

**ASYMETRYCZNA AMINOKATALIZA
– UŻYTECZNE NARZĘDZIE W TWORZENIU
CHEMICZNEJ RÓŻNORODNOŚCI**

ASYMMETRIC AMINOCATALYSIS – A USEFUL TOOL
PROVIDING ACCESS TO CHEMICAL DIVERSITY

**Anna Skrzyńska, Artur Przydacz, Mateusz Dyguda,
Aleksandra Topolska, Łukasz Albrecht***

*Instytut Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny,
Politechnika Łódzka, ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź
e-mail: lukasz.albrecht@p.lodz.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Asymetryczna aminokataliza

2. Aminokatalityczne asymetryczne odległe funkcjonalizacje związków
karbonylowych

2.1. Aktywacja dienaminowa

2.2. Aktywacja trienaminowa

2.3. Aktywacja tetraenaminowa


Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane


Dr inż. Anna Skrzyńska jest absolwentką Politechniki Łódzkiej. Pracę magisterską z zakresu chemii organicznej obroniła w 2010 roku pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Tadeusza Gajdy. Tego samego roku dr inż. Anna Skrzyńska podjęła studia doktoranckie, a w 2014 roku dołączyła do grupy prof. dr. hab. inż. Łukasza Albrechta. W tym samym zespole kontynuowała badania w ramach stażu podoktorskiego w latach 2016-2019 koncentrując się na opracowaniu nowych strategii syntetycznych w zakresie stereokontrolowanej syntezy organicznej.



 <https://orcid.org/0000-0002-2965-4097>


Mgr inż. Artur Przydacz jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej, gdzie w 2015 r. ukończył studia magisterskie pod opieką prof. dr. hab. inż. Łukasza Albrechta. Tematem jego pracy była stereoselektywna aminokataliza. Tego samego roku podjął studia doktoranckie w zespole badawczym prof. Albrechta i kontynuuje rozwój swoich zainteresowań organokatalizą. Jego praca koncentruje się wokół asymetrycznej funkcjonalizacji układów polienowych. W 2016 r. został laureatem konkursu na najlepszego doktoranta pierwszego roku Politechniki Łódzkiej. Do jego zainteresowań naukowych należą także badania kwantowo-mechaniczne nad mechanizmami reakcji organicznych.



 <https://orcid.org/0000-0002-3479-8781>

Mgr inż. Mateusz Dyguda urodził się w Piotrkowie Trybunalskim w 1994 roku. W 2013 roku rozpoczął studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, gdzie uzyskał tytuł inżyniera, a następnie magistra pod opieką prof. dr. hab. inż. Łukasza Albrechta. Obecnie jest doktorantem w Interdyscyplinarnej Szkole Doktorskiej Politechniki Łódzkiej w tym samym zespole badawczym. Jego zainteresowania naukowe obejmują obliczenia kwantowo-mechaniczne oraz aminokatalityczne reakcje przebiegające z utratą aromatycznego charakteru (hetero)arenów.



 <https://orcid.org/0000-0001-7451-4192>


Inż. Aleksandra Topolska urodziła się w Łowiczu w 1996 roku. Jest studentką na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej, gdzie uzyskała tytuł inżyniera pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. Łukasza Albrechta. Badania do pracy magisterskiej, które kontynuuje w zespole prof. Albrechta koncentrują się na zastosowaniu organokatalizy w syntezie związków biologicznie ważnych.



 <https://orcid.org/0000-0003-1402-8031>

Prof. dr hab. inż. Łukasz Albrecht jest absolwentem Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej. Studia w zakresie chemii związków biologicznie ważnych ukończył w 2004 roku. Pracę doktorską, obronioną pięć lat później, wyróżniono Nagrodą Prezesa Rady Ministrów oraz Nagrodą firmy Sigma-Aldrich i Polskiego Towarzystwa Chemicznego. W 2015 roku uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych, a tytuł profesora nauk ścisłych i przyrodniczych cztery lata później w 2019 roku. W latach 2009-2013 jako stypendysta Fundacji na rzecz Nauki Polskiej odbył staż podoktorski w zespole badawczym prof. Karla Anker Jørgensena w duńskim Aarhus University. Jego zainteresowania naukowe koncentrują się wokół stereokontrolowanej syntezy organicznej, stereochemii oraz szeroko pojętej katalizy.



 <https://orcid.org/0000-0002-4669-7670>

ABSTRACT

Over the last 20 years asymmetric aminocatalysis has emerged as highly useful and reliable method of asymmetric synthesis. It involves the use of primary or secondary amines as catalysts of various stereoselective transformations of carbonyl substrates. Owing to the diverse activation strategies available in asymmetric aminocatalysis, it became a method of choice when the functionalization of prochiral aldehydes and ketones is considered. As a consequence, a direct and straightforward access to various chiral building blocks is possible that is of relevance to modern stereocontrolled organic synthesis. In the manuscript, the development of various aminocatalytic activation concepts is described and recent, selected contributions to this field of chemistry discussed. Main advantages of these strategies are highlighted providing an overview of this fascinating area of research.

Keywords: asymmetric synthesis, aminocatalysis, chirality, asymmetric induction, heterocyclic compounds

Słowa kluczowe: synteza asymetryczna, aminokataliza, chiralność, indukcja asymetrii, związki heterocykliczne

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

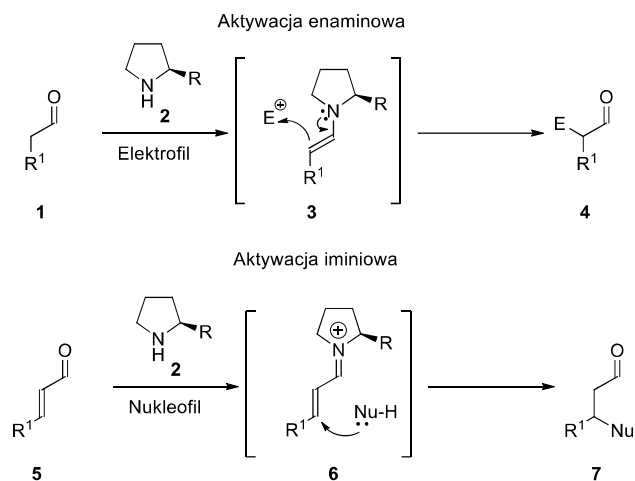
Ac	– grupa acetylowa
DEA	– <i>N,N</i> -dietyloacetamid
DEP	– <i>N,N</i> -dietylo-3-pirydynokarboksyamid
DMABA	– kwas 4-(dimetyloamino)benzoesowy
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DPMS	– difenyloetylosilil
dr	– stosunek diastereoizomeryczny
ee	– nadmiar enancjomeryczny
ekwiw.	– ekwiwalent
mol%	– %-mole
Ns	– nosyl (grupa <i>o</i> -nitrobenzenosulfonylowa)
rr	– stosunek regioizomerów
t. pok.	– temperatura pokojowa
TBS	– tert-butyloetylosilil
TES	– trietylosilil
Tf	– triflan (grupa trifluorometylosulfonylowa)
TFA	– kwas trifluorooctowy
TMS	– trimetylosilil
Ts	– tosyl (grupa <i>p</i> -toluenosulfonylowa)
wyd.	– wydajność

WPROWADZENIE

Kataliza stanowi jedną z najważniejszych metod syntetycznych coraz powszechniej wykorzystywaną we współczesnej chemii organicznej. O wyjątkowości tej techniki inicjowania i sterowania kinetyką oraz selektywnością reakcji świadczą jej przemysłowe zastosowania [1]. Wynika to z korzyści jakie niesie ta metodologia, a które dotyczą głównie ograniczenia kosztów procesów, redukcji generowanych odpadów, oszczędności energii jak również skrócenia czasu niezbędnego dla otrzymania określonego produktu [2]. Kataliza stwarza także bardzo duże możliwości w syntezie związków nieracemicznych [3]. Obecnie obserwuje się stale rosnące zapotrzebowanie ze strony przemysłu chemicznego i farmaceutycznego na niezawodne metody otrzymywania cząsteczek enancjomerycznie czystych [4]. Wynikiem takiego stanu rzeczy jest ciągły rozwój wydajnych metod syntetycznych będących źródłem optycznie czystych związków organicznych o ściśle określonej konfiguracji absolutnej. Wysoko wydajne, enancjoselektywne transformacje asymetryczne przeprowadza się pod kontrolą katalizatorów wyposażonych w nośniki chiralności, które odpowiadają za przekształcanie prochiralnych substratów w enancjomerycznie wzbogacone produkty. Potężnym narzędziem syntetycznym umożliwiającym otrzymanie czystych stereoizomerów jest asymetryczna organokataliza. Metodologia ta pozwala na zastosowanie różnych typów katalitycznej aktywacji reagentów, indukcji stereochemicznego wyniku reakcji i reaktywności prowadząc do otrzymywania cząsteczek istotnych zarówno z punktu widzenia chemicznego jak również biologicznego [5]. Znaczącym sukcesem asymetrycznej organokatalizy jest możliwość wykorzystania uniwersalnych nośników chiralności, świetnie sprawdzających się w wielu typach klasycznych reakcji organicznych. W ostatnich latach istotną rolę w syntezie asymetrycznej odgrywa aminokataliza. To efektywne narzędzie służy do stereoselektywnej funkcjonalizacji związków posiadających w swojej strukturze ugrupowanie karbonylowe, jeden z ważniejszych elementów strukturalnych różnych bloków budulcowych oraz związków biologicznie aktywnych. Asymetryczna aminokataliza stanowi wszechstronną platformę do poszukiwania nowych metod syntezy enancjomerycznie wzbogaconych analogów związków o znanej lub potencjalnej aktywności biologicznej. Dodatkowo o wysokiej atrakcyjności tego narzędzia syntetycznego świadczy możliwość kontroli stereo- i regiochemii reakcji przebiegających z udziałem odległych wiązań podwójnych. Poza winylogią, ciągły rozwój aminokatalizy umożliwił wprowadzenie do literatury innowacyjnych podejść syntetycznych oraz identyfikacji nieznanymi wcześniej sposobów katalitycznej aktywacji związków organicznych obejmujących reakcje dearomatyzacyjne, czyli takie, które przebiegają z tymczasową utratą charakteru aromatycznego substratów.

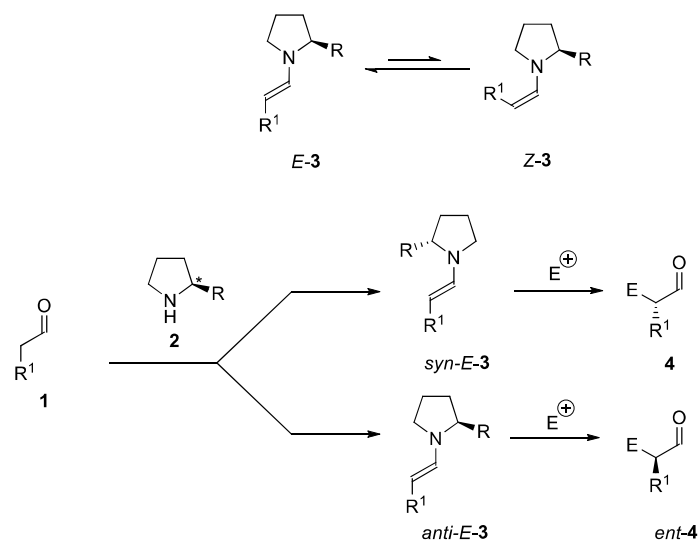
1. ASYMETRYCZNA AMINOKATALIZA

Zaliczana do katalizy kowalencyjnej aminokataliza pozwala na efektywną realizację wybranych transformacji wykorzystując pierwszo- lub drugorzędowe chiralne aminy [6]. Aktywność tego typu katalizatorów związana jest z tworzeniem z ich udziałem reaktywnych związków pośrednich w odwracalnej reakcji z ugrupowaniem karbonylowym substratu. Do dwóch podstawowych sposobów katalitycznej aktywacji reagentów wykorzystywanych w aminokatalizie należą: aktywacja enaminowa oraz aktywacja poprzez utworzenie jonu iminiowego (Schemat 1).



Schemat 1. Funkcjonalizacja aldehydów z wykorzystaniem aktywacji enaminowej i iminiowej
 Scheme 1. Functionalization of aldehydes using enamine and iminium ion activation

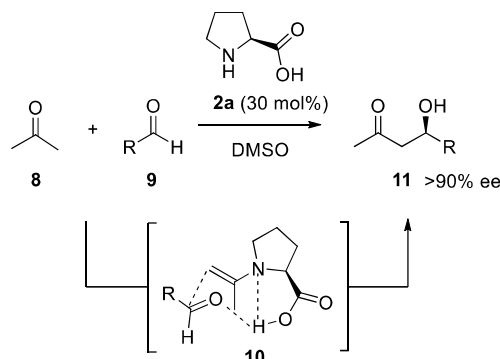
Stereoselektywny przebieg reakcji realizowanej w oparciu o aktywację enaminową zależy od zdolności chiralnego katalizatora do kontroli geometrii utworzonego związku pośredniego o charakterze enaminy **3**. Może ona bowiem występować w postaci izomerów *Z-3* i *E-3*, a trwalszy termodynamicznie izomer *E* dodatkowo w postaci dwóch konformerów wokół wiązania węgiel-azot: *anti-E-3* oraz *syn-E-3* (Schemat 2). W wyniku osłaniania przez chiralny katalizator jednej z dwóch diastereotopowych stron konformerów, reakcja z odczynnikiem elektrofilowym prowadzi do enancjomerycznie wzbogaconego produktu, w którym dominuje enancjomer o konfiguracji *R* lub *S*.



Schemat 2. Kontrola geometrii związku pośredniego o charakterze enaminy
 Scheme 2. Control of geometry of enamine intermediate

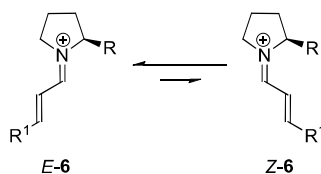
Aktywacja enaminiowa została skutecznie zastosowana w pracy Barbasa, Lenera i Lista w 2000 roku [7]. To przełomowe doniesienie dotyczące stereokontrolowanej reakcji aldolowej katalizowanej proliną stało się inspiracją dla dalszego rozwoju asymetrycznej organokatalizy [8]. Cykl katalityczny metody opracowanej przez Barbasa rozpoczyna się utworzeniem enaminy w reakcji pomiędzy cząsteczką acetonu **8** i nukleofilowym atomem azotu proliny **2a** (Schemat 3). Obecne w cząsteczce katalizatora ugrupowanie karboksylowe ma zdolność do tworzenia wiązania wodorowego z atomem tlenu aldehydu **9**, orientując go w przestrzeni i faworyzując atak enaminy od jednej z jego dwóch diastereotopowych stron. Postulowany stan przejściowy **10** reakcji pokazuje, że obie grupy funkcyjne aminokwasu mają kluczowe znaczenie dla sukcesu tej transformacji.

Drugie podstawowe podejście powszechnie wykorzystywane w aminokatalizie polega na aktywacji α,β -nienasconych związków karbonylowych w wyniku utworzenia układów o charakterze jonu iminiowego. Kluczowym dla sukcesu aktywacji iminiowej z udziałem chiralnego katalizatora jest zróżnicowanie dwóch diastereotopowych stron jonu iminiowego **6** oraz kontrola jego geometrii (Schemat 4).



Schemat 3. Katalizowana proliną międzycząsteczkowa reakcja aldolowa

Scheme 3. Proline-catalyzed intermolecular aldol reaction



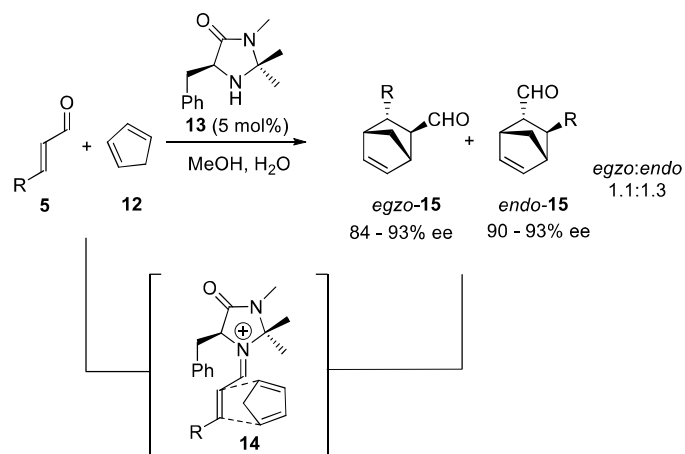
Schemat 4. Kontrola geometrii związku pośredniego o charakterze jonu iminiowego

Scheme 4. Control of geometry of iminium ion intermediate

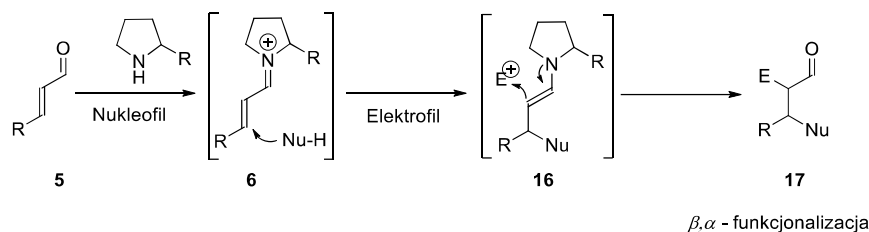
Powyższe podejście, obecnie uznawane za jedną z podstawowych strategii w asymetrycznej syntezie organicznej, po raz pierwszy zostało opisane w 2000 roku przez zespół MacMillana [9]. Ich badania nad enancjoselektywną reakcją Diels-Aldera udowodniły powstawanie kluczowego dla reakcji związku pośredniego – jonu iminiowego **14** w wyniku kondensacji związku karbonylowego **5** z chiralnym aminokatalizatorem **13** (Schemat 5). Obecna w pierścieniu katalizatora grupa benzyłowa selektywnie osłania stronę *Si* jonu iminiowego, wymuszając podejście dienu selektywnie od strony *Re* akceptora. Geminalne grupy metylowe pierścienia imidazolidynonu zwiększają selektywność reakcji faworyzując tworzenie jonu iminiowego **14** o konfiguracji *E* wiązania podwójnego węgiel-azot.

Połączenie aktywacji enaminojowej z aktywacją poprzez utworzenie jonu iminiowego stanowi dogodne podejście do syntezy związków karbonylowych posiadających w swojej strukturze dwa centra stereogeniczne. W tego typu sekwencjach reakcyjnych, nazwanych aminokatalitycznymi reakcjami domino, występuje więcej niż jeden proces tworzenia nowych wiązań chemicznych, a kolejne oparte są na grupach funkcyjnych wprowadzonych w wyniku reakcji poprzedzających. Zakończona hydrolizą reaktywność kaskadowa z wykorzystaniem chiralnych aminokatalizatorów prowadzi do funkcjonalizacji łańcucha węglowego

α,β -nienasyconego związku karbonylowego **5** w pozycjach β oraz α łącząc oba typy aktywacji (Schemat 6).



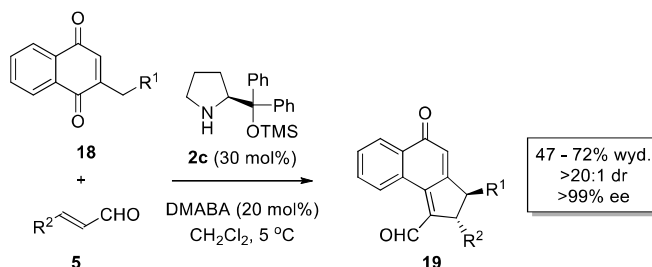
Schemat 5. Pierwsze wykorzystanie aktywacji iminiowej w stereoselektywnej reakcji Diels-Aldera
Scheme 5. The first application of iminium ion activation in the stereoselective Diels-Alder reaction



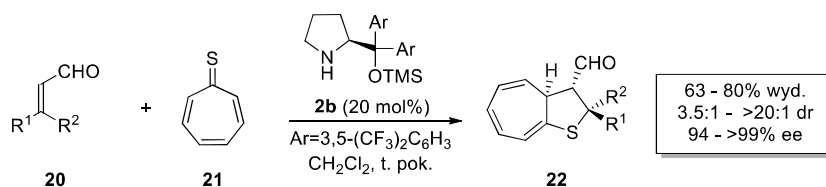
Schemat 6. Funkcjonalizacja α,β -nienasyconych aldehydów w oparciu o aminokatalityczną reaktywność kaskadową

Scheme 6. Functionalization of α,β -unsaturated aldehydes using aminocatalytic cascade reactivity

Ciekawym przykładem takiej kaskadowej reakcji organokatalitycznej jest metoda pozwalająca na wykorzystanie 2-podstawionych-1,4-naftochinonów **18** jako pronukleofili [10]. Związki te w warunkach zasadowych ulegają deprotonacji prowadzącej do utworzenia aktywnego dienolanu (Schemat 7). Opracowana reakcja pozwala na otrzymanie złożonych związków karbocyklicznych o strukturze podobnej do biologicznie ważnych hamigeranów. Docelowe naftalen-1(4*H*)-ony **19** zostały otrzymane w reakcji aminokatalitycznej pomiędzy naftochinonem **18** i α,β -nienasyconymi aldehydami **5**. Dzięki zastosowaniu chiralnego aminokatalizatora **2c** produkty otrzymano z wysoką enancjoselektywnością.

Schemat 7. Aminokatalityczna synteza naftalen-1(4*H*)-onówScheme 7. Aminocatalytic synthesis of naphthalen-1(4*H*)-ones

Jony iminiowe mogą również brać udział w reakcjach cykloaddycji wyższego rzędu (Schemat 8). W przedstawionym niżej przykładzie α,β -nienasycone aldehydy **21** ulegały formalnej reakcji cykloaddycji typu [8+2] [11]. Komponent 8π -elektronowy stanowił siarkowy analog tropionu **21**. Układy zawierające motyw strukturalny heptafulwenu znane są z aktywności w reakcjach cykloaddycji w roli ubogich w elektrony polienów. Nieoczekiwanie jednak w przedstawionej reakcji tropion **21** pełnił rolę reagenta bogatego w elektrony. Autorzy postulują, że reakcja rozpoczyna się od nukleofilowego ataku atomu siarki na węgiel β jonu iminiowego wywodzącego się z aldehydu **20**. Produkty o strukturze dihydro-2*H*-cyklohepta[*b*]tiofenu **22** zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami i wysoką stereoselektywnością.

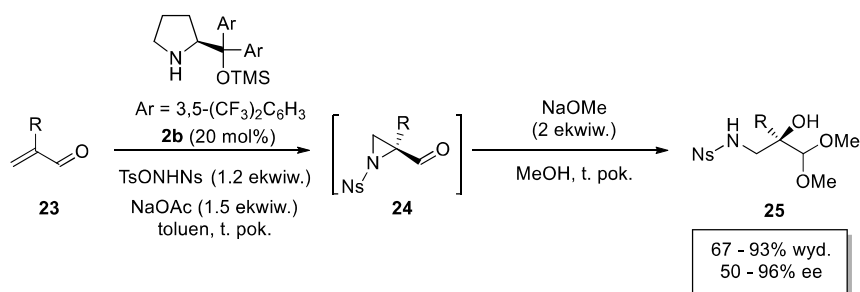


Schemat 8. Aminokatalityczna reaktywność kaskadowa w cykloaddycji wyższego rzędu

Scheme 8. Aminocatalytic cascade reactivity in the higher-order cycloaddition

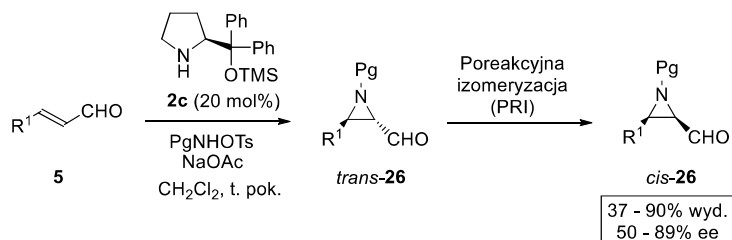
Asymetryczne reakcje typu „one-pot” umożliwiają szybką i stereoselektywną syntezę pożądaných połączeń. Zasadnicza dla sukcesu tego podejścia syntetycznego jest zdolność organokatalizatorów do spełniania swoich funkcji w obecności innych odczynników i bierność w kolejnych etapach sekwencji reakcji. Przykład takiej strategii może stanowić połączenie aminokatalitycznego azirydynowania α -podstawionych aldehydów z następczym przegrupowaniem inicjowanym metanolanem sodu (Schemat 9) [12]. Otrzymane enancjomerycznie wzbogacone acetale dimetylowe β -amino- α -hydroksyaldehydów **25** posiadają czwartorzędowe centrum stereogeniczne, a motywy strukturalne 1,2-aminoalkoholu są obecne

w wielu produktach naturalnych i stanowią grupę uniwersalnych, optycznie czynnych bloków budulcowych powszechnie wykorzystywanych w asymetrycznych syntezach totalnych. Mechanizm zaproponowanej kaskady łączy w sobie elementy aktywacji iminiowej i enaminowej. Początkowo α -podstawiona akroleina **23**, w obecności odpowiedniego odczynnika azirydynującego (TsONHNs), ulega aminokatalitycznemu azirydynowaniu prowadzącemu do utworzenia 2,3-azirydnoaldehydu **24**. Przegrupowanie inicjowane metanolanem sodu ma stereospecyficzny charakter i przebiega według mechanizmu, którego kluczowym etapem jest reakcja typu Payna. Autorzy przetestowali również α,β -dipodstawione- oraz β,β -dipodstawione- α,β -nienasycone aldehydy umożliwiające wprowadzenie dwóch sąsiadujących centrów stereogenicznych.



Schemat 9. Aminokatalityczne aminohydroksylowanie α,β -nienasyconych aldehydów
 Scheme 9. Aminocatalytic aminohydroxylation of α,β -unsaturated aldehydes

Inne interesujące wykorzystanie aminokatalizy w reakcjach typu „one-pot” przedstawione zostało w 2017 roku w opracowanej metodzie otrzymywania *cis*-2,3-azirydnoaldehydów *cis*-**26** (Schemat 10) [13]. Otrzymane trójczłonowe heterocykle stanowią użyteczne bloki budulcowe często stosowane w syntezie wielu istotnych cząsteczek. Prowadzone badania nad syntezą azirydyn **26** polegały na organokatalitycznej reakcji *cis*-azirydynowania α,β -nienasyconych aldehydów **5** o konfiguracji *E*, w której kluczowym etapem była zachodząca przy udziale aminokatalizatora poreakcyjna izomeryzacja (PRI) pierwotnie powstającego *trans*-2,3-azirydnoaldehydu *trans*-**26** w izomer o konfiguracji *cis*.

Schemat 10. Aminokatalityczne *cis*-azirydynowanie α,β -nienasyconych aldehydówScheme 10. Aminocatalytic *cis*-aziridination of α,β -unsaturated aldehydes

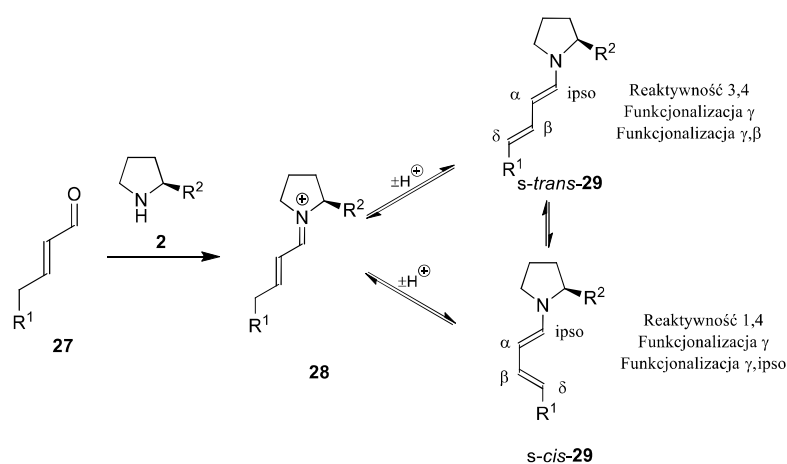
2. AMINOKATALITYCZNE ASYMETRYCZNE ODLEGŁE FUNKCJONALIZACJE ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

Rozwój asymetrycznej aminokatalizy doprowadził do powstania metod odległej funkcjonalizacji związków karbonylowych: aldehydów i ketonów. Aminokatalityczna asymetryczna odległa funkcjonalizacja działa w oparciu o zasadę winylogii, czyli przeniesienia reaktywności wzdłuż sprzężonego układu wiązań wielokrotnych. Umożliwia to efektywny transfer charakteru nukleofilowego enaminy z atomu węgla α na odpowiednie kolejne atomy węgla w łańcuchu. Równocześnie zatraceniu nie ulega informacja o chiralności pochodzącej z cząsteczki katalizatora, który w dalszym ciągu jest w stanie kontrolować stereochemiczny przebieg reakcji. Wyróżnia się dwie główne metody aminokatalitycznej odległej funkcjonalizacji polegające na utworzeniu produktów pośrednich o charakterach dienaminy lub trienaminy. Co więcej, w literaturze istnieją także pojedyncze doniesienia o możliwości zrealizowania aktywacji tetraenaminowej.

2.1. AKTYWACJA DIENAMINOWA

Jak pokazano wcześniej (Schemat 1), kondensacja α,β -nienasyconego związku karbonylowego **5** z aminokatalizatorem **2** prowadzi do utworzenia jonu iminiowego **6**. W przypadku kiedy w pozycji γ związku karbonylowego obecny jest atom wodoru mogący uczestniczyć w procesie enolizacji, powstały jon iminiowy **28** może ulec γ -deprotonacji prowadzącej do utworzenia odpowiedniej dienaminy **29** (Schemat 11). Dochodzi tym samym do winylogowego aktywowania pozycji γ (wzrostu energii HOMO), która zyskuje nukleofilowy charakter. Obok typowej dla enaminy reaktywności typu 1,2 i związanej z nią funkcjonalizacji α oraz α,ipso , w przypadku dienamin obserwuje się również reaktywności typu 1,4 oraz 3,4. Angażują one także drugie, bardziej oddalone od fragmentu katalizatora wiązanie podwójne i to z nimi powiązane są aminokatalityczne strategie odległej

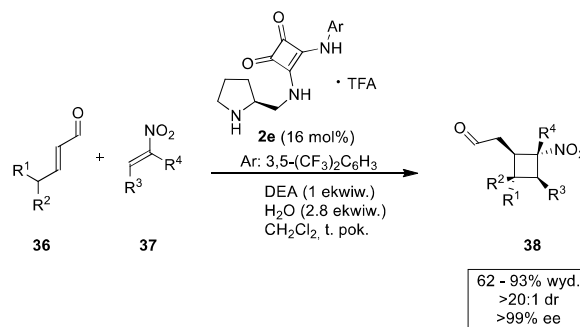
funkcjonalizacji. Reaktywność 1,4, umożliwiającą stereokontrolowaną funkcyjonalizację γ lub γ ,ipso, przebiega na drodze reakcji cykloaddycji [4+2], w której dienamina pełni rolę dienu. Reaktywność 3,4 otwiera możliwość funkcyjonalizacji pozycji γ lub γ , β . W tym przypadku pełniąc rolę nukleofila dienamina, po etapie addycji, przekształca się w jon iminiowy o silnym charakterze elektrofilowym. Na tym etapie może dojść bezpośrednio do hydrolizy jonu iminiowego lub, w obecności innego nukleofila, hydrolizę może uprzedzić sprzężona addycja typu Michaela w pozycję β .



Schemat 11. Aktywacja dienaminowa – różnorodność profili reakcyjnych
Scheme 11. Dienamine activation – diversity of reactivity profiles

Aminokatalityczną, asymetryczną funkcyjonalizację typu 1,4 jako pierwsza przedstawiła i szczegółowo zbadała grupa Jørgensena [14]. Przełomowa w tej dziedzinie praca dotyczy enancjoselektywnego aminowania pozycji γ α,β -nienasyconych aldehydów (enali) **27** za pomocą azodikarbonylu dietylu **30** (Schemat 12). Badając przebiegające w oparciu o jon iminiowy reakcje organokatalityczne od strony mechanistycznej, autorzy nieoczekiwanie zaobserwowali tworzenie się dienaminy i związaną z tym odwrotną do ówczynie znanej aktywność enali – aktywację HOMO. Na podstawie stereochemicznego wyniku reakcji autorzy zaproponowali, że reakcja zachodzi zgodnie z mechanizmem reakcji hetero-Dielsa-Aldera. Hipotezę tę potwierdzili na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych oraz po przeprowadzeniu kolejnych eksperymentów. Autorzy ustalili, że najbardziej korzystnym energetycznie jest addukt powstały na drodze cykloaddycji, a sam proces jest nieznacznie egzotermiczny.

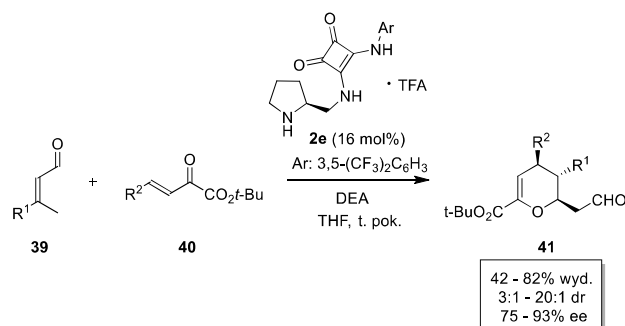
poparli obliczeniami komputerowymi.



Schemat 14. Aktywacja dienaminowa w cykloaddycji typu [2+2]

Scheme 14. Dienamine activation in the [2+2]-cycloaddition

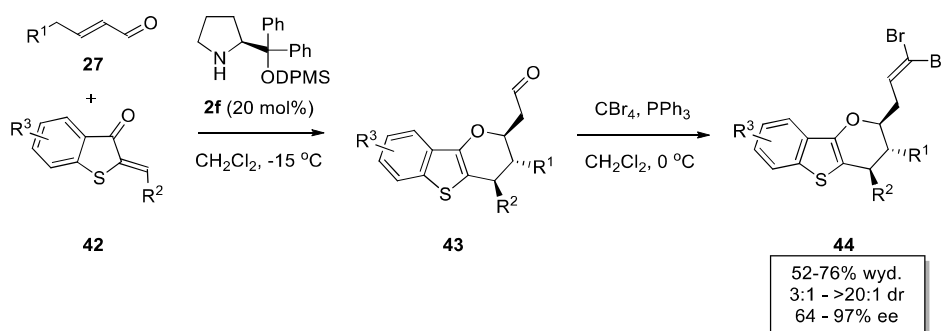
Zastosowanie aminkatalizatora typu „H-bonding” **2e** dało również bardzo dobre rezultaty w pokrewnych strategiach funkcjonalizacji. Grupa Jørgensena wykorzystała go w syntezie tetrahydropirany **41** na drodze reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów (Schemat 15) [17]. Jest to pierwsza praca dotycząca wykorzystania dienamin w roli dienofili, w której z powodzeniem zastosowano aminokatalizator **2e** wykorzystujący do kontroli stereochemicznego przebiegu reakcji wiązanie wodorowe. Autorom udało się otrzymać cząsteczki zawierające trzy sąsiadujące ze sobą chiralne atomy węgla z dobrymi enancjo- i diastereoselektywnościami.



Schemat 15. Aktywacja dienaminowa w reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów

Scheme 15. Dienamine activation in the inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reaction

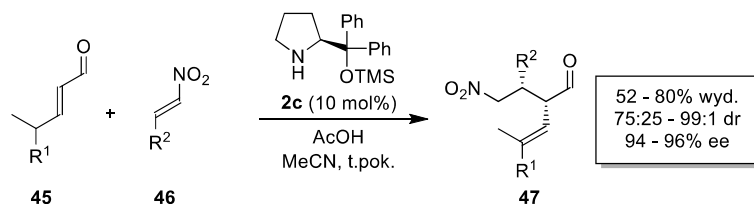
Dienaminy pełnią rolę kluczowych związków pośrednich o charakterze bogatego w elektrony dienofila w metodzie opracowanej w 2016 roku (Schemat 16) [18]. Dienaminy generowane *in situ* z α,β -nienasyconych aldehydów **27** i aminokatalizatora **2f** ulegały reakcji z pełniącymi rolę heterodienów 2-alkyldenobenzotiofen-3(2*H*)-onami **42**. Umożliwiło to efektywne wprowadzenie ugrupowania benzotiofenu do cząsteczki docelowej, a ścieżkę reakcyjną można uznać za pierwszy przykład stereoselektywnej metody otrzymywania pochodnych benzotiofenu zawierających sfunkcjonalizowany pierścień 3,4-dihydropiranu. W celu łatwego wyizolowania, utworzone pierwotnie cykloaddukty **43** poddawane były bezpośrednio reakcji olefinowania Ramireza do geminalnych dibromków **44**.



Schemat 16. Aktywacja dienaminowa w syntezie pochodnych benzotiofenu

Scheme 16. Dienamine activation in the synthesis of benzothiophene derivatives

Dienaminową funkcjonalizację typu 1,2 zaprezentowała grupa Chena na przykładzie α -alkilowania γ,γ -dipodstawionych dienali **45** nitroolefinami **46** (Schemat 17) [19]. Jako aminokatalizator wykorzystano eter sililowy diaryloprolinolu **2c**, uzyskując zadowalające wydajności oraz wysokie nadmiary enancjometryczne i stosunki diastereoizomeryczne.

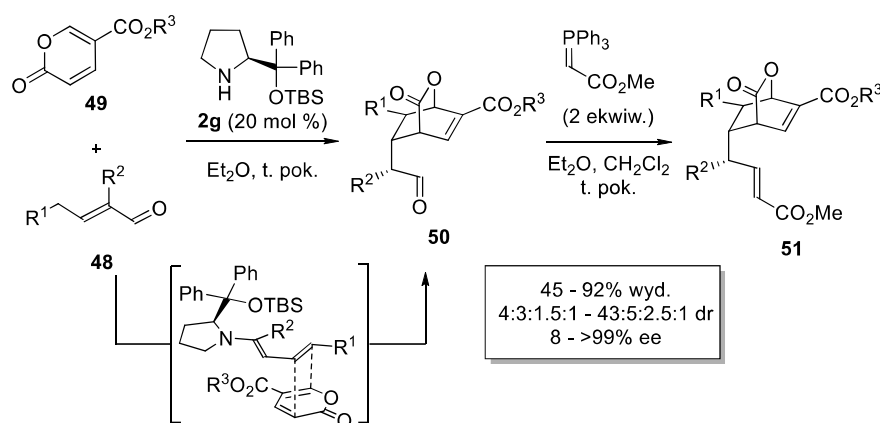


Schemat 17. α -Funkcjonalizacja α,β -nienasyconych aldehydów w oparciu o aktywację dienaminową

Scheme 17. α -Functionalization of α,β -unsaturated aldehydes using dienamine activation

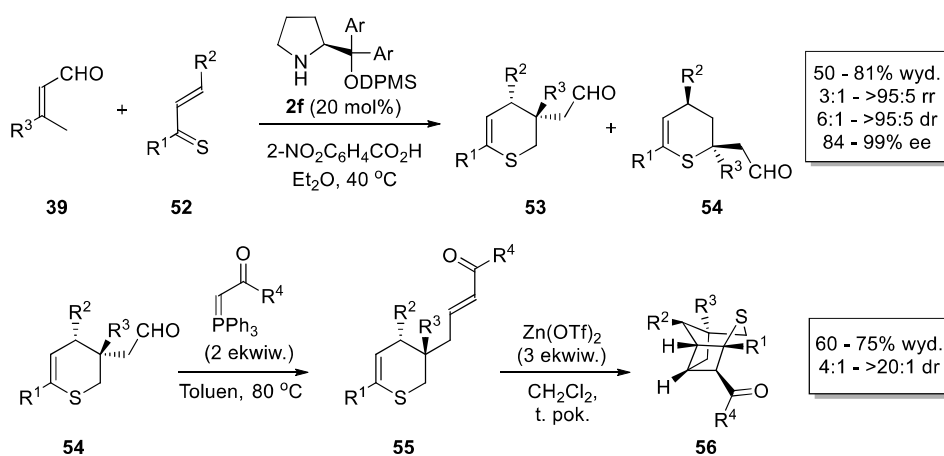
Aktywacja dienaminowa została w ostatnim czasie również wykorzystana w aminokatalitycznej reakcji Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym

reagentów do syntezy bicyklicznych δ -laktonów (Schemat 18) [20]. Autorzy przeprowadzili reakcję pomiędzy α,β -nienasyconymi aldehydami **48** (które w reakcji z aminokatalizatorem **2g** prowadzą do dienamin pełniących rolę bogatych elektronowo dienofili) i kumalanami **49** (pełniącymi rolę ubogich w elektrony dienów). Ta regio- i stereoselektywna reakcja cykloaddycji typu [4+2] prowadzi do szerokiej gamy interesujących pochodnych [2.2.2]-bicyklicznych laktonów **50**.



Schemat 18. Aktywacja dienaminowa w syntezie [2.2.2]-bicyklicznych laktonów
Scheme 18. Dienamine activation in the synthesis of [2.2.2]-bicyclic lactones

W najczęściej spotykanym scenariuszu reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów, ze względu na efekty polaryzacyjne grup funkcyjnych obecnych w cząsteczce dienofila, produkty powstają z *meta*-regioselektywnością (patrz Schematy 15, 16). Niedawno wykazano jednak, że dienaminy wywodzące się z prostych aldehydów alifatycznych **39** mogą uczestniczyć w roli dienofili w niezwykle interesującej *orto*-regioselektywnej reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów, w której rolę heterodienu pełnią tiochalkony **52** (Schemat 19) [21]. Transformacja ta daje dostęp do charakteryzujących się wysoką czystością optyczną pochodnych 3,4-dihydro-2*H*-thiopiranołów **53**. Układy te zostały otrzymane z bardzo wysoką stereo- i regioselektywnością i cechuje je nietypowa relacja podstawników, która otwiera drogę do dalszych transformacji. Związki **53**, po poddaniu olefinacji metodą Wittiga, mogą brać udział w równie interesującej, promowanej kwasem Lewisa diastereoselektywnej wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji typu [2+2] prowadzącej do złożonych szkieletów policyklicznych **56** [22].



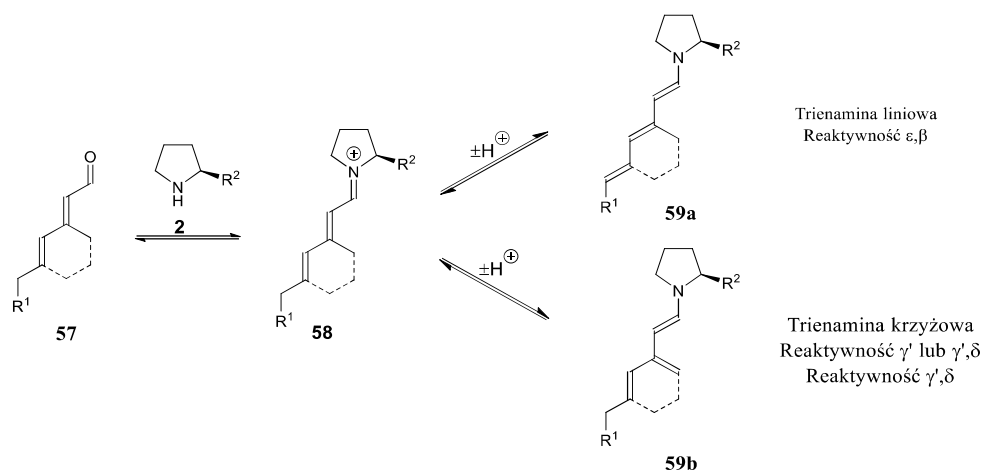
Schemat 19. Aktywacja dienaminowa w *ortho*-regioselektywnej reakcji hetero-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów

Scheme 19. Dienamine activation in the *ortho*-regioselective inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reaction

2.2. AKTYWACJA TRIENAMINOWA

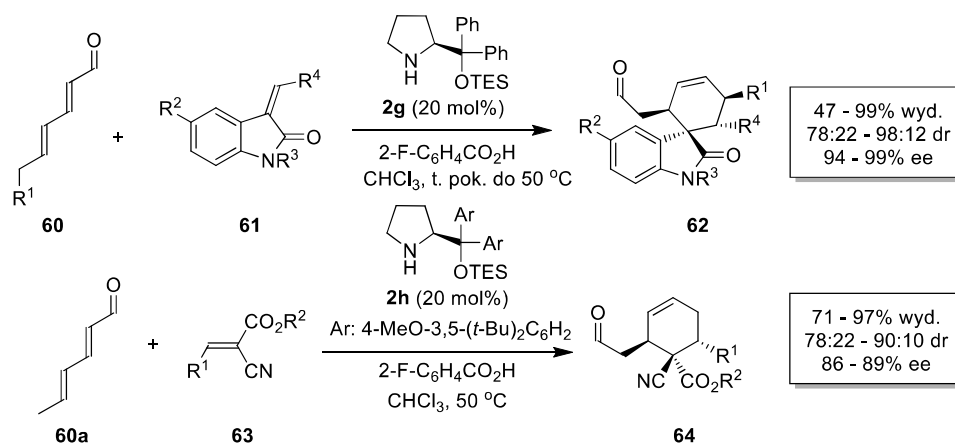
Sukces aktywacji dienaminowej dał początek próbom rozszerzona strategii aminokatalitycznych na układy wielonienasycone. Analogicznie do enali $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienienasycone związki karbonylowe **57**, posiadające w pozycji ϵ atom wodoru zdolny do udziału w procesie enolizacji, mogą tworzyć sprzężone trienaminy **59** (Schemat 20) [23]. Wyzwaniem związanym z tym sposobem aktywacji jest przede wszystkim kontrola stereochemicznego wyniku reakcji. Należy podkreślić, że stereoróżnicujący element katalizatora znajduje się w odległości aż siedmiu wiązań od centrum reakcyjnego. Co ciekawe reakcje z udziałem liniowych trienamin charakteryzuje wysoka regioselektywność. Do tej pory obserwowano ich reaktywność w reakcjach cykloaddycji [4+2] w pozycjach ϵ,β .

Odmianą reaktywność charakteryzuje układy posiadające atom wodoru zdolny do udziału w procesie enolizacji w pozycji γ' . W takim przypadku, obok trienaminy liniowej **59a**, w stanie równowagi, istnieje także trienamina krzyżowa **59b**. Pomimo jej mniejszej trwałości termodynamicznej angażująca ją reakcja może być preferowana prowadząc do funkcjonalizacji γ' lub γ',δ .



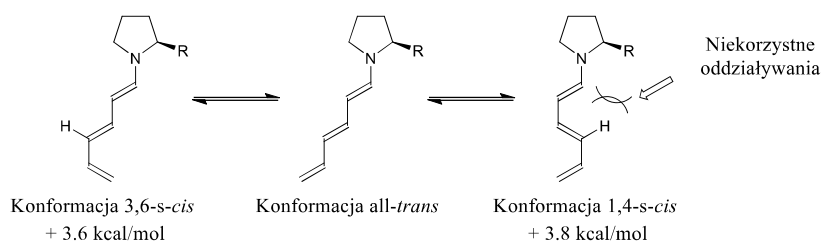
Schemat 20. Aktywacja trienaminowa – różnorodność profili reakcyjnych
Scheme 20. Trienamine activation – diversity of reactivity profiles

Pierwsze doniesienie na temat wykorzystania trienamin w syntezie organicznej zostało przedstawione we wspólnej pracy zespołów Jørgensena oraz Chena dotyczącej odległej funkcjonalizacji 2,4-heksadienali **60** na drodze cykloaddycji [4+2] (Schemat 21) [24]. Rolę dienofili w omawianej reakcji pełniły 3-alkilidenoooksindole **61** lub alkilidenocyjanooctany **63**. Autorzy otrzymali w ten sposób układy **62** i **64** zawierające od trzech do czterech centrów stereogenicznych, także czwartorzędowych, z bardzo dobrymi wynikami stereochemicznymi.



Schemat 21. Pierwszy przykład wykorzystania aktywacji trienaminowej w syntezie asymetrycznej
Scheme 21. The first application of trienamine activation in asymmetric synthesis

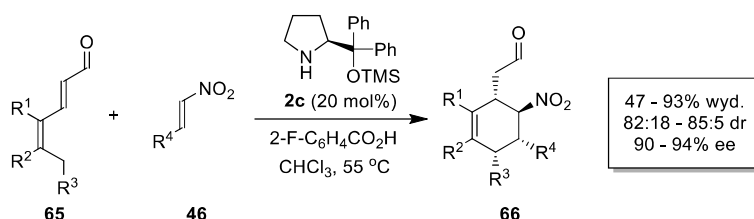
Autorzy w sposób szczegółowy zbadali nowo odkrytą przez siebie reaktywność od strony mechanistycznej, korzystając z techniki magnetycznego rezonansu jądrowego oraz obliczeń komputerowych. Ustalili, że najniższą energetyczną konformacją odpowiedniej trienaminy jest „all-*trans*”, jednak ta nie może uczestniczyć w reakcji Dielsa-Aldera. Spośród dwóch reaktywnych konformacji: 1,4-*s-cis* oraz 3,6-*s-cis* tę drugą wyznaczono jako bardziej stabilną termodynamicznie. Autorzy tłumaczą ten fakt brakiem niekorzystnych oddziaływań sterycznych z rozbudowanym przestrzennie fragmentem katalizatora. Wyjaśnili w ten sposób preferowaną ϵ,δ -selektywność reakcji w stosunku do alternatywnej γ,α -selektywności (Schemat 22).



Schemat 22. Trienaminy – rozważania konformacyjne

Scheme 22. Trienamines – conformational considerations

W kolejnej pracy grupa Chena ustaliła, że analogiczną reakcję z wykorzystaniem mniej reaktywnych dienofili można przeprowadzić wykorzystując pochodne 2,4-heksadienu **65** podstawione grupami o elektronodonorowym charakterze w pozycjach γ i δ (Schemat 23) [25]. Wzrost aktywności trienamin przypisuje się większej gęstości elektronowej w obrębie centrum reakcyjnego (ang. *HOMO-rising effect*).

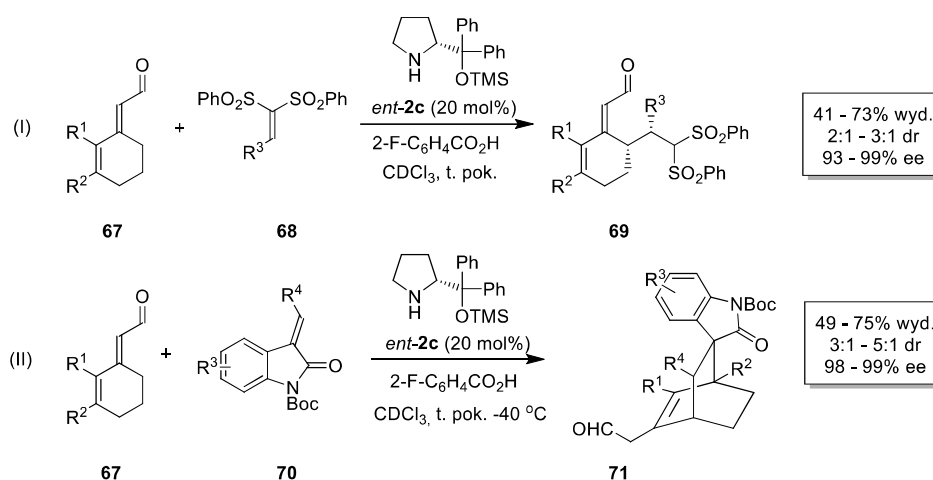


Schemat 23. Aktywacja trienaminowa w funkcjonalizacji nitroolefin

Scheme 23. Trienamine activation in the functionalization of nitroolefins

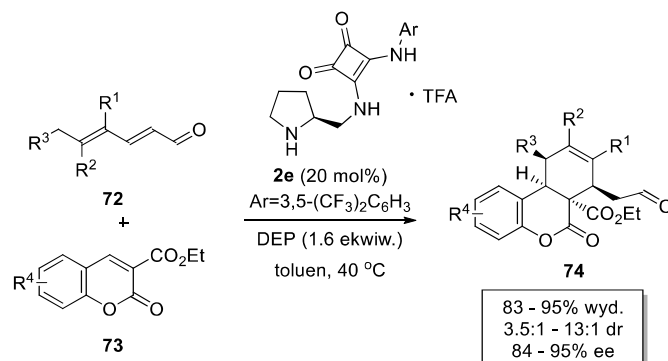
Grupa Jørgensena dostarczyła również przykłady wykorzystania krzyżowej trienaminy w reakcjach odległej funkcjonalizacji pozycji γ' oraz γ',δ . W zależności od użytego w reakcji z cyklicznym dienalem **67** akceptora Michaela otrzymano

produkt sprzężonej addycji do wiązania podwójnego (Schemat 24, równanie I), bądź cykloaddukt Dielsa-Aldera (Schemat 24, równanie II) [26]. Wątpliwości dotyczące mechanizmu z jakim zachodzą reakcje aminokatalityczne, na podstawie przeprowadzonych obliczeń komputerowych oraz wyników eksperymentalnych, wyjaśnił Houk *et al.* [27]. Autorzy postulują jonowy przebieg reakcji, której produktem pośrednim jest jon obojnaczy (niem. *zwitterion*), a regioselektywność jest wynikiem kontroli termodynamicznej.



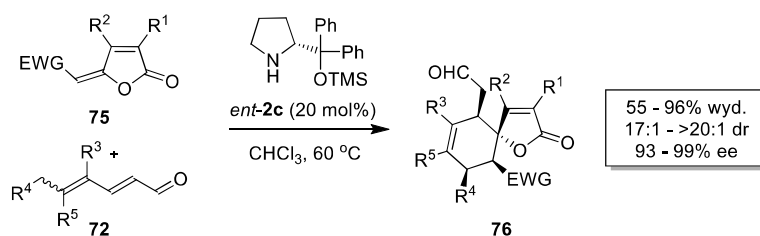
Schemat 24. Krzyżowa aktywacja trienaminowa
Scheme 24. Cross-trienamine activation

Inny przykład reakcji przebiegających w oparciu o aktywację trienaminową ilustruje Schemat 25 [28]. Zaproponowana strategia syntetyczna wykorzystuje $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -dienasycone aldehydy **72** oraz 3-kumarynokarboksylany etylu **73** w syntezie pochodnych δ -laktonu **74**. Kluczowym etapem stereoróżnicującym zaplanowanej sekwencji reakcji jest enancjoselektywna reakcja cykloaddycji typu [4+2]. Przeprowadzone przez autorów badania optymalizacyjne wykazały, że kluczowe dla uzyskania wysokiej diastereoselektywności było wykorzystanie katalizatora **2e** zawierającego w swej strukturze ugrupowanie amidu kwasu kwadratowego pełniącego rolę podwójnego donora wiązania wodorowego rozpoznającego na tej drodze cząsteczkę reagenta dienofilowego. Opracowana metoda pozwoliła na wykorzystanie całego szeregu 2,4-dienali **72** i 3-kumarynokarboksylanów etylu **73** otwierając dostęp do pochodnych 3,4-dihydrokumaryn **74** o interesującej, policyklicznej architekturze w sposób wysoce stereoselektywny.



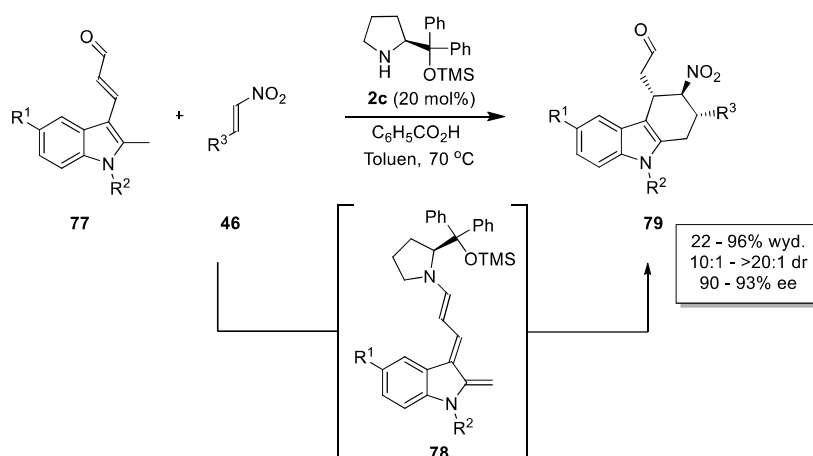
Schemat 25. Aktywacja trienaminowa w syntezie 3,4-dihydrokumaryny
 Scheme 25. Trienamine activation in the synthesis of 3,4-dihydrocoumarins

Trienaminy, jako kluczowe związki pośrednie, umożliwiły także opracowanie podwójnie winylogowej metody syntezy pochodnych γ,γ -dipodstawionych butenolidów **76** z wykorzystaniem 5-alkyldenofuran-2(5*H*)-onów **75** pełniących rolę dienofili (Schemat 26) [29]. Ta efektywna chemo- i stereoselektywna, odległa funkcjonalizacja polegała na reakcji cykloaddycji typu [4+2] z generowanymi *in situ* trienaminami, prowadząc do spirocyklicznych produktów **76** posiadających trzy sąsiadujące ze sobą centra stereogeniczne, z których jedno jest czwartorzędowe.



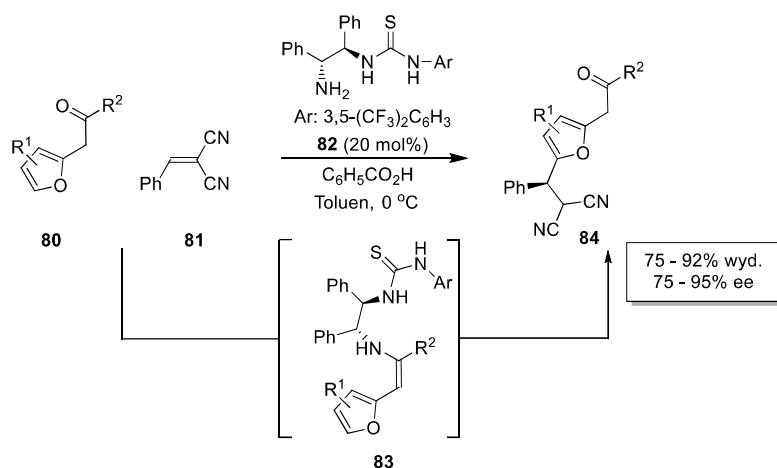
Schemat 26. Aktywacja trienaminowa w syntezie butenolidów
 Scheme 26. Trienamine activation in the synthesis of butenolides

Nieklasyczny wariant aktywacji trienaminowej przedstawiła grupa Melchiorre, wykorzystując dienal **77**, którego jedno z wiązań podwójnych stanowi część układu heteroaromatycznego (Schemat 27) [30]. Kondensacja aminokatalizatora **2c** z pochodną 2-metyloindolu **77** doprowadziła do powstania trienaminy **78**, która w obecności nitroolefin **46** ulega cykloaddycji [4+2] dając produkt reakcji Dielsa-Aldera **79**. Należy podkreślić, że etapowi powstawania trienaminy towarzyszy, zachodząca w łagodnych warunkach reakcji, dearomatyzacja heteroarenu [31], który re-aromatyzuje w ramach cykloaddycji. Otrzymane na tej drodze produkty **79** charakteryzuje wysoka czystość optyczna.



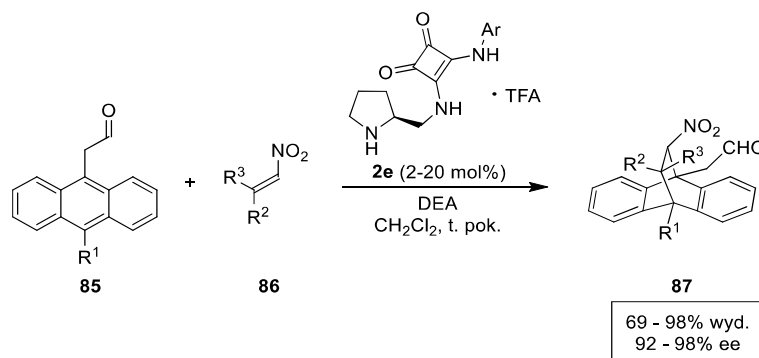
Schemat 27. Dearomatyzacja w tworzeniu związków pośrednich o charakterze trienaminy
 Scheme 27. Dearomatization in the formation of trienamine intermediates

Inny przykład trienaminy będącej częścią układu heteroaromatycznego przedstawił Chen *et al.* w pracy dotyczącej reakcji formalnego alkiłowania Friedela-Craftsa (Schemat 28) [32]. W opisanej przez autorów reaktywności 2-furyloacetonu **80**, powstała w wyniku kondensacji z aminokatalizatorem **82** enamina jest sprzężona z układem wiązań podwójnych pierścienia furanu. Otrzymana na tej drodze trienamina **83** wykazuje w reakcji z alkilidennomalononitrylem **81** nieobserwowaną do tej pory reaktywność ϵ . Wykorzystanie katalizatora typu „H-bonding” było kluczowe dla osiągnięcia wysokiego poziomu stereokontroli.



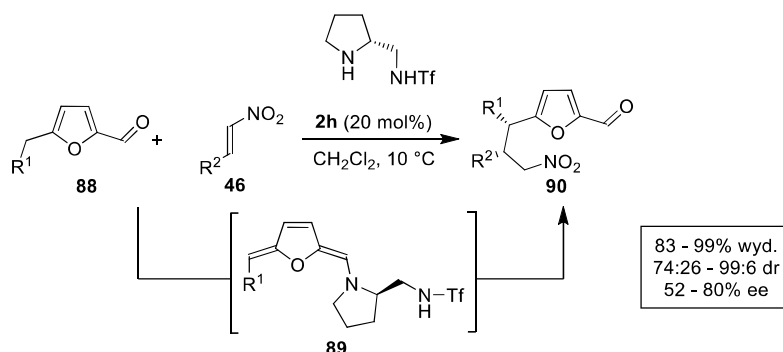
Schemat 28. Reakcja Friedela-Craftsa wspomaganą aktywacją trienaminową
 Scheme 28. Trienamine-activation-supported Friedel-Crafts reaction

Zbliżoną strategię otrzymywania trienamin poprzez wbudowanie fragmentu enaminy w już istniejący układ sprzężonych wiązań podwójnych wykorzystał także Jørgensen *et al.* do stereokontrolowanej modyfikacji pochodnych antracenu **85** na drodze cykloaddycji [4+2] (Schemat 29) [33]. Związki te znane są z reaktywności w reakcjach Dielsa-Aldera zachodzących z dearomatyzacją centralnego pierścienia, jednak wymagają drastycznych warunków temperaturowych, bądź inicjacji fotochemicznej. Grupa Jørgensena opracowała metodę aminokatalitycznej aktywacji pochodnych antracenu **85**, zachodzącą w łagodnych warunkach i z wysoką stereokontrolą. Korzystając z obliczeń komputerowych autorzy wyjaśnili obserwowaną reaktywność znacznym spadkiem aromaticzności centralnego pierścienia antracenu, gdy ten sprzężony jest z fragmentem enaminy.



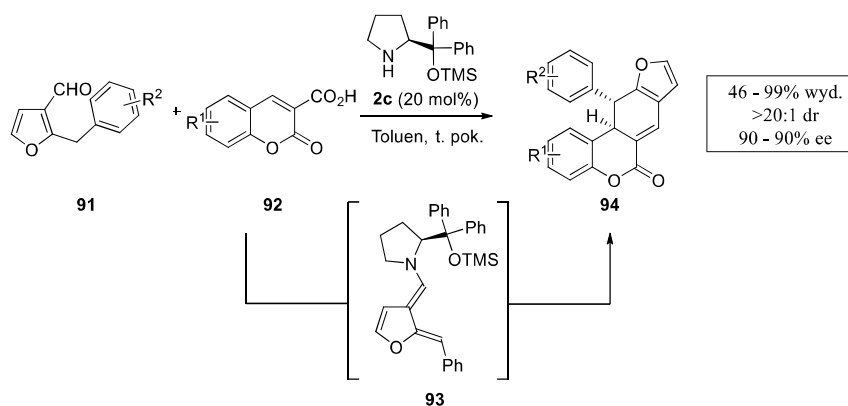
Schemat 29. Dearomatyzacyjna aktywacja trienaminowa
Scheme 29. Dearomatizative trienamine activation

Stereo- i regioselektywna funkcjonalizacja 5-alkilofurfurali **88** za pomocą nitroolefin **46** stanowi nieklasyczny przykład dearomatyzacyjnej reakcji trienaminowej (Schemat 30) [34]. Reakcja przebiegła z utworzeniem związku pośredniego o charakterze trienaminy **89**. Związek ten nie mógł ulegać cykloaddycji ze względu na obecność usztywnionej konformacji *s-trans* dwóch terminalnych wiązań podwójnych trienaminy **89**. Autorzy wykazali jednak możliwość realizacji reakcji alkilowania z nitroolefinami **46** z jej udziałem. Kondensacja przy użyciu aminokatalizatora sulfonamidowego **2h** przebiegła z następczą dearomatyzacją pierścienia furanu. Finalne produkty **90** posiadające dwa sąsiadujące ze sobą centra stereogeniczne uzyskano z wysoką wydajnością.



Schemat 30. Aktywacja trienaminowa w funkcjonalizacji 5-alkilofurfurali
 Scheme 30. Trienamine activation in the functionalization of 5-alkylfurfurals

Alternatywne podejście do funkcjonalizacji aldehydów heteroaromatycznych z wykorzystaniem aktywacji zachodzącej z dearomatyzacją pierścienia dotyczy wykorzystania strategii dekarboksylatywnej w syntezie układów policyklicznych zawierających motyw strukturalny 3,4-dihydrokumaryn **91** (Schemat 31) [35]. Przedstawiona reakcja jest interesująca nie tylko z punktu widzenia utraty charakteru aromatycznego przez pierścień furanu, ale także ze względu na nietypowy mechanizm uwolnienia cząsteczki katalizatora z powrotem do cyklu katalitycznego. Po formalnej reakcji cykloaddycji typu [4+2] pomiędzy zdearomatyзованą dienaminą **93** a kwasem 3-kumarynokarboksylovym **92** następuje dekarboksylatywna deaminacja zastępująca typową dla reakcji aminokatalitycznych hydrolizę jonu iminiowego. Strategia ta otwiera zatem możliwość przeprowadzenia aminokatalitycznych funkcjonalizacji γ -ipso węglowych dienów, które w standardowych warunkach mogą powodować przerwanie cyklu katalitycznego.

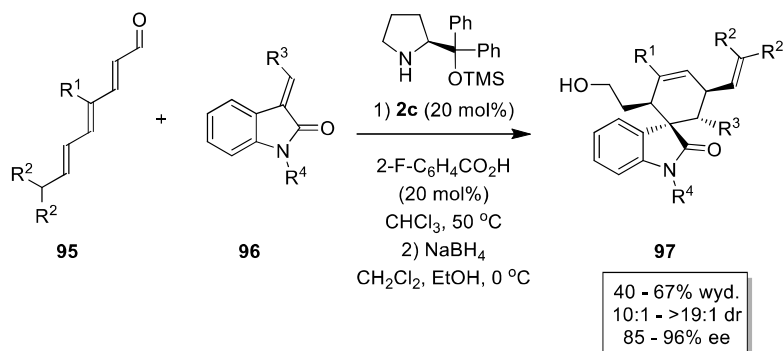


Schemat 31. Dearomatyzatywna i dekarboksylatywna aktywacja dienaminowa
 Scheme 31. Dearomatizative and decarboxylative dienamine activation

2.3. AKTYWACJA TETRAENAMINOWA

Kolejnym logicznym krokiem wykonanym w kierunku poszerzenia spektrum transformacji oferowanych przez aminokatalizę jest aktywacja tetraenaminowa układów wielonienasyconych związków karbonylowych. Konsekwentnie celem tej strategii powinna być stereokontrolowana funkcjonalizacja pozycji η lub η,δ , oddalonych o 9 wiązań od chiralnego fragmentu aminokatalizatora. Do tej pory jednak nie ma doniesień na temat udanych transformacji tego rodzaju.

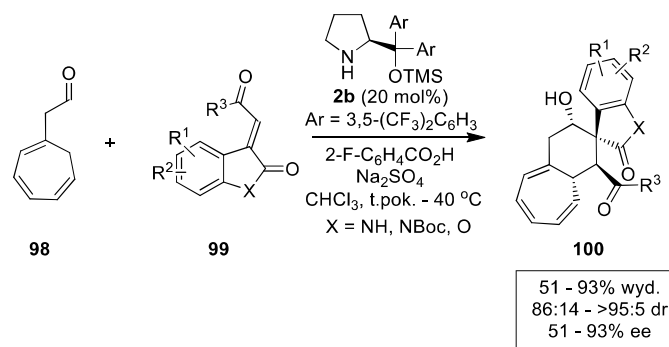
Jedną z prób w tym zakresie podjęła grupa Chena poddając reakcji 2,4,6-oktatrienal **95** z 3-alkilidenoooksindolem **96** i wykorzystując prolinol **2c** jako katalizator (Schemat 32) [36]. Struktura powstałego produktu nie była jednak zgodna z oczekiwaniami autorów. Planowana cykloaddycja [4+2] zaszła w pozycji ϵ,β na podobieństwo aktywacji trienaminowej, nie zaś w pozycję η,δ , pomimo prób wpłynięcia na regioselektywność reakcji poprzez dobór odpowiednich podstawników w pobliżu centrum reakcyjnego. Autorzy postulują, że niezbędne do zajścia reakcji podstawniki w pozycji 8 stwarzają zbyt dużą zawadę przestrzenną dla dienofla. Niemniej autorom udało się uzyskać wysoką stereokontrolę dla reakcji przebiegających w pozycjach ϵ,β .



Schemat 32. Aktywacja tetraenaminowa w syntezie pochodnych cykloheksenu
 Scheme 32. Tetraenamine activation in the synthesis of cyclohexene derivatives

Większy sukces na polu aktywacji tetraenaminowej odniósł Jørgensen *et al.* (Schemat 33) [37]. W tym przypadku jednak nie podjęto prób funkcjonalizacji poprzez liniową tetraenaminę lecz jako substrat wykorzystano wielonienasycony układ cykliczny **98**. Innowacyjna aktywacja poprzez krzyżową tetraenaminę otworzyła możliwość stereoselektywnej funkcjonalizacji pozycji γ' ,ipso (Schemat 33). Reakcję charakteryzuje dwuetapowy mechanizm addycji-cyklizacji (ang. *stepwise mechanism*) postulowany na podstawie struktury produktu, spektroskopii NMR oraz obliczeń komputerowych. Według autorów, po pierwszym etapie addycji typu Michaela do pochodnej oksindolu **99** dochodzi do hydrolytycznego

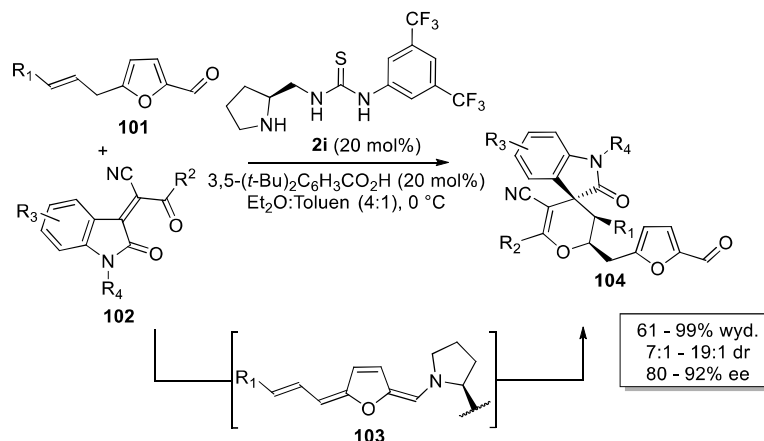
uwolnienia katalizatora i odtworzenia grupy karbonylowej do której, w ostatnim etapie, następuje kończąca kaskadę addycja typu 1,2. Sugeruje się, że w stanie przejściowym pierwotny addukt Michaela istnieje w formie jonu obojnaczego. Może stanowić to dowód, że reakcje aminokatalityczne, w większości przypadków, wykazują przebieg dwuetapowy (addycja-cyklizacja), nie zaś synchroniczny.



Schemat 33. Aktywacja tetraenaminowa w γ' ,ipso-funkcjonalizacji cykloheptatrienów

Scheme 33. Tetraenamine activation in the γ' ,ipso-functionalization of cycloheptatrienes

Ciekawy przykład dearomatyzacyjnej reakcji aminokatalitycznej, która przebiegła z utworzeniem związku pośredniego o charakterze tetraenaminy **103**, został przedstawiony przez Chena i współpracowników (Schemat 34) [38]. Pojawienie się grupy allilowej w aldehydzie **101** umożliwia utworzenie tetraenaminy **103**, która zawiera zdearomatyzowane ugrupowanie furanu. Co ciekawe reakcja została zrealizowana przy użyciu katalizatora **2i** będącego pochodną piperolidyny. Fragment tiomocznika znajdujący się w aminokatalizatorze **2i** jest zdolny do utworzenia dwóch wiązań wodorowych. Autorzy pokazali, że tetraenamina **103** może pełnić funkcję dienofila w reakcji oksa-Dielsa-Aldera o odwróconym układzie elektronowym reagentów z pochodnymi izatyny **102**. Reakcja zachodzi w sposób regioselektywny z udziałem ostatniego, bogatego w elektrony wiązania podwójnego w tetraenaminie **103**. Łącznie zsyntezowano 19 różnych dihydropiranów **104** z wysokimi nadmiarami enancjo- i diastereoizomerycznymi oraz bardzo dobrą wydajnością.



Schemat 34. Dearomatyzacyjna aktywacja tetraenaminowa
Scheme 34. Dearomatizative tetraenamine activation

UWAGI KOŃCOWE

Omówione w niniejszym opracowaniu prace pokazują wyraźnie, że asymetryczna aminokataliza stanowi niezwykle użyteczne narzędzie syntetyczne służące wprowadzaniu chiralności do cząsteczek docelowych budując tym samym chemiczną i stereochemiczną różnorodność. Postęp, który dokonał się w tej dziedzinie asymetrycznej syntezy w ciągu ostatnich 20 lat jest ogromny, a wprowadzone rozwiązania nie do przecenienia. Pozwalają one bowiem na przeprowadzenie szerokiej gamy stereokontrolowanych transformacji związków karbonylowych przy użyciu łatwo dostępnych i tanich chiralnych amin jako katalizatorów.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują za wsparcie finansowe w ramach grantu OPUS Narodowego Centrum Nauki (numer umowy: 2016/23/B/ST5/01927).

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] (a) I. Rajjak-Shaikh, *J. Catal.* 2014, 35; (b) Anon, Recognizing the Best in Innovation: Breakthrough Catalyst, *R&D Magazine*, September 2005, 20.
- [2] (a) J.H. Clark, *Pure Appl. Chem.* 2001, 73, 103; (b) P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) A. Lapkin, D. Constable, D. Green Chemistry Metrics: Measuring and Monitoring Sustainable Processes; Wiley-Blackwell, 2008.
- [3] (a) E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, 1999; (b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-Interscience, New Jersey, 2007; (c) K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002, 41,

- 2024; (d) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2002, **41**, 2008; (e) W.S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2002, **41**, 1998.
- [4] C.A. Busacca, D.R. Fandrick, J.J. Song, C.H. Senanayake, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1825.
- [5] Wybrane prace przeglądowe na temat asymetrycznej organokatalizy: (a) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis*, 2009, 1583; (b) D. Kampen, C.M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.*, 2010, **291**, 395; (c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 632; (d) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K.A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 6890; (e) C. Quigley, Z. Rodríguez-Docampo, S.J. Connon, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 1443; (f) M. Tsakos, C.G. Kokotos, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 10199; (g) M. Dzięgielewska, J. Pięta, E. Kamińska, Ł. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 677; (h) H. Krawczyk, M. Dzięgielewska, D. Deredas, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 10268; (i) D.M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N.A. White, T. Rovis, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 9307; (j) H. Guo, Y.C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 10049.
- [6] Wybrane prace przeglądowe na temat asymetrycznej aminokatalizy: (a) B. List, *Chem. Commun.*, 2006, **8**, 819; (b) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5416; (c) S. Mukherjee, J.W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471; (d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138; (e) L. Jiang, Y.C. Chen, *Catal. Sci. Technol.*, 2011, **1**, 354; (f) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 9748; (g) Ł. Albrecht, H. Jiang, K.A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.*, 2014, **20**, 358.
- [7] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395.
- [8] (a) K.L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, Ł. Albrecht, K.A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* 2012, **45**, 248; (b) J.L. Li, T.Y. Liu, Y.C. Chen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 1491.
- [9] K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4243
- [10] A. Skrzyńska, M. Romaniszyn, D. Pomikło, Ł. Albrecht, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 5019
- [11] S. Frankowski, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Chem. Commun.*, 2019, **55**, 11675.
- [12] P. Drelich, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, **2016**, 4302.
- [13] S. Frankowski, J. Bojanowski, M. Saktura, M. Romaniszyn, P. Drelich, Ł. Albrecht, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 5000.
- [14] S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12973.
- [15] K. Liu, A. Chougnnet, W.D. Woggon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 5827.
- [16] Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, F. Cruz Acosta, C. Rodríguez-Esrich, R.L. Davis, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 2543.
- [17] Ł. Albrecht, G. Dickmeiss, C.F. Weise, C. Rodríguez-Esrich, K. A. Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 13109.
- [18] A. Skrzyńska, A. Albrecht, Ł. Albrecht, *Adv. Synth. Catal.*, 2016, **358**, 2838.
- [19] B. Han, Y.C. Xiao, Z.Q. He, Y.C. Chen, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4660.
- [20] M. Saktura, P. Grzelak, J. Dybowska, Ł. Albrecht, *Org. Lett.* DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00138.
- [21] J. Hejmanowska, M. Jasiński, G. Młostoń, Ł. Albrecht, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 11472.
- [22] P. Grzelak, M. Saktura, L. Sieroń, Ł. Albrecht, *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**, 2274.
- [23] Wybrane prace przeglądowe na temat aktywacji trienaminowej: (a) I. Kumar, P. Ramaraju, N.A. Mir, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 709; (b) H. Jiang, Ł. Albrecht, K.A. Jørgensen, *Chem. Sci.*, 2013, **4**, 2287; (c) I.D. Jurberg, I. Chatterjee, R. Tannert, P. Melchiorre, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 4869; (d) S. Reboredo, A. Parra, J. Alemán, *Asymmetric Organocatalysis*, 2013, 24.
- [24] Z.J. Jia, H. Jiang, J.L. Li, B. Gschwend, Q.Z. Li, X.A. Yin, J. Grouleff, Y.C. Chen, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 5053.
- [25] Z.J. Jia, Q. Zhou, Q.Q. Zhou, P.Q. Chen, Y.C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 8638.
- [26] K.S. Halskov, T.K. Johansen, R.L. Davis, M. Steurer, F. Jensen, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 12943.

- [27] A. Dieckmann, M. Breugst, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 3237.
- [28] A. Albrecht, A. Skrzyńska, A. Pietrzak, J. Bojanowski, Ł. Albrecht, *Asian J. Org. Chem.*, 2016, **5**, 1115.
- [29] A. Skrzyńska, P. Drelich, S. Frankowski, Ł. Albrecht, *Chem. Eur. J.*, 2018, **24**, 16543.
- [30] Y.K. Liu, M. Nappi, E. Arceo, S. Vera, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 15212.
- [31] Prace przeglądowe na temat reakcji dearomatyzacyjnych: (a) B.X. Xiao, X.Y. Gao, W. Du, Y.C. Chen, *Chem. Eur. J.* 2019, **25**, 1607; (b) A. Przydacz, A. Skrzyńska, Ł. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 63.
- [32] J.-L. Li, C.-Z. Yue, P.Q. Chen, Y.C. Xiao, Y.C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 5449.
- [33] H. Jiang, C. Rodriguez-Esrich, T. K. Johansen, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 10271.
- [34] A. Skrzyńska, A. Przydacz, Ł. Albrecht, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 5682.
- [35] J. Bojanowski, A. Skrzyńska, A. Albrecht, *Asian J. Org. Chem.*, 2019, **8**, 844.
- [36] Q.Q. Zhou, Y.C. Xiao, X. Yuan, Y.C. Chen, *Asian J. Org. Chem.*, 2014, **3**, 545.
- [37] J. Stiller, P.H. Poulsen, D.C. Cruz, J. Dourado, R.L. Davis, K.A. Jørgensen, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 2052.
- [38] X.L. He, H.R. Zhao, C.Q. Duan, W. Du, Y.C. Chen, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 804.

Praca wpłynęła do Redakcji 21 lutego 2020 r.