



Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny, Katedra Chemii Organicznej i Medycznej

Synteza i transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających fragmenty pirydyny oraz 1-fenyletyloaminy

Marzena Wosińska-Hrydczuk

PRACA DOKTORSKA

Promotor: prof. Jacek Skarzewski

Wrocław 2021

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Panu Promotorowi, prof. Jackowi Skarżewskiemu za wskazanie tematu badawczego pracy doktorskiej, cenne wskazówki niezbędne w jej realizacji oraz podczas pisania dysertacji.

Dziękuję:

Panu prof. Przemysławowi Boratyńskiemu, za wszechstronną pomoc, cenne wskazówki badawcze. A także za wykonane obliczenia metodą DFT.

*Pani prof. Ilonie Turowskiej-Tyrk
za przeprowadzoną analizę rentgenowską.*

Wyniki mojej pracy zostały zawarte w publikacjach:

1. Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. 2-Oxiranyl-pyridines: Synthesis and Regioselective Epoxide Ring Openings with Chiral Amines as a Route to Chiral Ligands, *Heteroatom Chemistry*, **2019**, 1–12, Article ID 2381208. [DOI: 10.1155/2019/2381208]
2. Wosińska-Hrydczuk, M.; Boratyński, P. J.; Skarżewski, J. Regioselective and Stereodivergent Synthesis of Enantiomerically Pure *vic*-Diamines from Chiral β -Amino Alcohols with 2-Pyridyl and 6-(2,2'-Bipyridyl) Moieties, *Molecules*, **2020**, 25, 727. [DOI : 10.3390/molecules25030727]
3. Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. New advances in the synthetic application of enantiomeric 1-phenylethylamine (α -PEA): privileged chiral inducer and auxiliary. *Molecules*, **2020**, 25, 1–35. [DOI: 0.3390/molecules25214907]
4. Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. New Nitrogen, Sulfur-, and Selenium-donating Ligands Derived from Chiral Pyridine Amino Alcohols. Synthesis and Catalytic Activity in Asymmetric Allylic Alkylation, *Molecules*, **2021**, 26, 3493. [DOI: 10.3390/molecules26123493]

Część wyników została zaprezentowana na konferencjach naukowych.

Prezentacja ustna:

Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. **Epoxy derivatives of pyridine, 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline. Their synthesis and selective epoxide ring opening.** ChemCys., 2018, Blankenberge, Belgia.

Postery:

Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. **Nowe ligandy heterocykliczne. Reakcje selektywnego otwarcia pierścienia epoksydowego w pochodnych pirydyny, 2,2'-bipirydyny oraz 1,10-fenantroliny,** 60 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 2017, Wrocław, Polska.

Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. **Selektywne otwarcie pierścienia epoksydowego w pochodnych pirydyny, 2,2'-bipirydyny i 1,10-fenantroliny: Synteza enancjomerycznych aminoalkoholi pirydynowych.** X Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 2018, Warszawa, Polska.

Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. **Novel, highly chiral nitrogen, sulfur, and selenium derivatives of β -amino alcohols.** VII Łódzkie sympozjum doktorantów chemii, 2019, Łódź, Polska.

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac – acetyl

Acac – acetyloacetonian

Ar – aryl

Bn – benzyl

Boc – *tert*-butoksykarbonyl

bpy – 2,2'-bipirydyna

BSA – N,O-Bis(trimethylsilyl)acetamide

Bu – butyl

t-Bu – *tert*-butyl

Bz – benzoil

CAL-B – *Candida Antarctica* Lipaza B

cod – cyklooktatraen

DCM – dichlorometan

DEAD – azodikarboksylan dietylu

de – nadmiar diastereoizomeryczny, ang. diastereomeric excess

DFT – w mechanice kwantowej teoria funkcjonałów gęstości ang. density functional theory

DIEA – *N,N*-diizopropylloetyloamina

dr – proporcja diastereoizomerów, ang. diastereomeric ratio

DMF – dimetyloformamid

ee – nadmiar enancjomeryczny, ang. enantiomeric excess

er – proporcja enncjomerów, ang. enantiomeric ratio

Et – etyl

eq. – równoważnik chemiczny

ESP – metoda wielokonformacyjnego wyznaczania rozkładu ładunków punktowych atomów

h – godzina

HMPA – [(CH₃)₂]₃PO, *N,N,N',N',N'',N''*-heksametylotriamid kwasu ortofosforowego (V)

HSBM – technika prowadzenia reakcji w młynie kulowym, ang. High-Speed Ball-Milling

i-Pr – izopropyl

IR – spektroskopia oscylacyjna w podczerwieni

KHMDS – $[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{NK}$, Potassium hexamethyldisilazide (heksametylodisilazydek potasu)

LAH – LiAlH_4

LiHMDS – $[(\text{CH}_3)_2\text{Si}]_2\text{Nli}$ Lithium hexamethyldisilazide

Me – metyl

MS – spektrometria mas

MTBE – eter *tert*-butylowo-metylowy

MW – mikrofale

nbd – norbornadien

NBS – *N*-bromoimid kwasu bursztynowego

NMR – magnetyczny Rezonans Jądrowy

Nu – nukleofil

OTf – grupa trifluorometanosulfonylowa

α -PEA – 1-fenyloetyloamina

PCM – model rozpuszczalnika z ciągłą polaryzacją, przy obliczeniach DFT

Ph – fenyl

$\text{PhB}(\text{OH})_2$ – kwas fenyloboronowy

phen – 1,10-fenantrolina

py – pirydyna

R – alkil

rac – mieszanina racemiczna

RMS – średnia kwadratowa błędu ang. Root Mean Square (error)

RT – temperatura pokojowa, ang. room temperature

SDE – ang. self-disproportionation of enantiomers

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografia cienkowarstwowa

t.t. – temperatura topnienia

Spis treści

1. WPROWADZENIE. CEL BADAŃ	10
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA	12
2.1 Chiralne ligandy pirydynowe.....	12
2.2 Chiralna 1-fenylloetyloamina (α -PEA) jako uprzywilejowany odczynnik w syntezie asymetrycznej	12
2.3 Synteza i zastosowanie chiralnych ligandów z fragmentami α -PEA w reakcjach asymetrycznych	13
2.3.1 Enancjoselektywne arylowanie N-heteroarylowych aldimin i uwodornienie katalizowane przez ligandy z fragmentami PEA.....	13
2.3.2 Enancjoselektywna addycja katalizowana kompleksami cynku	14
2.3.3 Reakcja asymetrycznego uwodornienia	17
2.3.4 Deprotonacje bicyklicznych aminoketonów	21
2.3.5 Polimeryzacja racemicznych laktydów	22
2.3.6 Wewnątrzcząsteczkowa reakcja cykloaddycji [4 + 2] alkenów i dienów	22
2.3.7 Asymetryczne utlenianie katalizowane kompleksami wanadu	23
2.3.8 Enancjoselektywna reakcja alkilowania katalizowana kompleksami palladu (reakcja Tsuji-Trosta)	24
2.4 Zastosowanie α -PEA i pochodnych w organokatalizie.....	25
2.4.1 Bezpośrednie użycie α -PEA jako organokatalizatora.....	25
2.4.2 Enancjoselektywna reakcja aldolowa.....	26
2.4.3 Enancjoselektywna addycja Micheala.....	27
2.5 α -PEA jako chiralny pomocnik (chiral auxiliary) w syntezie diastereoselektywnej.....	28
2.5.1 Synteza imidów	28
2.5.2 α -PEA i jej pochodne w diastereoselektywnej reakcji cyklizacji.....	29
2.5.3 Asymetryczna aminokarbonylacja jodoalkenów.....	32
2.5.4 Wieloskładnikowe amino-alkilowanie	33
2.5.5 Synteza enancjomerycznych guanidyn i soli guanidyniowych	34
2.5.6 Synteza enancjomerycznej pochodnej N-tlenkowej imidazolu.....	35
2.5.7 α -PEA w reakcji Streckera	35
2.6 Rozdział racemicznej α -PEA i jej pochodnych. Wykorzystanie enancjomerycznej formy α -PEA do rozdziału racematów. SDE (self-disproportionation of enantiomers).....	36
2.7 Literatura.....	38

3. BADANIA WŁASNE - REZULTATY I DYSKUSJA	48
3.1 Etapowy plan badań.....	48
3.2 Synteza epoksydów jako materiałów wyjściowych do dalszych badań.....	50
3.3 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego	51
3.3.1 Badania modelowe	51
3.3.2 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego-pochodne pirydynowe	53
3.3.3 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego z użyciem innych chiralnych amin	57
3.3.4 Obliczenia DFT dla otwarcia pierścienia arylo-heteroarylo-epoksydu.....	58
3.3.5 Zastosowanie otrzymanych chiralnych ligandów w reakcji aldolowej.....	60
3.4 Synteza N-tlenkowych pochodnych epoksydów. Reakcje otwarcia pierścienia za pomocą chiralnych amin.....	62
3.5 Modyfikacje otrzymanych β -aminoalkoholi	65
3.5.1 Synteza pochodnych zawierających dodatkowy atom azotu.....	65
3.5.2 Bezpośrednie zastąpienie grupy hydroksylowej przez zewnętrzny nukleofil	66
3.5.3 Synteza azyrydyn oraz ich badania strukturalne metodą NMR	67
3.5.4 Synteza diamin	72
3.5.4.1 przez otwarcie pierścienia azyrydyn z kwasem azotowodorowym.....	72
3.5.4.2 przez nukleofilowe podstawienie sulfamidów.....	74
3.5.4.3 Redukcja azydoamin do <i>vic</i> -Diamin.....	75
3.5.5 Zastosowanie otrzymanych chiralnych amin jako ligandów w asymetrycznej reakcji aldolowej.....	76
3.6 Synteza pochodnych tiomocznikowych.....	77
3.7 Synteza zasad Schiffa	79
3.8 Synteza pochodnych tioeterowych oraz selenoeterowych.....	84
3.9 Synteza pochodnych sulfinamidowych	91
3.10 Literatura.....	95
4. PODSUMOWANIE	109
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	111
5.1 Porównanie widm ^1H i ^{13}C NMR dla znanych i nowych produktów otwarcia epoksydów.....	111
5.2 Widma NMR dla miareczkowania azyrydyn (1 <i>S</i> /1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- 51 i (1 <i>S</i> /1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- 53 Zn(OAc) ₂	113
5.3 Eksperyment ^1H , ^{13}C widm HSQC i HMBC dla azydków 47 , 54 , 55 i 62	115
5.4 Widma ^1H NMR dla surowej mieszaniny reakcji (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 60 z PhSH.....	117

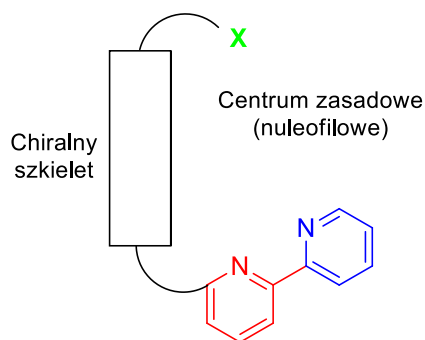
5.5 Opis syntez i charakterystyka związków	118
5.5.1 Uwagi Ogólne.....	118
5.5.2 Synteza pochodnych metylenowych	118
5.5.3 Synteza 2-styrylo-azaarenów.....	119
5.5.4 Synteza bromohydryn.....	121
5.5.5 Synteza epoksydów	122
5.5.6 Synteza β -aminoalkoholi.....	124
5.5.7 Synteza pochodnych N-tlenkowych	134
5.5.7.1 Utlenianie pochodnych epoksydowych.....	134
5.5.7.2 Utlenianie pochodnych styrylowych, następnie utworzenie docelowej pochodnej epoksydowej.....	134
5.5.7.3 Reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych dla pochodnych N-tlenkowych.....	135
5.5.8 Synteza oksazolidynonów z aminalkoholi	137
5.5.9 Synteza azyrydyn.....	138
5.5.10 Synteza cyklicznych sulfonamidów	142
5.5.11 Synteza azydków	147
5.5.12 Synteza diamin	151
5.5.13 Synteza pochodnych mocznikowych oraz tiomocznikowych.....	154
5.5.14 Synteza zasad Schiffa	155
5.5.15 Synteza chiralnych sulfinamidów.....	157
5.5.16 Synteza pochodnych tioeterowych lub selenoeterowych.....	160
5.5.17 Reakcje katalityczne	163
5.5.17.1 Reakcja Aldolowa.....	163
5.5.17.2 Reakcja Tsuji-Trosta.....	163
5.6 Literatura.....	165

1. WPROWADZENIE. CEL BADAŃ

Obecnie wszystkie substancje o możliwym zastosowaniu farmakologicznym muszą być otrzymywane i badane w postaci czystych stereoizomerów. Stanowi to niezwykle silny bodziec do prac nad sposobami pozyskiwania takich związków. Synteza produktów enancjomerycznych stanowi zatem jedno z naczelných zadań współczesnej chemii organicznej. Najbardziej pożądaną metodą służącą temu celowi są reakcje katalityczne. Stosując małą ilość enancjomerycznego katalizatora (organokatalizatora czy kompleksu metalu z chiralnym ligandem) otrzymuje się znaczną ilość enancjomerycznego produktu. Mimo, iż wiele użytecznych katalizatorów wprowadzono już do chemii, ciągle znajduje się tzw. *trudne reakcje* czy *trudne substraty*, dla których skuteczne katalizatory są nieustannie poszukiwane.* To właśnie zadanie jest przedmiotem wysiłków badaczy na całym świecie, a każde doniesienie o uzyskanych na tym polu postępach budzi zainteresowanie i przyczynia się do rozwoju metodologii syntezy.

Głównym celem moich badań było otrzymanie nowych chiralnych modularnych katalizatorów, zawierających w swojej strukturze fragmenty pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny. Zdecydowaliśmy się wprowadzić fragmenty pirydynowe do chiralnego szkieletu, w wyniku czego otrzymamy katalizator posiadający w swojej strukturze azotowe centra koordynacyjne (a także nukleofilowe), które są zdolne do kompleksowania aktywnych katalitycznie jonów metali (Schemat 1). Modułarna struktura katalizatora pozwala na jej dopasowanie do specyficznych wymogów poprzez prostą zmianę zasadowego lub kompleksującego centrum X.

* (a) Cheng, Z.; Guo, J.; Lu, Z. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 2229; (b) Zhang, Y.-C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 425–446; (c) Dong, L.; Chen, F.-E. *RSC Adv.*, **2020**, 10, 2313–2326; (d) Jiang, Ch.; Chen, W.; Zheng, W.-H.; Lu, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 8673–8689; (e) Thayer, A.M. *Chem. Eng. News* **2005**, 83, 44–48; (f) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd Ed., ed. Ojima, I. Wiley-VCH, New York, **2010**; (g) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto H. Eds, Vol. 1, 2, 3, 1999, Supplement 1, 2, Springer, Berlin, **2004**; (h) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (i) Shibasaki, M.; Matsunaga S. in *Asymmetric Synthesis – The Essentials*, 2ed Ed, ed. Christmann, M.; Brase, S. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 53; (j) *Classics in Stereoselective Synthesis*, Carreira, E. M.; Kvaerno, L. Eds, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.



Schemat 1. Modularny katalizator.

W badaniach tych zdecydowaliśmy się wykorzystać reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego za pomocą chiralnej aminy. Istnieją liczne doniesienia literaturowe dotyczące skutecznego zastosowania enancjomerycznej 1-feniloetyloaminy (α -PEA) jako chiralnego pomocnika. Ta właśnie amina jest często wykorzystywana w syntezie podstawowych chiralnych szkieletów, zawierających kompleksujące fragmenty. W wyniku tej reakcji otrzymamy serię chiralnych, zawierających pirydynę diastereomerycznych β -aminoalkoholi. Po rozdziale zostaną one poddane modyfikacjom, tworząc w ten sposób potencjalne organokatalizatory jak i katalityczne ligandy zdolne, do kompleksowania jonów metali.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1 Chiralne ligandy pirydynowe

Ostatnie pięciolecie przyniosło wg. Web of Science 157 publikacji indeksowanych pod hasłem <chiral ligands AND pyridine>. Świadczy to o ‘gorącym’ charakterze tego wycinka badań nad rozpoznaniem chiralnym i katalizą asymetryczną. Jednak wybrana przez nas strategia syntezy takich nowych połączeń, tj. synteza odpowiednich, racemicznych epoksydów, a potem ich otwarcie w reakcji z enancjomeryczną aminą, nie znajduje precedensów w literaturze naukowej. Zbliżone tematycznie prace są cytowane w części poświęconej badaniom własnym, patrz str. 51-52.

2.2 Chiralna 1-feniloetyloamina (α -PEA) jako uprzywilejowany odczynnik w syntezie asymetrycznej

Chiralne induktory oraz środki pomocnicze odgrywają kluczową rolę w syntezie enancjomerycznie czystych produktów, wykorzystywanych jako leki lub związki stosowane w rolnictwie. Chiralna 1-feniloetyloamina (α -PEA), wprowadzona przez A. W. Ingersolla w 1937 r. [1], należy obecnie do najczęściej stosowanych chiralnych pomocników w syntezie enancjomerycznie czystych związków. Jest to amina pierwszorzędowa, dostępna handlowo w obu formach, oferująca ciekawy motyw strukturalny, dzięki czemu jest często używana w syntezie. Podstawowe zastosowanie α -PEA zostało przedstawione w kilku tomach encyklopedycznej serii Fieser i Fieser poświęconej odczynnikiem do syntezy organicznej [2]. Temat ten został szczegółowo omówiony przez E. Juaristiego w 1989 [3], 1999 [4], 2010 [5] oraz krótko w 2012 roku przez C. Kouklovsky'ego i T. J. Wenzela [6]. Kolejna część tej pracy stanowi opis zastosowania α -PEA w syntezie organicznej na przestrzeni ostatnich 10 lat.† Prezentacja została rozszerzona o użycie α -PEA jako chiralnego czynnika w syntezie ligandów stosowanych w syntezie asymetrycznej.

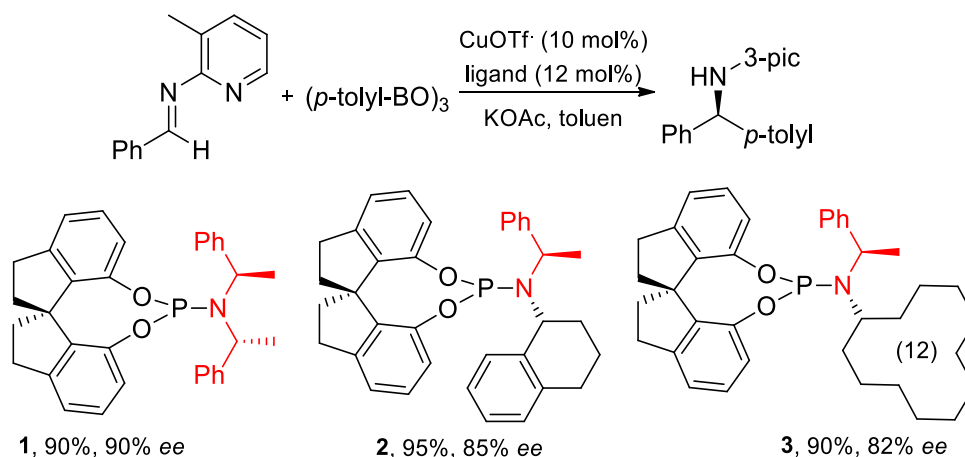
†Rozdział ten został napisany przy wykorzystaniu własnej pracy przeglądowej: Wosińska-Hyrydczuk, M.; Skarzewski, J.; *Molecules*, **2020**, *25*, 4907. [DOI: 10.3390/molecules25214907]

Również w moim projekcie α -PEA zostanie użyta jako chiralny element, wprowadzony do struktury modularnych ligandów zawierających pirydynę. Umożliwi to w prosty sposób wprowadzenie chiralnego fragmentu, co jest niezwykle istotne, przy planowaniu budowy katalizatorów używanych w syntezie asymetrycznej. Modularny ligand, czyli struktura posiadająca elementy wpływające na pozytywne efekty katalityczne w reakcjach asymetrycznych, będzie zbudowany z dwóch zasadniczych elementów. Z jednej strony będzie posiadał chiralny szkielet w postaci 1-fenylotetyloaminy, z drugiej natomiast centra nukleofilowe zdolne do kompleksowania jonów metali, pochodzące od pirydyny lub 2,2'-bipirydyny. Zastosowanie tej aminy w syntezie pozwala na wprowadzenie do modularnych ligandów chiralnego fragmentu. W naszych badaniach jest to kluczowy element, ponieważ pochodne pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny są płaskie. Dodatkowo, doniesienia literaturowe potwierdzają pozytywny wpływ tego czynnika na efekty katalityczne otrzymanych katalizatorów.

2.3 Synteza i zastosowanie chiralnych ligandów z fragmentami α -PEA w reakcjach asymetrycznych

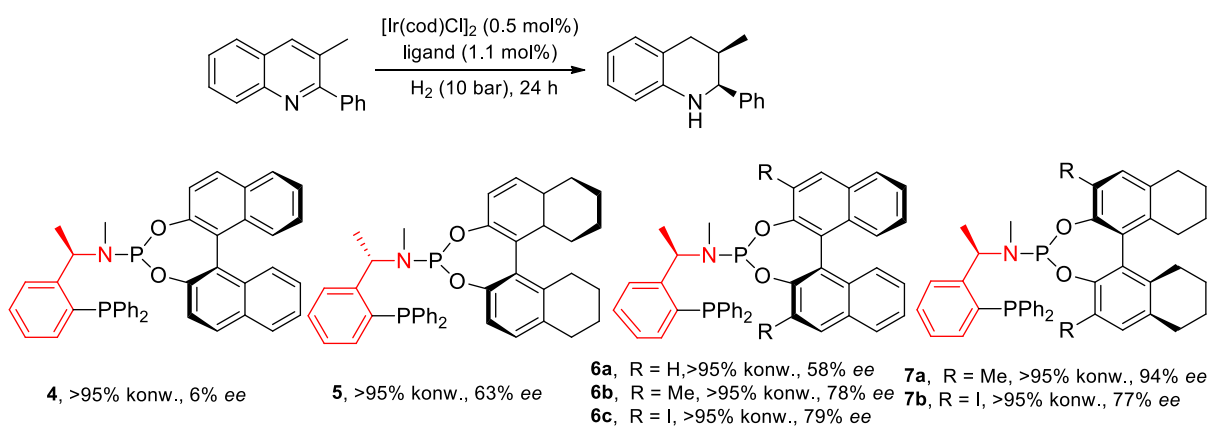
2.3.1 Enancjoselektywne arylowanie N-heteroarylowych aldimin i uwodornienie katalizowane przez ligandy z fragmentami PEA

Wydajna, stereoselektywna synteza chiralnych amin drugorzędowych wzbudza duże zainteresowanie ze względu na potencjalne farmakologiczne zastosowanie produktów. Ostatnio Zhou i współpracownicy opisali katalizowane miedzią enancjoselektywne arylowanie aldimin [7]. Katalityczną reakcję *N*-azaarylaldimin z aryloboroksynami prowadzono w obecności chiralnych ligandów fosforowych **1-3** zawierających fragmenty α -PEA. Najlepsze efekty katalityczne (do 95% wydajności i 90% *ee*) zaobserwowano dla modularnych ligandów z ugrupowaniami α -PEA (Schemat 2).



Schemat 2. Badanie skringowe chiralnych ligandów fosforowych **1-3** w reakcji arylowania.

Również inne grupy badawcze zsyntetyzowały bibliotekę modularnych katalizatorów z chiralnymi fragmentami α -PEA **4-7** [8]. Syntezę ligandów przedstawiono na Schemacie 8. Opisane dia- i enancjoselektywne uwodornienie 3-alkilo-2-arylochinolin katalizowane przez Ir dało produkt z wysoką wydajnością oraz do 94% ee (Schemat 3).

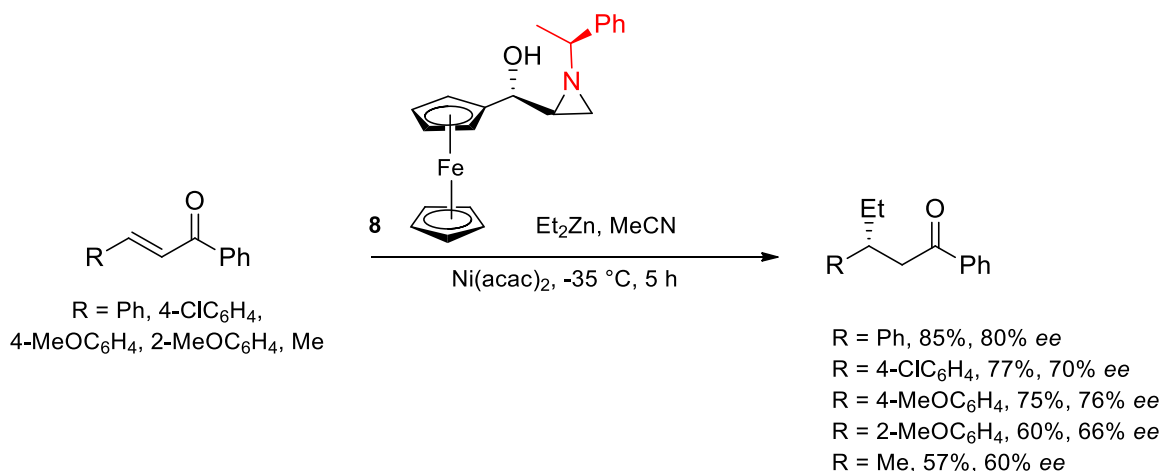


Schemat 3. Niesymetryczne hybrydowe chiralne ligandy **4-7** zastosowane w reakcji asymetrycznego uwodornienia.

2.3.2 Enancjoselektywna addycja katalizowana kompleksami cynku

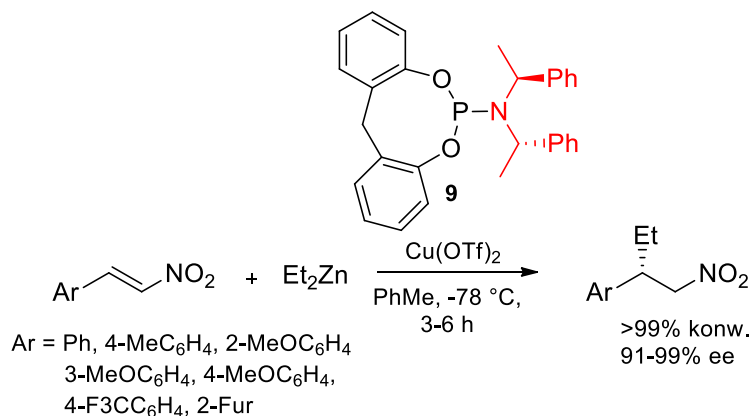
Reakcje asymetrycznej addycji do ketonów lub aldehydów katalizowane cynkiem prowadzą do powstania ważnych chiralnych elementów budulcowych. Isleyen i Dogan opisali zastosowanie chiralnego liganda **8**, który jest otrzymywany w trzech etapach z prekursora akryloilferrocenu i (*S*)- α -PEA. Zastosowali go w katalitycznym,

enancjoselektywnym dodawaniu koniugatu dietylocynku do enonów, uzyskując β -etylowane ketony do 80% *ee*, przy czym enancjomer *R* był faworyzowany w większości przypadków (Schemat 4) [9].



Schemat 4. Enancjoselektywna addycja dietylocynku do enonów.

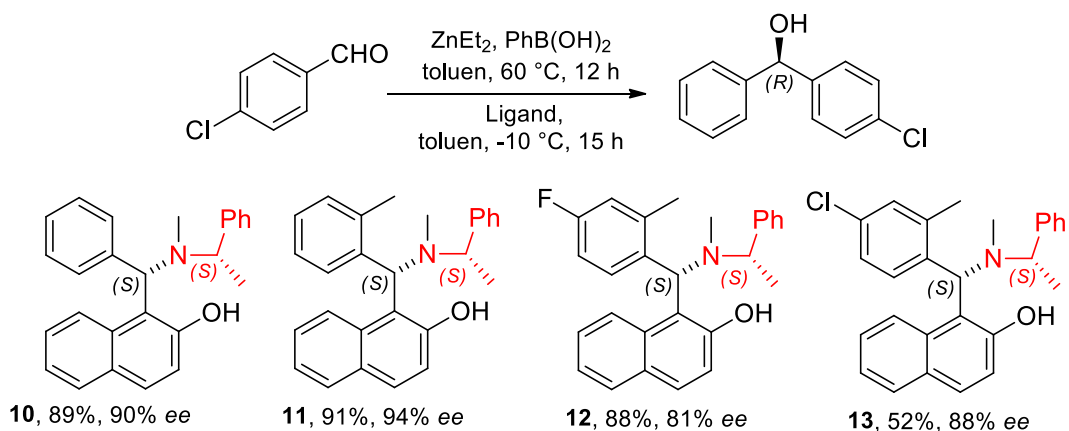
Mikami i współpracownicy opracowali syntezę chiralnego związku **9**, otrzymanego z bis-(*S*)- α -PEA oraz 2,2'-metyleno-bis-4-metylofenolu. Został on z powodzeniem użyty jako ligand kompleksujący jony miedzi (II) w reakcji addycji dietylocynku do nitroalkenów, dając produkt z doskonałą konwersją oraz 91-99% *ee* (Schemat 5) [10].



Schemat 5. Addycja dietylocynku do nitroalkenów.

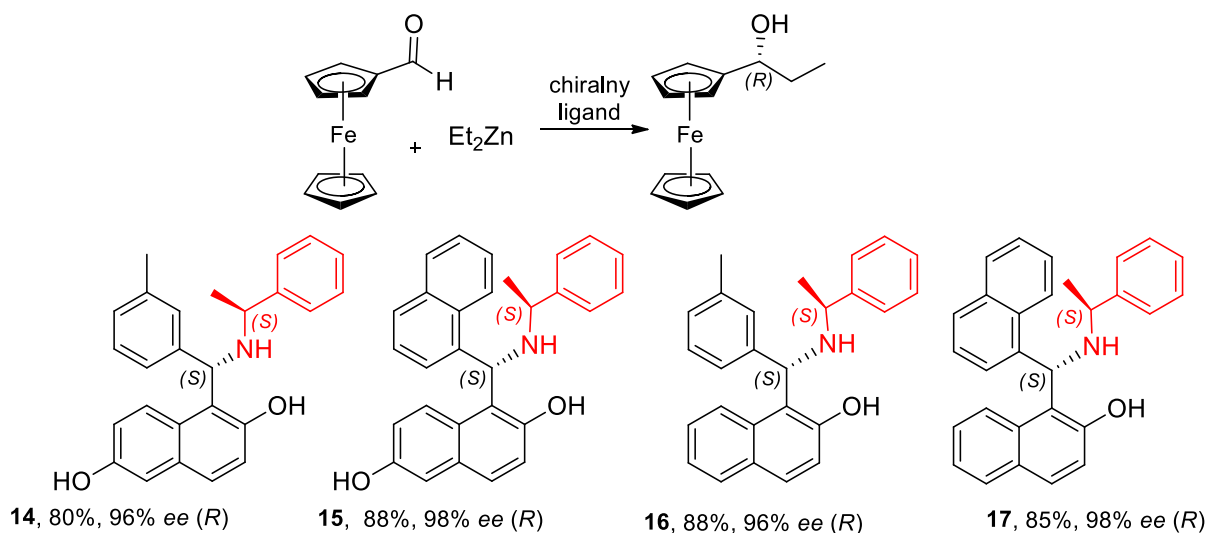
Interesujące jest również katalityczne przeniesienie jednostki fenylowej do aromatycznych aldehydów. W tym celu otrzymano nowe chiralne trzeciorzędowe ligandy aminonaftolowe **10-13** w reakcji 2-naftolu, (*S*)- α -PEA i podstawionych benzaldehydów [11]. Ligandy testowano w reakcji asymetrycznego przeniesienia grupy fenylowej

z kwasu fenylboronowego do karbonylu *p*-chlorobenzaldehydu. Produkt arylowania powstał z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością (do 91%, 94% *ee*) (Schemat 6).



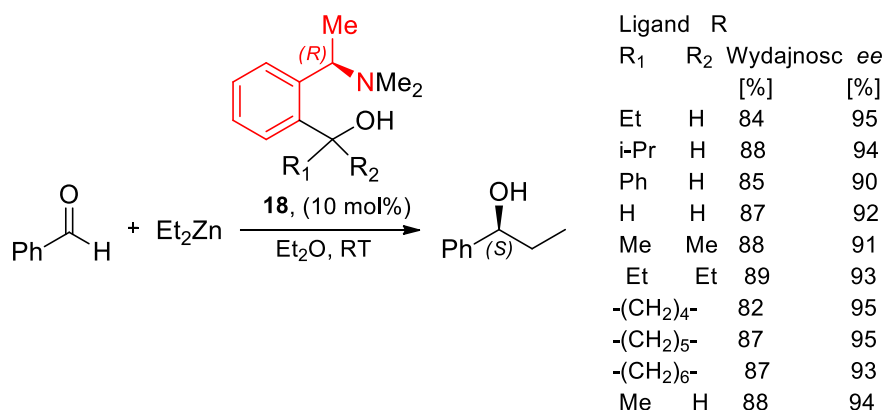
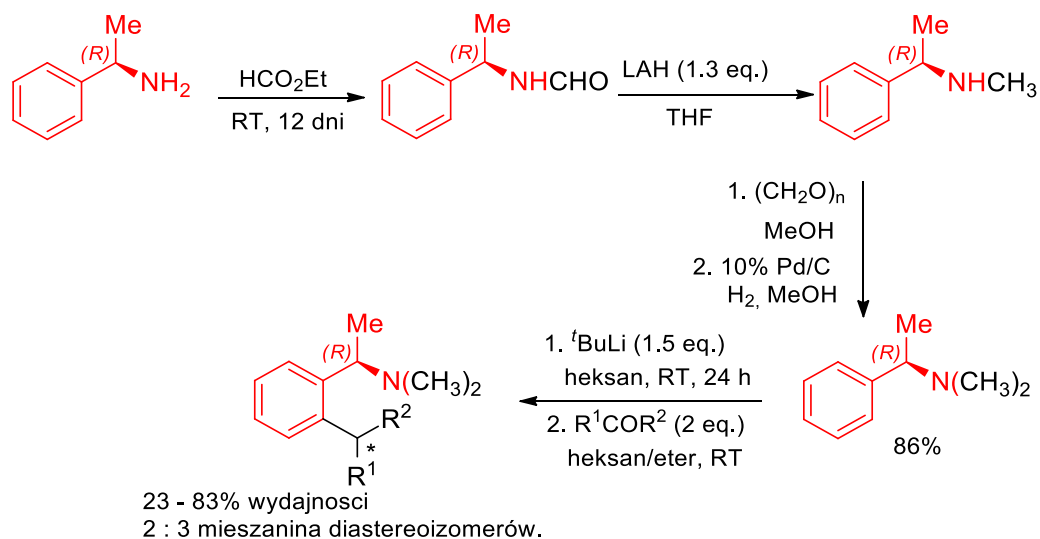
Schemat 6. Asymetryczna reakcja przeniesienia fenylu z użyciem różnych chiralnych ligandów aminonaftolowych.

Wykorzystując reakcje typu Betti pomiędzy mono- lub dihydroksynaftalenami, aldehydami i (*S*)-PEA zsyntezowano serię chiralnych 1,3-aminonaftoli **14-17** [12]. Otrzymane w ten sposób modularne ligandy zostały zastosowane w enancjoselektywnej addycji Et_2Zn i alkinylo-Zn do ferrocenokarbonylu (Schemat 7). Wszystkie ligandy z fragmentami (*S*)- α -PEA dały produkt w postaci izomeru *R* z dobrą wydajnością i enancjoselektywnością [12].



Schemat 7. Addycja Et_2Zn i alkinylo-Zn do ferrocenokarbonylu.

Asami i współpracownicy zsyntetyzowali bibliotekę trzynastu 1,4-aminoalkoholi **18**, które badano w enancjoselektywnej reakcji addycji dietylocynku do benzaldehydów [13]. We wszystkich przypadkach 1-fenyl-1-propanol (konfiguracja *S*) otrzymano z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością, niezależnie od konfiguracji użytego liganda (Schemat 8).

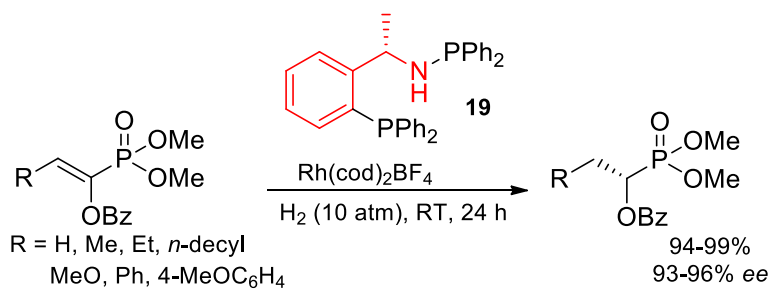


Schemat 8. Enancjoselektywna addycja dietylocynku do benzaldehydu.

2.3.3 Reakcja asymetrycznego uwodornienia

Katalityczne uwodornienie jest jednym z najważniejszych i najbardziej praktycznych sposobów syntezy związków chiralnych. Jako wydajne katalizatory w tego typu reakcjach zastosowano między innymi dwukleszczowe ligandy fosforowe. Hu, Zheng i współpracownicy opisali użycie chiralnego liganda fosforowego **19**, otrzymanego z (*S*)- α -PEA, *n*-BuLi oraz Ph₂PCl w reakcji enancjoselektywnego uwodornienia C=C wiązania podwójnego. Związek ten został użyty do syntezy ważnego

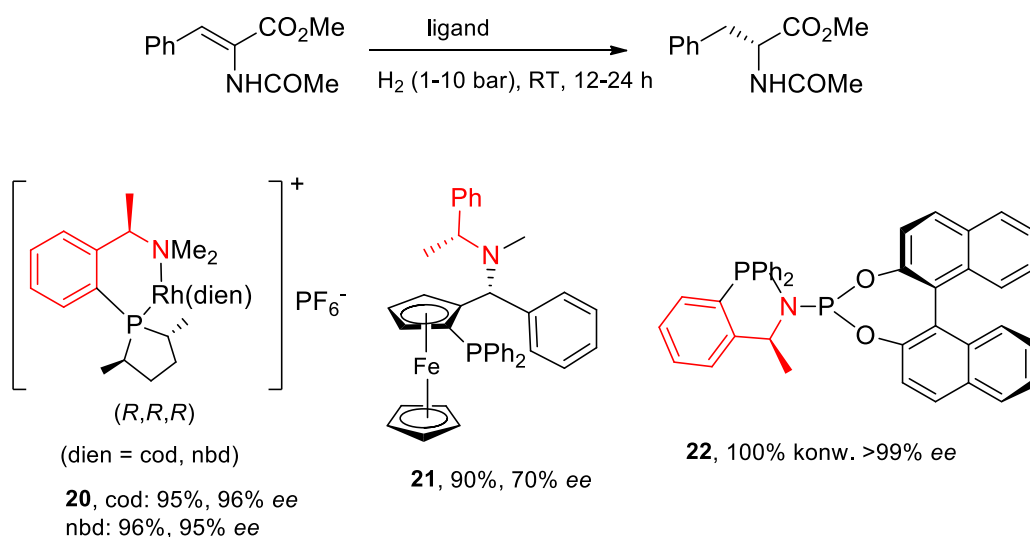
biologicznie α -hydroksy i α -aminofosforanu z wydajnością 94-99% oraz nadmiarem enancjomerycznym 93-96% *ee* (Schemat 9) [14].



Schemat 9. Wysoce enancjoselektywne uwodornienie wiązania podwójnego w pochodnych fosfonianów.

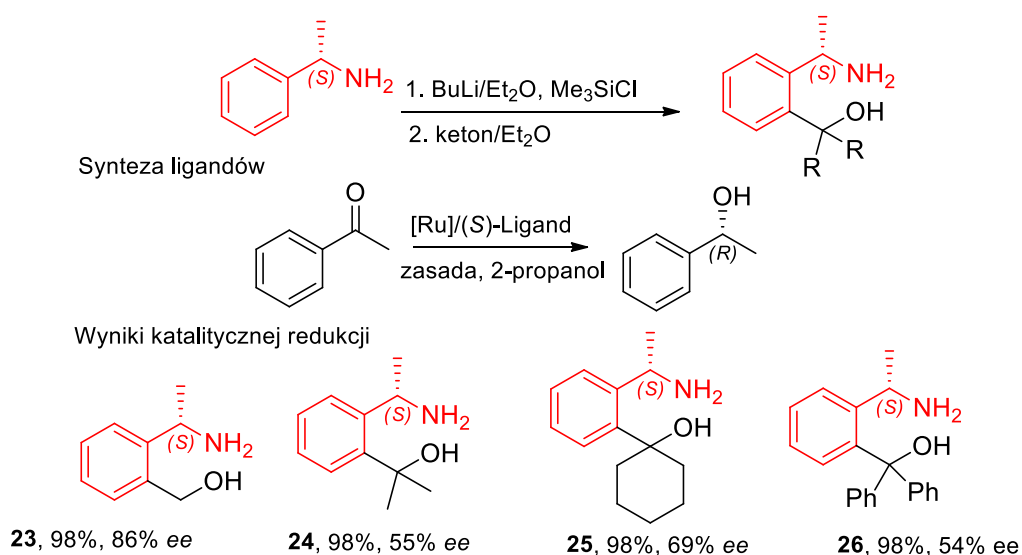
Kolejną ciekawą reakcją stanowi katalizowane Rh uwodornienie acetamidocynamoniano metylu do estrów. W 2003 roku Brauer i współpracownicy otrzymali chiralny ligand **20**, który został skutecznie użyty jako P,N ligand-katalizator w tej reakcji, dając produkt z wysoką wydajnością oraz 95% *ee* (Schemat 10) [15].

Następnie Knochel i współpracownicy opisali inny chiralny związek **21** na bazie ferrocenu, który skutecznie został użyty w tej samej reakcji dając produkt z wydajnością 90% oraz 70% *ee*. (Schemat 10) [16]. Podobnie Zheng i współpracownicy przygotowali interesujący ligand fosfinowo-fosforoamidowy **22**, wychodząc z (*S*)- α -PEA, który w reakcji z Rh (I), skutecznie katalizuje redukcję enamin, dając produkt z $\geq 99\%$ *ee*. Wyniki te pokazują, że centralna chiralność ugrupowania α -fenyloetyloaminy dyktuje absolutną konfigurację produktu uwodornienia, niezależnie od osiowej chiralności ugrupowania binaftyłowego (Schemat 10) [17].



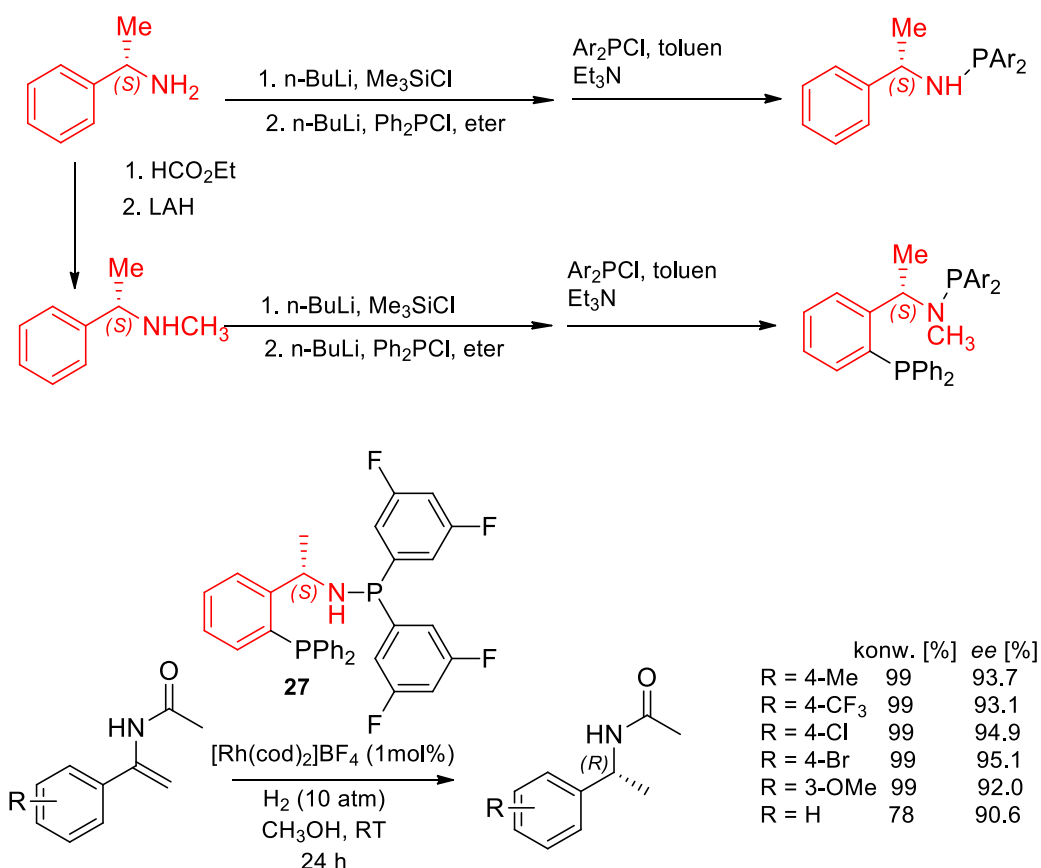
Schemat 10. Reakcja enancjomerycznego uwodornienia enamin.

Zastosowanie jednoetapowego orto-litowania (one-pot ortho-lithiation), a następnie reakcji z karbonylami umożliwiło otrzymanie serii nowych chiralnych 1,4-aminoalkoholi **23-26** zawierających fragment (*S*)- α -PEA. Xiang-Ping Hu i współpracownicy zastosowali otrzymane związki jako skuteczne katalizatory w katalizowanym Ru asymetrycznym uwodornieniu aromatycznych ketonów alkilowych [18]. Autorzy doszli do wniosku, że struktura aminoalkoholi wpłynęła na konwersję i enancjoselektywność, a ligand **23** dawał wyższą enancjoselektywność (Schemat 11).



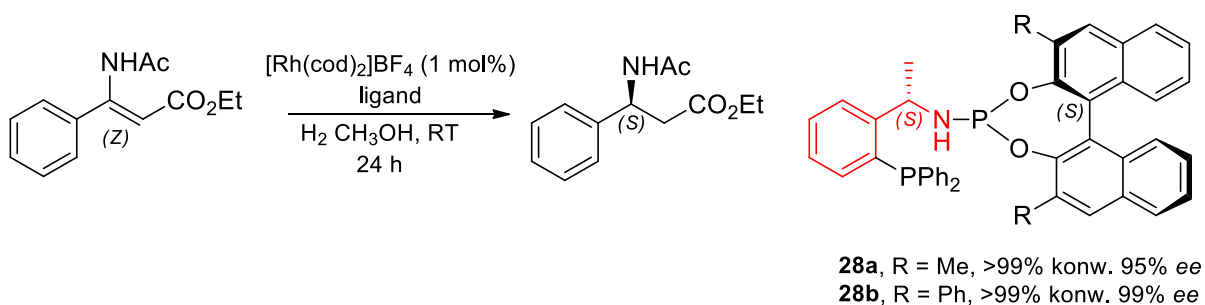
Schemat 11. Katalizowane Ru asymetryczne uwodornienie acetofenonu.

Grupa Xiao-Mao Zhou wykorzystała enancjomeryczny α -PEA w celu otrzymania serii chiralnych ligandów fosfinowo-aminofosfinowych **27** (Schemat 12) [19]. Następnie zastosowali je w katalizowanym Rh asymetrycznym uwodornianiu olefin. Testowano wiele różnych ligandów i różne sfunkcjonalizowane olefiny zostały przekształcone w produkty z prawie całkowitą konwersją i wysoką enancjoselektywnością (Schemat 12).



Schemat 12. Asymetryczne uwodornianie olefin katalizowane Rh.

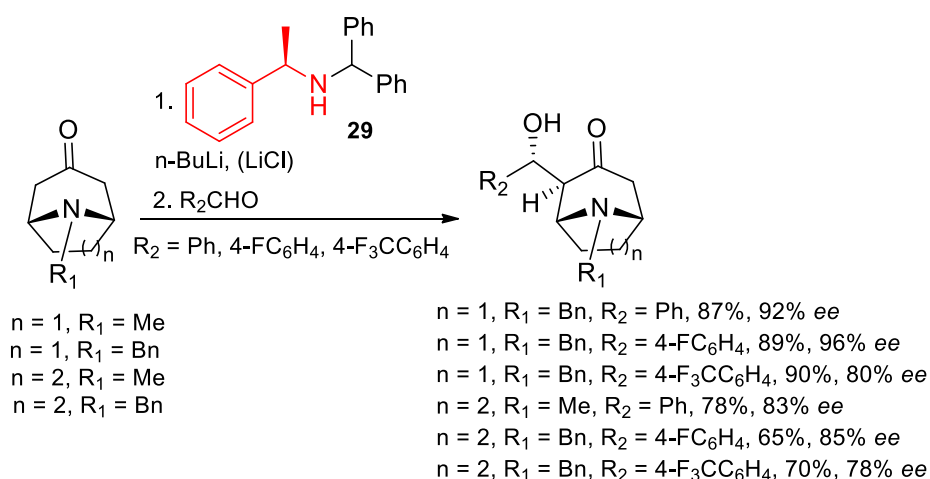
Ta sama grupa opisała inną klasę chiralnych ligandów fosfinofosforoamidowych z 3,3'-podstawionym chiralnym fragmentem binaftylowym. Związki te dały pozytywne efekty katalityczne w reakcji asymetrycznego uwodornienia. Tak więc (Z)- β -fenylo- β -(acetyloamino)akrylan etylu w metanolu poddano reakcji z gazowym wodorem w katalitycznej obecności kompleksów Rh z ligandem **28** i otrzymano (S)- β -fenylo- β -(acetyloamino)propionian z doskonałą konwersją i enancjoselektywnością (Schemat 13) [20].



Schemat 13. Chiralne ligandy fosfinofosforoamidowe testowane w katalizowanym Rh asymetrycznym uwodornianiu.

2.3.4 Deprotonacje bicyklicznych aminoketonów

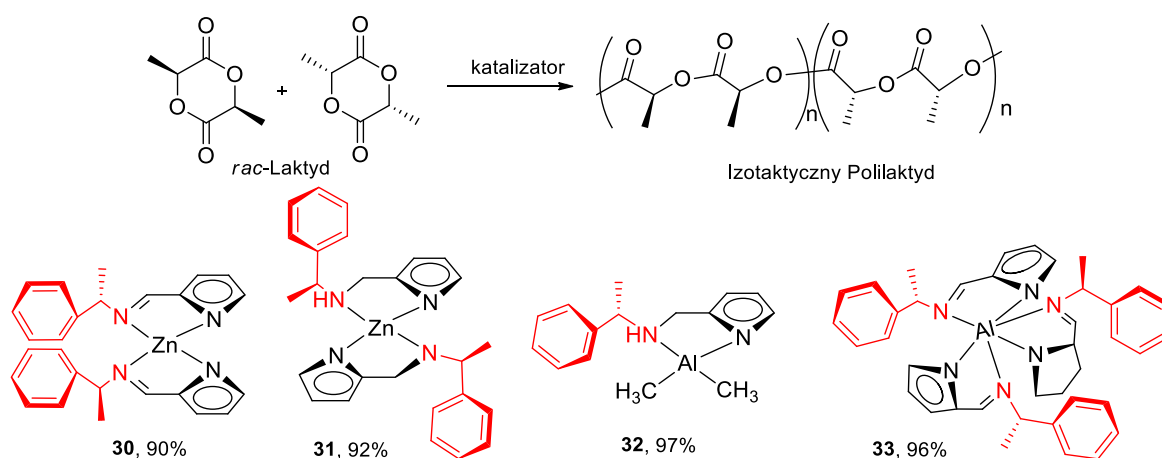
Asymetryczna deprotonacja połączona z reakcją aldolową pozwala na enancjoselektywne tworzenie nowego wiązania C-C. Nodzewska i współpracownicy opisali prostą procedurę syntezy N-benzhydrylowych pochodnych α -PEA **29** poprzez bezpośrednie N-alkilowanie [21]. Amidy litu tej chiralnej drugorzędowej aminy zastosowano w asymetrycznym deprotonowaniu analogów tropinonu, a następnie w reakcji aldolowej z aldehydami, w wyniku czego otrzymano produkty o wysokiej czystości diastereomerycznej i nadmiarze enancjomerycznym od 77 do 96% ee (Schemat 14) [21].



Schemat 14. Deprotonacje i reakcje aldolowe bicyklicznych aminoketonów.

2.3.5 Polimeryzacja racemicznych laktydów

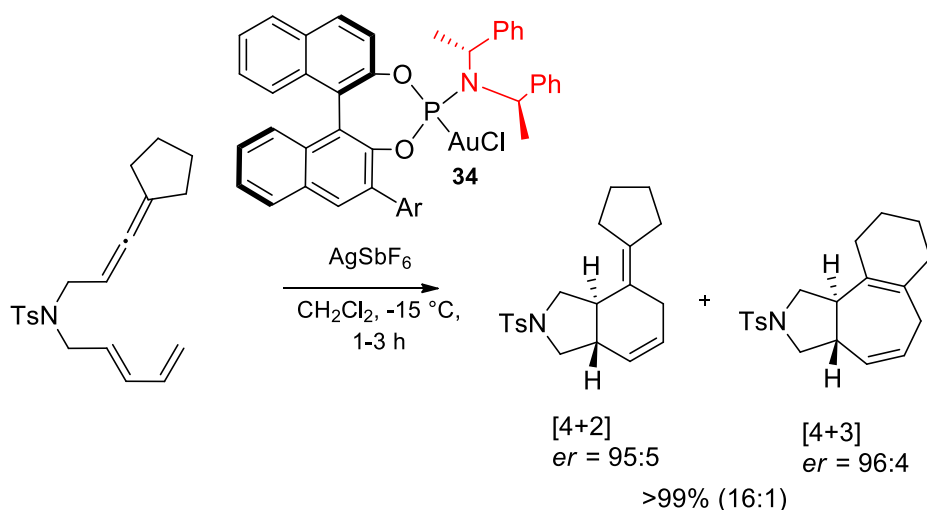
Otrzymane chiralne ligandy z fragmentami α -PEA zastosowano do syntezy czterech nowych chiralnych kompleksów cynku i glinu **30-33**. Ich struktury zostały potwierdzone za pomocą dyfrakcji rentgenowskiej. Wszystkie kompleksy były aktywnymi katalizatorami stereoselektywnej polimeryzacji *rac*-laktydu do izotaktycznego polilaktydu, a produkt otrzymano z wydajnością do 97% (Schemat 15) [22].



Schemat 15. Synteza polilaktydu katalizowana przez kompleksy Zn i Al.

2.3.6 Wewnątrzcząsteczkowa reakcja cykloaddycji [4 + 2] alkenów i dienów

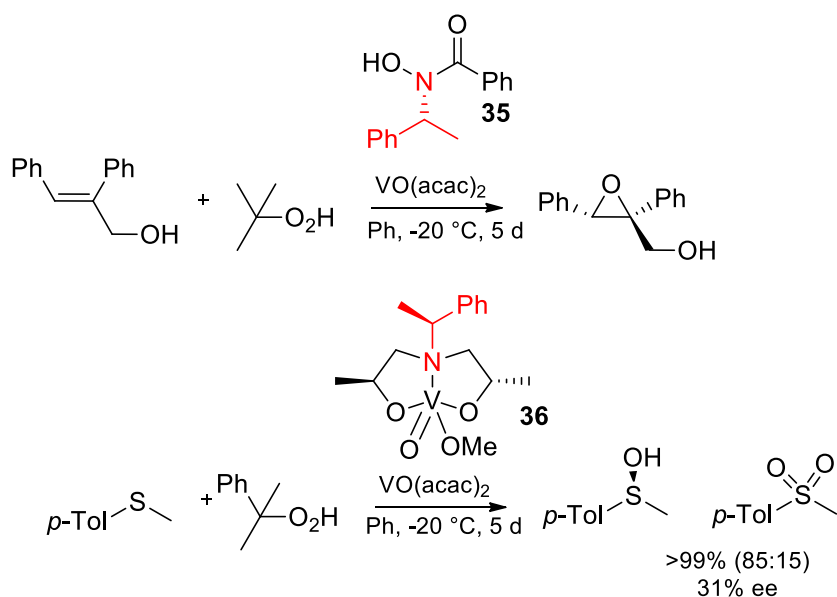
Reakcje cykloaddycji należą do najbardziej praktycznych i skutecznych metod otrzymywania produktów cyklicznych z relatywnie prostych, acyklicznych materiałów wyjściowych. Alonso i współpracownicy opisali syntezę chiralnego liganda kompleksującego złoto (I) **34** zawierającego w swojej strukturze fragmenty α -PEA. Kompleks ten został użyty w reakcji cykloaddycji alkenów i dienów dając produkt z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością (Schemat 16) [23].



Schemat 16. Reakcja cykloaddycji dienów.

2.3.7 Asymetryczne utlenianie katalizowane kompleksami wanadu

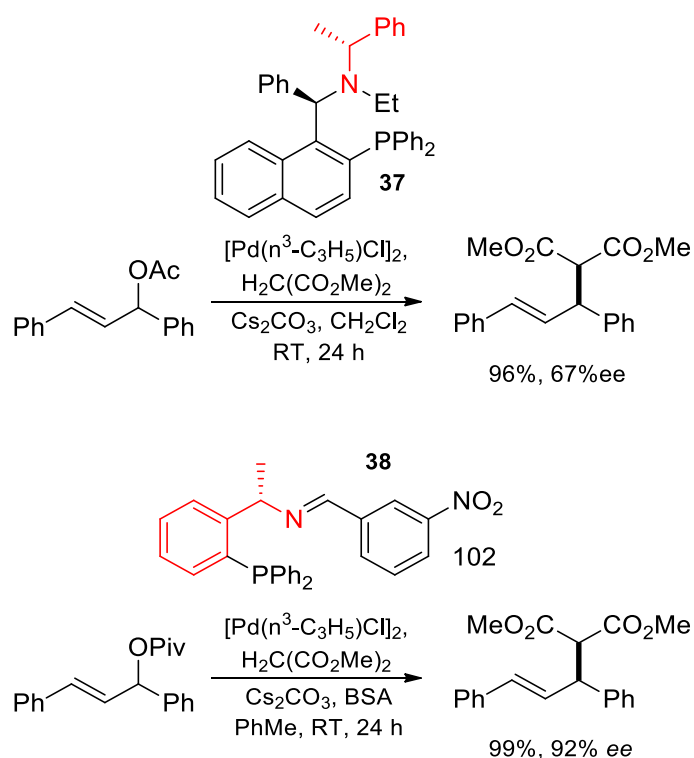
Chiralne ligandy zawierające fragment α -PEA, były również z powodzeniem użyte w reakcji asymetrycznego utleniania olefin oraz tioestrów. Traber i współpracownicy opisali użycie serii chiralnych ligandów typu **35** w reakcji utleniania alkoholi allilowych katalizowanej jonami wanadu. Najlepsze efekty otrzymano dla reakcji syntezy *S,S* epoksy alkoholu z 77% wydajnością oraz 95% *ee* (Schemat 17) [24]. W tym samym kontekście Rehder i współpracownicy otrzymali serie chiralnych ligandów **36**, które następnie zostały użyte w reakcji utleniania siarczków. Produkt otrzymywano z wysoką wydajnością, lecz niską enancjoselektywnością do 31% *ee* (Schemat 17) [25].



Schemat 17. Reakcje asymetrycznego utleniania kompleksami wanadu.

2.3.8 Enancjoselektywna reakcja alkirowania katalizowana kompleksami palladu (reakcja Tsuji-Trosta)

Pochodne α -PEA jako chiralne ligandy zostały z powodzeniem zastosowane w katalizowanym palladem enancjoselektywnym alkirowaniu malonianu dimetylu. Ding i współpracownicy otrzymali chiralny ligand **37** w wyniku reakcji asymetrycznego aminoalkilowania 2-naftolu z (*R*)- α -PEA i benzaldehydem. Użycie tego związku jako katalizatora skutkowało otrzymaniem produktu z 41–96% wydajnością i 67% *ee* (Schemat 18) [26]. Kilka lat później Zheng i inni zastosowali nieracemiczną iminę **38**, zsyntetyzowaną z (*S*)- α -PEA. Ligand ten zastosowano jako katalizator w podobnej reakcji, osiągając lepsze wydajności i wyższą enancjoselektywność (Schemat 18) [27].



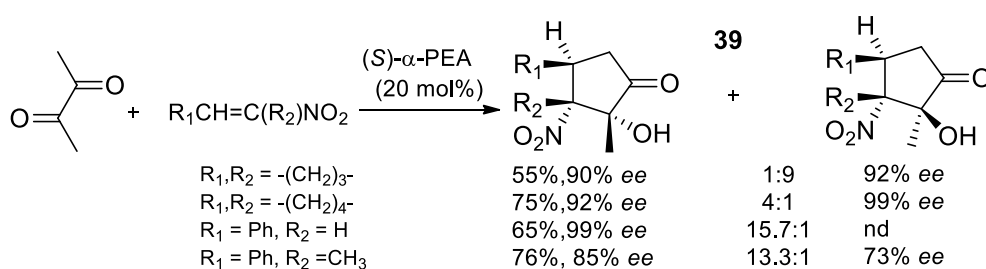
Schemat 18. Enancjoselektywna reakcja alkirowania katalizowana kompleksami palladu.

2.4 Zastosowanie α -PEA i pochodnych w organokatalizie

2.4.1 Bezpośrednie użycie α -PEA jako organokatalizatora

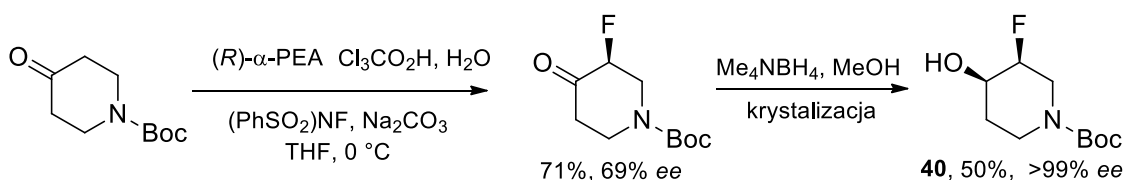
W niektórych przypadkach małe chiralne cząsteczki, takie jak α -PEA, same wykazują interesujące właściwości katalityczne. W ostatnim dziesięcioleciu opisano trzy reakcje organokatalityczne tego typu: wewnątrzcząsteczkową tandemową reakcję Michaela-Henry'ego [28], α -fluorowanie ketonów [29] oraz przegrupowanie Wittiga ketonów [30].

Pierwszą tego typu reakcją była enancjoselektywna formalna [3 + 2] cyklizacja między 2,3-butanodionem a sprzężonymi nitroolefinami prowadzona w obecności α -PEA (20% mol). Otrzymano 2-hydrokso-3-nitrocyclopentanony **39** z dobrą wydajnością i enancjoselektywnością (Schemat 19) [28].



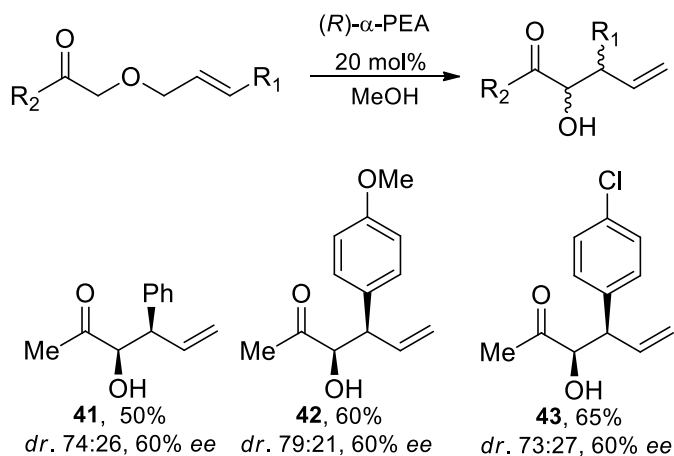
Schemat 19. Reakcje między 2,3-butanodionem i sprzężonymi nitroolefinami katalizowane przez α -PEA.

Drugi przykład odnosi się do enancjoselektywnej syntezy obu enancjomerów *cis*-1-Boc-3-fluoropiperidyn-4-olu **40** na drodze reakcji fluorowania, katalizowanej przez chiralne aminy pierwszorzędowe. Reakcja katalizowana α -PEA, dała podobny efekt katalityczny jak w przypadku *epi*-9-aminochininy. Piperidynole łatwo krystalizowały do enancjomerycznie czystego materiału (Schemat 20). Otrzymane produkty są ważnym budulcem do syntezy związków farmakologicznie czynnych [29].



Schemat 20. Enancjoselektywne α -fluorowanie 4-piperidonów.

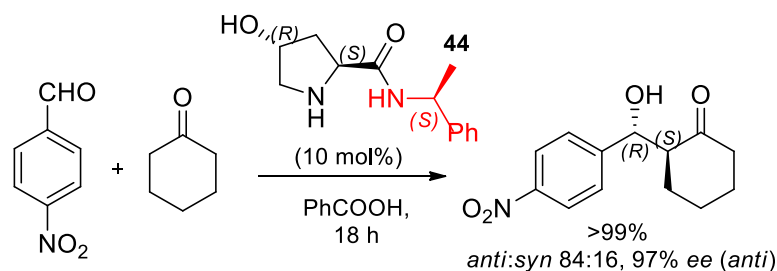
Trzeci przypadek dotyczy organokatalitycznego działania α -PEA w przegrupowaniu sigmatropowym [2,3]-Wittiga alliloksyketonów, opisanego w 2019 roku przez grupę Šebesty. Zastosowanie związków **41-43** prowadziło do powstania produktów z dobrymi wydajnościami i umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 21) [30].



Schemat 21. Przegrupowanie sigmatropowe [2,3]-Wittiga alliloksyketonów katalizowane α -PEA.

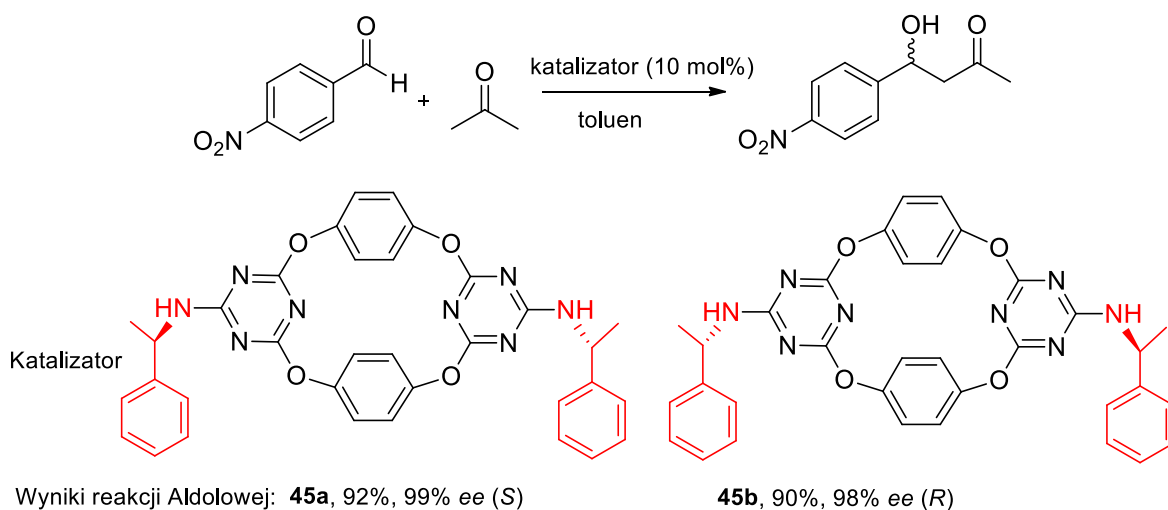
2.4.2 Enancjoselektywna reakcja aldolowa

Produktami bezpośrednich asymetrycznych reakcji aldolowych są fragmenty molekularne ważnych cząsteczek, często istotne dla przemysłu farmaceutycznego. Z tego względu opracowanie odpowiednich organokatalizatorów budzi duże zainteresowanie. Yadav i Singh opisali syntezę *trans*-4-hydroksy-(*S*)-prolinamidu z fragmentami α -PEA **44** [31]. Związek ten zastosowano jako organokatalizator z dobrymi wynikami w modelowej reakcji aldolowej między cykloheksanonem i *p*-nirobenzaldehydem. Odpowiedni produkt został utworzony z prawie całkowitą konwersją i wysoką enancjoselektywnością do 97% ee dla diastereoizomeru *anty* (Schemat 22).



Schemat 22. Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana przez 4-hydroksy-(*S*)prolinamid.

Kolejną klasą związków opracowanych jako katalizatory reakcji aldolowej były pochodne **45**. Otrzymane związki, wykorzystujące chiralny α -PEA, badano w asymetrycznej reakcji aldolowej ketonów z różnymi aldehydami [32]. Addukty uzyskano z wydajnością 71–92% oraz od dobrej do doskonałej enancjoselektywnością (78–99%) (Schemat 23).

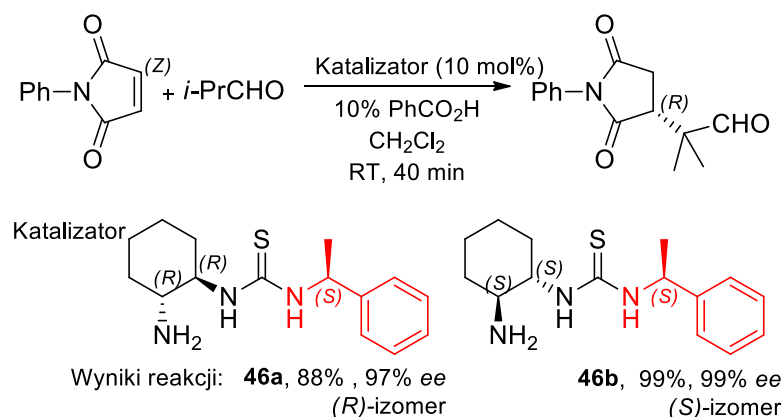


Schemat 23. Użycie Organokatalizatorów **48** w enancjoselektywnej reakcji aldolowej.

2.4.3 Enancjoselektywna addycja Micheala

Ciekawy przykład enancjoselektywnej reakcji Michaela został niedawno opisany dla chiralnych organokatalizatorów zawierających fragment α -PEA **46**. Opublikowana praca dotyczyła działania katalitycznego chiralnych bifunkcyjnych tiomoczników N-podstawionych grupami metylowymi lub trifluorometylowymi w reakcjach Baylisa-Hillmana i Michaela [33]. W obecności organokatalizatorów zawierających fragmenty

α -PEA, dodanie aldehydu izomasłowego do N-fenylomaleimidu dało odpowiedni produkt z wysoką wydajnością i *ee* (Schemat 24). Obserwowana indukcja asymetryczna była zależna od konfiguracji części 1,2-diaminocykloheksanowej.



Schemat 24. Addycji Michaela aldehydu izomasłowego do N-fenylomaleimidu z organokatalizatorami zawierającymi α -PEA.

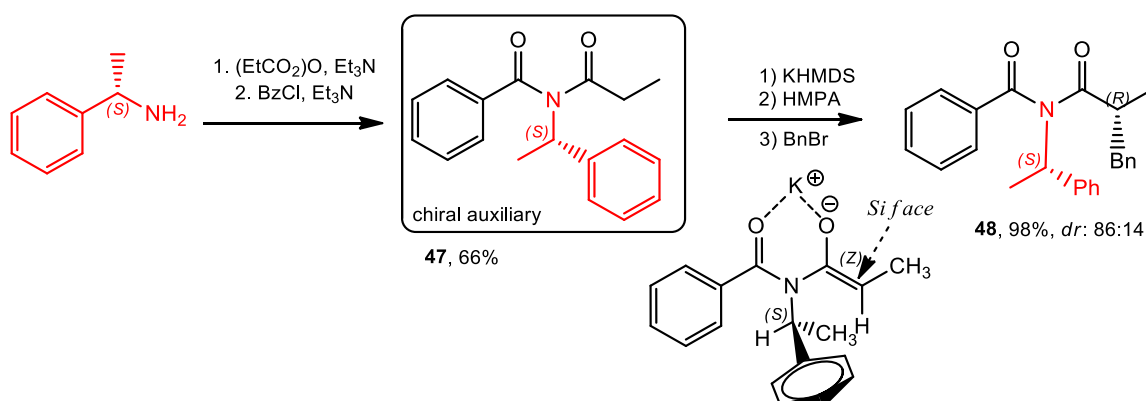
2.5 α -PEA jako chiralny pomocnik (chiral auxiliary) w syntezie diastereoselektywnej

2.5.1 Synteza imidów

Do najczęściej stosowanych chiralnych pomocników zaliczamy te, które charakteryzują się cykliczną strukturą (np. oksazolidynony Evansa lub związki SAMP/RAMP Endersa). Cykliczna budowa ogranicza obecność różnych konformerów, które mogą zmniejszać selektywność [34]. Jednakże, acykliczne chiralne środki pomocnicze są również interesujące. Ich elastyczność może pozwolić na reakcje hamowane przez sztywność pomocników cyklicznych.

Hernández-Rodríguez, poszukując nowego pomocnika acyklicznego, opisał interesującą diastereoselektywność w α -alkilowaniu chiralnego propionimidu [35]. Reakcja (*S*)- α -PEA z bezwodnikiem propionylu, a następnie chlorkiem benzoilu dała chiralny związek **47**. Otrzymaną pochodną zastosowano do alkilowania fragmentu prochiralnego z wytworzeniem diastereoselektywnie odpowiedniego chiralnego imidu **48** (Schemat 25). Selektywność była spowodowana strukturą chelatu z karbonylem

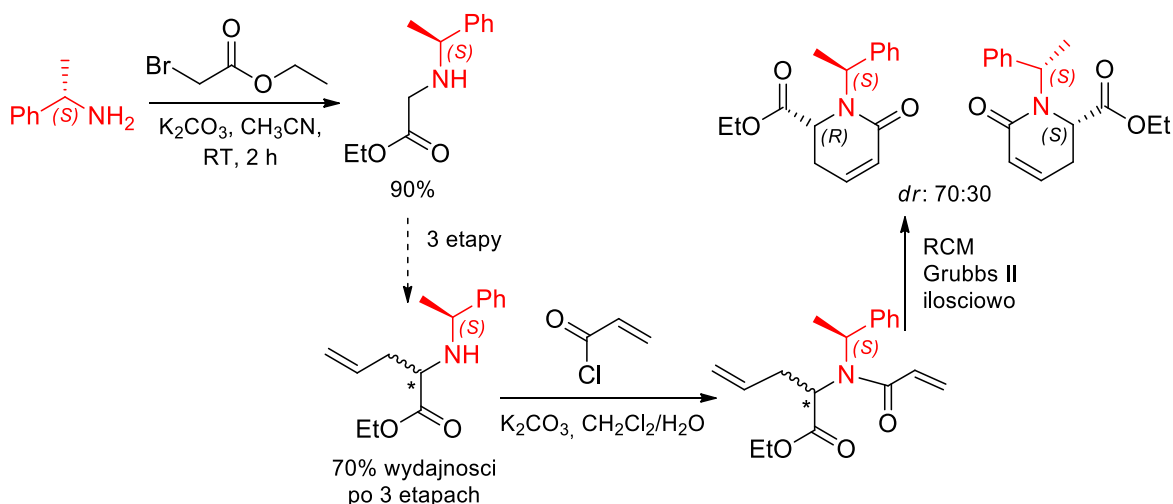
substancji pomocniczej i 1,3-allilowym fragmentem amidu, który zamrażał konformację między stereocentrum substancji pomocniczej a azotem.



Schemat 25. Synteza acyklicznego chiralnego związku pomocniczego **47** i jego zastosowanie w reakcji alkirowania.

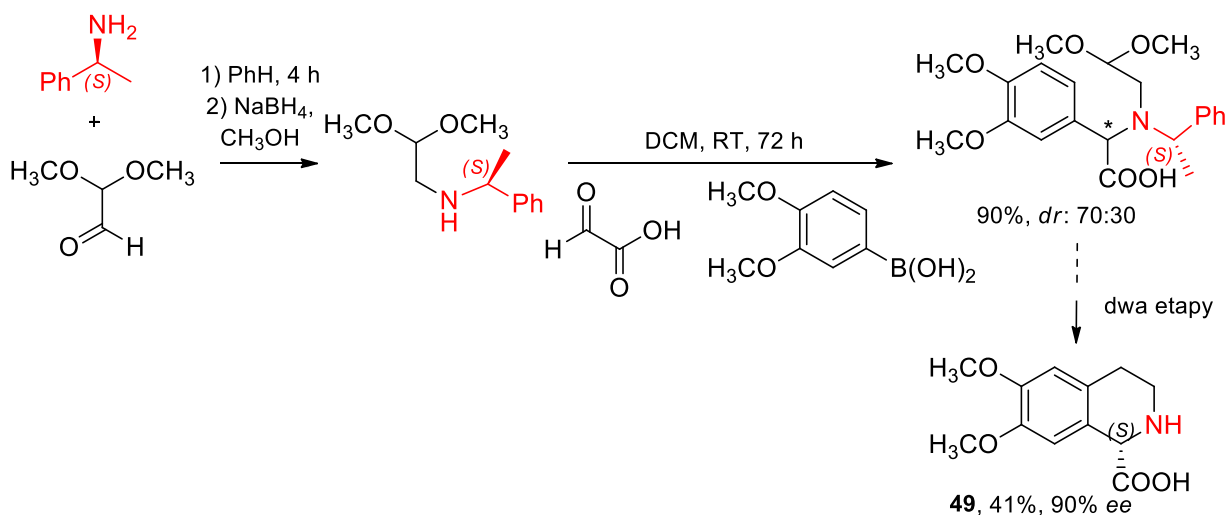
2.5.2 α -PEA i jej pochodne w diastereoselektywnej reakcji cyklizacji

Synteza chiralnych związków heterocyklicznych poprzez reakcję cyklizacji stanowi ważną część chemii organicznej. Stereoselektywne reakcje są często kluczowe w syntezie produktów naturalnych. Obecnie α -PEA i pochodne są często stosowane jako chiralne środki pomocnicze w odpowiednich reakcjach diastereoselektywnych. Reakcje te wykorzystano między innymi do otrzymania piperodyn-2-onów, laktamów, imidazolu oraz pochodnych indolu, a więc związków, które mogą wykazywać aktywność biologiczną. W 2014 roku Terán i współpracownicy opisali skuteczną procedurę syntezy cyklicznych α -aminokwasów w tym 4-podstawionego kwasu piperodyno-2-karboksylowego i pochodnych o aktywności farmakologicznej [36]. Procedura była oparta na metatezie z zamknięciem pierścienia (RCM) w celu zbudowania α,β -nienasyconych piperodyn-2-onów pochodzących z (S)- α -PEA (Schemat 26).



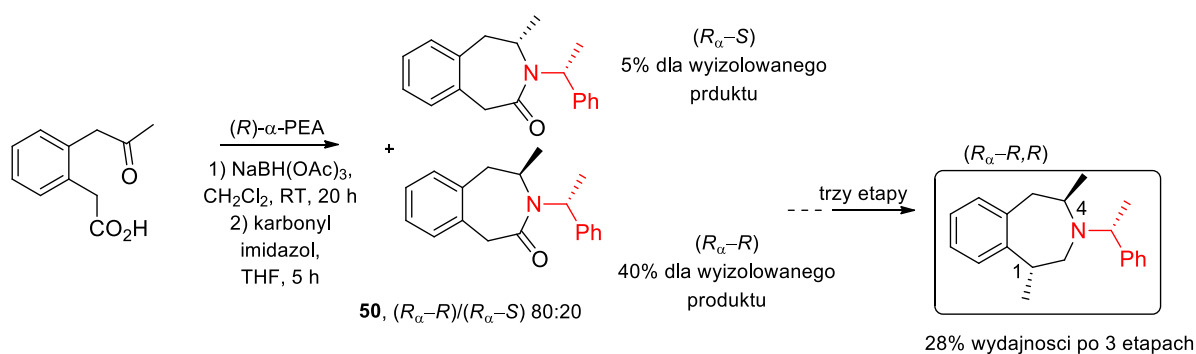
Schemat 26. Synteza α,β -nienasyconych piperydyn-2-onów.

Inna strategia syntezy związków cyklicznych jest oparta na połączeniu reakcji Pomeranza–Fritscha–Bobbitta oraz Petasisa. Metoda ta została wykorzystana przez grupę prof. Rozwadowskiej do otrzymywania kwasu (+)-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-1-karboksyowego (90% *ee*) **49** [37]. W pierwszym etapie dimetoksyacetaldehyd przereagował z chiralnymi aminami, takimi jak (*S*)- α -PEA, po czym przeprowadzono redukcję NaBH_4 , otrzymując odpowiedni octan z 90% wydajnością. Następnie związki te zostały przekształcone w odpowiedni kwas (Schemat 27) [37].



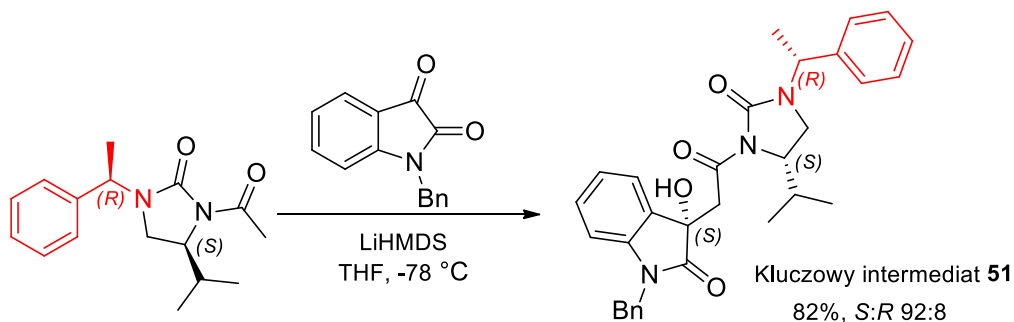
Schemat 27. Synteza kwasu (+)-6,7-dimetoksy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolino-1-karboksyowego **49**.

Innymi ważnymi związkami otrzymywanymi poprzez cyklizację są chiralne tetrahydro-3-benzazepiny. Pochodne te oddziałują z receptorami σ_1 , które odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu aktywności różnych kanałów jonowych i systemów neuroprzekaźników. Z tego względu otrzymane związki są perspektywicznymi lekami psychoaktywnymi. W syntezie tej kluczowy okazał się pierwszy etap, który wymagał użycia enancjomerycznie czystego (*R*)- α -PEA jako chiralnego środka pomocniczego do tworzenia diastereomerycznych laktamów **50** w 80:20 *dr* (Schemat 28) [38].



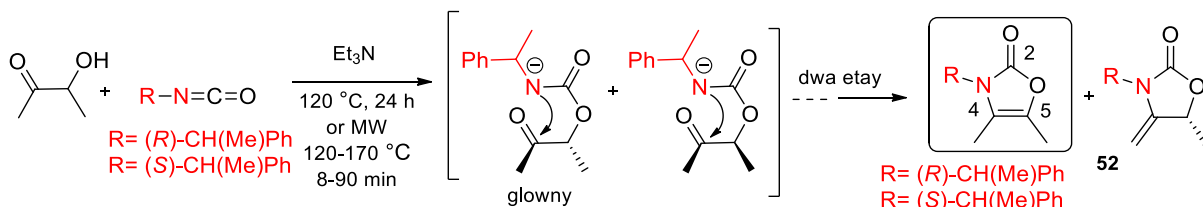
Schemat 28. Synteza chiralnych benzoazepin, które mogą oddziaływać z receptorami σ_1 .

3-Podstawione 3-hydroksy-2-oksyindole **51** są kluczowymi związkami pośrednimi w syntezie produktów naturalnych [39]. Ich synteza została przeprowadzona z wykorzystaniem chiralnego środka pomocniczego zawierającego α -PEA. Reakcja octano-aldolowa, opracowana wcześniej przez tę samą grupę [34], prowadzona jest z *N*-podstawioną izatyną, dostarczyła odpowiednich adduktów z wysoką wydajnością i diastereoselektywnością (Schemat 29) [39].



Schemat 29. *Syn*-selektywna reakcja aldolowa.

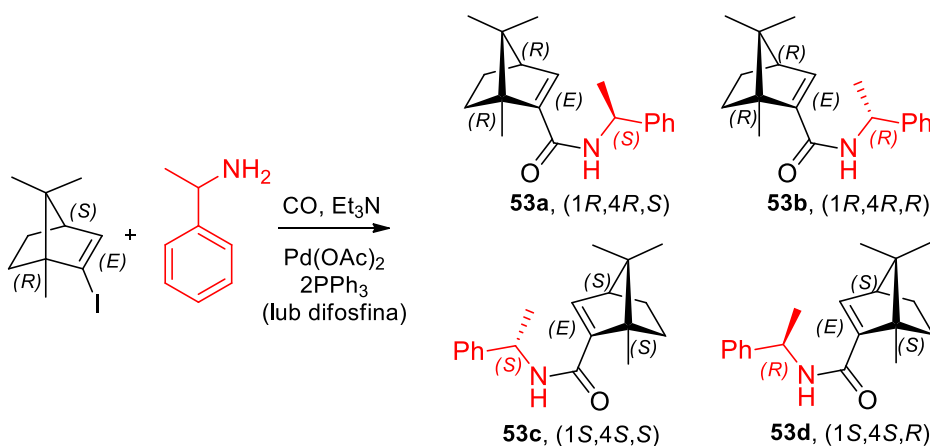
Opracowano też chiralne 1,3-oksazolidyn-2-ony **52** jako skuteczne pomocniki do syntezy związków karboksylowych [40]. W konsekwencji fragment (*R*)- lub (*S*)- α -PEA zastosowano do diastereoselektywnej indukcji w szkielecie 4-oksazolin-2-onowym w stereocentrach C-4 i C-5 (Schemat 30).



Schemat 30. Termiczna i promowana przez MW synteza oksazolin-2-onów.

2.5.3 Asymetryczna aminokarbonylacja jodoalkenów

Katalizowane palladem aminokarbonylowanie jodków alkenyłu cieszy się zainteresowaniem jako ważna metoda wprowadzania nowych grup karbonylowych w związkach organicznych. Grupa Kollára opisała stereochemię produktów otrzymanych w wyniku asymetrycznego aminokarbonylowania jodoalkenów [41]. Przedstawili oni reakcję chiralnych jodoalkenów z α -PEA w obecności katalizatora Pd. Zsyntetyzowano i w pełni scharakteryzowano wszystkie możliwe epimery **53**. Jednak zaobserwowano bardzo niskie (w większości pomijalne) nadmiary diastereomeryczne (Schemat 31).

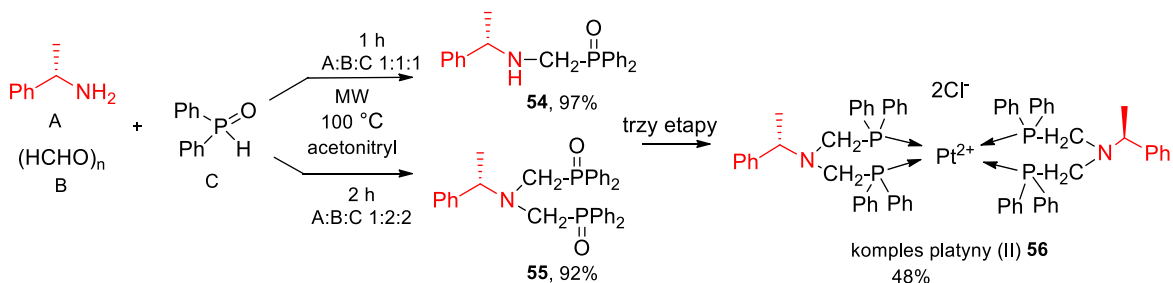


Schemat 31. Aminokarbonylowanie 2-jodobornenu z α -PEA.

2.5.4 Wieloskładnikowe amino-alkilowanie

W celu zbudowania dwóch nowych wiązań w jednym etapie preferencyjnie stosuje się wieloskładnikowe amino-alkilowanie. Pierwszorzędowe aminy reagujące z pochodnymi karbonyłowymi (aldehydami lub ketonami) tworzą reaktywne zasady Schiffa, które z kolei mogą reagować z innymi nukleofilami.

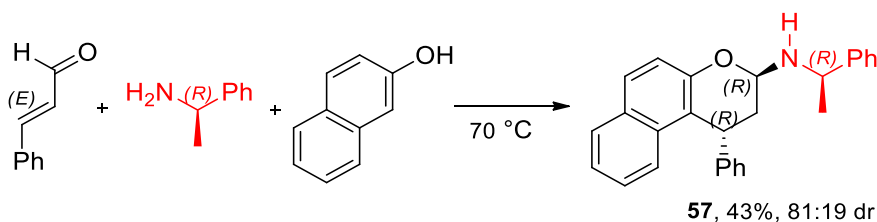
Kondensacja aldimin według Kabachika-Fieldsa jest jedną z najczęściej stosowanych reakcji otrzymywania pochodnych α -aminofosfonianowych. Ostatnio opisano bezrozpuszczalnikową metodę syntezy optycznie czynnych α -aminofosfonianów [42]. Autorzy zastosowali kondensację Kabachnika-Fieldsa wspomaganą mikrofalami (MW) przez (*S*)- α -PEA (A), paraformaldehyd (B) i różne odczynniki $R_2P(O)H$ (C). W zależności od stosunku molowego A: B: C (1: 1: 1 lub 1: 2: 2) substratów, otrzymano tlenek (*S*)-difenylo- α -fenyloetyloaminometylofosfiny **54** lub (*S*)-bis-(difenylofosfinoilometylo)- α -fenyloetyloaminy **55** (Schemat 32). Produkty wyizolowano z wysoką wydajnością odpowiednio 97% i 92%. Po deoksygenacji fenylosilanem, optycznie czynna bis-fosfina została przekształcona w chiralne kompleksy platyny (II) **56**, w tym o niezwyklej strukturze czterokleszczowej [42].



Schemat 32. Synteza tlenków mono- i bis-fosfin oraz fosfiny z chiralnym ugrupowaniem α -PEA.

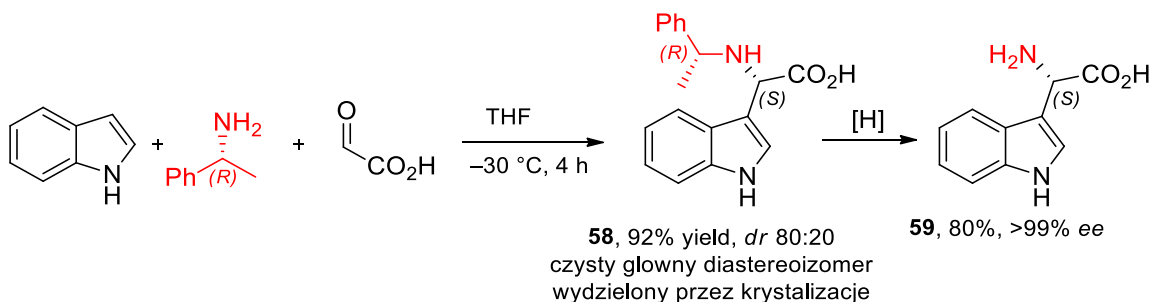
Otrzymanie pojedynczych stereoizomerów w reakcji aminoalkilowania ma nadal duże znaczenie syntetyczne. Z tego względu istnieje duże zainteresowanie nowymi, łagodnymi i bezpośrednimi podejściami, między innymi przez użycie reakcji Mannicha czy syntezy Betti. Palmieri opisał krótką syntezę pochodnych benzo[f]chromen-3-aminy **57** z wykorzystaniem trójskładnikowej aromatycznej reakcji Betti [43]. Odpowiednie

produkty otrzymano z β -naftolu, chiralnego α -PEA i α,β -nienasyconych aldehydów (Schemat 33) [43].



Schemat 33. Trójskładnikowa aromatyczna reakcja typu Betti.

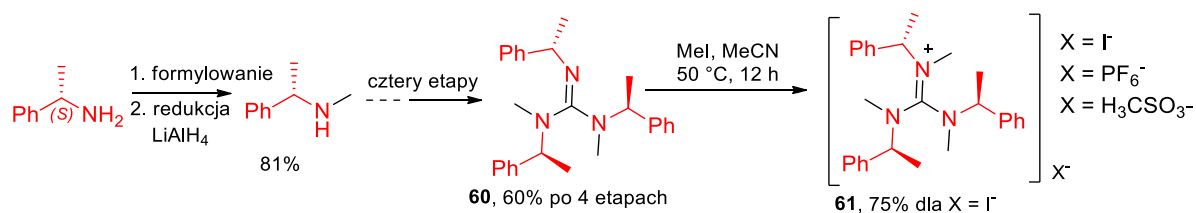
Trójskładnikowa synteza typu Mannicha została wykorzystana do otrzymywania enancjomerycznie czystej 3-indoliloglicyny (Schemat 34). Pomimo średniej diastereoselektywności reakcji (80/20 dr), czysty diastereomer **58** był łatwo oddzielany, a selektywne *N*-debenzylowanie przeprowadzono z użyciem mrówczanu trietyloamoniowego katalizowanego przez Pd/C, w wyniku czego otrzymano enancjomerycznie czystą (*S*)-indoliloglicynę **59** [44].



Schemat 34. Trójskładnikowa reakcja typu Mannicha.

2.5.5 Synteza enancjomerycznych guanidyn i soli guanidyniowych

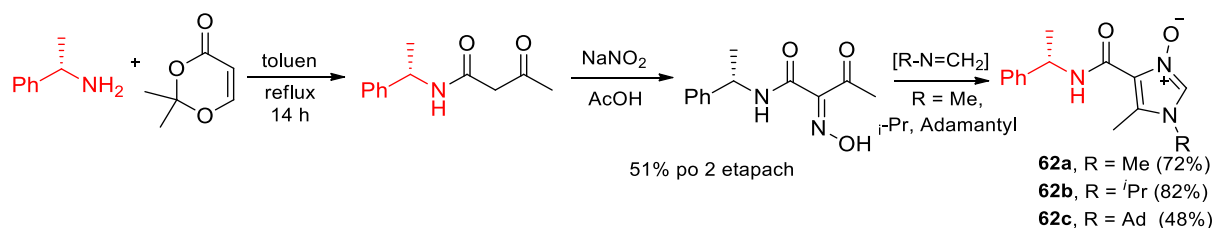
Guanidyny i sole guanidyniowe są często wykorzystywane w syntezie organicznej (mocne zasady, katalizatory czy ciecz jonowe), oraz wchodzą w skład naturalnych związków (L-arginina, policykliczne alkaloidy morskie). Jäger i współpracownicy opisali nową, wydajną syntezę chiralnych guanidyn i soli guanidyniowych na bazie optycznie czynnej α -PEA (Schemat 35) [45]. Niestety, próba katalicznego zastosowania otrzymanej guanidyny **60** i jodku guanidyny **61** w przemianach asymetrycznych (reakcje Mority-Baylisa-Hillmana, Michaela i epoksydacja) nie przyniosła godnej uwagi stereoindukcji. [45].



Schemat 35. Synteza soli guanidyniowych z α -PEA.

2.5.6 Synteza enancjomerycznej pochodnej N-tlenkowej imidazolu

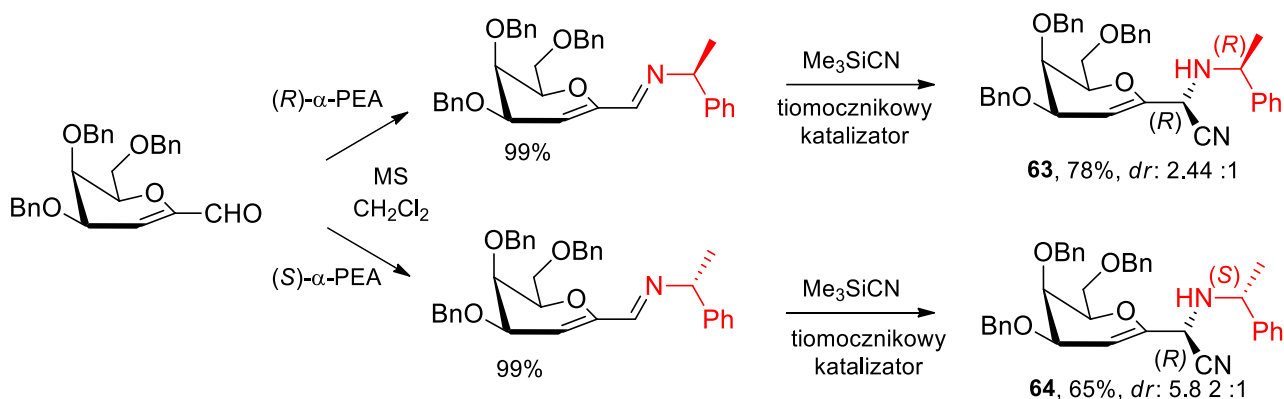
Chiralne aminy, w tym α -PEA, są często stosowane jako materiał wyjściowy do syntezy nowych, optycznie czynnych układów heterocyklicznych. Produkty są zaprojektowane jako przyszłe chiralne ligandy. W tym celu Młostoń i współpracownicy opracowali skuteczną metodę otrzymywania enancjomerycznych N-tlenków imidazolu [46]. Chiralny amid acetylooctanu wytworzono w reakcji acetyloketenu z (*S*)- α -PEA. Późniejsze nitrozowanie β -oksoamidu doprowadziło do przekształcenia związku pośredniego w enancjomerycznie czyste amidy **62** z dobrą wydajnością (Schemat 36).



Schemat 36. Synteza N-tlenków imidazolu.

2.5.7 α -PEA w reakcji Streckera

Ciekawe badanie stereochemii syntezy nowych 2-amino-2-C-D-glikozylo-acetonitryli przeprowadzono z wykorzystaniem reakcji Streckera. Produkty te są ważnymi elementami budulcowymi syntetycznych węglowodanów. Różne aldehydy C-glikozylowe poddano reakcji z (*R*)- lub (*S*)- α -PEA, otrzymując odpowiednie zasady Schiffa. Katalizowana tiomocznikiem reakcja z donorem jonu CN⁻ nastąpiła w obu przypadkach, a nukleofilowe dodanie HCN dało głównie C-glikozyloaminoacetonitryle o konfiguracji *R*. Wyższą diastereoselekcję obserwowano dla (*S*)- α -PEA-iminy niż dla analogu (*R*)- α -PEA (Schemat 37) [47].



Schemat 37. Synteza α -aminonitryli **63** oraz **64**.

2.6 Rozdział racemicznej α -PEA i jej pochodnych.

Wykorzystanie enancjomerycznej formy α -PEA do rozdzielu racematów. SDE (self- disproportionation of enantiomers)

Zasadniczo oba enancjomery α -PEA można łatwo uzyskać przez skuteczne rozdzielenie racematu w postaci diastereomerycznych soli z kwasami chiralnymi, m.in kwasem winowym czy naturalnym kwasem mlekowym. Znane są również bezpośrednie stereoselektywne syntezy. Rozdział racemicznych pierwszorzędowych amin przez ich acylowanie równomolowymi ilościami metoksyoctanu izopropylu, a także metoda chemoenzymatyczna lub jej połączenie z metodami enzymatycznymi. Stosowano także kinetyczny rozdział w ciągłym przepływie stosując N-acylowanie racemicznego α -PEA z CALB unieruchomionym na żywicy akrylowej (Novozyme 435), a także metodę High-Speed Ball-Milling (HSBM) [48–55]. Ze względu na łatwą dostępność obu enancjomerów α -PEA, związki te często są używane do rozdzielania różnych pochodnych racemicznych. W szczególności, dużym zainteresowaniem cieszy się rozdział enancjomeryczny przez krystalizację soli diastereomerycznej z enancjomeryczną α -PEA. Ta prosta i wydajna metoda została wykorzystana i zoptymalizowana do wytwarzania wielu optycznie czynnych związków [56–74].

Gdy częściowo nieracemiczne próbki są krystalizowane lub poddawane chromatografii, często cząsteczki enancjomeryczne działają w porównaniu z agregatem obu enancjomerów (racematu) jako diastereomery. W efekcie, w całkowicie achiralnych warunkach zewnętrznych, próbki skalemiczne są dodatkowo wzbogacane enancjomerycznie. Proces ten jest znany jako auto-dysproporcjonowanie enancjomerów

(SDE) [75]. Efekt SDE zaobserwowano również w przypadku amidów α -PEA. Zatem średniociśnieniowa chromatografia cieczowa nieracemicznych pochodnych odpowiednich amidów wykazała wyraźny podział na dwie oddzielne frakcje, obie odpowiadające analizowanemu amidowi. W przypadku materiału z mniej polarnej frakcji zaobserwowano istotne wzbogacenie enancjomeryczne. Jednocześnie bardziej polarny materiał miał znacznie obniżoną wartość *ee* [76–78]. Efekty SDE opisano również w achiralnej chromatografii kolumnowej serii N-fluoroacetylowanych amidów α -PEA [79]. Konsekwencje SDE, potencjalne problemy oraz zastosowania zostały niedawno omówione [80].

2.7 Literatura

1. (a) Ingersoll, A. W. α -phenylethylamine. *Org. Synth.* **1937**, *17*, 76; *Org. Synth. Coll.*, **1943**, *2*, 503, [DOI: 10.15227/orgsyn.017.0076]; (b) Robinson, J. C.; Snyder, H. R. α -phenylethylamine *Org. Synth.* **1943**, *23*, 68. *Org. Synth. Coll.* **1955**, *3*, 717, [DOI: 10.15227/orgsyn.023.0068]
2. Tse-Lok Ho, Fieser, M.; Fieser, L. Eds, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. *Vol. 1*, 838, *Vol. 2*, 271, *Vol. 3*, 199, *Vol. 5*, 441, *Vol. 6*, 162, 457, *Vol. 8*, 393, *Vol. 9*, 363, *Vol. 10*, 67, *Vol. 11*, 411, *Vol. 12*, 319, *Vol. 14*, 257, *Vol. 17*, 276.
3. Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. Recent applications of α -phenylethylamine (α -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 1: Incorporation in chiral catalysts. Part 2: α -PEA and derivatives as resolving agents. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 715–740. [DOI: 10.1016/S0957-4166(98)00058-5]
4. Juaristi, E.; León-Romo, J. L.; Reyes, A.; Escalante, J. Recent applications of α -phenylethylamine (α -PEA) in the preparation of enantiopure compounds. Part 3: α -PEA as chiral auxiliary. Part 4: α -PEA as chiral reagent in the stereodifferentiation of prochiral substrates. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2441–2495. [DOI: 10.1016/S0957-4166(99)00242-6]
5. Bandala, Y.; Juaristi, E. Recent Advances in the Application of α -Phenylethylamine (α -PEA) in the Preparation of Enantiopure Compounds. *Aldrichimica Acta*, **2010**, *43*, 65–78.
6. Editors-in-Chief: Carreira, E. M.; Yamamoto, H. 1-Phenylethylamine in *Comprehensive Chirality, Reference Work*, Academic Press, 2012, <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/1-phenylethylamine>
7. Wu, C.; Qin, X.; Mangala, A.; Moeljadi, P.; Hirao, H.; Zhou, J. S. Copper-Catalyzed Asymmetric Arylation of N-Heteroaryl Aldimines: Elementary Step of a 1,4-Insertion. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 2705–2709. [DOI: 10.1002/anie.201812646]
8. Hu, X.-H.; Hu, X.-P. Highly Diastereo- and Enantioselective Ir-Catalyzed Hydrogenation of 2,3-Disubstituted Quinolines with Structurally Fine-Tuned Phosphine–Phosphoramidite Ligands. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 10003–10006. [DOI: 10.1021/acs.orglett.9b03925]

9. Isleyen, A., Dogan, Ö. Application of ferrocenyl substituted aziridinylmethanols (FAM) as chiral ligands in enantioselective conjugate addition of diethylzinc to enones. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 679–684. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2007.02.015]
10. Wakabayashi, K., Aikawa, K., Kawauchi, S., Mikami, K. Catalyst Self-Adaptation in Conjugate Addition to Nitroalkenes and Nitroacrylates: Instant Chirality Control in Diphenylmethane-Based Phosphoramidite Ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 5012. [DOI: 10.1021/ja710340n]
11. Wei, H.; Yin, L.; Luo, H.; Li, X.; Chan, A. S. C. Structural influence of chiral tertiary aminonaphthol ligands on the asymmetric phenyl transfer to aromatic aldehydes. *Chirality*, **2011**, *23*, 222–227. [DOI: 10.1002/chir.20903]
12. Marinova, M.; Kostova, K.; Tzvetkova, P.; Tavlinova-Kirilova, M.; Chimov, A.; Nikolova, R.; Shivachev, B.; Dimitrov, V. Synthesis of 1,3-aminonaphthols by diastereoselective Betti-type aminoalkylation of dihydroxy naphthalenes; diastereoselectivity, absolute configuration, and application. *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 1453–1466. [DOI:10.1016/j.tetasy.2013.09.023]
13. Asami, M.; Miyairi, N.; Sasahara, Y.; Ichikawa, K.-I.; Hosoda, N.; Ito, S. Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by (*R*)-1-phenylethylamine-derived 1,4-amino alcohols. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 6796–6802. [DOI: 10.1016/j.tet.2015.07.031]
14. Wang, D.-Y.; Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.C.; Zheng, Z. Readily available chiral phosphine-aminophosphine ligands for highly efficient Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of alpha-enol ester phosphonates and alpha-enamido phosphonates. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2011–2014. [DOI: 10.1021/jo702488j]
15. Brauer, D. J.; Kottsieper, K. W.; Robenßach, S.; Stelzer, O. Novel P,N Ligands Derived from (*R*)- and (*S*)-1-Phenylethylamine with (*2R,5R*)-2,5-Dimethylphospholanyl Groups (DuPHAMIN) for Asymmetric Catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2003**, 1748–1755. [DOI: 10.1002/ejic.200200388]
16. Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. Synthesis of a New Class of Chiral 1,5-Diphosphanylferrocene Ligands and Their Use in Enantioselective Hydrogenation. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 843. [DOI: 10.1002/1521-3765(20020215)8:4]

17. Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Duan, Z.-C.; Zeng, Q.-H.; Yu, S.-B.; Deng, J.; Wang, D.-Y.; Zheng, Z. Readily Available Phosphine–Phosphoramidite Ligands for Highly Efficient Rh-Catalyzed Enantioselective Hydrogenations. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4367–4370. [DOI: 10.1021/ol0617749]
18. Han, M.-L.; Hu, X.-P.; Huang, J.-D.; Chen, L.-G.; Zheng, Z. New chiral amino alcohol ligands derived from 1-phenylethylamine for efficient Ru-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation. *Tetrahedron Asymmetry*, **2011**, *22*, 222–225. [DOI:10.1016/j.tetasy.2011.01.017]
19. Zhou, X.-M.; Huang, J.-D.; Luo, L.-B.; Zhang, C.-L.; Zheng, Z.; Hu, X.-P. Readily available chiral phosphine–aminophosphine ligands derived from 1-phenylethylamine for Rh-catalyzed enantioselective hydrogenations. *Tetrahedron Asymmetry*, **2010**, *21*, 420–424. [DOI:10.1016/j.tetasy.2010.03.008]
20. Zhou, X.-M.; Huang, J.-D.; Luo, L.-B.; Zhang, C.-L.; Hu, X.-P.; Zheng, Z. Chiral 1-phenylethylamine-derived phosphine-phosphoramidite ligands for highly enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation of β -(acylamino)acrylates: significant effect of substituents on 3,3'-positions of binaphthyl moiety. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 2320–2322. [DOI:10.1039/c000268b]
21. Nodzewska, A.; Sidorowicz, K.; Sienkiewicz, M. Solvent-Free Synthesis of a Secondary N-Benzhydrylamine as a Chiral Reagent for Asymmetric Deprotonation of Bicyclic N-Benzylamino Ketones. *Synthesis*, **2014**, *46*, 1475–1480. [DOI:10.1055/s-0033-1340955]
22. Jia, B.; Hao, J.; Wei, X.; Tong, H.; Zhou, M.; Liu, D. Zinc and aluminum complexes of chiral ligands: Synthesis, characterization and application to rac-lactide polymerization. *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *831*, 11–17. [DOI:10.1016/j.jorganchem.2016.12.031]
23. Alanso, I.; Trillo, B.; Lopez, F.; Montserrat, S.; Ujaque, G.; Castedo, L.; Lledos, A.; Mascarenes, J.-L. Gold-Catalyzed [4C+2C] Cycloadditions of Allenedienes, including an Enantioselective Version with New Phosphoramidite-Based Catalysts: Mechanistic Aspects of the Divergence between [4C+3C] and [4C+2C] Pathways. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1302–13030. [DOI: 10.1021/ja905415r]
24. Traber, B.; Jung, Y.-G.; Park, T. K.; Hong, J.-I. Chiral Hydroxamic Acid as Ligands for the Vanadium Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2001**, *22*, 547–548.

25. Santoni, G.; Licini, G.; Rehder, D. Catalysis of Oxo Transfer to Prochiral Sulfides by Oxovanadium(V) Compounds That Model the Active Center of Haloperoxidases. *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 4700–4708. [DOI: 10.1002/chem.200304595]
26. Wang, Y.; Li, X.; Ding, K. Synthesis of a new type of chiral amino phosphine ligands for asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1291–1297. [DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00324-5]
27. Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Yu, S.-B.; Deng, J.; Wang, D.-Y.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. J. Readily available phosphine–imine ligands from α -phenylethylamine for highly efficient Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, *270*, 127–131. [DOI: 10.1016/j.molcata.2007.01.010]
28. Felluga, F.; Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Prati, F.; Valentin, E.; Zangrando, E. Optically Active α -Phenylethylamine as Efficient Organocatalyst in the Solvent-free Reactions Between 2,3-Butanedione and Conjugated Nitroolefins. *Chirality*, **2012**, *24*, 1005–1012. [DOI: 10.1002/chir.22088].
29. Shaw, S. J.; Goff, D. A.; Boralsky, L. A.; Irving, M.; Singh, R. Enantioselective Synthesis of cis-3-Fluoropiperidin-4-ol, a Building Block for Medicinal Chemistry. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 8892–8897. [DOI: 10.1021/jo401352z]
30. Peňaška, T.; Mojzes, M. M.; Filo, J.; Jurdáková, H.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. Organocatalysts Effect on the Stereoselectivity of [2,3]-Wittig Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 605–610. [DOI: 10.1002/ejoc.201801697]
31. Yadav, G. D.; Singh, S. Direct asymmetric aldol reactions catalysed by trans-4-hydroxy-(S)-prolinamide in solvent-free conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 1156–1166. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2015.09.003]
32. Genc, H. N.; Ozgun, U.; Sirit, A. Chiral tetraoxacalix[2]arene[2]triazine-based organocatalysts for Enantioselective Aldol reactions. *Tetrahedron Letters*, **2019**, *60*, 1763–1768. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.05.051]
33. Vazquez-Chavez, J.; Luna-Morales, S.; Cruz-Aguilar, D. A.; Díaz-Salazar, H.; Narváez, V. W. E.; Silva-Gutiérrez, R. S.; Hernández-Ortega, S.; Rocha-Rinza, T.; Hernández-Rodríguez, M. The effect of chiral N-substituents with methyl or trifluoromethyl groups on the catalytic performance of mono- and bifunctional thioureas. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 10045–10051. [DOI: 10.1039/C9OB01893J]

34. Khatik, G. L.; Kumar, V.; Nair, V. A. Reversal of Selectivity in Acetate Aldol Reactions of N-Acetyl-(S)-4-isopropyl-1-[(R)-1-phenylethyl]imidazolidin-2-one. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2442–2445. [DOI: 10.1021/ol300949s]
35. Garduño-Castro, M. H.; Hernández-Rodríguez, M. Application of acyclic chiral auxiliaries on alkylation reactions. *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 193–196. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.10.148]
36. Zárate, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Castro, A.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Terán, J. L. Diastereoselective Approach to cis-4-Methyl/thiol-Pipecolic Esters Based on RCM Reaction and Conjugate Michael Addition. *Synthetic Communications*, **2014**, *44*, 2838–2847. [DOI: 10.1080/00397911.2014.918147]
37. Bułyszko, I.; Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. Synthesis of (+)-6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylic Acid, a Diastereoselective Approach. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 383–388. [DOI: 10.1002/ejoc.201403218]
38. Sarkar, S.; Schepmann, D.; Köhler, J.; Fröhlich, R.; Wunsch, B. Asymmetric Synthesis of Potent and Selective σ_1 Receptor Ligands with Tetrahydro-3-benzazepine Scaffold. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 5980–5990. [DOI: 10.1002/ejoc.201200927]
39. Gangar, M.; Kashyap, N.; Kumar, K.; Goyal, S.; Nair, V. A. Imidazolidinone based chiral auxiliary mediated acetate aldol reactions of isatin derivatives and stereoselective synthesis of 3-substituted-3-hydroxy-2-oxindoles. *Tetrahedron: Letters*, **2015**, *56*, 7074–7081. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.11.007]
40. Santoyo, B. M.; González-Romero, C.; Zárate-Zárate, D.; Hernández-Benitez, R. I.; Pelayo, V.; Barrera, E.; Escalante, C. H.; Fuentes-Benites, A.; Martínez-Morales, G.; López, J.; Vázquez, M. A.; Delgado, F.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Tamariz, J. Enantiopure 4-oxazolin-2-ones and 4-methylene-2-oxazolidinones as chiral building blocks in a divergent asymmetric synthesis of heterocycles. *Chirality*, **2019**, *31*, 719–749. [DOI: 10.1002/chir.23109]
41. Mikle, G.; Boros, B.; Kollár, L. Asymmetric aminocarbonylation of iodoalkenes in the presence of α -phenylethylamine as an N-nucleophile. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2017**, *28*, 1733–1738. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2017.10.012]
42. Balint, E.; Tajti, A.; Kalocsai, D.; Matravolgy, B.; Karaghiosoff, K.; Czugler, M.; Keglevich, G. Synthesis and utilization of optically active α -aminophosphate

- derivatives by Kabachnik-Fields reaction. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 5659–5667. [DOI: 10.1016/j.tet.2017.07.060]
43. Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Palmieri, G. Novel stereoselective synthesis of 2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromen-3-amine derivatives through a one-pot three-component reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1542–1547. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.08.007]
44. Markus, J.; Ferko, B.; Berkeš, D.; Moncol, J.; Lawson, A. M.; Othman, M.; Daïch, A. Indolylglycines Backbones in the Synthesis of Enantiopure 3,3-Spiroindolenines, Indolyl Tetracyclic Hemiaminals, and 3-Indolyl-maleimides Frameworks. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 5662–5677. [DOI: 10.1002/ejoc.201900814]
45. Castigliaa, A.; El Sehraia, H. M.; Orbegozo, T.; Spitznera, D.; Claasen, B.; Frey, W.; Kantlehnera, W.; Jager, V. Synthesis and Characterization of Chiral Guanidines und Guanidinium Salts Derived from 1-Phenylethylamine. *Z. Naturforsch.*, **2012**, *67b*, 337–346. [DOI: 10.1515/znb-2012-0407]
46. Mlostoń, G.; Rygielska, D.; Jasiński, M.; Heimgartner, H. Optically active imidazoles derived from enantiomerically pure trans-1,2-diaminocyclohexane. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 669–674. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.04.005]
47. Sipos, S.; Jablonkai, I.; Egyed, O.; Czugler, M. Preparation of 2-amino-2-C-glycosyl-acetonitriles from C-glycosyl aldehydes by Strecker reaction. *Carbohydrate Research*, **2011**, *346*, 2862–2871. [DOI: 10.1016/j.carres.2011.10.023]
48. Kodama, K.; Kimura, Y.; Shitara, H.; Yasutake, M.; Sakurai, R.; Hirose, T. Solvent-induced chirality control in the enantioseparation of 1-phenylethylamine via diastereomeric salt formation. *Chirality*, **2011**, *23*, 326–332. [DOI: 10.1002/chir.20922]
49. Päiviö, M.; Perkiö, P.; Kanerva, L. T. Solvent-free kinetic resolution of primary amines catalyzed by *Candida Antarctica* lipase B: effect of immobilization and recycling stability. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 230–236. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2012.02.008]
50. Zhang, Y.; Cheng, F.; Yan, H.; Zheng, J.; Wang, Z. The enzymatic resolution of 1-(4-chlorophenyl)ethylamine by Novozym 435 to prepare a novel

- triazolopyrimidine herbicide. *Chirality*, **2018**, *30*, 1225–1232. [DOI: 10.1002/chir.23016]
51. Gustafson, K. P. J.; Lihammar, R.; Verho, O.; Engström, K.; Bäckvall, J.-E. Chemo-enzymatic Dynamic Kinetic Resolution of Primary Amines Using a Recyclable Palladium Nanoparticle Catalyst Together with Lipases. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3747–3751. [DOI: 10.1021/jo500508p]
52. Mirinda, A. S.; Mirinda, L. S. M.; Souza, R. O. M. A. Ethyl acetate as an acyl donor in the continuous flow kinetic resolution of (\pm)-1-phenylethylamine catalyzed by lipases. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3332–3336. [DOI: 10.1039/c3ob40437d]
53. Perez-Venegas, M.; Juaristi, E. Mechanoenzymatic resolution of racemic chiral amines, a green technique for the synthesis of pharmaceutical building blocks. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 6453–6458. [DOI: 10.1016/j.tet.2018.09.029]
54. Thalén, L. K.; Bäckvall, J.-E. Development of dynamic kinetic resolution on large scale for (\pm)-1-phenylethylamine. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, *6*, 823–829. [DOI: 10.3762/bjoc.6.97]
55. Oláh, M.; Kovács, D.; Katona, G.; Hornyánszky, G.; Poppe, L. Optimization of 2-alkoxyacetates as acylating agent for enzymatic kinetic resolution of chiral amines. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 3663–3670. [DOI: 10.1016/j.tet.2018.05.032]
56. Peng, Y.; He, Q.; Rohani, S.; Jenkins, H. Resolution of 2-chloromandelic acid with (R)-(+)-N-benzyl-1-phenylethylamine: chiral discrimination mechanism. *Chirality*, **2012**, *24*, 349–355. [DOI: 10.1002/chir.22013]
57. Kusakari, M.; Ohta, Y.; Nakagawa, H.; Katagiri, H.; Kijima, T.; Murakami, S.; Matsuba, S.; Hatano, B. Enantioresolution of 2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid using diastereomeric salt formation with chiral phenylethylamine. *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 4114–4116. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.05.037]
58. Juaristi, E.; Melgar-Fernández, R.; González-Olvera, R.; Vargas-Caporalí, J.; Pérez-Isidoro, R. Resolution of 5-oxo-1-phenylpyrazolidine-3-carboxylic acid and synthesis of novel enantiopure amide derivatives. *Arkivoc*, **2010** (viii) 55–75. [DOI: 10.3998/ark.5550190.0011.807]
59. Kaboudin, B.; Alaie, S.; Yokomatsu, T. Resolution of enantiomers of [α -hydroxy-(o-chlorophenyl)methyl]phosphinic acid via diastereomeric salt formation with

- enantiopure 1-phenylethylamines. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1813–1816. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2011.10.019]
60. Kovalenko, V. N.; Kulinkovich, O. G. The resolution of trans-2,2-dichloro-3-methylcyclopropanecarboxylic acid via crystallization of its salts with (+)- and (–)- α -phenylethylamine, and the transformation of the resulting enantiomers into (R)- and (S)-dimethyl 2-methylsuccinates. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 26–30. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2010.12.014]
61. Kovalenko, V. N.; Kozyrkov, Y. Yu. A Simple Method for Resolution of Endo-/Exo-Monoesters of Trans-Norborn-5-Ene-2,3-Dicarboxylic Acids Into Their Enantiomers. *Chirality*, **2015**, *27*, 151–155. [DOI: 10.1002/chir.22404]
62. Gaidai, A. V.; Volochnyuk, D. M.; Shishkin, O. V.; Fokin, A. A.; Levandovskiy, I. A.; Shubina, T. E. D₃-Trishomocubane-4-carboxylic Acid as a New Chiral Building Block: Synthesis and Absolute Configuration. *Synthesis*, **2012**, *44*, 810–816. [DOI: 10.1055/s-0031-1289708]
63. Wang, S. Y.; Zhao, J.; Que, H. D. Synthesis of the Natural Product Iotrochamide B. *Chem. Nat. Compd.*, **2019**, *55*, 499–501. [DOI: 10.1007/s10600-019-02724-5]
64. Takeda, R.; Kawamura, A.; Kawashima, A.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A. Design and synthesis of (S)- and (R)- α -(phenyl)ethylamine-derived NH-type ligands and their application for the chemical resolution of α -amino acids. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 6239–6249. [DOI: 10.1039/C4OB00669K]
65. Sorochinsky, A. E.; Ueki, H.; Aceña, J. L.; Ellis, T. K.; Moriwaki, H.; Sato, T.; Soloshonok, V. A. Chemical approach for interconversion of (S)- and (R)- α -amino acids. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 4503–4507. [DOI: 10.1039/C3OB40541A]
66. Kaku, H.; Mitarai, A.; Okamoto, N.; Tanaka, K.; Ichikawa, S.; Yamamoto, T.; Inai, M.; Nishii, T.; Horikawa, M.; Tsunoda, T. Optically Active 2,7,10,15-Tetrahydroxytetraphenylene: Clathrates with Both Enantiomers of 1-Phenylethylamine and Their Stability. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6991–6999. [DOI: 10.1002/ejoc.201801422]
67. Fumagalli, L.; Bolchi, C.; Bavo, F.; Pallavicini, M. Crystallization-based resolution of 1,4-benzodioxane-2-carboxylic acid enantiomers via diastereomeric 1-phenylethylamides. *Tetrahedron Letters*, **2016**, *57*, 2009–2011. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.03.100]

68. Kelly, A. M.; Pe´rez-Fuertes, Y.; Arimori, S.; Bull, S. D.; James, T. D. Simple Protocol for NMR Analysis of the Enantiomeric Purity of Diols. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1971–1974. [DOI: 10.1021/ol0602351]
69. de Ferra, L.; Massa, A.; Di Mola, A.; Diehl, B. An effective method for the determination of the enantio-purity of L-glycerophosphocholine (L-GPC). *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2020**, *183*, 113152. [DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113152]
70. Shabbir, S. H.; Regan, C. J.; Anslyn, E. V. A general protocol for creating high-throughput screening assays for reaction yield and enantiomeric excess applied to hydrobenzoin. *PNAS*, **2009**, *106*, 10487–10492. [DOI: 10.1073/pnas.0809530106]
71. Cavalluzzi, M. M.; Lovece, A.; Bruno, C.; Franchini, C.; Lentini, G. Preparation of (–)-(R)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)-2-(phenyl-d5)acetic acid: an efficient 1H NMR chiral solvating agent for direct enantiomeric purity evaluation of quinoline-containing antimalarial drugs. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 1605–1611. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2014.11.007]
72. Nemes, A.; Csóka, T.; Béni, S.; Farkas, V.; Rábai, J.; Szabó, D. Chiral Recognition Studies of α -(Nonfluoro-tert-butoxy)carboxylic Acids by NMR Spectroscopy. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 6267–6274. [DOI: 10.1021/acs.joc.5b00706]
73. Buravlev, E.V.; Chukicheva, I.Y.; Dolgushin, F.M.; Kuchin, A.V. Separation of racemic salicylaldehydes containing isobornyl substituent using (R)-1-phenylethylamine. *Russ. J. Org. Chem.*, **2010**, *46*, 649–654. [DOI: 10.1134/S1070428010050088]
74. Vorontsova, N. V.; Bystrova, G. S.; Antonov, D. Y.; Vologzhanina, A.V.; Godovikov, I.A.; Il’in, M. M. Novel ligands based on bromosubstituted hydroxycarbonyl[2.2]paracyclophane derivatives: synthesis and application in asymmetric catalysis. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 731–738. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2010.03.038]
75. Soloshonok, V. A.; Klika, K. D. Terminology Related to the Phenomenon ‘Self-Disproportionation of Enantiomers’ (SDE). *Helvetica Chim. Acta*, **2014**, *97*, 1583–1589. [DOI: 10.1002/hlca.201400122]
76. Nakamura, T.; Tateishi, K.; Tsukagoshi, S.; Hashimoto, S.; Watanabe, S.; Soloshonok, V. A.; Aceña, J. L.; Kitagawa, O. Self-disproportionation of enantiomers of non-racemic chiral amine derivatives through achiral

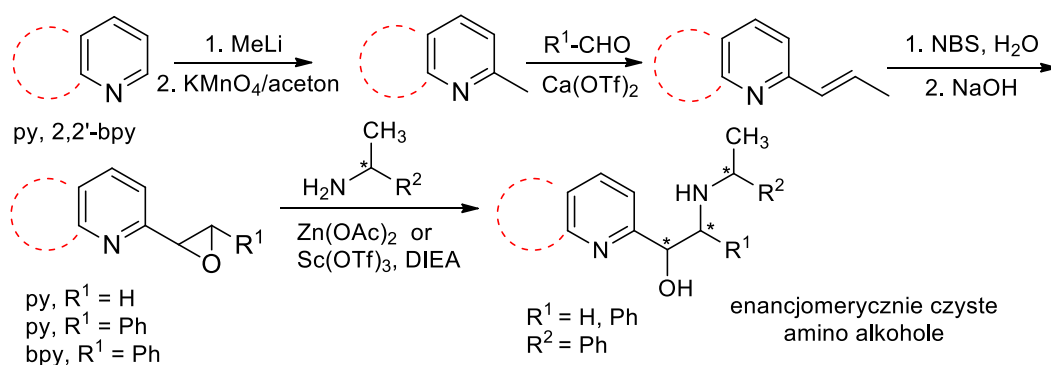
- chromatography. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4013–4017. [DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.054]
77. Suzuki, Y.; Han, J.; Kitagawa, O.; Aceña, J. L.; Klika, K. D.; Soloshonok, V. A. A comprehensive examination of the self-disproportionation of enantiomers (SDE) of chiral amides via achiral, laboratory-routine, gravity-driven column chromatography. *ACS Advances*, **2015**, *5*, 2988–2993. [DOI: 10.1039/C4RA13928C]
78. Wzorek, A.; Sato, A.; Drabowicz, J.; Soloshonok, V. A.; Klika, K. D. Enantiomeric Enrichments via the Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE) by Achiral, Gravity-Driven Column Chromatography: a Case Study Using N-(1-Phenylethyl)acetamide for Optimizing the Enantiomerically Pure Yield and Magnitude of the SDE. *Helv. Chim. Acta*, **2015**, *98*, 1147–1159, [DOI: 10.1002/hlca.201500041]
79. Wzorek, A.; Kamizela, A.; Sato, A.; Soloshonok, V. A. Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE) via achiral gravity-driven column chromatography of N-fluoroacyl-1-phenylethylamines. *J. Fluor. Chem.*, **2017**, *196*, 37–43. [DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.07.016]
80. Han, J.; Wzorek, A.; Soloshonok, V. A.; Klika, K. D. The self-disproportionation of enantiomers (SDE): The effect of scaling down, potential problems versus prospective applications, possible new occurrences, and unrealized opportunities? *Electrophoresis*, **2019**, *40*, 1869–1880. [DOI: 10.1002/elps.201800414]

3. BADANIA WŁASNE – REZULTATY I DYSKUSJA

3.1 Etapowy plan badań

Celem badań przedstawionych w pracy doktorskiej jest zaprojektowanie oraz synteza nowych chiralnych katalizatorów reakcji asymetrycznych. Postanowiliśmy wprowadzić do różnych szkieletów dodatkowe ugrupowania kompleksujące jony metali w postaci pirydyny i 2,2'-bipirydyny.

W tym celu chcę wykorzystać reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych za pomocą chiralnych amin. Pierwsze eksperymenty związane są z syntezą pochodnych epoksydowych zawierających centra nukleofilowe (azotowe). Następnie otrzymam chiralne β -aminoalkohole, które powstaną w reakcji otwarcia pierścienia epoksydów z chiralną 1-fenyletyloaminą (Schemat 1).



Schemat 1. Synteza chiralnych β -aminoalkoholi.

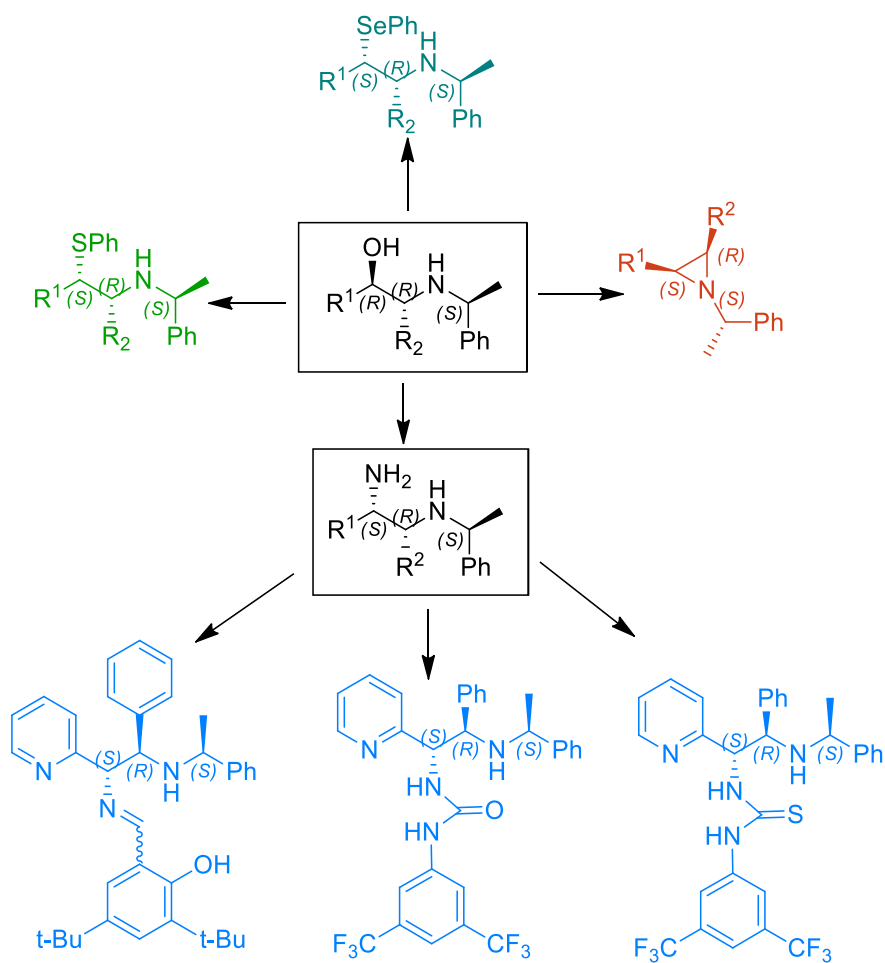
W ten sposób zsyntetyzuję bibliotekę chiralnych związków, które zostaną zbadane jako kompleksy jonów Zn (II) do reakcji aldolowej.[‡] Następnie, będą one poddane kolejnym transformacjom, aby otrzymać pochodne zawierające dodatkowy atom azotu[§], a potem także siarki lub selenu (Schemat 3). Dzięki tym modyfikacjom wprowadzimy dodatkowe centra nukleofilowe/koordynacyjne, otrzymując związki potencjalnie zdolne do kompleksowania jonów metali. Otrzymane diaminy będą przekształcone w pochodne z grupami C=O lub C=S, stosując w tym celu reakcję

[‡] Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. *Heteroatom Chem.*, **2019**, ID 2381208. [DOI:10.1155/2019/2381208]

[§] Wosińska-Hrydczuk, M.; Boratyński, P.J.; Skarżewski, J. *Molecules* **2020**, *25*, 727. [DOI: 10.3390/molecules25030727]

z izocyjanianami lub izotiocyjanianami (Schemat 2). Otrzymamy serię pochodnych amino-monoaldimin w wyniku reakcji z pochodnymi aldehydów salicylowych.**

Przygotowane katalizatory zostaną przebadane w reakcjach katalizowanych Cu (II), Zn (II), Pd (II) tworzących nowe wiązania C-C (reakcja aldolowa, nitroladolowa, Tsuji-Trosta oraz Michaela) oraz w reakcji utleniania katalizowanej przez V (V).

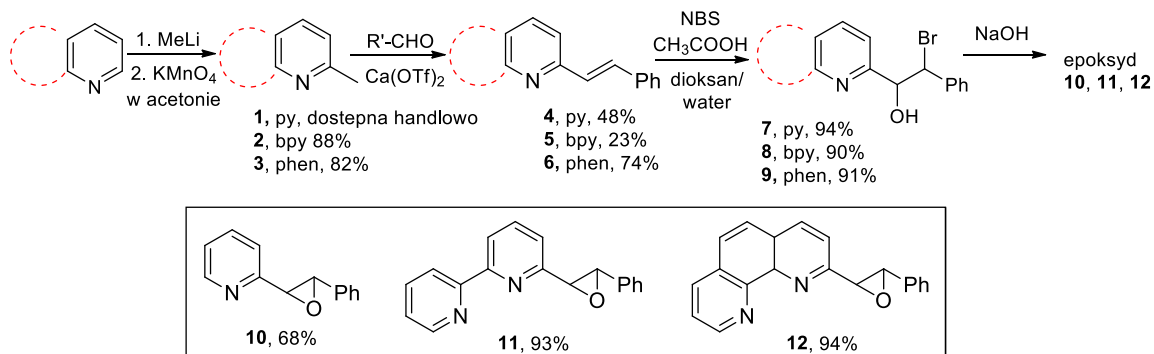


Schemat 2. Transformacje chiralnych β -aminoalkoholi.

** Wosińska-Hyrydczuk, M.; Skarzewski, J. *Molecules*, **2021**, *26*, 3493. [DOI: 10.3390/molecules26123493]

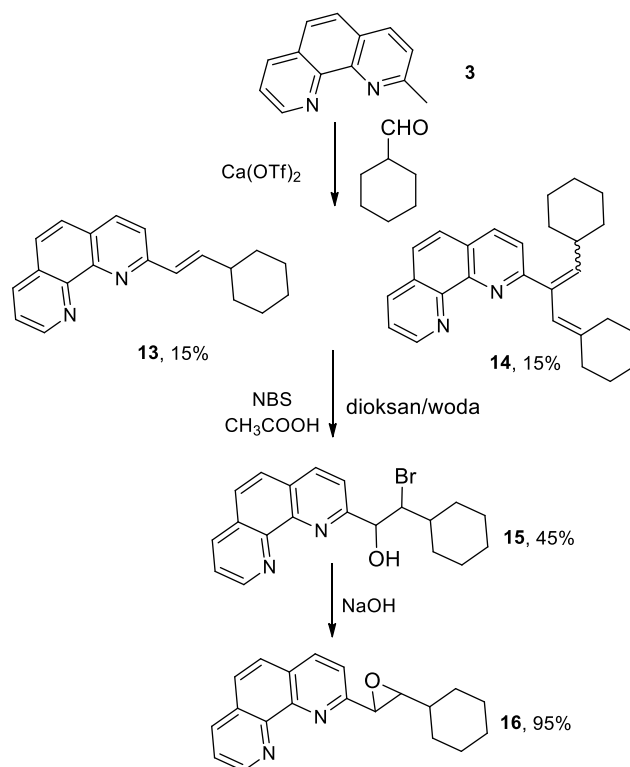
3.2 Synteza epoksydów jako materiałów wyjściowych do dalszych badań

Materiał wyjściowy do badań stanowiły pochodne epoksydowe zawierające w swojej strukturze fragmenty pirydyny, 2,2'-bipirydyny oraz 1,10-fenantroliny [1]. Z tego względu w pierwszym etapie związki te zostały otrzymane. Zastosowano procedurę opisaną w literaturze, która składa się z trzech etapów. W pierwszym z nich, odpowiednio 2,2'-bipirydynę **2** jak również 1,10-fenantrolinę **3** poddano reakcji z metylolitem, następnie powstały addukt utleniono do pożądanego produktu za pomocą roztworu KMnO_4 w acetonie lub tlenku manganu [2,3]. Następnie, otrzymane metylo-pochodne zostały przekształcone w odpowiednie *trans*-styrylo związki w wyniku reakcji z 1 eq. benzaldehydu w obecności katalitycznej ilości triflattu wapnia $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ [4–6]. Produkty **4**, **5** oraz **6** powstały z umiarkowaną wydajnością, lecz substrat w łatwy sposób można było oddzielić i ponownie użyć. W kolejnym etapie otrzymane zostały bromohydryny **7**, **8**, **9** w wyniku reakcji z NBS w mieszaninie dioksan/woda w obecności katalitycznej ilości kwasu octowego, a następnie związki te zostały przekształcone w epoksydy **10**, **11**, **12** za pomocą reakcji z 1M NaOH (schemat 3) [7].



Schemat 3. Synteza pirydynowych pochodnych epoksydów **10**, **11** oraz **12**.

Dodatkowo podjęto również próbę syntezy epoksydów zawierających w swojej strukturze fragment cykloheksanowy zamiast pierścienia fenyłowego. W tym celu przeprowadzono drugi etap syntezy z użyciem aldehydu cykloheksanokarboksyłowego, lecz okazało się, że w tej reakcji tylko 2-metylo-1,10-fenantrolina **3** była reaktywna. Pożądany produkt **13** był otrzymywany z wydajnością 15%, obok którego obserwowano związek z podwójnym podstawieniem pierścienia cykloheksanowego **14**. W kolejnych etapach produkt **13** został przekształcony w docelowy epoksyd **16** (Schemat 4). Analogicznie otrzymano również znaną *rac*-2-(oksyranilo)pirydynę **17** [8].



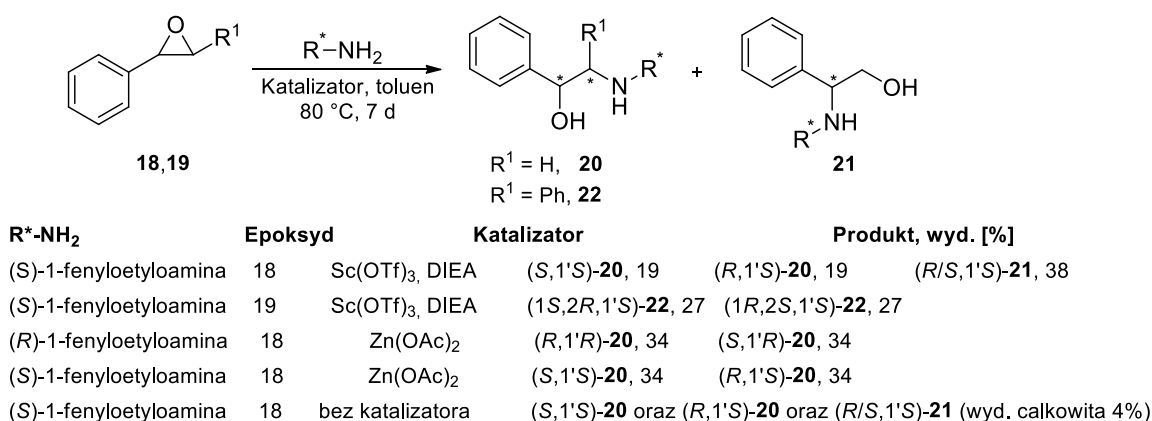
Schemat 4. Synteza *trans*-2-(3-cykloheksylo-2-oksiranylo)-1,10-fenantroliny **16**.

3.3 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego

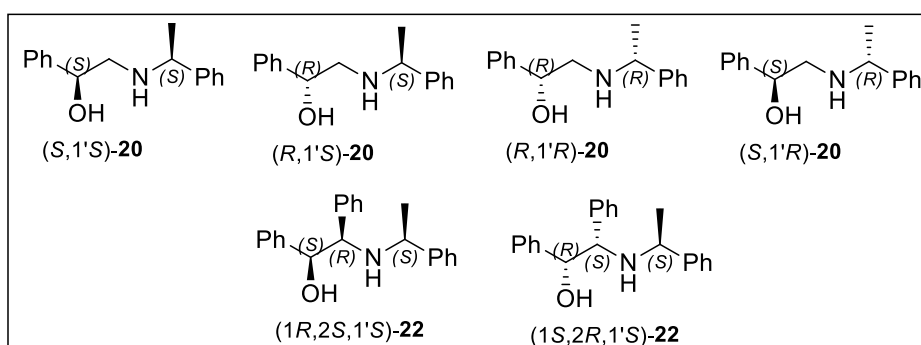
3.3.1 Badania modelowe

Dotychczas opracowano liczne metody otwarcia pierścienia epoksydowego za pomocą amin [9–16]. Regiochemia reakcji aminolizy tlenku styrenu katalizowanej solami metali zależy od objętości sterycznej, siły kwasu Lewisa, a także od nukleofilowości amin [17–18]. Oddziaływanie z innymi funkcjami kompleksującymi związanymi z epoksydami często wpływa na obserwowaną regioselektywność [19–23]. Podstawnik pirydyno-2-yłowy kompleksujący metal wykazał efekt regio-sterujący w reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego w obecności MgBr_2 [24]. Asymetryczna aminoliza epoksydów była skuteczna w obecności chiralnych kompleksów metali tylko dla formy mezo, [13–16], natomiast odpowiednie racemiczne *trans*-podstawione epoksydy trudno było otworzyć stereoselektywnie, za wyjątkiem reakcji z aniliną [12,14,15]. Z tego względu kluczowe było opracowanie metody otwarcia *trans*-epoksydów z innymi chiralnymi aminami.

W reakcji modelowej otwarcia pierścienia epoksydowego z chiralną α -PEA użyto tlenki styrenu **18** oraz *trans*-stilbenu **19**, w obecności Sc(OTf)₃. Całość ogrzewano pod argonem, w toluenie przez 7 dni w temperaturze 80 °C. Produkt otrzymano w postaci dwóch regioizomerów β -aminoalkoholu **20** [25–28] oraz α -aminoalkoholu **21** [29] jako parę diastereoizomerów w stosunku 1:1. Regiochemia otrzymanych związków została potwierdzona na podstawie porównania otrzymanych widm ¹H NMR z literaturowymi [25–29]. Związek **20** z łatwością został rozdzielony na poszczególne diastereoizomery poprzez krystalizację (CH₂Cl₂/heksan). Ich stereochemia została ustalona na podstawie porównania widm NMR oraz współczynnika skręcalności światła [26]. Podobny wynik był obserwowany i opisany w obecności LiClO₄ [27]. Co ciekawe, gdy reakcja była prowadzona w obecności Zn(OAc)₂ (słabszy kwas Lewisa) β -aminoalkohol **20** tworzył się regioselektywnie. W przypadku niekatalizowanej reakcji epoksydu **18** z α -PEA produkt tworzył się w postaci obu regioizomerów z bardzo niską wydajnością (tylko 4%). Reakcja tlenku *rac-trans*-stilbenu z (*S*)-1-fenyletyloaminą dała dające się rozdzielić diastereoizomery (w stosunku ok. 1: 1) aminoalkoholu **22** [30] z całkowitą wydajnością 54% (Schemat 5).



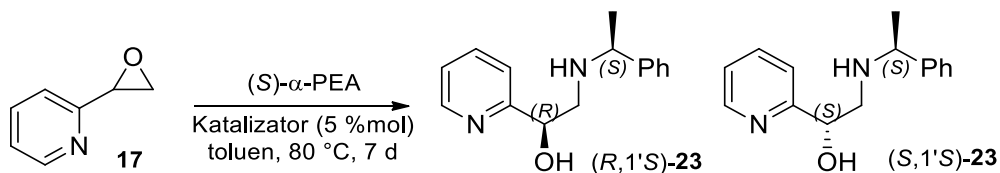
β -aminoalkohole wydzielone w formie czystych enancjomerycznie związków



Schemat 5. Reakcja otwarcia pierścienia epoksydowego za pomocą α -PEA.

3.3.2 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego-pochodne pirydynowe

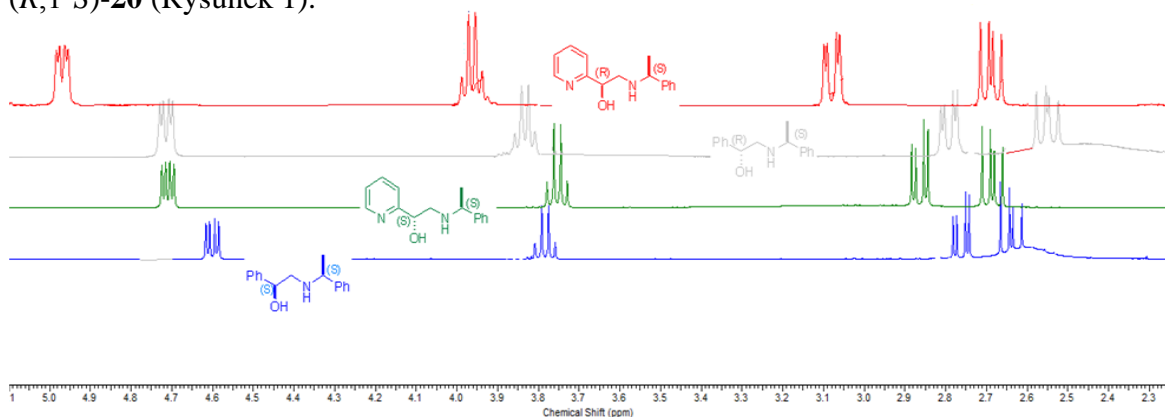
Następnie przeprowadzono reakcję otwarcia pierścieni epoksydowych zawierających w swojej strukturze fragmenty pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny. W przeciwieństwie do wcześniejszych wyników, w reakcji epoksydu **17** z (*S*)- α -PEA otrzymano produkt **23** w postaci dwóch diastereoizomerów (1:1) β -aminoalkoholu. Niezależnie od użytej soli ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$ lub $\text{Zn}(\text{OAc})_2$) obserwowano całkowitą regioselektywność. Wyższa wydajność była skutkiem zastosowania $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oraz DIEA (72% dla mieszaniny diastereomerycznej) (Schemat 6). Produkt **23** został rozdzielony za pomocą kolumny chromatograficznej w wyniku czego otrzymano enancjomerycznie czyste związki (*S*,1'*S*)-**23** oraz (*R*,1'*S*)-**23**.



Katalizator	Produkt, wyd. [%]
$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	(<i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 23 , 17 (<i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 23 , 17 (całkowita 34)
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, DIEA	(<i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 23 , 36 (<i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 23 , 36 (całkowita 72)
Bez katalizatora	(<i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 23 (<i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 23 (1:1, całkowita 5)

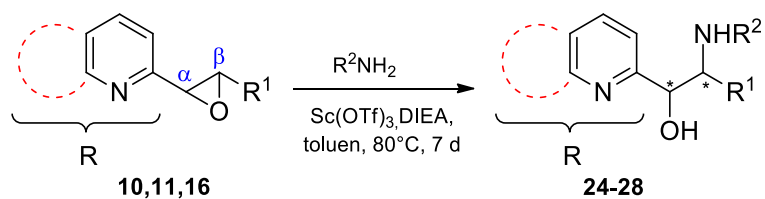
Schemat 6. Reakcja otwarcia pierścienia epoksydowego za pomocą α -PEA.

Stereochemia otrzymanych cząsteczek została potwierdzona na podstawie analogi do widm ^1H oraz ^{13}C NMR wcześniej otrzymanych β -aminoalkoholi (*S*,1'*S*)-**20** oraz (*R*,1'*S*)-**20** (Rysunek 1).



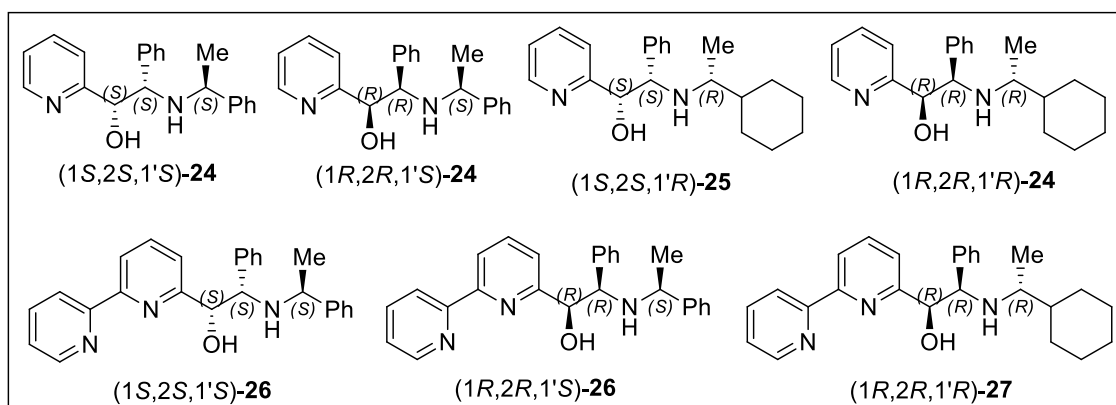
Rysunek 1. Porównanie sygnałów na widmie ^1H NMR dla (*S*,1'*S*)-**20** niebieski, (*S*,1'*S*)-**23** zielony, (*R*,1'*S*)-**20** szary, (*R*,1'*S*)-**23** czerwony.

Pozostałe, otrzymane 2,3-dipodstawione *trans*-epoksydy z α -azaaromatycznym fragmentem zostały poddane reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego zgodnie z opracowaną procedurą, a wyniki podsumowano w Tabeli 1 oraz na Schemacie 7.



R = piryd-2-yl,	R ¹ = Ph,	10	R ² = 1-feniloetylo	24
R = piryd-2-yl,	R ¹ = Ph,	10	R ² = 1-cykloheksyloetylo	25
R = 2,2'-bipiryd-6-yl,	R ¹ = Ph,	11	R ² = 1-feniloetylo	26
R = 2,2'-bipiryd-6-yl,	R ¹ = Ph,	11	R ² = 1-cykloheksyloetylo	27
R = 1,10-fenantrolin-2-yl,	R ¹ = cykloheksyl,	16	R ² = 1-feniloetylo	28

β -amino alkohole wydzielone w formie czystych enancjomerycznie związków



Schemat 7. Reakcja otwarcia epoksydów dla 2,3-podstawionych *trans*-epoksydów.

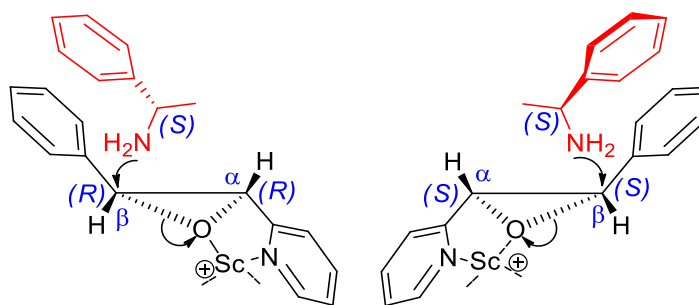
Tabela 1. Reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych dla 2,3-podstawionych *trans*-epoksydów.

<i>trans</i> -Epoksyd	Amina	Produkt, wydajność [%] ^a
10	(<i>S</i>)-1-feniloetyloamina	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 24 , 26 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 24 , 26
10	(<i>R</i>)-1-feniloetyloamina	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 24 , 29 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 24 , 29
10	(<i>R</i>)-1-cykloheksyloetyloamina	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 25 , 33 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 25 , 33
11	(<i>S</i>)-1-feniloetyloamina	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 26 , 30 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26 , 30
11	(<i>R</i>)-1-cykloheksyloetyloamina	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 27 , 32 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 27 ^b
16	(<i>R</i>)-1-feniloetyloamina	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 28 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)- 28 ^c

^a Wydajność dla każdego wydzielonego czystego diastereoizomeru; ^b czysty (1*S*,2*S*,1'*R*)-**27** nie mógł zostać wydzielony (pozostał w mieszaninie). ^c wydzielona mieszanina diastereomeryczna 1:1 została zidentyfikowana za pomocą HR-MS oraz ¹H NMR

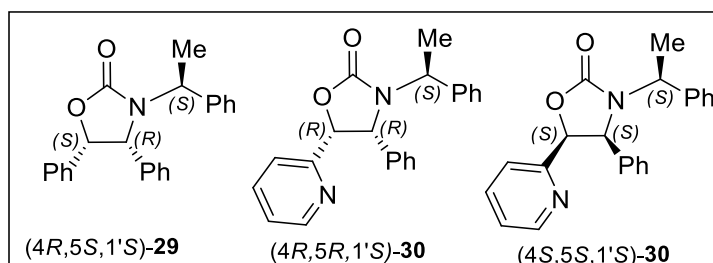
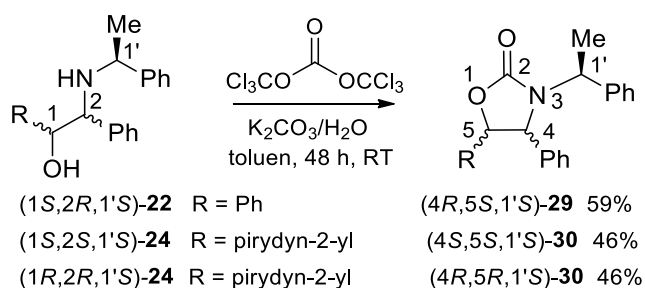
Reakcję epoksydów **10** i **11** z chiralną 1-feniloetyloaminą przeprowadzono w obecności Sc(OTf)₃/DIEA, w wyniku czego otrzymano w każdym przypadku tylko jeden regioizomer odpowiedniego β-aminoalkoholu z dobrą wydajnością. Otrzymane produkty **24** i **26** składały się z dwóch diastereomerów (ok. 1: 1), które następnie rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej. Podobnie, reakcja **10** i **11** z (*R*)-1-cykloheksyloetyloaminą wykazywała całkowitą regioselektywność, dając oba aminoalkohole **25** i **27**. W przypadku produktu **25** diastereoizomery (otrzymane w stosunku prawie 1:1) rozdzielono, otrzymując enancjomerycznie czyste związki (Tabela 1). Natomiast dla otrzymanej mieszaniny diastereomerycznej **27** tylko (*1R,2R,1'R*)-**27** można było wydzielić jako stereochemicznie czystą próbkę. Reakcja związku **16** z (*R*)-1-feniloetyloaminą była powolna i odpowiednia mieszanina diastereoizomeryczna **28** powstała z 8% wydajnością. Reakcja *rac-trans*-2-(3-fenylksiranylo)-1,10-fenantroliny **12** z tą samą aminą dała nierozdzieloną mieszaninę diastereoizomerów, a odpowiedni produkt dehydratacji można było wykryć tylko za pomocą ¹H NMR.

Warto zauważyć, że zaobserwowano różne wyniki dla Sc-katalitycznego otwarcia pierścienia tlenku styrenu **18**, gdzie powstały oba regioizomery, tj. α- i β-aminoalkohole (reakcja modelowa, Schemat 5) oraz 2-oksiranylopirydyny (Schematy 6,7 i Tabela 1), gdzie otrzymano tylko β-aminoalkohole. Obserwowany atak nukleofilowy w benzylowej pozycji β (regioselektywność aminolizy) można wytłumaczyć specyficznym oddziaływaniem jonu skandu skompleksowanego z atomami azotu pirydynowego i tlenu oksiranylowego, co wyjaśnia tworzenie się obu diastereoizomerów jednego regioizomeru **24** (Rysunek 2). Potwierdzają to wyniki obliczeń DFT dla uproszczonych modeli *trans*-**10** i jego kompleksu z jonem Sc³⁺ (szczegóły, patrz: rozdział 3.3.4). Obliczenia wykazały wzrost długości wiązania atomu węgla z tlenem β-epoksydu i znaczny wzrost dodatniego ładunku na β-atomie węgla mierzonego metodą ESP (ładunek potencjału elektrostatycznego) (szczegółowe informacje w rozdziale 3.4). Należy zauważyć, że epoksyd **10** został już otwarty w reakcji z MgBr₂ z taką samą regioselektywnością. Wynik ten był objaśniany podobnym kompleksowaniem jonów Mg²⁺ [24].



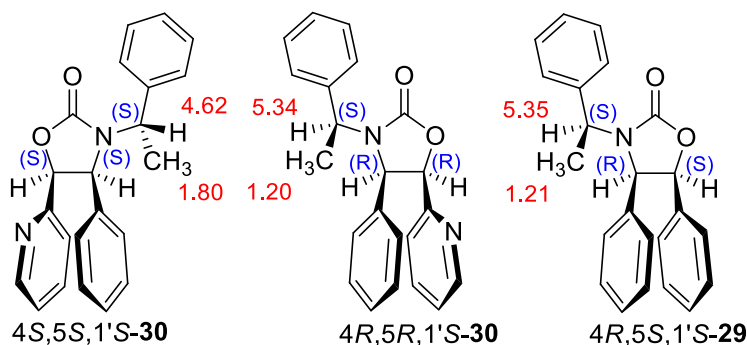
Rysunek 2. Modele regioselektywnej aminolizy *rac-trans*-**10**.

W celu określenia konfiguracji centrów C1 i C2 nowych produktów otrzymanych w wyniku reakcji otwarcia pierścieni epoksydowych, przekształciliśmy aminoalkohole w ich cykliczne oksazolidyny (Schemat 8).



Schemat 8. Synteza oksazolidynonów z β -aminoalkoholi.

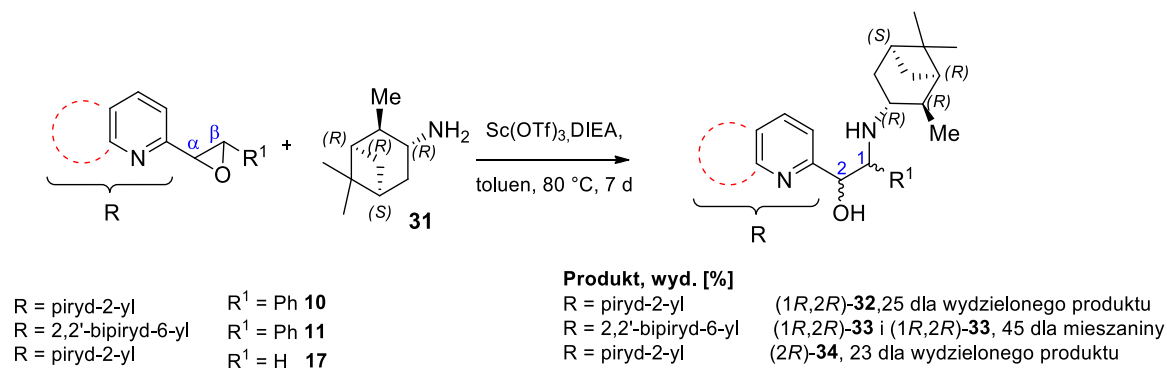
Odpowiednie widma ^1H NMR wykazują znaczne podobieństwo pomiędzy znanym (4*R*,5*S*,1'*S*)-**29** [28] i nowym (4*R*,5*R*,1'*S*)-**30**. Ich widma znacznie różnią się od widma dla (4*S*,5*S*,1'*S*)-**30** (Rysunek 3) (różne deskryptory konfiguracji w C5 dla (4*R*,5*R*,1'*S*)-**30** i (4*R*,5*S*,1'*S*)-**29** wynikają z zasad CIP).

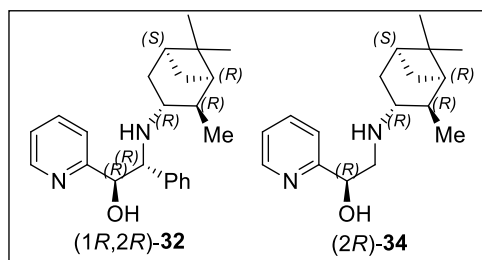


Rysunek 3. Struktury i wybrane przesunięcia chemiczne ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) oksazolidynonów **29** i **30**.

3.3.3 Reakcje otwarcia pierścienia epoksydowego z użyciem innych chiralnych amin

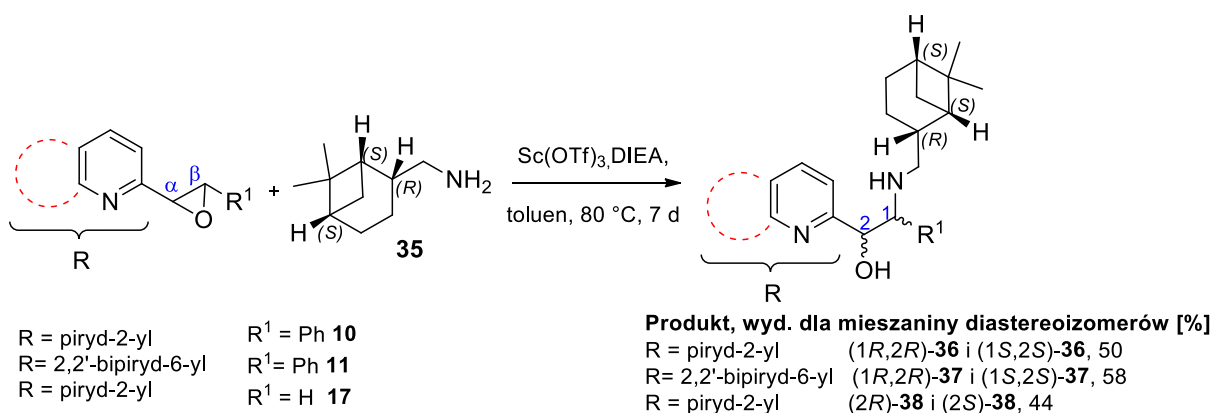
W następnym etapie przeprowadzono reakcję pomiędzy epoksydami **10**, **11** i **17** oraz innymi chiralnymi pierwszorzędowymi aminami **31** oraz **35**. Zastosowano tę samą procedurę co wcześniej, tak więc reakcję prowadzono w toluenie w obecności $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{DIEA}$ w temperaturze $80\text{ }^\circ\text{C}$ pod Ar przez 7 dni. Każda z przeprowadzonych reakcji wykazywała całkowitą regioselektywność. W przypadku reakcji epoksydu **10** będącego pochodną pirydyny i aminy **31** obserwowano produkt w postaci mieszaniny dastereoizomerów w stosunku ok 1:1. Wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej produkt $(1R,2R)$ -**32** (Schemat 10). Podobny efekt obserwowano w reakcji epoksydu **17** z tą samą aminą, przy czym produkt powstał w postaci mieszaniny diastereoizomerów **34** w stosunku 1:1, natomiast wydzielono tylko jeden enancjomerycznie czysty produkt $(1R,2R)$ -**34** z wydajnością 23%. W przypadku reakcji z tą samą aminą lecz epoksydem **11** zaobserwowano powstanie również dwóch diastereoizomerów **33**, których jednak nie udało się rozdzielić (Schemat 9).





Schemat 9. Reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych za pomocą aminy **31**.

Stosując analogiczną procedurę przeprowadzono reakcje z epoksydami **10**, **11** **17** oraz (-)-*cis*-myrtylaniliną **35**. W wyniku każdej reakcji otrzymano mieszaninę nierozdzielalnych diastereoizomerów **36-38** w stosunku 1:1 (Schemat 10).

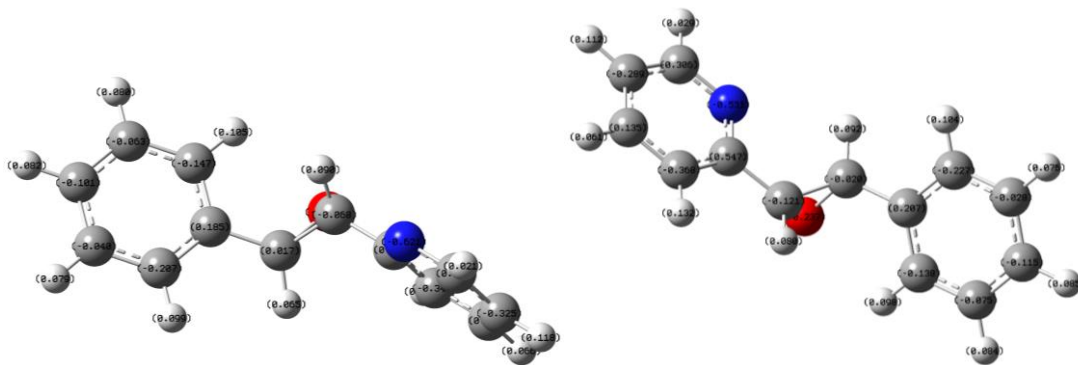


Schemat 10. Reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych za pomocą aminy **31**.

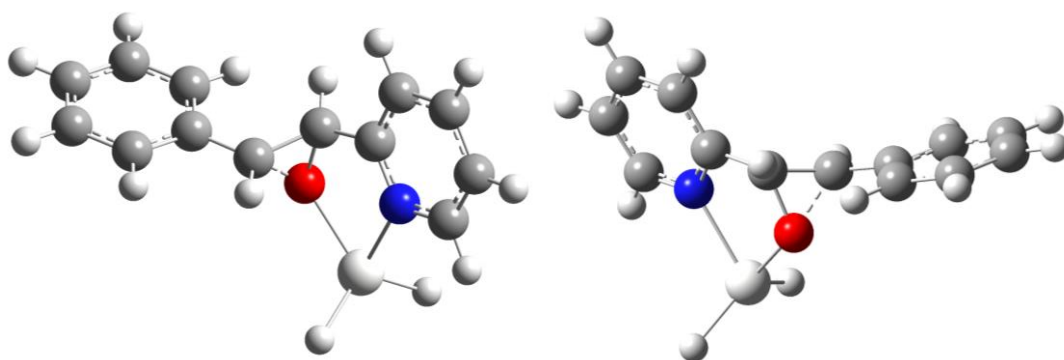
3.3.4 Obliczenia DFT dla otwarcia pierścienia arylo-heteroarylo-epoksydu^{††}

W przypadku epoksydu *trans*-2-fenyl-3-pirydyny, a także jego kompleksu skandu, geometrie zoptymalizowano na poziomie teorii DFT/B₃LYP/CC-pVDZ w próżni. Dla epoksydu rozważono dwie początkowe geometrie, różniące się orientacją pirydynowego atomu azotu (*syn* i *anti*). W przypadku kompleksu skandu zastosowano strukturę cząsteczek naładowanych +1 z pomocniczymi ligandami uproszczonymi do dwóch anionów wodorkowych. Dla każdej z uzyskanych geometrii obliczono ładunki potencjałów elektrostatycznych przy użyciu protokołu ChelpG zaimplementowanego w kodzie Gaussa [31]. Zoptymalizowane struktury przedstawiono na rysunkach 4 i 5, a dodatkowe parametry molekularne w poniższej Tabeli 2

^{††} Za przeprowadzenie tych obliczeń dziękuję P.Prof. P.J. Boratyńskiemu; dziękuję także Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu za przydział czasu komputerowego.



Rysunek 4. Geometrie i ładunki ESP dla epoksydu w antykonformacji (lewa, najniższa energia) i konformacji syn (prawa, +1,4 kcal / mol).



Rysunek 5. Rzutowanie geometrii uproszczonego kompleksu skandu.

Tabela 2. Wybrane właściwości molekularne obliczone na poziomie teorii DFT.

	<i>Anti</i> -epoksyd	<i>Syn</i> -epoksyd	Sc-kompleks
Energia całkowita, Hartree	-631.98223138	-631.98006447	-1393.73588597
Energia względna	0	+1.4 kcal / mol	---
C α -O odległość, Å	1.43274	1.43764	1.45629
C β -O odległość, Å	1.43319	1.42885	1.54548
C α ESP ładunek	-0.068	-0.121	-0.150
C β ESP ładunek	+0.017	-0.020	+0.166

3.3.5 Zastosowanie otrzymanych chiralnych ligandów w reakcji aldolowej

Enancjomerycznie czyste β -aminoalkohole należą do grupy ważnych i łatwo dostępnych organokatalizatorów i chiralnych bloków budulcowych [32–34]. Niektóre z nich są bezpośrednio dostępne jako produkty naturalne (np. alkaloidy Cinchona [35] i Ephedra [36]), pozostałe można uzyskać w kilku prostych etapach syntezy, np. z naturalnych aminokwasów. Są one skutecznie używane jako chiralne ligandy lub organokatalizatory w reakcjach asymetrycznych, w tym: reakcji Michaela [37], addycji dietylocynku do aldehydów [38], katalizowanym Ru(II) uwodornieniu [39] oraz reakcji aldolowej [40].

Otrzymane przez nas chiralne β -aminoalkohole posiadają w swojej strukturze dodatkowe centra azotowe dzięki czemu są zdolne do kompleksowania jonów metali. Z tego względu były one testowane jako chiralne ligandy kompleksujące Zn (II) w asymetrycznej reakcji aldolowej pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem. Najlepsze efekty katalityczne *syn/anti* 40:60 oraz 55% *ee* (2*S*,1'*R*)-*anti* obserwowano dla liganda **26** zawierającego fragment bipyridyny. Prawdopodobnie obecność drugiego centrum azotowego (nukleofilowego) przyczyniło się do wzrostu enancjoselektywności (Tabela 3). Dodatkowo, zastosowanie aminoalkoholu z fragmentem aminy **31** oraz **35** skutkowało wzrostem diastereoselektywności, lecz znacznym spadkiem nadmiaru enancjomerycznego (Tabela 3). Następnie przeprowadzono modyfikację tej reakcji stosując ligand bipyridylowy **26**. W reakcji użyto soli Sc(OTf)₃, Yb(OTf)₃ a także zastosowano AcOH jako substancje pomocniczą (Tabela 4). Niestety nie uzyskano lepszych wyników stereoselektywności. Poza tym, obniżenie temperatury nie skutkowało wzrostem enancjoselektywności, lecz dodatkowym spadkiem stopnia konwersji.

Tabela 3. Wyniki stereoselektywnej reakcji aldolowej.

Chiralny ligand	Konwersja substratu [%] ^a	<i>dr</i> <i>er</i> ^b
	76	<i>syn/anti</i> 45 : 55 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 48 : 52, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 48 : 52
	65	<i>syn/anti</i> 60 : 40 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 45 : 55, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 49 : 54
	66	<i>syn/anti</i> 60 : 40 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 45 : 55, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 49 : 51
	36	<i>syn/anti</i> 40 : 60 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 44 : 56, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 22 : 78
	45	<i>syn/anti</i> 68 : 32 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 46 : 54, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 41 : 59
	42	<i>syn/anti</i> 77 : 23 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 52 : 48, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 39 : 61

^a Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn* i *anti*. ^b Przypisanie konfiguracji na podstawie danych literaturowych [41].

Tabela 4. Zastosowanie różnych kwasów Lewisa w reakcji aldolowej.

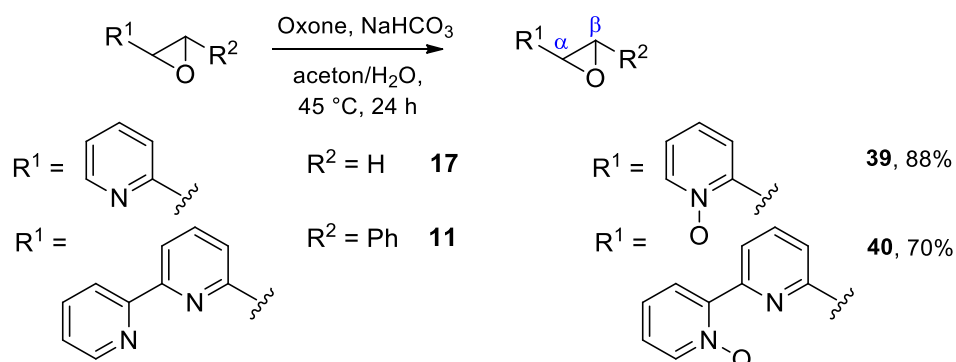
Chiralny ligand	Dodatki	Konwersja substratu [%] ^a	<i>dr</i> <i>er</i> ^b
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Zn(OAc) ₂	36	syn/anti 46 : 54 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 56 : 44, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 30 : 70
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Zn(OAc) ₂ + HOAc	38	syn/anti 45 : 55 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 53 : 47, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 23 : 77
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Zn(OAc) ₂ + HOAc	37	syn/anti 46 : 54 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 53 : 47, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 25 : 75
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Sc(OTf) ₃	95	syn/anti 61 : 39 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 51 : 49, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 52 : 48
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Sc(OTf) ₃	97	syn/anti 63 : 37 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 51 : 49, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 53 : 47
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Yb(OTf) ₃	23	syn/anti 47 : 53 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 34 : 66, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 32 : 68
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Yb(OTf) ₃	14	syn/anti 30 : 70 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 26 : 74, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 36 : 64

^a Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn* i *anti*. ^b Przypisanie konfiguracji na podstawie danych literaturowych [41].

3.4 Synteza N-tlenkowych pochodnych epoksydów. Reakcje otwarcia pierścienia za pomocą chiralnych amin

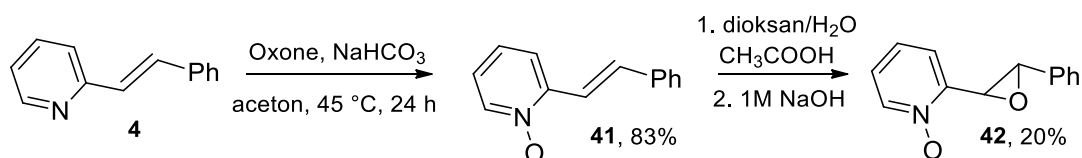
Kolejny etap badań związany był z syntezą N-tlenkowych pochodnych epoksydów. W literaturze znana jest procedura otrzymania tego typu związków poprzez bezpośrednie utlenianie 2-winylopirydyny za pomocą kwasu *m*-chloroperoksybenzoesowego w CH₂Cl₂. W wyniku tej reakcji otrzymuje się produkt z wydajnością 60% [42]. Analogiczna procedura została użyta do utlenienia mieszaniny *Z*-1-(2-pirydynylo)-1-propenu oraz *E*-1-(2-pirydynylo)-1-propenu (otrzymanej w reakcji 2-pirydynokarboksyaldehydu z odczynnikami Wittiga). Otrzymano produkt w postaci mieszaniny stereoisomerów w stosunku 60:40 (62% wydajności całkowitej) [43]. Niestety zastosowanie powyższej procedury dla naszych związków nie skutkowało otrzymaniem spodziewanego produktu, dlatego zastosowano inną metodę (Schemat 11). Do reakcji modelowej wybrano epoksyd **17**, Oxone jako utleniacz, oraz NaHCO₃ jako

odczynnik buforujący pH. Początkowo reakcję prowadzono w mieszaninie MeOH/H₂O, ale produkt **39** otrzymano z wydajnością zaledwie 11%. Zmiana rozpuszczalnika na aceton/H₂O skutkowałą zwiększeniem wydajności do 88%. Analogicznie utleniając epoksyd **11** otrzymano związek **40** z wydajnością 70% (Schemat 11). Natomiast użycie w tej reakcji epoksydu **10** nie prowadziło do otrzymania odpowiedniej pochodnej N-tlenkowej. Związek ten był mało reaktywny a, dodatkowo w mieszaninie poreakcyjnej obserwowano produkt otwarcia pierścienia epoksydowego.



Schemat 11. Synteza N-tlenkowych pochodnych epoksydów.

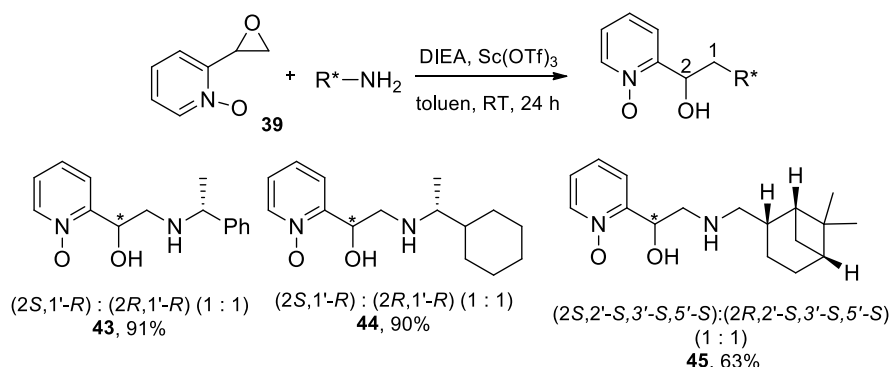
Ze względu na brak możliwości zastosowania wyżej opisanej metody syntezy, N-tlenek epoksydu **42** otrzymano w inny sposób. W pierwszym etapie pochodną styrylową **4** utleniono do N-tlenku 2-[(*E*)-2-fenylotenylo] pirydyny **41**. Kolejno, stosując standardową procedurę, otrzymano bromohydrynę, którą przekształcono w docelowy produkt z 20% wydajnością (Schemat 12). Podjęto również próbę utlenienia epoksydu 1,10-fenantroliny, lecz zastosowanie wyżej opisanych metod nie prowadziło do otrzymania pożądanego produktu.



Schemat 12. Synteza N-tlenkowej pochodnych epoksydu **42**.

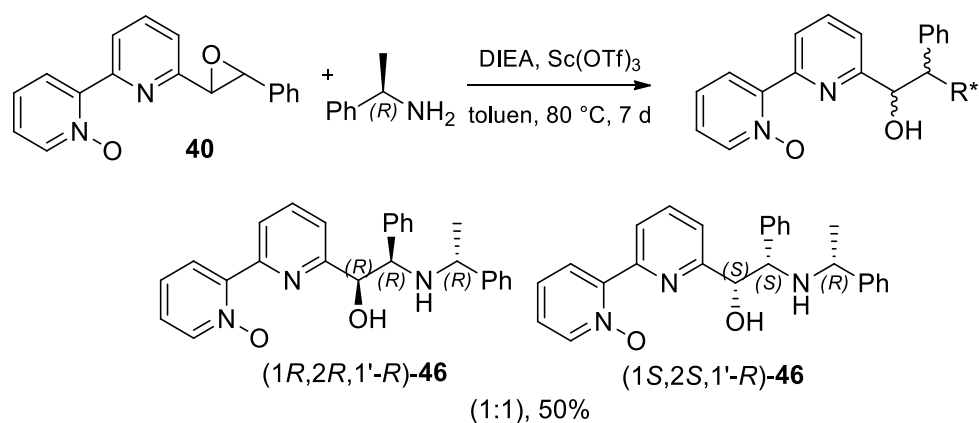
Następnie podjęto próbę otwarcia otrzymanych N-tlenkowych epoksydów. Dostępnych jest mało doniesień literaturowych w tym zakresie. Według precedensowego doniesienia pierścień epoksydowy tlenku 2-(oksyran-2-yl) pirydyny z powodzeniem został otwarty w reakcji z morfoliną, piperydyną oraz dietyloaminą, w wyniku czego

otrzymano aminoalkohole z dobrymi wydajnościami 66%, 70% oraz 32% [42]. Związek ten został również użyty w reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego z etanolanem sodu oraz tiofenolem sodu [42]. W reakcji tej obserwowano produkty z bardzo małymi wydajnościami. W naszych badaniach do reakcji modelowej wybrano N-tlenkową pochodną 2-epoksy-pirydyny **39** oraz chiralną (*R*)- α -PEA. Zastosowano zmodyfikowaną procedurę która została zoptymalizowana dla reakcji otwarcia epoksydów, a więc reakcję prowadzono w toluenie w obecności Sc(OTf)₃ oraz DIEA pod Ar. Okazało się że N-tlenkowe pochodne są dużo bardziej reaktywne. Zastosowano zatem łagodniejsze warunki, a mianowicie temperaturę pokojową oraz reakcję prowadzono przez 24 h. Produkt **43** otrzymano w postaci mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:1, z wydajnością 91%. Niestety nie udało się rozdzielić otrzymanych diastereoizomerów. Następnie przeprowadzono tą samą reakcję z użyciem innych chiralnych amin, otrzymując odpowiednie związki **44** oraz **45**, które również powstały w postaci nierozdzielanej mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:1. (Schemat 13).



Schemat 13. Reakcja otwarcia N-tlenkowych pochodnych epoksydowych za pomocą nukleofili azotowych.

Przeprowadzono także próbę otwarcia pierścienia epoksydowego N-tlenku **40** za pomocą (*R*)- α -PEA, lecz był on dużo mniej reaktywny i potrzebne były standardowe warunki dla reakcji otwarcia pierścieni epoksydowych. Otrzymano produkt **46** z wydajnością 50% w postaci mieszaniny dwóch diastereoizomerów w stosunku 1:1 (Schemat 14). Niestety okazało się, że również tych związków nie udało się rozdzielić. Ze względu na brak możliwości rozdziału otrzymanych produktów, doświadczenia te zostały przerwane.



Schemat 14. Reakcja otwarcia N-tlenku **40** za pomocą (R)-α-PEA.

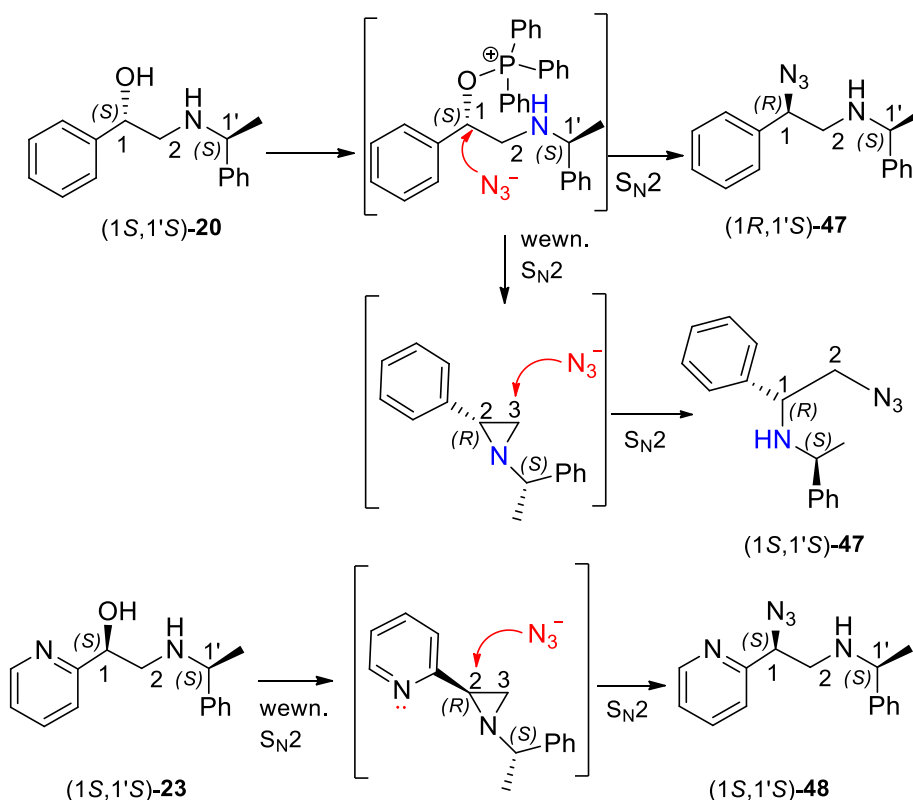
3.5 Modyfikacje otrzymanych β-amino-alkoholi

3.5.1 Synteza pochodnych zawierających dodatkowy atom azotu

Otrzymane wcześniej chiralne β-aminoalkohole zawierające fragmenty pirydyny, 2,2'-bipirydyny oraz (S)-α-PEA zostały poddane modyfikacjom polegającym na wymianie grupy hydroksylowej na ugrupowanie zawierające azot [44]. Synteza chiralnych wicynalnych diamin stanowi ważne zadanie, z tego względu znanych jest kilka podejść syntetycznych [45]. Ponieważ chiralne vic-diaminy oferują wszechstronne możliwości kompleksowania metali przejściowych, zamierzaliśmy opracować odpowiednie procedury konwersji chiralnych aminoalkoholi. Jednak takie modyfikacje są często komplikowane przez udział sąsiedniej grupy aminowej [46,47]. Dlatego można spodziewać się różnych wyników regio- i stereochemicznych [48,49]. Postanowiliśmy przekształcić chiralne aminoalkohole w odpowiadające im diaminy, stosując podstawienie nukleofilowe aktywowanej grupy hydroksylowej anionem azydkowym, a następnie redukcję Staudingera. W rzeczywistości, nasze pierwsze próby zastąpienia grupy hydroksylowej azydkiem w warunkach reakcji Mitsunobu [50,51] sugerowały, że w grę mogą wchodzić azyrydynowe związki pośrednie. Zatem inna droga polegała na syntezie azyrydyn i późniejszym poddaniu ich reakcji otwarcia pierścienia. Praca dotycząca regioselektywnego otwierania pierścienia 2-(2-pirydylo)-podstawionej azyrydyny przez nukleofile azotowe, siarkowe i tlenowe została opublikowana przez grupę D. Savoia [52]. Aby jednak wymusić bezpośrednią reakcję S_N2, zastosowaliśmy cykliczne produkty pośrednie sulfonamidowe [53–55], które można było otworzyć za pomocą azydku sodu.

3.5.2 Bezpośrednie zastąpienie grupy hydroksylowej przez zewnętrzny nukleofil

W celu bezpośredniej wymiany grupy hydroksylowej β -aminoalkoholi **20** i **23** na azydkowa zastosowaliśmy zatem warunki reakcji Mitsunobu z kwasem azotowodorowym [56,57]. Ze związku (1*S*,1'*S*)-**20** otrzymano mieszaninę obu epimerów (1*R*,1'*S*)-**47** i (1*S*,1'*S*)-**47** w stosunku 1: 1,25 z 40% wydajnością całkowitą (Schemat 15). Jednak z alkoholu (1*S*,1'*S*)-**23** można było wyizolować tylko 17% (1*S*,1'*S*)-**48**. Ich struktury zostały jednoznacznie potwierdzone przez NMR. Wyniki sugerują, że chociaż produkt (1*R*,1'*S*)-**47** powstał poprzez bezpośrednie podstawienie opuszczającej grupy oksyfosfoniowej przez anion azydkowy (mechanizm S_N2), to produkty (1*S*,1'*S*)-**47** i (1*S*,1'*S*)-**48** (całkowita retencja) powstały w wyniku otwarcia pierścienia odpowiednich azyrydyn, jak przedstawiono na schemacie 15. Zatem, aktywacja grupy hydroksylowej spowodowała zamknięcie wewnętrznego pierścienia i utworzenie azyrydyny [58,59].

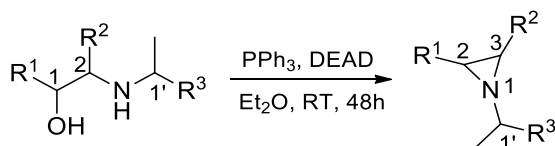


Schemat 15. Bezpośrednia synteza azydków z aminoalkoholu (Ph_3P , DEAD, HN_3 w benzenie w temperaturze pokojowej przez 3 h).

3.5.3 Synteza azyrydyn oraz ich badania strukturalne metodą NMR

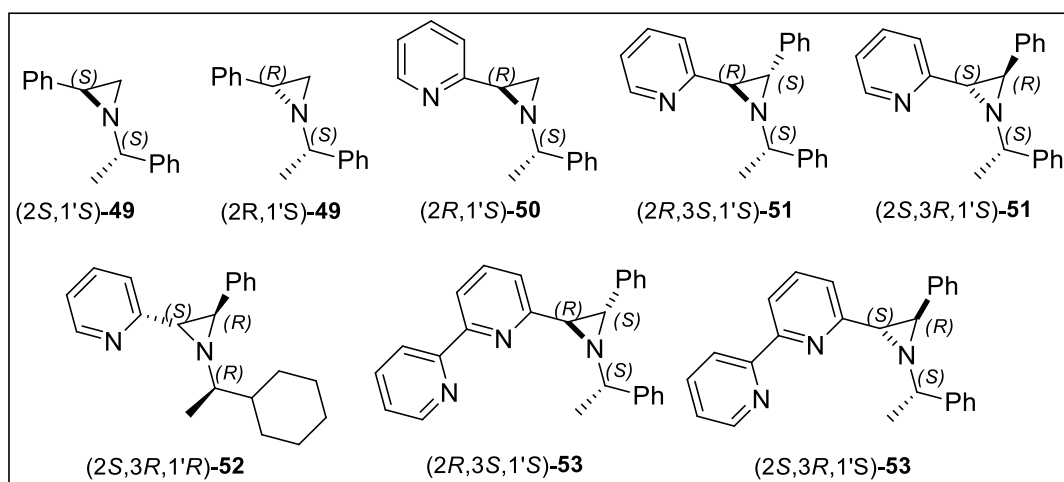
Rozwijając nasze wcześniejsze obserwacje, nowe azyrydy otrzymaliśmy za pomocą reakcji Mitsunobu [60–62]. Reakcję prowadzono znaną metodą, pod chłodnicą zwrotną, w suchym toluenie, przez 24 godziny [63]. Niestety, uzyskano małą wydajność produktu. Wyraźna poprawa nastąpiła, gdy toluen zastąpiono suchym eterem dietylowym (dla aminoalkoholi **20**, **23** i **24–26** Metoda 1). Jednak w przypadku **23** i **24**, wynik nadal był niezadowalający. Dopiero użycie dodatkowego 0,5 równoważnika odczynnika Mitsunobu, tj. Ph₃P i DEAD (Metoda 2) spowodowało poprawę wydajności azyrydyn **50** i **51** (Tabela 5). Struktury otrzymanych związków przedstawiono na Schemacie 16. W próbie wymiany grupy hydroksylowej w **20** i **23** na odpowiednie bromozwiązki za pomocą reakcji Appela [64] (2 równoważniki CBr₄ i PPh₃, następnie K₂CO₃), ponownie otrzymaliśmy azyrydyny **49** (znany związek [65]) i **50**. Produkty były takie same, jak te, otrzymane w reakcji Mitsunobu, więc powstały również przez bezpośrednie wewnętrzne podstawienie grupy oksyfosfoniowej przez drugorzędową aminę. Ponieważ we wszystkich przypadkach zaobserwowano tylko jeden diastereoizomer produktu, założyliśmy, że proces zamykania pierścienia zachodził również w reakcji typu S_N2 i z tego względu nastąpiło odwrócenie konfiguracji. Struktury otrzymanych azyrydyn przedstawiono na Schemacie 16.

Tabela 5. Synteza azyrydyn z użyciem reakcji Mitsunobu (Metoda 1 i 2).



Konfiguracja aminoalkoholu	R ¹	R ²	R ³	Konfiguracja produktu	Wydajność ^a [%]
(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 20	Ph	H	Ph	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 49	76
(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 20	Ph	H	Ph	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 49	72
(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 23	Py	H	Ph	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 50	45,82 ^b
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 24	Py	Ph	Ph	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 51	33,74 ^b
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 24	Py	Ph	Ph	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 51	33,76 ^b
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 25	Py	Ph	cykloheksyl	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)- 52	45
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Bpy	Ph	Ph	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 53	65
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 26	Bpy	Ph	Ph	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 53	70

^a Metoda 1: Do roztworu aminoalkoholu w Et₂O dodano 1,5 równoważnika PPh₃ i DEAD, mieszaninę mieszano w atmosferze argonu przez noc. ^b Metoda 2: Dodano dodatkowe 0,5 równoważnika PPh₃ i DEAD i mieszaninę mieszano przez noc.



Schemat 16. Struktury otrzymanych azyrydyn **49-53**.

Badanie strukturalne azyrydyn metodą NMR

Widma ¹H NMR 1,2,3-trójpodstawionych azyrydyn **51** i **53** zarejestrowane w temperaturze otoczenia wykazały znaczne poszerzenie sygnałów. W 283 K eksperymenty NMR ujawniają odrębne zestawy sygnałów odpowiadające dwóm równoważącym się N-epimerom odpowiednio w stosunku 1: 0,95 do 1: 0,45. Wniosek ten został dodatkowo potwierdzony przez piki krzyżowe fazy dodatniej w eksperymencie spektroskopii korelacji wymiany. Obserwację tę można przypisać częściowo ograniczonej inwersji przy trzeciorzędowym atomie azotu azyrydyny [66]. Zatem obserwowane sygnały stanowiły odpowiednie diastereoizomery S_N i R_N. W przypadku azyrydyn **51** i **53** podstawniki w pozycjach 2 i 3 są sterycznie podobne, chociaż elektronowo różne, a zatem przesunięcia chemiczne odpowiednich epimerów azotowych S_N względem R_N są dobrze rozdzielone, podczas gdy ich ilości pozostają dość podobne.

Możliwe N-epimery były modelowane i poddawane optymalizacji geometrii DFT z wykorzystaniem kodu Gaussa [31]^{††}. Dla najbardziej stabilnych konformacji obliczono wartości ekranowania izotropowego GIAO przy użyciu modelu rozpuszczalnika z ciągłą

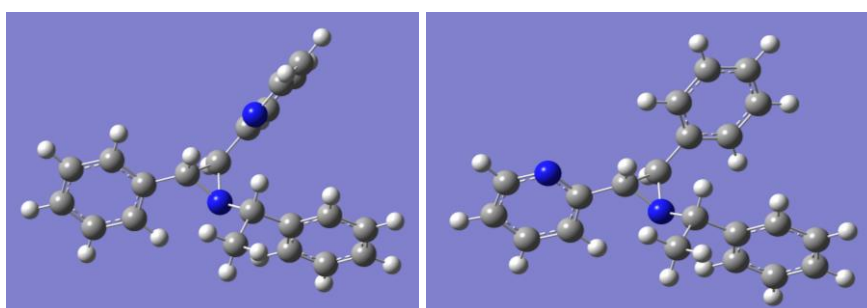
^{††} Za przeprowadzenie tych obliczeń dziękuję p. prof. P. J. Boratyńskiemu; dziękuję także Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu za przydział czasu komputerowego

polaryzacją (PCM). Współczynniki przesłaniania zostały następnie przekształcone w przesunięcia chemiczne przy użyciu liniowych współczynników skalowania [67]. Porównano je z danymi eksperymentalnymi dla dobrze rozdzielonego regionu alifatycznego i wykazano dobrą zgodność jakościową, co pozwoliło przypisać stereochemię azotu obu diastereomerom (tabela 6, Rysunek 6). Błąd RMS przypisania konfiguracji S_N i R_N odpowiednio do głównych i podrzędnych komponentów wynosił 0,32 ppm, podczas gdy przypisanie odwrotne dawałoby 0,74 ppm RMS. Różnica energii między N-diastereoizomerami wydaje się być nieco zawyżona przez obliczenia (2,3 kcal/mol).^{§§}

Tabela 6. Porównanie eksperymentalnych i obliczonych (DFT) przesunięć chemicznych

¹H NMR dla (2*S*,3*R*,1'*S*)-**51**.

Sygnał	DFT δ , ppm		Eksperyment δ , ppm	
	1 <i>S_N</i>	1 <i>R_N</i>	Major	Minor
H-2	3.16	3.74	3.27	3.52
H-3	4.20	3.49	3.97	3.49
1-CH	4.75	3.10	3.91	3.12
CH ₃	1.59	1.46	1.50	1.44



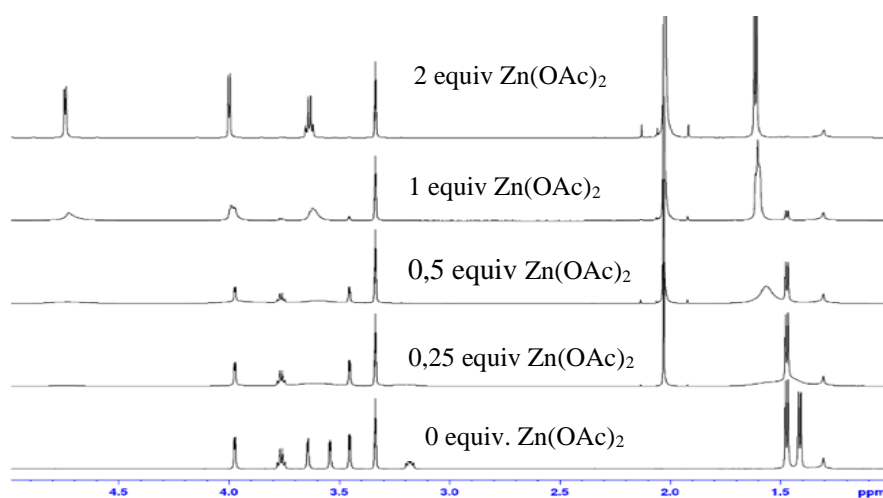
Rysunek 6. Geometria molekularna struktur o najniższej energii zoptymalizowana na poziomie DFT dla (1*S*,2*S*,3*R*)-**51** (po lewej) i (1*R*,2*S*,3*R*)-**51** (po prawej).

Ponadto wiadomo, że protonowanie [68] lub włączenie do kompleksu chelatowego metalu hamuje inwersję na atomie azotu [69]. Do tej pory badanymi grupami związków były głównie chelaty z azyrydynowym atomem azotu i heteroatomami przyłączonymi do podstawników w pozycji 1 [70,71]. Znanych jest również kilka chelatów zawierających grupy funkcyjne przyłączone do atomów węgla

^{§§} Wyniki obliczeń DFT dla pozostałych azyrydyn **51** oraz **53** znajdują się w SI: Wosińska-Hrydczuk, M.; Boratyński, P.J.; Skarzewski, J. *Molecules* **2020**, *25*, 727. DOI: 10.3390/molecules25030727.

pierścienia azyrydynowego [72,73]. W przypadku związków typu **51** taki chelat obejmowałby azot pirydynowy jako atom donora.

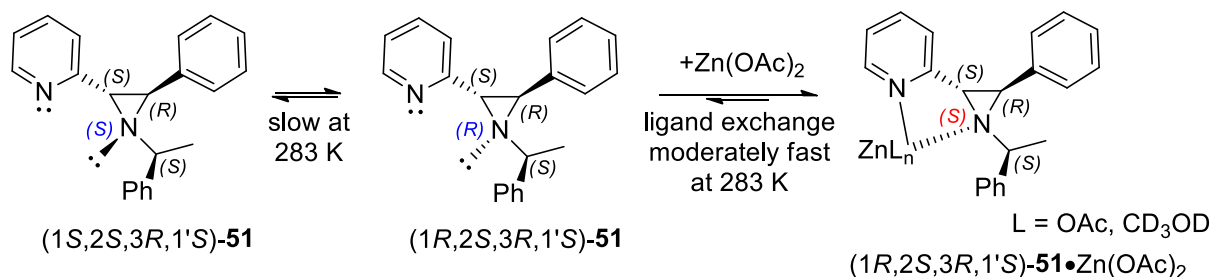
W kolejnym eksperymencie próbkę (*2S,3R,1S*)-**51** w deuterowanym metanolu miareczkowano octanem cynku i rejestrowano kolejne widma ^1H NMR. Natychmiast po dodaniu soli cynku, jeden z dwóch zestawów sygnałów dla diastereomerów znacznie się poszerzył. Sygnały drugiego N-epimeru nie ulegały zauważalnym zmianom, chociaż liniowo zmniejszały intensywność wraz ze wzrostem ilości soli cynku. Przy nadmiarze octanu cynku pojawił się jeden zestaw dobrze rozdzielonych sygnałów (Rysunek 7).



Rysunek 7. Widma ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD), miareczkowanie (*2S,3R,1S*)-**51** octanem cynku.

Eksperyment wykazał powstanie termodynamicznego kompleksu cynk-ligand **51** w stosunku 1: 1 (pozorna stała równowagi ok. 10^{-3} M). Kompleks ulega procesowi wymiany ligandów w umiarkowanie szybkim tempie (ok. $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ przy 283 K), więc koalescencję obserwuje się w obecności nadmiaru liganda [74]. Wykazano, że tylko jeden N-epimer był bezpośrednio zaangażowany w tworzenie kompleksu. Konfigurację tego wolnego liganda przypisano jako S_N przez porównanie obliczonych metodą DFT/GIAO i eksperymentalnych przesunięć chemicznych (*vide supra*). Tutaj taka konfiguracja sprawia, że wolne pary elektronowe heteroatomów są dostępne z jednej strony pierścienia azyrydynowego, umożliwiając w ten sposób chelatację (Schemat 17). Kompleks z dwoma przeciwjonami octanowymi modelowano za pomocą obliczeń DFT, a przesunięcia chemiczne obliczono w taki sam sposób, jak dla wolnego liganda (Tabela 7, Rysunek 8). Podczas gdy ogólna zmiana w dolnym polu jest przewidywana na

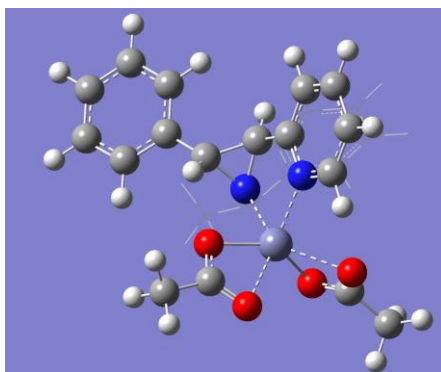
podstawie obliczonych danych, wykazują one jedynie znaczne podobieństwo do eksperymentu, co sugeruje, że rzeczywisty kompleks prawdopodobnie obejmuje dodatkowe skoordynowane cząsteczki rozpuszczalnika. Podobne wyniki uzyskano również dla miareczkowania $Zn(OAc)_2$ pochodnej bipirydynowej ($2S,3R,1'S$)-**50**. Tam proces wymiany ligandów był wolniejszy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w części eksperymentalnej (strona 113–114).



Schemat 17. Miareczkowanie N-epimerycznej azyrydyny ($2S,3R,1'S$)-**51** w obecności octanu cynku. Zapis S_N w kompleksie wynika z reguł CIP, w rzeczywistości konfiguracja azotu jest taka sama jak R_N w wolnym ligandzie.

Tabela 7. Porównanie przesunięć chemicznych NMR eksperymentalnych i obliczonych DFT ($2S,3R,1'S$)-**51**· $Zn(OAc)_2$.

	DFT, δ (ppm)	Eksperyment, δ (ppm)
H-2	3.41	4.00
H-3	4.52	4.74
H-1'	5.87	3.64
1'-CH ₃	1.70	1.61



Rysunek 8. DFT obliczona struktura kompleksu ligandu (1*S*,2*S*,3*R*)-**51** z octanem cynku. Grupa metylobenzylowa jest pokazana jako model szkieletowy, odległości Zn-heteroatom wynoszące 2,15-2,51 Å są pokazane liniami przerywanymi.

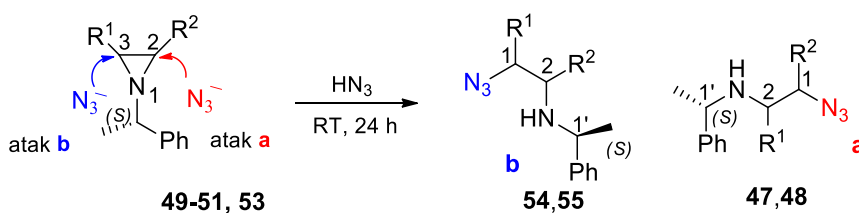
3.5.4 Synteza diamin

W celu otrzymania odpowiednich diamin zastosowaliśmy dwie różne strategie. W pierwszej metodzie azydki otrzymano przez reakcję otwarcia pierścienia azyrydyn z HN₃. W drugiej natomiast otrzymaliśmy cykliczne sulfonamidy, które w reakcji S_N2 z azydkiem sodu przekształcono w odpowiednie pochodne. Obie ścieżki zostały zakończone redukcją Staudingera

3.5.4.1 Synteza diamin przez otwarcie pierścienia azyrydyn z kwasem azotowodorowym

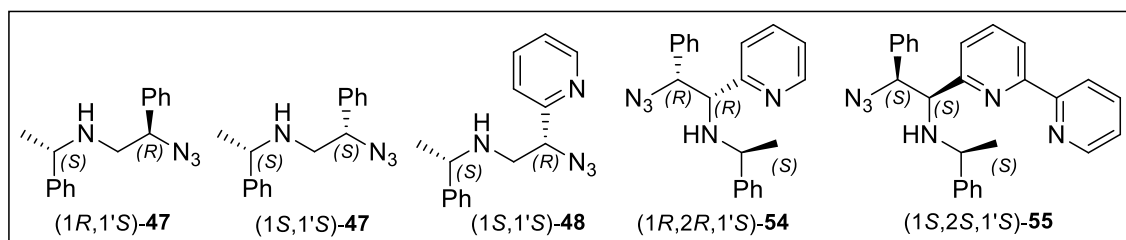
Jako reakcję modelową zastosowaliśmy przemianę azyrydyny **49** i **50**. W tych przypadkach zaobserwowaliśmy atak nukleofilowy na bardziej podstawiony węgiel azyrydynowy (Tabela 8, atak a). Z **49** otrzymaliśmy azydek **47** z zachowaniem całkowitej regioselektywności. Związek **50** zawierający pirydynę dał przeważnie **48** (90%), ale w surowym produkcie zidentyfikowano również regioizomer. W obu przypadkach zaobserwowano tylko jeden stereoizomer produktu. Podobny wynik odnotowano w przypadku reakcji azyrydyny podstawionej pirydyną z azydkiem sodu.

Tabela 8. Regioselektywne otwarcie pierścienia azyrydyn za pomocą HN₃.



Konfiguracja azyrydyn	R ¹	R ²	Konfiguracja Azydków	Wydajność [%]
(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 49	H	Ph	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 47	97
(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 49	H	Ph	(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 47	90
(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 50	H	Py	(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 48	93 ^a
(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 51	Ph	Py	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 54	95
(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 53	Ph	Bpy	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 55	94

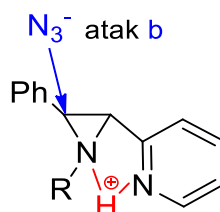
^a w reakcji otwarcia pierścienia azyrydyny **50** w surowej mieszaninie w NMR zidentyfikowano 10% drugiego regioizomeru. Podana wydajność dotyczy mieszaniny regioizomerów.



Schemat 18. Struktura otrzymanych pochodnych azydkowych **47**, **48**, **54**, **55**.

W reakcji 1,2,3-tripodstawionych azyrydyn **51** i **53** z HN_3 , zaobserwowaliśmy nukleofilowy atak na pierścień azyrydynowy przy atomach węgla podstawionych przez grupę fenyłową. W obu przypadkach skutkowało to odpowiednio pojedynczym regioizomerem **54** i **55** (Tabela 8, atak b). Strukturę otrzymanych azydków ustalono na podstawie analizy widm dwuwymiarowych ^1H , ^{13}C HSQC, HMBC (patrz niżej, Rysunek 9), a same związki przedstawiono na Schemacie 18.

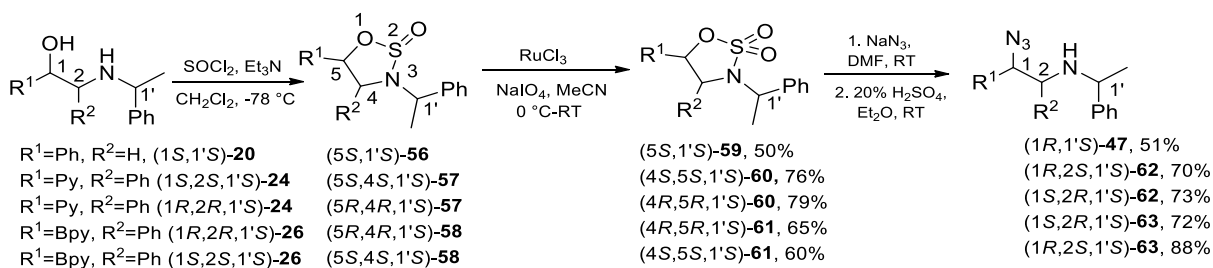
Zaobserwowana regioselektywność wydaje się wynikać z protonowania, a więc aktywacji węgla podstawionego grupą fenyłową w pierścieniu azyrydynowym (Rysunek 9). Obserwowaną różnicę w pozycji otwarcia nukleofilowego dla analogicznych azyrydyn opisano w literaturze [48,49,52,74].



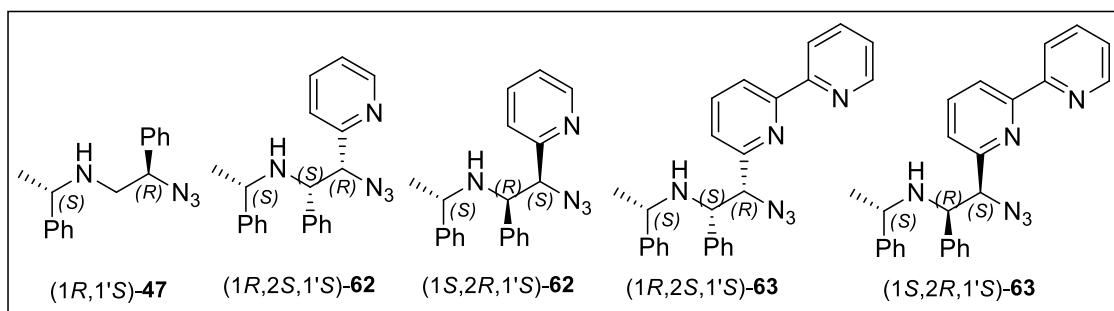
Rysunek 9. uzasadnienie ataku b.

3.5.4.2 Synteza diamin przez nukleofilowe podstawienie sulfamidów

W celu uzyskania różnych regioizomerów docelowych związków, zastosowaliśmy inną procedurę. Synteza składała się z trzech etapów (Schemat 19). Po pierwsze, oksatiazolidyny **56**, **57** i **58** otrzymano w reakcji odpowiedniego aminoalkoholu **20**, **24** oraz **26** z chlorkiem tionylu [76]. Następnie utleniano je do cyklicznych sulfamidarów **59-61** przy użyciu meta-nadjodanu sodu i katalitycznej ilości trichlorku rutenu w mieszaninie acetonitrylu/woda (1:1). Następnie związki **59-61** otwarto [77] azydkiem sodu w regio- i stereoselektywnej reakcji, otrzymując **47** i **62-63**. Azydek **47** otrzymano jako ten sam związek co podczas otwierania pierścienia azyrydyny (2*S*,1'*S*)-**49** z HN₃. Strukturę otrzymanych azydków przedstawiono na schemacie 20.



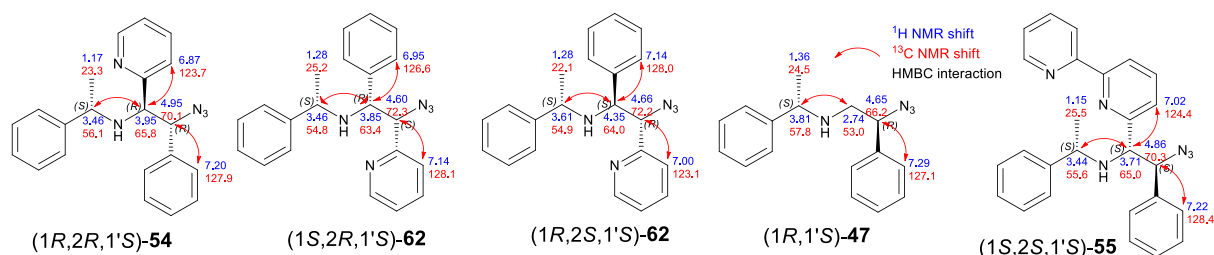
Schemat 19. Trzyetapowa synteza β-azydoamin z aminoalkoholi poprzez sulfamidany.



Schemat 20. Struktury azydków otrzymanych w wyniku reakcji otwarcia cyklicznych sulfonamidów.

Struktury azydków (1*R*,1'*S*)-**47**, (1*R*,2*R*,1'*S*)-**54**, (1*S*,2*S*,1'*S*)-**55**, (1*S*,2*R*,1'*S*)-**62** i (1*R*,2*S*,1'*S*)-**62** ustalono na podstawie eksperymentów NMR. Najbardziej pouczające okazały się korelacje ¹H, ¹³C HMBC. Dla wszystkich produktów CH grupy metinowej w części metylobenzylaminowej korelowała z ugrupowaniem CH bezpośrednio przyłączonym do drugorzędowej grupy aminowej. Dla produktów **54** i **55**, powstałych

w wyniku otwarcia pierścienia azyrydyn stwierdzono, że ta grupa CH metinowa jest przyłączona do grupy fenylowej, podczas gdy inny CH jest połączony z pierścieniem pirydynowym, co widać na podstawie korelacji 3J C-H. Odwrotną zależność zaobserwowano dla produktów **62** otrzymanych poprzez otwarcie cylicznych sulfonamidów (Rysunek 10, szczegółowe informacje, patrz: część eksperymentalna str. 115-117).

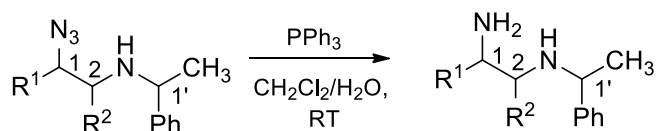


Rysunek 10. korelacje ^1H , ^{13}C HMBC dla azydków **47**, **54**, **55** oraz **62**.

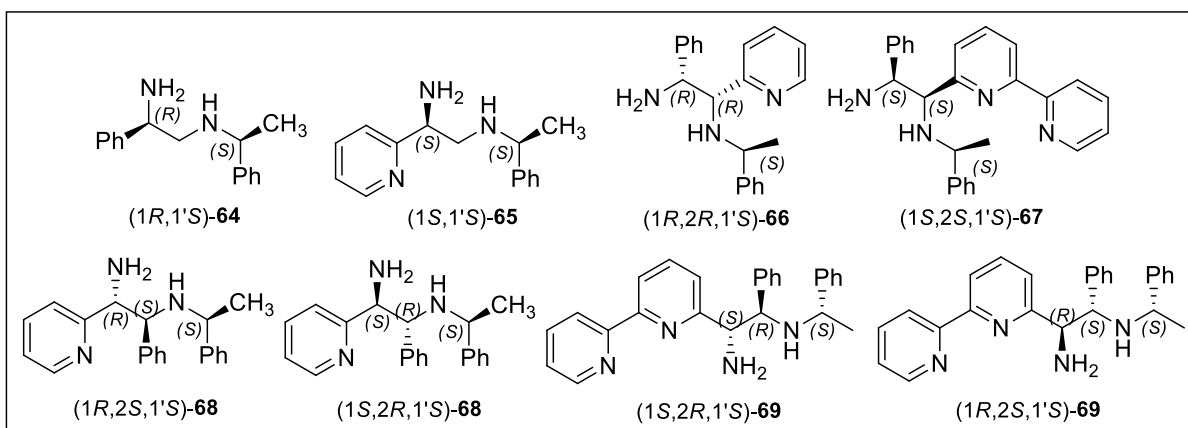
3.5.4.3. Redukcja azydoamin do vic-diamin

Azydki **47**, **48**, **54**, **55**, **62** i **63** zredukowano do pierwszorzędowych amin **64–69** w reakcji Staudingera [65,78] z użyciem trifenylofosfiny w wodnym dichlorometanie z wydajnością od umiarkowanej do wysokiej (Tabela 9, Schemat 21).

Tabela 9. Synteza diamin w reakcji Staudingera.



Konfiguracja azydków	R ¹	R ²	Konfiguracja diamin	Wydajność [%]
(1R,1'S)- 47	Ph	H	(1R,1'S)- 64	74
(1S,1'S)- 48	Py	H	(1S,1'S)- 65	75
(1R,2R,1'S)- 54	Ph	Py	(1R,2R,1'S)- 66	60
(1S,2S,1'S)- 55	Ph	Bpy	(1S,2S,1'S)- 67	50
(1R,2S,1'S)- 62	Py	Ph	(1R,2S,1'S)- 68	70
(1S,2R,1'S)- 62	Py	Ph	(1S,2R,1'S)- 68	73
(1S,2R,1'S)- 63	Bpy	Ph	(1S,2R,1'S)- 69	90
(1R,2S,1'S)- 63	Bpy	Ph	(1R,2S,1'S)- 69	80

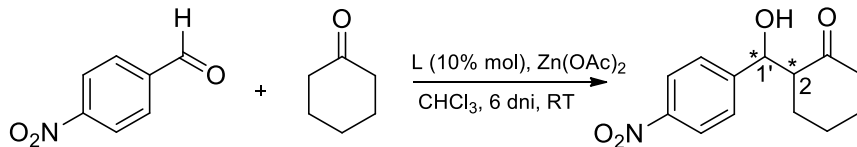
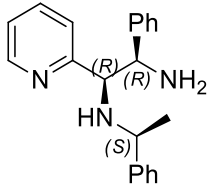
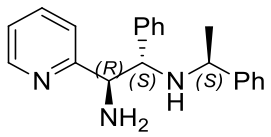
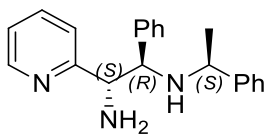
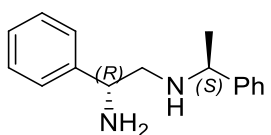
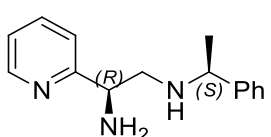
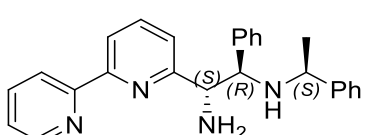


Schemat 21. Struktury otrzymanych *vic*-diamin **64-69** w reakcji Staudingera

3.5.5 Zastosowanie otrzymanych chiralnych amin jako ligandów w asymetrycznej reakcji aldolowej.

Otrzymane wcześniej chiralne diaminy były testowane jako ligandy kompleksujące Zn^{2+} w asymetrycznej reakcji aldolowej pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem. Reakcję prowadzono w chloroformie, pod Ar, w temperaturze pokojowej przez 6 dni (Tabela 10). Najlepsze wyniki stereochemiczne obserwowano dla diaminy (1*S*,2*R*,1'*S*)-**69** zawierającej fragment 2,2'-bipirydyny. Produkt powstawał w formie mieszaniny diastereoizomerów *syn/anti* w stosunku odpowiednio ok 7:3 oraz 42% *ee* dla (2*S*,1'*R*)-*anti*. Zastosowanie diaminy zawierającej pirydynę (1*S*,2*R*,1'*S*)-**68** prowadziło do wzrostu diastereoselektywności, produkt otrzymano w stosunku 8:2 dla *syn/anti*, lecz obserwowano znaczny spadek enancjoselektywności. Obniżenie temperatury reakcji nie wpływało na zwiększenie efektów katalitycznych użytych ligandów.

Tabela 10. Wyniki stereoselektywnej reakcji aldolowej.

Chiralny ligand	Wydajność [%] ^a	<i>dr</i> <i>er</i> ^b
		
	68	<i>syn/anti</i> 64 : 36 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 55 : 45, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 42 : 58
	52	<i>syn/anti</i> 47 : 53 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 62 : 38, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 54 : 46
	54	<i>syn/anti</i> 81 : 19 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 35 : 65, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 54 : 46
	70	<i>syn/anti</i> 50 : 50 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 66 : 34, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 41 : 59
	40	<i>syn/anti</i> 52 : 48 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 50 : 50, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 62 : 38
	62	<i>syn/anti</i> 72 : 28 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 57 : 43, (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 29 : 71

^a Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn* i *anti*. ^b Przypisanie konfiguracji na podstawie danych literaturowych [41].

3.6 Synteza pochodnych tiomocznikowych

Kolejny etap badań związany był z syntezą pochodnych mocznikowych oraz tiomocznikowych. Związki te, są bardzo interesujące ze względu na swoje właściwości zarówno katalityczne jak i farmakologiczne. Dobrze znane są liczne tego typu pochodne, które wykazują efekty terapeutyczne, np. urea-uracils [79]. Z drugiej strony, chiralne pochodne tiomocznikowe są używane jako katalizatory w reakcjach asymetrycznych

[80–83]. Z dotychczasowych doniesień literaturowych wynika, że mogą one być stosowane jako skuteczne organokatalizatory, między innymi w reakcjach Mannicha [84], alkiłowania Friedla-Craftsa [85], Henryego [86] oraz Michaela [87]. Jednak wszystkie te katalizatory, dające pozytywne wyniki w wymienionych reakcjach, mają też swoje ograniczone zakresy stosowalności.

W realizowanych badaniach otrzymano pochodne mocznikowe **70**, **72** oraz tiomocznikowe **71** poprzez prostą reakcję z odpowiednim izocyjaniem lub izotiocyjaniem w CH₂Cl₂ (Tabela 11). Początkowo reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, lecz produkt powstawał z niską wydajnością, a w mieszaninie poreakcyjnej obecne były produkty uboczne. Obniżenie temperatury do -78 °C pozwoliło na otrzymanie docelowej pochodnej z wydajnością 53-80% (Tabela 11).

Tabela 11. Synteza pochodnych mocznikowych oraz tiomocznikowych.

$$\text{R}^1\text{-CH}_2\text{-NH}_2 + \text{R}^2\text{-CH}_2\text{-NH-Ph} + \text{F}_3\text{C-C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)\text{-NCX} \xrightarrow[-78\text{ }^\circ\text{C, 1 h}]{\text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{F}_3\text{C-C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)\text{-NH-C(=X)-NH-CH(R}^1\text{)-CH(R}^2\text{)-Ph}$$

$$\text{R}^1 = \text{Ph, py, bpy}$$

$$\text{R}^2 = \text{H, Ph}$$

$$\text{X} = \text{O, S}$$

Substrat	R ¹	R ²	X	Wydajność [%]	Produkt
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 68	Py	Ph	O	53	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 70
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 68	Py	Ph	S	80	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 71
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 68	Py	Ph	O	80	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 70
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 69	Bpy	Ph	O	63	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 72

Otrzymane przez nas chiralne ligandy zostały użyte w różnych reakcjach katalitycznych m.in, Michaela, Henryego oraz aldolowej. Przeprowadzono reakcję Henryego między benzaldehydem a nitrometanem katalizowaną jonami Cu (II). Niestety, zastosowanie otrzymanych ligandów **70-72** nie skutkowało otrzymaniem produktu. W reakcji Michaela użyto otrzymaną pochodną tiomocznikową (1*S*,2*R*,1'*S*)-**70** jako organokatalizator. Reakcję prowadzono między chalkonem a nitrometanem przez 5 dni w temperaturze pokojowej w CH₂Cl₂. Otrzymano produkt z konwersją zaledwie 20% oraz 16% *ee*. Ze względu na niski wynik tej reakcji, pozostałe pochodne tio- oraz mocznikowe nie były testowane. Następnie zastosowano reakcję aldolową między

p-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem, w temperaturze pokojowej przez 6 dni (Tabela 12). Najlepsze efekty katalityczne 60% *ee* dla *2S,1'R* (*anti*) uzyskano w wyniku użycia jako liganda pochodnej mocznikowej (*1R,2S,1'S*)-**70**. Dodatkowo, próba obniżenia temperatury skutkowała całkowitym zahamowaniem reakcji.

Tabela 12. Wyniki stereoselektywnej reakcji aldolowej z zastosowaniem mocznikowych oraz tiomocznikowych ligandów.

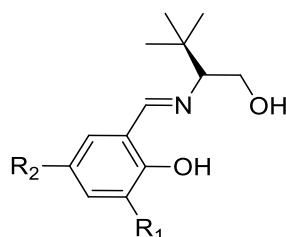
Chiralny ligand	Konwersja substratu [%] ^a	<i>dr</i> <i>er</i> ^b
	98	<i>syn/anti</i> 69:31 (<i>2R,1'R</i>) : (<i>2S,1'S</i>) 54 : 46 , (<i>2R,1'S</i>) : (<i>2S,1'R</i>) 29 : 71
	62	<i>syn/anti</i> 66 : 34 (<i>2R,1'R</i>) : (<i>2S,1'S</i>) 60 : 40 , (<i>2R,1'S</i>) : (<i>2S,1'R</i>) 33 : 67
	60	<i>syn/anti</i> 56 : 44 (<i>2R,1'R</i>) : (<i>2S,1'S</i>) 54 : 46 , (<i>2R,1'S</i>) : (<i>2S,1'R</i>) 20 : 80

^a Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn* i *anti*. ^b Przypisanie konfiguracji na podstawie danych literaturowych [41].

3.7 Synteza zasad Schiffa

W kolejnym etapie badań otrzymano związki które w swojej budowie przypominają cząsteczki ligandów salenowych. Są one bardzo szeroko stosowane w chemii asymetrycznej jako chiralne katalizatory o uprzywilejowanej strukturze [88]. Do klasyki (E. Jacobsen i inni) należą *C*₂-symetryczne ligandy salenowe, otrzymywane

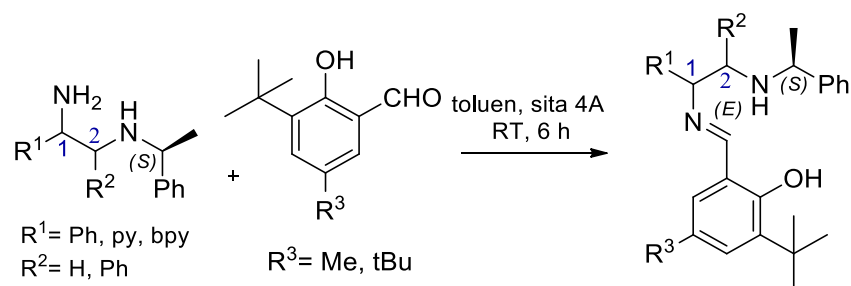
z chiralnych diamin w reakcji z odpowiednim aldehydem [89]. Pierwszy znaczący C₁-symetryczny chiralny ligand (Rysunek 11) dla reakcji sulfoksydacji został zaprojektowany przez grupę C. Bolma [90] a potem J. Skarżewskiego [91]. W 2012 roku Stingl i współpracownicy [92] opracowali kolejne niesymetryczne cząsteczki kompleksujące jony Fe³⁺. Użycie tych katalizatorów skutkowało otrzymaniem produktów sulfoksydacji i epoksydacji z wysoką wydajnością, lecz niską enancjoselektywnością.



Rysunek 11. Przykład C₁-symetrycznego chiralnego liganda.

Dotychczasowe badania pokazują duży potencjał tych związków jako katalizatorów w reakcjach asymetrycznych. Pomimo, iż były one szeroko badane, wciąż znajduje się pewna grupa ligandów niesymetrycznych o niezbadanych zastosowaniach katalitycznych. Z tego względu, w naszym projekcie otrzymaliśmy odpowiednie pochodne, zawierające fragmenty pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny. Odpowiednią diaminę oraz pochodną aldehydową mieszano z aktywowanymi sitami molekularnymi 4A w toluenie w temperaturze pokojowej, w wyniku czego otrzymano produkty **73-76** z wydajnościami 60-70 %. Jedynie w wyniku reakcji diaminy (1*S*,2*R*,1'*S*)-**69** zawierającej fragment 2,2'-bipirydyny, produkt powstał z bardzo niewielką wydajnością 10% (Tabela 13).

Tabela 13. Synteza zasad Schiffa za pomocą reakcji diamin z aldehydami.



Diamina	R ¹	R ²	R ³	Wydajność [%]	Produkt
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 68	Py	Ph	tBu	68	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 73
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 68	Py	Ph	Me	70	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 74
(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 64	Ph	H	tBu	60	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 75
(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 64	Ph	H	Me	68	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 76
(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 69	Bpy	Ph	tBu	10	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 77

Otrzymane chiralne ligandy zostały zbadane jako katalizatory w reakcjach asymetrycznych. Początkowo otrzymane związki były użyte w reakcji utleniania tioanizolu za pomocą H₂O₂ w obecności soli VO(acac)₂ lub FeCl₃ *6H₂O. Obserwowano całkowitą konwersję, lecz produkt powstawał w formie mieszaniny racemicznej. Zastosowano także asymetryczną reakcję aldolową między *p*-nitrobenzaldehydem a cykloheksanonem, w obecności Zn(Ac)₂ w temperaturze 0-4°C. Najlepsze wyniki zaobserwowano dla pochodnej (1*S*,2*R*,1'*S*)-**77** zawierającej 2,2'-bipirydynę, produkt otrzymano z 60% konwersją w postaci mieszaniny diastereomerycznej syn/anti w stosunku 56:46, oraz 60% *ee* dla (2*S*,1'*R*)-*anti*. Pewną stereoindukcję obserwowano także dla (1*S*,2*R*,1'*S*)-**74** - 46% *ee* dla (2*S*,1'*R*)-*anti* (Tabela 14).

Tabela 14. Wyniki stereoselektywnej reakcji aldolowej z zastosowaniem zasad Schiffa jako chiralnych ligandów.

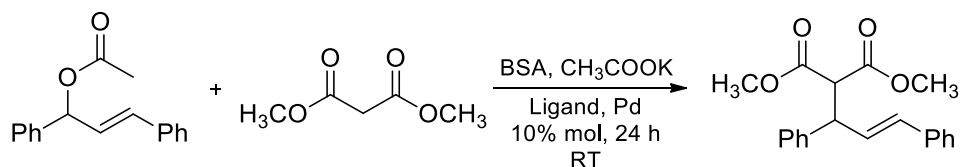
Chiralny ligand	Wydajność [%] ^a	<i>dr</i> <i>er</i> ^b
	98	<i>syn/anti</i> 76 : 24 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 60 : 40 , (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 27 : 73
	100	<i>syn/anti</i> 64 : 46 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 57 : 43 , (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 55 : 45
	99	<i>syn/anti</i> 82 : 18 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 57 : 43 , (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 54 : 55
	60	<i>syn/anti</i> 56 : 44 (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>) 54 : 46 , (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) 20 : 80

^a Łączna konwersja dla obu diastereoizomerów *syn* i *anti*. ^b Przepisanie konfiguracji na podstawie danych literaturowych [41].

Badano także właściwości katalityczne ligandów (1*R*,2*S*,1'*S*)-**74**, (1*R*,1'*S*)-**75** oraz (1*R*,1'*S*)-**76** w katalizowanej Pd reakcji Trosta-Tsuji [93]. Modelową reakcję prowadzono pomiędzy malonianem dimetylu i octanem *rac*-1,3-difenylo-2-propenyłu w dichlorometanie, z BSA, CH₃COOK i dimerem chlorku allilopalladu wobec 10% molowych chiralnego liganda przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Najlepszy efekt katalityczny 49% *ee* dla *S* produktu zaobserwowano, gdy zastosowano ligand (1*R*,2*S*,1'*S*)-**74** (tabela 15). Obniżenie temperatury reakcji do -18 °C skutkowało wydłużeniem czasu reakcji do 96 h, lecz znacznym wzrostem enancjoselektywności do 71% *ee* (*S*) (Tabela 15). Zastosowanie ligandów (2*R*,1'*S*)-**75** oraz (2*R*,1'*S*)-**76** prowadziło

do powstania produktu w obu przypadkach z 38% *ee* dla enancjomeru *R* (Tabela 15). Konfigurację powstającego enancjomeru przypisano na podstawie porównania otrzymanych wyników HPLC z literaturowymi [94].

Tabela 15. Katalityczna reakcja Trosta-Tsuji.

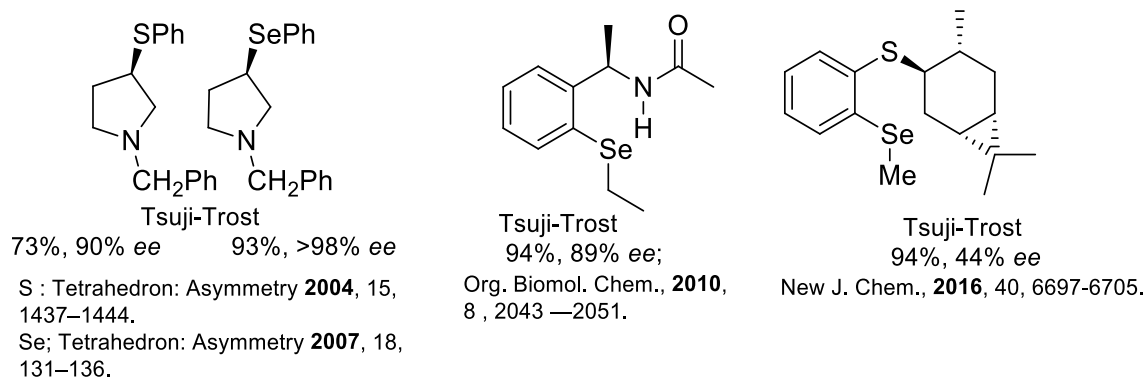


Chiralny ligand	Konwersja [%]	<i>ee</i> [%]
	98	49 (<i>S</i>) 71 (<i>S</i>) (-18°C)
	66	38 (<i>R</i>)
	69	38 (<i>R</i>)

Otrzymane mono aldiminy **73–76** były także badane jako chiralne organokatalizatory w reakcji Michaella pomiędzy malonianem dimetylowym a *E*-2-nitroetenylbenzenem w CH₂Cl₂. Produkt powstawał z dobrą wydajnością, lecz bardzo niską enancjoselektywnością.

3.8 Synteza pochodnych tioeterowych oraz selenoeterowych

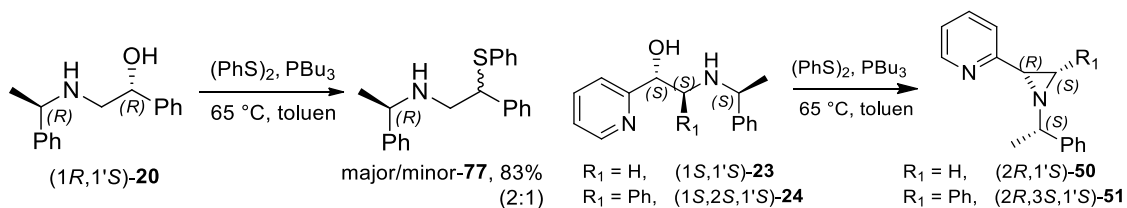
Właściwości katalityczne kompleksów metali stosowanych w reakcjach asymetrycznych zależą od skoordynowanego metalu i topologii chiralnego liganda. Istotny jest również elektronowy charakter grup wiążących metal [95,96]. Ich właściwości σ -donating oraz π -accepting (back-bonding) wpływają na reaktywność kluczowych kompleksów katalitycznych. Ważną rolę w katalizie asymetrycznej odgrywają chiralne ligandy siarkowe [97–99] i selenowe [100,101], oprócz najczęściej stosowanych ligandów będących donorami fosforu i azotu [88,95,96]. W szczególności reakcje asymetrycznego allilowania katalizowane przez Pd (reakcja Tsuji-Trosta) [93,102–108] często są przeprowadzane w obecności ligandów z grupami siarczkowymi, selenkowymi i diselenkowymi, czego przykładem są chiralne ligandy przedstawione na schemacie 22. W literaturze znajduje się umiarkowana liczba podobnych katalizatorów stosowanych w reakcji Tsuji-Trosta [99,108–112]. Interesujące jest wzajemne oddziaływanie między azotem pirydynowym a siarką lub selenem, z tego względu ligandy te zasługują na dalsze badania. W ten sposób opracowaliśmy enancjoselektywną transformację łatwo dostępnych chiralnych β -aminoalkoholi zawierających jednostkę pirydyny do nowych pochodnych S i Se.



Schemat 22. Przykłady chiralnych ligandów azotowo-siarkowych i selenowych.

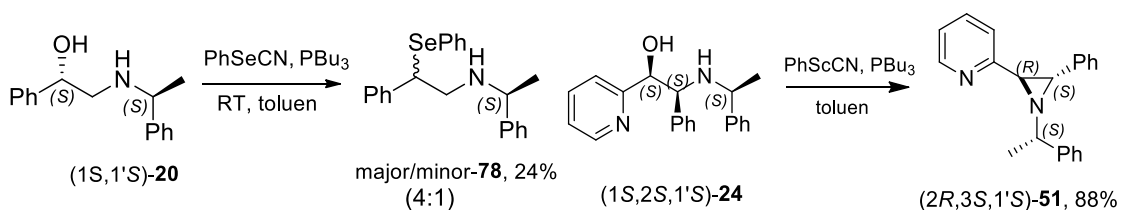
W celu przygotowania chiralnych ligandów będących donorami N, S [113], zastosowaliśmy warunki reakcji Haty (Bu_3P , $(\text{PhS})_2$, w toluenie w atmosferze Ar, w szczelnie zamkniętej probówce w temperaturze 65 °C [114–116]. W reakcji aminoalkoholu $(1R,1'S)$ -**20**, odpowiednia pochodna fenylosulfanylowa **77** została otrzymana z dobrą wydajnością (Schemat 23), ale produkt otrzymano jako mieszaninę obu

diastereomerów (ok. 2: 1). Użycie aminoalkoholi pirydynowych (**23** i **24**), prowadziło do uzyskania jedynie bardzo małej ilości odpowiednich azyrydyn **50** oraz **51**, zamiast pożądanych związków zawierających siarkę.



Schemat 23. Użycie reakcji Haty do syntezy pochodnych siarkowych.

W celu otrzymania odpowiednich pochodnych selenoeterowych zastosowaliśmy procedurę Grieco (Bu_3P , PhSeCN , w toluenie pod Ar, w $25\text{ }^\circ\text{C}$) [117–119], (Schemat 24). Do reakcji modelowej wybraliśmy aminoalkohol $(1S,1'S)\text{-20}$. Grupa hydroksylowa została aktywowana jako sól oksyfosfoniowa i poddana reakcji z anionem fenyloselenku, silniejszym nukleofilem, dając mieszaninę diastereomerycznych produktów bezpośredniej substytucji **78** (4: 1) (Schemat 24). Jednak gdy użyliśmy aminoalkoholu $(1S,2S,1'S)\text{-24}$ w tej reakcji, otrzymaliśmy azyrydynę $(2R,3S,1'S)\text{-51}$ z 88% wydajnością, zamiast związku selenu.

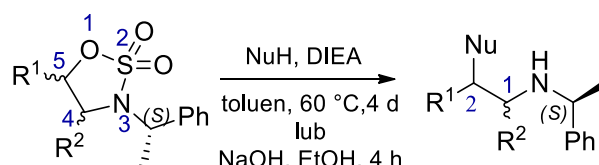


Schemat 24. Użycie reakcji Grieco do syntezy pochodnych selenowych.

Ze względu na brak selektywności w opisaną wyżej metodzie, zmieniono procedurę i podobnie jak wcześniej (patrz str. 72) zastosowano nukleofilowe otwarcie odpowiednich cyklicznych sulfonamidów **59-61**. Związki te otrzymano z aminoalkoholi w reakcji z SOCl_2 , a potem NaIO_4 (Schemat 19, str. 72). Początkowo reakcję z nukleofilem siarkowym prowadzono w obecności diizopropylotetyloaminy (DIEA) w toluenie przez 4 dni w $60\text{ }^\circ\text{C}$, w wyniku czego otrzymano odpowiednie pochodne siarkowe $(2R,1'S)\text{-77}$, $(1R,2S,1'S)\text{-79}$ z wydajnością 49% oraz 30% (Metoda A) (Tabela 16). Niezadawalający postęp reakcji dla pochodnej pirydynowej skłonił nas do zmiany warunków reakcji. Związek $(4R,5R,1'S)\text{-60}$ mieszano z tiofenolem w obecności 1.5 eq

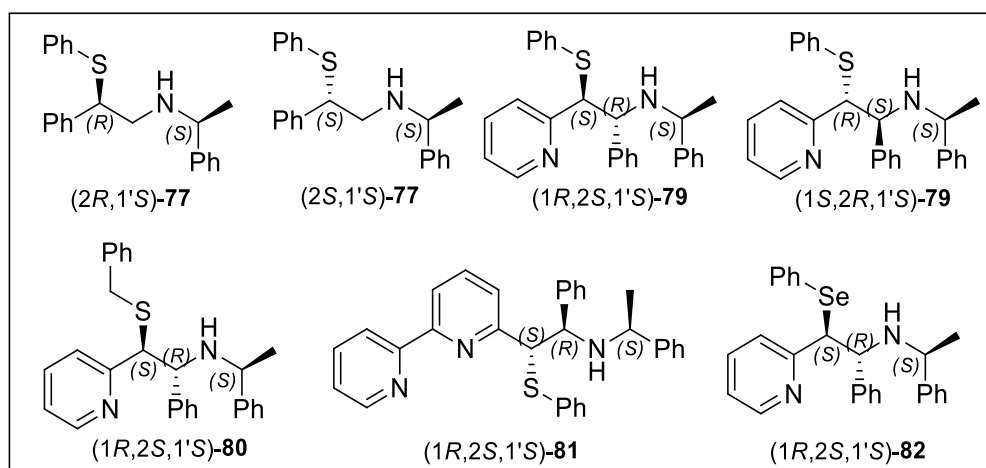
zawiesiny NaOH w etanolu, w wyniku czego otrzymano produkt (1*R*,2*S*,1'*S*)-**79** z wyższą wydajnością - 58%. Dodatkowo, zastosowanie tej procedury pozwoliło skrócić czas reakcji z 4 dni do 4h (Metoda B) (Tabela 16). W analogiczny sposób otrzymano pozostałe pochodne siarkowe (2*S*,1'*S*)-**77** (1*R*,2*S*,1'*S*)-**80**, (1*R*,2*S*,1'*S*)-**81** oraz pochodną selenową (1*R*,2*S*,1'*S*)-**82**. Strukturę otrzymanych pochodnych tioeterowych oraz selenoeterowych przedstawiono na Schemacie 25.

Tabela 16. Reakcje otwarcia cyklicznych sulfonamidów.



Substrat	R ¹	R ²	NuH	Wydajność [%]	Produkt
(5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 59	Ph	H	PhSH	49	(2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 77
(5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 59	Ph	H	PhSH	21 ^a	(2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 77
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 60	Py	Ph	PhSH	30,58 ^a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 79
(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 60	Py	Ph	PhSH	5 ^b	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 79
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 60	Py	Ph	PhCH ₂ SH	47 ^a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 80
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 61	Bpy	Ph	PhSH	56 ^a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 81
(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 60	Py	Ph	PhSeH	10 ^a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 82

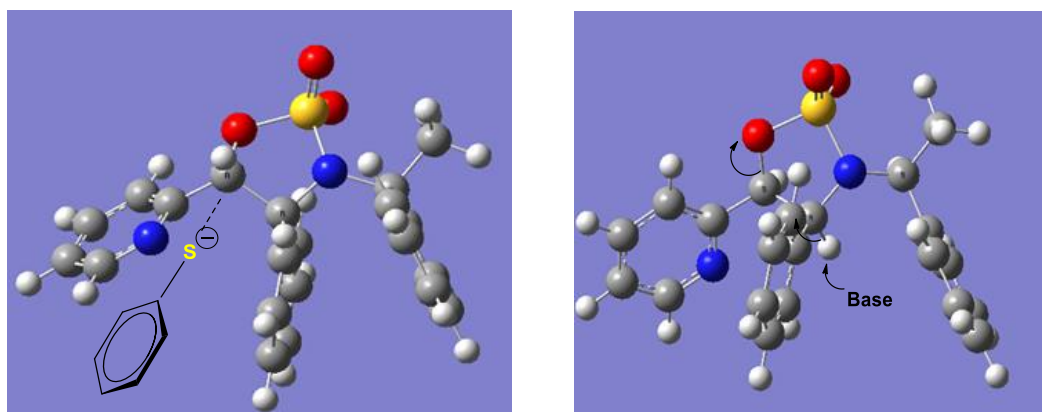
^a użycie Metody B (1.5 eq NaOH w EtOH), ^b zidentyfikowany za podstawie ¹H NMR



Schemat 25. Struktura otrzymanych pochodnych tioeterowych oraz selenoeterowych.

Zastosowanie Metody A w reakcji (4*S*,5*S*,1'*S*)-**60** z PhSH skutkowało znacznym spadkiem wydajności, wyizolowano tylko 5% produktu (zidentyfikowany na podstawie

^1H NMR). W mieszaniny reakcyjnej znajdował się nieprzereagowany substrat, który w łatwo można było wydzielić. Natomiast użycie Metody B, prowadziło częściowo do reakcji eliminacji (sygnał w widmie ^1H NMR, $\delta \sim 10$ ppm odpowiada powstającej enaminiem, Część eksperymentalna: Rysunek 12). Aby wyjaśnić te zjawiska, oba epimeryczne cykliczne sulfonamidy **60** zostały poddane modelowaniu przy użyciu optymalizacji geometrii DFT*** (Rysunek 11) [31]. Uzyskane struktury wyjaśniają obserwowaną diastereoselektywność. Zatem dla (4*R*,5*R*,1'*S*)-**60**, obserwowany atak nukleofilowy na C-5 mógł mieć miejsce, podczas gdy dla (4*S*,5*S*,1'*S*)-**60**, odpowiedni produkt substytucji powstał w bardzo małej ilości (5%), z powodu zawady przestrzennej (Rysunek 12). Ponadto lokalizacja *trans* grupy opuszczającej na C-5 i atomu wodoru na C-4 w reakcji w obecności NaOH spowodowała obserwowaną eliminację.



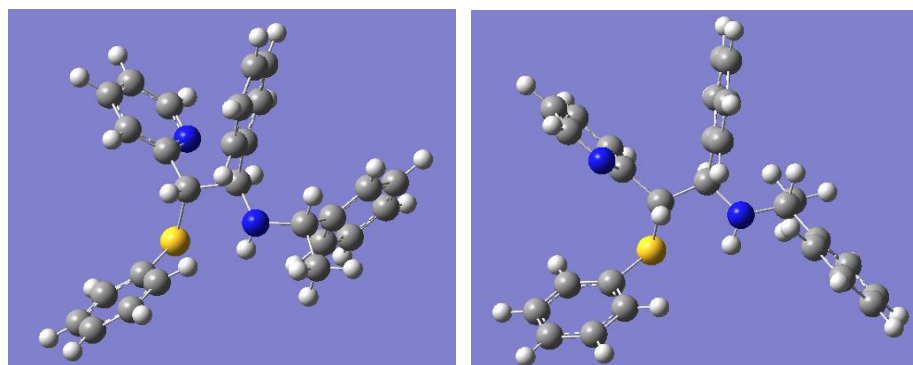
Rysunek 12. Geometria molekularna struktur o najniższej energii zoptymalizowana na poziomie DFT dla (4*R*,5*R*,1'*S*)-**57** (po lewej) i (4*S*,5*S*,1'*S*)-**57** (po prawej).

W celu potwierdzenia konfiguracji związku **79** przeprowadzono optymalizację geometrii DFT [31]. Zastosowano analogiczną procedurę obliczeń jak w przypadku *N*-epimerów otrzymanych azyrydyn (Tabela 17, Rysunek 13).

*** Dziękuję Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu za przydział czasu komputerowego.

Tabela 17. Porównanie eksperymentalnych i obliczonych DFT/GIAO przesunięć chemicznych ^1H NMR dla (1*R*,2*S*,1'*S*)-**78** oraz (1*S*,2*R*,1'*S*)-**78**.

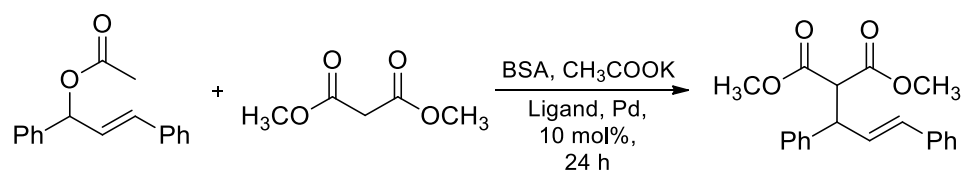
Sygnał	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 78		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 78	
	DFT δ , ppm	Eksperymentalne δ , ppm	DFT δ , ppm	Eksperymentalne δ , ppm
H-2	4.37	4.46	5,15	4,54
H-3	4.49	3.95	4,43	4,48
1-CH	3.63	3.46	4,49	3,68
CH ₃	1.44	1.33	1,54	1,36



Rysunek 13. Geometria molekularna struktur o najniższej energii (1*R*,2*S*,1'*S*)-**79** (po lewej) i (1*S*,2*R*,1'*S*)-**79** (po prawej).

Otrzymane związki **77**, **79-82** były przez nas stosowane jako chiralne ligandy kompleksujące Pd w reakcji Trosta-Tsuiji [93,102–108]. Do reakcji modelowej wybrano octan chalkonu, malonian dimetylowy, BSA oraz CH₃COOK. Używano 10 mol% chiralnego liganda, a całość mieszano przez 24 h w atmosferze argonu. Obserwowano powstanie produktu z niemal całkowitą konwersją. Najlepsze efekty katalityczne 58% *ee* dla *S* enancjomeru, otrzymano z użyciem (1*R*,2*S*,1'*S*)-**79**, w temperaturze pokojowej (Tabela 16). Następnie zbadano wpływ temperatury reakcji na wynik stereochemiczny. Jej obniżenie do 0-4 °C skutkowało wzrostem enancjoselektywności do 70% *ee* (*S*), z kolei -18 °C dało 75% *ee* (*S*) (Tabela 19). Dalsze obniżenie temperatury nie wpływało na nadmiar enancjomeryczny w powyższej reakcji. Stereochemię produktu określono poprzez porównanie otrzymanych wyników z danymi literaturowymi [94]. W przypadku braku ugrupowania pirydynowego (jak w przypadku ligandów **77**) powstał racemat lub przeważnie przeciwny produkt *R* (Tabela 18).

Tabela 18. Zastosowanie chiralnych ligandów **77**, **79-81** w reakcji Trosta-Tsuji.



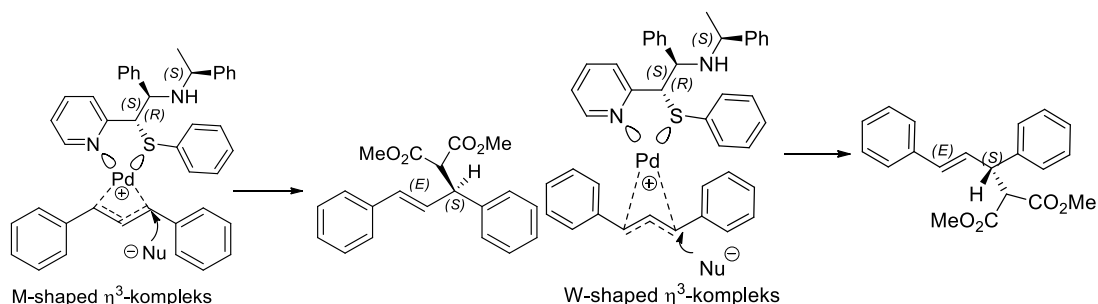
Chiralny ligand	Konwersja [%] ^a	<i>ee</i> ^b
	15	Rac
	30	31(<i>R</i>)
	100	58 (<i>S</i>)
	89	13 (<i>R</i>)
	98	26 (<i>S</i>)
	70	50 (<i>S</i>)

Tabela 19. Optymalizacja temperatury reakcji dla liganda (1*R*,2*S*,1'*S*)-**79**.

Temperatura [°C]	Konwersja [%]	<i>ee</i>	Czas [h]
RT	100	58 (<i>S</i>)	24
0-4	97	70 (<i>S</i>)	48
-18	75	75 (<i>S</i>)	96
-30	5	73 (<i>S</i>)	10

Obserwowany stereochemiczny wynik allilowego alkilowania katalizowanego przez (1*R*,2*S*,1'*S*)-**79**, tj. tworzenie głównie produktu o konfiguracji (*S*), można

wytłumaczyć preferowanym atakiem nukleofilowym w pozycji *trans* części allilowej pośredniego kompleksu η^3 -allilopalladu z (1*R*, 2*S*, 1'*S*)-**79** (Rysunek 14).



Rysunek 14. Stereochemiczny wynik reakcji Tsuji-Trost katalizowanej przez kompleks (1*R*, 2*S*, 1'*S*)-**79**- Pd.

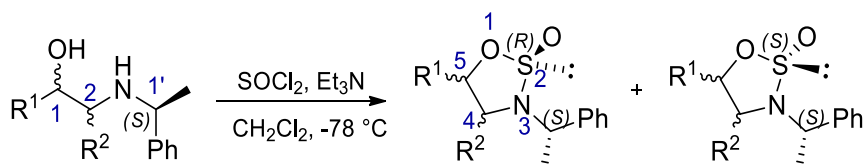
Tak więc, zarówno dla pośrednich kompleksów η^3 -allilowych o kształcie W, jak i M, addycja nukleofilowa doprowadziła do otrzymania produktu (*S*). Ogólnie rzecz biorąc, enancjoselektywność w reakcji Tsuji-Trosta zależy zarówno od sterycznych, jak i elektronowych właściwości kompleksów allilowych η^3 palladu [102–108]. Atakujący nukleofil korzystnie zbliża się do skompleksowanego układu π -allilowego w miejscu przeciwnym do bardziej π akceptorowego centrum liganda. Tak więc, w przypadku ligandów typu N (sp^2) - eter chalogenu, nukleofil zbliża się z kierunku *trans* do bardziej π akceptorowej iminy (tutaj: azot pirydynowy) [120,121]. W przypadku ligandów typu N (sp^3 , silny donor σ) - tioeter (bardziej π akceptorowy), ogólnie preferowany jest atak *trans* w stosunku do koordynującej siarki [72,122]. Tendencja ta może odpowiadać za obserwowany wynik stereochemiczny reakcji katalizowanej przez (2*S*, 1'*S*)-**77**, w której główny produkt w reakcji Tsuji-Trosta występował w konfiguracji (*R*), podczas gdy odpowiednia pochodna pirydyny (1*S*, 2*R*, 1'*S*)-**79** dawała (*S*)-produkt o znacznej wartości *ee*.

Przeprowadziliśmy również reakcję pomiędzy octanem *rac*-1,3-difenylo-2-propenyli i acetyloacetonem, z wykorzystaniem liganda (1*R*, 2*S*, 1'*S*)-**79**. Produkt powstał z wydajnością 14% oraz 20% *ee* dla enancjomeru *S*. Podobna reakcja z acetoocetanem etylu dała mieszaninę obu diastereomerów (ok. 1: 1) z 95% wydajnością i 20% *ee* dla każdego z nich.

3.9 Synteza pochodnych sulfinamidowych

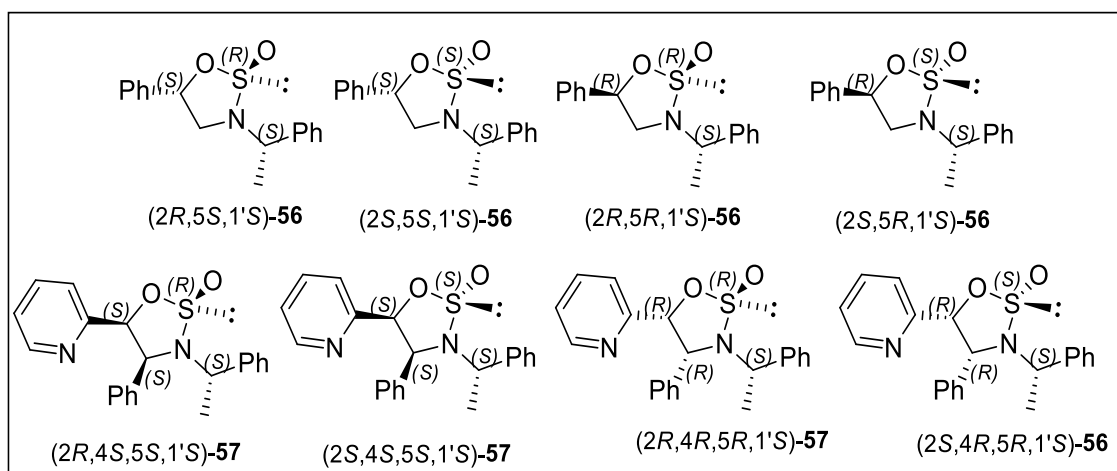
Otrzymaliśmy także serię pochodnych sulfinamidowych, które zdawały się wykazywać duży potencjał syntetyczny [123–125]. Synteza składała się z dwóch etapów. W pierwszym otrzymane zostały odpowiednie N-sulfinamidy **56**, **57** za pomocą reakcji z chlorkiem tionylu oraz TEA w CH₂Cl₂ w -78 °C [76]. Produkt powstał w formie mieszaniny diastereoizomerów w stosunku 1:1, które w łatwy sposób zostały rozdzielone na kolumnie chromatograficznej (Tabela 20, Schemat 26). Oznaczona struktura krystalograficzna oraz obliczenia DFT/GIAO dowodzą poprawnie przypisywanej konfiguracji na atomie siarki.

Tabela 20. Synteza chiralnych pochodnych sulfinamidowych.



Aminoalkohol	R ¹	R ²	Wydajność [%] ^a	Produkt (1:1) ^b
(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 20	Ph	H	82	(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56 : (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56
(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 20	Ph	H	79	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56 : (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 24	Py	Ph	75	(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 57 : (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 57
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 24	Py	Ph	78	(2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 57 : (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 57

^a łączna wydajność dla obu diastereoizomerów; ^bprodukty otrzymano jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów na atomie S w cc. 1: 1, które rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.



Schemat 26. Struktury otrzymanych N-sulfinamidów.

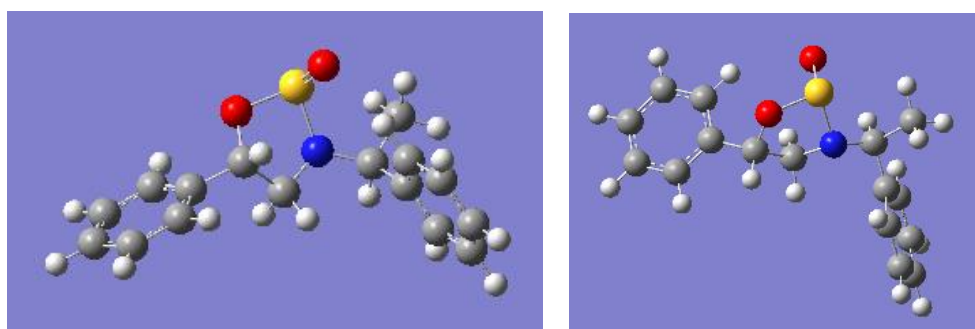
W celu potwierdzenie stereochemii otrzymanych produktów, przeprowadzono optymalizację geometrii metodą DFT^{†††} z wykorzystaniem kodu Gaussa [31]. Zastosowano analogiczną procedurę obliczeń DFT jak w przypadku N-epimerów otrzymanych azyrydyn. (Tabela 21-22, Rysunek 15).

Tabela 21. Porównanie eksperymentalnych i obliczonych DFT/GIAO przesunięć chemicznych ¹H NMR dla (5*S*,1'*S*)-**56**.

Sygnał	DFT, δ (ppm)		Eksperyment, δ (ppm)	
	<i>R_S</i>	<i>S_S</i>	<i>R_S</i>	<i>S_S</i>
H-1	6.07	5.58	6.03	5.43
H-2	4.74	4.22	4.33	4.10
H-3	3.08	3.48	3.77	3.22
H-4	3.53	3.49	3.28	3.20
1'-CH ₃	1.98	1.85	1.59	1.75

Tabela 22. Porównanie eksperymentalnych i obliczonych DFT przesunięć chemicznych ¹³C NMR dla (5*S*,1'*S*)-**56**.

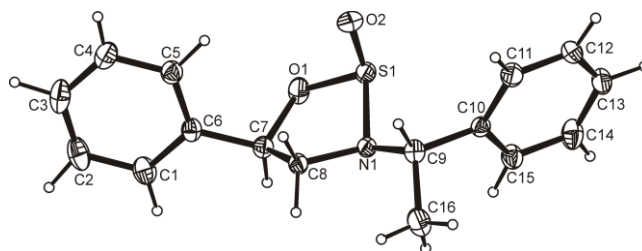
Sygnał	DFT, δ (ppm)		Eksperyment, δ (ppm)	
	<i>R_S</i>	<i>S_S</i>	<i>R_S</i>	<i>S_S</i>
C-1	84.5	90.5	84.6	88.7
C-2	56.9	60.1	52.9	54.0
C-3	59.7	61.6	57.0	57.8
C-4	20.9	25.8	22.6	22.7



Rysunek 15. Geometria molekularna struktur o najniższej energii zoptymalizowana na poziomie DFT dla (2*S*,5*R*,1'*S*)-**56** (po lewej) i (2*S*,5*S*,1'*S*)-**56** (po prawej).

^{†††} Za przeprowadzone obliczenia dziękuję p. prof. P. J. Boratyńskiemu; dziękuję także Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu za przydział czasu komputerowego.

W celu dodatkowego potwierdzenia konfiguracji na atomie siarki, przygotowana została struktura krystalograficzna dla diastereoizomeru (2*S*,5*R*,1'*S*)-**56** (Rysunek 16).^{***}

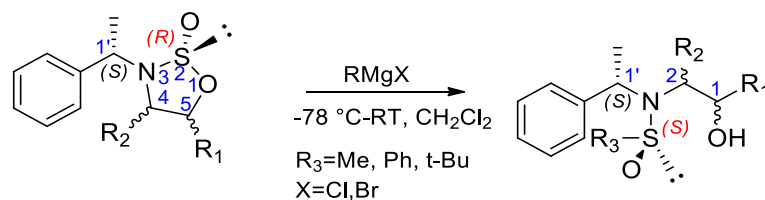


Rysunek 16. Struktura krystalograficzna dla (2*S*,5*R*,1'*S*)-**56**.

W drugim etapie syntezy planowaliśmy otrzymać chiralne N-sulfotlenki z wykorzystaniem dobrze znanej metody [126–130], która po raz pierwszy została opisana w 1972 roku przez L. Wudla i współpracowników. Wówczas jako materiał wyjściowy została użyta efedryna [126]. Strategia ta zakłada otrzymanie w pierwszym etapie chiralnych sulfinamidów, które następnie są poddane reakcji z kolejnym odczynnikiem Grignarda dając pożądaną produkt. W pierwszym etapie otrzymane wcześniej związki **56** oraz **57** poddano reakcji z różnymi odczynnikami Grignarda. Reakcję prowadzono w początkowo w THF pod argonem przez 6h (-78 °C - temp. pokojowa), lecz obserwowano niskie wydajności reakcji. Zmiana rozpuszczalnika na CH₂Cl₂ skutkowałą znacznym wzrostem wydajności. W wyniku tej reakcji otrzymano szereg chiralnych związków **83–87** z wydajnościami 25-80%. Zaobserwowano, iż w reakcji z tBuMgBr tylko stereoizomer (2*R*,5*S*,1'*S*)-**56** oraz (2*R*,4*S*,5*S*,1'*S*)-**57** był reaktywny, w wyniku czego otrzymano pożądaną produkt (1*S*,1'*S*,*S*_S)-**85** oraz (1*S*,2*S*,1'*S*,*S*_S)-**86** (Tabela 23). Zgodnie z oczekiwaniem, obserwowaliśmy inwersję konfiguracji na atomie siarki. Przeprowadzenie próby substytucji nukleofilowej na atomie siarki z kolejnym związkiem Grignarda, butylolitem czy amidkiem sodu nie powiodły się. Tym niemniej, otrzymana została seria nowych, kompleksujących pochodnych o trzech lub czterech stereogenicznych centrach.

^{***} Za przeprowadzoną analizę rentgenowską dziękuję p. prof. Ilonie Turowskiej-Tyrk

Tabela 23. Reakcje otrzymanych sulfinamidów z związkami Grignarda.



Konfiguracja substratu	R ₁	R ₂	R ₃	Wydajność [%]	Konfiguracja Produktu
(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-CH ₃	26	(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> , <i>S</i> _s)- 83
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-CH ₃	28	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i> , <i>R</i> _s)- 83
(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-Ph	58, 85 ^a	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i> , <i>R</i> _s)- 84
(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-Ph	45	(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> , <i>R</i> _s)- 84
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-Ph	80 ^a	(1 <i>R</i> ,1' <i>S</i> , <i>S</i> _s)- 84
(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-tBu	25	(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i> , <i>S</i> _s)- 85
(2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-tBu	Brak reakcji	-
(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 56	Ph	H	-tBu	Brak reakcji	-
(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)- 57	Py	Ph	-tBu	67 ^a	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,1' <i>S</i> , <i>S</i> _s)- 86
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 57	Py	Ph	-Ph	50	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,1' <i>S</i> , <i>S</i> _s)- 87
(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,1' <i>S</i>)- 57	Py	Ph	-tBu	Brak reakcji	-

^a Zmiana rozpuszczalnika na CH₂Cl₂ skutkowała znacznym poprawieniem wydajności.

Seria otrzymanych chiralnych N-sulfinamidów będzie w przyszłości wykorzystana w badaniach katalitycznych. Wstępne wyniki wykazały że w reakcji pomiędzy nitrometanem a benzaldehydem wobec octanu miedzi (II) oraz (1*S*,2*S*,1'*S*,*S*_s)-**86**, produkt powstawał z konwersją do 60%, lecz bardzo niskim nadmiarem enancjomerycznym. Jak dotąd, najlepsze efekty uzyskano w reakcji między β-nitrostyrenem a malonianem dimetylowym. Użycie (1*R*,1'*S*,*R*_s)-**83** jako organokatalizatora dawało produkt z całkowitą konwersją, lecz z niewielkim nadmiarem enancjomerycznym 14%.

3.10 Literatura

1. Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarżewski, J. 2-Oxiranyl-pyridines: Synthesis and Regioselective Epoxide Ring Openings with Chiral Amines as a Route to Chiral Ligands, *Heteroatom Chemistry*, **2019**, 1–12, Article ID 2381208. [DOI: 10.1155/2019/2381208]
2. Bevilacqua, V.; King, M.; Chaumontet, M.; Nothisen, M.; Gabillet, S.; Buisson, D.; Puente, C.; Wagner, A.; Taran, F. Copper-Chelating Azides for Efficient Click Conjugation Reactions in Complex Media. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 5872–5876. [DOI: 10.1002/anie.201310671]
3. Poole, R. A.; Bobba, G.; Cann, M. J.; Frias, J.-C.; Parker, D.; Peacock, R. D. Synthesis and characterisation of highly emissive and kinetically stable lanthanide complexes suitable for usage ‘*in cellulo*’. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1013–1024. [DOI: 10.1039/B418964G]
4. Yaragorla, S.; Singh, G.; Dada, R. C(sp³)-H functionalization of methyl azaarenes: a calcium-catalyzed facile synthesis of (*E*)-2-styryl azaarenes and 2-aryl-1,3-bisazaarenes. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 5924–5929. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.035]
5. Mao, D.; Hong, G.; Wu, S.; Liu, X.; Yu, J.; Wang, L. Lewis-Acid-Catalyzed Benzylic Reactions of 2-Methylazaarenes with Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3009–3019. [DOI: 10.1002/ejoc.201400073]
6. Hall, C. D.; Djedovic, N. The synthesis and complexation of a cobaltocenium-based redox-active cryptand containing the phenanthroline unit. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 648, 8–13. [DOI: 10.1016/S0022-328X(01)01415-2]
7. Saisaha, P.; Nerungsi, Ch.; Iamsaard, S.; Thongpanchang, T. Pyridine stabilized oxiranyl remote anions. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 4217–4220. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.04.106]
8. He, G.; Zhang, S.-Y.; Nack, W. A.; Pearson, R.; Rabb-Lynch, J.; Chen, G. Total Synthesis of Hibispeptin A via Pd-Catalyzed C(sp³)-H Arylation with Sterically Hindered Aryl Iodides. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 6488–6491. [DOI: 10.1021/ol503347d]
9. Bonollo, S.; Lanari, D.; Vaccaro, L. Ring-Opening of Epoxides in Water *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2587–2598. [DOI: 10.1002/ejoc.201001693]

10. Saddique, F. A.; Zahoor, A. F.; Faiz, S.; Naqvi, S. A. R.; Usman, M.; Ahmad, M. Recent trends in ring opening of epoxides by amines as nucleophiles. *Synth. Commun.*, **2016**, *46*, 831–868. [DOI: 10.1080/00397911.2016.1170148]
11. Lee, M.; Lamb, J. R.; Sanford, M. J.; LaPointe, A. M.; Coates, G. W. Nucleophilic ring opening of trans-2,3-disubstituted epoxides to β -amino alcohols with catalyst-controlled regioselectivity. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 12998–13001. [DOI: 10.1039/C8CC07200K]
12. Tak, R. K.; Kumar, M.; Nazish, M.; Menapara, T. K.; Kureshy, R. I.; Khan, N.-u. H. Development of recyclable chiral macrocyclic metal complexes for asymmetric aminolysis of epoxides: application for the synthesis of an enantiopure oxazolidine ring. *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 15325–15331. [DOI: DOI: 10.1039/C8NJ02960A]
13. Tanaka, K.; Kinoshita, M.; Kayahara, J.; Uebayashi, Y.; Nakaji, K.; Morawiak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z. Asymmetric ring-opening reaction of meso-epoxides with aromatic amines using homochiral metal–organic frameworks as recyclable heterogeneous catalysts. *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 28139–28146. [DOI: 10.1039/C8RA05163A]
14. Islam, Md. M.; Bhanja, P.; Halder, M.; Kundu, S. K.; Bhaumik, A.; Islam, Sk. M. Chiral Co(III)–salen complex supported over highly ordered functionalized mesoporous silica for enantioselective aminolysis of racemic epoxides. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 109315–109321. [DOI: DOI: 10.1039/C6RA21523H]
15. Wang, C.; Yamamoto, H. Tungsten-Catalyzed Regio- and Enantioselective Aminolysis of trans-2,3-Epoxy Alcohols: An Entry to Virtually Enantiopure Amino Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 13920–13923. [DOI: 10.1002/anie.201408732]
16. More, G. V.; Bhanage, B. M. Asymmetric Ring Opening of meso-Epoxides with Aromatic Amines Using (R)-(+)-BINOL-Sc(OTf)₃-NMM Complex as an Efficient Catalyst. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 6900–6906. [DOI: 10.1002/ejoc.201300818]
17. Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4661–4664. [DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97701-3]

18. Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. Regioalternating selectivity in the metal salt catalyzed aminolysis of styrene oxide. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5939–5942. [DOI: 10.1021/jo00020a042]
19. Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita, M. The C₂ Selective Nucleophilic Substitution Reactions of 2,3-Epoxy Alcohols Mediated by Trialkyl Borates: The First endo-Mode Epoxide-Opening Reaction through an Intramolecular Metal Chelate. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1789–1791. [DOI: 10.1021/ol034455f]
20. Wang, C.; Yamamoto, H. Nickel-Catalyzed Regio- and Enantioselective Aminolysis of 3,4-Epoxy Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 4308–4311. [DOI: 10.1021/jacs.5b01005]
21. Azzena, F.; Calvani, F.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. Regiochemical control of the ring opening of 1:2-epoxides by means of chelating processes. 10. Synthesis and ring opening reactions of mono- and difunctionalized cis and trans aliphatic oxirane systems. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10601–10626. [DOI: 10.1016/0040-4020(95)00633-J]
22. Wang, C.; Yamamoto, H. Tungsten-Catalyzed Regioselective and Stereospecific Ring Opening of 2,3-Epoxy Alcohols and 2,3-Epoxy Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 6888–6891. [DOI: 10.1021/ja5029809]
23. Wang, C.; Yamamoto, H. Tungsten-, Molybdenum-, and Cerium-Promoted Regioselective and Stereospecific Halogenation of 2,3-Epoxy Alcohols and 2,3-Epoxy Sulfonamides. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5937–5939. [DOI: 10.1021/ol503091n]
24. Solladie´-Cavallo, A.; Lupattelli, P.; Marsol, C.; Isarno, T.; Bonini, C.; Caruso, L.; Maiorella, A. Opening of Diaryl Epoxides: ortho-Fluorophenyl and 2-Pyridyl Epoxides. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1439–1444. [DOI: 10.1002/1099-0690]
25. Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. Optically active N-1-phenylethyl derivatives of (1*R*)-2-amino-1-phenylethanol as chiral auxiliaries in the enantioselective addition of diethylzinc to arylaldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 739–744. [DOI: 10.1016/0957-4166(95)00069-2]
26. Wu, P.; Santoni, G.; Fröba, M.; Rehder, D. Chem. Modelling the Sulfoxxygenation Activity of Vanadate-Dependent Peroxidases. *Biodiversity*, **2008**, *5*, 1913–1926. [DOI: DOI: 10.1002/cbdv.200890179]

27. Reyes, A.; Juaristi, E. Convenient Route for the Preparation of C2-Symmetric (+)-(2R,3R)- and (-)-(2S,3S)-2,3-Diphenylaziridine. *Chirality*, **1998**, *10*, 95–99. [DOI: 10.1002/chir.16]
28. Sugiyama, S.; Morishita, K.; Chiba, M.; Ishii, K. Chemoselective debezylation of the n-1-phenylethyl group in 2-oxazolidinones by the anisole–methanesulfonic acid system. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 637–648. [DOI: 10.1002/chin.200231138]
29. Higashiyama, K.; Inoue, H.; Yamauchi, T.; Takahashi, H. Asymmetric synthesis of (1R,1'R)- and (1S,1'S)-bis(1-arylethyl)amines by way of a diastereoselective addition to chiral imines and oxazolidines with organometallic reagents. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, **1995**, 111–115. [DOI: 10.1039/P19950000111]
30. Gamsey, S.; DeLaTorre, K.; Singaram, B. Asymmetric hydrogenation of chiral vinyloxazaborolidines under ambient conditions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 711–715. [DOI: 0.1016/j.tetasy.2004.11.091]
31. Gaussian 16, Revision B.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
32. Nakano, H.; Owolabi, I.A.; Chennapuram, M.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Seki, C.; Tokiwa, M.; Takeshita, M. β -Amino Alcohol Organocatalysts for Asymmetric Additions. *Heterocycles*, **2018**, *97*, 647–667. [DOI: 10.3987/REV-18-SR(T)3]
33. Reddy, U.V.S.; Chennapuram, M.; Seki, C.; Kwon, E.; Okuyama, Y.; Nakano, H. Catalytic Efficiency of Primary β -Amino Alcohols and Their Derivatives in Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 4124–4143. [DOI: 10.1002/ejoc.201600164]

34. Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N. Atropselective macrocyclization of diaryl ether ring systems: Application to the synthesis of vancomycin model systems. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10451–10455. [DOI: 10.1021/ja020736r]
35. Kacprzak, K.M. Chemistry and Biology of Cinchona Alkaloids. In *Natural Products*; Ramawat, K.G., Merillon, J.M., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, **2013**, 605–641.
36. Parsaeimehr, A.; Sargsyan, E. Ephedra Alkaloids-Alkaloids Derived by Amination Reaction: Phenylalanine Derived. In *Natural Products*; Ramawat, K.G., Merillon, J.M., Eds.; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, **2013**, 909–922.
37. Begum, Z.; Sannabe, H.; Seki, Ch.; Okuyama, Y.; Kwon, E.; Uwai, K.; Tokiwa, M.; Tokiwa, S.; Takeshitad, M.; Nakano, H. Simple primary β -amino alcohols as organocatalysts for the asymmetric Michael addition of β -keto esters to nitroalkenes. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 203–209. [DOI: 10.1039/D0RA09041G]
38. Mohebbi, M.; Salehi, P.; Bararjanian, M.; Ebrahimi, S.N. Noscaphine-derived β -amino alcohols as new organocatalysts for enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. *J. Iran. Chem. Soc.*, **2017**, *15*, 47–53. [DOI: 10.1007/s13738-017-1207-9]
39. Alonso, D.A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P.G. (1*S*,3*R*,4*R*)-2-azanorbornylmethanol, an efficient ligand for ruthenium-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2749–2751. [DOI: 10.1021/jo972082o]
40. Li, L.; Fang, Z.; Fang, J.; Zhou, J.; Xiang, Y. D-Fructose-derived β -amino alcohol catalyzed direct asymmetric aldol reaction in the presence of *p*-nitrophenol. *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 21084–21091. [DOI: 10.1039/C3RA42029A]
41. Wojaczyńska, E.; Skarzewski, J.; Sidorowicz, Ł.; Wieczorek, R.; Wojaczyński, J. Zinc complexes formed by 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline moieties combined with 2-azanorbornane: modular chiral catalysts for aldol reaction. *New. J. Chem.*, **2016**, *40*, 9795–980. [DOI: 10.1039/C6NJ02251K]
42. Benderly, A.; Fuller, G. B.; Ekkaus, E. E.; Redd, K. Synthesis and reactions of 2-epoxyethylpyridine 1-oxide with nitrogen, oxygen, and sulfur nucleophiles. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2673–2976. [DOI: 10.1139/v78-439]

43. Avasthi, K.; Knaus, E. E. Synthesis and reactions of 1-[1-oxido-2-(3,4)-pyridinyl]-2-methyloxiranes with nitrogen nucleophiles. *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, *18*, 375–382. [DOI: 10.1002/jhet.5570180230]
44. Wosińska-Hrydczuk, M.; Boratyński, P. J.; Skarzewski, J. Regioselective and Stereodivergent Synthesis of Enantiomerically Pure *Vic*-Diamines from Chiral β -Amino Alcohols with 2-Pyridyl and 6-(2,2'-Bipyridyl) Moieties, *Molecules*, **2020**, *25*, 727. [DOI : 10.3390/molecules25030727]
45. Shao, X.; Li, K.; Malcolmson, S.J. Enantioselective Synthesis of anti-1,2-Diamines by Cu-Catalyzed Reductive Couplings of Azadienes with Aldimines and Ketimines. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 7083–7087. [DOI: 10.1021/jacs.8b04750]
46. Métro, T.X.; Gomez, P.D.; Cossy, J. Highly Enantioselective Synthesis of Linear β -Amino Alcohols. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1064–1070. [DOI: 10.1002/chem.200801371]
47. Métro, T.-X.; Duthion, B.; Pardo, D.G.; Cossy, J. Rearrangement of β -amino alcohols via aziridiniums: A review. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 89–102. [DOI: 10.1039/B806985A]
48. Stankovic, S.; D'hooghe, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Speybroeck, V.; Kimpe, N.D.; Ha, H.-J. Regioselectivity in the ring opening of non-activated aziridines. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 643–665. [DOI: 10.1039/C1CS15140A]
49. Ha, H.-J.; Jung, J.-H.; Lee, W.K. Application of Regio- and Stereoselective Functional Group Transformations of Chiral Aziridine-2-carboxylates. *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, *3*, 1020–1035. [DOI: 10.1002/ajoc.201402098]
50. Panday, S.K. Advances in the Mitsunobu Reaction: An Excellent Organic Protocol with Versatile Applications. *Org. Chem.*, **2019**, *16*, 127–140. [DOI: 10.2174/1570193X15666180612090313]
51. Fletcher, S. The Mitsunobu reaction in the 21st century. *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 739–752. [DOI: 10.1039/C5QO00016E]
52. Savoia, D.; Alvaro, A.; Fabio, R.D.; Gualandi, A. Asymmetric Route to Pyridines Bearing a Highly Functionalized 2-Alkyl Substituent by Aziridine Ring-Opening Reactions. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3859–3862. [DOI: 10.1021/jo070364a]
53. Alker, D.; Doyle, K.J.; Harwood, L.M.; McGregor, A. The direct synthesis of the cyclic sulfamidate of (S)-Prolinol: Simultaneous N-Protection and activation

- towards nucleophilic displacement of oxygen. *Chem.Inform.*, **1991**, 22. [DOI: 10.1002/chin.199116153]
54. Baldwin, J.E.; Spivey, A.C.; Schofield, C.J. Cyclic sulfamidates: New synthetic precursors for α -functionalized α -amino acids. *Tetrahedr. Asymmetry*, **1990**, 1, 881–884. [DOI: 10.1016/S0957-4166(00)82279-X]
55. White, G.J.; Garst, M.E. Cyclic sulfamate from N-substituted-2-amino-3-phenyl-2-propanol and its nucleophilic reactions. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3177–3178. [DOI: 10.1021/jo00009a045]
56. Skarzewski, J.; Gupta, A. Synthesis of C_2 symmetric primary vicinal diamines. Double stereospecific Mitsunobu reaction on the heterocyclic diols derived from tartaric acid. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1861–1867. [DOI: 10.1016/S0957-4166(97)00173-0]
57. Loibner, H.; Zbiral, E. Reaktionen mit phosphororganischen Verbindungen. XLI. Neuartige synthetische Aspekte des Systems Triphenylphosphin-Azodicarbonsäureester-Hydroxyverbindung. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 2100–2113. [DOI: 10.1002/hlca.19760590622]
58. Sweeney, J.B. Aziridines: Epoxides ugly cousins? *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247–258. [DOI: 10.1039/B006015L]
59. Sweeney, J.B. Synthesis of Aziridines. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A.K., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**. [DOI: 10.1002/3527607862]
60. Olofsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P. Synthesis of N-H vinylaziridines: A comparative study. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 5979–5982. [DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00610-5]
61. Olivo, H.F.; Hemenway, M.S.; Hartwig, A.C.; Chan, R. New Preparation of Activated 2-Vinylaziridines from 1,4-Aminoalcohols. *Synlett*, **1998**, 247–248. [DOI: 10.1055/s-1998-1635]
62. Testa, L.; Akssira, M.; Zaballos-Garcia, E.; Arroyo, P.; Domingo, L.R.; Sepu'lveda-Arques, J. Experimental and theoretical investigations for the regio and stereoselective transformation of trans 1,2,3-trisubstituted aziridines into trans oxazolidin-2-ones. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 677–683. [10.1016/S0040-4020(02)01565-X]
63. Sternativo, S.; Marini, F.; Verme, F.-D.; Calandriello, A.; Testaferri, L.; Tiecco, M. One-pot synthesis of aziridines from vinyl selenones and variously

- functionalized. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6851–6857. [DOI: 10.1016/j.tet.2010.06.055]
64. Falorni, M.; Lardicc, L. Alkylmetal Asymmetric Reduction. 18.1 Starting Materials in the Preparation of New Chiral Reducing Agents: Synthetic Approach to Primary Alkyl Halides Derived from (+)-Camphor. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5291–5294. [DOI: 10.1021/jo00376a045]
65. Stephens, D.; Zhang, Y.; Cormier, M.; Chavez, G.; Arman, H.; Larionov, O.-V. Three-component reaction of small-ring cyclic amines with arynes and acetonitrile. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 6558–6560. [DOI: 10.1039/C3CC42854K]
66. Drakenberg, T.; Lehn, J.M. Nuclear magnetic resonance studies of rate processes and conformations. Part XX. Nitrogen inversion in the gas phase. *J. Chem Soc. Perkin II*, **1972**, 532–535. [DOI: 10.1039/P29720000532]
67. Lodewyk, M.W.; Siebert, M.R.; Tantillo, D.J. Computational prediction of ¹H and ¹³C chemical shifts: A useful tool for natural Product, Mechanistic, and Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1839–1862. [DOI: 10.1021/cr200106v]
68. Davies, M.W.; Shipman, M.; Tucker, J.H.R.; Walsh, T.R. Control of pyramidal inversion rates by redox switching. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14260–14261. [DOI: 10.1021/ja065325f]
69. Davies, M.W.; Clarke, A.J.; Clarkson, G.J.; Shipman, M.; Tucker, J.H.R. Umbrella motion in aziridines: Use of simple chemical inputs to reversibly control the rate of pyramidal inversion. *Chem. Commun.*, **2007**, 5078–5080. [DOI: 10.1039/B712447C]
70. Fiore, K.; Martelli, G.; Monari, M.; Savoia, D. Design and synthesis of enantiopure 1-[1(*S*)-(2-pyridyl)alkyl]-2(*R*)- isopropylaziridines, new ligands for asymmetric catalysis. *Tetrahedr. Asymmetry*, **1999**, *10*, 4803–4810. [DOI: 10.1016/S0957-4166(99)00571-6]
71. Savoia, D.; Alvaro, G.; Di Fabio, R.; Fiorelli, C.; Gualandi, A.; Monari, M.; Piccinelli, F. Highly diastereoselective synthesis of 2,6-di[1-(2-alkylaziridin-1-yl)alkyl]pyridines, useful ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1883–1893. [DOI: 10.1002/adsc.200606109]

72. Niu, J.-L.; Wang, M.C.; Kong, P.-P.; Chen, Q.-T.; Zhu, Y.; Song, M.-P. Origin of enantioselectivity with heterobidentate sulfide-tertiary amine (sp³) ligands in palladium-catalyzed allylic substitution. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 8869–8878. [DOI: 10.1016/j.tet.2009.08.037]
73. Bartnik, R.; Lesniak, L. Dibromo[α -(tert-butyl-1 aziridinyl-2)benzylideneamine] zinc(II), [ZnBr₂ (C₁₃H₁₈N₂)] (1), et Dibromo[α -(tert-butyl-1 aziridinyl-2)benzylamine zinc(II), [ZnBr₂ (C₁₃H₂₀N₂)] (2). *Acta Cryst.*, **1983**, *C39*, 1034–1036.
74. Bánai, I. Dynamic NMR for coordination chemistry. *New J. Chem.*, **2018**, *42*, 7569–7581. [DOI: 10.1039/C8NJ00233A]
75. Polat-Cakir, S.; Beksultanova, N.; Dogan, O. Synthesis of Functionalized Novel α -Amino β alkoxyphosphonates through Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-phosphonates. *Helv. Chim. Acta*, **2019**, *102*, 1900199. [DOI: 10.1002/hlca.201900199]
76. Van Dort, M. E.; Jung, Y.-W.; Sherman, P. S.; Kilbourn, M. R.; Wieland, D. M. Fluorine for Hydroxy Substitution in Biogenic Amines: Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Fluorine-18-Labeled. β -Fluorophenylalkylamines as Model Systems. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 810–815. [DOI: 10.1021/jm00005a008]
77. Silva, D. R. C.; Maria, E. J.; Suárez Ordóñez, R. M.; Thierry, J.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Synthesis of Orthogonally N-Protected, C-4 Functionalized Cyclic Guanidines from L-Serine. *Synlett*, **2017**, *28*, 815–818. [DOI: 10.1055/s-0036-1589935]
78. Wang, Z.-P.A.; Tiana, C.-L.; Zheng, J.-S. The recent developments and applications of the traceless-Staudinger reaction in chemical biology study. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 107192–107199. [DOI: 10.1039/C5RA21496C]
79. Qiu, Y.; Ren, J.; Ke, H.; Zhang, Y.; Gao, Q.; Yang, L.; Lu, C.; Li, Y. Design and synthesis of uracil urea derivatives as potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitors. *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 22699–22705. [DOI: 10.1039/C7RA02237A]
80. Rao, P. Ch.; Mandal S. Potential Utilization of Metal-Organic Frameworks in Heterogeneous Catalysis: A Case Study of Hydrogen-Bond Donating and Single-Site Catalysis. *Chem. Asian J.*, **2019**, *14*, 4087–4102. [DOI: 10.1002/asia.201900823]

81. Dharmaratne, N. U.; Pothupitiya J. U.; Kiesewetter M. K. The mechanistic duality of (thio)urea organocatalysts for ring-opening polymerization. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 3305–3313. [DOI: 10.1039/C8OB03174F]
82. Franconetti, A.; Gonzalo de Gonzalo. Recent Developments on Supported Hydrogen-bond Organocatalysts. *ChemCatChem.*, **2018**, *10*, 5554–5572. [DOI: 10.1002/cctc.201801459]
83. Sun, Y-L.; Wei, Y.; Shi, M. Applications of Chiral Thiourea-Amine/Phosphine Organocatalysts in Catalytic Asymmetric Reactions. *ChemCatChem.*, **2017**, *9*, 718–727. [DOI: 10.1002/cctc.201601144]
84. Han, B.; Liu, Q.-P.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.-F.; Deng, J-G.; Chen, Y.-Ch. Discovery of Bifunctional Thiourea/Secondary-Amine Organocatalysts for the Highly Stereoselective Nitro-Mannich Reaction of α -Substituted Nitroacetates. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 8094–8097. [DOI: 10.1002/chem.200801170]
85. Bernt, S.; Guillerm, V.; Serreb, Ch.; Stock, N. Direct covalent post-synthetic chemical modification of Cr-MIL-101 using nitrating acid. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2838–2840. [DOI: 10.1039/C0CC04526H]
86. Siu, P. W.; Brown, Z. J.; Farha, O. K.; Hupp, J. T.; Scheidt, K. A. A mixed dicarboxylate strut approach to enhancing catalytic activity of a de novo urea derivative of metal–organic framework UiO-67. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 10920. [DOI: 10.1039/C3CC47177B]
87. Ban, S.-R.; Zhu, X.-X.; Zhang, Z.-P.; Xie, H.-Y.; Li, Q.-S. Benzoylthiourea–Pyrrolidine as Another Bifunctional Organocatalyst: Highly Enantioselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitroolefins. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2977–2980. [DOI: 10.1002/ejoc.201300225]
88. Shaw, S.; White, J. D. Asymmetric Catalysis Using Chiral Salen–Metal Complexes: Recent Advances. *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 9381–9426. [DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00074]
89. Nielsen, M.; Gothelf, K.V. Synthesis, and catalytic properties of p-acylthio(phenylacetylene)_n substituted chiral manganese salen complexes. *J.Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2001**, *1*, 2440–2444. [DOI: 10.1039/B104103G]
90. Legros, J.; Bolm, C. Investigations on the Iron-Catalyzed Asymmetric Sulfide Oxidation. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 1086–1092. [DOI: 10.1002/chem.200400857]

91. Skarżewski, J.; Ostrycharz, E.; Siedlecka, R. Vanadium catalyzed enantioselective oxidation of sulfides: easy transformation of bis(arylthio)alkanes into C₂ symmetric chiral sulfoxides. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 3457–3461. [DOI: 0.1016/S0957-4166(99)00374-2]
92. Stingl, K. A.; Weiß, K. M.; Tsogoeva, S. B. Asymmetric vanadium- and iron-catalyzed oxidations: new mild (*R*)-modafinil synthesis and formation of epoxides using aqueous H₂O₂ as a terminal oxidant. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8493–8501. [DOI: 10.1016/j.tet.2012.07.052]
93. Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, Ch.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericas, M. A.; Diéguez, M. Recent Advances in Enantioselective Pd-Catalyzed Allylic Substitution: From Design to Applications *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 4373–4505. [DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00736]
94. Liu, G. L.; Chen, W.; Jiang, Q.-Y.; Bai, X.-F.; Li, Z.; Xu, Z.; Xu, L.-W. A D-Camphor-Based Schiff Base as a Highly Efficient N, P Ligand for Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. *ChemCatChem.*, **2016**, *8*, 1495–1499. [DOI: 10.1002/cctc.201600084]
95. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed., 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, **2000**.
96. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Zhou, Q.-L., Ed., 1st ed.; Wiley-VCH: New York, **2011**.
97. Pellissier, H. *Chiral Sulfur Ligands: Asymmetric Catalysis*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2009**.
98. Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kielbasiński, P. Chiral Organosulfur Ligands/Catalysts with a Stereogenic Sulfur Atom: Applications in Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 4147–4181. [DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00517]
99. Masdeu-Bulto, A. M.; Dieguez, M.; Martin, E.; Gomez, M. Chiral thioether ligands: coordination chemistry and asymmetric catalysis. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, *242*, 159-201. [DOI: 10.1016/S0010-8545(03)00106-1]
100. Wirth, T. Enantioselective Alkylation of Aldehydes Catalyzed by New Chiral Diselenides *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7849–7852. [DOI: 10.1016/0040-4039(95)01668-8.]
101. Nishibayashi, Y; Uemura, S., *Selenium compounds as ligands and catalysts in Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, Wirth,

- T., Ed., (*Topics in Current Chemistry*, vol. 208), 235–255, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **2000**.
102. Trost, B. M.; Van Vrankel, D. L. Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 395–422. [DOI: 10.1021/cr9409804]
103. Tsuji, J. Recollections of organopalladium chemistry. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1539–1547. [DOI: 10.1351/pac199971081539]
104. Lubbers, T.; Metz, P. In *Methods of Organic Chemistry (Houben Weyl)*, Stereoselective Synthesis, vol. E21c, Thieme Verlag, Stuttgart, **1995**, 2371–2473.
105. Pfaltz, A.; Lautens M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds, Vol. 2, Springer, **1999**, 834–884.
106. Oslob, J. D.; Åkermark, B.; Helquist, P.; Norrby, P.-O. Steric Influences on the Selectivity in Palladium-Catalyzed Allylation. *Organometallics*, **1997**, *16*, 3015–3021. [DOI: 10.1021/om9700371]
107. Trost, B. M.; Crawley, M. L. Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2921–2943. [DOI: 10.1021/cr020027w]
108. Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis, Kazmaier, U. Ed. (*Topics in Organometallic Chemistry*, vol. 38), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2012**.
109. Sehnem, J.A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, L. A. Modular Synthesis of Chiral N-Protected β -Seleno Amines and Amides via Cleavage of 2-Oxazolidinones and Application in Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation. *Synthesis*, **2008**, *8*, 1262–1268. [DOI: 10.1055/s-2008-1042938]
110. Margalef, J.; Borrás, C.; Alegre, S.; Pamies, O.; Diéguez, M. A readily accessible and modular carbohydrate-derived thioether/ selenoether-phosphite ligand library for Pd-catalyzed asymmetric allylic substitutions. *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 12632–12643. [DOI: 10.1039/c9dt02338k]
111. Vargas, F.; Sehnem, J. A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. Modular chiral β -selenium-, sulfur-, and tellurium amides: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 392–398. [DOI: 10.1016/j.tet.2007.10.086]
112. Siedlecka, R.; Wojaczyńska, E.; Skarzewski, J. Chiral pyrrolidine thioethers: effective nitrogen–sulfur donating ligands in palladium-catalyzed asymmetric

- allylic alkylations. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1437–1444. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2004.03.015]
113. Wosińska-Hrydczuk, M.; Skarzewski, J. New Nitrogen, Sulfur-, and Selenium-donating Ligands Derived from Chiral Pyridine Amino Alcohols. Synthesis and Catalytic Activity in Asymmetric Allylic Alkylation. *Molecules*, **2021**, *26*, 3493. [DOI: 10.3390/molecules26123493]
114. Hata, T.; Sekine, M.; The synthesis of S-phenyl nucleoside phosphorothioates. *Chem Lett.*, **1974**, *15*, 837–838. [DOI:10.1246/cl.1974.837]
115. Valentine, D. H.; Hillhouse, J. H. Alkyl Phosphines as Reagents and Catalysts in Organic Synthesis. *Synthesis*, **2003**, *3*, 317–344. [DOI: 10.1002/CHIN.200318276]
116. Zielińska-Błajet, M.; Kucharska, M.; Skarzewski, J. Simple Enantiospecific Synthesis of Sulfides of *Cinchona* Alkaloids. *Synthesis*, **2006**, *7*, 1176–1182. [DOI: 10.1055/s-2006-926382]
117. Grieco, P.A.; Grilman, S.; Nishizawa, M.; Organoselenium Chemistry. A Facile One-Step Synthesis of Alkyl Aryl Selenides from Alcohols. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41* 1485–1486. [DOI:10.1021/jo00870a052]
118. Kostić, M.D.; Divac, V.M. Green solvents in organoselenium chemistry. *Environmental Chemistry Letters*, **2019**, *17*, 897–915. [DOI: 10.1007/S10311-018-00848-8]
119. Zielińska-Błajet, M.; Siedlecka, R.; Skarzewski, J. Chiral phenylselenyl derivatives of pyrrolidine and Cinchona alkaloids: nitrogen–selenium donating ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 131–136. [DOI: 10.1016/j.tetasy. 2006.12.021]
120. Szabo, K. J. Effects of the Ancillary Ligands on Palladium–Carbon Bonding in (η^3 -Allyl)palladium Complexes. Implications for Nucleophilic Attack at the Allylic Carbons. *Organometallics*, **1996**, *15*, 1128–133. [DOI: 10.1021/om950715o]
121. Pfaltz, A. From Corrin Chemistry to Asymmetric Catalysis - A Personal Account. *Synlett*, **1999**, 835–842. [DOI: 10.1055/s-1999-3122]
122. Laveson W.; Reid G. in *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Lever, A. B. P. Ed, Vol. 1, Elsevier, Oxford, 2004, 395–398.

123. Lam, F. L., Kwong, F. Y. Chan, A.S.C. Recent developments on chiral P, S-type ligands and their applications in asymmetric catalysis. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 4649–4667. [DOI: 10.1039/C000207K]
124. Krasowska, D., Chrzanowski, J., Drabowicz, J. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **2015**, 117, 179–252.
125. O'Mahony, G. E., Kelly, P., Lawrence, S. E., Maguire, A. R. Synthesis of enantioenriched sulfoxides. *ARKIVOC*, **2011**, 1–110. [DOI: 10.3998/ark.5550190.0012.101]
126. Wudl, F., Lee, T.B.K. Novel asymmetric synthesis of chiral sulfoxides. *J.C.S. Chem. Comm.*, **1972**, 61–62. [DOI: 10.1039/C39720000061]
127. Han, Z., Krishnamurthy, D., Grover, P., Wilkinson, H. S., Fang, Q. K., Su, X., Lu, Z.-H., Magiera, D., Senanayake, Ch. H. A Highly Selective and Practical Method for Enantiopure Sulfoxides Utilizing Activated and Functionally Differentiated N-Sulfonyl-1,2,3-oxathiazolidine-2-oxide Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2032–2035. [DOI: 10.1002/anie.200250644]
128. Cardellicchio, C., Francesco Naso & Maria Annunziata M. Capozzi, Enantioselective Routes to Sulfoxides Based upon Carbon-for-Carbon Substitution Reactions on the Sulfinyl Group. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2005**, 180, 1161–1170. [DOI: 10.1080/10426500590910710]
129. Han, Z. S., Meyer, A. M., Xu, Y., Zhang, Y., Busch, R., Shen, S., Grinberg, N., Lu, B. Z., Krishnamurthy, D., Senanayake, Ch. H. Enantioselective Synthesis of Diverse Sulfinamides and Sulfinylferrocenes from Phenylglycine-Derived Chiral Sulfinyl Transfer Agent, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5480–5484. [DOI: 10.1021/jo200715c]
130. Arigala, P., Sadu, V. S., Hwang, I.-T., Hwang, J.-S., Kim, Ch.-U., Lee, K.-I. Copper-Catalyzed Regio- and Stereoselective Ring-Opening of Cyclic Sulfamidates with Grignard Reagents assisted by Lithium Chloride. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 2027–2032. [DOI: 10.1002/adsc.201400850]

4. PODSUMOWANIE

Celem pracy doktorskiej było opracowanie modularnego katalizatora. Zdecydowaliśmy się zastosować enancjomeryczną α -PEA jako element, indukujący chiralność cząsteczki, do której zostały wprowadzone fragmenty pirydynowe. W ten sposób otrzymaliśmy katalizatory/ligandy, posiadające w swojej strukturze silnie koordynujące centra azotowe, zdolne do kompleksowania aktywnych katalitycznie jonów metali.

W pierwszej kolejności opracowaliśmy skuteczną syntezę nowych 2-oksiranyloazaarenów, zaprojektowanych jako prekursorzy chiralnych ligandów i syntetycznych bloków budulcowych. Regioselektywne otwarcie pierścienia epoksydowego chiralnymi pierwszorzędowymi aminami w obecności $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ i DIEA dało odpowiednie β -aminoalkohole z fragmentami pirydyny i 2,2'-bipirydyny. Produkty powstały w formie mieszaniny diastereomeryów 1:1. Zostały one rozdzielone, dając enancjomerycznie czyste związki. Ich stereochemię udowodniono przez korelację ze znanymi analogami.

Drugą grupę zsyntetyzowanych układów stanowią chiralne *vic*-diaminy. Opracowaliśmy dwie różne transformacje chiralnych β -aminoalkoholi zawierających pirydynę do odpowiednich izomerycznych *vic*-diamin. Pierwsza metoda wykorzystywała wewnątrzcząsteczkową reakcję Mitsunobu $\text{S}_{\text{N}}2$ prowadzącą do pośredniej azyrydyny. Otwarcie pierścienia azyrydynowego kwasem azotowodorowym i redukcja Staudingera dała pożądane chiralne *vic*-diaminy. Trójpodstawione 1,2,3-azyrydyny występują w postaci dających się zaobserwować N-epimerów. W widmach NMR wykazują one odmienne powinowactwo do jonów cynku. W przypadku 1,2,3-podstawionych azyrydyn zamknięcie i otwarcie pierścienia zachodziło z udziałem różnych atomów węgla, dając w ten sposób produkty o dwóch odwróconych konfiguracjach, w porównaniu z wyjściowym aminoalkoholem. Protonacja aktywuje odpowiednie centrum węglowe w pierścieniu azyrydynowym, prowadząc do zaobserwowanej regioselektywności. W wyniku podwójnej inwersji w tym samym centrum stereogenicznym reakcja 1,2-dipodstawionych azyrydyn dała diaminy o takiej samej konfiguracji, jak wyjściowe β -aminoalkohole. W drugiej metodzie otrzymaliśmy cykliczne sulfonamidy, które w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$ z azydkiem sodu przekształcono w odpowiednie pochodne. Następnie zostały one poddane redukcji Staudingera, otrzymując *vic*-diaminy.

Przekształciliśmy także chiralne β -aminoalkohole zawierające pirydynę w odpowiednie enancjomeryczne tioetery oraz selenoetery. Związki te są dość efektywnymi katalizatorami w reakcji alkilowania allilowego Tsuji-Trosta, w wyniku czego otrzymano enancjomeryczne wzbogacenie produktu do 75%. Stereochemiczny wynik katalizowanej reakcji jest zgodny z atakiem nukleofilowym na atom węgla allilowego znajdujący się w pozycji trans do kompleksującego azotu pirydyny w η^3 -allilowych kompleksach pośrednich.

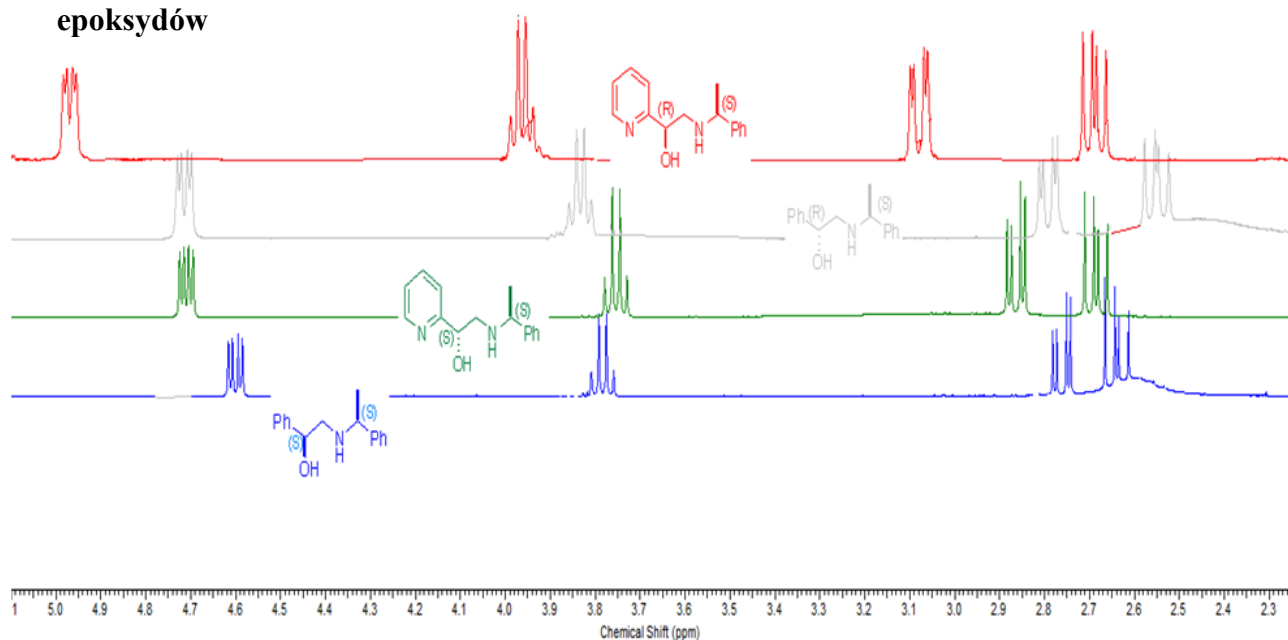
W końcowych badaniach diaminy zostały przekształcone w pochodne z grupami C=O lub C=S, stosując w tym celu reakcję z izocyjanianami lub izotiocyjanianami. Otrzymaliśmy także serię pochodnych amino-monoaldimin w wyniku reakcji z pochodnymi aldehydów salicylowych.

Reasumując, w ramach realizowanych celów badawczych zaprojektowano i zsyntetyzowano serię modularnych katalizatorów z fragmentami: α -PEA, pirydyny oraz 2,2'-bipirydyny. Wstępne badania katalityczne wykazują ich wysoki potencjał jako chiralnych ligandów kompleksujących jony metali. Łącznie otrzymano 76 nowych chiralnych pochodnych, których konfiguracje ustalono przez korelacje w stosunku do znanych już związków, a także za pomocą metod obliczeniowych (DFT/GIAO) i rentgenografii strukturalnej.

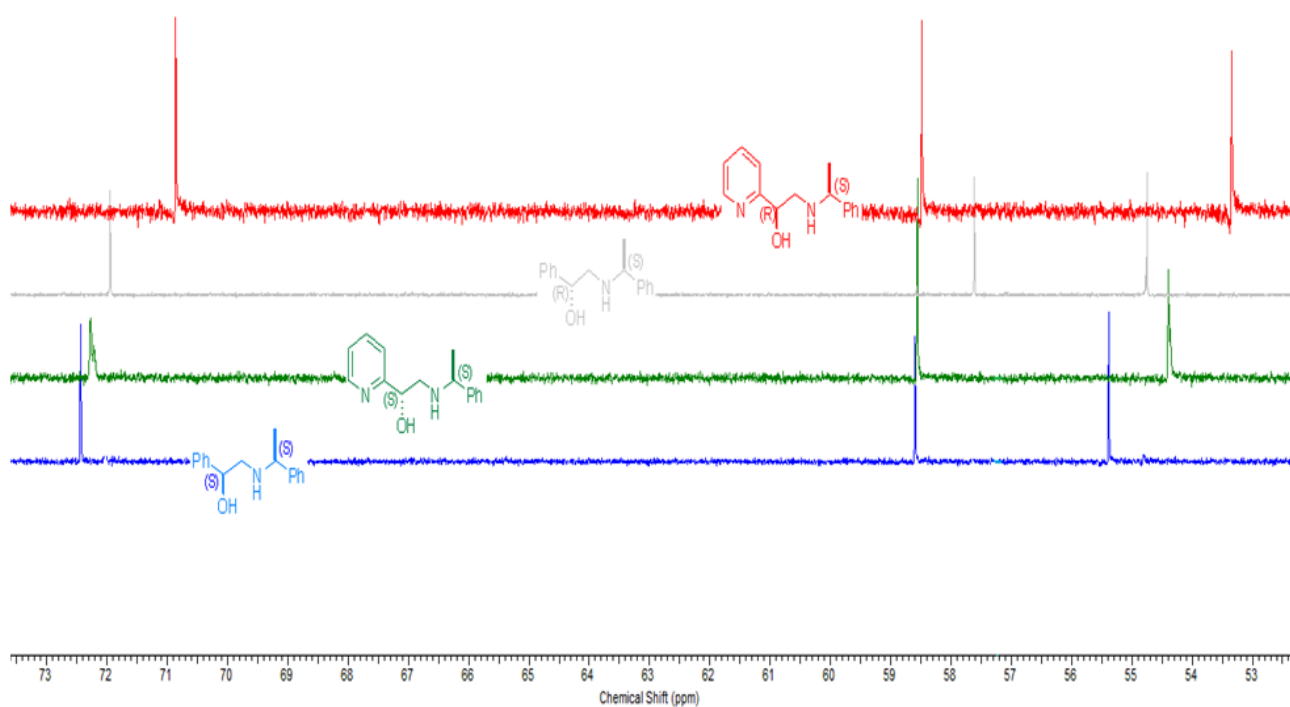
Oryginalne wyniki są opublikowane w trzech pracach. Ponadto, zastosowania chiralnej α -PEA zostały przedstawione w opublikowanym artykule przeglądowym.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

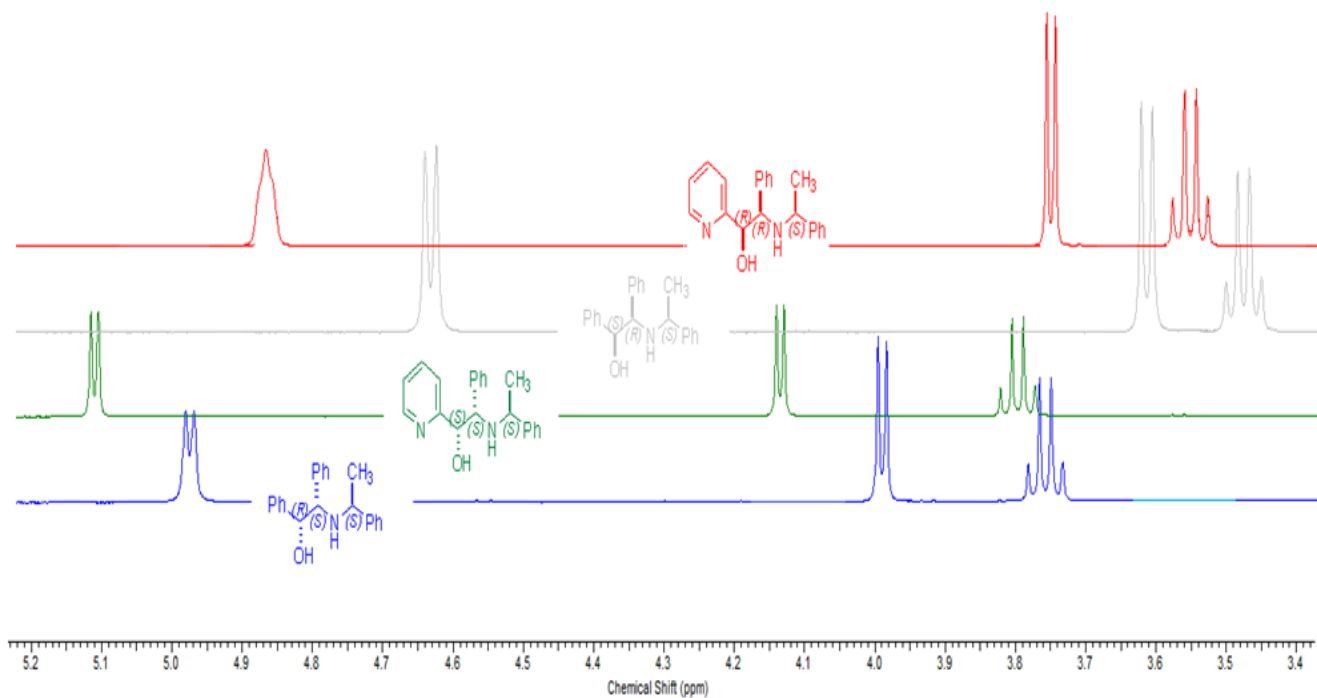
5.1 Porównanie widm ^1H i ^{13}C NMR dla znanych i nowych produktów otwarcia epoksydów



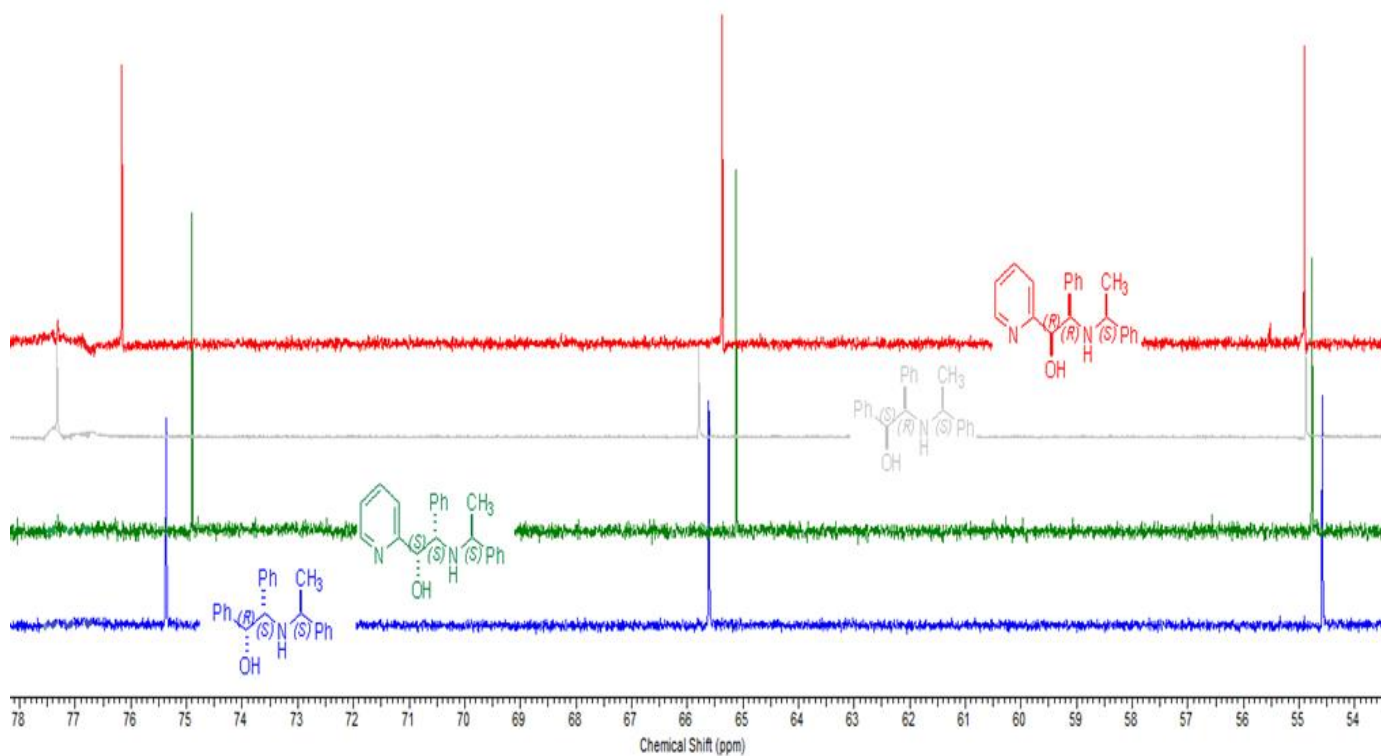
Rysunek 1. Porównanie sygnałów na widmie ^1H NMR dla (S,1'S)-**20** niebieski, (S,1'S)-**23** zielony, (R,1'S)-**20** szary, (R,1'S)-**23** czerwony.



Rysunek 2. Porównanie sygnałów na widmie ^{13}C NMR dla (S,1'S)-**20** niebieski, (S,1'S)-**23** zielony, (R,1'S)-**20** szary, (R,1'S)-**23** czerwony.

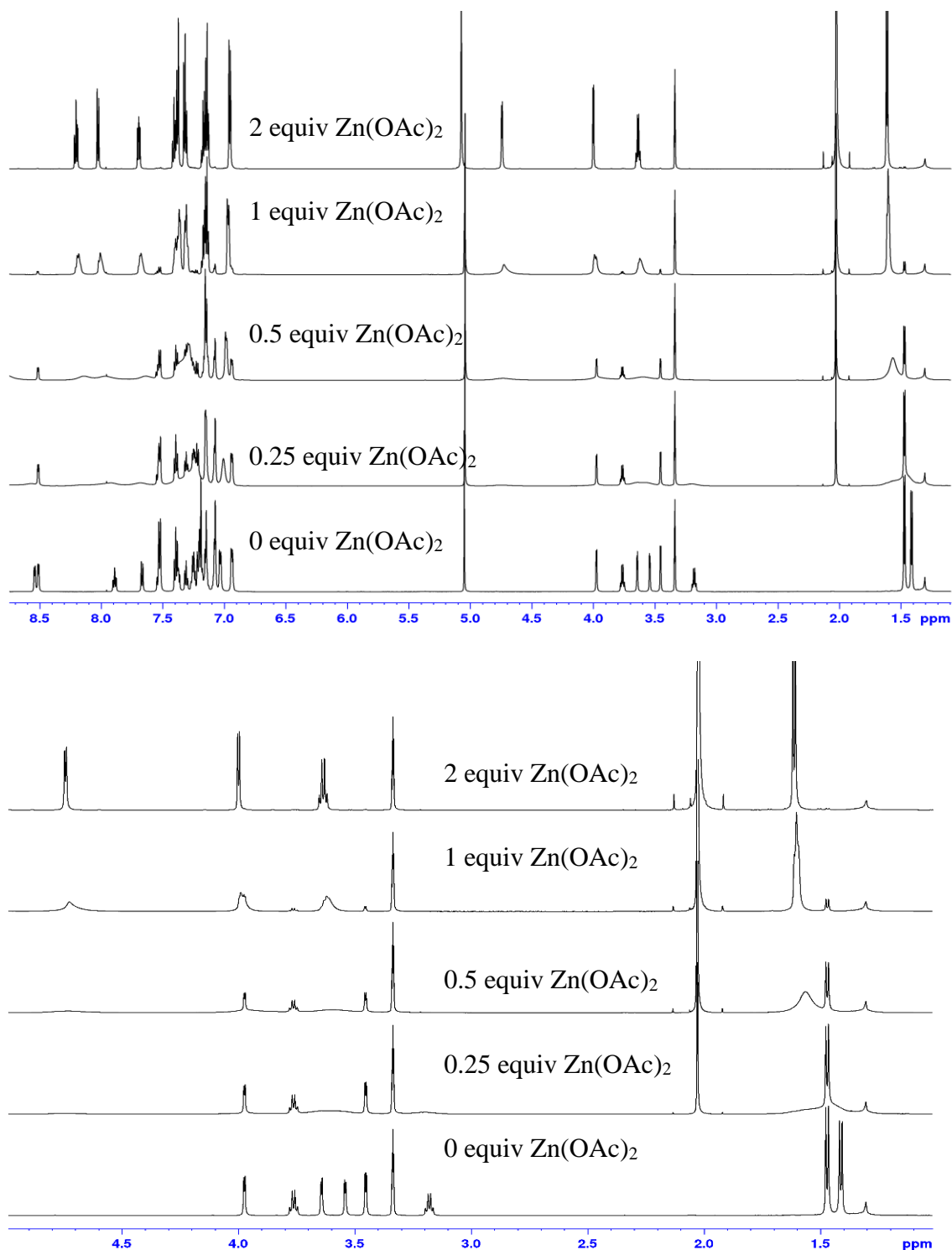


Rysunek 3. Porównanie sygnałów na widmie ^{13}C NMR dla $(1R,1S,1'S)$ -**22** niebieski, $(1S,2S,1'S)$ -**24** zielony, $(1S,2R,1'S)$ -**22** szary, $(1R,2R,1'S)$ -**24** czerwony.

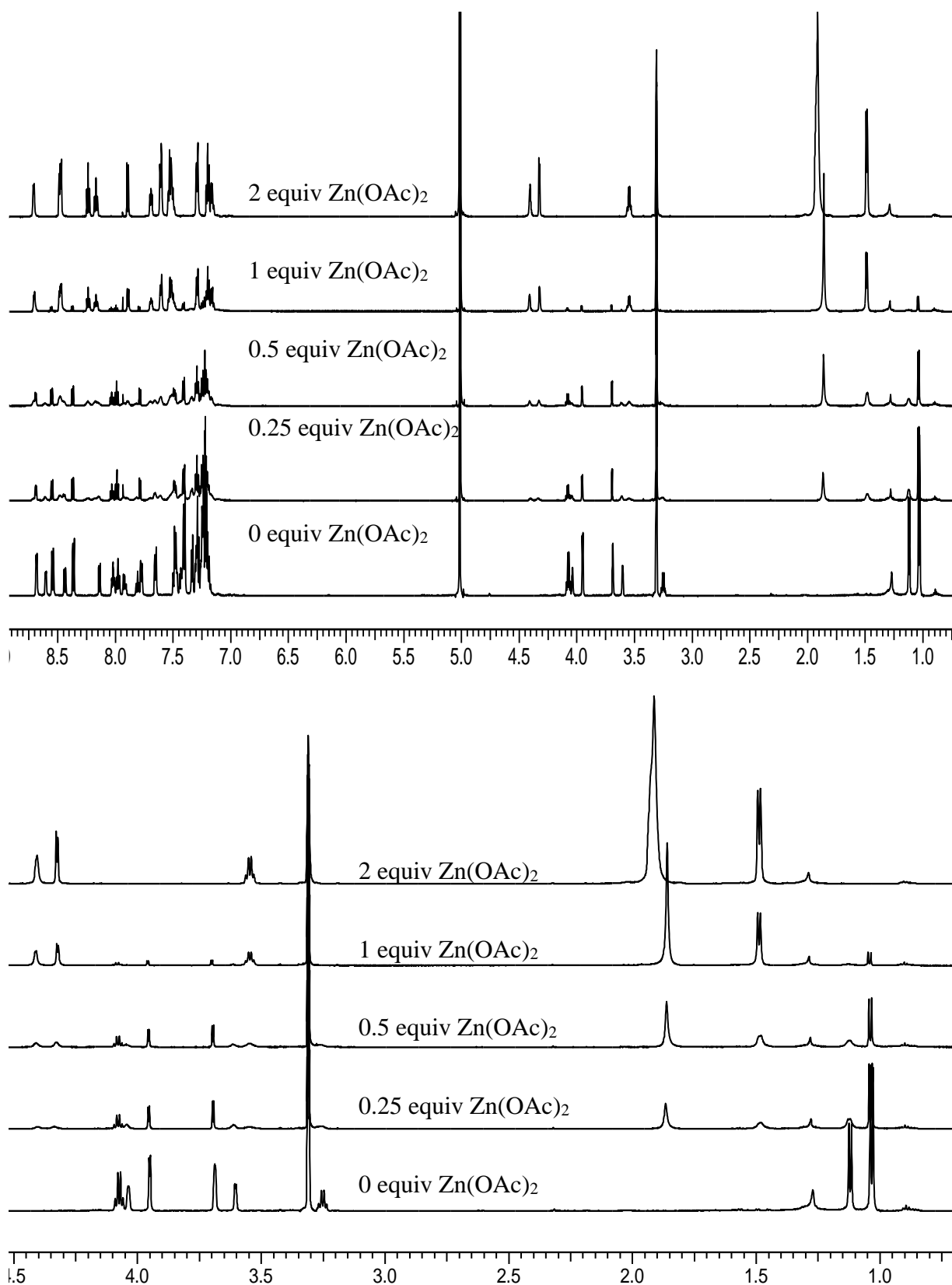


Rysunek 4. Porównanie sygnałów na widmie ^{13}C NMR dla $(1R,1S,1'S)$ -**22** niebieski, $(1S,2S,1'S)$ -**24** zielony, $(1S,2R,1'S)$ -**22** szary, $(1R,2R,1'S)$ -**24** czerwony

5.2 Widma ^1H NMR dla miareczkowania (1*S*/1*R*,2*S*,3*R*)-**51** i (1*S*/1*R*,2*R*,3*S*)-**53** $\text{Zn}(\text{OAc})_2$

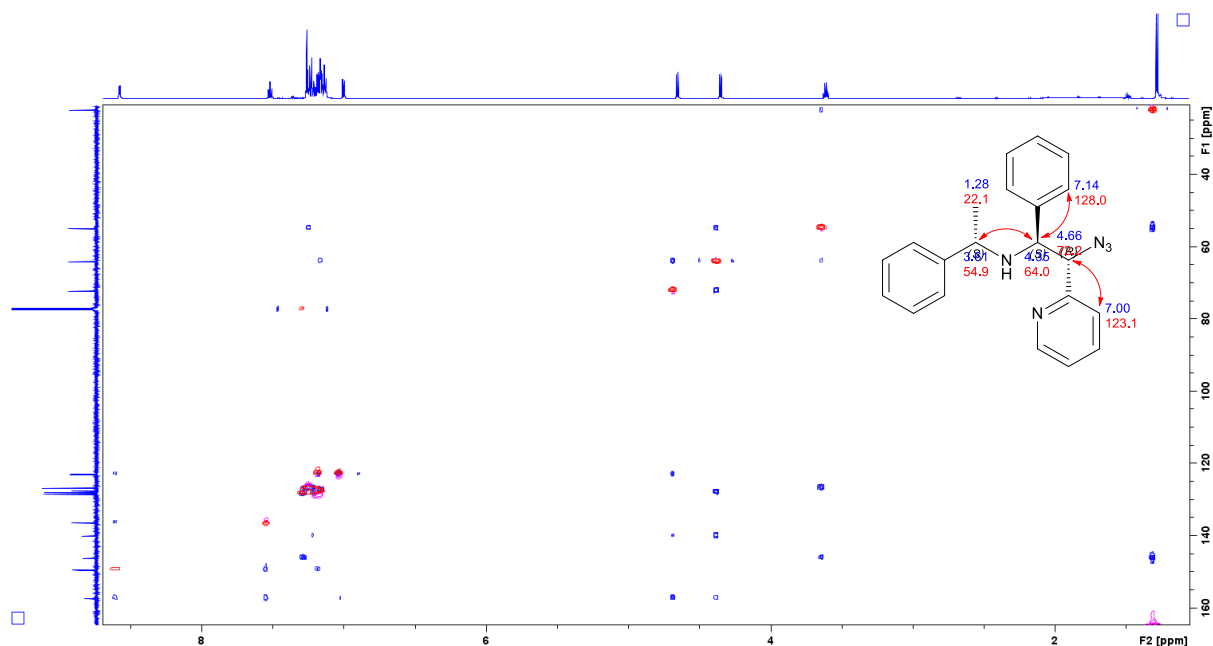


Rysunek 5. ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) zebrane podczas miareczkowania (1*S*/1*R*,2*S*,3*R*)-**51** octanem cynku: pełny widok (góra) i rozszerzony region alifatyczny (dół). Intensywność sygnału jest utrzymywana względem wzorca wewnętrznego (CH_2Cl_2)

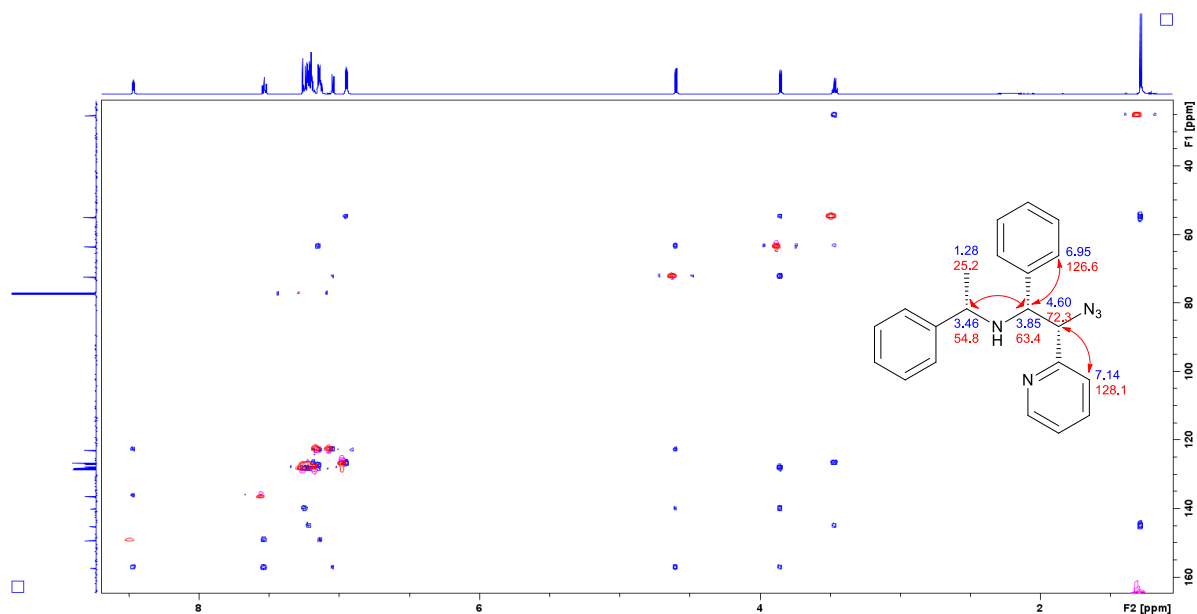


Rysunek 6. Widma NMR (600 MHz, CD_3OD) zebrane podczas miareczkowania (*1S/1R,2R,3S*)-**53** octanem cynku: pełny widok (góra) i rozszerzony region alifatyczny (dół). Intensywność sygnału jest utrzymywana względem wzorca wewnętrznego (CH_2Cl_2).

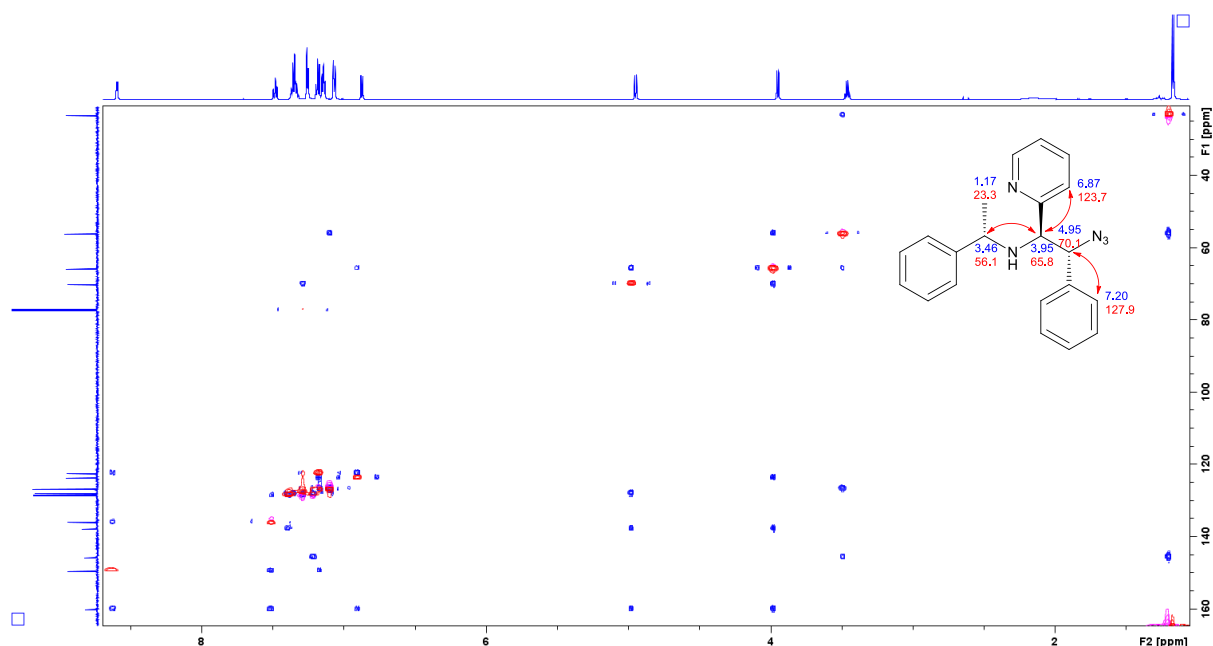
5.3 Eksperyment ^1H , ^{13}C widm HSQC i HMBC dla azydków 47, 54, 55 i 62.



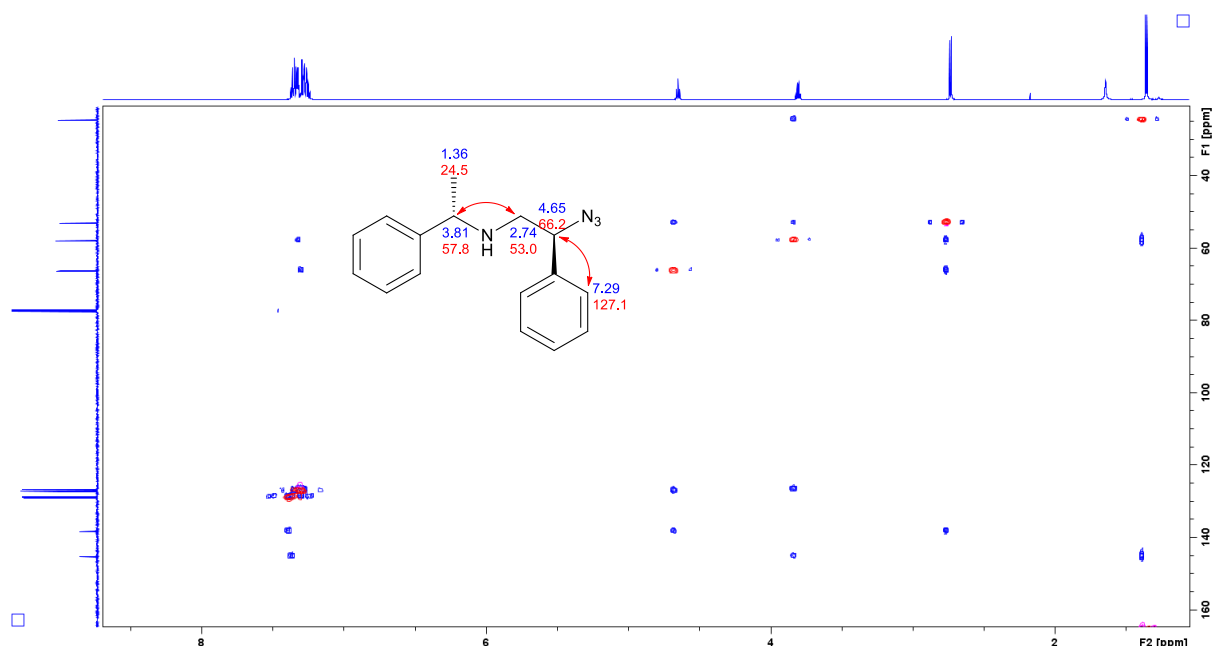
Rysunek 7. Nałożenie eksperymentów ^1H , ^{13}C HSQC (czerwony) i HMBC (niebieski) dla $(1R,2S,1'S)$ -**62** w CDCl_3 (600, 151 MHz). Wstawiony rysunek struktury przedstawia przypisanie wybranych przesunięć ^1H NMR na niebiesko, przesunięcia ^{13}C NMR na czerwono, a korelacje HMBC jako strzałki.



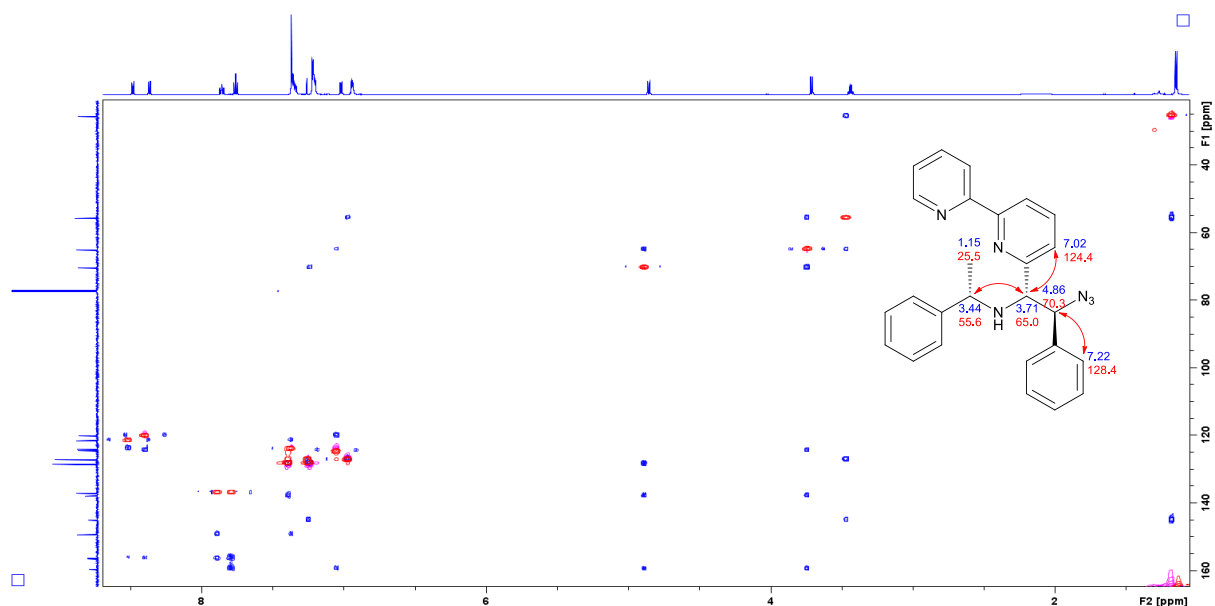
Rysunek 8. Nałożenie eksperymentów ^1H , ^{13}C HSQC (czerwony) i HMBC (niebieski) dla $(1S,2R,1'S)$ -**62** w CDCl_3 (600, 151 MHz). Wstawiony rysunek struktury przedstawia przypisanie wybranych przesunięć ^1H NMR na niebiesko, przesunięcia ^{13}C NMR na czerwono, a korelacje HMBC jako strzałki.



Rysunek 9. Nakłożenie eksperymentów ^1H , ^{13}C HSQC (czerwony) i HMBC (niebieski) dla $(1R,2R,1'S)$ -**54** w CDCl_3 (600, 151 MHz). Wstawiony rysunek struktury przedstawia przypisanie wybranych przesunięć ^1H NMR na niebiesko, przesunięcia ^{13}C NMR na czerwono, a korelacje HMBC jako strzałki.

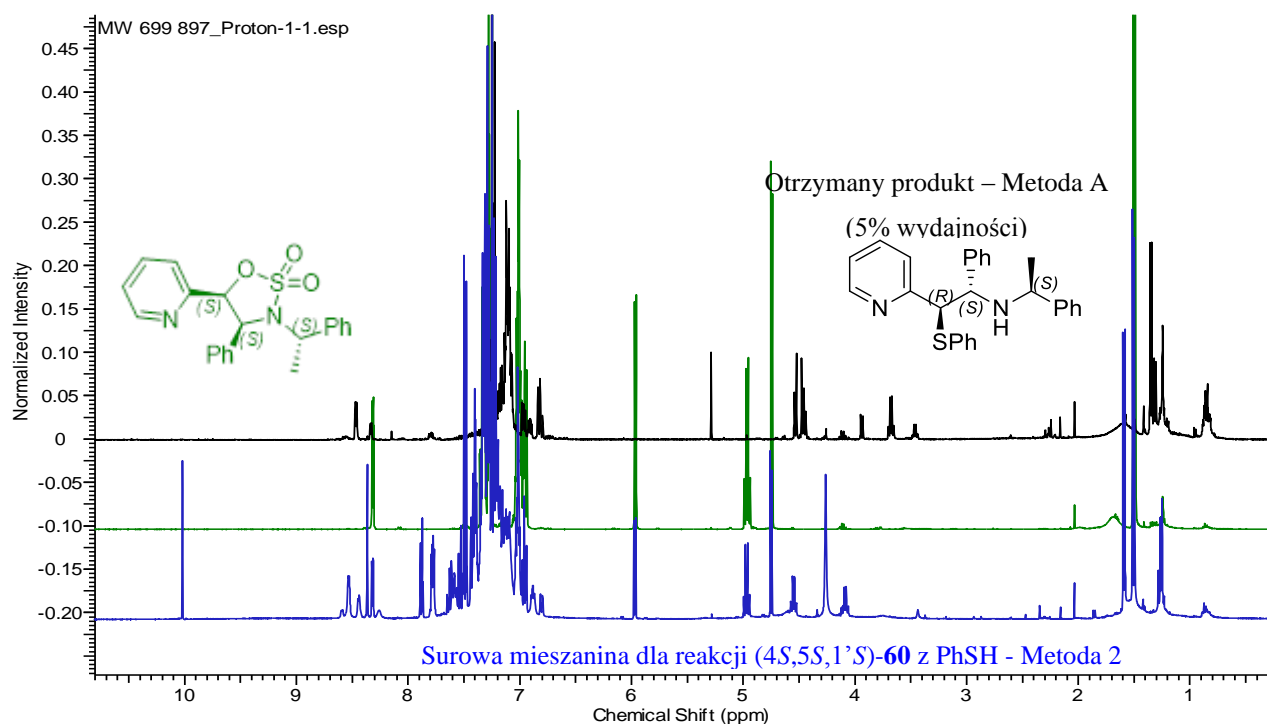


Rysunek 10. Nałożenie eksperymentów ^1H , ^{13}C HSQC (czerwony) i HMBC (niebieski) dla $(1R,1'S)$ -**47** w CDCl_3 (600, 151 MHz). Wstawiony rysunek struktury przedstawia przypisanie wybranych przesunięć ^1H NMR na niebiesko, przesunięcia ^{13}C NMR na czerwono, a korelacje HMBC jako strzałki.



Rysunek 11. Nałożenie eksperymentów ^1H , ^{13}C HSQC (czerwony) i HMBC (niebieski) dla (1S,2S,1'S)-**55** w CDCl_3 (600, 151 MHz). Wstawiony rysunek struktury przedstawia przypisanie wybranych przesunięć ^1H NMR na niebiesko, przesunięcia ^{13}C NMR na czerwono, a korelacje HMBC jako strzałki.

5.4 Widma ^1H NMR dla surowej mieszaniny reakcji (4S,5S,1'S)- **60** z PhSH



Rysunek 12. Widma ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) dla surowej mieszaniny reakcji (4S,5S,1'S)- **60** z PhSH -Metoda 2 (niebieski), substrat (zielony) i produkt (1S,2R,1'S)-**79** otrzymany w metodzie 1 (czarny)

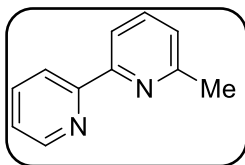
5.5 Opis syntez i charakterystyka związków

5.5.1 Uwagi Ogólne

Reakcje monitorowano metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach pokrytych żel krzemionkowym 60 F-254, a plamki wizualizowano lampą UV i/lub odczynnikiem Dragendorffa. Rozdział produktów metodą chromatografii prowadzono na żelu krzemionkowym 60 (230–400 mesh). Skręcalność próbek mierzono przy użyciu automatycznego polarymetru Optical Activity Ltd. Model AA-5. Widma ^1H i ^{13}C NMR (odpowiednio 400, 600 MHz i 100, 151 MHz) zebrano na aparatach Jeol 400yh i Bruker Avance II 600. Widma rejestrowano w CDCl_3 w odniesieniu do odpowiednich resztkowych sygnałów rozpuszczalnika. Przesunięcia chemiczne podano w częściach na milion (ppm), a stałe sprzężenia (J) w hercach (Hz). Widma masowe o wysokiej rozdzielczości rejestrowano stosując jonizację przez elektrorozpylanie na aparacie Waters LCT Premier XE TOF. Temperatury topnienia określono za pomocą aparatu Boëtius hotstage (PHMK VEB Analytic, Drezno, Niemcy). Stosunki enancjomeryczne próbek określono za pomocą pomiarów chiralnej wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) (Thermo Fisher Scientific, Wal-tham, MA, USA) przy użyciu chiralnych kolumn Chiracel ADH, ODH, OJH oraz IC-3.

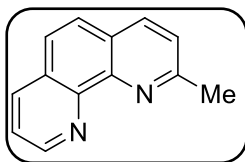
5.5.2 Synteza pochodnych metylenowych

6-Metylo-2,2'-bipirydyna **2**



Metylowanie zostało przeprowadzone zgodnie z procedurą dostępną w literaturze [1]. Brązowy olej, 7.6 g, 88% wydajności, $R_f = 0.56$ ($\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 1:1:0.25). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.59–8.58 (m, 1H), 8.35–8.33 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 1H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.17–7.15 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [97].

2-Metylo-1,10-fenantrolina **3**



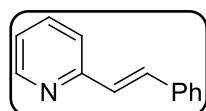
Metylowanie zostało przeprowadzone zgodnie z zmodyfikowaną procedurą dostępną w literaturze [2]. Roztwór metylolitu w eterze dietylowym (1.6 M, 45 mL, 72 mmole) wkroplono do roztworu 1,10-

fenantroliny (10 g, 55 mmoli) w toluenie (200 mL) w temperaturze $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ w atmosferze Ar. Następnie mieszaninę reakcyjną mieszano przez 3 godziny w $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ i przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po czym dodano lód, mieszając w łaźni lodowo-wodnej, w wyniku czego otrzymany roztwór zmienił kolor na czerwony. Warstwę wodną oddzielono i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 50 mL). Połączone fazy organiczne przemyto dwukrotnie solanką, wysuszono nad Na_2SO_4 i usunięto eter. Do tak otrzymanej surowej mieszaniny dodano MnO_2 (54 g), mieszano przez 24 godziny, a następnie przesączono przez celit. Rozpuszczalnik odparowano pod próżnią i otrzymano surowy produkt który oczyszczano na kolumnie chromatograficznej z obojętnym tlenkiem glinu z użyciem eteru *t*-butyloowo-metylowego (MTBE) jako eluentu. Otrzymano czysty związek **3** (8.73 g 82%), jako żółte kryształy, t.t. $76\text{--}77\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. [2] t.t. $75\text{--}76\text{ }^{\circ}\text{C}$). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (dd, $J = 4.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.69 (q, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 4.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (s, 3H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [2].

5.5.3 Synteza 2-styrylo-azaarenów

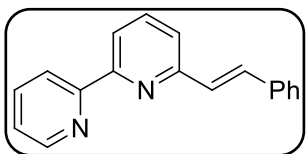
Syntezę 2-styrylo-azaarenów przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [3]. Mieszaninę 2-metyloazarenu (1 mmol), benzaldehydu (1 mmol) i $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ [4] (5% mol) ogrzewano w temperaturze $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ w atmosferze argonu przez 48 h dla α -pikoliny lub 96 h dla pochodnych bipirydyny i fenantroliny. Po zakończeniu reakcji (monitorowano za pomocą TLC) mieszaninę rozpuszczono w 1 M HCl i ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 15 mL). Pozostałą warstwę wodną zalkalizowano NaOH, ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 25 mL), wysuszono nad Na_2SO_4 i zatężono pod próżnią, w wyniku czego otrzymano surowy produkt.

2-[(*E*)-2-fenylotenylo]-pirydyna **4**



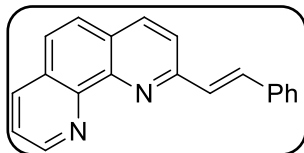
Białe kryształy, 88 mg, 48% wydajności, oczyszczony poprzez rekrytalizację (CH_2Cl_2 /heksan), t.t. $89\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. [5] t.t. $89\text{--}91\text{ }^{\circ}\text{C}$), $R_f = 0.67$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.62–8.61 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 7.59–7.58 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 3H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17–7.15 (m, 2H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [5].

6-[(*E*)-2-fenylloetenylo]-2,2'-bipirydyna **5**



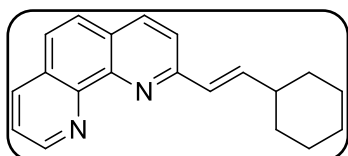
Białe kryształy, 60 mg, 23% wydajności, oczyszczony poprzez rekrytalizację (CH₂Cl₂/heksan), t.t. 117–118 °C, R_f = 0.70 (CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.25). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42–7.39 (m, 3H), 7.35–7.30 (m, 2H) 7.28–7.25 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.2, 155.6, 155.0, 148.9, 137.5, 137.1, 136.8, 132.9, 128.7, 128.3, 128.2, 127.2, 123.8, 122.2, 121.4, 119.6; HR-MS (ESI) [C₁₈H₁₄N₂ + H]⁺ obliczone 259.1230; znalezione 259.1223.

2-[(*E*)-2-fenylloetenylo]-1,10-fenantrolina **6**



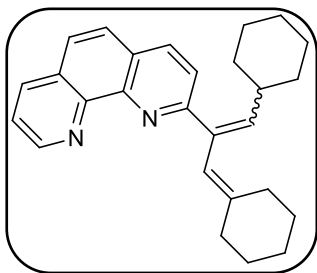
Brązowy olej, 210 mg, 74% wydajności, oczyszczony na kolumny chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.25), R_f = 0.62 (CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.25). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 9.28 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.76–7.72 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.67–7.65 (m, 1H), 7.42–7.40 (m, 2H) 7.34–7.31 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 156.6, 149.9, 145.5, 145.4, 136.8, 136.6, 136.4, 134.8, 129.5, 129.1, 128.8, 128.6, 127.6, 127.4, 126.7, 125.8, 122.9, 120.7; HR-MS (ESI) [C₂₀H₁₄N₂ + H]⁺ obliczone 283.1230; znalezione 283.1242.

2-[(*E*)-2-cykloheksyloetenylo]-1,10-fenantrolina **13**



Żółty olej, 43 mg, 15% wydajności, oczyszczony na kolumny chromatograficznej (Al₂O₃, 20% AcOEt/heksan). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.20 (dd, *J* = 4.6, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), (dd, *J* = 16.2, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 16.2, 6.4 Hz, 1H), 2.30–2.24 (m, 1H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.72–1.66 (m, 1H), 1.41–1.16 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 157.4, 150.3, 146.2, 143.3, 136.3, 136.2, 129.6, 128.9, 127.3, 126.6, 126.5, 125.7, 122.8, 119.9, 41.2, 32.6, 26.3, 26.2; HR-MS (ESI) [C₂₀H₂₀N₂ + H]⁺ obliczone 289.1699; znalezione 289.1705.

1-cykloheksylo-3-cykloheksylideno-2-(1,10-fenontrolin-2-ylo) propen **14**

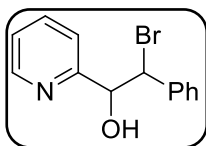


Żółty olej, 42 mg, 15% wydajności, oczyszczony na kolumny chromatograficznej (Al_2O_3 , 20% AcOEt/heksan). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.17 (dd, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73–7.66 (m, 3H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.8, 1.5$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 2.46–2.43 (m, 1H), 2.34–2.31 (m, 2H), 1.96–1.93 (m, 2H), 1.77–1.75 (m, 4H), 1.69–1.63 (m, 3H), 1.55–1.50 (m, 2H), 1.40–1.31 (m, 7H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.4, 150.1, 146.4, 145.8, 144.9, 141.4, 136.11, 136.09, 134.6, 129.0, 127.3, 126.6, 125.4, 122.7, 121.9, 118.3, 39.1, 36.9, 32.4, 30.6, 28.8, 27.3, 26.7, 26.3, 26.2; HRMS (ESI) $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 383.2482; znalezione 383.2483.

5.5.4 Synteza bromohydryn

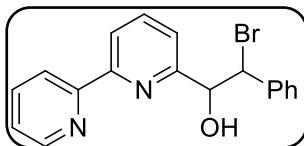
Syntezę bromohydryn przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [6]. Mieszaninę 2-styrylaarenu (3.0 mmola), NBS (587 mg, 3.3 mmola) i kwasu octowego (0,5 mL) rozpuszczono w mieszaninie dioksan/woda (3.5 mL/7 mL) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ekstrahowano chloroformem (3 x 30 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszone nad Na_2SO_4 , przesączono i zateżono pod próżnią, w wyniku czego otrzymano żądany produkt, co potwierdzono metodą ^1H NMR.

2-bromo-2-fenylo-1-(pirydyn-2-ylo) etanol **7**



Brązowy olej, 784 mg, 94% wydajności; $R_f = 0.57$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.57–8.56 (m, 1H), 7.63–7.60 (m, 2H), 7.30–7.27 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.23–7.21 (m, 2H), 5.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

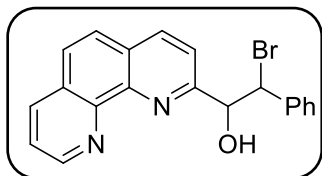
2-bromo-2-fenylo-1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo) etanol **8**



Białe kryształy, 960 mg, 90% wydajności, t.t. 117–118 °C, $R_f = 0.61$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25) oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.38–8.34 (m, 1H), 7.90 (s, 1H),

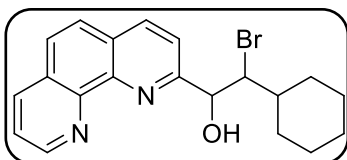
7.77–7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H) 7.28–7.24 (m, 4H), 7.24–7.22 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H).

2-bromo-2-fenyl-1-(1,10-fenantrolin-2-yl) etanol **9**



Brązowy olej, 1.0 g, 91% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25), $R_f = 0.24$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1 : 1 : 0.25). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.31–9.30 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87–7.83 (m, 2H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29–7.27 (m, 2H), 7.24–7.21 (m, 1H), 5.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H).

2-bromo-2-cykloheksyl-1-(1,10-fenantrolin-2-yl) etanol **15**

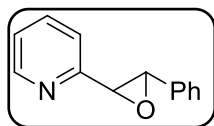


Żółty olej, 520 mg, 45% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Al_2O_3 , CHCl_3 :AcOEt:hexane 1:1:2). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.15 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.81–7.75 (m, 3H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.57 (s, 2H), 2.27–2.25 (m, 1H), 2.04–2.02 (m, 1H), 1.82–1.16 (m, 7H).

5.5.5 Synteza epoksydów

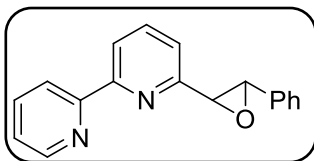
Syntezę epoksydów przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [6]. Bromohydrynę (2.8 mmola) rozpuszczono w dioksanie (3.5 mL), dodano 1 M wodny roztwór NaOH (4.5 mL), następnie mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji ekstrahowano chloroformem (3 x 30 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad Na_2SO_4 , przesączono i zatężono pod próżnią, w wyniku czego otrzymano pożądany produkt.

trans-2-(3-fenyl-2-oksiranylo)-pirydyna **10**



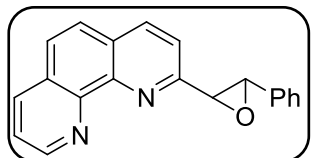
Brązowy olej, 375 mg, 68% wydajności, $R_f = 0.63$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.25). $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.60–8.58 (m, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.38–7.31 (m, 6H), 7.26–7.23 (m, 1H), 4.05 (AB system, 2H). Widmo $^1\text{H NMR}$ jest zgodne z opisanym w literaturze [7].

trans-6-(3-fenyl-2-oksiranylo)-2,2'-bipirydyna **11**



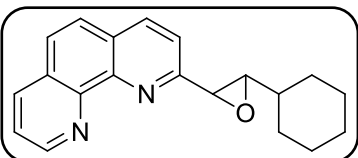
Białe kryształy, 713 mg, 93% wydajności, t.t. 117–118 °C, $R_f = 0.61$ ($\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 1:1:0.25). IR ν_{max} (Neat) 2960, 2926, 1580, 1563, 775, 760, 746, 694 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.7 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.4 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88–7.84 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 4H), 7.35–7.26 (m, 3H), 4.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 156.1, 155.8, 155.7, 149.1, 137.8, 137.0, 136.8, 128.6, 128.5, 125.8, 123.9, 121.4, 120.6, 119.7, 63.2, 61.9; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 275.1179; znalezione 275.1180.

trans-2-(3-fenyl-2-oksiranylo)-1,10-fenantrolina **12**



Brązowy olej, 784 mg, 94% wydajności, $R_f = 0.44$ ($\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 1:1:0.25). IR ν_{max} (Neat) 2923, 2853, 1588, 1555, 845, 741, 696 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.31–8.24 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 6.4$ Hz, 2H), 7.37–7.33 (m, 5H), 4.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 158.0, 150.6, 146.0, 145.8, 137.5, 136.6, 136.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.1, 126.7, 126.6, 125.9, 123.3, 118.1, 64.0, 63.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 299.1135; znalezione 299.1146.

trans-2-(3-cykloheksylo-2-oksiranylo)-1,10-fenantrolina **16**



Żółty olej, 811 mg, 95% wydajności. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (dd, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.59–1.26 (m, 3H), 1.25–1.24 (m, 6H), 0.86–0.84 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.2, 150.6, 137.1, 136.2, 134.3, 129.6, 129.1, 128.6, 126.6, 126.5, 123.1, 118.3, 38.9, 30.6, 24.1, 23.0, 14.1, 11.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 305.1648; znalezione 305.1653.

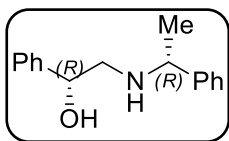
5.5.6 Synteza β -aminoalkoholi

Metoda I (katalizowana $\text{Sc}(\text{OTf})_3$). Roztwór epoksydu **10**, **11**, **16**, **17**, **18** lub **19** (0,5 mmol), 1-fenyletyloaminy (77 μl , 0,6 mmol), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (12 mg, 5 mol%) i N-etyldiizopropylaminy (170 μl , 1 mmol) w toluenie (2 mL) mieszano pod argonem w szczelnie zamkniętej probówce w 80 °C przez 7 dni. Ochłodzoną mieszaninę bezpośrednio poddano chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. W ten sposób rozdzielono regioizomery **20** i **21**, a ich strukturę potwierdzono metodą NMR. Wyizolowane diastereoizomery **20**, jak również odpowiednie diastereoizomery utworzone w reakcjach **10**, **11**, **17** i **19**, oddzielono metodą chromatografii kolumnowej. Ponadto diastereoizomery **20** można było rozdzielić przez rekrystalizację z heksanu/ CH_2Cl_2 . Epoksyd **10** (98 mg, 0,5 mmol) lub **11** (137 mg, 0,5 mmol) z (*R*)-1-cykloheksyloetyloaminą (88 μl , 0,6 mmol), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (12 mg, 5 mol%), i N-etyldiizopropylaminę (170 μl , 1 mmol) rozpuszczono w toluenie (2 mL), a następnie poddano obróbce jak powyżej. W przypadku epoksydu **10** oba diastereoizomery rozdzielono metodą chromatografii i otrzymano czyste próbki, podczas gdy w przypadku **11** tylko jeden diastereomer (1*R*,2*R*,1'*R*)-**27** można było wyodrębnić w czystej postaci. Czyste oddzielone produkty (*S*,1'*S*)-**20**, (*R*,1'*S*)-**20**, (*S*/*R*,1'*S*)-**21**, (1*R*,2*S*,1'*S*)-**22**, (1*S*,2*R*,1'*S*)-**22**, (*S*,1'*S*)-**23**, (*R*,1'*S*)-**23**, (1*R*,2*S*,1'*S*)-**24**, (1*S*,2*S*,1'*S*)-**24**, (1*S*,2*R*,1'*R*)-**24**, (1*R*,2*R*,1'*R*)-**24**, (1*S*,2*R*,1'*R*)-**25**, (1*R*,2*R*,1'*R*)-**25**, (1*R*,2*S*,1'*S*)-**26**, (1*S*,2*S*,1'*S*)-**26**, (1*R*,2*R*,1'*R*)-**27**, oraz [(1*R*,2*R*,1'*R*)/(1*S*,2*S*,1'*R*)]-**28** zostały zanalizowane i ich właściwości przedstawione są poniżej.

Metoda II (katalizowana $\text{Zn}(\text{OAc})_2$). Reakcję przeprowadzono w takich samych warunkach jak w metodzie I, ale zamiast $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ i N-etyldiizopropylaminy dodano $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (4,6 mg, 5% mol) jako katalizator. Otrzymane produkty (*R*,1'*R*)-**20**, (*S*,1'*R*)-**20**, (*S*,1'*S*)-**20**, (*R*,1'*S*)-**20**, (*S*,1'*S*)-**23** i (*R*,1'*S*)-**23** wyizolowano analogicznie jak w metodzie I.

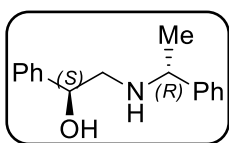
Metoda III (bez katalizatora). Epoksyd **17** lub **18** (1,0 mmola) z 1-fenyletyloaminą (154 μl , 1,2 mmola) rozpuszczono w toluenie (4 mL). Reakcję prowadzono w atmosferze argonu w szczelnie zamkniętej probówce w temperaturze 80 °C przez 7 dni. Po takiej samej obróbce jak w metodzie I (chromatografia bezpośrednia) produkty analizowano metodą NMR.

(R,R)-2-(1-fenylloetylo)amino-1-fenylloetanol (R,1'R)-20



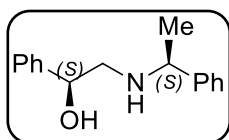
Białe kryształy, 41 mg, 34% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), t.t. 145–146 °C (lit. [8] t.t. 145–148 °C), $[\alpha]_D^{20} = 26$ ($c = 1.0$, CHCl_3), (lit. [8] $[\alpha]_D^{20} = 26.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3)), $R_f = 0.20$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.22 (m, 10H), 4.72 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 12.2, 8.9$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). Widmo $^1\text{H NMR}$ jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*R,1'R*) [8].

(S,R)-2-(1-fenylloetylo)amino-1-fenylloetanol (S,1'R)-20



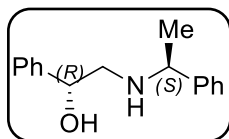
Brązowe kryształy, 41 mg, 34% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), $R_f = 0.25$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.22 (m, 10H), 4.55 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 12.2, 8.9$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). Widmo $^1\text{H NMR}$ jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*R,1'S*) [8].

(S,S)-2-(1-fenylloetylo)amino-1-fenylloetanol (S,1'S)-20



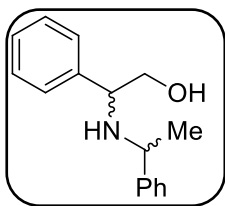
Białe kryształy, 41 mg, 34% wydajności, oczyszczony przez rekrytalizację (CH_2Cl_2 /heksan), $R_f = 0.20$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.22 (m, 10H), 4.60 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.77 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 12.2, 8.9$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). Widmo $^1\text{H NMR}$ jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*R,1'R*) [8].

(R,S)-2-(1-fenylloetylo)amino-1-fenylloetanol (R,1'S)-20



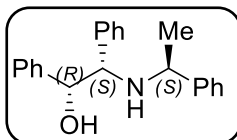
Brązowe kryształy, 41 mg, 34% wydajności, oczyszczony przez rekrytalizację (CH_2Cl_2 /heksan), t.t. 82–83 °C (lit. [8] t.t. 80–85 °C), $[\alpha]_D^{20} = -105$ ($c = 1.0$, CHCl_3), (lit. [60] $[\alpha]_D^{20} = -110$ ($c = 1.0$, CHCl_3)), $R_f = 0.25$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34–7.21 (m, 10H), 4.74 (dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz, 1H), 3.83 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 12.2, 9.2$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). Widmo $^1\text{H NMR}$ jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*R,1'S*) [8].

(*R/S,1'S*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-2-fenyloetanol (*S,1'S*)-**21** oraz (*R,1'S*)-**21**, (1:1).



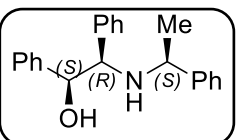
Bezbarwny olej, 46 mg, 38% całkowitej wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40–7.18 (m, 20H), 3.90–3.88 (m, 1H), 3.77–3.71 (m, 2H), 3.65–3.67 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.58–3.50 (m, 4H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.31, 128.30, 127.90, 127.85, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.2, 126.8, 66.1, 65.9, 62.5, 61.7, 55.5, 55.1, 24.1, 22.2; HR-MS (ESI) [$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO} + \text{H}$] $^+$ obliczone 242.1539; znalezione 242.1545. Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [9].

(*1R,2R,1'S*)-2-(1'-fenyloetylo) amino-1,2-difenyloetanol (*1R,2S,1'S*)-**22**



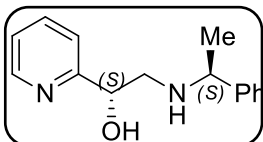
Białe kryształy, 43 mg, 27% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), t.t. 135–136 °C, $[\alpha]_D^{20} = -63$ ($c = 0.9$, CHCl_3), (lit. [10] $[\alpha]_D^{20} = -66.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33–7.13 (m, 11H), 6.98–6.94 (m, 4H), 4.98 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.0 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.78 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 145.5, 140.5, 139.2, 128.6, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 127.3, 127.2, 126.6, 126.5, 75.4, 65.6, 54.6, 23.1. Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*1R,2S,1'S*) [10].

(*1S,2R,1'S*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-1,2-difenyloetanol (*1S,2R,1'S*)-**22**



Bezbarwny olej, 43 mg, 27% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), $[\alpha]_D^{20} = -111$ ($c = 1.0$, CHCl_3), (lit. [10] $[\alpha]_D^{20} = -112.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.33–7.20 (m, 10H), 7.09–6.95 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.49 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 144.9, 140.5, 139.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 126.7, 126.4, 75.6, 65.8, 54.9, 24.8. Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze dla enancjomeru (*1S,2R,1'S*) [10].

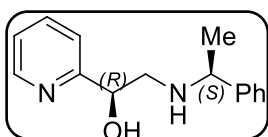
(*S,S*)-2-(1-fenyloetylo)amino-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (*S,1'S*)-**23**



Białe kryształy, 44 mg, 36% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), t.t. 119–120 °C, $[\alpha]_D^{20} = -42$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2). IR ν_{max}

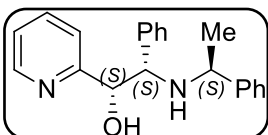
(Neat) 3290, 2971, 1589, 1432, 703 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.50–8.48 (m, 1H), 7.64 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.33–7.22 (m, 6H), 7.17–7.14 (m, 1H), 4.71 (dd, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.0, 8.1$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.0, 148.5, 145.5, 136.7, 128.6, 127.1, 126.7, 122.4, 120.6, 72.3, 58.6, 54.4, 24.4; HR-MS (ESI) [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$ obliczone 243.1492; znalezione 243.1500.

(*R,S*)-2-(1-fenyleto)amino-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (*R,1'S*)-23



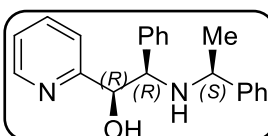
Białe kryształy, 44 mg, 36% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1), t.t. 75–76 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -52$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2). IR ν_{max} (Neat) 3081, 2847, 1588, 1433, 702 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.48–8.46 (m, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.37–7.21 (m, 6H), 7.15 (m, 1H) 4.97 (dd, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 12.0, 8.1$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.4, 148.3, 136.9, 128.8, 127.8, 127.1, 127.0, 122.6, 120.8, 70.9, 58.5, 53.3, 23.3; HR-MS (ESI) [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$ obliczone 243.1492; znalezione 243.1504.

(1*S*,2*S*,1'*S*)-2-(1'-fenyleto)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (1*S*,2*S*,1'*S*)-24



Białe kryształy, 42 mg, 26% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , AcOEt:CHCl₃ 8 : 2), t.t. 94–95 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -78$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), $R_f = 0.35$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). IR ν_{max} (Neat) 3147, 3032, 2924, 1592, 1433, 697 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36–8.34 (m, 1H), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.29–7.24 (m, 4H), 7.24–7.19 (m, 1H), 7.14–7.09 (m, 3H), 7.06–6.94 (m, 4H), 5.12 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H) 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 148.0, 145.77, 138.9, 136.5, 128.6, 128.2, 127.9, 127.2, 127.1, 126.7, 122.2, 121.5, 74.9, 65.1, 54.8, 23.1; HR-MS (ESI) [$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$ obliczone 319.1805; znalezione 319.1801.

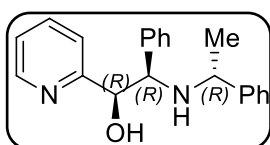
(1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1'-fenyleto)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (1*R*,2*R*,1'*S*)-24



Żółty olej, 42 mg, 26% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , AcOEt:CHCl₃ 8:2), $[\alpha]_D^{20} = -93$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2), $R_f = 0.48$ (CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1). IR ν_{max} (Neat)

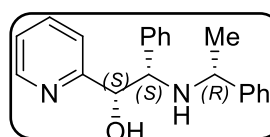
3324, 3026, 2923, 1592, 1451, 699 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.26–7.12 (m, 9H), 6.96–6.95 (m, 3H), 4.88 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 148.0, 145.4, 139.2, 136.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.90, 126.89, 122.4, 121.8, 76.2, 65.4, 54.9, 25.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 319.1805; znalezione 319.1796.

(1*R*,2*R*,1'*R*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (1*R*,2*R*,1'*R*)-**24**



Białe kryształy, 46 mg, 29% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3$ 8:2), t.t. 94–95 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = 78$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2), $R_f = 0.35$ ($\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 1:1:0.1). IR ν_{max} (Neat) 3133, 3032, 2922, 1592, 1434, 697 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37–8.35 (m, 1H), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.32–7.20 (m, 5H), 7.25–7.10 (m, 3H), 7.06–7.03 (m, 1H), 6.99–6.93 (m, 3H), 5.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H) 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 148.1, 145.8, 139.9, 136.0, 128.6, 128.1, 127.9, 127.2, 127.1, 126.7, 122.2, 121.5, 74.9, 65.1, 54.7, 23.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 319.1805; znalezione 319.1826.

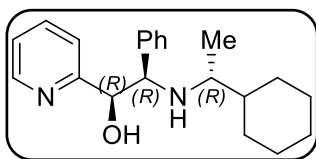
(1*S*,2*S*,1'*R*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-ylo)etanol (1*S*,2*S*,1'*R*)-**24**



Żółty olej, 46 mg, 29% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3$ 8:2), $[\alpha]_D^{20} = 93$ ($c = 0.8$, CH_2Cl_2), $R_f = 0.48$ ($\text{CHCl}_3:\text{AcOEt}:\text{MeOH}$ 1:1:0.1). IR ν_{max} (Neat) 3322, 3026, 2923, 1593, 1451, 699 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.49 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.28–7.06 (m, 9H), 6.98–6.90 (m, 3H), 4.88 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.76 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H) 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 148.0, 145.3, 139.2, 136.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.90, 126.89, 122.4, 121.8, 76.2, 65.4, 54.9, 25.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 319.1805; znalezione 319.1811.

(1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1'-cykloheksyloetylo)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-yl)etanol

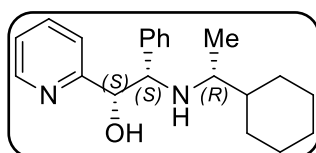
(1*R*,2*R*,1'*R*)-**25**



Brązowy olej, 53 mg, 33% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂ 20% MTBE/heksan), $[\alpha]_D^{20} = -45$ (c = 0.7, CH₂Cl₂). IR ν_{\max} (Neat) 3139, 3019, 2924, 1435, 696 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.46–8.44 (m, 1H), 7.43 (dq, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.14–7.01 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.55–2.52 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 8H), 1.28–1.16 (m, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.3, 148.2, 140.1, 136.0, 128.0, 127.8, 127.2, 122.1, 121.5, 75.02, 65.25, 55.0, 42.8, 29.8, 28.1, 26.9, 26.8, 26.7, 17.8; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₈N₂O + H]⁺ obliczone 325.2274; znalezione 325.2280.

(1*S*,2*S*,1'*R*)-2-(1'-cykloheksyloetylo)amino-2-fenyl-1-(pirydyn-2-yl)etanol

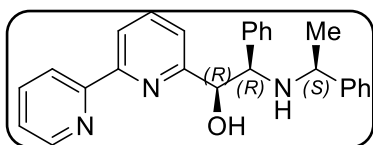
(1*S*,2*S*,1'*R*)-**25**



Brązowy olej, 53 mg, 33% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂ 20% MTBE/heksan), $[\alpha]_D^{20} = 28$ (c = 0.8, CH₂Cl₂). IR ν_{\max} (Neat) 3062, 3028, 2925, 1434, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.42–8.40 (m, 1H), 7.48 (dq, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.15–6.97 (m, 7H), 4.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.34–2.31 (m, 1H), 1.73–1.70 (m, 7H), 1.40–0.97 (m, 4H), 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 159.8, 148.1, 138.9, 136.0, 128.4, 127.8, 127.1, 122.2, 121.6, 76.2, 65.0, 54.0, 43.9, 29.6, 28.7, 26.8, 26.7, 26.6, 16.7; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₈N₂O + H]⁺ obliczone 325.2274; znalezione 325.2289.

(1*R*,2*R*,1'*S*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-2-fenyl-1-(2,2'-bipirydyn-6-yl)etanol

(1*R*,2*R*,1'*S*)-**26**

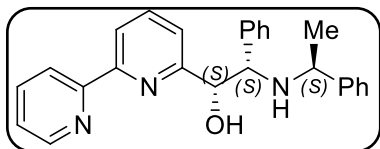


Bezbarwny olej, 60 mg, 30% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Al₂O₃, MTBE), *R_f* = 0.48 (Al₂O₃, MTBE), $[\alpha]_D^{20} = -112$ (c = 0.9, CH₂Cl₂). IR ν_{\max} (Neat) 3324, 3026, 2924, 1564, 1430, 699 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.64–8.62 (m, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29–7.13 (m, 9H), 7.0–6.98 (m, 3H), 4.95 (s, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.80 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 158.8, 155.8, 154.5, 149.2, 145.3, 139.3, 137.2,

136.8, 128.4, 128.3, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 123.8, 121.9, 121.1, 119.7, 76.2, 65.4, 54.8, 25.2; HR-MS (ESI) $[C_{26}H_{25}N_3O + H]^+$ obliczone 396.2070; znalezienie 396.2067.

(1*S*,2*S*,1'*S*)-2-(1'-fenyloetylo)amino-2-fenylo-1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)etanol

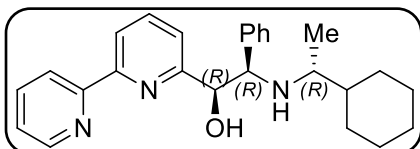
(1*S*,2*S*,1'*S*)-**26**



Bezbarwny olej, 60 mg, 30% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Al_2O_3 , MTBE), $R_f = 0.39$ (Al_2O_3 MTBE), $[\alpha]_D^{20} = 7.2$ ($c = 0.6$, CH_2Cl_2). IR ν_{max} (Neat) 3326, 3025, 2923, 1581, 1564, 1453, 1430, 699 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.62–8.60 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31–7.23 (m, 6H), 7.11–6.94 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.96–6.94 (m, 2H), 5.14 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.9, 155.8, 154.5, 149.1, 145.9, 138.9, 137.2, 136.8, 129.6, 128.1, 127.9, 127.2, 127.1, 126.8, 123.8, 121.7, 121.1, 119.6, 74.9, 65.2, 54.6, 22.8; HR-MS (ESI) $[C_{26}H_{25}N_3O + H]^+$ obliczone 396.2070; znalezienie 396.2073.

(1*R*,2*R*,1'*R*)-2-(1'-cykloheksyloetylo)amino-2-fenylo-1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)etanol

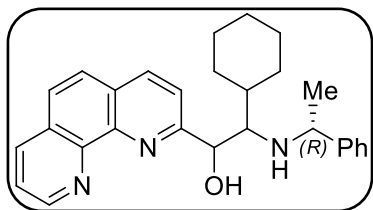
(1*R*,2*R*,1'*R*)-**27**



Bezbarwny olej, 64 mg, 32% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Al_2O_3 , 20% MTBE/heksan). $[\alpha]_D^{20} = -37$ ($c = 0.9$, CH_2Cl_2). IR ν_{max} (Neat) 3062, 2925, 2852, 1562, 1428, 773 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.66–8.64 (m, 1H), 8.25 (td, $J = 7.9$, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.3$, 1.8 Hz, 1H), 7.66–7.58 (m, 1H), 7.31–7.27 (m, 1H), 7.15–6.97 (m, 6H), 5.00 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.54–2.51 (m, 1H), 1.71–1.61 (m, 6H), 1.41–1.32 (m, 1H), 1.25–1.21 (m, 1H), 1.16–0.97 (m, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 159.5, 156.1, 154.5, 149.2, 140.3, 137.1, 136.8, 128.1, 127.9, 127.1, 123.7, 121.7, 121.1, 119.5, 76.3, 65.6, 65.0, 55.1, 42.7, 29.9, 27.9, 26.8, 26.7, 17.8; HR-MS (ESI) $[C_{26}H_{31}N_3O + H]^+$ obliczone 402.2540; znalezienie 402.2538.

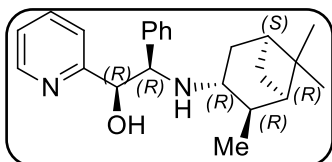
2-((1*R*)-fenyloetylo)amino-2-cykloheksylo-1-(1,10-fenantrolin-2-ylo)etanol

(1*R*/*S*,2*R*/*S*,1'*R*)-**28**



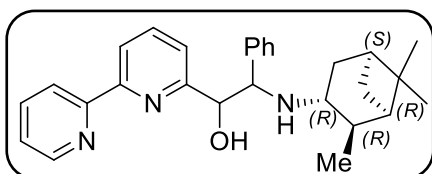
Żółty olej, 17 mg, 8% wydajności całkowitej, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, heksan: AcOEt:CHCl₃ 2:1:1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.16–9.14 (m, 2H), 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H), 7.62–7.58 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.35–7.14 (m, 11H), 3.96 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.79–1.49 (m, 11H), 1.41–1.39 (m, 6H), 1.29–1.19 (m, 9H), 1.10–1.09 (m, 4H); HR-MS (ESI) [C₂₈H₃₁N₃O + H]⁺ obliczone 426.2540; znalezione 426.2532.

(1*R*,2*R*)-2-fenyl-1-(pirydyn-2-ylo)-2-(((1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2,6,6-trimetylobicyklo [3.1.1] heptan-3-ylo)amino)etanol (1*R*,2*R*)-**32**



Brązowe kryształy, 40 mg, 25% wydajności dla wydzielonego diastereoizomeru, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, AcOEt:CHCl₃ 2:8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.46-8.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.52-2.49 (m, 1H), 1.92-1.74 (m, 6H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 160.3, 148.1, 139.8, 135.9, 128.0, 127.8, 127.1, 122.0, 121.5, 74.4, 64.7, 53.5, 48.1, 45.9, 41.8, 38.5, 37.8, 34.0, 27.8, 23.4, 21.6; HR-MS (ESI) [C₂₃H₃₀N₂O + H]⁺ obliczone 351.2431; znalezione 351.2441.

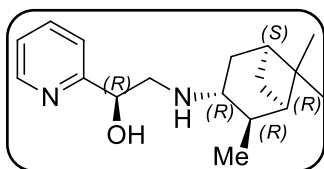
2-fenyl-1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-2-(((1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2,6,6-trimetylobicyklo[3.1.1] heptan-3-ylo)amino)etanol (1*R*/*S*,2*R*/*S*)-**33**



Brązowy olej, 80 mg, 45% wydajności całkowitej dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, AcOEt:CHCl₃ 2:8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.67-8.63 (m, 2H), 8.28-8.13 (m, 4H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.19-6.98 (m, 11H), 5.08 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.50-

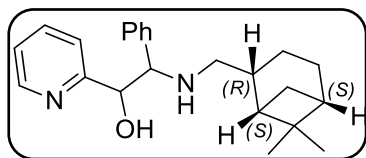
2.42 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.6, 159.2, 156.1, 156.0, 154.5, 154.4, 149.2, 149.1, 139.8, 138.9, 137.2, 137.1, 136.9, 136.8, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 127.3, 127.2, 123.8, 123.7, 121.8, 121.6, 121.1, 121.0, 119.7, 119.5, 76.1, 74.7, 65.1, 65.0, 53.5, 52.6, 48.2, 47.9, 45.7, 45.6, 41.9, 41.8, 38.7, 37.8, 36.1, 34.1, 33.8, 27.9, 27.8, 27.1, 23.5, 23.4, 21.8, 20.9; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 428.2696; znalezione 428.2689.

(1*R*)-1-(pirydyn-2-ylo)-2-(((1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2,6,6-trimetylobicyklo[3.1.1]heptan-3-ylo)amino)etanol (1*R*)-**34**



Brązowy olej, 32 mg, 23% wydajności dla wydzielonego diastereoizomeru, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3$ 2:8). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.53-8.51 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 4.86 (d, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.0-2.95 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 161.5, 148.6, 136.9, 122.5, 120.6, 71.4, 56.5, 53.7, 47.9, 45.1, 41.7, 38.6, 36.6, 34.1, 27.9, 23.5, 21.5; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 275.2118; znalezione 275.2126.

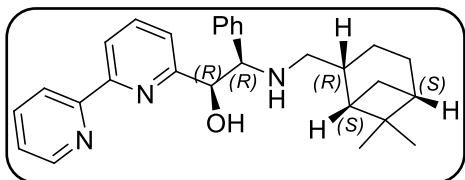
1-(pirydyn-2-ylo)-2-(((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1] heptan-2-ylo)metylo)amino)-2-fenylo)etanol (1*R*/*S*,2*R*/*S*)-**36**



Brązowy olej, 75 mg, 50% wydajności całkowitej dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 2:8:0.5). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.46-8.43 (m, 2H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 6H), 7.08-7.02 (m, 6H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 2H), 5.05 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.32-2.21 (m, 4H), 1.95-1.82 (m, 12H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.2, 159.9, 159.8, 148.2, 148.22, 148.19, 139.3, 139.2, 136.1, 136.0, 128.2, 128.1, 127.9, 127.3, 122.3, 122.2, 121.6, 121.5, 75.5, 75.3, 68.0, 67.8, 53.64, 53.63, 44.5, 44.1, 41.9, 41.7, 41.6, 41.5, 38.71, 38.70, 33.51, 33.48, 28.16,

28.14, 26.34, 26.31, 23.3, 23.2, 20.8, 20.6, ; HR-MS (ESI) [C₁₇H₂₆N₂O + H]⁺ obliczone 275.2118; znalezione 351.2436.

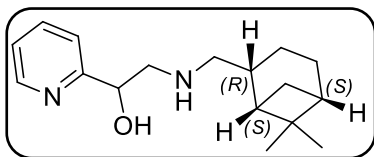
1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-2-((((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]heptan-2-ylo)metylo)amino)-2-fenyletanol (1*R*/*S*,2*R*/*S*)-**37**



Żółty olej, 58% wydajności całkowitej dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, AcOEt:CHCl₃ 2:8). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ: 8.65-8.64 (m, 2H), 8.22-8.18 (m, 4H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 6H), 7.06-7.01 (m, 5H), 5.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 2.58-2.55 (m, 4H), 2.32-2.20 (m, 5H), 1.96-1.78 (m, 11H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 159.2, 159.06, 155.97, 156.0, 155.9, 154.52, 154.50, 149.25, 149.22, 138.8, 137.22, 137.19, 136.9, 128.3, 128.2, 128.00, 127.99, 127.34, 127.32, 126.3, 126.2, 123.8, 121.67, 121.65, 121.19, 121.13, 119.69, 119.66, 75.5, 75.3, 68.2, 68.1, 53.6, 53.5, 49.6, 44.62, 44.0, 41.8, 41.7, 41.5, 38.7, 33.5, 33.4, 28.10, 28.08, 27.1, 26.30, 26.29, 23.3, 23.2, 20.7, 20.6; HR-MS (ESI) [C₂₈H₃₃N₃O + H]⁺ obliczone 428.2696; znalezione 428.2707.

1-(pirydyn-2-ylo)-2-((((1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]heptan-2-ylo)metylo)amino)etanol (1*R*/*S*)-**38**



Żółty olej, 44% wydajności całkowitej dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, AcOEt:CHCl₃ 2:8).

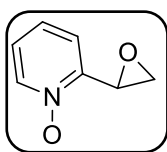
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.46-8.45 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 2H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 5H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 10H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.18 (s, 6H), 0.95 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 159.85, 159.82, 148.39, 148.38, 137.77, 137.76, 123.40, 123.38, 121.78, 121.74, 68.57, 68.54, 54.84, 54.83, 54.70, 54.0, 53.9, 43.9, 43.8, 42.9, 41.1, 38.7, 38.6, 32.87, 32.85, 27.8, 27.7, 25.8, 23.21, 23.19, 19.9, 19.8, 18.00, 17.99, HR-MS (ESI) [C₁₇H₂₆N₂O + H]⁺ obliczone 275.2118; znalezione 275.2120.

5.5.7 Synteza pochodnych N-tlenkowych

5.5.7.1 Utlenianie pochodnych epoksydowych

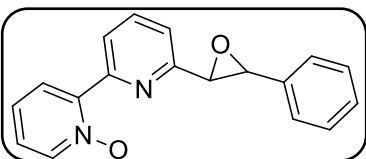
Do roztworu epoksydu (1 mmol) w mieszaninie aceton/H₂O (4/1 mL) dodano NaHCO₃ (2.2 mmol, 185 mg), oraz Oxone (1.1 mmol, 92.4 mg). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h, następnie ekstrahowano 3 x 5 mL, warstwy organiczne połączono, następnie suszono nad Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując surowy produkt.

tlenek 2-(oksiran-2-ylo) pirydyny **39**



Biały osad, 123 mg, 88% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.05); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.25-8.23 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 5.5, 4.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H). Widmo ¹H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [11].

tlenek 6-(oksiran-2-ylo)-2,2'-bipirydyny **40**



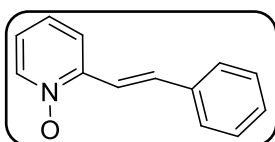
Brązowy olej, 149 mg, 70% wydajności, oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.05); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.88 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 8H), 4.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 156.4, 149.3, 140.8, 137.3, 136.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 125.9, 125.8, 125.4, 125.1, 120.4, 63.0, 62.0; HR-MS (ESI) [C₁₈H₁₄N₂O₂ + H]⁺ obliczone 291.1128; znalezione 291.1127.

5.5.7.2 Utlenianie pochodnych strylowych następnie utworzenie docelowej pochodnej epoksydowej

2-[(*E*)-2-Phenylethenyl]pyridine **4** (1 mmol, 181 mg) rozpuszczono w mieszaninie aceton/H₂O (4/1 mL) dodano NaHCO₃ (2.2 mmol, 185 mg), oraz Oxone (1.1 mmol, 92.4 mg). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h, następnie ekstrahowano 3 x 5 mL CH₂Cl₂, warstwy organiczne połączono, następnie suszono nad Na₂SO₄. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując surowy produkt, który oczyszczono na

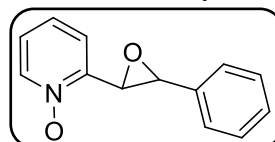
kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.05). Następnie otrzymany związek poddano reakcji z NBS (1.1 mmol, 86 mg) i kwasem octowym (0.15 mL) w mieszaninie dioksan/woda (1,5 mL/3 mL), mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ekstrahowano chloroformem (3 x 10 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad Na₂SO₄, przesączono i zążężono pod próżnią. Otrzymano bromohydrynę rozpuszczono w dioksanie (1.5 mL), następnie dodano 1 M wodny NaOH (1.5 mL) i mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po zakończeniu reakcji ekstrahowano chloroformem (3 x 30 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad Na₂SO₄, przesączono i zążężono pod próżnią, w wyniku czego otrzymano pożądaný produkt **38**, który oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.05).

tlenek 2-[(*E*)-2-fenýloetenýlo] pýrydyny **41**



Biały osad, 164 mg, t.t. 106–110 °C, 83% wydajności, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 3H), 7.42–7.30 (m, 4H), 7.27–7.21 (m, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H).

tlenek 2-(3-fenýloksýran-2-ýlo) pýrydyny **42**

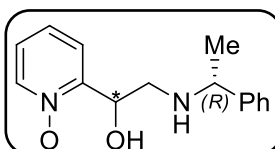


Brązowy olej, 40 mg, 20% wydajności, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 6H), 7.27–7.24 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 14.0, 136.2, 135.7, 129.2, 128.9, 127.6, 123.7, 123.0, 118.8, 41.8, 41.7; HR-MS (ESI) [C₁₈H₁₄N₂O₂ + H]⁺ obliczone 214.0863; znalezione 214.0871.

5.5.7.3. Reakcje otwarcia pierścieni epoksydowych dla pochodnych *N*-tlenkowych

Zastosowano tą samą procedurę jak dla otwarcia epoksydów z tym, że dla związku **39** skrócono czas reakcji do 24 h oraz reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej.

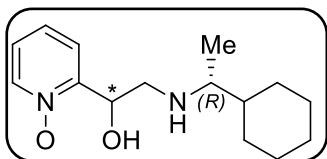
1-(1-oksydopýrydyn-2-ýlo)-2-[(1*R*)-fenýloetyllo] amino]etanol (1*R*/*S*,1'*R*)-**43**



Brązowy olej, 234 mg, 91% wydajności całkowitej, dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów (1:1) oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH

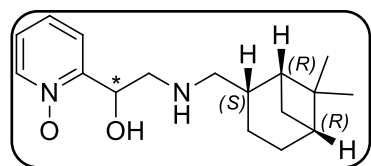
1:1:0.1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16-8.14 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.33-7.14 (m, 14H), 5.13 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 151.6, 151.4, 145.2, 145.1, 139.8, 128.7, 128.64, 128.62, 128.5, 128.4, 128.3, 127.24, 127.21, 126.9, 126.7, 124.6, 124.5, 124.4, 69.1, 69.07, 58.6, 58.2, 49.7, 49.6, 24.3, 24.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 259.1441; znalezione 259.1447.

1-(1-oksydopirydyn-2-ylo)-2-(((1*R*)-cykloheksyloetylo)amino]etanol (1*S*/*R*,1'*R*)-**44**



Brązowy olej, 238 mg, 90% wydajności całkowitej, dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów (1:1), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20-8.18 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.28-5.24 (m, 2H), 3.61 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 12.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.72-2.67 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 12H), 1.26-1.16 (m, 8H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 151.62, 151.60, 139.6, 139.5, 128.4, 128.3, 125.0, 124.8, 124.7, 118.7, 66.7, 66.4, 59.4, 59.1, 54.6, 52.7, 49.6, 49.4, 41.4, 41.3, 29.7, 29.5, 28.9, 27.7, 27.1, 26.3, 26.2, 25.9, 14.8, 14.7; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 265.1911; znalezione 265.1919.

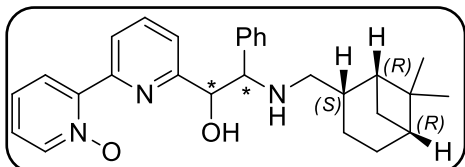
2-(((1*S*,2*R*,5*S*)-(6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]hept-2-ylo)metylo)amino)-1-(1-oksydopirydyn-2-ylo)etanol (1*R*/*S*)-**45**



Brązowy olej, 183 mg, 63% wydajności całkowitej, dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów (1:1), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , CHCl_3 :AcOEt:MeOH 1:1:0.1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20-8.18 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.37-5.31 (m, 4H), 3.50 (dd, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 1H), 2.91 (dd, $J = 11.9, 7.6$ Hz, 1H), 2.82-2.77 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 11H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.15 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 151.4, 151.3, 139.5, 139.4, 128.40, 128.37, 125.1, 125.0, 124.9, 124.7, 67.6, 66.4, 66.2, 59.5, 59.3, 54.5, 49.13, 49.12, 49.0, 41.0, 40.8, 29.8, 29.6, 27.6, 27.2, 27.0, 26.3, 26.23, 26.18, 26.15, 26.0, 14.42,

14.40, 14.37; HR-MS (ESI) [C₁₇H₂₆N₂O₂ + H]⁺ obliczone 291.2067; znalezione 291.2071.

2-[[[(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]hept-2-ylo)metylo]amino]-1-((1-oksypo-
(2,2'-bipirydyn-6-ylo)etanol (1*R*/*S*,2*R*/*S*)-**46**

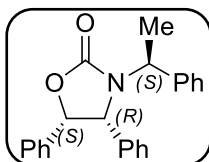


Brązowy olej, 205 mg, 50% wydajności całkowitej, dla obu nierozdzielonych diastereoizomerów (1:1), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt:MeOH 1:1:0.1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74-8.69 (m, 2H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.33-7.12 (m, 20H), 7.07 (dd, *J* = 11.6, 7.4 Hz, 2H), 6.98-6.91 (m, 4H), 5.19 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.85 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.60 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 159.30, 159.11, 159.10, 148.84, 148.76, 146.94, 146.92, 140.7, 136.73, 136.72, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.06, 128.03, 127.97, 127.96, 127.94, 127.8, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 127.0, 126.8, 125.72, 125.69, 125.3, 125.2, 121.1, 124.0, 122.5, 122.2, 65.5, 65.2, 55.1, 54.7, 24.9, 22.7, 21.2, 14.3; HR-MS (ESI) [C₂₆H₂₅N₃O₂ + H]⁺ obliczone 412.2019; znalezione 412.1997.

5.5.8 Synteza oksazolidynonów z aminalkoholi

Syntezę oksazolidynonów przeprowadzono zgodnie z procedurą literaturową [10]. Trifosgen (36 mg, 0.12 mmola) dodano do mieszaniny aminoalkoholu (0.3 mmola) w toluenie (3 mL) następnie energicznie mieszając dodano roztwór węgla potasu (57 mg, 0.41 mmola) w wodzie (1.3 mL) w temperaturze pokojowej. Reakcję kontynuowano przez 48 godzin, mieszaninę przemyto wodą i solanką, warstwę organiczną wysuszono nad MgSO₄, przesączono i zatężono pod próżnią. Surową próbkę poddano chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 7:3), otrzymując odpowiedni oksazolidynon.

(4*R*,5*S*,1'*S*)-*N*-(1'-fenyloetylo)-4,5-difenylo-2-oksazolidynon (4*R*,5*S*,1'*S*)-**29**

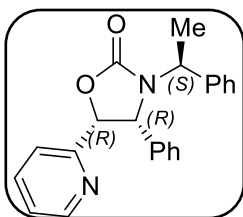


Białe kryształy, 60 mg, 59% wydajności, t.t. 154–157 °C (lit. [10] t.t. 154–156 °C), [α]_D²⁰ = 19 (c = 1.0, CHCl₃) (lit. [10]), [α]_D²⁰ = 19.1 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.39–7.32 (m, 6H), 7.07–7.02

(m, 6H), 6.95–6.94 (m, 3H), 5.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.35 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.1, 140.1, 136.6, 134.4, 128.9, 128.3, 128.2, 128.11, 128.07, 127.9, 127.8, 127.5, 126.0, 80.3, 62.8, 53.4, 18.3. Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [10]

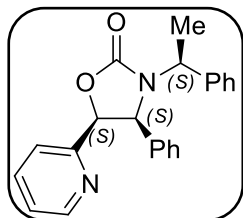
(4*R*,5*R*,1'*S*)-*N*-(1'-fenyloetylo)-5-pirydyn-2-ylo-4-fenylo-2-oksazolidynon

(4*R*,5*R*,1'*S*)-**30**



Białe kryształy, 47 mg, 46% wydajności, t.t. 120–122 °C, $[\alpha]_D^{20} = 21$ ($c = 0.8$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.24–8.22 (m, 1H), 7.49–7.29 (m, 7H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05–7.03 (m, 3H), 6.92–6.89 (m, 2H), 5.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.34$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.7, 154.9, 148.7, 139.9, 136.9, 136.3, 128.9, 128.22, 128.19, 128.1, 127.8, 127.4, 122.4, 120.9, 80.6, 61.9, 53.5, 18.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 345.1598; znalezione 345.1618.

(4*S*,5*S*,1'*S*)-*N*-(1'-fenyloetylo)-5-pirydyn-2-ylo-4-fenylo-2-oksazolidynon (4*S*,5*S*,1'*S*)-**30**



Białe kryształy, 47 mg, 46% wydajności, t.t. 136–137 °C, $[\alpha]_D^{20} = 16$ ($c = 0.6$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23–8.22 (m, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20–7.12 (m, 6H), 6.93–6.88 (m, 4H), 6.74–6.71 (m, 2H), 5.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.4, 155.3, 148.6, 140.4, 136.3, 134.9, 128.4, 127.93, 127.91, 127.82, 127.80, 127.5, 122.5, 120.9, 79.8, 64.0, 54.6, 18.9; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 345.1598; znalezione 345.1601

5.5.9 Ogólna procedura syntezy azyrydyn

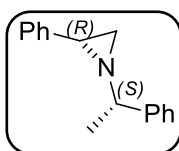
Metoda 1: Do roztworu odpowiedniego aminoalkoholu (1 równoważnik, 0.5 mmola) i trifenylofosfiny (1.5 równoważnika 0.75 mmola, 197 mg) w suchym eterze w łaźni lodowo-wodnej w atmosferze argonu powoli dodano azodikarboksylian dietylu (1.5 równoważnika 0.75 mmol, 116 μl) przez strzykawkę. Mieszanie kontynuowano w 0 °C przez 15 min, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik

usunięto, a produkty wyodrębniono z surowej mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej [12].

Metoda 2: Reakcję przeprowadzono analogicznie jak w Metodzie 1, lecz po 24 godzinach dodano dodatkowe 0.5 równoważnika PPh_3 i DEAD. Mieszaninę reakcyjną ponownie mieszano przez noc. Produkt wyodrębniono w taki sam sposób, jak w metodzie 1.

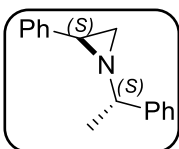
W NMR zaobserwowaliśmy dwa N-epimery na atomie azotu dla azyrydyn w różnych proporcjach. $(2S,3R,1'S)$ -**51**, $(2R,3S,1'S)$ -**51**, $(2S,3R,1'R)$ -**52**, $(2R,3S,1'S)$ -**53** i $(2S,3R,1'S)$ -**53**.

$(2R)$ -Fenilo-1- $[(S)$ -1-feniloetylo]-azyrydyna $(2R,1'S)$ -**49** (Metoda 1)



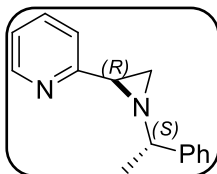
Bezbarwny olej, 80 mg, 72% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -53$ ($c = 1.1$, CHCl_3), (lit. [13] $[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 1.5$, CHCl_3), oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , 30% AcOEt w heksanie). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.48–7.46 (m, 2H), 7.39–7.23 (m, 8H), 2.68 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 6.4, 3.4$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [13].

$(2S)$ -Fenilo-1- $[(S)$ -1-feniloetylo]-azyrydyna $(2S,1'S)$ -**49** (Metoda 1)



Biały osad, 85 mg, 76% wydajności, t.t. 53–54 °C, $[\alpha]_D^{20} = 125$ ($c = 0.92$, CHCl_3), (lit. [13] $[\alpha]_D^{20} = 83$ ($c = 1.3$, CHCl_3), oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , 30% AcOEt w heksanie). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.34 (m, 2H), 7.28–7.15 (m, 8H), 2.69 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). Widmo NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [13].

$(2R)$ -Pirydyn-2-yl-1- $[(S)$ -1-feniloetylo]-azyrydyna $(2R,1'S)$ -**50** (Metoda 1 i 2):

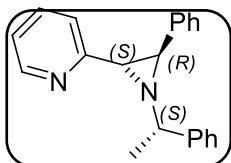


Brązowy olej, 57 mg, 82% wydajności (Metoda 2), $[\alpha]_D^{20} = -63$ ($c = 0.38$, CHCl_3), oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.28–7.24 (m, 1H), 7.15–7.12 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.4, 3.0$ Hz, 1H), 2.71

(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 1.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 160.2, 149.0, 144.6, 136.7, 128.4, 127.2, 127.0, 122.0, 120.3, 70.2, 43.0, 37.2, 23.6; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 225.1386; znalezione 225.1383.

(2*S*,3*R*)-2-pirydyn-2-ylo-3-fenyl-1-[(*S*)-1-fenyletylo]-azyrydyna (2*S*,3*R*,1'*S*)-**51**

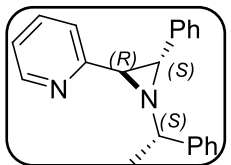
(Metoda 1 i 2)



Obserwowano dwa epimery na atomie azotu w stosunku 1:0.5 (^1H NMR oraz ^{13}C NMR). Bezbarwny olej, 57 mg, 76% wydajności (Metoda 2), $[\alpha]_D^{20} = 8.8$ ($c = 0.8$, CHCl_3), oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie). ^1H NMR (600 MHz, 283K, CDCl_3) główny epimer δ : 8.61–8.60 (m, 1H), 7.57–7.756 (m, 2H), 7.42–7.39 (m, 2H), 7.32–7.01 (m, 9H) 3.97 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H) 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); mniejszściowy epimer δ : 8.61–8.60 (m, 1H), 7.77–7.74 (m, 1H), 7.57–7.756 (m, 1H), 7.32–7.01 (m, 11H), 3.50 (dd, $J = 19.4$ 2.9 Hz, 2H), 3.12 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 160.4, 154.8, 149.0, 148.0, 145.4, 140.8, 136.7, 135.6, 135.5, 133.4, 130.44, 130.40, 128.3, 127.7, 127.60, 127.59, 127.0, 126.9, 126.6, 126.5, 126.3, 126.2, 122.1, 121.9, 120.23, 120.18, 60.2, 58.1, 51.4, 51.0, 45.4, 45.3, 24.4, 24.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 301.1699; znalezione 301.1703.

(2*R*,3*S*)-2-pirydyn-2-ylo)-3-fenyl-1-[(*S*)-1-fenyletylo]-azyrydyna (2*R*,3*S*,1'*S*)-**51**

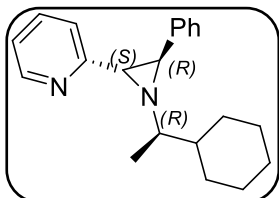
(Metoda 1 i 2)



Obserwowano dwa epimery na atomie azotu w stosunku 1:0.95 (^1H NMR oraz ^{13}C NMR). Biały osad, 57 mg, 74% wydajności (Metoda 2), t.t. 67–69 °C, $[\alpha]_D^{20} = -184.5$ ($c = 1.1$, CHCl_3), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie). ^1H NMR (600 MHz, 283K, CDCl_3) główny epimer δ : 8.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J = 7.7$, 1.8 Hz, 1H), 7.59–7.55 (m, 3H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.36–7.19 (m, 8H), 3.99 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); mniejszściowy epimer δ : 8.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.7$, 1.5 Hz, 1H), 7.47–7.45 (m, 4H), 7.36–7.19 (m, 7H), 7.16–7.14 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 5.6$, 2.9 Hz, 2H), 3.24 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 159.3, 154.7, 149.3, 148.8, 145.3, 145.2, 140.1, 136.5, 136.2, 133.0, 130.4, 128.31, 128.26, 128.25, 128.23,

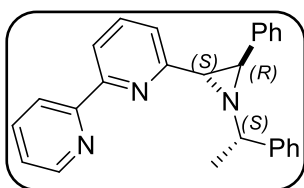
128.1, 127.1, 127.0, 126.83, 126.81, 126.80, 126.5, 126.0, 122.2, 122.0, 120.8, 59.9, 58.1, 51.4, 51.0, 45.5, 44.9, 23.6, 23.2; HR-MS (ESI) $[C_{21}H_{20}N_2 + H]^+$ obliczone 301.1699; znalezienie 301.1710.

(2*S*,3*R*)-2-pirydyn-2-ylo-3-fenyl-1-[(*S*)-1-cykloheksyloetylo]-azyrydyna (2*S*,3*R*,1'*R*)-**52** (Metoda 1)



Obserwowano dwa epimery na atomie azotu w stosunku 1:0.8 (1H NMR oraz ^{13}C NMR). Bezbarwny olej, 70 mg, 45% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 98$ ($c = 0.98$, $CHCl_3$), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie). 1H NMR (600 MHz, 283K, $CDCl_3$) główny epimer δ : 8.62–8.61 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.49–7.26 (m, 6H), 7.22–7.18 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.74–2.73 (m, 1H), 2.13–2.07 (m, 1H), 1.70–1.48 (m, 5H), 1.23–1.00 (m, 5H), 0.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); mniejszościowy epimer 8.59–8.58 (m, 1H), 7.75–7.70 (m, 1H), 7.49–7.26 (m, 6H), 7.22–7.18 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.93–1.83 (m, 2H), 1.70–1.48 (m, 5H), 1.23–1.00 (m, 5H), 0.73 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, $CDCl_3$) δ : 167.9, 160.02, 155.32, 155.27, 149.2, 148.6, 148.5, 140.6, 136.7, 136.0, 130.1, 128.3, 128.0, 127.7, 126.8, 126.4, 125.9, 122.0, 121.9, 120.2, 68.2, 65.7, 60.0, 58.6, 49.84, 49.79, 46.8, 46.2, 44.0, 43.8, 36.7, 30.2, 30.1, 28.6, 28.3, 26.9, 26.7, 23.7, 16.3, 15.8; HR-MS (ESI) $[C_{21}H_{26}N_2 + H]^+$ obliczone 307.2169; znalezienie 307.2173.

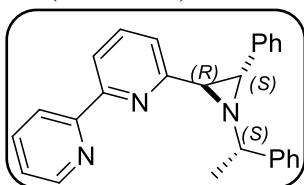
(2*S*,3*R*)-2-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-3-fenyl-1-[(*S*)-1-fenyletylo]-azyrydyna (2*S*,3*R*,1'*S*)-**53** (Metoda 1)



Obserwowano dwa epimery na atomie azotu w stosunku 1:0.3 (1H NMR oraz ^{13}C NMR). Bezbarwny olej, 124 mg, 66% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -59$ ($c = 1.01$, $CHCl_3$), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie). 1H NMR (600 MHz, 283K, $CDCl_3$) główny epimer δ : 8.75–8.74 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.96–7.94 (m, 1H), 7.61–7.59 (m, 2H), 7.55 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.43–7.39 (m, 3H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 2H), 7.11–7.09 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), główny epimer δ : 8.75–8.74 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.90–7.87 (m, 2H), 7.61–7.59 (m, 2H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.11–7.09 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz,

1H), 7.00–6.98 (m, 3H), 3.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.17 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 159.9, 156.2, 155.3, 154.2, 154.1, 149.23, 149.20, 145.2, 140.7, 137.7, 137.2, 137.0, 137.01, 137.00, 136.7, 133.5, 130.4, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 127.0, 126.9, 126.7, 126.60, 126.58, 126.5, 126.4, 126.1, 123.9, 123.7, 121.4, 121.1, 120.3, 119.5, 119.0, 60.2, 58.3, 51.1, 50.9, 45.9, 45.6, 24.4, 24.3; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ obliczone 378.1965; znalezione 378.1970.

(2*R*,3*S*)-2-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-3-fenyl-1-[(*S*)-1-fenyletylo]-azyrydyna (2*R*,3*S*,1'*S*)-**53** (Metoda 1)



Obserwowano dwa epimery na atomie azotu w stosunku 1:0.4 (^1H NMR oraz ^{13}C NMR). Bezbarwny olej, 132 mg, 70% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 163$ ($c = 1.02$, CHCl_3), oczyszczony na kolumnie chromatograficznej (Florisil, 5% AcOEt w heksanie).

^1H NMR (600 MHz, 283K, CDCl_3) główny epimer δ : 8.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.93 (qd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62–7.60 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.42–7.36 (m, 3H), 7.33–7.21 (m, 5H), 4.20 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); mniejszosciovowy epimer δ : 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.62–7.60 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 4H), 7.33–7.21 (m, 5H), 3.81 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.28 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 162.0, 159.1, 156.2, 156.1, 155.3, 154.7, 153.9, 149.3, 149.1, 145.5, 145.2, 140.2, 137.6, 137.3, 137.2, 136.9, 133.1, 130.5, 128.3, 128.1, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 127.8, 126.5, 126.0, 124.02, 123.7, 121.5, 121.1, 121.0, 120.5, 120.4, 119.4, 119.3, 59.9, 57.9, 51.0, 50.8, 46.0, 45.3, 23.6, 23.3; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ obliczone 378.1965; znalezione 378.1971.

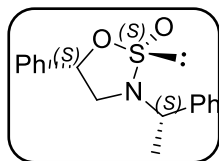
5.5.10 Procedura syntezy cyklicznych sulfonamidów

Syntezę *S,S*-dwutlenków przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [14,15]. Do roztworu aminoalkoholu (1 mmol) i trietyloaminy (3 mmol, 0.42 mL) w suchym dichlorometanie (3.5 mL) dodano roztwór chlorku tionylu (0.8 mmol, 58 μl) w suchym dichlorometanie (0.25 mL) w -78 °C przez 20 min. Mieszaninę

mieszano w $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 20 min i w $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez następne 20 min. Mieszaninę reakcyjną rozdzielono między eter i wodę, warstwę organiczną przemyto solanką i wysuszono nad bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i przesącz zatężono pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono w acetonitrylu (4 mL), ochłodzono do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ i dodano NaIO_4 (1.2 mmol, 257 mg), $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (ok. 2 mg) i wodę (10 μl). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę, następnie rozcieńczono wodą i ekstrahowano 3 x Et_2O . Połączone ekstrakty organiczne przemyto solanką i wysuszono nad siarczanem sodu. Pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO_2 , 10% AcOEt w heksanie) w celu uzyskania cyklicznego sulfonamidu

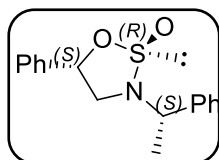
Używając tą samą procedurę wydzielone także cykliczne sulfonamidy **56** oraz **57**, zatrzymując reakcję przed utlenianiem w wyniku czego otrzymano mieszaninę diastereoizomerów które zostały rozdzielone na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , 5-20% AcOEt w heksanie)

(2*S*)-tlenek-(5*S*)-fenylo-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatiazolidyny (5*S*,2*S*,1'*S*)-**56**



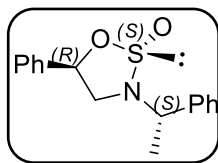
Biały osad, 124 mg, 40% wydajności, t.t. $88\text{--}89\text{ }^{\circ}\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = -133$ ($c = 0.96$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.40 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 8H), 5.43 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 142.6, 136.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 127.5, 126.9, 88.7, 57.8, 53.9, 22.7; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 310.0873; znalezione 310.0875.

(2*R*)-tlenek-(5*S*)-fenylo-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatiazolidyny (5*S*,2*R*,1'*S*)-**56**



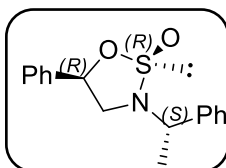
Bezbarwny olej, 130 mg, 42% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -95$ ($c = 0.88$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.28 (m, 10H), 6.03 (dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 141.9, 138.0, 129.0, 128.9, 128.8, 128.3, 127.6, 126.5, 84.6, 57.0, 52.9, 22.6; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 310.0873; znalezione 310.0874.

(2*S*)-tlenek-(5*R*)-fenylo-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*R*,2*S*,1'*S*)-**56**



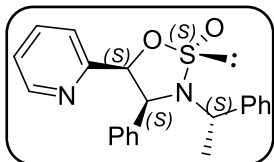
Biały osad, 124 mg, 40% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -101$ ($c = 0.85$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49-7.44 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 6H), 5.55 (dd, $J = 10.7, 6.1$ Hz, 1H), 4.24 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.7, 9.8$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 141.6, 136.9, 129.0, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 126.6, 88.8, 56.4, 52.5, 22.4; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 310.0873; znalezione 310.0880.

(2*R*)-tlenek-(5*R*)-fenylo-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*R*,2*R*,1'*S*)-**56**



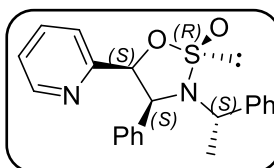
Bezbarwny olej, 121 mg, 39% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -60$ ($c = 0.75$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.26 (m, 10H), 5.95 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 9.5, 4.6$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 142.3, 138.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.1, 126.8, 126.5, 84.8, 57.9, 53.2, 23.0; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 310.0873; znalezione 310.0879.

(2*S*)-tlenek-(4*S*)-fenylo-(5*S*)-(pirydyn-2-ylo)-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*S*,4*S*,2*S*,1'*S*)-**57**



Biały osad, 151 mg, 39% wydajności, t.t. 82–84 °C $[\alpha]_D^{20} = -173$ ($c = 0.95$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32-8.30 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 8H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.60 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.30, 128.3, 140.5, 136.2, 135.2, 129.4, 128.9, 128.5, 128.0, 127.9, 127.5, 122.6, 121.9, 90.2, 66.6, 54.8, 21.7; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ obliczone 387.1142; znalezione 387.1153.

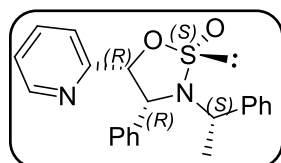
(2*R*)-tlenek-(4*S*)-fenylo-(5*S*)-(pirydyn-2-ylo)-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*S*,4*S*,2*R*,1'*S*)-**57**



Żółty olej, 151 mg, 39% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -11$ ($c = 0.66$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.31-8.29 (m, 1H), 7.38-7.25 (m, 6H), 7.03-7.01 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.87-6.84 (m,

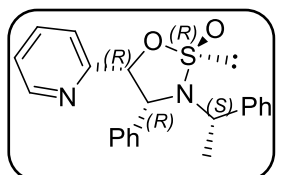
2H), 6.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.9, 148.5, 139., 136.11, 136.08, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 122.5, 121.2, 85.6, 66.0, 54.6, 19.5; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{Na}]^+$ obliczone 387.1142; znalezione 387.1136.

(2*S*)-tlenek-(4*R*)-fenylo-(5*R*)-(pirydyn-2-ylo)-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*R*,4*R*,2*S*,1'*S*)-**57**



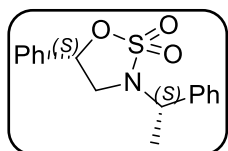
Biały osad, 138 mg, 38% wydajności, t.t. 85–88 °C $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 1.33$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23-8.21 (m, 1H), 7.42-7.28 (m, 5H), 7.16-7.13 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 1H), 5.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.80 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.6, 148.2, 141.9, 136.3, 134.0, 129.6, 128.9, 128.1, 127.9, 127.5, 126.8, 122.5, 122.1, 90.0, 68.3, 56.1, 22.3; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ obliczone 365.1324; znalezione 365.1325.

(2*R*)-tlenek-(4*R*)-fenylo-(5*R*)-(pirydyn-2-ylo)-3-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyny (5*R*,4*R*,2*R*,1'*S*)-**57**



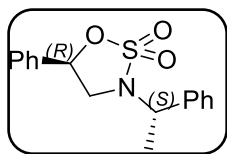
Biały osad, 135 mg, 37% wydajności, t.t. 89–92 °C $[\alpha]_D^{20} = -4$ ($c = 1.29$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34-8.32 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 6H), 7.07-7.05 (m, 3H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 154.6, 148.6, 142.5, 136.2, 135.3, 128.9, 128.1, 127.91, 127.89, 127.88, 127.0, 122.6, 121.0, 85.2, 67.5, 56.6, 22.9; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ obliczone 365.1324; znalezione 365.1327.

(5*S*)-fenylo-3-[(*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyno-2,2-ditlenek (5*S*,1'*S*)-**59**



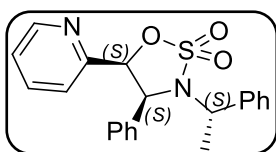
Biały osad, 151 mg, 50% wydajności, t.t. 100–101 °C, $[\alpha]_D^{20} = -73$ ($c = 0.62$ CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39–7.33 (m, 10H), 5.62 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 10.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 140.7, 134.7, 129.9, 129.1, 129.0, 128.6, 127.1, 126.5, 80.9, 59.1, 55.3, 20.8, HR-MS (ESI) $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S} + \text{Na}]^+$ obliczone 326.0822; znalezione 326.0826.

(5*R*)-fenylo-3-[(*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyno-2,2-ditlenek (5*R*,1'*S*)-**59**



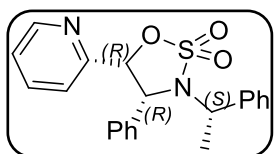
Bezbarwny olej, 150 mg, 46% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 25$ ($c = 0.49$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.41-7.30 (m, 10H), 5.51 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.61 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 9.8, 7.6$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 140.0, 135.5, 129.8, 129.1, 128.9, 128.5, 127.2, 126.5, 80.4, 57.1, 52.6, 19.2, HR-MS (ESI) [C₁₆H₁₇NO₃S + Na]⁺ obliczone 326.0822; znalezione 326.0824.

(4*S*,5*S*)-4-fenylo-5-(pirydyn-2-ylo)-3-[(*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyno-2,2-ditlenek (4*S*,5*S*,1'*S*)-**60**



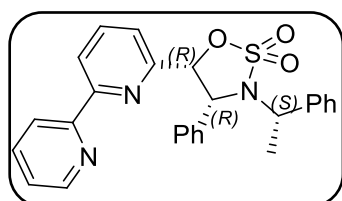
Biały osad, 288 mg, 76% wydajności, t.t. 68–70 °C, $[\alpha]_D^{20} = -11$ ($c = 0.73$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.36–7.26 (m, 6H), 7.03–6.94 (m, 7H), 5.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 152.6, 148.7, 138.5, 136.5, 136.1, 128.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.9, 126.9, 123.1, 120.9, 83.1, 65.8, 56.4, 20.2; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₀N₂O₃S + Na]⁺ obliczone 403.1087; znalezione 403.1084.

(4*R*,5*R*)-4-fenylo-5-(pirydyn-2-ylo)-3-[(*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyno-2,2-ditlenek (4*R*,5*R*,1'*S*)-**60**



Biały osad, 296 mg, 79% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -7$ ($c = 0.89$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.32 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 5H), 7.01–6.97 (m, 7H), 6.08 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 152.7, 148.7, 140.5, 136.6, 133.5, 128.9, 128.4, 128.33, 128.32, 128.2, 127.2, 123.2, 120.7, 82.5, 67.2, 57.0, 20.1; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₀N₂O₃S + H]⁺ obliczone 381.1261; znalezione 381.1265.

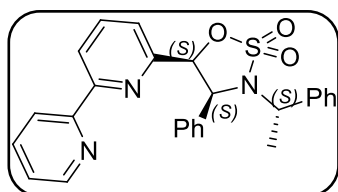
(4*R*,5*R*)-4-fenylo-5-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-3-[(*S*)-1-fenyloetylo]-1,2,3-oksatazolidyno-2,2-ditlenek (4*R*,5*R*,1'*S*)-**61**



Żółty olej, 297 mg, 65% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 25$ ($c = 0.48$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.62-8.61 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 6H), 7.04-6.96 (m, 6H),

6.16 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.0, 156.2, 155.0, 149.0, 145.3, 141.2, 136.9, 136.8, 132.0, 131.9, 128.7, 128.5, 126.8, 126.7, 123.7, 123.2, 121.4, 118.9, 63.2, 62.5, 55.1, 24.8; HR-MS (ESI) [$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$ obliczone 458.1533; znalezione 458.1535.

(4*S*,5*S*)-4-fenyl-5-(2,2'-bipirydyn-6-yl)-3-[(*S*)-1-fenyletyl]-1,2,3-oksotiazolidyno-2,2-ditlenek (4*S*,5*S*,1'*S*)-**61**



Bezbarwny olej, 274 mg, 60% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 34$ ($c = 0.35$, CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.69-8.68 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.50 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 4H), 7.02-6.96 (m, 5H), 6.08 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.94 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); HR-MS (ESI) [$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$ obliczone 458.1533; znalezione 458.1530.

5.5.11 Syntezy azydków

Metoda a: Synteza azydków przez otwarcie pierścienia azyrydyn.

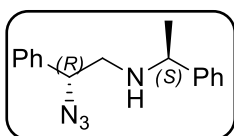
Roztwór HN_3 (1.53 M w C_6H_6 , 0.14 mmol, 200 μl) dodano do azyrydyny (0.07 mmol) za pomocą strzykawki, następnie mieszano w temperaturze pokojowej przez noc. Rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując odpowiedni azydek.

Metoda b: Synteza azydków przez podstawienie nukleofilowe sulfonamidów.

Syntezę przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [15]. Do roztworu *S,S*-dwutlenku (0.5 mmola) w suchym DMF (1.5 mL) dodano azydek sodu (2.5 mmola, 162 mg), reakcję kontynuowano przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zatężono pod próżnią i dodano eter (1.6 mL) i 20% H_2SO_4 . Mieszano przez 5 godzin w temperaturze pokojowej, następnie zobojętniono NaHCO_3 i ekstrahowano 3 x CHCl_3 . Połączoną warstwę organiczną wysuszono nad siarczanem sodu i zatężono. Pozostałość poddano chromatografii na żelu krzemionkowym (10% AcOEt w heksanie), otrzymując odpowiedni produkt.

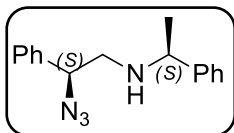
Metoda c: Synteza azydków w warunkach reakcji Mitsunobu z kwasem hydrazoesowym. Syntezę przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [16]. Do roztworu aminoalkoholu (0.5 mmola) i trifenylofosfiny (0.65 mmola, 170 mg) w suchym benzenie (1.6 mL) dodano HN₃ (1.53 M w C₆H₆, 0.65 mmola, 0.7 mL), a następnie roztwór DEAD (0.75 mmol, 116 μl) w benzenie (1 mL) w 0 °C. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie rozpuszczalnik usunięto, a produkty wyodrębniono metodą chromatografii kolumnowej (Florisil, 10% AcOEt w heksanie).

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*R*)-2-azydo-2-fenyletyloamina (1*R*,1'*S*)-**47** (Metoda a i b)



Żółty olej, 18 mg, 97% wydajności (metoda a), $[\alpha]_D^{20} = -129$ ($c = 1.02$, CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.38–7.24 (m, 10H), 4.65 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 145.1, 138.1, 128.8, 128.6, 128.4, 127.1, 127.0, 126.5, 66.1, 57.8, 52.9, 24.4; HR-MS (ESI) [C₁₆H₁₈N₄ + H]⁺ obliczone 267.1604; znalezione 267.1604.

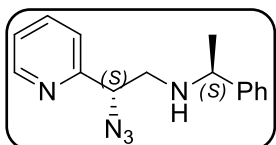
N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*S*)-2-azydo-2-fenyletyloamina (1*S*,1'*S*)-**47** (Metoda a)



Żółty olej, 60 mg, 90% wydajności (metoda b), $[\alpha]_D^{20} = 97$ ($c = 0.91$, CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.30 (m, 7H), 7.27–7.23 (m, 3H), 4.61–4.58 (m, 1H), 3.84 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 12.5, 9.2$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 12.5, 4.8$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 137.9, 128.9, 128.6, 128.5, 128.0, 127.2, 127.1, 126.7, 66.3, 58.5, 52.9, 24.3; HR-MS (ESI) [C₁₆H₁₈N₄ + H]⁺ obliczone 267.1604; znalezione 267.1606.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*R/S*)-2-azydo-2-fenyletyloamina (1*R*,1'*S*)-**47** oraz (1*S*,1'*S*)-**47** w stosunku 0.8:1 (Metoda c): Żółty olej, 106 mg, 40% wydajności, HR-MS (ESI) [C₁₆H₁₈N₄ + H]⁺ obliczone 267.1604; znalezione 267.1606.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*S*)-2-azydo-2-pirydyn-2-yl-etyloamina (1*S*,1'*S*)-**48** (Metoda a i c)

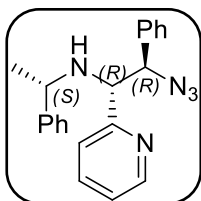


Żółty olej, 16 mg, 84% wydajności (metoda a), $[\alpha]_D^{20} = 24$ ($c = 0.91$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.55 (d, $J = 4.9$ Hz,

1H), 7.70–7.66 (m, 1H), 7.34–7.19 (m, 7H), 4.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.95–2.91 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.7, 149.6, 137.1, 128.7, 127.3, 126.8, 123.3, 121.94, 121.87, 66.0, 58.5, 51.3, 24.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5 + \text{H}]^+$ obliczone 268.1557; znalezione 268.1559.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*R*,2*R*)-2-azydo-2-fenyl-1-pirydyn-2-ylo-etyloamina

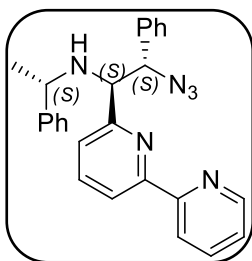
(1*R*,2*R*,1'*S*)-**54** (Metoda a)



Żółty olej, 23 mg, 96% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -57$ ($c = 1.05$, CHCl_3), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.78 (qd, $J = 7.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 3H), 7.27–7.25 (m, 2H), 7.20–7.13 (m, 4H), 7.08–7.06 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 160.0, 149.4, 145.6, 137.7, 135.9, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 126.8, 126.6, 123.6, 122.4, 70.0, 65.7, 56.0, 23.2; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5 + \text{H}]^+$ obliczone 344.1870; 344.1880.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*S*,2*S*)-2-azydo-1-[2,2'-bipirydyn-6-ylo]-2-fenyletyloamina

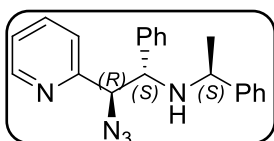
(1*S*,2*S*,1'*S*)-**55** (Metoda a)



Żółty olej, 23 mg, 94% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 27$ ($c = 1.1$, CHCl_3), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.72 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.49 (dt, $J = 8.1$, 1.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 1H), 7.87–7.84 (m, 1H), 7.76 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.23–7.20 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.95–6.93 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.44 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, 283K, CDCl_3) δ : 149.4, 156.3, 156.1, 149.2, 144.9, 137.8, 136.9, 136.8, 128.4, 128.31, 128.28, 128.2, 127.0, 126.9, 124.3, 123.8, 121.3, 119.9, 70.2, 64.9, 55.6, 25.4; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6 + \text{H}]^+$ obliczone 421.2135; 421.2147.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*R*,2*S*)-2-azydo-1-fenyl-2-pirydyn-2-ylo-etyloamina

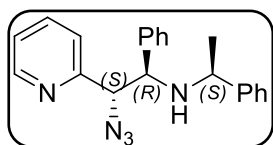
(1*R*,2*S*,1'*S*)-**62** (Metoda b)



Bezbarwny olej, 120 mg, 70% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -4$ ($c = 0.54$ CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.57 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.6$, 1.8 Hz, 1H), 7.26–7.10 (m, 11H), 7.00–6.98 (m, 1H), 4.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.60 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.27 (d,

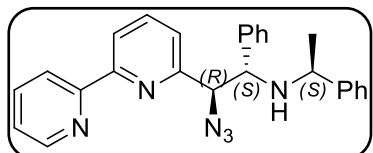
$J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.3, 149.4, 146.1, 140.0, 136.3, 128.4, 128.3, 127.9, 127.5, 126.9, 126.7, 123.0, 122.9, 72.1, 64.0, 54.8, 22.0; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5 + \text{H}]^+$ obliczone 344.1870; znalezione 344.1867.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*1S,2R*)-2-azydo-1-fenyl-2-pirydyn-2-ylo-etyloamina
(*1S,2R,1'S*)-**62** (Metoda b i c)



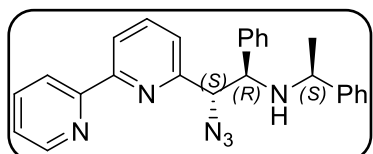
Bezbarwny olej, 125 mg, 70% wydajności (Metoda b), $[\alpha]_D^{20} = -116$ ($c = 0.90$ CHCl_3), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.26–7.12 (m, 9H), 7.05–7.04 (m, 1H), 6.96–6.94 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.2, 149.2, 145.0, 139.9, 136.2, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 126.8, 126.5, 122.8, 122.7, 72.2, 63.3, 54.7, 25.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5 + \text{H}]^+$ obliczone 344.1870; znalezione 344.1876.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*1R,2S*)-2-azydo-1-fenyl-2-(2,2'-bipirydyn-2-ylo)-etyloamina
(*1R,2S,1'S*)-**63** (Metoda b)



Bezbarwny olej, 185 mg, 88% wydajności (Metoda b), $[\alpha]_D^{20} = -90$ ($c = 0.20$ CHCl_3), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.67-8.66 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25-7.23 (m, 5H), 7.16-7.09 (m, 5H), 6.96-6.94 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.66 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.7, 155.9, 155.6, 149.2, 146.0, 140.0, 137.4, 137.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 126.9, 126.7, 124.0, 122.8, 121.5, 120.1, 71.1, 63.9, 54.8, 22.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6 + \text{H}]^+$ obliczone 421.2135; znalezione 421.2142.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*1S,2R*)-2-azydo-1-fenyl-2-(2,2'-bipirydyn-2-ylo)-etyloamina
(*1S,2R,1'S*)-**63** (Metoda b)



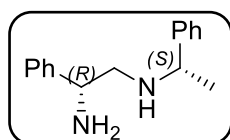
Bezbarwny olej, 151 mg, 72% wydajności (Metoda b), $[\alpha]_D^{20} = -10$ ($c = 0.20$ CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.86-8.83 (m, 1H), 8.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 6H), 7.16-7.09 (m, 4H), 7.00-6.96 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 6.7$

Hz, 1H), 3.49 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.6, 155.5, 149.2, 145.1, 140.1, 137.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.6, 126.8, 126.6, 123.9, 122.6, 121.5, 120.1, 71.3, 63.4, 54.9, 25.0; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6 + \text{H}]^+$ obliczone 421.2135; znalezione 421.2150.

5.5.12 Synteza diamin

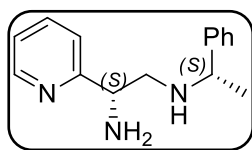
Syntezę diamin przeprowadzono według zmodyfikowanej procedury literaturowej [15]. Do roztworu azydku (0.05 mmola) w CH_2Cl_2 (0.05 mL) dodano trifenylofosfinę (0.055 mmola, 15 mg) i wodę (11 μl). Mieszaninę reakcyjną mieszano przez noc, następnie rozpuszczalnik usunięto pod próżnią. Produkt wyodrębiono z surowej mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej (Florisil, CHCl_3 : AcOEt: MeOH 1:1:0.25).

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*1R*)-fenylo-1,2-etanodiamina (*1R,1'S*)-**64**



Bezbarwny olej, 10 mg, 75% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -97$ ($c = 0.96$ CHCl_3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.23–7.19 (m, 10H), 4.0 (dd, $J = 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 11.6, 4.3$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 143.4, 128.8, 128.7, 128.6, 127.6, 127.5, 126.9, 126.4, 58.3, 55.0, 54.6, 23.7; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ obliczone 241.1699; znalezione 241.1696.

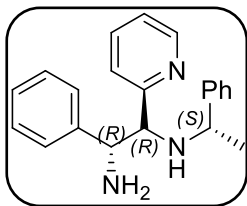
N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(*1S*)-pyrydyn-2-yl-1,2-etanodiamina (*1S,1'S*)-**65**



Bezbarwny olej, 9 mg, 75% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -27$ ($c = 0.67$ CHCl_3), ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.37–7.24 (m, 6H), 7.18 (dd, $J = 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 4.15–4.13 (m, 1H), 3.88 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 11.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 11.7, 8.0$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 162.4, 149.1, 144.2, 136.7, 128.6, 127.3, 126.8, 122.3, 121.6, 58.7, 56.0, 54.0, 23.8; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ obliczone 242.1652; znalezione 1649.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*R*,2*R*)-1-pirydyn-2-ylo-2-fenyle-1,2-etanodiamina

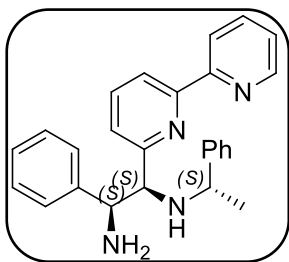
(1*R*,2*R*,1'*S*)-**66**



Bezbarwny olej, 10 mg, 60% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -31$ ($c = 0.49$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.24–7.14 (m, 8H), 7.09–7.05 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.62 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.8, 149.1, 145.9, 143.3, 135.8, 128.30, 128.28, 128.2, 127.2, 127.1, 126.8, 123.6, 122.1, 67.1, 59.8, 55.9, 23.3; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₃N₃ + H]⁺ obliczone 318.1965; znalezione 318.1971.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*S*,2*S*)-1-(2,2'-bipirydyn-6-ylo)-2-fenyle-1,2-etanodiamina

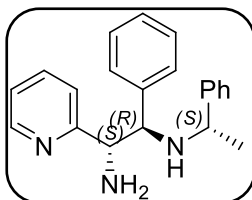
(1*S*,2*S*,1'*S*)-**67**



Bezbarwny olej, 10 mg, 50% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -30$ ($c = 0.43$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.67 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32–7.16 (m, 7H), 7.10–7.08 (m, 2H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.46 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 156.4, 155.7, 149.2, 145.2, 143.1, 137.0, 136.9, 132.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.4, 127.1, 127.0, 124.2, 123.8, 121.3, 119.5, 66.3, 60.6, 55.8, 25.4; HR-MS (ESI) [C₂₆H₂₆N₄ + H]⁺ obliczone 395.2230; znalezione 395.2256.

N-[(*S*)-1-fenyletylo]-(1*S*,2*R*)-1-pirydyn-2-ylo-2-fenyle-1,2-etanodiamina

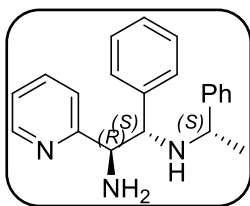
(1*S*,2*R*,1'*S*)-**68**



Żółty olej, 12 mg, 73% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 0.52$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.43 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.25–7.16 (m, 7H), 7.09–7.07 (m, 2H), 7.03–7.00 (m, 3H), 3.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.51–3.48 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 148.8, 144.9, 135.8, 128.54, 128.47, 128.3, 127.9, 127.8, 127.2, 126.9, 126.7, 122.9, 122.0, 65.7, 62.4, 55.0, 25.0; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₃N₃ + H]⁺ obliczone 318.1965; znalezione 318.1972.

N-[(*S*)-1-fenyl-2-etylo]-1-(1*R*,2*S*)-1-pirydyn-2-yl-2-fenyl-1,2-etanodiamina

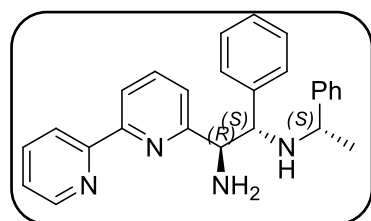
(1*R*,2*S*,1'*S*)-**68**



Żółty olej, 11 mg, 70% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -83$ ($c = 0.87$ CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.29–7.08 (m, 8H), 7.10–7.08 (m, 3H), 6.79–6.78 (m, 1H), 4.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.63 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 161.0; 149.0, 145.8, 141.0, 135.9, 128.3, 128.1, 127.7, 127.1, 126.9, 126.7, 123.1, 122.2, 66.4, 62.6, 54.9, 21.8; HR-MS (ESI) [C₂₁H₂₃N₃ + H]⁺ obliczone 318.1965; znalezienie 318.1966.

N-[(*S*)-1-fenyl-2-etylo]-1-(1*R*,2*S*)-1-(2,2'-bipirydyn-6-yl)-2-fenyl-1,2-etanodiamina

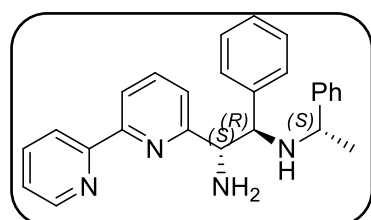
(1*R*,2*S*,1'*S*)-**69**



Żółty olej, 16 mg, 80% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -84$ ($c = 0.80$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.67-8.66 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25-7.04 (m, 11H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.9, 156.3, 155.1, 149.2, 146.3, 141.4, 136.9, 128.6, 128.4, 128.2, 127.8, 127.1, 126.8, 126.7, 123.8, 123.1, 121.2, 119.4, 66.7, 62.6, 54.8, 27.1; HR-MS (ESI) [C₂₆H₂₆N₄ + H]⁺ obliczone 395.2230; znalezienie 395.2247

N-[(*S*)-1-fenyl-2-etylo]-1-(1*S*,2*R*)-1-(2,2'-bipirydyn-6-yl)-2-fenyl-1,2-etanodiamina

(1*S*,2*R*,1'*S*)-**69**

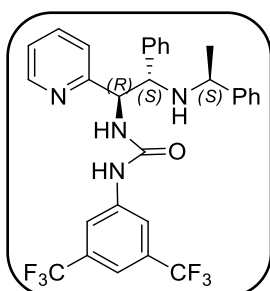


Żółty olej, 18 mg, 90% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 29$ ($c = 0.51$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.65-8.63 (m, 1H), 8.21-8.15 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.31-7.12 (m, 9H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.54 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.4, 155.1, 149.1, 144.8, 137.0, 136.9, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.4, 126.9, 126.8, 123.8, 122.8, 121.2, 119.4, 65.7, 62.1, 55.1, 25.1; HR-MS (ESI) [C₂₆H₂₆N₄ + H]⁺ obliczone 395.2230; znalezienie 395.2231.

5.5.13 Synteza pochodnych mocznikowych oraz tiomocznikowych

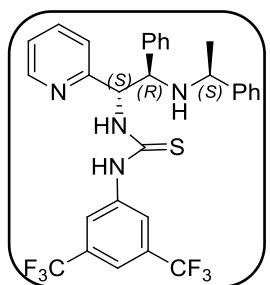
Do roztworu diaminy (0.15 mmol lub 0.076 dla pochodnej bipirydylowej) w suchym CH_2Cl_2 (1 mL) w $-78\text{ }^\circ\text{C}$ dodano za pomocą strzykawki roztwór cyjanianu (0.15 mmol, 0.026 mL) lub izotiocyjanianu (0.15 mmol, 0.028 mL). Całkość mieszano w tym warunkach przez 1 h, następnie 15 min w RT, po czym surową mieszaninę bezpośrednio oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , 20% AcOEt w heksanie).

1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-(1*R*,2*S*)-2-fenylo-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)-1-(piryn-2-ylo)etylmocznik (1*R*,2*S*,1'*S*)-**70**



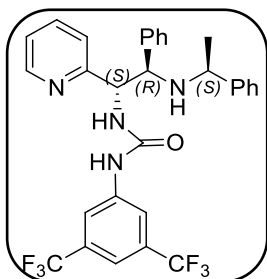
Żółty osad, 49 mg, 53% wydajności, t.t. $48\text{--}51\text{ }^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = 48$ ($c = 0.94\text{ CHCl}_3$), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38-8.37 (m, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 8H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 5.03 (q, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 1.78 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.8, 156.4, 149.6, 140.1, 139.9, 136.8, 132.3, 132.2 (q, $J = 32.8\text{ Hz}$), 129.8, 129.7, 129.0, 128.9, 128.6, 127.1, 127.0, 124.4, 122.9, 119.2 (q, $J = 266.0\text{ Hz}$), 118.5, 118.4, 47.1, 35.51, 27.0, 22.9; $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -63.0; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 573.2084; znalezione 573.2092.

1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-(1*S*,2*R*)-2-fenylo-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)-1-(piryn-2-ylo)etyltiomocznik (1*S*,2*R*,1'*S*)-**71**



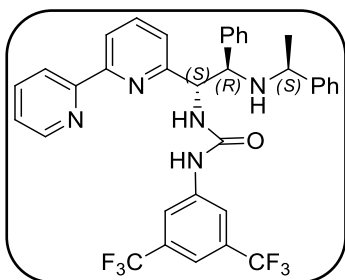
Biały osad, 70 mg, 80% wydajności, t.t. $63\text{--}67\text{ }^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D^{20} = 17$ ($c = 0.95\text{ CHCl}_3$), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.45-8.44 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.24-7.7.21 (m, 3H), 7.15-7.12 (m, 4H), 7.05-7.02 (m, 3H), 6.94-6.93 (m, 2H), 5.57-5.46 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H), 1.29-1.28 (m, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -62.8; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{S} + \text{H}]^+$ obliczone 589.1855; znalezione 589.11859.

1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-(1*S*,2*R*)-2-fenylo-(((*S*)-1-fenyloetylo)amino)-1-(piryn-2-ylo)etyl)mocznik (1*S*,2*R*,1'*S*)-**70**



Biały osad, 69 mg, 80% wydajności, t.t. 173–176 °C $[\alpha]_D^{20} = -20$ ($c = 1.01 \text{ CHCl}_3$), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41–8.40 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 3H), 7.11–7.02 (m, 6H), 6.90 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.00–4.97 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.26 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.8, 155.3, 148.7, 144.9, 140.8, 140.4, 136.8, 132.7, 132.4 (q, $J = 33.3 \text{ Hz}$), 128.5, 128.45, 127.8, 127.6, 126.9, 126.4, 124.7 (q, $J = 272.3 \text{ Hz}$), 118.9, 118.8, 115.9, 115.8, 64.4, 61.2, 55.1, 24.8; $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -62.9; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 573.2084; znalezione 573.2090.

1-(3,5-bis(trifluorometylo)fenylo)-3-(1*S*,2*R*)-2-fenylo-(((*S*)-1-fenyloetylo)amino)-1-(2,2'-bipiryn-6-ylo)etyl)mocznik (1*S*,2*R*,1'*S*)-**72**

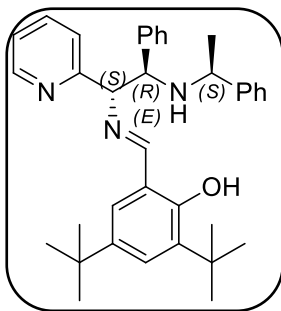


Biały osad, 28 mg, 43% wydajności, t.t. 105–110 °C $[\alpha]_D^{20} = -78$ ($c = 1.05 \text{ CHCl}_3$), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.47 (s, 1H), 8.06–8.04 (m, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.85–7.81 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 4H), 7.28–7.20 (m, 6 H), 7.14–7.07 (m, 3H), 6.96–6.88 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.98 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 3H); $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : -63.1; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_5\text{O} + \text{H}]^+$ obliczone 650.2349; znalezione 650.2363.

5.5.14 Synteza zasad Schiffa

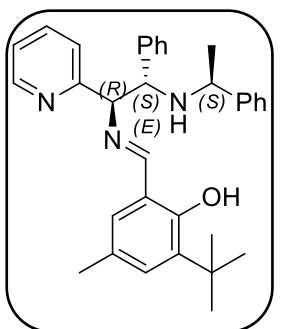
Do roztworu diaminy (0.15 mmol) w suchym toluenie (1 mL) dodano aktywowane sita molekularne 4A, oraz roztwór aldehydu (0.15 mmol) w (0.5 mL) pod Ar. Reakcję prowadzono w RT przez 6 h, następnie surową mieszaninę poddano rozdzielaniu na kolumnie chromatograficznej (SiO_2 , 20% AcOEt w heksanie)

2,4-(ditert-butyl)-6-(*E*-(((1*S*,2*R*)-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)-1-(pirydyn-2-yl)etylo)imino)metylo)fenol (1*S*,2*R*,1'*S*)-**73**



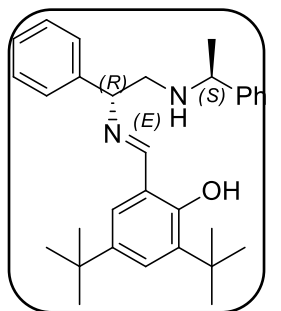
Żółty olej, 51 mg, 68% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 36$ ($c = 1.03$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.33-8.32 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 7H), 7.09-7.07 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.47 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 168.1, 159.9, 158.2, 148.7, 145.3, 140.4, 140.3, 136.8, 136.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.2, 126.7, 126.6, 126.5, 122.9, 122.1, 117.9, 81.4, 64.9, 54.8, 35.2, 24.2, 31.5, 29.5, 25.3; HR-MS (ESI) [C₃₆H₄₃N₃O + H]⁺ obliczone 534.3479; znalezione 534.3642.

2-(tert-butyl)-4-metylo-6-(*E*-(((1*R*,2*S*)-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)-1-(pirydyn-2-yl)etylo)imino)metylo)fenol (1*R*,2*S*,1'*S*)-**74**



Żółty olej, 47 mg, 70% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 9$ ($c = 1.10$ CHCl₃), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.49-8.47 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.28-7.08 (m, 13H), 7.07-6.83 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 197.2, 167.7, 159.9, 158.3, 148.8, 145.4, 140.4, 137.3, 136.2, 135.5, 131.5, 131.1, 130.1, 128.5, 128.2, 126.6, 123.0, 122.2, 120.5, 118.4, 81.5, 65.0, 54.9, 34.9, 29.5, 25.3, 20.7; HR-MS (ESI) [C₃₃H₃₇N₃O + H]⁺ obliczone 492.3009; znalezione 492.3021.

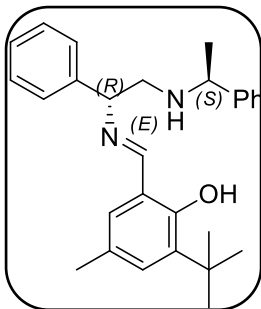
2,4-(ditert-butyl)-6-((*E*)-1-((*S*)-1-fenyletylo)amino)-(1*R*)-(fenyletylo)imino)metylo)fenol (1*R*,1'*S*)-**75**



Żółty olej, 41 mg, 60% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 86$ ($c = 1.05$ CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.49 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 10H), 7.09-7.08 (m, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.01-2.99 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 7.03$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.8, 158.1, 145.3, 141.6, 140.3, 136.8, 129.1, 128.7, 128.3, 127.5,

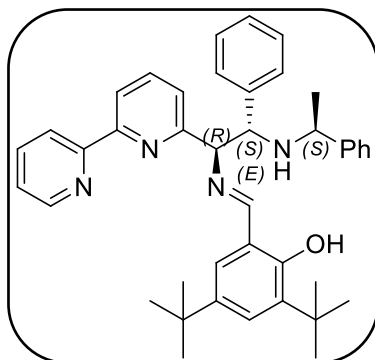
127.3, 127.1, 126.6, 126.3, 117.9, 73.9, 58.0, 54.7, 35.2, 34.2, 31.6, 29.5, 24.6; HR-MS (ESI) [C₃₁H₄₀N₂O + H]⁺ obliczone 457.3213; znalezienie 457.3221

2-(tert-butylo)-4-metylo-6-((*E*)-1-(((*S*)-1-fenylamino)-(*R*)-fenyloetylo)imino)metylo) fenol (*1R,1'S*)-**76**



Żółty olej, 41 mg, 68% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 81$ ($c = 1.06$ CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.40 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 10H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.92-6.91 (m, 1H), 4.46 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.3, 158.2, 145.3, 141.5, 137.2, 130.9, 129.9, 128.7, 128.6, 127.6, 127.1, 127.0, 126.8, 126.6, 125.4, 73.9, 57.9, 54.7, 34.9, 29.5, 24.6, 20.7; HR-MS (ESI) [C₂₈H₃₄N₂O + H]⁺ obliczone 415.2744; znalezienie 415.2753.

2-(tert-butylo)-4-metylo-6-(*E*-(((*1R,2S*)-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenylamino)-1-(2,2'-bipiryd-6-yl)etylo)imino)metylo) fenol (*1R,2S,1'S*)-**77**



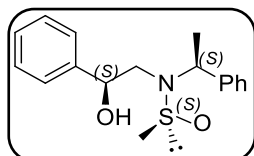
Żółty olej, 9 mg, 10% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 20$ ($c = 0.2$ CHCl₃), ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.65-8.63 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25-8.20 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.64 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.34-7.04 (m, 13H), 4.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 167.6, 159.4, 158.3, 156.2, 154.9, 149.3, 149.1, 140.5, 140.2, 137.2, 137.0, 136.9, 136.8, 128.5, 128.3, 127.9, 127.5, 126.8, 126.4, 123.7, 122.7, 121.4, 121.3, 119.4, 118.0, 80.1, 65.8, 54.8, 35.2, 31.5, 31.4, 29.5; HR-MS (ESI) [C₄₁H₄₆N₄O + H]⁺ obliczone 611.3744; znalezienie 611.3741.

5.5.15 Synteza chiralnych sulfinamidów

Chiralne sulfinamidy otrzymano stosując zmodyfikowaną procedurę literaturową [17]. Do roztworu chiralnych sulfonamidów (0.2 mmola) w suchym dichlorometanie (0.1mL) dodano 2 równoważniki odczynników Grignarda (CH₃MgBr w 3.0 M Et₂O, PhMgBr w 1,0 M THF lub t-BuMgCl 2.0 M w Et₂O) w -78 °C. Następnie roztwór

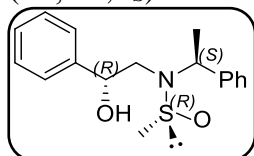
mieszano w tych warunkach przez 1-3 godziny. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano lód i nasycony roztwór chlorku amonu. Mieszaninę reakcyjną ekstrahowano 3x Et₂O, przemyto solanką, wysuszono Na₂SO₄, a surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (SiO₂, CHCl₃:AcOEt 7:3).

N-[(2*S*)-2-hydroksy-2-fenyletylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenyletylo]-(*S*)-metanosulfinamid
(1*S*,1'*S*,*S*_S)-**83**



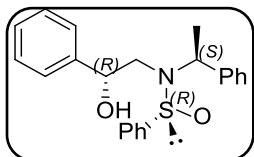
Żółty olej, 16 mg, 26% wydajności $[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 0.85, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.37-7.24 (m, 7H), 7.10-7.08 (m, 2H), 4.75-4.74 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 15.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 15.3, 6.1$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 142.5, 142.0, 128.8, 128.5, 127.8, 127.7, 126.8, 125.9, 71.1, 61.7, 53.5, 39.5, 20.3; HR-MS (ESI) [C₁₇H₂₁NO₂S + H]⁺ obliczone 304.1366; znalezione 304.1373.

N-[(2*R*)-2-hydroksy-2-fenyletylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenyletylo]-(*R*)-metanosulfinamid
(1*R*,1'*S*,*R*_S)-**83**



Żółty olej, 17 mg, 28% wydajności $[\alpha]_D^{20} = -58$ ($c=0.24$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.40-7.14 (m, 10H), 5.42 (s, 1H), 4.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 15.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 141.8, 141.6, 128.9, 128.3, 128.1, 127.4, 127.0, 125.8, 69.3, 61.0, 54.3, 39.2, 20.9; HR-MS (ESI) [C₁₇H₂₁NO₂S + Na]⁺ obliczone 326.1191; znalezione 326.1189.

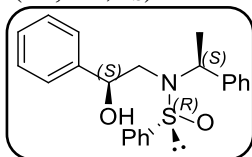
N-[(2*R*)-2-hydroksy-2-fenyletylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenyletylo]-(*R*)-fenylosulfinamid
(1*R*,1'*S*,*R*_S)-**84**



Żółty olej, 65 mg, 85% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 33$ ($c = 0.18$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.34 (m, 8H), 7.18-7.11 (m, 3H), 7.00-6.97 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.93 (q, $J = 13.8, 7.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 16.0, 9.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 142.1, 141.8, 131.2, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.4, 127.1, 126.6, 125.8, 124.9, 68.2, 60.1, 56.1, 21.7; HR-MS (ESI) [C₂₂H₂₃NO₂S + Na]⁺ obliczone 388.1347; znalezione 388.1355.

N-[(2*S*)-2-hydroksy-2-fenylloetylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenylloetylo]-(*R*)-fenylosulfinamid

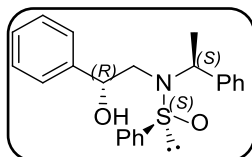
(1*S*,1'*S*,*R*_S)-**84**



Biały osad, 35 mg, 45% wydajności, t.t. 173-174 °C $[\alpha]_D^{20} = 6$ ($c=0.31$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.64-7.08 (m, 15H), 5.21 (s, 1H), 4.92 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 15.6, 9.8$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.2, 148.2, 140.5, 136.3, 135.2, 129.4, 128.9, 128.1, 128.0, 127.5, 122.6, 121.9, 90.1, 66.6, 54.8, 21.7; HR-MS (ESI) [C₂₂H₂₃NO₂S + Na]⁺ obliczone 388.1347; znalezione 388.1379

N-[(2*R*)-2-hydroksy-2-fenylloetylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenylloetylo]-(*S*)-fenylosulfinamid

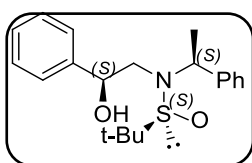
(1*R*,1'*S*,*S*_S)-**84**



Żółty olej, 62 mg, 80% wydajności (Metoda 2) $[\alpha]_D^{20} = -46$ ($c = 0.82$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.66-7.63 (m, 2H), 7.52-7.29 (m, 8H), 7.18-7.10 (m, 3H), 7.00-6.98 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.93 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 15.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 15.6, 9.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 142.1, 141.9, 141.8, 131.2, 129.2, 129.1, 128.3, 128.2, 127.3, 127.1, 126.6, 125.8, 68.2, 60.1, 56.1, 21.7; HR-MS (ESI) [C₂₂H₂₃NO₂S + H]⁺ obliczone 366.1522; znalezione 366.1523.

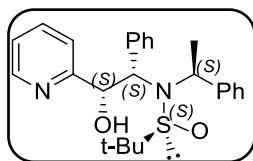
N-[(2*S*)-2-hydroksy-2-fenylloetylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenylloetylo]-(*S*)-*tert*-butylosulfinamid

(1*S*,1'*S*,*S*_S)-**85**



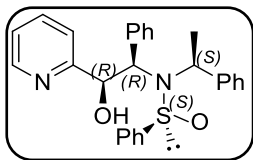
Żółty olej, 17 mg, 25% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = 37$ ($c = 1.04$, CHCl₃) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47-7.19 (m, 10H), 5.34 (s, 1H), 4.73 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 15.6, 10.0$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 15.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 142.5, 140.5, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 125.9, 70.9, 62.5, 59.3, 56.1, 25.0, 21.6 HR-MS (ESI) [C₂₀H₂₇NO₂S + H]⁺ obliczone 346.1835; znalezione 346.1851.

N-(1*S*)-fenylo-*N*-[(2*S*)-2-hydroksy-2-piryd-2ylo-etylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-(*S*)-*tert*-butylo sulfinamid (1*S*,2*S*,1'*S*,*S*_S)-**86**



Żółty olej, 56 mg, 67% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -38$ ($c = 1.1$, CHCl_3)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.36 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 3H), 7.12-7.07 (m, 6H), 5.40 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 1.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H); HR-MS (ESI) $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ obliczone 423.2101; znalezione 423.2101

N-(1*R*)-fenylo-*N*-[(2*R*)-2-hydroksy-2-piryd-2ylo-etylo]-*N*-[(1*S*)-1-fenyloetylo]-(*S*)-fenylo sulfinamid (1*R*,2*R*,1'*S*,*S*_S)-**87**



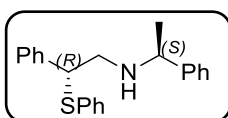
Żółty olej, 42 mg, 50% wydajności, $[\alpha]_D^{20} = -66$ ($c = 0.72$, CHCl_3)
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 7.20-7.13 (m, 4H), 7.08-7.04 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 4H), 5.76 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.0 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 159.9, 148.0, 144.2, 138.0, 136.6, 130.9, 129.8, 129.1, 129.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.4, 127.3, 126.5, 122.4, 122.0, 65.3, 64.6, 56.0, 20.8; HR-MS (ESI) $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$ obliczone 443.1788; znalezione 443.1794

5.5.16 Synteza pochodnych tioeterowych lub selenoeterowych

Metoda A: Sulfonamid (0.2 mmol) rozpuszczono w toluenie (1mL), następnie dodano diizopropyletyloaminę (0.3 mmol, 0.055 mL) oraz tiofenol (0.25 mmol, 0.024 mL). Całość mieszano w 60 °C pod argonem przez 4 dni. Następnie surową mieszaninę naniesiono na kolumnę chromatograficzną (SiO_2 , 30% AcOEt w heksanie) w celu wyodrębnienia produktu.

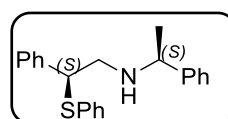
Metoda B: Sulfonamid (0.2 mmol) rozpuszczono w EtOH (0.5 mL), następnie dodano zawiesinę NaOH (15 mg) w EtOH (1 mL) oraz odpowiednią pochodną siarkową (tiofenol lub merkaptan benzyłowy) lub selenową (0.25 mmol). Całość mieszano w 60 °C pod argonem przez 4 h. Następnie odparowano etanol, dodano 1 mL H_2O po czym ekstrahowano 3 x 5 mL Et_2O , suszono nad Na_2SO_4 . Produkt wydzielono w ten sam sposób jak w metodzie 1

(2*R*)-fenylo-*N*-((1*S*)-fenyloetylo)-2-(fenylosulfanylo) etanoamina (2*R*,1'*S*)-**77**



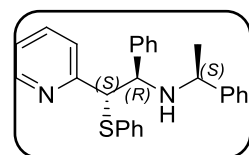
Żółty olej, 33 mg, 49% wydajności (Metoda A), $[\alpha]_D^{20} = -45$ ($c = 0.82$ CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.33-7.14 (m, 15H), 4.31 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 145.4, 140.7, 134.6, 132.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.01, 127.98, 127.5, 127.1, 126.7, 57.9, 53.6, 52.3, 24.4; HR-MS (ESI) [C₂₂H₂₃NS + H]⁺ obliczone 334.1624; znalezione 334.1617.

(2*S*)-fenylo-*N*-((1*S*)-fenyloetylo)-2-(fenylosulfanylo) etanoamina (2*S*,1'*S*)-**77**



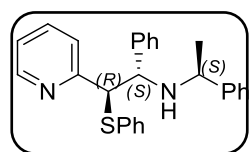
Biały osad, 14 mg, 21% wydajności (Metoda B), $[\alpha]_D^{20} = 63$ ($c = 0.32$, CHCl₃) t.t 89–91 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.14 (m, 15H), 4.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 145.2, 140.4, 134.6, 132.2, 128.8, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 127.2, 127.1, 126.6, 56.0, 53.3, 52.1, 24.5; HR-MS (ESI) [C₂₂H₂₃NS + H]⁺ obliczone 334.1624; znalezione 334.1627.

N-(1'*S*-fenyloetylo)-(1*R*)-fenylo-(2*S*)-(fenylosulfanylo)-(2*S*)-pirydyn-2-ylotanoamina (2*S*,1*R*,1'*S*)-**79**



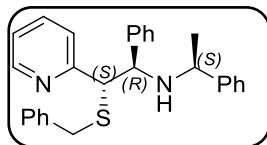
Żółty olej, 58% wydajności (Metoda B), $[\alpha]_D^{20} = -128$ ($c = 0.94$ CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35-8.33 (m, 1H), 7.30-7.09 (m, 16H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 159.9, 153.9, 149.0, 145.3, 141.0, 135.8, 135.2, 131.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.2, 126.8, 126.7, 123.4, 121.7, 63.5, 62.8, 55.1, 25.1; HR-MS (ESI) [C₂₇H₂₆N₂S + H]⁺ obliczone 411.1889; znalezione 411.1894.

N-(1'*S*-fenyloetylo)-(1*S*)-fenylo-(2*R*)-(fenylosulfanylo)-(2*R*)-pirydyn-2-ylotanoamina (2*R*,1*S*,1'*S*)-**79**



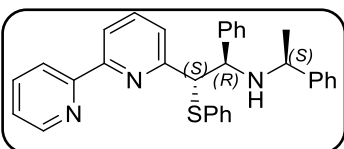
Żółty olej, 5% wydajności (Metoda A), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.48-8.46 (m, 1H), 7.33-7.07 (m, 16H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.68 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

N-(1'*S*-fenyloetylo)-(1*R*)-fenylo-(2*S*)-(benzylosulfanylo)-(2*S*)-pirydyn-2-yloetanoamina (2*S*,1*R*,1'*S*)-**80**



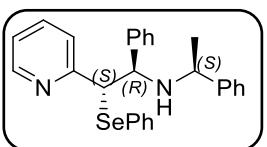
Żółty olej, 47% wydajności (Metoda B), $[\alpha]_D^{20} = -153$ ($c = 1.05$ CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.38-8.36 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.15-7.05 (m, 9H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.2, 148.9, 145.4, 141.3, 137.9, 135.9, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.1, 127.0, 126.8, 126.7, 123.5, 121.7, 63.0, 59.0, 54.9, 35.9, 25.1; HR-MS (ESI) [C₂₈H₂₈N₂S + H]⁺ obliczone 425.2046; znalezione 425.2054.

N-(1'*S*-fenyloetylo)-(1*R*)-fenylo-(2*S*)-(fenylosulfanylo)-(2*S*)-(2,2'-bipirydyn-2-ylo)etanoamina (2*S*,1*R*,1'*S*)-**81**



Żółty olej, 56% wydajności (Metoda B), $[\alpha]_D^{20} = -132$ ($c = 1.40$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.61-8.60 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.46 (q, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28-7.06 (m, 17H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.51 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 159.0, 156.2, 155.0, 149.2, 149.0, 137.6, 136.9, 136.8, 132.0, 128.9, 128.7, 128.4, 128.0, 127.2, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 123.6, 123.2, 121.4, 118.9, 63.2, 55.1, 40.6, 24.8; HR-MS (ESI) [C₃₂H₂₉N₃S + H]⁺ obliczone 488.2155; znalezione 488.2165

N-(1'*S*-fenyloetylo)-(1*R*)-fenylo-(2*S*)-(fenyloselenylo)-(2*S*)-pirydyn-2-ylo)etanoamina (2*S*,1*R*,1'*S*)-**82**

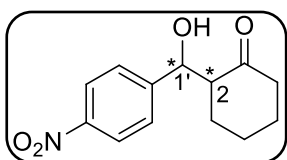


Bezbarwny olej, 24 mg, 10% wydajności (Metoda B), $[\alpha]_D^{20} = -112$ ($c = 0.74$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.33-8.31 (m, 1H), 7.33-7.05 (16H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.48 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 160.3, 149.0, 145.3, 141.5, 135.6, 135.2, 128.8, 128.5, 128.12, 128.08, 127.5, 127.04, 126.98, 126.9, 126.7, 123.1, 121.4, 63.5, 58.9, 55.1, 25.2; ⁷⁷Se NMR (38 MHz, CDCl₃): δ_{se} 416.99; HR-MS (ESI) [C₂₇H₂₆N₂Se + H]⁺ obliczone 459.1334; znalezione 459.1351.

5.5.17 Reakcje katalityczne

5.5.17.1 Reakcja Aldolowa

Zgodnie z opisaną procedurą [18] chiralny ligand (0,05 mmola) i sól metalu (0,05 mmola) rozpuszczono w 2 mL mieszaniny chloroform-cykloheksanon (1: 1) i mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano *p*-nitrobenzaldehyd (76 mg, 0,5 mmola) i otrzymany roztwór mieszano przez 6 dni w temperaturze pokojowej. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na krzemionce (heksan / octan etylu 3: 1).

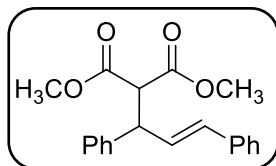


Syn-diastereomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (td, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 5.47 (br s, 1H), 3.18 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.14- 2.06 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.77-1.45 (m, 4H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [18]. *Anti*-diastereomer ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (td, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 4.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.07 (br s, 1H), 2.61-2.31 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.81- 1.34 (m, 5H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [18]. Nadmiar diastereoizomeryczny i enancjomeryczny oznaczono przy użyciu kolumny Chiralpak AD-H (n-heksan / izopropanol 90/10, 1,0 mL/min, 254 nm) t_R (*syn*) 19.5 min ($2R,1'S$), 21.9 min ($2S,1'S$), t_R (*anty*) 24.3 min ($2R,1'S$), 31.3 min ($2S,1'R$). Przepisanie konfiguracji oparto na danych literaturowych [18].

5.5.17.2 Reakcja Trosta-Tsuji

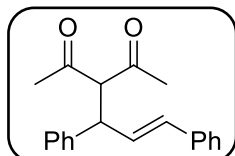
Roztwór chiralnego ligandu (0,01 mmola) i dimeru chlorku allilopalladu (1 mg, 0,0025 mmola) mieszano w suchym dichlorometanie (0,4 ml) w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Następnie roztwór octanu rac-1,3-difenylo-2-propenyłu (25 mg, 0,1 mmol) w dichlorometanie (0,4 ml), malonian dimetylu (0,035 ml, 0,3 mmol), N, O-bis (trimetylosililo) acetamid (0,075 ml, 0,3 mmola) i bezwodny octan potasu (0,3 mg, 0,003 mmola). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 1–4 dni (monitorowanie metodą TLC) [19]. Po zakończeniu reakcji surową mieszaninę przesączono przez SiO_2 , a następnie rozpuszczalnik odparowano, otrzymując surowy produkt w postaci żółtego oleju.

(*E*)-2- (1,3-difenyloallilo) malonian-dimetylu



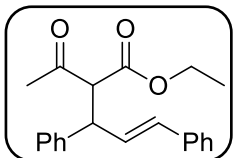
Produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (5% AcOEt w heksanie), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.18 (m, 10 H), 6.45 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 15.9, 8.9$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [20]. Nadmiar enancjomeryczny określono stosując kolumnę Chiralpak AD-H (n-heksan / izopropanol 90/10, 1,0 ml / min, 254 nm) t_R 12,4 i t_S 17,2 min. Przypisanie konfiguracji oparto na podstawie danych literaturowych [20].

(*E*)-3- (1,3-difenyloallilo) pentano-2,4-dion



Produkt wydzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (5% AcOEt w heksanie), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.17 (m, 10H), 6.43 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.21-6.15 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [20]. Nadmiar enancjomeryczny określono stosując kolumnę Chiralpak OJ-H (n-heksan / izopropanol 98/2, 1,0 ml/min, 254 nm) t_R 36.4 i t_S 53.9 min. Przypisanie konfiguracji oparto na podstawie danych literaturowych [20].

(*E*)-2-acetylo-3,5-difenylopent-4-enian-etylu



Produkt wydzielono w formie mieszaniny diastereoizomerów (1:1) za pomocą chromatografii kolumnowej (5% AcOEt w heksanie), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.15 (m, 20H), 6.43 (t, $J = 15.3$ Hz, 2H), 6.32-6.20 (2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 17.1, 7.6$ Hz, 2H), 3.93 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). Widmo ^1H NMR jest zgodne z opisanym w literaturze [20]. Nadmiar enancjomeryczny określono stosując kolumnę Chiralpak IJ-3 (n-heksan / izopropanol 97/3, 0,5 ml/min, 254 nm) diastereoizomer A: t 22.5, 26.3 min, diastereoizomer B: t 28.9, 34.3 (większościowy). Przypisanie konfiguracji oparto na podstawie danych literaturowych [20].

5.6 Literatura

1. Bevilacqua, V.; King, M.; Chaumontet, M.; Nothisen, M.; Gabillet, S.; Buisson, D.; Puente, C.; Wagner, A.; Taran, F. Copper-Chelating Azides for Efficient Click Conjugation Reactions in Complex Media. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 5872–5876. [DOI: 10.1002/anie.201310671]
2. Poole, R. A.; Bobba, G.; Cann, M. J.; Frias, J.-C.; Parker, D.; Peacock, R. D. Synthesis and characterisation of highly emissive and kinetically stable lanthanide complexes suitable for usage ‘*in cellulo*’. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 1013–1024. [DOI: 10.1039/B418964G]
3. Yaragorla, S.; Singh, G.; Dada, R. C(sp³)-H functionalization of methyl azaarenes: a calcium-catalyzed facile synthesis of (*E*)-2-styryl azaarenes and 2-aryl-1,3-bisazaarenes. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 5924–5929. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.09.035]
4. Hall, C. D.; Djedovic, N. The synthesis and complexation of a cobaltocenium-based redox-active cryptand containing the phenanthroline unit. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *648*, 8–13. [DOI: 10.1016/S0022-328X(01)01415-2]
5. Mao, D.; Hong, G.; Wu, S.; Liu, X.; Yu, J.; Wang, L. Lewis-Acid-Catalyzed Benzylic Reactions of 2-Methylazaarenes with Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 3009–3019. [DOI: 10.1002/ejoc.201400073]
6. Saisaha, P.; Nerungsi, Ch.; Iamsaard, S.; Thongpanchang, T. Pyridine stabilized oxiranyl remote anions. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4217–4220. [DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.04.106]
7. Solladie´-Cavallo, A.; Lupattelli, P.; Marsol, C.; Isarno, T.; Bonini, C.; Caruso, L.; Maiorella, A. Opening of Diaryl Epoxides: ortho-Fluorophenyl and 2-Pyridyl Epoxides. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1439–1444. [DOI: 10.1002/1099-0690]
8. Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. Optically active N-1-phenylethyl derivatives of (1R)-2-amino-1-phenylethanol as chiral auxiliaries in the enantioselective addition of diethylzinc to arylaldehydes. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 739–744. [DOI: 10.1016/0957-4166]
9. Higashiyama, K.; Inoue, H.; Yamauchi, T.; Takahashi, H. symmetric synthesis of (1R,1'R)- and (1S,1'S)-bis(1-arylethyl)amines by way of a diastereoselective addition to chiral imines and oxaxolidines with organometallic reagents. *J. Chem. Soc. Perkin trans. I*, **1995**, 111–115. [DOI: 10.1039/P19950000111]

10. Sugiyama, S.; Morishita, K.; Chiba, M.; Ishii, K. Chemoselective Debezylation of the N-1-Phenylethyl Group in 2-Oxazolidinones by the Anisole-Methanesulfonic Acid System. *Heterocycles*, **2002**, *57*, 637–648. [DOI: 10.3987/COM-01-9429]
11. Benderly, A.; Fuller, G. B.; Ekkaus, E. E.; Redd, K. Synthesis and reactions of 2-epoxyethylpyridine 1-oxide with nitrogen, oxygen, and sulfur nucleophiles. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2673–2976. [DOI: 10.1139/v78-439]
12. Testa, L.; Akssira, M.; Zaballos-Garcia, E.; Arroyo, P.; Domingo, L.R.; Sepu'lveda-Arques, J. Experimental and theoretical investigations for the regio and stereoselective transformation of trans 1,2,3-trisubstituted aziridines into trans oxazolidin-2-ones. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 677–683. [DOI: 10.1016/S0040-4020(02)01565-X]
13. Stephens, D.; Zhang, Y.; Cormier, M.; Chavez, G.; Arman, H.; Larionov, O.-V. Three-component reaction of small-ring cyclic amines with arynes and acetonitrile. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 6558–6560. [DOI: 10.1039/C3CC42854K]
14. Van Dort, M. E.; Jung, Y.-W.; Sherman, P. S.; Kilbourn, M. R.; Wieland, D. M. Fluorine for Hydroxy Substitution in Biogenic Amines: Asymmetric Synthesis and Biological Evaluation of Fluorine-18-Labeled. β -Fluorophenylalkylamines as Model Systems. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 810–815. [DOI: 10.1021/jm00005a008]
15. Silva, D. R. C.; Maria, E. J.; Suárez Ordóñez, R. M.; Thierry, J.; Cariou, K.; Dodd, R. H. Synthesis of Orthogonally N-Protected, C-4 Functionalized Cyclic Guanidines from L-Serine. *Synlett*, **2017**, *28*, 815–818. [DOI: 10.1055/s-0036-1589935]
16. Skarzewski, J.; Gupta, A. Synthesis of C₂ symmetric primary vicinal diamines. Double stereospecific Mitsunobu reaction on the heterocyclic diols derived from tartaric acid. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1861–1867. [DOI:10.1016/S0957-4166(97)00173-0]
17. Han, Z. S., Meyer, A. M., Xu, Y., Zhang, Y., Busch, R., Shen, S., Grinberg, N., Lu, B. Z., Krishnamurthy, D., Senanayake, Ch. H. Enantioselective Synthesis of Diverse Sulfinamides and Sulfinylferrocenes from Phenylglycine-Derived Chiral Sulfinyl Transfer Agent. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 5480–5484. [DOI: 10.1021/jo200715c]

18. Wojaczyńska, E.; Skarzewski, J.; Sidorowicz, Ł.; Wieczorek, R.; Wojaczyński, J. Zinc complexes formed by 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline moieties combined with 2-azanorbornane: modular chiral catalysts for aldol reaction. *New J. Chem.*, **2016**, *40*, 9795–980. [DOI: 10.1039/C6NJ02251K]
19. Siedlecka, R.; Wojaczyńska, E.; Skarzewski, J. Chiral pyrrolidine thioethers: effective nitrogen–sulfur donating ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1437–1444. [DOI: 10.1016/j.tetasy.2004.03.015]
20. Liu, G. L.; Chen, W.; Jiang, Q.-Y.; Bai, X.-F.; Li, Z.; Xu, Z.; Xu, L.-W. A D-Camphor-Based Schiff Base as a Highly Efficient N, P Ligand for Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitutions. *ChemCatChem.*, **2016**, *8*, 1495–1499. [DOI: 10.1002/cctc.201600084]