

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

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

**Dorota Krasowska**

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

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Syntezy BINOL-u oraz jego pochodnych w formie racemicznej
2. Synteza optycznie czynnego BINOL-u i jego pochodnych
  - 2.1. Asymetryczne sprzęganie  $\beta$ -naftolu i pochodnych
    - 2.1.1. Związki miedzi
    - 2.1.2. Związki wanadu
    - 2.1.3. Związku rutenu
    - 2.1.4. Związki żelaza
    - 2.1.5. Enzymy
  - 2.2. Metody rozdzielenia mieszaniny racemicznej BINOL-u
3. Funkcjonalizacja pierścienia naftalenowego w cząsteczce BINOL-u
  - 3.1. Podstawienie bi-2-naftolu w pozycji 3,3' pierścienia naftyłowego
  - 3.2. Funkcjonalizowanie BINOL-u w pozycjach 6,6' pierścieni naftyłowych
  - 3.3. Otrzymywanie pochodnych BINOL-ufunkcjonalizowanych podstawnikami w pozycjach 7,7' pierścieni aromatycznych

Podsumowanie

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

---

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

## ABSTRACT

1,1'-Binaphthyl and its derivatives represent a particular class of chemical molecules which chirality results from the restricted rotation about single bond of the two naphthalene rings. This generates the chirality axis. Therefore 1,1'-binaphthyl derivatives exist as two enantiomeric forms called atropoisomers. Moreover, 1,1'-binaphthyls with substituents at 2,2' position exhibit higher rotational barriers around the 1,1'-axis, which affect a very stable chiral configuration. The classical examples of such molecules is 2,2-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (BINOL), which has become one of the most utilized chiral ligand and auxiliary for diverse asymmetric syntheses. The unchallenged success of BINOL and its derivatives in the field of transition metal-catalyzed asymmetric reactions or C-C bond forming reactions promoted worldwide an advancement of organic synthesis. The first synthesis of BINOL as racemate was described in 1873. Since then there have been found numerous efficient methods of racemic or enantiomerically pure BINOL preparation and its derivatization. In order to present a brief overview of the most convenient and facile routes to obtain racemic and nonracemic symmetrically substituted 1,1'-binaphthyls based on stoichiometric and catalytic oxidative coupling, classical optical resolution, kinetic enzymatic resolution of racemic mixture or regioselective modification of the binaphthol scaffold the following article is presented.

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

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

---

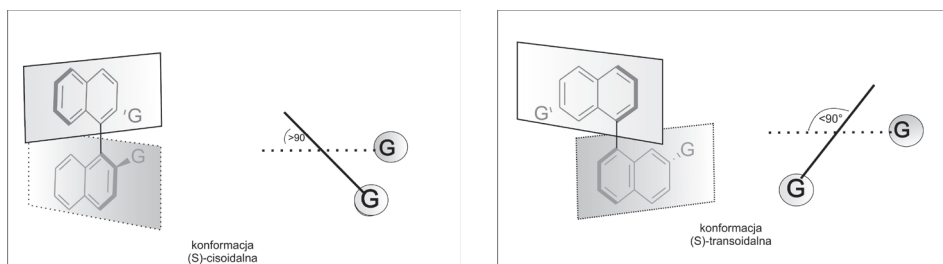
## WPROWADZENIE

1,1'-Binafetyl i jego pochodne reprezentują klasę związków, których chiralność wynika z zahamowanej rotacji wokół pojedynczego wiązania łączącego pierścienie naftalenowe. Ten typ izomerii optycznej nazywamy chiralnością osiową. Wykorzystanie obliczeń mechaniki molekularnej [1–4] oraz metod półempirycznych [5] pozwoliło na przeprowadzanie badań nad trwałością konfiguracyjną izomerów optycznych 1,1'-binafetylu oraz jego podstawionych pochodnych.

Bariera rotacji wokół pojedynczego wiązania niepodstawionego 1,1'-binafetylu w benzenie wynosi 23,5 kcal/mol, jest dostatecznie wysoka, aby umożliwić wyizolowanie optycznie czynnych izomerów binaftalenu w temperaturze pokojowej. Połówkowy czas racemizacji enancjomerów 1,1'-binafetylu w temperaturze 50°C w dimetyloformamidzie jest równy 14,5 min., natomiast racemizacja stopionego 1,1'-binafetylu w temperaturze 180°C następuje w kilka sekund. Wprowadzenie podstawników w pozycjach 2,2'-binafetylu powoduje znaczne spowolnienie procesu racemizacji. Wysoka bariera energetyczna reakcji racemizacji optycznie czynnych izomerów 2,2'-dijodo-1,1'-binafetylu wynosi już 46 kcal/mol, co świadczy o silnie zahamowanej rotacji wokół wiązania pojedynczego.

Optycznie czynne enancjomery 2,2'-dihydroksy-1,1'-binafetylu (BINOL-u) ulegają racemizacji w 195°C w naftalenie z połówkowym czasem równym 270 min., a obliczona bariera energetyczna racemizacji w tych warunkach wynosi 37 kcal/mol [6]. Natomiast ani kwas (*S*)-1,1'-binafetylo-2,2'-dikarboksylowy [7] ani (*R*)-2,2'-dimetylo-1,1'-binafetyl [8] nie racemizują w czasie nawet 40 h w temperaturach odpowiednio 175 i 240°C.

Enancjomeryczne układy binafetylowe przyjmują jedną z dwóch możliwych konformacji: cisoidalną lub transoidalną w zależności od kąta dwuściennego między pierścieniami naftalenowymi. Jeżeli kąt dwuścienny między pierścieniami wynosi mniej niż 90°, wówczas struktura przybiera konformację (*S*)-cisoidalną, natomiast dla większych od 90° – (*S*)-transoidalną (Schemat 1). Optycznie czynny izomer 1,1'-binafetylu w formie krystalicznej istnieje w konformacji transoidalnej, na co wskazuje oznaczony rentgenograficznie kąt dwuścienny równy 103° [9], ale już jego racemiczna forma wykazuje konformację cisoidalną ( $\sphericalangle$  68°). Konformacja cisoidalna preferowana jest dla tych 2,2'-podstawionych pochodnych binafetylowych, których podstawniki G są małych rozmiarów lub są zdolne do tworzenia międzycząsteczkowych słabych wiązań wodorowych ( $G = \text{OH}, \text{OCO}_2\text{H}, \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{CH}_3$ ). Dla podstawników o dużych rozmiarach ( $G = \text{CH}_2\text{Br}$  lub  $\text{CHBr}_2$ ) wartości kąta dwuściennego wzrastają, wymuszając tym samym transoidalne ułożenie szkieletu binafetylowego.



Schemat 1. Konformacje układów binaftyłowych  
 Scheme 1. Conformations of 1,1'-binaphthyl systems

Pierwsze propozycje dotyczące przypisania konfiguracji absolutnej chiralnych związków binaftyłowych pochodzą z pracy Mislowa opublikowanej w 1958 roku [10]. Założenia te były oparte o analizę stereochemicznych konsekwencji wybranych reakcji w tym redukcję Meerweina-Ponndorfa-Verley'a, a także badania własności optycznych i analizy termiczne optycznie czynnych modeli. Rentgenograficzna analiza strukturalna przeprowadzona dziesięć lat później umożliwiła dokładne ustalenie geometrii i konfiguracji związków binaftyłowych [11].

Ze względu na wysoką trwałość konfiguracyjną enancjomerów 2,2'-podstawionych układów 1,1'-binaftyłowych, związki te zaliczają się grupy najczęściej stosowanych chiralnych substancji pomocniczych zarówno w stechiometrycznych, jak i katalitycznych reakcjach syntezy asymetrycznej. Intensywne badania Crama nad otrzymaniem makrocyclicznych układów „eterowo-binaftyłowych” przyczyniły się do odkrycia i upowszechnienia ich zdolności do selektywnego kompleksowania opartego na tworzeniu układów typu „gość-gospodarz”. W 1987 roku za wkład w rozwój chemii supramolekularnej Cram został uhonorowany Nagrodą Nobla. Pochodne bi-2-naftolu ze względu na przestrzenne preferencje do „wybiórczego” tworzenia kompleksów inkluzyjnych stwarzają możliwość zastosowania ich do rozdziału mieszanin racemicznych.

Wśród pochodnych biaryłowych największym zainteresowaniem cieszą się 2,2'-dipodstawione układy 1,1'-binaftyłu min. BINOL, BINAP, BINAM, NOBIN, które pełnią rolę optycznie czynnych ligandów czy substancji pomocniczych w syntezie organicznej. Chiralne kompleksy metali przejściowych zawierające ligand 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyłowy (BINAP) okazały się niezwykle użytecznymi katalizatorami w reakcji asymetrycznego uwodornienia [12]. Fosfinowe kompleksy rodzaju zastosowane w katalitycznej reakcji uwodornienia enamidów dostarczają dogodnej metody otrzymywania optycznie czynnych  $\alpha$ -aminokwasów. Rutenowe związki koordynacyjne są skutecznymi katalizatorami w enancjoselektywnym uwodornieniu różnych funkcjonalizowanych alkenów [13], m.in. w syntezie (S)-Naproksenu [14], powszechnie dziś stosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Zarówno 2,2'-diamino-1,1'-binaftył (BINAM) czy 2-amino-2'-hydrokso-1,1'-binaftył (NOBIN) jako przykłady amin czy aminoalkoholi o chiralności osiowej są cennymi mate-

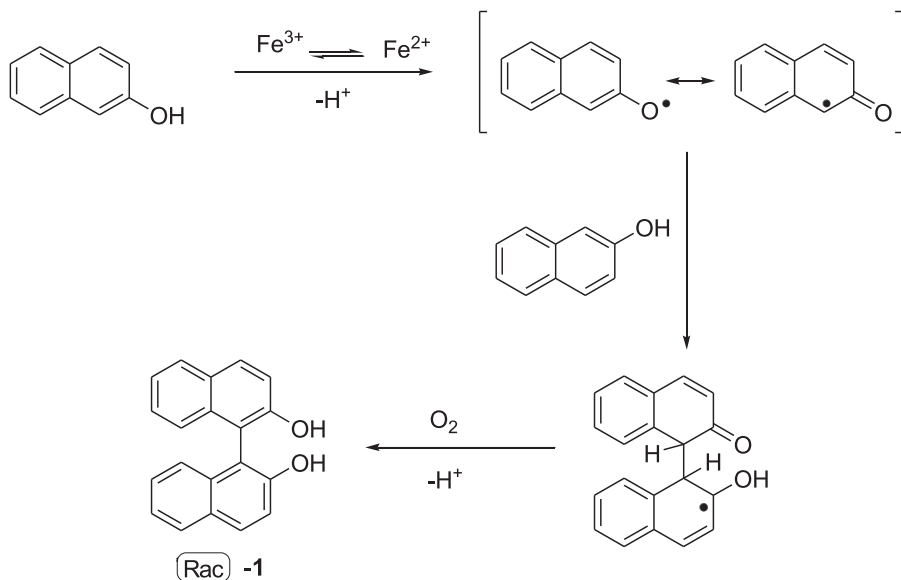
riałami wyjściowymi wciąż intensywnie wykorzystywanymi w konstruowaniu nowych ligandów w asymetrycznej katalizie.

Najczęściej stosowanym chiralnym reagentem jest 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl (BINOL). W literaturze chemicznej nazywany jest również 1,1'-bi-2-naftolem, 1,1'-binaftaleno-2,2'-diolem, 1,1'-binaftylo-2,2'-diolem, 2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftalenem. Jest to bezbarwny kryształ o temperaturze topnienia 214–217°C dla mieszaniny racemicznej i 208–210°C dla optycznie czystych enancjomerów, rozpuszczalny w większości typowych rozpuszczalników organicznych, odporny na działanie wysokich temperaturach, stąd też jego liczne zastosowanie w reakcjach zachodzących w różnych warunkach eksperymentalnych. Ulega częściowej racemizacji w środowisku kwaśnym lub zasadowym w wysokich temperaturach [15].

## 1. SYNTEZY BINOL-U ORAZ JEGO POCHODNYCH W FORMIE RACEMICZNEJ

Po raz pierwszy BINOL został otrzymany w reakcji utleniającego sprzęgania  $\beta$ -naftolu z użyciem  $\text{FeCl}_3$  przez Dianina, który zaprezentował swoje wyniki badań podczas zjazdu rosyjskich chemików w Kazaniu w 1873 roku. Wyniki badań Dianina zostały upublicznione przez von Richtera w *Chemische Berichte* [16] jako fragment jego sprawozdania z konferencji w Kazaniu. Stąd też współcześnie w niektórych doniesieniach pierwsza synteza BINOL-u mylnie przypisywana jest von Richterowi. W 1926 roku pojawiła się praca Pummerera [17] dotycząca syntezy mieszaniny racemicznej BINOL-u w reakcji homosprzęgania dwóch cząsteczek  $\beta$ -naftolu z udziałem  $\text{FeCl}_3$ , zawierająca dokładną charakterystykę otrzymanego produktu. Od tamtego czasu do syntezy BINOL-u w reakcjach utleniającego sprzęgania zastosowano z powodzeniem sole lub kompleksy różnych metali takich jak:  $\text{FeCl}_3$  [17–20],  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  [21, 22],  $\text{Mn}(\text{acac})_3$  [23, 24], kompleksy  $\text{Cu}(\text{II})$  z aminami [25–27],  $\text{TiCl}_4$  [28] czy kompleksy  $\text{Ru}(\text{III})$  [29].

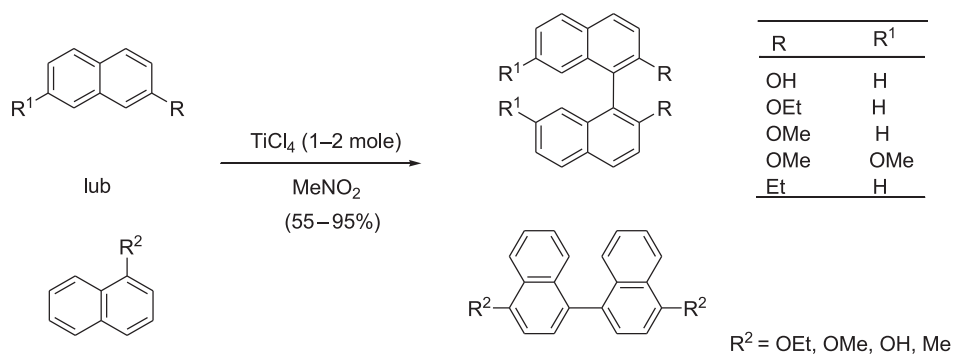
Rodnikowy mechanizm utleniającego sprzęgania 2-naftolu w obecności stechiometrycznych ilości chlorku żelaza(III) zaproponowany został przez Todę [18] i Dinga [30]. W tworzeniu się jednej cząsteczki bi-2-naftolu uczestniczy jeden mol  $\text{Fe}^{3+}$ . W procesie jednoelektronowego utlenienia  $\beta$ -naftolu z  $\text{Fe}^{3+}$  generowany jest rodnik naftoksyłowy. Następnie rodnik ten ulega sprzęganiu z obojętną cząsteczką  $\beta$ -naftolu, generując rodnik karbinyłowy z nowo utworzonym wiązaniem C–C. W kolejnym etapie zachodzi eliminacja  $\text{H}^{\bullet}$ , który zostaje utleniony za pomocą  $\text{O}_2$  obecnego w powietrzu, następuje odłączenie protonu, wskutek czego produkt odzyskuje aromatyczność (Schemat 2).



Schemat 2. Mechanizm rodnikowego oksydacyjnego sprzężenia  $\beta$ -naftolu z użyciem stechiometrycznych ilości soli  $\text{Fe}^{3+}$  [30]

Scheme 2. Radical mechanism of oxidative coupling of  $\beta$ -naphthol with the stoichiometric amounts of  $\text{Fe}^{3+}$  salt

W 2000 roku Doussot [28] otrzymał 2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyl oraz 4,4'-dihydroksy-1,1'-binaftyl i ich pochodne jako mieszaniny racemiczne w wyniku homosprzęgania za pomocą  $\text{TiCl}_4$  w nitrometanie (Schemat 3).  $\text{TiCl}_4$  jako słaby kwas Lewisa, zastosowany w ilości stechiometrycznej, pełnił rolę w tym przypadku wydajnego środka utleniającego w procesie dimeryzacji.

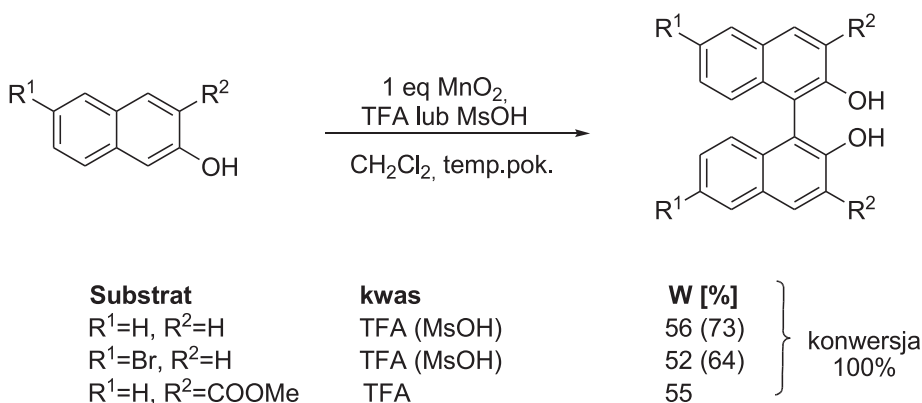


Schemat 3. Symetryczne utleniające sprzężenie pochodnych naftalenowych z użyciem  $\text{TiCl}_4$

Scheme 3. Symmetric oxidative coupling reactions of 2-naphthol derivatives with the use of  $\text{TiCl}_4$

Ciekawe rezultaty uzyskała w 2009 roku grupa badawcza z Iranu, która opracowała metodę sprzęgania pochodnych naftalenu w wodzie z udziałem równomolowych ilości wodorosiarcznanu żelaza(III) lub alternatywnie stosując  $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$  w formie zawieszonyj na żelu krzemionkowym bez użycia rozpuszczalnika w temperaturze  $90^\circ\text{C}$  [31]. Wydajności reakcji wynosiły odpowiednio 92 i 91%. Niedrogie, ekologiczne reagenty i wysoka wydajność niewątpliwie stanowią o zaletach tej procedury.

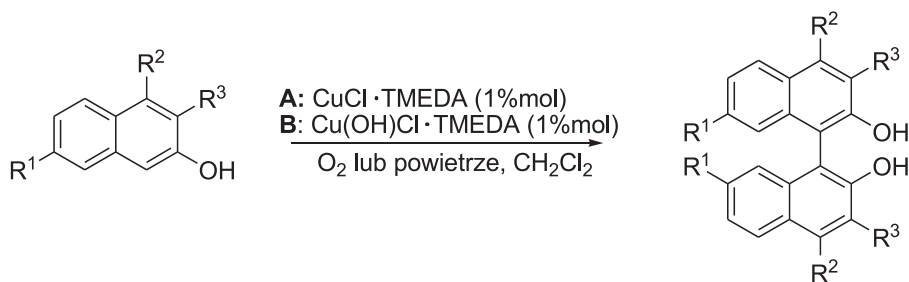
Na uznanie przez wzgląd na swą eksperymentalną prostotę zasługuje niedawno opisana metoda utleniającego sprzęgania pochodnych naftalenu za pomocą  $\text{MnO}_2$  w obecności nadmiaru kwasu trifluorooctowego lub metanosulfonowego [32]. Reakcja symetrycznego sprzęgania pochodnych 2-naftolu prowadziła do otrzymania produktów biarylowych z wydajnościami 52–73% (Schemat 4).



Schemat 4. Utleniające sprzęganie pochodnych  $\beta$ -naftolu z użyciem  $\text{MnO}_2$   
 Scheme 4. Oxidative coupling of  $\beta$ -naphthol derivatives induced by  $\text{MnO}_2$

Jedną z najpraktyczniejszych metod syntezy mieszaniny racemicznej bi-2-naftolu i jego pochodnych opracował w 1994 Nakajima [33], wykorzystując katalityczne ilości kompleksu  $\text{CuCl}\cdot\text{TMEDA}$  (1% mol). Wydajności reakcji osiągały aż 99%. A w 1999 roku [34] zmodyfikował metodę syntezy BINOL-u oraz jego bis-podstawionych pochodnych poprzez zastosowanie diaminowego kompleksu zasadowego chlorku miedzi w ilości katalitycznej. Wydajności reakcji utleniającego sprzęgania wynosiły 77–96% (Schemat 5).

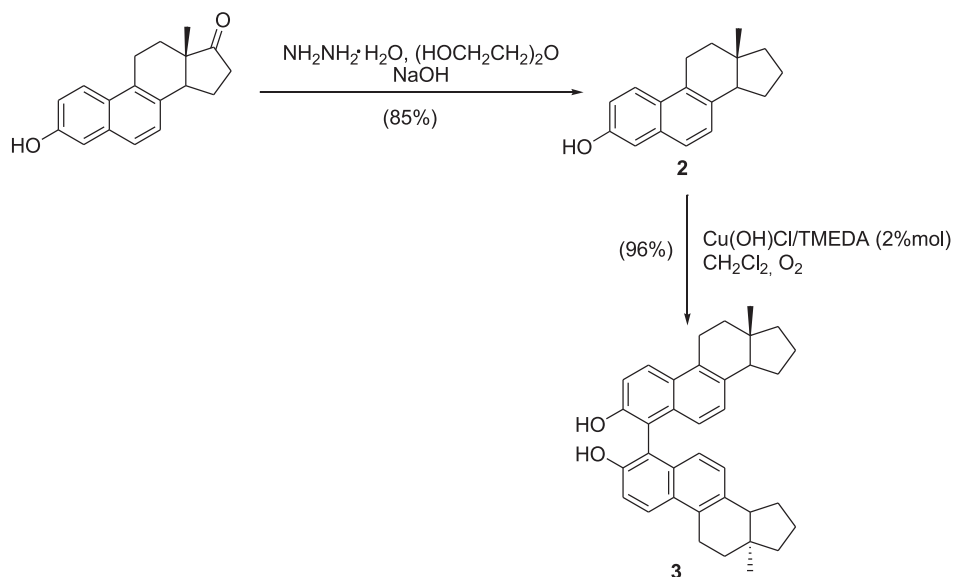




Metoda	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Wyd.[%] O <sub>2</sub> /powietrze
A	H	H	H	90/96
A	H	H	Me	92/96
A	MeO	H	H	96/95
A	H	H	COOH	99
A	9-fenantrol			79/77
B	H	H	H	92
B	H	H	Me	95
B	H	H	OMe	96
B	OMe	H	H	95
B	H	H	COOH	90
B	H	-(CH=CH) <sub>2</sub> -		77

Schemat 5. Katalityczne utleniające sprzężanie pochodnych 2-naftolu z użyciem kompleksów miedzi(I) i (II)  
 Scheme 5. Catalytic oxidative coupling of 2-naphthol derivatives in the presence of Cu(I) and Cu(II) complexes

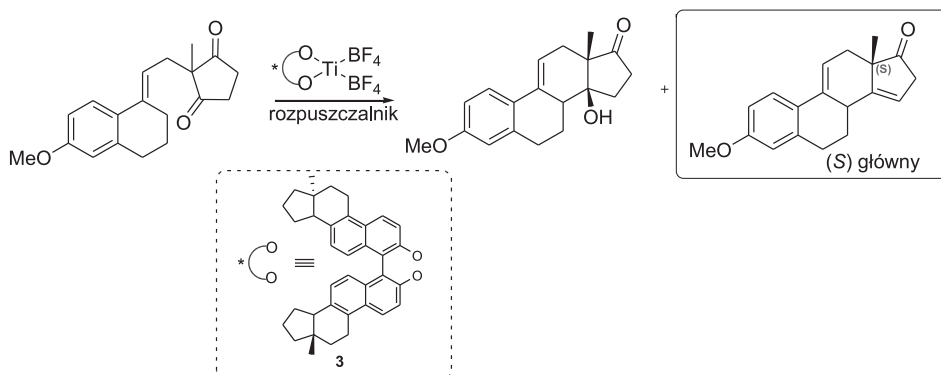
Enev i Mohr [35] zastosowali procedurę Nakajimy w syntezie bis-steroidowej pochodnej BINOL-u **3**. Warto zaznaczyć, że w przypadku dimeryzacji dezoksy-ekwileniny **2** kompleks miedzi z tetrametylenodiaminą był efektywnym reagentem sprzęgającym, natomiast zastosowanie FeCl<sub>3</sub> według procedury Pummerera [17] zakończyło się niepowodzeniem (Schemat 6).



Schemat 6. Katalityczne utleniające sprzężanie dezoksy-ekwilenu z udziałem kompleksu miedzi(II) i tetrametylenodiaminy

Scheme 6. Catalytic oxidative coupling of desoxy-equilenine involving Cu(II) and tetramethylenediamine complex

Rok później Enev [36] zastosował otrzymaną bis-steroidową pochodną BINOL-u **3** jako ligand w kompleksie tytanowym, który okazał się efektywnym kwasem Lewisa w enancjoselektywnej cyklizacji Torgova. Głównym produktem cyklizacji był estron o konfiguracji (*S*) i nadmiarze enancjomerycznym równym 70%. Wpływ indukcji asymetrycznej innych badanych ligandów był dużo słabszy, np. w przypadku niepodstawionego BINOL-u enancjoselektywność cyklizacji wynosiła do 47% *ee* dla (*S*)-estronu (Schemat 7).

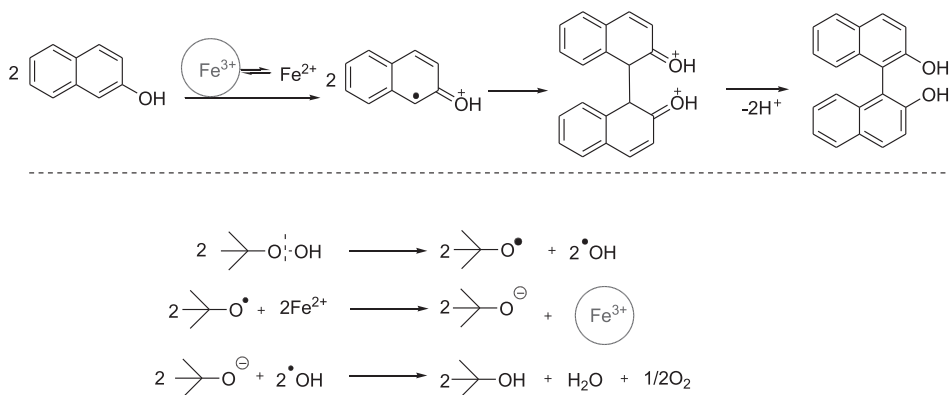


Schemat 7. Zastosowanie steroidowej pochodnej BINOL-u w asymetrycznej cyklizacji Torgova

Scheme 7. Application of bis-steroidal BINOL derivative in catalytic asymmetric Torgov cyclization

Ta sama steroidowa pochodna BINOL-u wykorzystana została przez Bolma i Dabarda jako chiralna substancja pomocnicza w asymetrycznym utlenianiu sulfidów do sulfotlenków [37].

Efektywną metodę katalitycznego sprzęgania z użyciem heterogenicznych katalizatorów żelazowych opisał w 2006 roku hinduski chemik Bhor [38]. Zastosował on sproszkowane minerały glinokrzemianowe takie jak montmorylonit lub bentonit, w których składzie znajduje się tlenek żelaza(III), pełniący funkcję aktywnego reagenta sprzęgającego. Heterogeniczne stałe katalizatory przed użyciem do syntezy bi-2-naftolu, nasycone były odpowiednio roztworami soli żelaza(III) i następnie aktywowane w temperaturze 120 i 550°C. Taka aktywacja prowadziła do bardzo wysokich konwersji substratu w odróżnieniu do eksperymentów, w których użyto handlowe skałki montmorylonitu K10 i bentonitu. Dla tych reakcji wydajności wynosiły odpowiednio 10% i 8%. W reakcji katalitycznego utleniającego sprzęgania  $\beta$ -naftolu konieczny był dodatek silniejszego odczynnika utleniającego. Najbardziej efektywnym okazał się wodoronadtlenek *tert*-butylowy. Jego działanie zostało wyjaśnione w zaproponowanym przez autorów mechanizmie reakcji (Schemat 8). Kluczowym etapem katalitycznego sprzęgania jest regeneracja jonów  $\text{Fe}^{3+}$  w wyniku utlenienia jonów  $\text{Fe}^{2+}$  za pomocą rodnika *tert*-butoksyłowego, która umożliwia kontynuowanie rodnikowej dimeryzacji  $\beta$ -naftolu. Wyjaśnienie takiego przebiegu reakcji dowodzi, że katalityczne ilości związków metali są wystarczające.



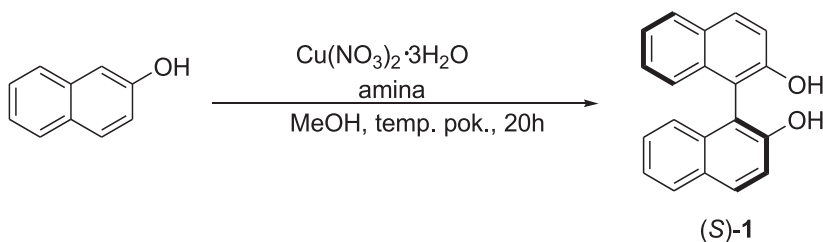
Schemat 8. Mechanizm katalitycznego oksydacyjnego sprzęgania biaryli zaproponowany przez Bhora  
 Scheme 8. Mechanism of catalytic oxidative coupling of 2-naphthol units proposed by Bhor

## 2. SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNEGO BINOL-U I JEGO POCHODNYCH

### 2.1. ASYMETRYCZNE SPRZĘGANIE $\beta$ -NAFTOLU I POCHODNYCH

#### 2.1.1. Związki miedzi

Pierwsza asymetryczna synteza optycznie czynnych izomerów BINOL-u opracowana została przez Wynberga [26]. Oparta jest na reakcji sprzęgania w obecności chiralnego kompleksu miedzi(II) z (*S*)- $\alpha$ -fenyloetyloaminą (1:1). Zgodnie z tą procedurą otrzymano został (*S*)-BINOL z wydajnością 62% i niskim nadmiarem enancjomerycznym równym 3%. W 1983 roku Brussee wykorzystał (*S*)-(+)-amfetaminę jako ligand w kompleksie z azotanem miedzi(II) utworzonym *in situ*. Enancjoselektywność reakcji wzrosła aż do 96%, kiedy użyto 8 ekwiwalentów molowych chiralnej aminy (Schemat 9) [39, 40].



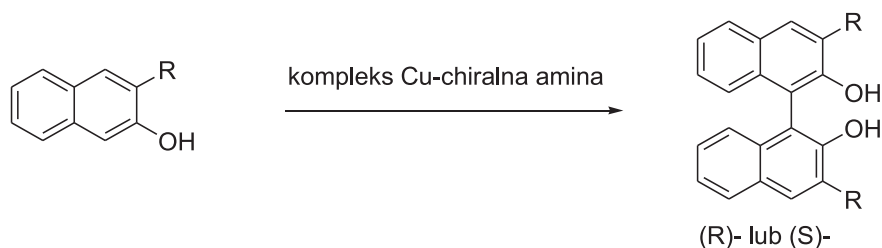
	Amina	Wydajność [%]	ee [%]	Lit.
1		62	3	[38]
2		98	96	[39, 40]

Schemat 9. Asymetryczne utleniające sprzęganie  $\beta$ -naftolu za pomocą chiralnych kompleksów miedzi(II)  
 Scheme 9. Asymmetric oxidative coupling of  $\beta$ -naphthol units induced by copper complexes with chiral amines

Reakcje asymetrycznego sprzęgania  $\beta$ -naftolu opisali również Kocovsky i Smrcina w 1992 roku. W obecności stechiometrycznych ilości kompleksu miedzi(II) z (-)-sparteiną reakcja sprzęgania dostarczyła BINOL-u o konfiguracji (*R*) ze 100% nadmiarem enancjomerycznym, ale z niską wydajnością chemiczną (14%) [41].

Rok później ci sami autorzy przedstawili pierwszy przykład katalitycznej wersji reakcji asymetrycznego utleniającego sprzęgania 2-naftolu w obecności 10%-molowych  $\text{CuCl}_2$ , (-)-sparteiny oraz  $\text{AgCl}$  jako odczynnika utleniającego. (R)-BINOL otrzymany został z 3%-owym nadmiarem enancjomerycznym i wydajnością chemiczną 70% [42].

Nakajima zastosował inny chiralny kompleks otrzymany z chlorku miedzi(I) i diaminowych pochodnych (S)-proliny. Enancjoselektywność reakcji sprzęgania  $\beta$ -naftolu w obecności chiralnego kompleksu wynosiła tylko 17%, natomiast w przypadku bi-2-naftoli funkcjonalizowanych podstawnikami elektronoakceptorowymi zaobserwowano lepszą indukcję asymetryczną [43]. Kolejne reakcje utleniającego sprzęgania naftolu i jego pochodnych przeprowadził Kozłowski [44], badając wpływ (S,S)-diaz-*cis*-dekaliny na stereochemię reakcji. W wyniku sprzęgania  $\beta$ -naftolu w obecności chiralnego kompleksu miedzi(I) otrzymany został BINOL o konfiguracji (R) z 17% *ee*. Dla podstawionych pochodnych binaftylowych zastosowanie chiralnej diaminy okazało się znacznie efektywniejsze (*ee* do 95%) (Schemat 11). Wyniki badań nad katalityczną wersją enancjoselektywnego utleniającego sprzęgania  $\beta$ -naftolu z udziałem kompleksów miedzi(I) i (II) z chiralnymi aminami zebrane są w Tabeli 1.

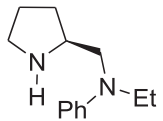
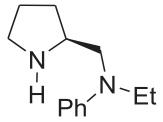
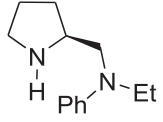
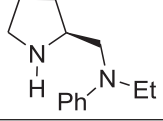
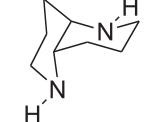
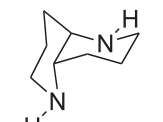
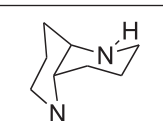
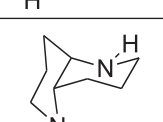


Schemat 11. Asymetryczne sprzęganie pochodnych binaftolowych katalizowane kompleksami miedzi i chiralnych diamin

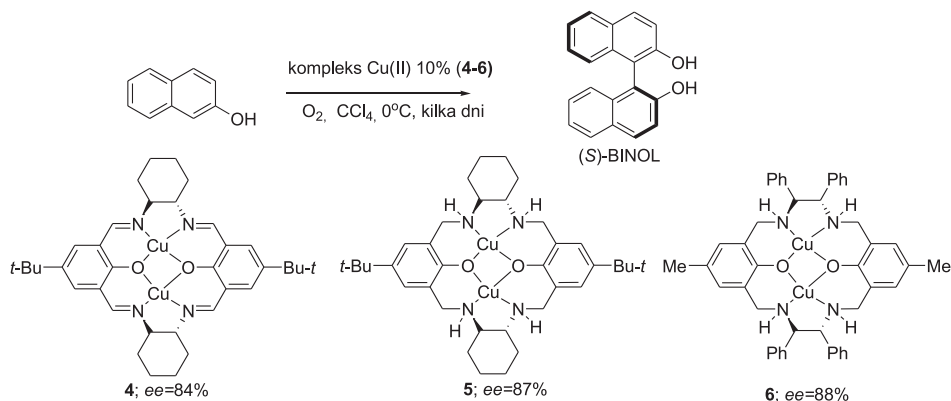
Scheme 11. Asymmetric coupling of  $\beta$ -naphthol derivatives catalyzed by copper complexes with chiral diamines [44]

Tabela 1. Porównanie efektywności chiralnych amin w asymetrycznej reakcji utleniającego sprzęgania  
Table 1. Comparison of effectiveness of chiral amines in asymmetric oxidative coupling

Sole miedzi	Chiralna diamina	R	Wydajność [%]	ee [%]	Konfiguracja gł. produktu	Ref.
$\text{CuCl}_2/\text{AgCl}$		H	70	3	(R)	[42]
CuCl		H	89	17	(S)	[43]

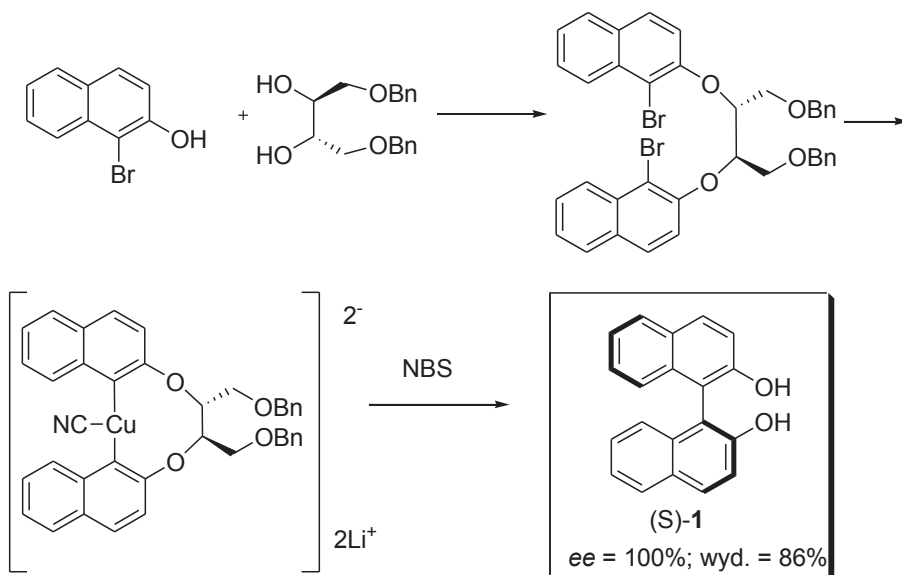
Sole miedzi	Chiralna diamina	R	Wydajność [%]	ee [%]	Konfiguracja gł. produktu	Ref.
CuCl		Me	93	12	(S)	[43]
CuCl		COOMe	85	78	(S)	[43]
CuCl		COOEt	77	73	(S)	[43]
CuCl		COOt-Bu	69	58	(S)	[43]
CuCl		H	80	13	(R)	[44]
CuCl		OBn	77	38	(R)	[44]
CuI		COOBn	79	90	(R)	[44]
CuI		COOMe	85	91-93	(R)	[44]

Badania nad wykorzystaniem kompleksów miedzi(II) z chiralnymi zasadami Schiffa lub diaminą (4–6) jako katalizatorów w asymetrycznym sprzęganiu  $\beta$ -naftolu przeprowadził Gao w 2003 roku [45]. W obecności 10% molowych katalizatorów 4–6 otrzymany został optycznie czynny (S)-BINOL z enancjoselektywnościami 84–88% (Schemat 12).



Schemat 12. Asymetryczna synteza bi-2-naftolu z udziałem kompleksów bimetalicznych  
 Scheme 12. Asymmetric synthesis of bi-2-naphthol with the use of bimetallic complexes

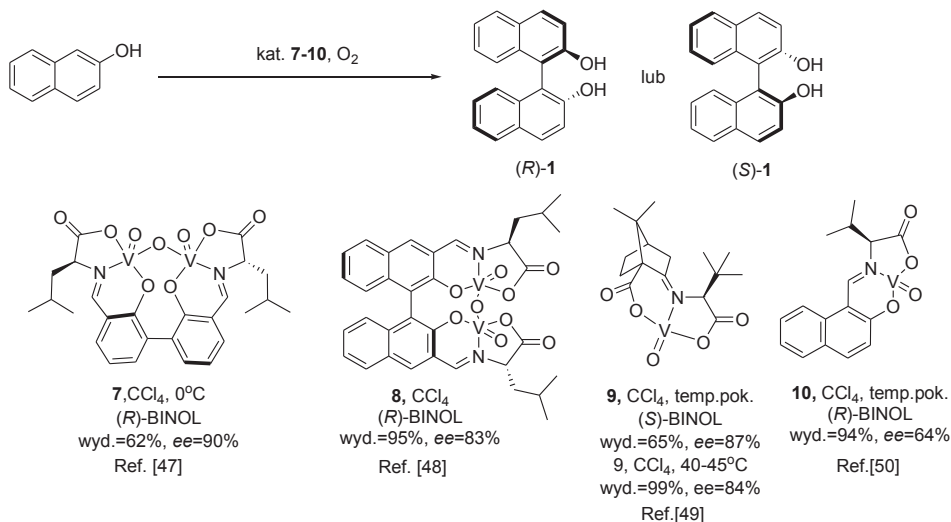
Kilkusetapową asymetryczną syntezę BINOL-u opublikował Lipshutz w 1994 roku. Kluczową przemianę stanowi w niej wewnątrzcząsteczkowe sprzężenie zgenerowanego *in situ* cyjanomiedziorganicznego produktu pośredniego. Anion cyjanomiedziowy potraktowany *N*-bromosykcynoimidem, a następnie wodnym roztworem zasady potasowej ulegał przekształceniu w enancjomerycznie czysty (S)-BINOL (Schemat 13) [46].



Schemat 13. Synteza optycznie czynnego BINOL-u  
 Scheme 13. Synthesis of optically active BINOL

### 2.1.2. Związki wanadu

Na początku XXI stulecia równoległe dwie grupy badawcze z Taiwanu i Chin opisały nową metodę katalicznego asymetrycznego sprzęgania 2-naftolu z wykorzystaniem chiralnych kompleksów wanadu(IV). Reakcje sprzęgania  $\beta$ -naftolu prowadzone w tetrachlorku węgla w obecności tlenu i katalitycznych ilości wybranych kompleksów wanadu dostarczały optycznie czynnych enancjomerów BINOL-u z wysokimi wydajnościami chemicznymi oraz enancjoselektywnością do 90% w zależności od natury zaprojektowanego chiralnego katalizatora (Schemat 14) [47–52].



Schemat 14. Zastosowanie kompleksów wanadu(IV) do syntezy optycznie czynnego BINOL-u

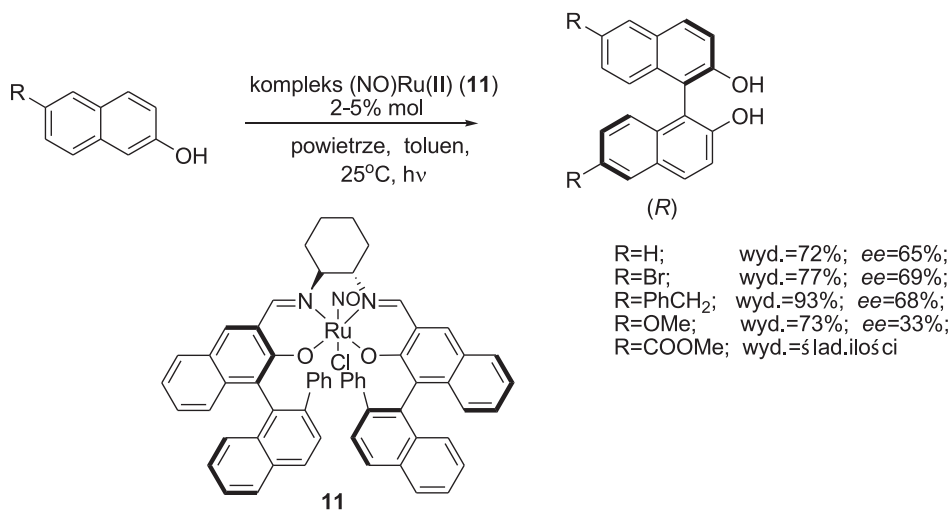
Scheme 14. Application of vanadium-based oxidants in the synthesis of optically active BINOL

### 2.1.3. Związki rutenu

Zastosowanie kompleksów rutenowych jako katalizatorów enancjoselektywnego sprzęgania 2-naftoli zapoczątkował Ohkubo w 1993 roku [53]. Opisana przez niego fotokatalityczna procedura wykorzystująca acetyloacetonian kobaltu(III) jako środek utleniający dostarczyła izomeru (R)-BINOL-u z 16%-owym nadmiarem enancjomerycznym.

W 2000 roku Katsuki opisał fotoaktywowaną procedurę enancjoselektywnego utleniającego sprzęgania naftoli z udziałem salenowego kompleksu rutenu(II) **11**, w wyniku której otrzymany został (R)-BINOL z 65% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 15) [54, 55].

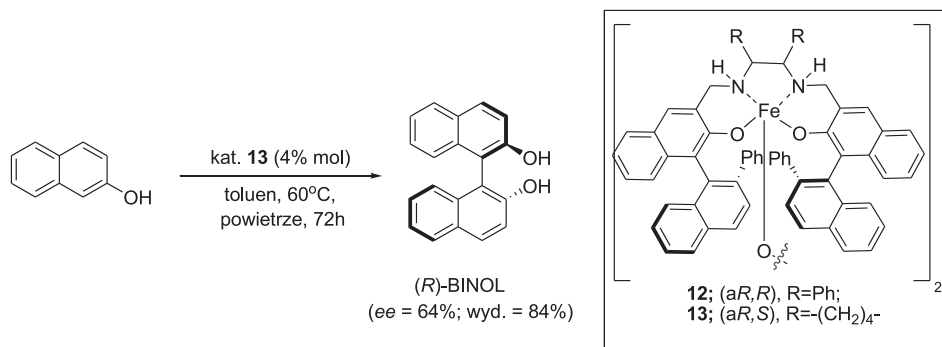




Schemat 15. Katalityczne asymetryczne sprzężenie z użyciem rutenowego kompleksu salenowego  
Scheme 15. Catalytic asymmetric coupling promoted by Ru(II)-salen complex

#### 2.1.4. Związki żelaza

W 2009 roku Katsuki opisał asymetryczną metodę utleniającego homosprzężenia 2-naftolu oraz jego pochodnych katalizowaną chiralnymi kompleksami salenowymi żelaza(III) **12**, **13** z udziałem tlenu z powietrza [56, 57]. W reakcji  $\beta$ -naftolu w toluenie w obecności 4% molowych katalizatora **13** w temperaturze 60°C w ciągu 72 h otrzymany został w przewodzie ( $ee = 64\%$ ) enancjomer ( $R$ ) 1,1'-bi-2-naftolu (Schemat 16). Dla 3,3'-dipodstawionych pochodnych  $\beta$ -naftolu dobrą enancjoselektywność reakcji (77–96%  $ee$ ) umożliwiło zastosowanie 1% molowego katalizatora salenowego **12**. Kompleksy żelaza zawierające ligandy salenowe, które są strukturalnymi analogami związków salenowych **12** i **13** nieoczekiwanie nie wykazywały aktywności katalitycznej badanych reakcji sprzężania w tych samych warunkach reakcji.



Schemat 16. Salanowe kompleksy żelaza(III) wykorzystane w reakcji utleniającego sprzęgania

Scheme 16. The use of Fe(III)-salan complexes in oxidative coupling reaction

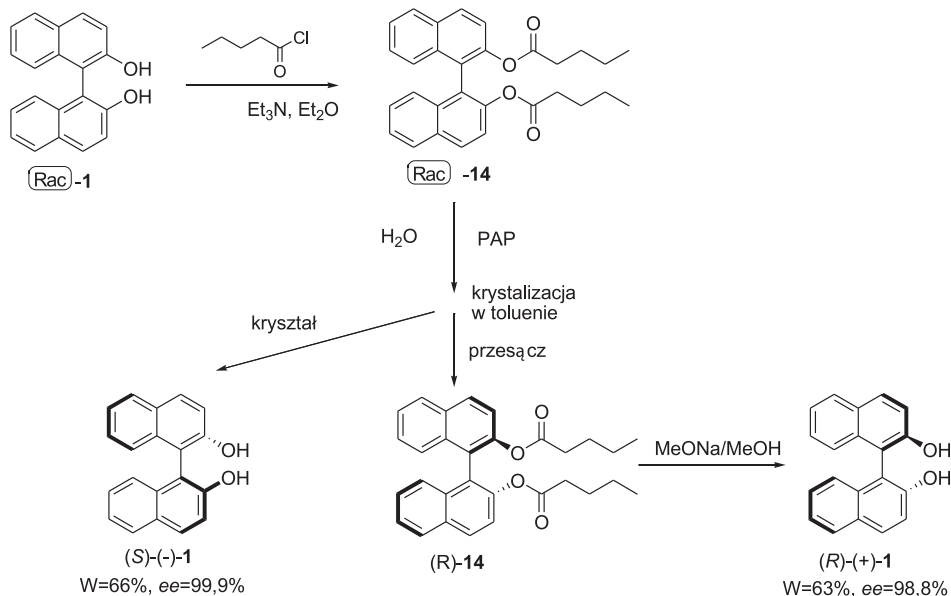
### 2.1.5. Enzymy

Do biologicznie aktywnych katalizatorów w reakcjach utleniającego sprzęgania 2-naftoli zaliczane są enzymy z grupy peroksydaz. Do tej pory ukazały się doniesienia o zastosowaniu w asymetrycznych reakcjach sprzęgania takich biokatalizatorów jak: peroksydaza chrzanowa (HRP) oraz kultury komórkowe herbaty chińskiej, będące źródłem wysokoaktywnego enzymu. W 1997 roku Sridhar [58] opisał nowatorską reakcję enancjoselektywnego sprzęgania 2-naftolu z użyciem HRP i dodatku 5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, prowadzącą do (*R*)-1,1'-binaftylo-2,2'-diolu z wydajnością chemiczną 75% oraz nadmiarem enancjomerycznym 52%. Jednakże rozbieżne wyniki przedstawił rok później Schreier [59], który na podstawie swoich badań nad dimeryzacją 2-naftolu katalizowaną tym samym enzymem, wykazał, że HRP jest efektywnym katalizatorem, ale niestereoselektywnym dla syntezy biaryli (BINOL: wydajność 35%, ee < 5%). Syntezę optycznie czynnego 1,1'-binaftylo-2,2'-diolu opartą na utleniającym sprzęganiu katalizowanym kulturami komórkowymi herbaty chińskiej *Camellia sinensis* z udziałem nadtlenu wodoru opisał Takemoto w 2002 roku. Metoda dostarczała optycznie czynnego izomeru BINOL-u o konfiguracji *R* z wydajnością optyczną 59% i chemiczną tylko do 47% [60,61].

## 2.2 METODY ROZDZIAŁU MIESZANINY RACEMICZNEJ BINOL-U

Znaczny postęp w badaniach nad rozdziałem mieszaniny racemicznej BINOL-u jest wynikiem poszukiwań alternatywnych i tańszych metod pozyskiwania optycznie czynnych związków binaftyłowych. Do rozdziału mieszaniny racemicznej BINOL-u z powodzeniem zastosowano zarówno metody chemiczne jak i biologiczne. Procedurę izolacji enancjomerów BINOL-u na drodze enzymatycznej hydrolizy estru binaftyłowego kwasu walerianowego z użyciem esterazy cholesterolowej (CE) opra-

cował w roku 1989 Kazlauskas [62]. Reakcja hydrolizy katalizowana CE okazała się wysoce enancjoselektywna. Esteraza cholesterolowa jest jednak reagentem kosztownym i trudno dostępnym. Dlatego też Kazlauskas rozważył możliwość zastosowania tańszego i komercyjnie dostępnego surowego wyciągu acetonowego z trzustki wołowej (ang. *pancreas acetone powder*, PAP), w składzie którego oprócz innych enzymów trawiennych znajduje się aktywna esteraza cholesterolowa. Taki surowy enzym zastosowany został do rozdziału enancjomerów BINOL-u w skali 200 gramowej według procedury kinetycznego rozdziału diestrów binaftyliowych kwasu pentanowego **14** (Schemat 17) [63].



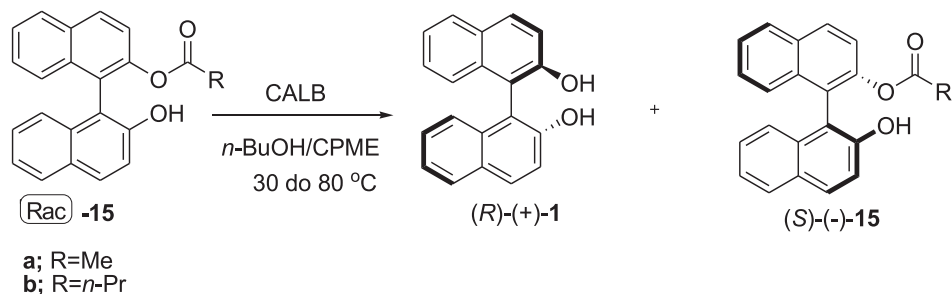
Schemat 17. Kinetyczny enzymatyczny rozdział estrów BINOL-u

Scheme 17. Kinetic enzymatic resolution of BINOL esters

Enancjoselektywne transacylowanie katalizowane enzymami opisał Lin w 1993 roku. W tym przypadku transacylowanie zachodziło między *rac*-1-indanolem i *rac*-2,2'-dimaślanem 1,1'-binaftyliowym, dostarczając (*S*)-1-indanolu i maślanu (*R*)-1-indanolowego oraz odpowiednio (*S*)-BINOL-u i nieprzereagowanego binaftyliowego diestru w formie enancjomeru (*R*). Wśród przebadanych enzymów najlepsze właściwości katalityczne oraz enancjoselektywność wykazywały: lipaza z trzustki wieprzowej, pankreatyna wieprzowa oraz esteraza cholesterolowa. Nadmiary enancjomeryczne wyizolowanego (*S*)-BINOL-u wynosiły 95–98% [64].

Cavazza opracował metodę enzymatycznego kinetycznego rozdziału mieszaniny racemicznej BINOL-u opartą na reakcji monometylowania z udziałem surowiczej albuminy wołowej. W wyniku kinetycznego rozdziału enzymatycznego otrzymany został (*R*)-BINOL z 59% nadmiarem enancjomerycznym oraz (*S*)-2-metoksy-2'-hydrokso-1,1'-binaftyl z  $ee = 41\%$  [65].

Spośród wielu lipaz katalizujących reakcje rozdziału enzymatycznego na uwagę zasługuje lipaza *Candida antarctica* B (CALB), znana nie tylko ze swojej niezwyklej trwałości na wysoką temperaturę, ale i charakteryzująca się zdolnością do stereospecyficznego rozpoznawania enancjomerów, dzięki rozróżnieniu przestrzennej konformacji grup acylowych. Jej katalityczną aktywność w enancjoselektywnej hydrolizie monoacylowych pochodnych bi-2-naftolu **15a,b** zaobserwował japoński badacz Aoyagi [66]. Wykazał również, że na przebieg enzymatycznej hydrolizy monoacetylo- i butyrylo-1,1'-bi-2-naftolu ma wpływ temperatura reakcji. W temperaturach reakcji 60° lub 80°C enzym katalizował hydrolizę estru dostarczając enancjomerycznego BINOL-u o konfiguracji (*R*) (Schemat 18).



Substrat	Temp. [°C]	Czas reakcji [h]	BINOL ( <i>R</i> )		Monoester	
			Wyd. [%]	ee [%]	Wyd. [%]	ee [%]
<b>15a</b>	30	96	0	–	Rac-	0
<b>15a</b>	60	96	35	28	65	14
<b>15a</b>	80	48	52	23	48	24
<b>15b</b>	30	96	0	–	Rac-	0
<b>15b</b>	60	96	12	99	88	16
<b>15b</b>	80	72	43	91	57	65

Schemat 18. Enzymatyczny rozdział monoacylowych pochodnych 1,1'-binaftylo-2,2'-diolu za pomocą lipazy CALB

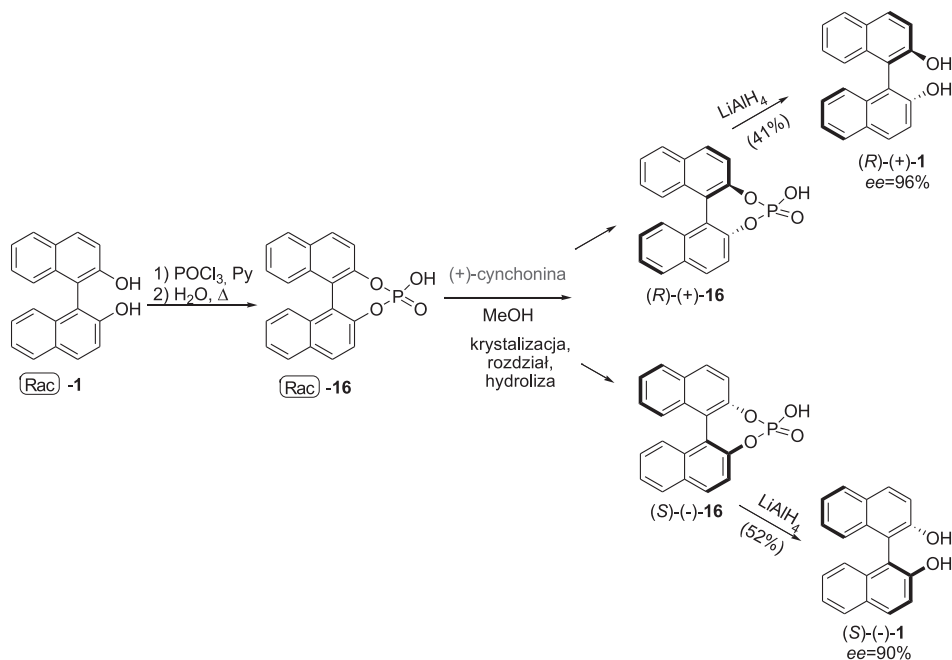
Scheme 18. Enzymatic resolution of monoacyl-BINOL derivatives by CALB-type lipase

Holland ze współpracownikami opracował reakcję enancjoselektywnego rozdziału i desymetryzacji racemicznego BINOL-u katalizowaną lipazą lipoproteinową

produkowaną z *Pseudomonas sp.* i *Pseudomonas fluorescens*. W wyniku biokatalitycznego monoacylowania mieszaniny racemicznej 1,1'-bi-2-naftolu octanem winylu tylko jeden z enancjomerów ulegał konwersji, dostarczając tym samym odpowiednio octanu (*R*)-1,1'-binaftylu (*ee* = 96%) i nieprzereagowanego (*S*)-BINOL-u o nadmiarze enancjomerycznym równym 55% [67].

Metoda chemicznego rozdzielania związków racemicznych polega na reakcji chemicznej enancjomerów (*R*) i (*S*) z chiralną substancją pomocniczą, w wyniku której powstaje para diastereoizomerów różniących się właściwościami fizycznymi. Poprzez wykorzystanie tych różnic możliwe jest ich rozdzielanie. Usunięcie fragmentu chiralnego pomocnika w wyizolowanych diastereoizomerach prowadzi do otrzymania enancjomerycznych produktów.

Jedną z pierwszych metod chemicznego rozdzielania mieszaniny racemicznej kwasu fosforowego otrzymanego z BINOL-u zaproponował Jacques. Polegała ona na utworzeniu diastereoizomerycznych soli kwasu fosforowego **16** i alkaloidu chinowca. Diastereoizomeryczne produkty rozdzielono w wyniku krystalizacji z metanolu, a następnie po zakwaszeniu przekształcono w enancjomery (*R*) i (*S*) kwasu „binaftylofosforowego”. Redukcja otrzymanych enancjomerycznych kwasów za pomocą glinowodoru litu prowadziła do uwolnienia (*R*)- i (*S*)-BINOL-u z nadmiarami enancjomerycznymi odpowiednio 96% i 90% (Schemat 19) [68,69].

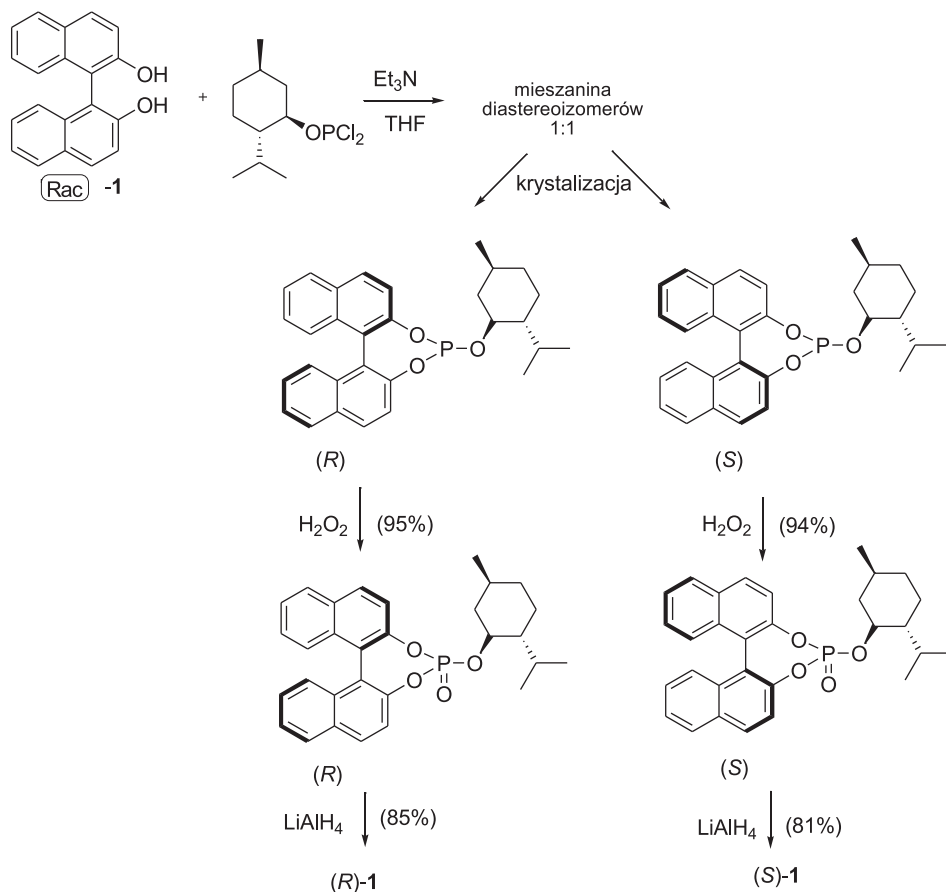


Schemat 19. Rozdział racemicznego BINOL-u poprzez diastereoizomeryczne sole alkaloidowe  
Scheme 19. Resolution of racemic BINOL via the formation of diastereomeric alkaloid salts

Ponieważ czystość optyczna enancjomerów otrzymywanych metodą Jacquesa wciąż była daleka od satysfakcjonującej, nie zaprzestano poszukiwań wydajniejszych

metod rozdziálu chemicznego BINOL-u. Efektywną metodę rozdziálu bi-2-naftolu opisałi niezależnie Hu [70] oraz De Lucchi [71]. Polegała ona na utworzeniu diastereomerycznych amidów binaftylowych kwasu (tio)fosforowego z enancjomerycznie czystej (*S*)-(-)- $\alpha$ -fenyloetyloaminy, ich rozdziálu i redukcji za pomocą  $\text{LiAlH}_4$  do optycznie czystych izomerów (*R*) i (*S*)-BINOLu.

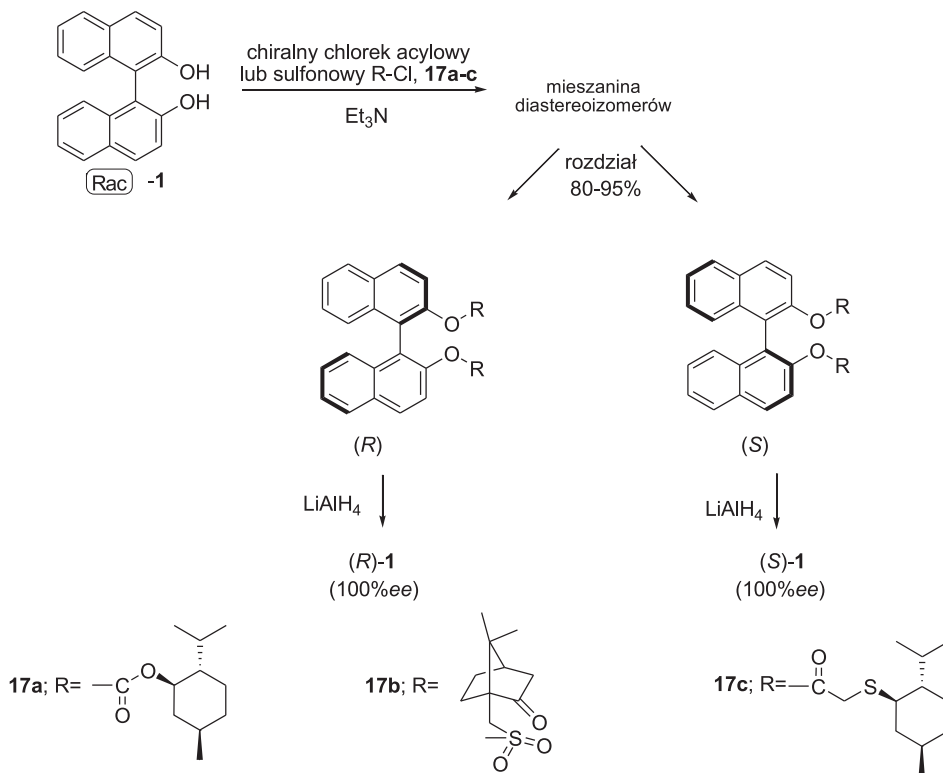
W 1993 Brunnel zaproponował metodę optycznego rozdziálu 1,1'-bi-2,2'-naftolu poprzez tworzenie diastereoizomerów fosforynu 1,1'-binaftylo-*O*-mentylowego. Pojedyncza krystalizacja z eteru dietylowego dostarczała całkowitego rozdziálu izomerów. Tak wyizolowane diastereomerycznie czyste fosforyny po utlenieniu perhydrolem ulegały przekształceniu w estry kwasu fosforowego(V), których redukcja za pomocą  $\text{LiAlH}_4$  prowadziła do obu optycznie czynnych izomerów BINOL-u. Całkowita wydajność reakcji była zadowalająca, wynosiła 85% dla izomeru o konfiguracji *R* i 81% dla enancjomeru *S* (Schemat 20) [72].



Schemat 20. Rozdział optyczny rac-BINOL-u za pomocą dichlorofosforynu *O*-(1*R*,2*S*,5*R*)-mentylowego jako chiralnej substancji pomocniczej

Scheme 20. Optical resolution of rac-BINOL using *O*-menthyl phosphorodichloridite as a chiral auxiliary

Dwuetałpowe procedury z wykorzystaniem terpenowych substancji pomocniczych **17a-c** takich jak: chloromrówczan mentylu [73], chlorkek 10-kamforosulfonowy [74], chlorkek neomentyltioacetylowy [75] okazały się niezwykle wydajnymi metodami rozdzielania optycznego mieszaniny rac-BINOL-u (Schemat 21).



Schemat 21. Rozdział mieszaniny racemicznej BINOL-u oparte na jego reakcji z optycznie czynnymi chlorkami kwasowymi

Scheme 21. Resolution of rac-BINOL based on its reaction with optically active acid chlorides

Do rozdzielania BINOL-u i jego pochodnych z powodzeniem zastosowano chiralne aminokwasy. Przykładem może być metoda rozdzielania racemicznej BINOL-u poprzez tworzenie diastereomerycznych diestrów pochodnym aminokwasów. Zgodnie z tym podejściem w wyniku kondensacji chiralnego diolu z *N-tert*-butoksykarbonylo-tryptofanem za pomocą DCC otrzymane zostały odpowiednie diestry. Chromatograficzny rozdzielanie diastereoizomerów, a następnie hydroliza za pomocą metanolego roztworu LiOH dostarcza optycznie czystych izomerów (*R*)- i (*S*)-BINOL-u z wysokimi wydajnościami (odpowiednio 91 i 93%) [76]. Podobna procedura została zastosowana do rozdzielania mieszaniny racemicznej 3,3'-dibenzylksoxy-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftylu polegającego na kondensacji chiralnego diolu z *N-tert*-butoksykarbonylo-alaniną. Otrzymane diastereomeryczne diestry zostały rozdzielone chromatograficznie. Hydroliza zasadowa wyizolowa-

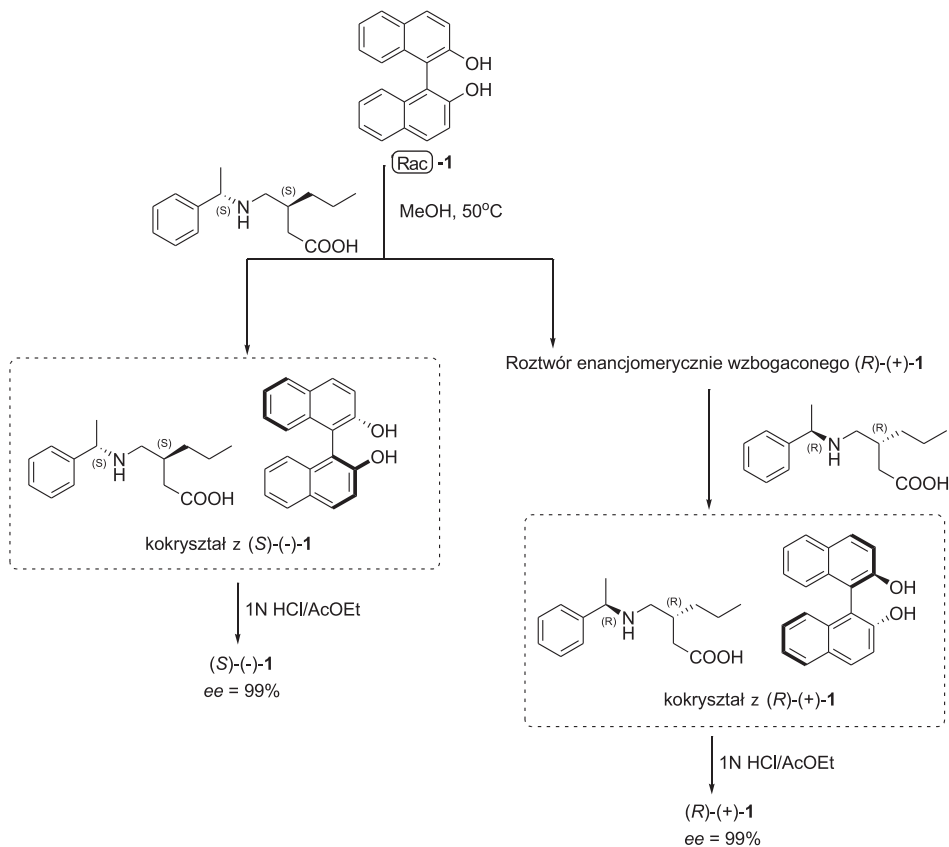
nych diestrów dostarczyła enancjomerów 3,3'-dibenzyloksy-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftylu z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznym dla izomeru (*R*) 94% *ee*, oraz (*S*)-izomeru >99% *ee* [77]. Zdolność do tworzenia inkluzyjnych kompleksów BINOL-u z (*S*)-proliną zaobserwował Periasamy. Samorzutna krystalizacja kompleksu w benzenie, jego rozdział, ekstrakcja eterowa i chromatografia prowadziły do uwolnienia (*S*)-BINOL-u z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym tylko 65%. Drugi enancjomer został wyizolowany również z niską wydajnością optyczną (44% *ee*) [78].

Toda i wsp. w 1984 roku opublikowali wyniki badań nad optycznym rozdziałem bi-2-naftolu z użyciem optycznie czynnych sulfotlenków alkiloarylowych jako chiralnych substancji pomocniczych. Zauważyli oni, że sulfotlenki tworzą selektywnie krystaliczne kompleksy w stosunku 1:1 z jednym enancjomerem BINOL-u, które łatwo można wyizolować. Struktura takiego kompleksu (*R*)-BINOL-u z (*R*)-(+)-sulfotlenkiem *m*-tolilowo-metylowym została przez autorów określona metodą analizy rentgenograficznej [79]. Rozdział optyczny BINOL-u według tej procedury prowadził do wyizolowania enancjomeru *R* z 85% *ee* i 86%-ową wydajnością oraz optycznie czystego enancjomeru *S* z 83%-ową wydajnością [80].

Praktyczna procedura rozdziału mieszaniny racemicznej BINOL-u poprzez selektywną krystalizację z chlorkiem (8*S*,9*R*)-(-)-*N*-benzylocynchonidynowym została oryginalnie opisana przez Todę [81,82] w 1993 roku i zmodyfikowana przez Cai [83], Lin Pu (1995) [84] i Dinga (2000) [85]. Zastosowany chlorek *N*-benzylocynchonidynowy wykazywał zdolność do tworzenia inkluzyjnych kryształów tylko z (*R*)-BINOL-em. Po wyizolowaniu kryształów i ich hydrolizie otrzymany został enancjomeryczny BINOL o konfiguracji (*R*), natomiast roztwór cieczy macierzystej dostarczał przeciwnego (*S*) enancjomeru BINOL-u. Czystości optyczne otrzymanych BINOL-i wynosiły powyżej 99%, natomiast wydajność chemiczna osiągała wartości do 80% i 76% odpowiednio dla *R* i *S* izomerów.

W ostatnim roku opatentowana została metoda optycznego rozdziału BINOL-u w wyniku selektywnej krystalizacji jego enancjomerów z optycznie czynnymi pochodnymi  $\gamma$ -aminokwasów [86]. W roztworze diastereomerycznie czystego kwasu kwasu (*S,S*)-3-[(1-fenylotetyloamino)metylo]heksanowego z BINOL-em zachodziła samorzutna krystalizacja tylko jednej formy enancjomerycznej (*S*)-BINOL-u z optycznie czystym  $\gamma$ -aminokwasem w postaci kokryształu w stosunku molowym 1:1. Wyizolowanie z cieczy macierzystej przeciwnego enancjomeru BINOL-u było możliwe poprzez powtórzenie procedury rozdziału z dodatkiem enancjomeru (*R,R*)-aminokwasu, który wykazywał zdolność selektywnej krystalizacji z (*R*)-BINOL-em. W wyniku kwasowej hydrolizy otrzymanych kompleksów wyizolowany został (*S*)-BINOL-u z 99% *ee* i 80%-ową wydajnością oraz (*R*)-BINOL-u o takiej samej czystości optycznej z wydajnością chemiczną 70% (Schemat 22).





Schemat 22. Metoda syntezy optycznie czynnych BINOL-i oparta na rozdziale racemicznego bi-2-naftolu poprzez tworzenie molekularnych kryształów z pochodną optycznie czynnego  $\gamma$ -aminokwasu

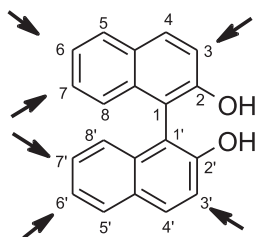
Scheme 22. Preparation of optically active BINOL-s based on the resolution of racemic bi-2-naphthol *via* formation of molecular crystals using optically active  $\gamma$ -amino acids

### 3. FUNKCJONALIZACJA PIERŚCIENIA NAFTALENOWEGO W CZĄSTECZCE BINOL-U

Metody otrzymywania funkcjonalizowanych ligandów BINOL-u można podzielić na dwie ogólne strategię [87]:

- 1) reakcje sprzęgania podstawionych jednostek  $\beta$ -naftolu (omówione w rozdziale 1. i 2.),
- 2) regioselektywne modyfikowanie szkieletu binaftylowego.

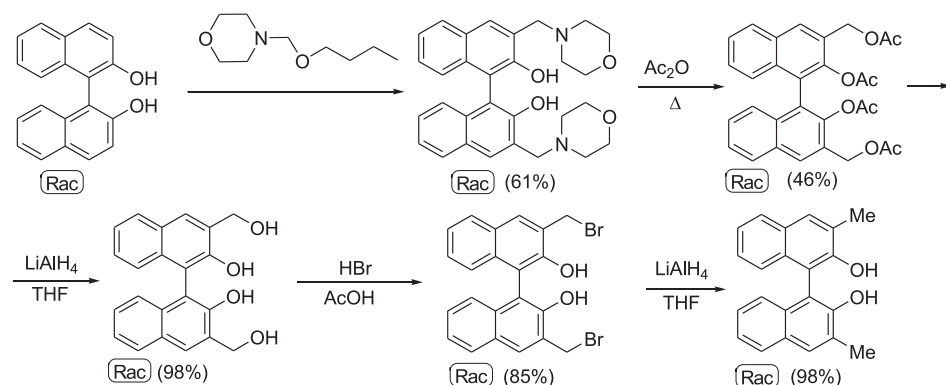
Obie możliwości mają podobne znaczenie i są intensywnie wykorzystywane. W tej części opracowania omówione zostaną wybrane metody bis-podstawienia w różnych pozycjach pierścieni naftalenowych BINOL-u.



Rysunek 1. Najczęściej funkcjonalizowane pozycje układów binaftylowych  
Figure 1. Strategic placement of substituents in the binaphthyl backbone

### 3.1. PODSTAWIENIE BI-2-NAFTOLU W POZYCJI 3,3' PIERŚCIENIA NAFTYLOWEGO

Syntezy szeregu pochodnych BINOL-u funkcjonalizowanych w pozycji 3,3' pierścienia aromatycznego opracowane zostały przez Crama w 1978 roku. W wyniku bezpośredniego podstawienia BINOL-u z użyciem 4-(butoksymetylo) morfoliny otrzymano bis-3,3'-metyloaminową pochodną wykorzystaną do dalszych transformacji grup funkcyjnych [88]. Reakcja acetylowania dostarczała binaftyłowego produktu w formie tetraoctanu, który następnie ulegał redukcji za pomocą  $\text{LiAlH}_4$  prowadząc do utworzenia tetrolu. Kolejne transformacje polegające na bromowaniu 3,3'-dihydroksymetylo-bi-2-naftolu, a następnie uwodornieniu 3,3'-dibromometylo-BINOL-u prowadziły do finalnego produktu metylopodstawienia binaftyłu w pozycjach 3 i 3' (Schemat 23).

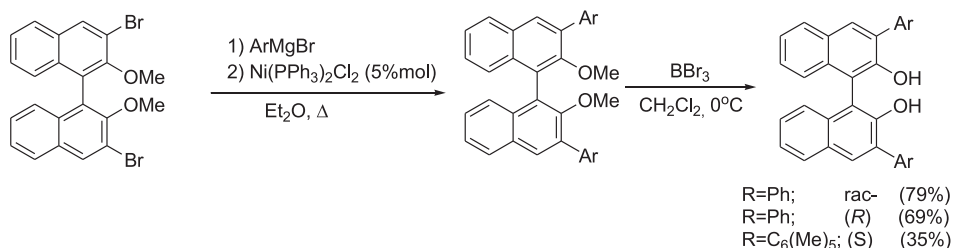


Schemat 23. Funkcjonalizowanie BINOL-u w pozycjach 3,3'  
Scheme 23. Functionalization at the 3,3'-positions of BINOL

Różne makrocykliczne polietery binaftyłowe zsyntezowane ostatecznie z 3,3'-podstawionych BINOL-i posłużyły jako ligandy do supramolekularnego kompleksowania chiralnych soli alkiloamoniowych.

Dwa lata później grupa badawcza Crama [89] zastosowała reakcję sprzęgania Kumady 3,3'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftalenu z bromkiem fenylomagnezo-

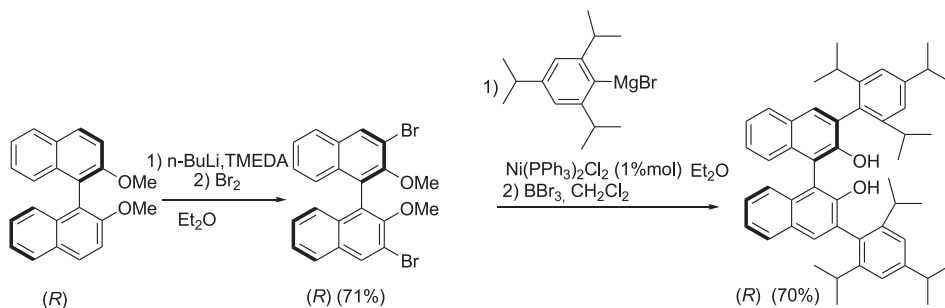
wym oraz pentametylofenylo-magnezowym w obecności katalizatora niklowego(II) (Schemat 24). Otrzymane 3,3'-diarylopodstawione pochodne BINOL-u posłużyły jako substraty do otrzymania nowych eterów koronowych w reakcji kondensacji z di-*p*-toluenosulfonianem glikolu pentaetylenowego. Połącznia te wykazywały zdolność kompleksowania aminokwasów lub ich estrów.



Schemat 24. Synteza 3,3'-difenylu i 3,3'-di(pentametylofenylo)-2,2'-dihydroksey-1,1'-binaftyli

Scheme 24. Synthesis of 3,3'-diphenyl and 3,3'-di(pentamethylphenyl)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl

Tą samą procedurę wykorzystał Hoveyda w syntezie pochodnych BINOL-u zawierających podstawnik o dużej zawadzie sterycznej np. 2,4,6-tri-izopropylfenylo- (Schemat 25) [90]. Chiralne kompleksy molibdenowe tego ligandu wykorzystane zostały w reakcjach asymetrycznej metatezy prowadzącej do szerokiej gamy sześcioczłonowych karbo- i heterocykli o wysokich nadmiarach enancjomerycznych.

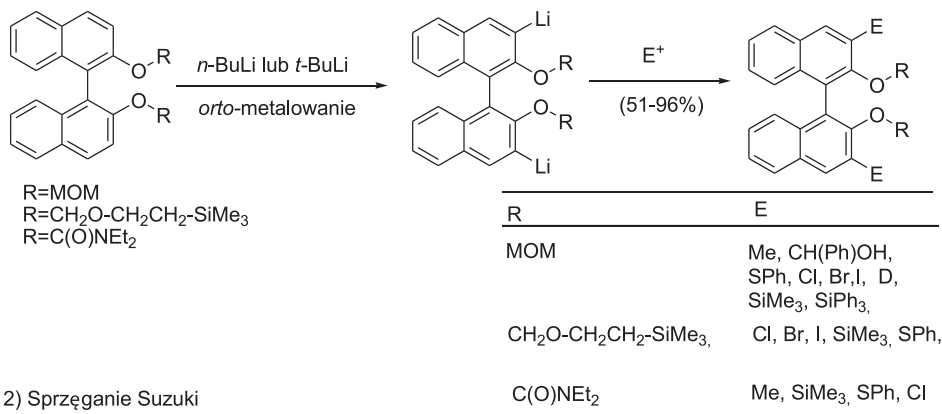


Schemat 25. Synteza (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-triizopropylfenylo)-1,1'-binaftylo-2,2'-diolu

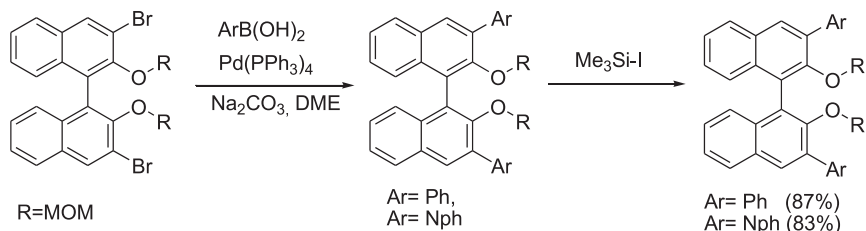
Scheme 25. Synthesis of (*R*)-3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol

Syntezy pochodnych BINOL-u z nowo utworzonym wiązaniem C-C, a także C-S, C-Si, C-halogen w pozycji 3 i 3' przeprowadzone w zespole Snieckusa wykorzystywały reakcję bezpośredniego *ortho*-litowania BINOL-u i następcze addycje odpowiednich elektrofilu lub alternatywnie metodę sprzęgania Suzuki (Schemat 26) [91].

## 1) Orto-metalowanie



## 2) Sprzężanie Suzuki

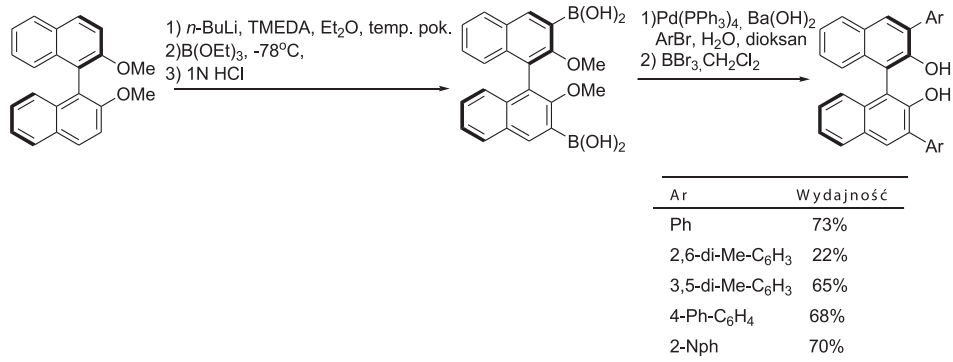


Schemat 26. Syntezy 3,3'-dipodstawionych pochodnych binaftolu

Scheme 26. Synthesis of 3,3'-disubstituted binaphthol derivatives

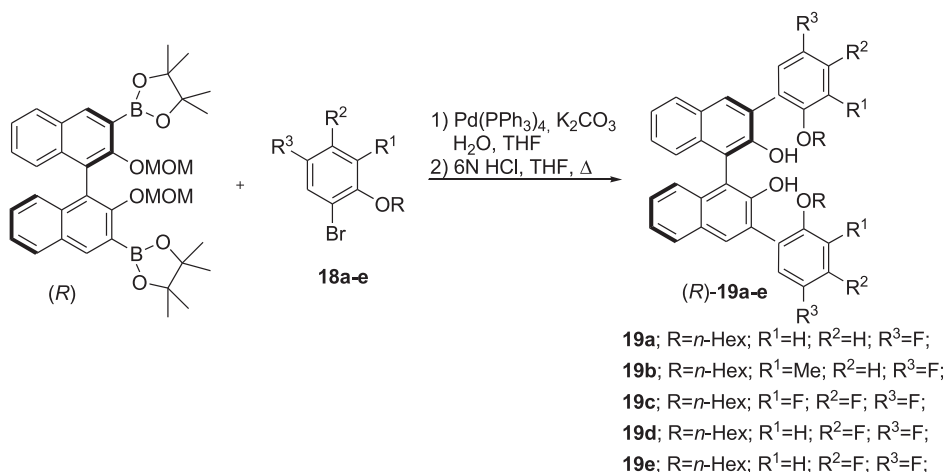
Syntezy pochodnych BINOL-u zawierających ugrupowania arylo(alkilo)silowe przeprowadził kilka lat później Pu, mając na uwadze wykorzystanie ich do otrzymania chiralnych kwasów Lewisa w enancjoselektywnej katalizie reakcji hetero-Dielsa-Aldera niepodstawionych aldehydów z dienami Danishefsky'ego. Kompleksy ligandów binaftyłowych z  $\text{AlCl}_3$  dostarczyły produktów cykloaddycji z umiarkowanymi enancjoselektywnościami w zakresie od 25–78% [92].

Kwas 2,2'-dimetoksy-1,1-binaftylo-3,3'-diboronowy został użyty przez Jørgensena jako reagent wyjściowy w syntezie bis-(arylo)podstawionych BINOL-i w oparciu o reakcje Suzuki. Reakcja sprzężania między boronową pochodną binaftyłu i aromatycznymi bromkami przebiegała wydajnie w dioksanie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 h z udziałem katalizatora palladowego. W tych samych warunkach zastosowanie bromków heteroaromatycznych takich jak 2-pirydyłowy i 2-tienylowy nie dało dobrych rezultatów i wydajności reakcji były bardzo niskie (Schemat 27) [93].



Schemat 27. Metoda otrzymywania kwasu diboronowego i jego sprzężenie z bromkami aryłowymi  
Scheme 27. Preparation of diboronic acid and its coupling reaction with aryl bromides

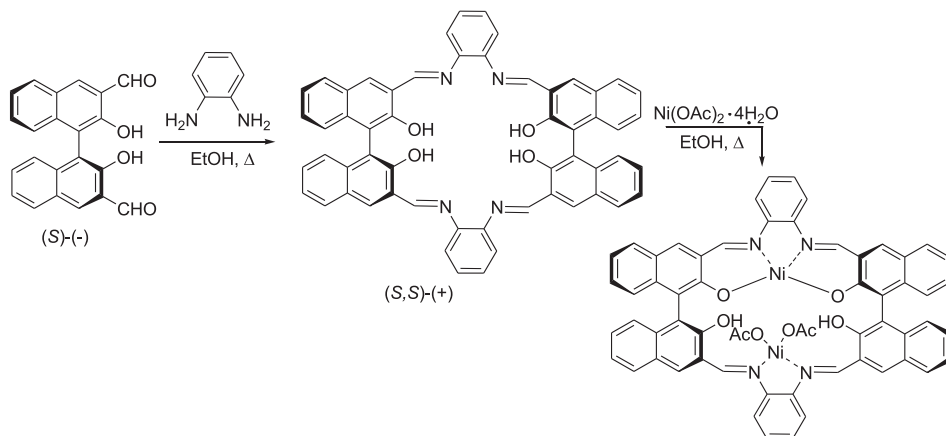
Pu sfunkcjonalizował pierścień naftalenowy BINOL-u fluorowanymi węglowodorami aromatycznymi również w reakcji sprzężania Suzuki, używając estru pinakolowego kwasu binaftyloboronowego oraz odpowiednich bromków arylowych **18a-e** (Schemat 28) [94].



Schemat 28. Reakcja sprzężania Suzuki binaftlowego diestru kwasu boronowego z bromkami fluoroaryłowymi

Scheme 28. Suzuki cross-coupling reaction of binaphthyl boronic acid diester with fluoroaryl bromides

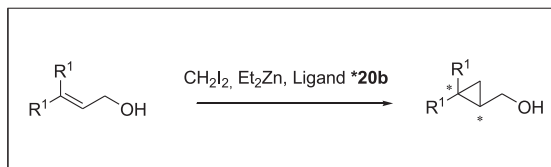
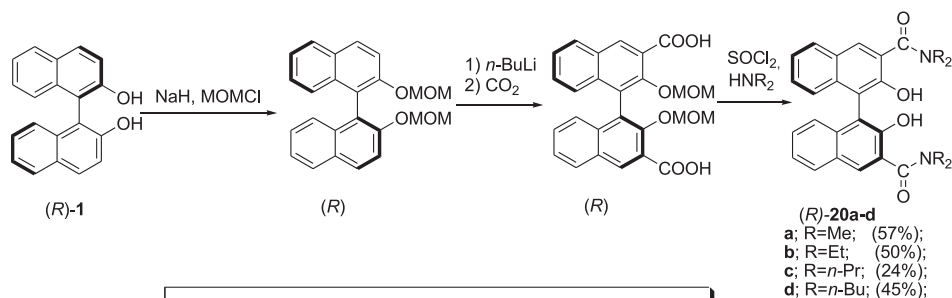
Z myślą o otrzymaniu polimerycznych sprzężonych układów binaftylowych Pu przeprowadził reakcję addycję 1,2-fenyleneodiaminy do (*S*)-3,3'-diformylo-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftyłu. Nieoczekiwanie produktem reakcji był związek makrocykliczny, który okazał się użytecznym ligandem w syntezie chiralnego kompleksu niklowego o właściwościach paramagnetycznych [95].



Schemat 29. Synteza salenowego kompleksu binaftylowego z niklem

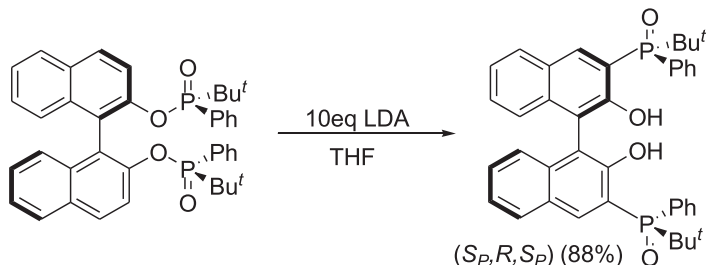
Scheme 29. Synthesis of BINOL-based salen-Ni(II) complex

Syntezę 3,3'-diamidowych pochodnych BINOL-u opracowała grupa badawcza Katsuki'ego [96]. Kilkuetapową syntezę inicjowała reakcja karboksylowania zabezpieczonego BINOL-u, której produktem był kwas 2,2'-dimetoksymetoksy-1,1'-binaftylo-3,3'-dikarboksylowy. Otrzymany kwas w wyniku reakcji z chlorkiem tionylu przekształcony został w odpowiedni chlorek kwasowy, który łatwo reagował z odpowiednimi aminami drugorzędowymi dając finalnie bis-*N,N*-dialkiloamidowe pochodne BINOL-u **20a–d** z wydajnościami 24–57% (Schemat 30). Otrzymane atropoizomeryczne bis-amidy zastosowane zostały między innymi jako chiralne ligandy w asymetrycznym cyklopropanowaniu Simmonsa-Smitha alkoholi (*E*)-allilowych.





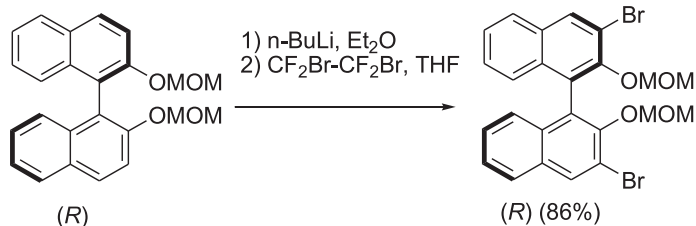
niego badania wykazały, że binaftylowa pochodna bisfosfinianu w obecności nadmiaru zasady ulega przegrupowaniu [1, 3], dostarczając odpowiedniego bisfosfinitenu z retencją konfiguracji na atomach fosforu. Reakcja przegrupowania [1, 3] jest w 100% diastereoselektywna [98].



Schemat 32. Przegrupowanie bisfosfinanu do tlenku fosfiny z udziałem diizopropylamidku litu

Scheme 32. Rearrangement of bisphosphinate to tertiary phosphine oxides upon treatment with lithium diisopropylamide

W patentowym opisie z 2006 zaproponowana została modyfikacja reakcji bromowania di-*O*-metoksymetylo-BINOL-u. W metodzie tej utworzony produkt *ortho*-litowania wyjściowego eteru potraktowany został 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetanem, spełniającym rolę odczynnika bromującego [99].



Schemat 33. Synteza 3,3'-dibromo-2,2'-dimetoksymetoksy-1,1'-binafitylu

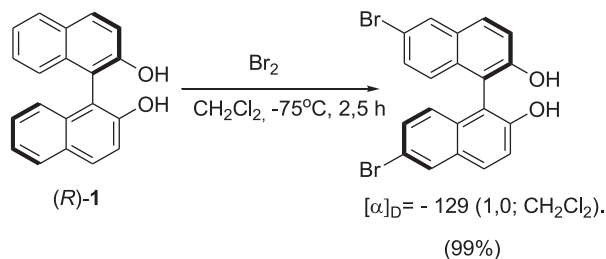
Scheme 33. Synthesis of 3,3'-dibromo-2,2'-dimethoxymethoxy-1,1'-binaphthyl

### 3.2. FUNKCJONALIZOWANIE BINOL-U W POZYCJACH 6,6' PIERŚCIENI NAFTYLOWYCH

Wśród zbadanych reakcji funkcjonalizowania BINOL-u w pozycji 6,6'-pierścienia naftalenowego fundamentalną i podstawową przemianą jest aromatyczna substytucja elektrofilowa. Już w latach 30. XX wieku opracowano pierwsze metody elektrofilowego bromowania [100], nitrowania [101] i sulfonowania [102] BINOL-u. W 1979 roku Cram opisał zmodyfikowaną procedurę bromowania optycznie czynnego BINOL-u, otrzymując (*R*)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftalen z bardzo wysoką wydajnością. (Schemat 34) [103]. Związek ten okazał się niezwykle cennym



i użytecznym materiałem wyjściowym w reakcjach sprzęganiach prowadzących do pochodnych z nowym wiązaniem węgiel–węgiel lub węgiel–heteroatom oraz do szeregu innych modyfikacji w tych pozycjach układu binaftyłowego.

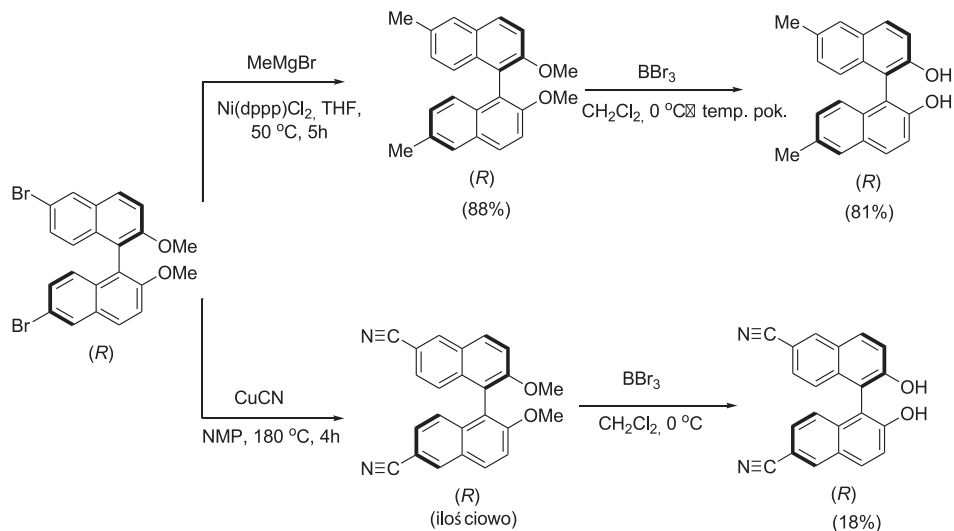


Schemat 34. Elektrofilowe bromowanie (R)-BINOL-u

Scheme 34. Electrophilic bromination of (R)-BINOL

Zablokowanie grup hydroksylowych BINOL-u poprzez alkilowanie lub eteryfikację częściej wykorzystywaną ochronną grupą metylometoksyłową (MOM) pozwoliło na wykorzystanie reakcji 6,6'-dibromowania zabezpieczonej dibromopodstawionej pochodnej BINOL-u w regioselektywnym funkcjonalizowaniu pierścieni aromatycznych za pomocą różnych odczynników elektrofilowych. Formylowanie (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dietoksy-1,1'-binaftyłu polegające na dwuetapowej reakcji z udziałem związku litoorganicznego i dimetyloformamidu prowadziło do otrzymania 6,6'-dikarboaldehydowej pochodnej z 89% wydajnością [104].

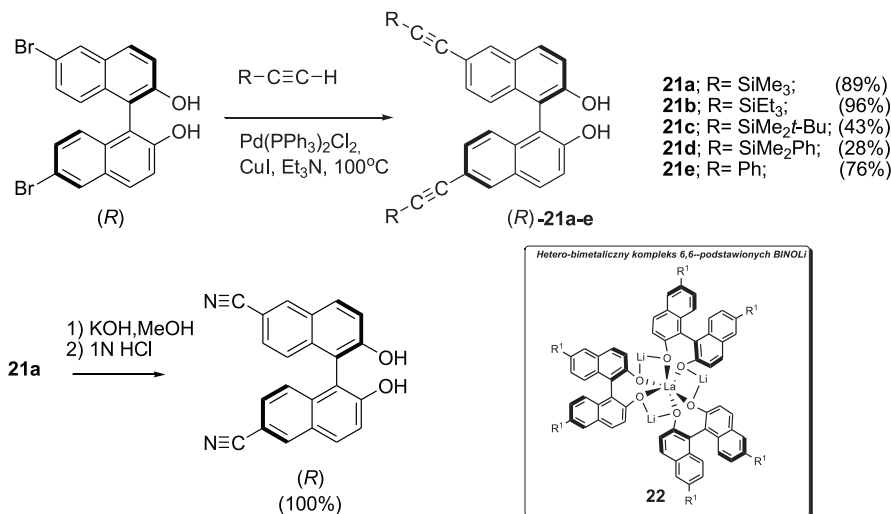
Ogromne zasługi dla rozwoju badań nad funkcjonalizacją BINOL-i i zastosowaniem ich w reakcjach asymetrycznych należy przypisać japońskiej grupie badawczej Shibasaki'ego [105, 106]. Przeprowadziła ona liczne eksperymenty nad syntezą nowych 6,6'-podstawionych pochodnych, stosując reakcje sprzęgania Kumady i Sonogashiry. W wyniku niesymetrycznego sprzęgania Kumady między (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftyłem a bromkiem metylomagnezowym z udziałem  $\text{Ni(dppp)Cl}_2$  jako katalizatora otrzymana została enancjomeryczna pochodna dimetylopodstawionego eteru binaftłowego, która po odbezpieczeniu grup hydroksylowych za pomocą  $\text{BBr}_3$  dała odpowiedni (R)-6,6'-Me<sub>2</sub>-BINOL. Reakcja nitrowania z udziałem  $\text{CuCN}$  w *N*-metylopirylidynie w wysokiej temperaturze, przebiegała ilościowo, natomiast etap demetylowania otrzymanej 6,6'-dinitrylowej pochodnej okazał się mniej wydajny (18%) (Schemat 35).



Schemat 35. Zastosowanie (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dimetoksy-1,1'-binaftalenu w reakcji Kumady oraz reakcji nitrylowania

Scheme 35. Applications of (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene in Kumada reaction and nitrilation

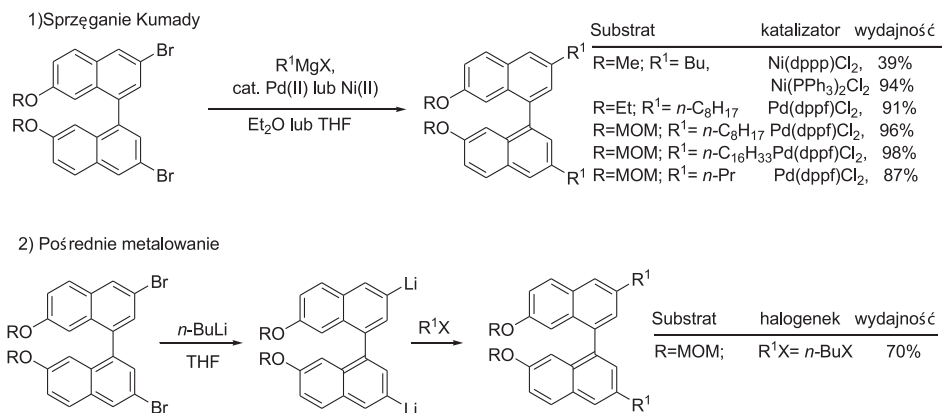
Kolejne modyfikacje pochodnych BINOL-u poprzez wprowadzenie sililoacetylenowych lub fenyloacetylenowych fragmentów polegały na reakcjach sprzęgania przy zastosowaniu katalizatora Pd(II) oraz jodku miedzi jako kokatalizatora. W wyniku reakcji Sonogashiry utworzone zostały bis-6,6'-funkcjonalizowane pochodne bi-2-naftolu z podstawnikami: trialkilosililoetynyłowymi, dialkiloarylo-sililoetynyłowymi oraz fenyloetynyłowymi **21a-e** z dobrymi wydajnościami (Schemat 36). Otrzymane związki posłużyły do syntezy optycznie czynnych nowych bimetalicznych kompleksów litowo-lantanowych (**22**), które okazały się efektywnymi asymetrycznymi katalizatorami w enancjo- i diastereoselektywnym nitroaldolowaniu aldehydów. Z szerokiej gamy przebadanych różnych kompleksów BINOL-owych jednoznacznie najlepszą asymetryczną indukcję wykazywały pochodne z podstawnikami w pozycjach 6 i 6'.



Schemat 36. Funkcjonalizowanie 6,6'-dibromo-BINOL-u

Scheme 36. Functionalization of 6,6'-dibromo-BINOL

Do syntezy ligandów binafitylowych zawierających grupy alkilowe w pozycji 6,6'-binafitylu można zastosować dwa podejścia: a) sprzężenie Kumady z wykorzystaniem odczynników Grignarda i katalizatorów metali przejściowych takich jak Ni(dppp)Cl<sub>2</sub> [106], Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> [107], Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [108]; lub b) dwuetapową procedurę poprzez pośrednie generowanie dilitopochodnej zablokowanej grupa eterową BINOL-u i potraktowanie jej odpowiednim halogenkiem alkilowym (Schemat 37).



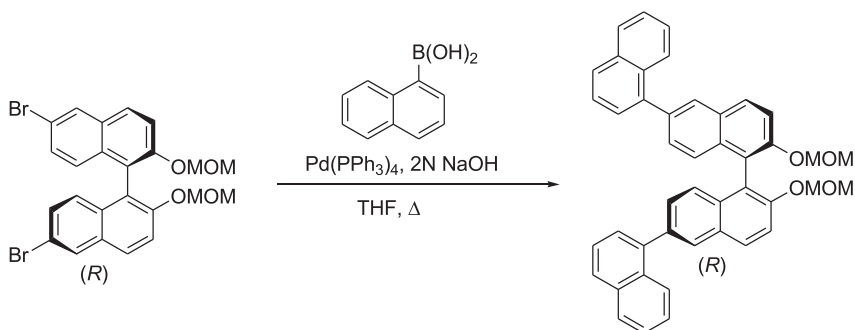
Schemat 37. Synteza 6,6'-bis-alkilopodstawionych pochodnych binafitylu

Scheme 37. Synthesis of bis-alkyl substituted binaphthol derivatives

Nietypowo do otrzymania 6,6'-di-*tert*-butylo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binafitylu Kumara Swamy zastosował reakcję Friedela-Craftsa. Reakcja alkilowania BINOL-u

w obecności bezwodnego  $\text{AlCl}_3$  dostarczała oczekiwanego produktu z wydajnością 86% oraz 6,6',3,3'-tetra-*tert*-butylo-BINOL-u jako produktu ubocznego. Produkty alkilowania można było rozdzielić wykorzystując różnice rozpuszczalności związków w heksanie [109].

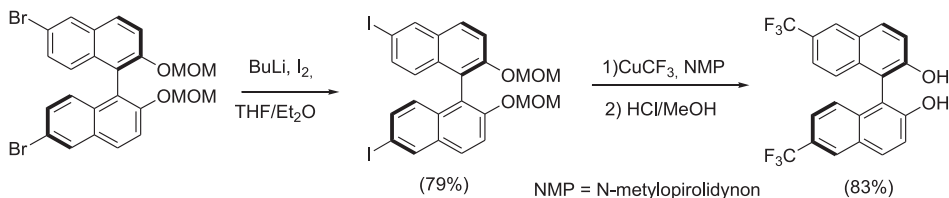
Funkcjonalizowane podstawnikami aryłowymi pochodne BINOL-u otrzymane zostały w wyniku sprzęgania bromków binaftylowych z pochodnymi kwasów aryloboranowych według standardowej procedury Suzuki-Miyaura. Optycznie czynny izomer (*R*)-6,6'-di-1-naftylo-2,2'-metoksymetoksy-1,1'-binaftyłu zsyntezowany został w warunkach jak na Schemacie z 91%-ową wydajnością [110].



Schemat 38. Przykład zastosowania reakcji sprzęgania Suzuki w arylowaniu pochodnych BINOL-u

Scheme 38. An example of Suzuki coupling protocol in BINOL derivatives arylation

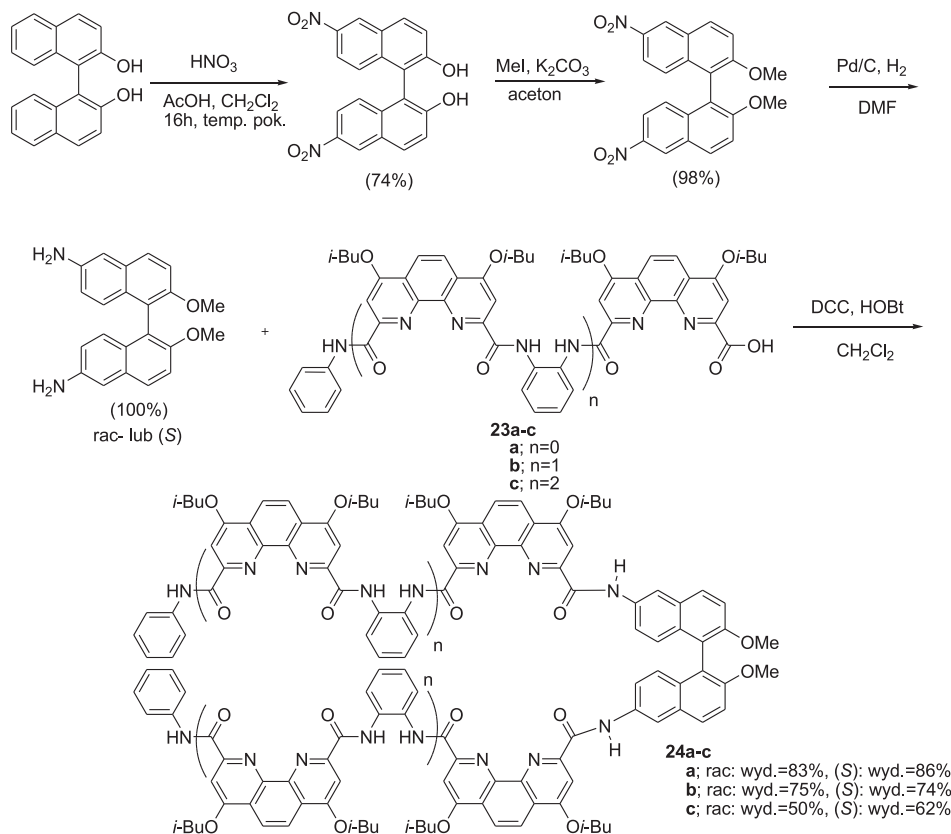
Kobayashi i in. zaproponowali syntezę bis-(6,6'-trifluorometano)-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyłu jako dogodnego ligandu w chiralnych kompleksach cyrkonowych, które następnie zastosowali do enancjoselektywnej reakcji Mannicha eterów siliowo-enolowych z aldiminami. Synteza tego ligandu przebiegała kilkietapowo: poprzez pośrednie litowanie dibromoopochodnej di-*O*-metoksymetylo-BINOL-u i następnie jodowanie w pozycjach 6,6' układu binaftyłowego. Trifluorometylowanie eteru dijodo-BINOL-u za pomocą  $\text{CuCF}_3$  *in situ* generowanego z trifluoroocjanu sodu oraz jodku miedzi(I) oraz usunięcie grupy zabezpieczającej MOM przebiegające w metanolowym roztworze kwasu solnego prowadziło do otrzymania (*R*)-6,6'-( $\text{CF}_3$ )<sub>2</sub>-BINOL-u (Schemat 39) [111].



Schemat 39. Funkcjonalizowanie BINOL-u w pozycjach 6,6' podstawnikami trifluorometylowymi

Scheme 39. Functionalizations of BINOL at 6,6' positions with trifluoromethyl substituents





Schemat 41. Reakcja nitrowania BINOL-u i zastosowanie di-nitropochodnej binaftolu w kolejnych przekształceniach

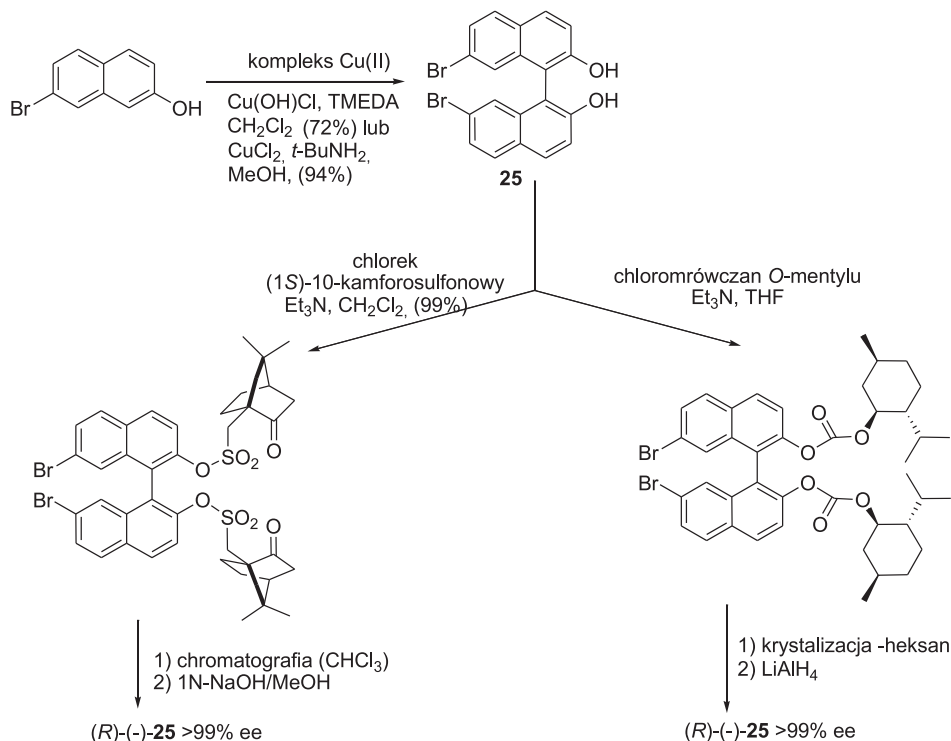
Scheme 41. Nitration of BINOL and the application of di-nitro substituted BINOL derivative in subsequent transformations

### 3.3. OTRZYMYWANIE POCHODNYCH BINOL-U FUNKCJONALIZOWANYCH PODSTAWNIKAMI W POZYCJACH 7,7' PIERŚCIENI AROMATYCZNYCH

Funkcjonalizowane w pozycjach 7,7' pochodne BINOL-u wykazują znaczący wpływ na przebieg stereochemiczny niektórych reakcji. Wysoka skuteczność tych ligandów w syntezie asymetrycznej, podobnie jak ligandów z podstawnikami w pozycjach 6,6', wynika ze wzrostu zawady przestrzennej wokół centralnego atomu metalu w ich kompleksach. Tego typu kompleksy tytanowe zastosowane zostały np. w cykloaddycji [2+3] olefin i nitronów jako chiralne kwasy Lewisa [114] lub enancjoselektywnej addycji allilotributylocyny do aldehydów [115].

Metoda syntezy ( $\pm$ )-7,7'-dibromo-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftylu oparta jest na reakcji symetrycznego utleniającego sprzęgania monomerycznego 7-bromo-2-hydroksynaftalenu z udziałem kompleksu miedzi(II) z aminą. Chemiczny rozdział

optyczny mieszaniny racemicznej poprzez przekształcenie w diastromeryczne sole pochodne kwasu kamforosulfonowego lub chloromrówczanu *O*-mentylowego umożliwił wyizolowanie optycznie czynnych izomerów 7,7'-dibromo-BINOL-u (Schemat 42). Enancjomeryczny (*R*)-7,7'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl stanowił materiał wyjściowy do dalszej reakcji sprzęgania Suzuki z kwasem fenyloboronowym lub *p*-toliloboranowym, w wyniku której otrzymane zostały optycznie czynne izomery (*R*)-7,7'-bis(fenyl)-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftylu oraz (*R*)-7,7'-bis(*p*-tolilo)-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftylu.

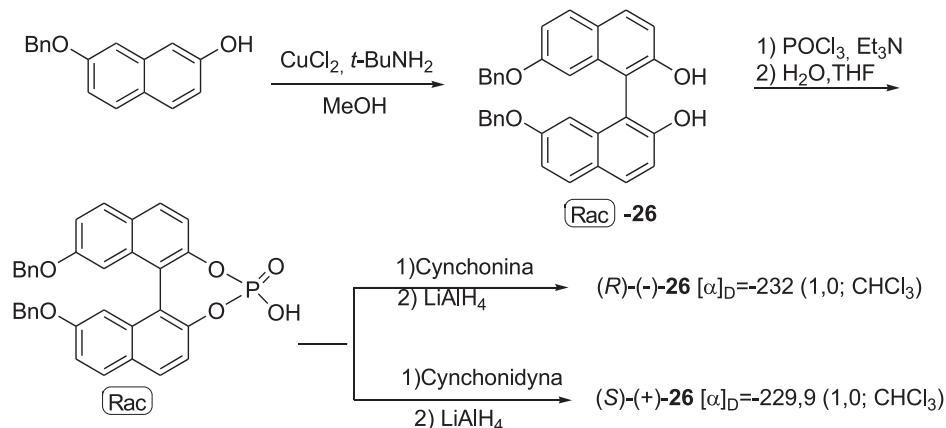


Schemat 42. Synteza optycznie czynnego 7,7'-difenylo-2,2'-dihydrokso-1,1'-binaftylu

Scheme 42. Synthesis of optically active 7,7'-diphenyl-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl

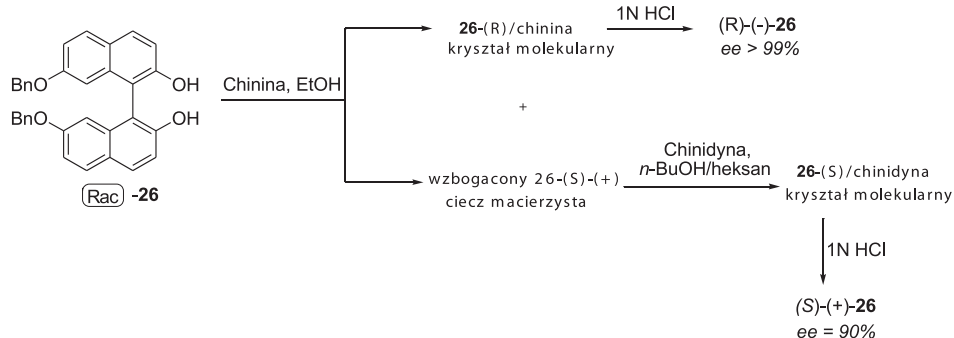
Diederich ze współpracownikami [116] opisał syntezę oraz rozdział na izomery optyczne racemicznego kwasu 7,7'-dibenzylkso-2,2'-(1,1'-binaftylu)-fosforowego. W wyniku homosprzęgania odpowiednich pochodnych β-naftalenu z udziałem chlorkiem miedzi(II) w obecności *tert*-butyloaminy otrzymany został 7,7'-bispodstawiony BINOL 26 jako mieszanina racemiczna. W kolejnym etapie produkt sprzęgania przekształcony został w „ester binolowy” kwasu fosforowego. Zdolność do selektywnego tworzenia soli diastromerycznych tego kwasu z różnymi alkaloidami chinowca pozwoliła na rozdział optyczny izomerów z wydajnością chemiczną 59% dla izomeru (*R*) i 55% dla jego enancjomeru. Redukcja wyizolowanych czystych diastromerycznych soli za pomocą LiAlH<sub>4</sub> dostarczyła odpowiednich enancjome-

rycznych produktów (Schemat 43). Kolejne udane eksperymenty nad rozdziałem optycznym racemicznego 7,7'-dibenzylloksy-BINOL-u **26** z użyciem chininy oraz chinidyny świadczyły o tworzeniu się selektywnych trwałych klaterów między chiralnymi molekułami (Schemat 44).



Schemat 43. Synteza (*R*) i (*S*) enancjomerów 7,7'-dibenzylloksy-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyłu poprzez rozdział diastereoizomerycznych „estrów kwasu fosforowego” z alkaloidami

Scheme 43. Synthesis of (*R*) and (*S*) enantiomers of 7,7'-dibenzylloxy-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl via resolution of diastereomeric phosphoric acid esters using alkaloids



Schemat 44. Bezpośredni rozdział optyczny racemicznego 7,7'-dibenzylloksy-2,2'-dihydroksy-1,1'-binaftyłu poprzez enancjoselektywne tworzenie klatratów z chininą i chinidyną

Scheme 44. Direct optical resolution of racemic 7,7'-dibenzylloxy-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl via enantioselective clathrate formation with quinine and quinidine

## PODSUMOWANIE

Dobór odpowiedniej metody otrzymywania BINOL-u lub jego pochodnych dokonuje się biorąc pod uwagę między innymi aspekty ekonomiczne, czy techniczne. Najważniejszym jednak kryterium w wyborze procedury jest dobra wydajność i krótki czas reakcji. Podczas gdy mieszaniny racemiczne związków są łatwe w otrzy-



maniu, to synteza pojedynczych enancjomerów stwarza wiele trudności i jest zwykle dużo droższa. Wzrost zapotrzebowania na optycznie czynne substancje obserwuje się nie tylko w laboratoriach akademickich, ale i w przemyśle (szczególnie farmaceutycznym), dlatego też opracowanie dogodnych syntez czystych enancjomerycznych związków organicznych wciąż jest przedmiotem zainteresowań wielu ośrodków akademickich jak i przemysłowych laboratoriów badawczo-rozwojowych. Asymetryczna synteza staje się coraz bardziej praktyczna, natomiast rozdział optyczny mieszanin racemicznych jest konkurencyjny ze względów ekonomicznych.

## PODZIĘKOWANIA

Artykuł został przygotowany w związku z realizacją grantu nr N N204 144437 (kierownik projektu profesor Józef Drabowicz) finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego z funduszy na badania naukowe w latach 2009–2012.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] V.G. Dashevsky, A.I. Kitaygorodsky, *Theor. Eksp. Khim.*, 1967, **3**, 43.
- [2] A. Gamba, E. Rusconi, M. Simonetta, *Tetrahedron*, 1970, **26**, 871.
- [3] K. Gustav, J. Stübel, U.P. Wild, *Chem. Phys.*, 1978, **31**, 59.
- [4] R.E. Carter, T. Liljefors, *Tetrahedron*, 1976, **32**, 2915.
- [5] M. Kranz, T. Clark, P. von R. Schleyer, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 3317.
- [6] L. Meca, D. Řeha, Z. Havlas *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5677.
- [7] D.M. Hall, E.E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 1955, 1242.
- [8] W. Dixon, M.M. Harris, R.Z. Mazengo, *J. Chem. Soc. B*, 1971, 775.
- [9] S.F. Mason, *Molecular Optical Activity and the Chiral Discriminations*; Cambridge University Press: New York, 1982, 73.
- [10] K. Mislow, *Angew. Chem.*, 1958, **70**, 683.
- [11] H. Akimoto, T. Shioiri, Y. Iitaka, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **1**, 97.
- [12] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 345.
- [13] H. Takaya, T. Ohta, K. Mashima, R. Noyori, *Pure&Appl. Chem.*, 1990, **62**, 1135.
- [14] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 7932.
- [15] E.P. Kyba, G.W. Gokel, F. de Jong, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, L. Kaplan, G.D.Y. Sogah, D.J. Cram, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 4173.
- [16] V. von Richter, *Chem. Ber.*, 1873, **6**, 1249.
- [17] R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche, *Chem. Ber.*, 1926, **59**, 2159.
- [18] F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3007.
- [19] D. Villemin, F. Sauvaget, *Synlett*, 1994, 435.
- [20] M.O. Rasmussen, O. Axelsson, D. Tanner, *Synth. Commun.*, 1997, **27**, 4027.
- [21] B. Feringa, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2547.
- [22] A. Hassner, *Advances in Asymmetric Synthesis*, JAI Press: Greenwich, CT, 1997, 2.

- [23] K. Yamamoto, H. Fukishima, Y. Okamoto, K. Hatada, M. Nakazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 1111.
- [24] P. Mastrorilli, F. Muscio, G.P. Suranna, C.F. Nobile, M. Latronico, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2001, **165**, 81.
- [25] B. Feringa, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4447.
- [26] B. Feringa, H. Wynberg, *Bioorg. Chem.*, 1978, **7**, 397.
- [27] M. Hovorka, R. Scigel, J. Gunterova, M. Tichy, J. Zavada, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 9503.
- [28] J. Doussot, A. Guy, C. Ferroud, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2545.
- [29] M. Matsushita, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 6632.
- [30] K. Ding, Y. Wang, L. Zhang, S. Wu, T. Matsuura, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 1005.
- [31] H. Eshghi, M. Bakavoli, H. Moradi, *Chin. Chem. Lett.*, 2009, **20**, 663.
- [32] W. Kailiang, H. Yanna, L. Zheng, W. Meng, L. Zhihui, S. Bo, Y. Ao, L. Yu, W. Qingmin, *Synthesis*, 2010, **7**, 1083.
- [33] M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7983.
- [34] M. Nakajima, I. Miyoshi, K. Kanayama, S.-I. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2264.
- [35] V. Enev, Ch.L.J. Ewers, M. Harre, K. Nickisch, J.T. Mohr, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7092.
- [36] V. Enev, J. Mohr, M. Harre, K. Nickisch, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 2693.
- [37] C. Bolm, O.A.G. Dabard, *Synlett*, 1999, 360.
- [38] M.D. Bhor, N.S. Nandurkar, M.J. Bhanushali, B.M. Bhanage, *Cat. Lett.*, 2006, **112**, 45.
- [39] J. Brussee, J.L.G. Groenendijk, J.M. te Koppele, A.C.A. Jansen, *Tetrahedron* 1985, **41**, 3313.
- [40] J. Brussee, A.C.A. Jansen, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3261.
- [41] M. Smrcina, M. Lorenc, V. Hanus, P. Sedmera, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1917.
- [42] M. Smrcina, J. Polakova, S. Vyskocil, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 4534.
- [43] M. Nakajima, K. Kanayama, I. Miyoshi, S.I. Hashimoto, *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 2264.
- [44] X.L. Li, J. Yang, M.C. Kozlowski, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1137.
- [45] J. Gao, J.H. Beibenspies, A.E. Martell, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, **42**, 6008.
- [46] B.H. Lipshutz, F. Kayser, Z. Liu, *Angew. Chem.*, 1994, **106**, 1962.
- [47] Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2002, **41**, 4532.
- [48] Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, *Chem. Commun.*, 2002, 914.
- [49] N.B. Barhate, C.T. Chen, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2529.
- [50] S.W. Hon, C.H. Li, J.H. Kuo, N.B. Barhate, Y.H. Liu, Y. Wang, C.T. Chen, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 869.
- [51] C.Y. Chu, B.J. Uang, *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, **14**, 53.
- [52] C.Y. Chu, D.R. Hwang, S.K. Wang, B.J. Uang, *Chem. Commun.*, 2001, 980.
- [53] T. Hamada, H. Ishida, S. Usui, Y. Watanabe, K. Tsumura, K. Ohkubo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 909.
- [54] R. Irie, K. Masutani, T. Katsuki, *Synlett*, 2000, 1433.
- [55] K. Masutani, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 5119.
- [56] E. Hiromichi, T. Katsuki, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 6082.
- [57] H. Wang, *Chirality*, 2010, **22**, 827.
- [58] M. Sridhar, S.K. Vadivel, U.T. Bhalerao, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5695.
- [59] M.M. Schmitt, E. Schuler, M. Braun, D. Haring, P. Schreier, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2945.
- [60] M. Takemoto, Y. Suzuki, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 8499.
- [61] J.M. Brunel, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 857.
- [62] R.J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 4953.
- [63] R.J. Kazlauskas, *Org. Synth.*, 1992, **70**, 60.
- [64] G. Lin, S.-H. Liu, S.-J. Chen, F.-C. Wu, H.-L. Sun, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6057.
- [65] M. Cavazza, M. Zandomenighi, *Gazz. Chim. Ital.*, 1993, **123**, 723.
- [66] N. Aoyagi, N. Ogawa, T. Izumi, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 4797.

- [67] M. Juarez-Hernandez, D.V. Johnson, H.L. Holland, J. McNulty, A. Capretta, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 289.
- [68] J. Jacques, C. Fouquey, *Org. Synth.*, 1988, **67**, 1.
- [69] J. Jacques, C. Fouquey, *Tetrahedron Lett.*, 1971, **12**, 4617.
- [70] B.Q. Gong, W.Y. Chen, B.F. Hu, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 423.
- [71] D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1748.
- [72] J.M. Brunel, G. Buono, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 7313.
- [73] Z. Li, X. Liang, F. Wu, B. Wan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 665.
- [74] H.F. Chow, C.W. Wan, M.K. Ng, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 8712.
- [75] Z. Pakulski, A. Zamojski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 111.
- [76] B. M. Panchal, C. Einhorn, J. Einhorn, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9245.
- [77] K. Tsubaki, H. Morikawa, H. Tanaka, K. Fuji, *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, **14**, 1393.
- [78] M. Periasamy, A.S.B. Prasad, J.V.B. Kanth, C.K. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, **6**, 341.
- [79] F. Toda, K. Tanaka, T.C.W. Mak, *Chem. Lett.*, 1984, 2085.
- [80] F. Toda, K. Tanaka, S. Nagamatsu, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 4929.
- [81] K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem. Inr. Ed Engl.*, 1993, **32**, 1147.
- [82] F. Toda, K. Tanaka, Z. Stein, I.I. Goldberg, *Org. Chem.*, 1994, **59**, 5748.
- [83] D. Cai, D.L. Hughes, T.R. Verhoeven, P.J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7991.
- [84] Q.S. Hu, D. Vitharana, L. Pu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 2123.
- [85] Y. Wang, J. Suna, K. Ding, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 4447.
- [86] R. Bhairab, N.Singh, G. Pal, L. Piyush, M. Suresh, A. Rangan, PCT/IN2010/000141 Int. Appl. (21.07.2011), WO2011086566A1
- [87] Y. Chen, S. Yekta, A.K. Yudin, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 3155.
- [88] D.J. Cram, R.C. Helgeson, S.C. Peacock, L.J. Kaplan, L.H. Domeier, P. Moreau, K. Koga, J.M. Mayer, Y. Chao, M.G. Siegel, D.H. Hoffman, G.D.Y. Sogah, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1930.
- [89] D.S. Lingenfelter, R.C. Helgeson, D.J. Cram, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 393.
- [90] S.S. Zhu, D.R. Cefalo, D.S. La, J.Y. Jamieson, W.M. Davis, A.H. Hoveyda, R.R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, **121**, 8251.
- [91] P.J. Cox, W. Wang, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 2253.
- [92] L.-Z. Gong, L. Pu, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41** 2327.
- [93] K.B. Simonsen, K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 7536.
- [94] W. Huang, L. Pu, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 145.
- [95] H.-C. Zhang, W.-S. Huang, L. Pu, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 481.
- [96] H. Kitajima, Y. Aoki, K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.*, 1995, 1113.
- [97] R. Kargbo, Y. Takahashi, S. Bhor, G.R. Cook, G. C. L.-Jones, I. R. Shepperson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3846.
- [98] T.-L. Au-Yeung, K.-Y. Chan, R.K. Haynes, I.D. Williams, L.L. Yeung, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 457.
- [99] T. Akiyama, *Eur. Pat. Appl.* No EP 1623971 A1, (08.02.2006).
- [100] A. Corbellini, Pasturini, *Gazzetta Chimica Italiana*, 1930, **60**, 843.
- [101] I.S. Ioffe, *Zhurnal Obshechi Khimii*, 1936, **6**, 1002.
- [102] I.S. Ioffe, S.G. Kusnezow, A.A. Panow, *Zhurnal Obshechi Khimii*, 1939, **6**, 999.
- [103] G.D.Y. Sogah, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3035.
- [104] H.-J. Deussen, E. Hendrickx, C. Boutton, D. Krog, K. Clays, K. Bechgaard, A. Persoons, T. Bjørnholm, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, **118**, 6841.
- [105] H. Sasai, R. Arai, Y. Satow, K.N. Houk, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 6194.
- [106] H. Sasai, T. Tokugana, W. Shizue, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7388.
- [107] J.W. How, T. Hayashi, *Chem. Lett.*, 2001, **10**, 976.

- [108] N.M. Brunkan, M.R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 6217.
- [109] E. Balaraman, K.C. Kumara Swamy, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2037.
- [110] T. Taniguchi, T. Fukuba, S. Nakatsuka, S. Hayase, M. Kawatsura, H. Uno, T. Itoh, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3875.
- [111] H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 8180.
- [112] P.A. Jaffres, N. Bar, D. Villemin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1998, 2083.
- [113] H.-Y. Hu, J.-F. Xiang, Y. Yang, Ch.-F. Chen, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 69.
- [114] K. Mikami, M. Ueki, Y. Matsumoto, M. Terada, *Chirality*, 2001, **13**, 541.
- [115] M. Bandin, S. Casolari, P.G. Cozzi, G. Proni, E. Schmohel, G.P. Spada, E. Tagliavini, A.U. Ronchi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3, 491.
- [116] J. Reeder, P.P. Castro, C.B. Knobler, E. Martinborough, L. Owens, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3151.

Praca wpłynęła do Redakcji 23 lutego 2012