

## CHIRALNE AMIDKI LITU – WŁAŚCIWOŚCI I WYBRANE ZASTOSOWANIA SYNTETYCZNE

### CHIRAL LITHIUM AMIDES – PROPERTIES AND SELECTED SYNTHETIC APPLICATIONS

**Magdalena Piwońska**

*Zakład Stereochemii Organicznej  
Wydział Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza  
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań  
\*e-mail: magda.piwonska97@gmail.com*

---

#### Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

#### Wprowadzenie

1. Reaktywność związków karbonylowych
2. Wykorzystanie nukleofilowych związków karbonylowych w syntezie
  - 2.1. Reakcja alkilowania enolanów
  - 2.2. Reakcja aldolowa
3. Indukcja chiralności w enolanach litu
  - 3.1. Generowanie asymetrycznego enolanu przy pomocy chiralnej zasady
  - 3.2. Asymetryczna kataliza kompleksami metali przejściowych w formowaniu i funkcjonalizowaniu enolanów
4. Zastosowanie chiralnych amidków litu (CAL) w reakcjach deprotonowania związków karbonylowych
  - 4.1. Podział i struktura chiralnych amidków litu
  - 4.2. Optymalizacja warunków reakcji
5. Aplikacje CAL w syntezach
  - 5.1. Silylowanie enolanów w celu otrzymywania chiralnych produktów pośrednich
  - 5.2. Bezpośrednie reakcje chiralnych/prochiralnych enolanów z elektrofilami

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

---



**Magdalena Piwońska**, studentka II roku studiów II stopnia na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Zainteresowanie chemią pojawiło się w klasie maturalnej, wtedy też uzyskała tytuł laureata kilku konkursów dla licealistów organizowanych przez uczelnie wyższe, m. in. UMK, Politechnikę Warszawską, Politechnikę Gdańską. Brała również udział w II etapie 62. Olimpiady Chemicznej. W 2019 ukończyła studia licencjackie na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu; w roku akademickim 2017/2018

otrzymując Stypendium Rektora UAM dla najlepszych studentów. Od 2017 roku pracuje jako wolontariusz w Zakładzie Stereochemii Organicznej Wydziału Chemii UAM.



<https://orcid.org/0000-0002-2984-2143>

### ABSTRACT

Reactions involving carbonyl groups are one of the most important transformations in organic chemistry. The nucleophilic properties of carbonyl compounds, when they are in the form of enolate ions, offer many possibilities for creating new carbon-carbon bonds in reactions with electrophiles. In the case of cyclic ketones, enolate formation can be stereocontrolled by deprotonation with the use of chiral lithium amides. Stereoselective formation of the chiral lithium enolate determines the stereochemistry of the product of the subsequent reaction with the electrophile. The induction of chirality in the reaction of enolate ions with electrophiles can also be achieved by using metals other than lithium, i.e. magnesium. When other alkali metals are used, an organometallic catalyst containing a chiral ligand must be present in the reaction.

The presence of particular structural elements allow distinguishing the chiral lithium amides between eight major classes. Due to the high reactivity of lithium enolates, they are often converted into the silyl enol ether. This is done in two ways: internal quench (*in situ* reaction with TMSCl) or external quench. Due to aggregation of the chiral lithium amides and, thus, a decrease in asymmetric induction, the addition of LiCl is necessary for reactions run in external quench conditions. Although there are known examples of the use of chiral lithium amides in a catalytic amount in the deprotonation of epoxides, there is only one example of using less than stoichiometric amounts of chiral lithium amides in the deprotonation of ketones.

There are many reports in the literature on the use of chiral lithium amides in total syntheses. The chiral lithium amides were used to form chiral enol silyl ether intermediates, e.g. in synthesis of chlortetaine or (+)-ibogamine. They are also used to form chiral lithium enolates which reacts directly with electrophiles, e.g. in synthesis of lasonolide A.

**Keywords:** chirality, stereoselective synthesis, enolate, asymmetric induction, lithium

**Słowa kluczowe:** chiralność, synteza stereoselektywna, enolan, indukcja asymetryczna, lit

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Bn	– benzyl
Boc	– grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
CAL	– chiralne amidki litu
Cy	– cykloheksyl
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCB	– 2,6-dichlorobenzyl
DME	– 1,2-dimetoksyetan
DMPU	– <i>N,N'</i> -dimetylopropylomocznik
Et	– etyl
HMDS	– heksametylodisilazydek
HMPA	– triamid heksametylofosforowy
LDA	– diizopropylamidek litu
MBA	– metylobenzyl
Me	– metyl
NBS	– <i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego
<i>n</i> -Bu	– <i>n</i> -butyl
Naph	– naftyl
Ph	– fenyl
PMB	– bromek 4-metoksybenzyowy
TBSCl	– chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
<i>t</i> -Bu	– <i>tert</i> -butyl
TESCl	– chlorek trietylosililowy
THF	– tetrahydrofuran
TIPS	– chlorek triizopropylsililowy
TMSCl	– chlorek trimetylosililowy
Tr	– trytyl
TSN3	– azydek <i>p</i> -toluenosulfonylu
WW	– wewnętrzny wychwyty
ZW	– zewnętrzny wychwyty

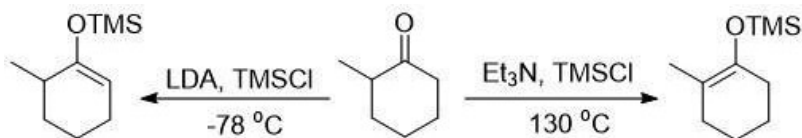
## WPROWADZENIE

Grupa karbonylowa jest niezaprzeczalnie jedną z najważniejszych grup funkcyjnych w chemii organicznej, co związane jest zarówno z jej rozpowszechnieniem w strukturze wielu różnych związków chemicznych jak i reaktywnością [1-3]. Związki zawierające grupę karbonylową można podzielić na dwie główne kategorie. Pierwszą z nich będą stanowiły aldehydy i ketony, zaś drugą kwasy karboksylowe i ich pochodne.

Grupa karbonylowa zawiera atom węgla o hybrydyzacji  $sp^2$  połączony wiązaniem podwójnym z atomem tlenu, przez co jest silnie spolaryzowanym fragmentem cząsteczki. Bezpośrednim skutkiem polaryzacji jest reaktywność grupy karbonylowej. Na karbonylowym atomie węgla znajduje się cząstkowy ładunek dodatni, przez co ma on charakter elektrofilowy. Dodatkowo, atom tlenu wpływa na sąsiadujące atomy węgla w położeniach  $\alpha$ , indukcyjnie zmniejszając ich gęstość elektronową, co czyni związane z tymi atomami protony bardziej labilnymi. Oderwanie protonu od atomu węgla w położeniu  $\alpha$  za pomocą zasady przekształca elektrofilowy związek karbonylowy w nukleofilowy jon enolanowy.

Specyficzny, dwojaki charakter grupy karbonylowej, zależny od warunków reakcji, powoduje, że związki zawierające ten element struktury stanowią dogodny a tym samym bardzo często stosowany substrat do tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel. Dodatkową zaletą wykorzystania związków karbonylowych w syntezie jest możliwość prowadzenia reakcji w sposób regio- i/lub stereoselektywny.

Regioselektywność reakcji w których uczestniczą związki karbonylowe może być, przynajmniej w założeniu, łatwo osiągnięta przez zastosowanie odpowiedniej kombinacji reagentów i warunków reakcji. Prosty przykładem reakcji regioselektywnej wykorzystującej jony enolanowe jako związki pośrednie, jest deprotonowanie 2-metylocykloheksanonu. Deprotonowanie za pomocą diizopropylamidku litu (LDA), w temperaturze  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  prowadzi do produktu kinetycznego, niezgodnego z regułą Zajcewa. Natomiast użycie słabszej zasady, jaką jest  $\text{Et}_3\text{N}$  oraz podwyższona temperatura reakcji prowadzi do produktu termodynamicznego, z bardziej podstawionym wiązaniem podwójnym (Schemat 1).



Schemat 1. Kontrola kinetyczna i termodynamiczna reakcji deprotonowania 2-metylocykloheksanonu  
Scheme 1. Kinetic and thermodynamic control of 2-methylcyclohexanone deprotonation

W bardziej skomplikowanych przypadkach deprotonowania symetrycznych, cyklicznych ketonów, zawierających objętościowe podstawniki utrudniające swobodną

zmianę konformacji, może dojść do zjawiska rozróżnienia protonów enancjotopowych obecnych w cząsteczce. W takim przypadku możliwe jest kontrolowanie stereochemii reakcji, jeżeli zostanie użyty chiralny amidek litu. Mimo niezaprzeczalnych zalet takiego podejścia – prostoty koncepcyjnej, łatwości otrzymywania chiralnych drugorzędowych amin jako prekursorów amidków, ta metoda ma również wady. Przez wzgląd na to, że związków typu chiralnych amidków używa się w reakcji w ilości co najmniej stechiometrycznej oraz w efekcie rozwoju chemii metaloorganicznej a zwłaszcza możliwości aplikowania związków metaloorganicznych w ilościach katalitycznych ta grupa związków jaką są chiralne amidki litu jest obecnie rzadziej wykorzystywana i badana.

Typ niemniej w literaturze przedmiotu pojawiają się prace, w których wykorzystywane są chiralne amidki litu. Celem tego przeglądu jest z jednej strony przybliżenie Czytelnikowi tego bez wątpienia fascynującego obszaru chemii organicznej, jakim jest wykorzystanie chiralnych amidków litu w reakcjach tworzenia enolanów, ale również próba krytycznego spojrzenia na słabości stosowanego podejścia.

## 1. REAKTYWNOŚĆ ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

Reakcje, którym ulegają związki karbonylowe można podzielić na trzy główne grupy. Są to reakcje addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej, reakcje nukleofilowej substytucji w grupie acylowej (Schemat 2) oraz reakcje z wykorzystaniem jonów enolanowych/enoli.

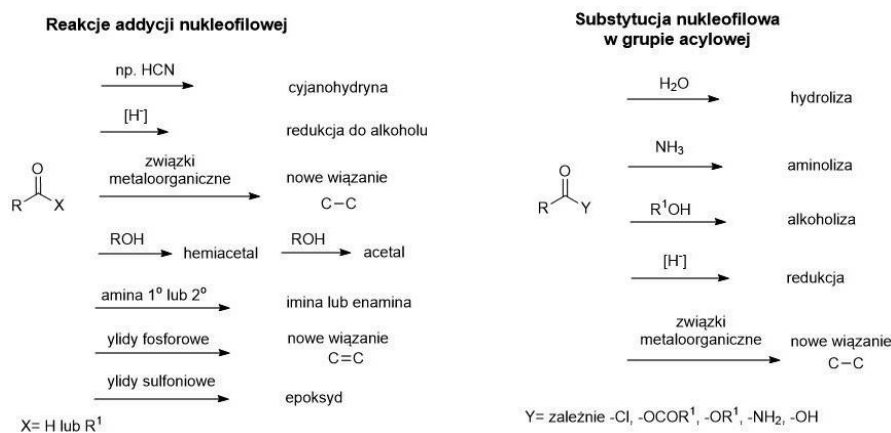
Reakcje addycji nukleofilowej przebiegają na atomie węgla grupy karbonylowej, który ze względu na wiązanie podwójne z atomem tlenu charakteryzuje się małą gęstością elektronową. Zasadniczo, na addycję do grupy karbonylowej składają się dwa etapy. Pierwszym jest nukleofilowy atak na grupę karbonylową, determinujący stereochemię produktu tworzącego się z prochiralnego substratu, drugim zaś jest protonowanie powstałego anionu (alkoksylanu). Przykładami takich reakcji są np. addycje  $\text{CN}^-$  lub jego maskowanych odpowiedników prowadzące do cyjanohydrin, natomiast w przypadku przyłączenia atomu wodoru wraz z dwoma elektronami biorącymi udział we wcześniejszym jego wiązaniu, tzw. „transfer wodoru”, następuje redukcja związku karbonylowego. Najpopularniejszymi reduktorami o charakterze nukleofilowych wodorów są  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$  czy też bardziej wyrafinowane pod kątem stereoselektywności – selektrydy. Wykorzystanie związków metaloorganicznych prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel.

Równie ważnymi reakcjami, które prowadzą do *de facto* utraty karbonylowego atomu tlenu są reakcje z nukleofilami tlenowymi, siarkowymi lub azotowymi. Reakcja grup karbonylowych z alkoholami prowadzi kolejno do hemiacetali

a następnie do acetalu. Dzięki tej reakcji cukry w organizmach żywych istnieją, odpowiednio, w postaci pierścieni furanazowych lub piranazowych. Za pomocą reakcji acetalowania można wprowadzić grupę ochronną na grupę karbonylową, natomiast użycie tioli, zwłaszcza 1,3-propanoditiolu, prowadzi do utworzenia układu tioacetalowego (1,3-ditianu). Specyfika układu tioacetalowego, gdzie atom węgla jest związany z dwoma atomami siarki, prowadzi do przebiegunowania (umpolungu) grupy karbonylowej.

Podczas reakcji z aminą pierwszorzędową otrzymywane są iminy, natomiast gdy jednym z substratów jest amina drugorzędowa, powstają enaminy – ważne związki pośrednie będące swoistymi równoważnikami enoli dla aldehydów. Reakcje z ylidami fosforowymi (reakcja Wittiga i jej modyfikacje) prowadzą do utworzenia nowego wiązania podwójnego węgiel-węgiel. Natomiast zastosowanie ylidu sulfoniowego da w efekcie odpowiedni epoksyd.

Do najbardziej charakterystycznych reakcji substytucji nukleofilowej w grupie acylowej kwasu karboksylowego i jego pochodnych należą: hydroliza, alkoholiza, aminoliza, redukcja oraz addycja związków metaloorganicznych. Warto zauważyć, że reaktywność pochodnych kwasów karboksylowych maleje następująco: chlorek kwasowy, bezwodnik kwasowy, ester, amid.



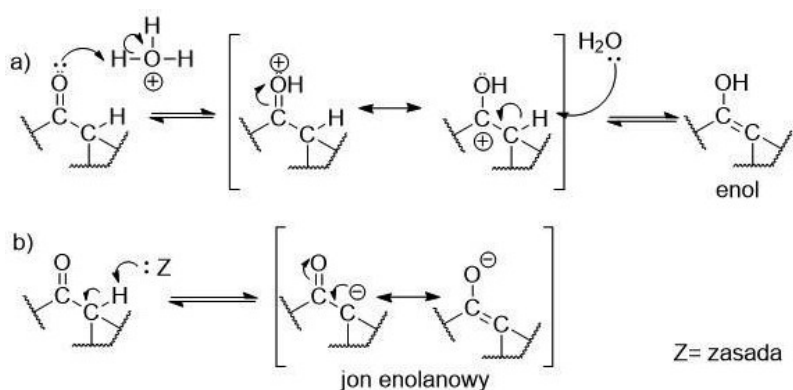
Schemat 2. Reaktywność elektrofilowych związków karbonylowych

Scheme 2. Reactivity of electrophilic carbonyl compounds

## 2. WYKORZYSTANIE NUKLEOFILOWYCH ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH W SYNTYZIE

Nukleofilowość związków karbonylowych jest równie często, jeśli nawet nie częściej wykorzystywana w syntezie. Nukleofilowość związków karbonylowych, pomijając umpolung, związana jest z ich zdolnością do enolizacji, która z kolei

może przebiegać zarówno w środowisku kwaśnym (tworzy się enol), lub zasadowym kiedy powstaje jon enolanowy (Schemat 3). Oba indywidua mogą następnie reagować z odpowiednimi elektrofilami. Spośród tych dwóch form bardziej reaktywny, a co się z tym wiąże częściej wykorzystywany, jest jon enolanowy.



Schemat 3. Enolizacja związków karbonylowych w środowisku a) kwasowym oraz b) zasadowym  
Scheme 3. Enolisation in a) acidic and b) basic conditions

Jon enolanowy jest specyficznym równoważnikiem enolu. Szybkie przekształcenie związku karbonylowego w jon enolanowy jest niezbędne, aby zapobiec reagowaniu nukleofilowej formy związku karbonylowego z pozostałą – elektrofilową (autokondensacja). Najczęściej spotykanym równoważnikiem enolu jest enolan litu, tworzony za pomocą LDA. Reakcji tej ulegają zasadniczo tylko ketony i estry, aldehydy wymagają innego zestawu reagentów, głównie przekształcenia w enaminy lub jon aza-enolanowy.

Z enolanu litu możliwe jest utworzenie eteru silylowego enolu, np. za pomocą chlorku trimetylosililu (TMSCl). Etery silylowe enolu są bardziej stabilne, jednak nieodłącznie przemianie jonu enolanowego w eter silylowy towarzyszy spadek reaktywności specyficznego równoważnika enolu, do tego stopnia, że związek pośredni – eter enolu można wyizolować. Należy nadmienić, że możliwa jest też reakcja odwrotna – przekształcenie eteru silylowego w enolan litu. Jest ona szczególnie użyteczna w przypadku otrzymywania termodynamicznych enolanów litu, niemożliwych do otrzymania w reakcji bezpośredniej.

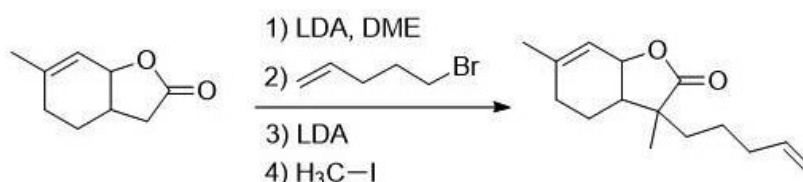
Enole i ich specyficzne równoważniki reagują z elektrofilami, przyłączając je do atomu węgla  $\alpha$ . Dwie najczęściej spotykane w syntezie reakcje to: reakcja alkilowania enoli i ich równoważników oraz reakcja aldolowa.



## 2.1. REAKCJA ALKILOWANIA ENOLANÓW

Reakcja alkiłowania enoli i ich równoważników jest reakcją substytucji, która przebiega z halogenkiem alkiłowym lub jego odpowiednikiem. Do generowania jonu enolanowego nie mogą być użyte zasady reagujące z elektrofilami, stąd najczęściej używaną zasadą jest LDA, która ze względu na właściwości steryczne nie jest dobrym nukleofilem.

Bezpośrednie alkiłowanie enolanów daje najlepsze wyniki, kiedy proton może być oderwany tylko z jednego atomu węgla  $\alpha$  (Schemat 4). Aldehydy nie są dobrymi substratami do tej reakcji, ponieważ następuje w tym przypadku konkurencyjna reakcja z LDA.



Schemat 4. Przykład podwójnego C-alkilowania związku karbonylowego (laktonu)

Scheme 4. Example of double C-alkylation of carbonyl compound (lactone)

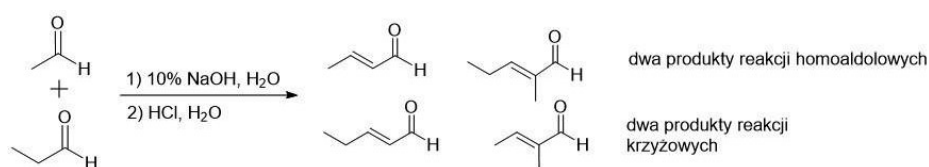
## 2.2. REAKCJA ALDOLOWA

Reakcja aldolowa to reakcja pomiędzy jonem enolanowym wytworzonym z aldehydu lub ketonu oraz inną obojętną cząsteczką aldehydu lub ketonu. Nazwa **aldol** pochodzi od połączenia słów **aldehyd** oraz **alkohol**, ponieważ pierwotnym produktem reakcji jest  $\beta$ -hydroksyaldehyd/keton. Otrzymywanie aldolu jako produktu reakcji jest rzeczą trudną, ponieważ przebiega reakcja następcza – eliminacja wody. Sekwencja reakcji: aldolowej i eliminacji wody jest nazywana kondensacją aldolową. Reakcja eliminacji wody przebiega łatwo w środowisku zasadowym, a w środowisku kwasowym jeszcze łatwiej, dlatego też reakcja (a w tym wypadku kondensacja) aldolowa zazwyczaj daje jako produkt  $\alpha,\beta$ -nienasycone związki karbonylowe zamiast aldoli.

Najprostszym wariantem reakcji aldolowej jest reakcja pomiędzy cząsteczkami tego samego związku karbonylowego (reakcja homoaldolowa). Natomiast w przypadku, kiedy zasada zostaje dodana do mieszaniny dwóch związków, które enolizują z podobną łatwością (np. aldehydu octowego i aldehydu propionowego), powstanie mieszanina dwóch jonów enolanowych, które następnie mogą reagować z pozostałymi cząsteczkami aldehydów na zasadzie „każdy z każdym”. W wyniku takiej reakcji powstaną cztery różne produkty, dwa produkty reakcji homoaldolowych oraz dwa produkty reakcji krzyżowych (Schemat 5).

Problem związany z różnorodnością produktów można rozwiązać na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest wybór substratu, który w produkcie reakcji ma zachować grupę karbonylową (nukleofila). Substrat ten jest poddawany całkowitej enolizacji, a następnie jest do niego dodawany obojętny związek karbonylowy (reakcja bezpośrednia). Można też powoli wprowadzać roztwór uprzednio wytworzonych jonów enolanowych do roztworu związku karbonylowego w obojętnym rozpuszczalniku (reakcja pośrednia).

Drugim sposobem jest użycie jako jednego z substratów związku niezdolnego do enolizacji, czyli bez atomów wodoru na atomie węgla  $\alpha$ , który jednocześnie powinien być bardziej elektrofilowy niż substrat enolizujący.

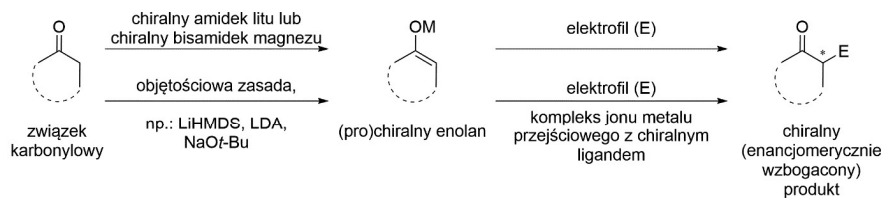


Schemat 5. Produkty kondensacji aldolowej pomiędzy dwoma aldehydami zdolnymi do enolizacji  
Scheme 5. Products of aldol condensation between two enolizable aldehydes

### 3. INDUKCJA CHIRALNOŚCI W ENOLANACH LITU

Indukcja asymetryczna (chiralności) jest terminem opisującym preferencyjne powstawanie w danej reakcji jednego z enancjomerów lub diastereoizomerów jako efekt wpływu elementu chiralności występującego w substracie, reagentach, katalizatorze lub środowisku [4]. Dwie najbardziej rozpowszechnione metody indukcji to metody wykorzystujące chiralny pomocnik i metody katalityczne. Wśród tych ostatnich można wyróżnić dwa główne podejścia, mianowicie katalizę kwasami Lewisa oraz zyskującą ostatnio na popularności katalizę małymi cząsteczkami organicznymi, zwaną potocznie „organokatalizą”.

Niniejsza praca skupia się na sposobach otrzymywania chiralnych lub prochiralnych enolanów za pomocą reakcji deprotonowania, co jest możliwe w dwóch wariantach (Schemat 6). Wariant pierwszy wykorzystuje chiralne amidki litu lub magnezu które pełnią funkcję zarówno zasady jak i chiralnego indywiduum wpływającego na stereochemię produktu reakcji. Wariant drugi pozwala na użycie achiralnej objętościowej zasady, ponieważ indukcja chiralności w tym przypadku następuje na etapie reakcji z elektrofilem, która przebiega za pośrednictwem kompleksu jonu metalu przejściowego z chiralnym ligandem. Szerzej omówiona zostanie metoda wykorzystująca chiralne amidki litu.



Schemat 6. Dwie metody otrzymywania (pro)chiralnych enolanów

Scheme 6. Two methods of obtaining (pro)chiral enolates

### 3.1. GENEROWANIE ASYMETRYCZNEGO ENOLANU PRZY POMOCY CHIRALNEJ ZASADY

Zjawisko enancjoselektywnego deprotonowania za pomocą chiralnych amidków litu pierwszy raz zostało niezależnie opisane w 1980 roku przez Duhamel'a i Plaquevent'a [5] oraz Whitsell'a i Felman'a [6]. Prace te dotyczyły stereoselektywnego przekształcania epoksydów w alkohole allilowe przy pomocy deprotonowania i w efekcie spowodowały wzrost zainteresowania chiralnymi amidkami litu ze względu na ich duży potencjał w syntezie stereoselektywnej. W ciągu następnej dekady można było zaobserwować wzmożone badania nad chiralnymi amidkami litu, zwłaszcza w kontekście ich zastosowań do reakcji deprotonowania ketonów. Amidki brały udział w reakcji w dwojaki sposób. Z jednej strony służyły jako odpowiednik silnych zasad niebędących nukleofilami, takich jak np. LDA. Natomiast z drugiej, przez fakt obecności centrum stereogenicznego w najbliższym sąsiedztwie atomu azotu, związki te pełniły rolę chiralnych pomocników reakcji, wpływających w sposób decydujący na preferencyjne formowanie jednego z możliwych stereoizomerów. Bardzo duży wkład w początkowy rozwój asymetrycznego deprotonowania ketonów miały dwie grupy badawcze: Simpkins'a [7-9] oraz Kogi [10,11].

Chiralne bisamidki magnezu, badane intensywnie od początku XXI w. jako odczynniki deprotonujące, wykazują pewną przewagę nad amidkami litu. Ze względu na tworzenie bardziej stabilnych termicznie i mniej reaktywnych enolanów, użycie bisamidków magnezu pozwoliło podwyższyć temperaturę reakcji z  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  do  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  bez znacznej utraty wydajności i obniżenia stopnia indukcji asymetrycznej. Ponadto, jako związki zawierające atom magnezu zamiast litu są samoistnie bardziej objętościowe, co przekłada się na inny, łatwiejszy do przewidzenia, sposób agregacji w roztworze. Samej agregacji natomiast można zapobiec używając DMPU zamiast bardziej toksycznego HMPA stosowanego w przypadku amidków litu [12-15].

### 3.2. ASYMETRYCZNA KATALIZA KOMPLEKSAMI METALI PRZEJŚCIOWYCH W FORMOWANIU I FUNKCJONALIZOWANIU ENOLANÓW

Obecnie można otrzymywać enolany wielu różnych metali, które w następnej reakcji z elektrofilem dają czynny optycznie produkt charakteryzujący się wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Te enolany nie są jednak tworzone przy pomocy chiralnych amidków danego metalu, ale metodami katalizy metaloorganicznej, przy czym metody katalityczne można podzielić na dwie główne grupy. W przypadku pierwszej wykorzystuje się jako substrat  $\alpha,\beta$ -nienasycony związek karbonylowy, z którego za pomocą asymetrycznej addycji sprzężonej wytwarza się chiralny enolan. Pozostałymi reagentami są: metaloorganiczny związek metalu, którego enolan zostanie utworzony (rodnik organiczny ulega sprzężonej addycji), chiralny ligand oraz związek metalu przejściowego, najczęściej miedzi, służący za katalizator addycji sprzężonej. W tym wariantcie reakcji powstają głównie enolany: cynku, magnezu, boru, glinu, tytanu oraz cyrkonu.

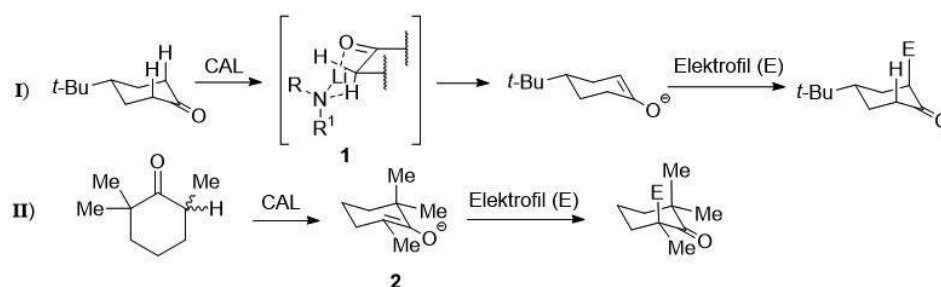
Druga grupa reakcji bazuje na tworzeniu prochiralnych enolanów przez deprotonowanie związków karbonylowych zasadami metali pierwszej grupy układu okresowego. Jako zasad używa się: LiHMDS, LDA, NaO-*t*Bu, NaHMDS oraz Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Tak utworzony związek pośredni, jakim jest enolan, jest następnie poddawany dalszej reakcji z elektrofilem, katalizowanej kompleksem jonu metalu przejściowego z chiralnym ligandem. Ta tematyka asymetrycznej katalizy z wykorzystaniem kompleksów metali przejściowych została szczegółowo omówiona w przeglądzie Šebesty [16].

### 4. ZASTOSOWANIE CHIRALNYCH AMIDKÓW LITU (CAL) W REAKCJACH DEPROTONOWANIA ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

Związkami modelowymi w reakcjach deprotonowania za pomocą chiralnych amidków litu (CAL) są zablokowane konformacyjnie pochodne cykloheksanonu, tj. te zawierające obszerny sterycznie podstawnik, taki jak *t*-Bu. Jednakże możliwe są także enancjoselektywne reakcje związków takich, jak: 3-podstawione cyklobutanony [17], bicykliczne pochodne cykloheksanonu [18], tropinonu i jego pochodnych [19], cykloheptanonów [20] oraz cyklooktanonów [21]. Jak do tej pory nie jest znany żaden przykład enancjoselektywnego deprotonowania cyklopentanonu.

Kontrola stereochemii reakcji za pomocą chiralnych amidków litu może przebiegać na dwa różne sposoby (Schemat 7). W pierwszym przypadku (I) następuje rozróżnienie protonów enancjotopowych występujących w położeniu  $\alpha$  w stosunku do grupy karbonylowej ketonu. Jest to możliwe, kiedy w cyklicznym ketonie obecna jest obszerna sterycznie grupa, jak *t*-Bu, znacznie ograniczająca

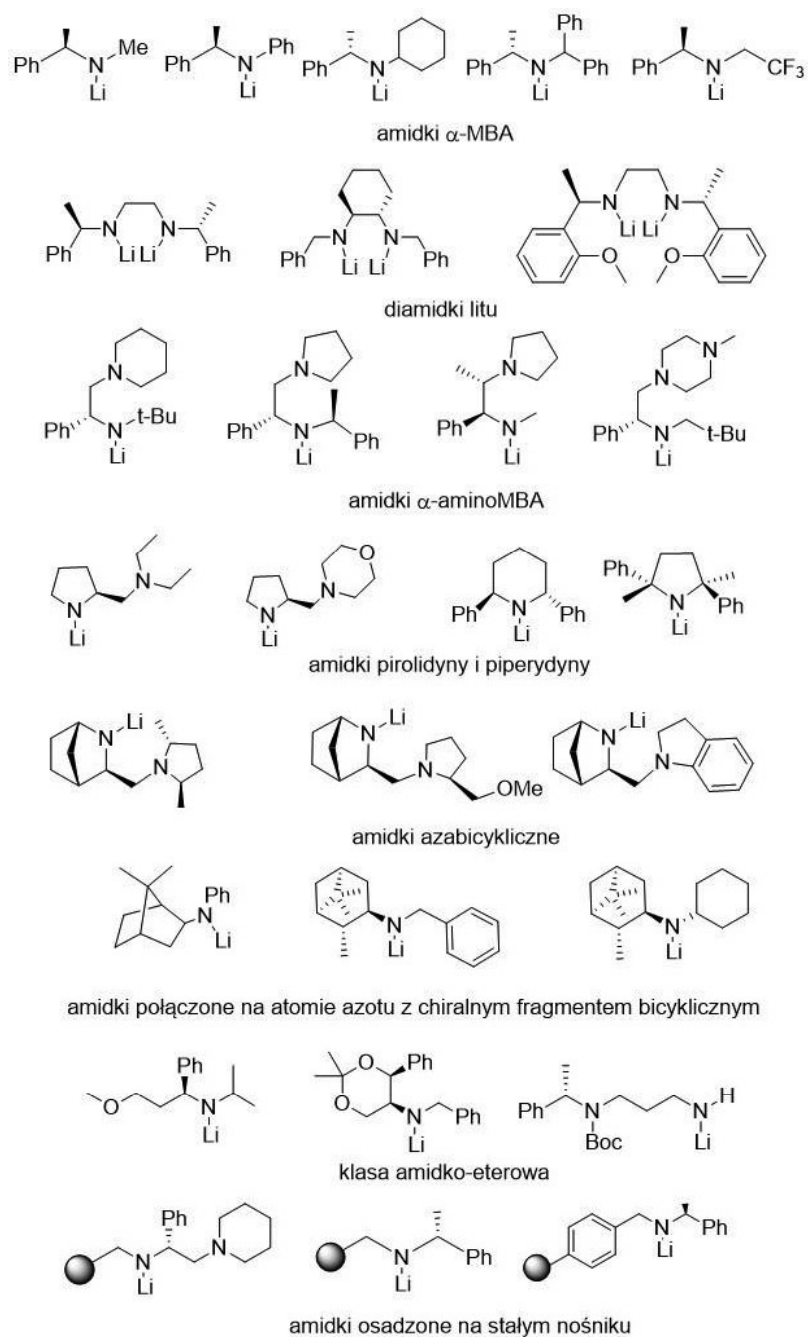
zmiany konformacji związku. Samo zaś odrywanie protonu odbywa się poprzez sześciocząłowy stan przejściowy **1**, zaproponowany przez Irelanda [22]. W przypadku drugiego rodzaju kontroli stereochemii (**II**), CAL początkowo działa jedynie jako silna zasada. Jednak kiedy zostanie utworzony prochiralny enolan **2**, tworzy się kompleks enolan-chiralna zasada determinujący kurs stereochemiczny reakcji i w konsekwencji powstanie produktu wzbogaconego enancjomerycznie.



Schemat 7. Dwa warianty wpływu CAL na stereochemię reakcji  
Scheme 7. Two ways of CAL influence in reaction stereochemistry

#### 4.1. PODZIAŁ I STRUKTURA CHIRALNYCH AMIDKÓW LITU

Do końca dwudziestego wieku chiralne amidki litu używane w reakcjach enancjoselektywnego deprotonowania dzielone były na dwie klasy [23]. Do pierwszej z nich należały amidki otrzymane z  $\alpha$ -metylobenzyloaminy, spopularyzowane przez grupę Simpkins'a. Do drugiej natomiast należały amidki rozpowszechnione przez Kogę, zawierające w strukturze heterocykliczny pierścień, którego elementem składowym był przynajmniej jeden atom azotu. Znane obecnie chiralne amidki litu można podzielić na osiem uogólnionych klas (Rysunek 1) [24]. Pierwszą z nich są amidki  $\alpha$ -metylobenzyloowe ( $\alpha$ -MBA), drugą stanowią diamidki litu. Do trzeciej grupy należą związki będące amidkami  $\alpha$ -aminometylobenzyłowymi ( $\alpha$ -aminoMBA), a do czwartej amidki piperidyny i piperidyny. W piątej znajdują się amidki, w których atom litu powiązany jest z atomem azotu należącym do układu bicyklicznego, w szóstej natomiast atom azotu amidku zawiera jako jeden z podstawników chiralny fragment bicykliczny. Pozostałe dwa typy CAL to dosyć zróżnicowana grupa amidków zawierających w łańcuchu węglowym grupę eterową, acetal lub trzeciorzędowy łańcuchowy atom azotu, z kolei do ósmej należą amidki osadzone na stałym nośniku.



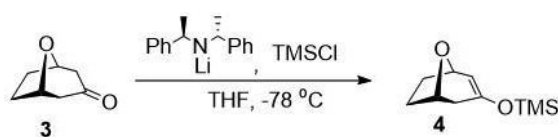
Rysunek 1. Osiem uogólnionych klas chiralnych amidków litu wraz z przykładami należących do nich związków

Figure 1. Eight general classes of chiral lithium amides and example compounds

Początkowo chiralne amidki litu były otrzymywane z odpowiednich drugorzędowych amin w wyniku ich reakcji z butylolitem. Samo zaś otrzymywanie chiralnych drugorzędowych amin zostało szczegółowo opisane w pracy Simpkins'a [8]. W późniejszym okresie natomiast opracowano metodę otrzymywania CAL w warunkach *in situ* prowadzonej reakcji, tj. reakcji chlorowodoru drugorzędowej aminy z *n*-BuLi.

#### 4.2. OPTIMALIZACJA WARUNKÓW REAKCJI

Trudnością w przypadku reakcji wykorzystujących generowanie jonu enolanowego jest analiza składu mieszaniny poreakcyjnej. Podstawową i jedną z najczęściej stosowanych reakcji wiążących powstały jon enolanowy, jest silylowanie za pomocą TMSCl, co pozwala później określić ilość każdego z utworzonych stereoisomerów. Reakcja silylowania jest możliwa do wykonania na dwa sposoby. Pierwszym z nich jest tzw. „zewnątrzny wychwyty” (ZW) (ang.: *external quench*, EQ). W tego typu reakcji zasada jest dodawana do ketonu, a dopiero po całkowitym wygenerowaniu enolanu dodawany tej mieszaniny jest TMSCl. Drugim sposobem jest tzw. „wewnętrzny wychwyty” (WW) (ang.: *internal quench*, ISQ). To podejście polega na dodawaniu ketonu do mieszaniny zasady oraz TMSCl. Zastosowanie takich warunków powoduje zmianę selektywności reakcji i przesunięcie jej w stronę kinetycznego produktu deprotonowania. Tego typu zależność została po raz pierwszy zaobserwowana w 1984 roku przez Corey'a [25]. Przykładowo, reakcja deprotonowania i silylowania bicyklicznego ketonu **3** (Schemat 8) w warunkach ZW dała produkt **4** z nadmiarem enancjomerycznym 33% ee, natomiast w warunkach WW stopień indukcji asymetrycznej wzrósł do 82% ee.



Schemat 8. Enancjoselektywna reakcja deprotonowania i silylowania ketonu **3**  
Scheme 8. Enantioselective deprotonation and silylation of **3**

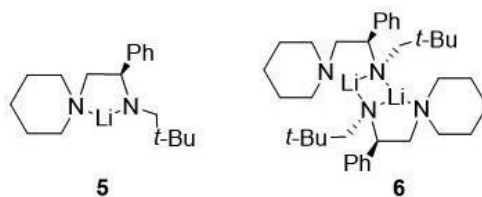
Autorzy zwrócili uwagę, że taka różnica w stopniu indukcji asymetrycznej nie może tylko wynikać z obecności TMSCl wiążącego powstający *in situ* jon enolanowy.. Taki wniosek, z kolei, bazował na wyniku reakcji deprotonowania 4-*tert*-butylocykloheksanonu. Reakcję przeprowadzono w takich samych warunkach jak deprotonowanie **3**, a jedyną różnicą było zastosowanie w warunkach

WW TMSBr zamiast TMSCl. W reakcji, w warunkach WW, z zastosowaniem TMSCl otrzymano produkt z 69% ee, natomiast w przypadku zastosowania TMSBr stopień indukcji asymetrycznej zmalał do 20% ee. Najprawdopodobniej tak duża zmiana w rezultatach wynikała z obecności LiCl w mieszaninie reakcyjnej, co też pokrywałoby się z ogólnymi różnicami wyników dla warunków WW i ZW. W przypadku WW wiązanie powstających enolanów następuje równoległe z wytwarzaniem LiCl. Nagromadzenie jonowych indywiduów w mieszaninie reakcyjnej w postaci LiCl i enolanów litu mogłoby mieć wpływ na strukturę (struktury) agregatów CAL tworzących się w sposób dynamiczny w roztworze reakcyjnym, co też może przełożyć się na stereoselektywność reakcji. Sprawdzone więc wpływ dodatku LiCl do mieszaniny reakcyjnej, w warunkach ZW, dla reakcji otrzymywania eteru silylowego **4** (Tabela 1) [26].

Tabela 1. Wpływ ilości LiCl na nadmiar enancjomeryczny produktu **4**  
Table 1. Influence of LiCl amount on enantiomeric excess of product **4**

	WW	ZW	ZW + LiCl				
LiCl (równ.)	0.00	0.00	0.05	0.10	0.40	0.70	1.50
ee (%)	82	33	63	84	82	83	84

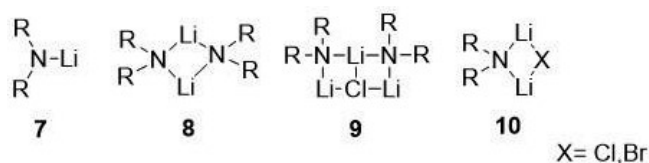
Wpływ agregacji CAL na stereochemię produktów reakcji zaobserwowała także grupa Kogi. Dla didentnych chiralnych amidków litu, jak na przykład **5**, zdecydowanie wyższy stopień indukcji asymetrycznej zaobserwowano, gdy reakcję przeprowadzono w bardziej polarnym rozpuszczalniku, jakim był THF, niż w toluenie. Jednak dodatek HMPA do toluenu spowodował wyraźny wzrost stopnia indukcji asymetrycznej. Wyniki badań spektroskopowych  $^6\text{Li}$  NMR oraz  $^{15}\text{N}$  NMR wskazują na obecność **5** w większości w formie monomeru, w mieszaninie THF/toluen z HMPA. Natomiast pod nieobecność polarnych substancji dominuje forma dimeryczna **6** (Rysunek 2) [27].



Rysunek 2. Monomeryczna (**5**) i dimeryczna (**6**) forma CAL  
Figure 2. Monomeric form (**5**) and dimeric form (**6**) of CAL

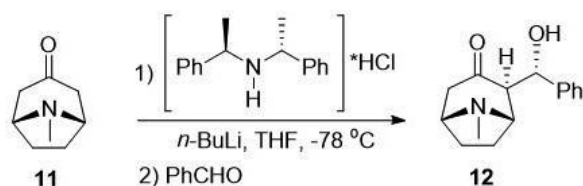


Grupa Kogi przeprowadziła również badania nad tendencją do agregacji monodentnych CAL w warunkach reakcji typu ZW, prowadzonych w obecności soli litu. W przypadku braku soli litu, CAL **7** występuje w zdecydowanej większości w postaci homodimeru **8**. Natomiast po dodaniu LiCl lub LiBr pojawiają się mieszane agregaty **9** i **10** (Rysunek 3). Za wysoką enancjoselektywność reakcji odpowiada najprawdopodobniej obecność **10**, nawet jeżeli występuje on jedynie w niewielkiej ilości [28].



Rysunek 3. Możliwe formy CAL w roztworze  
Rysunek 3. Possible CAL forms in solution

Badania nad wpływem LiCl na enancjoselektywność reakcji przeprowadziła także grupa Majewskiego. Zaproponowali oni przebieg reakcji w warunkach otrzymywania *in situ* CAL z jednoczesnym generowaniem LiCl, przez zmieszanie w proporcji 2:1 *n*-BuLi oraz chlorowodoru *bis*-((*R*)- $\alpha$ -metylbenzyl)aminy. Przeprowadzone w ten sposób deprotonowanie tropinonu (**11**), a następnie reakcja tak wytworzonego enolanu z aldehydem benzoowym dała produkt **12** charakteryzujący się 95% ee (Schemat 9), podczas gdy dodatek stałego LiCl pozwalał na osiągnięcie nadmiaru enancjomerycznego produktu rzędu 90% [29]. Ta sama grupa badała również wpływ stężenia i stopnia agregacji CAL na stereoselektywność reakcji. Najlepszy wynik otrzymano dla najbardziej rozcieńzonego z badanych roztworów, w którym stężenie CAL wyniosło 0,035 M [30].



Schemat 9. Deprotonowanie tropinonu **11** otrzymanym *in situ* CAL  
Scheme 9. Deprotonation of tropinone **11** by *in situ* obtained CAL

Aby uniknąć komplikacji związanych z tworzeniem kilku różnych agregatów, pozostających ze sobą w stanie równowagi, oraz aby ułatwić odzyskiwanie

chiralnej aminy po zakończonej reakcji zaczęto badać reaktywność chiralnych amidków litu związanych z polimerowym nośnikiem. Za polimerowy fragment odpowiadała żywica Merrifielda lub nieusieciowany (rozpuszczalny) polistyren [31, 32].

Z punktu widzenia późniejszych aplikacji interesujące wyniki otrzymała grupa Williard'a [33]. Przeprowadzając asymetryczne deprotonowanie *cis*-2,6-dimetylocykloheksanonu (**13**) za pomocą CAL związanego z polimerem, a następnie silylując powstający jon enolanowy otrzymano odpowiedni eter silylowy **14** o czystości enancjomerycznej 82% ee i z wydajnością 94%. Warto nadmienić, że reakcja była przeprowadzona w temperaturze pokojowej (Schemat 10).

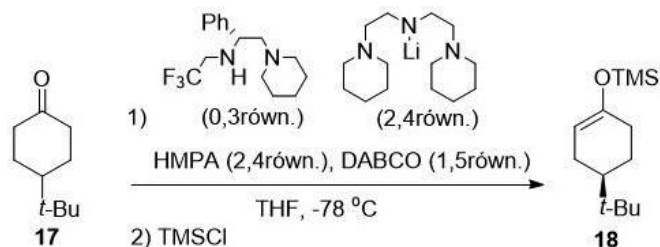


Schemat 10. Enancjoselektywne deprotonowanie **13** w temperaturze pokojowej  
Scheme 10. Enantioselective deprotonation of **13** at room temperature

Znanych jest kilka przykładów reakcji przeprowadzonych z mniej niż jednym równoważnikiem molowym chiralnego amidku litu (w stosunku do substratu), jednak reakcje te dotyczą tworzenia alkoholi allilowych z epoksydów [34, 35]. Natomiast znany jest tylko jeden przykład asymetrycznego deprotonowania prochiralnych ketonów, w której została użyta mniejsza niż stechiometryczna ilość zasady [36, 37]. Koncepcja reakcji bazowała na labilności atomu litu. Ponieważ struktura (trójdentny ligand) achiralnej zasady powodowała jej słabą reaktywność prawdopodobnie przez osłabienie charakteru kwasowego jonu litu, założono że w mieszaninie reakcyjnej przebiega płynna wymiana litowo-wodorowa pomiędzy achiralnym amidkiem **15** a chiralną aminą **16** (Schemat 11). Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej była obecna dodatkowa zasada w postaci DABCO, która miała ten proces usprawnić [27]. Niestety zadowalające wyniki otrzymano tylko dla reakcji związku **17** przedstawionej na Schemacie 12, gdzie produkt **18** został otrzymany z wydajnością 83% i charakteryzował się nadmiarem enancjomerycznym 79% ee.



Schemat 11. Wymiana atomu litu pomiędzy dwoma ligandami aminowymi  
Scheme 11. Lithium atom exchange between two amine ligands



Schemat 12. Katalityczne użycie chiralnej zasady w reakcji deprotonowania/sililowania 17

Scheme 12. Catalytic chiral base amount in deprotonation/silylation reaction of 17

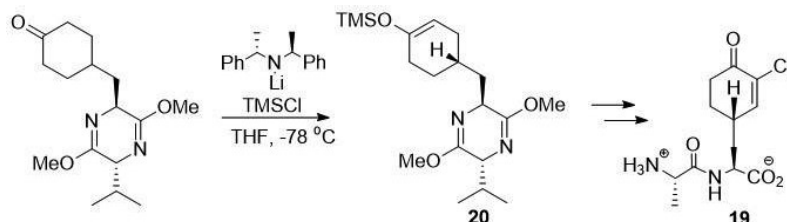
## 5. APLIKACJE CAL W SYNTEZACH

Chiralne amidki litu znalazły zastosowanie w wielu syntezach produktów pochodzenia naturalnego. Używane w reakcjach CAL są otrzymywane w warunkach *in situ* z chlorowodoru drugorzędowej chiralnej aminy. Ta procedura pozwala na uniknięcie problemów związanych z przechowywaniem chiralnych amin, takich jak: trudność w oczyszczeniu, łatwość absorpcji CO<sub>2</sub> z atmosfery, higroskopijność. Również równoległe otrzymanie LiCl w warunkach *in situ* pozwala na pominięcie problemu związanego z jego osuszaniem. Użyteczność zastosowania CAL w syntezach bazuje na wprowadzeniu chiralności do związków cyklicznych, zazwyczaj o symetrii C<sub>s</sub>. W zdecydowanej większości reakcji otrzymywany chiralny/prochirany enolan jest od razu przekształcany w eter sililowy enolu, choć zdarzają się przypadki bezpośredniej następczej reakcji z elektrofilem.

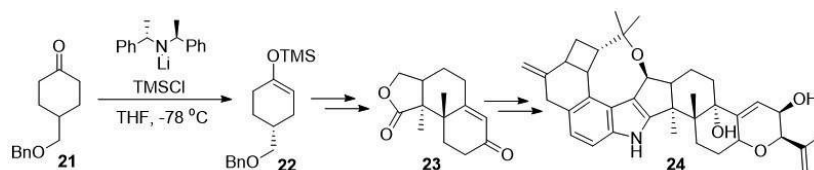
W celu zilustrowania użyteczności i różnorodności wykorzystania CAL w syntezach, zostanie przedstawione kilkanaście wybranych przykładów.

### 5.1. SILILOWANIE ENOLANÓW W CELU OTRZYMYWANIA CHIRALNYCH PRODUKTÓW POŚREDNICH

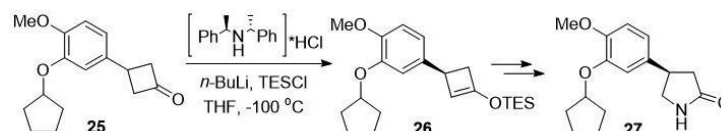
Wild wraz z grupą opublikował wyniki badań nad całkowitą syntezą chlorotetajny (19). Chlorotetajna jest peptydem o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, który jest aktywny w szerokim zakresie pH, co pozwala na jego szerokie zastosowanie w produktach spożywczych. Jednym z kluczowych etapów jego syntezy jest wprowadzenie elementu chiralności do sześcioczłonowego pierścienia, co udało się za pomocą CAL. Związek 20 otrzymano z 71% wydajnością oraz 60% de (Schemat 13) [38].

Schemat 13. Kluczowy etap w syntezie chlorotetainy (**19**)Scheme 13. Key step in synthesis of chlorotetaine (**19**)

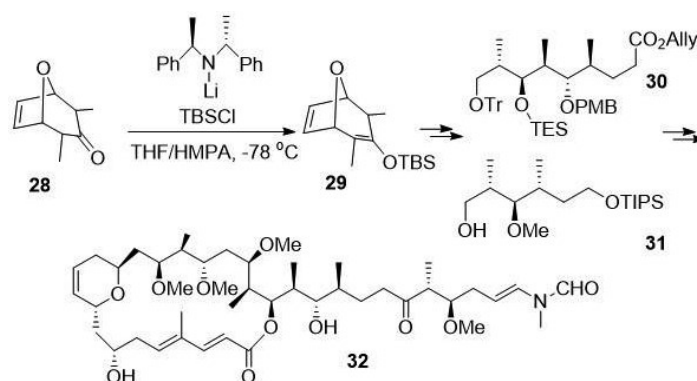
Penitremy stanowią klasę alkaloidów indolowych wywołujących u zwierząt i ludzi wstrząsy oraz drgawki. Smith wykorzystał reakcję **21** z CAL do utworzenia jednego (**23**) z dwóch głównych bloków budulcowych w syntezie penitremu D (**24**, Schemat 14). Produkt **22** deprotonowania i następczego *O*-silylowania ketonu **21** otrzymano z 96% wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym 84% ee [39].

Schemat 14. Kluczowy etap w syntezie bloku budulcowego (**23**) penitremu D (**24**)Scheme 14. Key step in synthesis of building block (**23**) of penitrem D (**24**)

Enancjoselektywne deprotonowanie cyklobutanonu, stanowiącego fragment bardziej złożonego związku **25** zostało wykorzystane przez Honda jako kluczowy etap w całkowitej syntezie (*R*)-(-)-rolipramu (**27**) (Schemat 15), który jest inhibitorem fosfodiesterazy, stosowanym m.in. przy leczeniu depresji. Nadmiar enancjomeryczny produktu pośredniego **26** nie mógł zostać zmierzony wprost po reakcji silylowania enolanu, jednak na późniejszych etapach syntezy został określony jako wynoszący powyżej 95% [40].

Schemat 5. Kluczowy etap w syntezie (*R*)-(-)-rolipramu (**27**)Scheme 5. Key step in synthesis of (*R*)-(-)-rolipram (**27**)

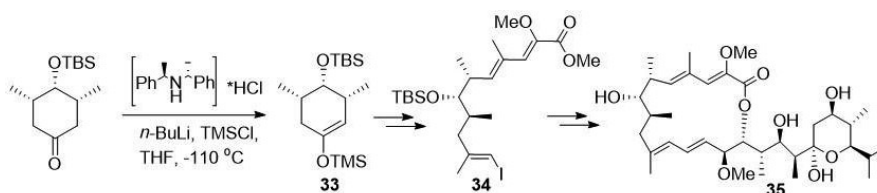
Grieco wykorzystał CAL do desymetryzacji oksobicyklicznego [3.2.1]-oktenonu (**28**), aby następnie użyć otrzymany eter silylowy enolu **29** w reakcji otwarcia pierścienia mostkującego. Ta sekwencja reakcji została wykorzystana w syntezie łańcuchów C(19)-C(26) **30** oraz C(27)-C(32) **31** Scytophicyny C (**32**, Schemat 16), która wykazuje działanie przeciwko komórkom rakowym. Produkt **29** otrzymano z 97% wydajnością oraz 75% indukcją asymetryczną po deprotonowaniu i *O*-silylowaniu **28** [41].



Schemat 16. Kluczowy etap w syntezie fragmentów Scytophicyny C (**32**)

Scheme 16. Key step in synthesis of fragments of Scytophycin C (**32**)

Grupa Poupon'a użyła reakcji asymetrycznego deprotonowania jako jednego z etapów w syntezie łańcucha C(1)-C(11) **34** (Schemat 17) bafilomycyny A<sub>1</sub> (**35**), silnego inhibitora zapobiegającego autofagii komórek, czyli ich autodestrukcji. Produkt pośredni **33** otrzymano z 80% wydajnością oraz nadmiarem enancjomerycznym 94% ee [42].

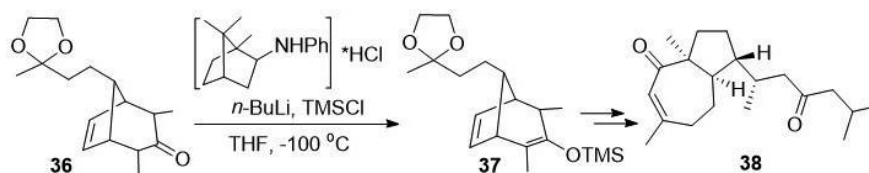


Schemat 17. Kluczowy etap w syntezie fragmentu C(1)-C(11) **34** Bafilomycyny A<sub>1</sub> (**35**)

Scheme 17. Key step in synthesis of C(1)-C(11) fragment **34** of Bafilomycin A<sub>1</sub> (**35**)

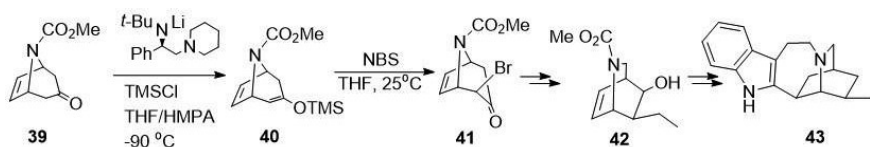
W pracy przedstawiającej całkowitą syntezę (-)-reiswiginy A, która jest skuteczną substancją przeciwwirusową, MaGee również wykorzystał w kluczowym etapie reakcję deprotonowania ketonu **36** za pomocą CAL. Jako zasady użył amidek

litu zawierający chiralny fragment bicykliczny jako jeden z podstawników atomu azotu (Schemat 18). Chociaż ostatecznym produktem otrzymanym w wyniku serii syntez była *de facto epi(-)-reiswigina A (38)*, produkt deprotonowania **37** otrzymano zgodnie z zaplanowaną stereochemią, z 91% wydajnością oraz wysokim nadmiarem enancjomerycznym 94% [43].



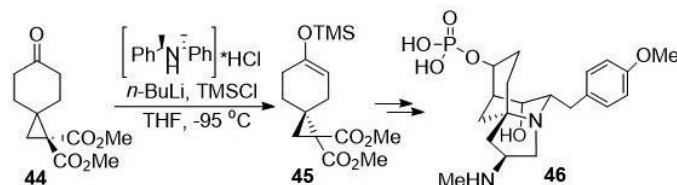
Schemat 18. Kluczowy etap w syntezie *epi(-)-reiswiginy A (38)*  
Scheme 18. Key step in synthesis of *epi(-)-reiswigin A (38)*

Hodgson zaproponował skuteczne użycie chiralnego amidku litu do deprotonowania pochodnej tropinonu **39**. Reakcja ta jest jednym z dwóch kluczowych etapów syntezy związku **42**, wykorzystywanego dalej w syntezie alkaloidu (+)-ibogaminy (**43**, Schemat 19). Ibogamina ma działanie przeciwdrgawkowe oraz potencjalne zastosowanie jako niezależniący substytut przy leczeniu uzależnienia od narkotyków. Stereoselektywność reakcji zmierzono dopiero po reakcji eteru siliowego enolu **40** z NBS. Związek **41** otrzymano z 80% wydajnością oraz 80% ee [44].



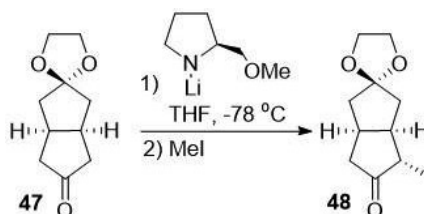
Schemat 19. Synteza związku pośredniego **42** używanego w syntezie (+)-ibogaminy (**43**)  
Scheme 19. Synthesis of intermediate **42** used in synthesis of (+)-ibogamine (**43**)

W pracy przedstawiającej całkowitą syntezę alkaloidu FR901483 (**46**), który jest środkiem obniżającym odporność, Kerr użył CAL do wprowadzenia centrum stereogenicznego na atom węgla w pozycji 4 w stosunku do grupy karbonylowej, w związku **44** (Schemat 20). Wysoce enancjoselektywne utworzenie **45** jest niezbędne do stereochemicznej kontroli wewnątrzcząsteczkowej anulacji iminocyklopropanowej, która następuje w jednym z kolejnych etapów syntezy. W przeprowadzonej reakcji deprotonowania ketonu **44** otrzymano eter siliowy **45** z 98% wydajnością oraz 82% ee [45].

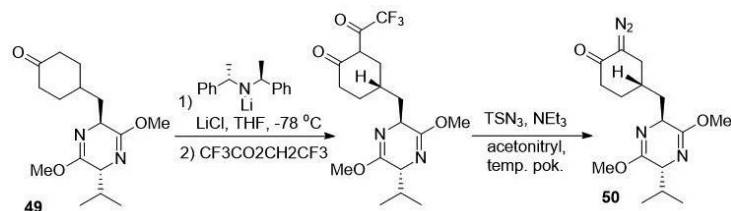
Schemat 20. Kluczowy etap w syntezie FR901483 (**46**)Scheme 20. Key step in synthesis of FR901483 (**46**)

## 5.2. BEZPOŚREDNIE REAKCJE CHIRALNYCH/PROCHIRALNYCH ENOLANÓW Z ELEKTROFILAMI

Chociaż reakcja alkilowania enolanów jest jedną z częściej stosowanych metod tworzenia nowych wiązań C-C, wykorzystanie jej do wprowadzania chiralności do związku karbonylowego nie jest szeroko rozpowszechnione. Opisana przez Leonarda reakcja asymetrycznego deprotonowania **47** w połączeniu z następczym alkilowaniem za pomocą MeI dała produkt **48** charakteryzujący się jedynie 20% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 21), podczas gdy rezultat reakcji silylowania w warunkach WW został określony przez autorów jako lepszy, niestety bez podania szczegółów. Etap alkilowania został uznany za kluczowy dla stereochemii procesu [46].

Schemat 21. Alkilowanie ketonu **47**Scheme 21. Alkylation of ketone **47**

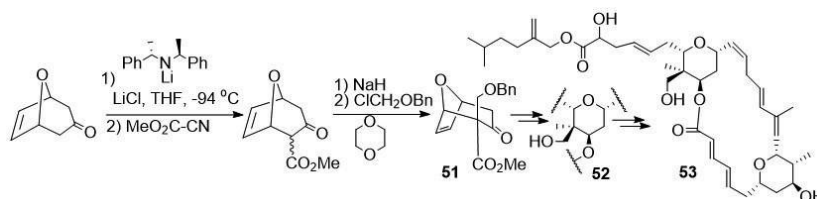
Wild kontynuując badania nad całkowitą syntezą chlorotetajny (**19**, Schemat 13), ponownie posłużył się reakcją asymetrycznego deprotonowania za pomocą CAL. Tym razem jednak zamiast silylowania enolu, przeprowadził reakcję C-acylowania **49** za pomocą trifluorooctanu 2,2,2-trifluoroetylu. Charakterystykę związków pośrednich przeprowadzono dopiero po kolejnej reakcji z azydkiem *p*-tosylowym. W wyniku tej reakcji otrzymano produkt **50** z 48% wydajnością oraz 80% de (Schemat 22) [47].



Schemat 22. Acylowanie **49** prowadzące do  $\beta$ -ketoestru i następcza reakcja z azydkiem *p*-toluenosulfonowym

Scheme 22. Acylation of **49** leading to  $\beta$ -ketoester and next step reaction with *p*-toluenesulfonium azide

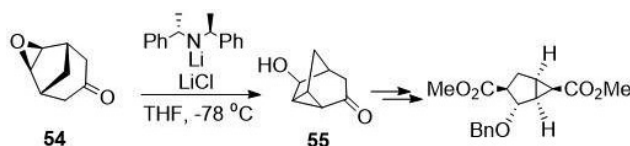
Hoffmann, w trakcie badań nad syntezą fragmentu C(18)-C(24) **52** lasonolidu A (**53**), który wykazuje silną aktywność przeciwnowotworową wobec raka płuc, wykorzystał reakcję asymetrycznego deprotonowania oraz bezpośrednio po niej następującą reakcję powstałego nukleofila z odczynnikiem Mandera (cyjanomrówczanem metylu, który jest źródłem grupy metoksykarbonylowej) (Schemat 23). Nadmiar enancjomeryczny został zmierzony dla związku **51** i wyniósł 97% ee [48].



Schemat 23. Otrzymywanie fragmentu C(18)-C(24) **52** lasonolidu A (**53**)

Scheme 23. Obtaining C(18)-C(24) **52** fragment of Lasonolide A (**53**)

Do syntezy pochodnych bicyklo[3.1.0] heksanu, który jest często wykorzystywanym produktem pośrednim w otrzymywaniu związków aktywnych biologicznie, Abe wykorzystał CAL. Asymetryczne deprotonowanie *mezo*-epoksyketonu **54** poskutkowało kontrolowaną stereochemicznie reakcją transannularnego utworzenia wiązania C-C i powstaniem produktu **55** (Schemat 24) z 71% wydajnością oraz 88% ee [49].

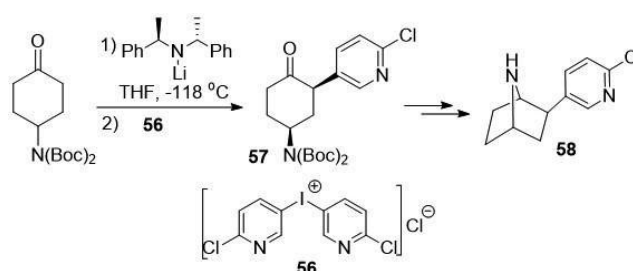


Schemat 24. Enancjoselektywna synteza pochodnych bicyklo[3.1.0] heksanu

Scheme 24. Enantioselective synthesis of bicyclo[3.1.0] hexane derivatives

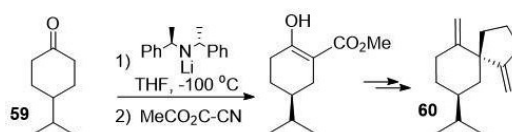


W 2005 roku Aggrawal przedstawił wyniki badań nad enancjoselektywnym  $\alpha$ -arylowaniem cykloheksanonu za pomocą diarylowych soli jodu, co następnie znalazło zastosowanie w syntezie (-)-epibatydyny (**58**), która wykazuje niemal 200 razy silniejsze działanie przeciwbólowe niż morfina. Kluczowy etap polega na kontroli stereochemii reakcji deprotonowania oraz kolejnej reakcji z elektrofilem, tu użytym w postaci soli **56** (Schemat 25). Reakcję tę przeprowadzono uzyskując dla produktu **57** nadmiar enancjomeryczny rzędu 94% ee [50].



Schemat 25. Enancjoselektywne  $\alpha$ -arylowanie cykloheksanonu  
Scheme 25. Enantioselective  $\alpha$ -arylation of cyclohexanone

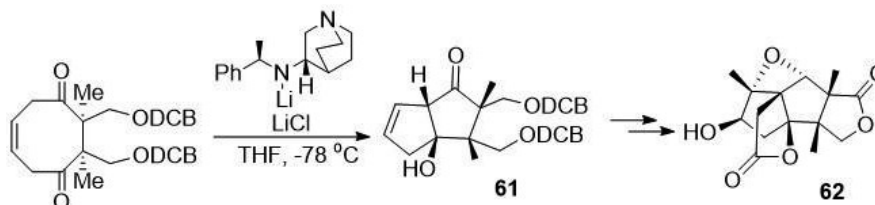
Grupa Renaud'a opracowała wysoce stereoselektywną syntezę (-)-erytrodienu (**60**), charakteryzującego się obecnością ugrupowania spiro oraz dwoma egzocyklicznymi grupami metylenowymi. Jednym z dwóch kluczowych etapów jest asymetryczne metoksykarbonylowanie. Przeprowadzono je z 82% wydajnością i wysokim stopniem indukcji asymetrycznej (94% ee), stosując asymetryczne deprotonowanie **59** za pomocą CAL, a następnie przeprowadzając reakcję na otrzymanym enolanie z odczynnikiem Mandera (Schemat 26) [51].



Schemat 26. Kluczowy etap w syntezie (-)-erytrodienu (**60**)  
Scheme 26. Key step in synthesis of (-)-erythrodiene (**60**)

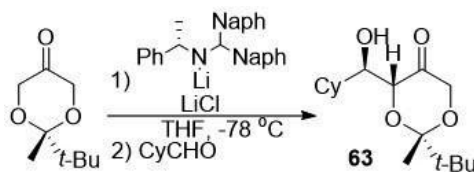
(+)-Merrilakton A (**62**) jest związkiem aktywnym w leczeniu neurodegeneracji związanej np. z chorobą Alzheimera. CAL mogą również być wykorzystane do rozróżnienia grup karbonylowych obecnych w symetrycznym diketonie [52] co wykorzystano do całkowitej syntezy **62**. Jednym z etapów ciągu syntetycznego jest enancjoselektywna transannularna reakcja aldolowa ośmioczłonowego *mezo*-

diketonu (Schemat 27). Produkt tej reakcji (**61**) otrzymano z 78% wydajnością oraz 65% ee [53].



Schemat 27. Synteza (+)-merrilaktonu A **62**  
Scheme 27. Synthesis of (+)-Merrilactone A **62**

Majewski badał kontrolę stereochemii reakcji 1,3-dioksanonu z aldehydami oraz potencjalne wykorzystanie tych reakcji w syntezie pochodnych monosacharydów. Najlepszym wynikiem, przy użyciu CAL, było otrzymanie produktu **63** o wysokim nadmiarze enancjomerycznym (90% ee) oraz z 95% wydajnością (Schemat 28) [54].



Schemat 28. Stereokontrolowana reakcja aldolowa 1,3-dioksanonu  
Scheme 28. Stereocontrolled aldol reaction of 1,3-dioxanone

## UWAGI KOŃCOWE

Mimo, że obecnie jest znanych ponad sto chiralnych amidków litu, to ze względu na łatwą i tanią syntezę obu enancjomerów, w reakcjach wymagających asymetrycznego deprotonowania najczęściej stosowany jest *bis*-( $\alpha$ -metylbенzylo)amidek litu. Reakcję deprotonowania najczęściej prowadzi się w temperaturze  $-78$  °C. Spotykane niekiedy obniżenie temperatury reakcji skutkuje podniesieniem stopnia indukcji asymetrycznej ale kosztem wydajności. Amidki litu, aby działały skutecznie, otrzymywane są *in situ* z chlorowodorku aminy oraz butylolitu. Daje to podwójną korzyść, ponieważ większość chiralnych amidków jest nietrwała, a chlorek litu należy do związków silnie higroskopijnych.

Chociaż zagadnienie zastosowania chiralnych amidków litu w syntezie wydaje się być dobrze rozpoznane, to nie są znane dokładne mechanizmy ani reguły pozwalające przewidzieć stereochemiczny kurs reakcji. Jest on zależny zarówno od budowy CAL jak

i deprotonowanego związku. O tym, który enancjomer/diastereoizomer będzie tworzony preferencyjnie można się dowiedzieć jedynie *a posteriori* po przeprowadzeniu eksperymentu.

W ostatnich latach indukcja chiralności w enolanach i ich równoważnikach przeprowadzana jest za pomocą chiralnych kwasów Lewisa oraz związków metaloorganicznych, ponieważ w przeciwieństwie do CAL można ich używać w ilościach katalitycznych. Inną alternatywą dla reakcji wykorzystujących CAL, badaną również w naszym zespole, jest asymetryczne protonowanie prochiralnych enolanów [55]. Tę ostatnią reakcję można prowadzić w warunkach katalitycznych, jednakże jej przydatność jak na razie jest ograniczona do specyficznych substratów.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. McMurry, *Chemia organiczna*, t.4. Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa, 2013.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic chemistry*, Oxford University Press, USA, 2000.
- [3] L.G. Wade, *Organic chemistry*, Pearson Prentice Hall, USA, 2006.
- [4] O. Achmatowicz, B. Szechner, *Podstawowa terminologia stereochemii*, Warszawa, 1999.
- [5] L. Duhamel, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 2521.
- [6] J.K. Whitesell, S.W. Felman, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 755.
- [7] N.S. Simpkins, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, **1**, 88.
- [8] C.M. Cain, R.P.C. Cousins, G. Coumbarides, N.S. Simpkins, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 523.
- [9] P. J. Cox, N.S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, **2**, 1.
- [10] R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 543.
- [11] K. Koga, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 1990, **48**, 463.
- [12] K.W. Henderson, W.J. Kerr, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 3431.
- [13] J.D. Anderson, P. Garcia Garcia, D. Hayes, K.W. Henderson, W.J. Kerr, J.H. Moir, K.P. Fondekar, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7111.
- [14] K.W. Henderson, W.J. Kerr, J.H. Moir, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4573.
- [15] M.J. Bassindale, J.J. Crawford, K.W. Henderson, W. J. Kerr, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4175.
- [16] D. Vargová, I. Némethová, K. Plevová, R. Šebesta, *ACS Catalysis*, 2019, **9**, 3104.
- [17] T. Honda, N. Kimura, M. Tsubuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1475.
- [18] M. Braun, B. Meyer, B.F. de Lacroix, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1424.
- [19] M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Synlett*, 1991, **3**, 173.
- [20] T. Honda, N. Kimura, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4567.
- [21] A. Gambacorta, D. Tofani, P. Lupattelli, A. Tafi, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2195.
- [22] R.E. Ireland, R.H. Mueller, A.K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 2868.
- [23] P. O'Brien, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1439.
- [24] A. Harrison-Marchand, J. Maddaluno, *Lithium Compounds in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 2014.
- [25] E.J. Corey, A.W. Gross, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 495.
- [26] B.J. Bunn, N.S. Simpkins, Z. Spavold, M.J. Crimmin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 3113.
- [27] K. Koga, *Pure & Appl. Chem.*, 1994, **66**, 1487.
- [28] K. Sugasawa, M. Shindo, H. Noguchi, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 7377.
- [29] M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5465.
- [30] M. Majewski, F. Wang, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4567.

- [31] M. Majewski, A. Ulaczyk, F. Wang, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 8755.
- [32] M. Majewski, A. Ulaczyk-Lesanko, F. Wang, *Can. J. Chem.*, 2006, **84**, 257.
- [33] L. Ma, P. G. Williard, *Tetrahedron: Asymm.*, 2006, **17**, 3021.
- [34] O. Equey, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymm.*, 2004, **15**, 1069.
- [35] J. P. Tierney, A. Alexakis, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymm.* 1997, **8**, 1019.
- [36] T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 8195.
- [37] T. Yamashita, D. Sato, T. Kiyoto, A. Kumar, K. Koga, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 16987.
- [38] H. Wild, L. Born, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, **30**, 1685.
- [39] A.B. Smith, E.G. Nolen, R. Shirai, F.R. Blase, M. Ohta, N. Chida, R.A. Hartz, D.M. Fitch, W.M. Clark, P.A. Sprengeler, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 7837.
- [40] T. Honda, F. Ishikawa, K. Kanai, S. Sato, D. Kato, H. Tominaga, *Heterocycles*, 1996, **42**, 109.
- [41] K.W. Hunt, P.A. Grieco, *Organic Lett.*, 2002, **4**, 245.
- [42] J.-C. Poupon, E. Demont, J. Prunet, J.-P. Férézou, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4700.
- [43] D.I. MaGee, D.E. Shannon, *Can. J. Chem.*, 2004, **82**, 333.
- [44] D.M. Hodgson, J.-M. Galano, *Organic Lett.*, 2005, **7**, 2221.
- [45] C.A. Carson, M.A. Kerr, *Organic Lett.*, 2009, **11**, 777.
- [46] J. Leonard, D. Ouali, S.K. Rahman, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 739.
- [47] H. Wild, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 2748.
- [48] M. Nowakowski, H.M.R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1001.
- [49] H. Abe, T. Tsujino, K. Araki, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1519.
- [50] V.K. Aggarwal, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5516.
- [51] M. Lachia, F. Dénès, F. Beaufils, P. Renaud, *Organic Lett.*, 2005, **7**, 4103.
- [52] B. Butler, T. Schultz, N.S. Simpkins, *Chem. Commun.*, 2006, 3634.
- [53] M. Inoue, N. Lee, S. Kasuya, T. Sato, M. Hirama, M. Moriyama, Y. Fukuyama, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 3065.
- [54] M. Majewski, P. Nowak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5152.
- [55] D. Łowicki, J. Watral, M. Jelecki, W. Bohusz, M. Kwit, *Tetrahedron*, 2021, **86**, 132085.

Praca wpłynęła do Redakcji 6 kwietnia 2021 r.