

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

**KWAS WINOWY I JEGO POCHODNE WE
WSPÓŁCZESNEJ CHEMII ORGANICZNEJ**

**TARTARIC ACID AND ITS DERIVATIVES
IN CURRENT ORGANIC CHEMISTRY**

Jakub Grajewski

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Zakład Stereochemii Organicznej
ul. Grunwaldzka 6, 60-760 Poznań
e-mail: jakub.grajewski@amu.edu.pl*

Abstract

Wstęp

1. Synteza i struktura kwasu winowego oraz jego prostych pochodnych
2. Kwas winowy jako blok budulcowy w syntezie organicznej
3. Katalizatory oparte na kwasie winowym
4. Nieracemiczny kwas winowy jako dyskryminator w rozpoznaniu chiralnym

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Jakub Grajewski ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu w roku 2000. W tym samym roku został przyjęty na studium doktoranckie na tym samym wydziale, gdzie pod kierunkiem prof. Jacka Gawrońskiego obronił w 2005 roku pracę doktorską poświęconą nowym zastosowaniom spektroskopii dichroizmu kołowego w badaniach strukturalnych związków organicznych. W latach 2007–2009 odbył staż postdoktorski na uniwersytecie w Muenster w Niemczech realizując grant badawczo-naukowy dla firmy Merck. Obecnie jest adiunktem na

Wydziale Chemii UAM. Jego główne zainteresowania badawcze to przede wszystkim otrzymywanie i badanie struktur makrocyclicznych związków organicznych.

ABSTRACT

The tartaric acid and its salts have been present in chemistry for almost 350 years, since Pierre Seignette isolated Rochelle salt in 1675. Since that time tartaric acid and its derivatives have been often used in chemistry due to their accessibility, enantiopurity, relatively low cost and presence of different functional groups which easily allow to modify the molecule.

Many tartaric acid derivatives serve as catalysts in important stereoselective transformations such as Sharpless asymmetric epoxidation or asymmetric Rousch aryloboronation. In many others reactions tartaric acid have been employed as a chiral building block for natural products synthesis, highly functionalized molecules or ligand design such as well known TADDOL or its analogues. Its polar functional groups allow to form crystals with amines and aminoalcohols what is widely used for their enantiopurification and resolution. The relatively new subdiscipline is the use of tartaric acid in chiral recognition and chiral discrimination in nanochemistry and enantioselective chromatography. The other, recent applications of tartaric acid include functionalization of metal layers, antibacterial and antifungal activity among many others. The significance of tartaric acid is evident – since 2000, words “tartaric acid” or “tartrates” can be found in databases over four thousand times. Taking that into account this short review is concentrated on selected applications of tartaric acid and its derivatives in organic chemistry in recent several years.

Keywords: tartaric acid, tartrates, stereochemistry, organic synthesis, catalysis

Słowa kluczowe: kwas winowy, winiany, stereochemia, synteza organiczna, kataliza

WSTĘP

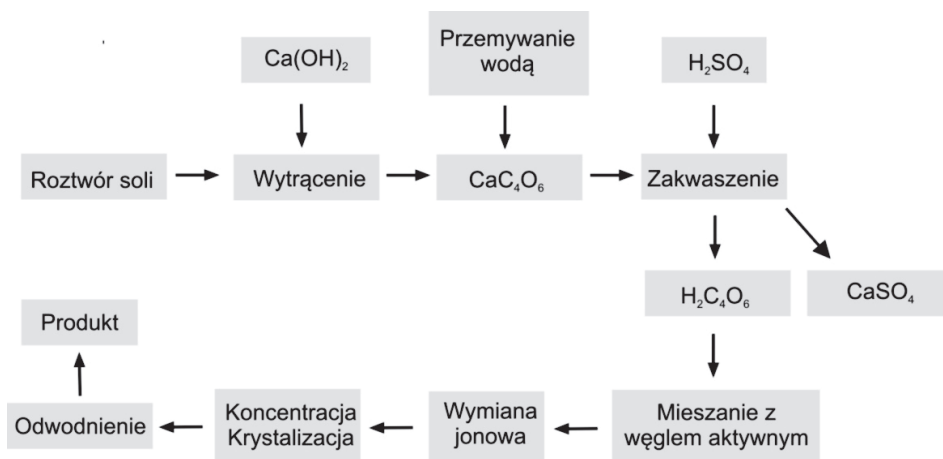
Historia chemii kwasu winowego i jego pochodnych liczy sobie ponad trzysta lat. Niewątpliwie jest to związane ze stosunkowo łatwą izolacją jego soli sodowo-potasowej powstającej podczas produkcji wina, zwanej solą Rochelle. Nazwa ta pochodzi od miejsca gdzie została ona wyizolowana w 1675 roku, przez aptekarza i osobistego lekarza Ludwika XIV, Pierre Seignette (stąd znana jest także jako sól Seignette), podczas produkcji napojów orzeźwiających.

Od tego czasu rola kwasu winowego i jego pochodnych stale rośnie. Przemysłowa produkcja to tysiące ton rocznie, sól Rochelle jest powszechnie stosowanym dodatkiem do żywności (występującym w opisach składów produktów pod symbolem E337), tak jak i sam kwas winowy (E334) oraz jego sole sodowe (E335) i potasowe (E336). Enancjomorficzne kryształy soli sodowo-amonowej kwasu winowego zostały po raz pierwszy (ręcznie za pomocą pęsety!) rozdzielone na enancjomery przez Ludwika Pasteura w roku 1848 [1]. Na soli sodowo-rubidowej kwasu winowego Bijvoet po raz pierwszy wykazał możliwość oznaczania konfiguracji absolutnej związków przy wykorzystaniu zjawiska anomalnej dyspersji. Chemia kwasu winowego i jego pochodnych nie ogranicza się tylko do przeszłości. Fragment kwasu winowego można znaleźć w strukturach katalizatorów obecnie stosowanych i rozwijanych reakcji takich jak asymetryczne epoksydowanie Katsuki-Sharplessa czy asymetryczne aryloborowanie Rousha, a TADDOL jest nie tylko wykorzystywany w licznych reakcjach enancjoselektywnych, ale również do separacji enancjomerów. Z uwagi na powszechną dostępność oraz niską cenę optycznie czysty, naturalny kwas winowy stosowany jest powszechnie jako blok budulcowy lub chiralny pomocnik w licznych syntezach nieracemicznych związków organicznych. Osobną, dynamicznie rozwijającą się gałęzią chemii wykorzystującą kwas winowy i jego pochodne jest obecnie rozpoznanie chiralne. Chiralność kwasu winowego wykorzystywana jest w badaniach strukturalnych modyfikowanych powierzchni metali oraz nanocząstek. Nie sposób pominąć także prac z zakresu analizy chemicznej wina i soków, a także prac typowo biologicznych dotyczących właściwości antybakteryjnych i przeciwrzybiczych pochodnych kwasu winowego. Dowodem na to, że kwas winowy jest związkiem intensywnie eksploatowanym w badaniach jest fakt, że w ostatnim dziesięcioleciu ukazało się ponad cztery tysiące prac zawierających frazy „kwas winowy” lub „winian” w tytule publikacji. Oczywiście w tak krótkiej pracy nie sposób omówić wyczerpująco wszystkich aspektów badań nad kwasem winowym. Koniecznym więc było dokonanie wyboru i zawężenie poruszanej tematyki. Kwas winowy i jego pochodne były już przedmiotem prac przeglądowych [2, 3] oraz fragmentarycznie w monografiach [4,5]. Niewątpliwym punktem odniesienia w tej tematyce jest książka „*Tartaric and Malic Acids In Synthesis*” autorstwa prof. Jacka Gawrońskiego i dr Krystyny Gawrońskiej opublikowana w roku 1999 [6], w której w sposób wyczerpujący omówione zostało znaczenie kwasu winowego i jego pochodnych w chemii organicznej. Z tego powodu w niniejszej publikacji autor pragnie skoncentrować się na przeglądzie doniesień literaturowych opublikowanych po

wydaniu wyżej wymienionej monografii, koncentrując się na zagadnieniach związanych ze strukturą, chiralnością oraz syntezą organiczną.

1. SYNTEZA I STRUKTURA KWASU WINOWEGO I JEGO PROSTYCH POCHODNYCH

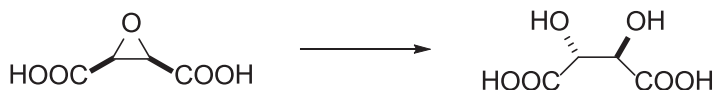
Racemiczny kwas winowy wykorzystany jest w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym jako antyoksydant oraz stabilizator kwasowości i otrzymuje się go z kwasu maleinowego lub fumarowego. W przypadku nieracemicznego kwasu L-(+)-winowego, głównym źródłem jego uzyskiwania jest proces wydzielania go z soli będących produktami ubocznymi przy produkcji wina (Rys. 1).



Rysunek 1. Przemysłowe otrzymywanie kwasu L-(+)-winowego z ługów powstałych przy produkcji wina
Figure 1. Industrial production of L-(+)-tartaric acid from its salts – by-products from production of wine

Przedstawiony powyżej tradycyjny proces izolacji kwasu winowego posiada jednak mankamenty w postaci stosunkowo niskiej wydajności, dużego nakładu pracy, zużywanej energii oraz zanieczyszczenia środowiska znacznymi ilościami siarczanu wapnia będącego produktem ubocznym. W związku z tym obecnie optymalizuje się metodę membranową, z użyciem elektrodializy z dwoma lub trzema celami przedzielonymi półprzepuszczalną membraną [7–9]. W metodzie tej (stosowanej także do produkcji innych kwasów organicznych [10–12]) roztwór winianu potasu poddawany jest elektrodializie w szeregu eksperymentów mających zoptymalizować proces, polegających na odpowiednim doborze membran, napięcia i natężenia prądu oraz stosowanych dodatków do roztworów. Do chwili obecnej nie ma jednak doniesień o rozszerzeniu zastosowania tej metody w produkcji kwasu winowego poza skalę laboratoryjną.

Inna metoda produkcji kwasu winowego obejmuje enzymatyczne otwarcie pierścienia epoksydowego w kwasie *cis*-epoksybursztynowym lub jego solach przy zastosowaniu enzymu [13–15] (Rys. 2).



Rysunek 2. Otrzymywanie kwasu L-(+)-winowego z kwasu *cis*-epoksybursztynowego przy pomocy hydrolazy CES

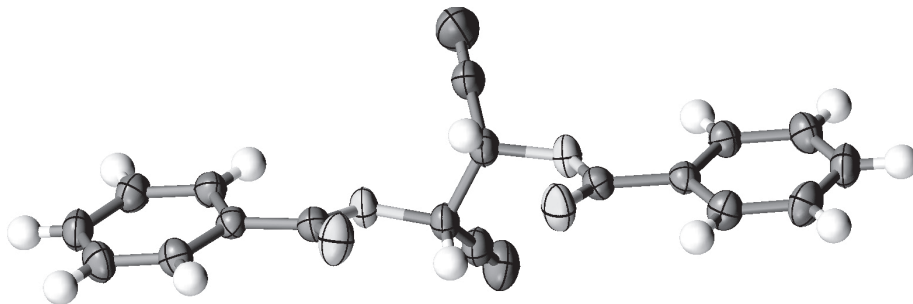
Figure 2. Synthesis of L-(+)-tartaric acid from *cis*-epoxysuccinate by CES hydrolase

Enzymem katalizującym stereoselektywne otwarcie epoksydu jest hydrolaza CES, otrzymywana z mikroorganizmów takich jak *Nocardia tartarica* czy *Rhodococcus rhodochrous*. W przypadku tego ostatniego skonstruowano reaktor przepływowy pozwalający na otrzymywanie w procesie ciągłym kwasu L-(+)-winowego [16] umożliwiającą produkcję do 4 ton na dobę, przy sumarycznej objętości trzech reaktorów stosowanych kaskadowo nie przekraczającej 3100 litrów.

Opisano także bioprodukcję kwasu L-(+)-winowego z glukozy za pomocą kultur bakterii *Gluconobacter suboxydans* i ich mutantów o zwiększonej odporności na niskie pH [17–22]. Po odpowiedniej optymalizacji procesu, osiągnięto produktywność kwasu winowego przekraczającą 1,6 kg/m³ roztworu [22].

Poza samym kwasem winowym istnieje ciągle zainteresowanie syntezą jego prostych pochodnych. Jedną z nich jest dinitryl kwasu L-(+)-winowego, który został otrzymany i scharakteryzowany w grupie badawczej prof. Gawrońskiego dopiero w ostatnich latach [23, 24].

W przypadku pochodnych kwasu (*R,R*)-winowego większość z nich przyjmuje konformację *trans* lub zgiętą (*G*⁻), natomiast otrzymany dinitryl kwasu winowego z uwagi na maksymalizację oddziaływań grup polarnych występujących w cząsteczce przyjmuje konformację *G*⁺ (Rys. 3).

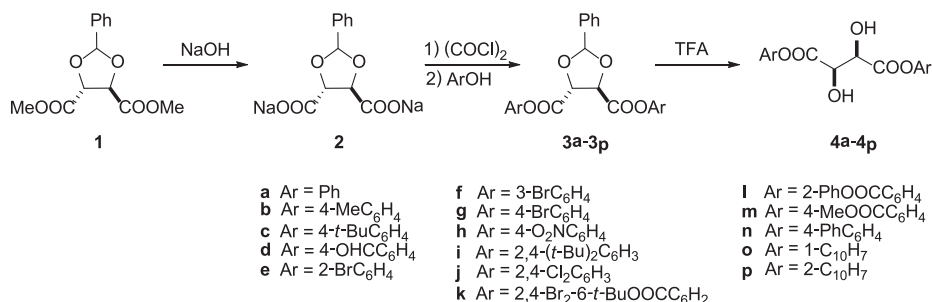


Rysunek 3. Struktura (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoiloksy-2,3-dicyanoetanu w sieci krystalicznej

Figure 3. A perspective view of (2*S*,3*S*)-2,3-dibenzoyloxy-2,3-dicyanoethane present in the crystal lattice

Kolejną, nieznaną szerzej grupą związków także otrzymanych niedawno w zespole prof. Gawrońskiego są estry aromatyczne kwasu winowego [25]. W przy-

padku ich syntezy konieczne było zabezpieczenie grup hydroksylowych kwasu. Ponieważ estry aromatyczne są wysoce podatne na hydrolizę zasadową (tworząc stabilizowane rezonansem fenolany) należało unikać takich warunków podczas syntezy. Odpowiednim zabezpieczeniem okazała się grupa benzylidenowa, którą można po przeprowadzonej syntezie zhydrolizować w warunkach kwaśnych lub usunąć hydrogenolitycznie przy użyciu wodoru na palladzie jako katalizatorze (Rys. 4).

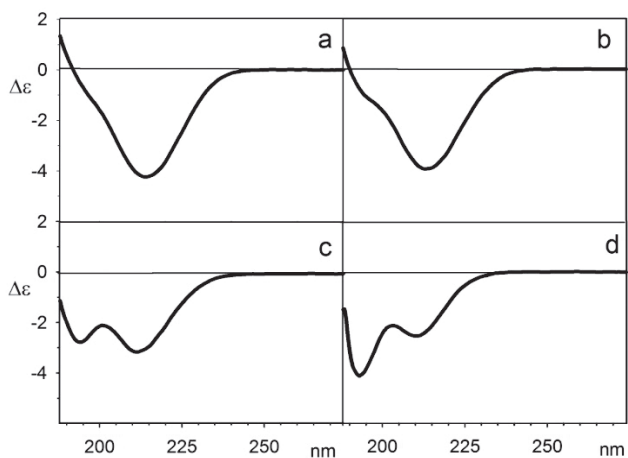


Rysunek 4. Synteza estrów diarylowych kwasu winowego

Figure 4. Synthesis of diaryl tartrates

W wyżej wymienionych pracach oprócz syntezy założonych związków, intensywnie badano ich konformacje za pomocą metod spektroskopowych w roztworach (NMR, CD), dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego oraz metod obliczeniowych.

Obecność polarnych grup funkcyjnych sprawia, że kwas winowy i jego pochodne są inspirującymi związkami modelowymi do analiz konformacyjnych. Co ciekawe, w przypadku badań soli kwasu winowego w roztworach i w fazie stałej analiza otrzymanych danych nawet obecnie sprawia problemy [26]. Mimo, że bezpośrednie badania kwasu winowego i jego soli za pomocą spektroskopii dichroizmu kołowego (CD) są dosyć trudne, ze względu na brak klasycznych chromoforów obecnych w cząsteczce, można obserwować indukcję chiralności podczas jego oddziaływania z prochiralnymi chromoforami [27]. Bezpośrednie badanie konformacji kwasu winowego i jego soli wymaga pomiarów w zakresie do 180 nm, co nie zawsze jest możliwe. W przypadku soli kwasu winowego istnieje możliwość pomiarów widm CD w wodzie w stężeniach umożliwiających rejestrację całości widma [27, 28]. Wyniki przeprowadzonych pomiarów wskazywały możliwość istnienia struktur asymetrycznych kwasu winowego w roztworach jego soli z achiralnymi kationami (Rys. 5).



Rysunek 5. Widmo dichroizmu kołowego kwasu (*R,R*)-winowego w roztworze wodnym (a) oraz soli utworzonych po dodaniu 0,5 (b), 1 (c) i 2 (d) równoważników NaOH

Figure 5. Circular dichroism spectra of tartaric acid in water (a), and its salts with addition of 0.5 (b), 1 (c) and 2 (d) equivalents of sodium hydroxide

Podobne wyniki uzyskano także w przypadku rejestracji widm innych soli kwasu winowego (Tab. 1).

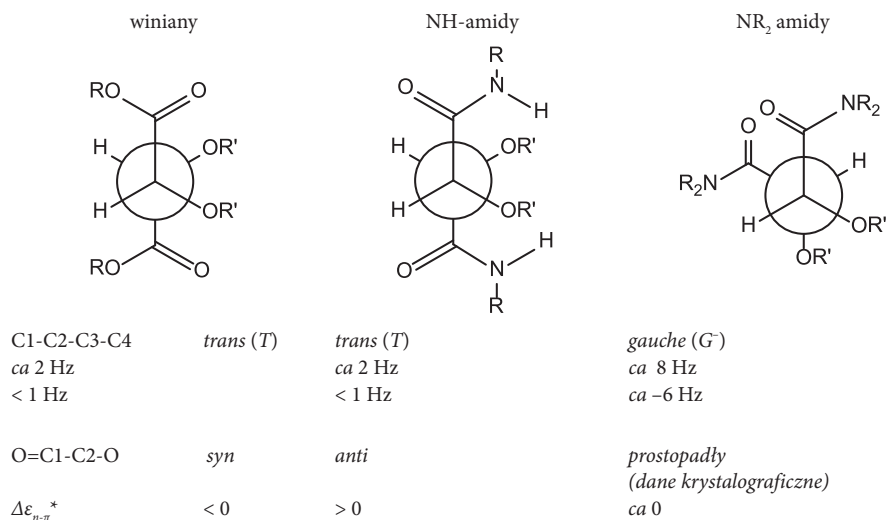
Tabela 1. Wyniki pomiarów widm dichroizmu kołowego roztworów wodnych soli kwasu (*R,R*)-winowego
Table 1. Results of CD spectra measurements of (*R,R*)-tartrates in water

Kation	Monosól kwasu (<i>R,R</i>)-winowego; $\Delta\epsilon$ (nm)	Disól kwasu (<i>R,R</i>)-winowego; $\Delta\epsilon$ (nm)
Li ⁺	-4,0 (213)	-2,4 (211)
	-1,3 (193)	-4,1 (193)
Na ⁺	-3,1 (211)	-2,5 (210)
	-2,7 (194)	-4,2 (193)
K ⁺	-3,4 (213)	-2,1 (210)
	-1,7 (199)	-3,3 (193)
Rb ⁺	-3,7 (212)	-2,7 (212)
	-1,8 (194)	-4,0 (193)
NH ₄ ⁺	-2,1 (213)	-2,6 (211)
	-1,3 (193)	-4,1 (193)
Na ⁺ , K ⁺	-	-2,6 (211)
	-	-4,1 (193)
Ca ²⁺	-	-1,4 (210)
	-	-2,8 (193)
Mg ²⁺	-	-1,5 (210)
	-	-3,2 (193)

Zarówno dogłębna analiza szeregu struktur krystalograficznych, jak i obliczenia struktur badanych soli w roztworach, pozwoliły wysunąć tezę, że pod wpływem

kationu, w roztworach wodnych, kwas winowy traci formalną symetrię C_2 na skutek jonizacji grup karboksylowych.

Badania struktury pochodnych kwasu winowego dotyczą także sterycznie zatłoczonych eterów [29]. Na przykładzie eterów *tert*-butylowych, triizobutylosililowych i *tert*-butyloдимetylosililowych zbadany został wpływ zawady przestrzennej na konformacje cząsteczek (Rys. 6).



Rysunek 6. Zależność konformacji pochodnych kwasu winowego od stałych sprzężeń w widmach NMR oraz dichroizmu kołowego (dla R' = H, lub Ac)

Figure 6. The dependence of conformation of tartaric acid derivative on NMR coupling constants and circular dichroism spectra

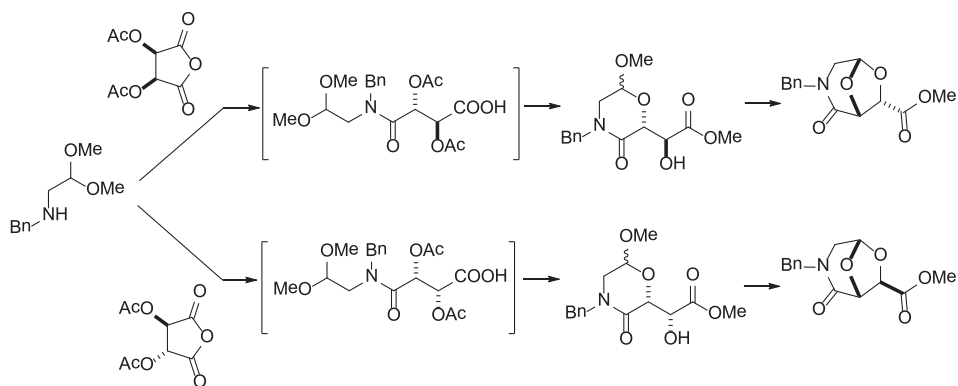
Analogi strukturalne kwasu winowego analizowane są także za pomocą obliczeń teoretycznych [30]. Na przykładzie kwasu winowego oraz jego estru metyloвого oraz amidów, została przeprowadzona symulacja zastąpienia grup hydroksylowych przez atomy fluoru uwzględniająca wszystkie potencjalnie mogące się pojawić oddziaływania w cząsteczkach i ich wpływ na konformacje szkieletów węglowych oraz heteroatomów badanych związków.

Synteza *O*-acylowych pochodnych kwasu winowego i jego bezwodnika jest przedmiotem publikacji systematyzującej dotychczasowe procedury i proponującej nowe drogi syntezy [31]. Autorzy zaproponowali zoptymalizowane metody otrzymywania pochodnych kwasu winowego, oraz przedstawili parędziesiąt przykładów syntez w zoptymalizowanych warunkach, wskazując także niedociągnięcia w starszych publikacjach i patentach.

2. KWAS WINOWY JAKO BLOK BUDULCOWY W SYNTYZIE

Jedną z głównych metodologii syntezy nieracemicznych związków chiralnych jest użycie związku chiralnego pochodzenia naturalnego jako pomocnika chiralnego lub jako części szkieletu docelowej cząsteczki (ang. *chiral pool*). Naturalnie występujący kwas (*R,R*)-winowy jest często stosowanym blokiem budulcowym ze względu na powszechną dostępność, stosunkowo niską cenę oraz obecność grup funkcyjnych pozwalających na modyfikacje w toku syntez.

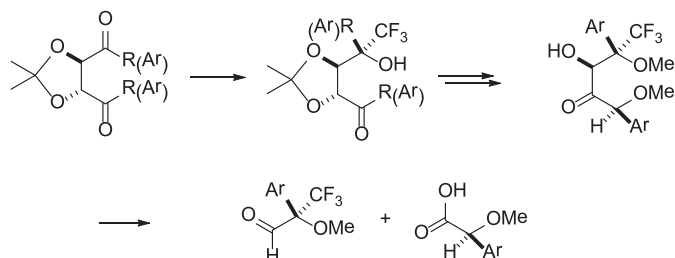
Przykładem takiej syntezy jest wykorzystanie kwasu winowego i naturalnie występujących aminokwasów do otrzymania związków bicyklicznych opartych na szkielecie 3-aza-6,8-dioksabicyklo[3.2.1]oktanu [32] (Rys. 7).



Rysunek 7. Schemat syntezy pochodnych 3-aza-6,8-dioksabicyklo[3.2.1]oktanu
Figure 7. Synthesis of 3-aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane derivatives

Przedstawione przez autorów związki – analogi peptydów mogą zostać wbudowane do białek powodując zmianę ich struktury, mogącą z kolei zaowocować bardziej pożądanymi właściwościami farmaceutycznymi. W niektórych przypadkach tak zmodyfikowany peptyd może wykazywać zwiększoną stabilność metaboliczną, większe powinowactwo do receptorów oraz lepszą selektywność [33].

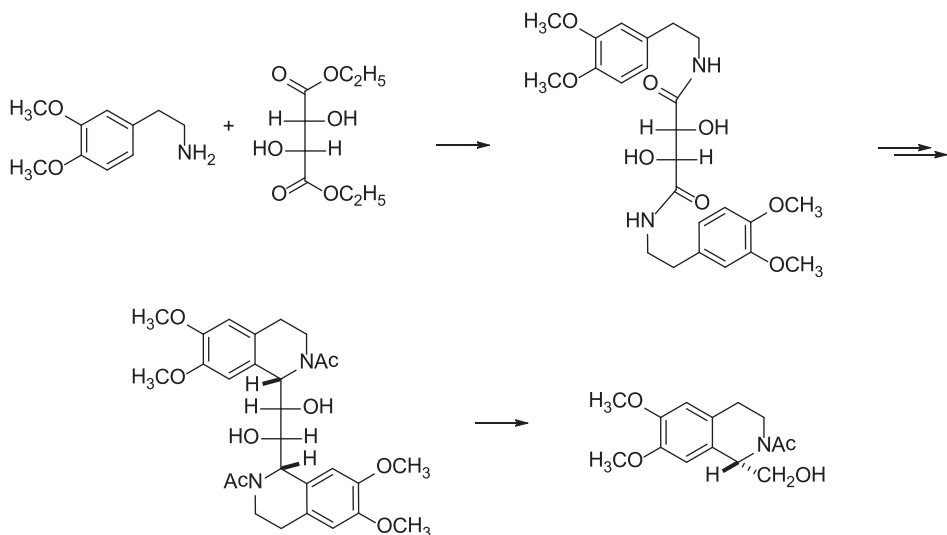
Optycznie czynny kwas winowy używany jest także w syntezie bloków budulcowych zawierających grupy trifluorometylowe [34, 35] (Rys. 8).



Rysunek 8. Schemat syntezy nowych bloków budulcowych zawierających grupę trifluorometylową otrzymywanych z pochodnych kwasu winowego

Figure 8. Synthesis of the new building blocks containing trifluoromethyl group from tartaric acid derivatives

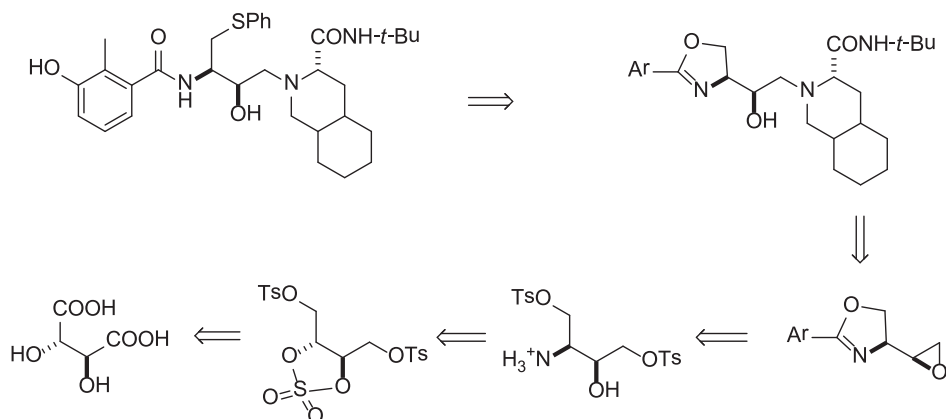
Kwas winowy i jego pochodne są używane także w syntezie alkaloidów zawierających szkielet izochinolinowy [36, 37]. Winian dietylu będąc pomocnikiem chiralnym determinuje enancjoselektywne zamknięcie pierścienia tetrahydroizochinolinowego z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (powyżej 98%) [36] (Rys. 9).



Rysunek 9. Synteza alkaloidów izochinolinowych z użyciem winianu dietylu jako pomocnika chiralnego

Figure 9. Synthesis of isoquinoline alkaloids with diethyl tartrate as a chiral auxiliary

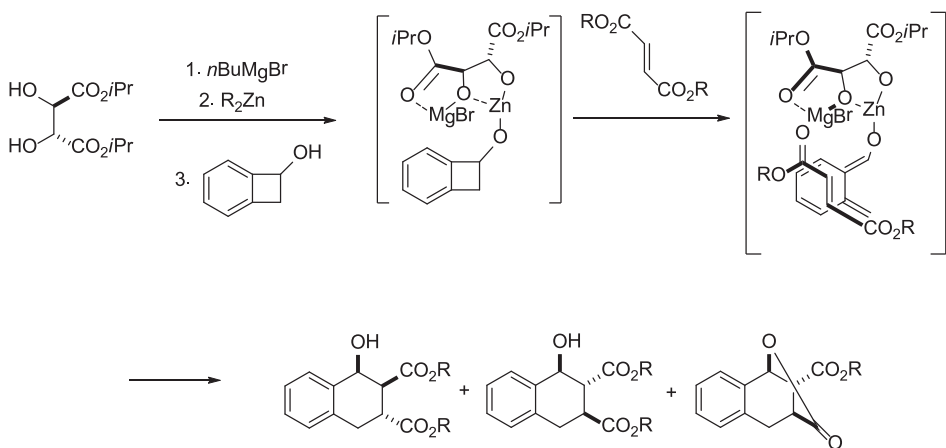
Innym ciekawym przykładem zastosowania kwasu winowego jako bloku budulcowego jest synteza inhibitora proteazy HIV – nelfinawiru [38] (Rys. 10).



Rysunek 10. Analiza retrosyntetyczna nelfinawiru
Figure 10. Retrosynthetic analysis of nelfinavire

W przypadku tej syntezy wykorzystywany jest cały szkielet kwasu winowego, a fakt, że jej produkt otrzymywany jest ze stosunkowo taniego źródła chiralności, ma zasadnicze znaczenie w przypadku leku produkowanego w skali kilku ton rocznie. Wysoka czystość optyczna produktu jest w tym przypadku konieczna także ze względu na aktywność biologiczną oraz rygorystyczne wymagania dotyczące czystości farmaceutyków.

Estry kwasu winowego są używane także w asymetrycznych reakcjach Dielsa-Aldera [39] (Rys. 11).

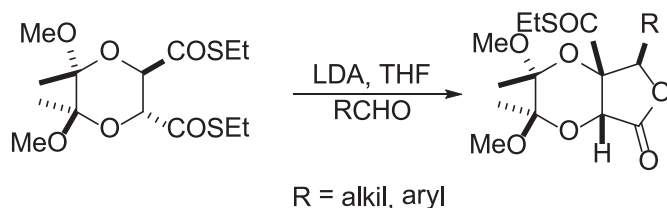


Rysunek 11. Enancjoselektywna reakcja Dielsa-Aldera w syntezy czynnych optycznie pochodnych tetrahydronaftalenu
Figure 11. Enantioselective Diels-Alder reaction in the synthesis of tetrahydronaphthalene derivatives

W wyżej przedstawionej syntezy otrzymano optycznie czynne pochodne tetrahydronaftalenu w stosunkowo prostych pod względem syntetycznym reakcjach

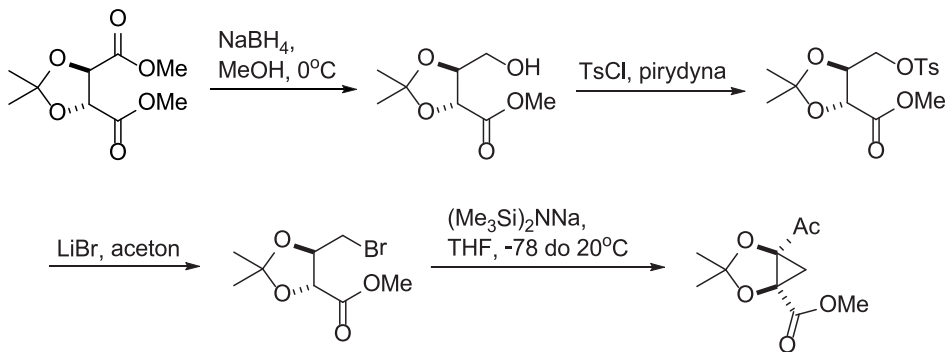
przebiegających w jednej kolbie. Nadmiary enancjomeryczne wynosiły od 44 do 84%, w zależności od podstawnika pierścienia aromatycznego, zastosowanego rozpuszczalnika i estru kwasu winowego.

Pochodne kwasu winowego znalazły też zastosowanie w stereoselektywnym chiralnym wariacie reakcji aldolowej [40, 41]. W prostym stereoselektywnym ciągu reakcji otrzymane zostały podstawione γ -laktony (Rys. 12) bazujące na reakcji aldolowej pomiędzy pochodnymi dioksanów pochodzących z kwasu winowego oraz odpowiednich aldehydów [40]. Przeprowadzone eksperymenty pokazały szeroki zakres stosowania tej reakcji, możliwość wykorzystania licznych aldehydów a produkty otrzymywano z dobrą wydajnością i stereoselektywnością.



Rysunek 12. Enancjoselektywna reakcja aldolowa w syntezie czynnych optycznie γ -laktonów
Figure 12. Enantioselective aldol reaction in the synthesis of γ -lactones

Pochodne kwasu winowego zostały także zastosowane w syntezie chiralnych podstawionych cyclopropanów (Rys. 13) [42].

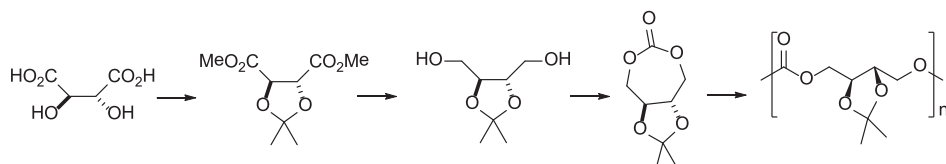


Rysunek 13. Kwas winowy jako substrat do syntezy chiralnie podstawionych cyclopropanów
Figure 13. Tartaric acid as a substrate for the synthesis of chiral substituted cyclopropanes

Substratem w tej reakcji jest acetal estru dimetylowego kwasu winowego. Selektowna redukcja jednej z grup estrowych prowadzi do alkoholu, który następnie przekształcany jest w tosylian i bromek będący substratem wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji pod wpływem heksametylodisilazanu sodu. Konfiguracja nowopowstałego centrum stereogenicznego zdeterminowana jest całkowicie przez konfigurację kwasu winowego będącego substratem i końcowy produkt otrzymywany jest w postaci enancjomerycznie czystej.

Zupełnie oddzielnym zagadnieniem jest synteza polimerów zawierających szkielet kwasu winowego. Zwiększone zainteresowanie polimerami zawierającymi funkcjonalizowane fragmenty węglowodorowe związane jest z ich biodegradowalnością, co pozwala na ich stosowanie w biomedycynie jako rusztowań i opakowań dla substancji leczniczych uwalnianych w konkretnych miejscach przewodu pokarmowego. Pochodne kwasu winowego użyte były z powodzeniem do syntezy poliamidów [42–44], poliestrów [45], poliuretanów [46, 47] oraz poliwęglanów [48, 49]. Otrzymane zostały także poliamidy makrocykliczne zawierające w pierścieniu makrocyklicznym szkielet kwasu winowego [50].

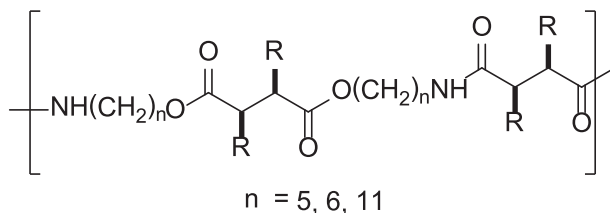
Ciekawym przykładem polimeryzacji z otwarciem pierścienia monomeru jest publikacja Wu i współpracowników [51], w której autorzy jako inicjatory polimeryzacji stosują enzymy takie jak Novozym-435 (*Candida antarctica*), AK (*Pseudomonas fluorescens*), PS-30 (*Pseudomonas cepacia*) i PPL (*Porcine pancreas*) uzyskując, w zależności od warunków, polimery o masie do 15000 daltonów oraz konwersje do 97% (Rys. 14).



Rysunek 14. Synteza monomeru do polimeryzacji prowadzącej do poliwęglanu zawierającego w swoim łańcuchu kwas winowy

Figure 14. Synthesis of monomer used to tartaric acid based polycarbonate polymer production

Innym przykładem jest synteza poliestroamidów otrzymywanych z kwasu winowego i aminoalkoholu [46], gdzie powstają selektywnie zarówno polimery syndioregularne, jak i isoregularne (Rys. 15).

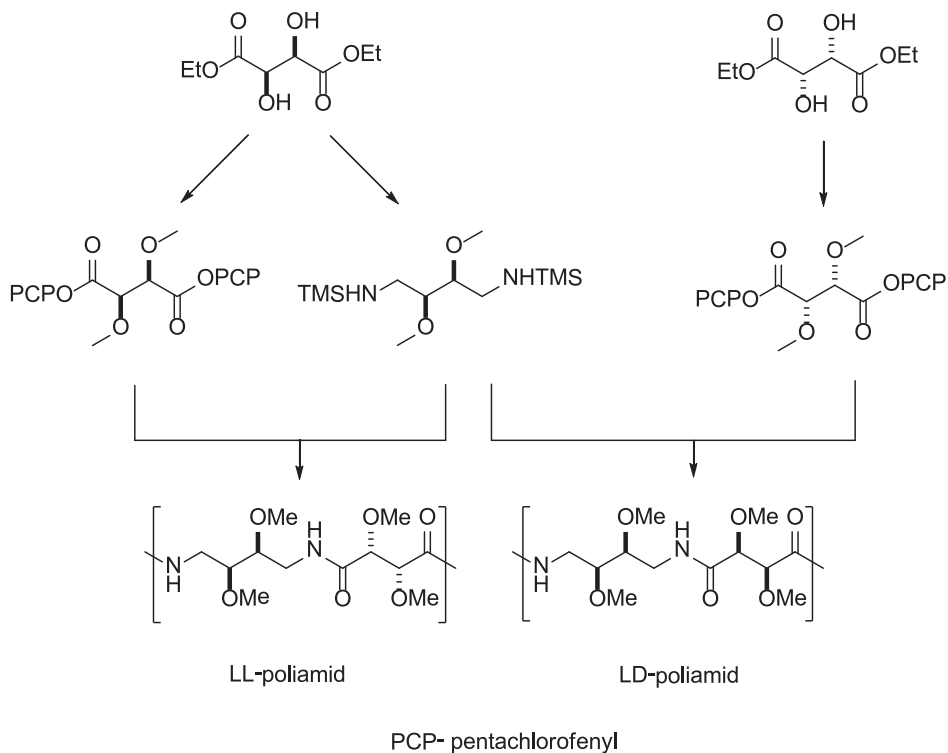


Rysunek 15. Ogólna struktura polimerów syndioregicznych opartych na kwasie winowym

Figure 15. Structure of syndioregic polymers based on tartaric acid

Inny przykład poliamidu opartego całkowicie na kwasie winowym jest przedstawiony w publikacji Bou i in. [52] (Rys. 16). Otrzymane dwa diastereomeryczne polimery zawierają dwie pary centrów stereogenicznych w łańcuchu głównym w powtarzających się jednostkach diaminowych i dikwasowych. Oba polimery miały masę molową rzędu 30 000 daltonów i wykazywały silną czynność optyczną.

Na podstawie pomiarów spektroskopowych autorzy przedstawili dowody świadczące o tym, że polimer taki tworzy uporządkowaną strukturę wyższego rzędu.



Rysunek 16. Synteza chiralnych polimerów opartych w całości na pochodnych kwasu winowego
Figure 16. Synthesis of chiral polymers based solely on tartaric acid derivatives

W podobny sposób otrzymano także polimery oparte na kwasie winowym i lizynie [53]. W tym przypadku obok polimerów syndioregicznych i isoregicznych, zsyntezowano także polimer aregiczny w spontanicznej polimeryzacji nieblokowanych substratów. W większości wyżej wymienionych prac, autorzy oprócz syntezy, przedstawiali także szereg właściwości otrzymanych polimerów takich jak ich stabilność termiczna, rozpuszczalność w rozpuszczalnikach polarnych oraz podatność na hydrolizę w środowisku wodnym w określonych pH.

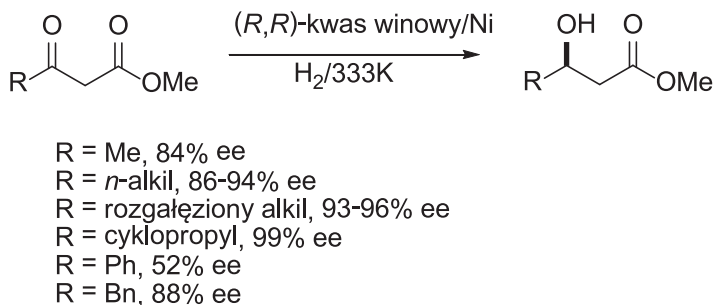
3. KATALIZATORY OPARTE NA KWASIE WINOWYM

Naturalnie występujący kwas winowy jako cząsteczka łatwo dostępna wykorzystywany jest nie tylko jako substrat do syntezy, lecz z uwagi na jego czystość optyczną oraz liczne, łatwo modyfikowalne grupy funkcyjne, wykorzystywany jest także jako substrat do syntezy ligandów i katalizatorów używanych następnie w syntezie

asymetrycznej. Niektóre z nich takie jak TADDOL i jego analogi stały się bardzo popularne i są dostępne handlowo. Przykłady reakcji przeprowadzanych z użyciem TADDOLu czy epoksydacji Sharplessa katalizowanej winianami alkilowymi można w liczyć w tysiącach. Reakcje te są też przedmiotem licznych artykułów przeglądowych [55-57] i w związku z tym pomimo fundamentalnego ich znaczenia, nie będą tutaj szerzej omawiane.

Przykładem bezpośredniego zastosowania kwasu winowego w reakcjach asymetrycznej redukcji jest heterogeniczny katalizator – modyfikowany kwasem winowym nikiel Raneya. Taki układ katalityczny posiada zdolność do różnicowania prochiralnych ketonów podczas reakcji uwodornienia. Sól sodowa kwasu winowego nie uwalnia się z powierzchni katalizatora podczas reakcji, co pozwala na wielokrotne wykorzystanie katalizatora. Problemem jest jednak nierównomierna jej dystrybucja na powierzchni niklu. Jednym z najpowszechniejszych zastosowań tej reakcji jest redukcja prochiralnych ketoestrów [58, 59] (Rys 17).

Wiele ze współcześnie ukazujących się prac porusza zagadnienia związane z wpływem różnych soli na zmiany aktywności i selektywności katalizatora niklowego. Przykładem jest zwiększenie jego selektywności poprzez dodatek bromku sodu podczas przygotowania katalizatora [59]. Często, w pracach omawiających redukcje modyfikowanym nikiem Raneya, w celu zwiększenia nadmiaru enancjomerycznego produktu hydrolizuje się otrzymany hydroksyester i produkt wydziela w postaci soli z aminą. Redukcja tego typu nie wykazuje niestety wysokich stereoselektywności w przypadku cząsteczek zawierających grupy eterowe, hydroksylowe lub aminowe.

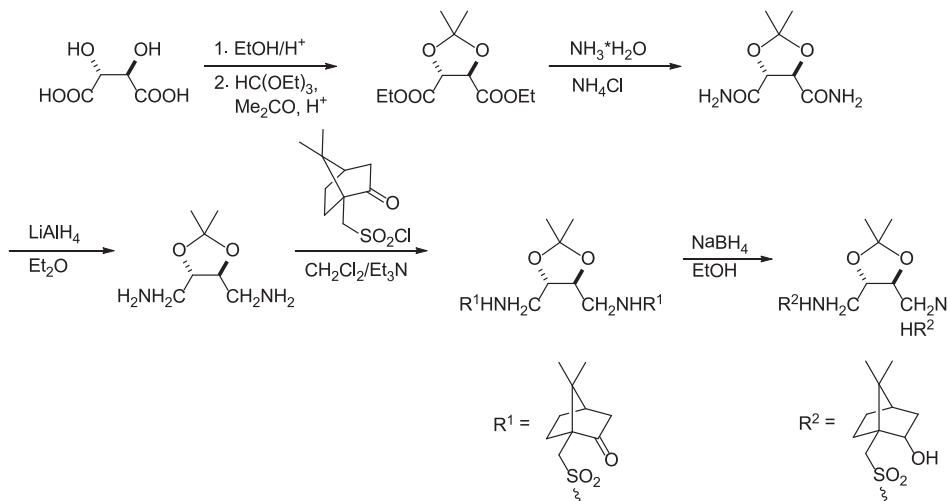


Rysunek 17. Stereoselektywność reakcji uwodornienia β -ketoestrów przy pomocy niklu Raneya modyfikowanego kwasem (*R,R*)-winowym [59]

Figure 17. Stereoselective β -ketoester hydrogenation by (*R,R*)-tartaric acid modified Raney nickel [59]

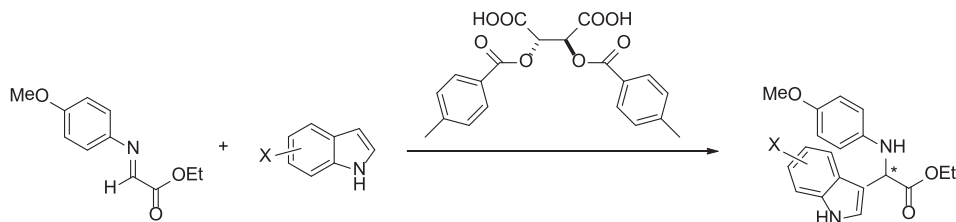
Pochodne kwasu winowego znalazły też zastosowanie w szeroko eksploatowanej addycji dietylocynku do prochiralnych ketonów prowadzącej do nieracemicznych alkoholi drugorzędowych [60] (Rys. 18). W tym przypadku otrzymane ligandy badano w przypadku standardowej reakcji addycji związku cynkoorganicznego do pochodnych benzaldehydu, stosując od 3 do 15% mol katalizatora. Przeprowadzono szereg prób, zmieniając rozpuszczalniki, temperaturę prowadzenia reakcji oraz czas

jej trwania co pozwoliło otrzymać produkty z wydajnościami do 97% i z nadmiarem enancjomerycznym przekraczającym 80%.



Rysunek 18. Synteza ligandów do asymetrycznej addycji dietylocynku do aldehydów
Figure 18. Synthesis of ligands for asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes

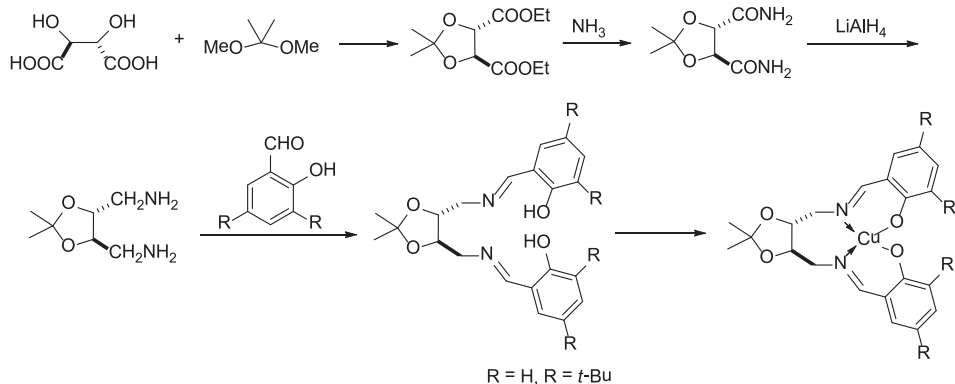
O,O'-Diacylowe pochodne kwasu winowego jako chiralne kwasy Broensteda znalazły zastosowanie w enancjoselektywnej reakcji aza-Friedla-Craftsa indoli z α -iminoestrami [61] (Rys. 19). W zależności od podstawników w cząsteczce indolu udało uzyskać się enancjoselektywność do 88% przy wydajnościach przekraczających z reguły 90%. Ważnym aspektem tej pracy okazał się kluczowy udział cząsteczek wody w układzie katalitycznym zwiększający enancjoselektywność od 7 do 80%. W reakcjach aza-Friedla-Craftsa z udziałem katalizatora opartego na kwasie winowym, wymagany jest dosyć duży udział katalizatora sięgający aż 30% molowych, co ogranicza ich praktyczne zastosowanie.



Rysunek 19. Enancjoselektywna synteza aza-Friedla-Craftsa indoli z α -iminoestrem katalizowana kwasem *D,O,O*-di-*p*-toluolowinowym
Figure 19. Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of indoles with α -imino ester catalyzed by *O,O*-di-*p*-toluoyl-*D*-tartaric acid

Salenowe kompleksy miedzi(II), otrzymane z ligandów iminowych przygotowanych z 1,2-diaminowej pochodnej kwasu winowego i aldehydów salicylowych,

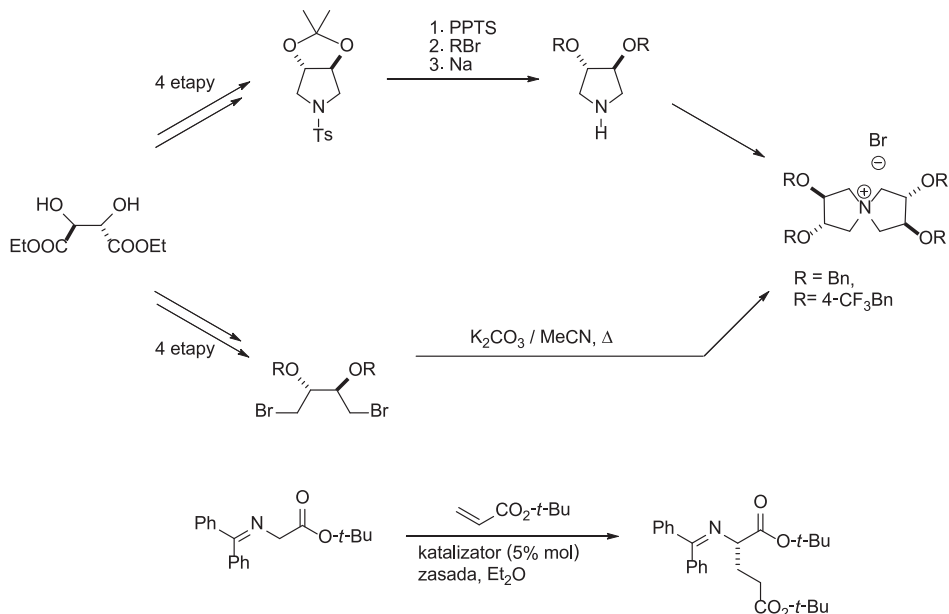
okazały się być dobrymi katalizatorami reakcji nitroaldolowej (reakcji Henry'ego) [62] (Rys. 20).



Rysunek 20. Synteza salenowych kompleksów miedzi(II) opartych na kwasie winowym stosowanych do reakcji Henry'ego

Figure 20. Synthesis of copper(II)-salen complexes used in Henry reaction

Optymalizacja reakcji dokonana dla addycji nitrometanu do aldehydu *p*-nitrobenzoesowego wykazała jej wysoką wydajność, sięgającą 98%. Niestety nadmiary enancjomeryczne otrzymanych produktów jedynie sporadycznie przekraczały 70%, średnio wynosząc około 50%.

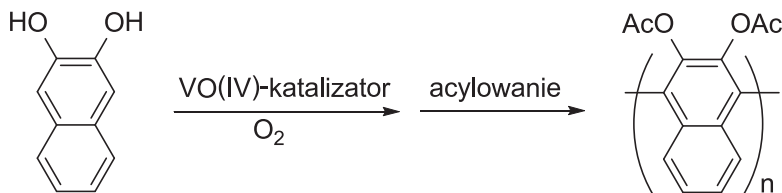


Rysunek 21. Synteza chiralnych czwartorzędowych soli amonowych do międzyfazowej, asymetrycznej reakcji Michaela

Figure 21. Synthesis of chiral ammonium salts used in phase transfer Michael reaction

Podobnie w asymetrycznej reakcji Michaela (Rys. 21), przeprowadzonej w układzie dwufazowym, katalizowanej chiralną solą otrzymaną z estru etylowego kwasu winowego posiadającą atom azotu w pozycji *spiro*, udało uzyskać się wydajności sięgające 90% i nadmiar enancjomeryczny wynoszący do 77% [63].

Dodatek soli kwasu winowego wpływa także na stereoselektywność reakcji polimeryzacji [64] (Rys. 22). Utleniająca polimeryzacja 2,3-dihydroksynaftalenu przeprowadzona została w temperaturze pokojowej pozwoliła otrzymać polimer wykazujący najwyższą skręcalność optyczną w porównaniu z produktami tej samej reakcji katalizowanej kompleksami wanadu lub miedzi z bis-oksazolinami.



Rysunek 22. Schemat polimeryzacji utleniającej 2,3-dihydroksynaftalenu wraz z następującym acylowaniem, z wytworzeniem aksjalnych centrów chiralności

Figure 22. Oxidative polymerisation of 2,3-dihydroxynaphthalene followed by acetylation with formation of centres of axial chirality

Zaletą tej metody jest także łatwe otrzymywanie stosowanych układów katalitycznych polegające na zmieszaniu odpowiednich soli kwasu winowego i katalizatora wanadowego bezpośrednio przed reakcją.

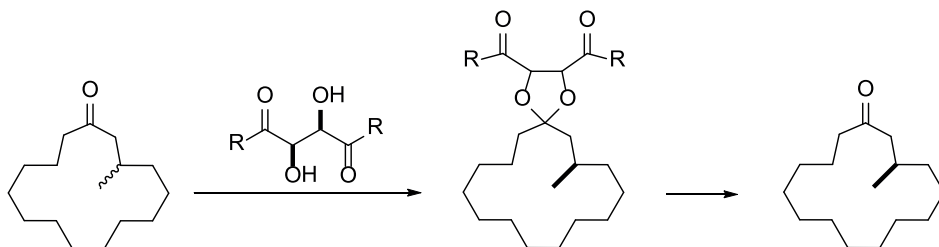
4. NIERACEMICZNY KWAS WINOWY JAKO Dyskryminator W ROZPOZNANIU CHIRALNYM

Intensywnie rozwijającą się ostatnio dziedziną wykorzystującą kwas winowy i jego pochodne jest chemia oddziaływań chiralnych. Obejmuje ona zarówno rozdział mieszanin racemicznych poprzez krystalizację, zastosowanie pochodnych kwasu winowego w fazach chromatograficznych, jak i oddziaływania z chiralnymi sensorami. Najpowszechniejszym i chronologicznie najstarszym zastosowaniem kwasu winowego jest wykorzystanie jego zdolności do tworzenia diastereomerycznych soli z aminami, które można stosunkowo łatwo rozdzielić przez krystalizację. Do dzisiaj poszukuje się nowych i bardziej efektywnych pochodnych kwasu winowego dających lepszą enancjoselektywność i krystalizujących z szerszym zakresem związków, takich jak alkohole i aminoalkohole.

W rozdziale tym omówione zostaną prace skupiające się na praktycznym aspekcie krystalizacji i nie zostaną omówione oddziaływania międzycząsteczkowe w sieciach krystalicznych otrzymywanych pochodnych.

W przypadku zastosowania kwasu winowego i jego acylowych pochodnych w diastereo-selektywnej krystalizacji nie sposób pominąć pracy przeglądowej autorstwa Synoradzkiego i in. [65], która w sposób wyczerpujący omawia całość tej problematyki kładąc szczególny nacisk na ich aspekty praktyczne.

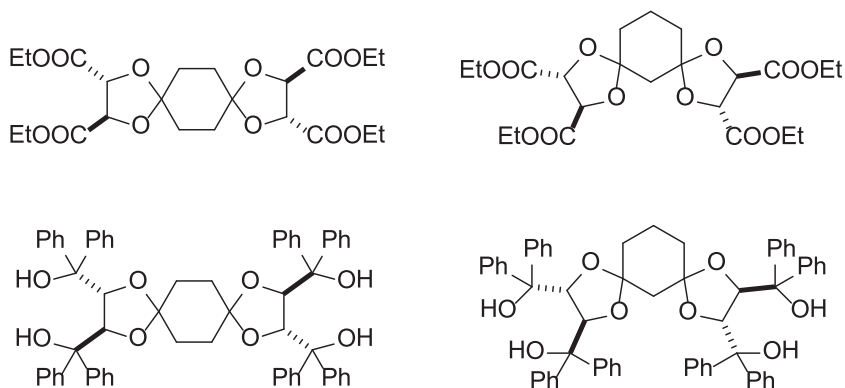
Przykładem reakcji diastereo-selektywnej z użyciem pochodnej N,N' -dibenzyloamidu kwasu L-winowego jest rozdział muskonu – jednego ze składników piżma, używanego powszechnie w przemyśle perfumeryjnym [66] (Rys. 23). Przemysłowa synteza muskonu jest znanym procesem, jednak z uwagi na małe różnice strukturalne rozdział otrzymywanej mieszaniny racemicznej na enancjomery jest bardzo trudny. Udało się opracować metodę selektywnego tworzenia acetalu muskonu z pochodnymi kwasu winowego prowadzącą do produktu o czystości enancjomerycznej przekraczającej 95%, a po trzykrotnej krystalizacji otrzymanego z wydajnością 19%.



Rysunek 23. Rozdział muskonu na enancjomery przy pomocy N,N -dibenzyloamidu kwasu L-winowego
Figure 23. Enantiomeric separation of muscone by L-tartaric acid N,N -dibenzylamide

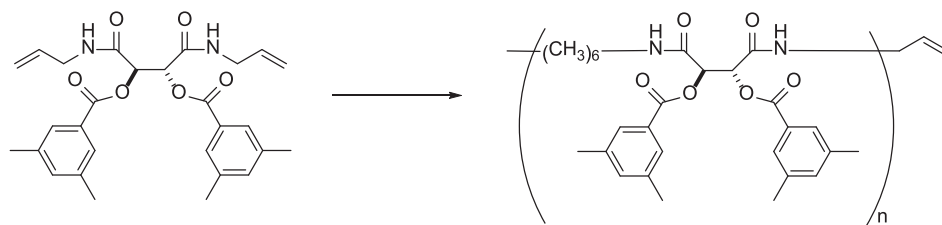
Tworzenie związków inkluzyjnych między alifatycznymi alkoholami a dimerycznymi pochodnymi kwasu winowego zostało przedstawione w pracy Tanaki i współprac. [67] (Rys. 24). Ich enancjoselektywna krystalizacja umożliwia rozdział mieszanin racemicznych 2-metylobutanolu czy 1-metylopentanolu. Chiralne selektory będące bisacetalami estrów kwasu winowego są łatwe do otrzymania, a nadmiary enancjomeryczne otrzymanych kompleksów inkluzyjnych wynoszą powyżej 99%.

Kolejną liczną grupą doniesień literaturowych dotyczących zastosowania pochodnych kwasu winowego w chiralnej selekcji są prace omawiające enancjoselektywne rozdziały chromatograficzne. Polymer zawierający w swojej strukturze fragment kwasu winowego immobilizowany na żelu krzemionkowym okazał się dobrą fazą stacjonarną do rozdziału racematów substancji zarówno aktywnych biologicznie, takich jak oksazepam, lopirazepam, lorazepam, heksobarbital, jak i binaftolu, tlenku *trans*-stilbenu oraz benzoiny [68] (Rys. 25).



Rysunek 24. Bisacetale pochodnych kwasu winowego będące efektywnymi związkami kompleksującymi alkohole

Figure 24. Bisacetal derivatives of tartaric acid used as an efficient complexing agents alcohols

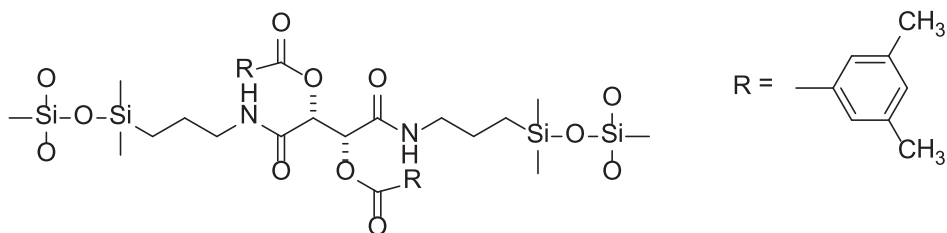


Rysunek 25. Polimeryzacja monomeru prowadząca do otrzymania chiralnej fazy stacjonarnej

Figure 25. Polymerisation of tartaric acid monomer leading to chiral stationary phase

Za pomocą chromatografii wysokociśnieniowej, z zastosowaniem fazy stałej zawierającej pochodną amidową kwasu winowego, dokonano także rozdziału pochodnych aminokwasów [70]. Wszystkie przedstawione estry metylowe fenylalaniny zawierające różne podstawniki w pierścieniach aromatycznych zostały całkowicie rozdzielone za pomocą chromatografii HPLC, przy użyciu mieszaniny heksanu i 2-propanolu (95/5) z czasami retencji poniżej 12 min (Rys. 26).

Zastosowanie kwasu L-winowego jako chiralnego dodatku do achiralnej fazy ruchomej w chromatografii wysokociśnieniowej było także przedmiotem licznych badań [69]. Jego dodatek do eluenta – mieszaniny metanolu i nadkrytycznego ditlenku węgla, pozwolił na efektywne rozdzielanie trzeciorzędowych amin – analogów blokerów h-adrenoreceptorów w czasie poniżej 10 min.



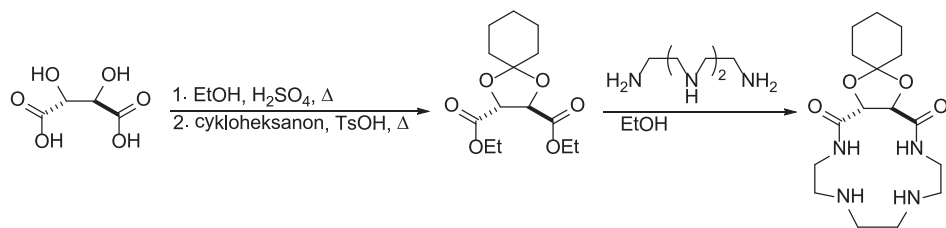
Rysunek 26. Fragment chiralnej fazy stacjonarnej stosowanej w wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej do rozdzielów pochodnych aminokwasów

Figure 26. Chiral stationary phase based on tartramides used for separation of aminoacids derivatives

Rozdzielanie mieszanin racemicznych z udziałem kwasu winowego obejmuje także enancjoselektywną ekstrakcję amin i aminokwasów. Kompleks kwasu dibenzoilowinowego i alifatycznych estrów kwasu fosforowego jest efektywnym czynnikiem enancjoróżnicującym w rozdziale tryptofanu na enancjomery [71]. W otrzymanym ekstrakcie obserwuje się wzbogacenie mieszaniny w D-tryptofan, podczas gdy w rafinacie w przewodzie znajduje się enancjomer L.

Zastosowanie kwasu winowego w badaniach oddziaływań enancjoróżnicujących jest obecnie przedmiotem intensywnych badań, w których stosowany jest on jako organizator helikalności. Diastereoselektywna enkapsulacja kwasu winowego prowadzi do wytworzenia wyłącznie jednej helisy achiralnego aromatycznego oligoamidu [72], dając rezultaty znacząco lepsze, niż te otrzymane z wykorzystaniem treitolu lub kwasu jabłkowego.

Rozpoznanie chiralne z użyciem amidów makrocyklicznych otrzymanych z kwasu winowego było badane za pomocą protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego [73]. Związki te okazały się dobrymi selektorami kwasu migdałowego i jego pochodnych zawierających grupę hydroksylową na atomie węgla sąsiadującym z grupą karboksylową (Rys. 27).



Rysunek 27. Synteza chiralnych makrocyklicznych amidów enancjoróżnicujących pochodne kwasu migdałowego

Figure 27. Synthesis of macrocyclic amides for enantiodiscrimination of mandelic acid derivatives

Kwas winowy jest też przedmiotem licznych prac analitycznych z uwagi na jego powszechne występowanie w napojach. Przykładem może być praca Lavigne'a i Anslina, w której stosując technikę wypierania wskaźnika (IDA, *indicator displa-*

cement assay) zaproponowali prostą metodę kolorymetryczną do oznaczania kwasu winowego i jabłkowego w napojach [74].

Innym przykładem zastosowania tej metodyki w bezpośredniej analityce kwasów α -hydroksykarboksylowych, jest praca stosująca jako chiralny selektor triady alkaloidów kory chinowca [75]. W tym przypadku udało się ilościowo oznaczyć zawartość kwasu (*R,R*)-winowego nawet przy stężeniach rzędu 0,019 mg/mL.

PODSUMOWANIE

Celem pracy było pokazanie różnorodności reakcji, w których stosowany jest kwas winowy i jego pochodne. Przedstawione w pracy przykłady zastosowania kwasu winowego w chemii organicznej to jedynie niewielka część tego, co w ostatnich latach opisane zostało w literaturze. Należy podkreślić, że przytoczone prace są wybrane arbitralnie i reprezentują jedynie całe grupy publikacji nierzadko liczące parędziesiąt pozycji.

Poza chemią organiczną, na której koncentruje się ta praca, dziedzinami w których stosuje się z powodzeniem kwas winowy i jego pochodne są też badania aktywności kwasu winowego na powierzchniach metali, w szczególności miedzi i niklu, liczne badania biologiczne, w tym badania aktywności antybakteryjnej i antygrzybiczej, a także badania fizyczne kryształów zawierających kwas winowy utworzonych podczas kokryształizacji z aminami i aminoalkoholami. Nie sposób pominąć przy tym także praktycznych aspektów wykorzystania kwasu winowego takich jak analityka win i soków, a także w ekologii podczas absorpcji jonów metali ciężkich na kwasie winowym.

Jak widać kwas winowy i jego pochodne są w chemii organicznej obecne w wielu zastosowaniach syntetycznych, katalitycznych oraz jako chiralne receptory, na co niewątpliwym wpływ ma dostępność czystego optycznie kwasu winowego, jego niska cena, a przede wszystkim polarne grupy funkcyjne mogące brać udział w licznych reakcjach i wiązaniach międzycząsteczkowych. Mimo blisko 250 letniej obecności w chemii kwas winowy i jego pochodne nie są zamkniętym rozdziałem historii.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu nr N N 204 178 340.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] L. Pasteur, *Ann. Chim. Et Phys.*, 1848, **24**, 442.
- [2] J.K. Whitesell, *Chem. Rev.*, 1989, **89**, 1581.
- [3] H.-U. Blaser, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 935.
- [4] D. Seebach, E. Hungerbuehler, [w:] *Modern Organic Methods*, R. Scheffold (ed.), Otto Salle Verlag, Frankfurt 1980.
- [5] S. Hanessian, *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, New York 1983.
- [6] J. Gawroński, K. Gawrońska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*, J. Wiley & Sons, New York 1999.
- [7] K. Zhang, M. Wang, D. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2009, **341**, 246.
- [8] K. Zhang, M. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2011, **366**, 266.
- [9] K. Zhang, M. Wang, C.J. Gao, *J. Membr. Sci.*, 2012, **387**, 48.
- [10] C.H. Huang, T.W. Xu, Y.P. Zhang, *J. Membr. Sci.*, 2007, **288**, 1.
- [11] T.W. Xu, W.H. Yang, *Chem. Eng. Process.*, 2002, **41**, 519.
- [12] F. Alvarez, R. Alvarez, J. Coca, J. Sandeaux, R. Sandeaux, C. Gavach, *J. Membr. Sci.*, 1997, **123**, 61.
- [13] Y. Kamatani, H. Okazaki, K. Imai, N. Fujita, Y. Yamazaki, K. Ogino, U.S. patent 1977, 4,028,185.
- [14] Y. Kamatani, H. Okazaki, K. Imai, N. Fujita, Y. Yamazaki, K. Ogino, B.R.D. Patent, 1987, DE 26 00 589 C 2.
- [15] M. Rosenberg, H. Mikova, L. Kristofikova, *Biotechnol. Lett.*, 1999, **21**, 491.
- [16] R. Willaert, L. De Vuyst, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2006, **71**, 155.
- [17] K. Yamada, T. Kodama, T. Obata, N. Takahasi, *J. Ferment. Technol.*, 1972, **49**, 85.
- [18] T. Kodama, U. Kotera, K. Yamada, *Agric. Biol. Chem.*, 1972, **36**, 1299.
- [19] U. Kotera, T. Kodama, Y. Minoda, K. Yamada, *Agric. Biol. Chem.*, 1972, **36**, 1315.
- [20] H.F. Bhat, G.N. Qazi, S.K. Chaturvedi, C.L. Chopra, *Res. Ind.*, 1986, **31**, 148.
- [21] D. Mantha, Z.A. Basha, T. Panda, *Bioproc. Eng.*, 1998, **19**, 285.
- [22] K. Chandrashekar, P.A. Felse, T. Panda, *Bioprocess. Eng.*, 1999, **20**, 203.
- [23] J. Gawroński, K. Gawrońska, N. Waścinska, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Pol. J. Chem.*, 2007, **81**, 1917.
- [24] U. Rychlewska, N. Waścinska, B. Warzajtis, J. Gawroński, *Acta Cryst.*, 2008, **B64**, 497.
- [25] R. Cysewski, M. Kwit, B. Warzajtis, U. Rychlewska, J. Gawroński, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 4573.
- [26] H.-J. Kim, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J.-I. Hong, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1051.
- [27] J. Gawroński, J. Grajewski, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 3301.
- [28] M. Hoffmann, J. Grajewski, J. Gawroński, *New J. Chem.*, 2010, **34**, 2020.
- [29] J. Gawroński, A. Długokińska, J. Grajewski, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chirality*, 2005, **17**, 388.
- [30] M. Hoffmann, J. Rychlewski, U. Rychlewska, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1912.
- [31] L. Synoradzki, P. Ruśkowski, U. Bernaś, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2005, **37**, 37.
- [32] A. Guarna, A. Guidi, F. Machetti, G. Menchi, E. G. Occhiato, D. Scarpi, S. Sisi, A. Trabocchi, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 9865.
- [33] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1993, **32**, 1244.
- [34] F. Massicot, N. Monnier-Benoit, N. Deka, R. Plantier-Royon, C. Portella, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 1174.
- [35] D. Harakat, F. Massicot, J. Nonnenmacher, F. Grellepois, C. Portella, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 10636.
- [36] M. Ziółkowski, Z. Czarnocki, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1963.
- [37] D. Mostowicz, R. Wójcik, G. Dołęga, Z. Kałuża, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6011.

- [38] K.F. Albizati, S. Babu, A. Birchler, J. K. Busse, M. Fugett, A. Grubbs, A. Haddach, M. Pagan, B. Potts, T. Remarchuk, D. Rieger, R. Rodriguez, J. Shanley, R. Szendroi, T. Tibbetts, K. Whitten, B.C. Borer, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 6481.
- [39] M. Takinami, Y. Ukaji, K. Inomata, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1554.
- [40] M.T. Barros, A.J. Burke, J.-D. Lou, C.D. Maycock, J.R. Wahnnon, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 7847.
- [41] D.A. Evans, B.W. Trotter, J.C. Barrow, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 8779.
- [42] J.J. Bou, A. Rodriguez-Galin, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1993, **26**, 5664.
- [43] J.J. Bou, I. Iribarren, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1994, **27**, 5263.
- [44] I.A. Mathakiya, A.K. Rakshit, *Int. J. Polym. Mater.*, 2004, **53**, 405.
- [45] H. Kimura, T. Yoshinari, M. Takeishi, *Polym. J.* 1999, **31**, 338.
- [46] I. Villuendas, J.I. Iribarren, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules*, 1999, **32**, 8015.
- [47] A. Alia, A. Rodriguez-Galfin, A. Martinez de Ilarduya, S. Munoz-Guerra, *Polymer*, 1997, **38**, 4935.
- [48] M. Acemoglu, S. Bantle, T. Mindt, F. Nimmerfall, *Macromolecules*, 1995, **28**, 3030.
- [49] M. Yokoe, K. Aoi, M. Okada, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2005, **43**, 3909.
- [50] B. Li, X. Yang, K. Yang, E. Fu *Synth. Commun.*, 2005, **35**, 2603.
- [51] R. Wu, T.F. Al-Azemi, K.S. Bisht, *Biomacromolecules*, 2008, **9**, 2921.
- [52] J.J. Bou, I. Iribarren, A. Martinez De Ilarduya, S. Munoz-Guerra, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 1999, **37**, 983.
- [53] M.A. Majo, A. Alla, J.J. Bou, C. Herranz, S. Munoz-Guerra, *Eur. Polym. J.*, 2004, **40**, 2699.
- [54] D. Seebach, A.K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 92.
- [55] R.A. Johnson, K. B. Sharpless, *Comp. Org. Syn.*, 1991, **7**, 389.
- [56] E. Hüft, *Top. Curr. Chem.*, 1993, **164**, 63.
- [57] T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.*, 1996, **48**, 1.
- [58] S. Nakagawa, A. Tai, T. Okuyama, T. Sugimura, *Top. Catal.*, 2000, **13** 187.
- [59] T. Sugimura, T. Matsuda, T. Osawa, *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, **20**, 1877.
- [60] A. Hui, J. Zhang, J. Fan, Z. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 2101.
- [61] H. Ube, S. Fukuchi, M. Terada, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 1203.
- [62] C. Gan, *Can. J. Chem.*, 2008, **86**, 261.
- [63] S. Arai, R. Tsuji, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9535.
- [64] S. Murakami, S. Habaue, H. Higashimura, *Polymer*, 2007, **48**, 6565.
- [65] L. Synoradzki, U. Bernaś, P. Ruśkowski, *Org. Prep. Proced. Int.*, 2008, **40**, 163.
- [66] K. Takabe, M. Sugiura, Y. Asumi, N. Mase, H. Yoda, H. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3457.
- [67] K. Tanaka, S. Honke, Z. Urbanczyk-Lipkowska, F. Toda, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3171.
- [68] J. Oxelbark, P. Gidlund, *Chirality*, 2005, **17**, 79.
- [69] O. Gyllenhaal, A. Karlsson, *J. Biochem. Biophys. Methods*, 2002, **54**, 169.
- [70] W. Weng, Q.H. Wang, B.X. Yao, Q. Le Zeng, *J. Chromatog. A*, 2004, **1042**, 81.
- [71] B. Tan, G.-S. Luo, X. Qi, J. Wang, *Sep. Purif. Technol.*, 2006, **49**, 186.
- [72] Y. Ferrand, A.M. Kendhale, B. Kauffmann, A. Grelard, C. Marie, V. Blot, M. Pipelier, D. Dubreuil, I. Huc, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 7858.
- [73] B. Li, X. Yang, X. Wu, Z. Luo, C. Zhong, E. Fu, *Supramol. Chem.*, 2006, **18**, 507.

