

**PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU  
Z OKAZJI 70. URODZIN**

**TRANS-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSAN  
– NIEZWYKŁA KARIERA OUTSIDERA**

**TRANS-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE  
– UNPRECEDENTED OUTSIDER'S CAREER**

**Małgorzata Petryk, Marcin Kwit\***

*Zakład Stereochemii Organicznej  
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza  
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań  
\*e-mail: Marcin.Kwit@amu.edu.pl*

---

Abstract

Wykaz skrótów i symboli stosowanych w pracy

Wstęp

1. Synteza i struktura *trans*-1,2-diaminocykloheksanu; 1.1. Otrzymywanie optycznie czynnego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z produktów odpadowych przemysłu włókien sztucznych; 1.2. Konformacja pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu

2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan jako chiralny blok budulcowy w syntezie cząsteczek złożonych; 2.1. Symetryczne i niesymetryczne pochodne DACH-u; 2.2. Makrocycliczne pochodne DACH-u; 2.2.1. Syntezy z użyciem szablonu; 2.2.2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan – molekularny klocek LEGO<sup>®</sup>

3. Zastosowanie pochodnych DACH-u jako chiralnych ligandów i katalizatorów; 3.1. Metalosoleny; 3.1.1. Asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów; 3.1.2. Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu. Hydrolityczny, kinetyczny rozdział epoksydów metodą Jacobsena; 3.1.3. Asymetryczne cyklopropanowanie alkenów; 3.1.4. Reakcje cykloaddycji; 3.1.5. Synteza aminokwasów w warunkach katalizy międzyfazowej; 3.1.6. Asymetryczne trimetylosililocyjanowanie aldehydów; 3.2. Asymetryczna substytucja nukleofilowa w pozycji alilowej; 3.3. Addycja dialkilocynku do grupy karbonylowej katalizowana sulfonamidowymi pochodnymi DACH-u; 3.4. Kataliza mocznikowymi pochodnymi DACH-u

4. Rozpoznanie molekularne

5. Niektóre zastosowania farmakologiczne

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---



**Małgorzata Petryk**, studentka I roku studiów II stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. W 2012 roku ukończyła studia chemiczne I stopnia na Wydziale Chemii UAM. Projekt licencjacki wykonała pod kierunkiem prof. dr hab. Urszuli Rychlewskiej. Od 2011 roku pracuje jako wolontariusz w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM pod kierunkiem dra hab. Marcina Kwita. W latach 2010–2011 otrzymywała stypendium za dobre wyniki w nauce, od 2011 roku otrzymuje stypendium rektora dla najlepszych studentów.



**dr hab. Marcin Kwit** ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w 1998 roku. Pracę doktorską poświęconą reakcjom makrocyclizacji i *N*-arylowaniu chiralnych diamin obronił w 2003 roku. Staż podoktorski odbył w Holandii, w grupie prof. Bena L. Feringi. Od 2004 roku pracuje jako adiunkt w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM. Za pracę naukową dr hab. M. Kwit został wyróżniony m.in. Stypendium Miasta Poznania (2003), Stypendium Fundacji Nauki Polskiej (2004 i 2005), Nagrodą Prezesa Rady Ministrów (2004) oraz wyróżnieniem do Nagrody im. W. Kemuli (2010). Jego zainteresowania badawcze koncentrują się wokół stereoselektywnej syntezy układów makrocyclicznych, katalizy asymetrycznej kompleksami metali, stereochemii cząsteczek o dużej swobodzie konformacyjnej oraz spektroskopii dichroizmu kołowego.

---

**ABSTRACT**

An enantiopure *trans*-1,2-diaminocyclohexane is one of the most widely used chiral diamines in modern organic chemistry. This chiral building block, readily available from waste industrial products, emerges as a major figure in the field of asymmetric synthesis. The unique structural and conformational properties of *trans*-1,2-diaminocyclohexane make it very useful for the development of new synthetic strategies, taking advantage of its geometrical pre-organization. In this short article, we will highlight the utility of enantiomerically pure *trans*-1,2-diaminocyclohexane derivatives as broad-range chiral reagents and ligands for catalytic cycles. A brief overview of the aspects of applications in the field of molecular recognition will also be given.

Keywords: structure, chirality, conformation, asymmetric synthesis, molecular recognition

Słowa kluczowe: struktura, chiralność, konformacja, synteza symetryczna, rozpoznanie molekularne

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

4-PPNO	- <i>N</i> -tlenek-4-fenylopirydyny
<i>i</i> -Pr	- 2-propyl (izopropyl)
AAA	- asymetryczna substytucja nukleofilowa w położeniu allilowym
L	- ligand
Ac	- acetyl
Me	- metyl
AE	- asymetryczne epoksydowanie
MS	- sita molekularne
Ar	- aryl
<i>n</i> -Bu	- <i>n</i> -butyl
ARO	- asymetryczne otwarcie pierścienia (epoksydu)
NMR	- magnetyczny rezonans jądrowy
BINOL	- 1,1'-dihydroksy-2,2'-binaftalen
Nu	- nukleofil
Bn	- benzyl
PEA	- 1-amino-1-fenyletan
Bz	- benzoil (grupa benzoilowa)
Ph	- fenyl
CAL-B	- lipaza ze szczepu <i>Candida antarctica</i>
Pht	- ftaloil (grupa ftaloilowa)
CH	- konformacja krzesłowa cykloheksanu
Piv	- piwaloil (reszta kwasu dimetylopropanowego)
Cy	- cykloheksyl
PTC	- kataliza przeniesienia międzyfazowego
d.r.	- nadmiar diastereoizomeryczny
rac	- racemiczny (mieszanina racemiczna)
DACH	- <i>trans</i> -1,2-diaminocykloheksan
TA	- kwas winowy
DIAD	- ester dietylowy kwasu azadikarboksylowego
TADDOL	- $\alpha, \alpha', \alpha''$ -tetrafenyl-1,3-diokso-4,5-dimetanol
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
TB	- konformacja skręconej łódki cykloheksanu
DPPA	- 2-(difenylfosfino)anilina
<i>t</i> -Bu	- <i>tert</i> -butyl
DPPBA	- kwas 2-(difenylfosfino)benzoesowy
Tf	- trifyl (grupa trifluorometylosulfonowa)
e.e.	- nadmiar enancjomeryczny
TMS	- trimetylosilil
ECD	- elektronowy dichroizm kołowy
TMSCN	- cyjanek trimetylosililu

---

EDG	- grupa elektronodonorowa
TMSN <sub>3</sub>	- azydek trimetylosililu
Et	- etyl
wyd.	- wydajność
HKR	- hydrolytyczny rozdział kinetyczny
zasada Hüniga	- <i>N,N</i> -diizopropylloetyloamina

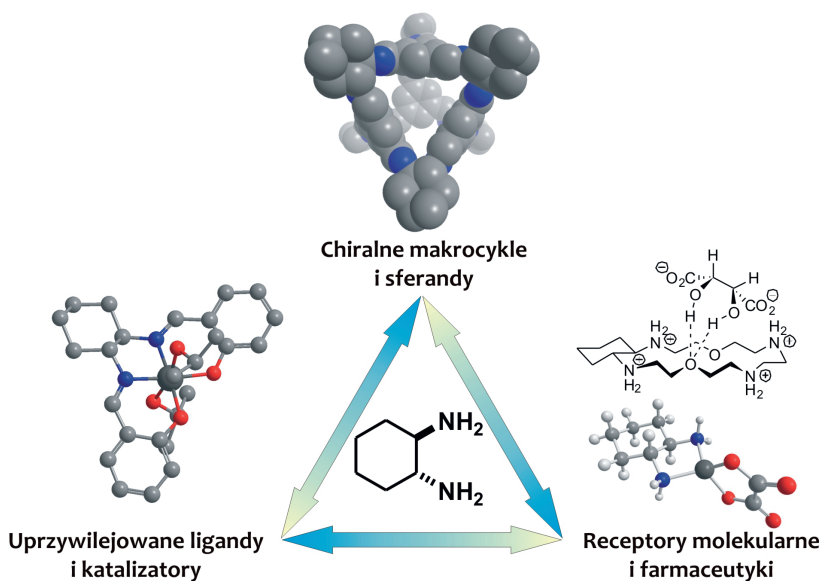
## WSTĘP

Katalityczna synteza asymetryczna stanowi dynamicznie rozwijającą się w ostatnich latach dziedzinę chemii organicznej. Metody stereoselektywnego tworzenia wiązań węgiel–węgiel lub węgiel–heteroatom, wykorzystujące stechiometryczne lub katalityczne ilości chiralnych reagentów (katalizatorów) znalazły szerokie zastosowanie nie tylko w praktyce laboratoryjnej, ale również przemysłowej. Odbiciem tego stanu rzeczy jest znaczący wzrost liczby publikacji poświęconych syntezie stereoselektywnej, na czele z „encyklopedią” poświęconą temu tematowi, jaką jest praca zbiorowa *Stereoselective Synthesis* [1]. Naturalną konsekwencją rozwoju metod syntezy stał się rozwój metod analitycznych, zwłaszcza tych dających informację na temat trójwymiarowej struktury cząsteczek, bądź czystości enancjomerycznej związków.

Wybór chiralnego reagenta lub katalizatora stosowanego dla danej transformacji jest uwarunkowany kombinacją trzech elementów: jego efektywności, dostępności i ceny. Idealną kombinacją tych czynników wykazują alkaloidy kory chinowej, 1,1'-binaftolu (BINOL-u) i ich pochodne [2–5]. Innymi powszechnie stosowanymi reagentami lub katalizatorami są chiralne wicynalne diole (np. pochodne kwasu winowego, takie jak np. TADDOL) oraz diaminy, a w szczególności *trans*-1,2-diaminocykloheksan i jego pochodne [6–8]. Liczba publikacji poświęconych zastosowaniu pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jest imponująca. Od czasu opublikowania przez Bennaniego i Hanessianą przeglądu [8] ukazało się ponad 3200 prac (wg bazy *Scopus*) zawierających w tytule lub słowach kluczowych frazę „diaminocykloheksan”. Nawet tylko pobieżna lektura tych prac prowadzi do wniosku, że wykorzystanie *trans*-1,2-diaminocykloheksanu nie ogranicza się jedynie do syntezy asymetrycznej. Dzięki określonym właściwościom struktury *trans*-1,2-diaminocykloheksan jest często stosowany jako chiralne rusztowanie w stereoselektywnej syntezie makrocykli, do otrzymywania chiralnych faz stacjonarnych w chromatografii, a nawet – w kompleksach z platyną – jako efektywny lek antyrakowy [9].

Różne możliwości wykorzystania pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu przedstawia Rysunek 1.

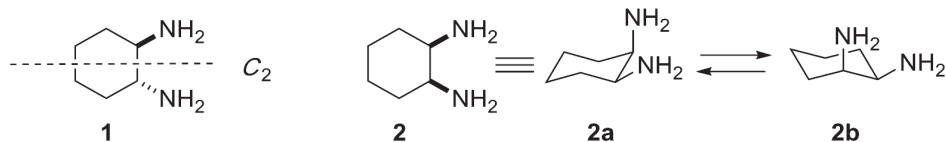
Niniejszy, z konieczności bardzo wybiórczy, przegląd zorganizowany został w taki sposób, by w pierwszej części przybliżyć Czytelnikowi zagadnienia związane z możliwościami syntezy i otrzymywania, a także strukturą *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i jego pochodnych. Predyspozycje strukturalne *trans*-1,2-diaminocykloheksanu decydują o jego późniejszych zastosowaniach jako chiralnego bloku budulcowego do syntezy bardziej złożonych układów molekularnych, co zostanie omówione w części drugiej. Ze względu na olbrzymią liczbę przykładów, wykorzystanie pochodnych *trans*-1,2-diaminocykloheksanu jako ligandów i katalizatorów w syntezie asymetrycznej zostanie ograniczone do najbardziej reprezentatywnych przypadków (część trzecia), odsyłając jednocześnie Czytelnika do bardziej szczegółowych opracowań. W części czwartej pokazane zostaną wybrane przykłady molekularnych receptorów bazujących na *trans*-1,2-diaminocykloheksanie.



Rysunek 1. Różne możliwości wykorzystania *trans*-1,2-diaminocykloheksanu i jego pochodnych  
 Figure 1. Different ways of using *trans*-1,2-diaminocyclohexane and its derivatives

## 1. SYNTEZA I STRUKTURA TRANS-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

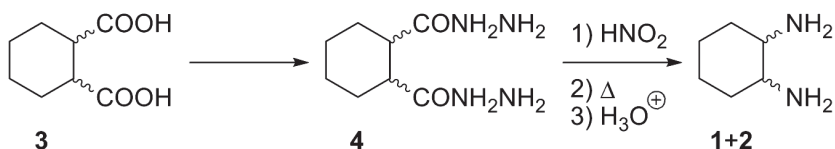
1,2-Diaminocykloheksan może występować w postaci dwóch izomerów: *trans* i *cis*. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan (często w literaturze, również i w tej pracy, oznaczany jest jako DACH) (**1**, Rys. 2), jest cząsteczką chiralną o symetrii  $C_2$ . Oś dwukrotna przechodzi przez środki wiązań łączących atomy węgla C(1)-C(2) i C(4)-C(5). *cis*-1,2-Diaminocykloheksan (**2**, Rys. 2) można opisać jako molekułę o symetrii  $C_1$ , gdzie jedna z grup aminowych zajmuje położenie aksjalne, a druga ekwatorialne, co powoduje, że cząsteczką jako taka jest chiralna. Natomiast w roztworze ustala się równowaga między konformerami **2a** i **2b** – populacja **2a** i **2b** jest jednakowa. Z tego powodu *cis*-1,2-diaminocykloheksan nie może zostać rozdzielony na enancjomery i jest nieczynny optycznie (Rys. 2). W przeciwieństwie do izomeru *cis*, *trans*-1,2-diaminocykloheksan może zostać w prosty sposób rozdzielony na enancjomery.



Rysunek 2. Izomery 1,2-diaminocykloheksanu: *trans*-1,2-diaminocykloheksan (**1**) i *cis*-1,2-diaminocykloheksan (**2**) i jego konformery

Figure 2. 1,2-Diaminocyclohexane isomers: *trans*-1,2-diaminocyclohexane (**1**) and *cis*-1,2-diaminocyclohexane (**2**)

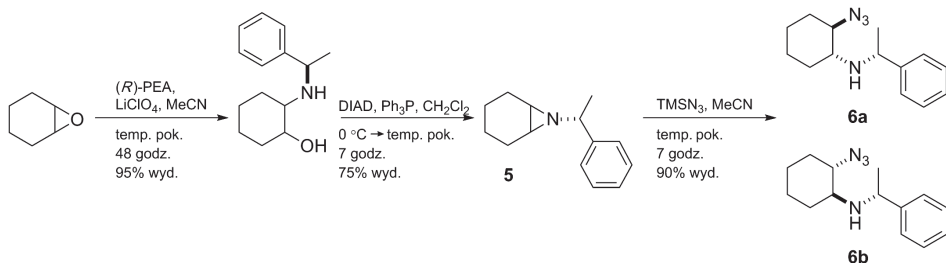
Pierwsza wiarygodna synteza 1,2-diaminocykloheksanu została dokonana przez Wielanda i współpracowników w 1926 r. i polegała na przekształceniu kwasu heksahydroftalowego (**3**) w hydrazyd **4**, a następnie poddanie go reakcji Curtiusa (Schemat 1). Produktem otrzymanym przez Wielanda była mieszanina stereoisomerów 1,2-diaminocykloheksanu [10].



Schemat 1. Synteza Wielanda izomerów 1,2-diaminocykloheksanu

Scheme 1. Wieland synthesis of 1,2-diaminocyclohexane isomers

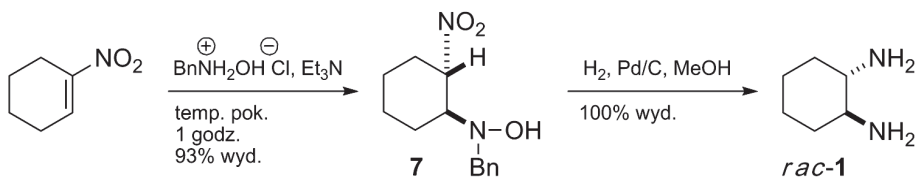
Przykładem współczesnej syntezy optycznie czynnego DACH-u jest otwarcie pierścienia azyrydyny **5** za pomocą azydku trimetylosililu ( $\text{TMSN}_3$ ). Substratem jest tlenek cykloheksenu, który przekształcany jest w chiralną azyrydynę **5** w wyniku otwarcia pierścienia epoksydu poprzez (*R*)-2-fenyletyloaminę ((*R*)-PEA) i kolejnej reakcji Mitsunobu. Produktami reakcji **5** z  $\text{TMSN}_3$  są diastereoizomery **6a** i **6b** (otrzymane w stosunku ilościowym 4:1), które mogą być łatwo rozdzielone chromatograficznie. Hydrogenacja **6a** prowadzi do (*R,R*)-**1** z wydajnością 95% i czystością optyczną równą 100% (Schemat 2) [11].



Schemat 2. Diastereoselektywna synteza pochodnych DACH-u

Scheme 2. Diastereoselective synthesis of DACH derivatives





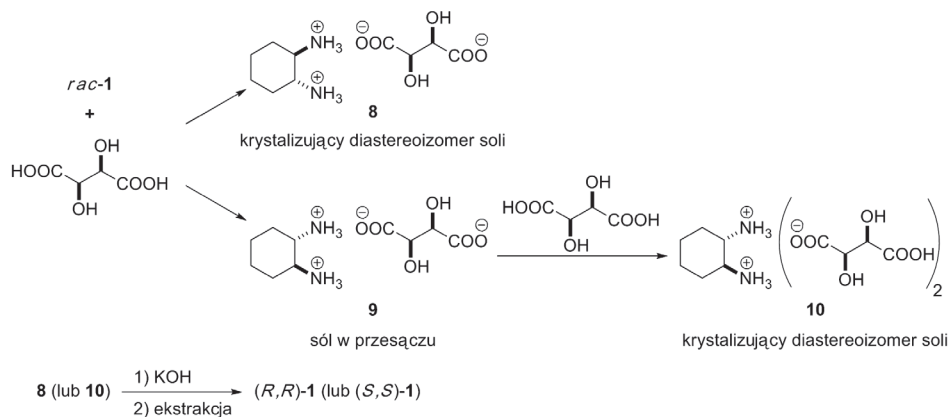
Schemat 3. Synteza *rac-1* w wyniku *syn*-addycji chlorowodorku *N*-benzylhydroksylaminy do nitrocykloheksenu

Scheme 3. Synthesis of *rac-1* via *syn*-addition of *N*-benzylhydroxylamine hydrochloride to nitrocyclohexane

Stereoselektywna *syn*-addycja chlorowodorku *N*-benzylhydroksylaminy do nitrocykloheksenu, a następnie redukcja i hydrogenacja adduktu **7** pozwala na otrzymanie *rac-1* z wysoką wydajnością chemiczną (Schemat 3) [12].

### 1.1. OTRZYMYWANIE OPTYCZNIE CZYNNEGO TRANS-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU Z PRODUKTÓW ODPADOWYCH PRZEMYSŁU WŁÓKIEN SZTUCZNYCH

Powyższe syntezy potwierdzają możliwość otrzymania DACH-u, jednakże ich praktyczna przydatność jest dyskusyjna. Nie gwarantują też otrzymania diaminy w skali wielogramowej. Najdogodniejszym źródłem pozyskania **1**, są produkty uboczne otrzymywania Nylonu 66, zawierające oprócz *rac-1* jeszcze między innymi 1,2-, 1,6-heksanodiaminę a także *cis*- oraz *trans*-2-(aminometylo)cyklopropylaminę.



Schemat 4. Rozdział *rac-1* na enancjomery za pomocą kwasu winowego

Scheme 4. Resolution of *rac-1* by precipitation/crystallization of the corresponding tartrate salt

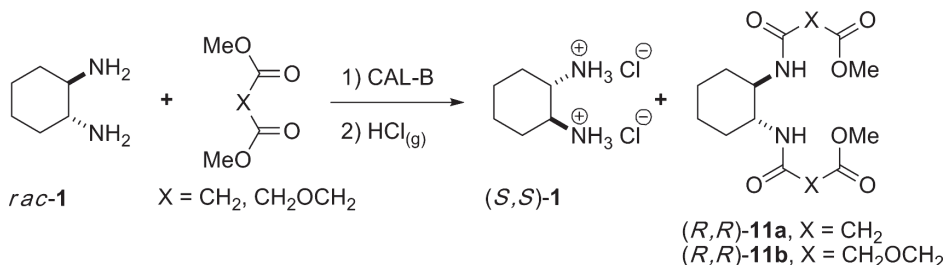
Mieszaninę zawierającą *rac-1* rozszczepia się na enancjomery przy użyciu kwasu (*R,R*)-winowego ((*R,R*)-TA) wykorzystując fakt różnej rozpuszczalności soli **1** z kwasem. Diastereoizomer **8**, który jest solą (*R,R*)-**1** z jedną cząsteczką (*R,R*)-TA, krystalizuje łatwiej niż sól (*S,S*)-**1** z jedną cząsteczką (*R,R*)-TA (**9**). Po odsącze-

niu **8**, do roztworu **9** dodaje się jeszcze jeden równoważnik molowy kwasu (*R,R*)-winowego, co powoduje krystalizację diastereoizomeru **10** – soli (*S,S*)-**1** z dwiema cząsteczkami (*R,R*)-TA. Wyparcie aminy z soli przez silną zasadę (KOH lub NaOH) i ekstrakcja alkalicznego roztworu w aparacie Soxhleta benzenem prowadzi do (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** z wysoką wydajnością i praktycznie 100% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 4) [13, 14].

Krystalizacja (*R,R*)-**1** z jedną, a (*S,S*)-**1** z dwiema cząsteczkami kwasu (*R,R*)-winowego jest przykładem chiralnego rozpoznania, często spotykanego w przypadku cząsteczek zawierających fragmenty DACH-u [15].

Rozdział *rac*-**1** na enancjomery przy użyciu naturalnego kwasu winowego nie jest jedyną metodą otrzymywania optycznie czystego DACH-u. Niedawno Galland opisał metodę preparatywnego rozdziału ( $\pm$ )-**1** na enancjomery poprzez preferencyjną krystalizację soli DACH-u z kwasem cytrynowym [16].

Inna prosta ogólna metoda otrzymywania optycznie czynnych amin i diamin, rozwijana w ostatnich dekadach, to enzymatyczny rozdział odpowiednich racematów. Alfonso i współpracownicy użyli lipazy z *Candida antarctica* (CAL-B) do stopniowego rozdziału kinetycznego *rac*-**1** (Schemat 5). Zarówno (*S,S*)-**1** jak i produkty **11a** i **11b** są enancjomerycznie czyste i mogą zostać użyte do syntezy chiralnych poliazamakrocykli, selektywnych receptorów chiralnych anionów [17].

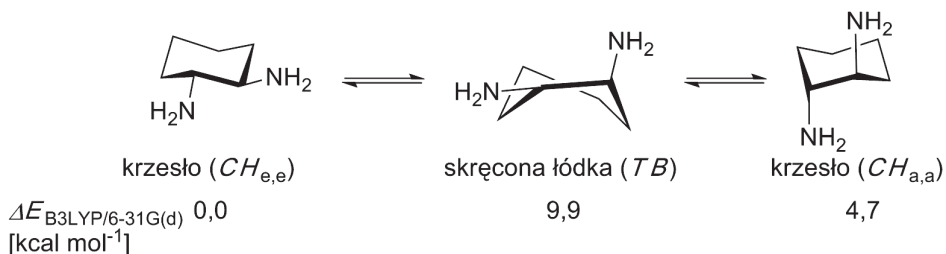


Schemat 5. Enzymatyczny rozdział racemicznego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.

Scheme 5. Enzymatic resolution of racemic *trans*-1,2-diaminocyclohexane.

## 1.2. KONFORMACJA POCHODNYCH *TRANS*-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

Zarówno *trans*-1,2-diaminocykloheksan, jak i znacząca większość jego pochodnych występuje zarówno w roztworze, jak i w fazie stałej w konformacji krzesłowej (*CH*) z grupami aminowymi w położeniu ekwatorialnym (Schemat 6). Kąt torsyjny N-C\*-C\*-N w zależności od enancjomery wynosi  $\pm 60^\circ$ . Różnica energii pomiędzy konformerami charakteryzującymi się diekwatorialnym i diaksjalnym położeniem grup aminowych została oszacowana na  $4,67 \text{ kcal mol}^{-1}$  na korzyść konformera diekwatorialnego. Konformer o strukturze skręconej łódki (*TB*), będący minimum energetycznym znalezionym przy pomocy metod obliczeniowych jest energetycznie najmniej uprzywilejowany (Schemat 6) [18].



Schemat 6. Zależności energetyczne pomiędzy konformerami (R,R)-1  
 Scheme 6. Energy relationship calculated for (R,R)-1 conformers

Preferowana diekwatorialna konformacja DACH-u z grupami aminowym w położeniu *gauche* jest uznawana za przyczynę różnic w zasadowości **1** i np. niecyklicznego diaminoetanu. DACH charakteryzuje się większą zasadowością grup aminowych w przypadku pierwszego protonowania i znacznie mniejszą zasadowością w przypadku drugiego protonowania niż diaminoetan [19]. Wzajemna relacja grup aminowych w **1** umożliwia tworzenie się silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego [NH...H<sup>+</sup>...NH], ale z drugiej strony bliskość obydwu grup aminowych jest czynnikiem niekorzystnym w momencie przyłączenia drugiego protonu. Innymi konsekwencjami właściwości strukturalnych DACH-u są m.in. duża zdolność do koordynacji jonów metali, zarówno przez wolną aminę, jak i jej pochodne, a także dużo lepsze możliwości upakowywania się w sieci krystalicznej przez pochodne DACH-u niż ma to miejsce w przypadku innych 1,2-diamin.

Dogodnymi metodami instrumentalnymi pozwalającymi na określenie konformacji pochodnych DACH-u to spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) [20, 21]. W przypadku funkcjonalizacji grup aminowych DACH-u odpowiednimi chromoforami, charakteryzującymi się dużym elektrycznym momentem dipolowym przejścia elektronowego, na widmach ECD można obserwować dwuznakowy tzw. ekscytonowy efekt Cottona, korelujący się bezpośrednio z konformacją grup aminowych w cząsteczce [22].

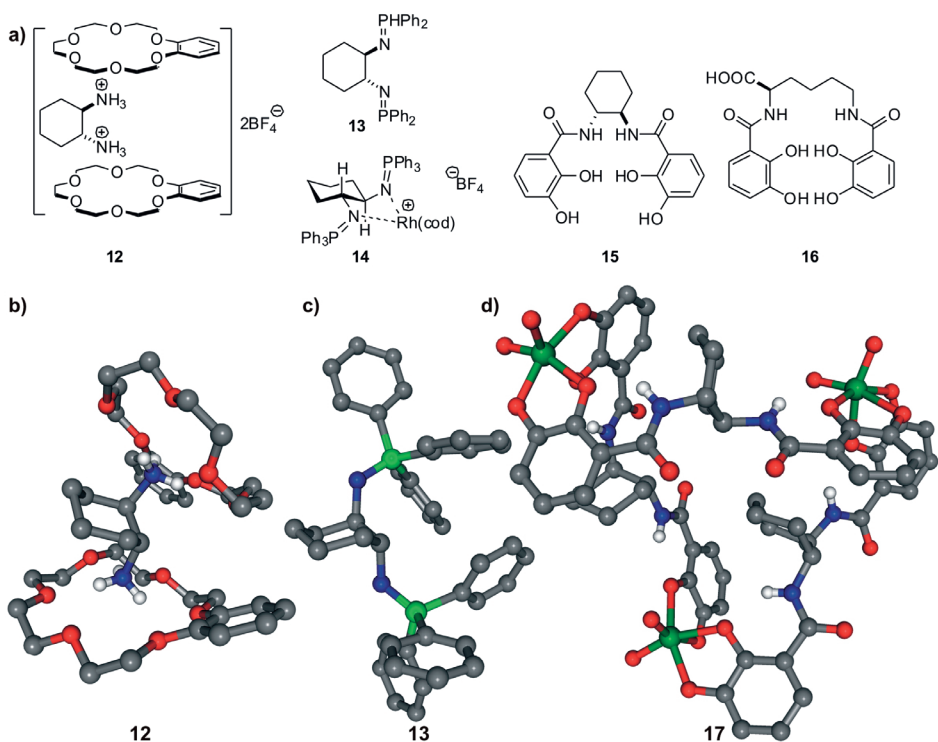
Znane są nieliczne przykłady pochodnych DACH-u, w których grupy aminowe są w położeniu diaksjalnym. Protonowanie DACH-u prowadzi do dikationu  $1 \times 2\text{H}^+$ , w którym na skutek oddziaływań elektrostatycznych grupy amoniowe powinny przyjmować konformację diaksjalną. Jednakże w kryształach struktura dichlorowodoru DACH-u została określona jako diekwatorialna [23]. Podobna preferencja konformacji diekwatorialnej nad diaksjalną jest obserwowana w czasie odwracalnego protonowania *N,N'*-diarylowych pochodnych DACH-u, zaś za zmianę sekwencji ekscytonowych efektów Cottona odpowiada zmiana struktury protonowanych grup aminowych, a nie zmiana konformacji szkieletu cykloheksanu [24].

Sytuacja ulega zmianie, gdy istnieje możliwość oddziaływania protonowanego DACH-u z innymi cząsteczkami. W obecności [18]korony-6, benzo[18]korony-6, dibenzo[18]korony-6 i dicykloheksano[18]korony-6, grupy amoniowe dikationu

$1 \times 2H^+$  tworzą silne wiązania wodorowe z atomami tlenu eteru koronowego co prowadzi do utworzenia supermolekuł o wzorze ogólnym  $[(1 \times 2H^+)(\text{eter koronowy})_2](BF_4^-)_2$  o strukturze podobnej do kompleksu sandwiczowego (**12**, Rys. 3), w którym protonowana diamina przyjmuje konformację diaksjalną [25].

W większości przypadków sterowanie konformacją pochodnych DACH-u zachodzi najłatwiej poprzez kompleksowanie liganda odpowiednim jonem metalu.

Difosfina **13**, otrzymana z **1** i  $Ph_3PBr_2$  przez Reetza i współpracowników charakteryzuje się znacząco jak na pochodne cykloheksanu dynamiką konformacyjną. W wolnym ligandzie duże podstawniki fosfinowe przyjmują położenie diaksjalne. Utworzenie koordynacyjnego wiązania między jonem metalu (np. rodu(I) lub kobaltu(II), **14**) a atomem azotu powoduje powrót podstawników do położenia diekwatorialnego (Rys. 3) [26].



Rysunek 3. Struktury związków **12-16** (a). Oznaczone metodą dyfrakcji promieni rentgenowskich struktury niektórych diaksjalnych pochodnych *trans-1*: kompleks sandwiczowy  $[(1 \times 2H^+)(\text{dibenzo}[18]\text{krona-6})_2](BF_4^-)_2$  (**12**) (b) ligand fosfinowy Reetza **13**; (c) kompleks **17** (d) [25–27]

Figure 3. Structures of compounds **12-16** (a). Structures of some *trans-1* diaxial derivatives determined by X-ray diffraction: sandwich complex  $[(1 \times 2H^+)(\text{dibenzo}[18]\text{crown})_2](BF_4^-)_2$  (**12**) (b); Reetz's phosphine ligand **13** (c) complex **17** (d) [25–27]

Sytuację odwrotną spotyka się w przypadku funkcjonalizowanego benzamidu **15**, syntetycznego analogu azotocheliny (**16**), naturalnego czynnika chelatu-

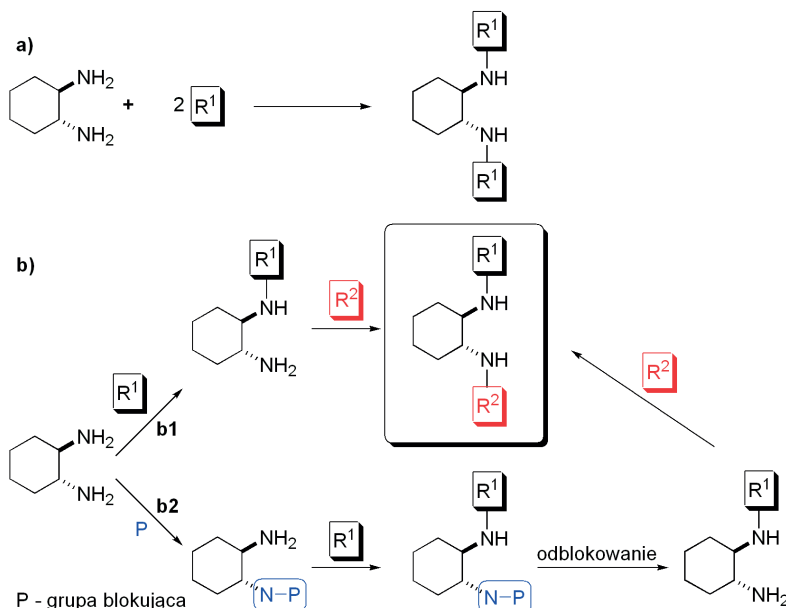
jącego z *Azotobacter vinelandii*. Związki tego typu, nazywane sideroformami, umożliwiają mikroorganizmom pobieranie żelaza z otoczenia.

Niezwiązany **15** charakteryzuje się diekwatorialnym położeniem grup benzamidowych (typowym dla innych pochodnych tego typu), natomiast w kompleksie  $\Delta, \Delta, \Delta$ -[MoO<sub>2</sub>(R,R)-**15**]<sub>3</sub><sup>6-</sup> (**17**) położenie grup benzamidowych zmienia się na diaksjalne (Rys. 3) [27].

Kompleks **17** jest trwały tylko w fazie stałej. W roztworze wodnym pomiary czasowo zależnych widm dichroizmu kołowego wskazują na zachodzącą szybką zmianę konfiguracji kompleksu **17**. Tworzący się kompleks  $\Lambda, \Lambda, \Lambda$ -[MoO<sub>2</sub>(R,R)-**15**]<sub>3</sub><sup>2n-</sup> jest diastereomerem **17**, ulegającym jednak stopniowej, sekwencyjnej hydrolizie, co związane jest z powrotem grup benzamidowych do położenia diekwatorialnego. Badanie równowag konformacyjnych w roztworach **17** jest przykładem efektywnego wykorzystania spektroskopii ECD w badaniach stereochemicznych.

## 2. TRANS-DIAMINOCYKLOHEKSAN JAKO CHIRALNY BŁOK BUDULCOWY W SYNTEZIE CZĄSTECZEK ZŁOŻONYCH

### 2.1. SYMETRYCZNE I NIESYMETRYCZNE POCHODNE DACH-U

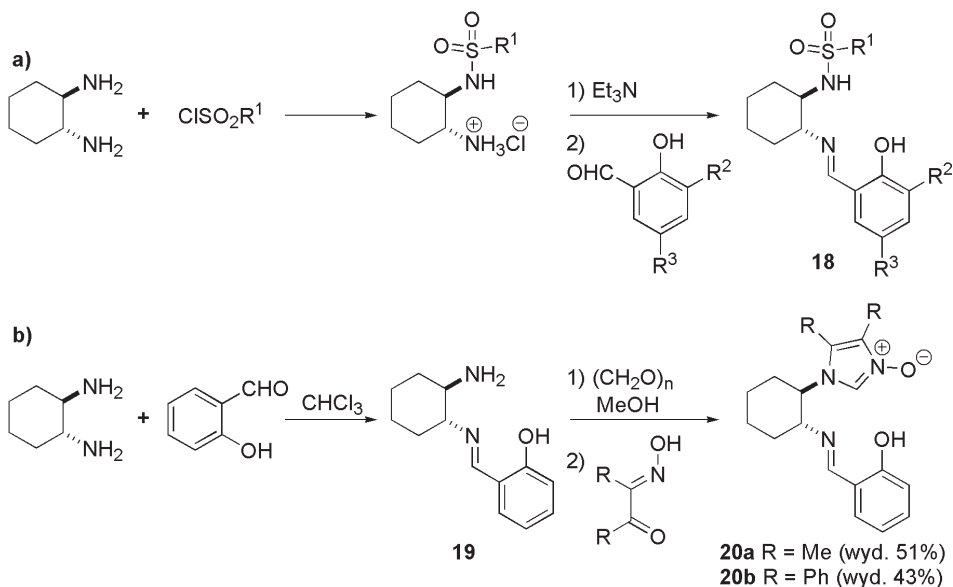


Schemat 7. Synteza symetrycznych (a) i niesymetrycznych (b) pochodnych DACH-u  
 Scheme 7. Synthesis of symmetrical (a) and nonsymmetrical (b) DACH derivatives

Otrzymywanie symetrycznych pochodnych DACH-u jest stosunkowo proste: DACH poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami molowymi odpowiedniego odczynnika (Schemat 7a) [8, 28]. Obecnie znanych jest wiele przykładów syntez prostych ligandów o symetrii  $C_2$  opierających się albo na kondensacji **1** z aldehydami, albo na reakcjach substytucji nukleofilowej – głównie w grupie karbonylowej – lub innych reakcjach [29–46].

Otrzymywanie niesymetrycznych pochodnych DACH-u pociąga za sobą konieczność różnicowania grup aminowych (Schemat 7b). Może to zostać przeprowadzone przez reakcję z jednym równoważnikiem molowym odczynnika  $R^1$  (droga **b1**, Schemat 7b) lub poprzez selektywne blokowanie jednej z grup aminowych.

Przykładem reakcji, w której reagent selektywnie przekształcał tylko jedną z grup aminowych może być synteza chiralnych ligandów sulfonamidowo-iminowych **18** przeprowadzona przez zespół Walsha (Schemat 8a) [47, 48]. W tej reakcji chlorek kwasu sulfonowego reagował z diaminą tak, że jedna z grup aminowych była sulfonowana, a druga działała jako zasada wiążąc wydzielający się chlorowódor. Otrzymane z wydajnościami ~80% sulfonamidy przekształcane były w następnych reakcjach w ligandy **18**.



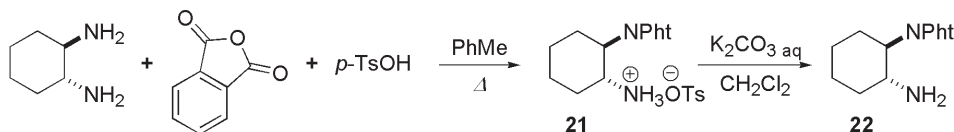
Schemat 8. Synteza niesymetrycznych pochodnych DACH-u w wyniku sekwencyjnych reakcji z dwoma różnymi substratami

Scheme 8. Synthesis of nonsymmetrical DACH derivatives by sequential reactions with two different substrates

Bazując na podobnej koncepcji zespół Mlostonia zaproponował efektywną syntezę chiralnych *N*-tlenków imidazoli **20**. Produkt przejściowy monoimina **19** otrzymywany był z wysoką wydajnością w wyniku kondensacji aldehydu salicylowego z enancjomerycznie czystym **1** (Schemat 8b) [49]. Natomiast trifluoroocetan etylu,

który przez Prasada i współpracowników określony został jako „potężne narzędzie różnicowania grup aminowych”, okazał się zupełnie nieskuteczny w przypadku reakcji z *trans*-**1**, dając praktycznie 1:1 mieszaninę produktów mono- i diacylowanego [50].

W zespole Gawrońskiego opracowana została dogodna metoda monofunkcjonalizowania DACH-u. W wyniku ogrzewania równomolowych ilości **1**, bezwodnika ftalowego i *p*-TsOH, w toluenie, otrzymuje się sól tosyłową *N*-ftalimido-DACH-u (**21**) z wydajnością ilościową. Późniejsza ekstrakcja w układzie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3(aq)</sub> pozwala na wyodrębnienie monoaminy (**22**) (Schemat 9) [51].



Schemat 9. Dogodna metoda blokowania jednej grupy aminowej DACH-u

Scheme 9. Facile monoprotection of *trans*-1,2-diaminocyclohexane

## 2.2. MAKROCYKLICZNE POCHODNE DACH-U

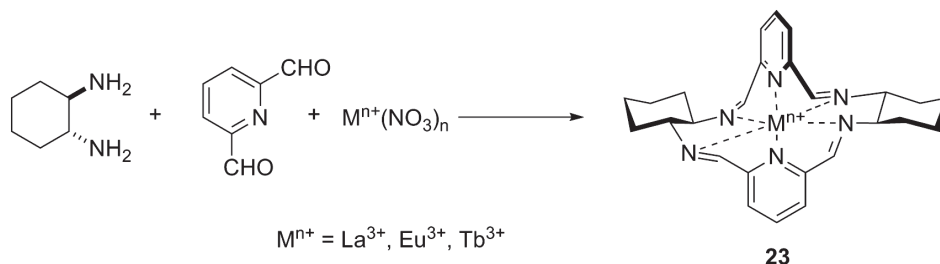
Makrocykliczne molekuly o pierścieniach większych niż 20-członowe są o wiele rzadziej spotykane niż ich odpowiedniki o mniejszych rozmiarach pierścienia [52]. Rozwój metod syntetycznych, zwłaszcza reakcji zamknięcia pierścienia na drodze metatezy olefin oraz reakcji templatowych, pozwala na syntezę związków cyklicznych o niemal każdej wielkości. Tym niemniej są to metody wymagające spełnienia restrykcyjnych warunków prowadzenia procesu, a przypadki syntez makrocykli zawierających większą liczbę heteroatomów są stosunkowo rzadkie [53–57].

Standardową metodą stosowaną w celu otrzymania poliazamakrocykli jest kondensacja aromatycznych dialdehydów i alifatycznych diamin, prowadzona w warunkach dużego rozcieńczenia, a następnie ewentualna redukcja otrzymanego produktu kondensacji lub reakcja substytucji pomiędzy alifatycznymi diaminami i chlorkami aromatycznych bądź alifatycznych kwasów dikarboksyłowych [58–68].

### 2.2.1. Syntezy z użyciem templaty

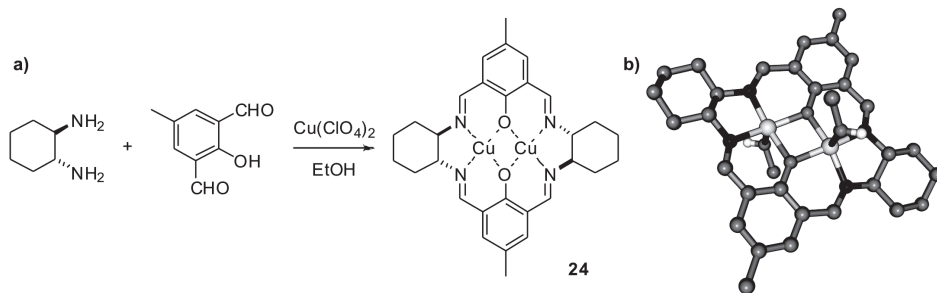
Zdolność imin do koordynacji jonów metali jest często wykorzystywana do syntez templatowych. Chiralne kompleksy typu **23** otrzymywane były przez Moritę i Lisowskiego w jednoetapowej reakcji pomiędzy (*R,R*)-DACH-em, 2,6-diformylopirydyną i azotanem odpowiedniego lantanowca (Schemat 10) [69, 70]. Wykorzystując metody chiralooptyczne, w tym luminescencyjne, Morita i Lisowski, niezależnie od siebie zaproponowali strukturę **23**, w której chromofory tworzą układ skręcony o symetrii *D*<sub>2</sub>. Kompleks lantanu(III) wykazuje zdolność do dimeryzacji,

przy czym dimeryzują jedynie makrocykle charakteryzujące się tym samym sensem chiralności centrów stereogenicznych [71]. Z kolei użycie dwóch jonów kadmu jako matrycy prowadzi do produktu kondensacji trzech cząsteczek dialdehydu z trzema cząsteczkami diaminy [72]. Ta sama reakcja, prowadzona bez udziału templaty prowadzi do otrzymania mieszaniny produktów [73].



Schemat 10. Synteza templatowa makrocyklicznej pochodnej DACH-u **23**  
Scheme 10. Template synthesis of macrocyclic DACH derivative **23**

Innym, często wykorzystywanym w syntezie templatowej makrocykli, dialdehydem jest 2,6-diformylo-4-metylofenol, jego pochodne i analogi [57, 74]. Wielkość tworzącego się makrocyklu jest zależna od jonu metalu stanowiącego matrycę, jego zdolności koordynacyjnych i w przypadku zastosowania jonów miedzi(II) prowadzi selektywnie do produktu [2 + 2] cyklokondensacji **24** (Schemat 11) [75].



Schemat 11. Jednoetapowa synteza makrocyklicznego kompleksu miedzi(II) (a). Oznaczona rentgenograficznie struktura kompleksu **24**×2MeOH (niektóre atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) (b) [75]

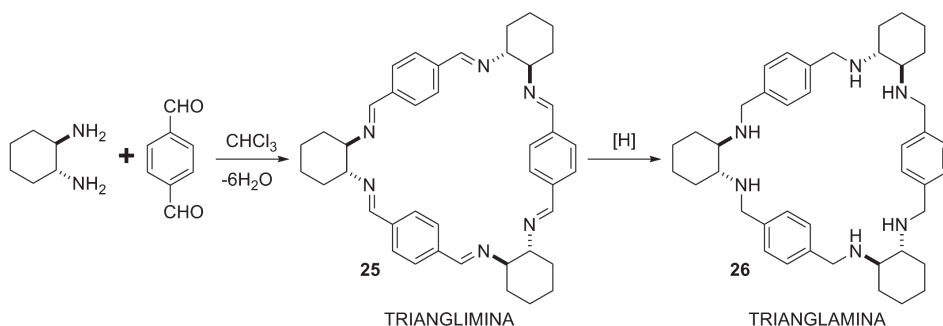
Scheme 11. One-step synthesis of macrocyclic copper(II) complex **24** (a). Structure of **24**×2MeOH complex determined by X-ray diffraction (some hydrogen atoms were omitted for clarity) (b) [75]

### 2.2.2. *trans*-1,2-Diaminocykloheksan – molekularny klocek LEGO®

Tworzenie wiązania iminowego jest jedną z niewielu „żyjących” reakcji w chemii organicznej. Odwracalność tej reakcji skłania do postulatu, że po odpowiednio długim czasie prowadzenia procesu, równowaga reakcji przesunięta będzie w stronę



produktu termodynamicznie najbardziej stabilnego. Jeżeli substraty: aminowy i karbonylowy będą strukturalnie predysponowane do cyklizacji, to w wyniku równowagowania reakcja kondensacji prowadzić powinna do produktu makrocyklicznego. Przykładem potwierdzającym tę hipotezę jest efektywna (i efektowna) synteza makrocyklicznego produktu [3 + 3] cyklokondensacji **25** pomiędzy DACH-em a aldehydem tereftalowym (Schemat 12) [76, 77]. Powstający produkt ma strukturę przypominającą trójkąt równoboczny, stąd ten i analogiczne związki nazywane są *triangliminami*. Łatwa redukcja wiązań podwójnych węgiel–azot w triangliminie prowadzi do nowej klasy makrocyklicznych ligandów nazywanych *trianglaminami* (**26**) [78].

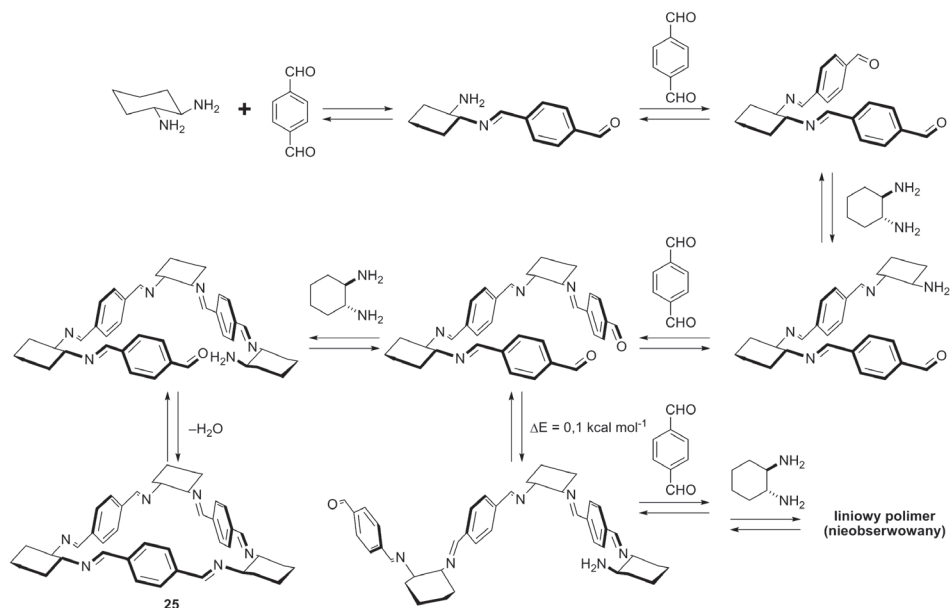


Schemat 12. Efektywna [3 + 3] cyklokondensacja pomiędzy DACH-em a aldehydem tereftalowym prowadząca do triangliminy **25**

Scheme 12. Effective [3 + 3] cyclocondensation of DACH and terephthalic aldehyde providing trianglimine **25**

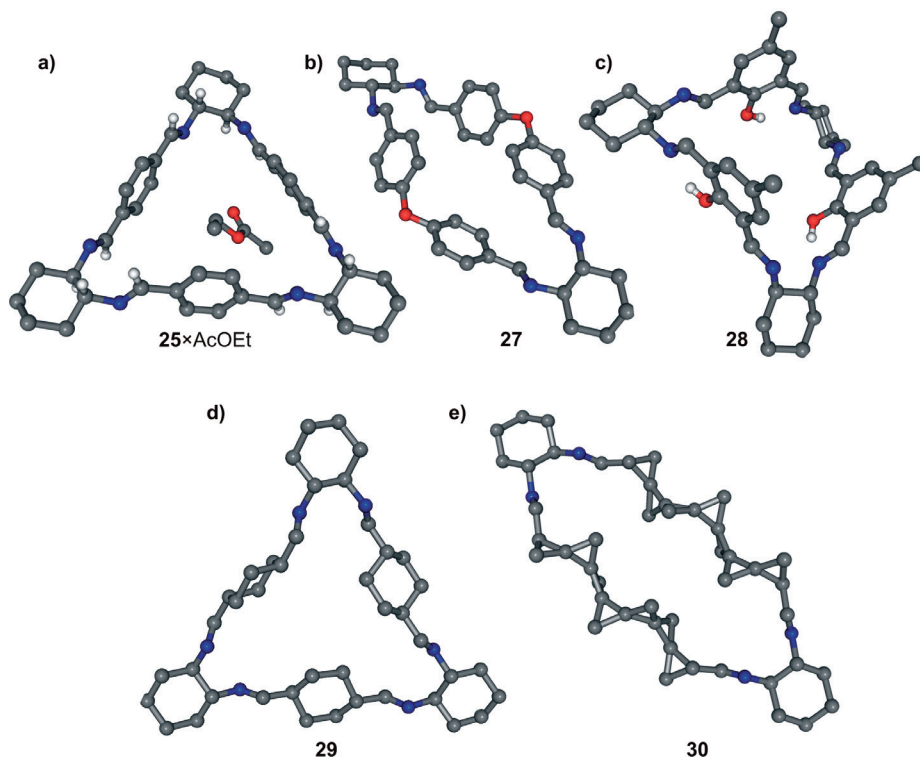
Celem wyjaśnienia selektywności reakcji (produkt **25** jest izolowany praktycznie ilościowo) założono, że tworzenie triangliminy zachodzi stopniowo, a kolejne fragmenty dokładane są jak cegiełki (klocki) do budowli. Co ciekawe obliczona różnica energii pomiędzy dwoma konformerami, z których jeden prowadzi do produktu cyklicznego a drugi do liniowego polimeru, wynosi zaledwie 0,1 kcal mol<sup>-1</sup> na korzyść tego pierwszego [76]. Stopniowe budowanie pierścienia zostało ostatnio dowiedzione eksperymentalnie (Schemat 13) [79].

Kontrolowana termodynamicznie [n + n] cyklokondensacja pomiędzy (*R,R*)-DACH-em a różnymi dialdehydami aromatycznymi jest reakcją ogólną i prowadzi do wysokosymetrycznych układów makrocyklicznych, których struktura zależna jest od zastosowanego komponentu karbonylowego, np. *rombiminy*, *kaliksaleny* (Rys. 4a,b) [80–86]. Należy nadmienić, że cykliczna struktura tego typu pochodnych jest odpowiedzialna za szczególną trwałość produktów kondensacji DACH-u z aldehydami alifatycznymi (Rys. 4,c,d) [87]. Synteza **30** jest również przykładem swoistego rozpoznania molekularnego – ze względu na chiralność karbonylowego łącznika (triangulanu), tylko jeden z enancjomerów **1** daje produkt cykliczny.



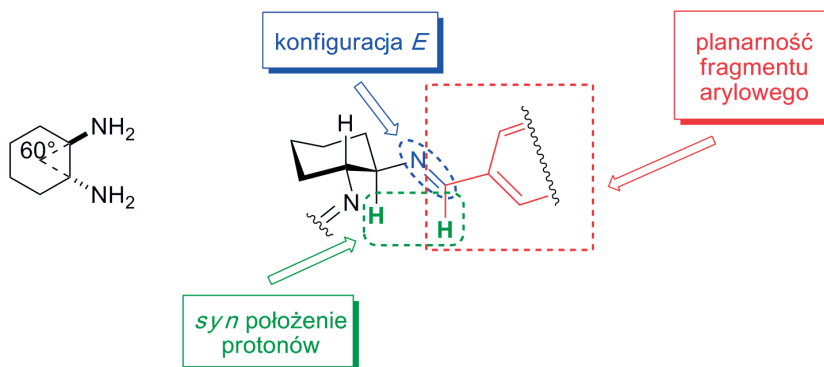
Schemat 13. Predyspozycja strukturalna w reakcji stopniowego tworzenia pierścienia triangliminy **25**  
 Scheme 13. Structural predisposition in sequential trianglimine **25** ring formation

Warunkiem koniecznym, ale niewystarczającym do powodzenia reakcji cyklo-kondensacji pomiędzy DACH-em a aldehydami aromatycznymi jest diekwatorialne położenie podstawników diaminocykloheksanu. Kąt tworzony przez proste o kierunkach wyznaczonych przez wiązania C–N wynosi  $60^\circ$ , punktem przecięcia się prostych jest środek pierścienia cykloheksanu. Jest to również formalny środek trójkąta równobocznego, którego bokami są fragmenty arylowe (Rys. 5). Kolejnym warunkiem jest położenie *syn* protonów: metinowego i związanego z centrum stereogenicznym. Wymogiem strukturalnym związanym z konformacją łącznika arylowego jest przyjmowanie przez niego planarnej konformacji, o ile to możliwe stabilizowanej oddziaływaniami wewnątrzcząsteczkowymi (np. wiązaniem wodorowym w przypadku kaliksalenów). Wiązanie iminowe ma konfigurację *E* [76, 88].

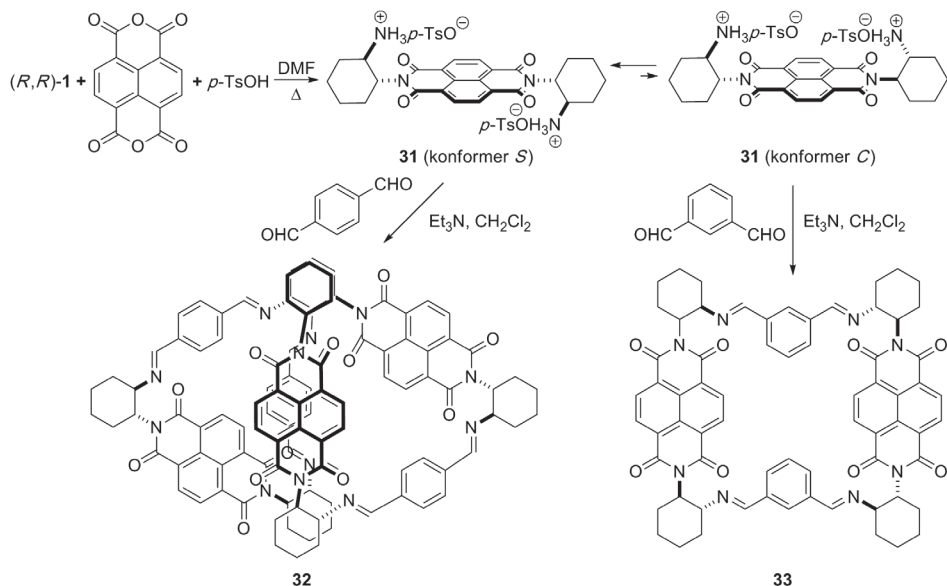


Rysunek 4. Oznaczone rentgenograficznie struktury różnych pochodnych makrocyklicznych DACH-u: 25×AcOEt (a); rombiminy 27 (b); kaliksalenu 28 (c) całkowicie alifatycznych imin 29 (d) i 30 (e) (niektóre atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) [76, 80, 84, 87]

Figure 4. Structures of different macrocyclic DACH derivatives determined by X-ray diffraction: 25×AcOEt (a); rhombimine 27 (b); calixalene 28 (c); absolutely aliphatic imines 29 (d) and 30 (e) (some of hydrogen atoms were omitted for clarity) [76, 80, 84, 87]



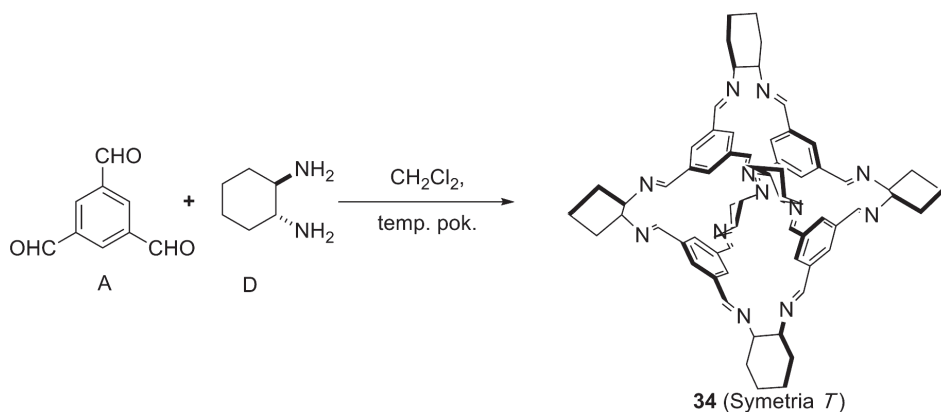
Rysunek 5. Czynniki strukturalne umożliwiające syntezę makrocyklicznych zasad Schiffa  
Figure 5. Structural features which enable synthesis of macrocyclic Schiff bases



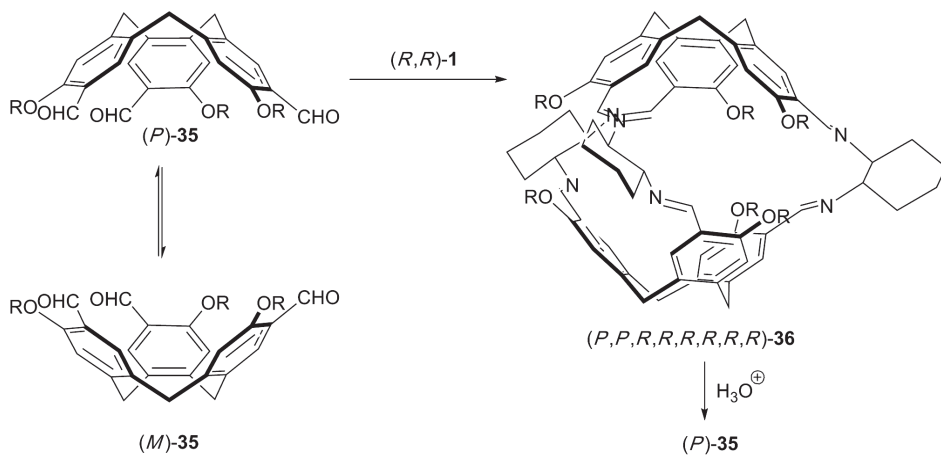
Schemat 14. Synteza loopiminy **32** i rektangliminy **33** w wyniku reakcji [3 + 3] lub [2 + 2] cyklokondensacji  
 Scheme 14. Synthesis of loopimine **32** and rectanglimine **33** by [3 + 3] or [2 + 2] cyclocondensation reactions, respectively

Reakcja dwóch moli DACH-u z jednym molem bezwodnika kwasu 1,4,5,8-naf-talenotetrakarboksylowego, w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego, prowadzi do nowej klasy diamin, a raczej soli amoniowych **31**. Cechą charakterystyczną tych związków jest możliwość występowania w dwóch stabilnych konformacjach *C* i *S* różniących się wzajemnym położeniem grup aminowych względem pierścienia aromatycznego. Reakcja **31** z prostymi dialdehydami: tere- i izoftalowym, w obecności trietyloaminy, prowadzi do produktów różniących się stechiometrią i strukturą. Konformer *S* aminy **31** po [3 + 3] cyklokondensacji z aldehydem tereftalowym daje loopiminę **32**, podczas gdy struktura przypominająca prostokąt (rektanglimina, **33**) powstaje w wyniku [2 + 2] cyklokondensacji pomiędzy **31** w konformacji *C* oraz aldehydem izoftalowym (Schemat 14) [89].

Jeżeli zmieni się „klocek” karbonylowy z dipodalnego na tripodalny, np. na 1,3,5-triformylobenzen wówczas [4 + 6] kondensacja aldehydu (A) z **1** (D) prowadzi do nowej klasy produktów, o nietypowej symetrii tetraedrycznej *T*, nazywanych iminosferandami **34** (Schemat 15) [90].



Schemat 15. Jednoetapowa synteza chiralnego iminosferandu ( $D_6A_4$ ) (**34**) o symetrii tetraedycznej  
 Scheme 15. One-pot synthesis of a chiral iminospherand ( $D_6A_4$ ) (**34**) with tetrahedral symmetry



Schemat 16. Synteza kryptofanu **36** w celu dynamicznego rozdzielania kinetycznego trialdehydu **35**  
 Scheme 16. Synthesis of cryptophane **36** for the dynamic kinetic resolution of the trialdehyde **35**

Zdolność DACH-u do tworzenia struktur sferycznych została wykorzystana przez Xu i Warmutha do otrzymania trialdehydu **35** w postaci pojedynczego enancjomeru *P*. W obecności katalitycznych ilości kwasu trifluorooctowego aldehyd **35** racemizuje, a jego *P*-izomer reaguje z (*R,R*)-**1** dając czysty kryptofan (*P,P,R,R,R,R,R,R*)-**36** z wydajnością 92% (Schemat 16). Diastereoizomer (*P,P,R,R,R,R,R,R*)-**36** można następnie łatwo zhydrolizować przy pomocy wodnego roztworu kwasu trifluorooctowego otrzymując enancjomerycznie czysty (e.e. 99%) (*P*)-**35**. Ta reakcja jest przykładem dynamicznego rozdzielania kinetycznego i pokazuje nowe możliwości zastosowania DACH-u w chemii supramolekularnej [91].

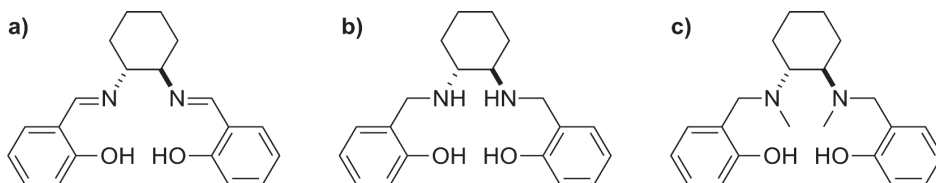
### 3. ZASTOSOWANIE POCHODNYCH DACH-U JAKO CHIRALNYCH LIGANDÓW I KATALIZATORÓW

Szywny pierścień cykloheksanu i ekwatorialne położenie grup aminowych zdecydowały o licznych aplikacjach pochodnych DACH-u w syntezie asymetrycznej. Najbardziej znanymi przykładami chiralnych katalizatorów pochodnych DACH-u są salenowe kompleksy metali przejściowych (Jacobsen) oraz fosfinowe kompleksy palladu stosowane w reakcjach asymetrycznej allilowej substytucji (Trost) [92–97]. Z kolei makrocykliczne triaglamininy wykorzystano w enancjoselektywnej redukcji prochiralnych substratów [98]. Z drugiej strony, mocznikowe i tiomocznikowe pochodne DACH-u umożliwiają prowadzenie procesów katalitycznych bez użycia jonu metalu [99].

Ze względu na bardzo obszerny materiał źródłowy poniżej zostaną przedstawione tylko niektóre, arbitralnie uznane jako ważne, zastosowania pochodnych (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** w reakcjach enancjoselektywnych.

#### 3.1. METALOSALENY

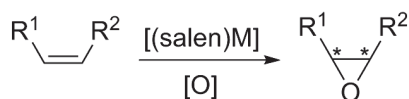
W ostatnich dekadach optycznie czynne kompleksy salenów (Rys. 6) z jonami metali, głównie grup przejściowych, zyskały ważne miejsce w syntezie asymetrycznej. Ich popularność i wszechstronność opiera się na co najmniej trzech ważnych czynnikach: (i) łatwości otrzymywania – większość kompleksów może być otrzymana poprzez proste zmieszanie diaminy, funkcjonalizowanego aldehydu salicylowego i soli odpowiedniego metalu; (ii) łatwości tworzenia sfery koordynacyjnej gwarantującej wysoką indukcję asymetryczną; (iii) wszechstronności użycia w różnych reakcjach, jak np.: epoksydowania, utleniania, cyklopropanowania, reakcji Dielsa-Aldera, cyjanowania, otwierania pierścienia epoksydu lub utleniającego sprzęgania. Dodatkowym atutem salenów jest możliwość ich dalszej funkcjonalizacji, a także – po redukcji grup iminowych – łatwość przekształcenia w ligandy salanowe i *N,N'*-alkilosalanowe (Rys. 6) [100–102].



Rysunek 6. Iminowe i aminowe ligandy na bazie DACH-u: a) salen; b) salan, c) *N,N'*-dimetylosalan  
Figure 6. Imine and amine ligands having DACH moiety: a) salen; b) salan c) *N,N'*-dimethylsalan

### 3.1.1. Asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów

Asymetryczne epoksydowanie (AE) Katsuki-Sharplessa katalizowane kompleksami tytanu z kwasem winowym jest użyteczną metodą funkcjonalizowania alkoholi allilowych [102]. Od 1990 roku znane jest asymetryczne epoksydowanie *Z*-alkenów, katalizowane związkami koordynacyjnymi metali przejściowych i ligandami typu zasad Schiffa (salenami). Metodę tę wprowadzili do syntezy niezależnie od siebie Jacobsen i Katsuki, i dzisiaj jest ona niezwykle dogodnym sposobem generowania centrów stereogenicznych w cząsteczkach, szeroko stosowanym w laboratoriach naukowych i przemyśle (Schemat 17) [103–107]. Powszechnie stosowanymi utleniaczami są podchloryn sodu ( $\text{NaOCl}_{\text{aq}}$ ), jodozobenzen (PhIO), kwas *m*-chloronadbenzoesowy (*m*-CPBA) oraz nadtlenek wodoru ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

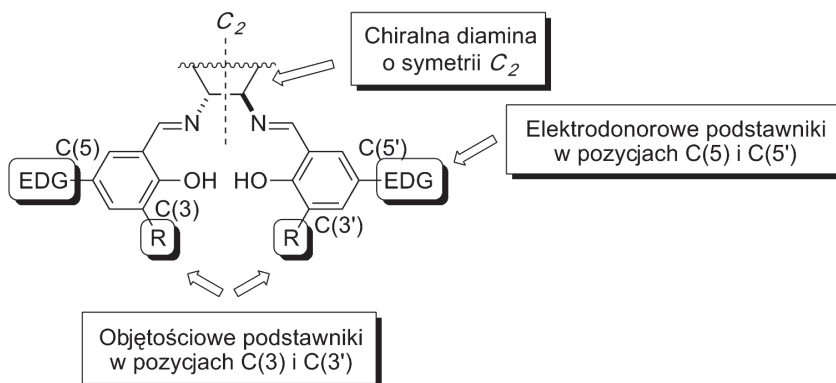


Schemat 17. AE alkenów katalizowane metalosalenami [(salen)M]

Scheme 17. AE of alkenes catalyzed by metalsalen complexes [(salen)M]

Systematyczne badania nad strukturą i aktywnością układów katalitycznych doprowadziły do wniosku, że optymalnym metalem stosowanym w AE jest mangan, zaś wymaganiami strukturalnymi dotyczącymi salenu są (Rys. 7):

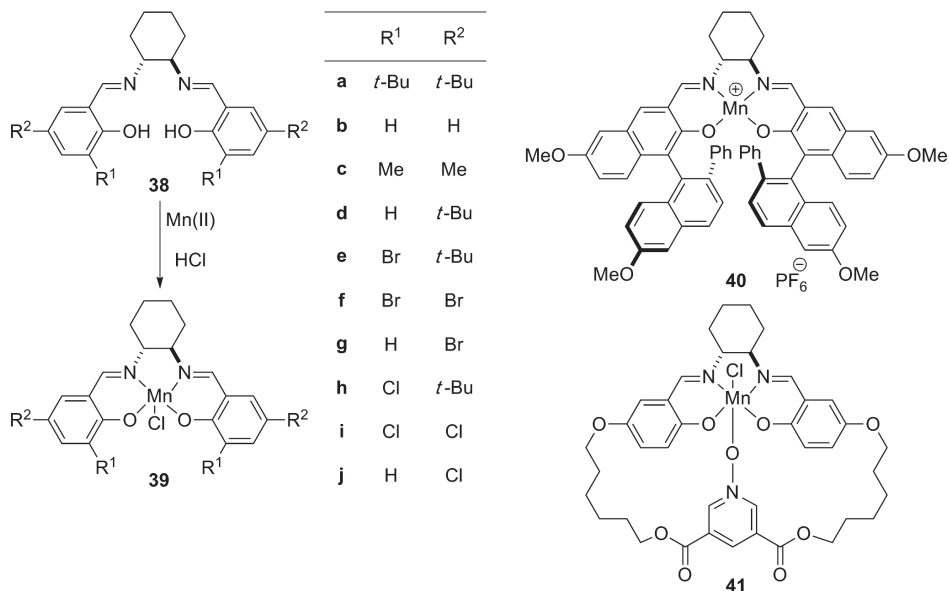
- zastosowanie chiralnej diaminy o symetrii  $C_2$ ;
- objętościowe podstawniki w pozycji C(3) i C(3') grupy salicydenowej liganda;
- elektronodonorowe podstawniki (EDG) w pozycji C(5) i C(5').



Rysunek 7. Czynniki strukturalne wpływające na enancjoselektywność reakcji AE

Figure 7. Structural factors determining enantioselectivity of AE reactions

Chiralną diamina stosowaną jako substrat w reakcji otrzymywania odpowiedniego salen jest najczęściej **1**.



Rysunek 8. Przykłady ligandów i kompleksów salenowych stosowanych w reakcjach AE  
 Figure 8. Examples of ligands and salen complexes used in AE reactions

Ze względów praktycznych najczęściej stosowanym katalizatorem jest **39a** otrzymywany z liganda **38a** (Rys. 8). Ze względu na powszechność stosowania ligand **38a** jest w literaturze określany krótko jako salen, lub salen Jacobsena.

Manganowy kompleks **40** stosowany przez Katsuki zawiera dodatkowe elementy chiralności osiowej generowane przez duże podstawniki naftyłowe w pozycjach C(3) i C(3'), jednak w przypadku zastosowania **40** jako katalizatora indukcja asymetryczna okazała się niższa niż w przypadku kompleksów odkrytych przez Jacobsena.

Obok DACH-u diaminą stosowaną do syntezy salenów jest 2,2'-diamino-bi-1,1'-naftalen lub 1,2-difenylo-1,2-diaminoetan [108, 109].

Indukcja asymetryczna i wydajność reakcji AE, zależą również od substancji pomocniczych – ligandów koordynujących z atomem metalu w kompleksie. Zostało to wykazane przez Jacobsena, poprzez zastosowanie w reakcji kompleksu **34**, zawierającego kowalencyjnie związany z ligandem *N*-tlenek morfoliny. Innymi ligandami pomocniczymi mogą być 2-metyloimidazol, *N*-tlenek-*N,N*-dimetyloaminopirydyny i *N*-tlenek-4-fenylopirydyny (4-PPNO).

Oprócz katalizatora, na stopień indukcji asymetrycznej wpływa struktura substratu poddawanego epoksydowaniu. Empiryczna reguła opracowana przez Jacobsena może być pomocna przy szacowaniu stopnia indukcji (Rys. 9).



Alken	Element struktury	E.e [%]
	1, 2, 3, 4	97
	1, 2	88
	2, 3, 4	94
	2, 3	25
Ph  COO- <i>i</i> -Pr	1, 2, 3, 4	96
TMS	1, 2, 3	93
TMS	1, 2	78

1 Aryl, alkenyl, alkynyl

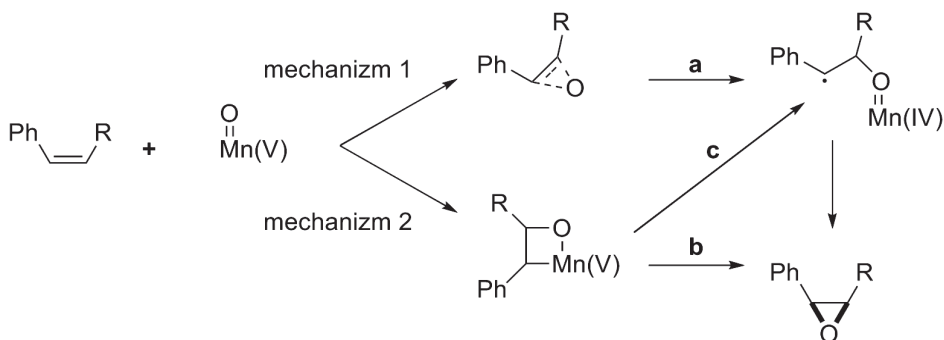
4 Atom tlenu w pozycji allylowej

3 Objętościowy podstawnik

2 Z-alken

Rysunek 9. Reguła empiryczna pozwalająca na szacowanie stopnia indukcji asymetrycznej reakcji AE  
 Figure 9. Empirical rule that allows the estimation of asymmetric induction level of AE reactions

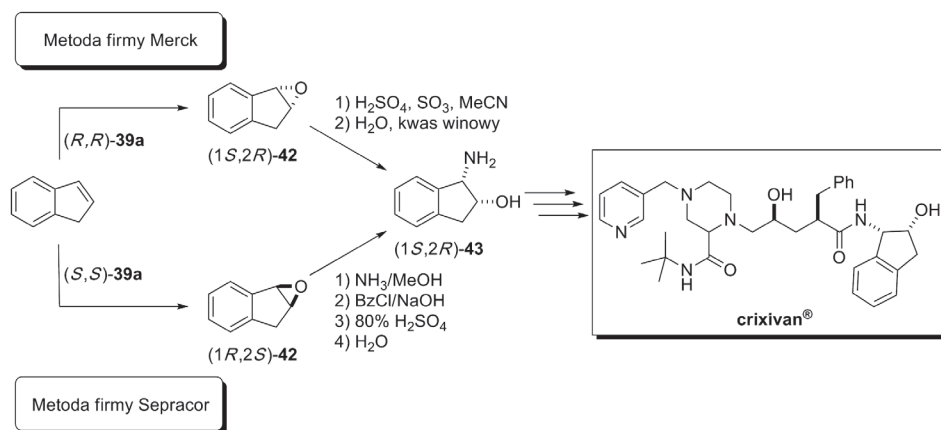
Mechanizm reakcji epoksydowania – przeniesienia atomu tlenu z utlenionej formy kompleksu manganowego do olefiny, nie jest do końca poznany. W oparciu o badania nad efektami elektronowymi, kinetycznym efektem izotopowym i efektami temperaturowymi, Jacobsen zaproponował mechanizm uzgodniony (mechanizm 1b, Schemat 18). Z drugiej strony Norby ze współpracownikami i zespół Katsuki, niezależnie od siebie, proponują mechanizm etapowego tworzenia i rozrywania wiązań z udziałem metalooksetanowego produktu przejściowego (mechanizm 2) przekształcającego się w epoksyd bezpośrednio (b) lub poprzez rodnik (c) (Schemat 18) [103, 111].



Schemat 18. Proponowane mechanizmy reakcji AE  
 Scheme 18. Proposed reaction mechanisms of AE

Reakcja AE Jacobsena jest stosowana głównie dla cyklicznych i acyklicznych *Z*-dwu- i trójpodstawionych olefin. Czteropodstawione olefiny jedynie w niektórych przypadkach dają produkty o nadmiarze enancjomerycznym powyżej 90%, zaś terminalne olefiny można epoksydować z zadowalającymi nadmiarami enancjomerycznymi jedynie przy użyciu salenów opartych na 1,2-diamino-1,2-difenyloetanie.

Ciekawym przykładem przemysłowego zastosowania reakcji AE jest epoksydowanie indenu. Epoksyindany **42** są prekursorami *cis*-1-amino-2-indanoli (**43**) – substratów w syntezie ligandów i chiralnych pomocników a także indinawiru (crixivanu®) i jego analogów – skutecznych inhibitorów proteaz HIV [112–115]. Synteza (1*S*,2*R*)-**43** może być przeprowadzona dwoma sposobami opatentowanymi przez firmy Merck i Sepracor (Schemat 19); w pierwszym etapie reakcji inden epoksydowany jest przy użyciu enancjomerycznie czystych kompleksów **39a** [116–118].



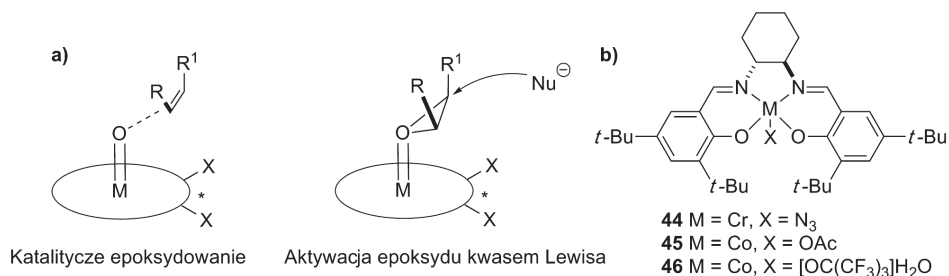
Schemat 19. Synteza crixivanu® Mercka i Sepracora

Scheme 19. Merck's and Sepracor's crixivan® synthesis

### 3.1.2. Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu. Hydrolityczny, kinetyczny rozdział epoksydów metodą Jacobsena

Asymetryczne otwarcie pierścienia epoksydu (ARO) stanowi dogodną metodę otrzymywania syntetycznie użytecznych związków w formie optycznie aktywnej i może być traktowane jako reakcja następcza AE. Schematyczne porównanie reakcji AE z ARO przedstawia Rysunek 10a [119, 120].

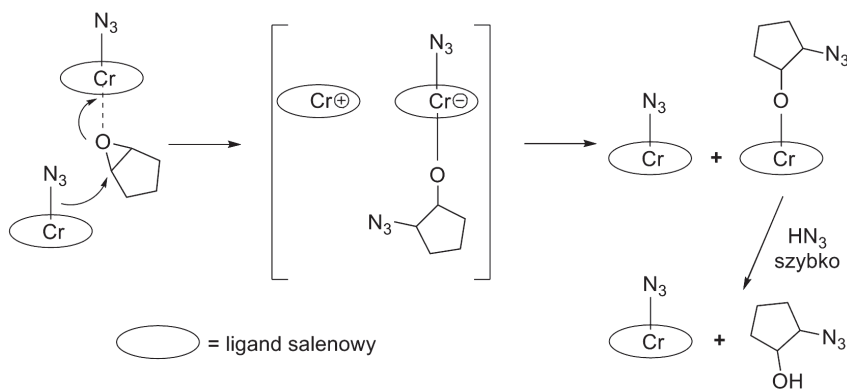
Podobnie jak ma to miejsce w reakcjach AE jako katalizatory stosuje się kompleksy salenowe metali grup przejściowych, głównie chromu i kobaltu (Rys. 10b), z których *in situ* generowane są ich aktywne katalitycznie formy  $[M(\text{salen})]^+\text{Nu}^-$  [120–25].



Rysunek 10. Porównanie reakcji AE z ARO (a). Niektóre aktywne katalityczne kompleksy [M(salen)] stosowane w reakcjach ARO (b)

Figure 10. Comparison of AE and ARO reactions (a). Some of catalytically active [M(salen)] complexes used in ARO reactions (b)

Kompleks [Cr(salen)] nie jest koordynacyjnie nasycony i może tworzyć addukty zarówno z nukleofilem (np. N<sub>3</sub><sup>-</sup>) jak i elektrofilem (np. THF, epoksyd), co zostało potwierdzone analizą rentgenowską [126]. Tworzenie adduktu [Cr(salen)]N<sub>3</sub>(epoksyd) jest kluczowe dla reakcji ARO, ale nie tłumaczy mechanizmu.



Schemat 20. Postulowany przez Jacobsena mechanizm reakcji ARO

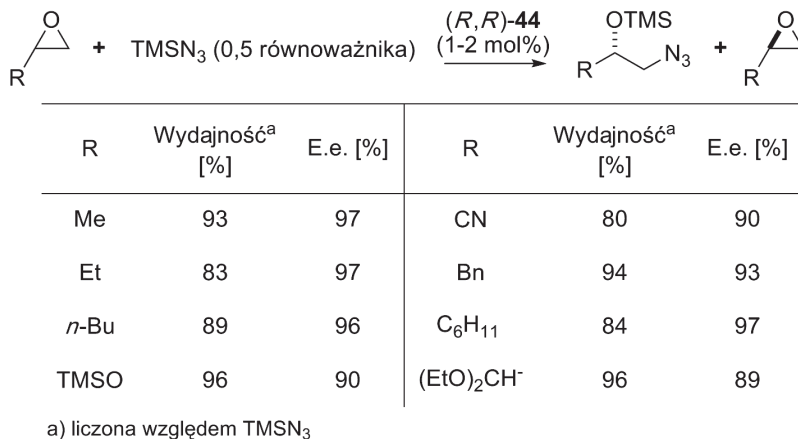
Scheme 20. Jacobsen's proposal of ARO reaction mechanism

Na podstawie badań kinetycznych reakcji ARO tlenku cyklopentenu Jacobsen zaproponował mechanizm, w którym biorą udział dwie cząsteczki katalizatora, z których jedna tworzy kompleks [Cr(salen)]N<sub>3</sub>(epoksyd), a druga jest donorem nukleofila (Schemat 20). Ponadto możliwe są dwa ułożenia kompleksów salenowych w „sandwiczowym” stanie przejściowym N<sub>3</sub>[Cr(salen)](epoksyd)N<sub>3</sub>[Cr(salen)]. Pierwsze z nich „głowa do ogona” prowadzi do produktu o dużym nadmiarze enancjomerycznym, w przeciwieństwie do ułożenia „głowa do głowy” [126].

W przypadku zastosowania TMSN<sub>3</sub> jako reagenta niezbędna jest katalityczna ilość wody, a reagentem aktywnym jest HN<sub>3</sub>.

Reakcję ARO prowadzi się często w warunkach rozdziału kinetycznego. Stosując 0,5 równoważnika molowego nukleofila, jako produkt otrzymuje się prostą do

rozdziłu mieszaninę enancjomerycznie wzbogaconego substratu i enancjomerycznie wzbogaconego produktu (Schemat 21).



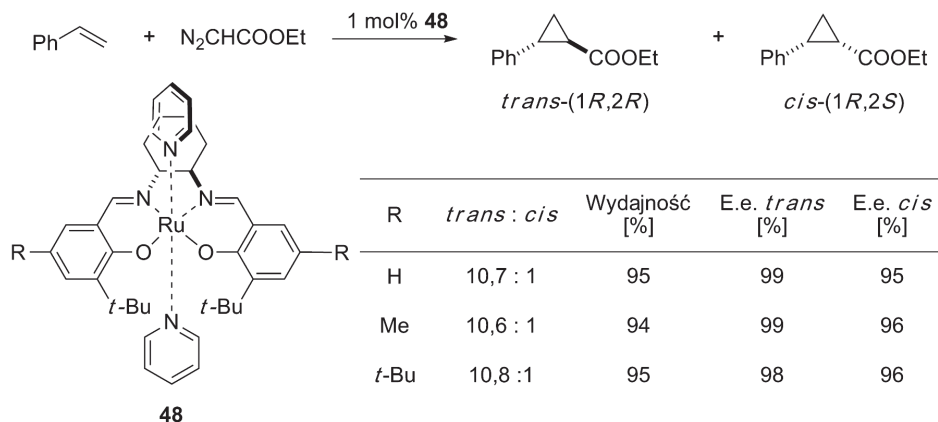
Schemat 21. Dynamiczny rozdział kinetyczny racemicznych epoksydów  
Scheme 21. Dynamic kinetic resolution of racemic epoxides

Dużym osiągnięciem reakcji ARO katalizowanymi kompleksami salenowymi było zastosowanie wody w roli nukleofila. W przypadku zastosowania 0,5 równoważnika molowego wody reakcję nazywa się hydrolitycznym rozdziałem kinetycznym (HKR). Katalizatorem jest salenowy kompleks kobaltu **45**.

Oprócz prostych kompleksów typu **44** stosowane są również ich dimery, a nawet trimery. Zastosowanie katalizatorów dimerycznych daje porównywalne wydajności i nadmiary enancjomeryczne w kontrolnej reakcji ARO tlenku cyklopentenu [126].

### 3.1.3. Asymetryczne cyklopropanowanie alkenów

Fragment cyklopropanu często występuje wśród związków pochodzenia naturalnego i ważnych syntetycznie półproduktów [127–129]. Reakcja cyklopropanowania jest reakcją ważną ze względów historycznych. Pierwszy chiralny katalizator, kompleks miedzi z dwiema cząsteczkami (*R*)-2-((1-fenyletylimino)metylo)fenolu (**47**), był zastosowany w reakcji styrenu z estrem etylowym kwasu diazoctowego [129–131]. Choć w tym przypadku indukcja asymetryczna nie była wysoka, to asymetryczna reakcja cyklopropanowania stała się ważnym punktem w rozwoju katalitycznej syntezy asymetrycznej.



Schemat 22. Cyklopropanowanie styrenu katalizowane oktaedrycznymi kompleksami salenowymi Ru  
 Scheme 22. Cyclopropanation of styrene catalyzed by octahedric salen-Ru complexes

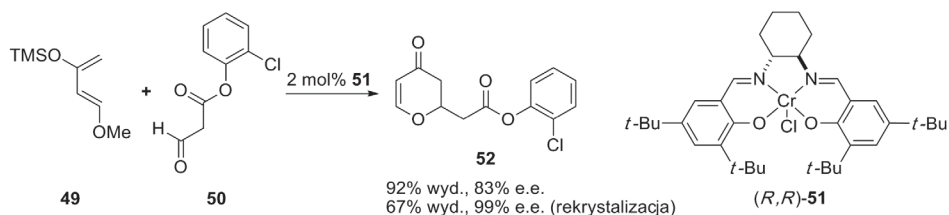
Salenowe kompleksy rutenu(II) ([*(salen)Ru(II)*]) były intensywnie badane przez Zhenga i współpracowników pod kątem zastosowań w reakcji cyklopropanowania styrenu przy użyciu diazoocetanu etylu. Duże grupy R<sup>2</sup> w położeniu C5 i C5' pierścieni aromatycznych (Rys. 7) mają negatywny wpływ na enancjoselektywność procesu. Odwrotną tendencję obserwuje się, gdy grupami R<sup>2</sup> są podstawniki elektroakceptorowe i reakcja przebiega w obecności Et<sub>3</sub>N [132]. Lepsze wydajności chemiczne i wyższą indukcję asymetryczną dają kompleksy typu **48**. Niezależnie od wielkości grupy R, w pozycji C5 salen wydajności i enancjoselektywności testowej reakcji cyklopropanowania styrenu były wysokie (Schemat 22).

Katalizatory **48** są efektywne w reakcjach cyklopropanowania olefin zarówno z podstawnikami elektronodonorowymi i elektroakceptorowymi [133].

Reakcja cyklopropanowania styrenu katalizowana kompleksem **13** z CuOTf daje wprawdzie wysokie wydajności i nadmiary enancjomeryczne, ale przebiega z niską stereoselektywnością (równomolowa ilość produktów *trans* i *cis*) [26].

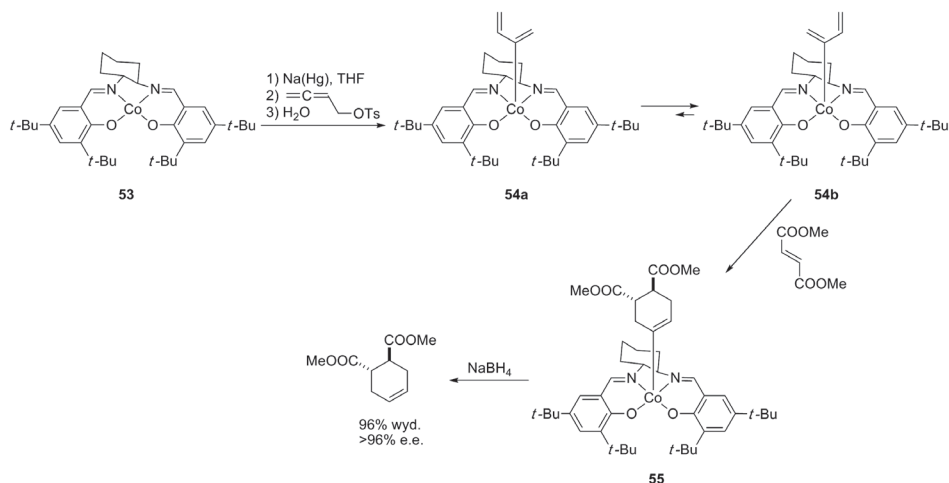
### 3.1.4. Reakcje cykloaddycji

Z laboratorium Jacobsena pochodzi asymetryczna wersja reakcji hetero-Diels-Aldera pomiędzy pochodną butadienu **49** a aldehydem **50**. Reakcja zachodzi w obecności salenowego kompleksu chromu **51**. Wydajność chemiczna adduktu **52** jest wysoka a nadmiar enancjomeryczny po rekrystalizacji wynosi 99% (Schemat 23) [134].

Schemat 23. Reakcja hetero-Dielsa-Aldera katalizowana salenowym kompleksem chromu **51**Scheme 23. Hetero-Diels-Alder reaction catalyzed by salen Cr complex **51**

Model stereochemiczny tej i innych reakcji katalizowanych salenowymi kompleksami chromu był niedawno krytycznie analizowany przez Chaładaj i Jurczaka [135].

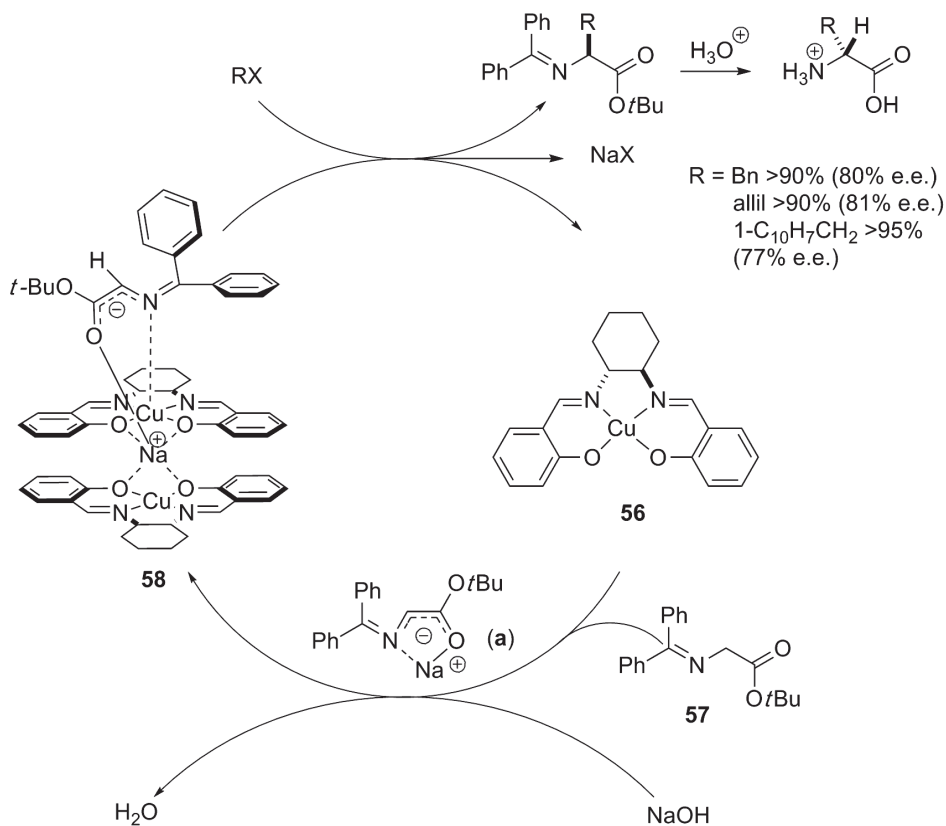
Chiralna pochodna butadienu **54** otrzymana w wyniku reakcji kompleksu salenowego **53** z 4-tosylo-1,3-butadienem występuje w fazie stałej w postaci dwóch konformerów: **53a** i **53b**. W roztworze równowaga jest przesunięta w stronę **53b**, a na przesunięcie stanu równowagi ma wpływ obecność kwasu Lewisa. Cykloaddycja [4 + 2] konformeru **53b** do fumaranu dimetylu daje addukt **55**, który pod wpływem  $\text{NaBH}_4$  ulega demetalowaniu z odzyskaniem kompleksu **53** i estru dimetylowego kwasu *trans*-1,2-cykloheks-4-enodikarboksylowego o konfiguracji *S,S*. Reakcja zachodzi z całkowitą wydajnością 95% i indukcją asymetryczną rzędu 99%; wykazano, że może być ona rozszerzona na inne dienofile (Schemat 24). Należy w tym miejscu dodać, że kompleks **53** nie jest w tej reakcji katalizatorem, lecz pełni rolę chiralnego pomocnika [136].

Schemat 24. Reakcja Dielsa-Aldera z wykorzystaniem chiralnego pomocnika **53**Scheme 24. Diels-Alder reaction with the use of chiral auxiliary **53**

### 3.1.5. Synteza aminokwasów w warunkach katalizy międzyfazowej

C-Alkilowanie zasad Schiffa estrów alaniny lub glicyny typu **57** w warunkach katalizy PTC jest dobrą i wydajną metodą syntezy nieracemicznych  $\alpha$ -aminokwasów. Katalizatorem z wyboru użytym przez Belokona i współpracowników jest kompleks [(salen)Cu] **56**. Reakcja zachodzi w toluenie wobec stałego NaOH, a wydajności i enancjoselektywności zależą od czynnika alkilującego (Schemat 25).

Proponowany mechanizm zakłada tworzenia pary jonowej [substrat]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (a), która z katalizatorem **56** tworzy hydrofobowy kompleks **58**, przenoszony do roztworu. Struktura **58** może zawierać dwa lub więcej fragmenty [Cu(salen)] wiążące kation. Zachodzące w roztworze alkilowanie koordynowanego karboanionu uwalnia katalizator (Schemat 25) [137].



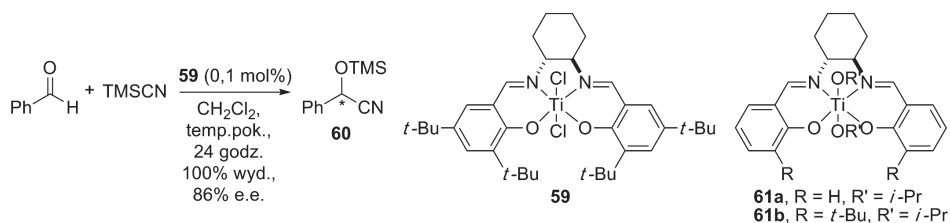
Schemat 25. Synteza aminokwasów w warunkach PTC

Scheme 25. Aminoacids synthesis with the use of PTC

### 3.1.6. Asymetryczne (trimetylosililo)cyanowanie aldehydów

Katalizowane kwasami Lewisa enancjoselektywne cyjanosililowanie aldehydów i ketonów stanowi jedną z najintensywniej badanych reakcji asymetrycznych. Kompleksy zawierające w strukturze ligandy bazujące na DACH-u stanowią dużą, o ile nie największą, grupę badanych katalizatorów [138]. North i współpracownicy zastosowali chiralny kompleks [Ti(salen)] **59** w asymetrycznym (trimetylosililo)cyjanowaniu benzaldehydu, otrzymując (*S*)-2-fenyl-2-trimetylosililoksyacetonitryl (**60**) z 86% nadmiarem enancjomerycznym i ilościową wydajnością (Schemat 26). Do efektywnego prowadzenia reakcji potrzebny jest zaledwie 0,1% molo-owego katalizatora [139].

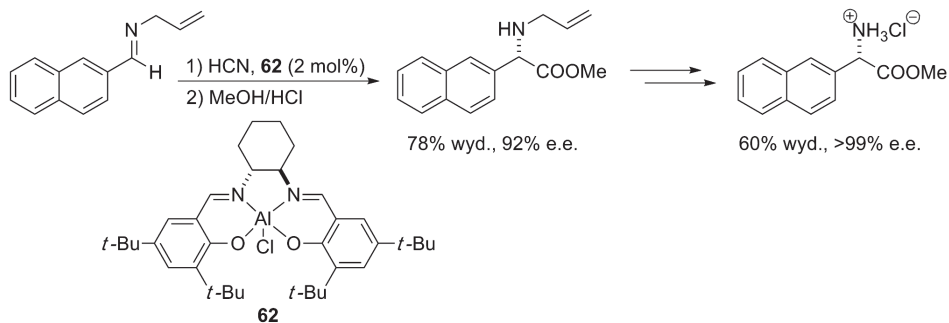
Belokon zastosował prostsze katalizatory **61** do (trimetylosililo)cyjanowania  $\alpha,\beta$ -nienasyconych aldehydów z dobrymi nadmiarami enancjomerycznymi [140].



Schemat 26. Przykładowa reakcja cyjanosililowania benzaldehydu katalizowana salenowym kompleksem tytanu

Scheme 26. Example of addition of (trimethylsilyl)cyanide to benzaldehyde catalyzed by salen complex of titanium

Pokrewną reakcją jest addycja cyjanowodoru do imin katalizowana kompleksem [(salen)Al(III)] **62**, umożliwiającą, między innymi, syntezę nienaturalnych aminokwasów z niemal 100% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 27) [141].



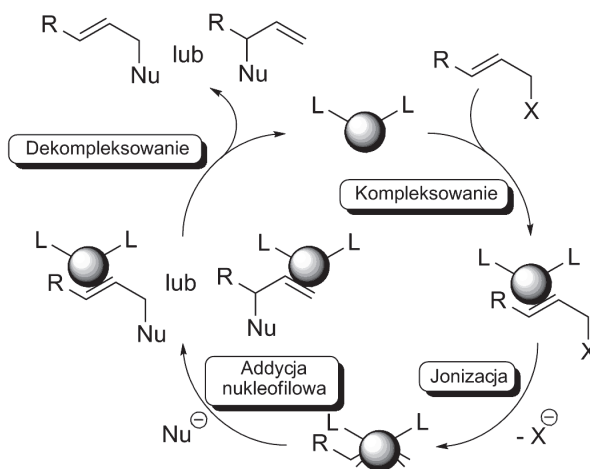
Schemat 27. Addycja cyjanowodoru do imin katalizowana salenowym kompleksem glinu **62**

Scheme 27. Addition of hydrogen cyanide to imines catalyzed by salen-Al complex **62**



## 3.2. ASYMETRYCZNA SUBSTYTUCJA NUKLEOFILOWA W POZYCJI ALLILOWEJ

Katalizowane kompleksami metali przejściowych asymetryczne allilowe podstawienie nukleofilowe (lub asymetryczne alkilowanie allilowe, AAA) jest uniwersalną metodą syntezy (Schemat 28), z której rozwojem związane jest nazwisko Trosta – uważanego za pioniera badań nad reakcjami tego typu [20, 63]. Głównym problemem w efektywnym wykorzystaniu tej metody jest stereochemiczna relacja pomiędzy wiązaniem tworzoną i zrywaną a jonem metalu. Ogólny mechanizm reakcji allilowej substytucji nukleofilowej przedstawiony jest na Schemacie 28 i jest to mechanizm substytucji zarówno miękkimi jak i twardymi nukleofilami.



Schemat 28. Substytucja nukleofilowa w pozycji allilowej

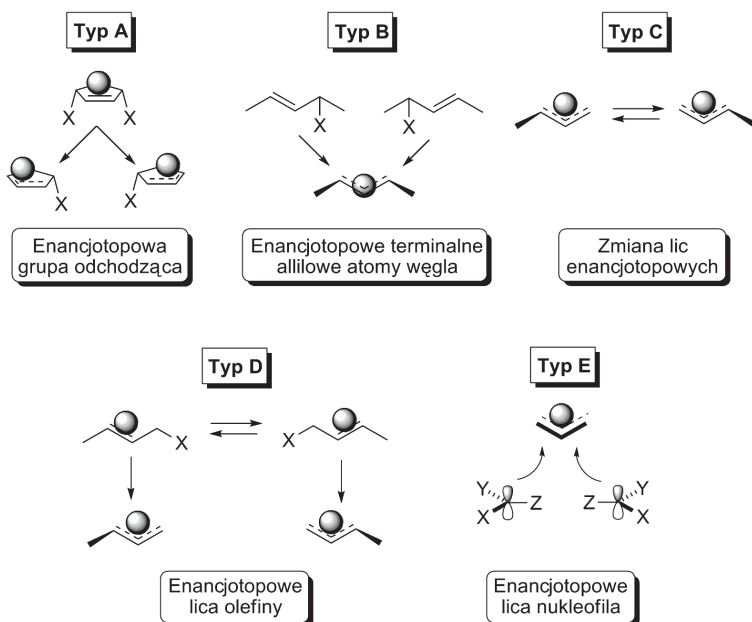
Scheme 28. Nucleophilic substitution at allylic position

Dla obydwu rodzajów nukleofilu można wyróżnić cztery etapy cyklu katalizacyjnego. W zależności od struktury substratu każdy etap daje sposobność do enancjoselekcji – za wyjątkiem etapu dekompleksowania zachodzącego po etapie tworzenia nowego wiązania, przy czym szybkość reakcji i selektywność zależą również od warunków prowadzenia procesu [142]. Dogłębne zrozumienie mechanizmu tej reakcji pozwoliło później na racjonalne projektowanie ligandów.

Pierwszy z etapów cyklu to kompleksowanie z utworzeniem izolowalnego  $\pi$ -allilowego kompleksu. Po następnym etapie, czyli jonizacji, następuje addycja nukleofila, która może zachodzić dwiema drogami; znajduje to swoje odbicie w stereochemii otrzymywanego produktu. Miękkie (stabilizowane) nukleofile, za które uważa się związki, których sprzężone kwasy mają  $pK_a < 25$ , zazwyczaj przyłączają się do allilowego liganda od strony przeciwnej do jonu metalu dając produkt z retencją konfiguracji. Twarde (niestabilizowane) nukleofile, których sprzężone kwasy wykazują  $pK_a > 25$ , przyłączają się za pośrednictwem etapu transmetalowania, w którym nukleofil atakuje metal  $\pi$ -allilowego kompleksu przejściowego; ostatnim etapem

reakcji jest redukcyjna eliminacja. Ta droga w konsekwencji powoduje inwersję konfiguracji w uzyskiwanym produkcie.

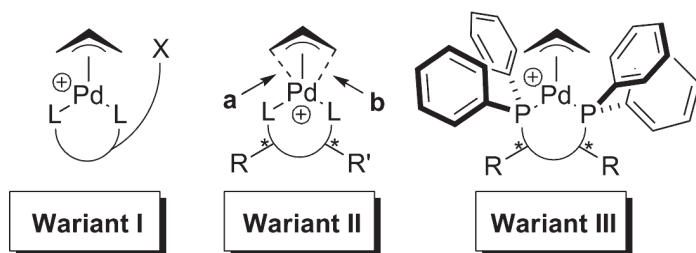
Istotną zaletą reakcji asymetrycznego podstawienia nukleofilowego jest możliwość przekształcania różnych typów substratów (racemicznych, *mezo* lub achiralnych) w produkty optycznie czynne. Na Rysunku 11 przedstawione zostały różne źródła enancjodyskryminacji w reakcji asymetrycznej substytucji nukleofilowej w pozycji allilowej.



Rysunek 11. Różne źródła enancjodyskryminacji w reakcjach asymetrycznego allilowania  
Figure 11. Different sources of enantiodiscrimination in asymmetric allylic reactions

Pierwsza z możliwości zakłada różnicowanie enancjotopowych grup odchodzących (Typ A), natomiast druga, czyli typ B polega na przekształceniu dwóch enancjomerów racemicznego substratu w kompleks *mezo*- $\pi$ -allilowy. Preferowany atak nukleofila na jeden z allilowych atomów węgla prowadzi do indukcji asymetrycznej. Trzecia możliwość wymaga różnicowania energii enancjotopowych stanów przejściowych reakcji (Typ C). Alternatywnie, takie różnicowanie może zachodzić na etapie kompleksowania alkenu (Typ D). Jeżeli nukleofil jest związkiem prochiralnym lub równowagową mieszaniną racemiczną, indukcja asymetryczna może zachodzić na etapie addycji nukleofila (Typ E).

Naturalną konsekwencją problemów związanych z różnymi możliwościami enancjodyskryminacji było takie projektowanie chiralnych ligandów stosowanych w reakcjach, aby transfer chiralności był jak najbardziej efektywny. Jak pokazano na Rysunku 12 możliwe są trzy warianty rozwiązania tego problemu.

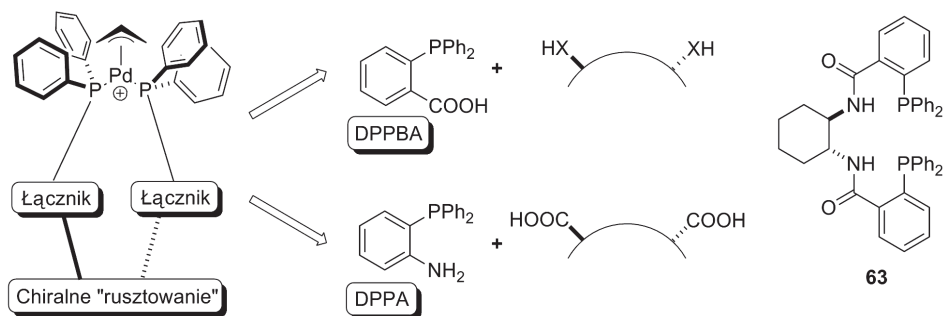


Rysunek 12. Możliwe koncepcje stosowane w projektowaniu ligandów  
Figure 12. Different ways of ligands designing

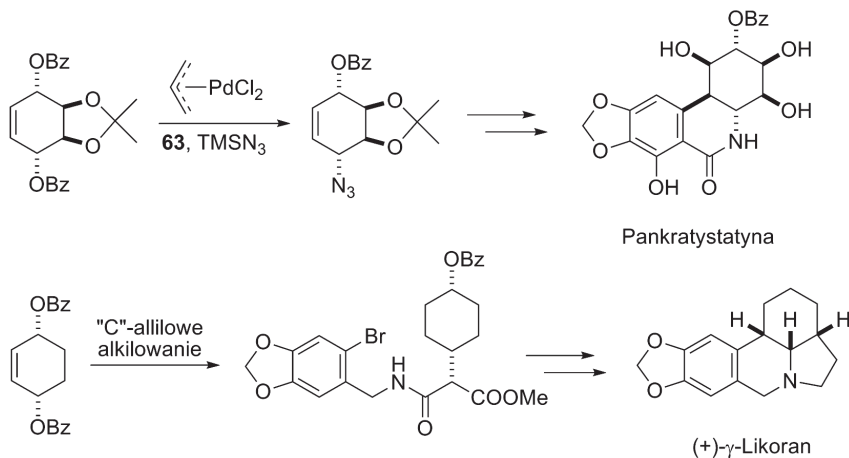
Wariant I: Zastosowanie funkcjonalizowanego „ogona” przyłączonego do liganda w celu wywołania interakcji z nukleofilem. Wariant II: Narzucona czynnikami elektronowymi desymetryzacja donorowego atomu liganda, przez różne długości wiązań a i b, wywołująca różną reaktywność terminalnych allilowych atomów węgla. Wariant III: Zakłada odpowiednie dopasowywanie substratu do „przestrzeni chiralnej”, która może być generowana, np. poprzez odpowiednie ułożenie grup fenylowych, gdzie chiralność jest indukowana oddziaływaniami krawędź–płaszczyzna, a pierwotnym jej źródłem jest centrum stereogeniczne [143–146].

Zgodnie z tą ostatnią koncepcją i bazując na łatwo dostępnych kwasie 2-(difenylfosfino)benzoesowym (DPPBA) i 2-(difenylfosfino)aniline (DPPA) otrzymano wiele ligandów o symetrii  $C_2$  wychodząc z chiralnych dioli, diamin i kwasów dikarboksylowych (Schemat 29). Przykładem często stosowanego liganda opartego na DPPBA jest ligand Trosta **63** [96, 147–150].

Kompleksy palladu z **63** były wykorzystane w licznych reakcjach allilowych substytucji nukleofilowych, będących ważnym etapem syntezy, np. pankratystyny i  $\gamma$ -likoranu (Schemat 30),  $\alpha$ -aminokwasów, nukleozydów oraz innych, ważnych grup związków organicznych [142, 151].



Schemat 29. Dwa różne podejścia do konstrukcji chiralnych ligandów reakcji AAA  
Scheme 29. Two different approaches for designing of chiral ligands of AAA reaction



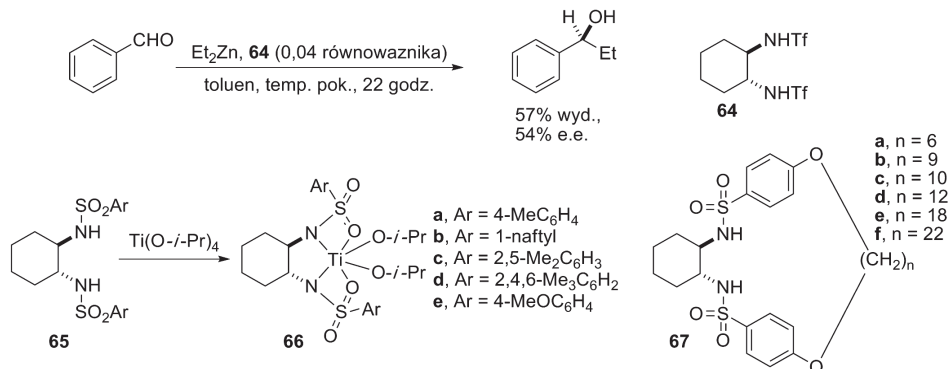
Schemat 30. Przykłady reakcji AAA

Scheme 30. Examples of AAA reactions

### 3.3. ADDYCJA DIALKILOCYNKU DO GRUPY KARBONYLOWEJ KATALIZOWANA SULFONAMIDOWYMI POCHODNYMI DACH-U

Addycja dietylocynku do aldehydów jest przez niektórych autorów uznawana za dogodną metodę porównywania efektywności nowych ligandów i katalizatorów [152].

Sulfonamidowe pochodne DACH-u były obiektem intensywnych badań zespołu Kobayashi nad alkirowaniem aldehydów (Schemat 31), jednak proste pochodne DACH-u typu **64** nie dawały satysfakcjonujących wyników. Dodatek kwasu Lewisa jakim jest  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  nie tylko podnosi wydajność, ale również zwiększa stopień indukcji asymetrycznej [153]. Ligand **65** najpierw reaguje z  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  co powoduje generowanie katalitycznie aktywnego kompleksu tytanowo-sulfonamidowego **67** [152].

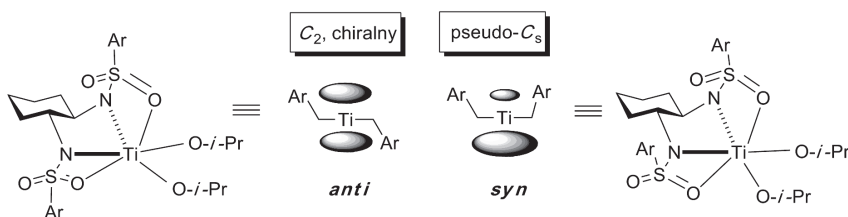


Schemat 31. Addycja dialkilocynku do benzaldehydu katalizowana sulfonamidowymi pochodnymi DACH-u

Scheme 31. Diallylzinc addition to benzaldehyde catalyzed by sulfonamide derivatives of DACH

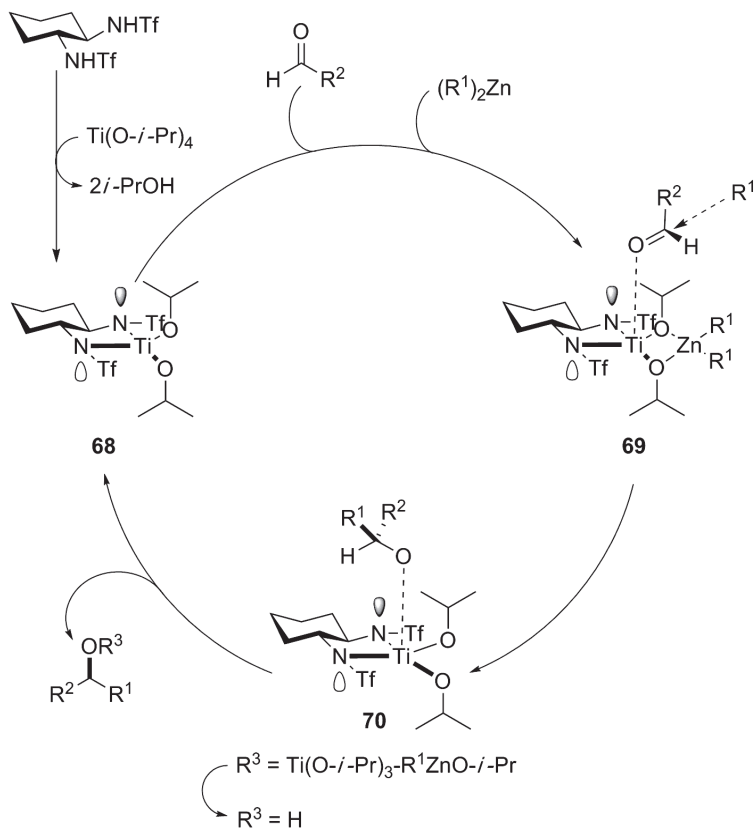
Porównanie enancjoselektywności reakcji addycji  $\text{Et}_2\text{Zn}$  do benzaldehydu prowadzi do wniosku, że duża objętościowo grupa arylowa nie poprawia stopnia indukcji asymetrycznej. Addycja katalizowana **66a** w obecności  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$  daje (*S*)-1-fenylpropanol o czystości enancjomerycznej rzędu 97%, ale reakcja katalizowana w tych samych warunkach **66d** daje już tylko nadmiar enancjomeryczny rzędu 3%. Taka różnica enancjoselektywności wskazuje, że duży wpływ na enancjodyskryminację ma konformacja katalizatora. Walsh ze współpracownikami, otrzymał serię ligandów cyklicznych **67**. Użycie liganda o małym pierścieniu (np. **67a**) prowadziło do produktu addycji  $\text{Et}_2\text{Zn}$  z 10% nadmiarem enancjomerycznym, natomiast ligand o dużym pierścieniu (np. **67f**) podnosił enancjoselektywność od 89%, zaś acykliczny ligand **67e** indukował nadmiary enancjomeryczne rzędu 98%.

Sześciokoordynacyjny kompleks tytanu może występować w dwóch konformacjach zależnych od rodzaju zastosowanego liganda. Użycie liganda typu **67a** powoduje, że dwie grupy arylowe znajdują się po tej samej stronie strefy koordynacyjnej tytanu (konformacja *syn*). Wskutek tego możliwe są dwie różne drogi addycji grupy alkilowej, polegające na tym, że addycja zachodzi od „góry” lub od „dołu” katalizatora. Konsekwencją tego jest niska enancjoselektywność reakcji. W przeciwieństwie do konformeru *syn*, konformer *anti* ma dwa równoważne lica i jest to konformer preferowany w przypadku ligandów typu **67f** (Rys. 13) [154].



Rysunek 13. Różne możliwości konformacji grup arylowych w kompleksach tytanu  
Figure 13. Different conformations of aryl groups in titanium complexes

W przypadku liganda **64** Knochel i współpracownicy zaproponowali inny mechanizm transferu chiralności. Grupy *N*-trifluorometanosulfonowe są odpowiedzialne za orientację i konformację ligandów (*i*-PrO)-, które wpływają na pozycję koordynowanego aldehydu. Koordynacja dialkilocynku do dwukleszczowego liganda **68** o symetrii  $C_2$  prowadzi do powstania wysoce uporządkowanego bimetalicznego kompleksu **69**, odpowiedzialnego za wysoki stopień indukcji asymetrycznej (Schemat 32) [8].



Schemat 32. Mechanizm transferu chiralności w reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydu katalizowanej **64**  
 Scheme 32. Mechanism of chirality transfer in addition of diethylzinc to benzaldehyde catalyzed by **64**

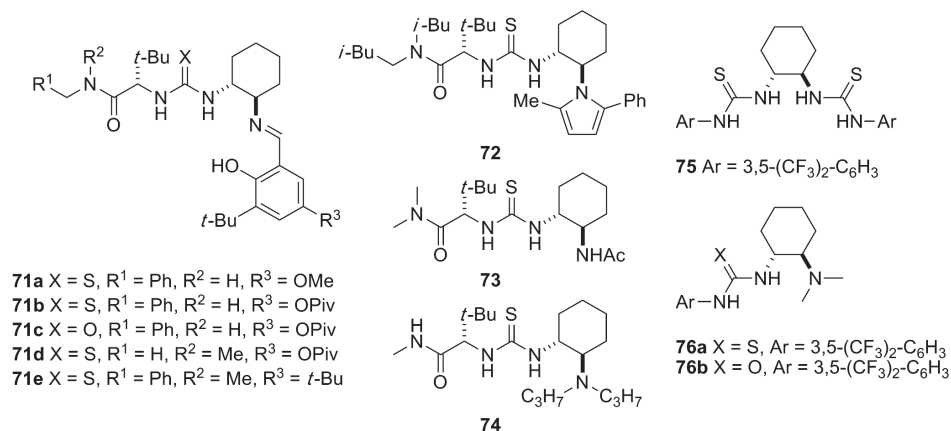
### 3.4. KATALIZA MOCZNIKOWYMI POCHODNYMI DACH-U

Zastosowanie kompleksów metali, jakkolwiek prowadzi do spektakularnych wyników, nie jest pozbawione wad. Stąd też obserwuje się w ostatnich dwóch dekadach próby zastąpienia katalizatorów metalicznych układami zawierającymi najprostszy kwas Lewisa, czyli proton.

Kataliza kwasami Brønsteda (np. estryfikacja Fischera, synteza acetalu, hydrolyza estrów i amidów) jest znana od dekad, jednakże jej stosowalność była ograniczona, głównie ze względu na nieselektywność przeprowadzanych reakcji.

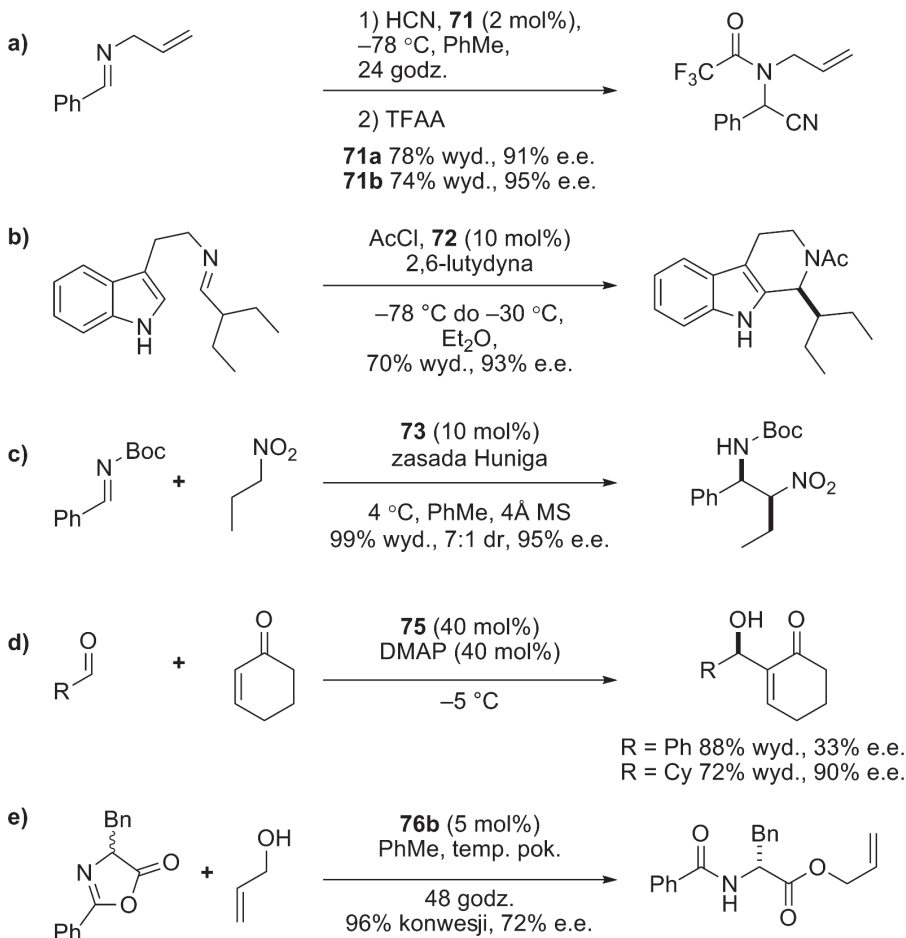
Opracowane ostatnio chiralne wersje katalizatorów, będących *de facto* kwasami Brønsteda, pozwoliły rozszerzyć zakres stosowalności tego rodzaju katalizy. Dodatkowym atutem tych katalizatorów jest obecność w strukturze nie tylko centrów kwasowego Brønsteda, ale również centrum zasadowego Lewisa dzięki czemu istnieje realna możliwość aktywacji obydwu substratów (tzw. katalizatory dwufunkcyjne). Chiralnymi rusztowaniami, na których budowane są mono- i dwufunkcyjne kataliza-

tory są alkaloidy kory chinowca oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksan. Przykłady tych ostatnich pokazane są na Rysunku 14 [155].



Rysunek 14. Przykłady mocznikowych chiralnych organokatalizatorów opartych na DACH-u  
 Figure 14. Examples of urea chiral organocatalysts based on DACH

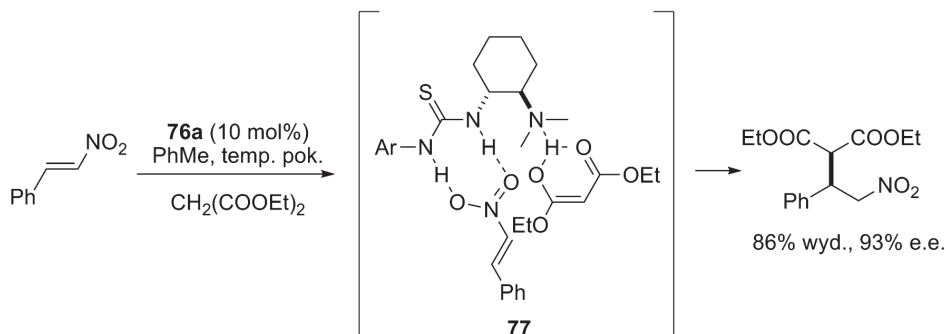
Katalizatory przedstawione powyżej znalazły zastosowanie zarówno w reakcjach tworzenia wiązań węgiel–węgiel jak i węgiel–heteroatom, np. asymetrycznej reakcji Streckera (a), reakcji Picteta-Sprenglera (b) i nitroaldolowej (c), reakcji Baylisa-Hillmana (d), dynamicznym kinetycznym rozdziale azalaktoneów (e) i wielu innych (Schemat 33) [99, 156].



Schemat 33. Przykłady asymetrycznych reakcji katalizowanych mocznikowymi pochodnymi DACH-u  
Scheme 33. Examples of asymmetric reactions catalysed by urea derivatives of DACH

Pierwszym opisanym tiomocznikowym katalizatorem bifunkcyjnym, zdolnym do efektywnej aktywacji substratów w reakcji addycji malonianu do pochodnych  $\beta$ -nitrostyrenu, była trzeciorzędowa amina **76a** (Schemat 34). Za wysoki stopień indukcji asymetrycznej odpowiada preorganizacja substratów w produkcie przejściowym **67**, w którym trzeciorzędowa amina deprotonuje malonian, który następnie atakuje odpowiednie lico związanej wodorowo z resztą mocznikową nitroolefiny [157].





Schemat 34. Bifunkcyjna kataliza w addycji estru malonowego do nitroolefin  
 Scheme 34. Bifunctional catalysis of the addition of malonic ester to nitroolefins

Użyteczność tej reakcji, katalizowanej tiomocznikowymi pochodnymi DACH-u, została później zademonstrowana poprzez wykorzystanie jej m.in. jako kluczowego etapu syntezy (-)epibatyny, alkaloidu o licznych zastosowaniach medycznych [158].

#### 4. ROZPOZNANIE MOLEKULARNE

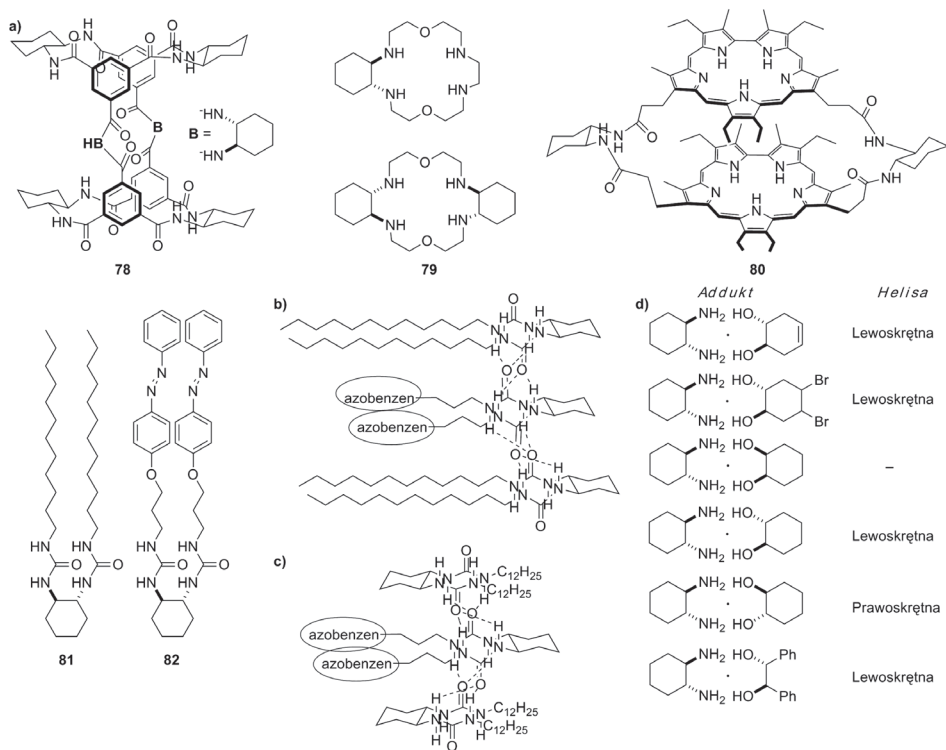
Głównym wyzwaniem dla naukowców zajmujących się problemem rozpoznania molekularnego jest projektowanie i synteza molekuł symulujących właściwości substancji biologicznych, takich jak przeciwciała, enzymy czy receptory biologiczne. Różne cząsteczki gospodarzy stały się przedmiotem badań układów modelowych ważnych biologicznie reakcji, np. reakcji redukcji. Dodatkową trudnością w tego typu badaniach jest konieczność przeprowadzenia reakcji w środowisku wodnym [159, 160].

Chiralny syntetyczny receptor peptydów **78** (Rys. 15) został otrzymany przez Stilla i współpracowników na bazie DACH-u i kwasu 1,3,5-benzenotrikarboksylowego. Oligomer **78**, selektywnie wiąże L- $\alpha$ -aminokwasy, a efektywność wiązania zależy w dużej mierze od wielkości łańcucha bocznego w aminokwasie. Najsilniejsze wiązanie występuje między **78** a di- i tripeptydami zawierającymi L-walinę [161, 162].

Chiralne dioksatetraazamacrocykle **79** otrzymane przez Gotora i współpracowników na drodze chemoenzymatycznej syntezy, w formie soli tworzą silne wiązania z chiralnymi i achiralnymi anionami karboksylanowymi (np. z dianionem kwasu (R,S)-winowego), zarówno na zasadzie oddziaływań kulombowskich, jak i na skutek tworzenia wiązań wodorowych [163].

Chiralne dimery porfirynowe **80**, opracowane przez Sesslera i współpracowników, charakteryzują się doskonałymi zdolnościami rozpoznawania anionów dikarboksylanowych. Ze względu na to, że oprócz typowych wiązań wodorowych, występować mogą również oddziaływania typu  $\pi$ - $\pi$  (asocjacja warstwowa) oraz

C-H- $\pi$ , silniejsze wiązanie następuje w przypadku anionów zawierających fragment aromatyczny [164].



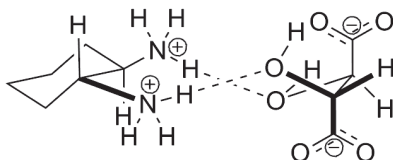
Rysunek 15. Przykłady chiralnych receptorów opartych na DACH-u (a); przykłady chiralnych oddziaływań pomiędzy (*R,R*)-**81** i (*R,R*)-**82** (b) i (*R,R*)-**81** i (*S,S*)-**82** (c); helikalne struktury bazujące na wiązaniach wodorowych pomiędzy parami wycinalnych diamin i dioli (d)

Figure 15. Examples of chiral receptors based on DACH (a); examples of chiral interactions between (*R,R*)-**81** and (*R,R*)-**82** (b) and (*R,R*)-**81** and (*S,S*)-**82** (c); helical structures stabilized by hydrogen bonds between vicinal diamines and diols (d)

Ciekawym przykładem wzajemnego rozpoznawania się cząsteczek zawierających taki sam fragment 1,2-bis(ureidoamino)cycloheksanu (**81**, **82**) opisał Feringa wraz ze współpracownikami. Fragment azobenzenu w **82** ułatwia śledzenie procesu asocjacji przy pomocy metod spektroskopowych (ECD). Zarówno **81** jak i **82** są substancjami żelującymi dla wielu rozpuszczalników organicznych. Organożele mogą stanowić pomost pomiędzy fazą ciekłą a stałą (kryształem), a **81** i **82** są dobrymi modelami upakowania cząsteczek w kryształ. Międzycząsteczkowe wiązanie wodorowe występuje zarówno między (*R,R*)-**81** i (*R,R*)-**82** (Rys. 15b), jak i pomiędzy (*R,R*)-**81** i (*S,S*)-**82** (Rys. 15c), ale wzajemna orientacja cząsteczek jest inna, co zostało wykazane na podstawie widm dichroizmu kołowego [165, 166]. Agregacja pomiędzy sąsiednimi molekułami następuje za pośrednictwem amidowych wiązań wodorowych [167].

Agregaty, których łącznikiem są amidowe wiązania wodorowe, to jeden z typów struktur wyższego rzędu bazujących na pochodnych DACH-u. Możliwe też jest otrzymanie supramolekularnych struktur bazujących na wiązaniach wodorowych pomiędzy parami wicynalnych diamin i dioli, takich jak *trans*-1,2-cykloheksanodiole, 2,3-butanodiole, 1,2-difenylo-1,2-etanodiole i związki pokrewne. Enancjomery **1** tworzą zdefiniowaną strukturę z 1,2-diolem o symetrii  $C_2$ , za pomocą wiązań wodorowych. W zależności od chiralności diaminę możliwe jest otrzymanie helis lewo- i prawoskrętnych, których wewnątrz jest polarne, a warstwa zewnętrzna hydrofobowa (Rys. 15d). Struktury te są bardzo trwałe, ale absorbując dwutlenek węgla przekształcają się w amorficzne włókniste polimery, które mogą zostać ponownie przekształcone w helisy pod wpływem ogrzewania. Struktury supramolekularne zbudowane z dioli i diamin Hanessian proponuje nazywać superaminolami [8, 168–170].

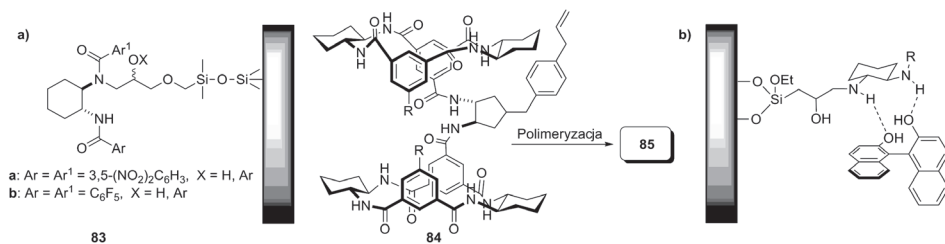
Oprócz struktur obojętnych, możliwe jest tworzenie helis pomiędzy komponentami zjonizowanymi np. pomiędzy (*R,R*)-**1** a enancjomerami kwasu winowego lub pomiędzy (*R,R*)-**1** a kwasem (*R,R*)-cykloheksanodikarboksylowym [15, 171]. W przypadku homochiralnej soli (*R,R*)-**1** z (*R,R*)-TA wzajemna relacja kation-anion jest determinowana tworzeniem wiązań wodorowych pomiędzy grupami amoniowymi kationu a grupami hydroksylowymi anionu (motyw „nożyczek”) (Rys. 16). Podobna możliwość nie występuje w heterochiralnych solach (*S,S*)-**1** z jedną lub dwoma cząsteczkami (*R,R*)-TA, które nie tworzą w fazie stałej helis charakterystycznych dla **1** [12, 15].



Rysunek 16. Oddziaływanie kation-anion w kryształach **8**  
Figure 16. Cation-anion interactions in the crystal of **8**

Wśród innych zastosowań DACH-u w syntezie organicznej należy wymienić jego wykorzystanie jako bloku budulcowego w syntezie chiralnych faz stacjonarnych (CSP), w chromatografii. Fazy stacjonarne (**83**, Rys. 17a) oparte na (*R,R*)- lub (*S,S*)-**1** były przedmiotem zainteresowania Sinibaldiego, Pirkle'a i Misiti [8, 172–175].

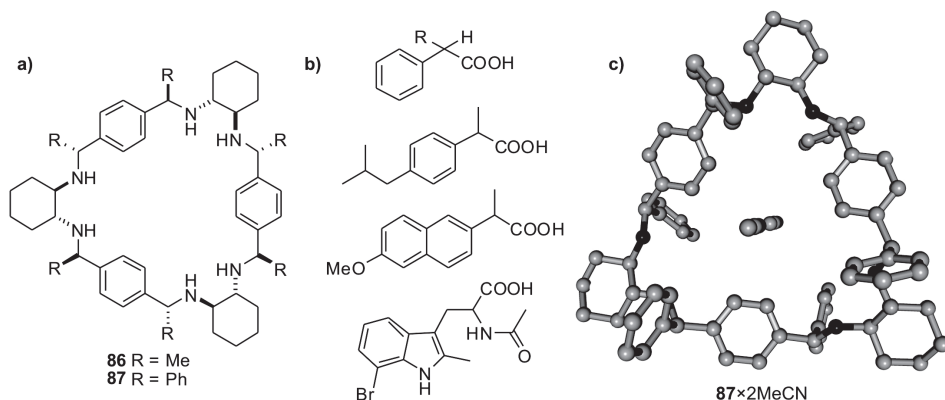
Fazy tego typu charakteryzują się małą masą molową i są wysoce wydajne przy rozdzielaniu cząsteczek o średniej polarności, np. typu BINOL-u – wiązanie molekule następuje w wyniku utworzenia międzycząsteczkowych wiązań wodorowych (Rys. 17b). Natomiast makrobicykliczna faza stacjonarna **85**, produkt reakcji polimeryzacji prekursora **84**, opracowana przez zespół Gaspariniego, jest wysoce efektywna przy rozdzielaniu związków z wiązaniem amidowym (Rys. 17a) [176].



Rysunek 17. Przykłady chiralnych faz stacjonarnych opartych na wykorzystaniu DACH-u (a); oddziaływanie między BINOL-em a chiralną fazą stacjonarną (b)

Figure 17. Examples of some chiral stationary phases based on DACH (a); interaction between BINOL and chiral stationary phase (b)

Na koniec należy wspomnieć o zastosowaniu makrocyklicznych pochodnych DACH-u – modyfikowanych trianglamin jako chiralnych selektorach, dyskryminujących zwłaszcza optycznie czynne kwasy karboksylowe.



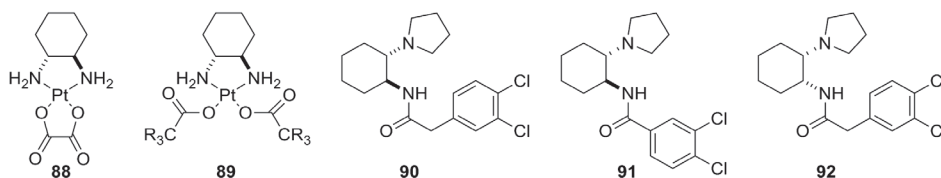
Rysunek 18. Chiralne odczynniki przesunięcia chemicznego (a) dla serii chiralnych kwasów karboksylowych (b). Oznaczona rentgenograficznie struktura **87**×2MeCN (atomy wodoru zostały usunięte dla większej przejrzystości rysunku) (c) [177]

Figure 18. Chiral shift reagents (a) for carboxylic acids set (b). Structure of **87**×2MeCN determined by X-ray diffraction (hydrogen atoms were omitted) (c) [177]

Trianglaminy **86** i **87** (Rys. 18) otrzymuje się w jednoetapowej reakcji addycji odpowiedniego związku litoorganicznego do triangliminy **25**. Reakcja jest wysoce diastereoselektywna a otrzymane konfiguracje nowopowstałych centrów stereogenicznych determinowane są konfiguracją absolutną DACH-u. Związek **87**, charakteryzujący się prostopadłym położeniem grup fenylowych do średniej płaszczyzny pierścienia trianglaminu okazał się szczególnie skuteczny jako chiralny odczynnik przesunięcia chemicznego dla serii kwasów karboksylowych (Rys. 18b) [177, 178].

## 5. NIEKTÓRE ZASTOSOWANIA FARMAKOLOGICZNE

Przeciwnowotworowe właściwości cisplatyny (*cis*-diaminodichloplatyna(II)) znane są od lat 60. XX wieku. Od tego czasu wynaleziono wiele kompleksów platyny(II) będących skuteczniejszymi farmaceutykami (**88**, **89**, Rys. 19) [8, 179–182].



Rysunek 19. Przykłady pochodnych 1,2-diaminocykloheksanu o zastosowaniach farmakologicznych

Figure 19. Examples of 1,2-diaminocyclohexane derivatives used in pharmacology

W organizmie człowieka występują trzy typy receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Pochodna DACH-u – U50,488 (**90**), jest silnym agonistą receptora  $\kappa$  i wykorzystywana jest jako analgestyk nie wywołujący niepożądanych skutków ubocznych charakterystycznych dla morfiny. Benzamidowa pochodna **91** jest natomiast silnym agonistą receptora  $\mu$ -opioidowego, zaś pochodna **92**, która jest stereoizomerem **90** nie wykazuje aktywności względem receptora  $\kappa$ , lecz wysoką aktywność względem receptora  $\delta$  [8, 9].

## PODSUMOWANIE

Celem przedstawionego przeglądu było zapoznanie Czytelnika z niektórymi przykładami zastosowań optycznie czynnego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu w różnych dziedzinach chemii. Spektakularna kariera tego *de facto* produktu odpadowego spowodowana jest zarówno dostępnością, szerokimi możliwościami funkcjonalizacji, ale przede wszystkim cechami strukturalnymi DACH-u.

Od opublikowania przeglądu Hanessiana i Bennaniego, dotyczącego DACH-u, tj. od 1997 roku ukazało się ponad 3200 prac poświęconych różnym sposobom wykorzystania tej aminy i liczba ta stale rośnie. Należy dodać, że w tej liczbie niepoślednie miejsce zajmują publikacje polskich chemików. Prace zespołów Jurczaka, Skarżewskiego, Mlostonia i Kwiatkowskiego, czy wcześniej wspomnianego Lisowskiego pokazują, że katalityczna aktywność pochodnych DACH-u nie ogranicza się tylko do sztandarowych reakcji, a połączenie aminy z innym uprzywilejowanym katalizatorem może stworzyć nową jakość w dziedzinie szeroko rozumianej syntezy asymetrycznej [184–192]. W Zakładzie Stereochemii Organicznej UAM w Poznaniu trwają prace nie tylko nad syntezą nowych makrocykli i klatek molekularnych, ale także nad wykorzystaniem już otrzymanych pochodnych w syntezie asymetrycznej i chemii supramolekularnej.

Jakkolwiek by to nie brzmiało dziwnie DACH może uchodzić za jeden z filarów współczesnej chemii organicznej.

## PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu NCN nr 2011/03/B/ST5/01011.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Stereoselective Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1996.
- [2] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis*, 2001, 961.
- [3] *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Ch.E. Songa (ed.), Wiley-VCh, Weinheim 2009.
- [4] H.C. Kolb, M.S. van Nieuwenhze, K.B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2487.
- [5] T.P. Yoon, E.N. Jacobsen, *Science*, 2003, **299**, 1691.
- [6] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis – A Source Book of Building Blocks, Ligands, Auxiliaries, and Resolving Agents*, Wiley, New York 1999.
- [7] D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 92.
- [8] Y.L. Bennani, S. Hanessian, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 3161.
- [9] J.L. Misset, H. Bleiberg, W. Sutherland, M. Bekradda, E. Cvitkovic, *Crit. Rev. Oncol.: Hematol.*, 2000, **35**, 75.
- [10] H. Wieland, O. Schlichting, W. von Langsdorff, *Z. Phys. Chem.*, 1926, **161**, 74.
- [11] M. Chandrasekhar, G. Sekar, V.K. Singht, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 10079.
- [12] I.A. O'Neil, E. Cleator, J.M. Southern, J.F. Bickley, D.J. Topolczay, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8251.
- [13] F. Galsbol, P. Steenbol, B.S. Sorensen, *Acta. Chem. Scand.*, 1972, **26**, 3605.
- [14] T.A. Whitney, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 4214.
- [15] U. Rychlewska, *J. Mol. Struct.*, 1999, **474**, 235.
- [16] A. Galland, V. Dupray, A. Lafontaine, B. Berton, M. Sanselme, H. Atmani, G. Coquerel, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 2212.
- [17] I. Alfonso, C. Astorga, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Commun.*, 1996, 2471.
- [18] I. Alfonso, *Curr. Org. Synth.*, 2010, **7**, 1.
- [19] R. Barbucci, P. Paoletti, A. Vacca, *J. Chem. Soc. (A)*, 1970, 2202.
- [20] H. Friebolin, *Basic One- and Two Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH 1993.
- [21] *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy*, N. Berova, R. Woody, K. Nakanishi, P. Polavarapu (eds), Wiley, 2012.
- [22] M. Kwit, *Wiad. Chem.*, 2011, **65**, 33.
- [23] L.J. Ferrugia, R.J. Cross, H.R.L. Barley, *Acta. Cryst. E*, 2001, **57**, 992.
- [24] M. Kwit, J. Gawroński, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 9323.
- [25] Q. Ye, T. Akutagawa, T. Endo, S. Noro, T. Nakamura, R.-G. Xiong, *Inorg. Chem.*, 2010, **49**, 8591.
- [26] M.T. Reetz, E. Bohres, R. Goddard, *Chem. Commun.*, 1998, 935.
- [27] A.-K. Duhme-Klair, G. Vollmer, C. Mars, R. Fröhlich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1626.
- [28] A. Alexakis, A.-S. Chauvin, R. Stouvenel, E. Vrancken, S. Mutti, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1171.
- [29] M. Atoh, H.O. Sørensen, P. Andersen, *Acta. Chem. Scand.*, 1997, **51**, 1169.
- [30] G.D. Whitener, J.R. Hagadorn, J. Arnold, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1999, 1249.
- [31] A.S. de Sousa, R.D. Hancock, J.H. Reibenspies, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1997, 2831.
- [32] V.A. Jones, S. Sriprang, M. Thornton-Pett, T.P. Kee, *J. Organometal. Chem.*, 1998, **567**, 199.

- [33] F. Mavellec, S. Collet, D. Deniaud, A. Reliquet, J.-C. Meslin, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2001, 3128.
- [34] H.W. Görlitzer, M. Spiegler, R. Anwander, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1998, 1009.
- [35] B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1992, **31**, 228.
- [36] M.-K. Jeon, K. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, 2000, 3107.
- [37] E.H. Charles, L.M.L. Chia, J. Rothery, E.L. Watson, E.J.L. McInnes, R.D. Farley, A.J. Bridgeman, F.E. Mabbs, C.C. Rowlands, M.A. Halcrow, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1999, 2087.
- [38] N.A.H. Male, M. Thornton-Pett, M. Bochmann, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1997, 2487.
- [39] L. Neuville, J. Chastanet, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 7087.
- [40] C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C.A.G.N. Montalbetti, R.F.W. Jackson, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5312.
- [41] D.A. Conlon, N. Yasuda, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 137.
- [42] A. de la Cruz, K.J. Koeller, N.P. Rath, C.D. Spilling, I.C.F. Vasconcelos, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10513.
- [43] J.D.G. Correia, A. Domingos, I. Santos, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2000, 1523.
- [44] J.F. Remenar, B.L. Lucht, D.B. Collum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 5567.
- [45] W.-H. Leung, E.Y.Y. Chan, E.K.F. Chow, I.D. Williams, S.-M. Peng, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 1996, 1229.
- [46] A. Haikarainen, J. Sipilä, P. Pietikäinen, A. Pajunen, I. Mutikainen, *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.*, 2001, 991.
- [47] J. Balsells, L. Mejorado, M. Phillips, F. Ortega, G. Aguirre, R. Somanathan, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 4135.
- [48] K. Ng, R. Somanathan, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1719.
- [49] G. Mlostoń, D. Rygielska, M. Jasiński, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 669.
- [50] D. Xu, K. Prasad, O. Repic, T.J. Blacklock, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7357.
- [51] M. Kaik, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1559.
- [52] *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, tom I, G.W. Gokel (ed.), Pergamon, Oxford 1996.
- [53] A. Fürstner, *Topics in Catalysis*, 1997, **4**, 285.
- [54] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3012.
- [55] T.M. Trnka, R.H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 18.
- [56] A.V. Chuchuryukin, H.P. Dijkstra, B.M.J.M. Suijkerbuijk, R.J.M. Klein Gebbink, G.P.M. van Klink, A.M. Mills, A.L. Spek, G. van Koten, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 228.
- [57] W. Radecka-Paryzek, V. Patroniak, J. Lisowski, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2156.
- [58] L. Pu, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 2405.
- [59] N.E. Borisova, M.D. Reshetova, Y.A. Ustynyuk, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 46.
- [60] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 102.
- [61] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 119.
- [62] J. Jązwinski, J.-M. Lehn, R. Méric, J.-P. Vigneron, M. Cesario, J. Guilham, C. Pascard, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 3489.
- [63] R. Menif, A.E. Martell, *Chem. Commun.*, 1989, 1521.
- [64] H. Stetter, J. Marx, *Liebigs Ann. Chem.*, 1957, **605**, 59.
- [65] K. Gunst, S. Seggewies, E. Breitmaier, *Synthesis*, 2001, 1856.
- [66] H. Houjou, S.-K. Lee, Y. Hishikawa, Y. Nagawa, K. Hiratani, *Chem. Commun.*, 2000, 2197.
- [67] H. Zhao, W. Hua, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2933.
- [68] M. Kreysel, F. Vögtle, *Synthesis*, 1992, 733.
- [69] T. Tsubomura, K. Yasaku, T. Sato, M. Morita, *Inorg. Chem.*, 1992, **31**, 447.
- [70] J. Lisowski, *Magn. Reson. Chem.*, 1999, **37**, 287.
- [71] J. Lisowski, *Inorg. Chem.*, 2011, **50**, 5567.

- [72] A. González-Álvarez, I. Alfonso, V. Gotor, *Chem. Commun.*, 2006, 2224.
- [73] J. Gregoliński, J. Lisowski, T. Lis, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 3161.
- [74] A. Alexander, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 273.
- [75] J. Gao, J.H. Reibenspies, A.E. Martell, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 6008.
- [76] J. Gawroński, H. Kolbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5768.
- [77] M. Chadim, M. Budešíňský, J. Hodačová, J. Závada, P.C. Junk, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 127.
- [78] J. Gawroński, K. Gawrońska, J. Grajewski, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 1807.
- [79] H.F. Nour, A.M. Lopez-Periago, N. Kuhnert, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2012, **26**, 1070.
- [80] J. Gawroński, M. Brzostowska, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10147.
- [81] J. Gawroński, M. Kwit, J. Grajewski, J. Gajewy, A. Długokińska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2632.
- [82] Z. Li, C. Jablonski, *Chem. Commun.*, 1999, 1531.
- [83] S.R. Korupoju, P.S. Zacharias, *Chem. Commun.*, 1998, 1267.
- [84] S.R. Korupoju, N. Mangayarkarasi, S. Ameerunisha, E.J. Valente, P.S. Zacharias, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2000, 2845.
- [85] M. Kwit, J. Gawroński, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1303.
- [86] M. Paluch, J. Lisowski, T. Lis, *Dalton Trans.*, 2006, 381.
- [87] M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, J. Gawroński, A.F. Khlebnikov, S.I. Kozhushkov, K. Rauch, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.*, 2007, **13**, 8688.
- [88] N. Kuhnert, G.M. Rossignolo, A. Lopez-Periago, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 1157.
- [89] M. Kaik, J. Gawroński, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2921.
- [90] P. Skowronek, J. Gawroński, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4755.
- [91] D. Xu, R. Warmuth, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 7520.
- [92] F. Fache, E. Schulz, M.L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2159.
- [93] G. Buono, O. Chiodi, M. Wills, *Synlett*, 1999, **4**, 377.
- [94] L. Canali, D.C. Sherrington, *Chem. Soc. Rev.*, 1999, **28**, 85.
- [95] M. Bandini, P.G. Cozzi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.*, 2002, 919.
- [96] B.M. Trost, D.L. van Vranken, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 257.
- [97] E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 7063.
- [98] J. Gajewy, M. Kwit, J. Gawroński, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1055.
- [99] S.J. Connon, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 5418.
- [100] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [101] P.G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.* 2004, **33**, 410.
- [102] T. Katsuki, *Chem. Soc. Rev.* 2004, **33**, 437.
- [103] T. Katsuki, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 6B
- [104] E.N. Jacobsen, M.H. Wu, [w:] *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (eds.) Springer-Verlag, Berlin 2000.
- [105] E.N. Jacobsen, [w:] *Comprehensive Organometallic Chemistry*, G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E.W. Abel, L.S. Hegeudus (eds.) Pergamon Press, New York 1995, rozdz. 11.
- [106] T. Katsuki, *J. Mol. Cat. A: Chemical*, 1996, **113**, 87.
- [107] T. Katsuki, *Adv. Synth. Catal.*, 2002, **344**, 131.
- [108] K. Bernardo, S. Leppard, A. Robert, G. Commenges, F. Dahan, B. Meunier, *Inorg. Chem.*, 1996, **35**, 387.
- [109] H. Sellner, J.K. Karjalainen, D. Seebach, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 2873.
- [110] A. Linker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1997, **36**, 2060.



- [111] M. Palucki, N.S. Finney, P.J. Pospisil, M.L. Güler, T. Ishida, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 948.
- [112] A. Wlodawer, J. Vondrasek, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 1998, **27**, 249.
- [113] A. Brik, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 5.
- [114] A.K. Ghosh, S. Fidanze, C.H. Senanayake, *Synthesis*, 1998, 937.
- [115] C.H. Senanayake, *Aldrichimica Acta*, 1998, **31**, 3.
- [116] US Patent 5,420,353 (Merck, 1995);
- [117] US Patent 5,677,469 (Sepracor, 1997).
- [118] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna. Wybór eksperymentów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
- [119] L.E. Martinez, J.L. Leighton, D.H. Carsten, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5897.
- [120] J.M. Keith, J.F. Larrow, E.N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.*, 2001, **343**, 5.
- [121] B.D. Brandes, E.N. Jacobsen, *Synlett*, 2001, 1013.
- [122] M. Tokunaga, J.F. Larrow, F. Kakiuchi, E.N. Jacobsen, *Science*, 1997, **277**, 936.
- [123] S.E. Schaus, B.D. Brandes, J.F. Larrow, M. Tokunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Furrow, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1307.
- [124] J.M. Ready, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6086.
- [125] T.S. Reger, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6929.
- [126] E.N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 421.
- [127] J. Salaün, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1247.
- [128] M.P. Doyle, D.C. Forbes, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 911.
- [129] M.P. Doyle, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 5.
- [130] R. Noyori, *Science*, 1990, 248, 1194.
- [131] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, 1966, 5239.
- [132] X. Yao, M. Qiu, W. Lü, H. Chen, Z. Zheng, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 197.
- [133] J.A. Miller, W. Jin, S.T. Nguyen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 2953.
- [134] S.E. Schaus, J. Branalt, E.N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 403.
- [135] W. Chaładaj, J. Jurczak, *Chem. Commun.*, 2009, 6747.
- [136] J.J. Chapman, C.S. Day, M.E. Welker, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 2273.
- [137] Y.N. Belokon, M. North, T.D. Churkina, N.S. Ikonnikov, V.I. Maleev, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 2491.
- [138] M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5146.
- [139] V.I. Tararov, D.E. Hibbs, M.B. Hursthouse, N.S. Ikonnikov, K.M.A. Malik, M. North, C. Orizu, Y.N. Belokon, *Chem. Commun.*, 1998, 387.
- [140] Y.N. Belokon, N.S. Ikonnikov, M. Moscalenko, M. North, S. Orlova, V.I. Tararov, L. Yashkina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**, 851.
- [141] M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5315.
- [142] B.M. Trost, C. Lee, [w:] *Catalytic Asymmetric Synthesis*, I. Ojima (ed.), Wiley-VCH, New York 2000, rozdz. 8E.
- [143] T. Hayashi, *Pure Appl. Chem.*, 1988, **60**, 7.
- [144] M. Sawamura, Y. Ito, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 857.
- [145] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 339.
- [146] B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 1996, **29**, 355.
- [147] B.M. Trost, D.L. van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9327.
- [148] A. Saitoh, K. Achiwa, K. Tanaka, T. Morimoto, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4227.
- [149] P. Gamez, B. Dunjic, F. Fache, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 1109.
- [150] B.M. Trost, R.C. Bunt, R. Lemoine, T. Calkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 5968.
- [151] B.M. Trost, R. Madsen, S. Guile, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1707.

- [152] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 757.
- [153] H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 5691.
- [154] J. Balsells, J.M. Betancort, P.J. Walsh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3428.
- [155] *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Peter I. Dalko (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 2007.
- [156] M.M. Heravi, S. Asadi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, **23**, 1431.
- [157] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12672.
- [158] Y. Hoashi, T. Yabuta, Y. Takemoto, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 9185.
- [159] *Molecular Recognition Mechanisms*, M. Delaage (ed.), Wiley-VCH, Weinheim 1999.
- [160] J.W. Steed, J.L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim 2009.
- [161] S.S. Yoon, W.C. Still, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 567.
- [162] Z. Pan, W.C. Still, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 8699.
- [163] I. Alfonso, F. Rebolledo, V. Gotor, *Chem. Eur. J.*, 2000, **6**, 3331.
- [164] J.L. Sessler, A. Andrievsky, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 9385.
- [165] J. van Esch, F. Schoonbeek, M. de Loos, H. Kooijman, A.L. Spek, R.M. Kellogg, B.L. Feringa, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 937.
- [166] M. de Loos, J. van Esch, R.M. Kellogg, B.L. Feringa, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, **40**, 613.
- [167] K. Hanabusa, M. Yamada, M. Kimura, H. Shirai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 1949.
- [168] P.H. Hünenberger, J.K. Granwehr, J.-N. Aebischer, N. Ghoneim, E. Haselbach, W.F. van Gunsteren, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 7533.
- [169] S. Hanessian, R. Saladino, R. Margarita, M. Simard, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 2169.
- [170] S. Roelens, P. Dapporto, P. Paoli, *Can. J. Chem.*, 2000, **78**, 723.
- [171] P. Dapporto, P. Paoli, S. Roelens, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4930.
- [172] M. Sinibaldi, V. Carunchio, C. Corradini, A.M. Girelli, *Chromatographia*, 1984, **18**, 459.
- [173] W.H. Pirkle, T.C. Pochapsky, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 347.
- [174] F. Gasparrini, L. Lunazzi, D. Misiti, C. Villani, *Acc. Chem. Res.*, 1995, **28**, 163.
- [175] G. Cancelliere, I. D'Acquarica, F. Gasparrini, M. Maggini, D. Misiti, C. Villani, *J. Sep. Sci.*, 2006, **29**, 770.
- [176] F. Gasparrini, D. Misiti, W.C. Still, C. Villani, H. Wennemers, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 8221.
- [177] D. Savoia, A. Gualandi, H. Stoeckli-Evans, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 3992.
- [178] A. Gualandi, S. Grilli, D. Savoia, M. Kwit, J. Gawroński, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4234.
- [179] Z. Guo, P.J. Sadler, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, **38**, 1513.
- [180] C. Gao, G. Xu, S. Gou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 6386.
- [181] A. Carrato, J. Gallego, E. Díaz-Rubio, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2002, **44**, 29.
- [182] A. Paraskar, S. Soni, B. Roy, A.-L. Papa, S. Sengupta, *Nanotechnology*, 2012, **23**, 075103.
- [182] R. Kowalczyk, P. Kwiatkowski, J. Skarżewski, J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 753.
- [184] W. Chaładaj, P. Kwiatkowski, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 6810.
- [185] P. Kwiatkowski, E. Wojaczyńska, J. Jurczak, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, 2006, **257**, 124.
- [186] K. Dudziński, A.M. Pakulska, P. Kwiatkowski, *Org. Lett.*, 2012 **14**, 2864.
- [187] R. Kowalczyk, Ł. Sidorowicz, J. Skarżewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2310.
- [188] R. Kowalczyk, J. Skarżewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2467.
- [189] E. Wojaczyńska, J. Bąkowicz, M. Dorsz, J. Skarżewski, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 2808.
- [190] M. Jasiński, G. Mlostoń, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, 2007, **90**, 1765.
- [191] P. Mucha, G. Mlostoń, M. Jasiński, A. Linden, H. Heimgartner, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1600.
- [192] P. Kwiatkowski, P. Mucha, G. Mlostoń, J. Jurczak, *Synlett*, 2009, 1757.