

ASYMETRYCZNE REAKCJE PERICYKLICZNE KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI MAGNEZU

MAGNESIUM-CATALYZED ASYMMETRIC PERICYCLIC REACTIONS

Anna Czombik

*Zakład Stereochemii Organicznej
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań
e-mail: annczo@st.amu.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Magnez i związki magnezoorganiczne

2. Reakcje pericykliczne

3. Katalizowane kompleksami magnezu reakcje pericykliczne

3.1. Reakcja *karbo*-Dielsa-Aldera

3.2. Reakcja *hetero*-Dielsa-Aldera

3.3. Reakcja enowa Aldera

3.4. Reakcja cykloaddycji 1,3-dipolarnej

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Anna Czombik, studentka III roku studiów I stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, specjalność Synteza i analiza chemiczna. Absolwentka II Liceum Ogólnokształcącego im. Generałowej Zamoyskiej i Heleny Modrzejewskiej w Poznaniu. Finalistka 64 i 65 Olimpiady Chemicznej, wyróżniona przez Komitet Chemii Analitycznej PAN za najlepiej rozwiązane zadania laboratoryjne w finale 65 Olimpiady Chemicznej. Wyróżniona Stypendium Naukowym Miasta Poznania i trzykrotnie Stypendium Rektora UAM. W 2021 roku otrzymała nagrodę *Studencki Laur*, w danej edycji przyznawaną jedynie dwu osobom spośród studentów Uniwersytetu. Od 2019 roku w Zakładzie Stereochemii Organicznej, w ramach konkursu Best Student Grant, realizuje własny projekt badawczy dotyczący chemii chiralnych karbokationów. Jej zainteresowania badawcze obejmują stereokontrolowaną syntezę organiczną, zwłaszcza katalizę asymetryczną nietypowymi kwasami Lewisa.



<https://orcid.org/0000-0002-1264-7798>

ABSTRACT

II Group-metals, like magnesium, are one of the most widespread elements in the environment. The abundance of II-group metals in the Earth's crust is over 10^8 times greater than the precious metals. For the industrial applications, the important factors are the low costs of production and higher accessibility of their compounds. This puts the spotlight on alkaline-earth metals competing with transition elements as catalysts in organic synthesis. Features of their derivatives, like mild Lewis acidity and strong Brønsted basicity enabled them to catalyze reactions where Lewis-acid-activation of the substrate is essential. In this review the emphasis was put on magnesium-catalyzed pericyclic reactions, which are recognized as one of the most important methods of new carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds formation. Using the catalysts based on II-group metal cations and chiral ligands, a highly stereoselective conversion of achiral substrates into enantioenriched products is possible.

The Mg-based catalysts have been used in Diels-Alder, ene and 1,3-dipolar additions. Described synthesis methods were characterized by high efficiency (chemical yields and enantiomeric excesses). Where applicable, the relationships between the structure of catalyst/substrates, conditions and efficiency were discussed.

Just now there are a few applications, for example in synthesis of alkaloid (–)-manzacidine or antibiotic of algal origin – (–)-malyngolide.

Keywords: chirality, asymmetric catalysis, pericyclic reactions, Lewis acid, magnesium

Słowa kluczowe: chiralność, kataliza asymetryczna, reakcje pericykliczne, kwas Lewisa, magnez

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Bn	– grupa benzylowa
<i>t</i> -Bu	– grupa <i>tert</i> -butylowa
Cy	– grupa cykloheksylowa
DCM	– dichlorometan
<i>de</i>	– nadmiar diastereomeryczny
DMF	– dimetyloformamid
<i>dr</i>	– proporcja diastereomerów
<i>ee</i>	– nadmiar enancjomeryczny
Et	– grupa etylowa
Fu	– grupa furanylowa
HMPA	– heksametylofosforamid
HOMO	– najwyższy obsadzony orbital molekularny
K-10	– montmorylonit
LHMDS	– bis(trimetylosililo)amidek litu
LUMO	– najniższy nieobsadzony orbital molekularny
<i>i</i> -Pr	– grupa 2-propylowa
Me	– grupa metylowa
Naph	– grupa naftylowa
Ph	– grupa fenylowa
PMB	– grupa <i>para</i> -metoksybenzylowa
PPTS	– <i>para</i> -toluenosulfonian pirydyniowy
Tf	– grupa triflowa (trifluorometylosulfonowa)
Thien	– grupa tienylowa
TMS	– grupa trimetylosililowa
VB	– grupa winylobenzylowa (styrylowa)
wyd.	– wydajność

WPROWADZENIE

Spośród dostępnych sposobów pozyskiwania związków czynnych optycznie, kataliza asymetryczna uchodzi za metodę najbardziej wszechstronną. W przeciwieństwie do chiralnej puli bądź wykorzystania chiralnych pomocników, synteza asymetryczna pozwala na otrzymanie w niezależnych reakcjach zarówno jednego, jak i drugiego z enancjomerów danego związku chemicznego, przy zastosowaniu jedynie katalitycznych ilości odpowiedniego induktora chiralności – katalizatora [1]. Obecnie w katalitycznej asymetrycznej syntezie organicznej wyróżnić można dwa główne trendy: katalizę kompleksami metali grup przejściowych oraz katalizę małymi cząsteczkami organicznymi (tzw. *organokatalizę*). Znaczenie chiralnych katalizatorów – kompleksów metali szlachetnych, a zwłaszcza reakcji przez nie katalizowanych, znalazło odzwierciedlenie w decyzjach Komitetu Noblowskiego. W ostatnim dwudziestoleciu Nagrody Nobla z chemii przyznano chociażby za badania nad reakcjami asymetrycznego uwodornienia katalizowanymi chiralnymi kompleksami rodu lub rutenu (Knowles, Noyori) [2,3] i nad reakcjami stereoselektywnego utleniania (Sharpless) [4]. Przyznanie Nagrody Nobla MacMillanowi i Listowi w 2021 roku pokazuje z kolei rosnące znaczenie organokatalizy w syntezie asymetrycznej [5,6].

Mimo znaczących osiągnięć w wyżej wymienionych nurtach katalizy asymetrycznej, nie ustają prace nad opracowaniem metod, które będą charakteryzowały się efektywnością katalizy metalami szlachetnymi, a z drugiej strony będą przyjazne dla środowiska, a przede wszystkim bardziej ekonomiczne.

Te założenia stały się przesłankami badań nad reakcjami, w których jako katalizatory można wykorzystać kompleksy metali nieszlachetnych, zwłaszcza tych o dużym rozpowszechnieniu, takich jak np.: magnez [7,8]. Wykorzystanie związków tego pierwiastka niesie ze sobą nie tylko wartości poznawcze, ale również korzyści ekonomiczne oraz ekologiczne (z powodu niewielkiej szkodliwości jego pochodnych). W założeniu, kataliza kompleksami metali grup głównych ma czerpać to, co najlepsze z obydwu wcześniej stosowanych metod – wykorzystując nietoksyczne i tanie, „zielone” katalizatory [9,10] ma być równie efektywna jak kataliza bazująca na metalach bloku *d* [11-13].

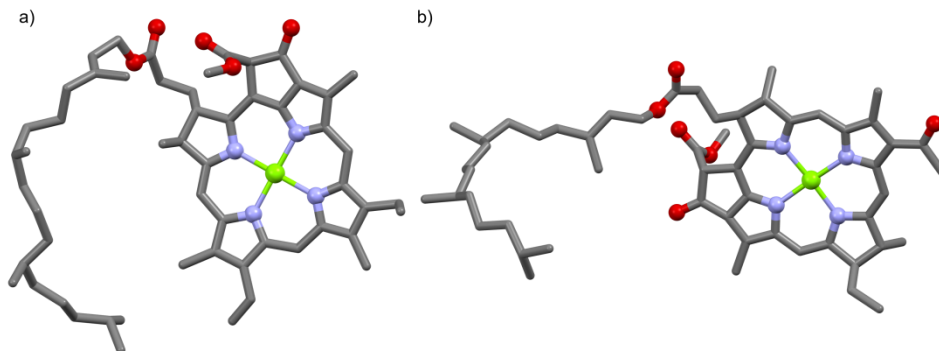
Wśród wielu reakcji tworzenia wiązań węgiel-węgiel lub węgiel-heteroatom, reakcje pericykliczne, zwłaszcza cykloaddycje, zajmują pozycję szczególną. Reakcje te stanowią uniwersalną metodę tworzenia związków cyklicznych i charakteryzują się wysoką efektywnością atomową. Stąd, w tym przeglądzie skupiono się na katalizowanych chiralnymi kompleksami magnezu reakcjach pericyklicznych.

1. MAGNEZ I ZWIĄZKI MAGNEZOORGANICZNE

Jony metali ziem alkalicznych, znajdujących się w grupie II układu okresowego, wykazują silną zasadowość Brønsteda oraz łagodną, choć znaczącą kwasowość Lewisa oraz stabilny +2 stopień utlenienia. Spośród metali grupy II, ze względu na wysoką elektroujemność, najsilniejsze właściwości kwasowe wykazują związki magnezu. Kwasowość (Lewisa) związków magnezu jest porównywalna do kwasowości połączeń metali bloku *d*. Stąd, wykorzystanie oddziaływań typu kwas Lewisa-zasada Lewisa umożliwia aktywację substratu wykazującego charakter zasadowy, np.: takiego jak dienofil w reakcji Dielsa-Aldera [14].

Magnez jest, po glinie i wapniu, trzecim najbardziej rozpowszechnionym pierwiastkiem w skorupie ziemskiej [7]. Występuje on zarówno w materii nieożywionej, jak i w organizmach żywych. W przypadku roślin jego kompleks – chlorofil *a*, ma kluczowe znaczenie w procesie fotosyntezy. Ten pigment, zawierający cztery pirolowe pierścienie, jest najbardziej rozpowszechnionym związkiem makrocyklicznym w przyrodzie. W przypadku autotroficznych bakterii taką funkcję spełnia bakteriochlorofil *a* [15,16], (Rysunek 1) [17,18].

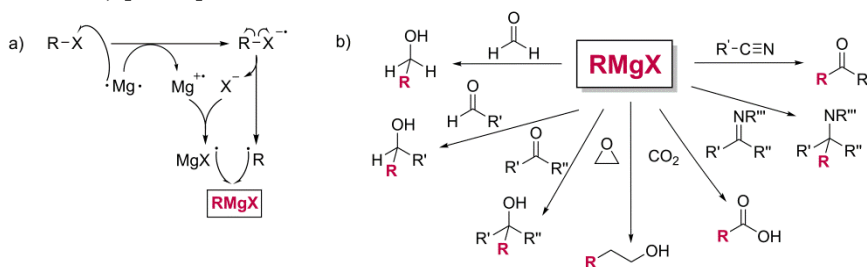
W ciele ludzkim magnez jest czwartym najbardziej rozpowszechnionym kationem. Magnez jest kofaktorem w ponad 300 enzymatycznych reakcjach i regulatorem podstawowych funkcji organizmu, takich jak skurcze mięśni, przewodzenie impulsów nerwowych, stężenia glukozy we krwi, ciśnienia oraz jest elementem budulcowym kości [19,20].



Rysunek 1. Struktura a) chlorofilu *a* i b) bakteriochlorofilu *a* wyznaczona metodami dyfrakcji rentgenowskiej
Figure 1. X-Ray determined structure of a) chlorophyll *a* and b) bacteriochlorophyll *a*

Jedną z ważnych grup związków, które można stosunkowo łatwo otrzymywać i modyfikować, są związki magnezoorganiczne. Ich odkrycie przez Philippe'a A. Barbiera i Victora Grignarda i liczne zastosowania w syntezie zostały uhonorowane przyznaniem Nagrody Nobla Grignardowi w 1912 roku. Związki magnezoorganiczne (zwane często związkami Grignarda) otrzymywane są naj-

częściej w reakcji pomiędzy elementarnym magnezem a halogenopochodną węglowodoru. Inercja magnezu do wiązania węgiel-halogen przebiega w sposób rodnikowy (Schemat 1a). Ze względu na silnie spolaryzowane, praktycznie jonowe, wiązanie pomiędzy atomem węgla a magnezem, związki Grignarda charakteryzują się znaczną nukleofilowością, wykazując duże powinowactwo do tworzenia wiązań z elektrofilowymi atomami węgla z niedoborem elektronów, np.: w grupach karbonylowych. Reaktywność związków magnezoorganicznych można wytłumaczyć opierając się na teorii twardych i miękkich kwasów i zasad (HSAB) [21]. Reakcja twardego (miękkiego) kwasu z twardą (miękką) zasadą prowadzi do trwalszego produktu. Przykładowo, w reakcji związku Grignarda z α,β -nienasyconym ketonem, nastąpi addycja nukleofilowa 1,2 – z przyłączeniem grupy organicznej związku magnezoorganicznego do karbonylowego atomu węgla, a nie addycja 1,4. Otrzymywanie pochodnych węglowodorów poprzez reakcje związków Grignarda z elektrofilami jest jedną z bardziej wszechstronnych metod syntezy (Schemat 1b) [22,23].



Schemat 1. a) Otrzymywanie i b) zastosowanie związków Grignarda w syntezie organicznej

Scheme 1. a) General mechanism of a formation of Grignard's reagent and b) their application in organic synthesis

Nieorganiczne, proste sole magnezu wykorzystywane są często jako kwasy Lewisa w syntezie organicznej. Na przykład, bromek magnezu może zwiększać wydajność reakcji metaloorganicznych, addycji nukleofilowej oraz aktywuje dienofile w reakcjach cykloaddycji [24,25]. W alternatywnej wersji przegrupowania pinakolowego, w reakcji epoksydu z $MgBr_2$, można otrzymać odpowiedni keton lub aldehyd [22].

Do otrzymania produktów nieracemicznych z prochiralnych lub achiralnych substratów wymagane jest użycie „chiralnego induktora”. Może nim być chiralny pomocnik, odwracalnie wiązany z substratem, lub chiralny, optycznie czynny katalizator. W przypadku rozważanych tu związków magnezu, chiralność katalizatora wynika z obecności w sferze koordynacyjnej jonu metalu chiralnego liganda (lub ligandów). Jak do tej pory związki magnezu z centrum stereogenicznym

na jonie metalu (tzw. „*chiral-at-metal*”) nie znalazły szerszego zastosowania w syntezie.

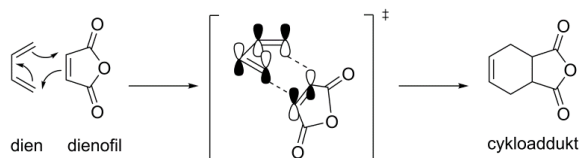
Istnieją dwie drogi otrzymywania chiralnych kompleksów magnezu o aktywności katalitycznej. Pierwsza z nich, wykorzystywana w metodach opisanych poniżej, polega na utworzeniu kompleksu *in situ*, po zmieszanu liganda i odpowiedniej soli magnezu. Natomiast drugi sposób to zubożenie źródła magnezu związkiem wykazującym większą zasadowość [7].

2. REAKCJE PERICYKLICZNE

Reakcje w chemii organicznej mogą przebiegać według trzech głównych mechanizmów: polarnego, rodnikowego i pericyklicznego. Podczas reakcji przebiegających zgodnie z ostatnim z nich wiązania chemiczne są zrywane i powstają jednocześnie, a reakcja przebiega poprzez cykliczny stan przejściowy.

Jedną z najczęściej wykorzystywanych w praktyce reakcji pericyklicznych jest reakcja cykloaddycji [4 + 2] Dielsa-Aldera (D-A) [26], której odkrycie zostało nagrodzone Nagrodą Nobla w 1950 roku. W przypadku najprostszej reakcji pomiędzy sprzężonym dieniem (w konformacji *s-cis*) a dienofilem (zawierającym w strukturze grupę elektronoakceptorową sprzężoną z wiązaniem podwójnym) otrzymywany jest cykliczny produkt. Analizując przebieg takiej reakcji z wykorzystaniem teorii orbitali granicznych, można stwierdzić, że najlepsze nałożenie w stanie przejściowym daje kombinacja wysokoenergetycznego orbitalu HOMO bogatego w elektrony dienu oraz niskoenergetycznego LUMO ubogiego w elektrony dienofila (Schemat 2). Możliwa jest również tzw. reakcja o odwrotnej populacji elektronowej – zachodząca pomiędzy dienofilem z grupami elektronodonorowymi a dieniem ze sprzężoną grupą elektronoakceptorową. Wówczas następuje kombinacja orbitalu LUMO dienu i HOMO dienofila [22].

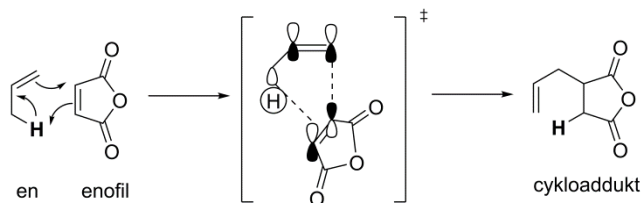
Cykloaddycja Dielsa-Aldera jest dogodną metodą otrzymywania nienasyconych związków o pierścieniach pięcio- i sześcioczłonowych [22,27]. Dienofil ma charakter zasady Lewisa, stąd jego oddziaływanie z katalizatorem o charakterze kwasu Lewisa powoduje dodatkową aktywację poprzez efekt wyciągania elektronów. Co istotne, w reakcji D-A mogą tworzyć się wiązania węgiel-heteroatom, jeżeli reakcja przebiega, np.: między ketonem a dieniem [28].



Schemat 2. Przykład reakcji Dielsa-Aldera

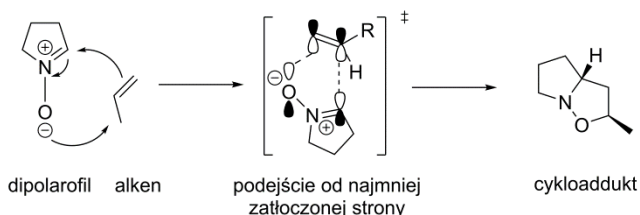
Scheme 2. An example of Diels-Alder reaction

Z kolei w reakcji enowej Aldera (Schemat 3) nie powstaje nowy układ cykliczny, ponieważ jedno z wiązań podwójnych dienu (z reakcji Dielsa-Aldera) jest tu zastąpione wiązaniem C-H.



Schemat 3. Przykład reakcji enowej Aldera
Scheme 3. An example of Alder-ene reaction

1,3-Dipolarna cykloaddycja (cykloaddycja [3 + 2]) przebiegająca pomiędzy dipolarofilem (takim jak, np.: *N*-tlenek iminy – nitron) a alkenem pozwala otrzymywać produkty zawierające pierścienie pięcioczłonowe (Schemat 4).

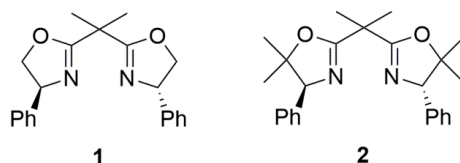


Schemat 4. Przykład reakcji 1,3-dipolarniej cykloaddycji.
Scheme 4. An example of 1,3-dipolar cycloaddition.

3. KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI MAGNEZU REAKCJE PERICYKLICZNE

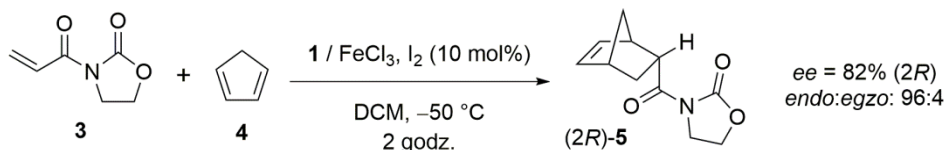
3.1. REAKCJA *KARBO*-DIELSA-ALDERA

Pionierem wykorzystania związków kompleksowych metali ziem alkalicznych w katalitycznej reakcji D-A był zespół Coreya. W 1991 roku [29], wykazano, że kompleks żelaza(III) z (*S,S*)-fenylobisoksazoliną **1** (Rysunek 3, Schemat 5) katalizuje wysoce stereoselektywnie reakcję pomiędzy 3-akroleino-1,3-oksazolideno-2-nem (**3**) a cyklopentadienem (**4**) [30]. Podobna reakcja katalizowana kompleksem magnezu z ligandem **2** (Rysunek 3) charakteryzowała się wyższym stopniem indukcji asymetrycznej, ale otrzymywany był enancjomer produktu **5** (Schemat 6) [31].



Rysunek 3. Struktury (*S,S*)-fenylobisoksazolinowych ligandów tworzących z kationami żelaza(III) lub magnezu chiralne kompleksy katalizujące reakcje cykloaddycji karbo-Dielsa-Aldera

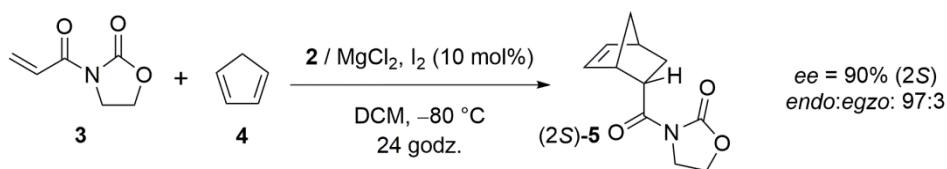
Figure 3. Structures of (*S,S*)-phenylbisoxazoline ligands, which combined with iron(III) or magnesium cation led to formation of chiral complexes efficiently catalyzing carbo-Diels-Alder cycloaddition



Schemat 5. Katalityczna reakcja cykloaddycji katalizowana chiralnym kompleksem żelaza(III) z **1**

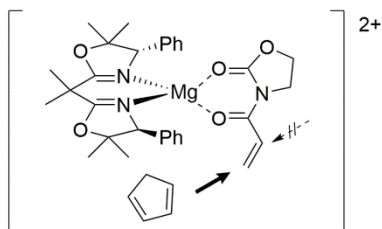
Scheme 5. Catalytic cycloaddition reaction catalyzed by chiral complex of iron(III) with **1**

W reakcji pomiędzy **3** a **4** katalizowanej oktaedrycznym kompleksem żelaza(III) z ligandem **1**, otrzymano z produkt **5**, o konfiguracji *R* na atomie węgla C2 [32], charakteryzujący się wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Modyfikacja struktury **1** poprzez podstawienie pierścienia oksazolinowego grupami metylowymi zmniejsza możliwość rotacji grup fenyłowych liganda **2**. Z kolei zastąpienie jonu żelaza – jonem magnezu zmienia strukturę kompleksu, stopień indukcji asymetrycznej i konfigurację produktu **5**. Według oryginalnej propozycji Coreya, w stanie przejściowym, w kompleksie katalizator magnezowy-substrat, kompleks przyjmuje geometrię tetraedryczną, co powoduje przesłonięcie jednego z lic dienofila (Rysunek 4) i w konsekwencji zwiększa stopień indukcji enancjomerycznej (*ee* = 90%) i nieznacznie wpływa na proporcję diastereoizomerów *endo* i *egzo* [32].



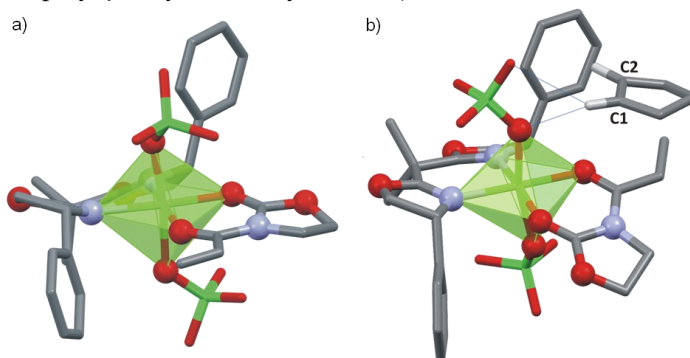
Schemat 6. Katalityczna reakcji cykloaddycji katalizowana chiralnym kompleksem magnezu

Scheme 6. Catalytic cycloaddition reaction catalyzed by chiral magnesium complex



Rysunek 4. Struktura kompleksu aktywnego i możliwy sposób podejścia dienu do dienofila
 Figure 4. Structure of the active complex and possible mode of approaching of the diene to the dienophile

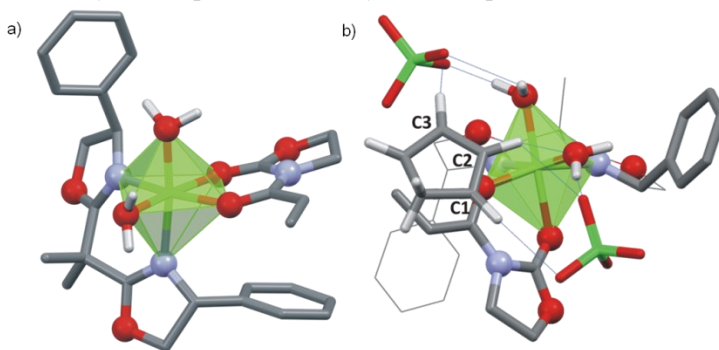
W 2022 roku zespół Casaliego przeprowadził analizy teoretyczne reakcji pomiędzy substratami **3** a **4** (Schemat 6), w różnych warunkach i z oboma enancjomerami liganda **1** [33]. Obliczenia zostały wykonane na podstawie prac eksperymentalnych przeprowadzonych w 1996 roku przez Desimoniego [34], Carbone'a w 1998 [35] i Evansa w 1999 roku [36]. Związana z charakterem anionu geometria kompleksu substrat-katalizator oraz stanu przejściowego umożliwia odpowiednie podejście dienu i kontrolę kursu stereochemicznego reakcji. W przypadku reakcji pomiędzy **3** a **4** prowadzącej do (*2S*)-**5** przeprowadzono ją w obecności chloranu(VII) magnezu i liganda (*R*)-**1** [34]. Z dwu alternatywnych struktur oktaedrycznych kompleksu dienofil-katalizator preferowana termodynamicznie była ta z anionami chloranowymi umieszczonymi diaksjalnie (Rysunek 5a). W zaproponowanej strukturze stanu pośredniego jako czynniki stabilizujące można wyróżnić oddziaływania atomów tlenu anionów chloranowych z atomami wodoru (atom wodoru przyłączony do C1) oraz oddziaływania C–H... π (atom wodoru przyłączony do C2, Rysunek 5b).



Rysunek 5. Struktura a) oktaedrycznego kompleksu dienofil-katalizator-aniony chloranowe(VII) i b) oktaedrycznego stanu przejściowego. Struktury wygenerowane na podstawie danych z publikacji Casaliego [33]

Figure 5. Structure of a) octahedral dienophile-catalyst-perchlorate anions complex and b) octahedral transition state. Structures generated on the basis of data from Casali's publication [33]

W przypadku występowania obok jonów chloranowych dwóch równoważników molowych wody [34,35] kompleks dienofil-katalizator-woda również przyjmuje geometrię oktaedryczną, jednak jedna cząsteczka H₂O przyjmuje położenie aksjalne, a druga ekwatorialne (Rysunek 6a). W tym przypadku aniony chloranowe również odgrywają ważną rolę – pozostając w drugiej sferze koordynacyjnej ich atomy tlenu oddziałują z atomami wodoru cząsteczek wody. Jako oddziaływania stabilizujące można wymienić słabe wiązania, które tworzą atomy tlenu z atomami wodoru cyklopentadienu (atomy wodoru dołączone do C1 i C3, Rysunek 6b) oraz tzw. „mostkujące wiązania wodorowe” (*ang.* „bridged-H-bonds”) tworzone zarówno z atomami tlenu wody, jak i nadchloranu (atom wodoru dołączony do C2, Rysunek 6b). Atak od strony lica *Si* prowadzi do uzyskania w przewodzie (2*R*)-5.

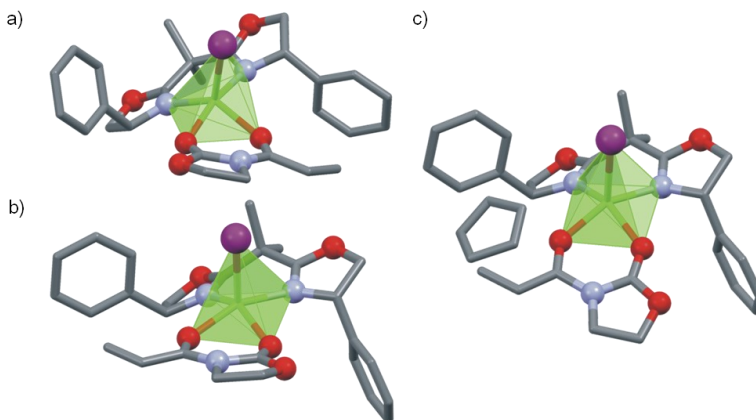


Rysunek 6. Struktura a) oktaedrycznego kompleksu dienofil-katalizator-woda i b) oktaedrycznego stanu przejściowego z zaznaczonymi oddziaływaniami z anionami chloranowymi(VII). Struktury wygenerowane na podstawie danych z publikacji Casaliego [33]

Figure 6. Structure of a) octahedral dienophile-catalyst-water complex and b) octahedral transition state with indicated interactions with perchlorate anions. Structures generated on the basis of data from Casali's publication [33]

Bardzo ciekawym przykładem jest reakcja pomiędzy **3** a **4**, w której katalizatorem jest kompleks (*S,S*)-**1** z jodkiem magnezu z dodatkiem jodu [36]. W przypadku struktur kompleksu dienofil-katalizator-anion jodkowy można zaproponować dwie struktury o zbliżonej trwałości. W tym przypadku jeden anion jest związany jako ligand (oznaczony kolorem fioletowym na Rysunku 7), ponieważ drugi tworzy anion I₃⁻ z jodem cząsteczkowym. Dlatego w przypadku obydwu zaproponowanych struktur liczba koordynacyjna magnezu wynosi 5, a geometrię kompleksów można scharakteryzować jako pośrednią pomiędzy piramidą o podstawie kwadratu a bipiramidą trygonalną (dla pierwszego możliwego stanu przejściowego, Rysunek 7a) i jako piramidę o podstawie kwadratu (Rysunek 7b). Na Rysunku 7c przedstawiono strukturę stanu przejściowego o najniższej energii i praktycznie takiej samej geometrii, jak kompleksu przedstawionego na Rysunku 8b,

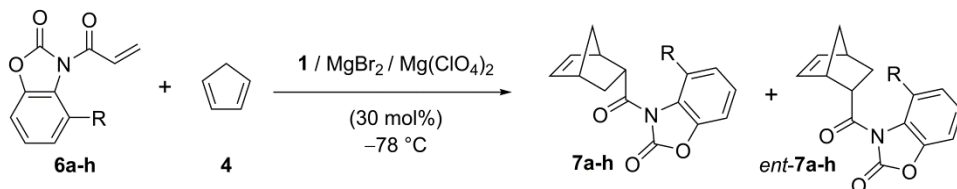
co umożliwiła podejście dienu od strony lica *Si* i otrzymanie produktu o sensie chiralności *2R*.



Rysunek 7. a) i b) Dwie prawdopodobne struktury kompleksu dienofil-katalizator-anion jodkowy, c) struktura stanu przejściowego o geometrii piramidy kwadratowej. Struktury wygenerowane na podstawie danych z publikacji Casali'ego [33]

Figure 7. a) and b) Two possible structures of dienophile-catalyst-iodide anion complex, c) structure of a square-pyramidal transition state. Structures generated on the basis of data from Casali's publication [33]

Badania zespołu Renauda pozwoliły na powiązanie struktury substratu i katalizatora ze stopniem indukcji asymetrycznej [37]. W reakcji podstawionych w pozycji C3 *N*-akroleilo-1,3-benzoksazolin-2-(3*H*)-onów (**6**) z cyklopentadienem, w obecności tworzącego się *in situ* kompleksu liganda **1** z odpowiednią solą magnezu, wraz ze wzrostem objętości podstawnika *R* dienofila zwiększał się znacząco nadmiar enancjomeryczny produktu **7** (Schemat 7).



Schemat 7. Reakcja DA pomiędzy **4** a **6** prowadząca do produktów **7**

Scheme 7. DA reactions between **4** and **6**, which led to the formation of adducts **7**

Przeprowadzając reakcje kompleksami liganda **1** z kwasami Lewisa – $Mg(ClO_4)_2$ (zarówno uwodnionym, jak i bezwodnym) oraz $MgBr_2$, uzyskiwano wysokie wydajności chemiczne i wysokie nadmiary diastereoizomeryczne (wyd.: 92–98%, *de* = 10:1–40:1 *endo:egzo*), ale nadmiary enancjomeryczne produktów nie przekraczały 88% (Tabela 1). Na ostateczny wynik reakcji wpływ miały: stopień

uwodnienia soli magnezu, rodzaj przeciwjonu, czas reakcji oraz rodzaj podstawnika R dienofila.

Tabela 1. Wpływ przeciwjonu, podstawnika R dienofila oraz czasu na wydajność, proporcję diastereoizomerów *endo/egzo* oraz nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji [37]

Table 1. Effect of a counterion, substituent R of the dienophile, and the duration of the reaction on its yield, *endo/egzo* ratio and enantiomeric excess of the product [37]

Produkt	R	czas [godz.]	wydajność (<i>endo/egzo</i>)	<i>ee</i> (<i>endo</i>) ^[a]
katalizator: 30 mol% MgBr₂				
7a	H	3	98% (22:1)	14% (<i>S</i>)
7b	Me	7	97% (32:1)	74% (<i>S</i>)
7c	Et	7	97% (33:1)	76% (<i>S</i>)
7d	Bn	5	97% (11:1)	86% (<i>S</i>)
7e	PMB	5	97% (16:1)	88% (<i>S</i>)
7f	CH _t -Bu	10	97% (20:1)	10% (<i>S</i>)
7g	CH(Ph) ₂	9	97% (17:1)	72% (<i>S</i>)
7h	TMS	9	97% (40:1)	40% (<i>S</i>)
katalizator: 30 mol% Mg(ClO₄)₂				
7a	H	1,5	97% (10:1)	46% (<i>R</i>)
7a	H	15	96% (12:1)	70% ^[b] (<i>R</i>)
7b	Me	1,5	96% (40:1)	82% (<i>S</i>)
7b	Me	17	98% (34:1)	86% (<i>S</i>)
7d	Bn	2	92% (32:1)	88% (<i>S</i>)

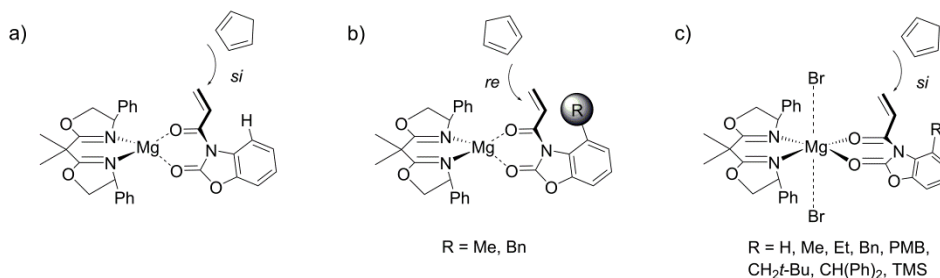
^[a] W nawiasie konfiguracja absolutna centrum stereogenicznego na atomie 2C [b] Mg(ClO₄)₂ suszony bezpośrednio przed reakcją.

W trwającej 1,5 godziny reakcji **4** z niepodstawionym dienofilem (R = H), którą katalizował kompleks liganda **1** z uwodnionym Mg(ClO₄)₂, uzyskany dla izomeru *2R* nadmiar enancjomeryczny wynosił jedynie 46%. Wydłużenie czasu reakcji do 15 godzin oraz użycie dokładnie odwodnionej soli spowodowało wzrost *ee* produktu do 70%. Zarówno podstawienia dienofila większymi objętościowo grupami, np.: metylową lub benzylową, czas reakcji oraz uwodnienie soli, nie miały znaczącego wpływu na stereochemiczny kurs reakcji. W przeciwieństwie do niepodstawionego substratu, w tych przypadkach otrzymywano wyłącznie produkty o konfiguracji *2S*.

W przypadku zastosowania bromku magnezu, otrzymane produkty charakteryzowały się konfiguracją *S* atomu węgla C2. Rodzaj przeciwjonu ma zatem wpływ na strukturę stanu przejściowego. Przypuszcza się, że w obecności bromku magnezu tworzą się kompleksy oktaedryczne, natomiast z wysuszonym chloranem(VII) magnezu – tetraedryczne. W tym drugim przypadku, niepodstawiony substrat reaguje od strony lica *Si* dając produkt o konfiguracji *2R* (Rysunek 8a), natomiast w przypadku większej zawady sterycznej preferowane jest podejście dienu od lica *Re* (Rysunek 8b). W reakcjach z użyciem bromku magnezu (oktaedryczna struktura stanu pośredniego, Rysunek 8c) wielkość podstawnika nie miała wpływu na sens chiralności produktu i we wszystkich przypadkach otrzymano izomer *S* (*ee* =

10–88%) [38]. Jest to interesujący przykład katalizatora, który w zależności od warunków pozwala otrzymać obydwa enancjomery tego samego produktu. Ponadto, zastosowanie kompleksu chloranu(VII) magnezu z ligandem **1** w reakcjach pomiędzy substratami **3** a **4**, prowadzonymi w warunkach bezwodnych lub przy współdziałaniu dwóch równoważników molowych wody, pozwala na otrzymywanie produktów o przeciwnych konfiguracjach absolutnych atomu węgla C2. To zjawisko tłumaczone jest obecnością wody łatwo koordynującej kation centralny, co w konsekwencji prowadzi do utworzenia kompleksu oktaedrycznego [34,35,39,40,41].

Opisane powyżej reakcje D-A są przykładem tzw. syntezy kontrolowanej chiralnym kwasem Lewisa (*ang.* Chiral Lewis Acid Controlled Synthesis – CLAC Synthesis) [41,42] – syntezy obydwóch enancjomerów z tego samego substratu. Możliwe jest to po odpowiednich modyfikacjach chiralnego katalizatora polegających m.in.: na wprowadzeniu zawady sterycznej, zmiany kationu centralnego lub zmianie przeciwjonu prowadzącej do odmiennej geometrii stanu pośredniego i dostępności stron lic *Re* i *Si* podczas ataku dienu.

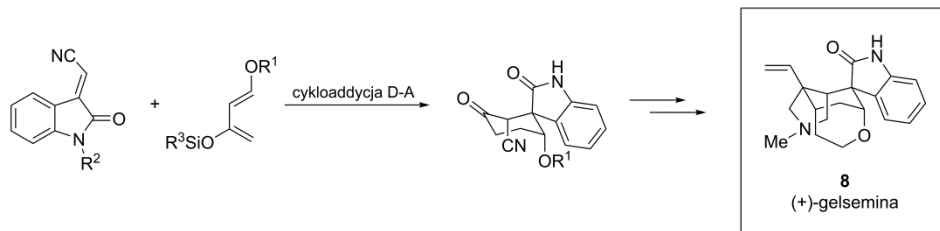


Rysunek 8. Postulowane drogi podejścia dienu do dienofila
Figure 8. Postulated ways of approaching the diene to the dienophile

Analogiczne reakcje, katalizowane kompleksami otrzymanymi *in situ* z Zn(OTf)₂ lub Cu(OTf)₂, charakteryzowały się podobnymi wydajnościami, ale czystość enancjomeryczna produktów była dużo niższa.

W 2010 roku Ishikara opisał właściwości katalityczne pochodnych fosforanów metali ziem alkalicznych, których chiralność była wynikiem obecności fragmentu BINOL-u [43]. Zaletą takich układów katalitycznych była przede wszystkim wysoka stabilność i mniejsza kwasowość Lewisa. Badania dotyczące tej tematyki były kontynuowane przez Antillę, który w 2013 roku opisał nową katalityczną metodę enancjoselektywnej syntezy chiralnych spiroooksindoli. Reakcje były katalizowane przez kompleks generowany *in situ* ze sterycznie zatłoczonego fosforanu, zawierającego szkielet BINOL-u, oraz soli magnezu [44]. Mimo że sześci-

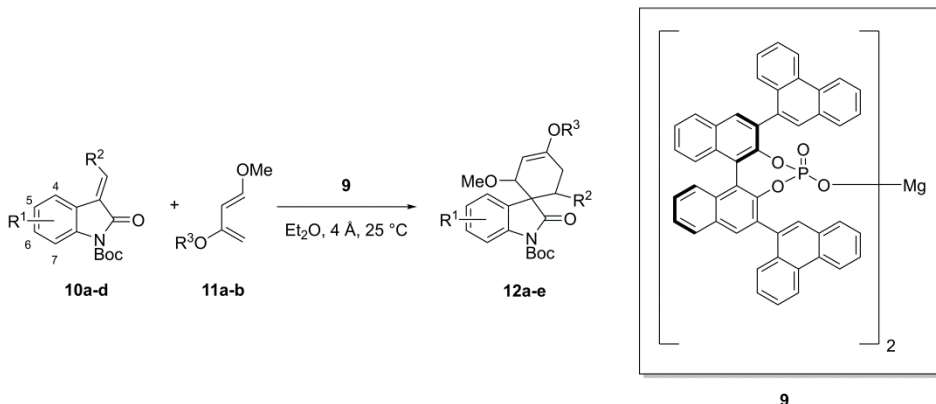
członowe spirocykliczne oksindole są często występującymi motywami strukturalnymi w produktach naturalnych i w blokach budulcowych farmaceutyków, dotychczas znanych jest jedynie kilka metod ich syntezy [45]. Przykładowo, wykorzystanie reakcji D-A w nowej metodzie syntezy umożliwia otrzymanie szkieletu (+)-gelseminy (*ang.* Gelsemine) (**8**) – alkaloidu wyizolowanego z kwitnącej rośliny z gatunku *Gelsemium*, występującej w strefie subtropikalnej i tropikalnej i wykorzystywanej w farmacji (Schemat 8) [46-48].



Schemat 8. Synteza prekursora (+)-gelseminy w reakcji cykloaddycji

Scheme 8. Synthesis of (+)-Gelsemine precursor through cycloaddition reaction

Antilla i współpracownicy w asymetrycznej reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy pochodnymi oksindolu (**10**) i dienu Danishefsky'ego (**11**) [49], zastosowali katalizator **9**, stanowiący kompleks chiralnego fosforanu, zawierającego szkielet BINOL-u podstawionego w pozycji 9 grupą fenantrylową, oraz kationu magnezu (Schemat 9). Bogata w elektrony cząsteczka **11** umożliwia syntezę nienasyconego sześcioczłonowego pierścienia, który może być później w prosty sposób funkcjonalizowany. Istotne jest, że w metodzie tej cząsteczka otrzymanego produktu zawiera czwartorzędowe centra stereogeniczne.

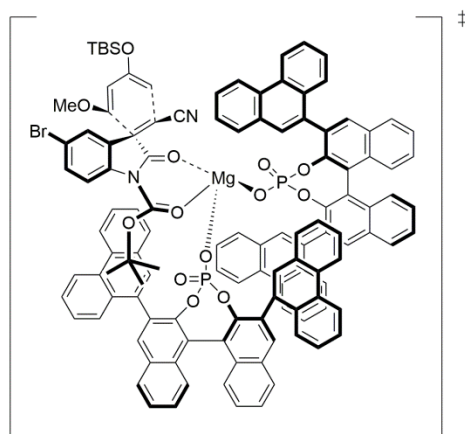


Schemat 9. Katalizowana kompleksem magnezu **9** reakcja cykloaddycji pomiędzy pochodnymi oksindolu i dienami Danishefsky'ego

Scheme 9. Mg-Catalyzed cycloaddition between oxindole derivatives and Danishefsky's dienes

W trakcie optymalizacji warunków reakcji, autorzy wykazali wpływ rozpuszczalnika, czasu trwania reakcji i dodatku sit molekularnych. Stosując tetrachlorometan, chloroform i tetrahydrofuran jako rozpuszczalniki, nadmiary enancjomeryczne produktów były umiarkowane. Co więcej, porównując do rezultatów reakcji przeprowadzonych w toluenie, heksanie i eterze dietylowym, produkty charakteryzowały się przeciwnym sensem chiralności. W tych przypadkach produkty również nie były znacząco enancjomerycznie wzbogacone. Wynikiem reakcji prowadzonych w dichlorometanie było otrzymanie racematu.

Wzrost wydajności oraz nadmiaru enancjomerycznego i diastereomerycznego produktu oraz skrócenie czasu reakcji z 18 godzin do 5 minut możliwe było po dodaniu aktywowanych sit molekularnych (4Å). Mimo że szczegółowy mechanizm nie jest jeszcze znany, jest wysoce prawdopodobne, że kation magnezu wiąże się koordynacyjnie z dwiema cząsteczkami wody, co skutkuje utworzeniem nieaktywnego katalitycznie kompleksu o geometrii oktaedrycznej. Postulowana rola sit molekularnych polega na usunięciu wody ze środowiska reakcji, co pozwala zachować tetraedryczną geometrię kompleksu i stanu przejściowego. Zatłoczony sterycznie podstawnik 9-fenylonantranilowy blokuje jedną („górną”) stronę wiązania podwójnego węgiel-węgiel oksindolu. Ponieważ w stanie przejściowym tylko dolny fragment jest dostępny, w nadmiarze otrzymuje się cykloaddukt *endo* (Rysunek 9).



Rysunek 9. Zaproponowana struktura stanu przejściowego katalizowanej kompleksem magnezu reakcji cykloaddycji pomiędzy oksindolem a dienem Danishefsky'ego

Figure 9. Proposed transition state for Mg-catalyzed cycloaddition between oxindole and Danishefsky's diene

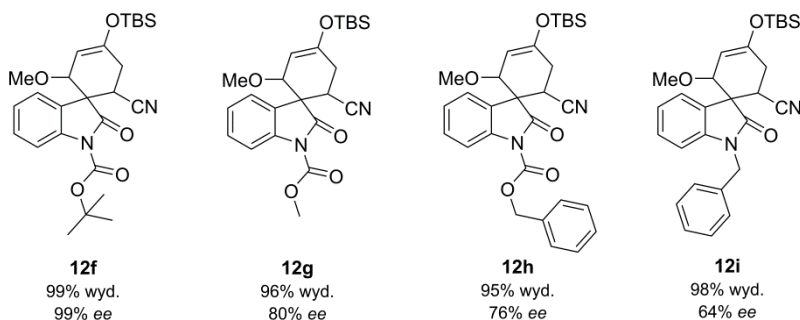
Tabela 2. Wpływ podstawników R, ilości katalizatora oraz czasu trwania reakcji na jej wydajność, nadmiar enancjomeryczny i stosunek diastereomeryczny produktów **12** (Schemat 9) [44]

Table 2. Effect of the R substituents, amount of the catalyst and the duration of the reaction on its yield, enantiomeric excess and diastereomeric ratio of the products **12** (Scheme 9) [44]

Produkt	R ¹	R ²	R ³	ilość kat.	czas	wyd.	ee	egzo:endo
12a	5-OMe	CN	TBS	5 mol%	10 min	95%	99%	99:1
12b	5-Br	CN	TBS	10 mol%	5 min	92%	98%	99:1
12c	5,7-di-Me	CN	TBS	5 mol%	20 min	98%	99%	99:1
12d	6-Br	CO ₂ Me	TBS	10 mol%	30 min	88%	95%	99:1
12e ^[a]	5-Me	CN	TMS	5 mol%	5 min	90%	99%	99:1

^[a] **12e** dodatkowo potraktowany metanolem, aby usunąć grupę TMS i utworzyć sześcioczłonowy nasycony cykliczny keton.

Zarówno grupy elektronodonorowe, jak i elektroakceptorowe w cząsteczce substratu były dobrze tolerowane i nie miały wpływu na wydajność i nadmiary enancjomeryczne i diastereomeryczne (Tabela 2). Wydajności reakcji oscylowały wokół 90%, rzadko osiągając wartość mniejszą od 95%. Zwiększenie skali reakcji, w celu otrzymania gramowych ilości produktu **12c**, nie miało znaczącego wpływu na wydajność (96%), ani na nadmiar enancjomeryczny (99%) i proporcję diastereomerów (99:1) produktu.



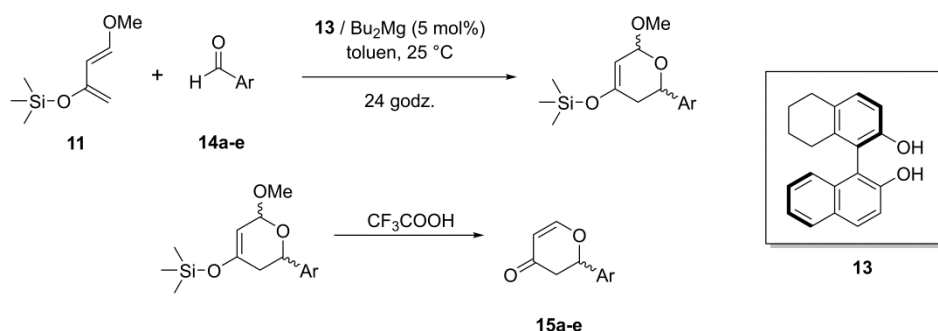
Rysunek 10. Wpływ sposobu podstawienia atomu azotu na wydajność i nadmiar enancjomeryczny produktów **12**

Figure 10. Effect of a nitrogen atom substitution on yield and enantiomeric excess of the products **12**

W stanie przejściowym, stopień zatłoczenia sterycznego ugrupowań amidowych jest kluczowy dla indukcji chiralności (Rysunek 10). Skoordynowany do chiralnego fosforanu kation magnezu wiąże się z atomami tlenu obydwu grup karbonylowych ugrupowania indolowego oraz atomem tlenu z grupy ochronnej przyłączonej do atomu azotu.

3.2. REAKCJA HETERO-DIELSA-ALDERA

W 2008 roku zespół Dinga jako pierwszy przeprowadził reakcję *okso*-Dielsa-Aldera, w której funkcję katalizatora spełniał kompleks magnezu z pochodną 1,1'-bi-2-naftolu **13** (Schemat 10) [50]. Reakcja przebiegała pomiędzy aromatycznymi aldehydami **14** a dienem Danishefsky'ego (dienem Kitahary) (**11** = *trans*-1-metoksy-3-trimetylosilyloksy-1,3-butadienem). Ze względu na obecność atomów tlenu w strukturze, dien **11** znajduje szczególne zastosowanie w reakcjach cykloaddycji Dielsa-Aldera. Cząsteczka **11** jest bogata w elektrony, a otrzymywane α,β -nienasycone sześcioczłonowe cykliczne ketony, ze względu na obecność grupy -OTMS bardzo łatwo poddać dalszej funkcjonalizacji [49,51]. Otrzymane przez Dinga optycznie czynne 2-podstawione 2,3-dihydro-4*H*-piran-4-ony znajdują zastosowanie w syntezie licznych związków, w tym pochodzenia naturalnego [52-54].



Schemat 10. Reakcje *okso*-Dielsa-Aldera pomiędzy dienem Danishefsky'ego (**11**) a aldehydami aromatycznymi **14**

Schemat 10. The *oxo*-Diels-Alder reaction between Danishefsky diene (**11**) and aromatic aldehydes **14**

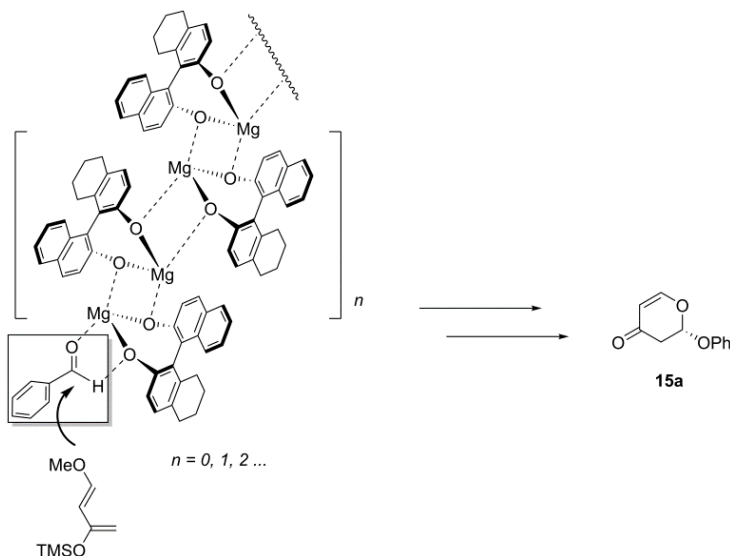
Reakcje **11** z aromatycznymi aldehydami **14**, w obecności kompleksu **13**-Mg, prowadziły do produktów **15**, otrzymywanych z wysokimi wydajnościami (80-99%) oraz nadmiarami enancjomerycznymi ($ee = 85-99\%$, Tabela 3). Konfiguracja absolutna została przypisana produktom znanym.

Tabela 3. Wpływ struktury aldehydu **11** na wydajność i nadmiar enancjomeryczny produktów **15** [50]
Table 3. Effect of the aldehyde **11** structure on yield of the reactions and enantiomeric excesses of the products **15** [50]

Produkt	Ar	wydajność	$ee^{[a]}$
15a	C ₆ H ₅	99%	99% (<i>S</i>)
15b	3-MeOC ₆ H ₄	99%	97%
15c	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CHCH	99%	97% (<i>S</i>)
15d	3-MeC ₆ H ₄	99%	97%
15e	2-MeC ₆ H ₄	99%	96% (<i>S</i>)

^[a] W nawiasie konfiguracja absolutna centrum stereogenicznego na atomie 2C.

Reakcje pomiędzy **11** a aldehydami aromatycznymi **14** charakteryzują się nieliniową zależnością pomiędzy czystością enancjomeryczną produktu a czystością enancjomeryczną katalizatora [55-57]. Postulowaną przyczyną występowania efektów nieliniowych jest agregacja katalizatora, efekt często występujący w tego typu reakcjach katalitycznych oraz w przypadku kompleksów magnezu [58]. Takie supramolekularne katalizatory (przedstawione schematycznie na Rysunku 11) wykazują znacznie większą aktywność katalityczną niż katalizatory niezasocjowane.



Rysunek 11. Proponowany mechanizm reakcji pomiędzy **11** a **14**

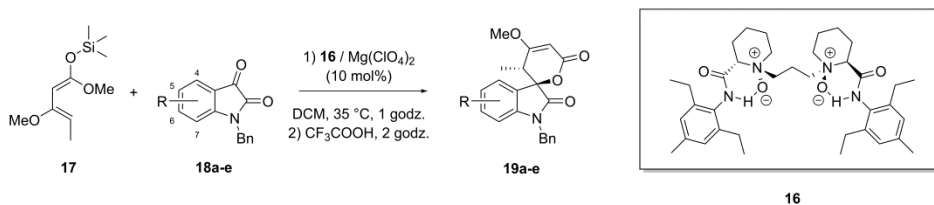
Figure 11. Proposed mechanism of the reaction between **11** and **14**

Dien Brassarda [59], czyli (*1E*)-1,3-dimetoksy-1-trimetylosiloksy-1,3-butadien (**17**), jest również często wykorzystywany w stereoselektywnych reakcjach Dielsa-Aldera prowadzących do otrzymania optycznie czynnych sześcioczłonowych δ -laktonów [60]. Te z kolei stanowią fragmenty biologicznie aktywnych produktów naturalnych, a ponadto stanowią użyteczne syntony w syntezie organicznej [61].

Reakcje pomiędzy izatynami, stanowiącymi jedną z bardziej obiecujących klas związków karbonylowych [62] a dienami Brassarda pozwalają na bezpośrednią syntezę serii aktywnych biologicznie chiralnych spirolaktonów [63,64].

Pierwsze katalityczne asymetryczne reakcje hetero-Dielsa-Aldera pomiędzy dienem Brassarda **17** a izatynami **18** zostały opisane przez Fenga i współpracowników w 2014 roku (Schemat 11) [65]. Jako katalizator wykorzystano kompleks chloranu(VII) magnezu z charakteryzującym się dużą zawadą steryczną ligandem **16**, będącym pochodną kwasu L-pipekolinowego [66,67]. Warto pod-

kreślić, że otrzymane spiroolaktony zawierały czwartorzędowe centra stereogeniczne – elementy chiralności trudne do generowania w sposób wysoce stereoselektywny.



Schemat 11. Katalizowana magnezem reakcja pomiędzy dienem Brassarda (**17**) a izatynami **18** prowadząca do spiroolaktonów **19**

Scheme 11. Mg-Catalyzed reaction between Brassard's diene (**17**) and isatins **18** providing spiroactones **19**

W reakcji pomiędzy **17** a **18** otrzymano z wysokimi wydajnościami (90-99%) i nadmiarami enancjomerycznymi ($ee = 96-99\%$) produkty **19** o konfiguracji R,R centrów stereogenicznych (Tabela 4).

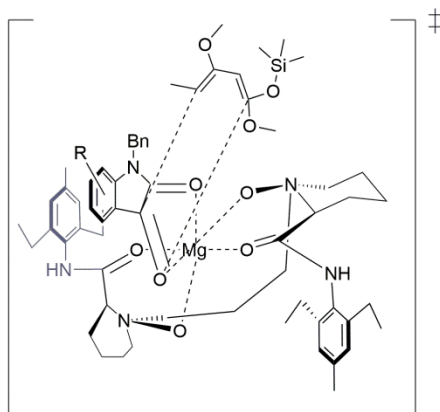
Tabela 4. Wpływ podstawnika R na wydajność, stosunek diastereoizomerów, nadmiary enancjomeryczne i proporcje diastereoimerów produktów **19** (Schemat 11) [65]

Table 4. Effect of the R substituents on the yield of the reaction, enantiomeric excess and diastereomeric ratio of products **19** (Scheme 11) [65]

Produkt	R	wydajność	ee	dr
19a	5-Br	93%	96%	95:5
19b	7-Me	99%	99%	98:2
19c	5,7-di-Me	90%	98%	98:2
19d	5-OMe	99%	99%	97:3
19e	7-CF ₃	99%	98%	92:8

Zwiększenie skali reakcji spowodowało niewielki spadek wydajności (do 89%) przy zachowaniu wysokiego nadmiaru enancjomerycznego ($ee = 95\%$) produktu **19a**.

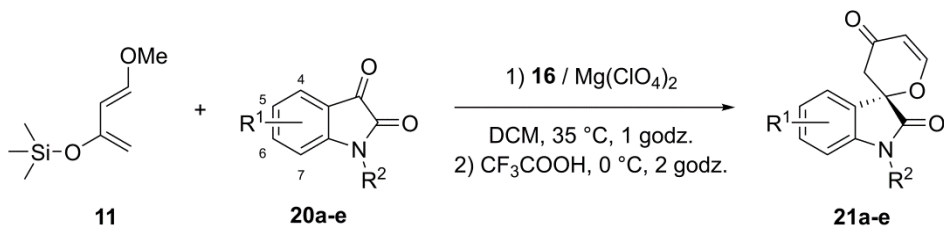
Bazując na wynikach wcześniejszych badań oraz na korelacjach stereochemicznych, została zaproponowana struktura stanu przejściowego reakcji, w którym następuje chiralna indukcja od katalizatora do prochiralnego substratu (Rysunek 12). Według tej propozycji kation magnezu jest kompleksowany dyleptycznie przez dwie sąsiadujące grupy karbonylowe izatyny oraz dwa atomy tlenu liganda. W kompleksie lico Re jest zasłonięte przez duże objętościowo grupy 2,6-dietylo-4-metylofenylowe liganda **16**, a jedyną stroną możliwą do ataku dienu jest lico Si .



Rysunek 12. Proponowany stan przejściowy reakcji *oxo*-D-A katalizowanej kompleksem magnezu i liganda **16**

Figure 12. Proposed transition state for Mg-**16** complex-catalyzed *oxo*-D-A reaction

Feng i współpracownicy, w 2014 roku, opublikowali również wyniki badań nad reakcjami hetero-D-A pomiędzy dienem Danishefsky'ego (**11**) a izatynami (**20**) (Tabela 5), α -ketoestrami (**22a-d**) i β,γ -nienasyconymi ketoestrami (**22e-f**) (Tabela 6) [68]. W przypadku β,γ -nienasyconych ketoestrów, reakcja *oxo*-D-A konkuruje z cykloaddycją karbo-D-A [69]. Również w tym przypadku katalizatorem jest generowany *in situ* kompleks chloranu(VII) magnezu i liganda **16**. Co istotne, w porównaniu do opisanych powyżej badań Fenga, możliwe było znaczące zmniejszenie ilości katalizatora z 10 do 0,1 mol% (Schemat 12), co jest przypisywane strukturze substratu. W przypadku dienu Brassarda (**17**), ze względu na terminalne podstawniki metoksylove, kontrola stereochemii reakcji była trudniejsza, stąd konieczność zastosowania większych ilości chiralnego katalizatora.



Schemat 12. Katalizowana kompleksem magnezu i liganda **16** reakcja pomiędzy dienem Danishefsky'ego a izatynami

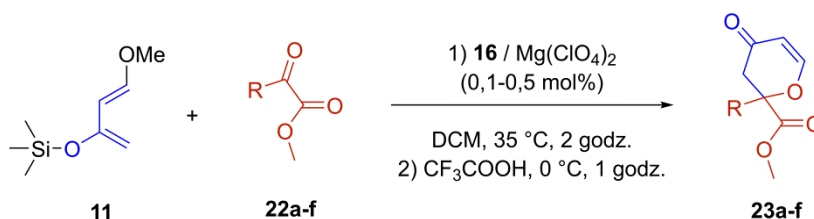
Scheme 12. **16**-Mg-Catalyzed reaction between Danishefsky's diene and isatins

Tabela 5. Wpływ podstawnika R i ilości katalizatora na wydajność reakcji i nadmiar enancjomeryczny produktu o konfiguracji *S* centrum stereogenicznego [68]

Table 5. Effect of the R substituents and the amount of the catalyst on the yield of reaction and enantiomeric excess of the product with *S* configuration of stereocentre [68]

Produkt	R ¹	R ²	ilość kat.	wydajność	ee
21a	H	Bn	0,1 mol%	99%	98%
21b	6-Br	Bn	0,5 mol%	94%	97%
21c	5-OMe	Bn	0,1 mol%	96%	98%
21d	H	Allil	0,1 mol%	99%	98%
21e	H	PMB	0,1 mol%	96%	98%

Reakcje przeprowadzone z α -ketoestrami (**22a-d**) i β,γ -nienasyconymi α -ketoestrami (**22e-f**) (Schemat 13) umożliwiły otrzymanie praktycznie optycznie czystych produktów **23**. Zestawienie wyników, pokazane w Tabeli 6, sugeruje niewielki, wręcz pomijalny, efekt grup elektronodonorowych jak i elektronoakceptorowych na wydajność reakcji.



Schemat 13. Reakcja hetero-D-A pomiędzy dienem Danishefsky'ego a α -ketoestrami, katalizowana kompleksem chloranu magnezu i liganda **16**

Scheme 13. Hetero-D-A reaction between Danishefsky's diene and α -ketoesters, catalyzed by Mg-**16** complex

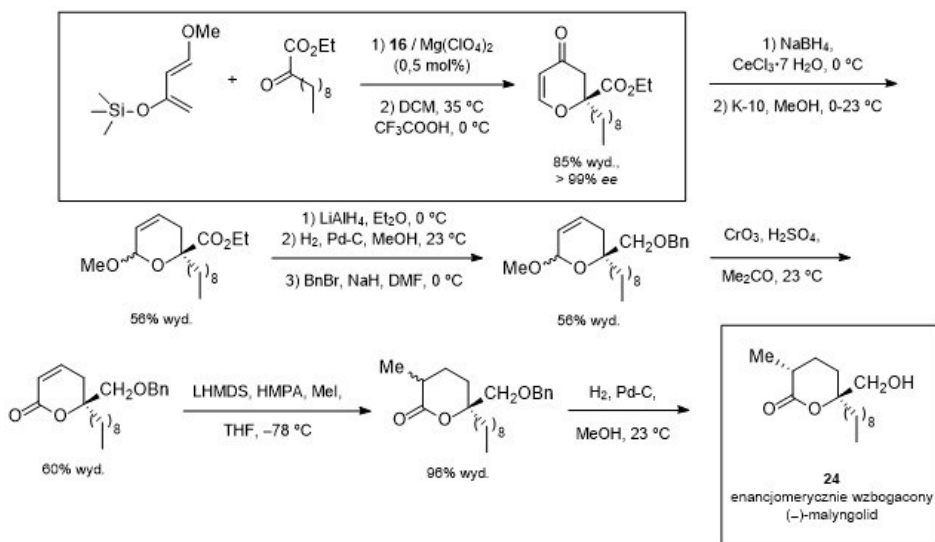
Tabela 6. Wpływ podstawnika R na wydajność reakcji i nadmiar enancjomeryczny produktów reakcji hetero-D-A pomiędzy dienem Danishefsky'ego a α -ketoestrami, katalizowanych kompleksem magnezu i liganda **16** [68]

Table 6. Effect of the R substituent on the yield and enantiomeric excess of the products of hetero-D-A reactions between Danishefsky's diene and α -ketoesters, catalyzed by Mg-**16** complex [68]

Produkt	R	wydajność	ee
23a	3-VB	97%	> 99%
23b	4- <i>t</i> Bu(Me) ₂ C ₆ H ₄	96%	> 99%
23c	4-CF ₃ C ₆ H ₄	91%	> 99%
23d	3-BDOX	91%	> 99%
23e	1-NaphCHCH	91%	> 99%
23f	3-MeOC ₆ H ₄ CHCH	92%	> 99%

Efektom badań była nowa metoda syntezy kluczowego produktu pośredniego w syntezie (–)-malynolidu (*ang.* Malynolide, **24**, Schemat 14) – antybiotyku pozyskiwanego z alg *Lyngbya majuscula* występujących u wybrzeży Hawajów

[68,70]. W reakcji dienu Danishefsky'ego z 2-oksoundekanianem etylu, podstawionym w położeniu α długim łańcuchem węglowym, katalizowanej kompleksem magnezu z chiralnym ligandem **16**, już niewielka ilość katalizatora (0,5 mol%) jest wystarczająca, aby uzyskać zadowalającą wydajność (85%) i wysoką stereoselektywność ($ee = >99\%$) pierwszego etapu szlaku syntetycznego [71].



Schemat 14. Synteza (-)-malyngolidu, której jednym z etapów jest reakcja hetero D-A katalizowana kompleksem magnezu i liganda **16**

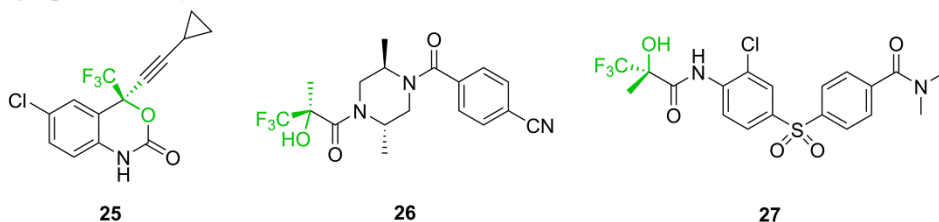
Scheme 14. Synthesis of (-)-Malyngolide with indicated hetero-D-A reaction catalyzed by Mg-**16** complex

3.3. REAKCJA ENOWA ALDERA

Odmianą reakcji enowej jest jej wersja karbonylowa, w wersji asymetrycznej będąca użyteczną metodą syntezy acyklicznych szkieletów węglowych [72-74].

Asymetryczna reakcja enowa wykorzystująca jako substrat enofil z grupą trifluorometylową, została przeprowadzona w 2010 roku przez zespół Fenga (Schemat 15) [75]. Zainteresowanie tą grupą związków wynika z ich właściwości będących konsekwencją elektroakceptorowego charakteru i stosunkowo wysokich wymagań sterycznych podstawnika trifluorometylowego [76]. Motyw trzeciorzędowych chiralnych alkoholi z trzecio- lub czwartorzędowym atomem węgla (centrum stereogenicznym) [77], z sąsiadującą grupą trifluorometylową, pojawia się w strukturze związków biologicznie aktywnych, m.in. inhibitora wirusa HIV (**25**). Kinaza dehydrogenazy pirogronianowej (PDHK) odpowiada za zwiększone oddychanie komórkowe komórek nowotworowych. W cząsteczkach

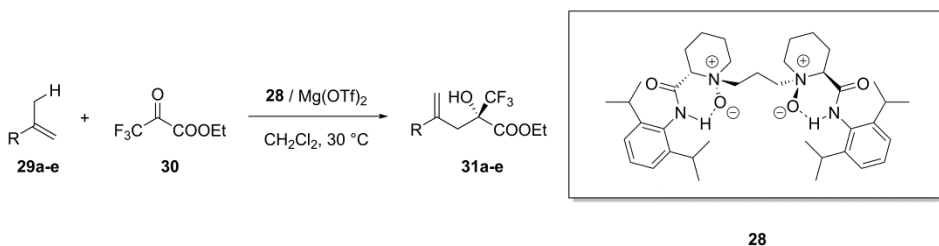
związków **26**, **27** będących inhibitorami PDHK również pojawia się tego typu ugrupowanie (Rysunek 13) [78,79].



Rysunek 13. Biologicznie aktywne związki z grupą trifluorometylową – Efavirenz (**25**), Nov3r (**26**), AZD7545 (**27**)

Figure 13. Application of substances with trifluoromethyl group as drugs – Efavirenz (**25**), Nov3r (**26**), AZD7545 (**27**)

W trwających od 6 do 48 godzin reakcjach alkenów **29** z trifluoropirogronaniem etylu (**30**), katalizowanych kompleksem liganda **28** i $Mg(OTf)_2$ (Schemat 15), otrzymano produkty **31** z wysoką wydajnością (75-96%) oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (95->99%).



Schemat 15. Reakcje alkenów **29** z trifluoropirogronaniem etylu (**30**) prowadzące do chiralnych γ,δ -nienasyconych- α -hydroksyestrów **31**

Figure 15. Reactions between alkenes **29** and ethyl trifluoropyruvate (**30**) providing γ,δ -unsaturated- α -hydroxyesters **31**

Reakcje mogą być prowadzone zarówno w rozpuszczalniku (stosując 1 ml chlorku metylenu na 0,1 mmola trifluoropirogronianu), jak i w warunkach bezrozpuszczalnikowych, co wpisuje się w trend tzw. *zielonej chemii* [80-82]. Zarówno w dichlorometanie, jak i w reakcjach prowadzonych bez udziału rozpuszczalnika produkty otrzymywane są w porównywalnych ilościach i charakteryzują się zbliżonymi nadmiarami enancjomerycznymi (Tabela 7).

Tabela 7. Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **31** w zależności od struktury podstawnika R, ilości katalizatora oraz czasu reakcji [75]

Table 7. Yields and enantiomeric excess of **31** products depending on the structure of R substituent, amount of the catalyst and the duration of the reaction [75]

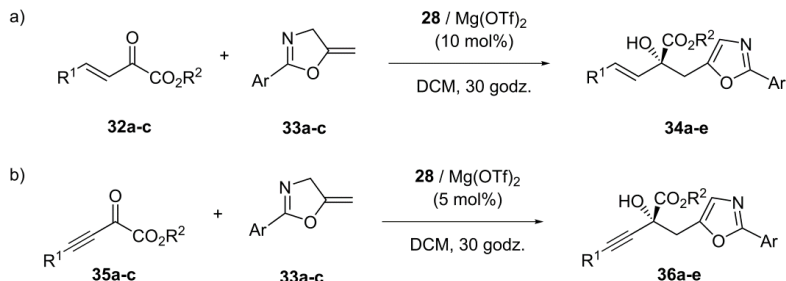
Produkt	R	ilość kat.	czas [godz.]	wydajność*	ee ^[a]
31a	Ph	2,5 mol%	12	95% (91%)	> 99% (98%)
31b	4-MeOC ₆ H ₄	1,0 mol%	12	92% (92%)	99% (98%)
31c	4-FC ₆ H ₄	1,0 mol%	12	82% (85%)	> 99% (98%)
31d	Cy	2,5 mol%	48	92% (91%)	99% (91%)
31e	<i>t</i> -BuCH ₂	1,0 mol%	32	95% (91%)	> 99% (98%)

^[a] W nawiasach podane są wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji bez udziału rozpuszczalnika (ilość katalizatora: 2,5 mol%).

Zwiększenie skali reakcji pomiędzy związkiem **29a** a **30** (1,7 g trifluoropirogronianu) nie wpłynęło na wydajność (95%) oraz nadmiar enancjomeryczny produktu ($ee = >99\%$).

Na uwagę zasługują również badania Fenga opublikowane w 2015 roku [83]. Asymetryczna reakcja pomiędzy β,γ -nienasyconymi- α -ketoestrami (**32,35**) a 5-metyloksazolinami (**33**) przebiega w łagodnych warunkach i jest katalizowana chiralnym kompleksem magnezu z ligandem **28** – strukturalnie bardzo podobnym do liganda **16** i również charakteryzującym się dużą zawadą steryczną generowaną przez grupy izopropylowe (Schemat 16) [66]. Zależnie od struktury substratu wydajności reakcji wahały się od średnich do praktycznie ilościowych.

Produkty reakcji 5-metylenooksazolin z 2-okso-3-enonami (18 związków) oraz 2-okso-3-ynonami (12 związków) charakteryzowały się nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi 99%. Wydajności produktów zależne były od struktury substratu i w przypadku reakcji alkenowych pochodnych ketonów (Schemat 16a) pozostawały w zakresie 63-98%, natomiast w przypadku pochodnych alkinowych (Schemat 16b) były wyższe – 90-99%. W Tabeli 8 zestawione zostały wyniki reakcji, których nadmiar enancjomeryczny produktów był większy lub równy 99%.



Schemat 16. Reakcje pomiędzy β,γ -nienasyconych- α -ketoestrami a 5-metylenooksazoliną prowadzące do chiralnych pochodnych oksazolu

Scheme 16. Reactions between β,γ -unsaturated- α -ketoesters and 5-methyleneoxazoline providing oxazole chiral derivatives

Tabela 8. Wpływ struktury β,γ -nienasyconego- α -ketoestru na wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktu reakcji enowej (Schemat 16) [83]

Table 8. Effect of the β,γ -unsaturated- α -ketoesters structure on received yields and enantiomeric excesses of ene reactions (Scheme 16) [83]

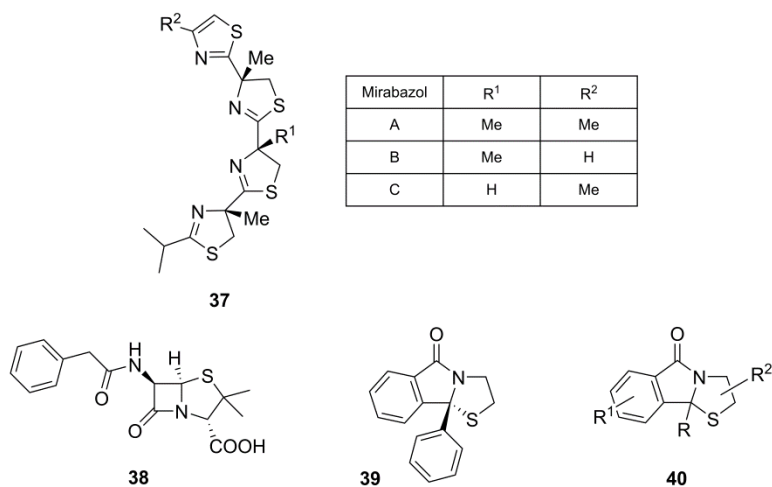
Reakcja 16a)				Reakcja 16b)			
Produkt	R ¹ , R ²	Ar	wydajność	Produkt	R ¹ , R ²	Ar	wydajność
34a	C ₆ H ₅ , Me	C ₆ H ₅	92%	36a	C ₆ H ₅ , Me	C ₆ H ₅	99%
34b	3-ClC ₆ H ₄ , Me	C ₆ H ₅	90%	36b	4-FC ₆ H ₄ , Et	C ₆ H ₅	99%
34c	2-Thien, Me	C ₆ H ₅	90%	36c	TMS, Et	C ₆ H ₅	98%
34d	C ₆ H ₅ , Me	3-MeOC ₆ H ₄	98%	36d	C ₆ H ₅ , Me	3-MeOC ₆ H ₄	99%
34e	C ₆ H ₅ , Me	4-MeC ₆ H ₄	95%	36e	C ₆ H ₅ , Me	4-MeC ₆ H ₄	99%

Produkty syntez charakteryzowały się tym samym sensem chiralności *R* centrum stereogenicznego, co zostało wykazane metodami rentgenowskiej analizy strukturalnej.

Zwiększenie skali nie miało znaczącego wpływu na efekt reakcji, np.: reakcja prowadząca do otrzymania produktu **36c** przeprowadzona w skali gramowej (molowo 40 razy więcej niż w przypadku wcześniejszych reakcji) daje produkt z wydajnością 99% oraz charakteryzujący się nadmiarem enancjomerycznymi $ee = 99\%$.

3.4. REAKCJA CYKLOADDYCJI 1,3-DIPOLARNEJ

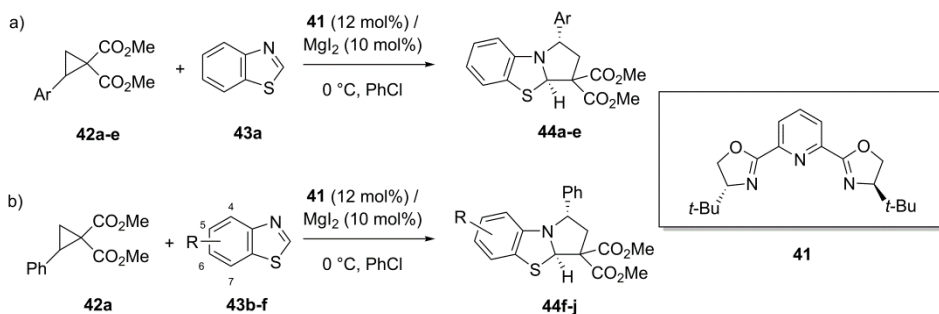
Fragment hydrotiazolu i jego pochodnych występuje często w strukturze syntetycznie syntezowanych substancji o aktywności biologicznej, ale także wśród związków izolowanych z organizmów żywych. Przykładem mogą być alkaloidy – mirabazole izolowane z niebiesko-zielonych lądowych alg *Scytonemea mirabile* (**37**, Rysunek 14) [84,85], czy też otrzymywana przy zastosowaniu pleśni *Penicilium* najstarsza grupa antybiotyków β -laktamowych, takich jak penicylina G (**38**, Rysunek 14). Aktywność biologiczną wykazują również wielopodstawione γ -laktamy **39** (Rysunek 14) – agoniści receptora GLP-1 (GLP-1-mimetyki, *ang.* Glucagon-like-peptide-1) [86]. Związki tego typu są stosowane często w leczeniu cukrzycy i otyłości [87-89]. Z kolei pochodne hydropirolotiazolo- γ -laktamu **40** (Rysunek 14) są selektywnymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1.



Rysunek 14. Struktura mirabazoli A, B i C oraz przykłady bioaktywnych pochodnych hydrotiazoli
 Figure 14. Structure of A, B, C Mirabazoles and examples of bioactive derivatives of hydrothiazoles

Badania opublikowane w 2016 roku przez zespół You [90] dotyczyły katalitycznej enancjoselektywnej reakcji dearomatyzowania pomiędzy benzotiazolami a cyklopropano-1,1-dikarboksylanami, której produktami były podstawione hydropirol[2,1-*b*]tiazole (Schemat 17). Katalizatorem tej reakcji był kompleks magnezu i podstawionego dużymi objętościowo grupami *tert*-butylowymi liganda pirydyno-bisoksozolinowego **41**.

Stosując jako substraty racemiczne, podstawione estry metylowe kwasu cyklopropanodikarboksylowego i pochodne benzotiazolu otrzymywano odpowiednie produkty z bardzo wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi (Tabela 9).



Schemat 17. Reakcje dearomatyzowania benzotiazoli prowadzące do podstawionych, optycznie czynnych hydropirol[2,1-*b*]tiazoli

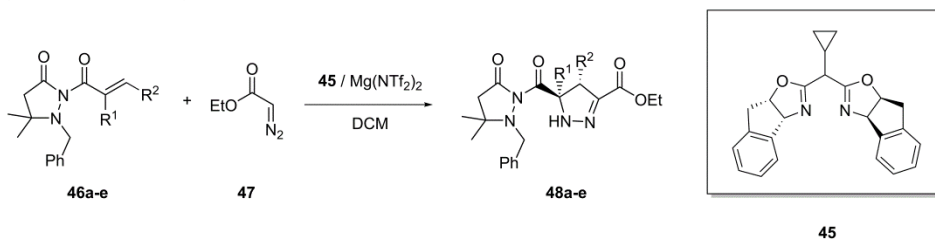
Figure 17. Dearomatization reactions of benzothiazoles providing substituted hydropyrrolo[2,1-*b*]thiazoles

Tabela 9. Wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **44** (Schemat 17) [90]Table 9. Received yields and enantiomeric excess of products **44** (Scheme 17) [90]

Reakcja 17a)				Reakcja 17b)			
Produkt	Ar	wydajność	ee	Produkt	R	wydajność	ee
44a	Ph	94%	95%	44f	5-Br	94%	96%
44b	4-ClC ₆ H ₄	97%	95%	44g	5-Me	94%	96%
44c	4-MeOC ₆ H ₄	94%	95%	44h	5-OMe	96%	95%
44d	3-FC ₆ H ₄	90%	95%	44i	6-Cl	96%	96%
44e	3-MeC ₆ H ₄	90%	95%	44j	5,6-di-Me	95%	97%

Zwiększenie skali syntezy produktu **44a** do gramowej nie wpłynęło znacząco na wydajność (83%) i na enancjoselektywność ($ee = 96\%$).

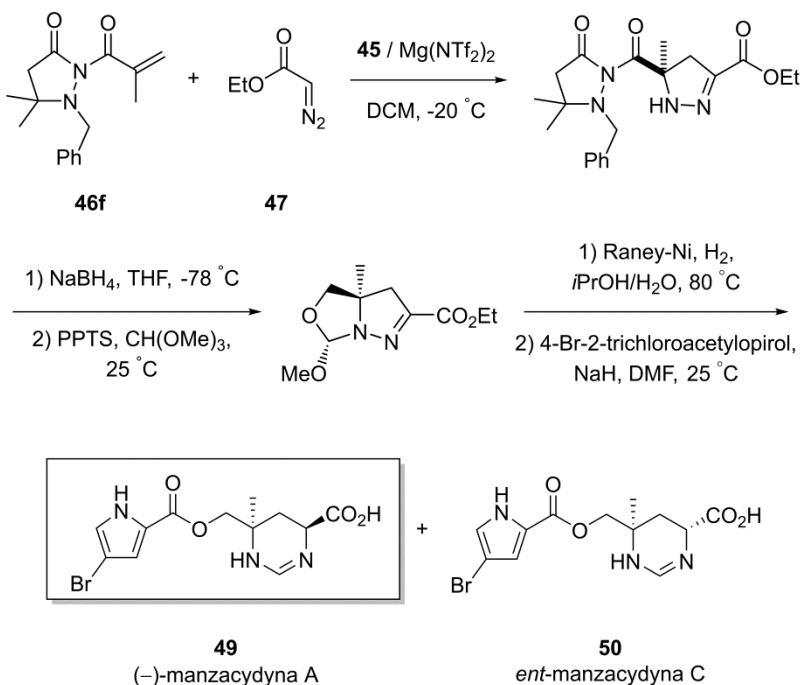
W 2007 roku zespół Soeta'y opisał reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji przebiegającej pomiędzy imidami podstawionych α,β -nienasyconych pirazolidynonów **46** a diazoocetanem etylu (**47**) (Schemat 18) [91]. Katalizatorem tej stereoselektywnej reakcji był kompleks jonu magnezu z ligandem **45**. Metoda ta została później wykorzystana do syntezy alkaloidu (-)-manzacydyny A (**49**, Schemat 19).

Schemat 18. 1,3-Dipolarna cykloaddycja pomiędzy imidami podstawionych α,β -nienasyconych pirazolidynonów **46** a diazoocetanem etylu (**47**).Scheme 18. 1,3-Dipolar cycloaddition between substituted, α,β -unsaturated pyrazolidinone imides **46** and ethyl diazoacetate (**47**)Tabela 10. Wpływ struktury substratów **46**, temperatury oraz ilości katalizatora na wydajności i nadmiary enancjomeryczne produktów **48** (Schemat 18) [91]Table 10. Effect of the substrate **46** structure, temperature and catalyst amount on received yields and enantiomeric excesses of products **48** (Scheme 18) [91]

Produkt	R ¹	R ²	temperatura	ilość kat.	wydajność	ee
48a	H	Me	-20 °C	10 mol%	72%	99%
48b	H	CO ₂ t-Bu	-20 °C	10 mol%	91%	99%
48c	H	Et	25 °C	10 mol%	85%	99%
48d	Me	Me	50 °C	30 mol%	52%	98%
48e	Me	Me	50 °C	50 mol%	61%	99%

W reakcjach przedstawionych na Schemacie 18, użyte ilości katalizatora były dość duże, jednakże we wszystkich przypadkach uzyskiwano wysokie nadmiary enancjomeryczne produktów (Tabela 10).

Manzacydyna A (**49**) jest alkaloidem wyizolowanym pierwszy raz w 1991 roku przez Kobayashi'ego z gąbki morskiej *Hymeniacidon sp.* [92] wykazującym pewną aktywność biologiczną, np.: blokowanie α -adrenoreceptorów wpływające na obniżenie ciśnienia krwi [93,94]. Na podstawie wcześniejszych badań, Soeta zaproponował ciąg syntetyczny pozwalający otrzymać (-)-manzacydynę A. Pierwszym etapem była reakcja pomiędzy podstawionym pirazolidynonem a diazoocetanem etylu (Schemat 19).



Schemat 19. Synteza (-)-manzacydyny A (**49**)

Scheme 19. Synthetic path leading to the formation of (-)-Manzacidine A (**49**)

Pierwszy etap syntezy przeprowadzono trzykrotnie zwiększając ilość katalizatora. W przypadku 10 mol% wydajność reakcji była umiarkowana (74%), a nadmiar enancjomeryczny produktu wysoki (94%). Po zwiększeniu ilości katalizatora do 20 mol% produkt otrzymano z wyższą wydajnością (80%), natomiast nie miało to praktycznie wpływu na jego nadmiar enancjomeryczny (95%). Gdy użyto 30 mol% katalizatora reakcja biegła z praktycznie ilościową wydajnością (99%), a nadmiar enancjomeryczny produktu sięgał 97%.

Końcowa wydajność reakcji wyniosła 55%, natomiast produkty (–)-manzacydynę A (**49**) oraz (*ent*)-manzacydynę C (**50**) otrzymano w stosunku diastereoizomerycznym 85:15.

UWAGI KOŃCOWE

Powyższe metody przeprowadzania reakcji pericyklicznych stanowią alternatywę dla katalizy bazującej na metalach szlachetnych. Zastosowanie chiralnych kompleksów magnezu umożliwia otrzymanie z achiralnych substratów oczekiwanych produktów z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Analizując struktury stanów przejściowych reakcji (kompleksów aktywnych katalizatora i substratu o charakterze zasady Lewisa) można zauważyć, że duże znaczenie ma charakter przeciwjonu towarzyszącemu kationowi magnezu. Możliwa geometria – tetraedryczna lub oktaedryczna, wpływa na dostępność centrum reakcyjnego i preferencję reakcji z drugim reagentem.

Ze względu na łączenie w sobie cech katalizy metalami szlachetnymi, jak i organokatalizy, kataliza chiralnymi kompleksami magnezu jako wydajna, bezpieczna dla użytkownika i środowiska, korzystna finansowo i ekologiczna metoda ma szansę stać się obiecującym nowym działem chemii organicznej.

Niewielkie rozmiary i w miarę prosta budowa kationu magnezu sprawia, że obliczenia teoretyczne dotyczące jego kompleksów mogą być przeprowadzane łatwiej i szybciej niż w przypadku metali bloku *d*. Wsparcie pracy laboratoryjnej wynikami analiz kwantowo-mechanicznych może przyspieszyć uzyskanie rezultatów badań.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] E.L. Eliel, S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, Nowy Jork, 1994.
- [2] W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1998.
- [3] R. Noyori, *Chem. Commun.*, 2005, **40**, 1807.
- [4] B.M. Trost, I. Fleming *Comprehensive Organic Synthesis*, (R.A. Johnson, B.K. Sharpless Addition Reactions with Formation of Carbon-Oxygen Bonds: (ii) Asymmetric Methods of Epoxidation), Elsevier Science, 1991.
- [5] K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243.
- [6] B. List, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 5573.
- [7] D. Yang, L. Wang, D. Li, R. Wang, *Chem*, 2019, **5**, 1108.
- [8] F.A. Cotton, G. Wilkinson, P.L. Gaus, *Basic Inorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Nowy Jork, 1995.
- [9] P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Nowy Jork, 1998.
- [10] M. North, J.H. Clark, *Sustainable Catalysis: With Non-endangered Metals, Part 1*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2016.
- [11] S. Harder, *Early Main Group Metal Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2020.

- [12] Y. Yamashita, T. Tsubogu, S. Kobayashi, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 967.
- [13] H. Pellissier, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 4750.
- [14] Y. Yamashita, T. Tsubogu, S. Kobayashi, *Top. Organomet. Chem.*, 2015, **62**, 121.
- [15] K.D. Borah, J. Bhuyan, *Dalton Trans.*, 2017, **46**, 6497.
- [16] M.O. Senge, S.A. MacGowan, *Handbook of Porphyrin Science*, ed. K.M. Kadish, K.M. Smith, R. World Scientific, Imperial College Press, Singapur, 2010, **13**, 253.
- [17] M.H. Stowell, T.M. McPhillips, D.C. Rees, S.M. Soltis, E. Abresch, G. Feher, *Science*, 1997, **276**, 812.
- [18] D.M. Palm, A. Agostini, V. Aversch, P. Girr, M. Werwie, S. Takahashi, H. Satoh, E. Jaenicke, H. Paulsen, *Nat. Plants*, 2018, **4**, 920.
- [19] A.M. Al Alawi, S.W. Majoni, H. Falhammar, *Int. J. Endocrinol.*, 2018, **2018**, 1.
- [20] U. Grober, J. Schmidt, K. Kisters, *Nutrients*, 2015, **7**, 8199.
- [21] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, M. Wasielewski, *Wstęp do chemii koordynacyjnej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2013.
- [22] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Wydawnictwa Naukowo-Techniczne*, Warszawa, 2010.
- [23] F. Bickelhaupt, *J. Organomet. Chem.*, 1994, **475**, 1.
- [24] T.H. Black, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Acidic and Basic Reagents*, Wiley, Chichester, 1999.
- [25] T.H. Black, L.A. Pacquete (Ed-in-Chief), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Chichester, 1995, **5**, 3197.
- [26] J.A. Norton, *Chem. Rev.*, 1942, **31**, 319.
- [27] J. McMurry, *Chemia organiczna*, PWN, Warszawa, 2015.
- [28] N. Sogani, R.K. Bansal, *Curr. Catalysis*, 2017, **6**, 3.
- [29] E.J. Corey, N. Imai, H-Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 729.
- [30] K. Narasaka, M. Inoue, N. Okada, *Chem. Lett.*, 1986, **15**, 1109.
- [31] E.J. Corey, K. Ishihara, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6807.
- [32] H. Yamamoto, E. Carreira (A. Adachi, S. Slevakumar, M.P. Sibi), *Comprehensive Chirality*, Elsevier, 2012.
- [33] E. Casali, G. Faita, L. Toma, *Organometallics*, 2022, **41**, 105.
- [34] G. Desimoni, G. Faita, P.P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 3027.
- [35] P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, P.P. Righetti, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 6099.
- [36] D.A. Evans, S.J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 7559.
- [37] L. Quaranta, O. Corminboeuf, P. Renaud, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 39.
- [38] R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, *Coord. Chem. Rev.*, 2007, **252**, 702.
- [39] S. Kobayashi, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 1098.
- [40] G. Desimoni, G. Faita, A. Mortoni, P.P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2001.
- [41] G. Desimoni, G. Faita, A.G. Invernizzi, P.P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **53**, 7671.
- [42] S. Kobayashi, M. Horibe, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 1472.
- [43] M. Hatano, K. Moriyama, T. Maki, K. Ishihara, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**, 3823.
- [44] G. Li, T. Liang, L. Wojtas, J.C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, **52**, 1.
- [45] N.V. Hanhan, N.R. Ball-Jones, N.T. Tran, A.K. Franz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **51**, 989.
- [46] H. Lin, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 36.
- [47] A. Madin, C.J. O'Donnell, T. Oh, D.W. Old, L.E. Overman, M.J. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 18054.
- [48] X. Zhou, T. Xiao, Y. Iwama, Y. Qin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 4909.
- [49] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 7807
- [50] H. Du, X. Zhang, Z. Wang, H. Bao, T. You, K. Ding, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **13**, 2248.
- [51] A.T. kal Koshvandi, M.M. Heravi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 1506.

- [52] H. Waldmann, *Synthesis*, 1994, **6**, 535.
- [53] K. Maruoka, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wydawnictwo Wiley-VCH, Nowy Jork, 2000.
- [54] K.A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wydawnictwo Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [55] D. Guillaneux, S.-H. Zhao, O. Samuel, D. Rainford, H.B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 9430.
- [56] D. Heller, H.J. Drexler, C. Fischer, H. Buschmann, W. Baumann, B. Heller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 495.
- [57] T. Satyanarayana, S. Abraham, H.B. Kagan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **48**, 456.
- [58] M. Hatano, T. Horibe, K. Yamishita, K. Ishikara, *Asian J. Org. Chem.*, 2013, **2**, 952.
- [59] J. Savard, P. Brassard, *Tetrahedron Lett.*, 1979, **20**, 4911.
- [60] V. Boucard, G. Broustal and J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, **2**, 225.
- [61] J.D. Winkler, K. Oh, *Org. Lett.*, 2005, **12**, 2421.
- [62] V.E. Filatow, J. Kuznetsova, L. Petrovskaya, D. Yuzabchuk, V.A. Tafeenko, N.V. Zyk, E.K. Beloglazkina, *ACS Omega*, 2021, **6**, 22740.
- [63] A. Quintavalla, *Curr. Med. Chem.*, 2018, **25**, 917.
- [64] P. Yadav, R. Pratap, V.J. Ram, *Asian J. Org. Chem.*, 2020, **9**, 1377.
- [65] J. Zheng, L. Lin, Y. Kuang, J. Zhao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 994.
- [66] X. H. Liu, L. L. Lin, X. M. Feng, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 574.
- [67] J. Wang, C. Gao, X. Chen, L. Liu, *Advances in Applied Microbiology*, Elsevier Inc., 2021.
- [68] J. Zheng, L. Lin, K. Fu, Y. Zhang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 14493.
- [69] G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5924.
- [70] J.H. Cardellina, R.E. Moore, E.V. Arnold, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 4039.
- [71] A.K. Ghosh, M. Shirai, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 6231.
- [72] K. Mikami, *Pure Appl. Chem.*, 1996, **68**, 639.
- [73] M.L. Clarke, M.B. France, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 9003.
- [74] X. H. Liu, K. Zheng, X. M. Feng, *Synthesis*, 2014, **46**, 2241.
- [75] K. Zheng, Y. Yang, J. Zhao, C. Yin, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 9969.
- [76] S. Purser, P.R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320.
- [77] E.J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 388.
- [78] H. Cho, I. Shin, K. Cho, H. Yoon, E.K. Yoo, M.-J. Kim, S. Park, I.-K. Lee, N.D. Kim, T. Sim, *J. Med. Chem.* 2019, **62**, 8461.
- [79] X. Wang, X. Shen, Y. Yan, H. Li, *Biosci. Rep.*, 2021, **41**, 20204402.
- [80] T. Deligeorgiev, N. Gadjev, A. Vasilev, St. Kaloyanova, J.J. Vaquero, J. Alvarez-Builla, *Mini. Rev. Org. Chem.*, 2010, **7**, 44.
- [81] R. S. Varma, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2016, **4**, 5866.
- [82] Y.S. Kurniawan, K.T.A. Priyanga, P.A. Krisbiantoro, A.C. Imawan, *J. Multidiscip. Appl. Nat. Sci.*, 2021, **1**, 1.
- [83] W. Luo, J. Zhao, J. Ji, L. Lin, X. Liu, H. Mei, X. Feng, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 10042.
- [84] M. Walker, C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 5566.
- [85] S. Carmeli, R.E. Moore, G.L. Patterson, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 2593.
- [86] D. Donnelly, *Br. J. Pharmacol.*, 2012, **166**, 27.
- [87] J.J. Holst, *Diabetologia*, 2005, **49**, 253.
- [88] J. Eiki, K. Saeki, N. Nagano, T. Iino, M. Yonemoto, Y. Takayenoki-Iino, S. Ito, T. Nishimura, Y. Sato, M. Bamba, H. Watanabe, K. Sasaki, S. Ohyama, A. Kanatani, T. Nagase, T. Yada, *J. Endocrinol.*, 2009, **201**, 361.
- [89] M.I. del Olmo García, J.F. Merino-Torres, *Med. Hypotheses*, 2020, **136**, 109504.
- [90] D.-C. Wang, M.-S. Xie, H.-M. Guo, G.-R. Qu, M.-C. Zhang, S.-L. You, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 14111.

- [91] M.P. Sibi, L.M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 1553.
- [92] J. Kobayashi, K. Inaba, M. Tsuda, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16679.
- [93] J. Kobayashi, F. Kanda, M. Ishibashi, H. Shigemori, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 4574.
- [94] K. Namba, T. Shinada, T. Teramoto, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 10708.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 kwietnia 2022 r.