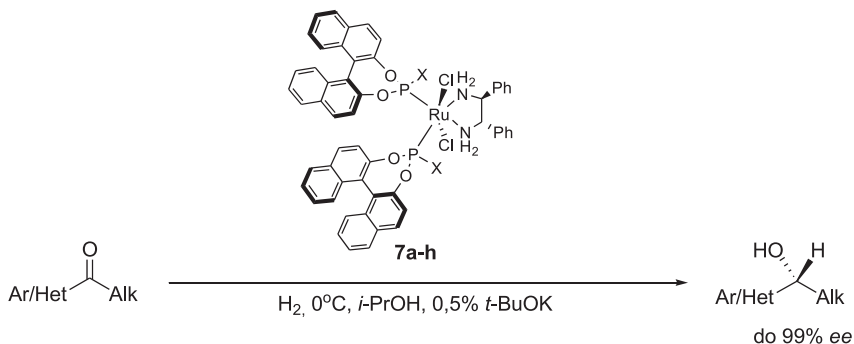
się izostrukuralny z zastosowanym wcześniej przez Shibasakiego połączeniem gal-BINOL. Redukcja ketonów arylo(alkenylo lub alkinylo)alkilowych z użyciem galowego kompleksu prowadziła do utworzenia drugorzędowych alkoholi **6a-i** z wysokimi nadmiarami enancjomerycznym w zakresie od 63 do 93% (Schemat 3).



Schemat 3. Asymetryczna redukcja prochiralnych ketonów z użyciem kompleksu galu zawierającym ligandy binaftyłowe

Scheme 3. Asymmetric reduction of prochiral ketones using gallium complex involving binaphthyl ligands

W późniejszych latach Woodward przeprowadził badania nad asymetrycznym uwodornieniem ketonów katalizowanym kompleksem Ru(II) z fosforoorganicznymi pochodnymi BINOL-u (Schemat 4) [4].

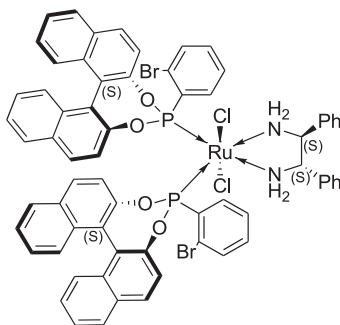


7a-h; X=NMe₂(**a**); O*i*-Pr(**b**); Et(**c**); Ph(**d**); (*o*-Ph)C₆H₄(**e**); (*o*-OMe)C₆H₄(**f**); (*o*-Br)C₆H₄(**g**); (*o*-Me)C₆H₄(**h**);

Schemat 4. Asymetryczne uwodornienie ketonów katalizowane chiralnym kompleksem Ru(II)

Scheme 4. Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by chiral Ru(II) complexes

Wśród otrzymanych kompleksów rutenu(II) najlepsze indukcje asymetryczne zaobserwowano dla związku **7g** zawierającego jako ligandy *o*-bromofenylofosfinian binaftyłowy [BrXuPHOS] (Rys. 1).

((*S,S,S,S*)-**7g**)

Rysunek 1. Kompleks Ru(II) z BrXuPHOS jako efektywny reagent asymetrycznego uwodornienia ketonów
 Figure 1. Ruthenium(II) complex of *o*-bromo substituted BrXuPHOS as efficient reagent for asymmetric ketone hydrogenation

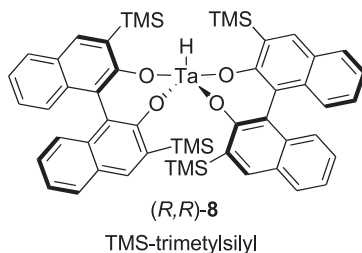
Wyznaczony za pomocą chromatografii gazowej stopień konwersji oraz czystość optyczna powstających alkoholi przedstawione są w Tabeli 1. Wszystkie alkohole arylo(heteroarylo)alkilowe otrzymywane były z przewagą (*R*)-enancjomerów. Natomiast karbinole alifatyczne tworzyły się jako stereoizomery o przeciwnej konfiguracji. (Przykład 23 i 24 w Tabeli 1).

Tabela 1. Asymetryczne uwodornienie ketonów katalizowane kompleksem Ru(II)-(*S,S,S,S*)-**7g**
 Table 1. Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by Ruthenium(II) Complex (*S,S,S,S*)-**7g**

No	Ar	Alk	t [h]	P [bar]	konwersja [%]	ee [%]
1	Ph	Me	4	50	95	93 (<i>R</i>)
2	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	Me	8	50	68	54 (<i>R</i>)
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	8	50	99	86 (<i>R</i>)
4	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	8	50	96	88 (<i>R</i>)
5	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	8	60	97	95 (<i>R</i>)
6	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	Me	8	50	93	99 (<i>R</i>)
7	<i>p</i> -I-C ₆ H ₄	Me	8	50	100	89 (<i>R</i>)
8	<i>o</i> -I-C ₆ H ₄	Me	8	60	98	99 (<i>R</i>)
9	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	Me	8	60	99	95 (<i>R</i>)
10	<i>m</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	Me	6,5	50	100	83 (<i>R</i>)
11	<i>o,m</i> -F ₂ -C ₆ H ₄	Me	8	80	97	62 (<i>R</i>)
12	<i>o,m</i> -Cl ₂ -C ₆ H ₄	Me	10	80	100	95 (<i>R</i>)
13	1-Nph	Me	8	50	92	99 (<i>R</i>)
14	Ph	Et	7	70	97	90 (<i>R</i>)
15	Ph	<i>i</i> -Pr	10	65	99	75 (<i>R</i>)
16	Ph	CH ₂ Oph	8	70	100	76 (<i>R</i>)

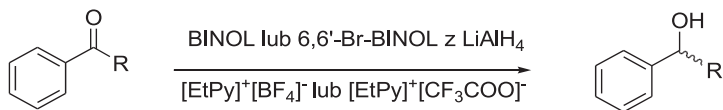
No	Ar	Alk	t [h]	P [bar]	konwersja [%]	ee [%]
17	2-tienyl	Me	8	50	100	52 (<i>R</i>)
18	3-tienyl	Me	8	50	100	91 (<i>R</i>)
19	2,5-Cl ₂ -tienyl	Me	8	80	100	92 (<i>R</i>)
20	2,5-(Me) ₂ -tienyl	Me	8	80	95	97 (<i>R</i>)
21	3-Py	Me	20	50	99	70 (<i>R</i>)
22	4-Py	Me	8	55	100	93 (<i>R</i>)
23	Cy	Me	10	70	99	68 (<i>S</i>)
24	1-Ad	Me	24	50	100	61 (<i>S</i>)

W 2005 roku Weinert do katalitycznej redukcji prochiralnych ketonów oraz acetylenów opisał wykorzystanie wodorku tantalum z modyfikowanym dwiema częściami 3,3'-bis-trimetylosililo-BINOL-u o strukturze pokazanej na Rysunku 2. W obecności optycznie czynnego kompleksu wodorku tantalum przeprowadzona została enancjoselektywna redukcja benzaldehydu- α -*d* do alkoholu benzyłowego- α -*d* o konfiguracji (*R*) z 86% *ee* [5].



Rysunek 2. Kompleks pięciokoordynacyjny wodorku tantalum(V) (*R,R*)-[Ta(O₂C₂₀H₁₀{SiMe₃}₂-3,3')₂(H)]
 Figure 2. Five-coordinate tantalum(V) monohydride complex (*R,R*)-[Ta(O₂C₂₀H₁₀{SiMe₃}₂-3,3')₂(H)]

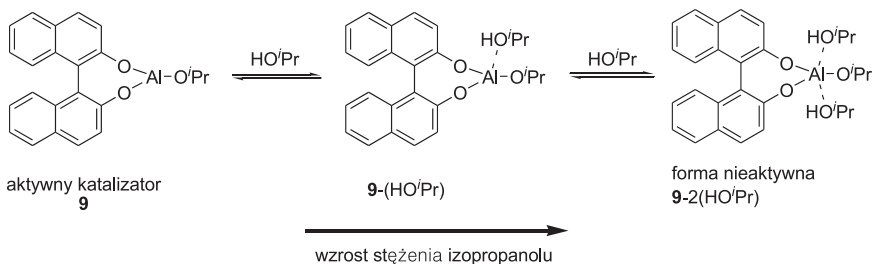
Enancjoselektywną redukcję ketonów do alkoholi w środowisku pirydyniowych cieczy jonowych jako medium reakcji przebadali Malhotra [6]. Dogodnymi odczynnikami redukującymi były generowane *in situ* chiralne kompleksy LiAlH₄ z (*R*)-BINOL-em lub (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroksi-1,1-binaftylem. W odróżnieniu do kompleksów glinowodorku wcześniej stosowanych przez Noyori'ego, katalizatory te okazały się efektywne również bez dodatku etanolu, jednakże tylko wtedy, gdy środowiskiem reakcji były cieczy jonowe. W przypadku wszystkich przebadanych ketonów fenyloalkilowych wyższą stereoselektywność reakcji redukcji wykazywał ligand z elektronoakceptorowym atomem bromu pozycjach 6,6' binaftylu [(*R*)-BINOL-Br] (Schemat 5).



Keton	Wyd. [%]/ee [%]					
	temp. pok. (4 h)		0°C (24 h)		-30°C (24 h)	
	BINOL-Br	BINOL	BINOL-Br	BINOL	BINOL-Br	BINOL
PhC(O)Me	99/70	99/69	91/79	91/75	86/88	85/84
PhC(O)Et	99/73	99/69	91/83	93/80	90/82	86/85
PhC(O) <i>n</i> -Pr	99/74	98/70	83/90	91/79	82/90	83/84
PhC(O) <i>i</i> -Pr	97/70	97/69	85/80	85/78	80/87	79/82
PhC(O) <i>n</i> -Bu	96/73	96/69	86/82	87/79	78/89	80/84
PhC(O) <i>sec</i> -Bu	96/71	97/68	80/79	82/74	75/81	76/78
PhC(O) <i>t</i> -Bu	93/62	95/59	75/68	79/64	86/74	71/70

Schemat 5. Asymetryczna redukcja ketonów katalizowana przez BINOL-Br lub BINOL—LiAlH₄
 Scheme 5. Asymmetric reduction of ketones catalyzed by BINOL-Br or BINOL—LiAlH₄

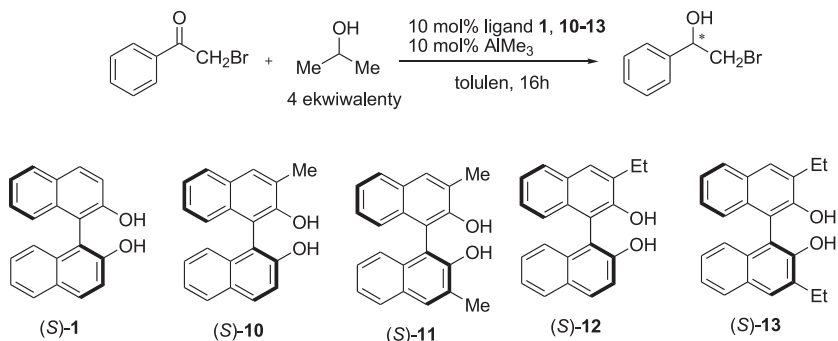
W 2007 roku Nguyen [7] wykorzystał chiralne kompleksy BINOL-u lub jego 3,3'-bispodstawionej pochodnej z AlMe₃ jako katalizatory w asymetrycznej reakcji Meerweina-Schmidta-Ponndorfa-Verley'a opartej na zastosowaniu drugorzędowego alkoholu (np. 2-propanolu) jako łagodnego źródła wodoru w redukcji związków karbonylowych. Przeprowadził on również szczegółowe badania kinetyczne asymetrycznej redukcji acetofenonu lub α-bromoacetofenonu. Zauważył, że użycie dużego nadmiaru molowego 2-propanolu powodowało zahamowanie redukcji MSPV katalizowanej kompleksem glinowym, przypuszczalnie poprzez duże zatłoczenie wokoło metalicznego centrum kompleksu i tworzenie się nieaktywnego pięciokoordynacyjnego związku przejściowego (Schemat 6).



Schemat 6. Równowagi w układzie katalizator 9-izopropanol
 Scheme 6. Chelation equilibrium of aluminum complex with isopropanol

Co ciekawe, w przypadku 3-monoalkilpodstawionych pochodnych BINOL-u, jako chiralnych ligandów w kompleksach glinu, nie obserwowano indukcji asymetrycznej w badanych reakcjach. Produktami były mieszaniny racemiczne alkoholi.

Zastosowany układ katalityczny nie miał natomiast wpływu na obniżenie wydajności chemicznej redukcji (Schemat 7).



ligand	wydajność [%] (GC)	ee [%]
(S)-BINOL	99	83 (S)
(S)-10	98	0
(S)-11	98	50 (S)
(S)-12	97	0
(S)-13	97	26 (S)

Schemat 7. Redukcja MSVP α -bromoacetofenonu katalizowana otrzymywanym *in situ* kompleksem glinowym zawierającym (S)-BINOL lub jego podstawione analogi

Scheme 7. MSVP reduction of α -bromoacetophenone catalyzed by *in situ* generated aluminum complex bearing (S)-BINOL ligand or its substituted analogues

Kompleksy metaliczne oparte na BINOL-u i jego pochodnych oprócz aktywności katalitycznej w reakcjach stereoselektywnych, charakteryzuje również regio- i chemoselektywność. Interesującym przykładem jest reakcja selektywnej redukcji ketoaldehydów i dialdehydów z wykorzystaniem katalizatora cyrkonowego otrzymanego z trójskładnikowej mieszaniny BINOL-u, $\text{Zr}(i\text{PrO})_4$ i izopropanolu [8]. Katalizator ten jest modyfikacją glinoorganicznego katalizatora stosowanego w asymetrycznej redukcji Meerweina–Pondorfa–Verley'a (MVP) ketonów i aldehydów. Tak zaprojektowany układ katalityczny wykazuje zdolność do chemoselektywnej redukcji ugrupowania aldehydowego w ketoaldehydach. Katalizator cyrkonowy wykazuje również wysoką regioselektywność w reakcji redukcji dialdehydów, prowadząc do utworzenia monoaldehydu jako pojedynczego lub dominującego regioizomeru (Schemat 8).



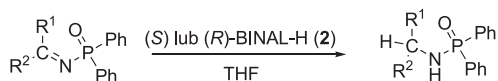
Konfiguracja w pozycji 3 substratu 14	R ¹	Konfiguracja BINOL-u	Selektywność 15:16
(3 <i>R</i>)	TBS	(<i>S</i>)	4,9 : 1
(3 <i>S</i>)	TBS	(<i>R</i>)	6 : 1
(3 <i>R</i>)	Tips	(<i>S</i>)	14 : 1
(3 <i>S</i>)	Tips	(<i>S</i>)	100:0
(3 <i>S</i>)	Tips	(<i>R</i>)	100:0

Schemat 8. Regioselektywna redukcja dialdehydów z użyciem kompleksu BINOL-Zr
 Scheme 8. Regioselective reduction of dialdehydes *via* BINOL-Zr complex

1.1.2. Asymetryczna redukcja imin

W ostatnich trzech dekadach nastąpił okres burzliwego rozwoju badań nad wykorzystaniem 2,2'-bispodstawionych-1,1'-binaftyli jako chiralnych ligandów w katalizowanych metalami przejściowymi reakcjach asymetrycznego uwodornienia. O efektywności katalizatorów w reakcjach enancjoselektywnego uwodornienia stanowi dobór odpowiedniego metalu oraz chiralnego ligandu. Do tej pory ukazały się doniesienia o wykorzystaniu m.in. kompleksów irydu, rutenu, palladu i tytanu w reakcjach redukcji imin, w których wiązanie C=N jest relatywnie bardziej odporne na uwodornienie w porównaniu z wiązaniem C=C olefin. Pomimo znacznego postępu w dziedzinie asymetrycznego uwodornienia imin, poszukiwania nowych efektywnych układów katalitycznych ciągle są wyzwaniem. Asymetryczna redukcja imin z przeniesieniem atomu wodoru stanowi alternatywne, ale i równie cenne podejście w redukcjach imin opartych na wykorzystaniu chiralnych organokatalizatorów. Do tego typu katalizatorów należą chiralne kwasy fosforowe, będące pochodnymi BINOL-u.

W 1987 roku Hutchins zastosował kompleks BINAL-H do asymetrycznej redukcji różnych difenylofosfnyloimin, otrzymując chiralne fosfinamidy o nadmiarach enancjomerycznych do 100% (Schemat 9) [9].



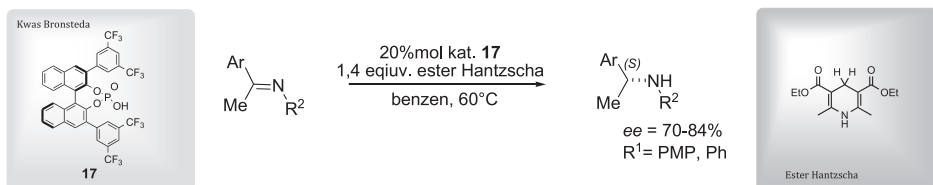
R ¹	R ²	Konfig. BINAL-H (2)	Wyd. [%]	ee [%]
Me	Ph	(S)	84	13(S)
Me	Ph	(R)	20	100(R)
Me	2-Nph	(S)	16	98(S)
Me	1-Nph	(R)	82	77(R)
Me	Et	(S)	63	40(S)
Me	Cy	(R)	56	67(R)

Schemat 9. Asymetryczna redukcja *N*-fosfinoiloketimin za pomocą chiralnego kompleksu glinowego BINAL-H (2)

Scheme 9. Asymmetric reduction of *N*-phosphinoyl ketimines using chiral aluminum complex BINAL-H (2)

W następnych latach Hino opisał asymetryczną redukcję *N*-(1-fenylopropyleno)fenyloaminy, stosując jako chiralny reagent binafityloksyboran w ilości stechiometrycznej. Enancjoselektywność reakcji wynosiła tylko 20% [10].

W 2005 r. Rueping i in. [11] opisali pierwszą enancjoselektywną redukcję *N*-arylowych ketimin z użyciem binafitylowej pochodnej kwasu fosforowego, pełniącego rolę chiralnego katalizatora organicznego. Estry Hantzsch użyte zostały jako efektywne źródło anionu wodorkowego. W oparciu o analizę efektu rozpuszczalnika autorzy wykazali, że najlepszą selektywność uzyskuje się w niepolarnych rozpuszczalnikach (Schemat 10). W zaproponowanym przez Ruepinga mechanizmie reakcji w pierwszym etapie zachodzi protonowanie wyjściowej iminy przez kwas Brønsteda. W tak utworzonej soli iminiowej atak nukleofila na atom węgla układu C=N następuje od strony mniej zawadzonej *Si*.



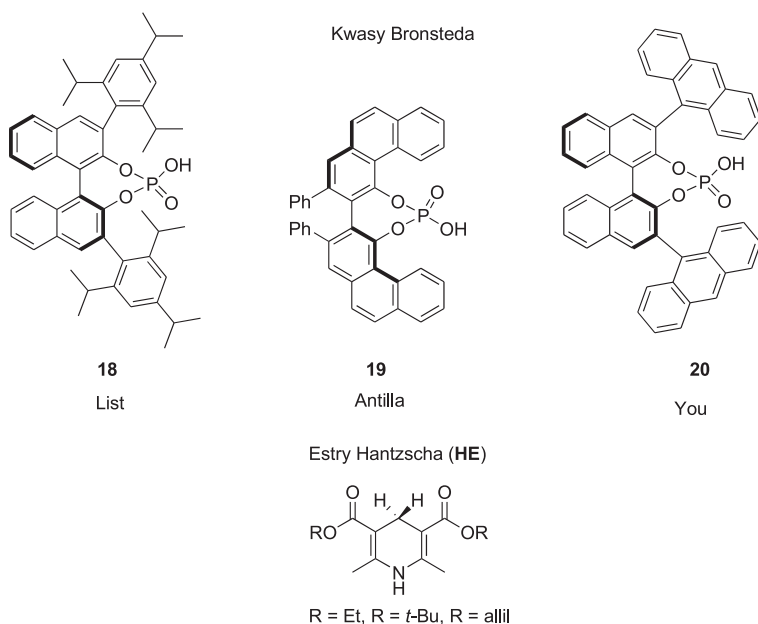
Schemat 10. Enancjoselektywna redukcja *N*-arylowych imin katalizowana pochodną kwasu 2,2'-(1,1'-binafitylo)fosforowego(V) 17

Scheme 10. Enantioselective BINOL-derived phosphoric acid 17 catalyzed reduction of *N*-aryl ketimines

Asymetryczne uwodornienie alifatycznych i aromatycznych imin z przeniesieniem atomu wodoru zbadał również List, stosując „binafitylowy kwas fosforowy” 18 jako organokatalizator oraz donor wodoru – ester Hantzsch, otrzymując optycznie

czynne aminy z wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi do 93% [12].

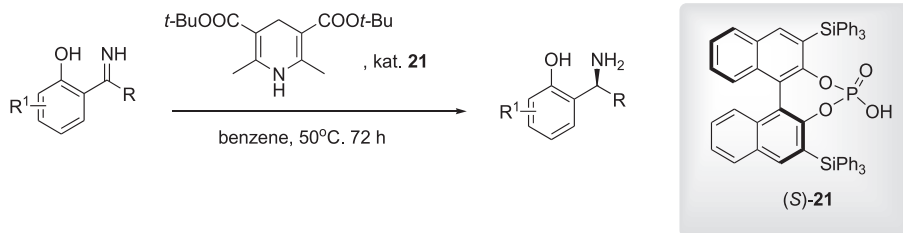
Prace przeprowadzone w zespole Antilly [13], You [14] nad asymetrycznym uwodornieniem *N*-PMP chronionych α -iminoestrów z użyciem chiralnych pochodnych kwasu fosforowego **19**, **20** i estrów Hantzsch (Rys. 3) wskazywały, że wpływ na enancjoselektywność tych reakcji mają efekty steryczne, wynikające z obecności podstawników w pozycjach 3,3' pierścieni naftalenowych w kwasach Brønsteda.



Rysunek 3. Przykłady kwasów fosforowych jako katalizatorów oraz estry Hantzsch stosowane w organokatalizowanym transferowym uwodornieniu imin

Figure 3. Successful phosphoric acid catalysts and Hantzsch esters employed in the organocatalytic transfer hydrogenation of imines

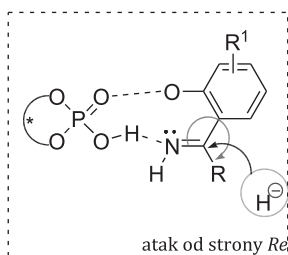
Analogiczna procedura została wykorzystana do enancjoselektywnego transferowego uwodornienia imin hydroksyfenilo-alkilowych z użyciem 5% molowych binaftyłowego estru kwasu fosforowego **21** jako chiralnego katalizatora oraz estru Hantzsch w roli reagenta redukującego [15]. Enancjoselektywność reakcji syntezy optycznie czynnych 1,3-aminoalkoholi sięgała nawet do 99% (Schemat 11).



R	R ¹	wyd. [%]	ee [%]
Me	H	94	92
Me	3-Me	56	97
Me	4-F	91	89
Me	4-Me	93	96
Me	4-OMe	68	94
Me	4-NO ₂	88	96
Me	5-Me	86	91
Me	5- <i>t</i> -Bu	70	90
Me	5-Br	97	90
Me	5-OMe	85	87
Me	5-NO ₂	77	92
Me	6-OEt	56	99
Et	H	86	89
<i>n</i> -Pr	H	98	89
<i>n</i> -Hex	H	81	89
<i>i</i> -Pr	H	98	81

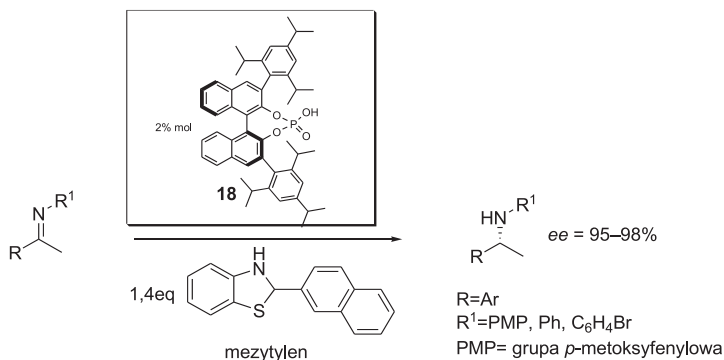
Schemat 11. Katalityczne uwodornienie *N*-niezabezpieczonych ketimin orto-hydroksyaryloalkilowych
 Scheme 11. Catalytic transfer hydrogenation of unprotected ortho-hydroxyaryl alkyl ketimines

Obserwowane zależności stereochemiczne autorzy wyjaśnili na podstawie mechanizmu zakładającego tworzenie się stanu przejściowego, zgodnie z którym atak anionu wodorkowego na wiązanie C=N prochiralnej cząsteczki następuje od strony *Re*, dostarczając odpowiednich aminoalkoholi o konfiguracji (*S*) (Rys. 4).



Rysunek 4. Proponowana forma stanu przejściowego
 Figure 4. Proposed transition-state

W 2009 roku pojawiały się doniesienia dotyczące zastosowania benzotiazolin jako bardzo wydajnych komponentów zdolnych do transferu atomów wodoru w asymetrycznej redukcji imin [16]. Reakcje asymetrycznego uwodornienia z użyciem kwasu fosforowego **18** jako organokatalizatora przeprowadzili Zhu i Akiyama, uzyskując finalne drugorzędowe aminy z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi od 95–98% (Schemat 12).

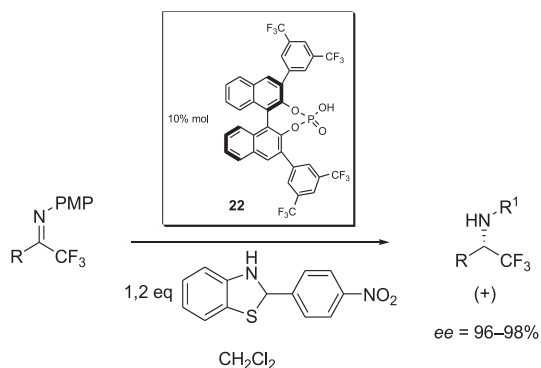


Schemat 12. Enancjoselektywna redukcja imin katalizowana BINOL-ową pochodną kwasu fosforowego funkcjonalizowanego grupami 2,4,6-tri-*t*-butylowofenyłowymi

Scheme 12. Enantioselective reduction of imines promoted binaphthyl phosphoric acid derivative functionalized with 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl units

Rok później ci sami autorzy przeprowadzili udane eksperymenty redukcji iminoestrów, stosując 2-*p*-hydroksyfenylobenzotiazol, będący nośnikiem wodoru i katalityczne ilości wyżej przedstawionego kwasu Brønsteda, otrzymując produkty z 90–97% *ee* [17].

W 2011 Akiyama [18] przeprowadził syntezy optycznie czynnych amin zawierających ugrupowania trifluorometylowe na drodze asymetrycznego transferowego uwodornienia z użyciem szerokiej gamy podstawionych benzotiazolin. Najlepszą pod względem indukcji asymetrycznej oraz wydajności chemicznej okazała się 2-*p*-nitrofenylobenzotiazolina, a najdogodniejszym medium reakcji był dichlorometan, który wyparł wcześniej stosowany benzen i toluen. Stereoselektywność reakcji redukcji przebadanych ketimin w tych warunkach okazała się imponująca, co wyrażają wartości nadmiarów enancjomerycznych produktów w zakresie 96–98% (Schemat 13).



R	Wyd. [%]	ee [%]
Ph	89	96
4-ClC ₆ H ₄	91	98
4-BrC ₆ H ₄	89	97
4-CF ₃ C ₆ H ₄	77	97
4-MeC ₆ H ₄	89	97
3-MeOC ₆ H ₄	97	97
4-MeOC ₆ H ₄	94	98
2-Nph	99	97
2-tienyl	72	97

Schemat 13. Wysoce stereoselektywna redukcja imin katalizowana fluorową pochodną binaptylowego estru kwasu fosforowego **22**

Scheme 13. High stereoselective reduction of imines catalyzed by fluorinated binaphthyl phosphoric acid ester **22**

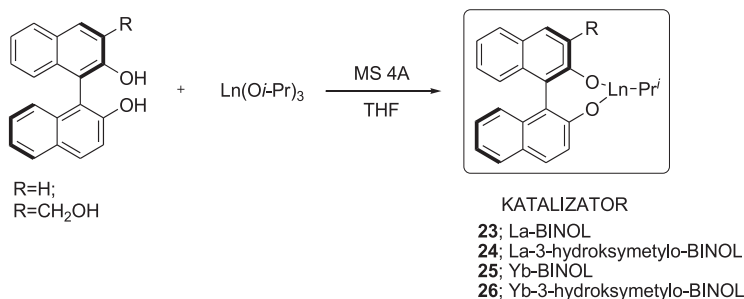
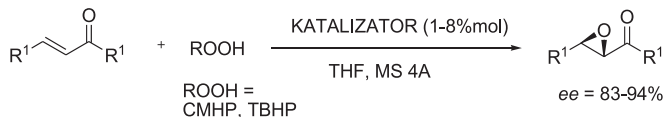
1.2. REAKCJE ASYMETRYCZNEGO UTLENIANIA

1.2.1. Epoksydowanie α,β -nienasyconych związków karbonylowych

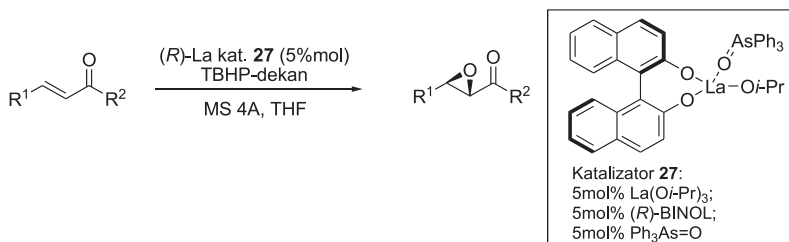
Reakcje asymetrycznego utleniania α,β -enonów otwierają łatwy dostęp do optycznie czynnych epoksy-ketonów, -aldehidów i -estrów wykorzystywanych jako cenne substraty w syntezie wielu produktów naturalnych i farmaceutyków.

Shibasaki [19] wykazał, że lantanowe oraz iterbowe kompleksy BINOL-u **23-26** wraz z wodoronadtlenkiem *tert*-butylowym stanowią efektywny układ w epoksydowaniu enonów. Arylopodstawione enony ulegają konwersji do odpowiednich epoksydów z wysoką enancjoselektywnością w przypadku, gdy katalizatorem jest chiralny kompleks lantanowy, zawierający ligand (*R*)-3-(hydroksymetylo)-BINOL-u. W przypadku epoksydowania alkilopodstawionych substratów enonowych najbar-

dziej selektywny okazał się kompleks iterbu z (*R*)-3-(hydroksymetylo)-BINOL-em (Schemat 14).



Schemat 14. Synteza katalizatora binaftlowego z lantanem lub iterbem jako metalicznym centrum kompleksu
Scheme 14. Synthesis of binaphthyl catalyst with lanthanide or itherbium as metallic center



R ¹	R ²	czas [min.]	wydajność [%]	ee [%]
Ph	Ph	15	99	96
<i>i</i> -Pr	Ph	90	95	94
Ph	<i>t</i> -Bu	420	94	98
Ph	Me	360	92	99
Me	C ₅ H ₁₁	90	89	95

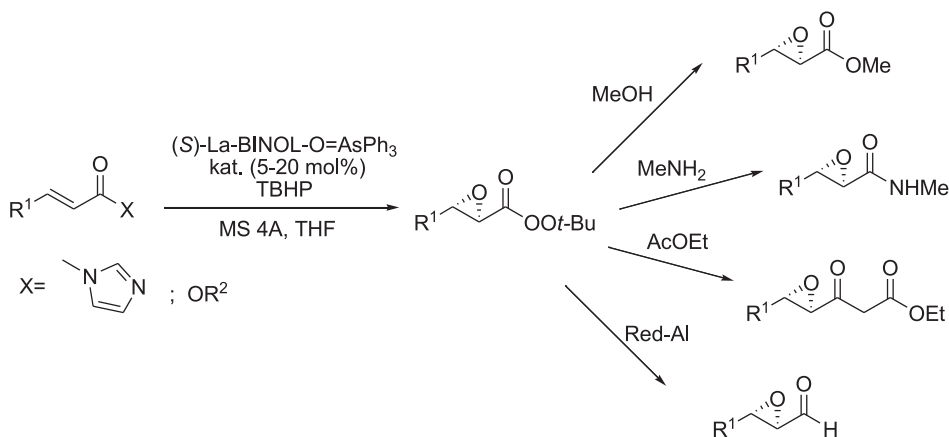
Schemat 15. Enancjoselektywne epoksydowanie enonów z użyciem 5% molowych katalizatora lantanowego zawierającego jako koligand tlenek trifenylarsyny

Scheme 15. Enantioselective epoxidation of enones using 5 mol % of La catalyst with triphenyl arsine oxide as coligand

Procedury katalityczne zostały interesująco zmodyfikowane poprzez wykorzystanie wielofunkcyjnego układu katalitycznego, w skład którego wchodził oprócz kompleksu lantanowca z BINOL-em dodatkowy ligand w formie tlenku trifenyl-

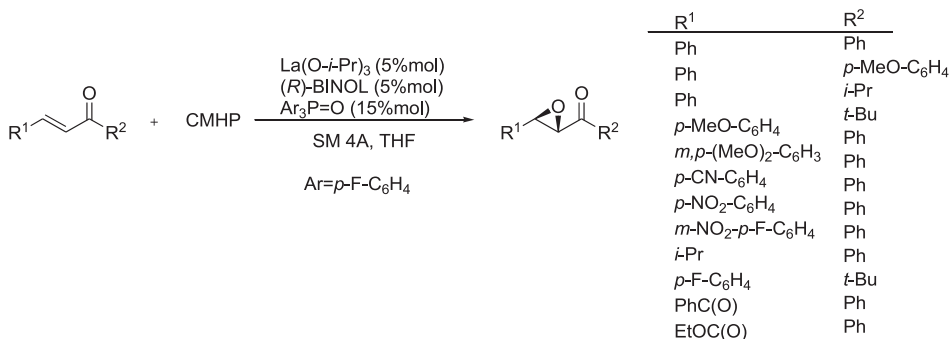
arsyny [20]. Synteza optycznie czynnych epoksyketonów z użyciem katalizatora **27** okazała się wysokowydajna (do 99%) oraz wysoce selektywna (do 99% *ee*) (Schemat 15).

Kontynuacja tych badań doprowadziła do syntezy α,β -epoksyestrów, aldehydów, amidów czy γ,δ -epoksy- β -ketoestrów o wysokich nadmiarach enancjomerycznych (Schemat 16) [21–23].



Schemat 16. Katalityczne asymetryczne epoksydowanie α,β -nienasyconych estrów i imidazolidów kwasu karboksylowego

Scheme 16. Catalytic asymmetric epoxidation of α,β -unsaturated esters and carboxylic acid imidazolid



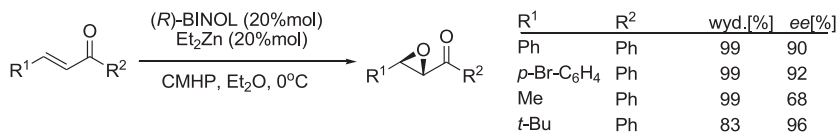
Schemat 17. Enancjoselektywne utlenienie sprzężonych enonów katalizowane chiralnym kompleksem BINOL-u z tris-izopropoksyfylanem i dodatkowym ligandem stabilizującym – tlenkiem tris(4-fluorofenylo)fosfiny

Scheme 17. Enantioselective oxidation of α,β -unsaturated ketones catalyzed by chiral BINOL complex with lanthanum isopropoxide and additional stabilizing ligand – tris(4-fluorophenylphosphine oxide)

W 2004 roku Inanaga [25] zastosował nowy chiralny układ katalityczny dla reakcji epoksydowania α,β -nienasyconych ketonów, otrzymując epoksyketony z enancjoselektywnością w zakresie 92–99% oraz dobrymi wydajnościami chemicznymi

(85–98%). Układ katalityczny stanowiła trójskładnikowa mieszanina (*R*)-BINOL-u (5% mol), izopropanolanu lantanu (5% mol) oraz fosfinotlenku tris-4-fluorofenylowego (15% mol), stabilizującego chiralny kompleks lantanu. Jako odczynnik utleniający zastosowano wodoronadtlenek kumylowy (CMHP) (Schemat 17).

Dötz opracował metodę asymetrycznego epoksydowania *trans*-chalkonu oraz enonów β -alkilowofenylowych z użyciem kompleksu (*R*)-BINOL-u i Et_2Zn generowanego *in situ* oraz wodoronadtlenku kumylowego jako odczynnika utleniającego [26, 27]. Reakcja dostarczała odpowiednich epoksydów z enancjoselektywnością do 96%. W przypadku chalkonów efektywność układu katalitycznego zależała w znacznym stopniu od rodzaju podstawników. Enony zawierające w pozycji β grupę fenylową z podstawnikiem elektronodonorowym w pozycji *para* pierścienia aromatycznego nie ulegały epoksydowaniu, podczas gdy podstawniki elektronoakceptorowe zwiększały reaktywność substratów. W przypadku enonów β -alkilowych z podstawnikami o dużej zawadzie sterycznej zaobserwowano wyższą indukcję asymetryczną reakcji epoksydowania (Schemat 18).



Schemat 18. Asymetryczne epoksydowanie enonów w układzie (*R*)-BINOL/ Et_2Zn /CMHP

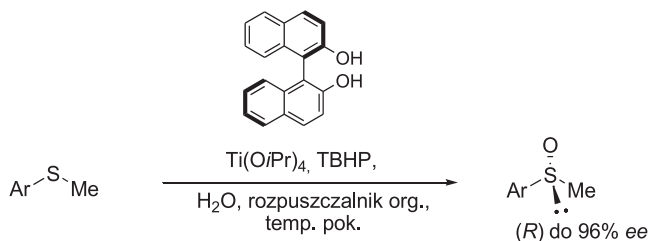
Scheme 18. Asymmetric epoxidation of enones with (*R*)-BINOL/ Et_2Zn /CMHP system

1.2.2. Enancjoselektywne utlenienie sulfidów

1.2.2.1. Binaftyłowe pochodne jako ligandy w reakcjach utlenienia katalizowanych pochodnymi metaloorganicznymi

Pierwsze asymetryczne utlenianie sulfidów katalizowane pochodnymi metaloorganicznymi opisane zostało jednocześnie i niezależnie przez Kagana [28, 29] oraz Modenę [30] w 1984. W procedurach tych oba zespoły badawcze zastosowały bardzo podobne układy utleniające składające się z mieszaniny tetraizopropoksytanu, winianu dietylowego, wodoronadtlenku *tert*-butylowego w temperaturze reakcji -20°C , jednakże w różnych rozpuszczalnikach: dichlorometanie z dodatkiem wody u Kagana i 1,2-dichloroetanie w metodzie Modeny. Warto zauważyć, że układy te stanowią modyfikacje oryginalnej procedury asymetrycznego utleniania alkoholi allilowych odkrytej przez Sharplessa i Kastukięgo [31]. Po pionierskich doniesieniach Kagana i Modeny pojawiło się bardzo wiele prac prezentujących modyfikacje tych układów m.in. poprzez zastosowanie nowych chiralnych substancji pomocniczych [32]. Wśród wielu grup wykorzystujących C_2 -symetryczne diole jako chiralne ligandy, interesujące wyniki badań nad asymetrycznym utlenianiem siarczków

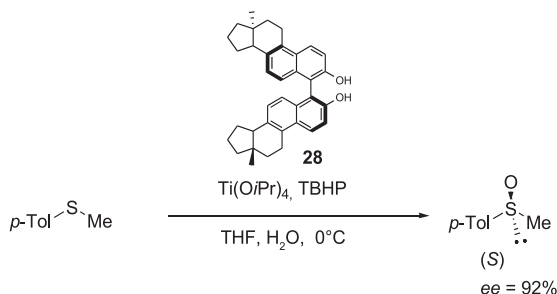
osiągnął zespół badawczy Uemury [33, 34]. Ich katalityczny system $(\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4)/(\text{R})$ -binaftol (2,5 lub 5% mol) okazał się wysoce enancjoselektywny w utlenieniu siarczków arylowo-metylowych (do 96% *ee*) (Schemat 19).



Schemat 19. Katalityczne utlenianie siarczków arylowo-metylowych według procedury Uemury
Scheme 19. Catalytic oxidation of aryl methyl sulfides according to Uemura procedure

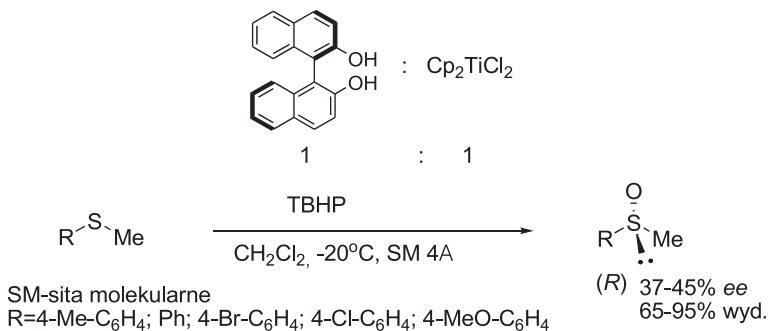
Zarówno Kagan jak i Uemura wykazali, że dodatek wody jest kluczowy dla enancjoselektywności utlenienia, chociaż późniejsze prace Imamoto wykazały, że utlenianie z użyciem innych atropoizomerycznych dioli przebiega z wysokimi enancjoselektywnościami w obecności nawet sit molekularnych w warunkach ściśle bezwodnych.

Bolm and Dabard [35] zastosowali steroidową pochodną BINOL-u **28** do enancjoselektywnej syntezy sulfotlenków z użyciem tetrahydrofuranu jako medium reakcji. Również w tym przypadku dodatek wody był konieczny dla osiągnięcia wysokiej indukcji asymetrycznej.



Schemat 20. Enancjoselektywne utlenianie sulfidu metylowo-*p*-tolilowego
Scheme 20. Enantioselective oxidation of *p*-tolyl methyl sulfide

Badania nad enancjoselektywnym utlenianiem sulfidów do sulfotlenków przeprowadził również Scettri stosując układ katalityczny otrzymany z metalocenu: dichlorku bis(cyklopentadienylo)tytanu (Cp_2TiCl_2) z (*R*)-BINOL-em, aktywowany sitami molekularnymi [36]. Reakcje prowadzone w dichlorometanie z użyciem wodoronadtlenku *tert*-butyloвого (TBHP) dostarczyły odpowiednich produktów utlenienia ze średnimi nadmiarami enancjomerycznym do 45% (Schemat 21).



Schemat 21. Asymetryczne utlenianie siarczków katalizowane kompleksem tytanu

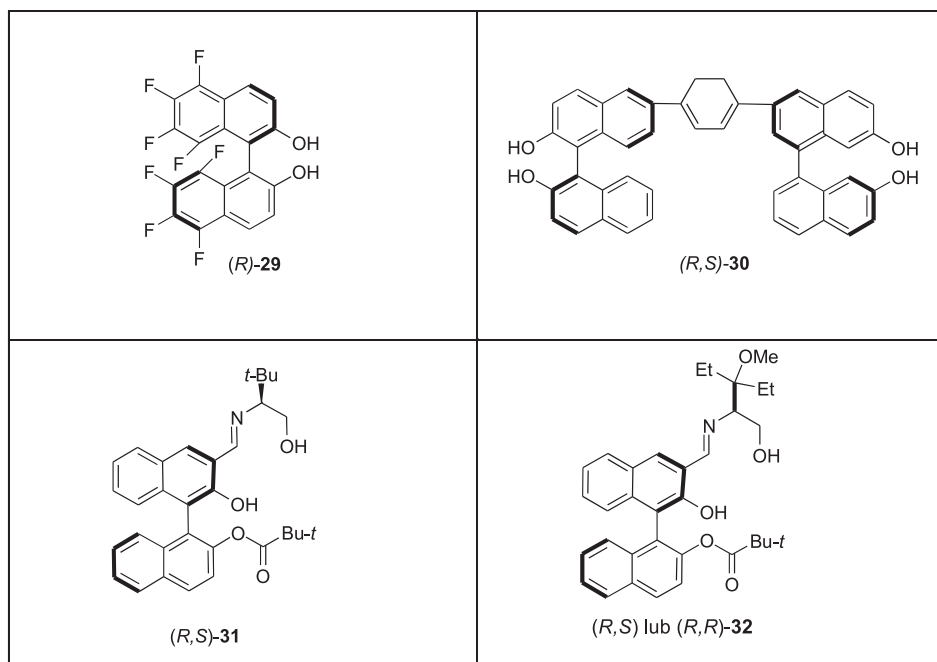
Scheme 21. Asymmetric oxidation of sulfides catalyzed by titanium complex

Kontynuacją badań Kagana były asymetryczne reakcje utlenienia siarczku metylo-*p*-toluenowego przeprowadzone przez Martyna, który porównał efektywność wcześniej zastosowanego (*R*)-BINOL-u z (*R*)-oktafluoro-BINOL-em **29** (Rys. 5) jako chiralnym ligandem [37]. Warto podkreślić, że kierunek indukcji asymetrycznej reakcji utleniania z użyciem F8-BINOL-u w porównaniu z niepodstawionym BINOL-em uległ zmianie. W przypadku zastosowania (*R*)-BINOL-u otrzymany został sulfotlenek o konfiguracji (*R*) z niską wydajnością optyczną 3%, natomiast fluorowana pochodna binaftyłowa dostarczyła produktu o przeciwnej konfiguracji i z 80% *ee*.

Praktyczne enancjoselektywne utlenienie tego samego sulfidu zrealizował Yuan z wykorzystaniem kompleksu tytanu(IV) z ligandem (*R,S*)-**30**, otrzymując odpowiedni sulfotlenek z 99% *ee* [38].

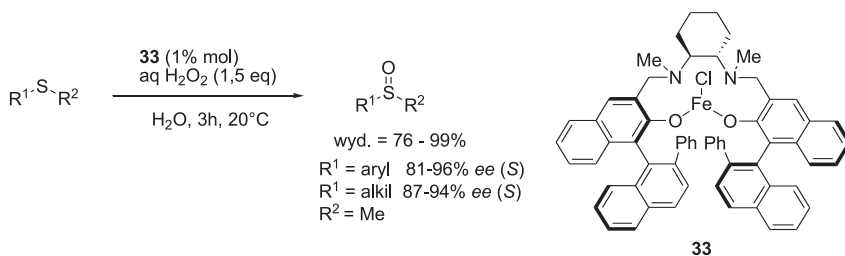
Asymetryczne utlenienie sulfidu fenylo-*metylo*wego z użyciem H₂O₂ katalizowane kompleksem acetyloacetonianu wanadylu ze sterycznie zawadzonymi binaftyłowymi zasadami Schiffa przeprowadził Ahn. Wysokiej indukcji asymetrycznej dostarczał ligand (*R,S*)-**31**, z użyciem którego reakcja utlenienia prowadziła do finalnego sulfotlenku z 90% wydajnością chemiczną i 86% nadmiarem enancjomerycznym [39].

Kilka lat później Ahn zastosował diastereomeryczne ligandy **32** w tym samym układzie katalitycznym w reakcji enancjoselektywnego utlenienia arylo-alkilowych i arylo-alkilowych sulfidów. Zaobserwował wówczas konsekwencję w kierunku indukcji asymetrycznej odpowiednich diasteroizomerów zasad Schiffa. Ligand **32** o konfiguracji (*R,S*) dostarczał sulfotlenków o konfiguracji (*R*), natomiast imina (*R,R*)-**32** – sulfotlenków o przeciwnej konfiguracji [40].



Rysunek 5. Optycznie czynne ligandy stosowane w enancjoselektywnym utlenieniu sulfidów
 Figure 5. Optically active ligands employed in enantioselective oxidation of sulfides

Katsuki i Egami opracowali metodę enancjoselektywnego utleniania sulfidów za pomocą H_2O_2 oraz katalitycznych ilości chiralnego salenowego kompleksu żelaza **33** w środowisku wodnym. Procedura ta została wykorzystana w syntezach szerokiej gamy optycznie czynnych izomerów (S)-sulfotlenków zarówno arylo-alkilowych jak i alkilowo-alkilowych o wysokich nadmiarach enancjomerycznych (Schemat 22) [41].

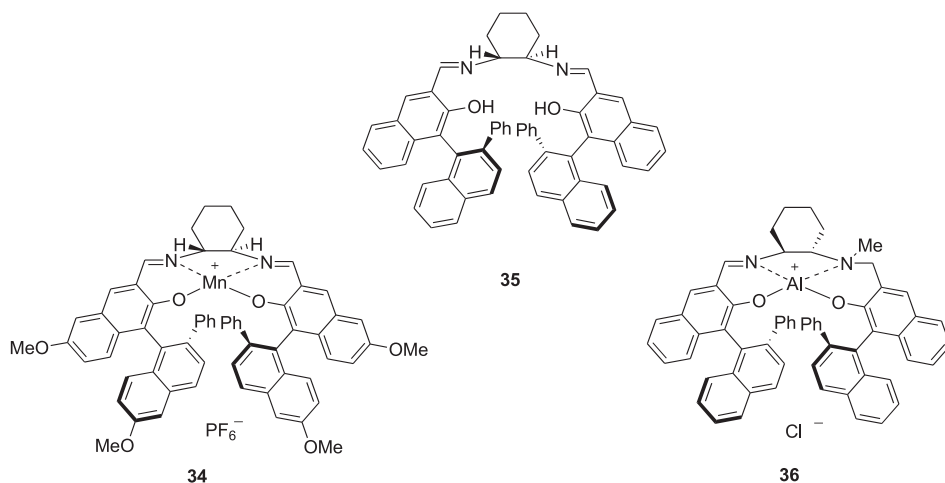


R ¹	R ²	Wyd. [%] ^a	ee [%]
<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	Me	91	96
<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	92	95
<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	76	94
<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	Me	97	96
<i>o</i> -MeO-C ₆ H ₄	Me	99	95
Ph	Et	78	81
PhCH ₂	Me	93	87
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	Me	82	89
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	Me	82	94
Cykloheksyl	Me	91	88

^a Wyznaczone za pomocą spektroskopii ¹H NMR.

Schemat 22. Syntezy enancjomerycznych sulfofenków z zastosowaniem chiralnego kompleksu żelaza
 Scheme 22. Syntheses of enantiomeric sulfoxides with the use of chiral iron complex

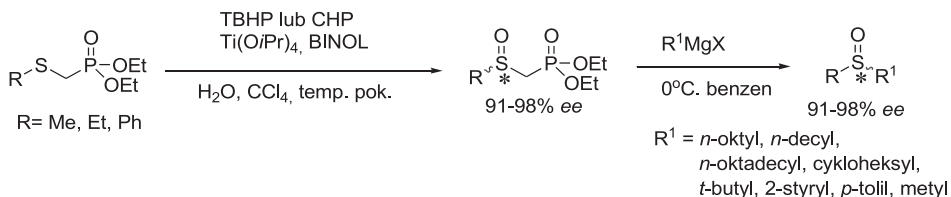
Zespół Katsuki'ego zsyntezował analogiczny kompleks z centralnym atomem manganu **34** i wykorzystał go do utlenienia sulfidu metylo-*o*-nitrofenylowego w obecności *N*-tlenku 4-fenylpirydyny jako środka utleniającego. Enancjoselektywność reakcji wynosiła 94% [42]. Ligand binaftyłowy **35** posłużył do generowania chiralnego katalizatora z kompleksu niobu [NbCl₃(dme)]. Reakcja utleniania sulfidu etylo-*o*-fenylowego w obecności H₂O₂ z dodatkiem mocznika katalizowana kompleksem niobu przebiegała z 86%-ową enancjoselektywnością [43]. Innym przykładem katalizatorów salenowych jest chiralny kompleks glinowy **36**, wykorzystany z powodzeniem do enancjoselektywnego utlenienia siarczku *o*- i *p*-metoksyfenylowo-metylowego z udziałem nadtlenu wodoru. Wydajność optyczna (*S*)-sulfofenków wynosiła odpowiednio 99% i 97% [44].



Rysunek 6. Salenowe ligandy kompleksujące jony glinu, manganu i niobu

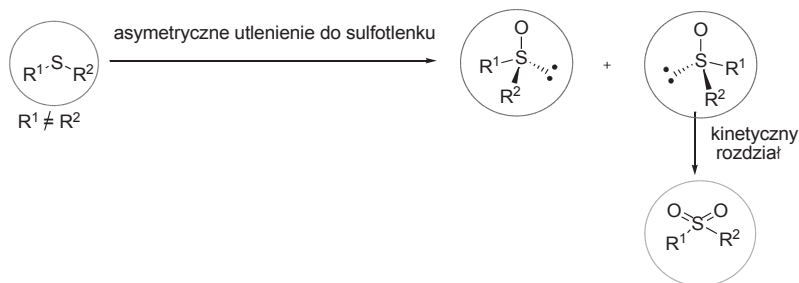
Figure 6. Salen-type ligands in complexes with aluminum, manganese and niobium ions

Asymetryczne utlenienie arylio- i alkiliofosfonianów dietylowych katalizowane tetraizopropoksytitanem w obecności BINOL-u jako chiralnego liganda dostarcza enancjomerycznych β -fosfonylosulfotlenków z 91–98% *ee*, które są dogodnymi prekursorami w syntezie chiralnych sulfotlenków (Schemat 23) [45]. Reakcja stereospecyficznej substytucji nukleofilowej β -fosfonylosulfotlenków z odczynnikami Grignarda prowadzi do arylo-alkilowych oraz niesymetrycznych dialkilowych sulfotlenki z inwersją konfiguracji na sulfinylowym atomie siarki.

Schemat 23. Asymetryczne utlenianie α -[S-(alkilo)]metylofosfonianów dietylowychScheme 23. Asymmetric oxidation of diethyl α -[S-(alkyl)]methylphosphonate

1.2.2.2. Rozdział kinetyczny sulfotlenków

Izolacji optycznie czynnych sulfotlenków można oczekiwać w procedurach kinetycznego rozdziału mieszanin racemicznych. Większość procesów kinetycznego rozdziału obejmuje uprzywilejowane utlenianie jednego z enancjomerów sulfotlenku do sulfonu pozostawiając nieprzereagowany substrat wzbogacony w enancjomer o przeciwnej konfiguracji (Schemat 24).

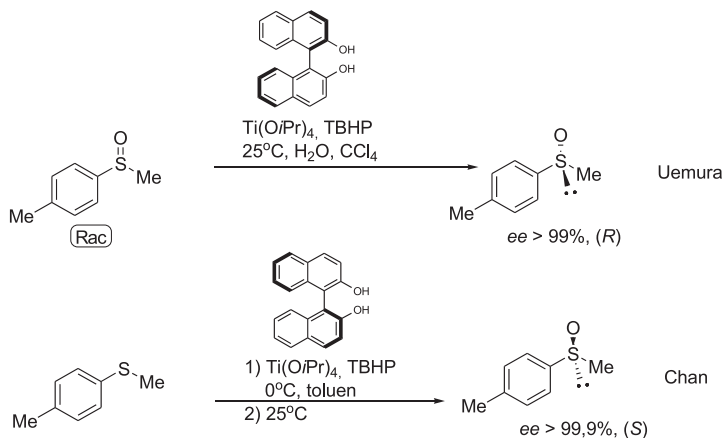


Schemat 24. Ogólny model kinetycznego rozdziału racemicznych sulfotlenków

Scheme 24. General model for kinetic resolution of racemic sulfoxides

Wpływ związków BINOL-u na utleniający rozdział kinetyczny sulfotlenków został przebadany w 1993 roku przez Uemurę, który zastosował układy utleniające Kagana i Modeny z użyciem (*R*)-BINOL-u, modyfikując temperaturę reakcji oraz rozpuszczalnik. W wyniku rozdziału kinetycznego sulfotlenku metylo-*p*-toluenowego otrzymany został pojedynczy izomer sulfotlenku, z nadmiarem enancjomerycznym powyżej 99%, kosztem jednakże wydajności chemicznej procesu (24%) [46].

Chan zastosował tandemowe katalityczne utlenienie prochiralnego sulfidu z kinetycznym rozdzielaniem tworzącego się sulfotlenku. Niewielka zmiana warunków reakcji pozwoliła otrzymać sulfotlenek metylo-*p*-toluenowy o przeciwnej konfiguracji z lepszą wydajnością chemiczną równą 69% i enancjoselektywnością 99,9% (Schemat 25) [47].

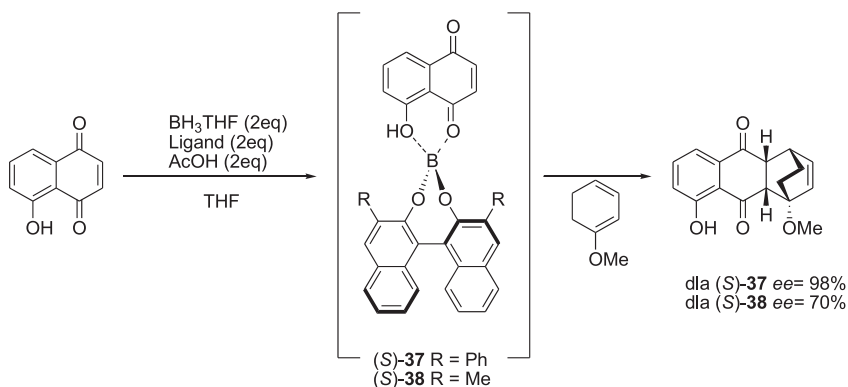
Schemat 25. Otrzymywanie enancjomerycznego sulfotlenku metylo-*p*-toluenu wg procedury Uemury i ChanaScheme 25. Preparation of enantiomeric *p*-tolyl methyl sulfoxide according to Uemura or Chan procedure

1.3. ASYMETRYCZNA REAKCJA DIELSA-ALDERA

Cykloaddycja Dielsa-Aldera jest jedną z najczęściej stosowanych reakcji bezpośredniego tworzenia sześciocłonowych cyklicznych lub policyklicznych związków organicznych, za którą odkrywcy uhonorowano w 1950 roku Nagrodą Nobla. Ogromny rozwój enancjo- i diastereo-selektywnych wersji tej reakcji wynikał z poszukiwań nowych, efektywnych reagentów i katalizatorów zwiększających szybkość reakcji i ich stereoselektywność. Niewątpliwie największy wpływ na szybkość i przebieg stereochemiczny cykloaddycji mają kwasy Lewisa. Ich modyfikacje budzą wciąż niesłabnące zainteresowanie, prowadząc do nowych procedur katalitycznych.

Ogromną większość efektywnych katalizatorów stosowanych w asymetrycznych reakcjach cykloaddycji stanowią kompleksy oparte na ligandach binaftylo- wych. Dlatego też ze względu na ograniczenie wielkości tego opracowania zaprezentowane zostaną wybrane poniżej przykłady.

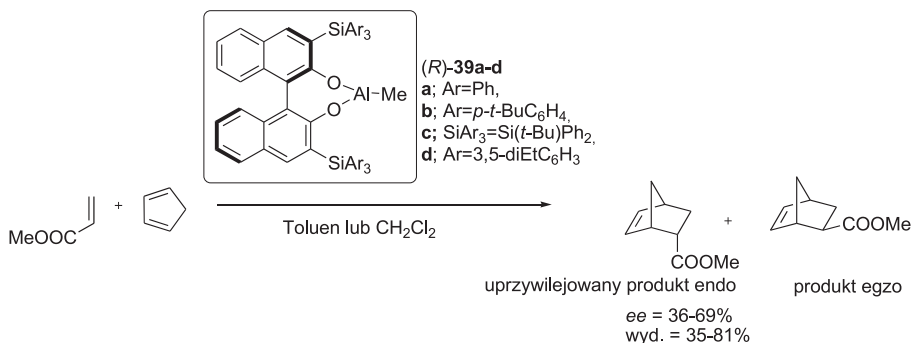
Chiralny kompleks boru otrzymany przez Kelly'ego w 1986 roku z juglonu oraz 3,3'-difenyl-bi-2-naftolu **37** okazał się efektywnym kwasem Lewisa w cykloaddycji Dielsa-Aldera indukującym enancjoselektywność aż do 98% (Schemat 26) [48].



Schemat 26. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera katalizowana chiralnymi kwasami Lewisa **37** i **38**

Scheme 26. Asymmetric Diels-Alder reactions promoted by chiral boron Lewis acid catalysts **37** and **38**

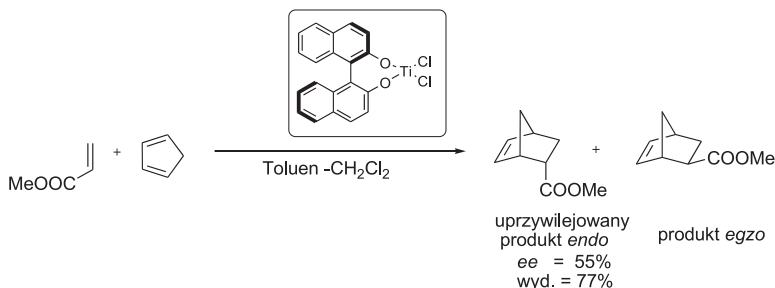
Yamamoto i in. [49] opracowali asymetryczną cykloaddycję cyklopenadienu z akrylanem metylu, jako dienofilem z grupy α,β -nienasyconych związków karbo- nylowych. W wyniku reakcji katalizowanej 10%-ową ilością związku glikoorgan- icznego, zawierającego jeden z ligandów bis(3,3'-triarylosililo)binaftolanowych **39a-d**, otrzymano cykloaddukty z dobrą wydajnością chemiczną i nadmiarem enancjomerycznym do 69%. (Schemat 27).



Schemat 27. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera cyklopentadienu z akrylanem metylu katalizowana kompleksami glinowymi

Scheme 27. Asymmetric Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and methyl acrylate catalyzed by aluminum complexes

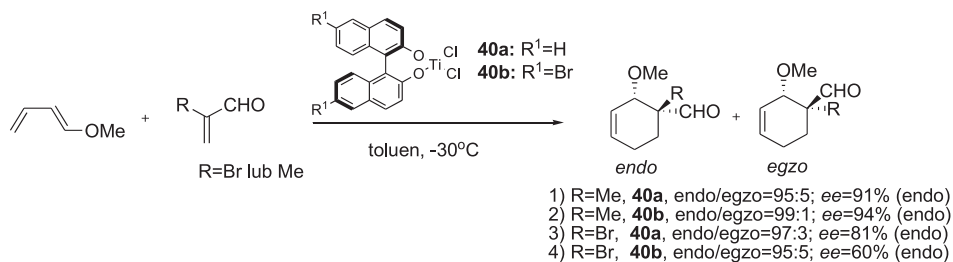
W enancjoselektywnej cykloaddycji tych samych substratów Reetz zastosował kompleks tytanu z (*R*)-BINOL-em, otrzymując *endo* addukt jako główny stereoisomer z enancjoselektywnością tylko 50% (Schemat 28) [50].



Schemat 28. Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera cyklopentadienu z akrylanem metylu katalizowana kompleksem tytanu

Scheme 28. Asymmetric Diels-Alder reaction of cyclopentadiene and methyl acrylate catalyzed by titanium complex

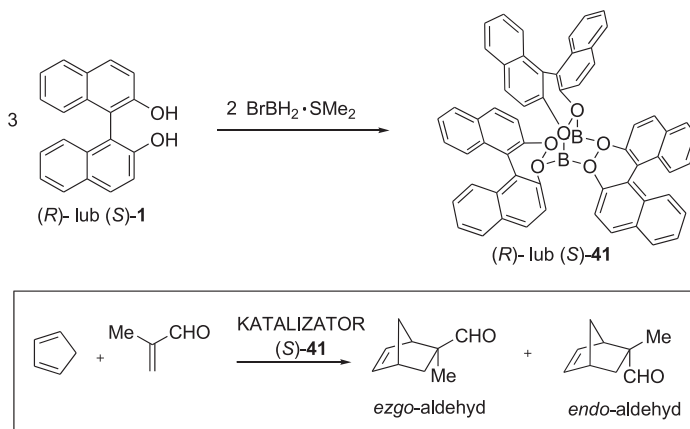
Kompleksy tytanu otrzymane z niepodstawionego (*R*)-BINOL-u oraz (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyłu wykorzystane zostały w katalitycznej stereoselektywnej reakcji cykloaddycji 1-metoksybutadienu z pochodnymi akroleiny w zespole Mikamięgo (Schemat 29) [51].



Schemat 29. Stereoselektywna reakcja cykloaddycji katalizowana kompleksami tytanu zawierającymi ligandy 2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftyłu

Scheme 29. Stereoselective cycloaddition reaction promoted by Ti-BINOL complexes

Kaufmann [52] zaobserwował, że reakcja BINOL-u z kompleksem monobromoboranu w stosunku molowym 3:2 prowadziła do utworzenia krystalicznego C_3 -symetrycznego diboranu. Analiza rentgenograficzna wykazała, że struktura tego połączenia przypomina kształt śmigła, a trzy grupy 1,1'-binaftyłowe stanowią odpowiednio ułożone „łopatki”. Związek ten został zbadany jako chiralny katalizator w asymetrycznej wersji reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy cyklopentadienem i metyloakroleiną. Reakcja niekatalizowana w temperaturze -78°C przebiegała z 15% wydajnością, podczas gdy w obecności 3% molowych otrzymanego (*S*)-(-)-boranu prowadziła do utworzenia cykloadduktów z 85% wydajnością. Egzo-selektywność reakcji wzrosła do 97,4%, a enancjoselektywność dla (+)-*egzo*-aldehydu wynosiła 90% (Schemat 30).

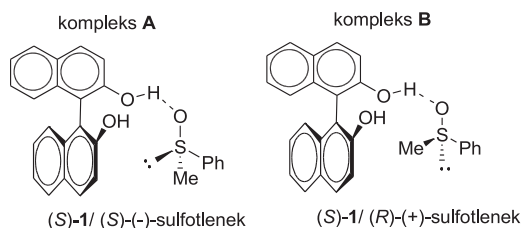


Schemat 30. Reakcja enancjoselektywnej cykloaddycji metyloakroleiny i cyklopentadienu katalizowana chiralnym kompleksem diboranowym (*S*)-41

Scheme 30. The cycloaddition between methacrolein and cyclopentadiene catalyzed by chiral diborate (*S*)-41

2. ZASTOSOWANIE POCHODNYCH BINAFTYLOWYCH W RÓŻNICOWANIU CHIRALNYCH POŁĄCZEŃ ORGANICZNYCH ZA POMOCĄ SPEKTROSKOPII NMR

Związki wykazujące chiralność osiową są często wykorzystywane w chiralnym różnicowaniu technikami NMR [53]. Klasycznym przykładem tego typu związków jest BINOL **1**, który posiada dwie grupy hydroksylowe zdolne do tworzenia wiązań wodorowych z innymi połączeniami chemicznymi oraz aromatyczne pierścienie, obecność których powoduje możliwość wystąpienia zjawiska tzw. „indukowanego aromatycznego przesunięcia”. Niekiedy wpływa ono w znacznym stopniu na wielkość magnetycznej nierównocенności obserwowanej w widmach NMR badanych dynamicznych układów diastereomerycznych powstających z udziałem BINOL-u. Z tego powodu BINOL jest efektywnym chiralnym odczynnikiem solwującym wykorzystywanym do oznaczania nadmiarów enancjomerycznych chiralnych alkoholi, sulfotlenków, selenotlenków, a także amin [54]. Wielkość różnicy przesunięć chemicznych diagnostycznych sygnałów rezonansowych tych związków w widmach ^1H NMR sięga od 0,02–0,05 ppm. Magnetyczne nierównocенności indukowane dla sulfotlenków, amin czy alkoholi zależą z reguły od konfiguracji absolutnej związków różnicowanych. W dotychczasowych doniesieniach opisana została zależność przesunięć sygnałów rezonansowych w widmach ^1H NMR badanych enancjomerów sulfotlenków arylo-alkilowych lub dialkilowych od konfiguracji absolutnej BINOL-u jako chiralnego odczynnika solwującego. Zaobserwowano, że (*S*)-BINOL tworzy kompleksy z (*R*)- i (*S*)-sulfotlenkami (A i B; Schemat 31), dla których sygnały rezonansowe na widmie ^1H NMR są odpowiednio zróżnicowane. Ponadto w przypadku (*S*)-enancjomerów badanych sulfotlenków zawierających grupę metylową, sygnały od tej grupy są zawsze przesunięte w kierunku wyższych częstości pola elektromagnetycznego w porównaniu do enancjomerów (*R*). Taka regularna korelacja między konfiguracją absolutną enancjomerów i przesunięciem chemicznym dla sygnałów odpowiednich grup protonów została wykorzystana przez Todę [55] oraz Drabowicza [56] do przypisania konfiguracji absolutnej sulfotlenków alkilowo(arylo)-metylowych w oparciu o analizę widm ^1H NMR (Tab. 2).



Schemat 31. Efekt ekranowania w kompleksie BINOL/sulfotlenek

Scheme 31. Shielding effect in BINOL/sulfoxide complex

Tabela 2. Przypisanie absolutnej konfiguracji w oparciu o korelacje efektu przesłaniania [55]
 Table 2. Assignment of absolute configuration on the basis of shielding effect correlation [55]

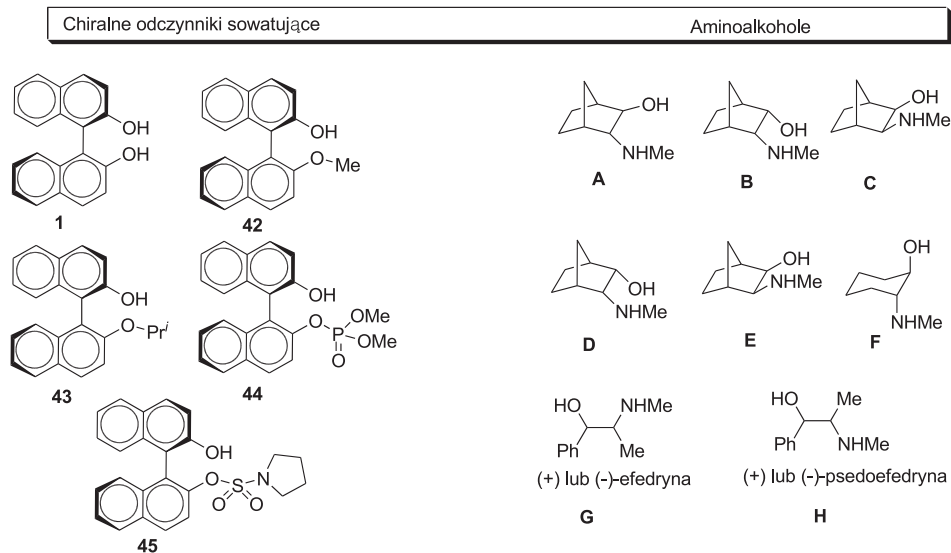
Gość	δ [ppm] CDCl ₃	δ Me w kompleksie z (S)-1 [ppm]	Konf. Abs.
PhS(O)Me	2,717	2,654 2,667	(S)-(-)
m-TolS(O)Me	2,717	2,616 2,633	(S)-(-)
p-TolS(O)Me	2,700	2,667 2,680	(S)-(-)
n-BuS(O)Me	2,367	2,315 2,333	(S)-(+)
n-AmS(O)Me	2,517	2,413 2,433	(S)-(+)
n-HexS(O)Me	2,517	2,417 2,433	(S)-(+)

BINOL wykazywał także dobre właściwości enancjoróżnicujące dla α -fenyloetyloaminy, kamfory, aminoalkoholi, oraz sulfotlenków arylowo-winylowych [57]. Za pomocą analizy widm NMR w obecności BINOL-u z powodzeniem wykonano oznaczenie nadmiarów enancjomerycznych niektórych alkaloidów np.: kationonu, norefedryny, norpseudoefedryny czy metamfetaminy [58, 59].

Ester (*R*)- lub (*S*)-3,5-(dinitrobenzoilo)fenyloglicyny i (*R*)-BINOL-u wykorzystany został jako chiralny odczynnik solwujący do oznaczania nadmiarów enancjomerycznych amin aryloalkilowych oraz 3,5-dinitrobenzoilowych pochodnych aminoalkoholi [60].

Interesującym chiralnym odczynnikiem solwującym okazał się 7,7'-bis(benzylloksy)-BINOL zdolny do różnicowania enancjomerów chininy oraz chinidyny obserwowanego na widmie protonowego rezonansu magnetycznego [61]. Mechanizm chiralnego różnicowania jest wynikiem tworzenia się słabych wiązań wodorowych oraz oddziaływań π - π stakingowych, pochodzących od pierścieni aromatycznych między cząsteczkami podstawionego BINOL-u i asocjowanego substratu.

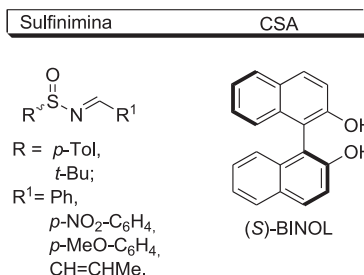
Praktyczne zastosowanie w chiralnym różnicowaniu rodziny 1,2-aminoalkoholi (A-H) znalazły także optycznie czynne pochodne BINOL-u (**1**, **42-45** na Schemacie 32), które indukowały magnetyczną nierównocенność sygnałów grupy N-CH₃ w widmach protonowego rezonansu magnetycznego analizowanych enancjomerów [62, 63].



Schemat 32. Optycznie czynne pochodne binafitylowe w chiralnym rozpoznawaniu aminoalkoholi

Scheme 32. Optically active binaphthyl derivatives in chiral molecular recognition

Całkiem niedawno polska grupa badawcza opisała metodę oznaczania enancjomerycznych nadmiarów sulfinimin technikami NMR z użyciem (*S*)-BINOL-u [64]. Najlepszy rozdział sygnałów rezonansowych na widmie ^1H NMR uzyskano dla protonu grupy azometinowej chiralnych sulfinimin, kiedy pomiary wykonywano w benzenie (Schemat 33).



Schemat 33. Przykłady chiralnych sulfinimin, które w obecności BINOL-u wykazują różnicowanie sygnałów protonu azometinowego rezonansowych ^1H NMR

Scheme 33. Examples of chiral sulfinimines which in the presence of BINOL show discrimination in azomethine proton resonance signals in ^1H NMR

3. PRZYKŁADY NIEKLASYCZNEGO ROZDZIAŁU OPTYCZNEGO Z WYKORZYSTANIEM POCHODNYCH BINOL-U

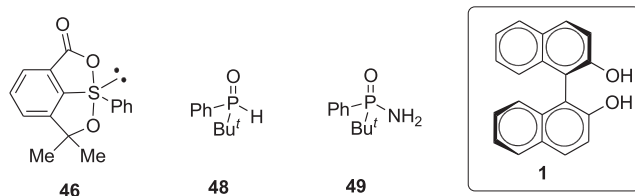
Optyczny rozdział mieszanin racemicznych sulfotlenków poprzez tworzenie krystalicznych kompleksów z optycznie czynnymi izomerami BINOL-u oraz mieszaniny racemicznej BINOL-u, który również selektywnie oddziałuje z enancjomerami sulfotlenków opisał po raz pierwszy Toda w 1984 roku [65]. Przykładem takiej procedury jest rozdział mieszaniny racemicznej sulfotlenku metylo-*m*-toluowego z wykorzystaniem enancjomerycznie czystego (*R*)-BINOL-u, w wyniku której w mieszaninie heksan-benzen krystalizacji ulegał kompleks BINOL-u z jednym prawoskrętnym enancjomerem sulfotlenku. Rozdział wyizolowanego kompleksu, a następnie chromatografia dostarczały (+)-sulfotlenku ze 100% *ee* i wydajnością chemiczną 77%. (*R*)-BINOL odzyskany został z tą samą wydajnością bez strat na czystości optycznej. Analiza rentgograficzna utworzonego kompleksu [66], w którym dwa komponenty tworzą wiązanie wodorowe pomiędzy grupą hydroksylową binaftylu i sulfinylowym atomem tlenu wykazała konfigurację (*R*) rozdzielonego substratu. Analogicznie, (–)-sulfotlenek umożliwił rozdział mieszaniny racemicznej BINOL-u (100% *ee* i 83% wydajność dla (*S*)-BINOL-u).

W 1993 roku Drabowicz i Martin opisali wykorzystanie optycznie czynnych izomerów BINOL-u w procesach chiralnego rozpoznawania pochodnych spiro-sulfuranowych [67]. W oparciu o procedurę nieklasycznego rozdziału optycznego mieszaniny racemicznej spirosulfuranu **46** poprzez selektywne tworzenie krystalicznych adduktów z (*R*)-BINOL-em, odgrywającym rolę chiralnego receptora molekularnego, otrzymane zostały oba enancjomerycznie czyste izomery spirosulfuranu **46** (Rys. 7).

W zespole Drabowicza i Mikołajczyka przeprowadzony został również rozdział optycznego mieszaniny racemicznej drugorzędowego tlenku *tert*-butylofenylofosfiny **47** z wykorzystaniem enancjomerycznego BINOL-u [68]. Procedura polega na tworzeniu diastereomerycznego kompleksu (*R*)-BINOL-u z enancjomerycznym tlenkiem fosfiny w wyniku pojedynczej selektywnej krystalizacji w wodzie. Wyizolowanie diastereomerycznego kompleksu, a następnie rozdział chromatograficzny substratu i chiralnego receptora prowadziły do otrzymania (*S*)-(–)-tlenku *tert*-butylofenylofosfiny o nadmiarze enancjomerycznym równym 58%. W wyniku ekstrakcji chloroformem pozostałości w roztworze wodnym wyizolowany został przeciwny enancjomer fosfinotlenku z 60 % *ee*. Powtórzenie procedury rozdziału optycznego wzbogaconego enancjomerycznie (*R*)-fosfinotlenku (o *ee* = 60%) z wykorzystaniem (*R*)-BINOL-u prowadziło do wyizolowania prawoskrętnego substratu o 77%-owym nadmiarze enancjomerycznym

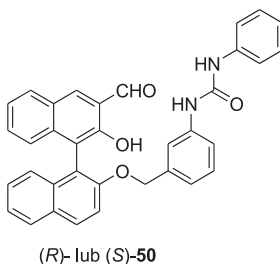
W ostatnich latach opatentowana została metoda syntezy optycznie czynnego (*R*)-(–)-fosfinamidu *t*-butylo-*o*-fenyloowego **49** poprzez rozdział optyczny jego racematu w wyniku tworzenia supramolekularnych kompleksów z enancjomerycznie czystym (*R*)-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftylem (BINOL-em). Opisana metoda

rozdziłu optycznego umożliwia otrzymanie fosfinamidu *t*-butyloowo-fenylowego o konfiguracji (*R*) ze 100% *ee* [69].



Rysunek 7. Spirosulfuran **46**, tlenek *tert*-butylofenylofosfiny **48** i fosfinamid *tert*-butyloowo-fenyloowy **49** jako cząsteczki gościa w tworzeniu krystalicznych kompleksów typu gość-gospodarz z (*R*)-BINOL-em
 Figure 7. Spirosulfurane **46**, *tert*-butylphenyl phosphine oxide **48** and *tert*-butylphenyl phosphinamide **49** as guest molecules in the formation of host-guest type crystalline complexes with (*R*)-BINOL

W 2007 roku opatentowana została metoda rozdziłu optycznego szeregu mieszanin racemicznych aminokwasów, aminoalkoholi z wykorzystaniem pochodnej optycznie czynnego BINOL-u **50**, przedstawionej na Rysunek 8 [70]. Procedura rozdziłu polegała na przeprowadzeniu obu enancjomerów w pochodne diastereoizomerycznych imin, których obecność potwierdziła spektroskopia ¹H NMR. Tworzenie się imin było reakcją stereoselektywną, kontrolowaną kinetycznie, w której zaobserwowano szybszą konwersję enancjomerów (*R*) użytych substratów.

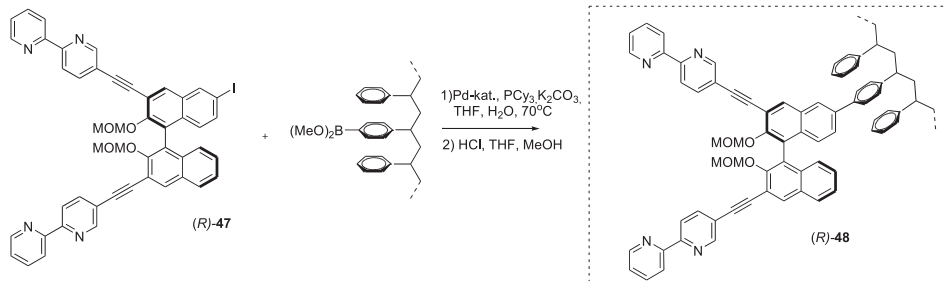


Rysunek 8. Pochodna (*R*)- i (*S*)-BINOL-u stosowana do rozdziłu optycznego mieszanin racemicznych aminoalkoholi i aminokwasów
 Figure 8. (*R*)- and (*S*)-BINOL derivative used in optical resolution of racemic mixture of alcohols and amino acids

W przypadku aminokwasów możliwy był rozdział (*D*) i (*L*)-enancjomerów, a także optyczna transformacja formy (*L*)-aminokwasu w formę (*D*) z wykorzystaniem pochodnej (*S*)-BINOL-u, oraz formy (*D*) - w (*L*), jeśli do reakcji zastosowano pochodną binafitylową o konfiguracji (*R*). Reakcja przebiegała w ciągu 48h w obecności trietyloaminy z utworzeniem bardziej uprzywilejowanej, trwałej formy diastereoizomerycznej iminy.

Enancjomerycznie czysty 6-I-BINOL funkcjonalizowany w pozycjach 3,3' podstawnikami 5-acetyleno-2,2'-bipirydyłowymi **51** zawieszony na polistyrenowym nośniku stałym (Schemat 34) posłużył jako faza stacjonarna w chiralnym rozdziale racemicznych mieszanin bis(pirydylo)podstawionych pochodnych zasad Trögera,

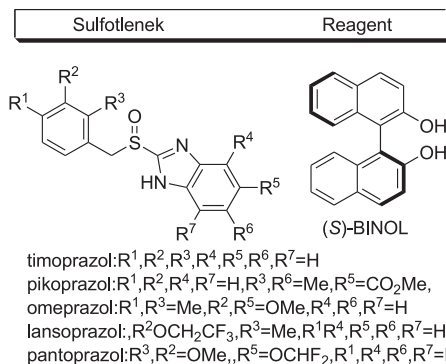
które nie mogły być rozdzielone metodami HPLC na komercyjnie dostępnych fazach stacjonarnych [71].



Schemat 34. Immobilizacja fazy stacjonarnej chiralnym ligandem binaftylyowym

Scheme 34. The preparation of immobilized stationary phase with chiral binaphthyl ligand

W 2010 roku opatentowana została nowa metoda rozdzielania mieszanin racemicznych sulfotlenków, stosowanych w leczeniu choroby wrzodowej żołądka [72]. Zgodnie z patentowym opisem mieszanina racemiczna sulfotlenku o handlowej nazwie omeprazol selektywnie reaguje z (*S*)-BINOL-em w mieszaninie alkoholu z wodą w obecności nieorganicznej zasady, tworząc krystaliczne inkluzyjne kompleksy, które po wyizolowaniu dają pojedynczy (*S*)-enancjomer omeprazolu. Zgodnie z tą samą procedurą rozdzielaniu ulegają pochodne omeprazolu tj.: optycznie czynne izomery (*S*)-(-) timoprazolu, pikoprazolu, lansoprazolu i pantoprazolu (Schemat 35).



Schemat 35. Rozdział mieszanin racemicznych sulfotlenków za pomocą (*S*)-BINOL-u

Scheme 35. Resolution of racemic sulfoxides with (*S*)-BINOL

PODSUMOWANIE

Synteza nowych enancjomerycznie czystych połączeń organicznych z prochiralnych reagentów jest ciągle sporym wyzwaniem chemików-syntetyków. Ogromne jednak osiągnięcia w dziedzinie katalizy asymetrycznej dostarczyły wielu

różnorodnych sposobów otrzymywania optycznie czynnych związków organicznych o poszukiwanych właściwościach. W ostatnich latach synteza asymetryczna stała się jedną z najczęściej badanych metod otrzymywania chiralnych połączeń. Odpowiedni dobór chiralnych ligandów w układach katalitycznych czy chiralnych substancji pomocniczych decyduje o efektywności przeprowadzonej reakcji asymetrycznej. W kontroli selektywności tych reakcji szczególnie dużo uwagi poświęcono 2,2'-dipodstawionym układom 1,1'-binafitylowym o chiralności osiowej ze względu na ich wysoką trwałość konfiguracyjną. Pośród nich dużym zainteresowaniem cieszy się BINOL oraz jego zmodyfikowane analogi. Ze względu na ogromne bogactwo zastosowań BINOL-u i jego pochodnych w asymetrycznej syntezie organicznej w niniejszym artykule zaprezentowane zostały tylko wybrane przykłady wykorzystania tego typu atropoizomerycznych związków. Omówione zostały syntezy optycznie czynnych izomerów alkoholi, amin czy sulfotlenków, wykorzystanie atropoizomerycznych pochodnych 1,1'-binafitylu w procesach rozpoznania chiralnego, włączając nieklasyczne metody rozdziału mieszanin racemicznych, czy też metody różnicowania chiralnych połączeń organicznych za pomocą spektroskopii NMR wykorzystujące chiralne osiowo związki 1,1-binafitylu. Dynamiczny rozwój badań nad wykorzystaniem BINOL-u i jego pochodnych, mający odzwierciedlenie w bardzo dużej liczbie doniesień literaturowych, świadczy o niekwestionowanym sukcesie BINOL-u w szeroko pojętej syntezie organicznej.

PODZIĘKOWANIA

Artykuł został przygotowany w związku z realizacją grantu nr N N204 144437 (kierownik projektu profesor Józef Drabowicz) finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz projektu realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Innowacyjna Gospodarka nr WND-POIG.01.03.02-10-047/10 na lata 2007- 2013.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3129.
- [2] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 6709.
- [3] A. Ford, S. Woodward, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 335.
- [4] Y. Xu, G.C. Clarkson, G. Docherty, C. L. North, G. Woodward, M. Wills, *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 8079.
- [5] C.S. Weinert, P.E. Fanwick, I.P. Rothwell, *Organometallics*, 2005, **24**, 5759.
- [6] Y. Xiao, S.V. Malhotra, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1062.
- [7] C.R. Graves, H. Zhou, C.L. Stern, S.T. Nguyen, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 9121.
- [8] M. Lorca, D. Kuhn, M. Kurosu, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 6243.
- [9] R.O. Hutchins, A. Abdel-Magid, Y.P. Stercho, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 702.
- [10] T. Kawate, M. Nakagawa, T. Kakikawa, T. Hino, *Tetrahedron: Asymmetry* 1992, **3**, 227.

- [11] M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3781.
- [12] S. Hoffmann, A.M. Seayad, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 7424.
- [13] G. Li, Y. Liang, J.C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 5830.
- [14] Q. Kang, Z.-A. Zhao, S.-L. You, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1657; Corrigendum: *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 2075.
- [15] T.B. Nguyen, H. Bosserouel, Q. Wang, F. Guéritte, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4705.
- [16] C. Zhu, T. Akiyama, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4180.
- [17] C. Zhu, T. Akiyama, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 1846.
- [18] A. Henseler, M. Kato, K. Mori, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 8180.
- [19] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 2329.
- [20] T. Nemoto, T. Ohshima, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 2725.
- [21] T. Ohshima, V. Gnanadesikan, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, T. Nemoto, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 11206.
- [22] T. Ohshima, T. Nemoto, S.-y. Tosaki, H. Kakei, V. Gnanadesikan, M. Shibasaki, *Tetrahedron* 2003, **59**, 10485.
- [23] T. Nemoto, H. Kakei, V. Gnanadesikan, S. Tosaki, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 14544.
- [24] T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 9474.
- [25] R. Kino, K. Daikai, T. Kawanami, H. Furuno, J. Inanaga, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 1822.
- [26] A. Minatti, K.H. Dötz, *Synlett*, 2004, **9**, 1634.
- [27] A. Minatti, K.H. Dötz, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 268.
- [28] P. Pitchen, H.B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 1049.
- [29] P. Pitchen, E. Dunach, M.N. Deshmukh, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 8188.
- [30] F. Di Furia, G. Modena, R. Seraglia, *Synthesis*, 1984, 325.
- [31] T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5974.
- [32] G.E. O'Mahony, P. Kelly, S.E. Lawrence, A.R. Maguire, *Arkivoc*, 2011, **1**, 1.
- [33] N. Kamatsu, Y. Nishibayashi, T. Sugita, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5391.
- [34] N. Kamatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 4529.
- [35] C. Bolm, O.A.G. Dabard, *Synlett*, 1999, 360.
- [36] G.D. Sala, A. Lattanzi, T. Severino, A. Scettri, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2001, **170**, 219.
- [37] L.J.P. Martyn, S. Pandiaraju, A.K. Yudin, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **603**, 98.
- [38] X-y. Yuan, X-t. Wang, *J. Chongqing Univ. (Engl. Ed.)* 2008, **7**, 179.
- [39] Y.-C. Jeong, S. Choi, Y.D. Hwang, K.-H. Ahn, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 9249.
- [40] Y.-C. Jeong, Y.D. Huang, S. Choi, K.-H. Ahn, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 3497.
- [41] H. Egami, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8940.
- [42] C. Kokubo, T. Katsuki, *Tetrahedron* 1996, **52**, 13895.
- [43] T. Miyazaki, T. Katsuki, *Synlett*, 2003, 1046.
- [44] K. Matsumoto, T. Yamaguchi, J. Fujisaki, B. Saito, T. Katsuki, *Chem.-Asian J.*, 2008, **3**, 351.
- [45] M.A.M. Capozzi, C. Cardellicchio, G. Fracchiolla, F. Naso, P. Tortorella, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4708.
- [46] N. Komatsu, M. Hashizume, T. Sugita, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7624.
- [47] X. Jia, X. Li, L. Xu, Y. Li, Q. Shi, T.T.L. Au-Yeung, C.W. Yip, X. Yao, A.S.C. Chan, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 723.
- [48] T.R. Kelly, A. Whiting, N.S. Chandrakumar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 3510.
- [49] K. Maruoka, A.B. Concepcion, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, **65**, 3501.
- [50] M.T. Reetz, S.H. Kyung, C. Bolm, T. Zierke, *Chem. Ind.*, 1986, 824.
- [51] Y. Motoyama, M. Terada, K. Mikami, *Synlett*, 1995, **9**, 967.

- [52] D. Kaufmann, R. Boese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29**, 545.
- [53] T.J. Wenzel, *Discrimination of chiral compounds using NMR spectroscopy*, Ed.: John Wiley & Sons, New Jersey, 2007, 144.
- [54] F. Toda, K. Mori, J. Okada, M. Node, A. Itoh, *Chem. Lett.*, 1988, **10**, 37.
- [55] F. Toda, K. Mori, A. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, **61**, 4167.
- [56] J. Drabowicz, H. Duddeck, *Sulfur Chem.*, 1989, **10**, 37.
- [57] D.P. Reynolds, J.C. Hollerton, S.A. Richards, *Analytical Applications of Spectroscopy*, C.S. Creaser, A.M.C. Davies, Ed.: Royal Society of Chemistry, London, 1988, 346.
- [58] B.A. Dawson, D.B. Black, A. Lavoie, M.J. LeBelle, *J. Forensic Sci. Int.*, 1994, **39**, 1026.
- [59] M.J. LeBelle, C. Savard, B.A. Dawson, D.B. Black, L.K. Katyal, F. Zrcek, A.W. By, *J. Forensic Sci. Int.*, 1995, **71**, 215.
- [60] A. Iuliano, D. Bartalucci, G. Uccello-Barretta, F. Balzano, P. Salvadori, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2177.
- [61] J. Reeder, P.P. Castro, C.B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3151.
- [62] M. Michalik, C. Döbler, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7739.
- [63] C. Koy, M. Michalik, C. Döbler, G. Oehme, *J. Prakt. Chem.*, 1997, **339**, 660.
- [64] M. Ardej-Jakubisiak, R. Kawęcki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2645.
- [65] F. Toda, K. Tanaka, S. Nagamatsu, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 4929.
- [66] F. Toda, K. Tanaka, T.C.W. Mak, *Chem. Lett.*, 1984, 2085.
- [67] J. Drabowicz, J.C. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 297.
- [68] J. Drabowicz, P. Łyżwa, J. Omelańczuk, K.M. Pietrusiewicz, M. Mikołajczyk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, **10**, 2757.
- [69] J. Drabowicz, A. Łopusiński, D. Krasowska, zgłoszenie patentowe.
- [70] K.M. Kim, W.W. Nam, H.J. Park, J. Chin, US7268252B2, 11.09.2007.
- [71] J. Bunzen, U. Kiehne, C. Benkhäuser-Schunk, A. Lützen, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4786.
- [72] J. Deng, J. Zhu, J. Liao, J. Zhu, PCT/CN2009/071304, 21.10.2010.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 lutego 2012