

PROFESOROWI JACKOWI GAWROŃSKIEMU
Z OKAZJI 70. URODZIN

KATALIZOWANE CYNKIEM ASYMETRYCZNE
HYDROSILILOWANIE KETONÓW I IMIN

ZINC-CATALYZED ASYMMETRIC
HYDROSILYLATION OF KETONES AND IMINES

Jadwiga Gajewy

*Zakład Stereochemii Organicznej, Wydział Chemii,
Uniwersytet im. A. Mickiewicza
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
e-mail: gajewy@amu.edu.pl*

Abstract

Wprowadzenie

1. Cynk i asymetryczne reakcje katalizowane cynkiem
2. Asymetryczne hydrosililowanie (AHS) prochiralnych związków zawierających wiązanie wielokrotne węgiel-heteroatom
3. Katalizowane kompleksami cynku z aminami AHS ketonów; 3.1. Reakcje AHS katalizowane makrocyclicznymi i acyklicznymi pochodnymi *trans*-1,2-diaminocykloheksanu; 3.2. Reakcje AHS katalizowane kompleksami cynku z ligandami iminowymi i oksazolinowymi; 3.3. Mechanizm i model stereochemiczny reakcji AHS ketonów
4. Asymetryczna aktywacja w reakcjach AHS; 4.1. Mechanizm reakcji AHS ketonów katalizowanej kompleksami $[Zn(\text{diamina})(OR)_2]$
5. Reakcje asymetrycznego hydrosililowania imin katalizowane kompleksami cynku

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane



Dr Jadwiga Gajewy ukończyła studia magisterskie w 2006 r. na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. A. Mickiewicza w Poznaniu. Następnie rozpoczęła studia doktoranckie na tym samym uniwersytecie, w Zakładzie Stereochemii Organicznej pod kierunkiem prof. dr hab. Jacka Gawrońskiego. Rozprawę doktorską pt. „Asymetryczne hydrosililowanie ketonów i imin katalizowane kompleksami cynku” obroniła z wyróżnieniem w 2011. Za pracę doktorską dr Gajewy została wyróżniona Nagrodą Prezesa Rady Ministrów (2012) oraz Nagrodą Sigma-Aldrich. Obecnie przebywa na stażu poddoktor-

skim na Uniwersytecie Genewskim, gdzie pracuje w grupie prof. Stefana Matile nad problemem katalizy małymi cząsteczkami organicznymi.

ABSTRACT

One of the fundamental research goals in modern chemistry is the development of efficient and selective procedures to access organic compounds. Among all of the methodologies developed so far, catalysis offers an efficient and economical approach to enantiomerically pure substances. In particular, transition metal catalysts modified by ligands, usually phosphines, are one of most successful examples of practical catalysis. Unfortunately, most of the applied metals (e.g., Pd, Rh, Ru, Ir) are low abundant, toxic and expensive. For this reason, recent research is focusing on their replacement by cheaper and low toxic metals. For example, the use of zinc can be of great interest, due to its abundance (0.0076% in the earth crust), biological relevance and distinct abilities. In the last two decades many scientific group have been working on finding new, high efficient and inexpensive catalytic system based on zinc for enantioselective transformations. It has been found that many of important organic reactions (for example aldol, Diels-Alder, Friedel-Crafts, Henry reactions) in their asymmetric version can be catalyzed by zinc complexes. One of them is also asymmetric reduction of double carbon-heteroatom bonds through addition of hydride (from silane). Hydrosilylation reduction is a promising alternative for the catalytic transformation of organic molecules to other reduction methods such as: hydrogenation and transfer hydrogenation owing to its operational simplicity and mild conditions. This review will give a general overview of the possible applications of zinc-catalyzed hydrosilylation of carbonyl compounds and imines. Since the understanding of mechanism of reaction is crucial for rational planning of new and more efficient ligands, some part of this article was devoted for mechanical considerations.

Keywords: asymmetric catalysis, hydrosilylation, zinc complexes, enantioselectivity, asymmetric activation

Słowa kluczowe: kataliza asymetryczna, hydrosililowanie, kompleksy cynku, enantjoselektywność, asymetryczna aktywacja

WPROWADZENIE

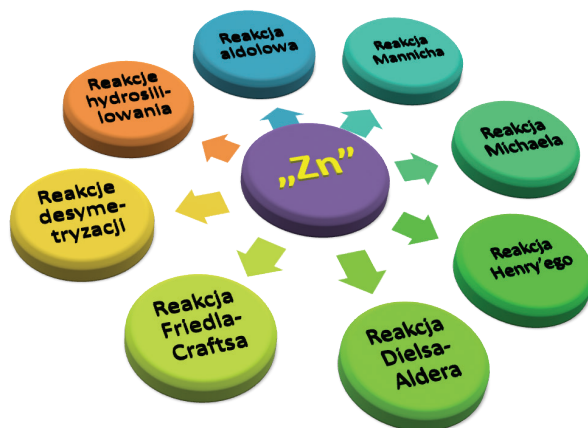
Asymetryczna kataliza kompleksami metali, głównie grup przejściowych, stanowi ważny, o ile nie najważniejszy sposób stereoselektywnego tworzenia nowych wiązań węgiel–węgiel lub węgiel–heteroatom. Mimo, że kataliza małymi cząsteczkami organicznymi (organokataliza) jest obecnie tematyką modną, a przez to dynamicznie rozwijaną [1–3], to jednak kompleksy metali są stosowane w niemal wszystkich przekształceniach chemicznych prowadzących do produktu(ów) nieracemicznego [4–6]. Uniwersalność katalizy kompleksami metali, możliwość tworzenia bardzo skomplikowanych struktur organicznych a zwłaszcza możliwość przekształceń związków chemicznych w sposób niezgodny z „klasyczną” chemią organiczną (np.: aromatyczna substytucja nukleofilowa w nieaktywowanych arenach) zostały docenione nie tylko przez liczne rzesze chemików, ale również przez Komitet Noblowski (Nagrody Nobla w 2001, 2005 i 2010 roku).

Statystycznie najczęściej stosowanymi jonami metali w syntezie asymetrycznej są pallad, tytan, miedź, rod i ruten. Jest to związane z jednej strony z szeroką gamą różnych reakcji katalizowanych przez te pierwiastki a z drugiej z łatwością tworzenia kompleksów, zwłaszcza z ligandami fosfinowymi. Kwestia, który z fragmentów katalizatora – metal czy ligand jest ważniejszy do powodzenia reakcji jest pytaniem bez odpowiedzi. Natomiast, o ile metal, w formie elementarnej lub jonu, umożliwia reakcję w ogóle, to ligand jest odpowiedzialny za aktywację metalu i/lub transfer chiralności.

1. CYNK I ASYMETRYCZNE REAKCJE KATALIZOWANE CYNKIEM

W porównaniu do jednego z najczęściej używanego w syntezie organicznej metalu, jakim jest np. pallad, o wiele bardziej dostępny i tani cynk nie jest specjalnie wykorzystany. Wyjątkami od reguły są addycje związków cynkoorganicznych do wiązań wielokrotnych węgiel–heteroatom, w tym reakcja Reformackiego. W tych reakcjach związek cynkoorganiczny jest substratem, stosowanym stechiometrycznie lub w nadmiarze, a katalizatorami są z reguły kompleksy innych metali.

Położenie cynku w układzie okresowym, czyli grupa 12, okres 4 wskazuje, że należy on do metali przejściowych, charakteryzuje się całkowicie zapełnioną powłoką $3d$ i dwoma elektronami walencyjnymi. W wyniku usunięcia elektronów z powłoki s powstają związki na drugim stopniu utlenienia, charakterystycznym dla tego pierwiastka. Ponieważ powłoka elektronowa d jest zapełniona i nie uczestniczy w tworzeniu wiązań, cynk w niewielkim stopniu przypomina typowe pierwiastki przejściowe. Typowa liczba koordynacyjna dla $Zn(II)$ to 4, kompleksy o liczbie koordynacyjnej 5 i 6 są znacznie mniej rozpowszechnione [7]. Liczba koordynacyjna 4 związana jest z tetraedryczną strukturą kompleksu.



Rysunek 1. Przykłady enancjoselektywnych reakcji katalizowanych kompleksami cynku
Figure 1. Examples of zinc-catalyzed enantioselective reactions

Dobrymi ligandami dla cynku są związki zawierające azot, zwłaszcza iminowy, lub będący fragmentem pierścienia aromatycznego. Cynk szczególnie łatwo tworzy wiązania z tlenem, zarówno koordynacyjne jak i kowalencyjne. Cechą szczególną związków zawierających wiązanie Zn–O jest ich zdolność do dimeryzacji i oligomeryzacji. Tworzące się struktury są z reguły nierozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych i nie wykazują aktywności katalitycznej (w warunkach homogenicznych).

W ostatniej dekadzie pojawiło się wiele publikacji, których autorzy stosowali z powodzeniem kompleksy cynku jako katalizatory reakcji enancjoselektywnych [8], takich jak, np.: aldolowa, Mannicha, Michaela, Henry’ego, Dielsa-Aldera, Friedla-Craftsa, reakcje desymetryzacji oraz hydrosililowania wiązań wielokrotnych węgiel-heteroatom (Rys. 1). Tym ostatnim reakcjom poświęcona zostanie dalsza część niniejszego opracowania.

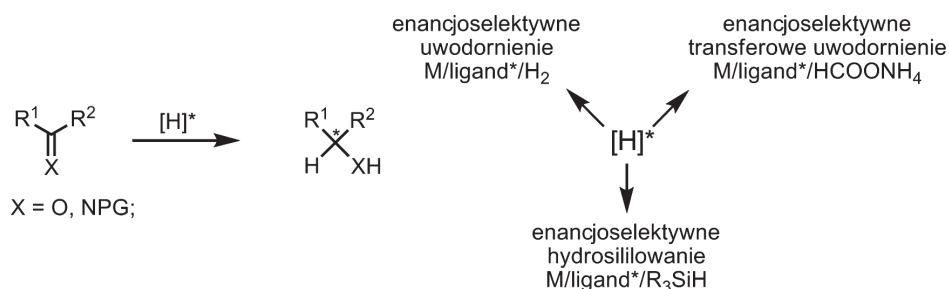
2. ASYMETRYCZNE HYDROSILILOWANIE (AHS) PROCHIRALNYCH ZWIĄZKÓW ZAWIERAJĄCYCH WIĄZANIE WIELOKROTNE WĘGIEL-HETEROATOM

Wnikliwa analiza monografii poświęconych syntezie stereoselektywnej [9] prowadzi do wniosku, że najszerszej omawiane są reakcje stosunkowo proste koncepcyjnie, jakimi są, np. katalizowane kompleksami metali reakcje tworzenia nowych centrów stereogenicznych z prochiralnych ketonów, imin bądź alkenów. Reakcje te można podzielić na trzy główne grupy. Pierwszą z nich będą stanowiły reakcje enancjoselektywnego uwodornienia, gdzie czynnikiem redukującym jest gazowy wodór. Enancjomerycznie wzbogacone produkty otrzymywane są wówczas, gdy stosowane są chiralne i optycznie czynne katalizatory, zawierające w strukturze metale grup

prześciowych, a czynnik redukujący to gazowy wodór. Reakcje uwodornienia umożliwiają syntezę produktu z wysoką wydajnością i czystością enancjomeryczną, jednakże ich wadą jest konieczność użycia drogich katalizatorów, wysokich ciśnień gazowego wodoru i/lub podwyższonej temperatury [4–6].

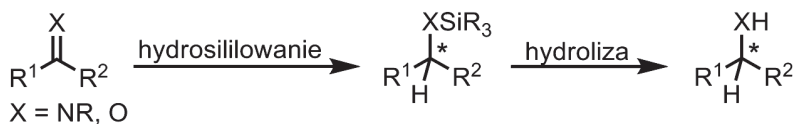
Druga grupa to reakcje asymetrycznego transferowego uwodornienia – reakcje formalnie bardzo proste do wykonania, ale z drugiej strony dosyć kapryśne i nie zawsze zapewniające powodzenie, gdzie czynnik redukujący (wodór) jest przenoszony w środowisku reakcji z donora (np. jonu mrówczanowego) na keton (Schemat 1) [10].

Alternatywą dla reakcji uwodornienia gazowym wodorem i transferowego uwodornienia są reakcje hydrosililowania, gdzie substytutem wodoru jest wodorosilan.



Schemat 1. Możliwe drogi asymetrycznej redukcji wiązań wielokrotnych węgiel-heteroatom
 Scheme 1. Possible ways to asymmetric reduction of multiple carbon-heteroatom bonds

Modyfikacja ta umożliwia prowadzenie redukcji w łagodnych warunkach, z użyciem łatwo dostępnych i niedrogich silanów. Ponadto, jeśli użyte zostaną chiralne ligandy, to w reakcji hydrosililowania wiązań wielokrotnych C=X (X = heteroatom) można otrzymać optycznie czynne produkty. Ta wersja reakcji nosi nazwę asymetrycznego hydrosililowania (AHS), a schemat ogólny pokazany jest poniżej (Schemat 2). Sekwencja reakcji: hydrosililowanie/hydroliza sililowanego produktu pośredniego prowadzi do enancjomerycznie wzbogaconego alkoholu lub aminy.



Schemat 2. Ogólny schemat asymetrycznego hydrosililowania
 Scheme 2. General scheme of asymmetric hydrosilylation

W ostatnich latach opublikowano wiele różnych metod asymetrycznego hydrosililowania ketonów i imin [11]. W większości z nich źródłem jonu wodorkowego jest tani, łatwo dostępny, nietoksyczny oraz niewrażliwy na wilgoć i powietrze poli(metylo-wodoro)siloksan (PMHS) [12]. Alternatywnie, jako czynniki reduku-

jące stosuje się monomeryczne silany, np.: difenylosilan (Ph_2SiH_2), tryfenylosilan (Ph_3SiH) lub trietoksylosilan ($(\text{EtO})_3\text{SiH}$). Przez analogię do często stosowanych w syntezie asymetrycznej siliowanych nukleofili [13], wodorosilany można traktować jako siliowane wodorki [14, 15].

Katalizatorami reakcji hydrosililowania są kompleksy Ti, Re, Fe, Ru, Rh, Ir, lub Cu pokazane na Rysunku 2. Z reguły tym samym kompleksem można katalizować zarówno reakcje hydrosililowania ketonów jak i imin. Jakkolwiek wyniki otrzymane przy użyciu katalizatorów bazujących na Ti, Re, Fe, Ru, Rh, Ir, lub Cu są spektakularne, ich zasadniczą wadę stanowią wysokie koszty syntezy ligandów i samych prekursorów (odpowiednich soli metali), ponadto związki tego typu wymagają specjalnych warunków przechowywania oraz wyszukanych technik prowadzenia reakcji.

Przykładowo, Buchwald i współpracownicy opracowali metodę asymetrycznego hydrosililowania ketonów przy użyciu tytanocenowego katalizatora **3**, aktywowanego w środowisku reakcji silanem [16]. Stosując zaledwie 1 mol% katalizatora otrzymano z ketonów arylo-alkilowych **1a** chiralne alkohole **2a** z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 99% (Rys. 2).

Z kolei reakcja asymetrycznego hydrosililowania ketonów, katalizowana równie skomplikowanym kompleksem żelaza z dwukleszczowym ligandem fosfinowym **L1**, została opisana przez Bellera i współpracowników [17]. Optycznie czynne produkty otrzymano ze zróżnicowanymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w przedziale 49–99%.

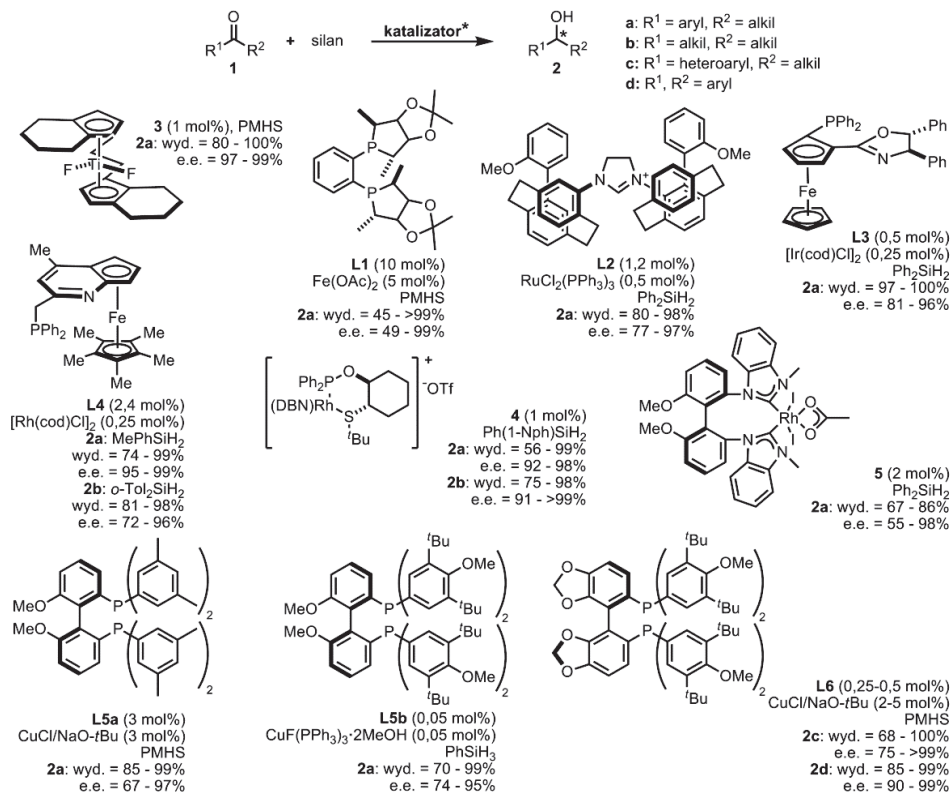
Kompleks $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ z *N*-heterocyklicznym karbenem **L2**, aktywowany AgOTf [18], pozwala na otrzymanie produktów redukcji z wydajnościami od 80 do 98% oraz indukcją asymetryczną od 77 do 97%, w zależności od zastosowanego substratu.

Z kolei aktywne katalizatory rodowe wymagają ligandów *N,P*-chelatujących. [19–23]. Ferrocenowy katalizator Uemury [$\text{Ir}(\text{L3})$] umożliwia ilościową redukcję ketonów, a produkty **2a** charakteryzowały się nadmiarami enancjomerycznymi w granicach 81–96% jeśli jako reduktor stosowano difenylosilan (Rys. 2) [19, 20].

Fu opisał metodę katalitycznego asymetrycznego hydrosililowania ketonów arylowych i alifatycznych przy użyciu kompleksu $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ z **L4** [21]. Redukcja ketonów alki-owo-arylowych prowadzi do otrzymania chiralnych alkoholi z indukcją asymetryczną sięgającą 99%, natomiast nadmiary enancjomeryczne uzyskiwane dla produktów hydrosililowania alifatycznych ketonów **1b** wynosiły 72–96% (Rys. 2).

Użycie 1 mol% kompleksu **4** wraz z $\text{Ph}(1\text{-Nph})\text{SiH}_2$ w reakcji AHS ketonów aromatycznych i alifatycznych **1a** i **1b** prowadzi do optycznie czynnych alkoholi, odpowiednio **2a** i **2b**, z bardzo wysokimi wydajnościami i indukcją asymetryczną sięgającą powyżej 99% [22]. Wykorzystanie zaprojektowanego przez Shi i współpracowników kompleksu rodu z *N*-heterocyklicznym karbenem **5**, w kombinacji z $(o\text{-Tol})_2\text{SiH}_2$ jako reduktorem w reakcji AHS różnych ketonów **1a** umożliwia

otrzymanie enancjomerycznie wzbogaconych produktów **2a** z wydajnościami sięgającymi 98% (e.e. 55–98%) [23].



Rysunek 2. Asymetryczne hydrosylilowanie ketonów katalizowane kompleksami Ti (**3**), Fe, Ru, Ir, Rh (**4**, **5**) oraz Cu z ligandami **L1-L6**

Figure 2. Asymmetric hydrosilylation of aromatic ketones catalyzed by: Ti (**3**), Fe, Ru, Ir, Rh (**4**, **5**) and Cu – complexes with **L1-L6** ligands

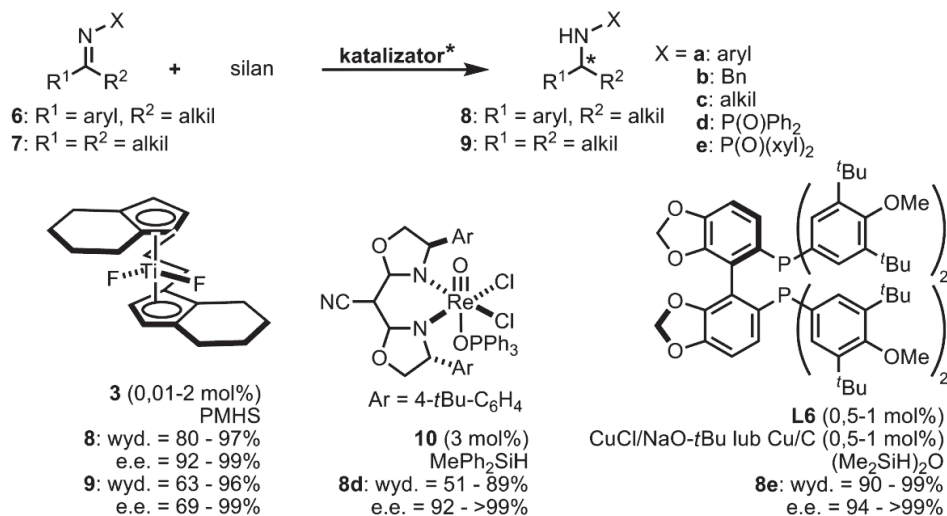
Reakcje hydrosylilowania prochiralnych ketonów przy użyciu kompleksów miedzi z ligandami fosfinowymi przebiegają z wysokim stopniem indukcji asymetrycznej. Katalizator Lipshutza – kompleks wodoru miedzi z dwukleszczowym ligandem (*R*)-3,5-xyl-MeO-BIPHEP (**L5a**) daje produkty z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 97% [24, 25]. Warunkiem jest zastosowanie jako reduktora poli(metylo-wodoro)siloksanu oraz równomolowych ilości CuCl i NaO-*t*Bu jako aktywatorów. Należy wspomnieć, że zmniejszenie ilości stosowanego katalizatora do 0,5 mol% i stosunku molowego substrat/ligand do 20000/1 nie spowodowało spadku enancjoselektywności reakcji.

Zastosowanie zmodyfikowanego liganda (*R*)-DTBM-MeO-BIPHEP (**L5b**) w połączeniu z CuF(PPh₃)₃·2MeOH oraz PMHS lub fenylosilanem umożliwiło

redukcję prochiralnych ketonów arylowych z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 95% [26].

Użycie sterycznie rozbudowanego liganda, jakim jest (*R*)-DTBM-SEGPHOS (0,05 mol%; **L6**) wraz z CuCl, NaO-*t*Bu i PMHS skutkowało redukcją heteroaromatycznych ketonów **1c** z wydajnościami 68-100% i nadmiarami enancjomerycznymi produktów **2c** sięgającymi powyżej 99% [27, 28]. Zastosowanie tego systemu katalitycznego umożliwiło także redukcję ketonów aromatycznych z indukcją asymetryczną w granicach 90–99% i wydajnością rzędu 85–99% [29].

Wspomniany wcześniej bazujący na tytanocenie katalizator Buchwalda **3** został wykorzystany również w reakcji asymetrycznego hydrosililowania imin [30–33] aromatycznych i alifatycznych (**6**, **7**), *N*-podstawionych grupami aromatycznymi (Ph lub PMP) [31, 32] grupą benzyłową [32], lub grupami alifatycznymi (Me lub Pr) (Rys. 3) [32, 33]. Chiralne aminy **8** i **9** otrzymano z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 99%, a ilość katalizatora zawierała się przedziale od 0,01 do 2 mol%.



Rysunek 3. Asymetryczne hydrosililowanie imin katalizowane kompleksami Ti, Re i Cu
 Figure 3. Asymmetric hydrosilylation of imines catalyzed by Ti, Re and Cu-complexes

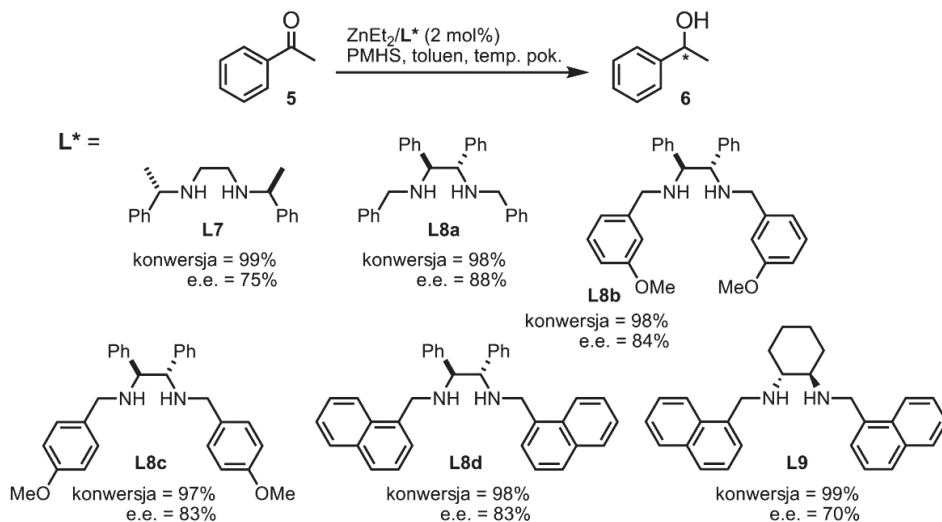
Asymetryczne hydrosililowanie aromatycznych imin przy użyciu katalizatora renowego opracowanego przez Toste (**10**) [34], w chlorku metylenu, prowadzi do optycznie czynnych amin, których nadmiary enancjomeryczne dochodziły do 99%, a wydajności do 89%.

Podobnie jak to miało miejsce w przypadku ketonów, katalizator Lipshutza – kompleks [CuCl(**L6**)] wymaga użycia *tert*-butanolanu sodu jako aktywatora i tetrametylodisiloksanu w roli reduktora [35, 36]. Katalizator ten umożliwia hydrosililowanie aromatycznych imin **7e** z wydajnościami produktów powyżej 90% i indukcją asymetryczną w granicach 94->99%.

3. KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU Z AMINAMI AHS KETONÓW

Jak wynika nawet z tego bardzo pobieżnego przeglądu reakcje AHS katalizowane kompleksami Ru, Rh czy Cu prowadzą do spektakularnych wyników, ale jednocześnie ich zasadniczą wadą jest koszt prekursorów, złożona struktura ligandów a zwłaszcza duża wrażliwość kompleksów na warunki zewnętrzne.

Alternatywę metodę dla katalizy drogimi metalami typu Ru lub Rh zaproponował Mimoun, wykorzystując do redukcji prochiralnych ketonów kompleksy cynku z chiralnymi iminami, pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi diaminami i amino alkoholami [37, 38]. Procedura opracowana przez Mimouna i współpracowników wykorzystywała katalizator tworzony *in situ* z dietylocynku, odpowiedniego liganda (w ilości 2 mol%), oraz 1,1 równoważnika molowego poli(metylo-wodoro)siloksanu (PMHS) jako reduktora. Reakcje prowadzono w toluenie w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Spośród szerokiej gamy przebadanych ligandów najlepsze rezultaty w testowej reakcji AHS acetofenonu uzyskano dla chiralnych drugorzędowych diamin, stanowiących pochodne 1-fenyletyloaminy (**L7**), 1,2-difenyl-1,2-diaminoetanu (**L8a-L8d**), oraz *trans*-1,2-diaminocykloheksanu (**L9**, Rys. 4) [38].



Rysunek 4. Ligandy stosowane przez Mimouna i współpracowników w reakcjach katalizowanego cynkiem AHS acetofenonu

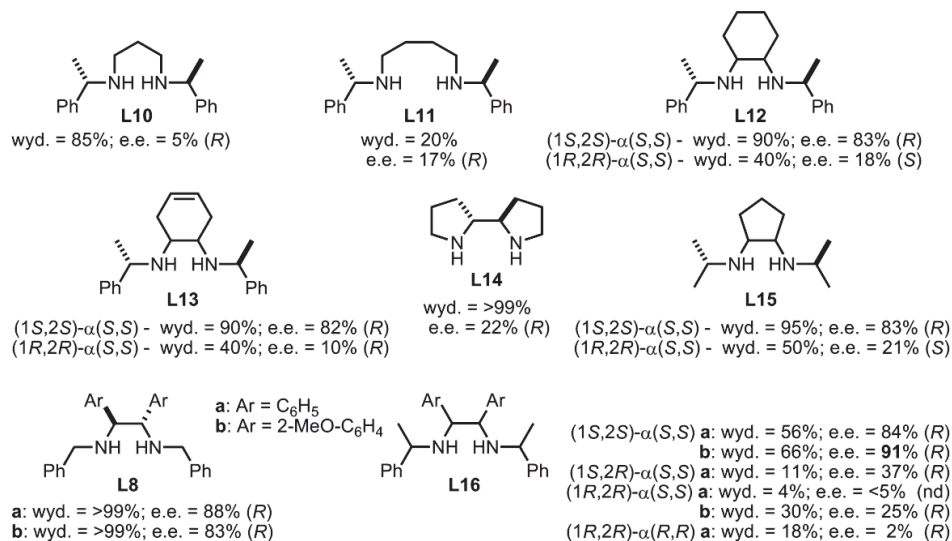
Figure 4. Ligands used by Mimoun and co-workers in asymmetric hydrosilylation of acetophenone catalyzed by Zn-complexes

Przedmiotem zainteresowania zespołu Mimouna było również wykorzystanie różnych prekursorów cynkowych w kombinacji z wyselekcjonowanymi ligandami. Wynikiem tych badań było opracowanie dwóch metod katalitycznych zastosowanych następnie do redukcji różnych prochiralnych ketonów. Według pierwszej z nich jako katalizator stosowano kompleks otrzymany z równomolowych ilości $ZnEt_2$

oraz (*R,R*)-*N,N'*-bis(1-fenyletyloamino)etanu (**L7**) a także PMHS w roli reduktora. Natomiast w drugiej metodzie wykorzystano octan cynku (2 mol%) w połączeniu z **L7** (2 mol%) i aktywatorem (3 mol%) – Vitride ($\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$). Obie metody umożliwiły otrzymanie optycznie czynnych alkoholi z nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 15–81% [37, 38].

Pionierskie prace Mimouna skłoniły inne grupy badawcze do opracowania bardziej efektywnych metod asymetrycznego hydrosylilowania katalizowanego kompleksami cynku [39].

Na przykład, zespoły Carpentiera i Walsha testowały jako ligandy cynku pochodne *N,N'*-bis(1-fenyletyloamino)etanu (**L8**) zawierające rozmaite modyfikacje łącznika etylenowego [40–42]. Modyfikacje te polegały głównie na wprowadzeniu w strukturę liganda dodatkowych centrów stereogenicznych, lub na wydłużeniu łącznika węglowego pomiędzy atomami azotu. Na Rysunku 5 przedstawiono struktury badanych ligandów oraz wydajności (lub konwersje substratów) i oznaczone nadmiary enancjomeryczne produktów reakcji AHS acetofenonu.



Rysunek 5. Ligandy stosowane w reakcjach asymetrycznego hydrosylilowania acetofenonu katalizowanych kompleksami [Zn(diamina)]

Figure 5. Ligands used in asymmetric hydrosilylation of acetophenone catalyzed by [Zn(diamine)] complexes

W reakcjach, w których stosowano ligandy charakteryzujące się obecnością kilku centrów stereogenicznych (**L8**, **L12**, **L13**, **L15**, **L16**), nie obserwowano prostej zależności pomiędzy konfiguracją benzyłowego atomu węgla a enancjoselektywnością reakcji. Z tego względu sposób indukcji asymetrycznej dla reakcji katalizowanych tymi ligandami nie został w pełni wyjaśniony [40].

Widoczny jest jednak efekt długości łącznika $(\text{CH}_2)_n$ między atomami azotu: w porównaniu do liganda **L7** homologi **L10** i **L11** są znacznie mniej aktywne. Natomiast użycie liganda **L14** charakteryzującego się mniejszą labilnością konformacyjną pozwoliło otrzymać produkt z wydajnością ilościową, ale z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym. W przypadku ligandów **L12**, **L13**, **L15** można dostrzec działanie diastereo selekcji. Konfiguracja liganda all-*S* wywołuje efekt wzmacniający – produkt hydrosililowania charakteryzuje się wysokim nadmiarem enancjomerycznym (powyżej 80%) i konfiguracją *R* nowoutworzonego centrum stereogenicznego. Dla konfiguracji liganda (1*R*,2*R*)- α (*S*,*S*) widać niezgodne działanie centrów stereogenicznych, prowadzące do niskiego nadmiaru enancjomerycznego (21% i mniej) oraz niewysokiej wydajności produktu (poniżej 50%) [38, 41, 42].

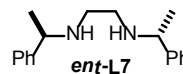
Najwyższy nadmiar enancjomeryczny produktu (e.e. 91%) osiągnięto używając dietylocynku i liganda (1*S*,2*S*)- α (*S*,*S*)-**L16b**. Autorzy postulują, że jest to wynikiem usztywnienia struktury liganda poprzez zahamowanie rotacji wokół wiązania C(1)-C(2) wynikającej z obecności dużych podstawników 2-metoksyfenylowych [40].

Spośród testowanych silanów (PMHS, difenylosilan, trietylosilan, trietoksylan) oraz związków cynkoorganicznych (ZnR_2 , gdzie R = Et, *i*Pr, Ph), dietylocynk w kompleksie z (*R*,*R*)-*N,N'*-etyleno-bis(1-fenyletylo)aminą (*ent*-**L7**) i PMHS okazały się najlepszym wyborem [41, 42] w reakcjach hydrosililowania różnych prochiralnych ketonów (Tab. 1).

Tabela 1. Wpływ źródła cynku oraz silanu na katalizowaną kompleksem cynku z *ent*-**L7** redukcję acetofenonu

Table 1. Influence of a zinc precursor and silane on [Zinc-*ent*-**L7**]-catalyzed reduction of acetophenone

Lp.	ZnR ₂ ; (R =)	Silan	Czas [godz.]	Wyd. [%]	e.e. [%], (konf.)
1	<i>i</i> Pr	PMHS	48	>99	76 (<i>S</i>)
2	Ph	PMHS	18	31	82 (<i>S</i>)
3	Et	PMHS	44	19	82 (<i>S</i>)
4	Et	Et ₃ SiH	48	0	—
5	Et	Ph ₂ SiH ₂	5	>99	79 (<i>S</i>)
6	Et	PhSiH ₃	18	>99	76 (<i>S</i>)

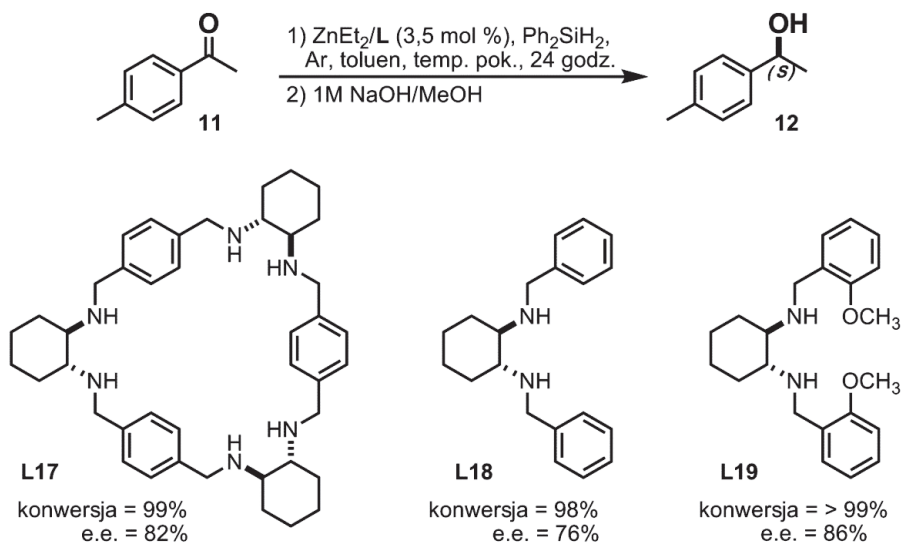


3.1. REAKCJE AHS KATALIZOWANE MAKROCYKLICZNYMI I ACYKLICZNYMI POCHODNYMI *TRANS*-1,2-DIAMINOCYKLOHEKSANU

Jakkolwiek ligandy oparte na optycznie czynnym *trans*-1,2-diaminocykloheksanie (DACH-u) stosowane były już wcześniej to systematyczne badania nad wpływem struktury liganda na enancjoselektywność reakcji AHS przeprowadzone zostały w zespole Gawrońskiego. Celem tych badań było opracowanie najlepszego układu katalizycznego do redukcji prochiralnych ketonów, a zwłaszcza zastosowa-

nie makrocyklicznych pochodnych DACH-u (trianglamin) jako ligandów [43–45]. Badania możliwości syntezy i określenie struktury tego typu ligandów, zapoczątkowane pionierskimi pracami Gawrońskiego, były przedmiotem zainteresowań wielu grup badawczych [46–50]. Co ciekawe jak do tej pory istnieją nieliczne precedensy literaturowe dotyczące wykorzystania w syntezie asymetrycznej bądź rozpoznaniu molekularnym trianglamin i związków pokrewnych [51–53].

Testowe reakcje AHS 4-metyloacetofenonu prowadzono przez 24 godziny w temperaturze pokojowej używając 3,5 mol% katalizatora generowanego *in situ* z równomolowych ilości dietylocynku i odpowiedniej aminy. Jako ligandy stosowano makrocykliczne oraz acykliczne pochodne enancjomerycznie czystego *trans*-(1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu. Spośród kilkudziesięciu przetestowanych kombinacji ligand/ $ZnEt_2$ /silan najlepsze rezultaty – czyli nadmiar enancjomeryczny oraz wydajność, uzyskano stosując difenylosilan w połączeniu z makrocykliczną trianglaminą (**L17**), lub acyklicznymi ligandami: (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dibenzylo-diaminocykloheksanem (**L18**) i (1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(2-metoksybenzylo)-1,2-diaminocykloheksanem (**L19**) (Rys. 6) [43, 44].



Rysunek 6. Makrocykliczne i acykliczne pochodne DACH-u stosowane w reakcjach katalizowanego cynkiem AHS 4-metyloacetofenonu

Figure 6. Macrocytic and acyclic DACH derivatives used in AHS reactions of 4-methylacetophenone

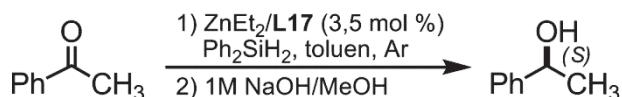
Analiza struktury trianglaminy **L17** prowadzi do oczywistej konkluzji, iż charakteryzuje się ona obecnością sześciu grup aminowych w strukturze, co daje teoretycznie możliwość koordynacji maksymalnie do trzech jonów cynku. Zatem uzasadnione jest pytanie o możliwość wykorzystania jednocześnie wszystkich centrów koordynacyjnych.

Reakcje AHS acetofenonu z wykorzystaniem odpowiednio: 1 równoważnika molowego, 2 równoważników molowych oraz 3 równoważników molowych dietylocynku przypadających na 1 równoważnik molowy trianglaminy **L17** (Tab. 2) prowadzą do konkluzji, że najwyższy stopień indukcji asymetrycznej można osiągnąć, gdy ligand i ZnEt_2 zmieszane są w stosunku 1:1 [43].

Stosunek Zn-ligand 2 do 1 powoduje spadek stopnia indukcji asymetrycznej o 12%, natomiast zastosowanie 3 równoważników molowych ZnEt_2 na jeden równoważnik **L17** powoduje drastyczne obniżenie enantjoselektywności reakcji (Tab. 2, pozycje 1–3). Obniżenie temperatury prowadzenia reakcji do -25°C z równoczesnym wydłużeniem czasu jej trwania do 69 godzin prowadziło jedynie do niewielkiego wzrostu indukcji asymetrycznej, jednakże generalna tendencja spadkowa została zachowana (Tab. 2, pozycje 4–6).

Tabela 2. Reakcje AHS acetofenonu z użyciem odpowiednio: 1, 2 oraz 3 równoważników molowych dietylocynku przypadających na 1 równoważnik molowy trianglaminy **L17**

Table 2. Asymmetric hydrosilylation of acetophenone with the use of: 1, 2 and 3 equivalents of ZnEt_2 with 1 equivalent of triethylamine **L17**

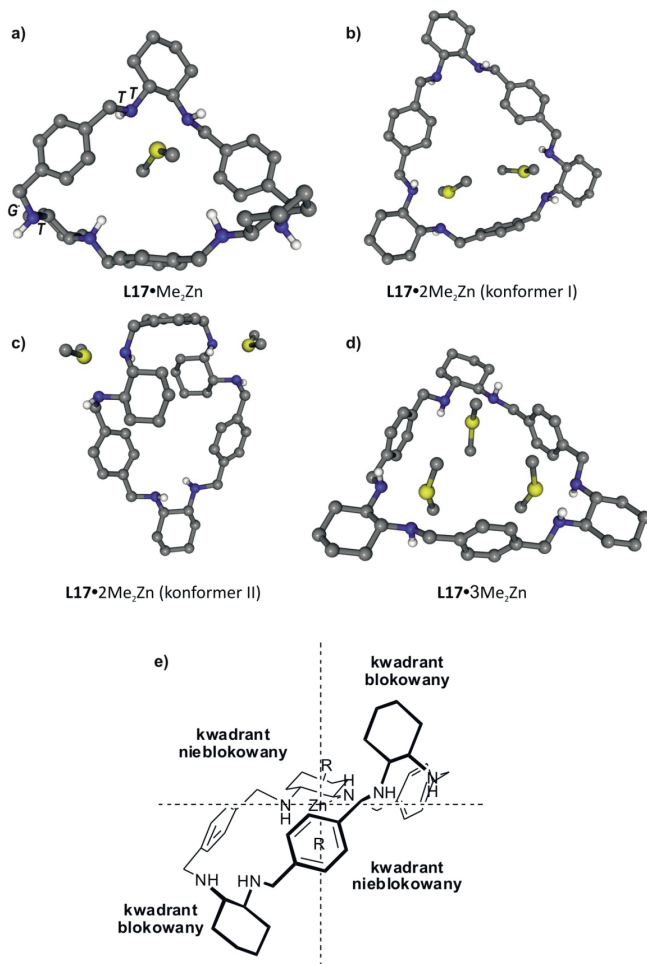


Lp.	Temp. [$^\circ\text{C}$]	Czas [godz.]	Ligand/ ZnEt_2 [r.m./r.m.] ^{a)}	Konw. ^{b)} [%]	E.e. ^{b)} [%]
1	20	24	1 / 1	99	80 (S)
2	20	24	1 / 2	93	73 (S)
3	20	24	1 / 3	98	12 (S)
4	-25	69	1 / 1	>99	84 (S)
5	-25	69	1 / 2	85	82 (S)
6	-25	69	1 / 3	>99	63 (S)

a) r.m. – skrót terminu „równoważnik molowy”; b) Konwersje i nadmiary enantjomeryczne produktu oznaczono na podstawie analizy HPLC z kolumną chromatograficzną z chiralnym wypełnieniem – CHIRALPAK IA.

Obliczenia kwantowo-mechaniczne (B3LYP/6-31G(d)) struktur kompleksów trianglaminy **L17** z jedną, dwoma oraz trzema skoordynowanymi cząsteczkami ZnMe_2 umożliwiły określenie wpływu stechiometrii kompleksów trianglaminy **L17** z dialkilocynkiem na efektywność reakcji hydrosililowania ketonów i dowiodły, iż optymalną strukturę ma kompleks, w którym na jedną cząsteczkę liganda **L17** przypada jedna cząsteczka $\text{Zn}(\text{alkil})_2$ (Rys. 7). Kompleks $[\text{ZnMe}_2(\text{L17})]$ charakteryzuje się taką samą sekwencją kątów torsyjnych ($\text{C}^*-\text{C}^*-\text{N}-\text{C}$ i $\text{C}^*-\text{N}-\text{C}-\text{C}_{\text{ar}}$), która występuje w wolnym ligandzie [54]. W sytuacji, gdy z trianglamina **L17** skoordynowane są dwie cząsteczki ZnMe_2 , możliwe jest powstanie dwóch niskoenergetycznych struktur (I i II), znacznie się różniących. Jedna z nich charakteryzuje się wysoką symetrią, oraz cząsteczkami dimetylocynku skoordynowanymi wewnątrz

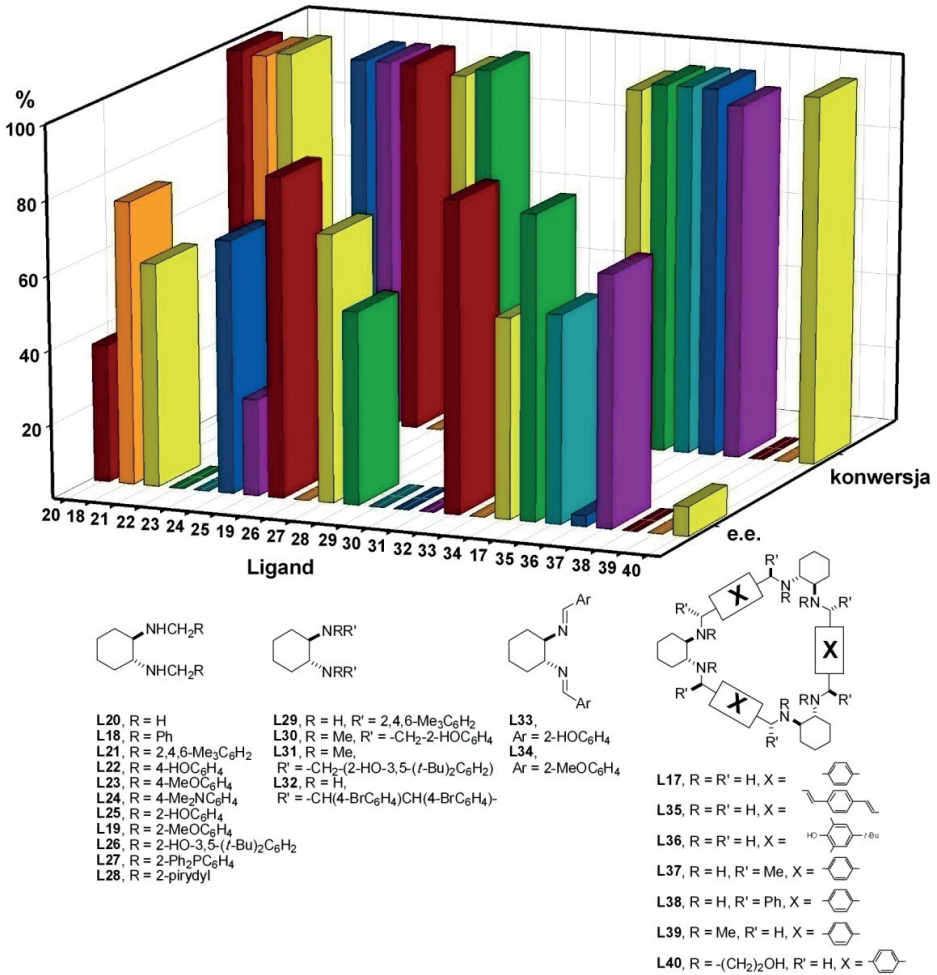
luki makrocykla (I). Natomiast druga, ma bardzo pofałdowaną strukturę, a skoordynowane atomy cynku znajdują się na zewnątrz liganda (II). Dla trzech cząsteczek dimetylocynku kompleks charakteryzuje się najwyższą symetrią D_3 (Rys. 7) i najniższą efektywnością.



Rysunek 7. Obliczone metodą B3LYP/6-31G(d) struktury kompleksów triethylminy **L17** z $ZnMe_2$, oraz podział kompleksu na kwadranty (e). Niektóre atomy wodoru zostały usunięte w celu zapewnienia większej przejrzystości rysunku

Figure 7. Calculated at the B3LYP/6-31G(d) level lowest-energy structures of triethylamine [**L17**• $ZnMe_2$] complexes and its division into quadrants. Hydrogen atoms are omitted for clarity

Obliczona struktura $[ZnMe_2(L17)]$ wykazuje duże podobieństwo do struktur kompleksów rutenowych stosowanych powszechnie w reakcjach asymetrycznego uwodornienia. Zarówno w przypadku $[ZnMe_2(L17)]$ jak i kompleksów fosfinowych rutenu o symetrii C_2 , możemy wyróżnić dwa zajęte i dwa wolne kwadranty ograniczające dostęp substratu do centrum aktywnego [55].



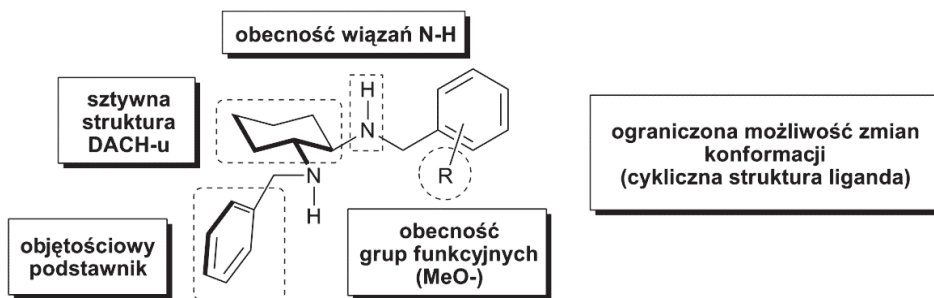
Rysunek 8. Wpływ struktury liganda na enancjoselektywność AHS 4-metyloacetofenonu

Figure 8. Effect of ligand structure on enantioselectivity of AHS of 4-methylacetophenone

Poprawa efektywności działania badanych układów katalitycznych może nastąpić na skutek modyfikacji struktury liganda, a to z kolei może być realizowane na kilka sposobów, takich jak, np.:

- modyfikacja luki koordynacyjnej makrocykla (zwiększenie lub zmniejszenie pierścienia, zwiększenie lub zmniejszenie labilności konformacyjnej);
- wprowadzenie dodatkowych zawad sterycznych np. w pozycjach benzylo- wych;
- wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych np. hydroksylowych;
- wprowadzenie dodatkowych grup mających zdolność koordynacji atomu cynku, np. PPh₂.

Porównując wyniki otrzymane dla reakcji hydrosylilowania 4-metyloacetofenonu, katalizowanych kompleksami cynku z różnymi ligandami (**L17-L40**, Rys. 8) można dostrzec pewną tendencję. Nieskuteczne są te ligandy, które są aminami trzeciorzędowymi, charakteryzującą się obecnością grup OH lub ich struktura uniemożliwia albo utworzenie kompleksu albo skuteczne związanie substratu z katalizatorem. Efektywne są natomiast niemodyfikowane ligandy cykliczne i pochodne benzylove.

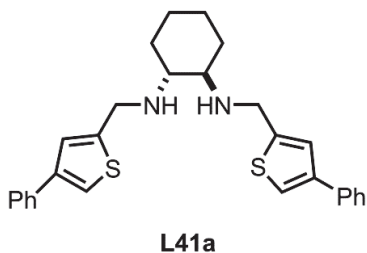


Rysunek 9. Czynniki strukturalne warunkujące efektywne prowadzenie reakcji AHS ketonów
Figure 9. Structural factors which determine efficiency of AHS reactions of ketones

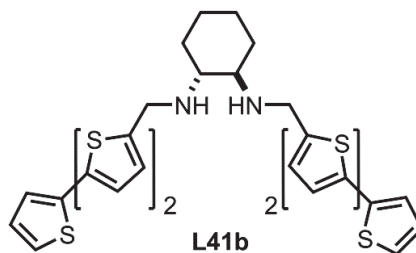
Opierając się na wynikach doświadczeń przeprowadzonych z wykorzystaniem kilkudziesięciu strukturalnie zróżnicowanych ligandów na bazie (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu określono czynniki strukturalne warunkujące efektywne prowadzenie reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów (Rys. 9) [44]. Są nimi: a) sztywna struktura diaminocykloheksanu; b) obecność wiązania N–H (reakcje z użyciem ligandów iminowych oraz będących trzeciorzędowymi aminami nie zakończyły się powodzeniem); c) objętościowy podstawnik atomu azotu; d) dodatkowe grupy funkcyjne (szczególnie metoksylowa) w pozycji *ortho* pierścienia fenylowego; e) ograniczona możliwość zmian konformacji liganda zapewniana np. jego cykliczną strukturą.

Efektywność katalizatorów [Zn(diamina)] można zmienić również poprzez wprowadzenie w strukturę liganda dodatkowego heteroatomu, mającego w założeniu stanowić dodatkowe centrum koordynacyjne dla jonu cynku. Testowanymi związkami, zawierającymi atomy siarki, były symetryczne (**L41a** i **L41b**) [56, 57] i niesymetryczne (**L42** i **L43**) [58] pochodne *trans*-(1,2)-diaminocykloheksanu (Rys. 10).

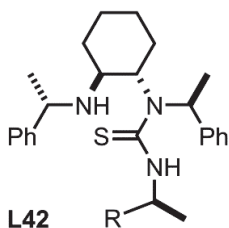
Aktywność katalityczną liganda **L41a** (6 mol%) testowano w kompleksie z octanem cynku (5 mol%), przy użyciu dwóch równoważników molowych dietoksymetylosilanu jako reduktora, a reakcje prowadzono w tetrahydrofuranie. Nadmiary enancjomeryczne reakcji hydrosylilowania różnych prochiralnych ketonów wahały się od 67 do 92% (w przypadku 1-naftyloetanolu), przy wydajnościach reakcji 63–99% (Rys. 10) [56].



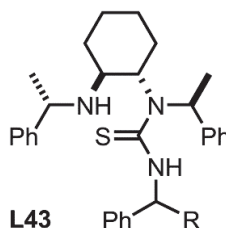
wyd. = 99%, e.e. = 69% (S)



wyd. = 73%, e.e. = 83% (S)



a: R = Ph; wyd. = 33%, e.e. = 75% (R)
b: R = 2-Nph; wyd. = 38%, e.e. = 46% (R)



a: R = H; wyd. = 54%, e.e. = 38% (R)
b: R = Ph; wyd. = 31%, e.e. = 57% (R)

Rysunek 10. Ligandy *N,S*-chelatujące stosowane w reakcji AHS acetofenonu

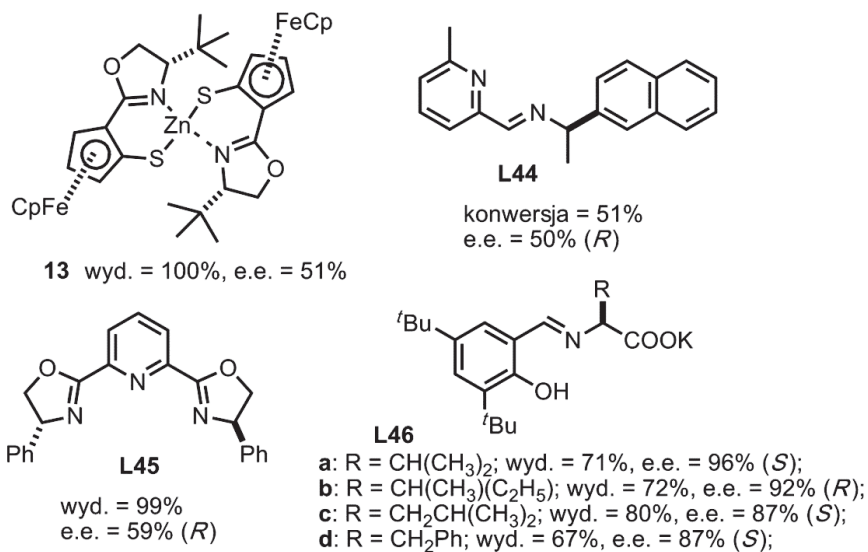
Figure 10. *N,S*-Chelating ligands used in AHS reaction of acetophenone

Kombinacja równomolowych ilości liganda **L41b** i dietylocynku (5 mol%) oraz 5 równoważników molowych PMHS, została użyta w reakcji redukcji pochodnych acetofenonu. Otrzymano chiralne alkohole z nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w granicach 72–83% i wydajnościami produktów rzędu 52–75%. Najlepszy wynik uzyskano w reakcji AHS propiofenonu otrzymując (*S*)-1-fenylpropanol z wydajnością 73% i nadmiarem enancjomerycznym 83% [57].

Acetofenon zredukowano również przy użyciu katalizatorów złożonych z równomolowych ilości dietylocynku i tiomocznikowych pochodnych (1*S*,2*S*)-*trans*-diaminocykloheksanu **L42** i **L43**. Określono wpływ użytego rozpuszczalnika, ilości reduktora – PMHS (1,2 i 5 równoważników molowych) oraz ilości katalizatora (5 i 10 mol%), na indukcję asymetryczną i wydajność reakcji. W tych reakcjach najbardziej efektywnym ligandem był **L42a** w kompleksie z ZnEt_2 (5 mol%), w połączeniu z PMHS w ilości 5 równoważników molowych i toluenem, jako rozpuszczalnikiem. (*R*)-1-Fenyletanol otrzymany z wydajnością 33% w powyższych warunkach charakteryzował się nadmiarem enancjomerycznym 75% [58].

3.2. REAKCJE AHS KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU Z LIGANDAMI IMINOWYMI I OKSAZOLINOWYMI

Riant wraz ze współpracownikami wprowadził kompleks cynku z ferrocenylo-oksazoliną **13**. Metoda opracowana przez zespół Rianta zakładała aktywację kompleksu **13** poprzez ogrzanie go do 35–80°C z PMHS, w celu wygenerowania formy aktywnej katalizatora, czyli wodorkowego kompleksu cynku. Aktywny katalizator, w połączeniu z PMHS (1,1 równoważnika molowego) testowano w reakcji AHS acetofenonu w celu optymalizacji warunków reakcji. Zoptymalizowaną metodę katalityczną (5 mol% **13**, PMHS, THF, temp. 60°C) zastosowano do redukcji rozmaitych ketonów uzyskując chiralne alkohole z nadmiarami enancjomerycznymi rzędu 9–51% i ilościową konwersją substratu (Rys. 11) [59].



Rysunek 11. Ligandy i kompleksy oksazolinowe (**13**, **L45**) oraz iminowe (**L44**, **L46**) stosowane w reakcji AHS acetofenonu

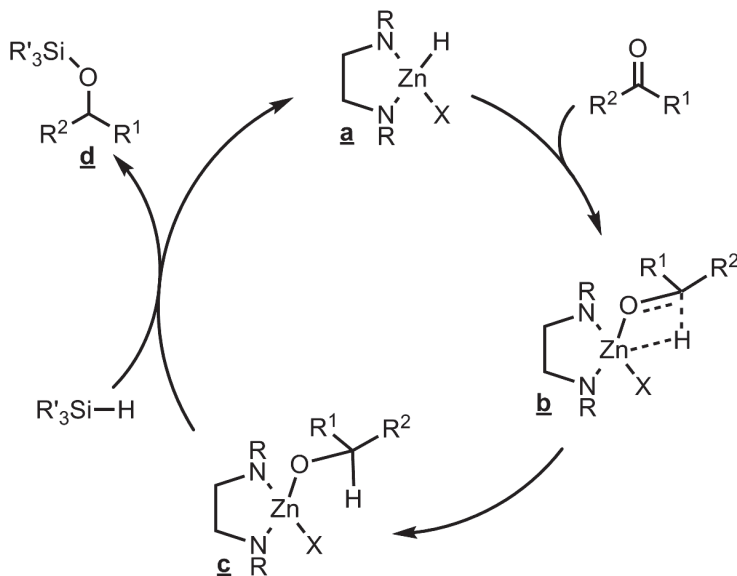
Figure 11. Oxazoline (**9**, **L45**) and imine (**L44**, **L46**) ligands and complexes used in AHS reaction of acetophenone

Kilka grup badawczych zastosowało w reakcjach asymetrycznego hydrosyloowania ketonów ligandy iminowe [60–62]. W pracy opublikowanej przez Bergin i współpracowników zaproponowano zastosowanie tworzonych *in situ* ligandów iminowych w połączeniu z ZnEt₂ (20 mol%) i PMHS (1,2 równoważnika molowego), reakcje prowadzono w toluenie [60]. Jednakże pomimo przetestowania wielu różnych ligandów uzyskane nadmiary enancjomeryczne nie przekroczyły 50% (dla **L44**). Użycie przez grupę Bellera [61] oksazolinowych ligandów iminowych okazało się nieznacznie skuteczniejsze – zastosowanie ligandu **L45** w kombinacji z dietylocynkiem (1 mol%) i PMHS (5 równoważników molowych) z wykorzystaniem tetra-

hydrofuranu jako rozpuszczalnika pozwoliło na redukcję acetofenonu z 59% indukcją asymetryczną i 99% konwersją substratu (Rys. 11) [60, 61]. Najskuteczniejsze okazały się zaproponowanie przez Lai i Penga zasady Schiffa tworzone z pochodnych aldehydu salicylowego i chiralnych α -aminokwasów (**L46a-d**) [62]. Reakcje prowadzono z użyciem 3 mol% katalizatora w temperaturze -40°C , w mieszaninie rozpuszczalników THF/*tert*-butanol (v/v 3:0,4), gdzie źródłem wodoru był trietoksyilan (2,5 równoważnika molowego). W tak dobranych warunkach, stosując jako substrat acetofenon, osiągnięto 70–96% nadmiary enancjomeryczne oraz wydajności produktu rzędu 67–85%.

3.3. MECHANIZM I MODEL STEREOCHEMICZNY REAKCJI AHS KETONÓW

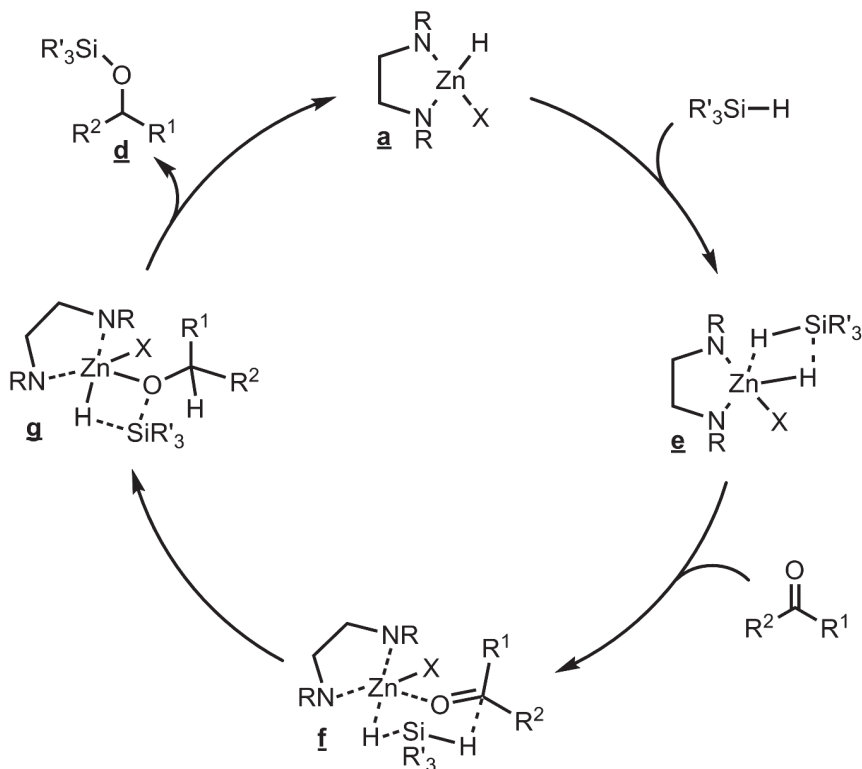
Mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów katalizowanych kompleksami cynku z diaminami nie jest do końca poznany. Bazując na danych eksperymentalnych, Mimoun zaproponował trzy prawdopodobne ścieżki reakcji [38]. Według pierwszej z nich (Schemat 3) do kompleksu aktywnego, którym jest wodorkowy kompleks cynku **a** koordynuje keton, po czym następuje przeniesienie wodorku z atomu cynku na atom węgla grupy karbonylowej z utworzeniem kompleksu **c**. Reakcja zachodzi przez stan przejściowy **b** – charakteryzujący się obecnością pięciowiązalnego atomu cynku. Po reakcji z cząsteczką silanu następuje uwolnienie produktu (sililowanego alkoholu **d**) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu aktywnego **a**.



Schemat 3. Proponowany cykl katalityczny asymetrycznego hydrosililowania ketonów przebiegający przez stan przejściowy charakteryzujący się pięciowiązalnym atomem cynku (**b**)

Scheme 3. Proposed catalytic cycle for asymmetric hydrosilylation of ketones with pentavalent zinc atom transition state (**b**)

W alternatywnym mechanizmie (Schemat 4) [38], do kompleksu aktywnego **a** w pierwszym etapie wiąże się silan, w wyniku czego powstaje kompleks **e**, do którego następnie koordynuje keton. Podczas przyłączania ketonu zachodzi wymiana ligandów połączonych z atomem azotu – miejsce jednego z wodorków zajmuje karbonylowy atom tlenu. Przeniesienie anionu wodorkowego z silanu na karbonylowy atom węgla następuje poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy **f** z utworzeniem kompleksu **g**. Ostatni etap stanowi uwolnienie produktu **d** i odtworzenie wyjściowego kompleksu **a**.

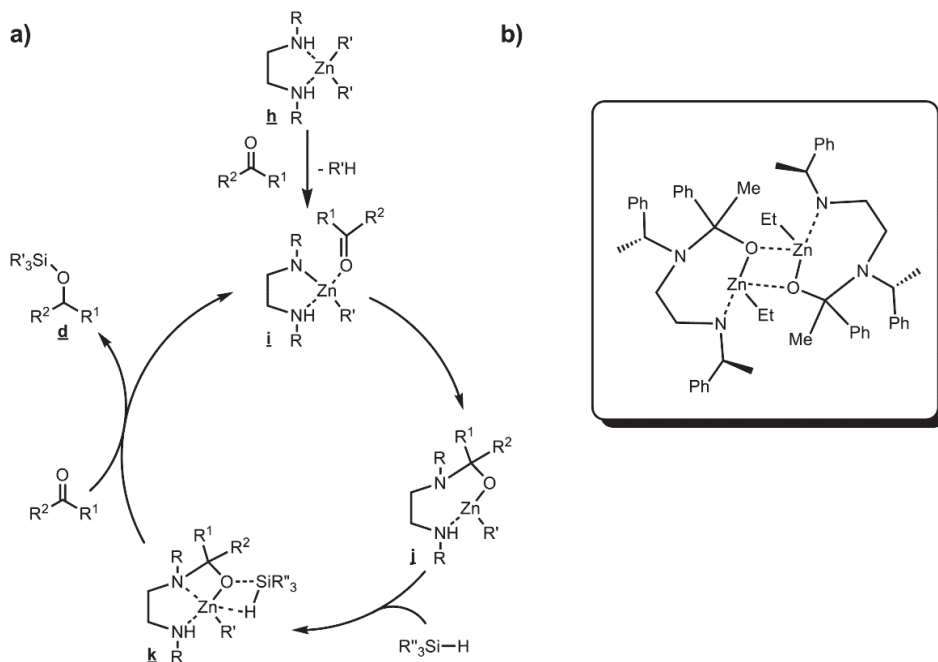


Schemat 4. Proponowany mechanizm reakcji AHS ketonów przebiegający poprzez cykliczny sześcioczłonowy stan przejściowy **f**

Scheme 4. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of ketones which run by six-membered transition state (**f**)

W trzecim, zaproponowanym przez Mimouna i współpracowników cyklu katalitycznym [38], ligand aminowy bierze bezpośredni udział w aktywacji substratu (Schemat 5a). Według tej propozycji do kompleksu $[Zn(\text{diamina})]$ (**h**) w pierwszym etapie jest koordynowany keton i tworzy się kompleks **i**. Na skutek insercji grupy karbonylowej między wiązanie Zn–N w następnym etapie cyklu tworzy się kompleks **j**, którego powstawanie zostało potwierdzone eksperymentalnie przez autorów poprzez pomiary dyfrakcyjne dimeru (**j**)₂ (Schemat 5b). Po koordynacji silanu do **j**

zachodzi reakcja redukcji poprzez kompleks przejściowy **k**. Po dodaniu następczej cząsteczki ketonu zostaje uwolniony produkt **d** i odtwarza się kompleks **i**.

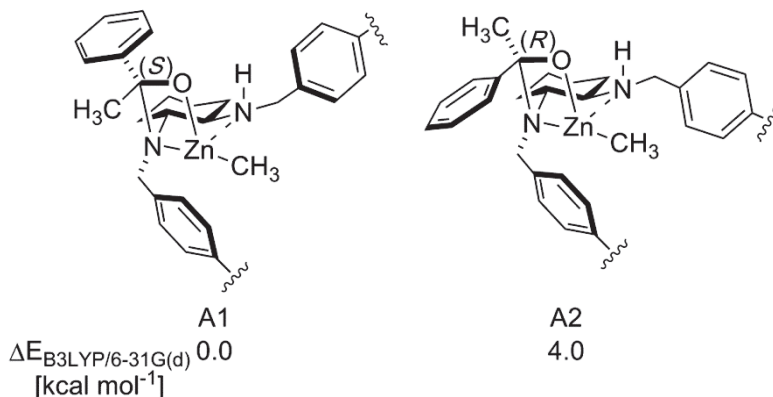


Schemat 5. Proponowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów, w którym grupa karbonylowa ketonu tworzy wiązania kowalencyjne z atomami N i Zn (**j**) (a), oraz dimeryczny kompleks $[Zn(diamina)(Et)_2(AcPh)_2]$ (b) (rysunek na podstawie danych krystalograficznych)

Scheme 5. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of ketones in which carbonyl group creates covalent bonds with N and Zn atoms (**j**) (a), and dimeric complex $[Zn(diamina)(Et)_2(AcPh)_2]$ (b) (redrawn from crystallographic data)

Według autorów cytowanej pracy najbardziej prawdopodobną jest propozycja trzecia, a głównym argumentem przemawiającym za postulowanym mechanizmem jest eksperymentalne określenie dimerycznej struktury kompleksu **j**. Konfiguracja nowo utworzonego w kompleksie **j** centrum stereogenicznego zostaje później zachowana w produkcie reakcji. Ten mechanizm nie tłumaczy jednak sposobu, w jaki następuje przeniesienia anionu wodorkowego z silanu na atom węgla grupy karbonylowej, a żadna z propozycji Mimouna nie wskazuje na czynniki decydujące o szybkości i stereoselektywności reakcji.

Kwit i współpracownicy na podstawie obliczeń kwantowo-mechanicznych (DFT/B3LYP/6-31G(d)), zaproponowali stereochemiczny model reakcji hydrosylilowania ketonów przy użyciu kompleksu $[Zn(alkil)_2L17]$. Obliczone struktury i różnice energii tworzących się, zgodnie z postulatem Mimouna, produktów przejściowych (aminoalkoholanów), wskazują wyraźnie na preferencję aminoalkoholanu o konfiguracji *S* (A1), co jest zgodne z faktami eksperymentalnymi (Rys. 12) [43].



Rysunek 12. Obliczone (DFT/B3LYP/6-31G(D)) struktury i różnice energii związków pośrednich w reakcji AHS acetofenonu katalizowanej kompleksem $[Zn(\text{alkil})_2\text{L17}]$ (na rysunku pokazano tylko centrum reakcyjne, pozostała część pierścienia trianglaminy (L17) została usunięta dla większej przejrzystości rysunku)

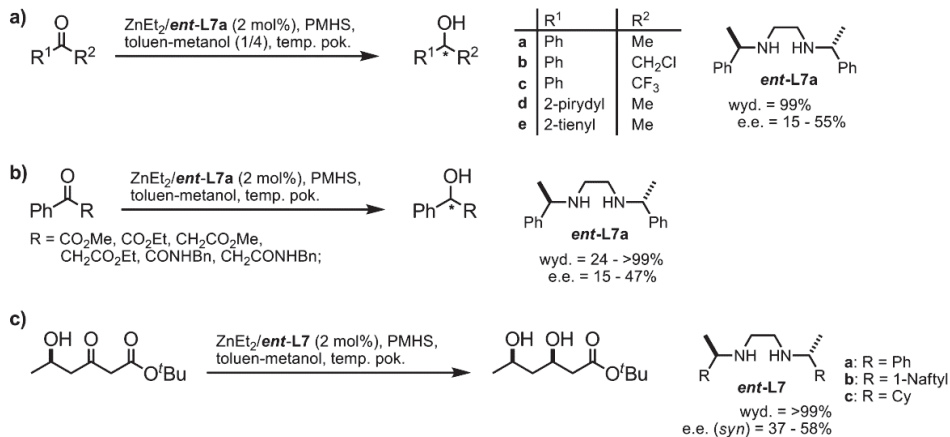
Figure 12. Calculated at B3LYP/6-31G(D) level structures and relative energies of intermediates in AHS reaction of acetophenone catalyzed by $[Zn(\text{alkil})_2\text{L17}]$ complex (only a fragment of the trianglamine ring is shown for clarity)

4. ASYMETRYCZNA AKTYWACJA W REAKCJACH AHS

Omówione do tej pory reakcje hydrosylilowania ketonów prowadzone były w aprotycznych rozpuszczalnikach, co wiązało się z koniecznością hydrolizy grupy O-sililowej. Odblokowanie grupy hydroksylowej produktu zachodzi w zasadowych warunkach, które nie są tolerowane przez pewne grupy funkcyjne.

Carpentier i współpracownicy, jako pierwsi opisali reakcje hydrosylilowania ketonów zachodzące w protycznym środowisku, co prowadzi bezpośrednio do nieracemicznych alkoholi, bez konieczności usuwania grupy sililowej [63, 64]. Jakkolwiek wiadomo, że PMHS w obecności alkoholu i kompleksów cynku ulega dehydrogenacji [38], to szybkość tej reakcji jest mniejsza niż szybkość reakcji redukcji ketonu lub iminy. Carpentier i współpracownicy z sukcesem przeprowadzili reakcje hydrosylilowania związków, zawierających zarówno wiązania C=O jak i C=N, katalizowane kompleksem $[Zn(\text{diamina})]$, stosując metanol jako rozpuszczalnik. Reakcje w mieszaninie rozpuszczalników toluen–metanol (w stosunku objętościowym 1:4) będą ponad 10-krotnie szybciej niż w samym toluenie. Efektem protycznego środowiska jest znaczący wzrost wydajności produktu (z 10% na >99%), jednakże z jednoczesnym obniżeniem jego czystości enancjomerycznej z 76% na 48%. Ze względu na wspomnianą już możliwość dehydrogenacji silanu, w reakcjach z użyciem metanolu stosowano dwukrotny nadmiar PMHS w stosunku do analogicznej reakcji prowadzonej w toluenie. Wykorzystując 2 mol% kompleksu liganda (R,R)-L7 (Rys. 13) z $ZnEt_2$, w połączeniu z PMHS (1-2 równoważników molowych), w mieszaninie rozpuszczalników toluen–metanol (1:4), asymetrycznie hydrosylilo-

wano różne prochiralne ketony otrzymując produkty z niemalże ilościową wydajnością i nadmiarami enancjomerycznymi w granicach 14-55% (Rys. 13a). Tę samą metodę stosowano również do reakcji AHS α - i β -ketoestrów oraz α - i β -ketoamidów uzyskując niskie nadmiary enancjomeryczne produktów (od 13 do 47%) przy wysokiej wydajności (do >99%) (Rys. 13b). Ten system katalityczny zastosowano także do redukcji δ -hydroksy- β -ketoestrów otrzymując produkty o konfiguracji *syn* grup hydroksylowych z ilościową wydajnością oraz nadmiarami diastereoizomerycznymi wynoszącymi od 42 do 58% (Rys. 13c) [63, 64].



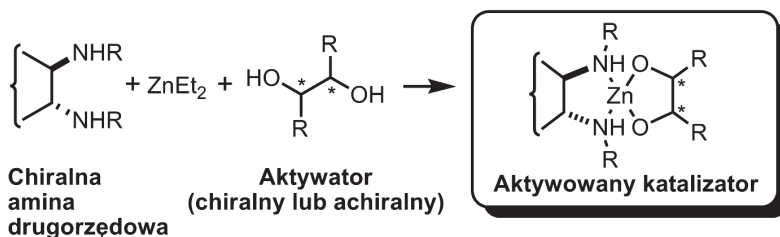
Rysunek 13. Reakcje asymetrycznego hydrosylilowania katalizowane kompleksem [Zn(*ent*-L7)]

Figure 13. [Zn(*ent*-L7)]-catalyzed asymmetric hydrosilylations

Carpentier i współpracownicy [64] określili również najlepsze źródło jonu cynku dla reakcji hydrosylilowania prowadzonych w metanolu. Związki cynkoorganiczne (ZnR₂, gdzie R = *i*Pr, Ph) oraz alkoholany cynku (EtZnOMe, Zn(OMe)₂) wykazywały taką samą aktywność jak ZnEt₂ w reakcji hydrosylilowania acetofenonu prowadzonych przy użyciu liganda *ent*-L7 i dwóch równoważników molowych PMHS. Warto zauważyć, że w opisanych wyżej warunkach nawet 5% dodatek wody umożliwia otrzymanie chiralnego alkoholu w ciągu 1 godziny. Ta obserwacja stała się przesłanką do zastosowania taniego wodorotlenku cynku jako prekursora aktywnego kompleksu. Jakkolwiek kompleks otrzymany z Zn(OH)₂ umożliwia syntezę (*S*)-1-fenyletanolu z wydajnością praktycznie ilościową to nadmiar enancjomeryczny produktu wynosi 48%, a czas reakcji wydłuża się z 1 do 72 godzin. Autorzy tej metody postulują, że jest to wynik równowagi pomiędzy nieaktywnym kompleksem [Zn(diamina)(OH)₂] i jego aktywną formą alkoksylową [Zn(diamina)(OMe)₂].

Jak wynika z poprzednich przykładów, wpływ alkoholu na przebieg reakcji AHS acetofenonu jest znaczny, ale dotyczy głównie wydajności reakcji. Dodatek metanolu sprawia, że osiągnane stopnie indukcji asymetrycznej są niższe od tych otrzymanych dla reakcji prowadzonych w rozpuszczalnikach aprotycznych [64].

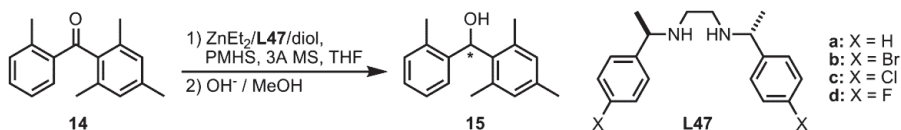
Ushio i Mikami opracowali nową metodę asymetrycznego hydrosylilowania stereycznie zatłoczonych *orto*-podstawionych benzofenonów, bazującą na kompleksach [Zn(diamina)] aktywowanych diolami [65]. Metoda ta jest rozwinięciem koncepcji asymetrycznej aktywacji zaproponowanej przez Walsha, a polegającej na wprowadzeniu do katalizatora dodatkowego, chiralnego lub achiralnego liganda-aktywatora (Schemat 6) [66–73].



Schemat 6. Ogólny schemat asymetrycznej aktywacji
Scheme 6. Asymmetric activation

Zaproponowany przez Ushio i Mikami system katalityczny zakładał użycie pochodnych 1,2-difenyl-1,2-diaminoetanu (**L47**) jako ligandów aminowych w kompleksie z dietylocynkiem i odpowiednim aktywatorem. Jako aktywatory używane były (*R*)- lub (*S*)-BINOL, 1,3-propanodiol oraz glikol etylenowy, reduktorem był PMHS natomiast rozpuszczalnikiem tetrahydrofuran. W celu zwiększenia konwersji substratu, do mieszaniny reakcyjnej dodawano sit molekularnych 3 Å, aczkolwiek ich rola nie jest do końca wyjaśniona (prawdopodobnie ułatwiają wymianę ligandów, a także odtworzenie kompleksu aktywnego) [65].

Ogólny schemat reakcji AHS podstawionych benzofenonów katalizowanych kompleksami [Zn(diamina)(diol)] oraz stosowane ligandy jest przedstawiony poniżej (Schemat 7). Natomiast w Tabeli 3 podano warunki reakcji, zastosowane diole, konwersje substratu i nadmiary enancjomeryczne produktu.



Schemat 7. Reakcja AHS *orto*-podstawionych benzofenonów
Scheme 7. AHS reaction of *ortho*-substituted benzophenones

Hydrosylilowanie 2,2',4,6-tetrametylobenzofenonu (**14**) prowadzone przy użyciu stechiometrycznej ilości kompleksu liganda **L47a** i dietylocynku, w połączeniu z sześcioma równoważnikami molowymi PMHS prowadziło do otrzymania odpowiedniego produktu z 49% nadmiarem enancjomerycznym przy prawie całkowitej konwersji substratu (>99%) (Tab. 3, poz. 1). Zmniejszenie ilości katalizatora do 10 mol%, z jednoczesnym dodatkiem równomolowej (w stosunku do katalizatora)

ilości aktywatora – 1,3-propanodiolu podniosło enancjoselektywność reakcji do 76% z zachowaniem ilościowej konwersji substratu (Tab. 3, poz. 2). Zamiana aktywatora na glikol etylenowy i wydłużenie czasu reakcji do 24 godzin nie poprawiło uzyskiwanych rezultatów (konwersja substratu 74%, e.e. produktu 74%), natomiast zmniejszenie ilości katalizatora do 2 mol%, a PMHS do dwóch równoważników molowych pozwala w ciągu 48 godzin otrzymać produkt z 77% indukcją asymetryczną przy 70% konwersji substratu (Tab. 3, poz. 3, 4). Zastosowanie chiralnego (*S*)- lub (*R*)-BINOL-u jako aktywatora kompleksu [Zn(**L47a**)] w niewielkim stopniu wpływa na enancjoselektywność reakcji – dla (*S*)-BINOLu pozostała ona na poziomie 74% a dla (*R*)-BINOL-u wzrosła do 77% (Tab. 3, poz. 5, 6). Wykorzystanie kompleksów ligandów **L47c** i **L47d** z dietylocynkiem i glikolem etylenowym (10 mol%), w kombinacji z 2,5 równoważnikami molowymi PMHS prowadziło do otrzymania optycznie czynnego alkoholu **11** z bardzo wysokimi konwersjami i nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi odpowiednio 90 i 96% (Tab. 3, poz. 8, 9).

Tabela 3. Ogólne warunki i wyniki reakcji asymetrycznego hydrosililowania 2,2',4,6-tetrametylobenzofenonu (**14**)

Table 3. Conditions and results of asymmetric hydrosilylation of 2,2',4,6-tetramethylbenzophenone (**14**)

Lp.	Ligand	Diol	ZnEt ₂ /L/Diol [mol %]	PMHS [r.m.] ^{a)}	Czas [godz.]	Konw. ^{b)} [%]	E.e. ^{b)} [%]
1	L47a	–	100	6	3,5	>99	49
2	L47a	HO(CH ₂) ₃ OH	10	6	9	>99	76
3	L47a	HO(CH ₂) ₂ OH	10	6	24	74	74
4	L47a	HO(CH ₂) ₂ OH	2	2	48	70	77
5	L47a	(<i>S</i>)-Binol	10	6	48	97	74
6	L47a	(<i>R</i>)-Binol	10	6	48	45	77
7	L47b	HO(CH ₂) ₂ OH	10	6	24	68	85
8	L47c	HO(CH ₂) ₂ OH	10	2,5	24	98	90
9	L47d	HO(CH ₂) ₂ OH	10	2,5	24	97	

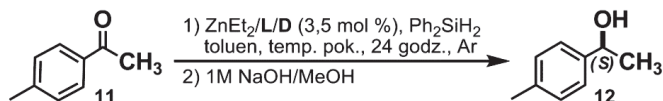
a) r.m. – skrót terminu „równoważnik molowy”; b) konwersje i nadmiary enancjomeryczne oznaczano na podstawie metod HPLC z użyciem kolumny chromatograficznej z chiralnym wypełnieniem – DAICEL CHIRALCEL OJ.

Należy podkreślić, że zmiana kolejności dodawania reagentów do mieszaniny reakcyjnej nie miała wpływu na osiągnięte rezultaty [65].

Idea asymetrycznej aktywacji była jedną z przesłanek do określenia wpływu aktywatora na konwersję i wydajność reakcji AHS 4-metyloacetofenonu i innych prochiralnych ketonów [44]. Interesująca wydawała się też kwestia wpływu chiralności aktywatora (diolu) na stopień indukcji asymetrycznych.

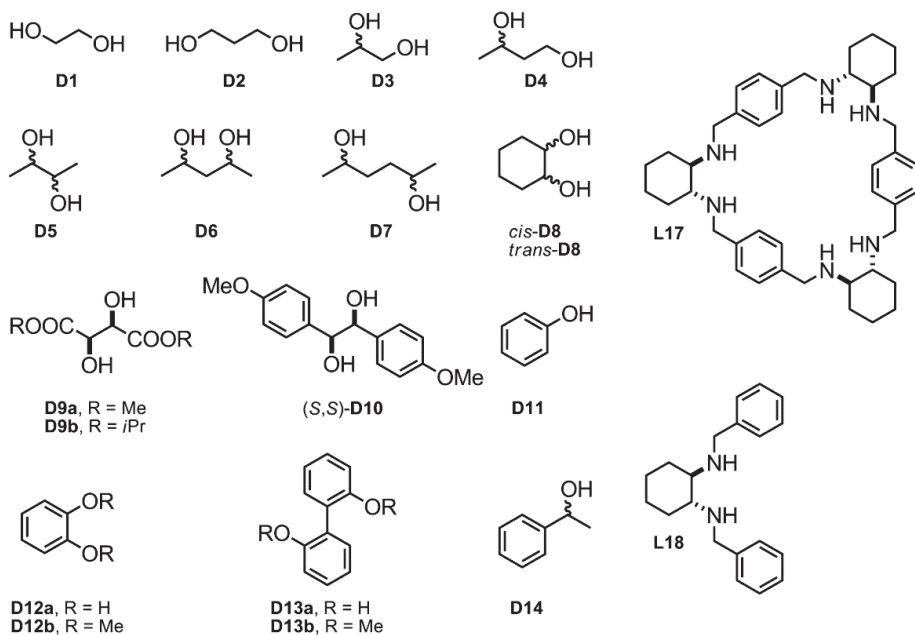
W odróżnieniu od Ushio i Mikami, Kwit i współpracownicy wykorzystali pochodne konformacyjnie sztywnego (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu w kombinacjach z chiralnymi lub achiralnymi alifatycznymi diolami, albo fenolami

(Rys. 14). Jako substrat testowy wybrano 4-metyloacetofenon oraz difenylosilan jako reduktor. Reakcje prowadzono używając trietylaminy **L17** i *N,N'*-dibenzyloDACH-u (**L18**) jako ligandów aminowych (Schemat 8). W pierwszym etapie następowało generowanie *in situ* aktywnego katalizatora przez zmieszanie równomolowych ilości (3,5 mol%) dietylocynku, liganda aminowego oraz odpowiedniego diolu (lub fenolu), w świeżo destylowanym i odgazowanym toluenie w temp. pokojowej, w atmosferze gazu obojętnego. Po 30 minutach dodawano 4-metyloacetofenon (**11**) (1 równoważnik molowy) oraz difenylosilan (1,2 równoważnika molowego). Reakcje prowadzono przez 24 godziny [44].



Schemat 8. Ogólny schemat asymetrycznego hydrosylilowania 4-metyloacetofenonu (**11**) katalizowanego kompleksami cynku z ligandami aminowymi i diolami/fenolami

Scheme 8. Asymmetric hydrosilylation of 4-methylacetophenone (**11**) catalyzed by [Zn(diamine)(diol/phenol)] complexes

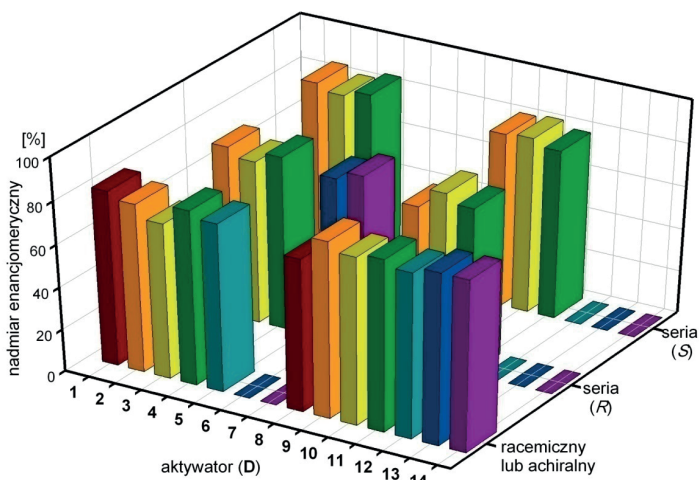


Rysunek 14. Struktury ligandów aminowych oraz dioli/fenoli stosowanych w roli aktywatorów
Figure 14. Structures of amino-ligands and diols/phenols used as activators

Kolejność dodawania substratów do kolby reakcyjnej nie miała znaczenia, w reakcji testowej, w której do kolby wprowadzany był najpierw keton i silan, a następnie ligand, dietylocynk i diol nie zaobserwowano różnic ani w konwersji substratu ani w stopniu indukcji asymetrycznej reakcji. Cechą charakterystyczną tej

modyfikacji jest bardzo wysoki stopień konwersji substratu, bez względu na zastosowany ligand i aktywator. W większości przypadków konwersja substratu wynosiła 99%, najgorsze wyniki to konwersja na poziomie 94%.

Spośród szerokiej gamy stosowanych aktywatorów najlepsze rezultaty uzyskano używając: MeOH, **D1**, (*rac*)-**D4**, (*S,S*)-*trans*-**D8**, **D12b** oraz **D13b**. We wszystkich przypadkach stopień konwersji substratu wynosił powyżej 98%, natomiast nadmiary enancjomeryczne produktu były rzędu 82–85%. Reakcje prowadzone z wykorzystaniem pozostałych aktywatorów również prowadziły do uzyskania produktu z wysokimi konwersjami substratu (97–>99%), jednakże enancjoselektywności były równe lub gorsze od tych uzyskanych w reakcjach, w których nie używano aktywatora (Rys. 15) [44].



Rysunek 15. Wpływ struktury aktywatora na enancjoselektywność reakcji asymetrycznego hydrosylilowania 4-metyloacetofenonu (**11**) katalizowanej kompleksem cynku z **L17**

Figure 15. Effect of activator structure on enantioselectivity in $[\text{Zn}(\text{L18})]$ -catalyzed hydrosilylation of 4-methylacetophenone (**11**)

Przeprowadzone doświadczenia doprowadziły do następujących konkluzji: a) wprowadzenie w strukturę aktywatora dodatkowych grup metylenowych i/lub drugiego centrum stereogenicznego, nie wpływa na wysokość uzyskiwanych nadmiarów enancjomerycznych; b) tylko w 6 na ponad 90 przebadanych kombinacji diol-amina otrzymane nadmiary enancjomeryczne produktu były wyższe (e.e. > 82%) niż te otrzymane dla katalizatora nieaktywowanego. Co więcej, w 5 (na 6) przypadkach aktywatorami były racemiczne lub achiralne alkohole lub fenole; c) kompleksy cynku z diolami, bez udziału aminy nie są efektywnymi katalizatorami reakcji; d) aktywator ma duży wpływ na szybkość reakcji hydrosylilowania natomiast nie ma wpływu na indukcję asymetryczną – zastosowanie racemicznej diaminy i optycznie czynnych aktywatorów prowadzi do produktów charakteryzujących się 3–5% nadmiarami enancjomerycznymi [44, 45].

4.1. MECHANIZM REAKCJI AHS KETONÓW KATALIZOWANEJ KOMPLEKSAMI [Zn(DIAMINA)(OR)₂]

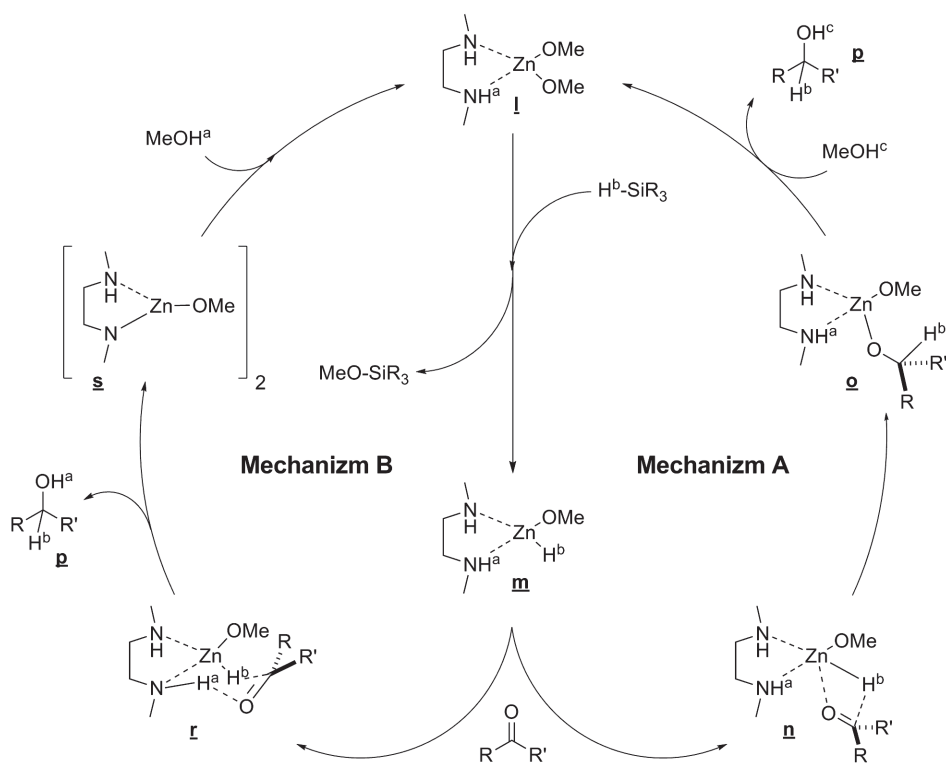
Postulowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów prowadzonych w protycznych rozpuszczalnikach jest różny od proponowanego przez Mimouna dla analogicznej reakcji prowadzonej w aprotycznym środowisku [38].

Wyniki badań eksperymentalnych oraz analiz widm magnetycznego rezonansu jądrowego pozwoliły Carpentierowi i współpracownikom na jednoznaczne stwierdzenie, że niezależnie od kolejności dodawania reagentów do mieszaniny reakcyjnej prekursorem aktywnego katalitycznie kompleksu jest kompleks [Zn(diamina)(OR)₂]. Dodatkowym potwierdzeniem tej tezy była izolacja kompleksu (S,S)-N,N'-bis(1-fenyletylo)etyleno-1,2-diaminy (L7) z cynkiem i dwoma cząsteczkami CF₃CH₂OH, a następnie użycie go w reakcji asymetrycznego hydrosililowania acetofenonu prowadzonej w metanolu z użyciem PMHS jako reduktora. Wyniki reakcji AHS acetofenonu (**5**) z użyciem wyizolowanego kompleksu [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)₂], jak również tych w których katalizator generowany był *in situ*, były identyczne [64].

Na podstawie pomiarów ¹H NMR, Carpentier i współpracownicy [64] wykazali również, że w wyniku zmieszania kompleksu [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)₂] z 0,33 równoważnikami molowymi PhSiH₃ powstaje kompleks wodorkowy cynku [Zn((S,S)-L7)(OCH₂CF₃)(H)]. Jednakże, w przypadku użycia jednego równoważnika molowego PhSiH₃ otrzymano pył cynkowy, diaminę, sililowany alkohol, oraz obserwowano wydzielający się gazowy wodór.

Bazując na powyższych danych Carpentier i współpracownicy zaproponowali dwa różne warianty mechanizmu reakcji asymetrycznego hydrosililowania ketonów prowadzonej w metanolu (Schemat 9).

W obu przypadkach rolą silanu jest wygenerowanie aktywnego kompleksu wodorkowego cynku **m** z wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂] (**1**). W kolejnym etapie następuje koordynacja ketonu do kompleksu aktywnego **m**, która może przebiegać na dwa sposoby (**A** lub **B**). W przypadku pierwszego wariantu (**A**), atom tlenu grupy karbonylowej koordynuje bezpośrednio do atomu cynku, transfer anionu wodorkowego następuje poprzez czteroczłonowy stan przejściowy **n** prowadząc do kompleksu **o**. Po dodaniu kolejnej cząsteczki metanolu następuje uwolnienie produktu **p** i odtworzenie wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂]. Alternatywny mechanizm (**B**) zakłada utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem tlenu grupy karbonylowej i protonem jednej z grup aminowych. Przeniesienie anionu wodorkowego z atomu cynku na karbonyłowy atom węgla przebiega poprzez cykliczny sześcioczłonowy stan przejściowy **r**, po czym następuje rozpad kompleksu **r** na produkt **p** i dimer **s** ulegający późniejszej metanolizacji z odtworzeniem wyjściowego kompleksu [Zn(diamina)(OMe)₂] (**1**).

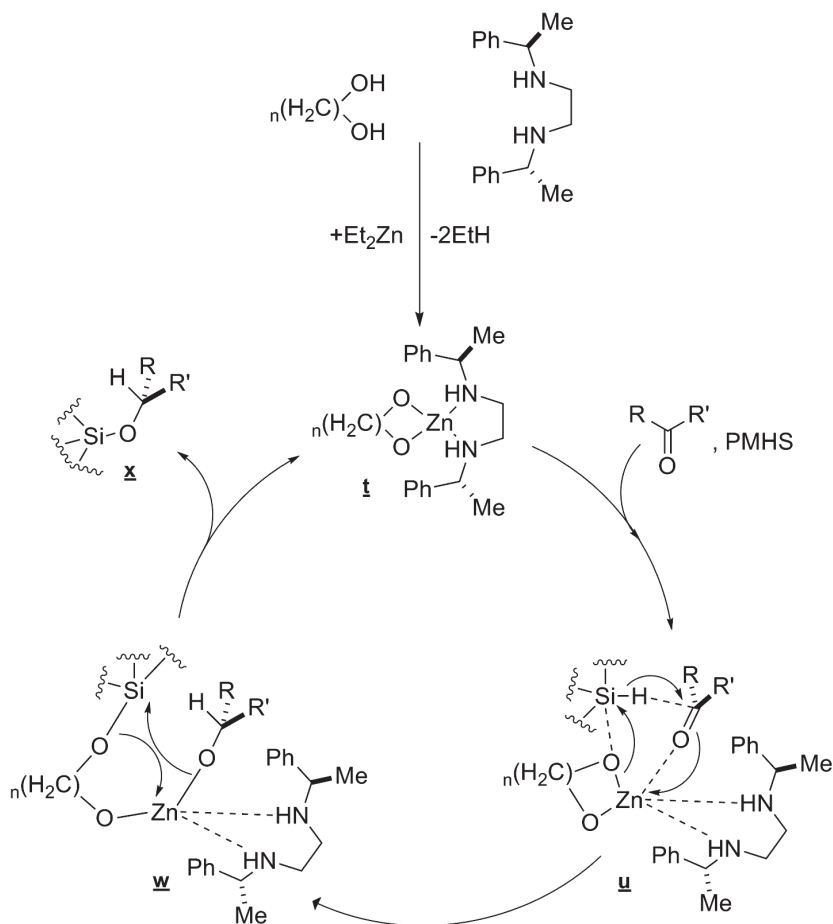


Schemat 9. Proponowany przez Carpentiera i współpracowników mechanizm reakcji AHS ketonów katalizowanej kompleksami $[Zn(\text{diamina})(\text{OMe})_2]$ (**I**)

Scheme 9. Mechanism proposed by Carpentier and co-workers for AHS of ketones catalyzed by $[Zn(\text{diamine})(\text{OMe})_2]$ complexes (**I**)

Ushio i Mikami [65] dla swojego wariantu reakcji AHS zaproponowali mechanizm (Schemat 10), według którego w pierwszym etapie z prekursorów powstaje kompleks $[Zn(\text{diamina})(\text{diol})]$ (**t**). Jednoczesna reakcja kompleksu, ketonu i silanu zachodzi poprzez stan przejściowy **u**. Grupa karbonylowa ketonu koordynuje do atomu cynku, natomiast silan jest aktywowany przez jeden z atomów tlenu grup alkoksylowych, po czym następuje transfer anionu wodorkowego z atomu krzemu na karbonylowy atom węgla z jednoczesnym utworzeniem wiązań kowalencyjnych pomiędzy atomem cynku i atomem tlenu powstającego alkoholu, oraz atomem krzemu i grupą alkoksylową (**w**). W wyniku wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia grupy silylowej zostaje uwolniony produkt **x** (silylowany alkohol) i odtworzony kompleks wyjściowy **t**.

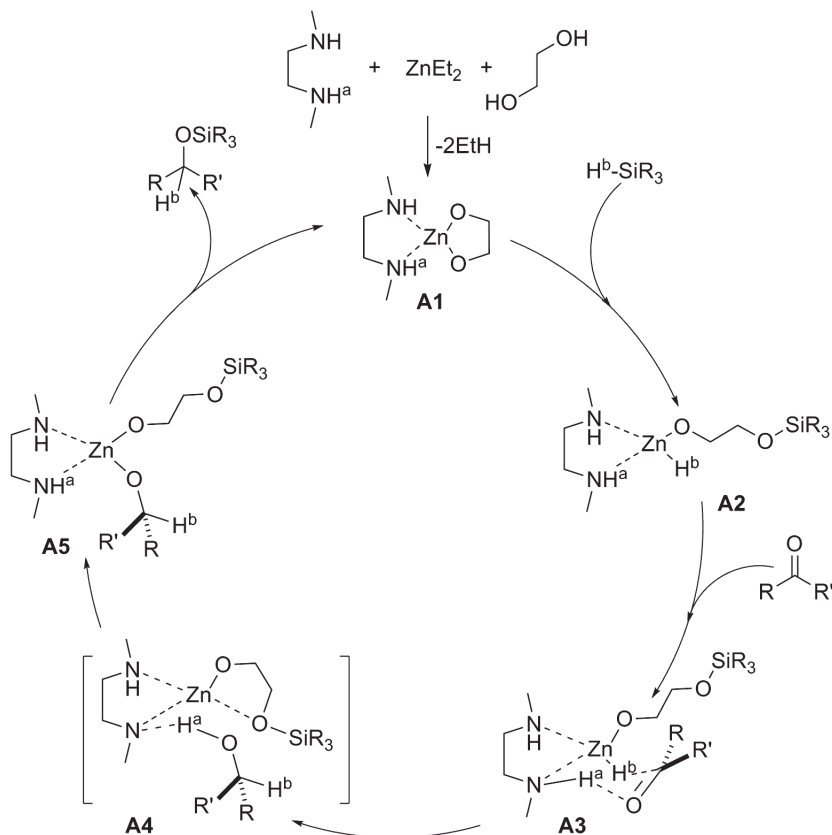
Należy podkreślić, że propozycja Ushio i Mikami, jakkolwiek charakteryzuje się elegancką prostotą koncepcyjną jest czysto spekulatywna i nie bazuje na żadnych przesłankach eksperymentalnych ani tym bardziej teoretycznych.



Schemat 10. Mechanizm asymetrycznego hydrosylilowania podstawionych benzofenonów katalizowanego kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})(\text{diol})]$ (**t**), proponowany przez Ushio i Mikami

Scheme 10. Mechanism proposed by Ushio and Mikami for asymmetric hydrosilylation of substituted benzophenones catalyzed by $[\text{Zn}(\text{diamine})(\text{diol})]$ complexes (**t**)

Kwit i współpracownicy przeprowadzili systematyczne badania mechanizmu reakcji asymetrycznego hydrosylilowania ketonów katalizowanego kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})(\text{aktywator})]$ [45]. W celu wyjaśnienia roli aktywatora w mechanizmie reakcji przeprowadzono badania spektroskopowe (^1H NMR i ECD) oraz obliczenia kwantowo-mechaniczne na różnych poziomach teorii dla wybranych układów modelowych. Układy modelowe zostały tak dobrane by zachowywały wszystkie cechy strukturalne rzeczywistego katalizatora, a z drugiej strony umożliwiły prowadzenie obliczeń na wysokim poziomie teorii.



Schemat 11. Proponowany cykl katalityczny reakcji hydrosilowania ketonów katalizowanej kompleksem [Zn(diamina)(aktywator)]

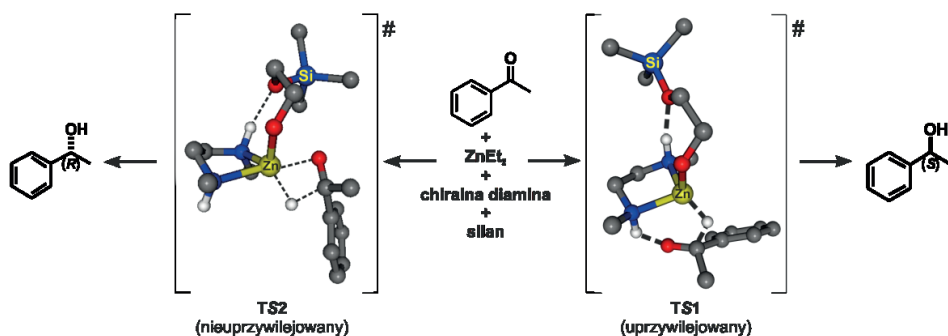
Scheme 11. Proposed catalytic cycle for asymmetric hydrosilylation of ketones catalyzed by [Zn(diamine)-(activator)] complexes

Eksperymenty przeprowadzone przez Kwita i współpracowników umożliwiły nie tylko krytyczną weryfikację wcześniejszych propozycji mechanistycznych, ale także określenie czynników i etapu decydującego o stereoselektywności reakcji. Proponowany mechanizm reakcji asymetrycznego hydrosilowania ketonów katalizowanej kompleksami [Zn(diamina)(aktywator)], bazujący zarówno na wynikach eksperymentalnych jak i teoretycznych jest przedstawiony na Schemacie 11.

W pierwszym etapie cyklu katalitycznego w reakcji odpowiedniej diaminy, aktywatora (diolu) i dietylocynku powstaje kompleks A1, który stanowi punkt wyjściowy do dalszych etapów reakcji. Po dodaniu silanu powstaje wodorkowy kompleks cynku A2, stanowiący aktywny czynnik redukujący. Kolejny etap cyklu katalitycznego determinuje enancjoselektywność całego procesu i polega na koordynacji substratu do kompleksu A2 poprzez utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru połączonym z atomem azotu aminy a atomem tlenu grupy karbo-

nylowej substratu ($\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$). W powstającym kompleksie **A3** następuje preorganizacja substratu oraz wewnątrzcząsteczkowe przeniesienie anionu wodorkowego z atomu cynku na atom węgla grupy karbonylowej z utworzeniem kompleksu przejściowego **A4**. Kolejne etapy zakładają przegrupowanie **A4** do **A5**, a następnie uwolnienie produktu (1-fenyletanolu (**6**)) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu $[\text{Zn}(\text{diamino})(\text{aktywator})]$ **A1** (Schemat 11) [45].

Należy nadmienić, że druga z możliwości zakładanych przez Carpentiera, czyli bezpośrednia koordynacja atomu tlenu do jonu cynku i przeniesienie wodorku do grupy karbonylowej zachodzące przez czterocząłony stan przejściowy (Rys. 16) została odrzucona. Czterocząłony stan przejściowy **TS2** nie tylko charakteryzuje się wyższą energią niż jego sześciocząłony odpowiednik (**TS1**), ale także prowadzi do produktu o konfiguracji *R*, co jest niezgodne z wynikami eksperymentalnymi.



Rysunek 16. Struktura obliczonych stanów przejściowych i preferowanych produktów dla reakcji AHS acetofenonu katalizowanej aktywowanym kompleksem $[\text{Zn}(\text{diamina})]$

Figure 16. Structures of calculated transition states and preferred products of AHS reaction of acetophenone catalyzed by activated $[\text{Zn}(\text{diamine})]$ complex

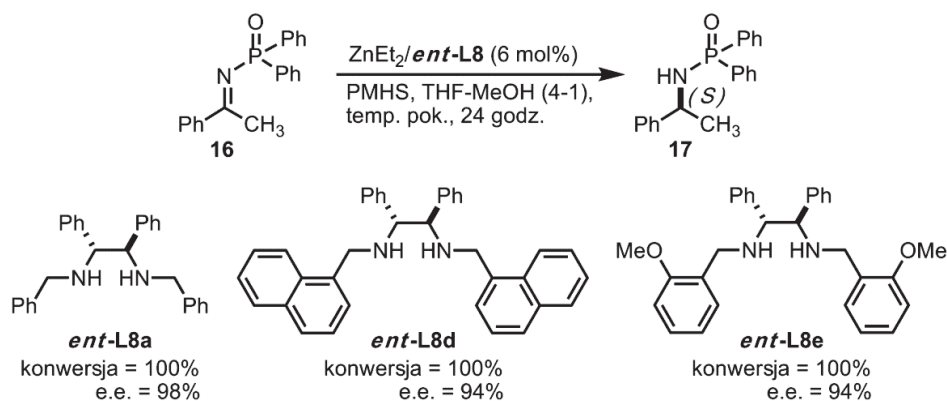
5. REAKCJE ASYMETRYCZNEGO HYDROSILILOWANIA IMIN KATALIZOWANE KOMPLEKSAMI CYNKU

Chiralne aminy stanowią istotną część wielu związków pochodzenia naturalnego oraz farmaceutyków, a ich synteza jest ciągle wyzwaniem dla chemików organicznych. Jednym z celów badań jest opracowanie katalitycznej, enancjoselektywnej metody redukcji imin prowadzonej przy użyciu nietoksycznych i tanich reagentów. Kryteria te spełnia np. reakcja asymetrycznego hydrosyloowania imin katalizowana kompleksami cynku z diaminami, z wykorzystaniem poli(metylo-wodoro)siloksanu (PMHS) jako reduktora.

Pierwsze próby asymetrycznego hydrosyloowania *N*-benzylo-fenyletyloiminy przy użyciu kompleksu $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ z PyBox (2 mol%), PMHS jako reduktora (1 równoważnik molowy) w metanolu, prowadziły do otrzymania chiralnej aminy z zaledwie 20% nadmiarem enancjomerycznym [74].

Carpentier i współpracownicy [64] podjęli próbę asymetrycznego hydrosililowania ketimin charakteryzujących się obecnością grupy fenylowej lub benzylowej na atomie azotu. Jako katalizator zastosowano kompleks dietylocynku z (*R,R*)-*N,N'*-bis(1-fenyletylo)etyleno-1,2-diaminą (**L1**) w ilości 2 mol%, w połączeniu z 2 równoważnikami molowymi PMHS, a reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników metanol-toluen w stosunku objętościowym 4:1. Produkty otrzymano z wydajnościami dochodzącymi do 100%, przy niemal całkowitym braku indukcji asymetrycznej (e.e. 0–4%).

Główny problem w opracowaniu metody hydrosililowania imin bazującej na kompleksach cynku stanowi silne wiązanie pomiędzy atomem cynku a iminowym atomem azotu. Celem efektywnego prowadzenia reakcji wiązanie to powinno być łatwo rozerwane wskutek dodania wodorosilanu, bez zakłócania oddziaływań Zn-ligand, a udział powstającej w wyniku redukcji wolnej aminy, jako potencjalnego liganda, powinien być minimalizowany [75]. Stąd też kluczowym problemem do rozwiązania okazał się wybór substratu. Iminy charakteryzujące się obecnością grupy difenylofosfinylowej P(O)Ph₂ na atomie azotu spełniają wyżej wymienione warunki. Dodatkowym atutem jest fakt, że po etapie redukcji w prosty sposób można usunąć grupę P(O)Ph₂ poprzez hydrolizę kwasową [76].



Rysunek 17. Ogólny schemat i warunki prowadzenia reakcji hydrosililowania ketiminy (**16**) oraz otrzymane konwersje i nadmiary enancjomeryczne produktu (**17**) przy użyciu ligandów: *ent*-L8a, *ent*-L8d i *ent*-L8e

Figure 17. Conditions and results (conversions and ee.) of asymmetric hydrosilylation of ketimine (**16**) catalyzed by zinc complexes with: *ent*-L8a, *ent*-L8d and *ent*-L8e ligands

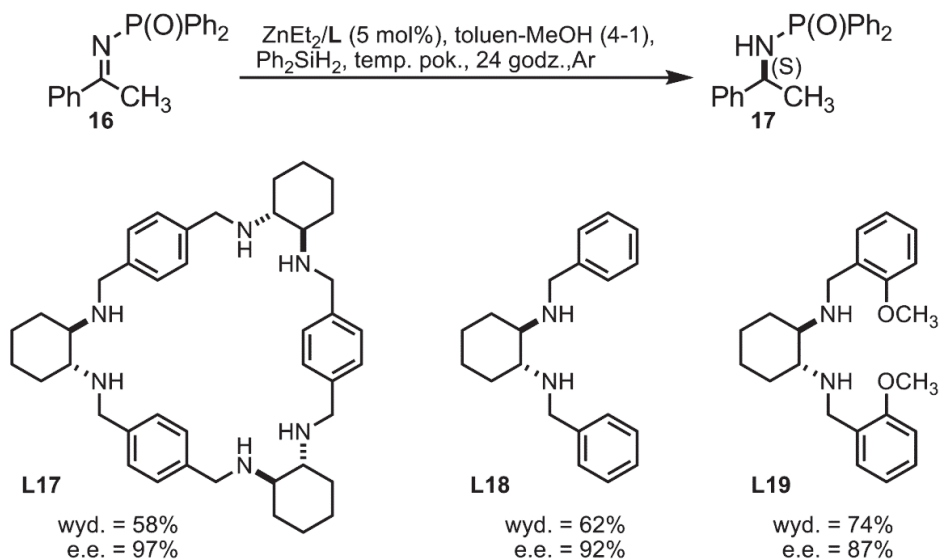
Yun i współpracownicy [75] prowadzili testowe reakcje hydrosililowania *N*-difenylofosfinylo-fenyletyloiminy (**16**) stosując 6 mol% katalizatora otrzymanego z równomolowych ilości dietylocynku i odpowiedniego liganda aminowego (*ent*-L8a, *ent*-L8d i *ent*-L8e). W toku badań wykazano, że spośród stosowanych różnych rozpuszczalników (tetrahydrofuran, toluen, dioksan) i silanów (PMHS, difenylosilan, tetrametylodisiloksan) najlepsze rezultaty (100% konwersja substratu, e.e. produktu 98%) uzyskano używając liganda *ent*-L8a w połączeniu z czterema

równoważnikami molowymi PMHS, gdy reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników tetrahydrofuran-metanol (w stosunku objętościowym 4:1). Na Rysunku 17 przedstawiono warunki prowadzenia reakcji oraz otrzymane konwersje i nadmiary enancjomeryczne produktu **17** przy użyciu odpowiednich ligandów.

Metoda ta została później zmodyfikowana przez Yuna i współpracowników poprzez zmniejszenie ilości katalizatora do 5 mol%, a PMHS do trzech równoważników molowych. Zoptymalizowaną metodę zastosowano w reakcjach asymetrycznego hydrosylilowania różnych *N*-difenylfosfinyloimin uzyskując optycznie czynne produkty z nadmiarami enancjomerycznymi mieszczącymi się w przedziale od 55 do 98%, i wydajnościami wahającymi się od 74 do 86% [75].

Bandini ze współpracownikami otrzymał (*S*)-*N*-difenylfosfinylo-1-fenyletyloaminę (**17**) z 70% wydajnością i 97% nadmiarem enancjomerycznym w reakcji AHS **12**, przy użyciu 5 mol% kompleksu dietylocynku i liganda **L41b** [57]. Reakcję prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników tetrahydrofuran-metanol (4:1) w temperaturze 0°C, przy użyciu 5 równoważników molowych PMHS.

Kwit i współpracownicy wykorzystali opracowaną wcześniej metodę AHS ketonów [43, 44] do redukcji aktywowanych imin [77]. Jako ligandy stosowano makrocycliczną trianglaminę **L17**, acykliczny *N,N'*-dibenzylDACH (**L18**) oraz jego pochodną metoksyową **L19** (Rys. 18).



Rysunek 18. Asymetryczne hydrosylilowanie imin katalizowane kompleksami cynku z ligandami **L17**, **L18** oraz **L19**

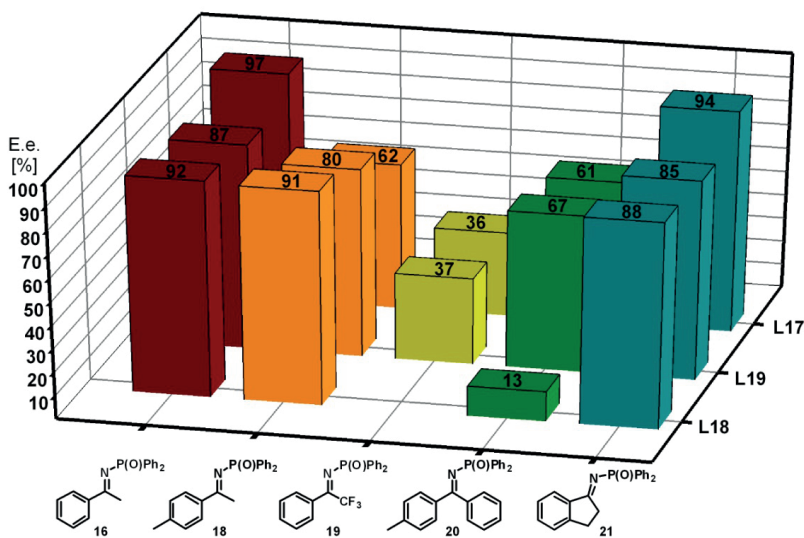
Figure 18. Asymmetric hydrosilylation of imines catalyzed by zinc complexes with **L17**, **L18** and **L19** ligands

W przypadku redukcji aktywowanych imin, stereoselektywność reakcji nie zależy jedynie od struktury katalizatora, ale również od użytego substratu – naj-

lepsze rezultaty uzyskano stosując iminy z grupą difenylofosfinylową (POPh₂, **13**) na atomie azotu [77]. Generalny trend obserwowany we wszystkich reakcjach to wysoki stopień konwersji substratu od 89% do prawie 100%, oraz wysoka i bardzo wysoka enancjoselektywność reakcji (84->99%). Wydajności izolowanego produktu (**17**) sięgały 88%.

Zastosowanie kombinacji trianglaminu **L17** z difenylosilanem pozwoliło na otrzymanie optycznie czynnej aminy z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym powyżej 99%, jeśli reakcja prowadzona była w toluenie lub metanolu. Aktywność katalityczna *N,N'*-dibenzylodACH-u (**L18**) w kombinacji z różnymi silanami także była wysoka, pozwalając uzyskać chiralny produkt z 84–99% indukcją asymetryczną. Nadmiar enancjomeryczny produktu rzędu 99% osiągnięto używając jako reduktora PMHS w toluenie, jednakże konwersja substratu okazała się być najniższa z całej serii eksperymentów i wyniosła 89%. Spośród testowanych ligandów efektywność *N,N'*-bis(2-metoksybenzyl)-DACH-u (**L19**) okazała się najmniejsza, umożliwiając otrzymanie produktu z nadmiarami enancjomerycznymi 86-98% oraz wydajnością sięgającą 74%.

Zoptymalizowaną metodę asymetrycznego hydrosylilowania imin zastosowano w reakcjach redukcji różnych prochiralnych *N*-difenylfosfinyloimin uzyskując bardzo wysokie wydajności produktów (62–94%) oraz nadmiary enancjomeryczne w przedziale 13–97% (Rys. 19) [77].

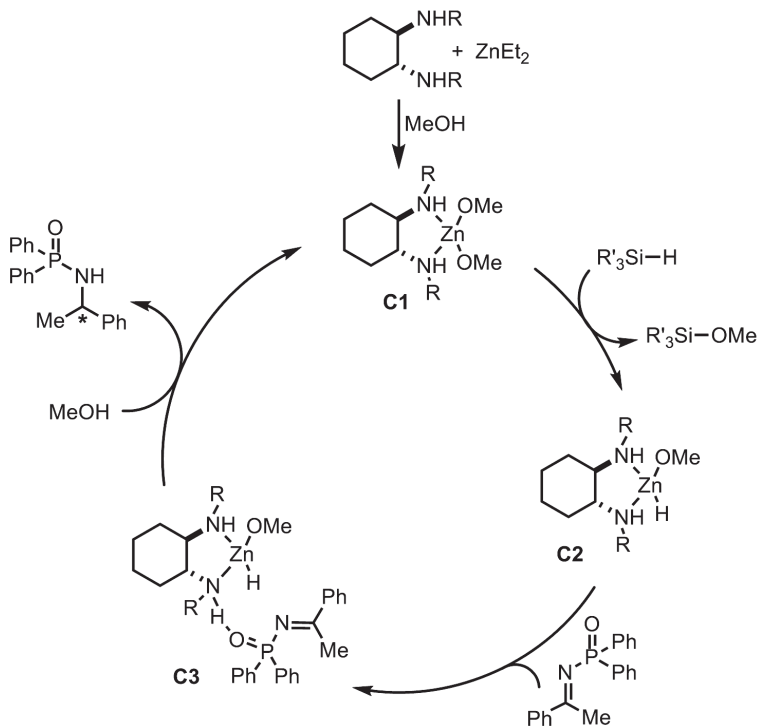


Rysunek 19. Asymetryczne hydrosylilowanie *N*-difenylfosfinyloketoimn (**16**, **18-21**)

Figure 19. Asymmetric hydrosilylation of *N*-diphenylphosphinylketoimines (**16**, **18-21**)

W celu określenia czynników determinujących enancjoselektywność reakcji hydrosylilowania imin, katalizowanych kompleksami cynku z ligandami bazującymi na (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanie, wykonano obliczenia kwantowo-me-

chaniczne struktur kluczowych produktów pośrednich i stanów przejściowych z użyciem metody COSMO/PBE0/def2-TZVP//PBE0/6-311G(d,p) [77]. Jako model diaminy wybrany zosytał *N,N'*-dimetylodiaminoetan z zablokowanym kątem torsyjnym (H)N-C-C-N(H) równym (-60°) odzwierciedlającym strukturę pochodnych (*R,R*)-DACH-u [78] oraz ketimina **16** jako substrat.



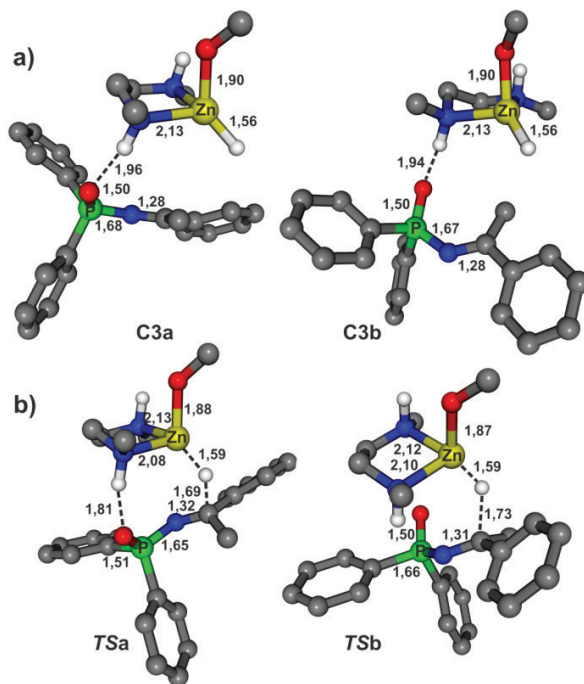
Schemat 12. Proponowany mechanizm hydrosylilowania *N*-difenylofosfinyloiminu katalizowanego kompleksami $[\text{Zn}(\text{diamina})]$ w protycznym rozpuszczalniku

Scheme 12. Proposed mechanism for asymmetric hydrosilylation of *N*-diphenylphosphinimines in protic media catalyzed by $[\text{Zn}(\text{diamine})]$ complexes

Bazując na doniesieniach literaturowych [43, 64, 75], oraz wykonanych obliczeniach zaproponowany został następujący mechanizm reakcji (Schemat 12) [77]: kompleks **C1** powstaje w reakcji odpowiedniej diaminy i dietylocynku w mieszaninie rozpuszczalników toluen-metanol i stanowi punkt wyjściowy do dalszych etapów reakcji. W pierwszym etapie cyklu katalitycznego, po dodaniu silanu powstaje wodorkowy kompleks cynku **C2**, stanowiący aktywny czynnik redukujący. Drugi etap cyklu katalitycznego determinuje enancjoselektywność całego procesu i polega na koordynacji substratu do kompleksu **C2** poprzez utworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru połączonym z atomem azotu aminy a atomem tlenu grupy fosfinylowej substratu ($\text{NH}\cdots\text{O}(\text{=P})$). Struktury **C3 a** i **b** różnią się orientacją skoordynowanej ketiminy w odniesieniu do katalizatora i są predyspo-

nowane do wewnątrzcząsteczkowego przeniesienia anionu wodorkowego z atomu cynku na atom węgla grupy iminowej. W ostatnim etapie – metanolizie, następuje uwolnienie produktu (*N*-difenylfosfinyloaminy, **17**) z jednoczesnym odtworzeniem kompleksu $[Zn(diamino)(OMe)_2]$ **C1** (Schemat 12).

Obliczone struktury stanów przejściowych *TSa* i *TSb* pokazano na Rysunku 20. Główną różnicę pomiędzy *TSa* i *TSb* stanowi obecność wiązania wodorowego $NH\cdots O(=P)$ w strukturze *TSa* i jego brak w *TSb*. W przypadku *TSb* znaczna odległość (3,655 Å) dzieląca (N)H i atom tlenu grupy fosfinylowej wyklucza jakąkolwiek interakcję między tymi grupami. Transfer anionu wodorkowego z atomu cynku na iminowy atom węgla, jest bardziej prawdopodobny w przypadku stanu przejściowego *TSa*. Wartość energii reakcji wynosi 31,43 kcal mol⁻¹ co świadczy, że transfer wodoru jest korzystny energetycznie i jest reakcją nieodwracalną. Droga reakcji prowadząca do produktu o konfiguracji absolutnej *S* jest preferowana nie tylko ze względu na tworzenie bardziej stabilnego kompleksu **C3a**, lecz przede wszystkim dzięki niższej energii aktywacji E_a . Wartości E_a obliczone dla *TSa* i *TSb* wynoszą 10,88 i 13,11 kcal mol⁻¹, co pozwala oszacować enancjoselektywność reakcji na bliską 100%. Wynik ten jest zgodny z danymi eksperymentalnymi, w których osiągnięto ponad 99% nadmiar enancjomeryczny w reakcji hydrosililowania ketiminy **16** [77].



Rysunek 20. Struktury kompleksu **C3** o najniższej energii (a) oraz stany przejściowe *TSa* i *TSb* (b) obliczone metodą COSMO/PBE0/def2-TZVPP//PBE0/6-311G(d,p)

Figure 20. Lowest-energy structures of complexes **C3** (a) and transition states *TSa* and *TSb* (b) calculated at the COSMO/PBE0/def2-TZVPP//PBE0/6-311G(d,p) level

UWAGI KOŃCOWE

Synteza asymetryczna, zwłaszcza w wersji katalitycznej, stanowi jedną z najważniejszych i ciągle rozwijających się dziedzin chemii organicznej. Szczególne znaczenie mają katalityczne metody stereoselektywnego tworzenia wiązań węgiel-heteroatom, pozwalające w dogodny sposób otrzymywać enancjomerycznie wzbogacone produkty zawierające grupy funkcyjne. Związki tego typu są dalej wykorzystywane jako chiralne bloki budulcowe, chiralne związki różnicujące, leki lub agrochemikalia.

Z ekonomicznego punktu widzenia, katalizatory stosowane w syntezie asymetrycznej powinny charakteryzować się dużą aktywnością, łatwą dostępnością i niską ceną. Kataliza chiralnymi kompleksami metali stanowi ciągle najbardziej uniwersalną metodę syntezy, a ilości katalizatora nie przekraczają z reguły 5 mol%. Jej wadą jest wysoki koszt związków metali, trudności w preparatyce kompleksów i znaczne wymagania dotyczące warunków reakcji. Ponadto wskazane jest, aby chiralne ligandy były niewrażliwe na wilgoć i powietrze, efektywnie kompleksowały jon metalu, a katalizator nie wymagał wcześniejszej aktywacji i mógł być użyty w jak najmniejszej ilości.

Od prawie 40 lat, tj. od odkrycia przez I. Ojima w 1973 kompleksów rodu jako efektywnych katalizatorów procesy katalitycznego hydrosililowania ketonów stanowią wygodną metodę redukcji wiązań C=O. Formalnie hydrosililowanie ketonów (imin) prowadzi do otrzymania eterów sililowych (sililoamin), które następnie są hydrolizowane do alkoholi (amin). W ostatnim trzydziestolecu podstawową metodą syntezy chiralnych alkoholi i amin stanowi reakcja hydrosililowania prochiralnych ketonów i imin z wykorzystaniem poli(wodorometylo)siloksanów lub wodorosilanów w roli reduktorów, oraz kompleksów metali przejściowych (zwykle Rh) jako katalizatorów. Jednakże dopiero zastosowanie przez Mimouna i współpracowników w 1999 r. kompleksów cynku z chiralnymi aminami jako katalizatorów asymetrycznego hydrosililowania ketonów (głównie acetofenonu i jego pochodnych) spowodowało gwałtowny wzrost zainteresowania tą metodą syntezy enancjomerycznie wzbogaconych alkoholi.

Należy podkreślić, że układy katalityczne bazujące na kompleksach cynku z chiralnymi aminami w większości przypadków są tanie i proste użyciu. Spełniają również kryteria wysokiej wydajności reakcji, wysokich indukcji asymetrycznych oraz – dzięki temu, że można je odzyskiwać nie wykazują szkodliwego wpływu na środowisko naturalne. Wadą tych układów jest stopień indukcji asymetrycznej produktu, który w przypadku imin wprawdzie osiąga 100%, ale dla ketonów jest z reguły niższy. Jednakże pojawiające się w ostatnich latach prace poświęcone reakcjom hydrosililowania katalizowanym kompleksami cynku pozwalają żywić nadzieję, że i ten mankament zostanie wkrótce zażegnany. Dowiedziono w ten sposób, że związki cynku mogą stanowić doskonałą alternatywę dla powszechnie stosowanych drogich katalizatorów bazujących na kompleksach takich metali jak

Rh, Ru, Re, Pt, Pd, Ir – szczególnie w reakcjach asymetrycznego hydrosililowania prochiralnych ketonów i imin.

PODZIĘKOWANIA

Praca została przygotowana przy wsparciu grantu NCN nr 2011/03/B/ST5/01011.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. List, *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, 2010.
- [2] P.I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, Weinheim 2007.
- [3] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2005.
- [4] H. Nishiyama, K. Itoh, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
- [5] H. Nishiyama, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin 1999.
- [6] H. Nishiyama, *Transition Metals for Organic Synthesis. Building Blocks and Fine Chemicals*, Wiley-VCH, Weinheim 2004.
- [7] M. Cieślak-Golonka, J. Starosta, M. Wasilewski, *Wstęp do chemii koordynacyjnej*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010.
- [8] X.-F. Wu, H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 3141.
- [9] G. Helmchen, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schanmann, *Stereoselective Synthesis*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1996.
- [10] T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim 2000.
- [11] B. Marciniak, *Hydrosilylation*, Springer, Berlin 2009.
- [12] N.J. Lawrence, M.D. Drew, S.M. Bushell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 3381.
- [13] J. Gawroński, N. Waścinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 5227.
- [14] B. Marciniak, *Coord. Chem. Rev.*, 2005, **249**, 2374.
- [15] B. Marciniak, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 943.
- [16] J. Yun, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 5640.
- [17] N.S. Shaikh, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 2497.
- [18] C. Song, C. Ma, Y. Ma, W. Feng, S. Ma, Q. Chaia, M.B. Andrus, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3241.
- [19] Y. Nishibayashi, K. Segawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics*, 1995, **14**, 5486.
- [20] Y. Nishibayashi, K. Segawa, H. Takada, K. Ohe, S. Uemura, *Chem. Commun.*, 1996, 847.
- [21] B. Tao, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 3892.
- [22] D.A. Evans, F.E. Michael, J.S. Tedrow, K.R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 3534.
- [23] L.-J. Liu, F. Wang, M. Shi, *Organometallics*, 2009, **28**, 4416.
- [24] B.H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12917.
- [25] B.H. Lipshutz, K. Noson, W. Chrisman, A. Lower, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 8779.
- [26] N. Mostefai, S. Sirol, J. Courmarcel, O. Riant, *Synthesis*, 2007, 1265.
- [27] B.H. Lipshutz, A. Lower, K. Noson, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4045.
- [28] B.H. Lipshutz, A. Lower, R.J. Kucejko, K. Noson, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 2969.
- [29] C.-T. Lee, B.H. Lipshutz, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4187.

- [30] C.A. Willoughby, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11703.
- [31] X. Verdaguer, U.E.W. Lange, M.T. Reding, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 6784.
- [32] X. Verdaguer, U.E.W. Lange, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, **37**, 1103.
- [33] M.C. Hansen, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 713.
- [34] K.A. Nolin, R.W. Ahn, F.D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12462.
- [35] B.H. Lipshutz, H. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2228.
- [36] B.H. Lipshutz, B.A. Frieman, A.E. Tomaso, Jr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 1259.
- [37] H. Mimoun, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 2582.
- [38] H. Mimoun, J.Y. de Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6158.
- [39] X.-F. Wu, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 2502.
- [40] V. Bette, A. Mortreux, F. Ferioli, G. Martelli, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 3040.
- [41] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 2837.
- [42] V.M. Mastranzo, L. Quintero, C.A. de Parrodi, E. Juaristi, P.J. Walsh, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 1781.
- [43] J. Gajewy, M. Kwit, J. Gawroński, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1055.
- [44] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Monatsh. Chem.*, 2012, **143**, 1045.
- [45] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 307.
- [46] N.E. Borisova, M.D. Reshetova, Y.A. Ustynyuk, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 46.
- [47] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 102.
- [48] D. Savoia, A. Gualandi, *Curr. Org. Synth.*, 2009, **6**, 119.
- [49] J. Gawroński, H. Kołbon, M. Kwit, A. Katrusiak, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 5768.
- [50] J. Gawroński, M. Kwit, J. Grajewski, J. Gajewy, A. Długokińska, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2632.
- [51] A. Gualandi, S. Grilli, D. Savoia, M. Kwit, J. Gawroński, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 4234.
- [52] K. Tanaka, S. Hachiken, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 2533.
- [53] K. Tanaka, N. Fukuda, T. Fujiwara, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2657.
- [54] J. Gawroński, K. Gawrońska, J. Grajewski, M. Kwit, A. Plutecka, U. Rychlewska, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 1807.
- [55] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna. Wybór eksperymentów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2004.
- [56] T. Inagaki, Y. Yamada, L.T. Phong, A. Furuta, J. Ito, H. Nishiyama, *Synlett*, 2009, **2**, 253.
- [57] M. Bandini, M. Melucci, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.*, 2007, 4519.
- [58] E. Santacruz, G. Huelgas, S.K. Angulo, V.M. Mastranzo, S. Hernández-Ortega, J.A. Aviña, E. Juaristi, C. Anaya de Parrodi, P.J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, **20**, 2788.
- [59] S. Gérard, Y. Pressel, O. Riant, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1889.
- [60] T. Zaman, R. Frauenlob, R. McCarthy, C.M. Walsh, E. Bergin, *J. Organometal. Chem.*, 2012, **716**, 159.
- [61] K. Junge, K. Mcller, B. Wendt, S. Das, D. Gcrdes, K. Thurow, M. Beller, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 314.
- [62] S. Liu, J. Peng, H. Yang, Y. Bai, J. Li, G. Lai, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 1371.
- [63] V. Bette, A. Mortreux, C. Lehmann, J.-F. Carpentier, *Chem. Commun.*, 2003, 332.
- [64] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 289.
- [65] H. Ushio, K. Mikami, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 2903.
- [66] K. Mikami, S. Matsukawa, *Nature*, 1997, **385**, 613.
- [67] T. Ohkuma, H. Doucet, T. Pham, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 1086.

- [68] S. Matsukawa, K. Mikami, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 815.
- [69] K. Ding, A. Ishii, K. Mikami, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1999, **38**, 497.
- [70] K. Mikami, M. Terada, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, 1999.
- [71] L. Pu, H.-B. Yu, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 757.
- [72] K. Mikami, R. Angelaud, K.L. Ding, A. Ishii, A. Tanaka, N. Sawada, K. Kudo, M. Senda, *Chem. Eur. J.*, 2001, **7**, 730.
- [73] A.M. Costa, C. Jimeno, J. Gavenonis, P.J. Carroll, P.J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6929.
- [74] T. Ireland, F. Fontanet, G.-G. Tchao, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 4383.
- [75] B.-M. Park, S. Mun, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 1029.
- [76] T. Yamada, T. Nagata, K.D. Sugi, K. Yorozu, T. Ikeno, Y. Ohtsuka, D. Miyazaki, T. Mukaiyama, *Chem. Eur. J.*, 2003, **9**, 4485.
- [77] J. Gajewy, J. Gawroński, M. Kwit, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 3863.
- [78] Y.M.A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 1871.

Praca wpłynęła do Redakcji 15 lutego 2013