



Politechnika Wrocławska

DZIEDZINA: NAUK ŚCISŁYCH I PRZYRODNICZYCH

DYSCYPLINA: NAUKI CHEMICZNE

ROZPRAWA DOKTORSKA

Chiralne pochodne azaaromatyczne oraz odpowiednie N-tlenki; otrzymywanie i zastosowania katalityczne

mgr inż. Zuzanna Wrzeszcz

Promotor / Promotorzy:
prof. dr hab. Renata Siedlecka

Słowa kluczowe: chiralne heteroaromatyczne N-tlenki; oksazoliny; synteza organiczna; organokataliza;
transformacje asymetryczne

WROCŁAW 2024

*Serdeczne podziękowania dla mojej promotor,
Pani Renaty Siedleckiej za wszelką pomoc, ukierunkowanie
i wsparcie podczas realizacji badań i pisania niniejszej pracy.*

WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO

Publikacje

- I. *Heteroaromatic N-oxides in Asymmetric Catalysis: A Review*
Zuzanna Wrzeszcz, Renata Siedlecka
Molecules **2020**, 25(2), 330

- II. *Heteroaromatic N-oxides Modified with Chiral Oxazoline*
Zuzanna Wrzeszcz, Renata Siedlecka
Catalysts **2021**, 11(4), 444

- III. *Selectivity in Catalytic Asymmetric Formal [3 + 3] Annulation of 2-Enoyl-Pyridine N-Oxide with Benzyl Methyl Ketone*
Zuzanna Wrzeszcz, Jakub A. Warachim, Renata Siedlecka
Symmetry **2024**, 16(1), 104

Konferencje

- I. 62. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, 2-6 września 2019, Warszawa

Poster – *Chiralne N-tlenki – otrzymywanie i próba zastosowań w reakcjach katalitycznych.*

Zuzanna Wrzeszcz, Renata Siedlecka

- II. 21st Tetrahedron Symposium, 21-24 czerwca 2021, Gothenburg, Szwecja, konferencja online

Poster – *Chiral oxazolines with heteroaromatic N-oxide function; synthesis and catalytic applications.*

Zuzanna Wrzeszcz, Renata Siedlecka

- III. ChemBiotIC – Chemistry & Biotechnology International Conference, 22-23 czerwca 2023, Wrocław, konferencja online

Prezentacja ustna – *Synthesis and selected catalytic applications of chiral azaaromatic derivatives and their N-oxides.*

Zuzanna Wrzeszcz, Renata Siedlecka

Spis treści

Wykaz dorobku naukowego	2
Wykaz stosowanych skrótów	6
Streszczenie w języku polskim	9
Streszczenie w języku angielskim	11
Cel badań	12
Część literaturowa	15
1. N-tlenki – podział, budowa i właściwości	16
2. Metody otrzymywania aromatycznych N-tlenków	20
2.1 Bezpośrednie utlenianie związków azaaromatycznych	20
2.2 Zamknięcie pierścienia azaaromatycznego N-tlenku	22
3. Zastosowania N-tlenków w syntezie organicznej	25
3.1 N-tlenki w roli utleniaczy	25
3.2 N-tlenki jako substraty	31
3.2.1 N-tlenki w reakcjach substytucji	31
3.2.2 N-tlenki w reakcjach sprzęgania.....	38
3.2.3 N-tlenki w reakcjach kaskadowych.....	47
3.2.4 N-tlenki w reakcjach cykloaddycji.....	49
4. Zastosowania N-tlenków w katalizie	52
4.1 Niechiralne N-tlenki pirydyny w reakcjach katalitycznych	52
4.2 Chiralne heteroaromatyczne N-tlenki w katalizie asymetrycznej	55
4.2.1 N-tlenki w roli organokatalizatorów	56
4.2.1.1 N-tlenki oraz N,N'-ditlenki z chiralnością osiową	57
4.2.1.2 N-tlenki z chiralnością punktową	62
4.2.1.2.1 N-tlenki zawierające fragment terpenowy	66
4.2.1.3 N-tlenki posiadające centrum chiralności oraz chiralność osiową	69
4.2.1.4 N-tlenki o chiralności helikalnej	74
4.2.1.5 N-tlenki o chiralności planarnej	76
4.2.2 N-tlenki w roli ligandów w reakcjach katalizowanych kompleksami metali	77
Badania własne	79
5. Synteza nowych, chiralnych pochodnych z pierścieniem oksazolinowym	80
5.1 Synteza związków z fragmentem N-tlenku pirydyny albo N-tlenku 2,2'-bipirydyny	82

5.1.1 Synteza C_2 -symetrycznych <i>N</i> -tlenkowych związków bis(oksazolinowych)	85
5.2 Synteza związków z fragmentem <i>N</i> -tlenku 3,5-lutydyny oraz 3,5-difluoropirydyny	86
5.3 Synteza związków z fragmentem <i>N</i> -tlenku 6-podstawionej pirydyny	89
5.4 Synteza związków z fragmentem <i>N</i> -tlenku 4-podstawionej pirydyny	93
5.5 Synteza związków z fragmentem <i>N</i> -tlenku izochinoliny	95
5.6 Synteza dodatkowych aminoalkoholi	96
6. Synteza nowych, chiralnych pochodnych z pierścieniem imidazolowym oraz 1,3-tiazolinowym	101
6.1 Synteza związków z pierścieniem imidazolowym	101
6.1.1 Podstawienie atomu wodoru grupy NH	102
6.2 Synteza związków z pierścieniem 1,3-tiazolinowym	103
7. Synteza związków heteroaromatycznych łączących chiralność osiową i punktową w oparciu o reakcje sprzęgania	106
7.1 Sprzęganie katalizowane związkami miedzi(II) lub palladu(II)	106
7.2 Reakcje wykorzystujące halogenopochodne	108
8. Synteza nowych, chiralnych zasad Schiffa z fragmentem <i>N</i>-tlenku pirydyny	114
9. Ciekawe obserwacje podczas eksperymentów pobocznych – próba otrzymania <i>N</i>-tlenku imidazolu oraz synteza eteru z fragmentem <i>N</i>-tlenku pirydyny	118
10. Zastosowania katalityczne	121
10.1 Chiralne heteroaromatyczne pochodne jako organokatalizatory	121
10.1.1 Reakcja katalitycznego allilowania aldehydów allilotrchlorosilanem (reakcja Sakurai-Hosomi-Denmark)	121
10.1.2 Reakcje katalitycznej redukcji imin trichlorosilanem	128
10.1.3 Reakcja typu Passerini'ego	133
10.2 Chiralne heteroaromatyczne pochodne jako ligandy w reakcji nitroaldolowej, katalizowanej związkiem kompleksowym miedzi(II)	134
10.3 Selektywność w katalitycznej reakcji formalnej [3+3] annulacji <i>N</i> -tlenku (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny z ketonem benzyloowo-metylowym	138
Podsumowanie i wnioski	148
Część eksperymentalna	152
Uwagi	153
11. Procedury eksperymentalne i charakterystyka związków	154
11.1 Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem systemu H_2O_2 /MTO	155

11.2	Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem układu UHP/TFAA	156
11.3	Generalna procedura cyjanowania TMSCN	158
11.4	Generalna procedura otrzymywania iminoeterów	160
11.5	Generalna procedura otrzymywania związków z fragmentem imidazolowym	162
11.6	Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych pochodnych oksazolinowych i tiazolowych z fragmentem pirydynowym z odpowiednich iminoeterów	164
11.7	Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem kwasu <i>m</i> -CPBA	172
11.8	Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych pochodnych oksazolinowych z fragmentem pirydynowym z odpowiednich nityli	175
11.9	Charakterystyka wyizolowanych związków hydroksyamidowych	182
11.10	Generalne procedury reakcji sprzęgania	189
11.11	Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych zasad Shiffa	191
11.12	Charakterystyka pozostałych związków oraz procedury ich otrzymywania	193
12.	Reakcje katalityczne i charakterystyka związków	203
12.1	Reakcja katalitycznego allilowania aldehydów allilotrichlorosilanem	203
12.2	Reakcja katalitycznej redukcji iminy trichlorosilanem	204
12.3	Reakcja Henry'ego (nitroaldolowa) katalizowana kompleksami miedzi(II)	204
12.4	Reakcja formalnej [3+3] anulacji	205
12.5	Pozostałe reakcje katalityczne	207
12.6	Wybrane chromatogramy HPLC	208
	Bibliografia	214

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- [O] – utleniacz
[H] – reduktor
Ac – grupa acetylowa
AcOH – kwas octowy
Ala – alanina
Ar – protony aromatyczne (w opisie widm ^1H NMR)
BMK – keton benzylo-metylowy
Bn – grupa benzylowa
Boc – grupa *tert*-butoksykarbonylowa
i-Bu – grupa izobutylova
n-Bu, Bu – grupa *n*-butylova
t-Bu – grupa *tert*-butylova
Bz – grupa benzoilowa
m-CPBA – kwas *meta*-chloroperoksybenzoesowy
cod – cyklooktadien
Cy – grupa cykloheksylova
Cp – grupa cyklopentylova
DABN – 2,2'-Diamino-1,1'-binaftalen
DACH – diaminocyloheksan
DCM – dichlorometan
DIPEA – diizopropylloetyloamina
DMAP – N,N-dimetyloaminopirydyna
DMDO – dimetylodioksiran
DMF – dimetyloformamid
DMSO – dimetylosulfotlenek
ee – nadmiar enancjomeryczny
Et – grupa etylova
EtOAc – octan etylu
Et₂O – eter dietylowy
HFP – heksafluoropropen

HMPA – heksametylofosforamid
HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowe
HRMS – wysokorozdzielcza spektrometria mas
L – ligand
M – jednostka stężenia molowego [mol/dm^3]
Me – grupa metylowa
MeCN – acetonitryl
MOM – grupa metoksymetylenowa
Mor-DalPhos – diadamantylo-(2-morfolinofenylo)fosfina
Ms – grupa metanosulfonowa
MTO – metylotrioksoren
NBS – N-bromosukcynoimid
NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
OMs – grupa mesylanowa
OTf – grupa triflowa
OTs – grupa tosyłanowa
PhCl – chlorobenzen
PhMe – toluen
Py – pirydyna
PNB – grupa *p*-nitrobenzoesowa
i-Pr – grupa izopropylowa
n-Pr, Pr – grupa *n*-propylowa
quant. – ilościowo
RT – temperatura pokojowa
Ser – seryna
TBAB – bromek tetrabutylamoniowy
TBAF – fluorek tetrabutylamoniowy
TBS – grupa *tert*-butylosililowa
TBDPS – grupa *tert*-butylodifenylosililowa
TES – grupa trietylosililowa
Tf – grupa triflylowa

- TFA – kwas trifluorooctowy
TFAA – bezwodnik kwasu trifluorooctowego
THF – tetrahydrofuran
TIPS – grupa tri(izopropyl)sililowa
TLC – chromatografia cienkowarstwowa
TMP - 2,2,6,6-tetrametylopiperydyna
TMS – grupa trimetylosililowa
TPPA – tripirolidynofosforamid
Ts – grupa tosyłowa (*p*-toluenosulfonyłowa)
UHP – addukt H₂O₂-mocznik
X – halogen, chlorowec, fluorowec

Streszczenie w języku polskim

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie syntezą i wykorzystaniem optycznie czynnych *N*-tlenków pirydyny, jako chiralnych związków zdolnych do kontroli stereochemicznej, w reakcjach asymetrycznych. Chiralne heteroaromatyczne *N*-tlenki mogą działać jako donory pary elektronowej zapewniając odpowiednie środowisko elektronowe w stanie przejściowym tworzącym się podczas reakcji. Z drugiej strony, nukleofilowość atomu tlenu w *N*-tlenkach, w połączeniu z wysokim powinowactwem krzemu do tlenu stanowią idealne połączenie do rozwoju metod syntezy opartych na nukleofilowej aktywacji związków krzemoorganicznych. Wciąż jednak najbardziej efektywne i enancjoselektywne katalizatory *N*-tlenkowe są zwykle dość złożonymi strukturami, otrzymywanymi na drodze długiej, żmudnej, a w konsekwencji niskowydajnej syntezy. W związku z tym, poszukiwanie i synteza stosunkowo prostych, łatwo dostępnych katalizatorów o równie wysokim potencjale katalitycznym jest stale w kręgu zainteresowań naukowców.

Interesujące właściwości *N*-tlenków i związków pirydynowo-oksazolinowych stały się punktem wyjścia do syntezy związków łączących obie grupy. W pracy została przedstawiona synteza serii chiralnych oksazolinowych *N*-tlenków oparta na kilku prostych, często wysokowydajnych transformacjach. Otrzymane związki posiadały w swojej strukturze fragmenty *N*-tlenku: pirydyny, podstawionej pirydyny, 2,2'-bipirydyny lub izochinoliny i chiralnej oksazoliny otrzymanej z wcześniej przygotowanych aminoalkoholi lub tych pochodzących z naturalnych aminokwasów. Zastąpienie aminoalkoholu chiralną diaminą, lub aminą pozwoliło poszerzyć bibliotekę chiralnych, *N*-tlenkowych katalizatorów o związki imidazolinowe i iminowe. W odpowiedzi na właściwości oraz ograniczenia narzucane przez produkty docelowe, zaprojektowano i sprawdzono różne ścieżki syntetyczne. Dla każdej grupy związków dobrano optymalne warunki ich otrzymywania. Praca skupiała się na syntezie związków z chiralnością punktową, jednak podjęto także tematykę zastosowania związków 2-pirydynowych w reakcjach sprzęgania prowadzących do związków o chiralności osiowej. W pracy przedyskutowano napotkane problemy związane ze stabilnością związków *N*-tlenkowych.

Otrzymane związki (68 struktur) zostały sprawdzone jako organokatalizatory w reakcji allilowania aldehydów (uzyskując do 79% ee) lub redukcji ketimin (uzyskując do 27% ee) oraz jako ligandy w reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksem Cu(II) (uzyskując do 57%

ee). Rozszerzeniem badań nad zastosowaniem *N*-tlenków w reakcjach katalitycznych było ich wykorzystanie nie tylko w roli katalizatorów, ale także w roli substratów. W asymetrycznej, kaskadowej reakcji formalnej [3+3] annulacji sprawdzono *N*-tlenek (*E*)-2-(3-fenylakryloilo)-pirydyny. Przeprowadzono próbę optymalizacji warunków prowadzenia tej reakcji, obejmującej addycję Michaela oraz wewnątrzcząsteczkową kondensację aldolową, prowadzącą do chiralnego cykloheks-2-enonu z dwoma centrami stereogenicznymi, uzyskując całkowicie regio- i diastereoselektywny przebieg reakcji (otrzymując do 65% ee).

Streszczenie w języku angielskim

In the last years, synthesis as well as use of optically active pyridine *N*-oxides as catalysts able to influence the stereochemical outcome of the reaction are in the area of researchers' interest. Oxygen atom in *N*-oxides on the one side can act as electron-pair donor, thus providing the appropriate electronic environment in the transition state formed during the reaction. On the other hand its nucleophilicity in combination with silicon's high affinity to oxygen creates perfect conditions for the development of synthetic methods based on nucleophilic activation of organosilicon compounds. However, the most effective and enantioselective *N*-oxide catalysts described so far are usually complex structures synthesised in a long, tedious and in consequence low-yield process. For that reason, relatively simple and readily available catalysts with equally high catalytic potential are still highly desired.

Synthesis of compounds combining *N*-oxides and oxazoline moieties seemed to be very attractive due to unique properties representing by each group. This work presents the synthesis of a series of new, chiral oxazoline *N*-oxides based on several simple, often high-yield transformations. Designed and synthesised compounds possess in their structures fragment of pyridine, substituted pyridine, 2,2'-bipyridine or isoquinoline *N*-oxides and chiral oxazoline obtained from previously prepared aminoalcohols or those derived from natural amino acids. Replacement of the aminoalcohol with a chiral diamine or amine allowed us to expand the library of chiral *N*-oxide catalysts by imidazoline and imine compounds. In response to the properties and limitations imposed by target products, various synthetic pathways have been designed and tested. Optimal conditions for the preparation of each group of compounds were selected. The work also discusses the encountered problems with the stability of *N*-oxide products.

The obtained compounds (68 structures) were examined as organocatalysts in the allylation of aldehydes (reaching up to 79% ee) or in the reduction of ketimine (reaching up to 27% ee). Selected compounds were also tested as ligands in the Cu(II)-catalyzed nitroaldol reaction (reaching up to 57% ee). Research on the application of *N*-oxides in catalysis was not only limited to their use as catalysts but also includes their use as substrates. The (E)-2-(3-phenylacryloyl)pyridine *N*-oxide was examined in the asymmetric formal [3+3] annulation, involving Michael addition and intramolecular aldol condensation, leading to a chiral cyclohex-2-enone derivative with two stereogenic centers. Attempts to optimize the reaction conditions allow to achieve a completely regio- and diastereoselectivity (obtaining up to 65% ee).

Cel badań

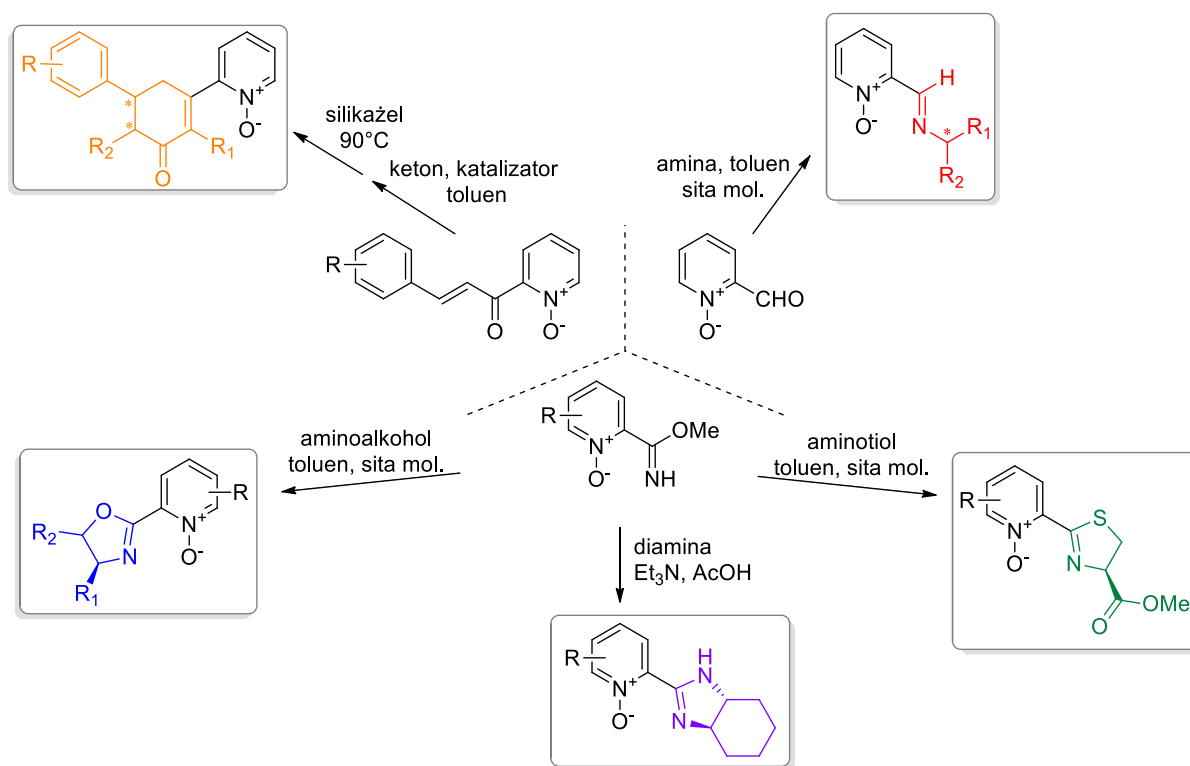
Motywacją do przeprowadzenia badań zebranych i omówionych w niniejszej pracy były trzy aspekty. Pierwszym z nich był obserwowany w ostatnich latach intensywny rozwój chemii heteroaromatycznych *N*-tlenków. Są to związki występujące w naturze i znana jest też ich aktywność biologiczna.¹ Jednocześnie, ze względu na ich wyjątkowe właściwości, będące konsekwencją obecności w ich strukturze wiązania N^+-O^- , znalazły one szereg różnych zastosowań. Azaaromatyczne *N*-tlenki mają znaczącą wartość syntetyczną. Utlenienie atomu azotu skutkuje aktywacją pierścienia heteroaromatycznego zarówno wobec czynników nukleofilowych, jak i elektrofilowych, co powoduje zmienoną reaktywność *N*-tlenków w porównaniu do odpowiednich *N*-heterocykli.² *N*-tlenki służą więc nie tylko jako utleniacze,³ ale często też są stosowane w syntezie różnorodnie funkcjonalizowanych *N*-heterocykli oraz w przemysłowych syntezach farmaceutyków.⁴ *N*-tlenki to także składniki środków codziennego użytku takich jak: mydła, szampony, pasty do zębów, detergenty, czy kosmetyki.⁵

Drugi aspekt to enancjoselektywna organokataliza zapewniająca łatwy dostęp do enancjomerycznie czystych produktów z prochiralnych substratów. Synteza asymetryczna jest jednym z najszybciej rozwijających się obszarów badań w nowoczesnej chemii organicznej. Organokataliza zapewnia możliwość skutecznego zastąpienia enancjoselektywnych katalizatorów metalicznych cząsteczkami całkowicie organicznymi, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiego poziomu wydajności chemicznej i kontroli stereochemicznej. Kluczem do sukcesu jest prostota strukturalna katalizatora, który powinien być znacznie łatwiej dostępny, niż jego metaloorganiczne odpowiedniki. Spośród grupy katalizatorów będących zasadami Lewisa, te posiadające funkcję *N*-tlenkową przyłączoną do chiralnego fragmentu, stanowią odrębną klasę aktywnych katalizatorów, zdolnych do wysokiej indukcji asymetrycznej. Jednakże, najlepiej sprawdzające się katalizatory *N*-tlenkowe są zwykle dość złożonym, wyszukanyimi strukturami, które wymagają długiej i żmudnej syntezy. Uzasadnione wydaje się zatem ciągle poszukiwanie stosunkowo prostych, łatwodostępnych katalizatorów o równie wysokim potencjale katalitycznym.

Trzeci aspekt niejako łączy ze sobą dwa poprzednie. Chcąc wszechstronnie podejść do zagadnienia zastosowań katalitycznych *N*-tlenkowych związków azaaromatycznych, oprócz ich zastosowania w roli organokatalizatorów czy ligandów, pochylono się w pracy również nad ich wykorzystaniem w reakcjach katalitycznych w roli substratów. Szczególnie interesujące

w tym aspekcie były reakcje kaskadowe, które są niezwykle pożądane ze względu na oferowany szybki dostęp do złożonych struktur z wieloma centrami stereogenicznymi.

W związku z powyższym, celem niniejszej pracy było: 1) zaprojektowanie i opracowanie metod otrzymywania nowych, chiralnych *N*-tlenków z fragmentami pirydyny, podstawionej pirydyny, 2,2'-bipirydyny oraz izochinoliny (w tym także zastosowanie związków 2-pirydynowych w reakcjach sprzęgania prowadzących do związków o chiralności osiowej), 2) sprawdzenie ich właściwości katalitycznych w wybranych reakcjach asymetrycznych oraz 3) zastosowanie *N*-tlenku (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny w asymetrycznej formalnej reakcji [3+3] annulacji obejmującej addycję Michaela oraz wewnątrzcząsteczkową kondensację aldolową wraz z próbą optymalizacji warunków jej prowadzenia.



Mając na uwadze użyteczność potencjalnych organokatalizatorów, podczas projektowania ich struktur kierowano się prostą strukturalną i prostą syntezy. Oba te kryteria dobrze spełniały związki oksazolinowe, imidazolinowe, tiazolinowe i iminowe. Można je otrzymać na drodze reakcji *N*-tlenkowego iminoeteru z łatwo dostępnymi, chiralnymi aminoalkoholami (dla oksazolin), diaminami (dla imidazolin) lub aminotiolem (dla tiazolin), albo w reakcji *N*-tlenkowego aldehydu z chiralną aminą (dla imin). Specyficzna struktura wymienionych związków sprawia, że ugrupowania te są doskonałymi chiralnymi centrami koordynacyjnymi, mającymi bezpośredni wpływ na stereochemiczny wynik reakcji. W szczególności oksazoliny i iminy mają szerokie zastosowanie w transformacjach

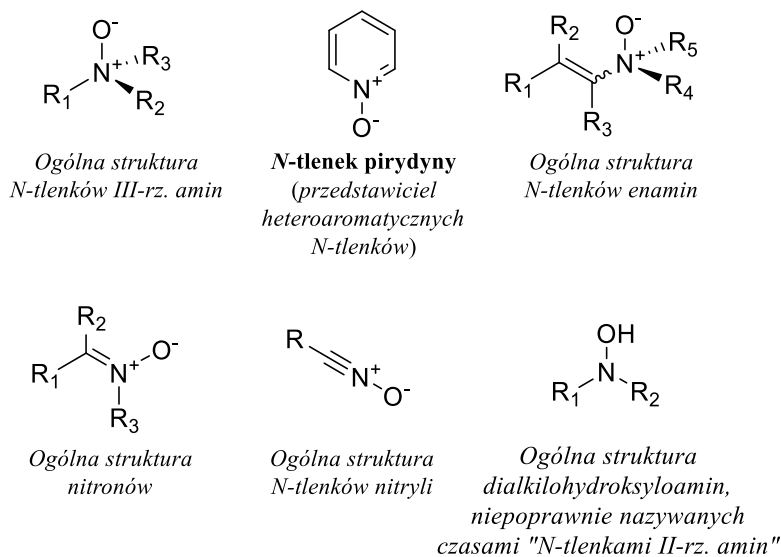
katalizowanych metalami i stały się jednymi z najbardziej efektywnych, wszechstronnych i szeroko stosowanych klas ligandów w katalizie asymetrycznej. Jednocześnie, pomimo ich licznych zastosowań, tak samo jak *N*-tlenków, chiralne struktury łączące oba aktywne fragmenty w bliskim sąsiedztwie nie zostały dotychczas opisane w literaturze.

Część literaturowa

Rozdział 1

N-tlenki – podział, budowa i właściwości

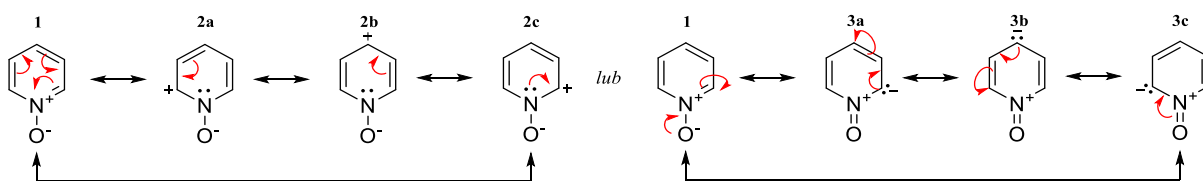
Termin „*N*-tlenek aminy” jest używany w literaturze, aby opisać szeroką gamę struktur z co najmniej jednym wiązaniem N^+-O^- . Definicja ta obejmuje związki, w których atom azotu może posiadać zarówno hybrydyzację sp^3 , jak i sp^2 , przy czym ta ostatnia częściej spotykana jest w heterocyklicznych, aromatycznych *N*-tlenkach. Warto tutaj również dodać, że w literaturze można spotkać określenie „*N*-tlenek” w odniesieniu do innych związków posiadających wiązanie N^+-O^- takich jak: nitrony (*N*-tlenki imin), tlenki nitryli (*N*-tlenki nitryli), czy podstawione dialkilo hydroksyloaminy, niepoprawnie nazywane *N*-tlenkami drugorzędowych amin.⁶ Ogólne struktury wszystkich wyżej wymienionych związków zostały przedstawione na Rysunku 1.



Rysunek 1. Ogólne struktury związków *N*-tlenkowych.

Charakterystycznym fragmentem występującym we wszystkich *N*-tlenkach amin jest wiązanie pomiędzy atomem tlenu, a atomem azotu. Istotne jest to, że jest to wiązanie koordynacyjne (donorowo-akceptorowe), czyli wiązanie kowalencyjne utworzone przez nakładanie się niewiążącej pary elektronowej na atomie azotu, z pustym orbitalem atomu tlenu.⁷ Zwykle na schematach takie wiązanie jest oznaczane przy pomocy skierowanej strzałki: $N \rightarrow O$, lub ładunków formalnych na atomach pierwiastków: N^+-O^- . To właśnie ta druga forma prezentacji wiązania będzie stosowana w tej pracy.

Wpływ wiązania N^+-O^- w *N*-tlenkach pirydyny oraz związków pochodnych, jest dosyć odmienny w porównaniu do wpływu atomu azotu w aromatycznych azynach, których pochodnymi są heteroaromatyczne *N*-tlenki. Interesujące jest to, że nie wpisują się one dobrze w podstawową klasyfikację heterocyklicznych związków π -deficytowych i π -nadmiarowych, ponieważ ulegają procesom charakterystycznym zarówno dla pierwszej (np. substytucja nukleofilowa), jak i drugiej klasy związków (substytucja elektrofilowa, reakcje addycji). Ponadto ulegają one dodatkowym procesom charakterystycznym dla wiązania N^+-O^- takim jak: cykloaddycja, reakcje fotochemicznego przegrupowania czy odtleniającej substytucji.⁷ W heteroaromatycznych *N*-tlenkach atom tlenu z formalnym ładunkiem ujemnym ma istotny wpływ na właściwości fizyczne i reaktywność pierścienia aromatycznego, co można wytłumaczyć w oparciu o struktury rezonansowe *N*-tlenku pirydyny przedstawiające delokalizację elektronów w pierścieniu aromatycznym. Przedstawione na Rysunku 2 struktury mezomeryczne pokazują, że ładunek dodatni z atomu azotu może ulegać delokalizacji, zmniejszając gęstość elektronową w pozycjach orto i para (**2a-c**). Fakt ten sprawia, że miejsca te mają charakter elektrofilowy i są podatne na atak czynników nukleofilowych. W konsekwencji, grupy elektronodonorowe w pozycjach orto i para w heteroaromatycznych *N*-tlenkach przyczyniają się do zwiększenia stabilności *N*-tlenku i nukleofilowości ujemnie naładowanego atomu tlenu.⁸ Z drugiej strony, warto mieć na uwadze fakt, że zawsze w przypadku posiadania przez atom σ -donorowy orbitalu π mogącego przyjąć elektrony będzie występowała donacja wsteczna elektronów – w tym przypadku od atomu tlenu – i dodatkowe trzy struktury mezomeryczne (**3a-c**) muszą zostać uwzględnione w rozważaniach,⁷ co tłumaczy znaczenie ujemnie naładowanego atomu tlenu w wiązaniu N^+-O^- . W tym przypadku



Rysunek 2. Struktury rezonansowe *N*-tlenku pirydyny.

delokalizacji będzie ulegać ładunek ujemny pochodzący z atomu tlenu, w wyniku czego będzie dochodziło do zwiększenia gęstości elektronowej w tych samych pozycjach (orto i para), jak we wcześniej opisywanym przypadku. W efekcie również grupy elektronoakceptorowe w pozycjach orto i para także będą stabilizowały *N*-tlenki pirydyny. Tym samym, wiązanie N^+-O^- w *N*-tlenkach pirydyny jest wyjątkowe ze względu na to, że może działać tak samo efektywnie zarówno jako donor elektronów, wpychając je do pierścienia aromatycznego

lub jako akceptor elektronów, wyciągający je z pierścienia aromatycznego.² Dzięki temu, pozycje orto i para mogą mieć charakter zarówno elektrofilowy i nukleofilowy oraz być podatne na atak odpowiednio nukleofili i elektrofilu. Co więcej, zarówno grupy elektronodonorowe, jak i elektronoakceptorowe w pozycjach orto i para będą przyczyniały się do zwiększenia stabilności *N*-tlenku co umożliwia łatwą syntezę związków niezależnie od właściwości elektronowych grup podstawnikowych. Jest to znacznie większa reaktywność i uniwersalność w porównaniu do związków pirydyny, dla których preferowanymi reakcjami są substytucja nukleofilowa w pozycjach 2 i 4 oraz rzadziej substytucja elektrofilowa w pozycjach 3 i 5. Dlatego też *N*-tlenki pirydyny są często wykorzystywane w celu otrzymania, trudnych do uzyskania na bezpośredniej drodze, pochodnych pirydyny. Warto również dodać w tym miejscu, że oprócz wpływu ujemnie naładowanego atomu tlenu na właściwości elektronowe pierścienia heteroaromatycznego, jego obecność odgrywa istotną rolę w reakcjach utleniania, a także w reakcjach mających na celu funkcjonalizację wiązania C_{Ar}-H w *N*-tlenkach pirydyny.⁸

N-tlenki azyn są słabymi zasadami o zasadowości mniejszej niż odpowiadające im pirydyny. Wartości pK_a w wodzie, dla kwasów sprzężonych z *N*-tlenkami pirydyny wynoszą około 1.0, przy pK_a około 5 dla kwasów sprzężonych z odpowiednimi związkami pirydyny. Zjawisko to przypisuje się efektowi solwatacji, ponieważ różnica w zasadowości obu związków w fazie gazowej jest niewielka.⁸ Ogólnie znanym faktem jest, że niektóre *N*-tlenki są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Tłumaczy się to obecnością w ich strukturze wiązania N⁺-O⁻, dzięki któremu *N*-tlenki w obecności wody, alkoholu czy kwasów karboksylowych mogą być stabilizowane międzycząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi. Wiązania te mogą także kontrolować konformację cząsteczki co ma miejsce np. w przypadku *N*-tlenków pochodnych amidowych proliny.⁶ Wiązanie N⁺-O⁻, jego wysoka polaryzacja i możliwość działania jako donor elektronów determinuje klasyfikację *N*-tlenków pirydyny jako zasad Lewisa. Z tego względu mogą łączyć się one z kwasami Lewisa tworząc odpowiednie pary kwasowo-zasadowe. W konsekwencji, *N*-tlenki pirydyny mogą zwiększać nukleofilowość kwasów Lewisa w stosunku do potencjalnych związków elektrofilowych, a to z kolei może pozwalać im reagować w warunkach, w których normalnie mogłyby reagować bardzo niechętnie lub wcale. Nawet pomimo mniejszej zasadowości *N*-tlenków w porównaniu do odpowiadających im pirydyn, jest ona często wystarczająca do aktywacji wielu różnych kwasów Lewisa i tym samym do katalizowania szeregu reakcji.¹ Przykładem takiej reakcji może być allilowanie aldehydów allilotrichlorosilanem. Reakcja ta nie zachodzi bez dodatku związków o charakterze

zasady Lewisa, którymi mogą być DMF, HMPA, czy TPPA.⁹ Obserwacje te dały początek poszukiwaniom odpowiednich katalizatorów do przeprowadzenia tej reakcji w wariacie asymetrycznym. Spośród szeregu efektywnych katalizatorów, takich jak fosforamidy, fosfonamidy, tlenki fosfiny, sulfotlenki, czy amidy, *N*-tlenki zdają się działać najselektywniej.¹⁰

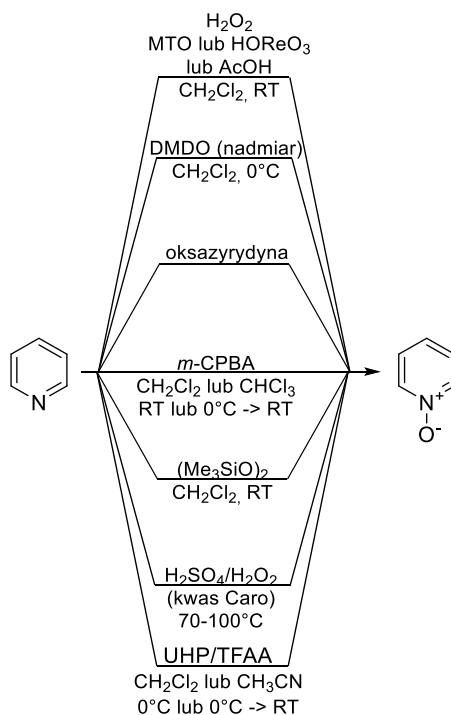
Wymienione właściwości predystynują azaaromatyczne *N*-tlenki do zastosowań w katalizie oraz do poszukiwań różnorodnych struktur do zastosowania w konkretnych, celowanych reakcjach katalitycznych.

Rozdział 2

Metody otrzymywania aromatycznych *N*-tlenków

2.1 Bezpośrednie utlenianie związków azaaromatycznych

Bezpośrednie utlenianie związków heteroaromatycznych do ich odpowiednich *N*-tlenków można przeprowadzić przy użyciu silnych utleniaczy. Najczęściej do tego celu wykorzystuje się kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy (*m*-CPBA) lub nadtlenek wodoru. Ten drugi zwykle stosuje się w połączeniu z metylotrioksorenem (MeReO₃, MTO) lub kwasami octowym, trifluorooctowym, siarkowym, czy nadrenowym (HOREO₃), w celu utworzenia *in situ* odpowiednich kwasów nadtlenowych, działających jako bezpośrednie środki utleniające. Nadtlenek wodoru może być używany także w postaci adduktu z mocznikiem (UHP), a kwas trifluorooctowy można z powodzeniem zastąpić jego bezwodnikiem (TFAA). Innymi, rzadziej stosowanymi, utleniaczami są także: monoperoksyftalan magnezu, nadtlenek bis-trimetylosililu ((Me₃SiO)₂), oksazyrydyna, czy dimetylodioksiran (DMDO).^{2,8} Wybrane sposoby bezpośredniego utleniania związków heteroaromatycznych zostały przedstawione na przykładzie pirydyny na poniższym schemacie.

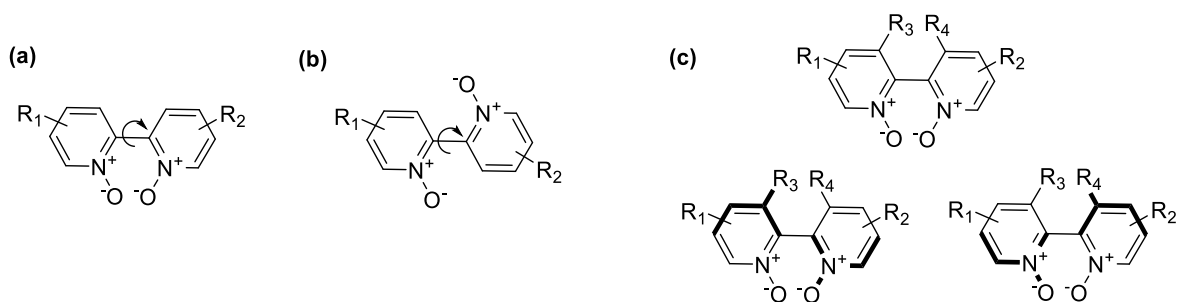


Schemat 1. Podstawowe sposoby otrzymywania *N*-tlenków azyn przedstawione na przykładzie pirydyny.

Podstawowym problemem pojawiającym się podczas stosowania *m*-CPBA jest powstawanie trudnego do usunięcia produktu ubocznego – kwasu *m*-chlorobenzoesowego – co skutkuje obniżeniem wydajności całego procesu.⁸ Sharpless i współpracownicy opracowali alternatywną metodę utleniania związków azaaromatycznych, katalizowaną przy użyciu MTO, wykorzystującą nadtlenek wodoru w roli utleniacza używanego w stechiometrycznych ilościach.¹¹ Jakkolwiek często ta metoda jest preferowana, tak i ona posiada swoje ograniczenia. Podczas gdy utlenianie związków pirydyny i chinoliny bez podstawników tworzących zawady przestrzenne przebiega w większości z wysoką wydajnością, tak metoda ta zdaje się być wrażliwa na obecność takich właśnie grup. Szczególnie dotyczy to pozycji 2, w którym to położeniu tolerowane są jedynie mniejsze grupy takie jak metylowa, czy cyjanowa.⁸ Z tego względu utlenianie *m*-CPBA wydaje się mieć bardziej wszechstronne zastosowanie, aczkolwiek reakcja z systemem H₂O₂/MTO także ma szerokie spektrum stosowalności.

Elektronodeficytowe pochodne pirydyny bywają problematyczne do utlenienia. Praktyczną, skuteczną i szybką metodą ich przekształcenia w odpowiednie *N*-tlenki okazała się metoda z użyciem kwasu peroksotrifluorooctowego.¹² Autorzy pracy zauważyli jednak znaczącą różnicę w skuteczności jego działania w zależności od sposobu jego generowania *in situ*. Zaobserwowali, że zastąpienie kwasu trifluorooctowego jego bezwodnikiem oraz nadtlenu wodoru (często koniecznego do stosowania w wysokich stężeniach sięgających 90%) jego adduktem z mocznikiem sprawdza się zdecydowanie lepiej.

Warto również zwrócić uwagę na związki wielopierścieniowe oraz odpowiednie *N,N'*-ditlenki. Utlenienie pochodnych 2,2'-bipirydyny do odpowiedniego *N,N'*-ditlenku skutkuje otrzymaniem struktury, w której wprowadzone dwa, ujemnie naładowane atomy tlenu znajdują się blisko siebie (Rysunek 3 (a)). Wzajemne odpychanie się jednoimiennych ładunków powoduje, że bardziej prawdopodobną strukturą *N,N'*-ditlenków 2,2'-bipirydyny jest ta przedstawiona na Rysunku 3 (b), która jest możliwa dzięki swobodnej rotacji pierścieni pirydynowych względem łączącego je wiązania. Synteza tych związków przeprowadzana jest zwykle przy użyciu *m*-CPBA z wysokimi wydajnościami. Swobodna rotacja może zostać zablokowana w momencie wprowadzenia w pozycjach 3 i 3' podstawników powodujących zawadę steryczną (Rysunek 3 (c)). Wystarczające do tego są już grupy metylowe. Utlenianie 3,3'-dimetylo-2,2'-bipirydyny do odpowiedniego *N,N'*-ditlenku za pomocą *m*-CPBA nie było jednak problematyczne. W reakcji uzyskano 76% wydajności, a następnie izomery wydzielono z 35%-wą (dla izomeru (+)) i 40%-wą wydajnością (dla izomeru (-)).¹³ Jednym z bardziej



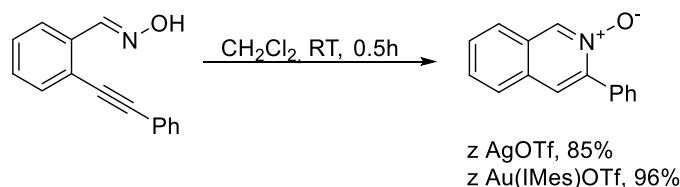
Rysunek 3. Możliwe struktury *N,N'*-ditlenków bipirydyny.

wymagających substratów do utlenienia jest 1,10-fenantrolina. Otrzymanie odpowiedniego *N,N'*-ditlenku przysparza sporych problemów ze względu na fakt konieczności skrócenia trójpierścieniowego układu poza płaszczyznę wskutek wprowadzania dwóch, ujemnie naładowanych, odpychających się wzajemnie atomów tlenu. Nie zaobserwowano oczekiwanego produktu stosując *m*-CPBA, czy DMDO i dopiero użycie oksokwasu fluoru (HOF) w mieszaninie z wodnym roztworem acetonitrylu już po 2 minutach prowadzenia reakcji umożliwiło otrzymanie pożądanego produktu. Ten sam układ sprawdził się także dla kilku innych podstawionych 1,10-fenantrolin. Dodatkowo, wydajności we wszystkich przypadkach były dobre i wahały się w granicach 60-74%.¹⁴ Przypadkowe utworzenie *N,N'*-ditlenku 1,10-fenantroliny zaobserwowała również grupa badawcza z Węgier, podczas utleniania z wykorzystaniem jonu peroksymonosiarzanowego komercyjnie dostępnego jako potrójna sól pod nazwą handlową Oxone®. W pracy z 2016 r.¹⁵ została szczegółowo omówiona kinetyka oraz termodynamika procesu, a także jego zależność od temperatury i pH. Przedstawiono także analizę widm ¹H NMR oraz widm absorpcyjnych UV-VIS. Chociaż zaprezentowana przez autorów pracy alternatywna metoda otrzymywania *N,N'*-ditlenku 1,10-fenantroliny wydaje się bardziej przystępna niż ta z wykorzystaniem HOF, to w publikacji nie została przedstawiona procedura eksperymentalna, a jedynie stanowisko, że wykonane badania kinetyczne mogą stanowić dobrą podstawę do jej opracowania. Przykład fenantroliny pokazuje, że często standardowe metody utleniania związków azaaromatycznych okazują się niewystarczające ze względu na specyficzną budowę substratów i niejednokrotnie do każdego związku należy podchodzić indywidualnie ze względu na narzucane przez poszczególne związki ograniczenia.

2.2 Zamknięcie pierścienia azaaromatycznego *N*-tlenku

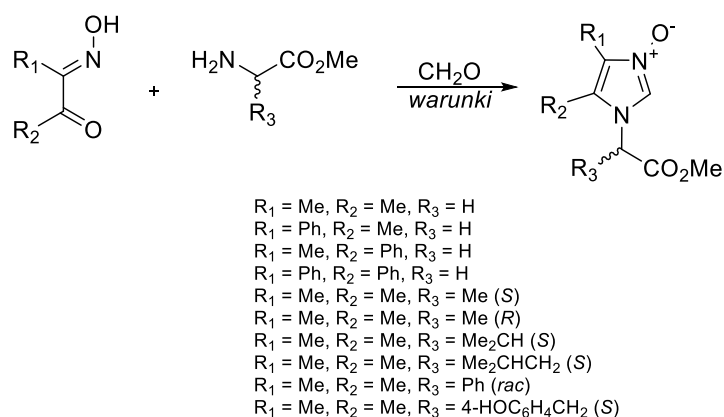
Innym podejściem stosowanym do otrzymania *N*-tlenków azyn oraz imidazoli jest zastosowanie w tym celu substratów z już istniejącym wiązaniem pomiędzy atomami tlenu i azotu w celu zamknięcia i utworzenia pierścienia aromatycznego. Z zastosowaniem tego podejścia można otrzymać np. *N*-tlenki izochinoliny. Ich synteza może być przeprowadzona

z wykorzystaniem *ortho*-alkinylobenzaldoksymów jako substratów oraz katalizatorów, które są bardzo aktywne w reakcjach cyklizacji enynów, takich jak kationowe kompleksy złota(I) lub trifluorometanosulfonian (triflat) srebra (Schemat 2). Procedura oparta na utworzeniu pierścienia heteroaromatycznego jest strategią często stosowaną w momencie napotykania trudności w bezpośrednim utlenianiu związków azaaromatycznych. Dobrym tego przykładem



Schemat 2. Reakcja otrzymywania *N*-tlenku 3-fenylizochinoliny na drodze cyklizacji odpowiedniego *ortho*-alkinylobenzaldoksydu.

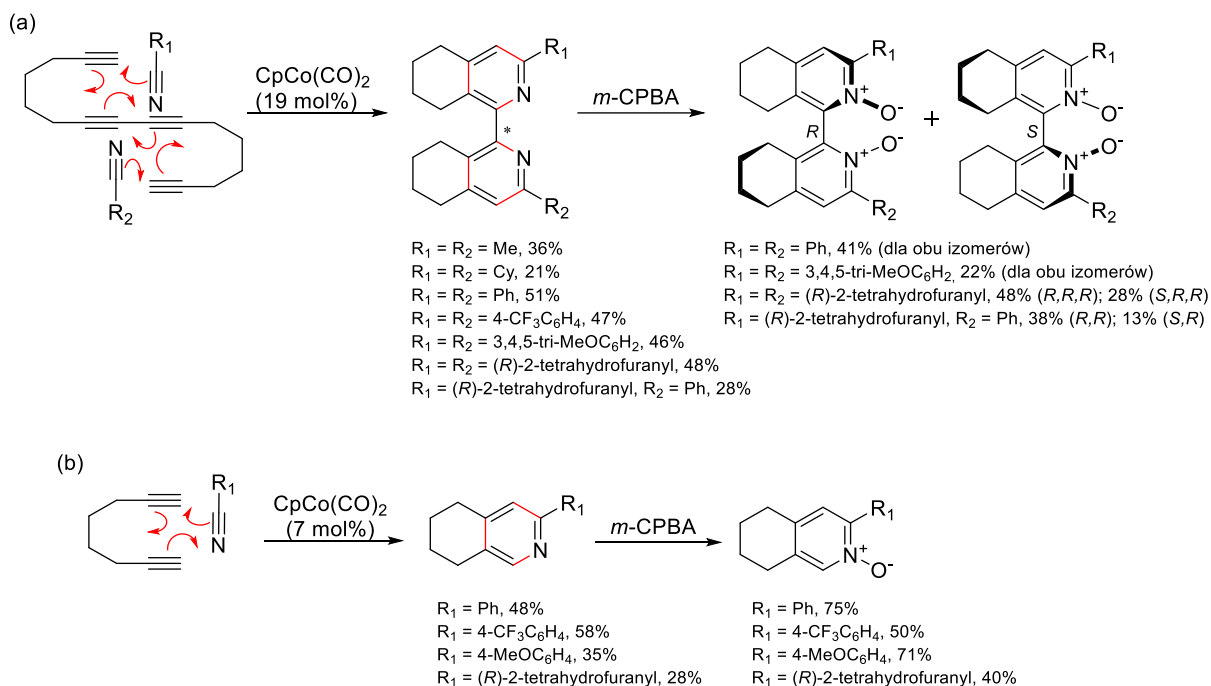
są *N*-tlenki imidazoli, dla których próby bezpośredniego utleniania skutkują dekompozycją lub reakcja przebiega bardzo wolno, dając skomplikowaną mieszaninę produktów.¹⁶ Z tego też powodu opracowano alternatywne podejście ich otrzymywania polegające, albo na reakcji kondensacji α -ketoosymu i iminy, która przeważnie jest generowana *in situ* z odpowiedniej heksahydro-1,3,5-triazyny, albo na trzykomponentowej reakcji α -ketoosymu, pierwszorzędowej aminy i formaldehydu (Schemat 3).¹⁷ W pracy przeglądowej⁸ Wang i Zhang prezentują także, wraz z omówieniem mechanizmu, reakcje [3+3] cykloaddycji katalizowanej kompleksem złota pomiędzy nitrosobenzenem a β,γ -nienasyconym α -diaoestrem umożliwiającą otrzymanie niektórych *N*-tlenków chinoliny oraz annulacji katalizowanej kompleksem rodu(III) pomiędzy oksymem, a α -diao- β -ketoestrem lub diketonem dającą możliwość otrzymania wielopodstawionych *N*-tlenków izochinoliny lub pirydyny.



Schemat 3. Synteza *N*-tlenków imidazoli na drodze trzykomponentowej reakcji α -ketoosymu, formaldehydu i pierwszorzędowej aminy.

Interesującym i nietypowym podejściem, łączącym obie metody otrzymywania *N*-tlenków, jest wykorzystanie wiązania C-N w nitylach do ich katalitycznej [2+2+2] cyklotrimeryzacji

z tetraynami lub diydami. W pierwszym przypadku, otrzymane symetrycznie lub niesymetrycznie podstawione związki bis(tetrahydroizochinolinowe) poddaje się w kolejnym etapie utlenianiu w celu otrzymania *N*-tlenków z chiralnością osiową (Schemat 4 (a)).^{18–20} Drugie podejście opiera się na pierwotnym otrzymaniu *N*-tlenkowych związków (Schemat 4 (b)), które dalej wykorzystywane są jako substraty w reakcji sprzęgania omówionej w rozdziale 3.2.2. Jest to alternatywna ścieżka otrzymywania niesymetrycznie podstawionych związków bis(tetrahydroizochinolinowych) z chiralnością osiową.^{20,21}



Schemat 4. Sposoby otrzymywania *N,N'*-ditlenkowych związków bis(tetrahydroizochinolinowych) z chiralnością osiową.

Rozdział 3

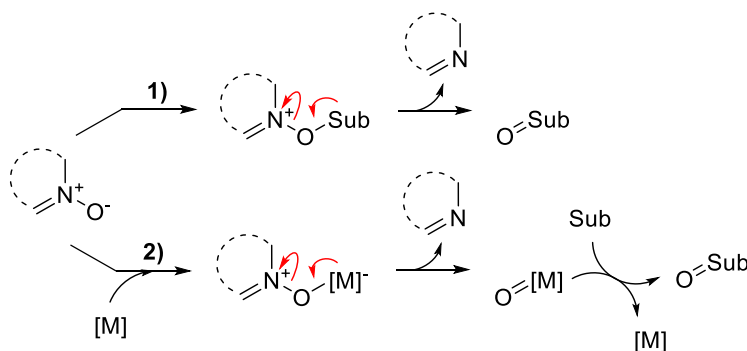
Zastosowania *N*-tlenków w syntezie organicznej

W ostatnich latach można obserwować intensywny rozwój chemii heteroaromatycznych *N*-tlenków. Obecność w ich strukturze ujemnie naładowanego, nukleofilowego atomu tlenu oraz słabego wiązania azot-tlen powoduje, że *N*-tlenki stają się wszechstronnymi utleniaczami w reakcjach utleniania nienasyconych węglowodorów katalizowanych metalami przejściowymi. Z drugiej strony, ujemnie naładowany atom tlenu wpływa na właściwości elektronowe *N*-tlenków azyn. Obserwowane efekty mezomeryczny i indukcyjny mogą ułatwiać regioselektywną odtleniającą i nieodtleniającą funkcjonalizację wiązania C-H w pozycji 2. Niniejszy rozdział został poświęcony wybranym metodom przedstawiającym właściwości utleniające *N*-tlenków oraz ich zastosowanie w syntezie związków azaaromatycznych, głównie funkcjonalizowanych w pozycji orto. Oba zagadnienia zostały szerzej omówione w pracach przeglądowych z 2018³ i 2021 roku.^{22,23}

3.1 *N*-tlenki w roli utleniaczy

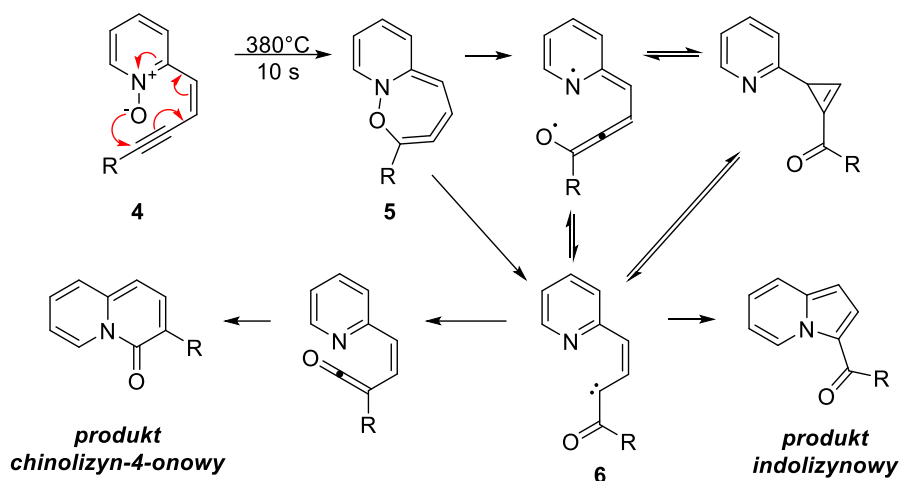
Wysocze reaktywne nadrtlenki, które są powszechnie stosowane w reakcjach utleniania, często prowadzą do nadmiernego utlenienia (z ang. overoxidation), co może stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa w momencie kiedy reakcje prowadzone są na dużą skalę.³ Z tego powodu uzasadnionym wydaje się stosowanie łagodniejszych utleniaczy i do takich właśnie zaliczane są *N*-tlenki. Wykorzystanie alifatycznych *N*-tlenków jako utleniaczy jest szeroko opisane w literaturze i stosowane są one w różnych obszarach chemii. Zastosowanie azaaromatycznych *N*-tlenków nie jest omawiane w literaturze w tak szerokim zakresie, jednak posiadają one wyjątkowe właściwości, zupełnie inne w porównaniu do wcześniej wspomnianych alifatycznych *N*-tlenków.³ Do tychże właściwości można zaliczyć stabilizację mezomeryczną, ze względu na którą heteroaromatyczne *N*-tlenki są znacznie łagodniejszymi utleniaczami w porównaniu do *N*-tlenków amin. Ponadto atom tlenu ugrupowania N^+-O^- posiada wystarczającą nukleofilowość ze względu na obecność ujemnego ładunku przy jednoczesnym niedużym rozmiarze tego ugrupowania. Dodatkowo niska zasadowość heterocyklicznych *N*-tlenków zmniejsza stopień dezaktywacji katalizatora, dlatego są one stosunkowo uniwersalnymi, a jednocześnie łagodnymi nukleofilowymi utleniaczami, które mogą znaleźć zastosowanie w różnorodnych transformacjach, głównie jednak w obecności katalizatorów metalicznych.^{3,8} Warto również dodać, że wiązanie azot-tlen jest wiązaniem słabym z energią dysocjacji równą 63.3 kcal/mol dla *N*-tlenku pirydyny,⁸ a zatem może ono ulegać

heterolitycznemu rozpadowi. Dochodzi do niego podczas dwuetapowej reakcji nukleofilowego utleniania, która może przebiegać zgodnie z jednym z dwóch proponowanych scenariuszy: 1) *N*-tlenek tworzy wiązanie kowalencyjne z substratem i jest bezpośrednio związany z jego przekształceniem w utleniony produkt, lub 2) *N*-tlenek utlenia metal stosowanego metalicznego katalizatora do wyżej wartościowego odpowiedniego tlenku, który to następnie odpowiada za przekształcenie substratu w utleniony produkt (Schemat 5).⁸ Pomimo tego, że w literaturze jest opisanych znacznie więcej przykładów reakcji utleniania przebiegających w oparciu o ścieżkę 2), w niniejszym rozdziale zostaną omówione reakcje przebiegające zgodnie ze scenariuszem 1). Wynika to z faktu, że pokazują one wyjątkową i charakterystyczną dla samych *N*-tlenków reaktywność, podczas gdy w drugiej opcji, gdzie *N*-tlenki nie oddziałują bezpośrednio z substratem, mogą one być jednymi z wielu rodzajów efektywnych utleniaczy. Spośród heteroaromatycznych *N*-tlenków najczęściej stosowanymi utleniaczami są *N*-tlenki pirydyny i chinoliny.



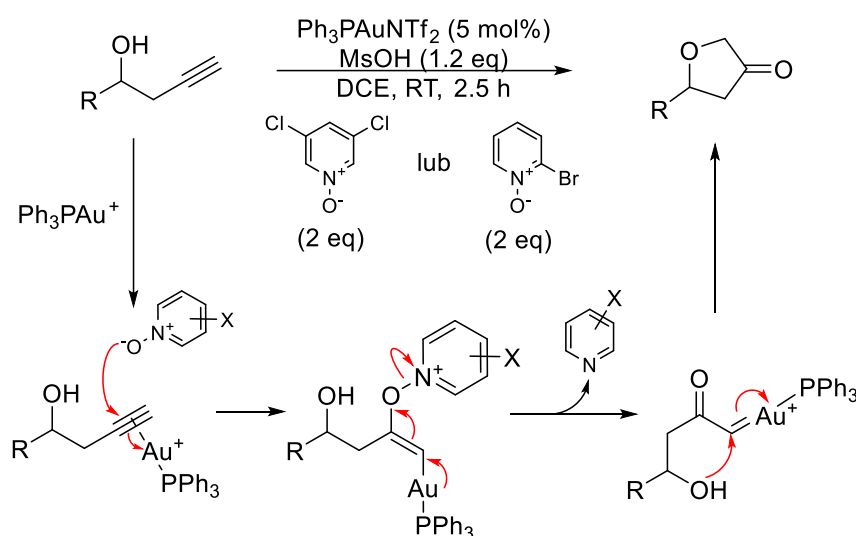
Schemat 5. Możliwe dwa sposoby utleniającego działania heteroaromatycznych *N*-tlenków.⁸

Heterocykliczne *N*-tlenki znalazły zastosowanie przede wszystkim w utlenianiu alkinów. Pierwsze doniesienia dotyczyły utlenienia wewnątrzcząsteczkowego *N*-tlenku enynylopirydyny **4** przeprowadzonego w warunkach krótkotrwałej termolizy (380°C, 10s, Schemat 6). W tych warunkach *N*-tlenek ulegał $[6\pi+2n]$ elektrocyklizacji prowadzącej do pośredniego, cyklicznego produktu z allenowym układem wiązań oraz labilnym wiązaniem N–O (**5**). To drugie mogło ulegać dalej różnym przemianom, jednak każda z nich prowadziła do tego samego karbenowego produktu pośredniego z wiązaniem karbonylowym w położeniu α (**6**). Następnie dwie konkurencyjne ścieżki mogą prowadzić do otrzymania produktu chinolizyn-4-onowego lub indolizynowego (Schemat 6).²⁴ Oba z nich cieszą się dużym zainteresowaniem ze względu na ich powszechne występowanie w produktach naturalnych.



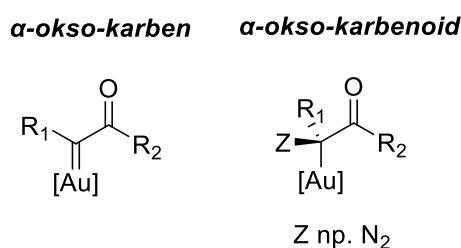
Schemat 6. Wewnętrzny utlenienie *N*-tlenku 2-eninylopyrydyny prowadzące do związku chinolizyn-4-onowego lub indolizynowego.

Inna strategia to homogeniczna kataliza wykorzystująca związki złota, która znacząco rozwinęła zakres stosowalności azaaromatycznych *N*-tlenków do utleniania alkinów. Kationowe kompleksy złota(I), które wykazują silną π -kwasowość – rozumianą jako zdolność ligandów do przyjęcia elektronów typu π metalu na swoje nisko leżące niezapełnione orbitale typu π – łatwo koordynują do alkinów. To skutkuje efektywną aktywacją potrójnego wiązania węgiel-węgiel na atak nukleofilowy np. przez związki *N*-tlenkowe. W ten sposób *N*-tlenki 2-bromopirydyny lub 3,5-dichloropirydyny zostały wykorzystane jako odpowiednie utleniacze w katalizowanym kompleksem złota utlenianiu alkoholi homopropargilowych (Schemat 7). W wyniku reakcji otrzymano serię dihydrofuran-3(2H)-onów podstawionych w pozycji 5 z dobrymi wydajnościami (19 przykładów, 58-88%).²⁵ W reakcji niezbędne okazało się użycie

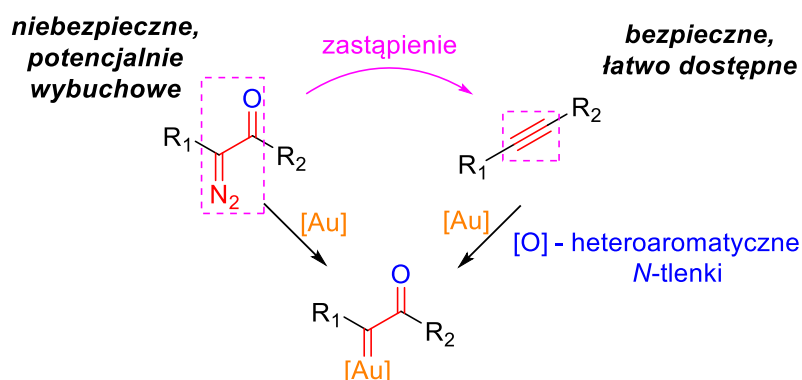


Schemat 7. Katalizowane kompleksem złota(I) utlenianie alkoholi homopropargilowych przez pochodne *N*-tlenku pirydyny.⁸

kwasu metanosulfonowego (MsOH). Zapobiegał on koordynacji pirydynowego produktu ubocznego do kompleksu złota, co powodowałoby jego dezaktywację. Dzięki temu pozwoliło to na znaczne przyspieszenie reakcji, a także zwiększenie jej wydajności. Co ważne, obecność lekko zasadowych *N*-tlenków w środowisku reakcyjnym spowodowało, że grupy wrażliwe na środowisko kwaśne takie jak MOM czy Boc także były tolerowane. Warto podkreślić, że heteroaromatyczne *N*-tlenki okazały się wyjątkowo skuteczne w tej reakcji w porównaniu z innymi nukleofilowymi utleniaczami takimi jak sulfotlenki czy *N*-tlenki trzeciorzędowych amin, dla których reakcja zachodziła z niskimi wydajnościami lub nie obserwowano jej w ogóle.²⁶ Inną istotną kwestią wprowadzenia tej reakcji była możliwość generowania α -okso-karbenów/karbenoidów metali, w tym przypadku złota (Rysunek 4), unikając znanej i stosowanej do tej pory transformacji wykorzystującej niebezpieczne, potencjalnie wybuchowe i w większości niedostępne komercyjnie α -diazoketony na drodze reakcji dediazowania promowanej przez metale (Schemat 8).⁸ Wysoce elektrofilowe α -okso karbeny/karbenoidy metali są wszechstronnymi związkami pośrednimi w syntezie organicznej i mogą ulegać różnym wymagającym, ale bardzo wartościowym przemianom, takim jak tworzenie wiązania C–H, tworzenie ylidu czy reakcje cyklopropanacji.²⁷



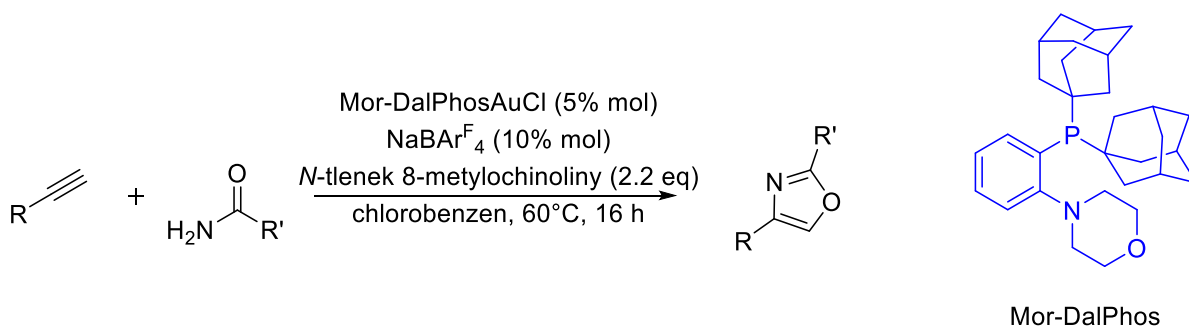
Rysunek 4. Ogólne struktury α -okso-karbenów i α -okso-karbenoidów metali.



Schemat 8. Zastosowanie *N*-tlenków w otrzymywaniu α -okso-karbenów złota umożliwiające zastąpienie α -diazoketonów.

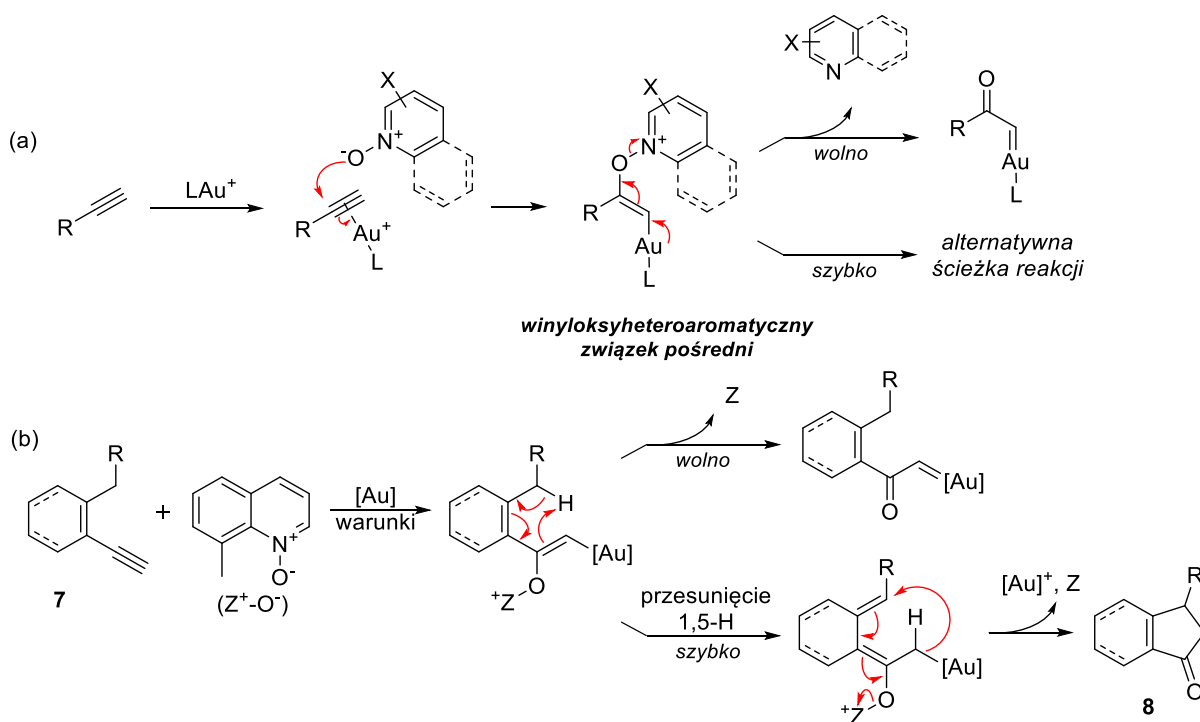
O ile *N*-tlenki pirydyny dobrze sprawdziły się w roli utleniaczy związków homopropargilowych, tak dla związków z wiązaniem potrójnym znajdującym się wewnątrz

łańcucha węglowego lepszymi utleniaczami okazały się *N*-tlenki 8-alkilochinoliny. Taka obserwacja jest generalnie prawdziwa także dla innych rodzajów substratów, co może być tłumaczone połączeniem odpowiedniej nukleofilowości oraz obecnością labilnego wiązania azot-tlen w takich *N*-tlenkach.⁸ Dodatkową zaletą stosowania tych związków jest fakt ograniczonej zdolności koordynacji do aktywnego katalitycznie kationowego kompleksu złota(I) przez chinolinowe produkty uboczne. Dzieje się tak dzięki osłanianiu chinolinowego atomu azotu przez grupę alkilową znajdującą się w pozycji 8. W konsekwencji reakcje z użyciem *N*-tlenków 8-alkilochinoliny nie wymagają użycia kwasów w roli dodatków i dzięki temu jest w niej tolerowany szeroki zakres grup funkcyjnych. Dodatkowo, przy użyciu odpowiednich ligandów koordynujących do atomu złota w α -okso karbenie można modulować jego elektrofilowość. Konsekwencją zmiany elektrofilowości α -okso karbenu złota może być zmniejszenie jego reaktywności, umożliwiające prowadzenie reakcji w sposób chemoselektywny. Takie podejście, potwierdzone obliczeniami opartymi na teorii funkcjonału gęstości, zastosowano w 2012 roku,²⁸ używając *P,N*-bidentnego liganda Mor-DalPhos umożliwiającego chemoselektywne pułapkowanie karboksamidów prowadzące do otrzymania serii 2,4-dipodstawionych oksazoli (20 przykładów, 53-95%, Schemat 9).



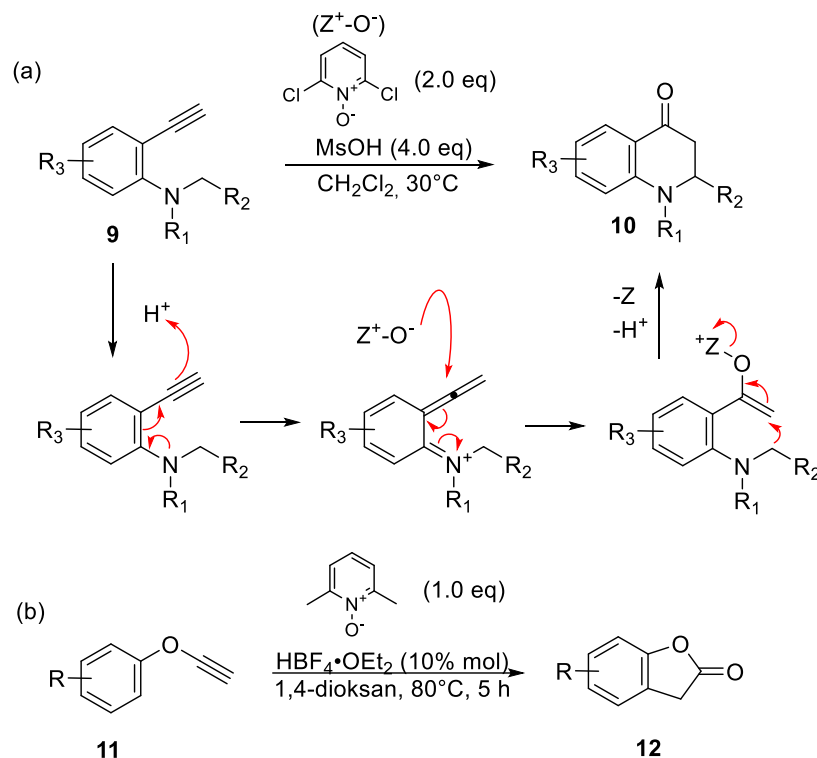
Schemat 9. Reakcja otrzymywania 2,4-dipodstawionych oksazoli.

W literaturze opisane są także przykłady utleniania alkinów nie przebiegające z utworzeniem α -okso karbenu złota. W niektórych reakcjach korzystniejsze energetycznie bywają inne ścieżki przekształcenia winyloksyheteroaromatycznego związku pośredniego, tworzącego się po przyłączeniu do alkinu kompleksu złota oraz *N*-tlenkowego utleniacza (Schemat 10 (a)).⁸ W oparciu o taki schemat przebiegu reakcji utleniania została wyjaśniona reakcja cyklizacji odpowiednich *cis*-3-en-1-ynowych substratów **7** prowadząca do pochodnych cyklopent-2-enonu **8** (Schemat 10 (b)).²⁹ W reakcjach utleniania alkinów z użyciem heteroaromatycznych *N*-tlenków oprócz kompleksów złota zostały sprawdzone także związki rodu³⁰⁻³² oraz miedzi.³³



Schemat 10. Możliwe ścieżki przebiegu utleniania alkinów heteroaromatycznymi *N*-tlenkami przedstawione na przykładzie ogólnym (a) oraz na przykładzie cyklizacji związków *cis*-3-en-1-ynowych do odpowiednich cyklopent-2-enonów.

Oprócz wielu przykładów utleniania katalizowanego kompleksami metali, w literaturze można znaleźć też nieliczne doniesienia o reakcjach ich nie wymagających. Można do nich zaliczyć reakcję z 2-etynyloanilinowymi substratami **9**, w której wykorzystano kwas Brønsteda w celu utworzenia sprotonowanego, aktywnego produktu pośredniego sprzyjającego przyłączeniu *N*-tlenku. W wyniku reakcji otrzymano serię syntetycznie użytecznych tetrahydrochinolin-4-onów **10** (15 przykładów, 30-84%, Schemat 11 (a)).³⁴ Warto tutaj podkreślić, że użyte substraty są bogate w elektrony i jedynie takie związki sprawdzą się w tej reakcji, ponieważ tylko one mogą być aktywowane przez kwas Brønsteda. Innym przykładem jest reakcja z użyciem, także bogatych w elektrony, eterów alkinowo arylowych **11** przeprowadzana w środowisku kwaśnym. Mechanizm reakcji jest analogiczny do wyżej przedstawianej reakcji, a substraty są przekształcane w benzofuranony **12**, z dobrymi wydajnościami (12 przykładów, 42-83%, Schemat 11 (b)).³⁵ W pracy przeglądowej z 2015 roku⁸ można także znaleźć nadmienione przykłady utleniania związków z allenowym układem wiązań oraz karbenowych związków kompleksowych Fischera prowadzącego do ich demetalacji.



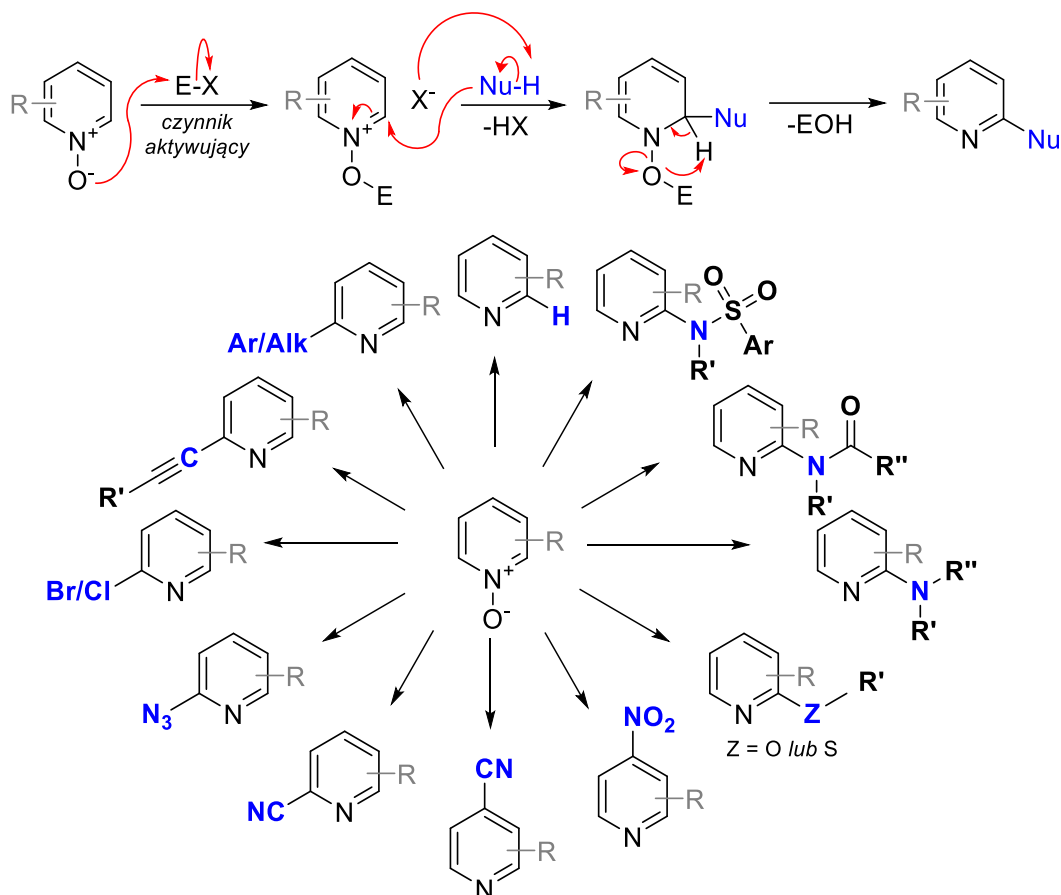
Schemat 11. Reakcje utleniania: (a) 2-etynyloanilin do tetrahydrochinolin-4-onów, (b) eterów alkinylo arylowych do benzofuranonów.

3.2 *N*-tlenki jako substraty

3.2.1 *N*-tlenki w reakcjach substytucji

N-tlenki pirydyny i jej pochodnych okazały się obiecującą alternatywą dla bezpośredniej funkcjonalizacji wiązania C-H pierścieni heteroaromatycznych.²³ Mają one znaczącą wartość syntetyczną, ponieważ oferują alternatywne, usprawnione ścieżki syntezy. W związku z powyższym, w niniejszym rozdziale zostaną omówione reakcje odtleniającej i nieodtleniającej C-H funkcjonalizacji pierścieni heteroaromatycznych.

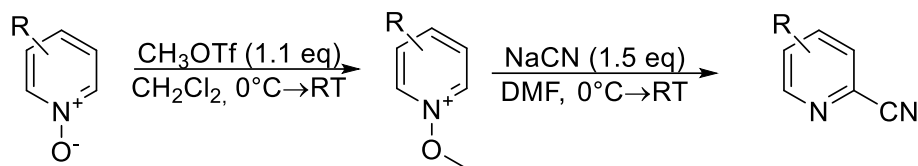
Azaaromatyczne *N*-tlenki mają szerokie zastosowanie w reakcjach *orto*-substytucji i stanowią alternatywną metodę dla substytucji nukleofilowej w *N*-heterocyklicznych związkach z podstawnikiem halogenowym w pozycji 2. Przy zastosowaniu *N*-tlenków w reakcjach substytucji nie jest potrzebna obecność w ich strukturze podstawnika halogenowego, jednak w niektórych przypadkach wymagana jest aktywacja *N*-tlenku poprzedzająca atak nukleofila. Aktywacja ta polega na przyłączeniu do ujemnie naładowanego atomu tlenu elektrofila, co zwiększa elektrofilowość pozycji *orto* i znacząco przyspiesza reakcję z nukleofilem. W wyniku reakcji dochodzi do odtlenienia *N*-tlenku i po uprzedniej



Schemat 12. Mechanizm działania czynnika aktywującego w reakcji aromatycznej substytucji nukleofilowej *N*-tlenków azyn (u góry) wraz z pokazanymi przykładami transformacji możliwych do przeprowadzenia w ten sposób (u dołu).

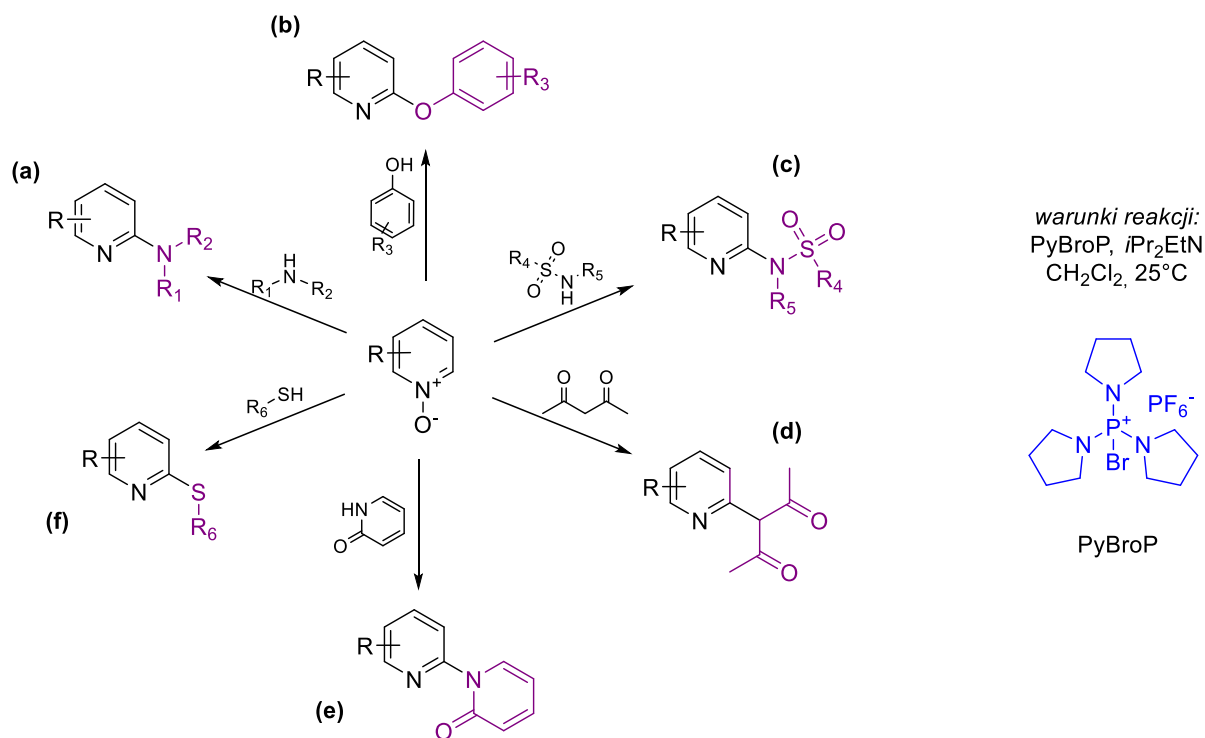
rearomatyacji otrzymuje się *ortho*-podstawione związki *N*-heteroaromatyczne, aczkolwiek produkty substytucji w pozycji 4, będące produktami ubocznymi, są także obserwowane (Schemat 12).^{36,37} Do powszechnie stosowanych czynników aktywujących można zaliczyć: trifluorometanosulfonian metylu, bezwodnik lub chlorek kwasu *p*-toluenosulfonowego, chlorek benzoilu czy chlorek *N,N'*-dimetylokarbamoilu. Co istotne, nie ma konieczności aby wprowadzany podstawnik był przeciwjonem używanego czynnika aktywującego. W takim przypadku reakcję przeprowadza się dwuetapowo, a czynnik aktywujący dobiera się w taki sposób, aby jego przeciwjon był słabym nukleofilem. W ten sposób próbuje się ograniczyć możliwość utworzenia produktów substytucji przeciwjonu w pozycjach 2 i 4.^{8,37} Przykładem takiej reakcji jest cyjanowanie, które przeprowadza się przez utworzenie czwartorzędowej *N*-metoksy soli (Schemat 13). W pierwszych doniesieniach³⁸ opisywano łatwo zachodzącą reakcję takich soli z jonem cyjankowym w roztworach wodnych w temperaturze od 0°C do 25°C. W celu łatwiejszego wyizolowania produktu, z powodzeniem stosowanym rozpuszczalnikiem był także DMF.³⁹ Do utworzenia odpowiedniej czwartorzędowej

N-metoksy soli początkowo używano siarczanu dimetylu,³⁸ później opisywano reakcję także z trifluorosulfonianem metylu,³⁹ będącym silnym środkiem metylującym.



Schemat 13. Przeprowadzana dwuetapowo reakcja cyjanowania z utworzeniem czwartorzędowej *N*-metoksy soli.

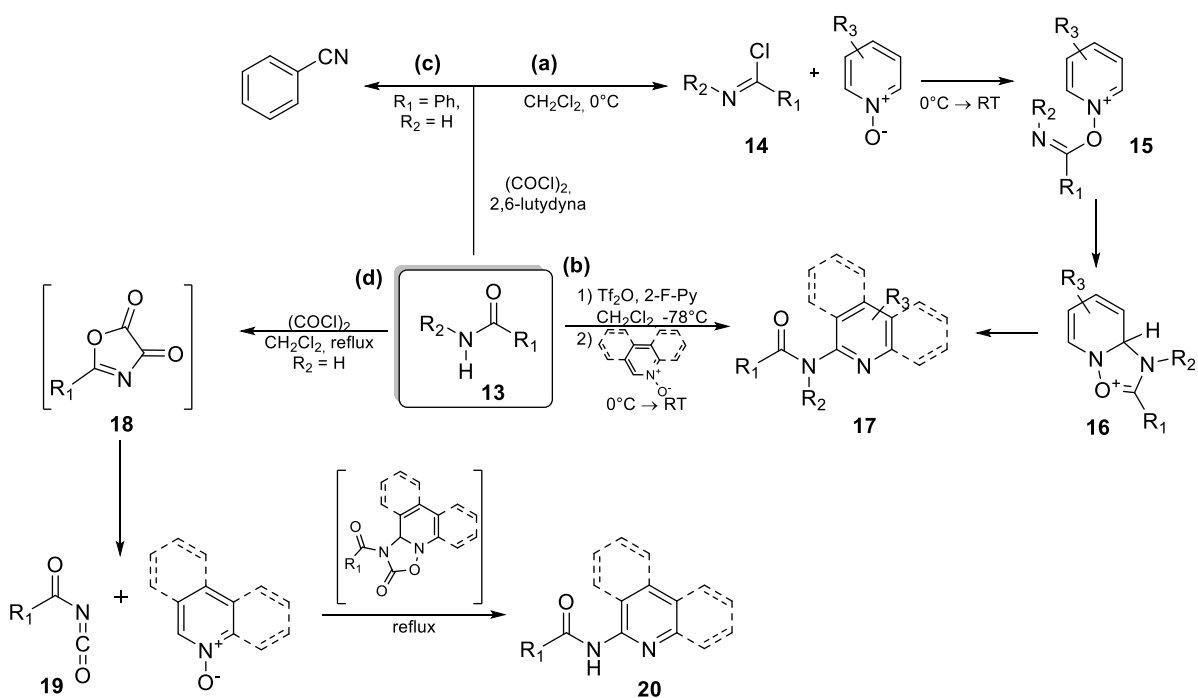
Niezmiernie efektywnym i stosunkowo uniwersalnym czynnikiem aktywującym okazał się być PyBroP (heksafluorofosforan(V) bromotri(pirolidyn-1-yl)fosfoniowy). Sprawdza się on doskonale podczas reakcji *N*-tlenkowych substratów z aminami (Schemat 14 (a)).⁴⁰ Fenole zaś okazały się jednymi z lepszych nukleofilów. Reakcja w obecności PyBroP przebiegała także łatwo zarówno dla aromatycznych, jak i alifatycznych sulfonamidów, alifatycznych tioli, pirydonów i pirymid-4(3*H*)-onu oraz enolizowalnych substratów, strukturalnie zbliżonych do pochodnych kwasu malonowego (Schemat 14).³⁷ Dla tych ostatnich zdecydowano się na użycie ich 3-krotnego nadmiaru względem stosowanego *N*-tlenku po to, aby zapobiec przyłączeniu produktu reakcji do *N*-tlenkowego substratu (Schemat 14 (d)). W przypadku użycia jako czynników nukleofilowych pirydonów (2-pirydon oraz 4-pirydon), pozostających w równowadze z ich formami hydroksypirydynowymi, obserwowano chemoselektywną reakcję prowadzącą do powstania wiązania węgiel–azot (Schemat 14 (e)). Opisywana metoda sprawdza się nie tylko dla *N*-tlenku pirydyny, ale także dla jego pochodnych, jak i dla *N*-tlenku izochinoliny. Wydajności reakcji, prowadzonej w dichlorometanie, są wysokie niezależnie od zastosowanego nukleofila (6 przykładów, 52-84%). W takich warunkach, wyjątek stanowiły *N*-tlenki posiadające podstawniki „wyciągające” elektrony, dla których jednak zmiana rozpuszczalnika na THF skutkowałą znaczącym wzrostem wydajności (3 przykłady, wzrost wydajności z 23-46% do 53-83%).³⁷ Warto podkreślić, że w wyniku alternatywnej reakcji substytucji nukleofilowej w *N*-heterocyklicznych związkach z podstawnikiem halogenowym w pozycji 2, otrzymywane wydajności są przeważnie niskie. Ponadto często reakcje te wymagają użycia metalicznego katalizatora i/lub należy je prowadzić w wysokiej temperaturze i pod wysokim ciśnieniem.³⁷



Schemat 14. Reakcje aromatycznej substytucji nukleofilowej pochodnych *N*-tlenków azyn z użyciem PyBroP w roli czynnika aktywującego.

W celu otrzymania pochodnych pirydyny z grupą amidową w położeniu α , stosuje się dosyć wszechstronną procedurę wprowadzoną przez Abramovitch'a,⁴¹ a następnie ulepszoną tak, aby nie wymagała stosowania ostrych warunków.⁴² Polega ona na reakcji *N*-tlenku z wytwarzanym *in situ* chlorkiem imidoilu **14** (Schemat 15 (a)). Otrzymuje się go w reakcji drugorzędowego amidu ze stechiometryczną ilością chlorku oksalilu w obecności umiarkowanie mocnej zasady np. 2,6-lutydyny. Następnie, w reakcji z *N*-tlenkiem tworzy on produkt pośredni **15**, który łatwo ulega dalszemu elektrocyklicznemu zamknięciu, w wyniku którego formuje się bicykliczna dihydropirydyna **16**. Utworzony w taki sposób pierścień 1,2,4-oksadiazolowy, pod wpływem zasady ulega fragmentacji, pęka wiązanie azot–tlen i powstaje produkt końcowy – 2-amidopirydyna **17** (Schemat 15 (a), 11 przykładów, 56-99%).⁴² Alternatywną metodę aktywacji drugorzędowych amidów zaproponowali Movassaghi i Medley,⁴³ wykorzystując bezwodnik trifluorometanosulfonowy oraz 2-fluopirydynę (2-F-Py) w roli zasady (Schemat 15 (b)). Przeprowadzili oni eksperymenty z wykorzystaniem *N*-tlenków pirydyny, chinoliny oraz izochinoliny. Wydaje się, że metoda ta nie pozwala na efektywne otrzymywanie związków amidochinolinowych. Jedynie przy zastosowaniu amidu **13** z oboma podstawnikami alifatycznymi otrzymano produkt z 78% wydajnością. W pozostałych przypadkach, kiedy stosowano amid z co najmniej jednym podstawnikiem aromatycznym, wydajności reakcji nie przekraczały 60%. Niezależnie jednak od

zastosowanego sposobu aktywacji, najlepiej w reakcji sprawdzały się związki izochinolinowe (9 przykładów, 72-99%). Ze względu na ograniczenie wyżej opisanych metod do drugorzędowych amidów (**13**) i przebieg reakcji poprzez utworzenie chlorku imidoilu **14**, Couturier i inni⁴⁴ opisali komplementarną metodę. Strategia ta pozwala na bezpośrednie przekształcenie pochodnych *N*-tlenku izochinoliny do α -amidochinolin za pomocą pierwszorzędowych amidów. W reakcji także wykorzystywany jest chlorek oksalilu,

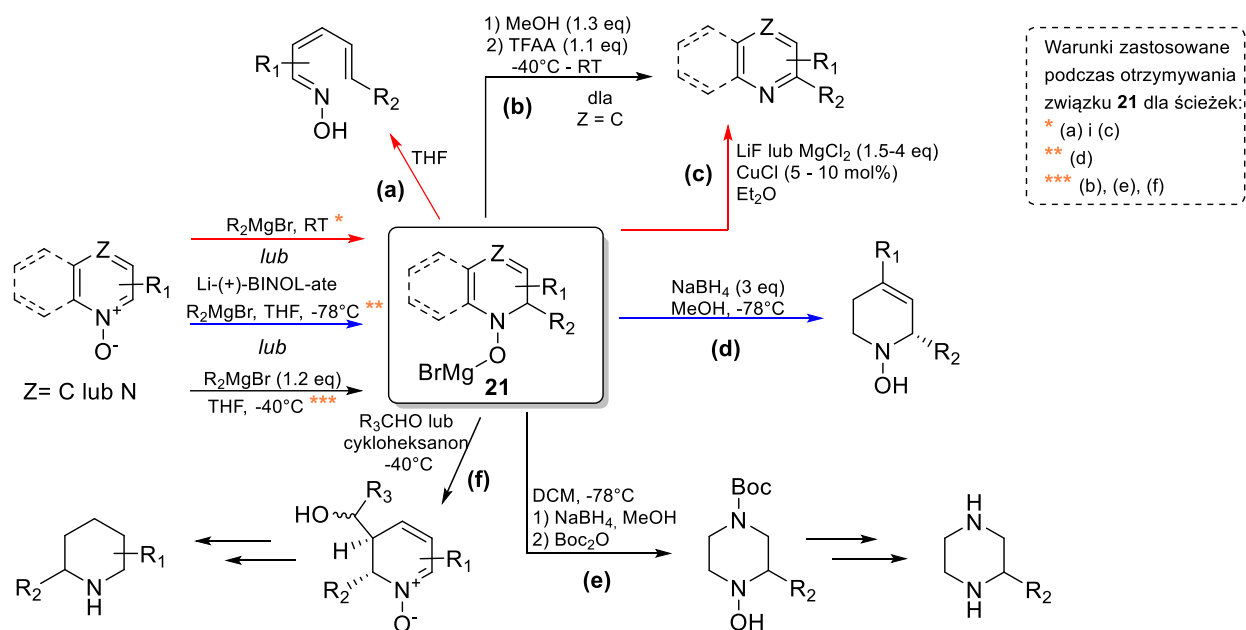


Schemat 15. Opracowane strategie otrzymywania α -amidoazyn.

jednak pominięcie zastosowania zasady okazało się być kluczem do umożliwienia przebiegu reakcji z pierwszorzędowymi amidami. Jak się okazuje, amidy te w obecności zasady ulegają w temperaturze pokojowej dehydratacji prowadzącej do odpowiednich nityli (Schemat 15 (c)). W przypadku kiedy zasada zostaje pominięta, na podstawie wnikliwej analizy widm ^1H NMR i ^{13}C NMR, stwierdzono, że amidy pierwszorzędowe formują najpierw odpowiedni izocyjanian acylu **19** jako stadium pośrednie, a nie chlorek imidoilu. W zasadzie powstaje on z nietrwałego 2-podstawionego-oksazolino-4,5-dionu **18**, aby następnie ulec 1,3-dipolarnej cykloaddycji z *N*-tlenkowym substratem. Ostatni etap to dekarboksylacyjna aromatyzacja otrzymanego adduktu, prowadząca do uzyskania produktu reakcji (**20**, Schemat 15 (d)). Efektywność tej metody wydaje się nie zależeć od rodzaju substratu. Podobne wydajności osiągnęto zarówno kiedy w roli substratu występowała pochodna *N*-tlenku chinoliny, jak i *N*-tlenku izochinoliny. W tym miejscu warto również krótko wspomnieć o interesującym zachowaniu *N*-tlenków 2-alkilopirazoli jako substratów. Choć zwykle funkcja *N*-tlenkowa

aktywuje pozycje orto, to w przypadku halogenowania tych związków obserwowano substytucję na atomie węgla C5 zamiast C3.⁴⁵

W przeciwieństwie do wcześniej opisywanych nukleofili, które przeważnie potrzebują zastosowania czynnika aktywującego, w przypadku reakcji heteroaromatycznych *N*-tlenków z silnymi nukleofilami, jakimi są związki Grignarda, zwykle nie jest on potrzebny. Początkowe doniesienia mówiły o tworzeniu się w wyniku reakcji oksymów dienali zamiast proponowanych pochodnych 1,2-dihydropirydyny (Schemat 16 (a)). Ich formowanie zachodziło z niską wydajnością (10-45%).⁴⁶ Ważnym uzupełnieniem okazała się praca z 2011,⁴⁷ w której spostrzeżono, że do otwarcia pierścienia nie dochodzi tak długo, jak temperatura prowadzenia reakcji nie jest wyższa niż -20°C . Dzięki tej obserwacji mogły zostać opracowane metody syntezy 2-podstawionych pochodnych pirydyny oraz odpowiednich *N*-tlenków. I tak, stosując jako czynnik dehydratujący bezwodnik kwasu trifluorooctowego (TFAA) otrzymano serię 2-, 2,4- i 2,6-dipodstawionych pochodnych pirydyny⁴⁸ (Schemat 16 (b)). Reakcja ta wydaje się być metodą wydajną, a także kompatybilną z szerokim zakresem podstawników. W większym stopniu dotyczy to podstawników znajdujących się



Schemat 16. Opracowane metody dalszych transformacji produktu pośredniego 21 tworzącego się w wyniku reakcji heteroaromatycznego *N*-tlenku ze związkiem Grignarda.

w *N*-tlenkowym substracie (np. grupa estrowa, metoksyłowa, halogenowa), jednak dla *N*-tlenku 2-fenylopirydyny zostały przeprowadzone także eksperymenty sprawdzające wpływ rodzaju wprowadzanych podstawników pochodzących ze związku Grignarda (4 przykłady, 77-85%). Reakcja zachodziła całkowicie regioselektywnie i nie obserwowano tworzenia się

regioizomerów podstawionych w pozycji 4. Reakcja nie wymagała zastosowania metalicznego katalizatora, co na pewno ułatwia oczyszczanie mieszaniny poreakcyjnej, a jednocześnie metoda ta umożliwia prowadzenie tej dwuetapowej reakcji w jednym naczyniu (reakcja typu one-pot). Niemniej jednak, zastosowanie chlorku miedzi(I) umożliwia przeprowadzenie reakcji jako jednoetapowej, bez konieczności użycia środka dehydratującego. Pozwala ona otrzymać szereg pochodnych pirydynowych, jak i chinolinowych⁴⁹ (Schemat 16 (c)). W wyniku tej reakcji uzyskano także 2-(4-(trifluorometylo)fenylo)pirazynę oraz 2-(4-metoksyfenylo)-chinoksalinę. Istotny okazał się być dodatek kwasu Lewisa w postaci chlorku magnezu lub fluorku litu, który znacząco poprawił wydajność reakcji. Dodatkowym atutem reakcji z metalicznym katalizatorem jest możliwość zastosowania zarówno arylowych, jak i alkenylowych oraz alkilowych związków Grignarda, przy czym te ostatnie nie sprawdzały się najlepiej w przypadku reakcji dwuetapowej. W reakcji z CuCl tolerowany jest szeroki zakres podstawników w pierścieniu heteroaromatycznym, np. grupa halogenowa, czy hydroksylowa. W sumie tą metodą otrzymano 17 związków z wydajnościami sięgającymi 84%. Innym przykładem wykorzystania reakcji związków magnezoorganicznych z heteroaromatycznymi *N*-tlenkami jest otrzymywanie enancjomerycznych *N*-hydroksytetrahydropirydyn (Schemat 16 (d)), które z powodzeniem mogą zostać zredukowane z zachowaniem aktywności optycznej.⁵⁰ Reakcja polega na enancjoselektywnej addycji arylowych związków Grignarda do *N*-tlenków pirydyny i soli litowej (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftolu (BINOL), po której następuje redukcja z użyciem borowodorku sodu. Reakcja przebiega z wydajnościami umiarkowanymi do wysokich (9 przykładów, 51-94%). W przypadku zastosowania bromku winylomagnezowego wydajność reakcji była znacząco niższa (33%). Osiągnięte nadmiary enancjomeryczne nie przekroczyły 80%, jednak w niektórych przypadkach rekrytalizacja umożliwiła wyizolowanie czystych enancjomerycznie związków (>99% ee). Indukcję asymetryczną uzyskano stosując chiralną sól, której dużą zaletą jest możliwość jej łatwego usunięcia z mieszaniny reakcyjnej i odzyskanie poprzez ekstrakcję. Dodatkowo, autorzy w swojej pracy przedstawiają nie tylko ścieżkę otrzymania chiralnych pochodnych *N*-hydroksytetrahydropirydyn, ale także pokazują sposoby ich dalszego przekształcenia w celu otrzymania optycznie aktywnych tetrahydropirydyn, *N*-hydroksypiperydyn oraz 2- i 2,4-podstawionych piperydyn. Zastosowanie borowodorku sodu, w drugim etapie reakcji *N*-tlenku ze związkiem magnezoorganicznym, pozwala także na otrzymanie pochodnych *N*-hydroksypiperazyny (Schemat 16 (e)). Użycie w toku reakcji diwęglanu di-*tert*-butylu (Boc₂O) umożliwia przyłączenie grupy blokującej do niepodstawionego atomu azotu, ułatwiając tym samym przechowywanie otrzymanych produktów, jak i ich ewentualne dalsze transformacje.⁵¹

Na jednym przykładzie w pracy Anderssona⁵¹ została przedstawiona możliwość otrzymania chiralnej pochodnej. W tym przypadku w roli chiralnego organokatalizatora zastosowano (-)-sparteinę, a po sprawdzeniu kilku warunków reakcji uzyskano maksymalnie 83% ee przy wydajności na poziomie 18%. Wyniki zatem sugerują, że metoda wymaga dalszej optymalizacji, jednak wykazuje ona potencjał, w szczególności ze względu na fakt, że w literaturze opisywanych jest niewiele metod umożliwiających otrzymanie enancjomerycznie czystych pochodnych piperazyny. Ostatnią z pokazanych na Schemacie 16 reakcji jest reakcja prowadząca do chiralnych produktów *N*-tlenkowych (ścieżka (f)). Zupełnie nieoczekiwane dodanie do związku pośredniego **21** związków karbonylowych, takich jak aldehydy czy ketony, skutkowało całkowicie regio- i stereoselektywną 2,3-*trans* addycją.⁵² W reakcji sprawdzono zarówno aromatyczne, alifatyczne, jak i cykliczne związki karbonylowe, a także aromatyczne i alkilowe związki Grignarda oraz różnie podstawione *N*-tlenki pirydyny. Reakcja przebiegała z najwyższymi wydajnościami dla bromku fenylomagnezowego, aczkolwiek użycie bromku winylomagnezowego pozwoliło na otrzymanie produktu z 60% wydajnością. W pozostałych przypadkach reakcja wydaje się być metodą dosyć uniwersalną dla różnych związków karbonylowych, jak i dla różnych podstawników w *N*-tlenku pirydyny (13 przykładów, 50-98%).

3.2.2 *N*-tlenki w reakcjach sprzęgania

W 2021 roku ukazała się praca zatytułowana „The 2-Pyridyl Problem: Challenging Nucleophiles in Cross-Coupling Arylations”.⁵³ Tytuł pracy jednoznacznie wskazuje na trudności napotkane, przez na pewno nie jedną grupę badawczą, podczas prób wykonania reakcji sprzęgania z pochodnymi pirydyny. Same związki biarylowe z fragmentem azynowym są szkieletem wszechobecnym w wielu dziedzinach chemii, i dlatego też skuteczne metody ich syntezy są stale pożądane. Reakcje sprzęgania są szeroko stosowane zarówno do ich syntezy, jak i ich funkcjonalizacji, ponieważ przeważnie zapewniają szybką i łatwą ścieżkę otrzymywania. Metaloorganiczne związki 2-pirydyny są jednak dosyć kłopotliwymi partnerami w reakcji sprzęgania, w szczególności dotyczy to związków z borem. Związki te znane są ze swojej niestabilności i słabej reaktywności w reakcjach krzyżowego sprzęgania Suzuki-Miyaura.⁵³ Z tego też powodu synteza związków biarylowych zawierających fragment pirydyny jest ograniczona. Choć sprzęganie związków pirydynowych z pochodnymi aromatycznymi jest kłopotliwe, to na przestrzeni lat opracowano różne metody radzące sobie z tym problemem. Do takich alternatywnych ścieżek możemy zaliczyć:

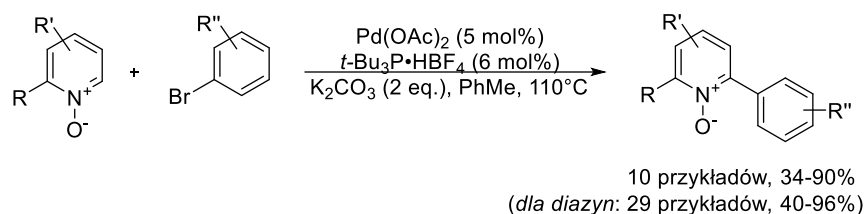
- 1) zastosowanie halogenopochodnych pirydyny oraz aromatycznego związku metaloorganicznego, dzięki czemu w układzie mamy do czynienia z odwrotną polarnością reagentów w odniesieniu do podejścia opierającego się na metaloorganicznych związkach 2-pirydyny; podejście to jednak nie sprawdza się dla otrzymywania niesymetrycznych 2,2'-bipirydyn, czy też sprzęgania ze sobą innych azyn;⁵³
- 2) reakcję Ullmanna, gdzie od czasu pierwszego zastosowania tej reakcji do syntezy bipirydyny w 1928 r.,⁵⁴ opracowano wiele katalizowanych metalami reakcji homo-sprzęgania typu Ullmanna; sprawdzają się one w syntezie symetrycznych pochodnych 2,2'-bipirydyny i innych związków bis-azynowych, jednak w przypadku próby przeprowadzenia reakcji krzyżowego sprzęgania napotyka się trudności z selektywnością reakcji;
- 3) bezpośrednie arylowanie poprzez, katalizowaną związkami palladu, aktywację wiązania C-H w związku heterocyklicznym; to podejście stało się niezwykle atrakcyjne ze względu na fakt, że obecność heteroatomu w strukturze aktywuje konkretne wiązanie C-H, zwiększając tym samym zarówno regioselektywność, jak i reaktywność; szerokie zastosowanie w tym aspekcie mają związki *N*-tlenkowe;
- 4) reakcje z udziałem 2-pirydylowych, rodnikowych związków pośrednich.

Większym wyzwaniem okazuje się jednak przeprowadzenie reakcji sprzęgania dwóch związków pirydynowych, a ogólnie znanym faktem jest, że metody otrzymywania niesymetrycznych 2,2'-bipirydyn pojawiają się w literaturze rzadko. Choć reakcje sprzęgania katalizowane metalami przejściowymi znalazły zastosowanie w syntezie arylopirydyn i bipirydyn, to otrzymywanie w ten sposób 2,2'-bipirydyn uważane jest zwykle za najtrudniejsze w porównaniu do 2,3'- lub 2,4'-bipirydyn. Wynika to z dwóch głównych problemów: (a) wcześniej wspomnianych trudności z otrzymywaniem i stabilnością metaloorganicznych związków 2-pirydyny oraz (b) koordynowania 2,2'-bipirydyn do centrum metalicznego, co skutkuje inhibicją cyklu katalitycznego. Alternatywą radzącą sobie z problemem (a) jest reakcja sprzęgania katalizowana związkami niklu w obecności środków redukujących. Dotychczasowe metody ograniczają się jednak do reakcji homo-sprzęgania i dodatkowo wymagają one stosowania dużej ilości katalizatora metalicznego i ligandów. Ma to za zadanie zrównoważyć niekorzystny wpływ formującej się pochodnej 2,2'-bipirydyny na cykl katalityczny rozwiązując w jakiś sposób także problem (b).⁵⁵

Jak już wspomniano wcześniej, w poszukiwaniu rozwiązania powyższego problemu, nastąpił duży rozwój metod opartych o reakcję sprzęgania z *N*-tlenkowymi substratami.

Co istotne, umożliwiają one nieodtleniającą funkcjonalizację wiązania C-H w położeniu orto, jak i w pewnym oddaleniu od funkcji *N*-tlenkowej w przypadku związków chinolinowych. Podejście to jest bardzo atrakcyjne, ponieważ oferuje łatwy dostęp zarówno do pochodnych *N*-tlenków, jak i związków azaaromatycznych (dzięki znanym i efektywnym metodom odtleniania *N*-tlenków).

Grupa badawcza Fagnou, jako pierwsza przedstawiła regioselektywną funkcjonalizację wiązania C-H w położeniu orto w *N*-tlenkach azyn,^{16,56} diazyn⁵⁷ i azoli,¹⁶ katalizowaną octanem palladu(II) (Schemat 17). W tej reakcji krzyżowego sprzęgania w roli partnerów występowały bromki arylowe. W jednej z prac przedstawiono analizę mechanizmu zachodzącej reakcji.⁵⁸ Na podstawie wykonanych obliczeń, okazało się, że najkorzystniejszą energetycznie ścieżką nie jest ta opierająca się na aromatycznej substytucji elektrofilowej. Proponowany mechanizm

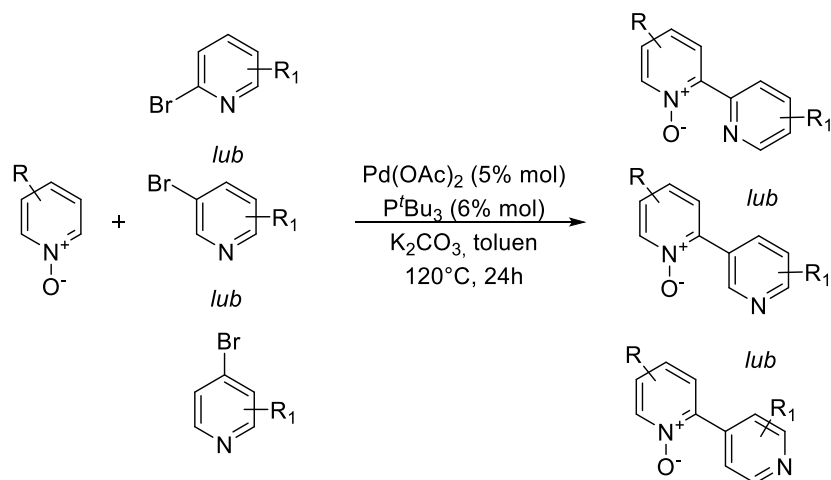


Schemat 17. Przykład pierwszej regioselektywnej funkcjonalizacji wiązania C-H w położeniu orto w *N*-tlenkach pirydyny katalizowana octanem palladu(II).

zakłada jednoczesne tworzenie się wiązania Pd-C (początkowo zachodzi wstawienie aktywnego katalizatora palladu(0) w miejscu atomu bromu stosowanej bromopochodnej) i rozerwanie wiązania C-H w położeniu orto heteroaromatycznego substratu. Na tym etapie tworzy się arylo-heteroarylowy związek palladu(II), który następnie ulega redukcyjnej eliminacji regenerując aktywny katalizator i formując końcowy produkt sprzęgania. Zbadano również wpływ zasady na szybkość reakcji i stwierdzono, że w tej roli najlepiej sprawdzają się związki zawierające grupę karboksylanową, które są niezbędne do zajścia reakcji. Okazuje się zatem, że wybór, stosowanego w roli katalizatora, związku palladu(II) nie jest obojętny. W przypadku mechanizmu omawianej reakcji, octan palladu(II) odgrywa kluczową rolę. Jest nie tylko prekatalizatorem, ale również źródłem zasady octanowej koniecznej do rozerwania wiązania C-H (deprotonacji). Warto tutaj zwrócić uwagę, że ujemnie naładowany atom tlenu funkcji *N*-tlenkowej nie brał udziału w reakcji i to nie on powodował aktywację wiązania C-H w pozycji orto. Prawdopodobnie uzyskana regioselektywność była spowodowana bardziej elektropozytywnym charakterem tego miejsca. Powyższy mechanizm dobrze wyjaśnia dlaczego reakcja łatwiej zachodziła dla *N*-tlenkowych substratów „ubogich” w elektrony.

Wiązanie C-H tych związków ma charakter bardziej kwasowy przez co może być łatwiej deprotonowane.

Metoda Fagnou została zmodyfikowana przez Duric'a i Tzschucke i zastosowana do otrzymywania podstawionych 2,2'-, 2,3'- i 2,4'-bipirydyn.⁵⁹ Na drodze bezpośredniego sprzężenia *N*-tlenków pirydyny z 2-, 3-, oraz 4-halopirydynami przy użyciu katalizatora palladowego oraz tri-*tert*-butylofosfiny otrzymano szereg struktur zawierających różne podstawniki w pozycjach 2, 3 lub 4 stosowanego *N*-tlenku oraz w pozycjach 2, 3, 4 lub 5 używanej halopirydyny (Schemat 18). Zależnie od użytego stosunku reagentów można było sterować przebiegiem reakcji tak, aby produkt bisarylowania tworzył się mniej lub bardziej wydajnie. Przy użyciu nadmiaru *N*-tlenku oczekiwany produkt monoarylowania mógł być izolowany z dobrymi wydajnościami sięgającymi 72%, podczas gdy użycie nadmiaru bromopochodnej skutkowało zwiększeniem wydajności tworzenia się produktu bisarylowania nawet do 34%. Generalną obserwacją było uzyskiwanie najlepszych wyników dla *N*-tlenków podstawionych grupami elektroakceptorowymi (w szczególności w pozycji 4) oraz halogenopochodnych posiadających grupy elektronodonorowe.



Schemat 18. Reakcja sprzężenia pochodnych *N*-tlenków pirydyny z różnie podstawionymi bromopochodnymi pirydyny.

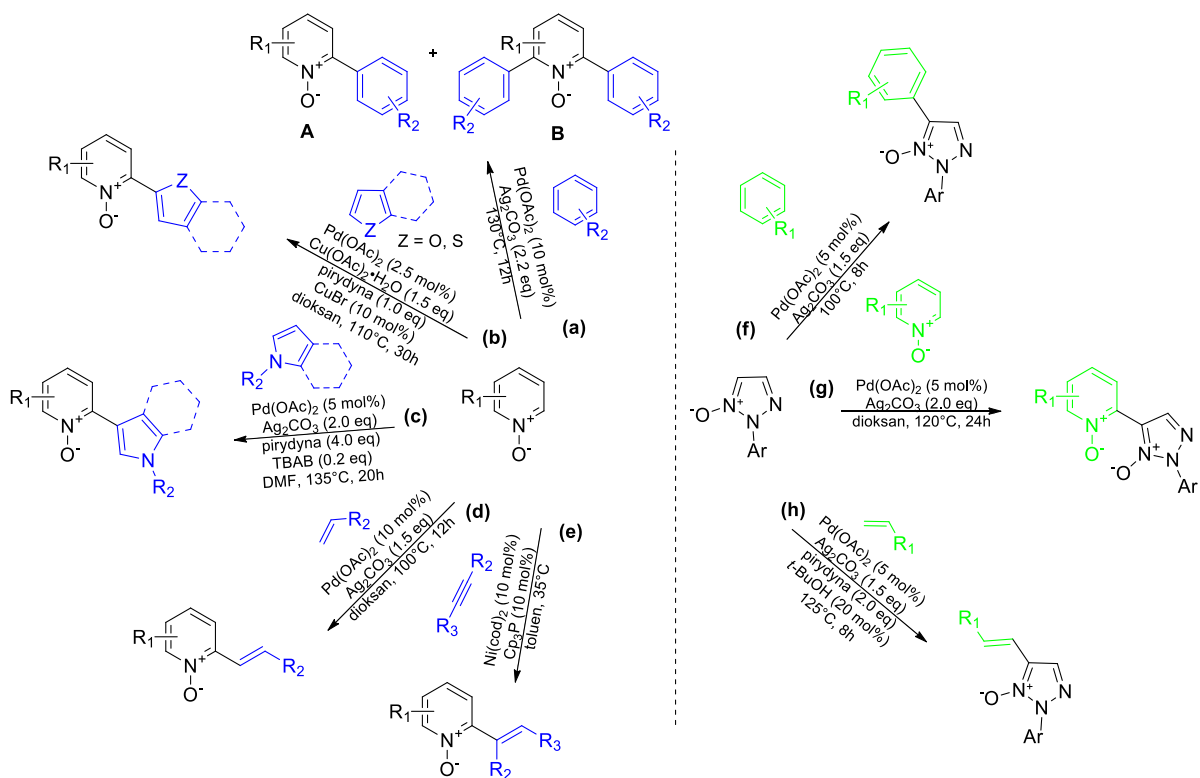
Znaczący wkład w reakcje krzyżowego sprzężenia z halogenopochodnymi w roli współreagentów wniosła praca z 2013 r.,⁶⁰ w której bromki arylowe zastąpiono bromkami alkilowymi. Opisana procedura umożliwia otrzymanie w praktyczny sposób alkiłowanych *N*-tlenków pirydyny. W tym przypadku uważa się, że podczas rozszczepienia wiązania C-Br, w mechanizmie reakcji biorą udział rodniki. Za takim przebiegiem reakcji przemawiają obserwowane zmiany stereochemiczne, jak i przegrupowania rodnikowe. Ponadto w pracy przeglądowej z 2014 r.,⁶¹ można znaleźć także omówione reakcje-sprzężenia z czynnikami

arylującymi takimi jak: kwasy aryloboronowe, czy aromatyczne związki z grupami tosyłanową (-OTs), mesyłanową (-OMs) lub triflową (-OTf).

Do bezpośredniego oksydacyjnego tworzenia wiązań C-C z *N*-tlenkami zastosowano również areny z nieaktywowanymi wiązaniami C-H. To podejście wydaje się być atrakcyjne, ze względu na możliwość wykonania syntezy w mniejszej ilości kroków. Z drugiej strony jednak, niezwykła stabilność prostych arenów sprawia, że są one znacznie mniej reaktywne, a ich wykorzystanie w katalitycznych reakcjach aryłowania było dużym wyzwaniem. Mimo to, w ten prosty sposób udało się aryłować *N*-tlenek pirydyny szeregiem aromatycznych pochodnych.⁶² Reakcja ta, wymagająca podwójnej aktywacji wiązań C-H, była katalizowana octanem palladu(II), a w roli utleniacza użyto Ag₂CO₃. W wyniku reakcji mogły powstawać zarówno związki mono- (**A**), jak i bisarylowe (**B**). Selektyność tej metody dla produktów monoarylowanych okazała się być umiarkowana do doskonałej, w zależności od charakteru związku aryłującego (**A/B** od 2.5:1 do 20:1) (Schemat 19, ścieżka (a)). W 2010 koncept ten został rozszerzony o oksydacyjne krzyżowe sprzężenie heteroaromatycznych *N*-tlenków z różnymi pochodnymi furanu oraz tiofenu.⁶³ Reakcja ta wymagała jednak nie tylko stechiometrycznej ilości soli Cu(OAc)₂·H₂O jako utleniacza. W przypadku ubogich w elektrony π *N*-tlenków heteroarenów dodatek katalitycznej ilości (10 % mol) CuBr jako aktywatora zdecydowanie poprawiał efektywność procesu (Schemat 19, ścieżka (b)). W przemianie użyto z powodzeniem zarówno *N*-tlenków pirydyny, jak i chinoliny. Zastosowanie bogatych w elektrony heteroarenów, takich jak 2-metylotiofen, 2,3-dimetylofuran, 2-formylofuran, czy benzotiofen, pozwala na uzyskanie odpowiednich *N*-tlenkowych produktów z umiarkowaną lub dobrą wydajnością (7 przykładów, 41-80%). Dodatkowo, reakcja wykazuje doskonałą regioselektyność w pozycji 2 pirydynowych *N*-tlenków z wyłącznym tworzeniem produktów monoarylowanych.

Li wraz ze współpracownikami opisali oksydacyjne sprzężenie *N*-tlenków pirydyny z *N*-podstawionymi indolami, przy czym funkcjonalizacja miała miejsce w pozycji 3 indoli (Schemat 19, ścieżka (c)).⁶⁴ Kluczowym okazało się zastosowanie nadmiaru pirydyny jako słabej zasady oraz bromku tetrabutylamonowego (TBAB, 20% mol). W przypadku użycia związków indolowych, nie podstawionych na atomie azotu, w wyniku reakcji otrzymywano jedynie produkty rozkładu. Oprócz indoli, do reakcji mogą zostać z powodzeniem użyte związki bazujące na szkieletach pirolu oraz imidazolu. Również inne *N*-tlenki, takie jak pirazyny, chinoliny, czy izochinoliny są odpowiednimi substratami w tej reakcji. Dzięki temu, metoda ta wydaje się reprezentować prostą i praktyczną ścieżkę otrzymywania

niesymetrycznych cząsteczek biheteroarylowych mogących mieć zastosowanie np. w medycynie.



Schemat 19. Wybrane reakcje sprzęgania *N*-tlenków pirydyny (po lewej) i *N*-tlenków 1,2,3-triazoli (po prawej).

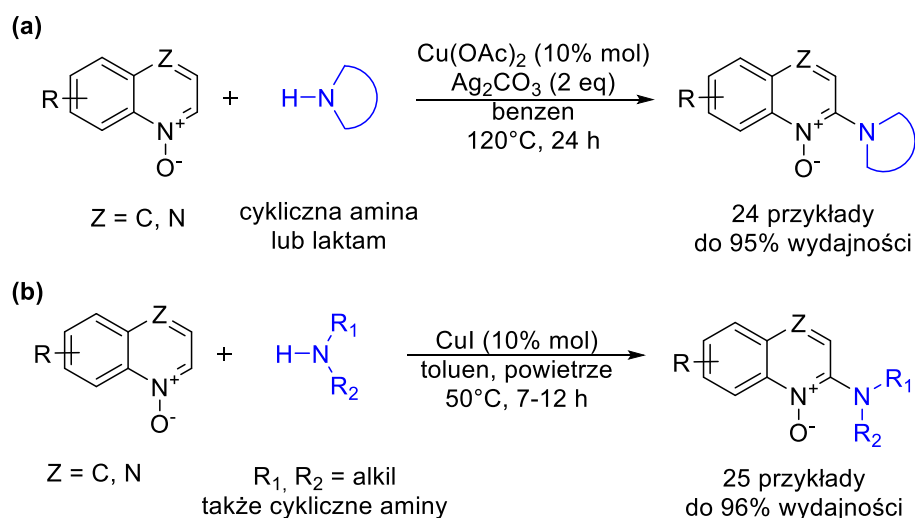
Ze względu na unikalne właściwości chemiczne i strukturalne 1,2,3-triazoli, zostały one szeroko zbadane i zastosowane w materiałoznawstwie i chemii medycznej. Ich *N*-tlenki użyto również w reakcjach sprzęgania (arylowania, ale też alkenylowania). W 2013 roku⁶⁵ została opisana procedura, w której w reakcji arylowania ponownie został zastosowany układ Pd(OAc)₂/Ag₂CO₃. Układ ten dobrze sprawdził się dla prostych arenów takich jak benzen, *p*-ksylen, *m*-kxylen, czy 1,2-dichlorobenzen (Schemat 19, ścieżka (f)). Jednak kiedy zastosowano toluen lub jodobenzen, nieoczekiwanie produktami reakcji były trudne do rozdzielania izomery. Dodatkowo, potwierdzono eksperymentalnie, że obecność funkcji *N*-tlenkowej jest niezbędna do zajścia reakcji. W przypadku użycia nie *N*-tlenkowych analogów, przy zastosowaniu tych samych warunków, nie obserwowano reakcji. Oprócz tego reakcja wykazuje doskonałą regioselektywność i jedynymi produktami reakcji są *N*-tlenki 1,2,3-triazoli aryłowane w pozycji 5, co wynika z kwasowości wiązania C-H w tym położeniu. Ta sama grupa badawcza przeanalizowała możliwość zastosowania do katalizowanego palladem utleniającego sprzęgania różnych heterocyklicznych *N*-tlenków (Schemat 19, ścieżka (g)).⁶⁶ W reakcji wykorzystano *N*-tlenki pochodnych pirydyny oraz *N*-tlenki 2-podstawionych

1,2,3-triazoli otrzymując związki *N,N*-ditlenkowe, które w następnym kroku łatwo mogą zostać odtlenione do odpowiednich biheterocykli. Co ciekawe, w tych samych warunkach katalitycznych, sprawdzono możliwość zachodzenia reakcji homo-sprzęgania kiedy w układzie nie był obecny drugi reagent. I tak, o ile *N*-tlenki 2-podstawionych 1,2,3-triazoli ulegały reakcji formując produkty, choć z niską wydajnością, o tyle dla *N*-tlenków pirydyny aby reakcja zaszła należało najpierw dodać pirydynę spełniającą rolę zasady/aktywatora (wydajność reakcji homosprzęgania triazoli wzrasta, jeżeli w układzie obecna jest pirydyna). W związku z takimi obserwacjami sugeruje się, że to *N*-tlenki 2-podstawionych 1,2,3-triazoli mogą preferencyjnie reagować z katalizatorem palladowym. Po niewielkiej zmianie warunków reakcji, te same *N*-tlenki 2-podstawionych 1,2,3-triazoli mogą ulegać także reakcji krzyżowego sprzęgania ze związkami posiadającymi grupę alkenylową (Schemat 19, ścieżka (h)).⁶⁵ Ponownie metoda okazuje się być wysoce regioselektywna i reakcja zachodzi jedynie w położeniu 5. Przebiega ona także z pełną stereoselektywnością generując wyłącznie produkty o konfiguracji *E* (*trans*). Nie obserwuje się także tworzenia produktów podwójnego alkenylowania. Reakcji krzyżowego sprzęgania z olefinami ulegają również *N*-tlenki pirydyny. W jej wyniku funkcjonalizacji ulega wiązanie C-H *N*-tlenku w pozycji 2 pierścienia (Schemat 19, ścieżka (d)).⁶² W tej transformacji sprawdziły się zarówno różne *N*-tlenki, jak i olefiny. Z powodzeniem zastosowano *N*-tlenki pirydazyny, pirazyny oraz chinoksaliny, a także olefiny połączone z grupami estrową, amidową, ketonową czy fosfonową. W tym przypadku reakcja również charakteryzuje się pełną stereoselektywnością generując wyłącznie produkty o konfiguracji *E* (*trans*) i nie obserwuje się produktów podwójnego alkenylowania. W obu przypadkach jednak, wymagane są stechiometryczne ilości dość drogiego węgla srebra(I) występującego w roli utleniacza.

Aby otrzymać pochodne *N*-tlenku 2-alkenylopirydyny w reakcji krzyżowego sprzęgania można zastosować również alkiny (Schemat 19, ścieżka (e)). W 2007 r. Hiyama⁶⁷ przedstawił katalizowaną niklem aktywację wiązań C-H *N*-tlenków pirydyny w łagodnych warunkach, a następnie regio- i stereoselektywną insercję alkinów. Reakcja prowadziła do *N*-tlenków (*E*)-2-alkenylopirydyny z umiarkowanymi i dobrymi wydajnościami (9 przykładów, 54-81%). Badania nad optymalizacją wykazały, że procedura może być stosowana do szerokiego zakresu *N*-tlenków pirydyny, natomiast nie mogły być używane do reakcji terminalne alkiny z powodu ich szybkiej tri- i/lub oligomeryzacji. Główny produkt o konfiguracji *E* (*trans*) był zanieczyszczony niewielką ilością izomeru *Z* (*cis*), co tłumaczono izomeryzacją prawdopodobnie tworzącego się pierwotnie *cis*-adduktu. Przykładów reakcji sprzęgania *N*-tlenków katalizowanych niklem nie jest dużo, jednak w literaturze opisywane są także

reakcje: cyjanoalkilowania z użyciem oksymów cyklobutanonu⁶⁸ oraz trifluorometylowanie z zastosowaniem reagenta Togni'ego-II.⁶⁹

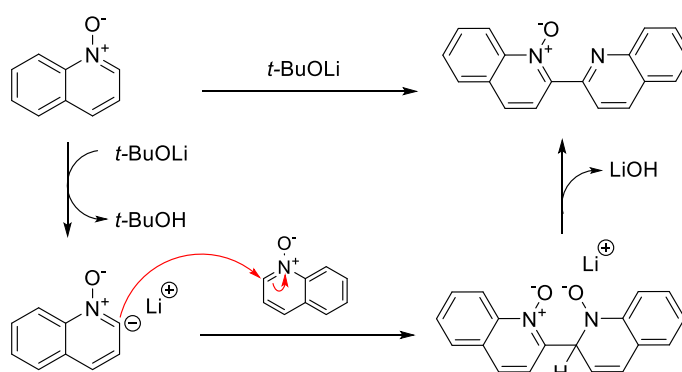
W kontekście aktywacji wiązania C-H warto dodać, że oprócz szerokiej gamy reakcji katalizowanych związkami palladu czy wskazanego powyżej zastosowania kompleksu niklu, w literaturze można znaleźć także doniesienia na temat reakcji wykorzystujących związki miedzi w roli katalizatorów. Przykładem może być sulfonylowanie *N*-tlenków chinoliny z użyciem chlorków arylosulfonylowych w obecności katalitycznej ilości jodku miedzi(I).⁷⁰ Znane jest także katalizowane związkami miedzi regioselektywne krzyżowe sprzężanie *N*-tlenków chinoliny z laktamami lub drugorzędowymi aminami (Schemat 20). Metoda ta jest prostą i bezpośrednią transformacją prowadzącą do 2-amido/amino chinolin, przy czym w reakcji tolerowany jest szeroki zakres laktamów i amin. Pierwotnie w roli utleniacza w reakcji użyto węgla srebra(I),⁷¹ jednak późniejsze badania wykazały, że reakcja aminowania może być przeprowadzona w znacznie łagodniejszych warunkach (50°C zamiast 120°C) i, co więcej, przy użyciu powietrza jako stechiometrycznego utleniacza. Kluczową



Schemat 20. Przykłady regioselektywnego krzyżowego sprzężenia *N*-tlenków chinoliny z laktamami lub drugorzędowymi aminami.

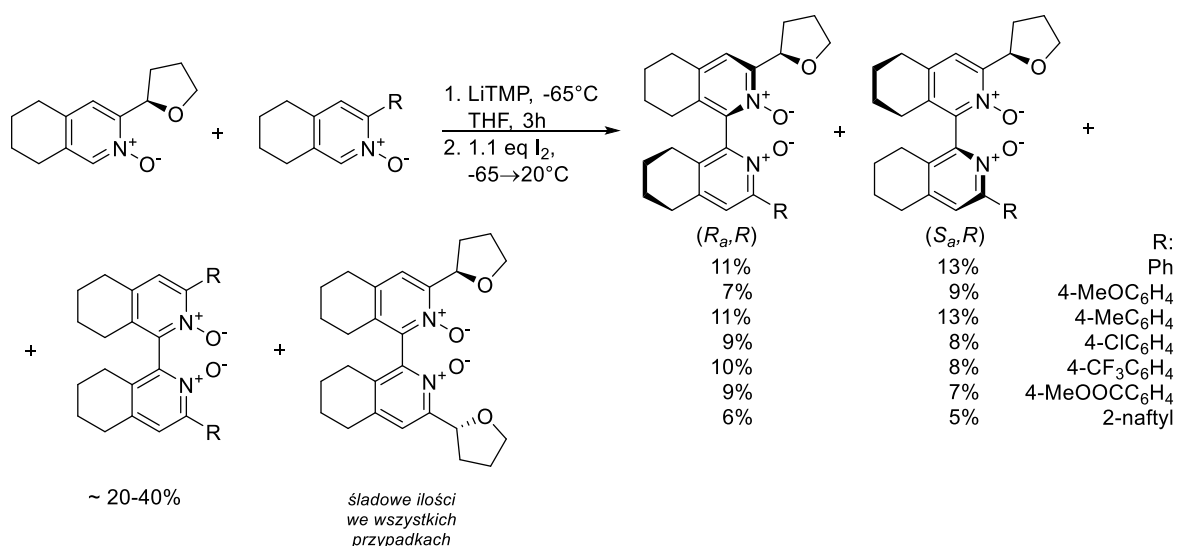
różnicą była również zmiana katalizatora z octanu miedzi(I) na jodek miedzi(I) (Schemat 20 (b)).⁷² W literaturze występują także reakcje sprzężenia nie wymagające katalizowania związkami metali. Można do nich zaliczyć dimeryzację heteroaromatycznych *N*-tlenków w obecności *tert*-butanolanu litu, prowadzoną w toluenie, w 120°C.⁷³ W wyniku reakcji otrzymuje się mono-*N*-tlenki, co wyjaśnia mechanizm reakcji przedstawiony na Schemacie 21. Tak prowadzona dimeryzacja wykazuje dużą tolerancję grup funkcyjnych, przy czym wyższe wydajności uzyskuje się dla związków z grupami wyciągającymi elektrony (4 przykłady, 75-

88%).⁷³ Reakcja nie była również wrażliwa na obecność w substracie grup tworzących zawady steryczne i została zastosowana z powodzeniem do dimeryzacji *N*-tlenku 3-bromochinoliny (wydajność 75%). Reakcję optymalizowano dla związków chinolinowych, jednak znajduje ona zastosowanie również dla substratów pirydynowych czy chinoksalinowych. W późniejszym czasie takie podejście zostało zastosowane również do dimeryzacji *N*-tlenków pirydyny posiadających podstawniki arylowe w pozycji 2. Zostało zaobserwowane, że reakcja przebiega zgodnie z mechanizmem aromatycznej substytucji nukleofilowej. Jeżeli jednak reakcja będzie katalizowana octanem miedzi(II) prawdopodobnym mechanizmem reakcji staje się odwodorniające sprzęganie. Otrzymywanymi w tym przypadku produktami są związki *N,N'*-ditlenkowe.⁷⁴



Schemat 21. Mechanizm reakcji dimeryzacji heteroaromatycznych *N*-tlenków w obecności tert-butanolanu litu przedstawiony na przykładzie *N*-tlenku chinoliny.

Inną metodologię zastosowała grupa Katora do otrzymania niesymetrycznie podstawionych *N,N'*-ditlenków bipirydyny posiadających chiralność osiową oraz punktową.²¹ Równomolową mieszaninę reagentów poddawali w pierwszym etapie litowaniu z generowaną *in situ* solą litową 2,2,6,6-tetrametylopiperidyny (LiTMP). Oderwanie w ten sposób protonu cząsteczki sprzęganej powoduje jej aktywację. Następnie dodanie roztworu jodu, będącego czynnikiem sprzęgającym, skutkuje utworzeniem jodopochodnej zdolnej do reakcji z substratem, który nie uległ reakcji w pierwszym etapie (użycie 1 eq związku litu na 2 eq związku sprzęganego). W związku z tym obserwowane są 4 możliwe produkty sprzęgania (Schemat 22). We wszystkich przypadkach autorzy pracy obserwowali większościowe tworzenie się symetrycznego związku jedynie o chiralności osiowej. Symetryczny związek posiadający oba rodzaje chiralności tworzył się w śladowych ilościach. Oczekiwane związki niesymetrycznie podstawionego *N,N'*-ditlenku bipirydyny izolowano z niskimi wydajnościami (5-13%).

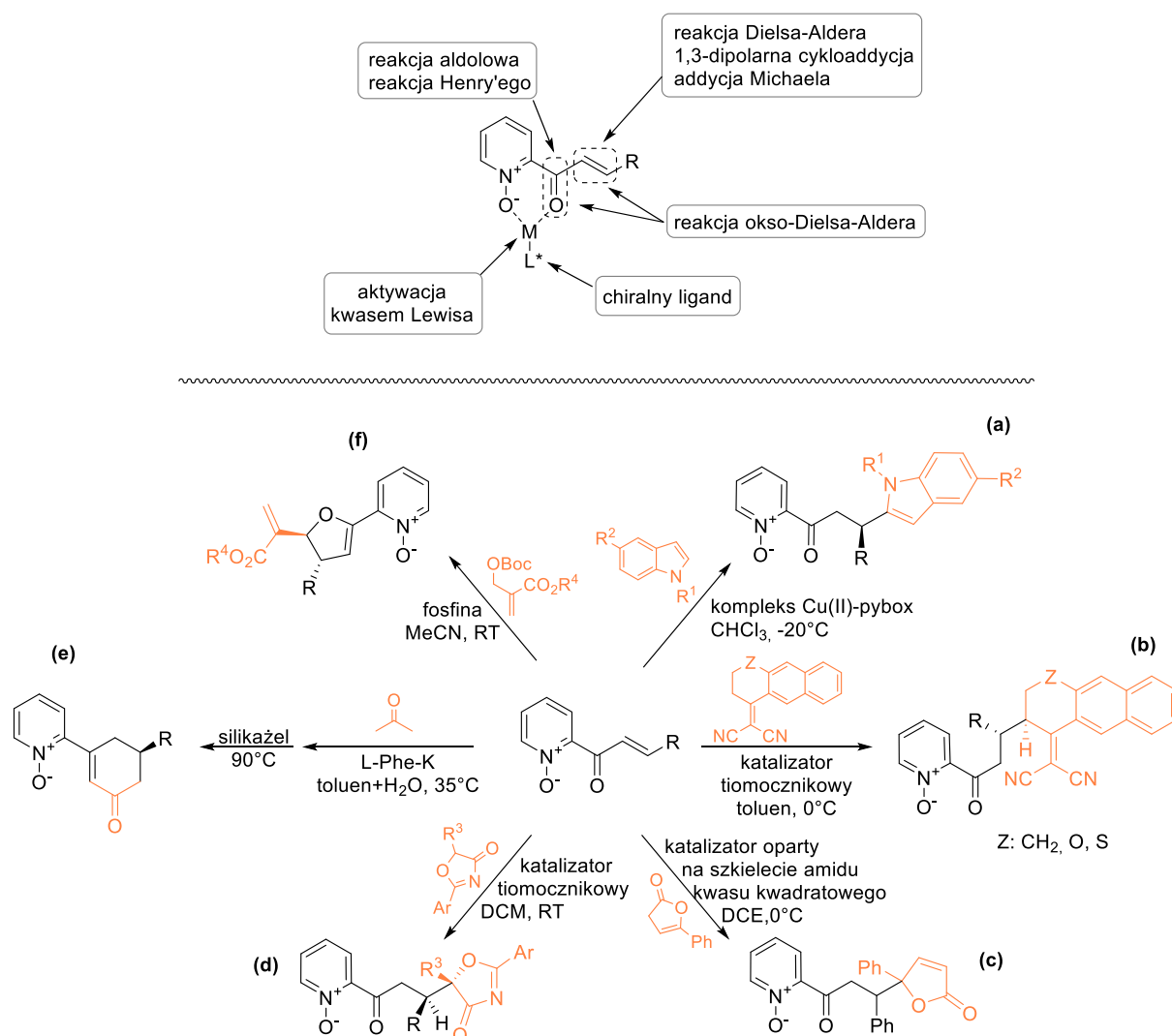


Schemat 22. Reakcja sprzęgania pochodnych *N*-tlenku tetrahydroizochinoliny.

3.2.3 *N*-tlenki w reakcjach kaskadowych

Pirydyna oraz jej *N*-tlenki są często występującymi motywami strukturalnymi w szerokiej gamie aktywnych produktów naturalnych o interesujących właściwościach biologicznych. Te heterocykle są obecne w wielu farmaceutykach, agrochemikaliach i materiałach funkcjonalnych i w związku z tym stanowią ważne elementy strukturalne w syntezie. Otrzymywanie często skomplikowanych układów zawierających takie fragmenty jest jednak nieustającym wyzwaniem. Na przestrzeni ostatnich lat wiele uwagi poświęcono kaskadowym reakcjom z użyciem pochodnych *N*-tlenku 2-enoilpirydyny. Związek ten jest interesujący ze względu na różnorodność grup funkcyjnych w nim obecnych. Staje się on dzięki temu uniwersalną cząsteczką dającą możliwość zastosowania w wielu transformacjach (Schemat 23). W 2008 roku, Singh przedstawił enancjoselektywną reakcję Friedela-Craftsa indoli z pochodnymi *N*-tlenku 2-enoilpirydyny (Schemat 23, ścieżka (a)).⁷⁵ Reakcja była katalizowana kompleksem Cu(II) z ligandem typu pirydyno(bisokszazolinowego) (Pybox). Czasy reakcji przeważnie były krótkie (15 minut – 3 h) i udało się otrzymać wiele pochodnych alkilowanych indoli z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami (18 przykładów, 83-97% wydajności, 83-99% ee). Co istotne, zastosowanie 2-enoilpirydyny pozwalało na efektywne zachodzenie reakcji (89%) jednak przy jednoczesnym spadku jej enancjoselektywności (16% ee). Singh opisał także pierwszą asymetryczną addycję Michaela α,α -dicyjanoalkenów do *N*-tlenków 2-enoilpirydyny, stosując dwufunkcyjny organokatalizator oparty na szkielecie tiomocznika (21 przykładów, 74-95% wydajności, 91:9→99:1 dr, 60-99% ee, Schemat 23, ścieżka (b)).⁷⁶ Yuan i współpracownicy pokazali, że w reakcji Michaela odpowiednimi parterami dla *N*-tlenku 2-enoilpirydyny może być także pochodna

furan-2(3*H*)-onu podstawiona w pozycji 5. W roli organokatalizatora zastosowano ponownie dwufunkcyjny związek, jednak tym razem oparty na szkielecie amidu kwasu kwadratowego. Badania skupiały się na zastosowaniu pochodnych 2-enoilopirydyny (24 przykłady, wydajności do 88%, dr do 99:1 i ee do 99%), jednak autorzy wskazują, że odpowiednie *N*-tlenki mają szansę sprawdzić się równie dobrze w tej reakcji (1 przykład, 67%, 99:1 dr, 90% ee, Schemat 23, ścieżka (c)).⁷⁷ W literaturze można znaleźć także doniesienia dotyczące zastosowania



Schemat 23. Różnorodność przekształceń, którym może ulegać *N*-tlenek 2-enoilopirydyny.

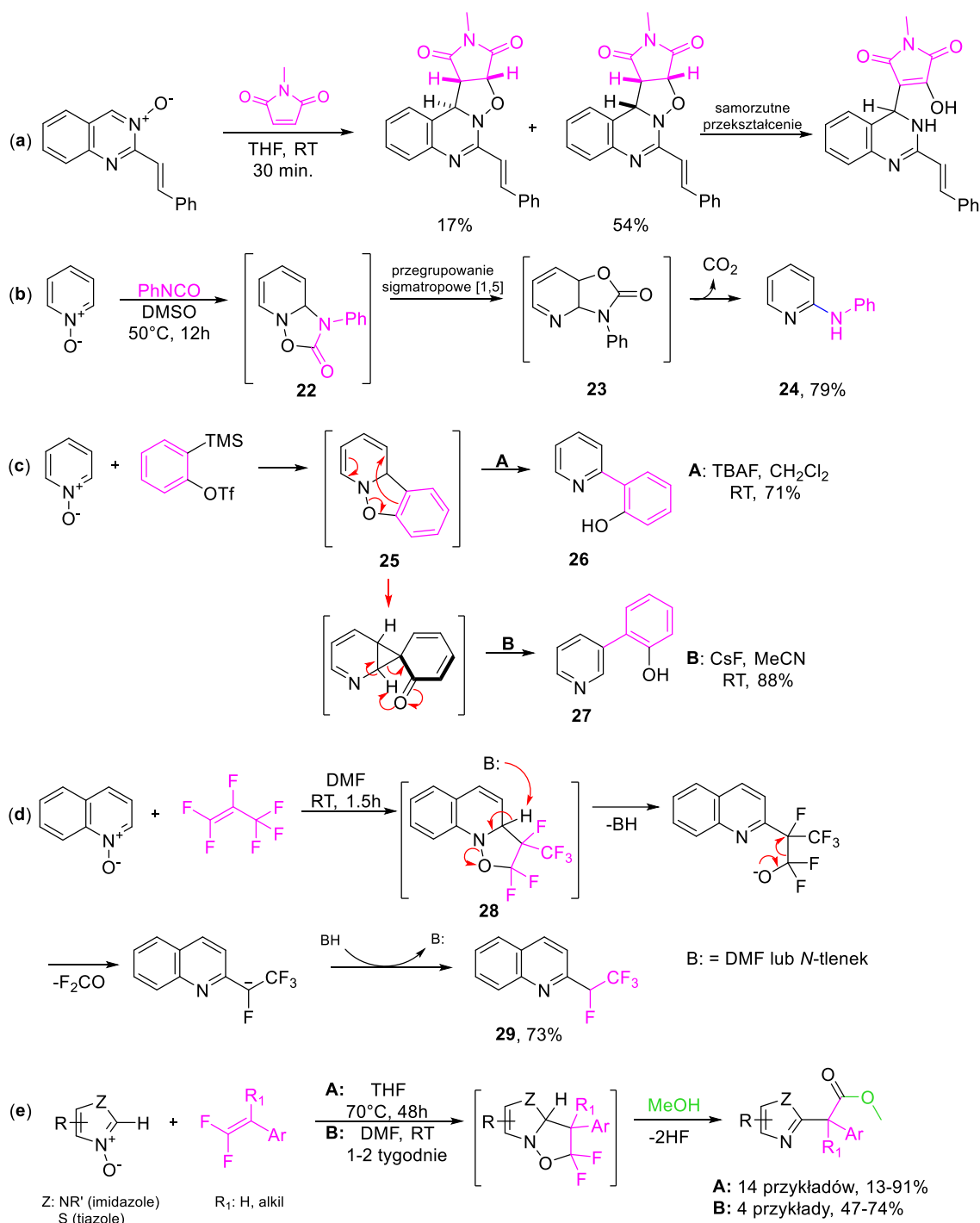
pochodnych oksazolonu w addycji Michaela do *N*-tlenków 2-enoilopirydyny ponownie stosując w roli organokatalizatora związek tiomocznikowy (Schemat 23, ścieżka (d)).⁷⁸ Próbuąc rozszerzyć zakres reakcji, jakim mogą ulegać α,β -nienasycone *N*-tlenki, zaczęto pracować nad reakcjami prowadzącymi do utworzenia nowego pierścienia. Na drodze takiej reakcji można otrzymać związki oparte o szkielet 3,5-diarylocykloheks-2-enenowy (Schemat 23, ścieżka (e)). Reakcja katalizowana solą potasową L-fenylalaniny (L-Phe-K) pomiędzy

N-tlenkiem 2-enoilopirydyny, a acetonem przebiega z wysoką enancjoselektywnością, jak i z dobrymi wydajnościami (18 przykładów, 39-99%, 83-94% ee).⁷⁹ Z kolei wykorzystując reakcję allilowych octanów (octanów Mority-Baylisa-Hillmana) katalizowaną odpowiednią fosfiną, można otrzymać optycznie czynne związki z fragmentem 2,3-dihydrofuranu (Schemat 23, ścieżka (f)). Reakcja ta przebiega ze znakomitą stereoselektywnością (>20:1 dr, 96-99% ee) i wydajnościami sięgającymi 96%.⁸⁰

3.2.4 *N*-tlenki w reakcjach cykloaddycji

Spośród licznych przykładów wykorzystania *N*-tlenków w syntezie chemicznej, jako ostatni w tym rozdziale zostanie omówiony przykład ich zastosowania w 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Co prawda *N*-tlenki azyn formalnie nie należą do grupy 1,3-dipoli, jednak w reakcjach z komponentami 2π elektronowymi często zachowują się identycznie jak nitrony.

Heteroaromatyczne *N*-tlenki mogą reagować jako 1,3-dipole w reakcjach [3+2] cykloaddycji z ubogimi elektronowo dipolarofilami (ang. *electron-deficient*), np. alkenami podstawionymi grupami wyciągającymi elektrony. Na przykład, dipolarna cykloaddycja pomiędzy *N*-metylo imidem kwasu maleinowego, a *N*-tlenkiem chinazoliny przebiega łatwo w temperaturze otoczenia dając dwa diastereomeryczne cykloaddukty z dobrą łączną wydajnością (Schemat 24 (a)).⁸¹ Z powodu utraty aromatyczności pięcioczłonowe cykliczne addukty otrzymane z *N*-tlenków są nietrwałe i po samorzutnych przekształceniach z mieszaniny reakcyjnej izoluje się addukt z otwartym pierścieniem. Addycja [3+2] *N*-tlenkiu pirydyny i izocyjanianu fenylu (Schemat 24 (b)) prawdopodobnie prowadziła pierwotnie do utworzenia pośredniego 1,2-dihydro związku (**22**), który okazał się być zbyt niestabilny, aby można było go zaobserwować podczas reakcji lub wyizolować z mieszaniny reakcyjnej. Na drodze przegrupowania 1,5-sigmatropowego przekształca się on w związek 2,3-dihydro (**23**), który z kolei wykazuje dużą stabilność, dzięki czemu mógł być izolowany i charakteryzowany. Obserwacje te są zgodne z przeprowadzonymi obliczeniami, z których wynika, że ciepło tworzenia związku po przegrupowaniu jest niższe, niż dla związku przed przegrupowaniem, co wskazuje na mniejszą stabilność termodynamiczną tego drugiego.⁸² Związki 2,3-dihydro (**23**) ulegają reakcji dekarboksylacji i następuje ich ponowna aromatyzacja. W ten sposób finalnie tworzą się, z dobrymi wydajnościami, podstawione aminy drugorzędowe (**24**). Dwie grupy badawcze zajmowały się niezależnie od siebie reakcją [3+2] cykloaddycji pomiędzy *N*-tlenkiem pirydyny, a generowanym *in situ* benzyne (Schemat 24 (c)). Co ciekawe, w różnych warunkach reakcji, pierwotnie powstający cykloaddukt **25** ulegał transformacji do 3-(2-hydroksyfenyl)opirydyny (**27**)⁸³ lub 2-(2-hydroksyfenyl)opirydyny (**26**).⁸⁴



Schemat 24. Przykładowe zastosowania *N*-tlenków w reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji.

Reakcja pomiędzy *N*-tlenkiem chinoliny, a deficytowym elektronowo heksafluoropropenem (HFP) przebiegała w temperaturze pokojowej, dając pośredni cykloaddukt (Schemat 24 (d), **28**). Ulegał on następnie sekwencyjnie: eliminacji, rearomatyacji oraz fragmentacji, aby ostatecznie utworzyć produkt końcowy – fluorowaną 2-etylocholinę (**29**).^{85,86} Reaktywność *N*-tlenków wobec HFP zależy od elektronowego charakteru pierścienia aromatycznego: pochodne pirydyny zawierające podstawniki

elektronoakceptorowe reagują znacznie wolniej niż te bardziej bogate w elektrony.^{85,86} Inne *N*-tlenki, takie jak *N*-tlenek imidazolu i *N*-tlenek tiazolu reagowały podobnie z difluorowanym 1-winylnaftalenem dając, po późniejszej rearomatyzacji i reakcji z metanolem, arylo-heteroarylowe pochodne estru metylowego kwasu octowego (Schemat 24 (e)).⁸⁷

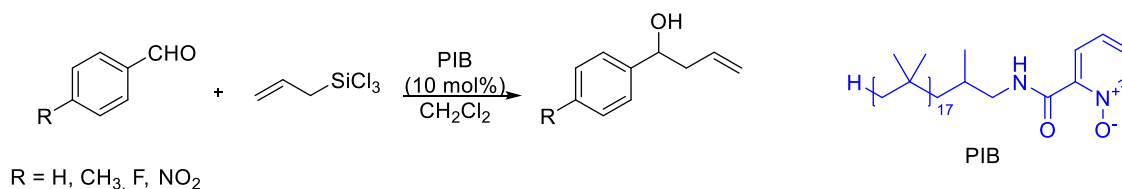
Rozdział 4

Zastosowanie *N*-tlenków w katalizie

4.1 Niechiralne *N*-tlenki pirydyny w reakcjach katalitycznych

Reakcji katalizowanych przez nieaktywne optycznie *N*-tlenki opisano w literaturze zaledwie kilka. Zaliczyć można do nich: allilowanie aldehydów, reakcję utleniania, reakcję aldolową, reakcję typu Passeriniego, fosforylację alkoholi oraz silylowanie alkoholi.

Na paru, wybranych przykładach wykazano, że poliizobutylen funkcjonalizowany *N*-tlenkiem pirydyny (PIB) katalizuje reakcję allilowania aromatycznych aldehydów allilotrchlorosilanem z wydajnością sięgającą 99% (Schemat 25).⁸⁸ Oprócz aktywności katalitycznej, polimerowy katalizator cechował się także możliwością jego recyklingu, rozumianego jako odzyskanie go z mieszaniny poreakcyjnej i możliwość ponownego użycia. Można było go regenerować nawet pięciokrotnie poprzez ekstrakcję mieszaniną heksan/90% EtOH–H₂O. Co istotne, zastosowanie odzyskanego katalizatora nie wpływało znacząco na wydajność reakcji.

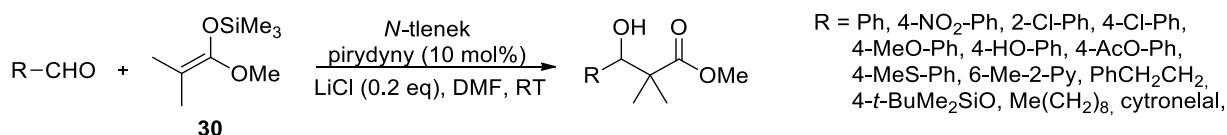


Schemat 25. Reakcja allilowania aromatycznych aldehydów allilotrchlorosilanem, katalizowana PIB.

Podobna koncepcja zastosowania katalizatora na nośniku stałym, została wykorzystana w katalitycznych reakcjach utleniania alkoholi i węglowodorów systemem H₂O₂/MTO.⁸⁹ W pracy zdecydowano się osadzić MTO w matrycy polistyrenowej i polistyrenowej z dodatkiem liganda koordynującego do MTO w postaci 2-(aminometylo)pirydyny oraz na poli(4-winylopirydynie) i poli(*N*-tlenku 4-winylopirydyny), które charakteryzowały się różnym stopniem usieciowania (2% lub 25% diwinylobenzenu). W pracy sprawdzono działanie tak przygotowanych katalizatorów w 4 reakcjach: utlenianiu trifenylometanu (I), difenylometanolu (II) lub 1-fenyletanolu (III) do odpowiednich ketonów oraz utlenianiu adamantanu do III-rz. alkoholu (IV). Katalizatory, po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej, mogły być ponownie stosowane, a taka regeneracja nie miała znaczącego wpływu na jego efektywność (katalizator ozdyskiwano czterokrotnie). Wyniki badań nie przedstawiają jednoznacznego trendu i żaden z katalizatorów nie zapewniał najlepszych wyników dla wszystkich substratów. Mimo to, dla

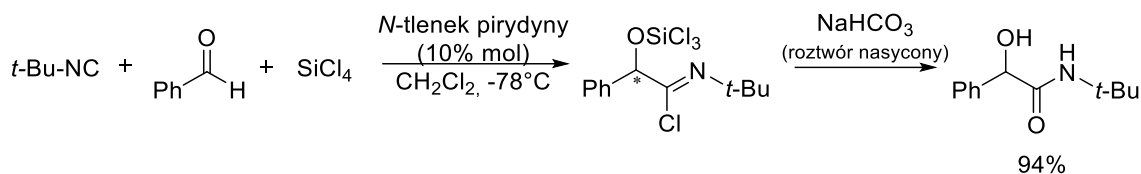
każdej reakcji zostały znalezione optymalne warunki, i tak w reakcji I najlepiej sprawdził się katalizator osadzony na poli(4-winylopirydynie) (25% usieciowania), podczas gdy dla reakcji II najefektywniejszym katalizatorem okazał się ten osadzony na poli(*N*-tlenku 4-winylopirydyny) (2% usieciowania). W obu reakcjach jednak nie udało się osiągnąć tak wysokiej wydajności jak w przypadku stosowania samego MTO, w przeciwieństwie do dwóch pozostałych reakcji. W reakcji III wszystkie wyniki były na podobnym poziomie (wydajności ~30%), a w reakcji IV zdecydowanie najlepiej działały katalizatory osadzone na poli(4-winylopirydynie), niezależnie od ich stopnia usieciowania. Z ich zastosowaniem osiągnęto konwersje wyższe niż 98%, co jest wynikiem 2-10 razy większym w porównaniu z innymi sprawdzonymi katalizatorami. Warto również zaznaczyć, że we wszystkich badanych reakcjach lepiej sprawdzał się katalizator z ligandem 2-(aminometylo)pirydyny, w porównaniu do tego osadzonego tylko w matrycy polistyrenowej.

N-tlenki pirydyny i 4-*N,N*-dimetyloaminopirydyny wykorzystano jako katalizatory reakcji aldolowej trimetylosililowego acetalu dimetyloketenu (**30**) z aldehydami. Reakcja najwydajniej przebiegała kiedy była prowadzona w DMF, a spośród różnych sprawdzonych dodatków, chlorek litu pozwolił na skrócenie czasu trwania reakcji z 23 do 5 godzin przy zachowaniu wydajności reakcji (80%). Do zbadania zakresu stosowalności użyto w roli katalizatora *N*-tlenku pirydyny, a w reakcji z **30** sprawdzono różne aromatyczne i niearomatyczne aldehydy (Schemat 26).⁹⁰ W prawie wszystkich przypadkach autorom pracy udało się dobrać warunki reakcji tak, aby przebiegała ona z wysoką wydajnością (15 przykładów, 44-96%).



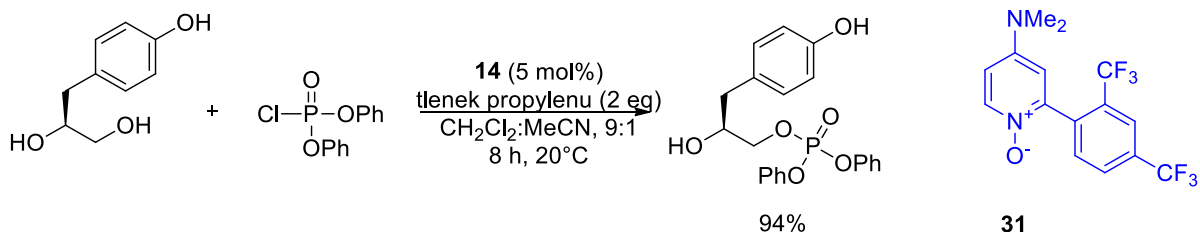
Schemat 26. Reakcja aldolowa trimetylosililowego acetalu dimetyloketenu (**30**), katalizowana *N*-tlenkiem pirydyny.

Klasyczna reakcja Passeriniego jest reakcją pomiędzy izonitrylem a ketonem lub aldehydem, w obecności kwasu karboksylowego. Prowadzi ona do α -acyloksykarboksamidów. W reakcji typu Passeriniego, będącą α -addycją izonitrylu do benzaldehydu za pośrednictwem SiCl₄ (słaby kwas Lewisa, stechiometryczna ilość), został wprowadzony *N*-tlenek pirydyny (zasada Lewisa, katalityczna ilość). Dzięki zdolności *N*-tlenków do aktywacji związków krzemowych, w wyniku reakcji otrzymano odpowiedni α -hydroksyamid z wysoką wydajnością 94% (Schemat 27).⁹¹



Schemat 27. Katalizowana *N*-tlenkiem pirydyny reakcja typu Passerini'ego.

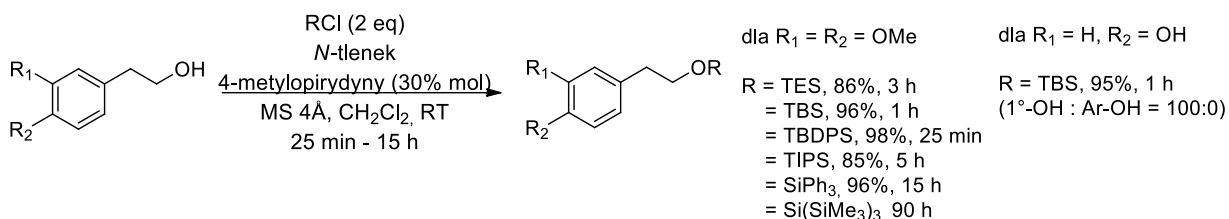
Wykazano, że *N*-tlenki 2-arylo-4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny mogą służyć jako katalizatory regioselektywnej fosforylacji aminokwasów i polioli. Najbardziej efektywny okazał się *N*-tlenek 2-(2,4-bistrifluorometylofenylo)-4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny (**31**). Jego zastosowanie okazało się być szczególnie korzystne w przypadku substratów podatnych na eliminację wody (np. Ser → dehydro-Ala). Także sprawdził się dobrze w przypadku kiedy wymagana była selektywna fosforylacja pierwszorzędowej lub fenolowej grupy hydroksylowej, podczas gdy obecna w związku była również drugorzędowa grupa OH (Schemat 28). Badania również pokazały, że *N*-tlenkowy katalizator **31** wykazuje selektywność dla monofosforylacji heptapeptydu, zawierającego reszty tyrozyny, seryny i treoniny, podobną do kinazy tyrozynowej. Grupa *N*-tlenkowych katalizatorów wykorzystanych w pracy, wykazuje zatem potencjał do zastosowania w otrzymywaniu fosfopeptydów.⁹²



Schemat 28. Reakcja regioselektywnej fosforylacji polioli.

Podstawione w pozycji 4 *N*-tlenki pirydyny, stosowane jako katalizatory, umożliwiają przeprowadzenie reakcji silylowania alkoholi. Grupa silylowa jest jedną z najczęściej stosowanych grup zabezpieczających grupy hydroksylowe. W literaturze można znaleźć różne metody eteryfikacji alkoholi z wykorzystaniem chlorków: trietylosililu (TESCl), *t*-butylodimetylosililu (TBSCl), *t*-butylodifenylosililu (TBDPSCl), czy triizopropylsililu (TIPSCl). Reakcje te przebiegają zwykle z wysokimi wydajnościami w momencie, w którym stosuje się dodatek aminy (np. imidazol lub trzeciorzędowe aminy jak Et₃N, czy DIPEA), mającej za zadanie wychwytywać tworzący się w trakcie reakcji mocny kwas.⁹³ W przypadku reakcji z wykorzystaniem *N*-tlenków pirydyny nie było konieczności stosowania aminy. Po optymalizacji procesu, autorom pracy udało się opracować efektywną metodę silylowania różnych pierwszo- i drugorzędowych alkoholi przy użyciu *N*-tlenku 4-metylopirydyny

i sproszkowanych sit molekularnych. Reakcja przebiegała w łagodnych warunkach prowadząc do odpowiednich eterów siliowych z wysoką wydajnością (17 przykładów, 80-98%). Dodatkowo dla substratów posiadających w swojej strukturze zarówno pierwszo-, jak i drugorzędowe grupy OH reakcja cechowała się wysoką regioselektywnością. W przypadku zarówno pochodnych węglowodanów, alifatycznych dioli, jak i pochodnych fenolu posiadających podstawnik hydroksyalkilowy, reakcji ulegała jedynie pierwszorzędowa grupa hydroksylowa (Schemat 29).⁹³



Schemat 29. Katalizowana *N*-tlenkiem 4-metylopirydyny reakcja siliowania alkoholi.

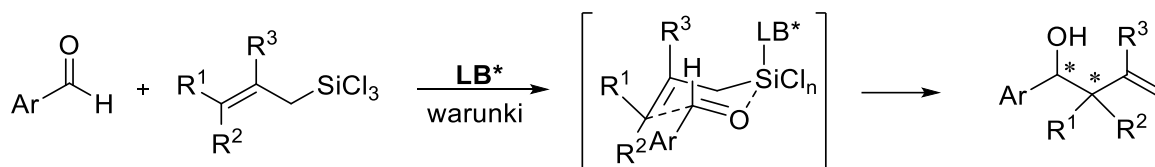
4.2 Chiralne heteroaromatyczne *N*-tlenki w katalizie asymetrycznej

Enancjoselektywna organokataliza to jeden z najszybciej rozwijających się obszarów badań współczesnej chemii organicznej. Dzieje się tak, ponieważ stwarza ona możliwość efektywnego zastąpienia enancjoselektywnych katalizatorów metalicznych cząsteczkami całkowicie organicznymi, przy czym wysoki poziom wydajność chemicznej i kontroli stereochemicznej jest zachowany.⁹⁴ Kluczem do sukcesu jest prostota strukturalna organokatalizatora, który powinien być znacznie łatwiej dostępny, niż jego organometaliczny odpowiednik. Wśród różnych katalizatorów będących zasadami Lewisa, te posiadające fragment *N*-tlenku pirydyny przyłączony do chiralnego szkieletu stanowią odrębną klasę wysoce aktywnych katalizatorów. Ich zaletą jest to, że są zdolne do wysokiej indukcji asymetrycznej zwykle w łagodnych warunkach reakcji. Od czasu pracy Nakajima i współpracowników z 1998 roku,⁹⁵ przedstawiającej, osiowo chiralne *N,N'*-ditlenki 2,2'-bipirydyny jako efektywne katalizatory w asymetrycznej reakcji allilowania, zastosowanie *N*-tlenków przyciągnęło znaczną uwagę. Obserwowany wzrost zainteresowania chiralnymi *N*-tlenkami można wyjaśnić ich przewagą nad katalizatorami metalicznymi, biorąc pod uwagę ekonomię, uciążliwość dla środowiska oraz stabilność na powietrzu, czy w warunkach reakcji.⁹⁶ *N*-Tlenki mogą działać jako donory pary elektronowej, zapewniając odpowiednie środowisko elektronowe w stanie przejściowym podczas reakcji. Ponadto, nukleofilowość atomu tlenu w *N*-tlenkach, w połączeniu z wysokim powinowactwem krzemu do tlenu, stanowią idealne połączenie właściwości dla rozwoju metod syntetycznych opartych na

nukleofilowej aktywacji reagentów krzemoorganicznych. W literaturze można znaleźć przykłady wykorzystania *N*-tlenków w roli wydajnych organokatalizatorów w reakcjach: allilowania,^{1,96-98} wprowadzania ugrupowania propargilowego⁹⁹ lub allenowego,¹⁰⁰ a także otwierania pierścienia w *mezo*-epoksydach,¹⁰¹⁻¹⁰⁴ reakcji aldolowej,^{20,105} czy redukcji ketimin^{106,107}. Znalazły one zastosowanie nie tylko jako organokatalizatory, ale również jako chiralne ligandy w związkach kompleksowych metali katalizujących reakcję addycji Michaela,¹⁰⁸ czy nitroaldolową.^{109,110} W związku z tym, w niniejszym rozdziale zostaną opisane przykłady zarówno dla pierwszego, jak i drugiego przypadku wykorzystania *N*-tlenków w reakcjach katalitycznych. Ze względu na znacznie większą ilość *N*-tlenkowych organokatalizatorów, opisywane w tej sekcji związki postanowiono podzielić ze względu na rodzaj reprezentowanej przez nie chiralności, określanej jako chiralność: osiowa, punktowa, helikalna i planarna. Dzięki temu, oprócz omówienia przykładów zastosowania, zostanie zaprezentowana także korelacja struktury *N*-tlenków z ich możliwościami do kontrolowania stereochemicznego przebiegu reakcji.

4.2.1 *N*-tlenki w roli organokatalizatorów

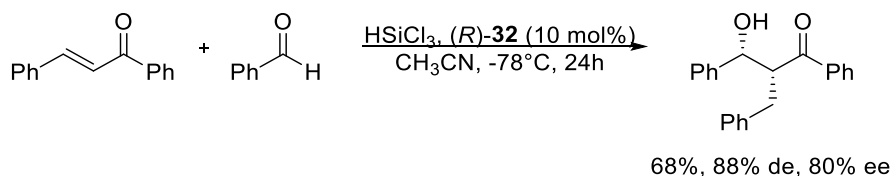
Heteroaromatyczne *N*-tlenki można zaliczyć do silnych zasad Lewisa ze względu na polaryzację wiązania N^+-O^- .¹¹¹ Są one w stanie aktywować wiązanie C-Si w związkach halosilanowych (będących kwasami Lewisa), dlatego też doskonale sprawdzają się one w reakcjach allilowania i krotylowania aldehydów alliltrichlorosilanami. Reakcje te w ogólności są nazywane reakcjami typu Sakurai-Hosomi-Denmark'a (Schemat 30), a reakcja allilowania stała się najpopularniejszą reakcją testową dla nowych *N*-tlenkowych organokatalizatorów.^{1,96-98} Dobrą selektywność w powyższych reakcjach, uzyskuje się gdy katalizator umożliwia przebieg reakcji poprzez zamknięty, cykliczny stan przejściowy typu krzeselkowego z udziałem hiperwalencyjnych związków krzemoorganicznych, jak pokazano na Schemacie 30. Otrzymywane w ten sposób alkohole homoallilowe odgrywają niezwykle ważną rolę w syntezie organicznej. Najczęściej są one wykorzystywane w syntezie licznych produktów naturalnych jako bloki budulcowe, ale także w syntezie związków mogących być potencjalnymi lekami oraz innych funkcjonalnych cząsteczek.^{97,112-116}



Schemat 30. Reakcja typu Sakurai-Hosomi-Denmark'a, z przedstawionym cyklicznym stanem przejściowym typu krzeselkowego.

4.2.1.1 *N*-tlenki oraz *N,N'*-ditlenki z chiralnością osiową

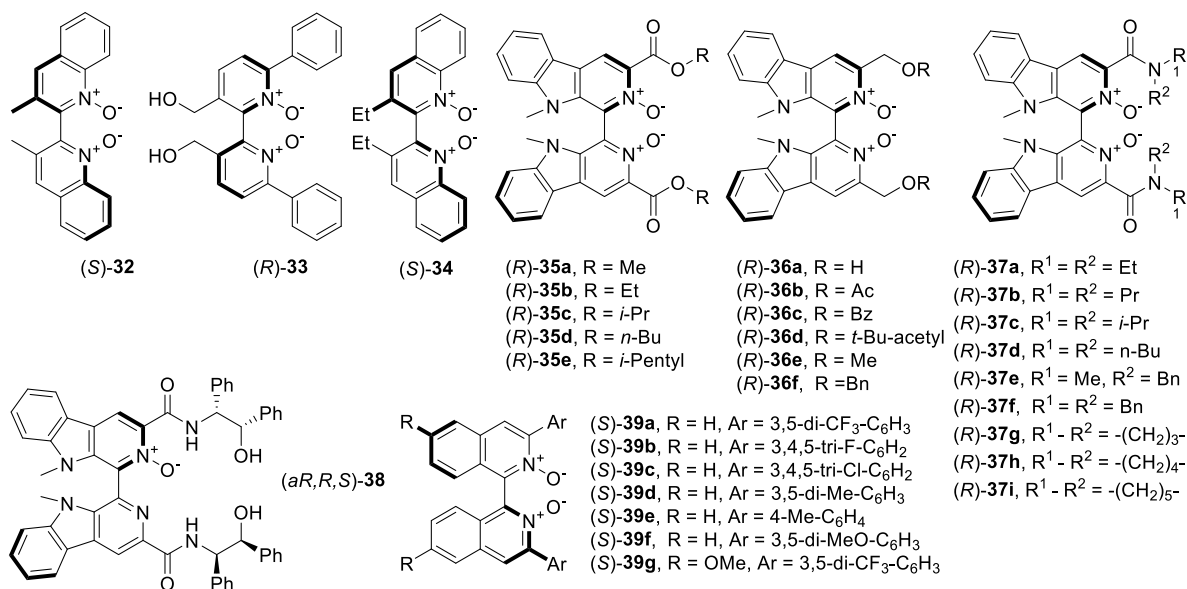
Pierwsze wzmianki o *N*-tlenkach i ich katalitycznych zastosowaniach w syntezie asymetrycznej dotyczyły związków o chiralności osiowej, opracowanych przez grupę Nakajimy.⁹⁵ Początkowo związki *N,N'*-ditlenkowe były oparte na szkieletach: 4,4'-bichinolinowym (**32**, Rysunek 5) i 2,2-bipirydynowym (**33**), które badane były również przez Fenga i współpracowników.¹¹⁷ Nieco później, Kotora i inni zsyntezowali *N*-tlenki bazujące na szkieletach: tetrahydroizochinolinowym¹¹⁸ i bis(tetrahydroizochinolinowym),^{19,119} które będą szerzej omawiane w rozdziale dotyczącym związków łączących chiralność osiową i centryczną (rozdział 4.2.1.3). Warto podkreślić, że katalizatory **32** i **33** dają, jedne z najwyższych wyników (zarówno pod względem wydajności, jak i enancjoselektywności) w reakcji allilowania benzaldehydu za pomocą allilotrichlorosilanu (odpowiednio 85%, 88% ee (*R*) i 95%, 84% ee (*S*)). *N,N'*-Ditlenek bichinolini (*R*)-**32** wykazał dobrą aktywność oraz selektywność również w reakcji aldolowej chalkonu i benzaldehydu w obecności trichlorosilanu (Schemat 31). W wyniku reakcji uzyskano *syn* produkt o nadmiarze enancjomerycznym sięgającym 80%.¹⁰⁵ Zastosowanie analogu zawierającego grupy etylowe zamiast metylowych (**34**, Rysunek 5) jako organokatalizatora (10 mol%) w allilowaniu 4-metoksybenzaldehydu pozwoliło otrzymać chiralny produkt o wysokiej czystości enancjomerycznej (92% ee) z zadowalającą wydajnością 66%.¹²⁰ Wynik ten nieznacznie przewyższa rezultat uzyskany z zastosowaniem **32**.



Schemat 31. Reakcja aldolowa chalkonu i benzaldehydu w obecności trichlorosilanu.

Szereg chiralnych *N,N'*-ditlenków opartych na szkielecie 1,1'-biskarbonyli **35** i **36** został opracowany przez grupę Zhu.^{121,122} Zastosowanie tych związków jako katalizatorów w reakcji allilowania benzaldehydów skutkowało ilościowym otrzymaniem produktu reakcji w przypadku wszystkich typów katalizatorów. Dla katalizatorów **35** również

enancjoselektywność reakcji była wysoka (95% ee), natomiast w przypadku **36** wyniki były umiarkowane (do 82% ee). Otrzymane rezultaty sugerują zatem, że istotną rolę w stereoselektywnym przebiegu reakcji odgrywają grupy estrowe katalizatora. Katalizatory **35a** i **35c** zostały wybrane do sprawdzenia zakresu stosowalności w allilowaniu podstawionych benzaldehydów i aldehydów alifatycznych, a uzyskane wyniki zabrano w Tabeli 1 (str. 61).

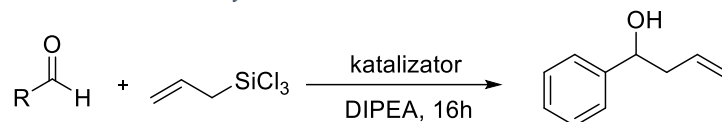


Rysunek 5. *N*-tlenki posiadające chiralność osiową (katalizator (a*R,R,S*)-37, który posiada także chiralność punktową został tu umieszczony ze względu na podobieństwo strukturalne).

Niezależnie od substratu, dla obu katalizatorów, użytych w ilości 1 mol%, otrzymywano wysoką enancjoselektywność (odpowiednio 13 przykładów, 91-97% ee lub 17 przykładów, 88-99% ee) oraz umiarkowaną do wysokiej wydajność (do 92%). Wyniki jednoznacznie pokazują, że *N,N'*-ditlenkowe katalizatory oparte na szkielecie 1,1'-biskarbonyli są bardzo uniwersalne i mogą być stosowane do różnych typów substratów, zarówno tych z grupami elektronodonorowymi, jak i elektronoakceptorowymi. Otrzymane alkohole homoallilowe (z wyjątkiem tych otrzymanych z 2,6-dichlorobenzaldehydu i 3-fenylpropanalu) miały konfigurację (*S*), a więc przeciwną do konfiguracji użytych katalizatorów (patrz Rysunek 5). Katalizatory **35a** i **35c** sprawdzono także w reakcjach allilowania różnymi, podstawionymi allilotrichlorosilanami np. pochodną krotylu (R₁ = Me, R₂ = R₃ = H, Schemat 30). Generalnie uzyskano wysokie wartości ee (do 96%), ale niskie do umiarkowanych wydajności (19-88%). Stosunek produktów *syn/anti* był taki sam jak stosunek izomerów *Z/E* w użytym substracie. Z wyjątkiem reakcji z pochodną krotylu, we wszystkich pozostałych reakcjach nieco wyższe wydajności uzyskiwano stosując katalizator **35c**, jednak wartości ee, uzyskane dla obu katalizatorów, były podobne. Dla katalizatora **35c** zbadano również wpływ rozpuszczalnika

oraz temperatury prowadzenia reakcji. Enancjoselektywność była zadowalająca dla wszystkich użytych rozpuszczalników (85-95% ee), ale całkowitą konwersję obserwowano jedynie w przypadku użycia CH₂Cl₂, czy CH₃CN. Dla takich rozpuszczalników jak THF, toluen, EtOAc, Et₂O konwersja nie przekraczała 10%. Synteza katalizatorów **35** i **36** wymaga jednak 8-miu etapów i chociaż jest ona prowadzona z wykorzystaniem prostych i zwykle wysokowydajnych transformacji (ok. 90%), to ogólna wydajność ich otrzymywania mieści się w zakresie 30-50%.

Zhu i współpracownicy zsyntezowali również *N,N'*-ditlenkowe pochodne oparte na szkielecie 1,1'-biskarboliny posiadające drugorzędowe grupy amidowe **37** (Rysunek 5).^{107,123} Po wykonaniu optymalizacji na testowej reakcji allilowania benzaldehydu allilotrichlorosilanem, stwierdzono, że odpowiednim rozpuszczalnikiem jest dichlorometan, a jak się spodziewano, nadmiar enancjomeryczny był silnie zależny od temperatury reakcji – końcowo dobrane warunki reakcji to CH₂Cl₂, -80°C, 20h. Najlepsze wyniki zaobserwowano dla katalizatorów **37g** (84% ee) i **37h** (87% ee), które zawierały odpowiednio fragmenty 4- i 5-cioczłonowych cyklicznych amidów. Najwyższą enancjoselektywność dla **37h** uzyskano stosując 1 mol% katalizatora. Przy innych zastosowanych ilościach: 0.1, 0.5, 5 lub 10 mol% enancjoselektywność była niższa. Katalizator **37h** użyto w serii reakcji z różnymi aldehydowymi substratami. Otrzymane wyniki zarówno wydajności, jak i enancjoselektywności były generalnie dobre do doskonałych (13 przykładów, 85-97%, 40-96% ee). Katalizator **37h** był mało efektywny jedynie w przypadku aldehydów alifatycznych (Tabela 1, wiersze 31, 32). Autorzy zdecydowali się również na zbadanie wpływu na przebieg reakcji pozycji podstawienia w pochodnych benzaldehydu. Najczęściej porównywano *m*- i *p*-podstawione benzaldehydy. W przypadku grup elektronoakceptorowych wyższą enancjoselektywność obserwowano gdy podstawnik znajdował się w pozycji 3 (Tabela 1, wiersze 7,10). Odmienna sytuacja miała miejsce w przypadku grupy metoksyłowej, należącej do grup elektronodonorowych. W badaniach zastosowano wszystkie izomery metoksybenzaldehydu i dla każdego z nich otrzymano produkt z wysoką wydajnością (86-90%), ale enancjoselektywność rosła w szeregu: *o*-, *m*-, *p*-metoksybenzaldehyd (odpowiednio 67, 83, 94% ee, Tabela 1, wiersze 2, 6, 11). Wszystkie otrzymane alkohole homoallilowe miały konfigurację *R*, a więc taką samą jak zastosowany katalizator. Porównanie wyników otrzymanych przy zastosowaniu w roli katalizatora **37h** z wyżej opisanymi wynikami uzyskanymi dla strukturalnie podobnych katalizatorów **35a** i **35c**, a także pochodnymi *N,N'*-ditlenku 1,1'-biizochinoliny **39**, które zostaną omówione poniżej, przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Asymetryczne allilowanie aldehydów allilotrichlorosilanem katalizowane różnymi *N*-tlenkami.

Lp.	R	katalizator, wydajność [%], ee [%]					
		(<i>R</i>)- 35a ^a [122] ¹²²	(<i>R</i>)- 35c ^a [121] ¹²¹	(<i>R</i>)- 37h ^a [123] ¹²³	(<i>S</i>)- 39a ^b [124] ¹²⁴	(<i>S</i>)- 39g ^b [124] ¹²⁴	(<i>S,S</i>)- 43i ^c [125] ¹²⁵
		1 mol%			0.05 mol%		20 mol%
1	Ph	88, 95 (<i>S</i>)	79, 95 (<i>S</i>)	85, 87 (<i>R</i>)	64, 88 (<i>R</i>)	-	87, 83 (<i>S</i>)
2	2-MeO-C ₆ H ₄	-	-	86, 67 (<i>R</i>)	85, 86 (<i>R</i>)	-	95, 80 (<i>S</i>)
3	2-Cl-C ₆ H ₄	-	-	-	58, 75 (<i>R</i>)	69, 82 (<i>R</i>)	-
4	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	75, 86 (<i>R</i>)	-	-
5	2-F-C ₆ H ₄	71, 95 (<i>S</i>)	76, 94 (<i>S</i>)	-	56, 80 (<i>R</i>)	76, 80 (<i>R</i>)	-
6	3-MeO-C ₆ H ₄	-	80, 97 (<i>S</i>)	90, 83 (<i>R</i>)	80, 94 (<i>R</i>)	-	-
7	3-Cl-C ₆ H ₄	74, 97 (<i>S</i>)	74, 96 (<i>S</i>)	80, 82 (<i>R</i>)	47, 78 (<i>R</i>)	70, 82 (<i>R</i>)	-
8	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	-	-	81, 94 (<i>R</i>)	-	-
9	3-Br-C ₆ H ₄	-	-	-	48, 80 (<i>R</i>)	62, 80 (<i>R</i>)	-
10	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	80, 93 (<i>S</i>)	97, 96 (<i>R</i>)	-	-	-
11	4-MeO-C ₆ H ₄	75, 99 (<i>S</i>)	83, 99 (<i>S</i>)	88, 94 (<i>R</i>)	90, 96 (<i>R</i>)	71, 94 ^d (<i>R</i>)	84, 87 (<i>S</i>)
12	4-Cl-C ₆ H ₄	77, 97 (<i>S</i>)	77, 96 (<i>S</i>)	85, 76 (<i>R</i>)	62, 86 (<i>R</i>)	-	98, 76 (<i>S</i>)
13	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	74, 95 (<i>S</i>)	75, 95 (<i>S</i>)	90, 76 (<i>R</i>)	76, 96 (<i>R</i>)	-	-
14	4-F-C ₆ H ₄	76, 97 (<i>S</i>)	-	88, 73 (<i>R</i>)	-	-	-
15	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	-	83, 88 (<i>S</i>)	95, 86 (<i>R</i>)	-	-	47, 25 (<i>S</i>)
16	2,4-di-MeO-C ₆ H ₃	-	-	-	85, 96 (<i>R</i>)	-	-
17	3,4-di-MeO-C ₆ H ₃	-	87, 96 (<i>S</i>)	-	-	-	81, 94 (<i>S</i>)
18	2,6-di-Cl-C ₆ H ₃	87, 97 (<i>R</i>)	82, 97 (<i>R</i>)	-	-	-	-
19	2-furyl	-	-	-	52, 56 (<i>R</i>)	-	52, 93 (<i>R</i>)
20	2-tiofenyl	83, 97 (<i>S</i>)	80, 98 (<i>S</i>)	-	81, 96 ^e (<i>R</i>)	-	-
21	2-tienyl	-	-	-	-	-	71, 92 (<i>R</i>)
22	3-tienyl	-	-	-	-	-	67, 89 (<i>S</i>)
23	1-naftyl	82, 96 (<i>S</i>)	85, 97 (<i>S</i>)	-	79, 94 (<i>R</i>)	-	-
24	2-naftyl	-	88, 93 (<i>S</i>)	87, 76 (<i>R</i>)	-	-	-
25	9-antryl	-	-	-	-	-	62, 92 (<i>S</i>)
26	<i>N</i> -acetylo-3-indolyl	-	-	-	72, 98 ^f (<i>R</i>)	-	-
27	piperonyl	-	-	-	77, 96 (<i>R</i>)	-	58, 81 (<i>S</i>)
28	<i>E</i> -PhCH=CH	90, 91 (<i>S</i>)	92, 93 (<i>S</i>)	-	84, 92 (<i>R</i>)	-	37, 71 (<i>S</i>)
29	<i>E</i> -PhCH=C(CH ₃)	-	-	-	79, 96 (<i>R</i>)	-	-
30	<i>E</i> -PhCH=C(Br)	-	-	-	96, 98 ^f (<i>R</i>)	-	-
31	PhCH ₂ -CH ₂	73, 92 (<i>R</i>)	64, 92 (<i>R</i>)	NP ^g ,41 (<i>R</i>)	-	-	-
32	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	53, 97 (<i>S</i>)	50, 92 (<i>S</i>)	NP ^g ,40 (<i>R</i>)	-	-	64, 33 (<i>S</i>)

^a Reakcje prowadzono w DCM w temperaturze -80°C.

^b Reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników - 1.0M w MeCN:THF, 3:1 w temperaturze -40°C.

^c Reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników - CHCl₃: Cl₂(CH)₂Cl₂, 1:1 w temperaturze -78°C, przez 24 h, z dodatkiem Bu₄N⁺T⁻.

^d 2.5 h.

^e 0.5 mol%.

^f 0.1 mol%, 71 h.

^g Nie podano w [123].¹²³

Symetrycznie podstawione pochodne *N,N'*-ditlenku 1,1'-biizochinoliny posiadające chiralność osiową **39**, zostały opracowane przez Takenaka i Peverati'ego. Do otrzymania tych katalizatorów, wykorzystano szereg prostych transformacji, jednak w całości synteza obejmowała 5 etapów, a wydajność ogólna oscylowała w granicach 20-30%.¹²⁴ Ich aktywność katalityczną sprawdzono w reakcji allilowania 4-metoksybenzaldehydu allilotrichlorosilanem.

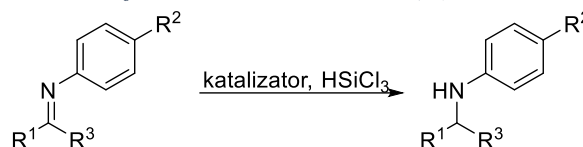
Zastosowanie już 0.1 mol% katalizatora pozwoliło uzyskać 83-96% konwersji z enancjoselektywnością sięgającą 96%. Katalizatory, które sprawdziły się najlepiej (**39a**, **39b**, **39d**) zostały użyte również w reakcji z aldehydem cynamonowym. W tym przypadku najbardziej efektywny okazał się katalizator **39a** (posiadający dwa podstawniki bis(3,5-trifluorometylo)fenolowe), który pozwolił otrzymać odpowiedni alkohol homoallilowy z 84% wydajnością i 92% ee. Uzyskane wyniki były doskonałe nawet przy zastosowaniu katalizatora w ilości 0.05 mol%, zarówno dla podstawionych aldehydów aromatycznych, heteroaromatycznych, jak i alifatycznych pod warunkiem, że substraty te były „bogate w elektrony”. Stwierdzono, że **39a** jest mniej reaktywny i mniej selektywny dla aldehydów podstawionych halogenami. Biorąc pod uwagę fakt, że bogate w elektrony katalizatory będące zasadami Lewisa są zwykle bardziej reaktywne w reakcji ze związkami halosilanowymi, autorzy postanowili przygotować związek **39g**, posiadający nie tylko dwie grupy bis(3,5-trifluorometylo)fenolowe (jak w **39a**), ale również dwie elektronodonorowe grupy metoksykowe w pozycjach 6 i 6' szkieletu bis(izochinolinowego). Związek ten okazał się być jednak tylko nieznacznie lepszym katalizatorem w reakcji allilowania halogenowanych aldehydów. Jego zastosowanie zwiększyło wydajność, jednakże enancjoselektywność pozostała niezmienną lub tylko nieznacznie zwiększona (Tabela 1, wiersze 3, 5, 7, 9, 11).¹²⁴

Zhu i współpracownicy zbadali katalizatory **37b-e** i **37h-i** także w enancjoselektywnym hydrosililowaniu ketimin (Tabela 2).¹⁰⁷ Wszystkie badane *N,N'*-ditlenki były efektywne i po 16 h (przy 10 mol% użytego katalizatora) dla wszystkich reakcji nie obserwowano już w mieszaninie reakcyjnej substratu. Enancjoselektywność procesów była jednak umiarkowana (6 przykładów, 42-77% ee). Po optymalizacji warunków reakcji (1 mol% katalizatora, w CH₂Cl₂, w 0°C) katalizator **37i**, jako najbardziej efektywny, zastosowano do redukcji różnych ketimin (11 przykładów). Uzyskane wydajności we wszystkich przypadkach były bardzo wysokie (95-99%), natomiast enancjoselektywność wynosiła do 85% ee. Wyższą enancjoselektywność obserwowano, gdy R¹ był pierścieniem aromatycznym podstawionym grupą elektronodonorową (schemat reakcji powyżej Tabeli 2.). Jeżeli podstawnik fenyłowy R¹ posiadał podstawniki elektronoakceptorowe, indukcja asymetryczna była niższa. Z wyjątkiem trzech przykładów (Tabela 2, wiersz 7, 11, 13), otrzymane produkty miały konfigurację *S*, przeciwną do konfiguracji zastosowanego katalizatora.

Kolejną modyfikacją zaprezentowaną przez tą samą grupę badawczą był *N*-tlenek **38**, z ugrupowaniem hydroksyamidowym, posiadającym dodatkowe centrum stereogeniczne.¹⁰⁶ Celem było polepszenie otrzymanych wyników we wcześniej badanej reakcji redukcji ketimin.

Po zastosowaniu **38** wyniki rzeczywiście uległy poprawie i w wielu przypadkach były one doskonałe (14 przykładów, 94-98%, 75-96% ee), czyniąc ten katalizator nieco bardziej efektywnym niż **37i**. Porównanie efektywności katalitycznej omawianych katalizatorów zostało przedstawione w Tabeli 2. Choć zastosowanie **38** dało porównywalne wydajności i lepszą enancjoselektywność w omawianej reakcji, to wymagał on zastosowania większej ilości w porównaniu z **37i** (20 mol% do 1 mol%).

Tabela 2. Enancjoselektywna redukcja ketimin katalizowana (*R*)-**37i** oraz **38**.



Lp.	R ¹ , R ² , R ³	katalizator, wydajność [%], ee [%]	
		(<i>R</i>)- 37i ^a , 1 mol% [107] ¹⁰⁷	38 ^b , 20 mol% [106] ¹⁰⁶
1	Ph, H, Me	97, 83 (<i>S</i>)	95, 93 (<i>S</i>)
2	4-F-C ₆ H ₄ , H, Me	98, 68 (<i>S</i>)	98, 95 (<i>S</i>)
3	4-Cl-C ₆ H ₄ , H, Me	97, 71 (<i>S</i>)	97, 94 (<i>S</i>)
4	4-Br-C ₆ H ₄ , H, Me	96, 80 (<i>S</i>)	96, 93 (<i>S</i>)
5	4-Br-C ₆ H ₄ , MeO, Me	-	98, 76 (<i>S</i>)
6	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ , H, Me	-	95, 84 (<i>S</i>)
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ , H, Me	96, 67 (<i>R</i>)	95, 78 (<i>S</i>)
8	4-MeO-C ₆ H ₄ , H, Me	95, 85 (<i>S</i>)	94, 77 (<i>S</i>)
9	Ph, MeO, Me	97, 75 (<i>S</i>)	97, 96 (<i>S</i>)
10	Ph, EtO, Me	97, 82 (<i>S</i>)	95, 94 (<i>S</i>)
11	Ph, Me, Me	99, 84 (<i>R</i>)	95, 93 (<i>S</i>)
12	Ph, Et, Me	97, 71 (<i>S</i>)	95, 89 (<i>S</i>)
13	Ph, Br, Me	98, 71 (<i>R</i>)	98, 75 (<i>S</i>)
14	Ph, H, Et	95, 81 (<i>S</i>)	95, 94 (<i>S</i>)

^a Reakcje prowadzono w CH₂Cl₂, w 0°C, przez 16 h

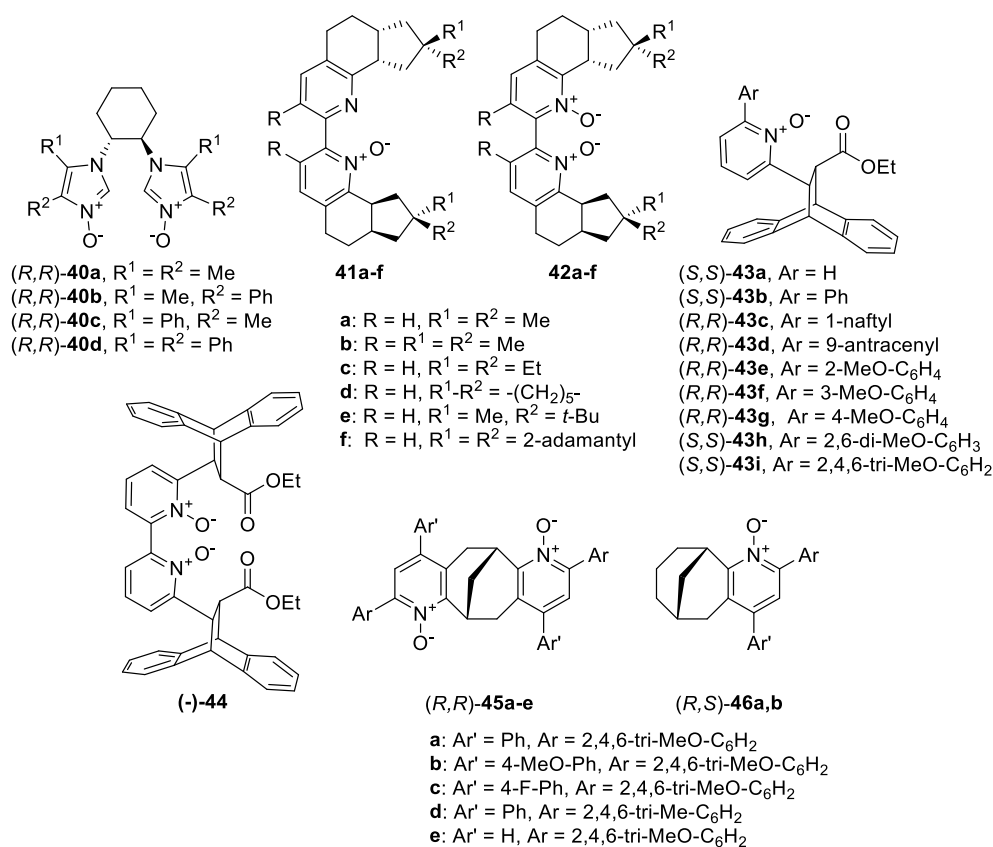
^b Reakcje prowadzono w CHCl₃, w RT, przez 4 h

4.2.1.2 *N*-tlenki z chiralnością punktową

W ciągu ostatniej dekady sporo uwagi zostało poświęcone związkom posiadającym centrum chiralności. Warto tutaj wspomnieć o pracy Mlostonia i Jurczaka z 2009 roku,¹²⁶ w której przedstawiono nowe chiralne *C*₂-symetryczne *N*-tlenki bisimidazoli **40** (Rysunek 6), otrzymane z *trans*-1,2-diaminocykloheksanu. W ten sposób przełamano tendencję do stosowania katalizatorów opartych na *N*-tlenkach pirydyny lub bipyridyny. Wstępne sprawdzenie katalizatorów w reakcji benzaldehydu z allilotrchlorosilanem pokazało, że obecność grupy fenyłowej w pierścieniu imidazolowym (R² w **40b**) wpływa pozytywnie na wydajność reakcji (3 przykłady, 84-86%). Nieoczekiwanie, wprowadzenie dwóch podstawników fenyłowych (**40d**), tylko nieznacznie zwiększyło enancjoselektywność (z 43% ee do 53% ee). Spowodowało ono jednak odwrócenie konfiguracji absolutnej

otrzymanego alkoholu homoallilowego. W celu poprawy uzyskanych wyników autorzy pracy przeprowadzili szereg reakcji w różnych temperaturach, oraz z użyciem różnych ilości katalizatora. Najlepsze rezultaty (90%, 64% ee) uzyskali w temperaturze 0°C i z zastosowaniem 10 mol% (*R,R*)-**40d**. Dla zoptymalizowanych warunków, sprawdzono także zakres stosowalności katalizatora. Wyższą enancjoselektywność obserwowano dla *m*-podstawionych, niż dla *o*-podstawionych benzaldehydów. Z kolei największą indukcję asymetryczną osiągnięto, kiedy w roli substratów występowały aldehydy heteroaromatyczne, takie jak furfural (76% ee), czy tiofeno-2-karboksyaldehyd (80% ee).

Grupa Boyd'a przedstawiła ścieżkę otrzymywania *N*-tlenkowych oraz *N,N'*-ditlenkowych pochodnych bipirydyny (odpowiednio **41** i **42**) pokazanych na Rysunku 6.¹²⁷ Stwierdzono, że reakcja allilowania przebiega wolniej w przypadku zastosowania mono



Rysunek 6. *N*-tlenki posiadające chiralność punktową.

N-tlenków, dlatego też reakcje z ich użyciem prowadzono w wyższych temperaturach (0°C lub -40°C, 24h), w porównaniu z reakcjami katalizowanymi *N,N'*-ditlenkami (-78°C, 12h). W związku z prowadzeniem reakcji w różnych warunkach, mimo że zarówno mono *N*-tlenki, jak i *N,N'*-ditlenki były wykorzystane w reakcji allilowania tych samych aldehydów za pomocą allilotrichlorosilanu, trudno porównywać między sobą przedstawione w pracy wyniki. Lepszą

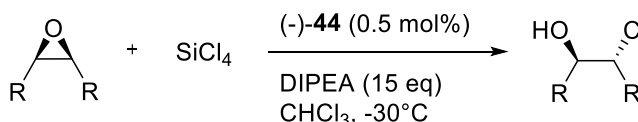
enancjoselektywność obserwowano podczas allilowania 4-metoksybenzaldehydu jako substratu stosując albo *N*-tlenki **41** (56-86% ee), albo odpowiednie *N,N'*-ditlenki **42** (59-80% ee), w porównaniu do allilowania benzaldehydu (odpowiednio 24-35% ee i 14-26% ee). Pomimo wyraźnej różnicy w enancjoselektywności omawianych reakcji, ich wydajności nie różniły się znacznie i mieściły się najczęściej w zakresie 30-40% dla *N*-tlenków **41** (z wyjątkiem **41a** – 60-72%) oraz 50-60% dla *N,N'*-ditlenków **42**. Najwyższą enancjoselektywność uzyskano kiedy w roli katalizatora użyto **41b** (86% ee) lub **42a** (80% ee).

Chiralne struktury o sztywnym szkielecie, posiadające duże steryczne grupy przyłączone do fragmentu *N*-tlenkowego, zostały przedstawione w 2012 roku przez Ramanathana i współpracowników.¹²⁵ Cykloaddycja antracenu i (E)-3-(2-pirydylo)-propenu etylu, a następnie rozdzielenie enancjomerów przy użyciu kwasu L-(+)-winowego oraz utlenienie *m*-CPBA pozwoliło otrzymać *N*-tlenek **43a**, z dobrą wydajnością ogólną 69%. Tak otrzymany *N*-tlenek poddano dalszej transformacji w celu otrzymania chloropochodnej stanowiącej odpowiedni materiał wyjściowy do reakcji sprzęgania z kwasami boronowymi. Otrzymane związki ponownie utleniono *m*-CPBA otrzymując 9 nowych, chiralnych pochodnych **43b-i**, z ogólnymi wydajnościami 30-40%. Wszystkie otrzymane *N*-tlenki użyto w reakcji allilowania 4-metoksybenzaldehydu (20 mol% katalizatora w temperaturze -40°C), stwierdzając, że zastosowanie bogatego w elektrony katalizatora skutkuje uzyskaniem wyższej enancjoselektywności reakcji, w których substratami są aldehydy z grupami elektronodonorowymi. Obecność grup alkilowych lub aryłowych w pozycjach 2 i/lub 6 pierścienia pirydynowego zmniejsza nukleofilowość odpowiedniego *N*-tlenku. W poszukiwaniu większej aktywności i selektywności przygotowano szereg katalizatorów, w których do pierścienia pirydynowego został przyłączony w pozycji 6 pierścień benzenowy z bogatymi w elektrony podstawnikami metoksyłowymi **43e-i**. Po zoptymalizowaniu warunków, reakcje prowadzono w mieszaninie rozpuszczalników CHCl₃ i 1,1,2,2-tetrachloroetan (w stosunku 1:1), a temperaturę obniżono z -40°C do -78°C. Najbardziej efektywnym katalizatorem okazał się być związek **43i**, dla którego osiągnięto 84% wydajności i 87% ee w przypadku allilowania 4-metoksybenzaldehydu oraz 81% i 94% ee dla 3,4-dimetoksybenzaldehydu (Tabela 1, str. 61, wiersze 11, 17). W porównaniu z wcześniej opisanymi katalizatorami **35a,c** i **39a,g**, dla **43i** konieczne było zastosowanie go w większej ilości (20 mol%, wyniki zestawione w Tabeli 1.). Niewątpliwą zaletą **43i** jest możliwość stosowania go do nietypowych substratów. Wysoką enancjoselektywność uzyskano w przypadku allilowania aldehydów heterocyklicznych i wielopierścieniowych (Tabela 1,

wiersze 19, 21, 25). Dla pozostałych zastosowanych aldehydów wyniki były raczej umiarkowane.

Grupa Ramanathana przetestowała również wszechstronność przygotowanych *N*-tlenków, używając ich jako aktywujących zasad Lewisa w połączeniu z SiCl_4 w reakcji desymetryzacji *mezo*-epoksydów.¹⁰⁴ Katalizatory **43** zastosowane w reakcji z epoksydem *cis*-stilbenowym (*cis*-2,3-difenylooksiran) były mało selektywne (**43a** dawał 32% ee, **43b** – 5% ee, a **43i** – 42% ee). Natomiast C_2 -symetryczny, chiralny *N,N'*-ditlenek bipyridyny **44** o podobnym sztywnym szkielecie bicyklicznym, już w początkowych próbach pozwolił otrzymać produkt z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (89% ee). Po optymalizacji ustalono, że najlepsze warunki dla reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego w *mezo*-epoksydach to 0.5 mol% katalizatora w temperaturze -30°C , przez 70 minut, w CHCl_3 , z 15-krotnym nadmiarem DIPEA (schemat reakcji powyżej Tabeli 3.). Wyniki zastosowania (-)-**44** do enancjoselektywnej desymetryzacji różnych *mezo*-epoksydów zebrano w Tabeli 3. Najlepszy rezultat osiągnięto otwierając pierścień tlenku *cis*-stilbenu (94% wydajności, 93% ee, Tabela 3, wiersz 1). Z kolei w przypadku jednego z bardziej wymagających substratów, jakim jest tlenek cyklooktenu (Tabela 3, wiersz 7) udało się otrzymać odpowiednią chlorohydrnę z 84% wydajnością i 69% ee, co jest lepszym wynikiem, w porównaniu do rezultatów uzyskanych przy użyciu *N,N'*-ditlenków bis(tetrahydroizochinoliny) jako katalizatorów (56% ee).¹⁰²

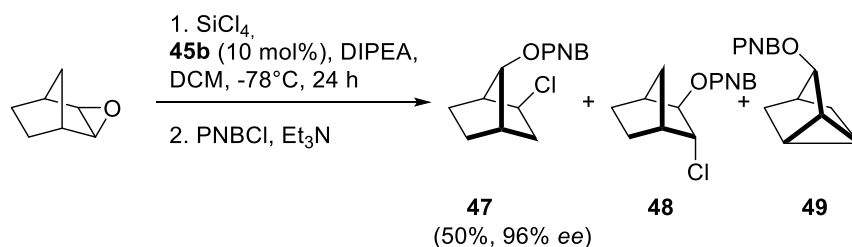
Tabela 3. Reakcja desymetryzacji *mezo*-epoksydów SiCl_4 , katalizowana (-)-**44**.¹⁰¹



Lp.	R	Czas [min]	Wydajność [%]	ee [%]	Konfiguracja
1	Ph	120	94	93	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>
2	3-MeO-C ₆ H ₄	90	96	89	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>
3	4-Me-C ₆ H ₄	105	92	89	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
4	4-F-C ₆ H ₄	180	97	78	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
5	-(CH ₂) ₃ -	45	67	22	-
6	-(CH ₂) ₄ -	60	65	42	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>
7	-(CH ₂) ₆ -	90	84	69	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>

Zupełnie innego typu chiralne *N*-tlenki zaprezentowali Stoničius i Neniškis. Autorzy zaprojektowali struktury, zawierające dwie 2,4-diarylopodstawione jednostki *N*-tlenkowe **45** przyłączone do chiralnego szkieletu bicyklo[3.3.1]nonanu oraz odpowiednie monofunkcyjne kongenery **46** (Rysunek 6).¹⁰¹ Ich synteza opierała się na trzyetapowej reakcji, polegającej na

addycji Michaela, po której następowała reakcja cyklizacji. Na końcu przeprowadzano utlenianie otrzymanych prekursorów przy użyciu *m*-CPBA. Otrzymane katalizatory niezbyt dobrze spisały się w reakcji allilowania benzaldehydu allilotrichlorosilanem, za to nieco lepiej w enancjoselektywnej reakcji desymetryzacji *mezo*-epoksydów. W modelowej reakcji substratem był tlenek cykloheksenu. Uzyskane wydajności były dobre, natomiast enancjoselektywność była znacznie poniżej oczekiwań (7 przykładów, 72-85% wydajności, 3-47% ee). Lepsze wyniki uzyskane przy zastosowaniu **45a** (72%, 32% ee), w porównaniu z **45d** (73%, 3% ee) sugerują korzystny wpływ, na indukcję w tej reakcji, bogatych w elektrony podstawników 2,4,6-trimetoksyfenylowych. Katalizatory **45a** i **45e** zastosowano również do reakcji otwarcia pierścienia innych tlenków cykloalkenów, jak i pochodnych aromatycznych *mezo*-epoksydów. Na uwagę zasługuje wynik otrzymany dla tlenku cyklopentenu przy użyciu **45e** (85%, 88% ee) – najwyższy z dotychczas opisanych dla katalizowanej zasadami Lewisa desymetryzacji substratów cyklicznych. Wzrost rozmiaru pierścienia w substracie o kolejny węgiel powodował spadek selektywności (np. dla tlenku cykloheksenu 77%, 47% ee). Ciekawe wyniki uzyskano także w katalitycznej reakcji desymetryzacji epoksydowej pochodnej norbornenu, znanej z tego, że głównym produktem reakcji jest *syn, egzo*-chloroalkohol **47**, a nie wicyalna chlorohydryna **48** (Schemat 32). Dla katalizatorów **45a-c** produkt w postaci *p*-nitrobenzoesu (PNB) **47** otrzymywano z doskonałą enancjoselektywnością (90-96% ee), jednakże wydajności reakcji nie przekraczały 50%. Przeskalowanie reakcji (dla **45b**) lub przeprowadzenie reakcji z większą ilością katalizatora (dla **46b**) nie wpłynęło na wydajność, ani selektywność reakcji, ale możliwe było wyizolowanie *p*-nitrobenzoesu **49**. Z kolei zmniejszenie ilości użytego katalizatora (dla **45b**) miało negatywny wpływ na wydajność reakcji. Redukcja ilości katalizatora z 10 mol% do 5 mol% spowodowała spadek wydajności z 50% do 30%.

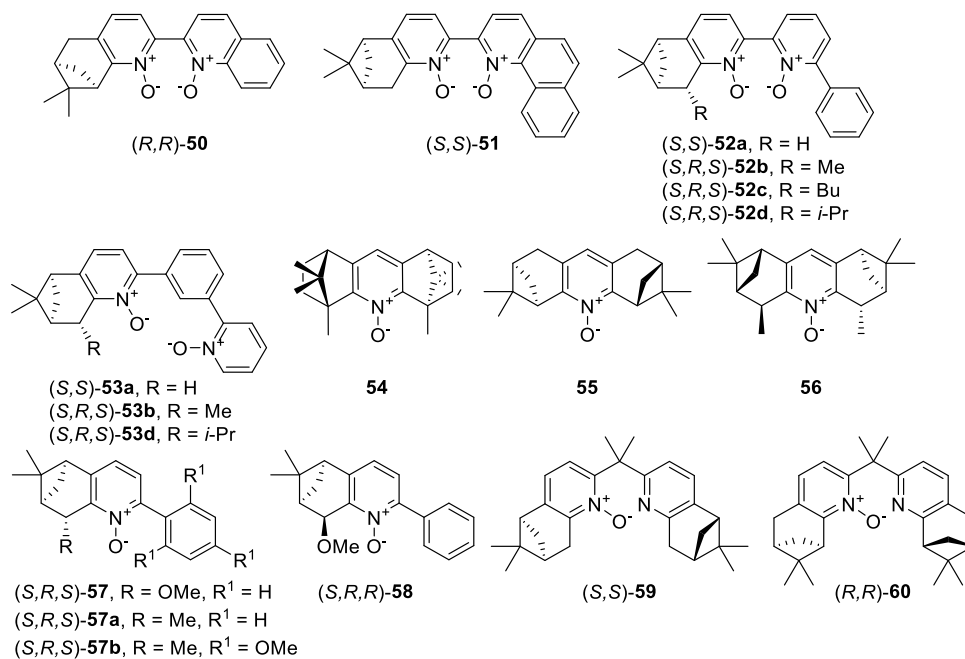


Schemat 32. Katalityczna reakcja otwarcia pierścienia epoksydowego tlenku norbornenu przy użyciu SiCl_4 .¹⁰¹

4.2.1.2.1 *N*-tlenki zawierające fragment terpenowy

Naturalnie występujące i łatwo dostępne terpeny i alkaloidy stanowią użyteczne, chiralne szkielety dla struktur organokatalizatorów dedykowanych syntezie asymetrycznej.

Został one wykorzystane do otrzymania chiralnych *N*-tlenków pirydyny (Rysunek 7) już w pierwszych latach XXI wieku.^{128–130} Najnowsze doniesienia o takich katalizatorach pochodzą z 2008 roku. Malkov i Kočovský, po zaprezentowaniu w 2005 roku skutecznego katalizatora w allilowaniu aldehydów allilotrichlorosilanem **57b**, któremu nadali nazwę METHOX (4 przykłady, 86–95%, 89–96% ee),¹³¹ przedstawili zbliżone strukturalnie pochodne pozbawione symetrii C_2 i posiadające chiralność niejako „skoncentrowaną” po jednej stronie cząsteczki.¹³² Należały do nich *N,N'*-diltlenek **50** – analog chinoliny z jednostką terpenową, analog benzochinoliny **51** z podobnym, izomerycznym fragmentem chiralnym oraz seria *N,N'*-diltlenków bipirydyny z grupą fenylową **52** lub *N*-tlenek pirydyny posiadający *N*-tlenkowy podstawnik α -pirydylofenylowy **53**. Wszystkie zsyntezowane związki (w ilości 10 mol%) przebadano w standardowej, testowej reakcji allilowania benzaldehydu, uzyskując wysokie wydajności (do 99%) oraz umiarkowane nadmiary enancjomeryczne nieprzekraczające 56%.¹³² Nie wykazywały one tak dużej enancjoselektywności, jak miało to miejsce w przypadku katalizatora **57b**.

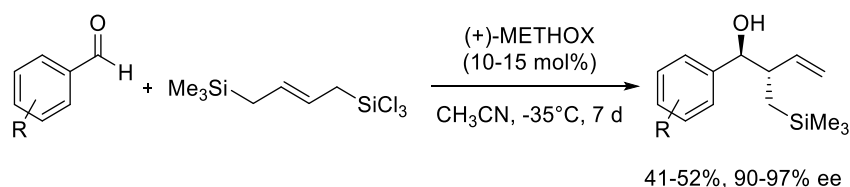


Rysunek 7. *N*-tlenki posiadające fragment terpenowy lub alkaloidowy.

Również Chelucci i współpracownicy¹³³ otrzymali *N*-tlenkowe pochodne pirydyny w postaci, policyklicznych struktur z fragmentami terpenowymi (**54–58**, Rysunek 7). Związki **54–56** są C_2 -symetryczne. Aktywność katalityczna i zdolność do indukcji asymetrycznej, badane w reakcji addycji allilotrichlorosilanu do benzaldehydu, okazała się słaba. Wydajności nie przekraczały 65%, a nadmiary enancjomeryczne nie były wyższe niż 48%. Epimery **57** i **58** zachowywały się jak pseudo enancjomery dając alkohol homoallilowy o przeciwnej

konfiguracji. Zastąpienie grupy metoksyowej w **57** grupą metylową (**57a**) nie miało wpływu na otrzymane wyniki indukcji asymetrycznej. Otrzymanie struktur z mostkiem metylenowym w postaci zarówno *N*-tlenków **59** i **60**, jak i odpowiednich *N,N'*-ditlenków, także nie umożliwiło uzyskania zadowalających wyników. Aktywność katalityczną wykazywał w zasadzie jedynie odpowiedni *N,N'*-ditlenek związku **60**, dla którego otrzymano 97% wydajności oraz 77% ee prowadząc reakcję w 25°C, przez blisko 3 dni, z użyciem 10 mol% katalizatora. Obniżając temperaturę uzyskiwano nieco lepszą enancjoselektywność przy jednoczesnym obniżeniu wydajności (58%, 83% ee w 0°C oraz 37%, 85% ee w -40°C). Związki **54-56** i **59-60** sprawdzono również w enancjoselektywnym otwarciu tlenku *cis*-stilbenu.¹³³ Wydajność uzyskana dla wszystkich badanych związków była umiarkowana do wysokiej (47-95%). Niestety, otrzymana halohydryna w większości eksperymentów była racematem. Tylko dla katalizatora **55** wystąpiła indukcja asymetryczna (37% ee).

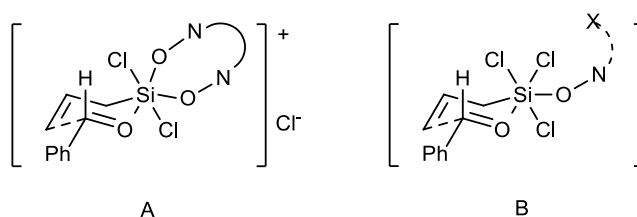
METHOX (**57b**), opracowany i z powodzeniem stosowany do allilowania aromatycznych aldehydów za pomocą allilotrichlorosilanu,¹³¹ w 2011 roku został przetestowany w podobnej reakcji, ale z użyciem allilodisilanu¹⁰⁸ (Schemat 33). Ponieważ reakcje allilodisilanu z aldehydami przebiegały z bardzo niską szybkością, to w celu uzyskania wysokich konwersji wymagały one prowadzenia przez tydzień czasu lub dłużej. Niemniej jednak, METHOX wykazywał doskonałą diastereo- i enancjoselektywność dla benzaldehydu i jego pochodnych (do 97% ee). W dalszej kolejności metodologia ta została rozszerzona na grupę α,β -nienasyconych aldehydów.^{108,134}



Schemat 33. Allilowanie aldehydów allilodisilanem katalizowane (+)-METHOX.

Obserwowana różnica w reaktywności i selektywności katalizatorów *N*-tlenkowych oraz *N,N'*-ditlenkowych sugeruje, że te dwa typy katalizatorów mogą działać według różnych mechanizmów. W przypadku bidentnych katalizatorów *N,N'*-ditlenkowych zaproponowano kationowy stan przejściowy A (Rysunek 8).¹³² Taki stan przejściowy dobrze tłumaczy wysokie wyniki otrzymywane dla katalizatorów o niesymetrycznym podstawieniu, jak i dla tych z chiralnością osiową, determinującą konfigurację absolutną produktu. Alternatywnie, reakcja może przebiegać z udziałem obojętnego, oktaedrycznego kompleksu krzemu B, powstającego na drodze asocjacji cząsteczek reagentów oraz katalizatora.¹³² Stan przejściowy B zapewnia

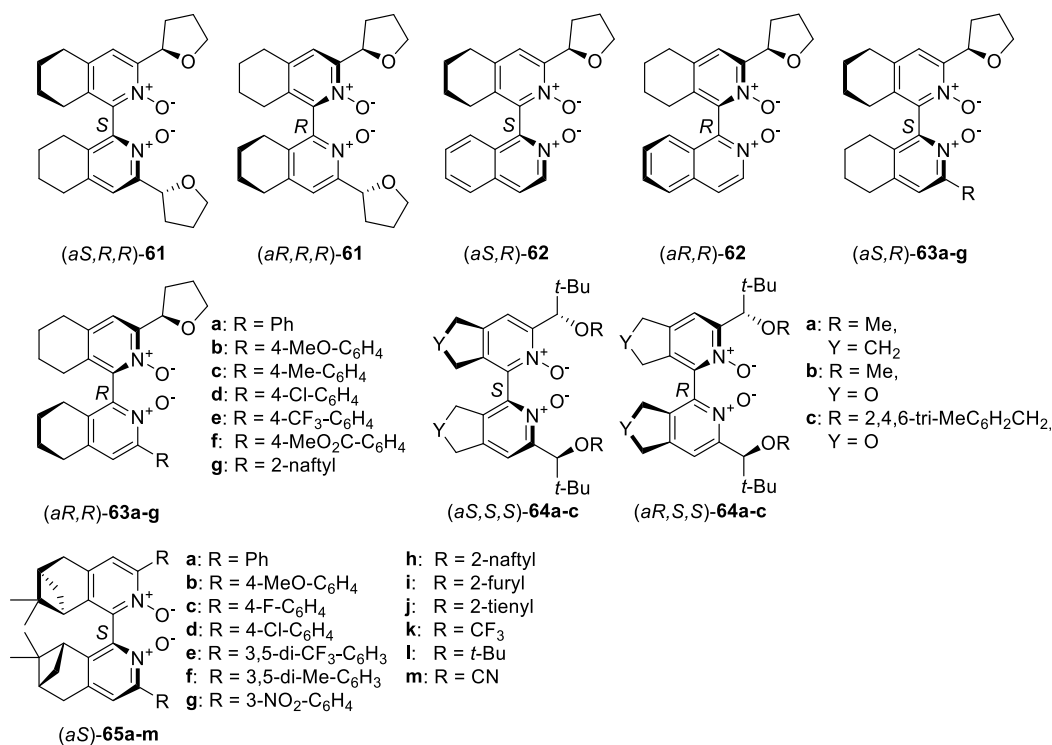
wysoką kontrolę stereochemii w procesie allilowania aldehydów aromatycznych, jednak może być wrażliwy na efekty elektronowe podstawników w substracie oraz wszelkie zmiany w strukturze katalizatora w pobliżu centrum koordynacyjnego.



Rysunek 8. Proponowane stany przejściowe mogące się tworzyć podczas reakcji allilowania aldehydów, katalizowanej *N*-tlenkami.¹³²

4.2.1.3 *N*-tlenki posiadające centrum chiralności oraz chiralność osiową

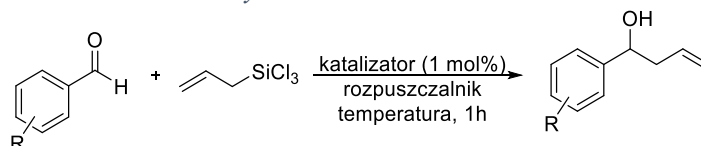
Interesującym kierunkiem w poszukiwaniu aktywnych katalitycznie *N*-tlenków jest połączenie dwóch rodzajów chiralności. Badania w tym obszarze koncentrują się głównie na symetrycznie lub niesymetrycznie podstawionych chiralnych *N,N'*-ditlenkach bis(tetrahydroizochinoliny) (Rysunek 9), które swoją strukturą przypominają związek **39** (Rysunek 5, str. 59). W 2008 roku Kitora i współpracownicy zsyntezowali *N,N'*-ditlenki symetrycznie podstawione przez grupy (*R*)-2-tetrahydrofuranowe **61**, które były testowane



Rysunek 9. *N*-tlenki posiadające dwa rodzaje chiralności - punktową i osiową.

w allilowaniu zarówno aromatycznych,¹⁸ jak i alifatycznych aldehydów.¹¹⁹ Synteza katalizatorów polegała na wspomnianej w rozdziale 2 cyklotrimeryzacji tetraynu z nitylem (*R*)-tetrahydrofuranu, a następnie utlenieniu otrzymanych związków bipyrydynowych za pomocą *m*-CPBA. Diastereoizomery rozdzielono chromatograficznie, otrzymując (*aR,R,R*)-**61** z 48% wydajnością i (*aS,R,R*)-**61** z 28% wydajnością. Konfigurację określono na podstawie analizy rentgenograficznej. W allilowaniu benzaldehydu, 4-trifluorometylobenzaldehydu oraz 4-metoksybenzaldehydu, przeprowadzonym w MeCN, w temperaturze -40°C przez 1h, przy zastosowaniu 1 mol% katalizatora, oba diastereoizomery były efektywne,¹⁸ a aldehydy były przekształcane w odpowiednie alkohole homoallilowe prawie ilościowo (Tabela 4, wiersze 1,4,10). Jedynie w przypadku allilowania 4-trifluorometylobenzaldehydu przy użyciu (*aR,R,R*)-**61** wydajność była nieco niższa (82%, wiersz 10). Zaobserwowano natomiast wpływ budowy substratu na enancjoselektywny przebiegu reakcji. I tak, przy użyciu (*aR,R,R*)-**61** dla substratu z podstawnikiem elektronoakceptorowym obserwowano niższą indukcję asymetryczną w porównaniu do benzaldehydu (odpowiednio 15% ee i 48% ee, wiersz 10), a wyższą dla aldehydu podstawionego grupą elektronodonorową (60% ee, wiersz 4). Przy zastosowaniu (*aS,R,R*)-**61** ponownie zaobserwowano niższą indukcję asymetryczną dla 4-trifluorometylobenzaldehydu, ale dla 4-metoksybenzaldehydu otrzymany alkohol był racematem. Ponadto zauważono silny wpływ rozpuszczalnika na stereoselektywność reakcji.

Tabela 4. Asymetryczne allilowanie aldehydów katalizowane **61**¹⁸ i **63a**.¹⁹



Lp.	R	Rozpuszczalnik	T [°C]	katalizator, wydajność [%], ee [%]			
				(<i>aR,R,R</i>)- 61	(<i>aS,R,R</i>)- 61	(<i>aR,R</i>)- 63a	(<i>aS,R</i>)- 63a
1	H	MeCN	-40	100, 48 (<i>S</i>)	100, 46 (<i>R</i>)	100, 53 (<i>S</i>)	100, 44 (<i>R</i>)
2	H	PhCl	-40	0, 0	100, 62 (<i>S</i>)	100, 93 (<i>R</i>)	100, 94 (<i>S</i>)
3	H	THF	-78	-	-	100, 93 (<i>R</i>)	98, 96 (<i>S</i>)
4	4-MeO	MeCN	-40	100, 60 (<i>S</i>)	100, 0	-	-
5	4-MeO	PhCl	-40	0, 0	47, 56 (<i>S</i>)	93, 55 (<i>R</i>)	-
6	4-MeO	THF	-78	-	-	100, 86 (<i>R</i>)	90, 91 (<i>S</i>)
7	4-Me	THF	-78	-	-	99, 85 (<i>R</i>)	99, 94 (<i>S</i>)
8	4-F	THF	-78	-	-	81, 84 (<i>R</i>)	99, 95 (<i>S</i>)
9	4-CF ₃	THF	-78	-	-	76, 95 (<i>R</i>)	91, 87 (<i>S</i>)
10	4-CF ₃	MeCN	-40	82, 15 (<i>R</i>)	100, 16 (<i>R</i>)	-	-
11	4-CF ₃	PhCl	-40	0, 0	40, 75 (<i>S</i>)	76, 67 (<i>R</i>)	-
12	4-CN	THF	-78	-	-	55, 83 (<i>R</i>)	93, 88 (<i>S</i>)
13	4-Cl	THF	-78	-	-	89, 89 (<i>R</i>)	91, 93 (<i>S</i>)
14	3-Cl	THF	-78	-	-	75, 87 (<i>R</i>)	78, 92 (<i>S</i>)
15	2-Cl	THF	-78	-	-	45, 46 (<i>R</i>)	42, 14 (<i>S</i>)

Zmiana acetonitrylu na chlorobenzen spowodowała brak reakcji benzaldehydu wobec (*aR,R,R*)-**61**, natomiast zastosowanie (*aS,R,R*)-**61** prowadziło do równie wysokiej wydajności a nawet wyższej enancjoselektywności. W przypadku podstawionych w pierścieniu benzaldehydów ten sam katalizator (*aS,R,R*)-**61** działał co prawda mniej skutecznie (wydajność mniejsza o ok. połowę), natomiast bardziej efektywnie (enancjoselektywność 56-75%, Tabela 4., wiersze 5, 11). Nastąpiła również zmiana konfiguracji absolutnej produktu w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika – z *R* w MeCN na *S* w PhCl. W tej samej publikacji pokazano również niesymetrycznie związki izochinolinowo-tetrahydroizochinolinowe **62** podstawione grupą 2-tetrahydrofuranową.¹⁸ Same katalizatory otrzymano z niską wydajnością (4-17%), a ich zastosowanie do allilowania benzaldehydu dało raczej niewysokie nadmiary enancjomeryczne (86%, 49% ee przy użyciu (*aR,R*)-**62** i 84%, 48% ee przy użyciu (*aS,R*)-**62**). Jednak konfiguracje otrzymanych alkoholi homoallilowych dowodzą, że jest ona kontrolowana przez chiralność osiową katalizatora (uzyskuje się przeciwną konfigurację produktu – *S* dla (*aR,R*)-**62** i *R* dla (*aS,R*)-**62**). Aktywność katalityczną **61** badano również w reakcjach allilowania aldehydów alifatycznych. W reakcji allilowania cykloheksanalu sprawdzono różne rozpuszczalniki np. acetonitryl, dichlorometan, chloroform, czy aceton i nie ma wątpliwości, że wpływ rozpuszczalnika odgrywał i tym razem istotną rolę, zwłaszcza dotyczyło to wydajności reakcji. Dla (*aR,R,R*)-**61** enancjoselektywność była niska, niezależnie od zastosowanego rozpuszczalnika (10-19% ee). Najwyższą wydajność osiągnięto prowadząc reakcję w MeCN (85%), a w pozostałych rozpuszczalnikach wahała się ona w granicach 34-40%. Dla (*aS,R,R*)-**61** nie zaobserwowano już tak silnego wpływu rozpuszczalnika. Wyniki zarówno wydajności, jak i enancjoselektywności były wyższe (57-79%, 39-68% ee), przy czym najniższą enancjoselektywność osiągnięto stosując MeCN. Konfiguracja otrzymanych alkoholi była przeciwna niż z użyciem (*aR,R,R*)-**61**, co potwierdza wcześniejsze obserwacje o decydującym wpływie chiralności osiowej katalizatora.

Oprócz związków symetrycznych zsyntezowano również niesymetrycznie podstawione *N,N'*-ditlenki bis(tetrahydroizochinoliny) **63a**, które zastosowano w allilowaniu aromatycznych aldehydów¹⁹ (Tabela 4). Ponownie zaobserwowano ogromny wpływ rozpuszczalnika na stereochemiczny wynik reakcji. Katalizator (1 mol%) o chiralności osiowej opisywanej konfiguracją *S* (*aS*) dawał produkt o konfiguracji *R* w MeCN (Tabela 4, wiersz 1) oraz produkt o konfiguracji *S* w PhCl i THF (Tabela 4, wiersze 2, 3). W allilowaniu benzaldehydu prowadzonym w acetonitrylu osiągnano enancjoselektywność około dwukrotnie niższą niż w PhCl i THF, dla których wyniki były bardzo dobre. Z tego też powodu reakcje

z innymi substratami prowadzono w THF. Generalnie dla obu epimerów **63a** uzyskano bardzo dobre wyniki, jednak (*aS,R*)-**63a** dawał nieco wyższe nadmiary enancjomeryczne niezależnie czy substratem był aldehyd z grupą elektronodonorową czy elektronoakceptorową. Nieco lepszą wydajność osiągnano w przypadku *p*-podstawionych benzaldehydów, niż *m*-podstawionych (Tabela 4, wiersze 5-9, 11-14). Z kolei drastyczny spadek wydajności oraz indukcji asymetrycznej zaobserwowano w przypadku *o*-chlorobenzaldehydu (Tabela 4, wiersz 15). Wyniki przedstawione w tabeli wyraźnie wskazują, że niesymetrycznie podstawione *N,N'*-ditlenki bis(tetrahydroizochinoliny) **63a** wykazują wyższą aktywność katalityczną od symetrycznie podstawionych pochodnych **61**. Wydajność otrzymanych produktów jest porównywalna, ale znacznie lepszą enancjoselektywność daje zastosowanie **63a** (obu epimerów). Obserwowana silna zależność otrzymywanych nadmiarów enancjomerycznych od rodzaju używanego rozpuszczalnika może wskazywać, że prowadzenie reakcji w THF umożliwia przebieg mechanizmu reakcji poprzez bardziej sterycznie przeszkodzony, obojętny, heksakoordynacyjny związek krzemu (A, Rysunek 8), co prowadzi do uzyskania wyższej enancjoselektywności reakcji.^{119,135}

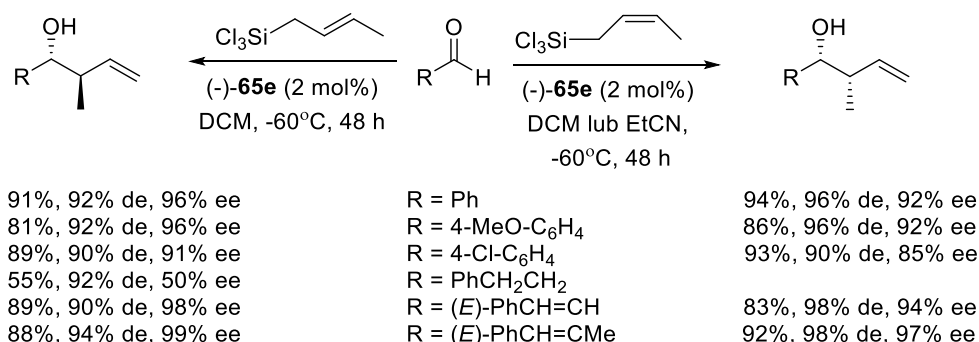
Efektywność katalizatorów **63a** i METHOX (**57b**) została porównana w reakcji różnych aldehydów z allilodisilanem (Schemat 33, str. 69).¹⁰⁸ Uzyskane wyniki były raczej wysokie i podobne dla obu katalizatorów, jednak reakcje z zastosowaniem METHOX wymagały użycia większej ilości katalizatora (15-20 mol% vs 5-10 mol%) i znacznie dłuższego czasu (7 dni vs 12 h). Optymalnym rozpuszczalnikiem dla reakcji z **63a** w roli katalizatora był THF, natomiast dla METHOX – CH₃CN (w temperaturze -35°C dla obu). Przy podobnym poziomie enancjoselektywności, uzyskane wydajności były nieco wyższe dla **63a** (dla obu izomerów 71-83% wydajności i 73-98% ee). We wszystkich przypadkach otrzymano jedynie izomery *anti*. Dla obu typów katalizatorów zaobserwowano spadek wydajności i enancjoselektywności w przypadku benzaldehydów podstawionych grupą elektronodonorową (metoksyłową) w pozycji *para*. *N,N'*-Ditlenek (*aR,R*)-**63a** użyto również wobec aldehydów niearomatycznych - heksanalu i α,β -nienasyconego heks-2-enalu. Dla drugiego z nich otrzymano świetną enancjoselektywność 98% ee i dobrą wydajność 83%. Z kolei dla (*aS,R*)-**63a** zaobserwowano, że zmniejszenie zastosowanej ilości z 10 mol% do 1 mol% z jednoczesnym wydłużeniem czasu reakcji z 12 h do 24 h spowodowało niewielki spadek zarówno wydajności, jak i enancjoselektywności (z 82%, 96% ee do 70%, 91% ee).

Kotora i współpracownicy otrzymali szereg pochodnych **63b-g** (Rysunek 9), podstawionych w pozycji 3' różnie funkcjonalizowanymi podstawnikami aromatycznymi.²¹

Wszystkie te *N,N'*-ditlenkowe pochodne, zostały sprawdzone w allilowaniu aromatycznych aldehydów (0.5 mol%) w THF i CH₂Cl₂. Również w tym przypadku THF lepiej się sprawdził jako medium reakcyjne. Okazało się, że niezależnie od rodzaju podstawinika obecnego w grupie arylovej aktywność katalityczna **63a** nie ulega znaczącej zmianie. Nieco lepsze wyniki obserwowano dla wszystkich epimerów o konfiguracji osiowej *aS*, z wyjątkiem wyników allilowania aldehydu cynamonowego, które były podobne dla obu epimerów **63b-g**. Wśród sprawdzanych aldehydów znalazły się m.in.: benzaldehyd, *p*-metoksybenzaldehyd, *p*-trifluorometylo-benzaldehyd oraz *p*-chlorobenzaldehyd. We wszystkich przypadkach obniżenie ilości stosowanego katalizatora **63a** z 1% mol (Tabela 4.) do 0.5% (przy wydłużeniu czasu reakcji do 2 h) nie wpłynęło znacząco na uzyskane wyniki.

Kotora i Lamaty przedstawili *C*₂-symetryczne *N,N'*-ditlenki **64** (Rysunek 9). Ich synteza opierała się na wcześniej już stosowanej katalitycznej [2+2+2] cyklotrimeryzacji albo hepta-1,6-diny, albo eteru propargilowego z różnymi nityrami. W przytaczanej pracy szczegółowo opisano ścieżkę wieloetapowej syntezy, obejmującą dwa różne podejścia.²⁰ Otrzymane związki **64a,b** zostały zbadane w, typowej dla *N*-tlenków, reakcji allilowania benzaldehydu. Chociaż tym razem zastosowanie acetonitrylu jako rozpuszczalnika znacznie poprawiło wydajność (93% w przypadku (*aR,S,S*)-**64b** i 96% w przypadku (*aR,S,S*)-**64a**) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w THF (odpowiednio 18% i 57%), enancjoselektywność pozostała umiarkowana i nie przekraczała 45% ee. Zastosowanie DCM spowodowało natomiast wzrost enancjoselektywności (72% ee przy użyciu (*aR,S,S*)-**64b** i 46% w przypadku (*aR,S,S*)-**64a**), jednak przy zauważalnym spadku wydajności (odpowiednio 27% i 77%). Co interesujące, epimery (*aS,S,S*)-**64a** i **b** wykazywały aktywność katalityczną jedynie kiedy medium reakcyjnym był acetonitryl (niska wydajność i jedynie umiarkowana enancjoselektywność, odpowiednio 39%, 51% ee i 11%, 40% ee).

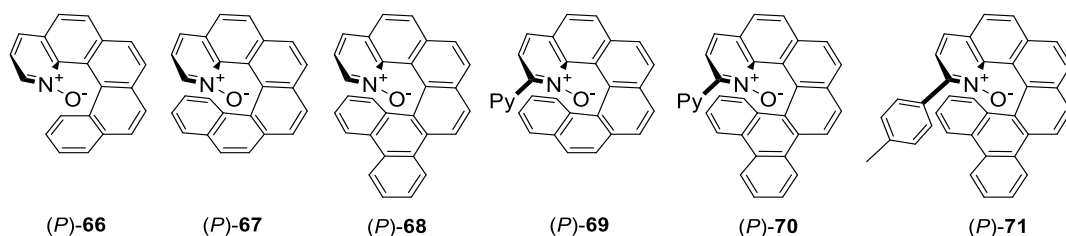
Ostatnie doniesienia Rubtsova, Malkova oraz współpracowników¹³⁶ przedstawiają syntezę atropoizomerycznych *N,N'*-ditlenków bipyridyny z dołączonymi fragmentami terpenowymi **65** (Rysunek 9). Szczególnie związek **65e** okazał się być niezwykle wydajnym katalizatorem dającym doskonałe enancjo- i diastereoselektywności w reakcji asymetrycznego wprowadzania grupy krotylowej do całej gamy badanych aldehydów.¹¹³ Katalizator (-)-**65e** był szczególnie wydajny w przypadku nienasyconych aldehydów, aczkolwiek spadek enancjoselektywności dla alifatycznych substratów wydaje się być powszechnym trendem (Schemat 34).



Schemat 34. Asymetryczna reakcja wprowadzania ugrupowania krotkiowego do aldehydów katalizowana (-)-65e.

4.2.1.4 *N*-tlenki o chiralności helikalnej

Zupełnie inną grupę katalizatorów *N*-tlenkowych wprowadził Takenaka.^{99,100,103} W pracy z 2008 roku przedstawiono syntezę helikalnie chiralnych *N*-tlenków pirydyny **66-68** (Rysunek 10) oraz ich zastosowanie w reakcji desymetryzacji *mezo*-epoksydów.¹⁰³ Ich użyteczność katalityczną udowodniono w próbie otwarcia epoksydów podstawionych grupami aromatycznymi jak i epoksydów alkilowych. We wszystkich przypadkach wydajność reakcji była dobra (68-80%). Desymetryzacja aromatycznych *mezo*-epoksydów charakteryzowała się wyższą enancjoselektywnością (73-94% ee), niż w przypadku epoksydów alifatycznych (22-65% ee). Wprowadzenie do **66** dwóch dodatkowych pierścieni aromatycznych, tworząc rozgałęzioną strukturę **68**, pozwoliło uzyskać we wszystkich próbach najwyższe wartości ee. Najbardziej widoczny wzrost enancjoselektywności obserwowano w przypadku tlenku 1,5-cyklooktadienu – 33% ee z **68**, w porównaniu z racematem otrzymanym przy użyciu **66**. Do reakcji desymetryzacji, katalizowanej przez **68**, zastosowano również kilka różnie podstawionych pochodnych tlenku *cis*-stilbenu, stwierdzając, że obecność grupy elektronoakceptorowej nie ma wpływu na enancjoselektywność (2 przykłady, 92-94% ee), natomiast obecność grupy elektronodonorowej nieznacznie ją obniża (87% ee).

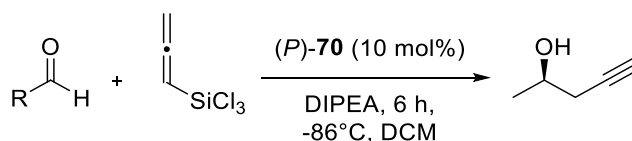


Rysunek 10. Helikalnie chiralne *N*-tlenki.

Te same helikalne katalizatory zostały zastosowane w reakcji wprowadzania grupy propargilowej do aldehydów za pomocą allenylotrichlorosilanu.⁹⁹ Użycie 10 mol% katalizatora w CH₂Cl₂ w temperaturze -20°C przez 24h, pozwoliło otrzymać produkty z dobrą wydajnością

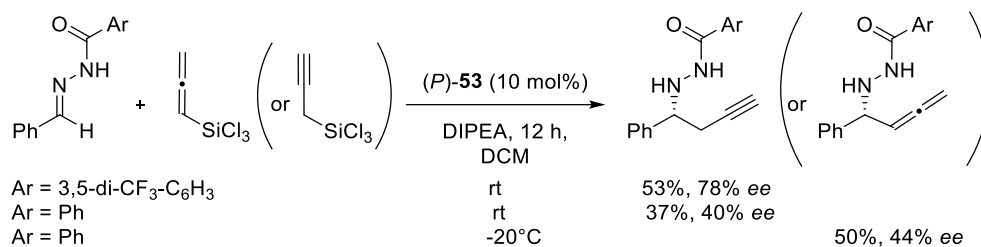
(80-90%) i umiarkowaną enancjoselektywnością (34-48% ee). Dodatkowo, przedstawiono trzy nowe *N*-tlenkowe struktury o chiralności helikalnej **69-71** (Rysunek 10), które również sprawdzono w tej samej reakcji przy zachowaniu wyżej opisanych warunków jej prowadzenia.⁹⁹ Niewielka modyfikacja związków **67** i **68**, polegająca na wstawieniu grupy 2-pirydylowej w pobliżu wiązania *N*-tlenkowego skutkowało otrzymaniem struktur **69** i **70**. Wzrost enancjoselektywności (do 84% ee) zaobserwowano jednak tylko w przypadku zastosowania **70** jako katalizatora. Dla porównania, przy użyciu **71** (otrzymanego przez podstawienie **68** odpowiednio grupą 4-metylofenylową), reakcja nie przebiegła nawet w temperaturze pokojowej po 24h. Dla związku **70** sprawdzono zakresu jego stosowalności wobec różnych aldehydów aromatycznych jako substratów.⁹⁹ Dla *para*-podstawionych aldehydów, lepszą enancjoselektywność uzyskano, gdy pierścień podstawiony był grupami wyciągającymi elektrony. W przypadku *orto*-podstawionych benzaldehydów nie obserwowano wpływu efektu elektronowego, ale wydajności i enancjoselektywności były przeważnie nieco wyższe niż w przypadku *para*-podstawionych substratów, co pokazuje Tabela 5.

Tabela 5. Reakcja wprowadzania grupy propargilowej do aldehydów za pomocą allenylotrichlorosilanu, katalizowana (*P*)-**70**.¹⁰⁰



Lp.	R	Wydajność [%]	ee [%]	Lp.	R	Wydajność [%]	ee [%]
1	2-Br-C ₆ H ₄	93	96	9	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	87	96
2	4-Br-C ₆ H ₄	95	92	10	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	55	92
3	2-Cl-C ₆ H ₄	97	96	11	2-MeO-C ₆ H ₄	78	94
4	4-Cl-C ₆ H ₄	90	92	12	4-MeO-C ₆ H ₄	80	74
5	2-F-C ₆ H ₄	98	92	13	2-Me-C ₆ H ₄	90	86
6	4-F-C ₆ H ₄	93	88	14	4-Me-C ₆ H ₄	85	82
7	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	95	94				
8	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	80	90				

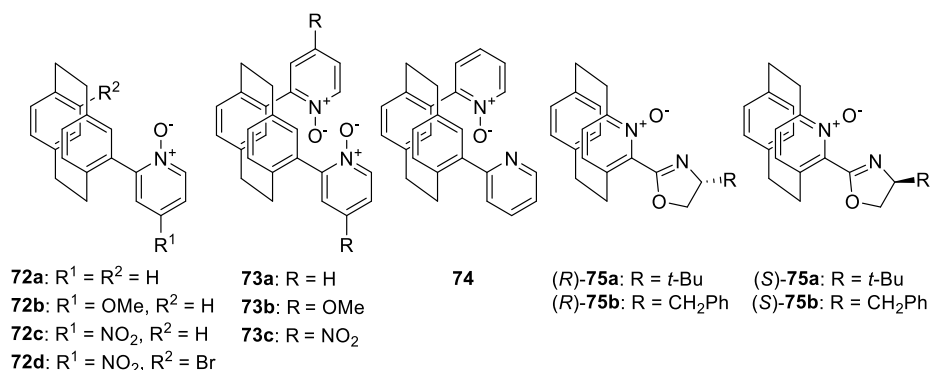
Katalizator **70** dobrze zadziałał również w reakcji propargilowania *N*-acylohydrazonów (Schemat 35), co pokazuje, że helikalnie chiralne mono-*N*-tlenki 2,2'-bipirydyny jako zasady Lewisa wykazują wysoką aktywność wobec stosunkowo mało reaktywnego allenylotrichlorosilanu. Uzyskane wyniki sugerują, że odpowiednia modyfikacja strukturalna pierścieni aromatycznych, znajdujących się poniżej płaszczyzny wyznaczonej przez *N*-tlenek pirydyny, może służyć jako środek do zwiększenia enancjoselektywności katalizatora.



Schemat 35. Reakcja wprowadzania grupy propargilowej (lub allenowej) do *N*-acylohydrazonów, katalizowana (*P*)-**70**.¹⁰⁰

4.2.1.5 *N*-tlenki o chiralności planarnej

Na krótkie omówienie zasługują także związki posiadające strukturę [2.2]-paracyklofanu **72-75** (Rysunek 11), które reprezentują planarnie chiralne *N*-tlenki. Rowlands i współpracownicy¹³⁷ przedstawili prostą syntezę wspomnianych związków w dwóch krokach wychodząc z [2.2]-paracyklofanu, opartą na bezpośredniej arylicacji opracowanej przez grupę Fagnou. Tak otrzymane związki wykorzystano w reakcji allilowania benzaldehydu allilotrichlorosilanem. W przypadku katalizatorów **72b** i **73b** obecność grupy metoksyowej w ich strukturze spowodowała obniżenie zarówno wydajności, jak i enancjoselektywności, w porównaniu z odpowiednimi, niepodstawionymi strukturami **72a** i **73a** – z 65% wydajności, 38% ee dla **72a** do 52% wydajności, 36% ee dla **72b** oraz z 72% wydajności, 38% ee dla **73a** do 58% wydajności, 28% ee dla **73b**. Dodatkowo, obserwowano powstawanie alkoholu allilowego o przeciwnej konfiguracji (*R* dla **72a** i **73a**, *S* dla **72b** i **73b**). Niepodstawiony, mieszany katalizator pirydynowo-*N*-tlenkowo pirydynowy **74** był mniej efektywny (55% wydajności, 38% ee) w porównaniu do **73a**. Zaobserwowano również w tym przypadku odwrócenie konfiguracji produktu (w porównaniu z **73a**), co może wskazywać, że obecność grupy *N*-tlenkowej odgrywa kluczową rolę.



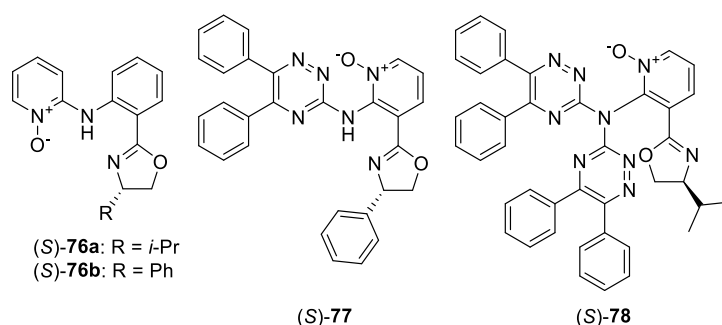
Rysunek 11. Planarnie chiralne *N*-tlenki

Warto porównać wyniki uzyskane przez Rowlandsa z wynikami zaprezentowanymi przez grupę Andrusa. Ta ostatnia zsyntezowała *N*-tlenkowe katalizatory na bazie aza-paracyklofanu **75**, zawierające w sąsiedztwie grupy *N*-tlenkowej fragment oksazolinowy z dodatkową chiralnością punktową (Rysunek 11).¹³⁸ Wśród nich (*S*)-**75a** okazał się genialnym katalizatorem w reakcji allilowania różnych aldehydów aromatycznych i alifatycznych za pomocą allilotrchlorosilanu (1.5 mol%, -40°C, 6h), dla którego osiągnęto wydajności sięgające 87-95% oraz enancjoselektywności w zakresie 87-96% ee.

4.2.2 *N*-tlenki w roli ligandów w reakcjach katalizowanych kompleksami metali

Podczas ostatniej dekady stosunkowo mało uwagi poświęcono wykorzystaniu chiralnych *N*-tlenków azyn jako ligandów do reakcji katalizowanych kompleksami metali. Kilka wzmianek pochodzi z lat 2002-2003 i obejmuje kompleks (*S*)-**32**-CdI₂ jako katalizator w reakcji addycji tiolu do enonu lub enalu, dający 70-78% ee,^{139,140} oraz (*R*)-**32**-Sc(OTf)₃ jako katalizator w addycji Michaela β-ketoestru do ketonu metylowo-winyłowego lub akroleiny, dający niemal ilościową wydajność, jednak umiarkowaną enancjoselektywność 38-84% ee.^{141,142} Chiralne związki kompleksowe miedzi(II), w których ligandami były *N*-tlenki lub di-*N*-tlenki terpirydyny zostały wykorzystane w asymetrycznej reakcji cyklopropanowania styrenu.¹⁴³ Uzyskano nadmiary enancjomeryczne sięgające 83% i wydajności do 97%. Obecnie w literaturze można znaleźć raczej zastosowania chiralnych *N*-tlenków alkilowych amin (głównie pochodnych *N*-tlenku proliny) jako ligandów kompleksujących metale do zastosowań w katalizie asymetrycznej.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Odmienny kierunek zaprezentowała Wolińska, która wykorzystywała chiralne *N*-tlenkowe pochodne pirydyny posiadające fragment oksazolinowy **76-78** (Rysunek 12) do asymetrycznej reakcji nitroaldolowej, katalizowanej kompleksem miedzi(II). Katalizatory **76**, użyte w reakcji



Rysunek 12. *N*-tlenkowe ligandy stosowane w reakcji nitroaldolowej katalizowanej Cu(II).

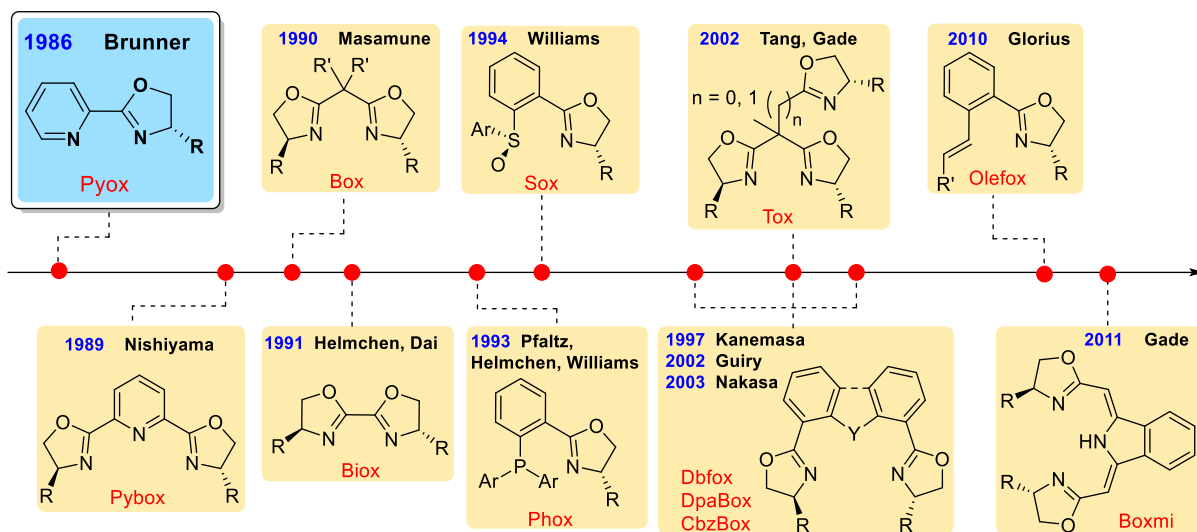
z 3-nitrobenzaldehydem,¹⁰⁹ dawały wysoką wydajność (80-88%), ale niestety enancjoselektywność była niska i nie przekraczała 14% ee. W tej samej reakcji zostały sprawdzone również chiralne *N*-tlenki z fragmentem oksazolinowym w pozycji 3, podstawione pierścieniem 1,2,4-triazynowym (**77**, **78**). Ponieważ we wszystkich próbach otrzymywano racemiczny nitroalkohol,¹¹⁰ zbadano wpływ zewnętrznego dodatku w postaci zasady.¹⁴⁷ Obserwowano wzrost enancjoselektywności reakcji (do 41% ee) wraz ze zmniejszaniem się wartości pK_a sprawdzanych zasad (najwyższy wynik uzyskano przy użyciu *N*-metylomorfoliny). Przyczyną niskiej efektywności katalitycznej omawianych związków może być stosunkowo duża odległość pomiędzy miejscem kompleksowania (N^+-O^-), a ich centrum stereogenicznym.

Badania własne

Rozdział 5

Synteza nowych, chiralnych pochodnych z pierścieniem oksazolinowym

W poprzednim rozdziale szczegółowo zostały omówione właściwości katalityczne związków *N*-tlenkowych. Warto jednak zauważyć, że związki wykazujące wysoką aktywność katalityczną cechują się przeważnie złożoną i wyszukaną budową. Synteza takich związków jest wieloetapowa, przez to długa, a także często żmudna. Z tego względu uzasadnionym wydaje się być ciągłe poszukiwanie stosunkowo prostych oraz łatwo dostępnych katalizatorów o analogicznym potencjale katalitycznym. Z drugiej strony, azole, a konkretnie 2-oksazolininy będące ich podklasą, stanowią ważną grupę chiralnych środków pomocniczych. Są one też związkami dobrze koordynującymi do metali i dobrze znana jest ich efektywność w enancjoselektywnych reakcjach katalitycznych.^{148–151} Zdecydowaną większość związków zawierających fragment 2-oksazolinowy można otrzymać z łatwo dostępnych, chiralnych aminoalkoholi w kilku wysokowydajnych krokach.¹⁵² Specyficzna budowa pierścienia 2-oksazolinowego powoduje, że jest on doskonałym centrum koordynacyjnym, co bezpo-



Rysunek 13. Chronologiczne przedstawienie rozwoju oksazolinowych katalizatorów.¹⁵³

dnio wpływa na stereochemiczny przebieg reakcji. Ligandy typu pirydynowo-oksazolinowego znane są od 1986 roku, kiedy to zostały po raz pierwszy zaprojektowane przez Brunnera i współpracowników.¹⁵⁴ Dalsze badania skutkowały ogromnym rozwojem zastosowań związków oksazolinowych. Wprowadzono kilka typów bardzo efektywnych ligandów, takich jak Pybox, Box, Phox i inne (Rysunek 13), które szybko zaczęły być popularne zarówno w katalizie asymetrycznej, jak i w kilku typach trudnych reakcji asymetrycznych.

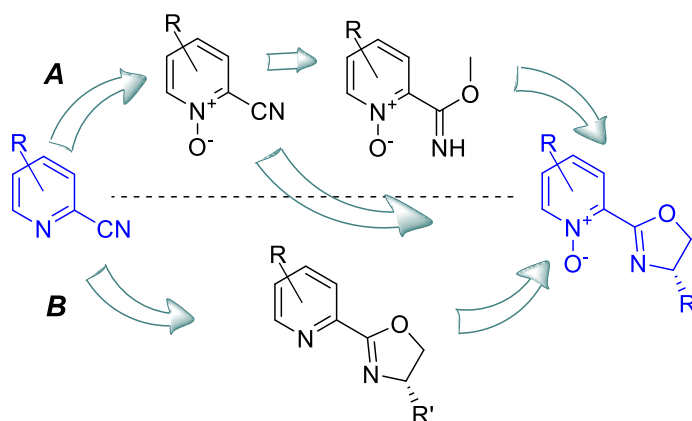
Różnorodność aplikacji pochodnych oksazolinowych została wyczerpująco przedstawiona w pracach przeglądowych Guiry i współpracowników^{149,151,155} oraz Yang'a i Zhang'a.¹⁵³

Związki typu Pyox przez wiele lat stosowano w ich pierwotnej postaci, bez wprowadzania żadnych modyfikacji w pierścieniu pirydynowym. Sprawdzały się one jako ligandy w takich asymetrycznych transformacjach jak: hydrosililowanie ketonów katalizowane rodem,¹⁵⁶ katalizowane palladem reakcje kaskadowe¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ lub typu aza-Wackera prowadzące do produktów cyklizacji,¹⁶¹ addycja związków aryloboronowych do olefin z podstawnikami wyciągającymi elektrony także katalizowana palladem,¹⁶²⁻¹⁶⁴ czy katalizowane rutenem przegrupowanie Carrola.¹⁶⁵ Właściwości tych związków zaczęły być jednak intensywnie eksplorowane na nowo na przestrzeni ostatnich lat. Badano przede wszystkim wpływ wprowadzenia ugrupowania tworzącego zawadę przestrzenną w pozycji 6 pierścienia pirydynowego. Obejmowało to również zastosowanie związków chinolinowo-oksazolinowych oraz tetrahydrochinolinowo-oksazolinowych. Związki te okazały się doskonałymi ligandami w asymetrycznych reakcjach olefin katalizowanych palladem (np. karboaminacja,¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ czy funkcjonalizacja 2-propenylofenoli),¹⁶⁹⁻¹⁷¹ a także w katalizowanych irydem reakcjach borylowania¹⁷² lub sililowania^{173,174} wiązania C-H. Drugim sprawdzanym aspektem były efekty elektronowe podstawników wprowadzanych w pozostałe pozycje (3, 4, 5) pierścienia pirydynowego. Tego rodzaju pochodne zostały z powodzeniem zastosowane jako ligandy w asymetrycznych reakcjach typu Hecca,¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ oraz addycji związków aryloboronowych do ketimin lub olefin z podstawnikami wyciągającymi elektrony katalizowanej palladem.¹⁷⁹ Ponadto sprawdziły się one także w katalizowanych niklem asymetrycznych reakcjach redukcji α,β -nienasyconych ketonów¹⁸⁰ oraz sprzęgania drugorzędowych bromków benzyłowych.¹⁸¹⁻¹⁸³ Dodatkowo, podobnie jak związki typu Pyox, pokazały one swoje możliwe działanie organokatalityczne w reakcji redukcji ketonów lub ketimin^{184,185} związkami krzemoorganicznymi. Zatem, oprócz niewątpliwie szczególnych właściwości, związki typu pirydynowo-oksazolinowego wykazują duży potencjał zastosowania w asymetrycznych reakcjach katalitycznych.

Pomimo licznych zastosowań zarówno związków z funkcją *N*-tlenkową, jak i oksazolinową oddzielnie, chiralne struktury zawierające oba te fragmenty w bliskim sąsiedztwie nie zostały do tej pory opisane w literaturze. Unikalne oraz niewątpliwie użyteczne aplikacyjnie właściwości obu tych fragmentów stały się punktem wyjścia do syntezy związków łączących obie grupy.

5.1 Synteza związków z fragmentem *N*-tlenku pirydyny albo *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny

Do otrzymania zaprojektowanych związków dwufunkcyjnych można wykorzystać dwa ogólne podejścia, mające na celu uzyskanie utlenionego pirydynowego atomu azotu. Pierwsze z nich zakłada utlenianie przed zamknięciem/wprowadzeniem pierścienia oksazolinowego (Schemat 36 A), natomiast drugie polega na utlenieniu wcześniej otrzymanych związku typu azynowo-oksazolinowego (Schemat 36 B). Wprowadzenie do cząsteczki pierścienia oksazolinowego można zrealizować poprzez reakcję chiralnego aminoalkoholu z utlenionym lub nieutlenionym heteroaromatycznym nitylem lub iminoeterem. Można zastosować również aldehydy,¹⁸⁶ jednak utleniając substrat do odpowiedniego *N*-tlenku (zgodnie ze ścieżką A) występowała obawa o utratę grupy aldehydowej (nieselektywne utlenianie prowadzące także do otrzymania kwasu karboksylowego). W związku z tym taka reakcja nie została wzięta pod uwagę podczas planowania syntezy zaprojektowanych związków.



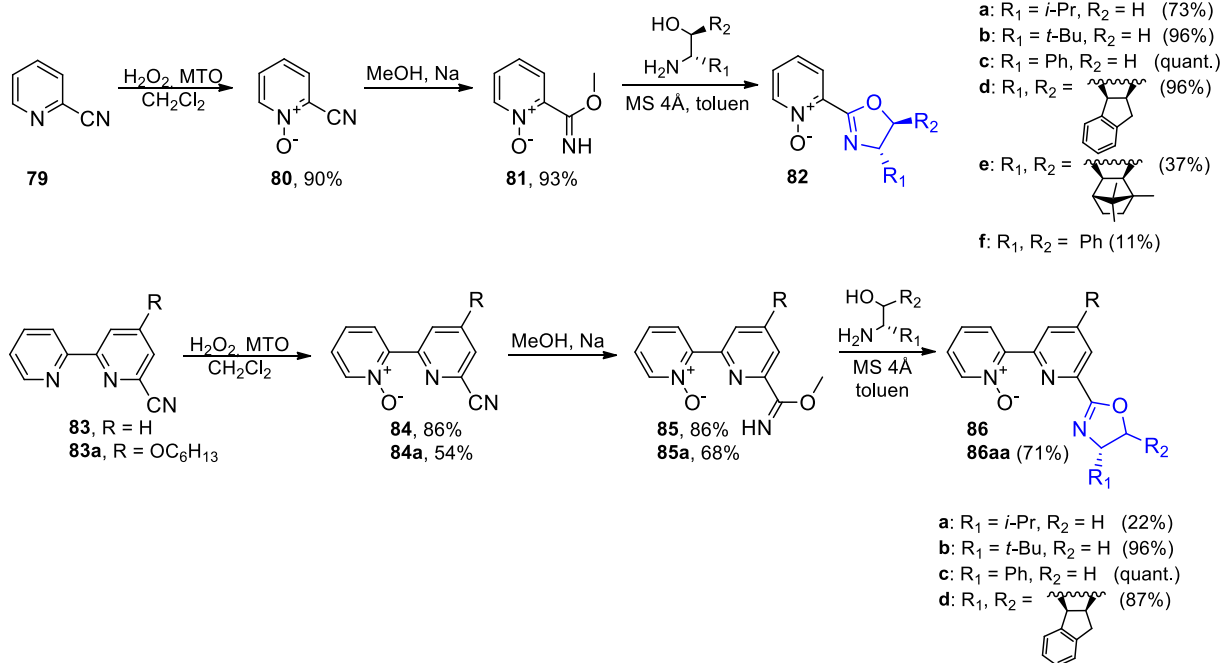
Schemat 36. Zaprojektowane ścieżki otrzymywania chiralnych heteroaromatycznych *N*-tlenków oksazolin z odpowiednich nityli.¹⁸⁷

Pierwsze próby obejmowały utlenianie poprzedzone wprowadzeniem do struktury pierścienia oksazolinowego. Po utlenieniu azaaromatycznych nityli z zastosowaniem układu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$,¹¹ prowadziłam transformację do iminoeteru przy użyciu metanolanu sodu. Według oryginalnej procedury,¹⁸⁸ dla związków nieutlenionych, metaliczny sód był dodawany do roztworu substratu w metanolu. W przypadku tak przeprowadzonej procedury dla substratu *N*-tlenkowego w mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam odtleniony produkt uboczny. Okazuje się zatem, że dodawany sód tylko częściowo reagował z metanolem. Część ulegała także reakcji z substratem, co skutkowało odtlenieniem, a w konsekwencji utratą funkcji N^+-O^- . Kiedy procedurę zmodyfikowałam, dodając substrat do uprzednio całkowicie przereagowanego sodu z metanolem, reakcja zachodziła z wysoką wydajnością (86-93%), bez utworzenia produktów ubocznych. W następnym kroku, kierując się danymi literaturowymi,

azaaromatyczny *N*-tlenek iminoeteru poddałam reakcji z aminoalkoholem, katalizowanej $ZnCl_2$ w chlorobenzenie, w temperaturze wrzenia.¹⁸⁹ W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam zarówno utlenioną, jak i odtlenioną formę oczekiwanej oksazoliny. Sugeruje to, że zastosowane warunki reakcji były zbyt ostre. Aromatyczne *N*-tlenki są stosunkowo stabilne i odporne na odtlenianie. Standardowe metody odtleniania *N*-tlenków polegają przede wszystkim na zastosowaniu trójwartościowych związków fosforu^{190–192} lub zastosowaniu nadmiaru metali takich jak żelazo czy cynk.¹⁹³ Opracowano w tym celu również szereg procedur katalitycznych stosując metale przejściowe w połączeniu z gazowym wodorem,¹⁹⁴ lub wykorzystując katalizatory renu, molibdenu, czy palladu z trifenylofosfiną lub trietyloaminą.^{195–197} W ostatnich doniesieniach można również znaleźć informację o odtlenianiu heteroaromatycznych *N*-tlenków podobnym do obserwowanego w moim eksperymencie. Odtlenianie to zachodziło w łagodnych warunkach, podczas reakcji z udziałem kwasu Lewisa ($ZnBr_2$).¹⁹⁸ Analogiczne rezultaty otrzymałam kiedy sprawdzałam reakcję z zastosowaniem katalitycznej ilości triflurometanosulfonianu cynku, w toluenie, w temperaturze wrzenia,¹⁹⁹ czy kiedy reakcji z aminoalkoholem poddawałam *N*-tlenek iminoeteru generowany *in situ*.¹⁸⁸ Próba zastosowania ścieżki B (Schemat 36) nie przyniosła oczekiwanego rezultatu. Próbując utlenić otrzymane pochodne pirydynowo-oksazolinowe otrzymywałam, albo mieszaninę nieprzereagowanego substratu i produktu, który podczas chromatograficznego doczyszczania ulegał hydrolizie, albo wręcz jedynym produktem reakcji był związek hydroksyamidowy. Zastosowałam zatem podejście, które w literaturze było opisywane jako skuteczne w otrzymywaniu odpowiednich pochodnych typu Pyox. Polegało ono na reakcji *N*-tlenku iminoeteru z chiralnym aminoalkoholem nie wobec kwasu Lewisa, a w obecności sit molekularnych, w toluenie, w podwyższonej temperaturze.²⁰⁰ Po pięciu dniach prowadzenia reakcji w mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam nieprzereagowane substraty. Próby jej oczyszczenia za pomocą ekstrakcji czy cieczonej chromatografii kolumnowej prowadziły do częściowej hydrolizy produktu. Stąd też konieczne było prowadzenie reakcji przez czas zapewniający całkowitą konwersję substratów. Optimum uzyskałam kiedy reakcję kończyłam po siedmiu dniach. Do przygotowania chiralnych pochodnych oksazoliny wykorzystałam różne komercyjnie dostępne aminoalkohole, a także dodatkowe zsyntezowane samodzielnie m.in. aminoalkohol otrzymany z kamforochinonu zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.²⁰¹ Otrzymywanie aminoalkoholi spoza puli dostępnych komercyjnie zostanie omówione w dalszym rozdziale (rozdział 5.5). Stosując opracowaną procedurę otrzymałam 11 nowych, chiralnych *N*-tlenków oksazoliny – 6 z fragmentem *N*-tlenku pirydyny (**82a-f**) i 5 z fragmentem *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny (**86aa** i **86a-d**) z dobrymi lub wysokimi wydajnościami ogólnymi

(Schemat 37). Metoda nie sprawdziła się jedynie w przypadku użycia 1,1-difenylo-L-walinolu. Po 7 dniach prowadzenia reakcji, na podstawie widma protonowego NMR oszacowałam, że w mieszaninie poreakcyjnej znajdują się substraty i produkt w stosunku 0.5:1:1 (imonoeter:aminoalkohol:oksazolina). Oznaczało to konwersję substratów na poziomie około 50%. Produkt reakcji nie został wyizolowany z uwagi na wcześniej zaobserwowaną tendencję oksazolin do hydrolizy podczas chromatografii cieczowej.

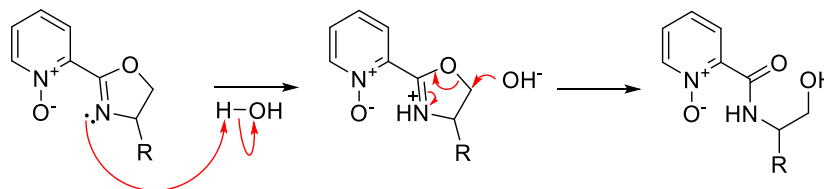
W przypadku zastosowania 6-cyano-2,2'-bipirydyny, zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami literaturowymi,²⁰² utlenianie nastąpiło w niepodstawionym pierścieniu pirydynowym. Obserwacja ta została potwierdzona widmami korelacyjnymi NMR. W związku z tym, ostatecznie otrzymane chiralne, *N*-tlenkowe pochodne oksazoliny **86** mają nieco inną strukturę, niż odpowiednie *N*-tlenkowe pochodne pirydyny – pierścień oksazolinowy znajduje się w pewnej odległości od wiązania N⁺-O⁻.



Schemat 37. Synteza oksazolinowych pochodnych *N*-tlenku pirydyny i *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny.

Przeprowadzone eksperymenty ujawniły, że oksazoliny zawierające fragment azaaromatycznego *N*-tlenku miały tendencję do bycia mało stabilnymi. W prostych testach potwierdziłam, że otrzymane chiralne, oksazolinowe *N*-tlenki są wrażliwe na wilgoć i inne czynniki. Związki te rozkładały się/hydrolizowały podczas preparatywnej chromatografii lub gdy nie były przechowywane w neutralnych warunkach. Jako produkt ich przemiany zidentyfikowałam, na podstawie analizy widm ¹H NMR, cząsteczkę z otwartym pierścieniem oksazolinowym, odpowiedni *N*-(2-hydroksyetylo)amid. Proces hydrolizy może przypuszczać-

nie obejmować protonowanie atomu azotu w pierścieniu oksazolinowym i nukleofilowy atak powodujący otwarcie pierścienia, w sposób pokazany na Schemacie 38. W podobny sposób przebiega opisywany w literaturze²⁰³ etap inicjacji podczas polimeryzacji z otwarciem pierścienia.

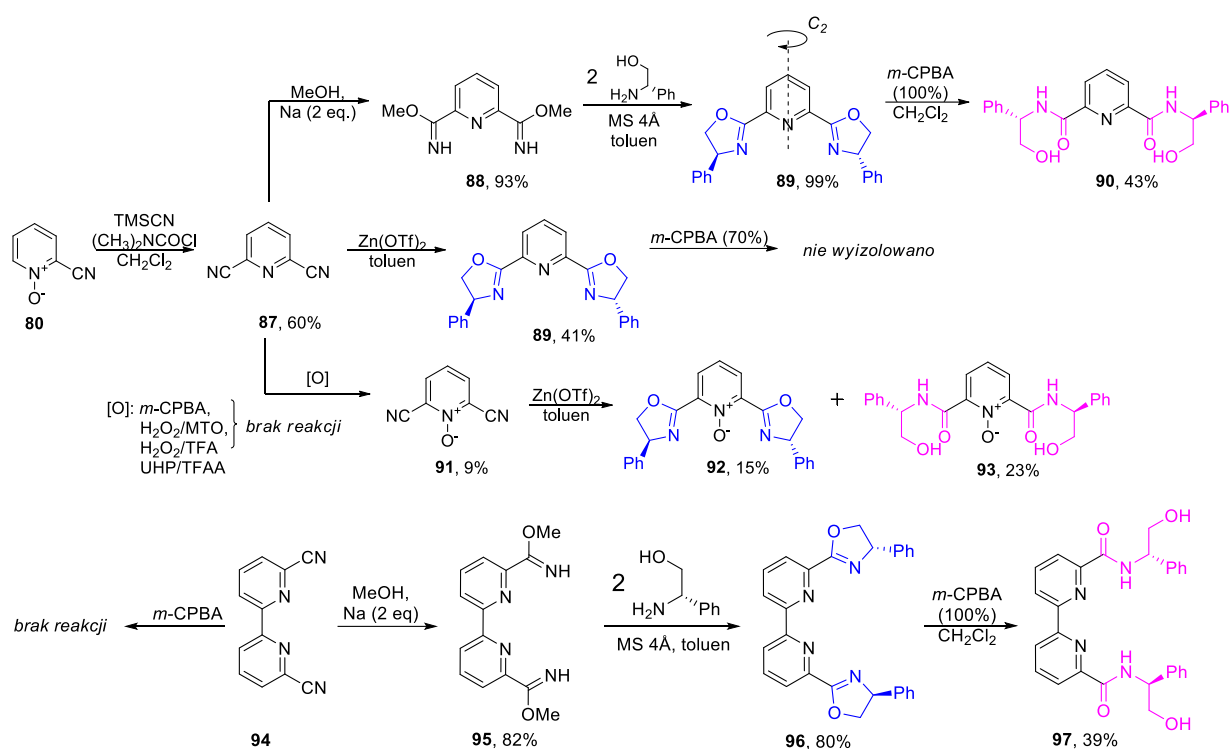


Schemat 38. Prawdopodobny mechanizm reakcji otwarcia pierścienia oksazolinowego.

5.1.1 Synteza C_2 -symetrycznych N -tlenkowych związków bis(oksazolinowych)

Po opracowaniu metody otrzymywania oksazolinowych związków z fragmentem N -tlenku pirydyny lub N -tlenku 2,2'-bipirydyny naturalną konsekwencją wydawała się próba otrzymania N -tlenkowych związków typu Pybox. 2,6-Dicyjanopirydynę otrzymałam na drodze reakcji N -tlenku 2-cyjanopirydyny (**80**) z cyjanotrimetylosilanem (TMSCN) w obecności chlorku N,N -dimetylokarbamoilu jako czynnika aktywującego (Schemat 39). Utlenienie 2,6-dicyjanopirydyny (**87**) przy użyciu powszechnych utleniaczy, takich jak H_2O_2 czy m -CPBA nie powiodło się. Jedynie przy zastosowaniu układu H_2O_2 /TFA obserwowałam niewielką ilość produktu, wyizolowanego w mieszaninie z nieprzereagowanym substratem, oraz w nieznacznym stopniu produkt hydrolizy jednej z grup CN. W oryginalnym przepisie²⁰⁴ używano jednak nie perhydrolu, a 90%-owego nadtlenu wodoru, co pozwoliło uzyskać produkt z 83%-wą wydajnością. Sprawdziłam także podejście oparte na wprowadzeniu fragmentów oksazolinowych do cząsteczki w pierwszej kolejności, a następnie utlenienie tak otrzymanego związku. W otrzymaniu związków typu Pybox, bardziej wydajna okazała się dwuetapowa synteza polegająca na otrzymaniu najpierw odpowiedniego diiminoeteru (**88**), a następnie jego reakcji z chiralnym aminoalkoholem w obecności sit molekularnych (MS), w toluenie, w podwyższonej temperaturze. Alternatywnie, bezpośrednie przekształcenie 2,6-dicyjanopirydyny w odpowiedni związek bis(oksazolinowy) (**89**) na drodze reakcji z chiralnym aminoalkoholem, katalizowanej triflatem cynku, pozwoliło mi uzyskać oczekiwany produkt z 41%-wą wydajnością, w porównaniu do 92% wydajności ogólnej procesu dwuetapowego (Schemat 39). Utleniając otrzymane bis(oksazoliny) (**89**) m -CPBA (70%) napotkałam na trudności z wyizolowaniem czystej próbki. Udało się takową otrzymać dopiero stosując 100-procentowy kwas. Jednak analiza zarówno 1H NMR, jak i HRMS pozwoliła jednoznacznie zidentyfikować próbkę jako cząsteczkę z otwartymi pierścieniami oksazolinowymi (**90**).

Analogiczne ograniczenia dotyczące utleniania obserwowałam także dla 2,2'-bipirydyny. Reakcja 6,6'-dicyjano-2,2'-bipirydyny (**94**) z *m*-CPBA nie zachodziła, a zastosowanie dwuetapowej strategii w celu otrzymania związku bis(oksazolinowego) (**96**) dało produkt z dobrą wydajnością ogólną (66%, Schemat 39). Ponownie jednak, jako wynik reakcji utleniania związku bis(oksazolinowego) (**96**) 100-procentowym *m*-CPBA zidentyfikowałam bis(hydroksyamid) (**97**).



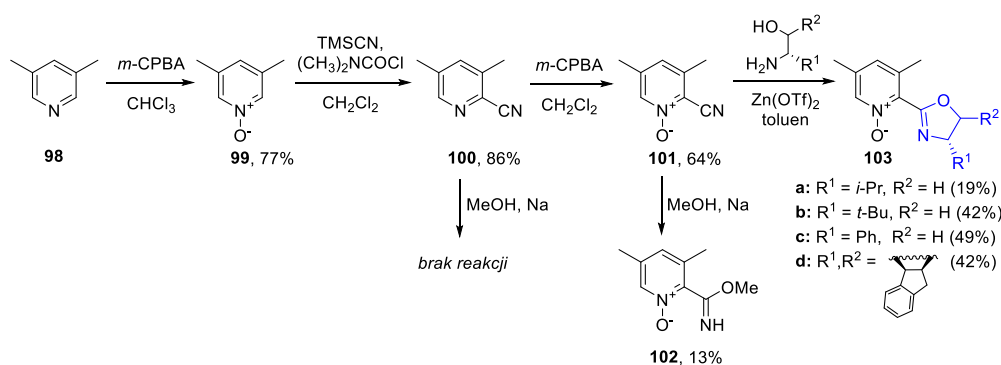
Schemat 39. Zastosowane strategie w celu otrzymania N-tlenkowych związków bis(oksazolinowych).

Ostatecznie, w celu utlenienia 2,6-dicyjanopirydyny postanowiłam sięgnąć po procedurę, która nie została wcześniej opisana dla tego substratu, gdzie w roli utleniacza występował kwas peroksotrifluoroctowy generowany *in situ* z bezwodnika kwasu trifluoroctowego i adduktu H_2O_2 z mocznikiem (UHP). W wyniku reakcji wyizolowałam oczekiwany produkt **91**, jednak 2,6-dicyjanopirydyna okazała się substratem trudnym do utlenienia. Wydajność reakcji była na poziomie 9%, pomimo prowadzenia jej przez 6 dni. W następnym kroku przeprowadziłam reakcję z 2-krotnym nadmiarem (*S*)-fenyloglicynolu w celu otrzymania bis(oksazolinowego) (**92**). Końcowy produkt udało mi się otrzymać z 15% wydajnością, a z mieszaniny preakcyjnej wyizolowałam także formę bis(hydroksyamidową) związku (23%, Schemat 39).

5.2 Synteza związków z fragmentem N-tlenku 3,5-lutydyny oraz 3,5-difluoropirydyny

Przekształcenie 2-cyjano-3,5-lutydyny w odpowiedni iminoeter sprawiało pewne problemy. Dla 2-cyjano-3,5-dimetylopirydyny (**100**) reakcja nie zachodziła w ogóle, natomiast

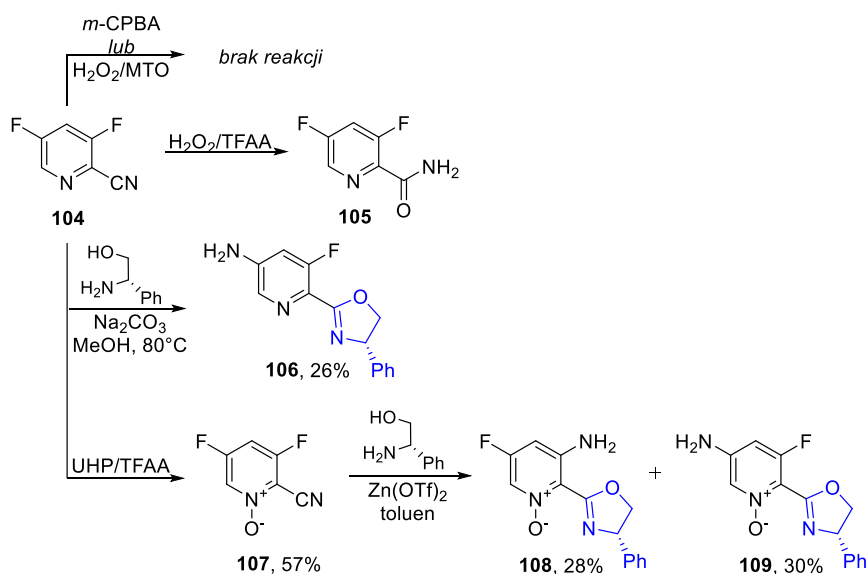
dla odpowiedniego *N*-tlenku (**101**) przebiegała z bardzo niską wydajnością ok. 13% (Schemat 40), przy czym zwiększenie stężenia roztworu nawet 3-krotnie, czy też podwyższenie temperatury nie wpływało na wydajność. W związku z tym, zastosowanie wcześniej opracowanej metody do otrzymania odpowiednich związków oksazolinowych okazało się być w tym przypadku niemożliwe. Zastosowałam więc podejście polegające na bezpośredniej reakcji 2-cyano-3,5-lutydyny (**100**) z chiralnym aminoalkoholem w obecności $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ jako katalizatora, a następnie utlenienie otrzymanej oksazoliny za pomocą 70-procentowego *m*-CPBA, co skutkowało otrzymaniem oczekiwanych produktów końcowych z niską wydajnością np. w przypadku (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanolu uzyskałam 10% ogólnej wydajności. Bardziej efektywne było bezpośrednie zamykanie pierścienia oksazolinowego na drodze reakcji wcześniej otrzymanego *N*-tlenku 2-cyano-3,5-lutydyny (**101**) z chiralnymi aminoalkoholami. Ostatecznie, *N*-tlenkowe pochodne lutydynowo-oksazolinowe (**103a-d**) otrzymałam z przeważnie umiarkowaną wydajnością (19-49%, Schemat 40). Podczas niektórych syntez, oprócz oczekiwanego produktu reakcji, izolowałam także produkt uboczny, który identyfikowałam jako hydroksyamid. Jeden z takich związków, z fragmentem (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanolu, poddałam próbie zamknięcia pierścienia w celu sprawdzenia użyteczności dodatkowej, alternatywnej ścieżki otrzymywania związków oksazolinowych. Na hydroksyamid działano chlorkiem kwasu metanosulfonowego i trietyloaminą w dichlorometanie.¹⁸⁵ Kontrolując reakcję TLC, obserwowałam całkowitą konwersję substratu, natomiast na widmie protonowym NMR wciąż był widoczny charakterystyczny sygnał od wodoru grupy amidowej przy ok. 11 ppm. Obraz uzyskany w widmie ¹H NMR sugeruje, że reakcja mogła zakończyć się zabezpieczeniem grupy hydroksylowej grupą metanosulfonową. Uznałam na tej podstawie, że do zamknięcia pierścienia nie doszło i nie prowadziłam dalszych analiz.



Schemat 40. Synteza oksazolinowych pochodnych *N*-tlenku 3,5-lutydyny.

Mając na uwadze zastosowania katalityczne otrzymywanych związków postanowiłam przeprowadzić dodatkowo syntezę oksazoliny z fragmentem 3,5-difluoropirydyny. W ten sposób w zasobach znajdowałyby się związki zarówno z elektronodonorowymi grupami

metylowymi, jak i z elektroakceptorowymi grupami fluorowymi. Komercyjnie dostępną 2-cyano-3,5-difluoropirydynę (**104**) pierwotnie próbowałam utlenić do odpowiedniego *N*-tlenku. Związek ten okazał się być jednak niepodatny na reakcje z typowymi utleniaczami jak *m*-CPBA, czy układ H_2O_2 /MTO. Po zastosowaniu procedury opartej na układzie H_2O_2 /TFAA grupa nitrylowa ulegała hydrolizie i produkt zidentyfikowałam jako nieutleniony amid (**105**). Ponownie więc postanowiłam wykorzystać UHP/TFAA, dzięki czemu udało się otrzymać oczekiwany *N*-tlenek **107** z zadowalającą wydajnością (57%, Schemat 41). Wcześniej jednak podjęłam próbę zamykania pierścienia oksazolinowego, aby następnie tak otrzymany związek utlenić. W tym celu zastosowałam inną niż dotychczas, jednak opisywaną w literaturze metodę zamykania pierścienia oksazolinowego.²⁰⁵ Opierała się ona na reakcji heteroaromatycznego substratu z odpowiednim aminoalkoholem, używanym w 5-ciokrotnym nadmiarze, w absolutnym metanolu, w 80°C z dodatkiem bezwodnego węgla sodu. Autorzy pracy zwracają szczególną uwagę na zachowanie bezwodnych warunków reakcji ze względu na tworzenie się w przeciwnym wypadku odpowiednich związków hydroksyamidowych, co jest zgodne z moimi wcześniejszymi obserwacjami. W wyniku tak przeprowadzonej reakcji wyizolowałam dwa produkty. Po wnikliwej analizie widm NMR, MS, IR oraz samego mechanizmu reakcji ustaliłam, że podczas reakcji może dochodzić do aromatycznej substytucji nukleofilowej. Grupy fluorowe są bardzo dobrymi grupami odchodzącymi, a w roli nukleofila występuje wydzielający się w trakcie reakcji amoniak. Jego ilość jest wystarczająca do substytucji jednej grupy fluorowej, a powstający związek zidentyfikowałam jako pochodną 5-amino-3-fluoropirydyny **106** (Schemat 41). W związku z tymi obserwacjami, zrezygnowałam z przekształcenia otrzymanego *N*-tlenkowego nitrylu **107** w jego odpowiedni iminoeter. Nukleofilowy charakter grupy metoksylowej biorącego udział w reakcji metanolanu sodu także może skutkować zajściem aromatycznej substytucji nukleofilowej. Ponownie zastosowałam więc reakcję bezpośredniego zamykania pierścienia oksazolinowego w obecności katalitycznej ilości $Zn(OTf)_2$. Wzięłam przy tym pod uwagę, że również i w takich warunkach na końcowym etapie reakcji tworzyć będzie się amoniak. W rzeczywistości, w wyniku reakcji powstawały dwa produkty, które zidentyfikowałam jako izomery posiadające jedną grupę aminową w pozycji 3 lub 5 pierścienia pirydynowego (**108**, **109**). W literaturze opisano reakcję *N*-tlenków 3,5-difluoro-4-nitropirydyny i 3,5-difluoro-2-nitropirydyny z amoniakiem prowadzącą do otrzymania produktów podstawienia grupą aminową wyłącznie grup fluorowych. Dla porównania, stosując w tych samych warunkach reakcji *N*-tlenek 3,5-dichloro-4-nitropirydyny otrzymywano jedynie *N*-tlenek 3,5-dichloro-4-aminopirydyny.²⁰⁶

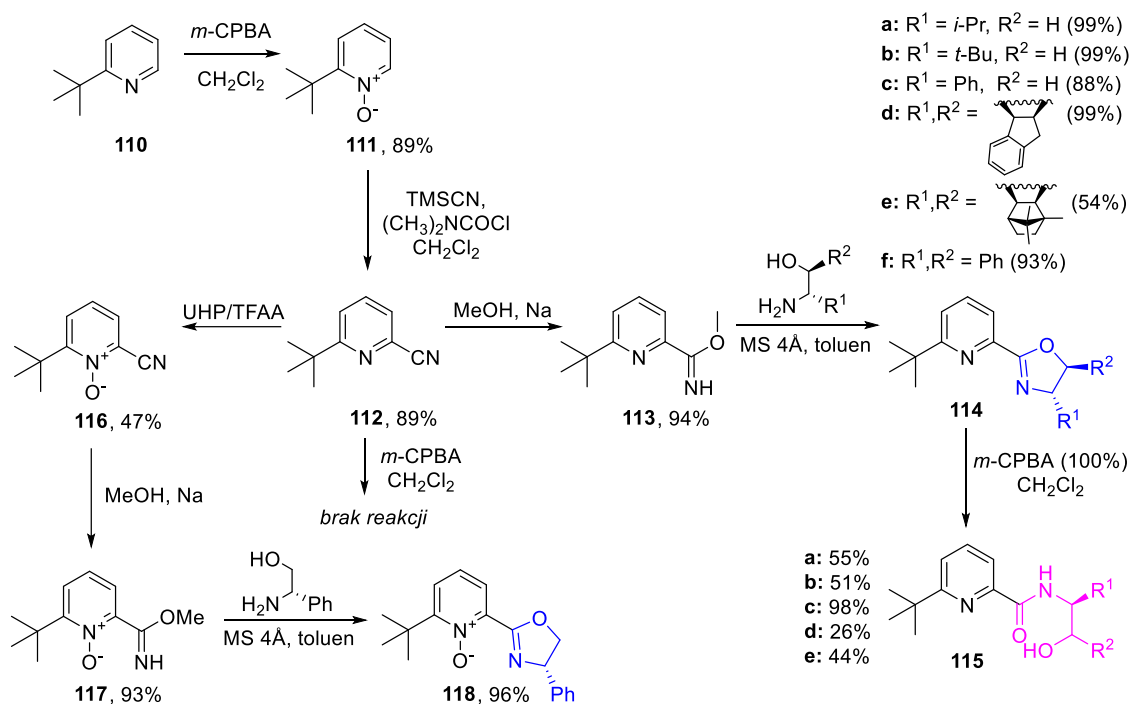


Schemat 41. Sprawdzone reakcje w celu otrzymania oksazolinowej pochodnej *N*-tlenku 3,5-difluoropirydyny.

5.3 Synteza związków z fragmentem *N*-tlenku 6-podstawionej pirydyny

Do biblioteki heteroaromatycznych *N*-tlenkowych związków oksazolinowych postanowiłam dołączyć także związki zawierające *N*-tlenek pirydyny z różnymi podstawnikami w pozycji 6. Należały do nich pochodne: 6-*tert*-butylo-, 6-chloro-, 6-fenilo- oraz 6-(2,4-difluorofenilo)pirydyny. Podobnie jak w przypadku 3,5-difluoro-2-cyjanopirydyny (104) okazało się, że 6-*tert*-butylo-2-cyjanopirydyna (112) również jest odporna na utlenianie powszechnymi utleniaczami takimi jak H₂O₂, czy *m*-CPBA. Tworzenie odpowiedniego iminoeteru (w reakcji z metanolanem sodu) przebiegało za to bardzo sprawnie (wydajność 94%). Fakt ten otworzył drogę do syntezy oksazolinowych pochodnych poprzez zamknięcie pierścienia w obecności sit molekularnych, która to metoda doskonale sprawdziła się w przypadku oksazolin *N*-tlenku pirydyny i 2,2'-bipirydyny (Schemat 37). W ten sposób otrzymałam nowe, chiralne 6-*tert*-butylopirydynowe oksazoliny z dobrą wydajnością ogólną (114c-e, Schemat 42, 40–73%). Ta sama strategia była równie efektywna w otrzymywaniu, wcześniej opisanych w literaturze, pochodnych 114a,b.^{189,207} Dotychczas opracowane metody otrzymywania tych związków pozwalały otrzymywać je ze znacznie niższymi wydajnościami – odpowiednio 27% i 46%. Podjęte próby utlenienia otrzymanych pochodnych nie dały oczekiwanych rezultatów. Biorąc jednak pod uwagę wcześniej zaobserwowaną wrażliwość syntezowanych *N*-tlenkowych związków oksazolinowych na wilgoć, reakcję utleniania przeprowadziłam także z użyciem 100-procentowego *m*-CPBA. Pomimo podjętych środków ostrożności, we wszystkich przypadkach dochodziło do otwarcia pierścienia oksazolinowego i jako jedyne produkty izolowałam odpowiednie hydroksyamidy (115a-e). Przeprowadziłam

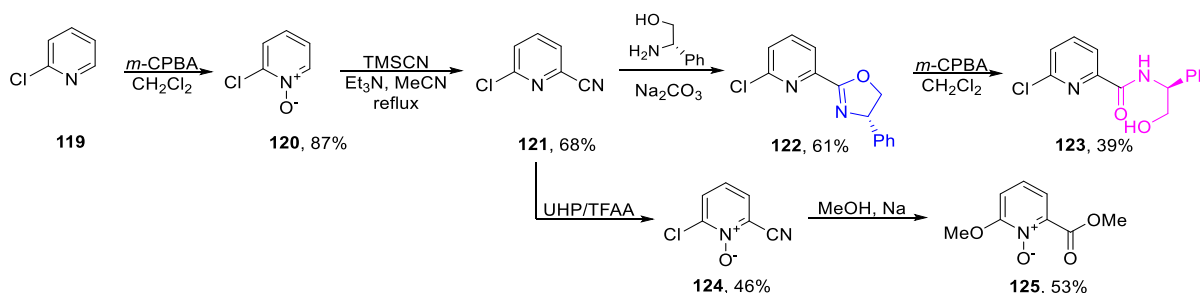
także dodatkowy eksperyment, w którym próbowałam utlenić hydroksyamid **115c** *m*-CPBA, używając 2-krotnego nadmiaru utleniacza. Okazało się, że reakcja nie zachodzi. Alternatywnie, skorzystałam z procedury opartej na układzie UHP/TFAA, która wcześniej sprawdziła się dla kłopotliwych do utlenienia substratów. Metoda dedykowana pochodnym pirydyny z podstawnikami elektronoakceptorowymi zaskakująco dobrze sprawdziła się także w przypadku obecności grupy elektronodonorowej i umożliwiła mi otrzymać oczekiwany *N*-tlenek 6-*tert*-butylo-2-cyjanopirydyny **116** (47%, Schemat 42). Następnie korzystając z wcześniej opracowanej procedury otrzymałam oksazolinową pochodną **118** na drodze dwuetapowej reakcji przez iminoeterowy produkt pośredni (**117**). Oba etapy, podobnie jak w przypadku wcześniejszych syntez, przebiegały z wysokimi wydajnościami (93 i 96%, Schemat 42).



Schemat 42. Otrzymywanie oksazolinowych pochodnych *N*-tlenku 6-*tert*-butylopirydyny.

W celu otrzymania nitrylu **121** (Schemat 43) utleniałam 2-chloropirydynę *m*-CPBA, a następnie przeprowadziłam reakcję z TMSCN.²⁰⁸ Do wprowadzenia pierścienia oksazolinowego ponownie wykorzystałam reakcję z nadmiarem aminoalkoholu, w absolutnym metanolu, w 80°C z dodatkiem bezwodnego węgla.²⁰⁵ Reakcja zakończona po 24 godzinach, oraz zmodyfikowana względem oryginalnego przepisu przeróbka poprzez utworzenie chlorowodoru nieprzereagowanego aminoalkoholu, pozwoliła na wyizolowanie oczekiwanego produktu reakcji **122** (Schemat 43) z 61%-wą wydajnością, bez konieczności jego chromatograficznego doczyszczania. Próba utlenienia tak otrzymanej oksazoliny

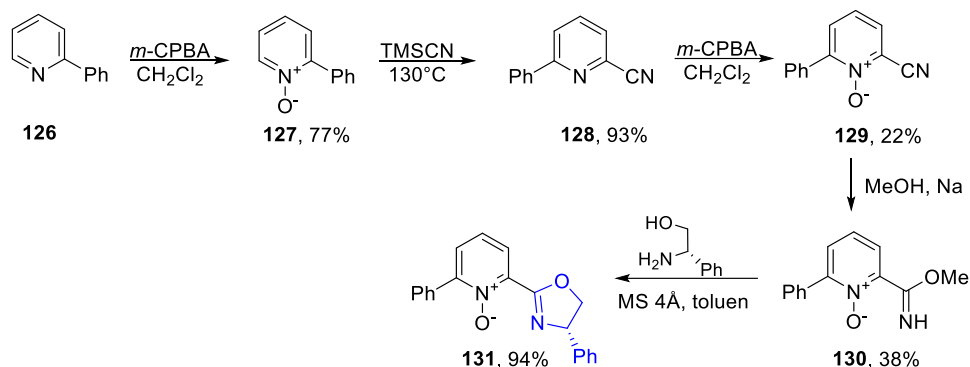
zakończyła się otrzymaniem odpowiedniego hydroksyamidu (**123**). Syntezę związku **122** prowadziłam w celu dalszego jego wykorzystania w reakcji sprzęgania, przebiegającej w warunkach umożliwiających utratę funkcji *N*-tlenkowej (procedura pokazana w rozdziale 7.2). W celu poszerzenia wiedzy na temat *N*-tlenków oksazolin, postanowiłam dodatkowo sprawdzić ścieżkę syntezy opartą na utlenieniu 6-chloro-2-cyjanopirydyny i przyłączeniu pierścienia oksazolinowego do odpowiedniego *N*-tlenku. Reakcja z takimi utleniaczami jak *m*-CPBA, czy H₂O₂/MTO nie zachodziła. Swoją skuteczność wobec problematycznych substratów, potwierdziła za to metoda wykorzystująca układ UHP/TFAA. Pozwoliła ona otrzymać *N*-tlenek 6-chloro-2-cyjanopirydyny **124** z 46% wydajnością. Grupa chlorowa nie jest w przypadku aromatycznej substytucji nukleofilowej tak dobrą grupą odchodzącą, jak grupa fluorowa. Nie ulegała ona podstawieniu grupą aminową podczas reakcji z aminoalkoholem tak, jak to było w przypadku wcześniej omawianej fluoropochodnej **104**, co dawało duże szanse skutecznego przekształcenia *N*-tlenkowego nitrylu **124** w odpowiedni iminoeter. Reakcja z metanolanem sodu prowadziła do *N*-tlenku 2-metoksy-6-(metoksykarbonylo)pirydyny (**125**, Schemat 43), będącego produktem aromatycznej substytucji nukleofilowej.



Schemat 43. Sprawdzone reakcje w celu otrzymania oksazolinowej pochodnej *N*-tlenku 6-chloropirydyny.

W oparciu o doniesienia literaturowe,²⁰⁹ dla 2-fenylpirydyny (**126**) zastosowałam inne warunki reakcji cyjanowania. Reakcję prowadziłam w czystym TMSCN (2.2 eq), odgrywającym także rolę rozpuszczalnika. Nie wymagała ona czynnika aktywującego, w którego roli wcześniej stosowałam chlorek *N,N*-dimetylokarbamoilu, ale musiała być prowadzona w 130°C. Stosując takie warunki reakcji możliwe było wyizolowanie oczekiwanego produktu **128** (Schemat 44) z wysoką wydajnością 93% już po 24 godzinach (w porównaniu do około 7-miu dni, z zastosowaniem czynnika aktywującego). Pomimo sporej zawady sterycznej spowodowanej pierścieniem fenylowym w 2-cyano-6-fenylpirydynie (**128**) związek ten, choć z niską wydajnością (22%), udało się utlenić *m*-CPBA. W oparciu o wcześniej opracowaną metodologię opartą na utworzeniu *N*-tlenkowego

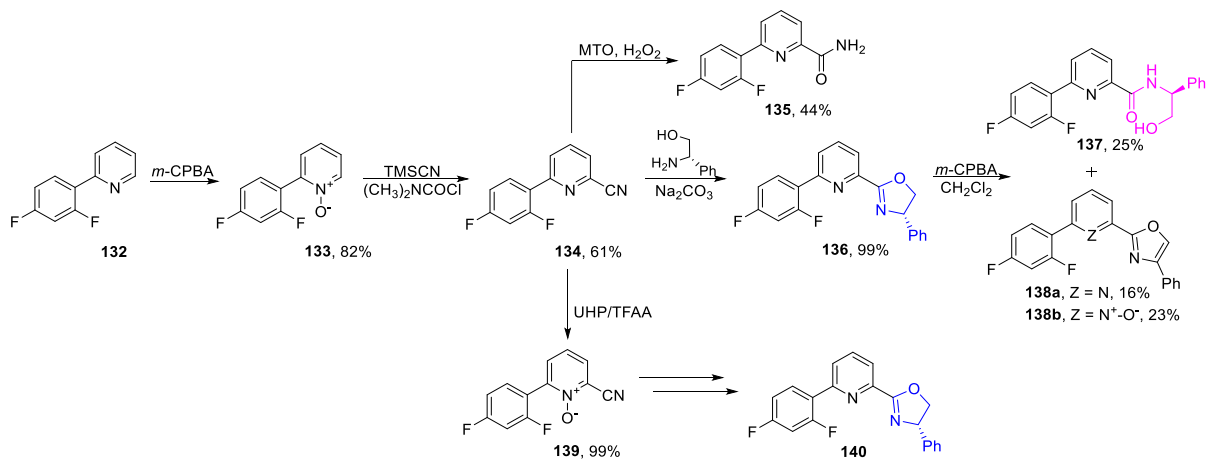
iminoeteru **130** i zamknięciu pierścienia oksazolinowego w obecności sit molekularnych, w toluenie, w podwyższonej temperaturze, otrzymałam końcowy produkt **131**.



Schemat 44. Otrzymywanie oksazolinowej pochodnej *N*-tlenku 6-fenylopyridyny.

Podobnie jak w przypadku pochodnych 3,5-lutydyny, jak również ze względu na łatwą dostępność substratów, spróbowałam także syntezy pochodnych posiadających w podstawniku fenylowym grupy fluorowe w pozycjach 2 i 4. Po wcześniejszym przetestowaniu różnych procedur cyjanowania postanowiłam sprawdzić ich stosowalność w bieżącym projekcie. Okazało się, że w tym przypadku metoda oparta na reakcji tylko w TMSCN prowadziła do otrzymania skomplikowanej mieszaniny poreakcyjnej, z której nie udało się wyizolować oczekiwanego związku. Sięgnięcie za to po bardziej standardową procedurę z czynnikiem aktywującym pozwoliło otrzymać 2-cyano-6-(2,4-difluorofenyl)pirydynę **134** (Schemat 45) z 61%-ową wydajnością. Sam przebieg reakcji był dość nietypowy, substrat nie rozpuszczał się w suchym DCM i przez pierwsze 4 dni prowadzenia reakcji mieszano zawiesinę. Po tym czasie roztwór stawał się klarowny i to wskazywało na przereagowanie substratu w znacznym stopniu (kontrola z użyciem TLC). W celu zwiększenia wydajności, reakcję kontynuowałam jeszcze przez następny dzień. Otrzymany nityl **134**, podobnie jak 2-cyano-3,5-difluoropirydyna ulegał hydrolizie do odpowiedniego amidu (**135**) podczas próby utleniania z zastosowaniem H₂O₂ i MTO. Z kolei alternatywna ścieżka, czyli utlenienie wcześniej otrzymanej oksazoliny (**136**) prowadziło do otrzymania odpowiedniego hydroksyamidu **137**. Podejrzewa się, że w skomplikowanej mieszaninie poreakcyjnej znajdowały się także produkty utlenienia pierścienia oksazolinowego do odpowiednich oksazoli **138a,b** (Schemat 45). Wniosek ten wysnułam na podstawie analizy widm ¹H NMR, na których, w obu wydzielonych próbkach, był widoczny charakterystyczny singlet przy 5.63 i 5.67 ppm, mogący pochodzić od grupy CH w pierścieniu oksazolinowym. Po zidentyfikowaniu hydroksyamidu oraz stwierdzeniu braku obecności oczekiwanego produktu reakcji nie prowadzono dalszych analiz. Na koniec, w reakcji utleniania ponownie wykorzystałam układ UHP/TFAA, który umożliwił przekształcenie 2-cyano-6-(2,4-difluorofenyl)pirydyny w odpowiedni *N*-tlenek **139** niemalże

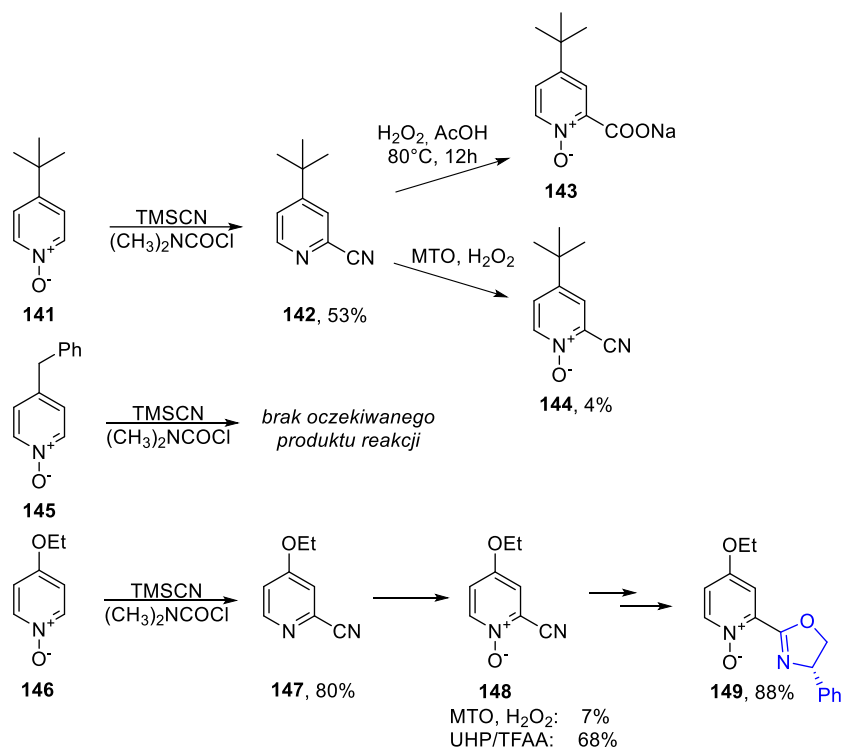
ilościowo (Schemat 45). Kolejne eksperymenty obejmujące zarówno próbę wprowadzenia ugrupowania oksazolinowego na drodze bezpośredniego zamykania pierścienia w reakcji z odpowiednim aminoalkoholem, jak i w dwuetapowej reakcji przez iminoeterowy produkt pośredni, nie pozwoliły mi otrzymać oczekiwanego związku oksazolinowego **140**.



Schemat 45. Sprawdzone reakcje w celu otrzymania oksazolinowej pochodnej *N*-tlenku 6-(2,4-difluorofenylo)pirydyny.

5.4 Synteza związków z fragmentem *N*-tlenku 4-podstawionej pirydyny

Oprócz pochodnych pirydyny podstawionych w pozycji 6 lub 3 i 5 chciałam także analogiczne struktury, w których pierścień pirydynowy posiadałby podstawnik w pozycji 4. Podstawniki elektronodonorowe w tej pozycji zwiększają charakter zasadowy (Lewisa) atomu azotu. Mając do dyspozycji *N*-tlenki: 4-*tert*-butylo-, 4-etoksy- oraz 4-benzylpirydyny rozpoczęłam prace prowadzące do otrzymania związków oksazolinowych. Przekształcenie dwóch pierwszych związków w odpowiednie nityle, powszechną metodą wykorzystującą układ TMSCN/ $(\text{CH}_3)_2\text{NCOCl}$, zachodziło z dobrymi wydajnościami (odpowiednio 53% i 80%, Schemat 46). Warto podkreślić, że otrzymywanie 2-cyjano-4-etoksypirydyny nie było opisane do tej pory w literaturze. Problematyczne za to okazało się cyjanowanie 4-benzylpirydyny tą metodą (w literaturze²⁰⁸ opisana jest reakcja wykorzystująca TMSCN w obecności Et_3N , prowadzona w temperaturze wrzenia). Kłopotliwe także było utlenienie otrzymanych nityli do *N*-tlenków. Jedynie w przypadku 2-cyjano-4-*tert*-butylpirydyny opisywane jest utlenianie za pomocą H_2O_2 w AcOH. Powtórzenie tej procedury skutkowało co prawda utlenieniem atomu azotu, ale również hydrolizą grupy CN i ostatecznie wyizolowanym produktem okazała się sól sodowa odpowiedniego *N*-tlenkowego kwasu karboksylowego (**143**, Schemat 46). Utlenienie

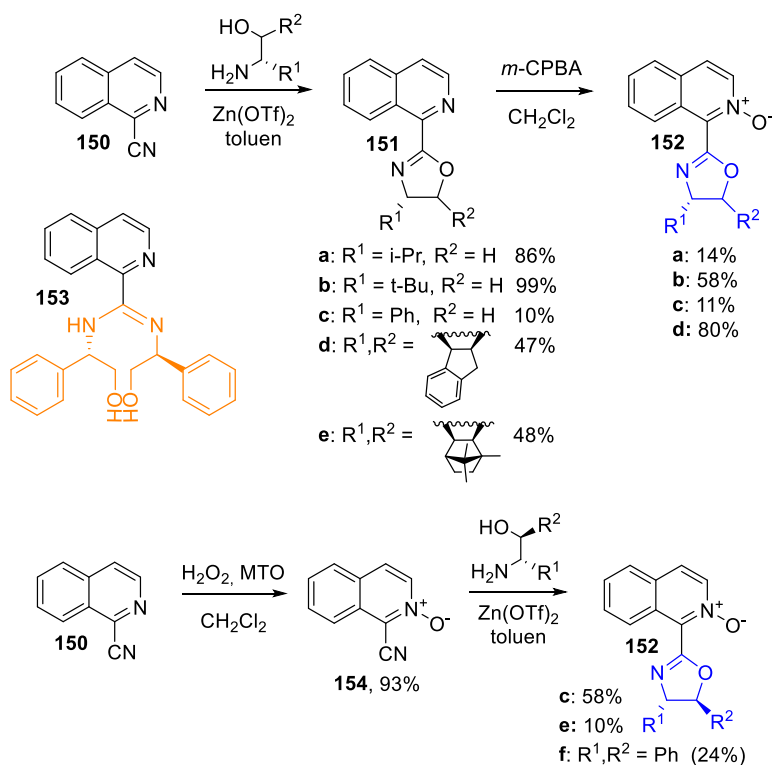


Schemat 46. Sprawdzone reakcje w celu otrzymania oksazolinowych pochodnych *N*-tlenków pirydyny podstawionych w pozycji 4.

otrzymanych nitryli układem $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$ okazało się być bardzo mało wydajnym sposobem otrzymywania odpowiednich *N*-tlenków (7% dla 2-cyjano-4-etoksypirydyny i 4% dla 2-cyjano-4-*tert*-butylopirydyny). Z uwagi na niewielką ilość wyizolowanych próbek nie możliwym było ich dalsze przekształcenie w związki oksazolinowe. W związku z powyższymi, jak i wcześniejszymi obserwacjami nie próbowałam otrzymać ponownie 2-cyjano-4-benzylpirydyny ze względu na wysokie prawdopodobieństwo jego problematycznego dalszego utleniania. Z drugiej strony podejrzewa się, że próba wprowadzenia funkcji *N*-tlenkowej po pierwotnym zamknięciu pierścienia oksazolinowego mogłaby skutkować otrzymaniem hydroksyamidowych form z otwartym pierścieniem, co już wcześniej wielokrotnie obserwowałam. W ramach eksperymentów postanowiłam jednak spróbować utlenić 2-cyjano-4-etoksypirydynę za pomocą układu UHP/TFAA. I tym razem metoda ta pozwoliła mi otrzymać pożądany *N*-tlenek **148** z zadowalającą, 68% wydajnością. Dalsza transformacja w iminoeter przebiegła ilościowo, a zamknięcie pierścienia oksazolinowego z (*S*)-fenyloglicynolem prowadziłam wobec sit molekularnych, w toluenie, w podwyższonej temperaturze otrzymując oczekiwany produkt **149** (wydajność 88%, Schemat 46).

5.5 Synteza związków z fragmentem *N*-tlenku izochinoliny

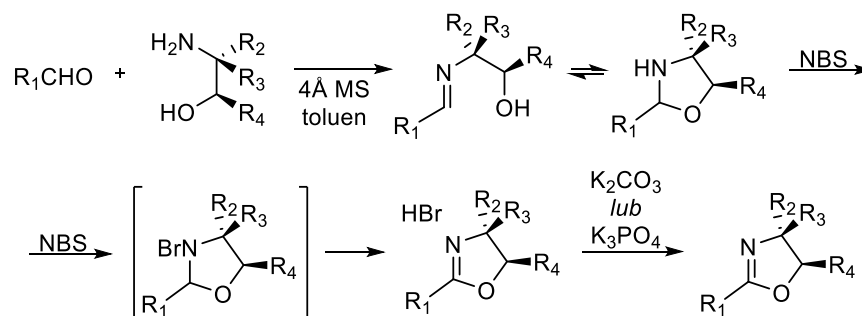
Procedura zastosowana do syntezy oksazolinowych *N*-tlenków pirydyny nie sprawdziła się w przypadku otrzymywania odpowiednich pochodnych izochinoliny. Powodem tego była ograniczona rozpuszczalność *N*-tlenku 1-cyjanoizochinoliny (**154**) w metanolu, a przygotowanie odpowiedniego iminoeteru w suchym toluenie nie przyniosło oczekiwanej poprawy. W związku z tym, spróbowałam zaadoptować procedurę opartą na bezpośrednim tworzeniu oksazolin z 1-cyjanoizochinoliny (**150**) przy użyciu katalitycznej ilości triflatu cynku,¹⁹⁹ a następnie utlenieniu otrzymanych *N*-heteroaromatycznych oksazolin^{104,210} (**151**) (Schemat 47). Reakcja z (*S*)-fenyloglicynolem dała niespodziewany rezultat. Produkt przyłączenia dwóch cząsteczek aminoalkoholu (**153**) był głównym związkiem izolowanym z mieszaniny poreakcyjnej (do 50%) za każdym razem, niezależnie od ilości użytego katalizatora (15, 5 lub 1 mol%). W mieszaninie poreakcyjnej obserwowałam, oprócz pożądanego oksazolinu, także produkt hydrolizy. Można zatem wnioskować, że produkt **153** powstał poprzez otwarcie tworzącej się w pierwszej kolejności oksazolinu, w wyniku nukleofilowego ataku atomu azotu (*S*)-fenyloglicynolu na dodatkowo spolaryzowany atom węgla **151c**. Zastąpienie triflatu cynku, chlorkiem cynku spowodowało powstanie takiego samego produktu. Zmiana kolejności i wcześniejsze utlenienie, a następnie reakcja *N*-tlenku 1-cyjanoizochinoliny **154** z chiralnym



Schemat 47. Synteza oksazolinowych pochodnych *N*-tlenku izochinoliny.

aminoalkoholem w obecności $Zn(OTf)_2$ jako katalizatora, pozwoliła otrzymać pożądaný produkt **152c** z 58%-wą wydajnością (w porównaniu do 11% podczas utleniania **151c**, Schemat 47). To skuteczne podejście zastosowałam także dla wcześniej przygotowanego (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-(-)-3-amino-1,7,7-trimetylobicyklo[2.2.1]-heptan-2-olu, dla którego utlenianie odpowiedniej oksazoliny (**151e**) nie powiodło się. Wprowadzenie pierścienia oksazolinowego do wcześniej utlenionej 1-cyanoizochinoliny pozwoliło otrzymać oczekiwany *N*-tlenek **152e**.

Mając do dyspozycji chinolino-8-karboksyaldehyd otrzymanie odpowiednich oksazolin wydawało się interesującym uzupełnieniem uzyskanych wcześniej struktur. Związki te cechowałyby się większą odległością pomiędzy ugrupowaniem *N*-tlenkowym, a zarówno centrum chiralności, jak i prawdopodobnym miejscem koordynacji (atom azotu w pierścieniu oksazolinowym). Z drugiej strony jednak, pierścień oksazolinowy byłby wciąż przyłączony do sztywnego układu skondensowanych pierścieni aromatycznych, więc nadal jego możliwość swobodnej rotacji byłaby taka sama, jak we wcześniej opisywanych związkach. Reakcja chinolino-8-karboksyaldehydu z (*S*)-fenyloglicynolem,¹⁸⁶ mająca przebiegać zgodnie z mechanizmem przedstawionym na Schemacie 48, miała w rzeczywistości skomplikowany przebieg i oczekiwany produkt otrzymałam z niską wydajnością (17%). Dalsza reakcja utleniania *m*-CPBA także nie miała klarownego przebiegu, a na wykonanych widmach protonowych NMR z próbki przed doczyszczaniem nie obserwowałam charakterystycznych sygnałów pochodzących od atomów wodoru w pierścieniu oksazolinowym. Na tej podstawie stwierdziłam, że ta metodologia nie sprawdzi się w syntezie związków mnie interesujących i nie kontynuowałam dalszych badań w tym obszarze.

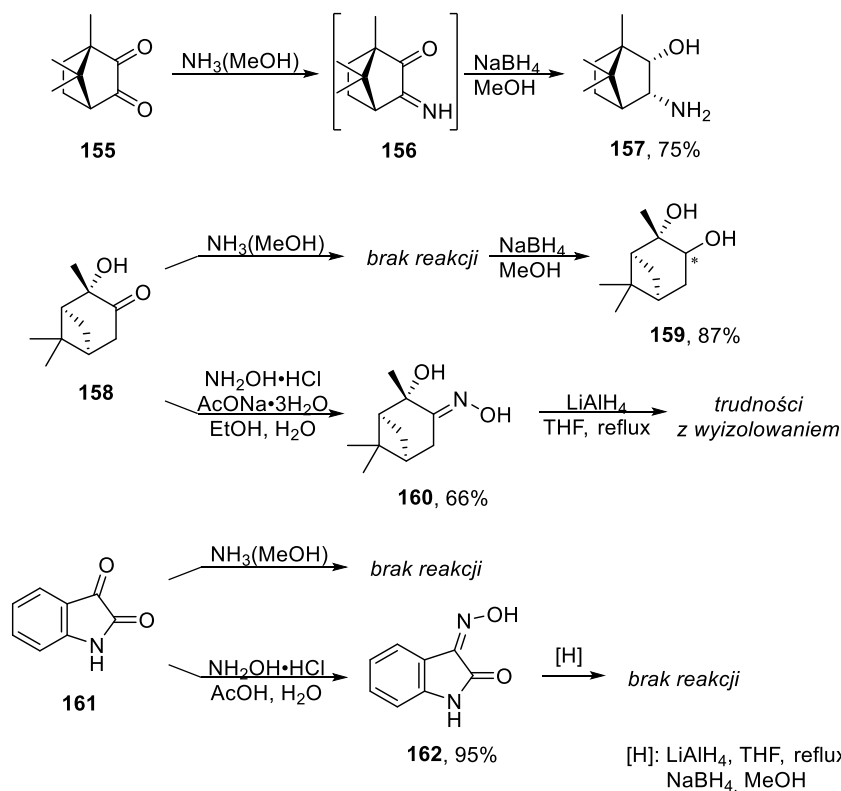


Schemat 48. Mechanizm reakcji otrzymywania oksazolin z aldehydów.

5.6 Synteza dodatkowych aminoalkoholi

Chcąc powiększyć bibliotekę chiralnych związków *N*-tlenkowych z fragmentem oksazolinowym, poszukiwałam chiralnych alkoholi, które mogłyby zostać wykorzystane w celu wprowadzenia centrum asymetrii do cząsteczek. Oprócz posiadanych chiralnych aminoalkoholi wywodzących się z naturalnych aminokwasów, zdecydowałam się na syntezę

dotychczasowych. Korzystne wydawało się wprowadzenie do otrzymywanych *N*-tlenków fragmentu terpenowego. Do otrzymania alkoholu o szkielecie kamforowym wykorzystałam przepis literaturowy opisujący przekształcenie kamforochinonu w odpowiedni aminoalkohol.²⁰¹ Reakcja typu one-pot opierała się na utworzeniu w pierwszym kroku iminy na jednej z grup karbonylowych, przy użyciu roztworu amoniaku w metanolu. Tak uzyskany związek pośredni był następnie redukowany borowodorkiem sodu. Co ciekawe, jedynym obserwowanym przeze mnie produktem reakcji był (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*)-(-)-3-amino-1,7,7-trimetylobicyklo[2.2.1]heptan-2-ol (**157**) zidentyfikowany na podstawie wartości skręcalności właściwej. Wskazuje to na formowanie się iminy na grupie karbonylowej przy atomie węgla 3, który w przeciwieństwie do atomu węgla 2, w swoim sąsiedztwie nie posiada grupy metylowej prawdopodobnie utrudniającej wprowadzenie atomu azotu (Schemat 49). Taki przebieg reakcji był jednym z sugerowanych w wykorzystanej pracy.²⁰¹

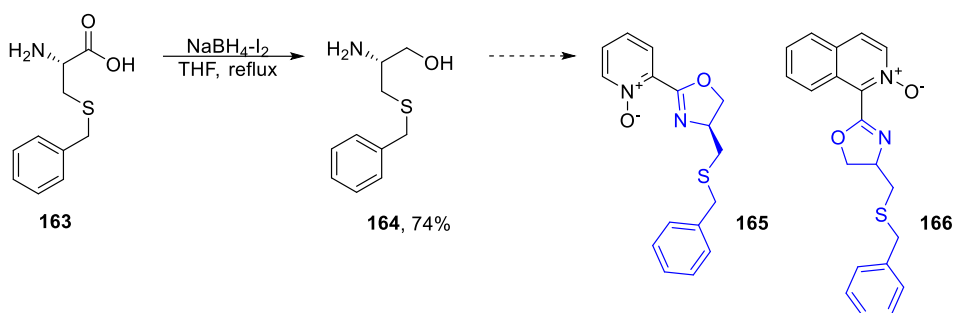


Schemat 49. Sprawdzone reakcje podczas otrzymywania dodatkowych chiralnych aminoalkoholi.

Przetestowaną procedurę zastosowałam także do zbliżonego strukturalnie (1*S*,2*S*,5*S*)-2-hydroksypinan-3-onu (**158**). Tym razem jedynym obserwowanym produktem był odpowiedni diol (**159**), co wskazuje na brak reakcji substratu z roztworem amoniaku w metanolu. Zastosowałam zatem bardziej konwencjonalne podejście opisane w literaturze²¹¹ i polegające na redukcji początkowo utworzonego oksymu (**160**). Podczas cieczowej chromatografii kolumnowej napotkałam na trudności z wyizolowaniem produktu, który

wykazywał silne powinowactwo do silikażelu uniemożliwiając jego efektywne wymycie ze złoża. Próba otrzymania aminoalkoholu z izatyny (**161**) zakończyła się niepowodzeniem. Otrzymałam co prawda oksym (**162**),²¹² jednak nie powiodła się próba jego redukcji, niezależnie od użytych warunków reakcji (Schemat 49).

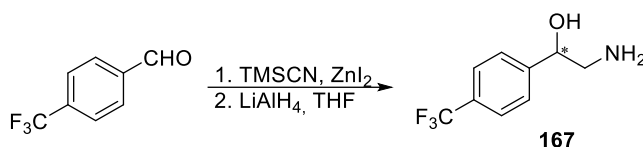
W celu syntezy dodatkowych aminoalkoholi, w kolejnym kroku sięgnęłam po pochodne naturalnych aminokwasów. Zdecydowałam się na *S*-benzylo-L-cysteinę (**163**), ze względu na obecność atomu siarki mogącego stanowić dodatkowe miejsce koordynacyjne. Do redukcji *S*-benzylo-L-cysteiny zaadaptowałam przepis literaturowy,²¹³ w którym wykorzystano układ $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ (Schemat 50). Reakcja była prowadzona w THF w temperaturze wrzenia, a przerobienie mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję z utworzeniem chlorowodoru aminoalkoholu pozwoliło mi na wyizolowanie czystego produktu **164** z dobrą wydajnością (74%), bez konieczności jego chromatograficznego doczyszczania. Zsyntezowany amino-



Schemat 50. Otrzymywanie *S*-benzylo-L-cysteinolu będące źródłem chiralności w oksazolinowych pochodnych *N*-tlenków pirydyny (**165**) oraz izochinoliny (**166**).

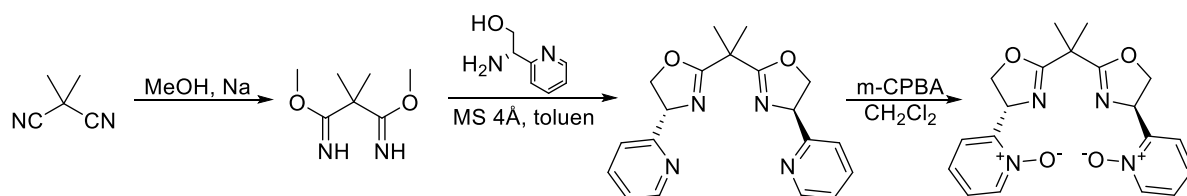
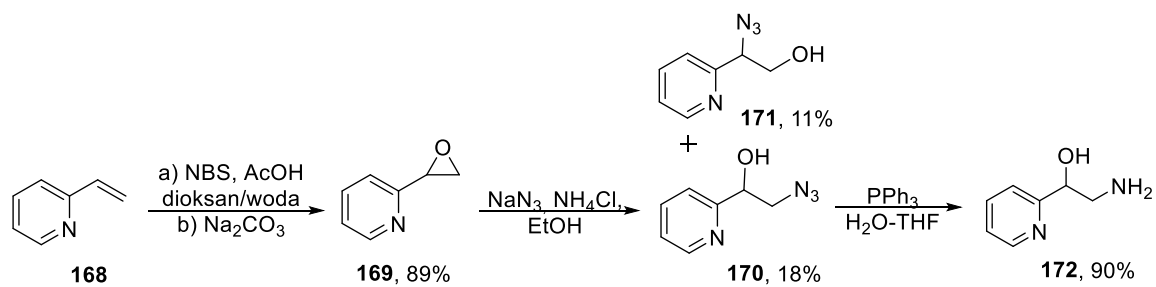
alkohol wykorzystałam jako chiralny motyw we wcześniej wspomnianych procedurach otrzymywania oksazolin *N*-tlenku pirydyny oraz *N*-tlenku izochinoliny (patrz rozdziały 5.1 i 5.5). W przypadku *N*-tlenku pirydyny (**165**) obserwowałam niecałkowitą konwersję substratów sięgającą 93%, a próba chromatograficznego doczyszczania mieszaniny skutkowałą rozkładem związku, niezależnie czy stosowanym złożem był żel krzemionkowy (SiO_2), czy tlenek glinu (Al_2O_3). Skomplikowanym zadaniem okazała się synteza z *N*-tlenkiem izochinoliny. Ze wcześniejszych obserwacji wynikało, że odpowiednie oksazoliny wykazywały większą stabilność wobec żelu krzemionkowego, jednak mieszanina poreakcyjna była na tyle złożona, że wyizolowanie produktu wymagało przeprowadzenia chromatograficznego oczyszczania dwukrotnie. Ostatecznie, uzyskany produkt zidentyfikowałam jako oczekiwaną oksazolinę **166**, która przy pomiarze skręcalności właściwej nie wykazywała czynności optycznej.

Aminoalkohol **167** będący analogiem fenyloglicynolu, ale z odwróconą kolejnością grup funkcyjnych otrzymałam na drodze reakcji 4-trifluorometylobenzaldehydu z TMSCN otrzymując *in situ* odpowiednią cyjanohydrynę z trimetylosililową grupą blokującą, którą następnie bezpośrednio poddawałam reakcji redukcji glinowodorkiem litu w THF (Schemat 51).¹⁸⁵ Otrzymany ilościowo racemiczny aminoalkohol **167** próbowałam rozdzielić na enancjomery poprzez krystalizację diastereoizomerycznych soli utworzonych poprzez dodanie chiralnego czynnika. Ostatecznie nie dobrałam odpowiedniej metody rozdziału, pomimo wykorzystania różnych procedur do enancjoseparacji (stosowanie takich chiralnych czynników jak: kwas (+)-migdałowy, kwas O-acetylomigdałowy, kwas D-(-)-winowy, kwas dibenzoilo-L-winowy (w ilości stechiometrycznej i niestechiometrycznej) oraz krystalizacja z takich rozpuszczalników jak: EtOH, MeOH, AcOEt, Et₂O, aceton (zarówno na gorąco, jak i w RT)).



Schemat 51. Reakcja otrzymywania aminoalkoholu **167** z 4-trifluorometylobenzaldehydu wobec TMSCN i LiAlH₄.

Zaprojektowałam również ścieżkę syntezy prowadzącą do związku metyleno-bis(oksazolinowego), w którym źródłem chiralności miał być chiralny aminoalkohol z fragmentem pirydyny (**172**). W pierwszym etapie 2-winylopirydynę (**168**, Schemat 52) poddałam reakcji z NBS, a tworzącą się *in situ* halohydrynę przekształciłam w odpowiedni epoksyd **169** przy użyciu Na₂CO₃. Na tym etapie próbowałam kinetycznego rozdziału racemicznego epoksydu chiralnym salenowym kompleksem kobaltu, które było nieskuteczne. W związku z tym, postanowiłam przeprowadzić reakcję otwarcia pierścienia epoksydowego azydkiem sodu, a następnie redukcję azydku **170** do odpowiedniego aminoalkoholu **172**. Podczas otwarcia pierścienia epoksydowego obserwowałam formowanie się obu możliwych izomerów azydkowych (**170**, **171**), choć z niezbyt satysfakcjonującą wydajnością. Po wyizolowaniu produktów reakcji, na podstawie analizy porównawczej otrzymanych widm ¹H NMR z literaturowymi,²¹⁴ stwierdziłam, że nieco więcej utworzyło się związku **170**. Redukcja azydku trifenylofosfiną pozwoliła otrzymać końcowy aminoalkohol **172** z 90% wydajnością. Racemiczny alkohol **172** próbowałam rozdzielić na enancjomery poprzez krystalizację diastereoizomerycznych soli. Jednak i w przypadku tego alkoholu nie udało się dobrać odpowiednich warunków rozdziału.



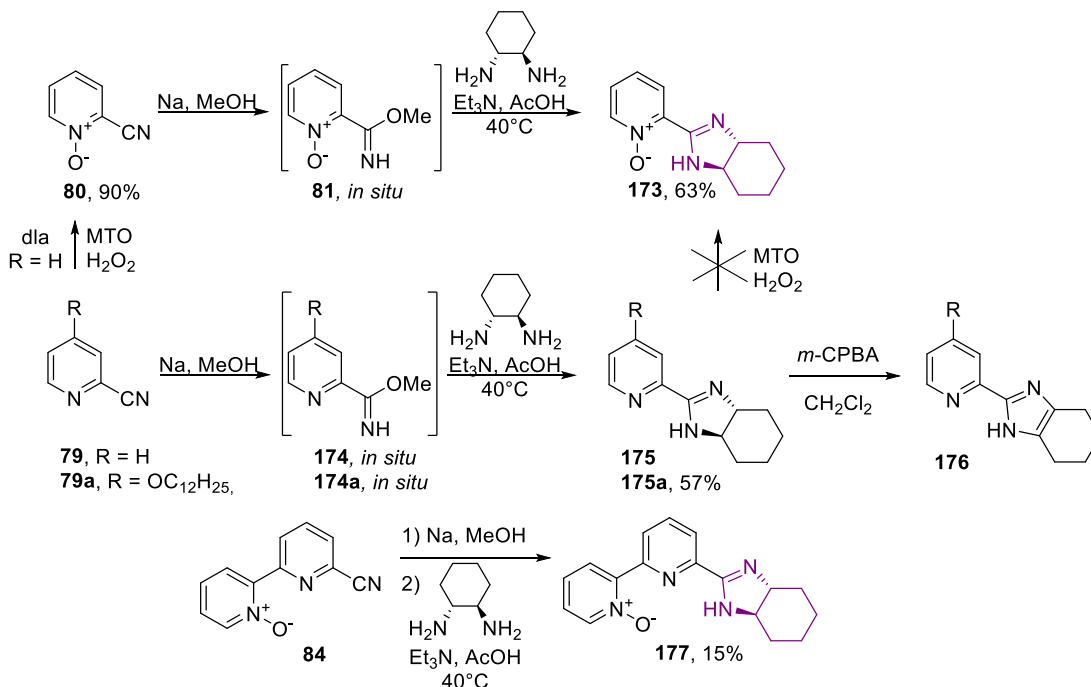
Schemat 52. Zaprojektowana ścieżka syntezy metylenobis(oksazoliny) z fragmentami N-tlenku pirydyny.

Rozdział 6

Synteza nowych, chiralnych pochodnych z pierścieniem imidazolowym oraz 1,3-tiazolinowym

6.1 Synteza związków z pierścieniem imidazolowym

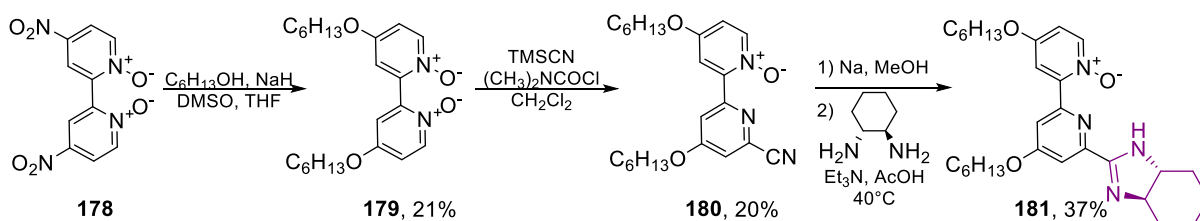
Mając do dyspozycji heteroaromatyczne nityryle, a także zainspirowana pracą Tydlitát i współpracowników,¹⁸⁸ postanowiłam otrzymać *NH*-imidazolinę z fragmentem *N*-tlenkowym. Źródłem chiralności we wspomnianych związkach był (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksan (DACH). Zwykle dwuetapowa reakcja wprowadzenia grupy heksahydrobenzimidazolowej w miejsce grupy CN mogła być przeprowadzona jako jednoetapowa reakcja. Opierała się ona wtedy na reakcji DACH z generowanym *in situ* iminoeterowym produktem przejściowym, bez konieczności jego wyodrębniania. Sekwencję reakcji w zaprojektowanej syntezie przedstawia Schemat 53. Postępując zgodnie z tą procedurą otrzymałam pochodne *N*-tlenkowe: 2-pirydynowo-imidazolową (**173**) oraz 6-(2,2'-bipirydynowo)imidazolowe (**177**, **181** – Schemat 54).



Schemat 53. Otrzymywanie pochodnych imidazolinowych z fragmentami *N*-tlenku pirydyny i *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny.

Jak pokazano na powyższym schemacie, próby utlenienia wcześniej zsyntezowanych pochodnych pirydyno-imidazolowych (**175**, **175a**) nie powiodły się w przypadku użycia systemu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$, a w przypadku pochodnej **175** reakcja z *m*-CPBA spowodowała aromatyzację pięciocłonowego pierścienia imidazolinowego do imidazolu, skutkującą utratą chiralności.

W kolejnym kroku, dostępny w laboratorium *N,N'*-ditlenek-4,4'-dinitro-2,2'-bipirydyny **178** poddałam reakcji alkoksylowania zgodnie z procedurą literaturową.²¹⁵ W mieszaninie poreakcyjnej znajdował się zarówno pożądaný związek **179**, jak i produkt monoalkoksylowania, których nie udało się rozdzielić. Dopiero zwiększenie nadmiaru NaH do 2.8 eq skutkowało zwiększeniem wydajności tworzenia się pożądanego produktu bisalkoksylowania i umożliwiło jego wykrystalizowanie z mieszaniny poreakcyjnej. W kolejnym etapie, jakim była reakcja cyjanowania, także obserwowałam tworzenie się obu możliwych produktów. Nawet przy tylko 10%-wym nadmiarze TMSCN, większościowym produktem był produkt biscyjanowania, który udało się oddzielić poprzez rekrystalizację (29%). Otrzymany przesącz doczyściłam chromatograficznie, wydzielając pożądaný związek **180** z wydajnością wynoszącą 20% (Schemat 54). Używana już wcześniej sekwencja reakcji najpierw z MeONa, a potem z DACH-em doprowadziła do uzyskania produktu **181**.

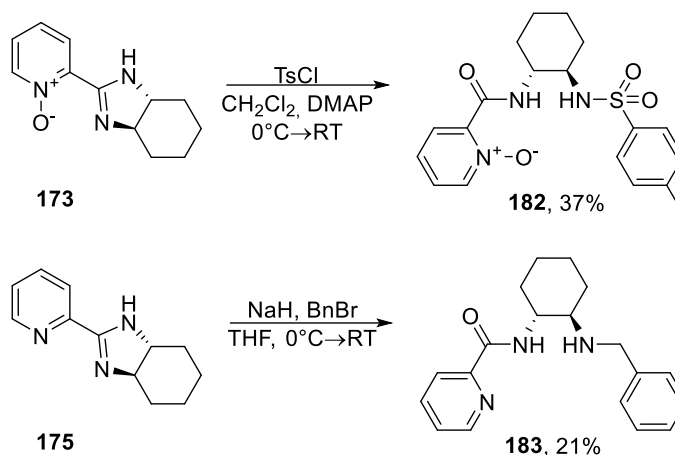


Schemat 54. Synteza pochodnej imidazolinowej z fragmentem *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny podstawionego grupami heksyloksylowymi w pozycjach 4 i 4'.

6.1.1 Podstawienie atomu wodoru grupy NH

Mając do dyspozycji otrzymane 2-imidazolininy interesującym obszarem stało się podstawienie atomu wodoru grupy NH. Było to tym bardziej istotne ze względu na możliwe tworzenie wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru grupy NH, a atomem tlenu wiązania N^+-O^- , skutkujące obniżeniem aktywności katalitycznej tych związków. Przeprowadziłam reakcję *N*-tlenku **173** z chlorkiem tosyłu,²¹⁶ w wyniku której, po doczyszczeniu chromatograficznym na silikażelu, otrzymałam produkt z otwartym pierścieniem imidazolowym (**182**, 37%). Bogatsza o to doświadczenie, w reakcji nie *N*-tlenkowego imidazolowego substratu **175** z bromkiem benzylu,²¹⁶ rozdziału mieszaniny

poreakcyjnej dokonałam przeprowadzając chromatografię kolumnową z użyciem Al_2O_3 jako fazy stacjonarnej. Mimo tej zmiany również i w tym przypadku wyizolowałam aminoamid **183**, powstającą na skutek otwarcia pierścienia (Schemat 55).



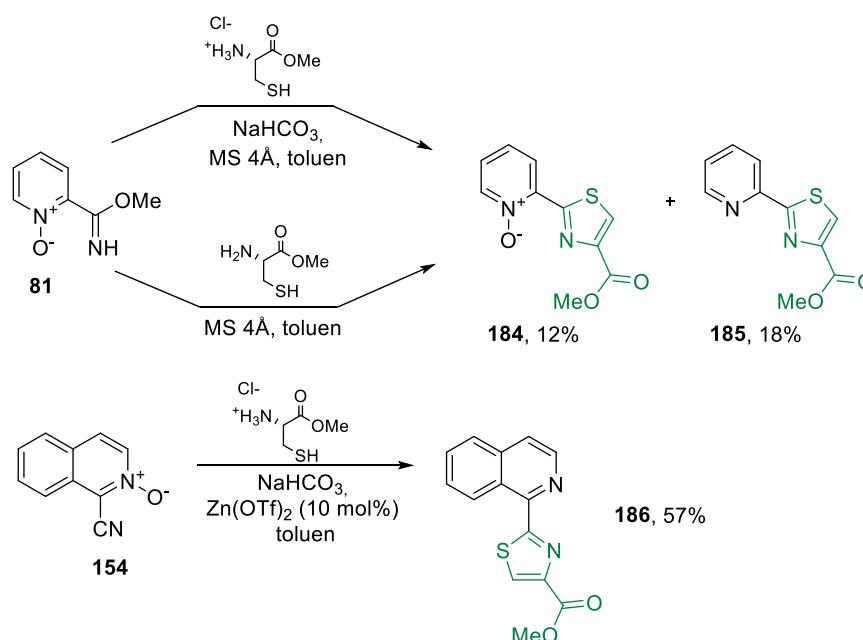
Schemat 55. Przeprowadzone próby podstawienia atomu wodoru grupy NH pierścienia imidazolinowego.

Podstawienie grupy NH w związkach 2-imidazolowych od początku było wyzwaniem ze względu na małą stabilność chemiczną 2-imidazolin i ich tendencję do otwierania się pierścienia w wyniku nukleofilowej addycji do atomu węgla C2. W 2020 roku jeden z rozdziałów *Advances in Heterocyclic Chemistry* został poświęcony szczegółowemu przeglądowi reakcji otwarcia pierścienia 2-imidazolinowego wraz z przedstawieniem ich zastosowań.²¹⁷ W pracy można znaleźć przykłady reakcji otwarcia pierścienia w warunkach zarówno redukujących, jak i utleniających. Najszerzej przebadane okazało się jednak hydrolityczne otwarcie pierścienia, które wcześniej obserwowałam także w przypadku związków oksazolinowych. Hydrolityczne otwarcie pierścienia 2-imidazolowego może zachodzić w warunkach kwasowych, zasadowych, jak również obojętnych. Choć praca przedstawia wiele reakcji prowadzonych w różnych warunkach, tak przykładów wrażliwości związków na silikażel zostało ukazanych trzy, przy czym dwa z nich dotyczyły struktur zbliżonych do tych badanych w mojej pracy. W przytaczanej pracy nie znalazły się jednak informacje na temat związków *N*-tlenkowych czy też wrażliwości 2-imidazolin na tlenek glinu. W związku z tym uzyskane przeze mnie wyniki stanowią uzupełnienie wiadomości dostępnych na ten temat.

6.2 Synteza związków z pierścieniem 1,3-tiazolinowym

Podjęłam również próbę otrzymania *N*-tlenków azyn z chiralnym podstawnikiem zawierającym pierścień 1,3-tiazolinowy. Na podstawie zadaptowanej procedury literatu-

rowej,²⁰⁰ w reakcji *N*-tlenkowego iminoeteru pirydyny (**81**) z chlorowodorkiem estru metylowego L-cysteiny w toluenie, w podwyższonej temperaturze, na początku reakcji dodałam stechiometryczną ilość NaHCO₃ w celu uwolnienia aminokwasu (Schemat 56). W mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowałam jednak związki nie z pierścieniem 1,3-tiazolinowym, a 1,3-tiazolowym. Okazało się, że podobnie jak to miało miejsce w przypadku syntezy pochodnych imidazolinowych, również i w tym przypadku nieoczekiwanie nastąpiła aromatyzacja pierścienia tiazolinowego do tiazolu i w związku z tym utrata chiralności. Wyizolowałam zarówno związek *N*-tlenkowy **184**, jak i formę odtlenioną **185**. W analogicznym eksperymencie zastosowałam *N*-tlenek 1-cyjanoizochinoliny prowadząc reakcję w obecności katalitycznej ilości Zn(OTf)₂. W wyniku reakcji odzyskałam nieprzereagowany substrat,



Schemat 56. Sprawdzane reakcje w celu otrzymania *N*-tlenkowych pochodnych 1,3-tiazolinowych, prowadzące do odpowiednich 1,3-tiazoli.

a jej jedynym i głównym produktem był związek izochinolinowy ponownie z aromatycznym pierścieniem 1,3-tiazolowym i pozbawiony funkcji *N*-tlenkowej (**186**). Według doniesień literaturowych^{200,218} reakcja ta dla pirydynowego iminoeteru (**174**) biegnie bez formowania produktów ubocznych i jedynym produktem reakcji jest odpowiednia 1,3-tiazolina. Dla *N*-tlenkowego iminoeteru pirydyny (**81**), sprawdziłam także wariant reakcji, w którym użyto wcześniej uwolniony z chlorowodorku aminokwas i nie było już konieczności stosowania wodorowęglanu sodu. Ze względu na uzyskanie takiego samego rezultatu wnioskuje się, że w przypadku reakcji z aminotiolem *N*-tlenkowa funkcja substratu działa jak utleniacz, powodując aromatyzację pięciocząłowego pierścienia 1,3-tiazolinowego (podobnie jak w przypadku utleniania związków imidazolinowych *m*-CPBA). W ogólności 1,3-tiazole

stanowią bardzo obszerną grupą związków biologicznie aktywnych.²¹⁹⁻²²¹ Same związki pirydynowo-tiazolowe także są znane, a ich rozwój następuje nie tylko w obszarze chemii bioorganicznej,²²² ale również chemii materiałów,^{223,224} czy chemii supramolekularnej.^{202,225} Wśród metod ich otrzymywania opisywane są także reakcje utleniania odpowiednich tiazolin,²²⁶ co potwierdza moje obserwacje.

Rozdział 7

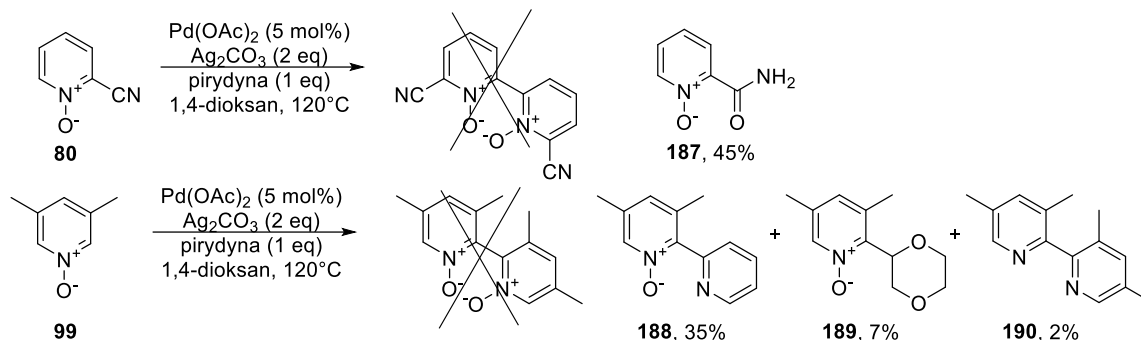
Synteza związków heteroaromatycznych łączących chiralność osiową i punktową w oparciu o reakcje sprzęgania

W trakcie prowadzenia studiów literaturowych⁹⁴ zauważyłam, że doskonałe wyniki w reakcjach katalitycznych uzyskiwano z użyciem *N*-tlenków posiadających chiralność osiową. Opublikowane badania pokazują również, że *N,N'*-ditlenkowe związki z symetrią C_2 są znacznie lepszymi katalizatorami w reakcjach asymetrycznych w porównaniu do odpowiednich C_1 -symetrycznych *N*-tlenków. Związki tego typu przeważnie otrzymywane są na drodze reakcji sprzęgania, dla których opracowano wiele różnych procedur, których namiastkę wskazałam w rozdziale 3.2.2. Związki 2-pirydynowe wciąż są jednak uważane za kłopotliwe substraty, dla których stale poszukiwane są nowe metodologie. W trakcie badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej ja także zajęłam się tym zagadnieniem.

7.1 Sprzęganie katalizowane związkami miedzi(II) lub palladu(II)

Ze względu na zainteresowanie otrzymaniem związków *N,N'*-ditlenkowych sięgnęłam po procedurę zastosowaną do sprzęgania pochodnych *N*-tlenku pirydyny z pochodnymi *N*-tlenku 2-arylo-1,2,3-triazoli.⁶⁶ W cytowanej pracy zostały przedstawione także reakcje homosprzęgania *N*-tlenków 2-metylo- i 3-metylopirydyny. Zoptymalizowane warunki obejmowały użycie octanu palladu(II) w roli katalizatora, węglanu srebra jako utleniacza, a także pirydyny jako zasady i aktywatora wiązania C-H w przypadku reakcji homosprzęgania. W pierwszej próbie reakcji homosprzęgania poddałam *N*-tlenek 3,5-dimetylopirydyny (**99**, Schemat 57) stosując 5 mol% Pd(OAc)₂, 2 eq AgCO₃, dodatek pirydyny (1 eq), a reakcję prowadziłam w dioksanie, w 120°C. Używany katalizator palladowy przed zastosowaniem suszyłam pod próżnią. Dla *N*-tlenku 3,5-dimetylopirydyny nie zaobserwowałam reakcji, w związku z czym powtórzyłam ją na mniej zawadczonym przestrzennie substracie – *N*-tlenku 2-cyjanopirydyny (**80**). Po chromatograficznym oczyszczeniu mieszaniny poreakcyjnej okazało się, że reakcja sprzęgania nie zaszła, a zastosowane warunki spowodowały hydrolizę grupy nitrylowej do amidu. Ostatecznie, zidentyfikowany *N*-tlenkowy amid (**187**) otrzymałam z 45% wydajnością. Obie reakcje postanowiłam przeprowadzić powtórnie używając katalizatora o wysokiej czystości (99,9%), przechowywanego w obojętnych warunkach (pod argonem) i nie wymagającego suszenia pod próżnią przed reakcją. W przypadku użycia

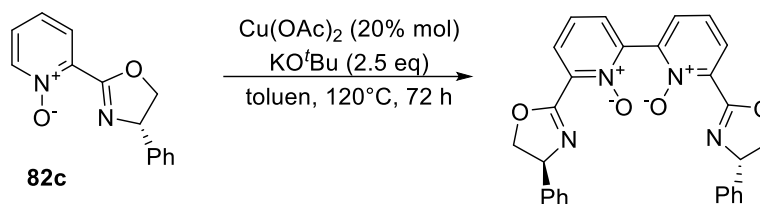
N-tlenku 3,5-dimetylopirydyny (**99**) jako substratu, w mieszaninie poreakcyjnej, oprócz odzyskanego substratu (30%), zidentyfikowałam 3 produkty reakcji. Najwięcej ilościowo wyizolowałam produktu reakcji sprzęgania substratu z pirydyną (**188**, 35%), z kolei mniejszościowymi produktami reakcji okazały się produkt reakcji sprzęgania substratu z dioksanem (**189**, 7%), a także oczekiwany produkt sprzęgania, jednak w formie odtlenionej (**190**, 2%). Ze względu na tworzenie się w większości *N*-tlenku 3,5-dimetylo-2,2'-bipirydyny **188** przeprowadziłam jeszcze jedną próbę, bez dodatku pirydyny. Skutkowało to wyizolowaniem nieprzereagowanego substratu (45%) oraz mieszaniny związków **190** i **189** w stosunku odpowiednio 3:2 (13%). Powtórzenie reakcji na prostszym substracie – *N*-tlenku 2-cyjanopirydyny (**80**) – doprowadziło do takiego samego rezultatu jak podczas pierwszej próby, a mianowicie otrzymania amidu (**187**) z podobną wydajnością (43%).



Schemat 57. Sprawdzane reakcje homosprzęgania, katalizowane palladem(II).

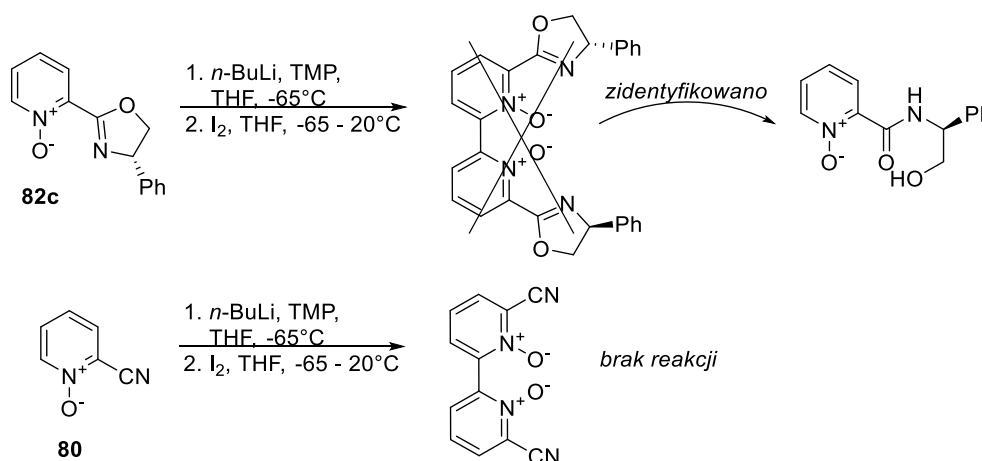
W reakcjach sprzęgania upatrywałam alternatywnego sposobu na otrzymanie C₂-symetrycznych *N,N'*-ditlenkowych związków, pochodnych bis(oksazolinowych). Spróbowałam wykorzystać w roli substratu oksazolinę **82c** posiadającej fragment *N*-tlenku pirydyny oraz (*S*)-fenyloglicynolu, a warunki reakcji zaadaptowałam z prac dotyczących homosprzęgania *N*-tlenków pirydyny.^{73,74} W oryginalnych przepisach najlepsze wyniki dawało zastosowanie w postaci zasady *tert*-butanolanu litu, jednak zastosowanie soli sodowej także prowadziło do otrzymania oczekiwanych produktów reakcji tylko z niższą wydajnością.⁷³ W drugiej cytowanej pracy⁷⁴ inne sole nie zostały sprawdzone w warunkach prowadzących do otrzymania produktów *N,N'*-ditlenkowych. W początkowych badaniach, aby sprawdzić stosowalność metody, zdecydowałam się prowadzić reakcję z dodatkiem łatwiej dostępnego *tert*-butanolanu potasu licząc się z możliwą niską wydajnością reakcji (Schemat 58). W wyniku reakcji otrzymałam jednak skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną. Sygnał pochodzący od oczekiwanego produktu sprzęgania był widoczny na widmie masowym, jednak analizując otrzymane widmo ¹H NMR, nie obserwowałam na nim charakterystycznych sygnałów pochodzących od atomów wodoru w pierścieniu oksazolinowym. Przyczyną takiego skutku

reakcji może być m.in. prawdopodobne kompleksowanie oksazolinowego związku do soli miedzi(II). W związku z tym, nie kontynuowałam prac z wykorzystaniem tego rodzaju katalizatora.



Schemat 58. Sprawdzona reakcja homosprzęgania oksazoliny z fragmentem *N*-tlenku pirydyny, katalizowana octanem miedzi(II).

Wypróbowałam także reakcję ze związkiem litu oraz jodem w roli czynnika sprzęgającego,²¹ która została omówiona w rozdziale 3.2.2. Substratem w reakcji była ponownie oksazolina **82c** z fragmentami *N*-tlenku pirydyny oraz (*S*)-fenyloglicynolu. Tworzyć mógł się zatem tylko jeden produkt reakcji o symetrii C_2 , posiadający dwa centra chiralności na atomach węgla. Ku zaskoczeniu, w mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowałam TMP oraz substrat z otwartym pierścieniem 2-oksazolinowym. Aby potwierdzić, że zastosowane warunki nie sprawdzają się dla tego rodzaju substratów postanowiłam powtórzyć eksperyment z użyciem prostszego strukturalnie związku – *N*-tlenku 2-cyjanopirydyny **80**. Również i dla tego substratu nie otrzymałam oczekiwanego produktu reakcji, a co więcej nie obserwowałam w mieszaninie poreakcyjnej *N*-tlenku 2-cyano-6-jodopirydyny, a jedynie nieprzereagowany substrat oraz TMP.



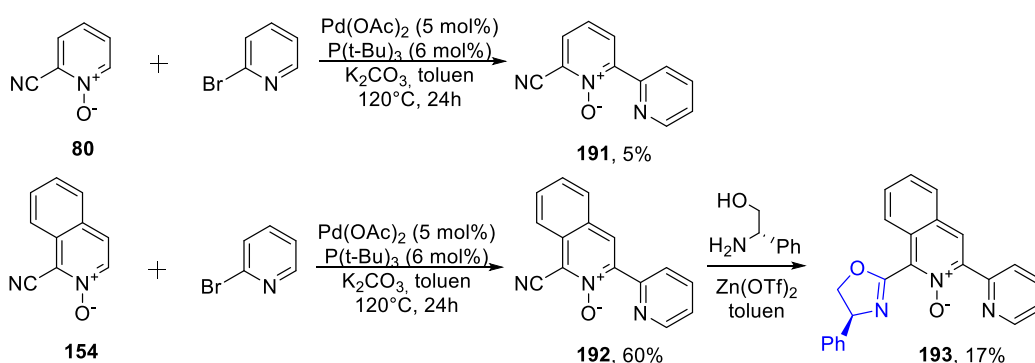
Schemat 59. Sprawdzone reakcje sprzęgania oparte o litowanie i użycie jodu w roli czynnika sprzęgającego w celu otrzymania związków C_2 -symetrycznych.

7.2 Reakcje wykorzystujące halogenopochodne

Negatywne wyniki podjętych prób sprzęgania skłoniły mnie do wypróbowania innych metod otrzymywania interesujących mnie *N*-tlenków. Najpierw postanowiłam spróbować

reakcji krzyżowego sprzęgania wykorzystującego halogenopochodne w oparciu o procedurę Duric'a i Tzschucke⁵⁹ przedstawioną w rozdziale 3.2.2.

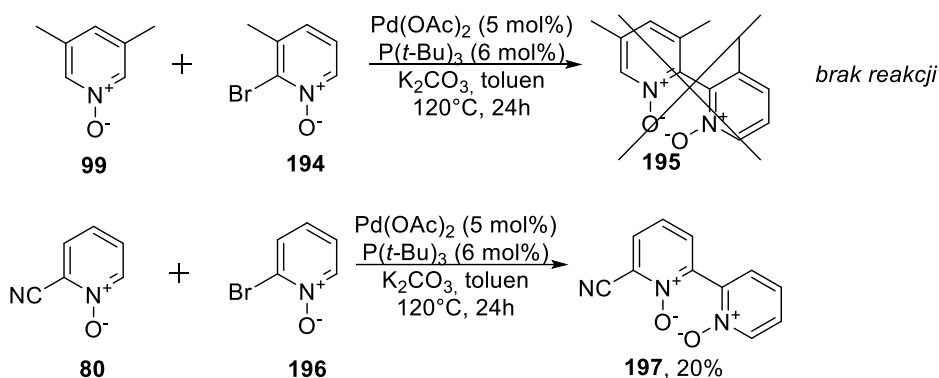
W pierwszym kroku zdecydowałam się na dokładne odtworzenie procedury literaturowej. Równoległe do powtarzanego eksperymentu z użyciem 2-bromo-pirydyny prowadziłam reakcję *N*-tlenku 1-cyanoizochinoliny, której produktem miał być wcześniej nieopisany związek **191** (Schemat 60). W wyniku powtarzanej procedury otrzymałam opisany produkt **191** z 5%-wą wydajnością (w porównaniu do 58% w przytoczonej pracy).⁵⁹ Równoległe prowadzona reakcja z *N*-tlenkiem 1-cyanoizochinoliny umożliwiła otrzymanie oczekiwanego produktu **192** z 60%-wą wydajnością. Tak otrzymany związek poddałam dalszej, wcześniej opracowanej, reakcji z (*S*)-fenyloglicynolem w obecności katalitycznej ilości Zn(OTf)₂. W wyniku reakcji otrzymałam odpowiednią oksazolinę (**193**), którą wyizolowałam z 17%-wą wydajnością.



Schemat 60. Reakcje otrzymywania *N*-tlenku 6-cyjano-2,2'-bipirydyny i *N*-tlenku 3-(2-pirydylo)-1-cyanoizochinoliny na drodze reakcji krzyżowego sprzęgania wykorzystujące 2-bromopirydynę, katalizowane palladem(II).

Stosowaną procedurę spróbowałam zaimplementować do reakcji sprzęgania otrzymanych wcześniej *N*-tlenków z 2-bromopirydyną posiadającą tym razem również fragment *N*-tlenkowy. Celem reakcji miała być bezpośrednia synteza *N,N'*-ditlenków o chiralności osiowej lub symetrii *C*₂. Rozpoczęłam zatem od przygotowania halogenopochodnych. W tym celu komercyjnie dostępne substraty, 2-bromopirydynę oraz 2-bromo-3-metylopirydynę, utleniłam *m*-CPBA. W przypadku 2-bromopirydyny zastosowanie węgla potasu²²⁷ pozwoliło oczyścić mieszaninę z, tworzącego się jako produkt uboczny, kwasu *m*-chlorobenzoesowego i wydzieliłam żądany produkt (**196**, Schemat 61) z 97% wydajnością. Otrzymany w analogiczny sposób *N*-tlenek 2-bromo-3-metylopirydyny (**194**, Schemat 61) doczyściłam chromatograficznie (89%). W kolejnym kroku do adaptowanej procedury zastosowałam bardziej zawadzone sterycznie substraty (*N*-tlenek 3,5-lutydyny **99** oraz *N*-tlenek 2-bromo-

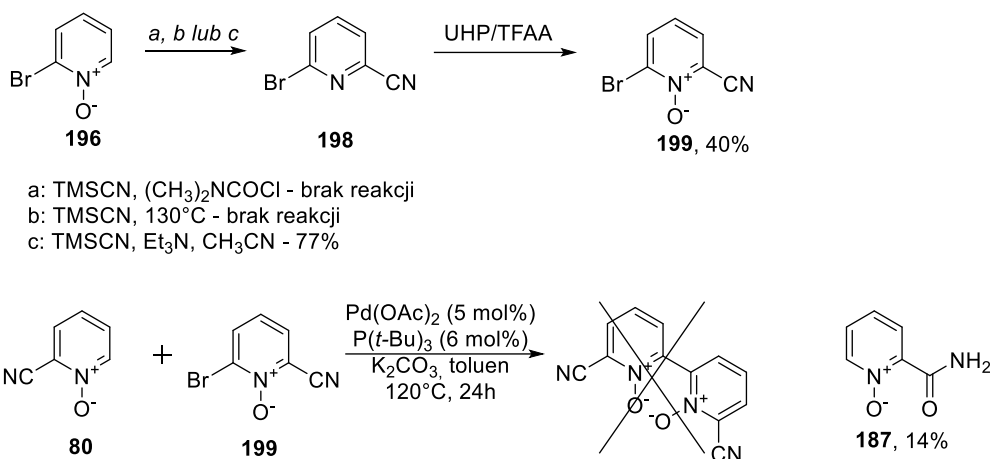
3-metylopirydyny **194**, Schemat 61), chcąc otrzymać *N,N'*-ditlenek **195** o chiralności osiowej. Powyższe *N*-tlenki nie ulegały przewidywanej reakcji sprzęgania, a z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałam nieprzereagowany *N*-tlenek 3,5-lutydyny w ilości w jakiej został on użyty do reakcji. W związku z tym w kolejnej próbie wykorzystałam prostsze substraty (*N*-tlenek 2-bromopirydyny **196** oraz *N*-tlenek cyjanopirydyny **80**). Monitorując reakcję za pomocą TLC, obserwowałam inne wybarwienie się substancji w porównaniu do czystego *N*-tlenku 2-cyjanopirydyny, co sugerowało całkowite jego przereagowanie i powstawanie dwóch produktów reakcji. Początkowo brałam pod uwagę możliwą reakcję homosprzęgania *N*-tlenku 2-bromopirydyny pomimo stosowania go w niedomiarze (1 eq na 2 eq *N*-tlenku cyjanopirydyny). Ostatecznie, oczekiwany produkt reakcji **197** otrzymałam z 20% wydajnością, a drugim wyizolowanym związkiem był nieprzereagowany substrat (**80**, 80%).



Schemat 61. Substraty sprawdzone w reakcji krzyżowego sprzęgania wykorzystującej bromopochodne, katalizowanej octanem palladu(II),

W związku z brakiem uzyskania oczekiwanych rezultatów dla reakcji prowadzących do związków o chiralności osiowej podjęłam próbę zastosowania omawianych warunków reakcji do otrzymania związków o symetrii C_2 . Podstawowym związkiem będącym w kręgu mojego zainteresowania był *N,N'*-ditlenek 6,6'-dicyjano-2,2'-bipirydyny stanowiący swojego rodzaju prekursor do dalszego otrzymania związków oksazolinowych. Aby otrzymać taki związek na drodze reakcji krzyżowego sprzęgania, potrzebny był *N*-tlenek 6-bromo-2-cyjanopirydny (**199**, Schemat 62). W literaturze nie została dotychczas opisana synteza takiego związku. Reakcja *N*-tlenku 2-bromopirydyny (**196**) z TMSCN oraz chlorkiem *N,N*-dimetylokarbamoilu w roli czynnika aktywującego w tym przypadku była nieefektywna. Podobna sytuacja miała miejsce kiedy spróbowałam alternatywnej procedury w czystym TMSCN, w podwyższonej temperaturze. Oczekiwana 6-bromo-2-cyjanopirydynę (**198**) otrzymałam kiedy zaimplementowałam opisaną w literaturze procedurę sprawdzającą się w przekształceniu *N*-tlenku 2-chloropirydyny, którą to metodę wykorzystałam wcześniej (str. 92, związek **121**).²⁰⁸ Procedura oparta jest o reakcję z TMSCN w obecności trietyloaminy w acetonitrylu,

prowadzoną w temperaturze wrzenia (77%, Schemat 62). Reakcja utleniania uzyskanego nitrilu z użyciem *m*-CPBA nie zachodziła, jednak stosując układ UHP/TFAA otrzymałam *N*-tlenek 6-bromo-2-cyjanopirydny (**198**) z 40% wydajnością. Zastosowanie go w reakcji sprzęgania w omawianych warunkach (Schemat 62) skutkowało ponownie wyizolowaniem *N*-tlenkowego amidu **187** (14%), a w większości odzyskałam nieprzereagowany *N*-tlenek 2-cyjanopirydyny **80** (67%).

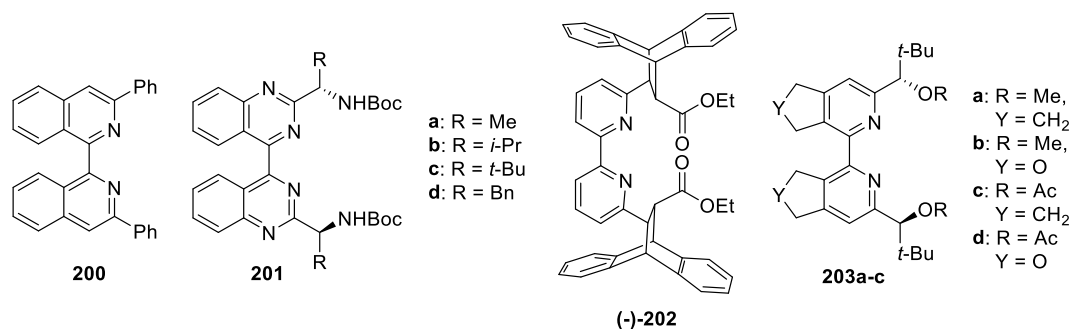


Schemat 62. Synteza *N*-tlenku 6-bromo-2-cyjanopirydyny (górną) wraz z próbą zastosowania w reakcji krzyżowego sprzęgania katalizowanej palladem(II) (dół).

Sprzęganie z bromopochodną, choć mało (lub bardzo mało) wydajne sprawdzało się lepiej w otrzymywaniu związków *C*₁-, niż *C*₂-symetrycznych. Otrzymano wcześniej nieznaną strukturę **192** (i dalej **193**), a nowością jest zastosowanie do sprzęgania pary *N*-tlenkowych substratów, które pozwoliło otrzymać zaprojektowany produkt **197** z lepszą wydajnością, niż w przypadku reakcji z nie *N*-tlenkową bromopochodną (prowadząca do związku **191**). Reakcja ta nie sprawdziła się dla *N*-tlenku 3,5-lutydyny, co prawdopodobnie jest spowodowane istnieniem dużych zawad sterycznych w oczekiwanym produkcie.

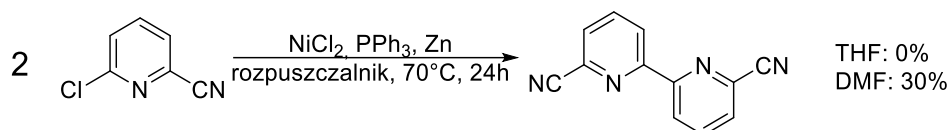
Pożądane struktury próbowałam otrzymać także na drodze reakcji homosprzęgania wykorzystującej halogenopochodne katalizowanej, generowanym *in situ*, związkiem kompleksowym niklu. Takie podejście zostało z powodzeniem zastosowane podczas otrzymywania pochodnych bis(izochinolinowej) **200**¹³² czy 4,4'-bichinazolinowych **201**²²⁸ lub związków bipirydynowych z przyłączonymi konformacyjnie sztywnymi, chiralnymi bicyklicznymi szkieletami **202**¹⁰⁴ albo pięcioczłonowymi pierścieniami **203a-d**²⁰ (Rysunek 14). We wszystkich przypadkach wydajności były dobre i wynosiły odpowiednio 67%, 45-75%, 79% i 62-78%. W kolejnym etapie związki poddawano z powodzeniem utlenianiu do odpowiednich *N,N'*-ditlenków. Korzystając ze wcześniej zdobytego doświadczenia nowe

warunki reakcji zastosowałam w reakcji na prostym substracie – 6-chloro-2-cyjanopirydynie.



Rysunek 14. Struktury heteroaromatycznych związków C₂-symetrycznych otrzymywanych na drodze reakcji homosprzęgania katalizowanej nikiem(II).

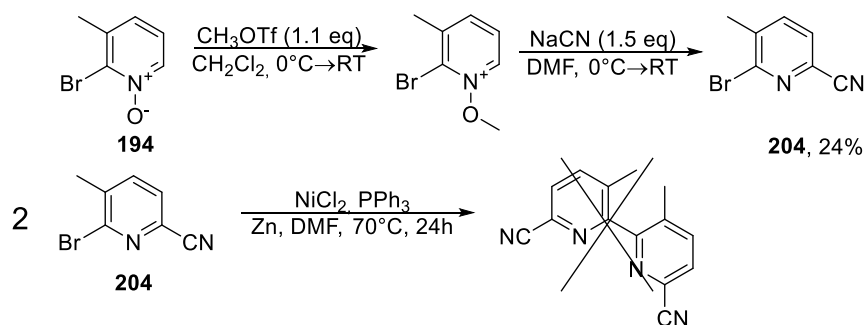
Zauważalny był w tym przypadku wpływ rozpuszczalnika. Kiedy stosowanym rozpuszczalnikiem był THF nie obserwowałam reakcji, podczas gdy użycie DMF pozwoliło wyizolować oczekiwaną 6,6'-dicyjano-2,2'-bipirydynę z 30% wydajnością (Schemat 63). Użycie DMF było wygodne również z powodu obserwowanej zmiany zabarwienia roztworu podczas tworzenia się odpowiedniego związku kompleksowego (z niebieskiego, poprzez zielony i pomarańczowy, do czerwonego).



Schemat 63. Synteza 6,6'-dicyjano-2,2'-bipirydyny na drodze reakcji homosprzęgania.

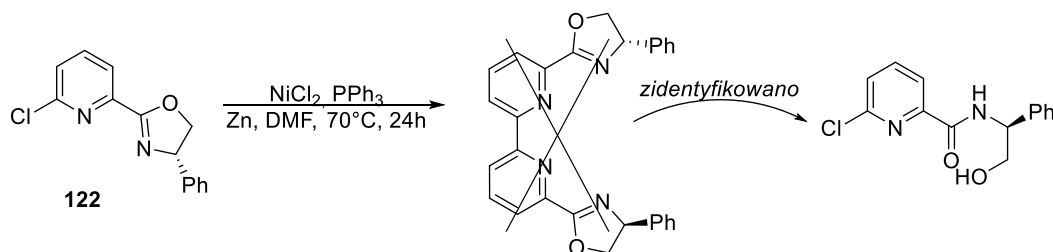
Pozytywny rezultat napawał optymizmem w kontekście otrzymania związku o chiralności osiowej. Do reakcji użyłam 2-bromo-6-cyano-3-metylopirydynę **204**, którą uzyskałam poddając wcześniej otrzymany *N*-tlenek 2-bromo-3-metylopirydyny **194** reakcji cyjanowania. W literaturze jest opisana metoda oparta o użycie TMSCN oraz chlorku *N,N*-dimetylokarbamoilu jednak wydajność procesu nie jest wysoka (31%),²²⁹ a produktem ubocznym reakcji jest odpowiedni biscyjanek.²³⁰ Alternatywnie, cyjanowanie *N*-tlenku 2-bromo-3-metylopirydyny może być przeprowadzone na drodze dwustopniowej reakcji z utworzeniem czwartorzędowej *N*-metoksy soli (patrz rozdział 3.2.1), co pozwala uzyskać wyższe wydajności względem reakcji z TMSCN. W moim przypadku odtworzenie dwustopniowej procedury literaturowej³⁹ skutkowało otrzymaniem oczekiwanej 2-bromo-6-cyano-3-metylopirydyny **204** z 24% wydajnością. Tak uzyskany materiał wyjściowy wykorzystywałam w reakcji homosprzęgania w tych samych warunkach jak opisanych wyżej (Schemat 64). Po reakcji wyizolowałam część trifenylofosfiny, której używałam w nadmiarze, 50% nieprzereagowanego substratu i 14% 2-cyano-4-metylopirydyny. Dodatkowo,

wydzieliłam niewielką frakcję (ok. 10% spodziewanej masy produktu) posiadającej na widmie protonowym NMR dwa dublety w części aromatycznej, każdy integrowany na 1 oraz dwa singlety w części alifatycznej, jeden integrowany na 6, jeden na 3. Najintensywniejszy pik na widmie masowym to ten przy $m/z = 279$ (spodziewany wynik to 235). Powyższe rezultaty sugerują, że prawdopodobnie w tej frakcji znajduje się produkt reakcji sprzęgania, jednak uzyskane informacje nie wskazują, aby był to oczekiwany produkt.



Schemat 64. Zastosowanie 2-bromo-6-cyano-3-metylopirydyny w reakcji homosprzęgania w celu otrzymania produktu o chiralności osiowej.

Ostatnim sprawdzanym w reakcji substratem był związek pirydynowo-oksazolinowy **122**, posiadający atom chloru w pozycji 6 (Schemat 65). Podobnie jak w powyższym eksperymencie, ponownie wydzieliłam trifenylfosfinę oraz nieprzereagowany substrat (20%). Tym razem z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałam także substrat z otwartym pierścieniem, a nie obserwowałam formowania się produktu sprzęgania (nawet jeśli miałby być on związkiem bis(hydroksyamidowym)). Takie obserwacje można tłumaczyć dobrymi zdolnościami koordynacyjnymi fragmentów pirydynowego i oksazolinowego do atomu niklu, jak i cynku. W przypadku formy z otwartym pierścieniem oksazolinowym, dodatkowo wolna grupa OH może łatwo koordynować do atomu cynku. Być może utworzenie zbyt trwałych związków kompleksowych uniemożliwia zajście oczekiwanej reakcji.

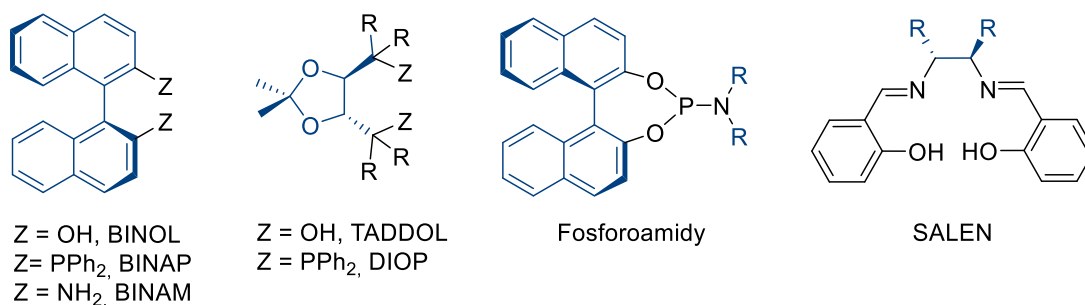


Schemat 65. Próba homosprzęgania związku pirydyno-oksazolinowego z podstawnikiem chlorowym.

Rozdział 8

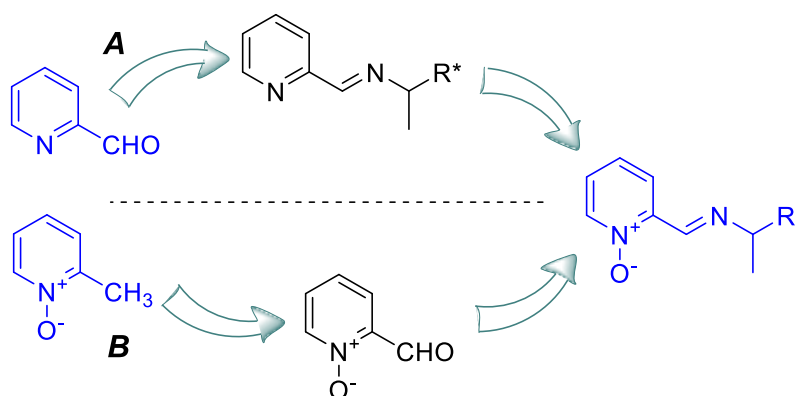
Synteza nowych, chiralnych zasad Schiffa z fragmentem N-tlenku pirydyny

Zasady Schiffa (związki iminowe), od czasu ich odkrycia w 1864 roku przez niemieckiego chemika Hugo Schiffa, są związkami szeroko badanymi ze względu na ich zdolności do chelatowania wielu różnych metali. Mnogość takich związków kompleksowych jest ogromna, a więc także i wachlarz ich właściwości jest duży. To czyni te związki bardzo wszechstronnymi, mogącymi mieć zastosowania zarówno biologiczne, jak i w chemii koordynacyjnej czy katalizie. Co więcej, chiralne zasady Schiffa oraz ich związki kompleksowe przeważnie posiadają doskonałą stabilność nawet w wysokich temperaturach. Z tego względu stają się one odpowiednimi kandydatami na katalizatory w reakcjach prowadzonych w trudnych warunkach. Ponadto, obserwuje się, że chiralne związki kompleksowe zasad Schiffa są zdolne do wysokiej indukcji asymetrycznej, niezwykle istotnej w syntezie związków optycznie aktywnych w dziedzinie medycyny, czy też w syntezie związków naturalnych. Zasady Schiffa, w tym także te chiralne, mają świetne zdolności koordynowania jonów metali przejściowych takich jak: Zn, Co, Cr, Cu, Ni i Cd oraz jonów metali grupy głównej np. B, Sr, Mg. Utworzone w ten sposób związki kompleksowe są doskonałymi katalizatorami dla różnych transformacji.²³¹ Z tego też względu chiralne zasady Schiffa zaliczane są do klasy tzw. „uprzywilejowanych chiralnych katalizatorów” (ang. „*privileged chiral catalysts*”), będącej zbiorem podstawowych bloków budulcowych związków, w oparciu o które powstały najbardziej wydajne katalizatory. Są one zaprojektowane w taki sposób, aby kontrolować regioselektywność, enancjoselektywność i diastereoselektywność tworzonego produktu. Do tej grupy należą takie związki jak: BINOL, TADDOL, Phox, Box, fosforoamidyny i wiele innych (Rysunek 15). Najważniejszym związkiem iminowym, również zaliczanym do „uprzywilejowanych chiralnych katalizatorów” jest SALEN. Ligandy typu salenowego są niezwykle stabilne dla szerokiego zakresu warunków zarówno utleniających, jak i redukujących. Jedną z istotnych cech struktury zasad Schiffa jest obecność grupy azometinowej, która cechuje się aktywnością biologiczną o bardzo szerokim zastosowaniu. Dlatego też związki iminowe są niezwykle ważne w dziedzinie biochemii i chemii farmaceutycznej.²³¹



Rysunek 15. Przykładowe struktury związków należących do grupy tzw. "uprzywilejowanych chiralnych katalizatorów".

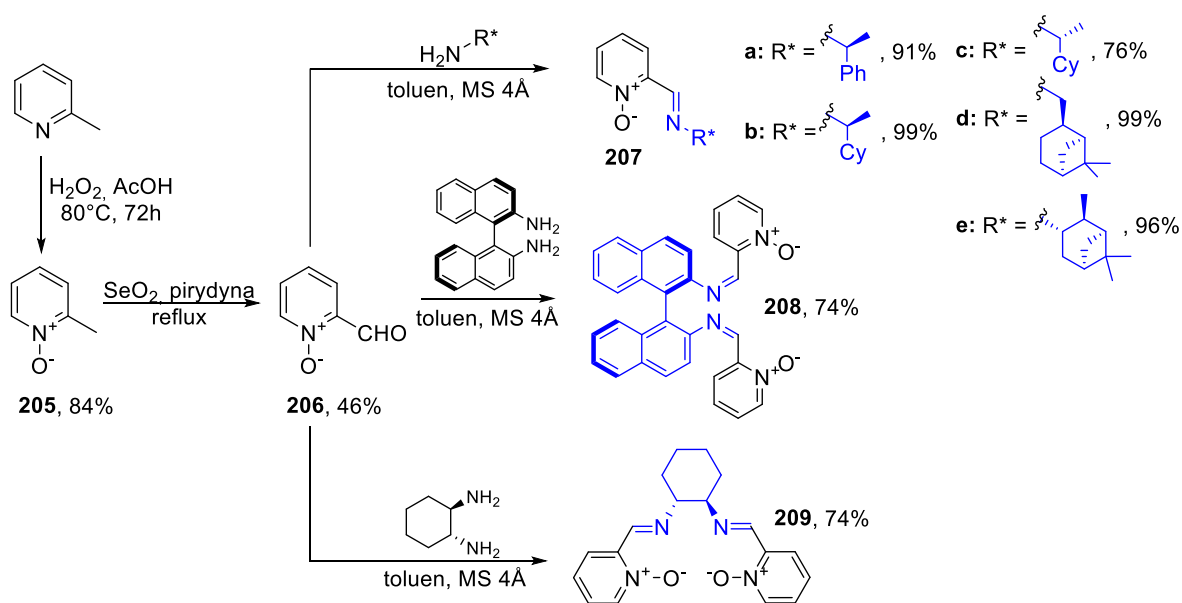
Podobnie jak w przypadku *N*-tlenkowych związków oksazolinowych, chiralne zasady Schiffa zawierające ugrupowanie *N*-tlenkowe, nie są szeroko badaną i opisywaną w literaturze grupą związków. Podobnie również, jak dla wcześniej opisywanych oksazolin (rozdział 5.1), istnieją dwa ogólne podejścia mające na celu uzyskanie utlenionego pirydynowego atomu azotu w związkach iminowych. Pierwsze z nich polega na utlenieniu wcześniej otrzymanych pochodnych pirydyno-iminowych (Schemat 66 A), natomiast drugie zakłada wcześniejsze otrzymanie *N*-tlenku pirydyno-2-karbaldehydu przed wprowadzeniem ugrupowania iminowego (Schemat 66 B). Wprowadzenie do cząsteczki ugrupowania iminowego można zrealizować poprzez reakcję kondensacji chiralnej, pierwszorzędowej aminy z utlenionym lub nieutlenionym heteroaromatycznym aldehydem.



Schemat 66. Zaprojektowane ścieżki otrzymywania chiralnych heteroaromatycznych *N*-tlenków imin.

W pierwszych próbach utlenianiu poddawałam wcześniej otrzymane zasady Schiffa. Reakcja chiralnej, pierwszorzędowej aminy lub diaminy z pirydyno-2-karbaldehydem w toluenie, w podwyższonej temperaturze²⁰⁰ przeważnie nie przebiegała ilościowo, pomimo prowadzenia reakcji przez 4 dni. Wyizolowanie czystych związków nie powiodło się na drodze rekryystalizacji. Nie doczyszczalam ich chromatograficznie z powodu możliwej ich hydrolizy podczas procesu. Konwersje, określone na podstawie widm ¹H NMR, wynosiły 45-69%

(3 przykłady). Wyjątek stanowiła reakcja z (*R*)-(+)-fenyloetyloaminą, gdzie konwersja była na poziomie 95%. Wszystkie uzyskane próbki postanowiłam utlenić *m*-CPBA. W przypadku związków niedoczyszczonych celem było sprawdzenie, czy utleniona forma będzie łatwiejsza do wyizolowania, jednak w żadnym przypadku nie obserwowałam reakcji utleniania. Analiza wykonanych widm ^1H NMR przed i po reakcji ujawniła, że dla związków diiminowych (2 przykłady) skład mieszaniny nie zmienił się, a dla pozostałych związków obserwowałam częściową ich hydrolizę. W przypadku iminy pochodzącej od (*R*)-(-)-cykloheksyloetyloaminy na wykonanym widmie ^1H NMR przed reakcją stosunek imina:aldehyd, określony na podstawie charakterystycznych sygnałów, wynosił 1:0.42, natomiast po reakcji z *m*-CPBA zmienił się na 1:0.57. Hydroliza iminy pochodzącej od (*R*)-(+)-fenyloetyloaminy zaszła w mniejszym stopniu (zmiana stosunku imina:aldehyd na widmie ^1H NMR z 1:0.05 na 1:0.08). Zastosowałam zatem drugie podejście, wykorzystujące funkcjonalizację wcześniej otrzymanego *N*-tlenku pirydyno-2-karbaldehydu. Selektywne utlenienie atomu azotu w pirydyno-2-karboaldehydzie mogłoby być problematyczne (możliwe jednoczesne utlenianie grupy aldehydowej) i z tego też względu sięgnęłam po znaną w literaturze reakcję utleniania grupy metylowej *N*-tlenku 2-pikolininy **205** (Schemat 67) dwutlenkiem selenu. Otrzymany w taki sposób *N*-tlenkowy aldehyd **206** poddawałam reakcji kondensacji z chiralnymi aminami lub diaminami w takich samych warunkach, jakich używałam dla nie *N*-tlenkowego substratu.²⁰⁰ Prowadzenie reakcji przez 4 dni umożliwiło mi otrzymanie pożądaných imin (**207a-e**) oraz diimin (**208**, **209**) z wysokimi wydajnościami (7 przykładów, 74-99%). Diimina **208**, dla której na podstawie widma ^1H NMR nie osiągnęłam całkowitej konwersji substratu, z powodzeniem mogła zostać wydzielona poprzez rekryystalizację.

Schemat 67. Otrzymywanie *N*-tlenkowych zasad Schiffa.

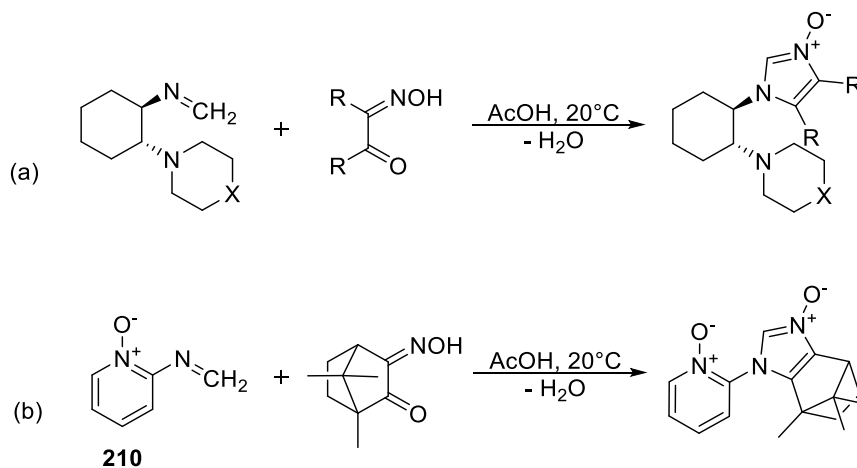
Podsumowując krótko część dotyczącą syntezy, znakomitą większość zaprojektowanych *N*-tlenkowych związków udało się otrzymać na drodze kilkietapowej syntezy opartej na prostych, często wysokowydajnych transformacjach. Należały do nich związki z fragmentami: oksazolinowym (29 przykładów, 4-84% wydajności ogólnej), imidazolinowym (3 przykłady, 2-57% wydajności ogólnej) i iminowym (7 przykładów, 29-39% wydajności ogólnej). W związku z właściwościami i ograniczeniami narzucanymi przez docelowe produkty, podczas badań sprawdzono różne ścieżki syntetyczne dobierając w ten sposób optymalne warunki ich otrzymywania. Dzięki temu poszerzono również bibliotekę nie *N*-tlenkowych związków heteroaromatyczno-oksazolinowych, jednocześnie pokazując nowe, często efektywniejsze sposoby ich syntezy. Podczas badań obserwowano także wpływ obecności funkcji *N*-tlenkowej na przebieg reakcji w porównaniu do odpowiednich związków jej nie posiadających. Było to szczególnie widoczne dla pochodnych 1,3-tiazolinowych, łatwo utleniających się tlenem z wiązania N^+-O^- do odpowiednich 1,3-tiazoli. Pośród sprawdzanych reakcji sprzęgania, największy potencjał wydaje się mieć reakcja *N*-tlenków z bromopochodnymi (w tym również *N*-tlenkowymi) katalizowana palladem.

Rozdział 9

Ciekawe obserwacje podczas eksperymentów pobocznych – próba otrzymywania *N*-tlenku imidazolu oraz synteza eteru z fragmentem *N*-tlenku pirydyny

Zainspirowana pracą Mlostonia i współpracowników²³² na temat syntezy *N*-tlenków imidazoli oraz publikacją grup Huang i Weng²³³ dotyczącą otrzymywania ligandów z wiązaniem eterowym, postanowiłam zaadaptować opisane tam procedury eksperymentalne do odpowiednich związków na bazie pirydyny.

W przytaczanej pracy, *N*-tlenki imidazoli były otrzymywane w reakcji chiralnej formaldiminy na bazie (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu oraz α -hydroksyiminoketonów, w kwasie octowym, w temperaturze pokojowej (Schemat 68 (a)). Mając na uwadze łatwą dostępność odczynników zaplanowałam reakcję mającą prowadzić do związku posiadającego fragmenty *N*-tlenku pirydyny, *N*-tlenku imidazolu oraz chiralną jednostkę terpenową (Schemat 68 (b)). Syntezę należało zatem zacząć od otrzymania odpowiednich substratów. Autorzy pracy źródłowej zauważyli, że otrzymywane przez nich formaldiminy ulegały trimeryzacji do



Schemat 68. Zaprojektowana reakcja otrzymywania związku z fragmentami: terpenowym przyłączonym do *N*-tlenku imidazolu oraz *N*-tlenku pirydyny (b), w oparciu o literaturową reakcję otrzymywania *N*-tlenku imidazolu (a).

odpowiednich heksahydro-1,3,5-triazyn. Niektóre z nich ulegały całkowitej dysocjacji do monomerycznych imin w polarnych, aprotycznych rozpuszczalnikach. Te, które występowały jedynie w formie trimerycznej także zostały zastosowane z powodzeniem w syntezie odpowiednich *N*-tlenków imidazoli. Spodziewając się podobnej sytuacji syntezę rozpocząłam

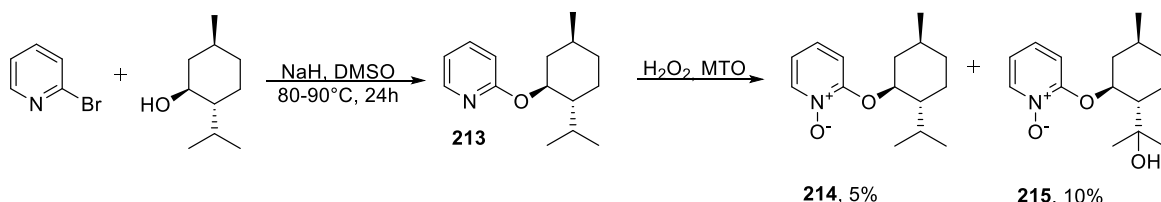
właśnie od otrzymania formaldiminy **210**. W reakcji *N*-tlenku 2-aminopirydyny z formaldehydem w toluenie, prowadzonej w aparacie Deana-Starka nie uzyskałam jednak oczekiwanego produktu zarówno w postaci monomerycznej, jak i trimerycznej.²³⁴ Wyizolowany związek **211** (Rysunek 16) swoją strukturą przypomina bardziej formę dimeryczną, której tworzenie obserwowano w innej pracy, w reakcji dwóch ekwiwalentów formaldehydu z (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanem²³⁵ (**212**, Rysunek 16). Według doniesień literaturowych, podczas kondensacji nieutlenionej aminopirydyny z formaldehydem nie zaobserwowano tworzenia się analogicznego do **211** produktu,²³⁴ nieutlenionego na azocie pirydynowym. W literaturze można znaleźć jednak doniesienia na temat powstawania takiej *N,N'*-bis(2-pirydynylo)metanodiaminy, kiedy reakcja była prowadzona w środowisku wodnym w obniżonej temperaturze.²³⁶ Zastosowanie otrzymanego związku do kolejnych, interesujących mnie transformacji, było niemożliwe, w związku z czym nie kontynuowałam dalszych badań. Niemniej jednak związek **211** może być substratem w reakcjach podstawienia atomów wodoru grup NH (np. w reakcji z (di)bromopochodnymi lub (di)aldehydami) prowadzących do ciekawych, chiralnych struktur.



Rysunek 16. Związki powstające w wyniku reakcji kondensacji formaldehydu z *N*-tlenkiem 2-aminopirydyny (po lewej) i (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanem (po prawej).

Ciekawym aspektem wydały się być także związki z mostkiem eterowym, dzięki któremu centrum chiralności może zostać nieco odsunięte od atomu koordynującego, co z kolei może korzystnie wpływać na tworzenie się stanu przejściowego, umożliwiającego enancjoselektywny przebieg reakcji. Obecność wiązania eterowego dobrze sprawdziła się dla związków na bazie fenantroliny i alkaloidów kory drzewa chinowego służących jako kompleksujące ligandy, np. w reakcji Henry'ego.²³³ Zachęcona tym faktem postanowiłam sprawdzić, jak może działać *N*-tlenek pirydyny połączony przez tlen z chiralnym fragmentem terpenowym. Ze względu na warunki redukujące podczas pierwszego etapu syntezy, obraną ścieżką była ta wprowadzająca funkcję *N*-tlenkową po otrzymaniu związku eterowego. W związku z tym, zrezygnowałam z połączenia *N*-tlenku pirydyny z alkaloidami kory drzewa chinowego, ponieważ podczas utleniania tworzyć mogłoby się wiele produktów (zarówno *N*-tlenek pirydyny, chinoliny oraz trzeciorzędowej aminy). Otrzymany na bazie zaadaptowanej procedury eter **213**, poddałam w pierwszej próbie utlenianiu z *m*-CPBA, ale nie zaobserwo-

wałam reakcji. W drugim podejściu zdecydowałam się na zastosowanie układu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$. W tym przypadku obserwacje były dość niespodziewane. Z mieszaniny poreakcyjnej udało się wyizolować: 5% oczekiwanego produktu (**214**), 10% nieprzereagowanego substratu, a ponadto 10% *N*-tlenkowego związku, w którym doszło do regioselektywnej hydroksylacji wiązania C-H grupy izopropylowej (**215**, Schemat 69).



Schemat 69. Synteza chiralnego *N*-tlenku z mostkiem eterowym z nieoczekiwaną C-H hydroksylacją podczas reakcji utleniania.

Mechanizm powstawania dodatkowych produktów nie jest do końca jasny. Być może powstający *N*-tlenek niejako pośredniczy w aktywacji wiązania C-H we fragmencie mentylowym. Znane są przykłady użycia katalizatorów *N*-tlenkowych z MTO.⁸⁹ Przeprowadzone w grupie badania nad utlenianiem analogicznych eterów alkilo- lub arylo-mentolowych nie skutkowały otrzymaniem produktów C-H hydroksylacji. Może to świadczyć o kluczowym wpływie obecności fragmentu pirydynowego na powodzenie reakcji. W literaturze temat C-H hydroksylacji jest dosyć obszernie opisywany. W przypadku wprowadzania grupy OH na trzeciorzędowy atom węgla najczęściej doniesień dotyczy jednak zastosowania związków kompleksowych Fe(III), Ru(II) oraz Mn(II) wykorzystujących tetradentne ligandy na bazie pirydyny z zastosowaniem utleniającego układu $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$.^{237,238} Układ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{MTO}$ bez dodatkowego katalizatora, został wykorzystany podczas C-H hydroksylacji trzeciorzędowych atomów węgla w cyklicznych oraz bicyklicznych węglowodorach.²³⁹

Rozdział 10

Zastosowania katalityczne

10.1 Chiralne heteroaromatyczne pochodne jako organokatalizatory

10.1.1 Reakcja katalitycznego allilowania aldehydów allilotrchlorosilanem (reakcja Sakurai-Hosomi-Denmark)

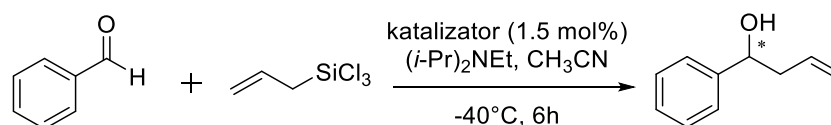
Badania aktywności katalitycznej otrzymanych związków *N*-tlenkowych rozpoczęłam od najbardziej popularnej, dla tego typu związków, reakcji testowej, którą jest allilowanie aldehydów allilotrchlorosilanem. Początkowo, eksperymenty prowadziłam z aldehydem benzoesowym w roli substratu. Dodatkowo, na podstawie wykonanego przeglądu literaturowego,⁹⁴ zdecydowałam, że reakcje będą prowadzone w acetonitrylu, w obecności 1,5% mol. katalizatora oraz 5 eq DIPEA jako zasady, w -40°C, przez 6h. Uzyskanie wysokich wydajności oraz enancjoselektywności w tak wybranych warunkach reakcji sprawiłoby, że otrzymane katalizatory stawałyby się bardzo konkurencyjne względem dotychczas opisywanych związków. Wpływ na to ma tutaj kilka czynników:

- 1) stosowana ilość katalizatora jest niewielka (choć w literaturze znajdują się doniesienia o związkach aktywnych katalitycznie już przy użyciu 0.05, 0.1, 0.5 czy 1.0% mol),
- 2) temperatura reakcji jest wyższa, niż w większości doniesień, dla których uzyskiwano wysokie wyniki katalityczne (przeważnie -78°C),
- 3) stosunkowo krótki czas reakcji (zwykle reakcje prowadzone są 16-24h), i
- 4) prostsza synteza katalizatorów, wymagająca mniejszej ilości etapów, przez co też osiągająca wyższe wartości wydajności ogólnych.

Eksperymenty rozpoczęłam od sprawdzenia związków oksazolinowych z fragmentem *N*-tlenku pirydyny oraz *N*-tlenku bipirydyny posiadające w pierścieniu oksazolinowym podstawniki alifatyczne (**82a,b** i **86a, aa, b**), aromatyczne (**82c,f** i **86c**), alifatyczno-aromatyczne (**165**) oraz bicykliczne (**82d,e** i **86d**). Na podstawie uzyskanych wyników można było już próbować ocenić wpływ podstawnika w pierścieniu oksazolinowym, jak i wpływ odległości ugrupowania *N*-tlenkowego od centrum chiralności na enancjoselektywny przebieg reakcji. Wyniki pierwszych prób przedstawiłam w Tabeli 6. Jednoznacznie pokazują one, że do uzyskania indukcji asymetrycznej potrzebne są chiralne katalizatory. Przy zastosowaniu *N*-tlenku DMAP reakcji w ogóle nie obserwowałam (Tabela 6, wiersz 16), podczas gdy użycie *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny pozwoliło wyizolować racemiczny alkohol homoallilowy (Tabela 6, wiersz 17).

W reakcji sprawdziłam także wcześniej wyizolowane produkty uboczne reakcji sprzęgania zbudowane z *N*-tlenku 3,5-lutydyny i podstawnika 2-pirydylowego (**188**) lub 2-(1,4-dioksylowego) (**189**), będące także związkami niechiralnymi. W obu przypadkach otrzymałam produkt reakcji w postaci racemicznej, na dodatek z bardzo niską wydajnością (Tabela 6, wiersze 18-19). Kolejną ważną informacją, płynącą z otrzymanych wyników, jest większa aktywność katalityczna oksazolin z fragmentem *N*-tlenku pirydyny, niż *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny. Pierwsze z nich pozwalały otrzymać oczekiwany alkohol homoallilowy z wydajnościami zwykle nie mniejszymi niż 20% i sięgającymi 90% (Tabela 6, wiersze 1-8). Z kolei podczas stosowania tych drugich w dwóch przypadkach nie obserwowałam reakcji (Tabela 6, wiersze 9, 12), podczas gdy dla pozostałych trzech wydajność była niska i nie przekraczała 12% (Tabela 6, wiersze 10, 11, 13). Oksazolinowa pochodna *N*-tlenku bipirydyli (**86a**), nie wspomagała reakcji allilowania, ale wystarczyła modyfikacja w postaci grupy alkoksylowej z długim łańcuchem węglowodorowym (**86aa**), żeby aktywność katalityczna nieco się zwiększyła, co pozwoliło otrzymać alkohol homoallilowy z 10% wydajnością,

Tabela 6. Asymetryczne allilowanie aldehydów allilotrichlorosilanem katalizowane różnymi *N*-tlenkami^a.



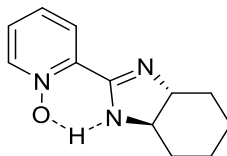
Lp.	Katalizator	Wydajność (%) ^b	ee (%) ^c	Konfiguracja ^d
1	82a	61	18	<i>S</i>
2	82b	20	26	<i>S</i>
3	82c	21	71	<i>S</i>
4 ^e	82c	26	62	<i>S</i>
5	82d	28	23	<i>R</i>
6	82e	90	< 5	-
7	82f	5	20	-
8	165	12	18	<i>S</i>
9	86a	0	-	-
10	86aa	10	33	<i>S</i>
11	86b	12	41	<i>S</i>
12	86c	0	-	-
13	86d	< 10	23	<i>R</i>
14	173	39	36	<i>R</i>
15	214	52	55	<i>S</i>
16	<i>N</i> -tlenek DMAP	0	-	-
17	<i>N</i> -tlenek 2,2'-bipirydyny	24	< 5	-
18	188	< 10	< 5	-
19	189	< 10	< 10	-

^a Reakcje prowadzono w skali 0.6 mmol, w CH₃CN (3 mL) z allilotrichlorosilanem (1.175 eq) oraz diizopropylaminą (5 eq), w -40°C przez 6h. ^b Wydajności po chromatograficznym oczyszczeniu. ^c Określone na podstawie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). ^d Oznaczone na podstawie porównania uzyskanych czasów retencji. ^e Reakcja prowadzona w CH₂Cl₂.

a co nawet istotniejsze z 33% ee (Tabela 6, wiersz 10). Jednak wyniki z użyciem jako katalizatorów związków z centrum chiralności ulokowanym bliżej funkcji *N*-tlenkowej były zdecydowanie lepsze. Wnioskuje się zatem, że odległość pomiędzy wiązaniem N^+-O^- , w związkach z fragmentem *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny, a pierścieniem oksazolinowym i centrum chiralności jest zbyt duża aby utworzyć stan przejściowy umożliwiający efektywne zajście reakcji. Dodatkowym elementem wpływającym ujemnie, może być możliwość swobodnej rotacji pierścieni pirydynowych względem łączącego je wiązania, bez utrudnień w postaci zawady sterycznej.

Z przeprowadzonych prób okazało się, że związek **82c**, posiadający podstawnik fenylowy w pierścieniu oksazolinowym daje znacznie wyższe nadmiary enancjomeryczne, w porównaniu do pozostałych zastosowanych katalizatorów (71% ee, w porównaniu do 5-26% ee, Tabela 6, wiersze 1-3, 5-8). Zmiana rozpuszczalnika na dichlorometan nie spowodowała poprawy wyników. Co prawda wydajność nieznacznie wzrosła (z 21% do 26%), jednak enancjoselektywność dość wyraźnie zmniejszyła się (z 71% do 62%, Tabela 6, wiersz 4). Co ciekawe, obecność drugiej grupy fenylowej w pierścieniu oksazolinowym w **82f** obniżyła wydajność (z 21% do 5%) oraz spowodowała drastyczny spadek enancjoselektywności (z 71% do 20%, Tabela 6, wiersz 7). Próba zastosowania katalizatora otrzymanego z *S*-benzylo-L-cysteiny **165**, posiadającego podstawnik fenylowy w pewnym oddaleniu od pierścienia oksazolinowego, także skutkowała zdecydowanym obniżeniem efektywności i enancjoselektywności reakcji (12%, 18% ee, Tabela 6, wiersz 8). Obiecującym katalizatorem wydawał się być związek **82e** z fragmentem kamforowym, dla którego osiągnięto najwyższą wydajność (90%, Tabela 6, wiersz 6). Otrzymany alkohol homoallilowy okazał się być jednak racematem. Wstępne wyniki pokazały również, że konfiguracja absolutna otrzymywanego alkoholu homoallilowego jest taka sama jak konfiguracja używanego katalizatora – *S*. Dla organokatalizatorów otrzymanych z (1*R*,2*S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanolu (**82d** i **86d**), w przypadku obu użytych związków, izolowałam produkt o konfiguracji *R* (Tabela 6, wiersz 5, 13). Wydaje się zatem, że w przypadku katalizatora posiadającego 2 centra chiralności, na konfigurację produktu większy wpływ ma konfiguracja węgla znajdującego się w sąsiedztwie atomu azotu (choć w obu tych katalizatorach konfiguracja chiralnych węgli związana jest ze sterycznym „przysłanianiem” jednej strony cząsteczki). Do testowej reakcji allilowania zastosowałam również związek imidazolowy z fragmentem *N*-tlenku pirydyny **173**. Uzyskana w tym przypadku niezbyt wysoka wartość ee (Tabela 6, wiersz 14) może wynikać z możliwości tworzenia się wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru grupy NH w pierścieniu imidazolinowym, a atomem tlenu grupy *N*-tlenkowej (patrz Rysunek 17), co skutkuje

dezaktywacją katalizatora dla reagenta silanowego. Zastosowanie eterowego związku *N*-tlenku pirydyny z fragmentem terpenowym **214** skutkowało uzyskaniem jednego z najwyższych wyników (52%, 55% ee, Tabela 6, wiersz 15), co pokazuje duży potencjał tego związku jako organokatalizatora.



Rysunek 17. Przedstawienie wiązania wodorowego mogącego tworzyć się w imidazolinowym katalizatorze **173**.

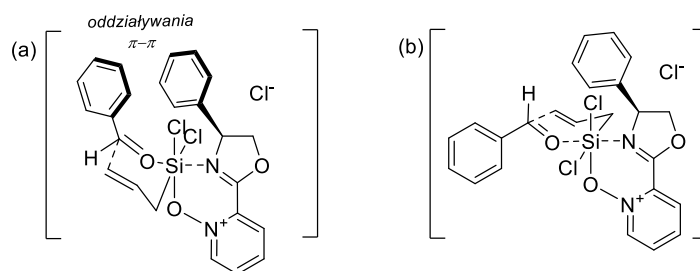
W kolejnym etapie przeprowadziłam szereg prób katalitycznych z wykorzystaniem związków z fragmentami *N*-tlenku 3,5-lutydyny (**103a-d**) oraz *N*-tlenku izochinoliny (**152a-e**). Wcześniej zaobserwowane zależności zostały i w tych eksperymentach potwierdzone. Ponownie znacząco wyższe efekty indukcji asymetrycznej uzyskiwałam przy użyciu oksazolinowych katalizatorów z fragmentem (*S*)-fenyloglicynolu (Tabela 7, wiersze 3,7). Chociaż najwyższą wydajność osiągnęłam podczas użycia katalizatora z fragmentem kamforowym (Tabela 7, wiersz 9), to jednak znowu jego skład był zbliżony do racematu. Wprowadzenie dodatkowego pierścienia pirydynowego w pozycję 3 *N*-tlenku izochinoliny w **193** w porównaniu do katalizatora **152c** go nie posiadającego, skutkowało niewielkim

Tabela 7. Asymetryczne allilowanie aldehydów allilotrchlorosilanem katalizowane różnymi *N*-tlenkami^a.

Lp.	Katalizator	Wydajność (%) ^b	ee (%) ^c	Konfiguracja ^d
1	103a	18	19	<i>S</i>
2	103b	< 10	27	<i>S</i>
3	103c	35	79	<i>S</i>
4	103d	18	< 5	-
5	152a	13	< 10	<i>S</i>
6	152b	0	-	-
7	152c	27	57	<i>S</i>
8	152d	< 10	24	<i>R</i>
9	152e	49	< 10	-
10	152f	12	33	-
11	92	22	25	<i>S</i>
12	108	19	22	<i>S</i>
13	109	50	53	<i>S</i>
14	118	40	77	<i>S</i>
15	131	45	70	<i>S</i>
16	149	36	35	<i>S</i>
17	193	21	25	<i>S</i>

^a Reakcje prowadzono w skali 0.6 mmol, w CH₃CN (3 mL) z allilotrchlorosilanem (1.175 eq) oraz diizopropylaminą (5 eq), w -40°C przez 6h. ^b Wydajności po chromatograficznym oczyszczaniu. ^c Określone na podstawie HPLC. ^d Oznaczone na podstawie porównania uzyskanych czasów retencji.

spadkiem wydajności, jednak otrzymany produkt charakteryzował się ponad dwa razy niższym nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 7, wiersze 17 i 7). Dodatkowo wprowadzenie grup metylowych do pierścienia pirydynowego w **103c** skutkowało wzrostem zarówno efektywności, jak i enancjoselektywności reakcji. Wydajność wzrosła z 21% do 35%, natomiast nadmiar enancjomeryczny z 71% ee do 79% ee. Z racji tego, postanowiłam zgłębić nieco bardziej zagadnienie wpływu podstawników w pierścieniu pirydynowym. Z drugiej strony, otrzymane wyniki wskazują, że oddziaływania π - π mogą odgrywać ważną rolę podczas formowania się stanu przejściowego, umożliwiając enancjoselektywny przebieg reakcji. Obecność w cząsteczce katalizatora fragmentu terpenowego o złożonej budowie przestrzennej pozwala uzyskać wysoką wydajność reakcji, ale nie stereoselektywność. Proponowane struktury stanu przejściowego przedstawiłam na Rysunku 18. Struktura (a) pokazuje możliwą równoległą orientację obu pierścieni aromatycznych – katalizatora i substratu. Tak utworzone oddziaływania π - π mogą dodatkowo sprzyjać obserwowanej enancjoselektywności. Podobne efekty zostały omówione również w literaturze.¹³⁵ Zaproponowany stan przejściowy również dobrze tłumaczy otrzymywane znacznie niższe wartości ee w przypadku katalizatorów, które nie pozwalają na takie oddziaływania.



Rysunek 18. Proponowane struktury stanu przejściowego tworzące się podczas allilowania benzaldehydu katalizowanego N-tlenkami.

W związku z tym, kolejne pochodne otrzymywałam jedynie z podstawnikiem fenylowym w pierścieniu oksazolinowym. W następnych próbach katalitycznych sprawdziłam pochodne z fragmentami N-tlenków 3-amino-5-fluoropirydyny (**108**), 5-amino-3-fluoropirydyny (**109**), 6-*tert*-butylopirydyny (**118**), 6-fenylopirydyny (**131**), 4-etoksyperydyny (**149**) oraz bis(oksazolinę) N-tlenku pirydyny (**92**). Porównując uzyskane wyniki z rezultatem otrzymanym dla katalizatora **103c** posiadającego grupy metylowe w pozycjach 3 i 5 (35%, 79% ee, Tabela 7, wiersz 3), zastosowanie katalizatora **149** z podstawnikiem elektrodonorowym w pozycji 4 pierścienia pirydynowego nie poprawiło wydajności reakcji (36%), skutkowało jednak znaczącym spadkiem enancjoselektywności (35% ee, Tabela 7, wiersz 16). Pozytywny wpływ na efektywność reakcji allilowania obserwowałam dla katalizatorów z grupami

elektrodonorowymi w pozycji 6. Nieco lepszą wydajność uzyskałam stosując katalizator **131** posiadający podstawnik aromatyczny (45%, Tabela 7, wiersz 15), niż **118** z rozbudowanym przestrzennie podstawnikiem alifatycznym (40%, Tabela 7, wiersz 14). Oba katalizatory cechowała dobra enancjoselektywność, tym razem jednak wyższy wynik dawał katalizator **118** (77% ee, wiersz 14). Osiągnięty dla niego rezultat jest zbliżony do tego dla **103c**, a dla katalizatora **131** (70% ee, Tabela 7, wiersz 15) do tego dla **82c**, nieposiadającego podstawników w pierścieniu pirydynowym (Tabela 6, wiersz 3). Zastosowanie bis(oksazoliny) **75**, która może być traktowana jako katalizator z podstawnikiem elektronoakceptorowym w pozycji 6, spowodowało spadek wydajności do 22% (Tabela 7, wiersz 11), co jest wynikiem porównywalnym z tym otrzymanym dla **82c**. W przeciwieństwie jednak do katalizatora **82c**, obserwowana enancjoselektywność była zdecydowanie niższa (25% ee vs 71% ee). Interesujące zachowanie wykazały izomeryczne związki **108** i **109**. Oba posiadały w pierścieniu pirydynowym elektronodonorową grupę aminową oraz elektronoakceptorową grupę fluorową charakteryzującą się ujemnym efektem indukcyjnym. Katalizator **108** posiadający grupę aminową w pozycji 3, a grupę fluorową w pozycji 5 nie sprawdził się w reakcji allilowania dając produkt z 19% wydajnością i 22%-wym nadmiarem enancjomerycznym (Tabela 7, wiersz 12). Diametralnie inny wynik uzyskałam stosując drugi izomer (**109**) z grupą aminową w pozycji 5 i grupą fluorową w pozycji 3. Zamiana podstawników miejscami spowodowała wzrost wydajności reakcji do 50%, dając tym samym jeden z wyższych wyników, przy jednocześnie umiarkowanej enancjoselektywności na poziomie 53% (Tabela 7, wiersz 13). Można sądzić, że grupa fluorowa w pozycji 3, oddziałując z pierścieniem oksazolinowym zwiększa kąt dwuścienny między pierścieniami pirydynowym i oksazolinowym co wpływa, w tym przypadku korzystnie, na aktywność katalityczną i enancjoselektywne działanie katalizatora. Oddziaływanie z pierścieniem oksazolinowym grupy aminowej w tym położeniu może skutkować tworzeniem się wiązań wodorowych dezaktywujących katalizator lub koordynacją związku silanowego do atomów azotu grupy aminowej i oksazolinowej znacząco wpływającą na przebieg reakcji.

Dla najlepiej sprawdzającego się katalizatora **103c** z fragmentem *N*-tlenku 3,5-lutydyny, dokonałam próby optymalizacji warunków prowadzenia reakcji. Wzięłam przy tym pod uwagę rodzaj rozpuszczalnika i temperaturę, w której była prowadzona reakcja oraz ilość użytego katalizatora. Wyniki tak przeprowadzonej optymalizacji zebrałam w Tabeli 8. Optymalną ilością katalizatora było początkowo przyjęte 1.5% mol (wiersz 3), jednak zastosowanie 3-krotnie mniejszej ilości (wiersz 1) pozwoliło otrzymać produkt z nawet nieco większą

wydajnością (40% w porównaniu do 35%), a określony nadmiar enancjomeryczny był nieco niższy (71% ee do 79% ee). Zwiększenie ilości katalizatora do 3.0% mol miało negatywny wpływ zarówno na wydajność i enancjoselektywność reakcji (wiersz 7). Dla optymalnej ilości katalizatora (1.5% mol), sprawdziłam także wpływ rozpuszczalnika. Zastosowanie THF skutkowało nieznacznym zwiększeniem enancjoselektywności (82%) przy jednoczesnym drastycznym spadku wydajności (8%, wiersz 4). Toluen okazał się nieodpowiednim medium reakcyjnym uniemożliwiając zajście reakcji (wiersz 5). Przeprowadzenie reakcji w CH₂Cl₂ w obniżonej temperaturze do -78°C pozwoliło osiągnąć najwyższą wydajność reakcji (55%, wiersz 6), co może świadczyć o korzystnym wpływie rozpuszczalnika na jej efektywność. Jednocześnie, uzyskany nadmiar enancjomeryczny był znacznie niższy od tego uzyskanego podczas reakcji w wyższej temperaturze w acetonitrylu (58% vs 79%). Wynik ten wydaje się rozszerzeniem informacji uzyskanych we wcześniejszym eksperymencie, gdzie w reakcji katalizowanej oksazoliną **82c** (zamiast fragmentu *N*-tlenku 3,5-lutydyny występuje *N*-tlenek pirydyny) acetonitryl zamieniłam na dichlorometan bez zmiany temperatury prowadzenia reakcji (-40°C). Wówczas również obserwowałam zwiększenie wydajności i obniżenie enancjoselektywności reakcji (Tabela 6, wiersz 4).

Tabela 8. Optymalizacja warunków reakcji allilowania benzaldehydu allilotrichlorosilanem katalizowanego **103c**.

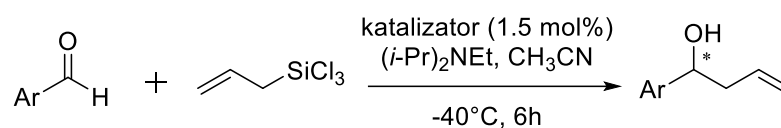
Lp.	Ilość katalizatora [% mol]	Wydajność (%) ^b	ee (%) ^c
1	0.5	40	71
2	1.0	48	61
3	1.5	35	79
4 ^d	1.5	8	82
5 ^e	1.5	0	-
6 ^f	1.5	55	58
7	3.0	21	64

^a Reakcje prowadzono w skali 0.6 mmol, w CH₃CN (3 mL) z allilotrichlorosilanem (1.175 eq) oraz diizopropylaminą (5 eq), w -40°C przez 6h. ^b Wydajności po chromatograficznym oczyszczaniu. ^c Określone na podstawie HPLC. ^d Reakcja prowadzona w THF. ^e Reakcja prowadzona w toluenie. ^f Reakcja prowadzona w DCM, w -78°C.

Katalizatory najlepiej sprawdzające się w allilowaniu benzaldehydu (**82c**, **103c**, **152c**) użyłam do allilowania innych aromatycznych aldehydów – *p*-nitrobenzaldehydu oraz aldehydu 1- i 2-naftoesowego. Wyniki przedstawia Tabela 9. W większości przypadków, niezależnie od użytego aldehydu, wydajności reakcji były wyższe, niż w przypadku allilowania benzaldehydu i oscyływały w granicy 50%. Uzyskane nadmiary enancjomeryczne były umiarkowane i dla wszystkich katalizatorów obserwowałam taką samą tendencję. Enancjoselektywność zmieniała się w zależności od użytego substratu i rosła w kolejności: *p*-nitrobenzaldehyd, aldehyd

1-naftoesowy, aldehyd 2-naftoesowy. Największą różnicę w enancjoselektywności obserwowalam pomiędzy *p*-nitrobenzaldehydem, a aldehydami naftoesowymi, natomiast pomiędzy tymi ostatnimi uzyskiwane wartości ee różniły się nieco mniej (Tabela 9, wiersze 4-6 oraz 7-9). Trochę odmienne wyniki otrzymałam z użyciem katalizatora **82c**, dla którego nadmiary enancjomeryczne różniły się znacznie nawet pomiędzy aldehydami naftoesowymi (Tabela 9, wiersze 1-3), rosnąc wyraźnie we wskazanej wcześniej kolejności. We wszystkich przypadkach otrzymywany alkohol homoallilowy miał konfigurację *S* na chiralnym atomie węgla.

Tabela 9. Allilowanie aromatycznych aldehydów allilotrichlorosilanem katalizowane wybranymi *N*-tlenkami^a.



Lp.	Ar	Katalizator	Wydajność (%) ^b	ee (%) ^c	Konfiguracja ^d
1	4-NO ₂ -Ph	82c	54	15	<i>S</i>
2	1-naftyl	82c	59	47	<i>S</i>
3	2-naftyl	82c	60	72	<i>S</i>
4	4-NO ₂ -Ph	103c	52	31	<i>S</i>
5	1-naftyl	103c	54	57	<i>S</i>
6	2-naftyl	103c	46	68	<i>S</i>
7	4-NO ₂ -Ph	152c	35	11	<i>S</i>
8	1-naftyl	152c	24	47	<i>S</i>
9	2-naftyl	152c	17	59	<i>S</i>

^a Reakcje prowadzono w skali 0.5 mmol, w CH₃CN (2.5 mL) z allilotrichlorosilanem (1.175 eq) i diizopropylloetyloaminą (5 eq).

^b Wydajności po chromatograficznym oczyszczeniu.

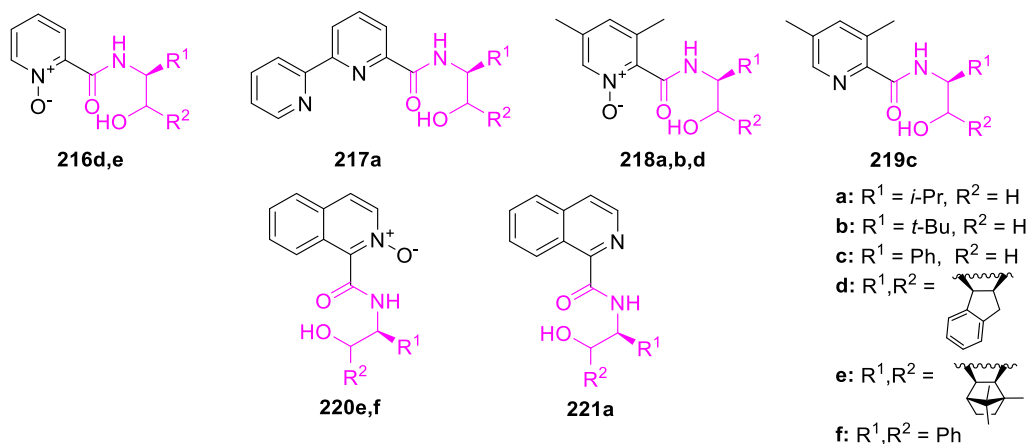
^c Określone na podstawie HPLC.

^d Oznaczone na podstawie porównania uzyskanych czasów retencji.

10.1.2 Reakcje katalitycznej redukcji imin trichlorosilanem

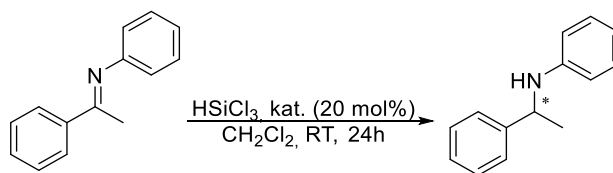
Asymetryczna redukcja grup karbonylowej oraz heterokarbonylowej to przemiana organiczna należąca do jednych z podstawowych. Reakcja prowadzona przy użyciu trichlorosilanu katalizowana przez chiralne zasady Lewisa okazała się być wydajną metodą mogącą konkurować zarówno z innymi metodami organokatalitycznym, jak i z tradycyjnymi procesami opartymi na metalach przejściowych.¹⁸⁵ Jej główną zaletą jest to, że opiera się ona na znacznie tańszych i łatwiejszych w użyciu silanach jako czynnikach redukujących.¹⁸⁴ Pozytywny wpływ wprowadzenia do struktury katalizatora ugrupowań hydroksamidowych na efektywność i enancjoselektywność asymetrycznej redukcji ketimin jest opisany w literaturze.¹⁰⁶ Zachęciło mnie to do sprawdzenia w tej reakcji otrzymanych przeze mnie związków hydroksamidowych. Oprócz wcześniej przedstawionych w pracy hydroksy-

amidów, na Rysunku 19. przedstawiłam pozostałe struktury, które wydzieliłam i zidentyfikowałam podczas prób otrzymania odpowiednich związków oksazolinowych. Otrzymane wyniki asymetrycznej redukcji ketimin zebrałam w Tabeli 10 (patrz str. 131).



Rysunek 19. Struktury wyizolowanych w trakcie badań związków hydroksyamidowych.

To co daje się zauważyć w pierwszej kolejności to na pewno duża dysproporcja pomiędzy samą aktywnością katalityczną badanych związków, a ich zdolnością do indukcji asymetrycznej. Przeważająca część sprawdzonych katalizatorów wykazywała bardzo wysoką aktywność katalityczną pozwalającą na konwersję substratu powyżej 70% w ciągu 24 godzin. Najbardziej efektywne okazały się być katalizatory z fragmentami pirydyny, izochinoliny oraz (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu (11 przykładów, 84-98%), przy czym rodzaj podstawników, jak i obecność w strukturze ugrupowania *N*-tlenkowego zdawały się nie mieć wpływu na osiąganą wydajność. W ten sposób niezależnie czy użyto pochodnej *N*-tlenku izochinoliny (**220f**) czy katalizatora bez takiego ugrupowania (**221a**) wydajności były na zbliżonym poziomie (92, 94%, Tabela 10, wiersze 20, 21). Fakt, że oba katalizatory posiadały różne podstawniki w fragmencie hydroksyamidowym (**220f** – podstawniki aromatyczne, **221a** – podstawnik alifatyczny), także pokazuje brak jasnej relacji pomiędzy wydajnością, a rodzajem podstawnika. Użycie pochodnej amidynowej **153** również pozwalało otrzymać produkt z wysoką wydajnością (88%, tabela, wiersz 12). Wpływu na efektywność reakcji nie zauważyłam także stosując różnie podstawione, niesymetryczne związki 2,6-pirydynowe. Dla katalizatorów **123** oraz **122**, posiadających w pozycji 6 atom chloru, a w pozycji 2 odpowiednio, fragment hydroksyamidowy z podstawnikiem fenylowym oraz analogiczny fragment oksazolinowy osiągnęłam podobny rezultat (86%, 90%, Tabela 10, wiersze 24, 23). Najwyższą wydajność uzyskałam dla symetrycznego związku pirydynowo-dihydroksyamidowego **90**

Tabela 10. Asymetryczna redukcja ketiminy trichlorosilanem katalizowana różnymi związkami hydroksyamidowymi^a.

Lp.	Katalizator	Konwersja (%) ^b	ee (%) ^c	Konfiguracja ^d
1	115a	11	0	-
2	115b	30	0	-
3	115c	74	0	-
4	115d	41	0	-
5	115e	47	0	-
6	114a	75	0	-
7	114b	68	0	-
8	114d	0	-	-
9	114e	83	0	-
10	114f	78	0	-
11	103c	76	22	<i>S</i>
12	153	88	21	<i>S</i>
13	216d	75	21	<i>R</i>
14	216e	50 ^e	10	<i>R</i>
15	217a	77	0	-
16	218a	85	9	<i>S</i>
17	218b	84	26	<i>S</i>
18	218d	73	10	<i>R</i>
19	219c	73	22	<i>S</i>
20	220f	92	20	
21	221a	94	14	<i>S</i>
22	90	98	9	<i>S</i>
23	122	90	0	-
24	123	86	0	-
25	136	69	0	-
26	137	69	0	-
27	182	93	9	<i>R</i>
28	183	92	17	<i>R</i>
29	175a	37	5	<i>R</i>
30	181	59	15	<i>S</i>

^a Reakcje prowadzono w skali 0.2 mmol, w CH₂Cl₂ (3.0 mL) z trichlorosilanem (2.0 eq).

^b Konwersje określone na podstawie widm ¹H NMR.

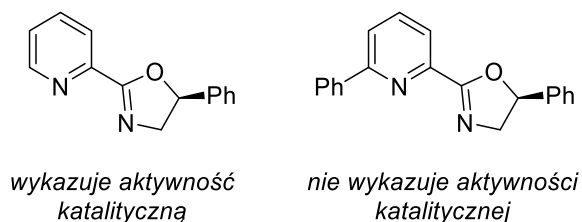
^c Określone na podstawie HPLC.

^d Oznaczone na podstawie porównania uzyskanych czasów retencji.

(98%, Tabela 10, wiersz 22). Katalizatory **182** i **183**, oparte na (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanie, także cechowały się wysoką efektywnością. Uzyskiwane wydajności wynosiły odpowiednio 93% i 92% (Tabela 10, wiersze 27, 28), przy czym bardziej enancjoselektywnie działał katalizator

183 nieposiadający funkcji *N*-tlenkowej oraz grupy sulfonowej. Warto w tym miejscu podkreślić, że podawana w tabeli konwersja substratu dotyczy jego przekształcenia w oczekiwany produkt. W przypadku prób z umiarkowaną i niską konwersją obserwowałam w próbkach dosyć dużą ilość acetofenonu powstającego podczas hydrolizy ketiminowego substratu.

Stereoselektywne przeprowadzenie redukcji ketiminy okazało się być dużym wyzwaniem. Duża część sprawdzonych katalizatorów prowadziła do otrzymania produktu w postaci racemicznej. Punktem wspólnym zastosowanych związków była obecność podstawnika w pozycji 6 pierścienia pirydynowego. Niezależnie od rodzaju tego podstawnika, jak i fragmentu przyłączonego w pozycji 2 pirydyny, każdorazowo obserwowałam nieenantjoselektywny przebieg reakcji. Testowane związki obejmowały zarówno związki oksazolinowe (Tabela 10, wiersze 6-10, 23, 25), jak i hydroksyamidowe (Tabela 10, wiersze 1-5, 15, 24, 26), a w pozycji 6 znajdowały się takie podstawniki jak: grupa *tert*-butylowa (Tabela 10, wiersze 1-10), 2-pirydynowa (wiersz 15), 2,4-difluorofenyłowa (wiersze 25, 26), czy atom chloru (wiersze 23, 24). Grupa Malkova w swojej pracy¹⁸⁵ nad redukcją acetofenonów donosiła, że wprowadzenie podstawnika fenylowego w pozycji 6 pierścienia pirydyny, spowodowało całkowitą nieaktywność katalizatora (Rysunek 20). Tłumaczyli to zwiększeniem



Rysunek 20. Struktury znanych katalizatorów, sprawdzonych w asymetrycznej redukcji acetofenonów trichlorosilanem.

przeszkody sterycznej w pobliżu przewidywanego miejsca koordynacji (pirydynowy atom azotu). W moim przypadku jednak można sądzić, że tworzenie się stanu przejściowego nie było utrudnione poprzez wprowadzone podstawniki. Natomiast jego struktura przybierała formę umożliwiającą formowanie się w wyniku reakcji obu enancjomerów.

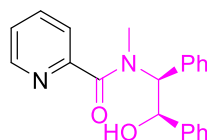
Jak wspomniano na początku, osiągnięcie zadowalającego poziomu enantjoselektywności w reakcji redukcji ketimin było zadaniem trudnym. Przy uzyskiwanym wysokim poziomie efektywności reakcji, osiągnięte nadmiary enancjomeryczne były niskie. Skupiając się jednak na najwyższych osiągniętych wynikach enantjoselektywności we wszystkich przypadkach oscylowały one w granicach 25% ee. Struktury najbardziej

stereoselektywnych katalizatorów były różne i obejmowały one związki z lub bez ugrupowania *N*-tlenkowego z fragmentami: pirydyny (**216d**), podstawionej pirydyny (**218b**, **219c**, **103c**), jak i izochinoliny (**153**, **220f**). Przeważnie były to związki hydroksyamidowe (**216d**, **218b**, **219c**, **220f**), ale najwyższe nadmiary enancjomeryczne uzyskałam również dla związku z fragmentem amidynowym i dwiema grupami OH (**153**) oraz dla oksazolinowej pochodnej *N*-tlenku 3,5-lutydyny (**103c**). Trudno zatem znaleźć tutaj jednoznaczną zależność i określić co mogłoby mieć determinujący wpływ na stereoselektywny przebieg reakcji, co ułatwiłoby ewentualne projektowanie dalszych struktur katalizatorów. Ze względu na uzyskiwane wysokie konwersje podczas reakcji, dla wybranych organokatalizatorów postanowiłam sprawdzić czy obniżenie temperatury spowoduje znaczący wzrost enancjoselektywności. Zgodnie z przewidywaniami, wraz z obniżeniem temperatury konwersja substratu była niższa, przy czym w 0°C wciąż była ona na wysokim poziomie 80-90%. Wzrost enancjoselektywności był jednak niewielki (Tabela 11) i wartości ee rosły dla obu sprawdzanych katalizatorów jednakowo. Dodatkowo, dla katalizatora **153**, w reakcji sprawdziłam także inne rozpuszczalniki takie jak THF, czy toluen, jednak nie spowodowało to poprawy wyników.

Tabela 11. Próba optymalizacji warunków reakcji redukcji ketiminy trichlorosilanem katalizowanej **153** lub **219c**.

Lp.	Katalizator	Rozpuszczalnik, temperatura			
		DCM, 0°C	DCM, -25°C	THF, 0°C	PhCH ₃ , 0°C
1	153	81%, 25% ee	56%, 27% ee	90%, 19% ee	79% , 11% ee
2	219c	89%, 25% ee	72%, 27% ee		

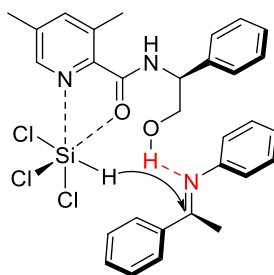
Na podstawie powyższych badań oraz dokonanych obserwacji można wnioskować, że mechanizm redukcji ketimin trichlorosilanem jest z pewnością złożony, co zostało zauważone także w innych pracach. W pracy Zheng'a i współpracowników,²⁴⁰ którzy pierwotnie sprawdzali w reakcji redukcji ketimin HSiCl₃ analogiczne struktury hydroksyamidowe z fragmentem pirydyny, podstawienie atomu wodoru grupy NH grupą metylową (związek **222**, Rysunek 21) poprawiło wyniki enancjoselektywności. Poprawa ta nie była jednak taka sama we wszystkich przypadkach. Zdarzało się, że wzrost indukcji



(*S,R*)-**222**

Rysunek 21. Struktura znanego pirydynowo-hydroksyamidowego katalizatora z podstawionym atomem wodoru grupy NH.

asymetrycznej był znaczący, ale także dla niektórych próbek nie obserwowano dużej zmiany. W przytaczanej pracy metylowanie grupy OH skutkowało obniżeniem enancjoselektywności. Wydaje się zatem, że wiązanie wodorowe tworzące się pomiędzy katalizatorem, a substratem (Rysunek 22) w istotny sposób wpływa na enancjoselektywny przebieg reakcji, co potwierdzają także wyniki grup Matsumura²⁴¹ i Zhu.¹⁰⁶ Dosyć obszernie rozważania na temat mechanizmu reakcji redukcji ketonów trichlorosilanem można znaleźć w pracy Malkova i współpracowników.¹⁸⁵ Zostało w niej podsumowane, że obserwacje podczas redukcji związków karbonylo-

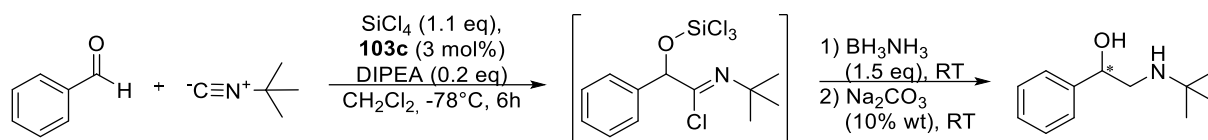


Rysunek 22. Proponowana struktura stanu przejściowego tworzącego się podczas asymetrycznej redukcji ketiminy trichlorosilanem, katalizowanej związkiem hydroksyamidowym.

-wych znajdują swoje odzwierciedlenie również w redukcji związków z grupami heterokarbonyłowymi. Sama praca, jak i rozważania w niej zawarte są o tyle interesujące, że są ściśle związane z tematyką mojej pracy i dotyczą zastosowań katalitycznych związków oksazolinowych w redukcji zarówno ketonów, jak i ketimin. Sporo uwagi w pracy zostało poświęcone efektowi otwierania się pierścienia oksazolinowego podczas reakcji. W swojej pracy nie zaobserwowałam tego zjawiska podczas omawianej katalitycznej reakcji redukcji, jednak w trakcie prowadzenia innych badań faktycznie pojawił się ten aspekt, co zostało już opisane wcześniej.

10.1.3 Reakcja typu Passerini'ego

Mając na uwadze fakt, że wachlarz reakcji, w których *N*-tlenkowe katalizatory są zdolne do aktywacji silanowych kwasów Lewisa nie jest mały, sprawdziłam również, czy *N*-tlenki są odpowiednimi katalizatorami do asymetrycznej reakcji typu Passerini'ego prowadzonej z tetrachlorosilanem jako komponentem kwasowym.²⁴² W wyniku tej dwustopniowej reakcji typu *one pot*, w pierwszym etapie formuje się odpowiedni chlorek α -trichlorosililoksy imidoilu, który następnie jest redukowany w łagodnych warunkach, przez kompleks BH_3NH_3 . Reakcja zapewnia łatwy dostęp do chiralnych β -aminoalkoholi (Schemat 70), które często stanowią bloki budulcowe w syntezie związków naturalnych i biologicznie aktywnych.



Schemat 70. Asymetryczna reakcja typu Passerini'ego katalizowana *N*-tlenkiem oksazolininy.

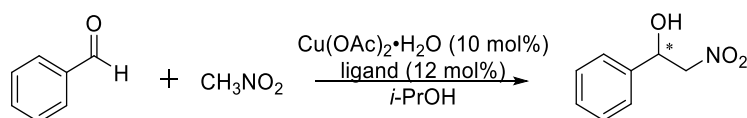
Wytypowanym do tej reakcji organokatalizatorem był ten sam, dla którego uzyskałam najlepsze wyniki w reakcji allilowania aldehydów (**103c** – oparty na *N*-tlenku 3,5-lutydyny z fragmentem oksazolinowym pochodzącym od (*S*)-fenyloglicynolu). Wydajność reakcji była zadowalająca (61%), jednak, po pomiarze skręcalności właściwej, otrzymany produkt zidentyfikowałam jako racemat.

10.2 Chiralne heteroaromatyczne pochodne jako ligandy w reakcji nitroaldolowej, katalizowanej związkiem kompleksowym miedzi(II)

W pierwszej części badań nad zastosowaniami katalitycznymi otrzymanych związków skupiłam się na obszarze organokatalizy. Wynikało to z faktu większej atrakcyjności tej metody ze względu na takie aspekty jak: 1) większa dostępność organokatalizatorów względem związków kompleksowych metali, 2) zwykle niższa toksyczność organokatalizatorów, 3) mniejszy koszt otrzymania organokatalizatorów 4) brak zanieczyszczenia mieszaniny reakcyjnej metalami, 5) mniej problematyczne usunięcie organokatalizatorów z mieszaniny reakcyjnej.²⁴³ Jednak jak wspomiano wcześniej, cechą zsyntezowanych związków jest możliwość ich zastosowania zarówno jako organokatalizatorów jak i jako ligandów w transformacjach katalizowanych związkami kompleksowymi. W związku z tym w drugiej części zastosowań katalitycznych postanowiłam skupić się właśnie na tej sferze. Na podstawie teorii kwasów i zasad Pearsona (HSAB) pirydynowy atom azotu należy do zasad posiadających charakter pośredni i będzie tworzył sile wiązania z kwasami tego samego typu. Do tego rodzaju kwasów mogą być zaliczane, np. jony miedzi(II). Wybrane z syntezowanych przeze mnie związków oksazolinowych, hydroksyamidowych, iminowych (w tym diiminowych) oraz opartych na szkielecie (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu z fragmentem *N*-tlenku pirydyny, a także eter pirydynowo-mentolowy, postanowiłam zastosować jako ligandy w reakcji Henry'ego katalizowanej przez związek kompleksowy miedzi(II). Głównym celem przeprowadzonych reakcji było sprawdzenie, czy zastosowane jako ligandy związki są w stanie tworzyć związki kompleksowe umożliwiające indukcję asymetryczną. Z tego też powodu skupiłam się jedynie na określeniu konwersji substratu w oparciu o widma ¹H NMR i z otrzymanych mieszanin nie izolowałam produktu reakcji w celu określenia dokładnej wydajności. Reakcje przeprowadzałam w izopropanolu w temperaturze 0°C, stosując 12% mol ligandu, 10% mol

$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ i 10-krotny nadmiar nitrometanu. Uzyskane wyniki zabrałam w Tabeli 12. Zastosowanie jako ligandów oksazolinowych pochodnych *N*-tlenku pirydyny (**82a,c,e**) (Tabela 12, wiersze 1-3) pozwoliło uzyskać zadowalający poziom konwersji (60-85%), a najefektywniejszy okazał się związek z fragmentem terpenowym. Jednak jeśli chodzi o efekt indukcyjny, to ligand **82e** dał najniższe wartości ee, ale prowadził do tworzenia produktu o przeciwnej konfiguracji niż przy użyciu ligandów **82a** i **82c**. W porównaniu do reakcji allilowania aldehydu allilotrchlorosilanem, gdzie zastosowanie katalizatora **82e** prowadziło do otrzymania racemicznego produktu, w reakcji nitroaldolowej rozbudowana struktura przestrzenna tego liganda skutkowała wyższą stereoselektywnością reakcji. Nadmiary enancjomeryczne dla tej grupy ligandów wahały się w granicach 30-50% ee, przy czym sprawdzone związki posiadały w pierścieniu oksazolinowym takie podstawniki jak: rozgałęziony łańcuch węglowy, pierścień aromatyczny, czy jednostka terpenowa. Wydaje się zatem, że w tym przypadku w stanie przejściowym efekty elektronowe nie odgrywają znaczącej

Tabela 12. Reakcja nitroaldolowa benzaldehydu i nitrometanu katalizowana kompleksem miedzi(II) z wybranymi *N*-tlenkami^a.



Lp.	Ligand	Czas (dni)	Konwersja (%) ^b	ee (%) ^c	Konfiguracja ^d
1	82a	6	80	48	<i>S</i>
2	82c	6	60	37	<i>S</i>
3	82e	6	85	28	<i>R</i>
4	216e	3	11	57	<i>S</i>
5	173	3	68	35	<i>R</i>
6	207a	6	27	0	-
7	207b	6	10	0	-
8	207c	6	10	7	<i>R</i>
9	207d	6	52	55	<i>R</i>
10	207e	6	17	0	-
11	208	6	14	20	<i>S</i>
12	209	6	37	27	<i>S</i>

^a Reakcje prowadzono w skali 0.5 mmol, w *i*-PrOH (1 mL), w 0°C.

^b Konwersje określone na podstawie widm ¹H NMR.

^c Określone na podstawie HPLC.

^d Oznaczone na podstawie porównania uzyskanych czasów retencji.

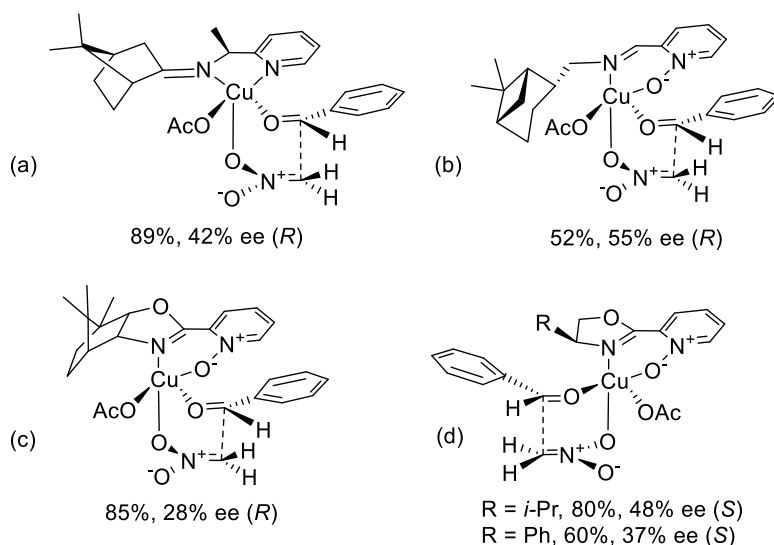
roli. W kolejnym kroku sprawdziłam związek hydroksyamidowy **216e**. W porównaniu do wcześniej sprawdzanej oksazoliny **82e**, ligand **216e** będący jego otwartą formą hydroksyamidową, pozwala na znacznie bardziej stereoselektywny przebieg reakcji (wzrost ee z 28% do 57%, Tabela 12, wiersze 3-4), jednak przy jednoczesnym spadku jej efektywności

(z 85% do 11%), jak również odwróceniu konfiguracji absolutnej produktu (z *R* na *S*). Reakcja w tym przypadku była prowadzona krócej, co mogło mieć wpływ na uzyskaną konwersję. Mało prawdopodobne jest jednak, żeby jej przedłużenie pozwoliłoby uzyskać tak wysoki wynik, jak w przypadku zastosowania związku oksazolinowego. Zastosowanie związku imidazolowego **173** pozwoliło uzyskać produkt z dobrą wydajnością już po 3 dniach (68%) i umiarkowaną enancjoselektywnością (35% ee, Tabela 12, wiersz 5).

Zastosowanie w roli ligandów *N*-tlenkowych zasad Schiffa, pochodzących od chiralnej etyloaminy podstawionej w pozycji 1, skutkowało niższą konwersją substratu (10-27%, Tabela 12, wiersze 6-8), a tworzący się produkt był racematem. Podobny efekt uzyskałam przy zastosowaniu iminy z fragmentem *cis*-myrtanyloaminy **207e** (Tabela 12, wiersz 10). W tym przypadku iminowy atom azotu był przyłączony bezpośrednio do układu bicyklicznego. W przypadku liganda **207d**, opartego na izomerycznej aminie (pochodzącej od izopino-kamfeolu), iminowy atom azotu jest oddzielony od układu bicyklicznego grupą CH₂ i zmianie ulega konfiguracja chiralnego węgla C1. Wyniki przy zastosowaniu tego katalizatora są diametralnie inne i jego użycie pozwoliło uzyskać jeden z wyższych wyników (52%, 55% ee, Tabela 12, wiersz 9). Sugeruje to, że struktura liganda **207d**, z oddalonym o 1 węgiel objętościowym podstawnikiem terpenowym ma korzystny wpływ na efektywność i enancjoselektywność reakcji. W porównaniu do imin opartych na podstawionej w pozycji 1 etyloaminie (**207a-c**), w tym przypadku sąsiadująca z iminowym azotem grupa CH₂ nie posiadała podstawnika co, jak pokazują uzyskane wyniki, również może być istotnym aspektem. Przy zastosowaniu obu di-*N*-tlenków diiminowych, zarówno pochodnej binaftyłowej **208**, jak i salenowej **209**, uzyskane konwersje były niskie (37% i 14%, Tabela 12, wiersze 11-12). Otrzymywany produkt reakcji formował się z niedużą preferencją izomeru o konfiguracji *S* (odpowiednio 27% ee i 20% ee), a więc odwrotnej niż konfiguracja używanych ligandów, przy czym lepsze wyniki dał ligand na bazie DACH-u niż posiadająca chiralność osiową, pochodna (*R*)-(+)-DABN-u. W literaturze można znaleźć opisane zastosowanie nie *N*-tlenkowego analogu związku **209** w reakcji Henry'ego. Uzyskane tam wyniki są nieco niższe (27%, 19% ee), jednak trudno je wprost porównywać z uzyskanymi przeze mnie, również ze względu na prowadzenie reakcji w innych warunkach (5% mol. katalizatora, Cu(OTf)₂, 20°C).²⁴⁴

Różnorodność wyników należy tłumaczyć różnicami w strukturze tworzącego się w trakcie reakcji stanu przejściowego. Zainspirowana pracą, w której w reakcji Henry'ego w roli ligandów zostały sprawdzone iminy z fragmentami analogu kamfory (7,7-dimetylo-

bicyklo[2.2.1]heptan-2-on) oraz enancjomerów 1-(2-pirydylo)etyloaminy,²⁴⁵ postanowiłam przeanalizować ten temat. Autorzy cytowanej pracy, zaproponowali strukturę stanu przejściowego (Rysunek 23 (a)), w którym kluczowy wpływ na stereochemię reakcji miała mieć grupa metylowa pochodząca od aminy. Determinowała ona czy do koordynacji substratów dojdzie po stronie fragmentu pirydynowego (w przypadku użytej aminy o konfiguracji *S*) czy terpenowego (w przypadku użytej aminy o konfiguracji *R*). W ten sposób tłumaczono również otrzymywanie produktów o odwrotnej konfiguracji względem użytego liganda. W związku z obecnością ugrupowania *N*-tlenkowego w używanych przez mnie ligandach, geometria tworzącego się stanu przejściowego na pewno będzie nieco inna. Prawdopodobnie gdy do atomu miedzi koordynują atomy azotu i tlenu tworzy się 6-cioczłonowy układ cykliczny (Rysunek 23 (b)) w porównaniu do pierścienia 5-cioczłonowego proponowanego w cytowanej pracy (Rysunek 23 (a)). Zdefiniowana budowa przestrzenna sterycznie wymagającej jednostki terpenowej może wymuszać koordynację substratów od drugiej, mniej zawadzonej strony. Wydaje się, że dystans stworzony przez grupę



Rysunek 23. Proponowane struktury stanów przejściowych mogących tworzyć się podczas reakcji nitroaldolowej katalizowanej kompleksem Cu(II)-*N*-tlenek.

CH₂ pomiędzy fragmentem terpenowym, a iminowym atomem azotu jest odpowiedni, aby jedna ze stron tworzącego się stanu przejściowego była bardziej osłonięta. Ligandy nie posiadające tej grupy zdają się nie być zdolne do wytworzenia tak skutecznej zawady przestrzennej. Zaproponowana struktura stanu przejściowego pokazuje, że również stosowane w roli ligandów *N*-tlenkowe związki oksazolinowe mogą tworzyć z jonem miedzi(II) bardzo zbliżone związki kompleksowe. Jak pokazuje Rysunek 23 (c), jedna ze stron utworzonego kompleksu nie jest tak bardzo osłonięta jak w przypadku stosowania iminy (Rysunek 23 (b)),

co odzwierciedlają uzyskane wyniki nadmiarów enancjomerycznych. Taki stan przejściowy również dobrze tłumaczy, dlaczego oksazolina z dużą jednostką kamforową (**82e**) daje taką samą konfigurację produktu jak przestrzennie rozbudowana imina **207d**, a przeciwną do uzyskiwanej z użyciem mniej usztywnionych i przeszkodzonych oksazolin (**82a** i **b**). Dla tych ostatnich aromatyczny aldehyd może koordynować do atomu miedzi od drugiej strony (Rysunek 23 (d)), z czego prawdopodobnie wynika preferencyjne tworzenie się produktu o takiej samej konfiguracji jak ligand, a przeciwnej niż w przypadku stosowania iminy.

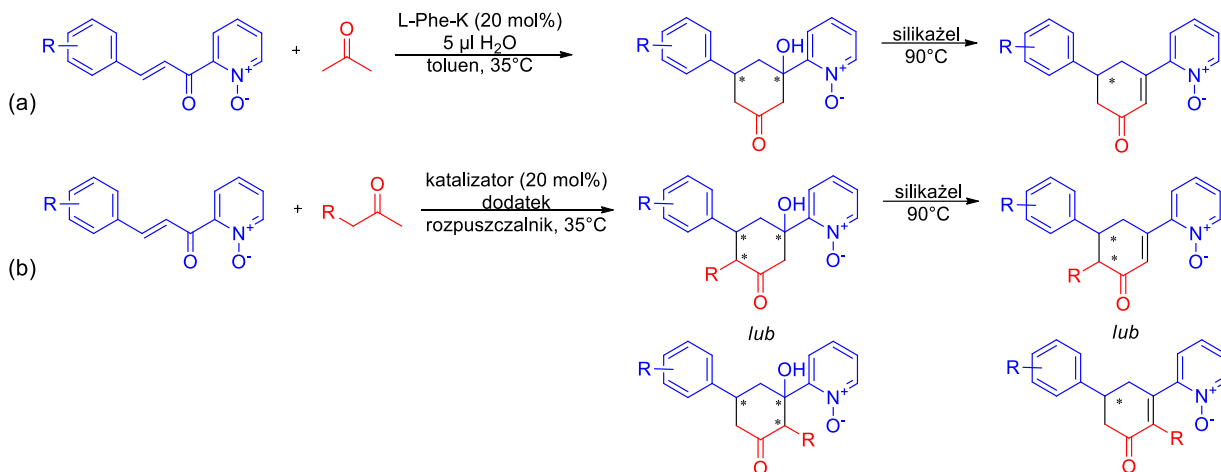
10.3 Selektywność w katalitycznej reakcji formalnej [3+3] annulacji *N*-tlenku (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny z ketonem benzyloowo-metylowym

Chcąc wszechstronnie podejść do zagadnienia zastosowań katalitycznych *N*-tlenkowych związków azaaromatycznych, oprócz ich zastosowania w roli organokatalizatorów czy ligandów, postanowiłam pochylić się również nad ich wykorzystaniem w reakcjach katalitycznych w roli substratów.

Jako modelowy substrat zdecydowałam się wykorzystać łatwo dostępny *N*-tlenek (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny, będący analogiem chalkonu z jednym pierścieniem pirydynowym w miejsce benzenu. Posiada on w swojej strukturze kilka reaktywnych miejsc mogących ulegać różnym reakcjom, również asymetrycznym (Schemat 23, str. 49). Możliwości zastosowań analogów tego związku opisano w części literaturowej (rozdział 3.2.3). Choć wszechstronność tego substratu wydaje się duża, to do tej pory stosunkowo mało uwagi zostało poświęcone reakcjom kaskadowym, stanowiącym niezwykle pożądane narzędzie w rękach chemika. Przemiany takie oferują szybki dostęp do złożonych cząsteczek z wieloma centrami stereogenicznymi. Do tego typu transformacji należy reakcja formalnej [3+3] annulacji obejmująca w pierwszym etapie addycję Michaela, a w drugim wewnątrz-cząsteczkową reakcję lub kondensację aldolową. Finalnym produktem są chiralne cykloheks-2-enony, będące wszechstronnymi blokami budulcowymi w syntezie wielu naturalnie występujących produktów, a także innych, ważnych dla przemysłu, związków.^{246,247}

Zachęcona pracą Wanga,⁷⁹ w której reakcji poddawano *N*-tlenek (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny z acetonem w obecności soli potasowej L-fenyloglicyny (L-Phe-K, Schemat 71 (a)), postanowiłam spróbować poszerzyć ten koncept o inne, niesymetryczne ketony. Wprowadzenie tej z pozoru niewielkiej modyfikacji, skutkuje możliwością formowania się już nie tylko enancjomerycznych produktów, ale również diastereoizomerów. Tak zaproje-

ktowana reakcja może prowadzić do różnych produktów i istotnym do przeanalizowania czynnikiem stawać się będzie także regioselektywność reakcji (Schemat 71 (b)). W pierwszych próbach zastosowałam keton benzylo-metylowy (BMK). Wynikało to z faktu obecności



Schemat 71. Kaskadowa reakcja addycji Michaela i wewnętrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej (*E*)-2-(3-fenylakryloilo)pyrydyny z acetonem (a) niesymetrycznym ketonem (b).

w tej cząsteczce stabilizowanej rezonansowo pozycji benzylowej. W ten sposób spodziewałam się ograniczyć ilość formowanych produktów reakcji i ułatwić analizę składu mieszaniny poreakcyjnej. Na początku zaimplementowałam dokładnie takie same warunki reakcji jak w cytowanej pracy. Autorzy pracy używali acetonu w reakcji również w roli rozpuszczalnika, więc używano go w dużym nadmiarze (13.5 eq). Z tego względu, w początkowych reakcjach używałam 1.2 eq BMK. Już po pierwszej próbie (ze świeżo przygotowaną solą L-Phe-K w roli katalizatora – 20% mol) wyizolowałam z mieszaniny poreakcyjnej, oprócz nieprzereagowanych substratów, produkty reakcji, jednakże z niską wydajnością (Tabela 13, wiersz 1). Zarówno eksperyment z enancjomeryczną solą L-fenylalaniny, jak i jej formą racemiczną (wiersz 7) zakończył się izolacją niewielkiej ilości produktu anulacji. Zastosowanie BMK w większym nadmiarze (1,5 eq, wiersz 8) nie poprawiło wyniku. Ponadto w reakcji oprócz toluenu sprawdziłam inne rozpuszczalniki. Ze względu na prowadzenie reakcji dehydratacji w temperaturze 90°C zdecydowałam się na wysokowrzące rozpuszczalniki takie jak: 1,4-dioksan oraz 1,2-dichloroetan. Wszystkie otrzymane wyniki zostały zebrane w Tabeli 13.²⁴⁸ Biorąc pod uwagę mechanizm reakcji zaproponowany przez autorów pracy⁷⁹ uwzględniający oddziaływanie przeciwjonu oraz aktywację enaminową wybrałam kilka dodatkowych katalizatorów mogących sprawdzić się w tej reakcji. Oprócz L-Phe-K przetestowałam sole innych aminokwasów, takich jak L-prolina i L-*tert*-leucyna.

Tabela 13. Optymalizacja warunków kaskadowej reakcji addycji Michaela i wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej (*E*)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny z ketonem benzyloowo-metylowym^a.

Lp.	Katalizator	Dodatek	Rozpuszczalnik	Wydajność (%) ^b	ee (%) ^c
1	L-Phe-K	2 µl H ₂ O	toluen	15	18
2	L-Pro-K	2 µl H ₂ O	toluen	12	8
3	L-tert-Leu	2 µl H ₂ O	toluen	16	40
4	L-Phe-K	2 µl H ₂ O	1,4-dioksan	0	-
5	L-Phe-K	2 µl H ₂ O	1,2-dichloroetan	10	< 5
6	L-Phe-Na	2 µl H ₂ O	toluen	10	< 5
7	D/L-Phe-K	2 µl H ₂ O	toluen	10	0
8 ^d	D/L-Phe-K	2 µl H ₂ O	toluen	12	0
9	TM-2		toluen	40	60

^a Reakcje prowadzono w skali 0.3 mmol, w 1.2 mL rozpuszczalnika z BMK (1.2 eq), przez 6 dni, następnie 24h w podwyższonej temperaturze (35°C) z silikażelem.

^b Wydajności po chromatograficznym oczyszczeniu.

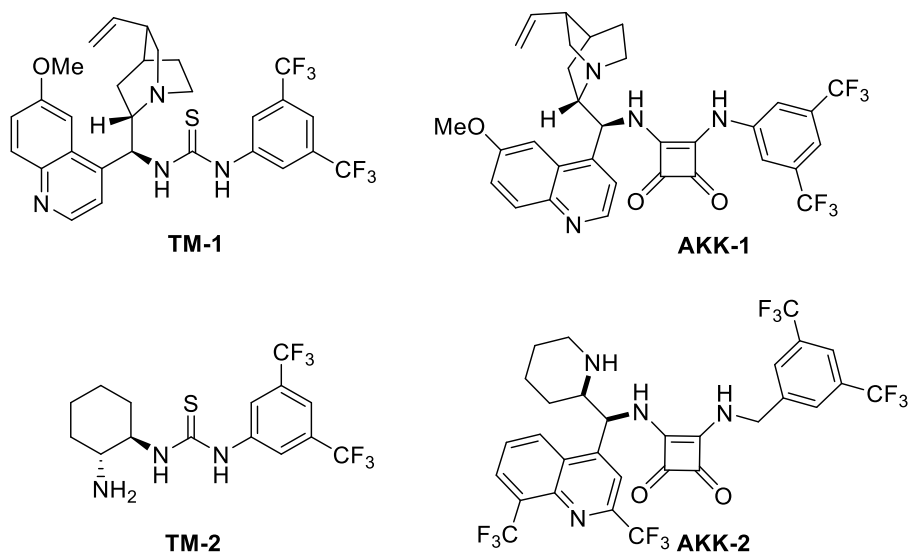
^c Określone na podstawie HPLC.

^d Użyto 1.5 eq BMK.

Organokatalizatory pochodzące od L-proliny były wcześniej z powodzeniem stosowane w enancjoselektywnych transformacjach z udziałem enonów, również w [3+3]-annulacji.^{249–252} Próby zastosowania innych soli aminokwasów jako organokatalizatorów nie przyniosły znaczącej poprawy wyników w porównaniu do zastosowania L-Phe-K (15%, 18% ee, Tabela 13, wiersz 1). Wbrew oczekiwaniom, wydajność reakcji była niższa gdy zastosowano sól potasową L-proliny (L-Pro-K, 12%, wiersz 2), a spadek wartości nadmiaru enancjomerycznego był jeszcze bardziej zauważalny (8% ee). Zastosowanie soli L-tert-leucyny (L-tert-Leu-K), spowodowało znaczny wzrost ee do 40% (wiersz 3), jednak uzyskana wydajność była na porównywalnym poziomie względem wcześniej wykorzystanych soli aminokwasów (16%). Zmiana przeciwjonu soli L-fenyloalaniny i użycie L-Phe-Na jako katalizatora również skutkowało niską wydajnością reakcji (10%), a także otrzymaniem produktu w formie racemicznej (wiersz 6). W przypadku soli L-Phe-K zmiana rozpuszczalnika na 1,2-dichloroetan skutkowało około półtorakrotnym spadkiem wydajności i około trzykrotnym spadkiem enancjoselektywności (Tabela 13, wiersz 5), podczas gdy w 1,4-dioksanie reakcja nie zachodziła w ogóle (wiersz 4).

W transformacjach chalkonu²⁵³ lub *N*-tlenków enoilopirydyny,^{76,252} efektywnymi katalizatorami okazały się bifunkcyjne organokatalizatory z fragmentami tiomocznika lub amidu kwasu kwadratowego. W związku z tym do sprawdzenia w badanej reakcji wytypowano organokatalizatory bazujące na szkieletach tiomocznika i chininy lub (1*R*,2*R*)-DACH-u (odpowiednio **TM-1**, **TM-2**, Rysunek 24 – otrzymane dzięki uprzejmości prof. Rafała Kowalczyka) oraz amidu kwasu kwadratowego i chininy lub meflochiny (odpowiednio

AKK-1 i **AKK-2**, Rysunek 24 – otrzymane dzięki uprzejmości prof. Przemysława Boratyńskiego). Stosując tego typu katalizatory, oddziaływanie przeciwjonu występujące w solach aminokwasu miało zostać zastąpione oddziaływaniem związanym z utworzeniem wiązań wodorowych. Z puli wybranych katalizatorów, jedynym katalizatorem wykazującym aktywność w tej reakcji był tiomocznikowy katalizator **TM-2**. Co więcej, zapewnił on również najwyższą wydajność i nadmiar enancjomeryczny otrzymanego produktu (40%, 60% ee, wiersz 9). Wyizolowany diastereoizomeryczny produkt wykazywał aktywność optyczną ($[\alpha]_D^{20} = -12.4$ (c 1.0, CHCl_3). Powtórzona reakcja dała takie same wyniki. W przypadku innych katalizatorów z tej serii, z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowano wyłącznie odzyskany substrat (77% z katalizatorem **TM-1**, 80% z **AKK-1** i 50% z **AKK-2**). W żadnym przypadku analiza widm ^1H NMR nie ujawniła nawet śladów produktu (widma były skomplikowane i zawierały sygnały, które mogą pochodzić od katalizatorów). Gdy reakcja zachodziła, we wszystkich

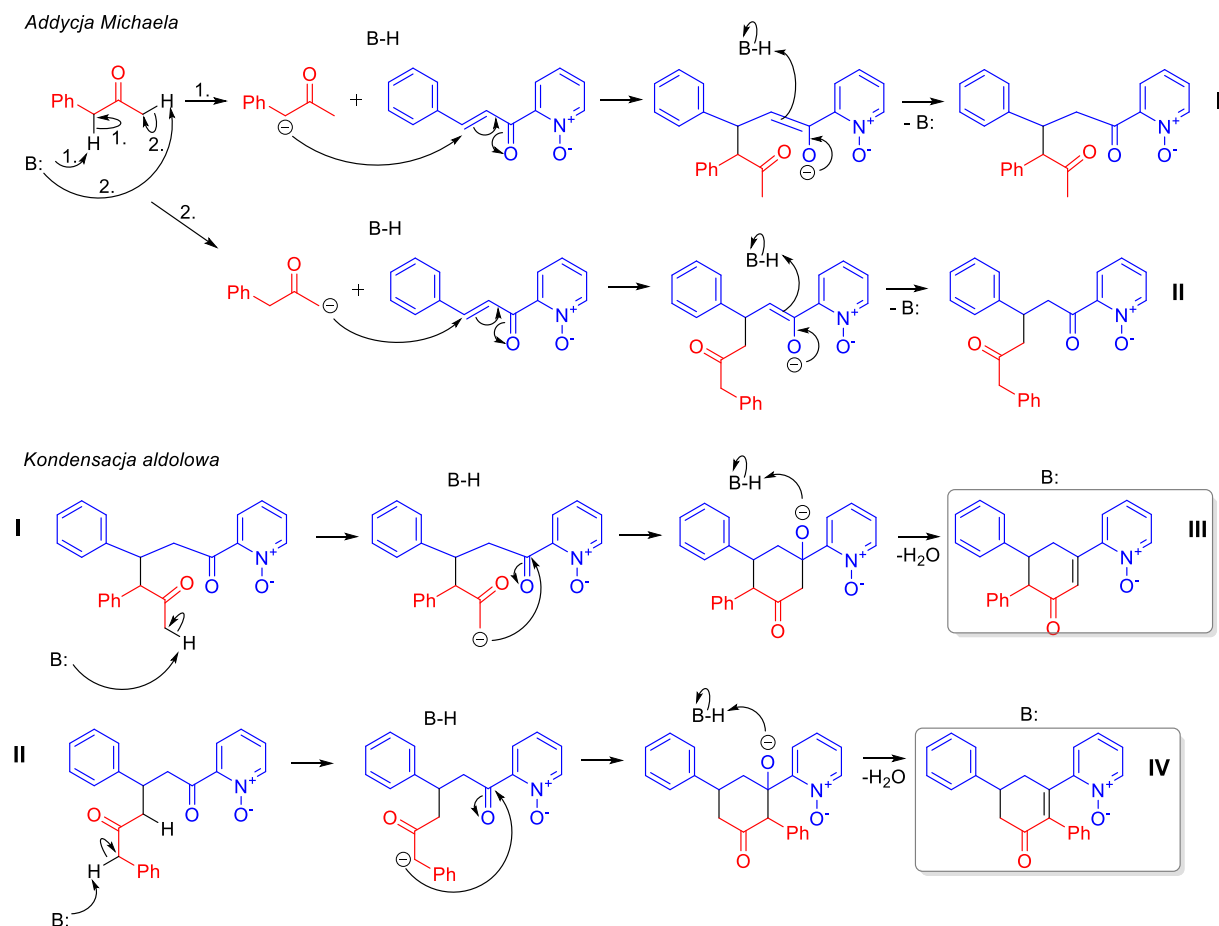


Rysunek 24. Struktury katalizatorów sprawdzanych w reakcji formalnej [3+3] annulacji.

przypadkach niezależnie od rodzaju stosowanego katalizatora, po sekwencji reakcji kaskadowych i oczyszczaniu chromatograficznym, otrzymywałam ten sam produkt. Skład mieszaniny poreakcyjnej zidentyfikowałam na podstawie analizy porównawczej widm ^1H NMR oraz poprzez przestudiowanie mechanizmu reakcji.

Początkowo przeanalizowałam możliwe, różne przebiegi reakcji na podstawowych mechanizmach reakcji addycji Michaela oraz kondensacji aldolowej. Jak pokazałam na Schemacie 72,²⁴⁸ po pierwszym etapie reakcji, w którym dochodzi do addycji Michaela potencjalnie możliwe jest tworzenie się dwóch produktów, I i II. Biorąc pod uwagę jednak stabilność tworzących się na wstępie karboanionów, bardziej prawdopodobne wydaje się

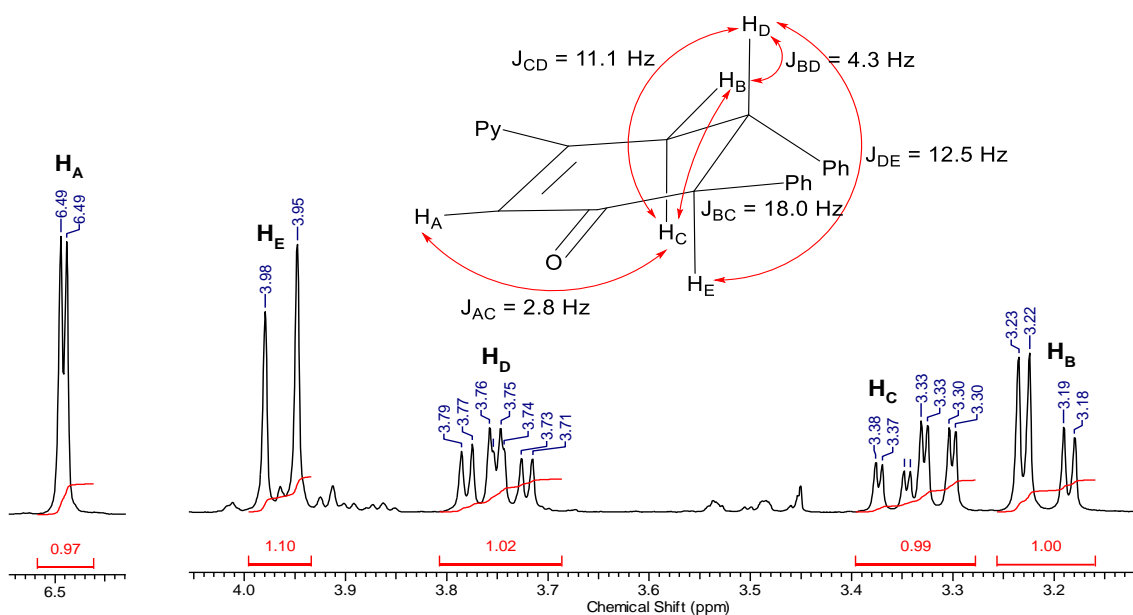
tworzenie produktu I. Analizując dalej oba produkty pod kątem następczej wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej, należałoby dla każdego z nich rozważyć dwie kolejne możliwe ścieżki. Dla obu związków (I i II) jedna ze ścieżek prowadzi jednak do struktur z mało stabilnym czteroczłonowym pierścieniem. W związku z tym rozważania ograniczyłam do reakcji, w wyniku których mogą powstawać najbardziej prawdopodobne związki. Zaliczyć



Schemat 72. Analiza mechanizmu reakcji formalnej [3+3] annulacji 2-enilopirydyny i ketonu benyloowo-metylowego.

można do nich związki III i IV posiadające pierścień sześcioczłonowe, charakteryzujące się mniejszymi naprężeniami. Z drugiej strony w przypadku obu związków III i IV, obserwujemy dodatkowo sprzężony układ wiązań podwójnych. Obejmuje on pierścień aromatyczny *N*-tlenku pirydyny, następnie wiązanie podwójne w pierścieniu cykloheksenowym oraz wiązanie C=O grupy karbonylowej. Związek III zdaje się być nieco bardziej prawdopodobnym produktem reakcji ze względu na preferencyjnie mogący się tworzyć w addycji Michaela związek I. Dodatkowo, przebieg reakcji prowadzący do otrzymania produktu III jest zgodny z typowym mechanizmem annulacji Robinsona podstawionego układu 1,5-dikarbonylowego, kiedy jeden koniec cząsteczki stanowi grupa acetylowa. Rozważania te zdały się znaleźć swoje

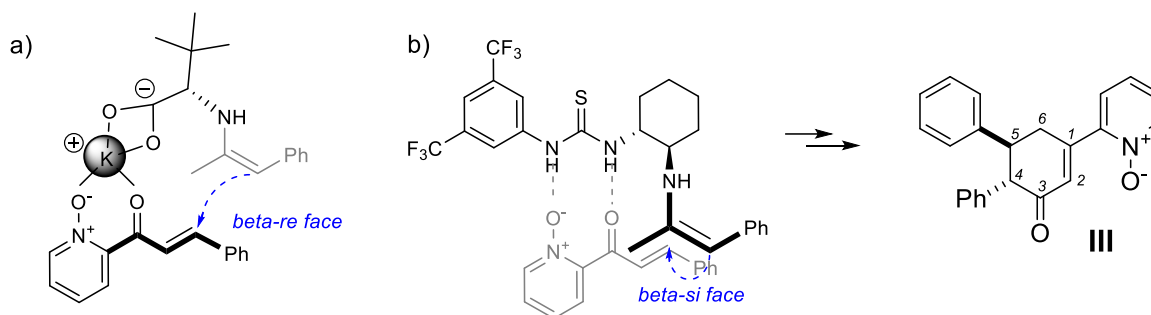
odzwierciedlenie w widmach ^1H NMR. Jego kluczowy fragment dla identyfikacji struktury wyizolowanego produktu końcowego przedstawia Rysunek 25.²⁴⁸ Związek III zidentyfikowałam na podstawie charakterystycznego pików przy 6.49 ppm integrowanego na 1 (atom wodoru), pochodzącego od wodoru grupy CH znajdującej się przy wiązaniu podwójnym. Sygnał przy podobnym przesunięciu znajdował się również w cykloheks-2-enonach opisywanych w cytowanej pracy.⁷⁹ Ponadto sygnał ten nie wystąpiłby w poprzednio rozważanym związku IV. Dalsza analiza sygnałów i odpowiednich stałych sprzężenia pozwala



Rysunek 25. Kluczowy fragment widma ^1H NMR dla identyfikacji struktury wyizolowanego produktu końcowego.

stwierdzić, że pierwszy etap (tj. addycja Michaela) jest całkowicie regioselektywny, biorąc pod uwagę strukturę ketonu i atom węgla, którym łączy się on z węglem β układu enonowego. Reakcja ta przebiega również całkowicie stereoselektywnie, prowadząc ostatecznie do produktu cyklicznego z podstawnikami fenyłowymi w położeniu *trans* (ekwatorialno-ekwatorialnym). Potwierdza to również otrzymany dublet od protonu oznaczonego jako H_E ze stałą sprzężenia $J_{DE} = 12,5$ Hz. Tak wysoka wartość stałej sprzężenia może być obserwowana tylko dla protonów wicynalnych w pozycjach aksjalnych. Wyniki obliczeń przeprowadzonych z użyciem teorii funkcjonału gęstości Kohna-Shama (KS-DFT, wykonanych dzięki uprzejmości Jakuba Warachima) są zgodne z tymi ustaleniami. Duża różnica w wartości energii swobodnej pomiędzy związkami I i II (13,2 kcal/mol) sugeruje, że powstanie związku II (a w konsekwencji związku IV) jest mało prawdopodobne. Istnieje również stosunkowo duża różnica w wartościach energii pomiędzy związkami III i IV (2,1 kcal/mol). O takim kierunku

przebiegu reakcji świadczy również wyizolowana po reakcji frakcja, w której zidentyfikowałam produkt reakcji Michaela I. Na widmie ^1H NMR obecny był charakterystyczny singlet integrowany na 3 (atomy wodoru), pochodzący od grupy acetylowej. Sygnału takiego nie powinno być w przypadku powstawania produktu II. Co więcej, w eksperymencie, który zakończyłam przed przeprowadzeniem dehydratacji, wyizolowałam związek hydroksylowy z układem multipletów w ^1H NMR odpowiadającym strukturze aldolowej. Stan przejściowy zaproponowany dla addycji Michaela wydaje się dobrze uzasadniać uzyskany ostateczny wynik (Rysunek 25 (b)).



Rysunek 26. Postulowany model stereochemiczny stanu przejściowego, odpowiedzialnego za stereoselektywny przebieg reakcji: a) dla soli aminokwasów zastosowanych jako katalizatory (wg Wang i in.⁷⁹), b) dla katalizatora z fragmentem tiomocznika.

Otrzymany produkt III ma dwie grupy fenylowe przy sąsiednich atomach węgla w powstałym cykloheks-2-enonie po przeciwnych stronach utworzonego pierścienia (izomer *trans*: (*R,R*) lub (*S,S*)). Nie zaobserwowałam powstawania stereoisomeru *cis*, w którym dwie przestrzennie duże grupy fenylowe znajdowałyby się w bliskiej odległości. Co więcej, obliczenia molekularne potwierdzają te obserwacje. Zgodnie z obliczeniami z użyciem KS-DFT (wykonanych dzięki uprzejmości Jakuba Warachima), oba izomery *trans* mają takie same energie swobodne zoptymalizowanych geometrii cząsteczek, które są niższe niż energie swobodne izomerów *cis* ((*R,S*) lub (*S,R*), patrz Tabela 14.). Prawdopodobnie istnieją bariery steryczne uniemożliwiające tworzenie się izomerów *cis*. Dodatkowo, istnieją interakcje między grupami funkcyjnymi i katalizatorami, które mogą dodatkowo utrudniać formowanie się izomerów *cis*, a jednocześnie promować tworzenie się izomerów *trans*. Na podstawie uzyskanych chromatogramów HPLC, w porównaniu z reakcją katalizowaną przez sole aminokwasów, otrzymany produkt był przeciwnym enancjomerem, gdy zastosowano katalizator tiomocznikowy **TM-2**. Bezwzględna konfiguracja głównego izomeru nie została jednak określona, ponieważ produkt ani nie tworzył kryształów odpowiednich do analizy rentgenowskiej, ani nie został uzyskany w postaci wystarczająco wzbogaconej enancjomery-

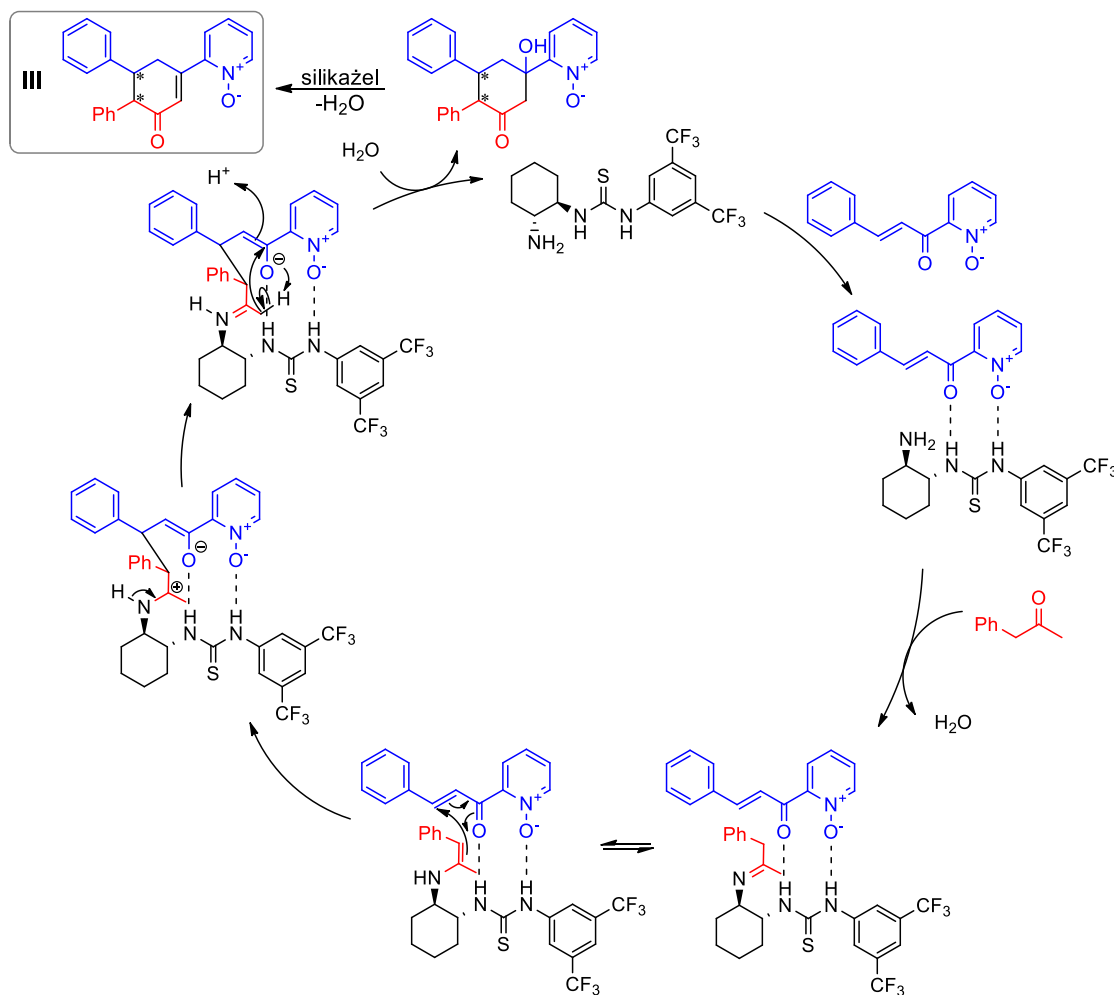
Tabela 14. Wynik obliczeń z użyciem KS-DFT dla prawdopodobnych produktów omawianej reakcji formalnej [3+3] annulacji.

	Diastereoizomeryczne struktury związku III				Związek IV
Struktura					
Energia swobodna (E _n)	-1092,7530	-1092,7530	-1092,7520	-1092,7520	-1092,7497
Względna energia swobodna (kcal/mol)	-	-	0,69	0,68	2,12
Struktura 3D dla zoptymalizowanej geometrii					

cznie. Na Rysunku 26 przedstawiono postulowane modele stereochemiczne w zależności od rodzaju stosowanego katalizatora (sól aminokwasu (a) lub TM-2 (b)). Model stereochemiczny pokazany na Rysunku 26 (a) bazuje na pracy Wanga,⁷⁹ gdzie w reakcji z acetonem nowo utworzonemu centrum stereogenicznemu przypisano konfigurację *R*. Model ten został zaimplementowany do warunków reakcji, gdzie stosowałam BMK i pokazuje on, że w reakcji większościowo powinien tworzyć się enancjomer o konfiguracji (4*R*,5*R*). Proponowane modele dobrze ilustrują fakt, że atak nukleofila na węgiel β w reakcji Michaela zachodzi z różnych stron: *re* w stanie przejściowym postulowanym przez Wanga oraz *si* w przypadku użytego przeze mnie katalizatora tiomocznikowego (Rysunek 26 (b)). W oparciu o te informacje, można spekulować, że główny enancjomer przy zastosowaniu katalizatora **TM-2** ma konfigurację absolutną (4*S*,5*S*). Brak aktywności w reakcji katalizatorów z fragmentem chininy opartych na szkieletach tiomocznikowym (**TM-1**) lub amidu kwasu kwadratowego (**AKK-1**) można wyjaśnić obecnością w ich strukturze trzeciorzędowego atomu azotu, który nie może brać udziału w aktywacji enaminowej. Nieoczekiwanie, katalizator **AKK-2** z fragmentem meflochiny, a więc posiadający w swojej strukturze drugorzędowy (analogiczny do proliny) atom azotu, także był nie-aktywny w tej reakcji.²⁴⁸

Dodatkowo przeprowadziłam również eksperymenty z butanonem jako substratem karbonylowym w obecności racemicznej soli Phe-K lub organokatalizatorów: **TM-2** lub **AKK-2**. W przypadku soli aminokwasowej nie zaobserwowałam postępu reakcji, a na widmach masowych po reakcji katalizowanej przez **TM-2** lub **AKK-2** można było znaleźć jedynie śladowe ilości oczekiwanego produktu. Co więcej, zmierzone widma ^1H NMR były złożone i w mieszaninie poreakcyjnej zidentyfikowałam głównie butanon i/lub zastosowane organokatalizatory, zamiast pożądanego produktu.

Uzyskane wyniki pokazują, że katalizator skuteczny w formalnej reakcji [3+3] annulacji powinien posiadać pierwszorzędową grupę aminową oprócz ugrupowania tworzącego wiązanie wodorowe. Podobne wymagania stawiane katalizatorom zaobserwowano w analogicznych transformacjach chalkonów.^{254,255} Wstępne wyniki badań są obiecujące ze względu na regio- i diastereoselektywny przebieg reakcji, prowadzący do związku o złożonej strukturze, posiadającego dwa centra stereogeniczne. Sugerowany przez autorów pracy⁷⁹ mechanizm zakładający aktywację enaminową kierował uwagę w stronę katalizatorów posiadających drugorzędowe grupy aminowe, bazujących na związkach proliny lub meflochiny, jednak nie sprawdziły się one w tej reakcji. Dla najefektywniejszego w tej reakcji katalizatora **TM-2**, przedstawiłam proponowany mechanizm reakcji (Schemat 73).



Schemat 73. Proponowany mechanizm reakcji formalnej [3+3] annulacji 2-enoilopirydyny i ketonu benzylo-metylowego, katalizowanej **TM-2**.

Podsumowanie i wnioski

W zależności od budowy fragmentu azaaromatycznego, z powodzeniem zastosowano dwie różne drogi syntezy w celu otrzymania serii nowych, chiralnych, heteroaromatycznych *N*-tlenków oksazolin (29 przykładów), związków łączących unikalne właściwości obu ugrupowań. W przypadku *N*-tlenków pirydyny (**82a-f**), bipirydyny (**86a-d**, **86aa**), 6-*tert*-butylopirydyny (**118**), 6-fenylopirydyny (**131**) oraz 4-etoksypirydyny (**149**) najlepiej sprawdziła się reakcja odpowiedniego iminoeteru z chiralnym aminoalkoholem w obecności sit molekularnych (4Å), w toluenie, w podwyższonej temperaturze. Procedura ta nie znalazła zastosowania w przypadku pochodnych *N*-tlenku 3,5-lutydyny (**103a-d**), co pokazuje jak odmiennie zachowują się te z pozoru podobne struktury. Bezpośrednia procedura zamykania pierścienia oksazolinowego w reakcji *N*-tlenku nitrylu z chiralnym aminoalkoholem została zastosowana zarówno do syntezy oksazolinowych *N*-tlenków 3,5-dimetylopirydyny (**103a-d**), jak i *N*-tlenków izochinolininy (**152a-f**), a także *N*-tlenkowego związku bisoksazolinowego (**92**). Związki z podstawnikami halogenowymi takimi jak atomy fluoru lub chloru były podatne na reakcję aromatycznej substytucji nukleofilowej. W związku z tym zamiast pierwotnie zakładanych pochodnych *N*-tlenku 3,5-difluoropirydyny otrzymano oksazolinowe związki z fragmentami *N*-tlenków 3-amino-5-fluoropirydyny (**108**) i 5-amino-3-fluoropirydyny (**109**). Z wyjątkiem kilku związków izochinolinowych (**152a,b,d**), aby otrzymać znakomitą większość *N*-tlenków oksazolin należało najpierw wprowadzić funkcję *N*-tlenkową (utlenienie nitrylu), a następnie zamknąć pierścień oksazolinowy. Utlenianie wcześniej otrzymanych oksazolin z fragmentem 6-*tert*-butylopirydyny (**114a-e**) nie powiodło się, ujawniło jednak problemy ze stabilnością produktów oksazolinowych i ich podatność na hydrolizę prowadzącą do związków hydroksamidowych (**115a-e**). Dla nitryli problematycznych do utlenienia przy użyciu powszechnych utleniaczy takich jak *m*-CPBA czy H₂O₂, dobrą skuteczność wykazywał układ UHP/TFAA. Również podczas syntezy heteroaromatycznych *N*-tlenków z ugrupowaniem imidazolinowym (**173**, **177**, **181**) konieczne było przeprowadzenie utleniania na wcześniejszym etapie (utlenienie nitrylu), a następnie zamknięcie pierścienia imidazolowego za pomocą (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanu i generowanego *in situ* iminoeteru. Utlenianie wcześniej otrzymanych imidazolin skutkowało aromatyzacją pierścienia i otrzymywaniem związku imidazolowego. Nieoczekiwanej aromatyzacji ulegały także związki 1,3-tiazolinowe do odpowiednich tiazoli. Tym razem jednak jak utleniacz działała *N*-tlenkowa funkcja stosowanego substratu podczas prób zamknięcia pierścienia 1,3-tiazolinowego odpowiednim aminotiolem. Dwa podejścia zostały sprawdzone również podczas opracowywania sposobu otrzymywania *N*-tlenków imin. Podobnie jak dla *N*-tlenkowych związków oksazolinowych i imidazolinowych lepiej sprawdziła się metoda kondensacji wcześniej utlenionego pirydyno-

2-karbaldehydu z chiralną aminą (lub diaminą) (7 przykładów), niż utlenienie iminy (lub diiminy).

W celu otrzymania związków C_2 -symetrycznych lub posiadających chiralność osiową sprawdzono kilka wariantów reakcji sprzęgania. *N*-tlenki oksazolin okazały się nieodpowiednimi substratami dla tego rodzaju reakcji ze względu na swoje dobre zdolności koordynujące (np. w przypadku użycia w reakcji soli miedzi(II)), jak również skłonność do hydrolizy. Zawadzone sterycznie substraty z podstawnikami w pozycjach 3 i 5, prowadzące do uzyskania produktów z chiralnością osiową nie ulegały oczekiwany reakcjom katalizowanym palladem(II), czy niklem(II). W niektórych warunkach obserwowano formowanie się produktów sprzęgania z rozpuszczalnikiem (1,4-dioksan) lub stosowaną zasadą (pirydyna). Największy potencjał wykazała reakcja sprzęgania katalizowana palladem(II) wykorzystująca bromopochodne. Choć i tą metodą nie udało się otrzymać produktów z chiralnością osiową, to umożliwiła ona jednak otrzymanie związków C_1 -symetrycznych. Otrzymano wcześniej nieznaną *N*-tlenek 1-cyjano-3-(2-pirydylo)izochinoliny **192** (dalej przekształcony w oksazolinę **193**), a nowością jest zastosowanie do sprzęgania pary *N*-tlenkowych substratów. Pozwoliło to otrzymać zaprojektowany *N,N'*-ditlenek 6-cyjano-2,2'-bipirydiny **197**.

Otrzymane chiralne heteroaromatyczne *N*-tlenki zostały zastosowane do katalitycznego allilowania aromatycznych aldehydów, dając odpowiednie alkohole homoallilowe z umiarkowanymi wydajnościami i enancjoselektywnością do 79%. Najlepsze wyniki uzyskano stosując pochodne *N*-tlenków pirydyny, 3,5-lutydyny i 6-*tert*-butylopirydyny z fragmentem (*S*)-fenyloglicynolu jako źródłem chiralności. Otrzymane wyniki wskazują na istotną rolę możliwych oddziaływań π - π obu pierścieni aromatycznych, katalizatora i substratu w stanie przejściowym, które zwiększają enancjoselektywność. Badania nad wpływem podstawników w pierścieniu pirydynowym pokazały, że obecność podstawnika elektronodonorowego w pozycji 6 działa korzystnie na wydajność reakcji (do 45%), jednocześnie nie obniżając w dużym stopniu jej enancjoselektywności (do 77% ee). Wpływ na wyniki reakcji ma obecność podstawnika znajdującego się w pozycji 3. Oprócz wywoływanych przez niego efektów elektronowych, może on powodować także zmianę kąta dwuściennego między pierścieniami pirydynowym i oksazolinowym korzystnie wpływającą na wyniki reakcji (do 50% wydajności i do 79% ee). Niektóre z wyizolowanych podczas syntez hydroksyamidowych produktów ubocznych zastosowano w asymetrycznej redukcji ketiminy. Związki te charakteryzowały się często wysoką aktywnością katalityczną przy jednoczesnej niskiej zdolności do indukcji asymetrycznej. Uzyskane wyniki nie pozwalają na znalezienie

jednoznacznej zależności i określenie jakie fragmenty struktury katalizatorów mogą mieć determinujący wpływ na stereoselektywny przebieg reakcji. Wybrane *N*-tlenki oksazolin zostały użyte jako chiralne ligandy w katalizowanej kompleksem miedzi(II) reakcji nitroaldolowej. W porównaniu do reakcji allilowania, osiągnięto wyższy poziom konwersji (60-85%), ale znacznie niższe wyniki enancjoselektywności (do 48% ee). W odróżnieniu od reakcji allilowania, efekty elektronowe w tworzącym się podczas reakcji stanie przejściowym nie wydają się być znaczące dla jej enancjoselektywnego przebiegu. W reakcji Henry'ego sprawdzone zostały także *N*-tlenki imin. Jedynie zastosowanie związku **207d**, w którym iminowy atom azotu jest oddzielony od układu bicyklicznego niepodstawioną grupą CH₂, pozwoliło obserwować konwersję na poziomie 52%, a otrzymany produkt charakteryzował się 55%-wym nadmiarem enancjomerycznym.

Wykorzystanie ketonu benzyloowo-metylowego w katalitycznej, asymetrycznej formalnej reakcji [3+3] annulacji z *N*-tlenkiem (E)-2-(3-fenyloakryloilo)pirydyny pozwoliło otrzymać chiralny cykloheks-2-enon, chociaż uzyskane wydajności nie były wysokie. W roli katalizatorów sprawdzono wybrane sole aminokwasów oraz organokatalizatory posiadające grupy będące donorami wiązań wodorowych. Niezależnie od zastosowanych warunków, reakcja przebiegała regio- i diastereoselektywnie, a jedynym izolowanym produktem reakcji był cykloheks-2-enon podstawiony w pozycjach 3, 5 i 6, posiadający dwa centra stereogeniczne. Uzyskane wyniki pokazują, że najefektywniej działał katalizator posiadający wolną grupę aminową oprócz ugrupowania tworzącego wiązanie wodorowe. Najlepszy rezultat uzyskano dla katalizatora tiomocznikowego **TM-2** opartego na (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksanie z fragmentem 3,5-bis(trifluorometylo)benzenu (40% wydajności, 60% ee). Dokładna analiza widm ¹H NMR wsparta wynikami obliczeń z użyciem KS-DFT (wykonanymi dzięki uprzejmości Jakuba Warachima) pozwoliła zidentyfikować strukturę powstającego produktu i zaproponować stan przejściowy odpowiedzialny za stereoselektywność procesu. Na podstawie uzyskanych chromatogramów HPLC okazało się, że w zależności od rodzaju zastosowanego katalizatora otrzymano przeciwne enancjomery produktu podstawionego dwoma grupami fenylowymi (izomery *trans*: prawdopodobnie (*R,R*), kiedy stosowanym katalizatorem była sól aminokwasu a (*S,S*) gdy użyto **TM-2**).

Przeprowadzone badania pozwoliły poszerzyć wiedzę na temat *N*-tlenków zarówno w obszarze sposobów ich otrzymywania, jak i ich właściwości chemicznych i katalitycznych.

Część eksperymentalna

Uwagi ogólne

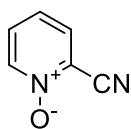
Do reakcji prowadzonych w atmosferze argonu używano wcześniej przedestylowanych rozpuszczalników. Pozostałe odczynniki stosowano w takiej postaci, w jakiej je otrzymano. Reakcje monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach pokrytych żelalem krzemionkowym 60 F-254 (Merck, Darmstadt, Niemcy), a plamki wizualizowano za pomocą lampy UV. Produkty oczyszczano metodą kolumnowej chromatografii cieczowej na żelu krzemionkowym 60 (230-400 mesh) (Merck). Skręcalność optyczną próbek mierzono przy długości fali 578 nm za pomocą automatycznego polarymetru Optical Activity Ltd. (Huntington, Wielka Brytania), model AA-5. Temperatury topnienia określono przy użyciu aparatu Boëtius hotstage (PHMK VEB Analytic, Drezno, Niemcy). Widma ^1H i ^{13}C NMR (odpowiednio 400 MHz i 100 MHz) rejestrowano w CDCl_3 na aparatach Jeol 400 MHz (Japonia) i Bruker Avance II 600 MHz (Karlsruhe, Niemcy). Widma masowe o wysokiej rozdzielczości (HRMS) zostały zarejestrowane stosując jonizację przez elektrorozpylanie na spektrometrze Waters LCT Premier XE TOF (Waters Corporation, Milford, MA, USA). Skład enenacjomeryczny próbek określono za pomocą chiralnej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Ma, USA oraz SHIMADZU NEXERA X2, Chiral Technologies INC. West Chester, PA, USA) przy użyciu chiralnych kolumn (odpowiednio, Chiracel OD-H, OB-H, Chiralpak AD-H, AS-H. lub Chiralpak IA-3).

Rozdział 11

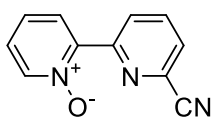
Procedury eksperymentalne i charakterystyka związków

11.1 Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem systemu H₂O₂/MTO

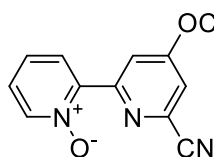
Zgodnie z procedurą Sharplessa,¹¹ do roztworu karbonitrylu (9.6 mmol, 1 eq) w dichlorometanie (3.8 mL) dodano MTO (5% mol dla **79**, **150** i 1% mol dla **83**) i 30% H₂O₂ (1.9 mL, 2 eq). Po 24 godzinach (12 dni w przypadku **84**) mieszania w temperaturze pokojowej obserwowano pojawienie się białego osadu. Po tym czasie, do dwufazowej mieszaniny reakcyjnej dodano katalityczną ilość MnO₂ (15 mg) i mieszano aż do ustania wydzielania tlenu. Po dodaniu wody, fazę wodną ekstrahowano trzykrotnie CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad Na₂SO₄, przesączono i odparowano rozpuszczalnik otrzymując pożądaną związek.



N-tlenek 2-cyjanopirydyny (**80**), wydajność: 1.04 g (90%); białe igły; t.t. 122°C (lit.²⁵⁶ 119–120 °C); w oparciu o procedurę Rassadina i Kukushkina²⁵⁶, surowy produkt może zostać oczyszczony poprzez rekrystalizację z metanolu (65%).
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 6.7 Hz, 1H); dane spektroskopowe zgodne z literaturą⁵⁹.

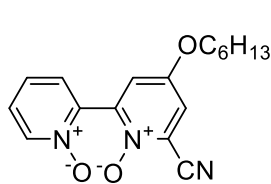


N-tlenek 6'-cyjano-2,2'-bipirydyny (**84**), wydajność: 0.332 g (86%); białe ciało stałe; t.t. 176–179°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (td, J = 8, 4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.97 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰²

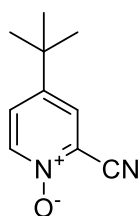


N-tlenek 6'-cyjano-4'-heksyloksy-2,2'-bipirydyny (**84a**), wydajność: 0.170 g (54%); jasnożółte ciało stałe; t.t. 76–77°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.27–1.34 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.39–1.47 (m, 2H, CH₂), 1.77–1.84 (m, 2H, CH₂), 4.10 (t, J = 6 Hz, 2H, O–CH₂), 7.22 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.30–7.34 (m, 1H, Ar), 7.40 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.27–8.30 (m, 2H, Ar), 8.86 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 25.6, 28.7, 31.5, 69.3,

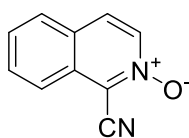
114.3, 116.7, 117.2, 126.1, 126.2, 128.4, 134.1, 141.0, 145.6, 152.4, 166.1; HRMS obliczone dla $C_{17}H_{19}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 298.1555, otrzymane 298.1548.



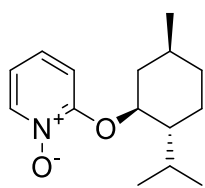
N,N'-ditlenek 6'-cyjano-4'-heksyloksy-2,2'-bipirydyny, wydajność: 15 mg (4%); jasnobrązowe ciało stałe; t.t. 152–156°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.29–1.34 (m, 4H, $2 \times CH_2$), 1.40–1.46 (m, 2H, CH_2), 1.75–1.82 (m, 2H, CH_2), 4.03 (t, J = 8 Hz, 2H, O– CH_2), 7.24 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.37–7.40 (m, 2H, Ar), 7.50 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.75–7.78 (m, 1H, Ar), 8.32 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.0, 22.6, 25.5, 28.7, 31.4, 70.2, 100.0, 111.6, 117.9, 118.2, 125.5, 126.8, 127.4, 128.8, 140.3, 143.2, 155.0; HRMS obliczone dla $C_{17}H_{19}N_3O_3$ $[M + H]^+$ 314.1505, otrzymane 314.1496.



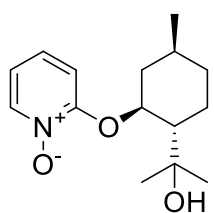
N-tlenek 4-*tert*-butylo-2-cyjanopirydyny (**144**), wydajność 18 mg (4%), białe ciało stałe; t.t. 115°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (s, 9H), 7.43 (dd, J = 7.0, 2.8 Hz, 1H, Py), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H, Py), 8.19 (d, J = 6.7 Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.4, 34.9, 112.1, 126.5, 128.2, 139.5, 149.7, 183.4; HRMS obliczone dla $C_{10}H_{12}N_2O$ $[M + H]^+$ 177.1028, otrzymane 177.1021.



N-tlenek 1-cyjanoizochinoliny (**154**), rekrystalizowany z metanolu; wydajność: 1.03 g (93%); jasnożółte igły; t.t. 212–213°C (lit.²⁵⁷ 207°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.77–7.81 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8 Hz, 1H); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁸



N-tlenek 2-((*1S,2R,5S*)-2-izopropyl-5-metylocykloheksyloksy)pirydyny (**214**), oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH_2Cl_2 :MeOH, 10:1; wydajność: 5 mg (5%); żółtawy olej; $[\alpha]_D^{20}$ +15.9 (c 0.28, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3), 0.91 (d, J = 7.9 Hz, 3H, CH_3), 0.93 (d, J = 7.9 Hz, 3H, CH_3), 1.08 (dd, J = 13.3, 2.9 Hz, 1H, CH_2), 1.21–1.31 (m, 2H, CH_2), 1.41–1.50 (m, 1H, CH), 1.67–1.79 (m, 3H, CH, CH_2), 1.96–2.05 (m, 1H, CH_2), 2.33 (td, J = 7.0, 2.6 Hz, 1H, CH_2), 4.46 (td, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H, O–CH), 6.84–6.92 (m, 2H, Py), 7.18–7.24 (m, 1H, Py), 8.24 (dt, J = 5.9, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 20.8, 24.9, 26.6, 30.8, 31.3, 35.1, 40.2, 52.7, 71.8, 83.4, 114.5, 120.1, 127.5, 143.1, 158.8; HRMS obliczone dla $C_{15}H_{23}NO_2$ $[M + H]^+$ 250.1807, otrzymane 250.1801.

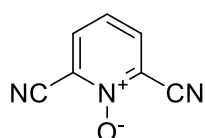


N-tlenek 2-((1S,2S,5S)-2-(2-hydroksypropan-2-ylo)-5-metylocykloheksyloksy)pirydyny (215a), oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 11 mg (10%); żółtawe ciało stałe; t.t. 200°C; [α]_D²⁰ +160.7 (c 0.55, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.95–1.11 (m, 2H, CH₂), 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.29–1.40 (m, 1H, CH₂), 1.40–1.54 (m, 1H, CH₂), 1.65–1.75 (m, 1H, CH₂), 1.84–1.97 (m, 2H, CH₂), 1.98–2.10 (m, 1H, CH₂), 4.48–4.61 (m, 1H, O–CH), 6.93–7.01 (m, 2H, Py), 7.23–7.27 (m, 1H, Py), 8.20–8.24 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9, 25.1, 27.6, 29.8, 31.5, 34.4, 40.9, 52.9, 72.0, 83.9, 114.6, 119.2, 127.9, 140.1, 156.9; HRMS obliczone dla C₁₅H₂₃NO₃ [M + H]⁺ 266.1756, otrzymane 266.1755.

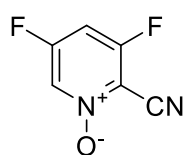
11.2 Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem układu UHP/TFAA

W oparciu o procedurę literaturową: do roztworu substratu (0.51 mmol, 1 eq) w CH₂Cl₂ (5.1 mL) dodano UHP (0.1 g, 2.1 eq) i całość ochłodzono do 0°C. W tej temperaturze powoli dodawano TFAA (0.14 mL, 2.0 eq). Otrzymaną mieszaninę utrzymywano w 0°C przez następne 30 minut, po czym doprowadzono do RT i pozostawiono do mieszania przez noc. Po tym czasie dodano katalityczną ilość MnO₂. Mieszaninę poreakcyjną przemyto NaHCO₃ (5 mL) i fazę wodną ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt.



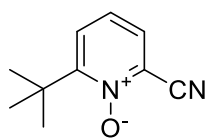
N-tlenek 2,6-dicyjanopirydyny (91), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 20:1; wydajność: 21 mg (9%); białe ciało stałe; t.t. 192°C (lit.²⁰⁴ 182–183°C).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ = 7.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Py), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ = 111.2, 117.4, 125.0, 135.0; HRMS obliczone dla C₇H₃N₃O [M + H]⁺ 146.0354, otrzymane 146.0354.

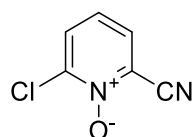


N-tlenek 2-cyano-3,5-difluoropirydyny (107) oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 0.128 g (57%); białe ciało stałe; t.t. 97–100°C.

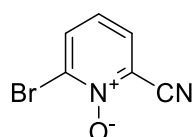
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.04 (td, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H, Py), 8.05–8.15 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 103.4 (dd, J = 22, 26 Hz), 106.8 (dd, J = 3, 2 Hz), 128.0 (d, J = 39 Hz), 136.6 (d, J = 4 Hz), 160.8 (dd, J = 43, 16 Hz), 163.5 (dd, J = 48, 16 Hz); HRMS obliczone dla C₆H₂F₂N₂O [M + H]⁺ 157.0213, otrzymane 157.206.



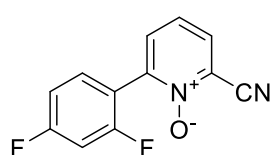
N-tlenek-6-tert-butyl-2-cyjanopirydyny (**116**), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 20:1; wydajność: 60 mg (47%); żółtawe ciało stałe; t.t. 88–91°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.48$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.17–7.25 (m, 1H, Py), 7.52 (dd, $J = 12.4, 8.1$ Hz, 2H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.6, 36.6, 112.7, 124.0, 126.9, 129.2, 159.6$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 177.1028, otrzymane 177.1033.



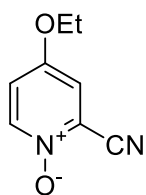
N-tlenek 6-chloro-2-cyjanopirydyny (**124**), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 36 mg (46%); białe ciało stałe; t.t. 138–142°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.63 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, Py), 7.69 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 111.3, 124.4, 127.3, 128.6, 129.5, 130.3$; HRMS obliczone dla $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 155.0012, otrzymane 155.0018.



N-tlenek 6-bromo-2-cyjanopirydyny (**199**), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 0.122 g (40%); żółte ciało stałe; t.t. 160–161°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, Py), 7.66 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, Py), 7.85 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 100.0, 111.4, 124.3, 124.3, 130.3, 134.0$ HRMS obliczone dla $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 198.9507, otrzymane 198.9510.



N-tlenek 2-cyano-6-(2,4-difluorofenyl)pirydyny (**139**), wydajność: 0.106 g (99%); żółtawe ciało stałe; t.t. 184–185°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.93\text{--}7.05$ (m, 2H, Py), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.55–7.72 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 104.9$ (t, $J = 26$ Hz), 111.8, 112.0 (dd, $J = 18, 3$ Hz), 123.2, 124.0, 130.8, 131.3 (d, $J = 3$ Hz), 132.4 (dd, $J = 9, 3$ Hz), 159.3 (d, $J = 12$ Hz), 161.8 (d, $J = 12$ Hz), 163.1 (d, $J = 12$ Hz), 165.6 (d, $J = 12$ Hz); HRMS obliczone dla $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.0526, otrzymane 233.0533.

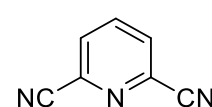


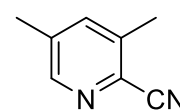
N-tlenek 2-cyano-4-etoksypirydyny (**148**), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 75 mg (68%); białe ciało stałe; t.t. 174–177°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46$ (t, $J = 7.9$ Hz, 3H), 4.09 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.95–6.99 (m, 1H, Py), 7.12 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, Py), 8.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

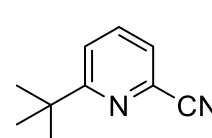
$\delta = 14.4, 65.7, 111.7, 116.1, 116.6, 126.1, 141.0, 156.0$; HRMS obliczone dla $C_8H_8N_2O_2$ $[M + H]^+$ 165.0664, otrzymane 165.0659.

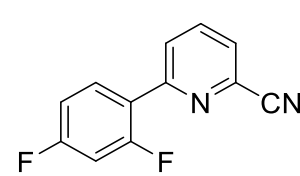
11.3 Generalne procedury cyjanowania TMSCN

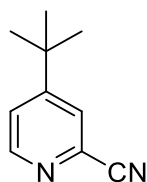
Metoda A: Zgodnie z opisaną procedurą²⁵⁹ do roztworu *N*-tlenkowego substratu (5.7 mmol, 1 eq) i TMSCN (0.89 mL, 6.25 mmol, 1.1 eq) w bezwodnym dichlorometanie (11.5 mL) dodano kroplami chlorek *N,N'*-dimetylokarbamiolu (0.57 mL, 6.25 mmol, 1.1 eq) pod przepływem argonu. Otrzymaną mieszaninę szczelnie zamknięto korkiem, zaparafilmowano i mieszano w temperaturze pokojowej przez 6 dni. Następnie mieszaninę reakcyjną przemyto $NaHCO_3$ (5 mL), solanką i zebrane fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt.

 *2,6-dicyjanopirydyna (87)*, oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $CH_2Cl_2:MeOH, 10:1$; wydajność: 0.208 g (60%); jasnożółte ciało stałe; t.t. 126–128°C (lit.²⁰⁸ 123–124°C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.91$ (dd, $J = 8, 2$ Hz, 2H, Py), 8.06 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁸

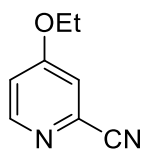
 *2-cyano-3,5-dimetylopirydyna (100)*, wydajność: 0.644 g (86%); jasnożółte igły; t.t. 58–61°C (lit.²⁶⁰ 61.5°C). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.38$ (s, 3H, CH_3), 2.50 (s, 3H, CH_3), 7.45 (s, 1H, Py), 8.35 (s, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁰

 *6-tert-butyl-2-cyanopirydyna (112)*, oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $CH_2Cl_2:MeOH, 10:1$; wydajność: 0.935 g (89%); żółty olej. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.35$ (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 7.48 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H, Py), 7.54 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H, Py), 7.72 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²¹⁰

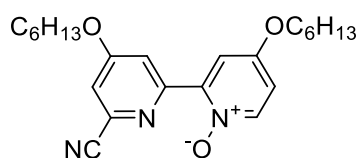
 *2-cyano-6-(2,4-difluorofenyl)pirydyna (134)*, rekrystalizowany z metanolu; wydajność 0.170 g (61%); białe ciało stałe, t.t. 128°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.93$ (ddd, $J = 11.5, 8.7, 2.4$ Hz, 1H, Ar), 7.04 (dddd, $J = 8.8, 7.8, 2.5, 0.8$ Hz, 1H, Ar), 7.64 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, Ar), 7.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, Py), 7.98–8.03 (m, 1H, Py), 8.11 (td, $J = 8.9, 6.7$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶¹



4-tert-butyl-2-cyanopyridyna (142), wydajność 0.472 g (53%), żółtawa ciecz. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 9 H), 7.47 (ddd, $J = 5.3, 2.0, 0.9$ Hz, 1H, Py), 7.63–7.68 (m, 1H, Py), 8.54–8.60 (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶²

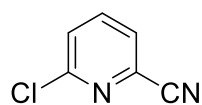


2-cyano-4-etoksypirydyna (147), wydajność 0.620 g (80%), białe ciało stałe; t.t. 70–71°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.44$ (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 4.11 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 6.95 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 1H, Py), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, Py), 8.45 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3, 64.6, 113.2, 115.9, 117.3, 135.0, 152.3, 165.4$; HRMS obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 149.0715, otrzymane 149.0722.

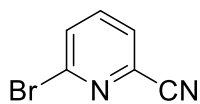


N-tlenek 6'-cyano-4,4'-bis(heksyloksy)-2,2'-bipirydyny (180), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 60 mg (20%); pomarańczowe ciało stałe; t.t. 85–88°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.83\text{--}0.92$ (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.29–1.35 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.41–1.49 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.77–1.85 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 4.06–4.16 (m, 4H, $2 \times \text{O-CH}_2$), 6.84–6.87 (dd, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.22–7.23 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.77–7.78 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 8.16 (d, 1H, Ar), 9.06–9.07 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 22.6, 25.5, 25.6, 28.7, 28.9, 31.5, 31.5, 69.3, 69.4, 100.0, 112.1, 114.1, 114.4, 116.9, 133.9, 141.8, 145.7, 152.5, 157.4, 166.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 398.2444, otrzymane 398.2434.

Metoda B: Na podstawie procedury literaturowej:²⁰⁸ roztwór *N*-tlenkowego substratu (3.1 mmol, 1 eq), Et_3N (0.43 mL, 2.0 eq) i TMSCN (1.15 mL, 3.0 eq) w bezwodnym acetonitrylu (3 mL) mieszano w temperaturze wrzenia. Po 24 h, mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość zalkalizowano NaHCO_3 (5 mL). Fazę wodną ekstrahowano CH_2Cl_2 (6×5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1.

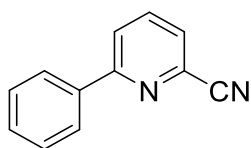


6-chloro-2-cyanopyridyna (121), wydajność: 0.290 g (68%); pomarańczowe ciało stałe; t.t. 85–88°C (lit.²⁰⁸ 87–88°C). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.56$ (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, Py), 7.64 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Hz, 1H, Py), 7.81 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą²⁰⁸.



6-bromo-2-cyanopyrydyna (198), wydajność: 0.407 g (77%); brązowe ciało stałe; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.65\text{--}7.74$ (m, 3H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶³

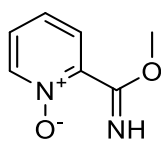
Metoda C: Według procedury literaturowej²⁰⁹: do wygrzanej pod próżnią zakręcaną probówki odważono *N*-tlenkowy substrat (2.92 mmol, 1 eq) i dodano TMS-CN (0.80 mL, 2.2 eq). Całość przedmuchano argonem, szczelnie zakręcono i mieszano w 130°C przez 24h. Po tym czasie mieszaniem reakcyjną bezpośrednio oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu CH_2Cl_2 :MeOH, 10:1.



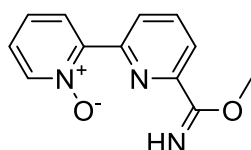
2-cyjano-6-fenylpirydyna (128), wydajność: 0.490 g (93%); brązowe ciało stałe; t.t. 65–67°C (lit.²⁰⁹ 65–68°C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45\text{--}7.53$ (m, 3H, Ar), 7.61 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.83–7.90 (m, 1H, Ar), 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H, Py), 7.99–8.05 (m, 2H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁹

11.4 Generalna procedura otrzymywania iminoeterów

Synteza iminoeterów została przeprowadzona w oparciu o dostępne procedury literaturowe:^{184,188} odpowiedni *N*-tlenek karbonitrylu (4.7 mmol, 1 eq) dodano do przygotowanego roztworu metanolanu sodu (0.108 g, 1 eq; dla **87** i **94** 2 eq Na w bezwodnym MeOH (20 mL)). Mieszaninę mieszano przez 24h w temperaturze pokojowej pod przepływem argonu, a następnie zakończono dodając stechiometryczną ilość lodowatego kwasu octowego (0.3 mL, 1 eq). Po zatężeniu na wyparce obrotowej, surowy produkt zawieszono w dichlorometanie i przesączono. Przesącz odparowano otrzymując pożądaną produkt.

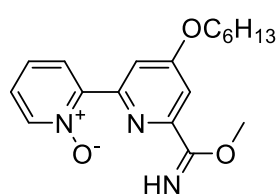


N-tlenek 2-(imino(metoksy)metylo)pirydyny (81), wydajność: 0.595 g (93%); żółtawe ciało stałe; t.t. 107–110°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.91$ (s, 3H, CH_3), 7.29–7.35 (m, 2H, Py), 7.99–8.02 (m 1H, Py), 8.27–8.29 (m, 1H, Py), 11.40 (br s, 1 H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 53.1, 126.1, 126.5, 126.6, 127.6, 141.5, 158.2$; HRMS obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 153.0664, otrzymane 153.0662.



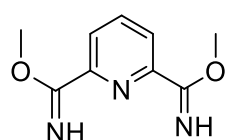
N-tlenek 6'-(imino(metoksy)metylo)-2,2'-bipirydyny (85), wydajność: 0.231 g (86%); jasnożółty proszek; t.t. 120–122°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.02$ (s, 3H, O-CH_3), 7.30 (t, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.40 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.85–7.94 (m, 2H, Ar), 8.24 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 8.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 9.02 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 9.20 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 54.1,$

121.6, 125.7, 125.9, 127.1, 128.1, 137.8, 138.4, 140.8, 147.1, 149.2, 166.7; HRMS obliczone dla $C_{12}H_{11}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 230.0930, otrzymane 230.0932.

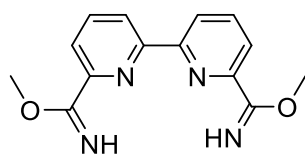


N-tlenek 6'-(imino(metoksy)metylo)-4'-heksyloksy-2,2'-bipirydyny (85a), wydajność: 0.150 g (68%); żółta ciecz. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.88 (t, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.30–1.35 (m, 5H, $2 \times CH_2$, NH), 1.43–1.47 (m, 2H, CH_2), 1.77–1.82 (m, 2H, CH_2), 4.00 (s, 3H, O– CH_3), 4.11 (t, J = 7 Hz, 2H, O– CH_2), 7.27–7.31 (m, 1H, Ar), 7.38–7.42 (m, 2H, Ar), 8.29–

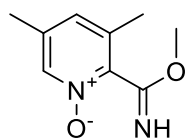
8.33 (m, 2H, Ar), 8.66–8.67 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.1, 22.7, 25.6, 28.9, 31.5, 54.0, 68.8, 109.2, 112.8, 125.6, 125.8, 126.0, 128.2, 127.9, 140.9, 146.8, 150.2, 166.7; HRMS obliczone dla $C_{18}H_{23}N_3O_3$ $[M + H]^+$ 330.1818, otrzymane 330.1814.



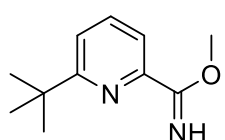
2,6-bis(imino(metoksy)metylo)pirydyna (88), wydajność: 0.367 g (93%); pomarańczowe kryształy. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.01 (s, 6H, $2 \times$ O– CH_3), 7.90 (s, 3H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁴



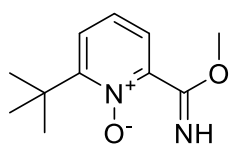
6,6'-bis(imino(metoksy)metylo)-2,2'-bipirydyna (95), wydajność: 0.130 g (82%); beżowo-brązowe kryształy; t.t. 168–171°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.04 (s, 6H, $2 \times$ CH_3), 7.86–.92 (m, 2H, Py), 7.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Py), 8.63 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 2H Py). 9.29 (br, s, 2H, $2 \times$ NH); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 54.1, 121.5, 122.9, 125.6, 138.5, 146.9, 167.0; HRMS obliczone dla $C_{14}H_{14}N_4O_2$ $[M + H]^+$ 271.1195, otrzymane 271.1192.



N-tlenek 3,5-dimetylo-2-(imino(metoksy)metylo)pirydyny (102), wydajność: 40 mg (13%); białe ciało stałe; t.t. 145–147°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.25 (s, 6H, $2 \times$ CH_3), 3.94 (s, 3H, O– CH_3), 6.93 (s, 1H, Py), 7.95 (s, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 18.2, 18.4, 53.6, 128.7, 129.0, 134.1, 136.0, 137.3, 162.4; HRMS obliczone dla $C_9H_{12}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 181.0977, otrzymane 181.0973.

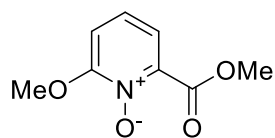


6-tert-butyl-2-(imino(metoksy)metylo)pirydyna (113), wydajność: 0.210 g (94%); pomarańczowy olej, zestalający się podczas przechowywania w lodówce. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.37 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.00 (s, 3H, CH_3), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.62 (d, 1H, Ar), 7.69 (t, J = 8 Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.2, 37.7, 54.0, 117.9, 121.1, 137.5, 145.8, 167.6, 168.9; HRMS obliczone dla $C_{11}H_{16}N_2O$ $[M + H]^+$ 193.1341, otrzymane 193.1338.



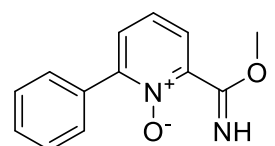
N-tlenek 6-*tert*-butyl-2-(imino(metoksy)metylo)pirydyny (**117**),

wydajność: 66 mg (93%); żółtawe ciało stałe; t.t. 98–101°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.90 (s, 3H, CH₃), 7.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Py), 7.40 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H, Py), 7.89 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 11.36 (s, 1H, =NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.0, 27.2, 27.3, 36.8, 53.1, 123.4, 124.5, 124.5, 125.9, 127.4, 159.3; HRMS obliczone dla C₁₁H₁₆N₂O₂ [M + H]⁺ 209.1290, otrzymane 209.1282.



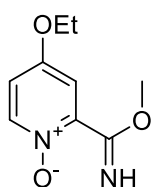
N-tlenek 2-metoksy-6-(metoksykarbonylo)pirydyny (**125**), związek

wyzolowany po próbie otrzymania iminoeteru z *N*-tlenku 6-chloro-2-cyjanopirydyny, wydajność: 20 mg (53%), żółte ciało stałe; t.t. 155–158°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 (s, 3H, OCH₃) 4.07 (s, 3H, COOCH₃), 6.95 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, Py), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 1H, Py), 7.65 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.2, 57.8, 108.4, 118.1, 120.7, 126.7, 127.9, 158.4; HRMS obliczone dla C₈H₉NO₄ [M + H]⁺ 184.0610, otrzymane 184.0616.



N-tlenek 6-fenyl-2-(imino(metoksy)metylo)pirydyny (**130**),

wydajność: 53 mg (38%); żółta, lepka ciecz. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.93 (s, 3H, CH₃), 7.33–7.38 (m, 1H, Ar), 7.45–7.51 (m, 4H, Ar), 7.67–7.70 (m, 2H, Py), 8.03 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H, Py), 11.45 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.2, 125.2, 125.5, 128.2, 128.3, 128.5, 129.4, 129.5, 129.6, 129.9, 158.6; HRMS obliczone dla C₁₃H₁₂N₂O₂ [M + H]⁺ 229.0977, otrzymane 229.0974.

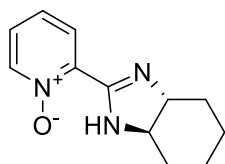


N-tlenek 4-etoksy-2-(imino(metoksy)metylo)pirydyny, wydajność: 90 mg (99%);

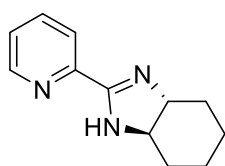
pomarańczowe ciało stałe; t.t. 118–120°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.44 (t, J = 7.9 Hz, 3H, CH₃), 3.90 (s, 3H, O-CH₃), 4.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H, O-CH₂), 6.84 (dd, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H, Py), 7.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H, Py), 8.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Py), 11.76 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.4, 53.1, 65.0, 110.7, 114.1, 116.0, 142.2, 157.0, 158.1; HRMS obliczone dla C₉H₁₂N₂O₃ [M + H]⁺ 197.0926, otrzymane 197.0921.

11.5 Generalna procedura otrzymywania związków z fragmentem imidazolowym

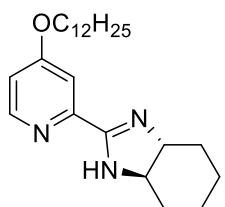
W oparciu o procedurę literaturową,¹⁸⁸ po całkowitej konwersji karbonitrylu w iminoeter przeprowadzonej w sposób opisany wyżej (rozdział 11.4), dodano (1*R*,2*R*)-diaminocykloheksan (0.100 g, 0.876 mmol), Et₃N (0.32 mL, 4.36 mmol), AcOH (3 krople) i otrzymany roztwór mieszano w temperaturze 40°C przez odpowiedni czas (podany poniżej). Następnie rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej uzyskując surowy produkt.



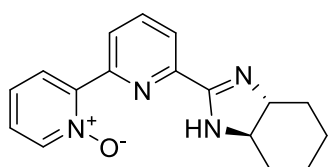
N-tlenek 2-((3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-ylo)pirydyny (173), czas reakcji: 64 h; oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu AcOEt:MeOH:NH_{3aq.}, 1:1:0.01; wydajność: 0.120 g (63%); białe ciało stałe; t.t. 143°C, [α]_D²⁰ -30.7 (c 1.0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30–1.35 (m, 2H, CH₂), 1.51–1.53 (m, 2H, CH₂), 1.81–1.83 (m, 2H, CH₂), 2.26–2.29 (m, 2H, CH₂), 3.10–3.12 (m, 2H, 2 × CH), 7.29–7.33 (m, 2H, Ar), 8.19 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.24 (dd, J = 4, 4 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.0 (br), 30.7, 50.6, 126.4, 126.8, 127.9, 140.4, 140.6, 161.1; HRMS obliczone dla C₁₂H₁₅N₃O [M + H]⁺ 218.1293, otrzymane 218.1286.



(3aR,7aR)-2-(pirydyn-2-ylo)-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-benz[d]imidazol (175), czas reakcji: 24 h; oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 76 mg (43%); żółty olej. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.27–1.41 (m, 2H, CH₂), 1.50–1.62 (m, 2H, CH₂), 1.76–1.88 (m, 2H, CH₂), 2.29 (dt, J = 11.9, 1.5 Hz, 2H, CH₂), 3.16–3.27 (m, 2H, 2 × CH), 4.61 (br, s, 1H, NH), 7.34 (ddd, J = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H, Py), 7.75 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Py), 8.18 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 8.54 (dt, J = 4.9, 1.2 Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁰

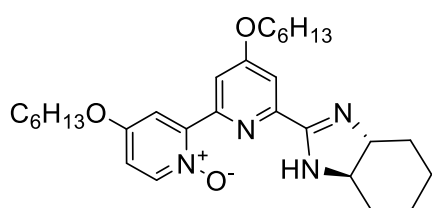


(3aR,7aR)-2-(4-(dodecyloksy)pirydyn-2-ylo)-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-benz[d]imidazol (175a), czas reakcji: 48 h; oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 0.194 g (57%); jasnożółte ciało stałe; t.t. 53–60°C, [α]_D²⁰ +29.7 (c 0.44, MeOH). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.86–0.89 (t, J = 9 Hz, 3H, CH₃), 1.26–1.30 (m, 18H, 6 × CH₂), 1.40–1.44 (m, 2H, CH₂), 1.57 (m, 2H, CH₂), 1.75–1.80 (m, 2H, CH₂), 1.84–1.85 (d, J = 6 Hz, 2H, CH₂), 2.31 (m, 2H, CH₂), 3.20 (m, 2H, CH₂), 4.05–4.07 (t, J = 6 Hz, 2H, O–CH₂), 6.84–6.86 (dd, 1H, Py), 7.69 (s, 1H, Py), 8.32–8.33 (d, J = 6 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 14.2, 22.8, 25.0 (br), 25.9, 28.1, 29.3, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 30.8, 32.0, 68.5, 100.0, 107.1, 113.5, 149.7, 165.6, 165.8; HRMS obliczone dla C₂₄H₃₉N₃O [M + H]⁺ 386.3171, otrzymane 386.3172.



N-tlenek 6'-((3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-benzo[d]imidazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (177), czas reakcji: 96 h; po odparowaniu metanolu, otrzymaną pozostałość rozpuszczono w CHCl₃ (10 mL), przemyto NaHCO₃ (5 mL), solanką i zebrane

fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 ; wydajność: 21 mg (15%); brązowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.2$ (c 0.18, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33\text{--}1.38$ (m, 2H, CH_2), 1.56–1.58 (m, 2H, CH_2), 1.82–1.85 (m, 2H, CH_2), 2.29–2.32 (m, 2H, CH_2), 3.18–3.20 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.27 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 7.35 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 7.88 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.15 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 8.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.30 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 8.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 25.0$ (br), 30.9, 55.6, 122.7, 125.5, 125.7, 127.0, 127.4, 127.9, 137.2, 140.9, 146.9, 148.6, 165.0; HRMS obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 295.1559, otrzymane 295.1552.

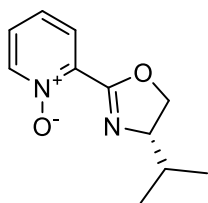


N-tlenek 6'-((3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-1H-benz-[d]imidazol-2-ylo)-4,4'-bis(heksyloksy)-[2,2'-bipirydyny] (**181**), czas reakcji: 96 h; oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu

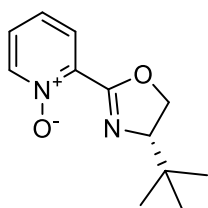
eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 28 mg (37%); pomarańczowy olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +43.9$ (c 1.0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84\text{--}0.89$ (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.28–1.31 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.42 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.56–1.58 (m, 2H, CH_2), 1.74–1.85 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 2.32–2.35 (m, 2H, CH_2), 3.24–3.25 (m, 2H, CH_2), 3.98–4.02 (m, 2H, O– CH_2), 4.09–4.13 (m, 2H, O– CH_2), 6.74–6.76 (dd, $J = 4$ Hz, 1H, Py), 7.48–7.49 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Py), 7.82–7.84 (m, 1H, Py), 8.13–8.15 (dd, $J = 4$ Hz, 1H, Py), 8.44 (d, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 22.6, 24.8, 25.6, 25.6, 28.9, 30.5, 31.5, 50.5, 54.0, 69.1, 69.4, 112.4, 112.5, 112.9, 141.4, 147.3, 150.0, 157.4, 157.5, 165.3, 166.3, 167.0$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495.3335, otrzymane 495.3330.

11.6 Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych pochodnych oksazolinowych i tiazolowych z fragmentem pirydynowym z odpowiednich iminoeterów

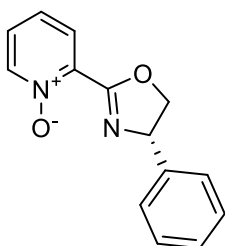
Zgodnie z procedurą literaturową:²⁰⁰ do zakręcanej próbki odważono odpowiedni iminoeter (0.657 mmol, 1 eq), aminolkohol lub aminotiol (0.657 mmol, 1 eq; gdy używane w postaci chlorowodoru odważono także stechiometryczną ilość bezwodnego NaHCO_3) i dodano 1.5 mL bezwodnego toluenu. Dodano wcześniej zaktywowane sita molekularne 4Å (0.3 g), zawartość próbki przedmuchano argonem i szczelnie zakręcono. Następnie reakcję prowadzono w temperaturze 70°C przez 7 dni. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując przeważnie czysty produkt.



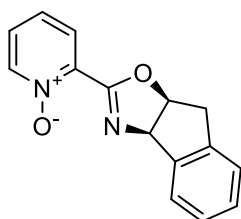
N-tlenek (S)-2-(4-izopropyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (82a), wydajność: 90 mg (73%); żółty olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -58.0$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.94$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.02 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.86–1.94 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.12–4.24 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.49–4.53 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 7.22 (t, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.28 (td, $J = 4, 16$ Hz, 1H, Ar), 7.67 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2, 18.9, 32.6, 71.1, 72.7, 124.6, 127.2, 128.4, 129.0, 140.9, 158.4$. HRMS obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 207.1134, otrzymane 207.1129.



N-tlenek (S)-2-(4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (82b), wydajność: 140 mg (96%); krystalizujący żółty olej; t.t. 83–87°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -79.1$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 4.09 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.31 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.46 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.20–7.30 (m, $2 \times 1\text{H}$, Py), 7.65 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.0, 34.0, 69.8, 76.1, 124.6, 127.1, 128.4, 129.1, 140.8, 158.6$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 221.1290, otrzymane 221.1286.

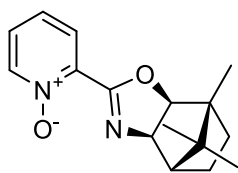


N-tlenek (S)-2-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (82c), wydajność: 237 mg (100%); żółto-pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -73.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.40$ (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 4.89 (dd, $J = 8, 12$ Hz, 1H, CH_2), 5.44 (dd, $J = 8, 12$ Hz, 1H, CH_2), 7.24–7.42 (m, 7H, Ar), 7.78 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H, Ar), 8.28 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 56.8, 66.7, 126.9, 127.6, 127.9, 128.6, 129.0, 129.1, 138.7, 140.6, 141.4, 160.0$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 241.0977, otrzymane 241.0970.

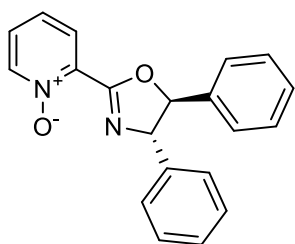


N-tlenek 2-((3aR,8aS)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oksazol-2-ylo)pirydyny (82d), wydajność: 159 mg (96%); fioletowa, krystalizująca, lepka ciecz; t.t. 159–161°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +154.1$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.38$ – 3.54 (m, 2H, CH_2), 5.60 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_2$), 5.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.17 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.22–7.28 (m, 5H, Ar), 7.54–7.55 (m, 1H, Py) 7.63 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.21 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6, 39.8, 84.1, 124.5, 125.5, 125.8, 127.2, 127.6, 128.3, 128.7, 128.8$.

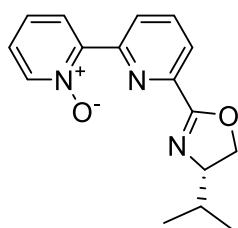
129.1, 139.9, 141.0, 158.8. HRMS obliczone dla $C_{15}H_{12}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 253.0977, otrzymane 253.0978.



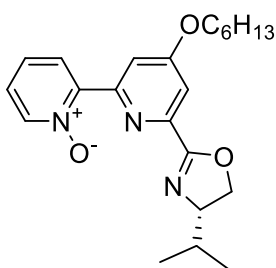
N-tlenek 2-((3aR,4S,7R,7aS)-7,8,8-trimetylo-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-4,7-metanobenzo[d]oksazol-2-ylo)pirydyny (82e), rekrystalizowany z octanu etylu; wydajność: 100 mg (37%); białe ciało stałe; t.t. 136–139°C; $[\alpha]_D^{20} -10.1$ (c 1.0, MeOH). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.86$ (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.05–1.11 (m, 2H, CH_2), 1.06 (s, 3H, CH_3), 1.49–1.57 (m, 1H, CH), 1.73–1.80 (m, 1H, CH), 2.22 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CH), 4.28 (d, $J = 12$ Hz, 1H, CH), 4.52 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.21 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.28 (t, $J = 6$ Hz, 1H, Ar), 7.62 (dd, $J = 4, 8$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.4, 19.1, 23.5, 26.2, 32.1, 47.2, 48.9, 49.0, 92.0, 124.5, 127.0, 128.2, 141.2, 159.4$; HRMS obliczone dla $C_{16}H_{20}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 273.1603, otrzymane 273.1602.



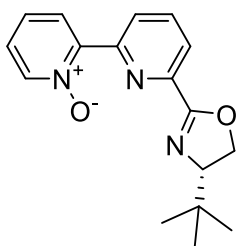
N-tlenek 2-((4S,5S)-4,5-difenylo-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (82f) wydajność: 23 mg (11%); żółto-pomarańczowy olej; $[\alpha]_D^{20} -70.0$ (c 0.8, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.80$ (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, CH), 6.11 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, CH), 6.94–7.17 (m, 5H, Ar), 7.20 (dq, $J = 4.6, 2.2$ Hz, 2H, Py), 7.27–7.45 (m, 4H, Ar), 7.84 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (m, 1H, Py), 8.33 (dd, $J = 6.4, 0.6$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 60.4, 77.0, 126.8, 127.1, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 137.2, 140.0, 140.6, 159.4$; HRMS obliczone dla $C_{20}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 317.1290, otrzymane 317.1285.



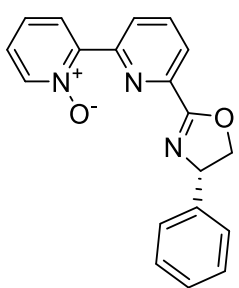
N-tlenek (S)-6'-(4-izopropyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (86a), wydajność po 24h: 45 mg (22%); krystalizująca żółtawa ciecz; t.t. 121–125°C; $[\alpha]_D^{20} -11.0$ (c 1.0, MeOH). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.05 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.86–1.95 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 4.14–4.25 (m, 2H, CH_2), 4.52 (dd, $J = 8, 12$ Hz, 1H, N-CH), 7.24–7.28 (m, 1H, Ar), 7.36 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.90 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.24 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.29 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 8.96 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.2, 19.2, 32.9, 70.9, 73.0, 124.7, 125.6, 126.0, 127.3, 128.5, 137.0, 140.6, 146.8, 146.9, 149.7, 162.4$. HRMS obliczone dla $C_{16}H_{17}N_3O_2$ $[M + H]^+$ 284.1399, otrzymane 284.1421.



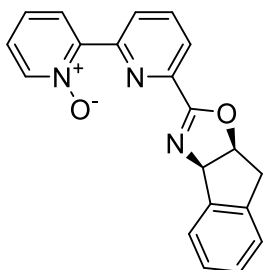
N-tlenek (S)-4'-(heksyloksy)-6'-(4-izopropyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (86aa), wydajność: 50 mg (71%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -8.3$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (t, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 0.93 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.30–1.34 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.40–1.48 (m, 2H, CH_2), 1.74–1.84 (m, 2H, CH_2), 1.86–1.93 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.12 (t, $J = 6$ Hz, 2H, $\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2$), 4.14–4.23 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.50 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 7.22 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.34 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.64 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Py), 8.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 8.60 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Py). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.1, 18.2, 19.2, 22.6, 25.6, 28.9, 31.5, 32.9, 68.7, 70.9, 72.9, 111.5, 113.8, 125.4, 125.9, 128.6, 140.7, 147.0, 147.9, 150.9, 162.6, 166.0$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 384.2287, otrzymane 384.2297.



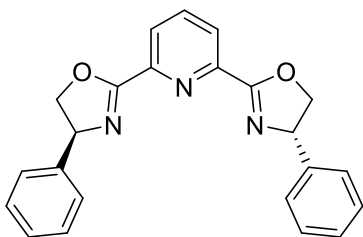
N-tlenek (S)-6'-(4-(tert-butyl)-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (86b), wydajność: 135 mg (96%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 4.12 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.32 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.46 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.22–7.28 (m, 2×1 H, Py), 7.34–7.38 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.90 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.16 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.23 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Ar), 8.29 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 26.0, 34.1, 69.5, 76.5, 124.8, 125.4, 125.6, 126.0, 127.3, 128.3, 128.5, 129.1, 137.0, 146.6, 162.4$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 298.1555, otrzymane 298.1551.



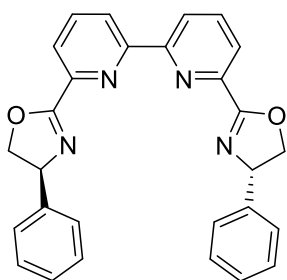
N-tlenek (S)-6'-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (86c), wydajność: 90 mg (100%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -74.6$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.39$ (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 4.90 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH_2), 5.46 (t, $J = 8$, 1H, CH_2), 7.22–7.40 (m, 7H, Ar), 7.94 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.19–8.31 (m, 3H, Ar), 8.99 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.5, 75.6, 125.0, 125.4, 125.7, 126.1, 126.9, 127.6, 127.9, 128.3, 128.5, 128.7, 128.9, 129.1, 137.1, 140.6, 141.8, 146.5, 163.8$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 318.1242, otrzymane 318.1247.



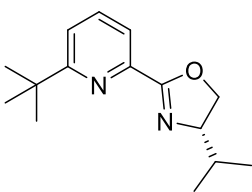
N-tlenek 6'-((3aR,8aS)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]joksazol-2-ylo)-[2,2'-bipirydyny] (86d), wydajność: 81 mg (96%); fioletowe ciało stałe; t.t. 180–184°C; $[\alpha]_D^{20} +43.5$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.43\text{--}3.56$ (m, 2H, CH_2), 5.59 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, $\text{CH}\text{--}\text{CH}_2$), 5.82 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.22–7.30 (m, 5H, Ar), 7.35 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.57–7.60 (m, 1H, Py), 7.86 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Py), 8.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 8.21 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 8.27 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 8.91 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 39.9, 50.8, 84.2, 124.8, 125.4, 125.7, 125.8, 126.2, 127.4, 127.6, 128.6, 128.8, 137.0, 139.8, 140.6, 141.6, 146.7, 146.9, 149.8, 163.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 330.1242, otrzymane 330.1244.



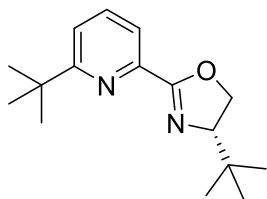
N-tlenek 2,6-bis((S)-4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (89), wydajność: 0.285 g (99%); żółta, lepka ciecz. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.41$ (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, $2 \times \text{N}\text{--}\text{CH}$), 4.84–4.96 (m, 2H, $2 \times \text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 5.44 (dd, $J = 10, 8.9$ Hz, 2H, $2 \times \text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 7.25–7.44 (m, 10H, Ar), 7.87–7.95 (m, 1H, Py), 8.32 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁵



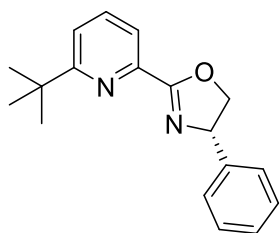
6,6'-bis((S)-4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-2,2'-bipirydyna (96), wydajność: 0.157 g (80%); żółte ciało stałe. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.42$ (t, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2 \times \text{N}\text{--}\text{CH}$), 4.93 (dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz, 2H, $2 \times \text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 5.38–5.55 (m, 2H, $2 \times \text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 7.25–7.32 (m, 2H, Ar), 7.32–7.40 (m, 8H, Ar), 7.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Py), 8.20 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 2H, Py), 8.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 70.5, 75.5, 123.9, 124.8, 126.6, 127.0, 127.9, 128.7, 128.9, 137.9, 141.9, 146.3, 155.5, 164.1$; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁶



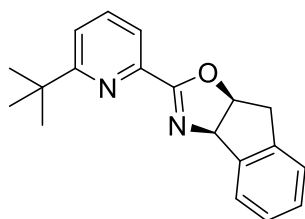
(S)-2-(6-(tert-butyl)pyridin-2-ylo)-4-isopropyl-4,5-dihydrooksazol (114a), wydajność: 209 mg (100%); żółty olej. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.85–1.90 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.10–4.15 (m, 1H, $\text{N}\text{--}\text{CH}$), 4.21 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 4.50 (dd, $J = 4, 4$ Hz, 1H, $\text{O}\text{--}\text{CH}_2$), 7.42 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py), 7.65 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁸⁹



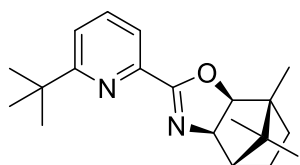
(*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(6-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooksazol (**114b**), wydajność: 271 mg (100%); żółty olej; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.96$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 9H, $\text{Py}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.09 (dd, $J = 12$, 8 Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.30 (t, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.45 (dd, $J = 8$, 8 Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.65 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.91 (dd, $J = 8$, 4 Hz 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰⁷



(*S*)-2-(6-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)-4-fenyl-4,5-dihydrooksazol (**114c**), wydajność: 254 mg (88%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.6$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.36 (t, $J = 8$, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.89 (dd, $J = 4$, 4 Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.89 (dd, $J = 12$, 8 Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.25–7.37 (m, 5H, Ar), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.69 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.98 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.3$, 37.8, 70.3, 75.5, 121.5, 121.6, 126.5, 127.0, 127.7, 128.7, 128.8, 136.7, 142.2, 145.7, 164.8, 169.6; HRMS obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 281.1654, otrzymane 281.1656.

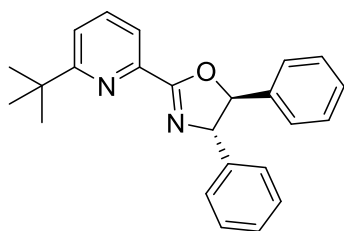


(*3aR,8aS*)-2-(6-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-*d*]oksazol (**114d**), wydajność: 304 mg (100%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +187.4$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.41–3.54 (m, 2H, CH_2), 5.55–5.59 (m, 1H, CH), 5.79 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.23–7.27 (m, 4H, Ar), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py) 7.58–7.60 (m, 1H, Ar), 7.61 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.81 (dd, $J = 8$, 4 Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.3$, 37.8, 40.0, 83.7, 121.1, 121.5, 125.4, 125.8, 127.5, 128.6, 129.1, 136.5, 140.0, 142.0, 146.0, 164.0, 169.4; HRMS obliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293.1654, otrzymane 293.1653.

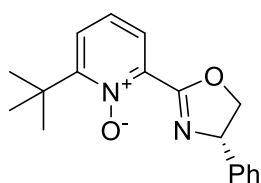


(*3aR,4S,7R,7aS*)-2-(6-(*tert*-butyl)pyridin-2-yl)-7,8,8-trimetylo-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-4,7-metanobenzo[*d*]oksazol (**114e**), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 150 mg (54%); krystalizująca, żółta ciecz; t.t. 116–119°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -17.8$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.05–1.12 (m, 2H, CH_2), 1.11 (s, 3H, CH_3), 1.37 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49–1.57 (m, 1H, CH), 1.73–1.80 (m, 1H, CH), 2.22 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CH), 4.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 4.46–4.49 (m, 1H, CH), 7.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Py), 7.62–7.66 (m, 1H, Py), 7.70–7.73 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.4$, 11.9, 18.8, 23.6,

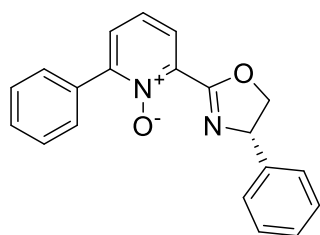
26.2, 30.0, 30.3, 32.2, 37.8, 47.2, 48.8, 49.0, 91.9, 121.1, 121.2, 128.3, 136.6, 169.6; HRMS obliczone dla $C_{20}H_{28}N_2O$ $[M + H]^+$ 313.2280, otrzymane 313.2290.



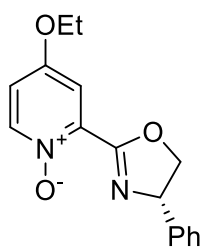
(4*S*,5*S*)-4,5-difenylo-2-(6-(*tert*-butylo)pirydyn-2-ylo)-4,5-dihydrookszazol (**114f**), wydajność: 0.237 g (93%); krystalizująca, żółta ciecz; t.t. 165–168°C; $[\alpha]_D^{20}$ –134.5 (c 0.85, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40–1.47 (m, 9H, $C(CH_3)_3$), 5.80 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH), 6.10 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CH), 6.90–7.09 (m, 10H, Ar), 7.51 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.02 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.3, 37.9, 74.8, 85.6, 121.5, 121.5, 126.5, 127.1, 127.3, 127.4, 127.7, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 136.8, 137.7, 145.7, 165.1, 169.8; HRMS obliczone dla $C_{24}H_{24}N_2O$ $[M + H]^+$ 357.1967, otrzymane 357.1965.



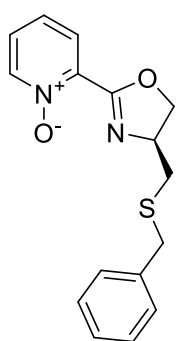
N-tlenek (*S*)-2-*tert*-butylo-6-(4-fenyl-4,5-dihydrookszazol-2-ylo)pirydyny (**118**), wydajność: 68 mg (96%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20}$ –33.7 (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 4.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H, N–CH), 4.92 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H, O–CH₂), 5.42 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H, O–CH₂), 7.28–7.44 (m, 7H, Py, Ar), 7.59 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 27.1, 27.3, 27.4, 36.6, 69.9, 75.7, 124.1, 125.2, 125.4, 126.3, 126.5, 127.0, 127.1, 127.9, 128.9, 128.9, 141.6, 161.0; HRMS obliczone dla $C_{18}H_{20}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 267.1603, otrzymane 267.1612.



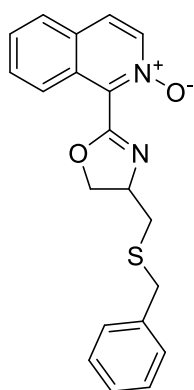
N-tlenek (*S*)-2-fenyl-6-(4-fenyl-4,5-dihydrookszazol-2-ylo)pirydyny (**131**), wydajność: 65 mg (94%); pomarańczowa, mętna, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20}$ –60.0 (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H, N–CH), 4.90 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H, O–CH₂), 5.43 (dd, J = 10.2, 8.4 Hz, 1H, O–CH₂), 7.31–7.37 (m, 5H, Ar), 7.45–7.53 (m, 5H, Ar), 7.68 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H, Py), 7.80–7.85 (m, 2H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 70.1, 75.8, 124.5, 126.5, 127.0, 127.0, 127.6, 127.9, 128.3, 128.6, 128.7, 128.7, 128.9, 129.6, 129.9, 132.2, 141.5, 160.4; HRMS obliczone dla $C_{20}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 317.1290, otrzymane 317.1292.



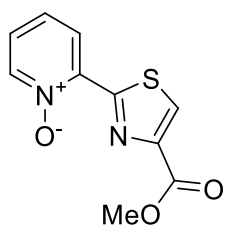
N-tlenek (S)-4-etoksy-2-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)pirydyny (149), wydajność: 0.115 g (88%); ciemnopomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +23.4$ (c 0.85, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 4.07 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.39 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.89 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 5.42 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 6.85 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 1H, Py), 7.30–7.40 (m, 6H, Ar, Py), 8.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.4, 65.1, 70.1, 75.7, 113.3, 114.7, 126.9, 127.0, 127.5, 128.0, 128.3, 128.9, 141.7, 150.9, 159.8$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 285.1239, otrzymane 285.1243.



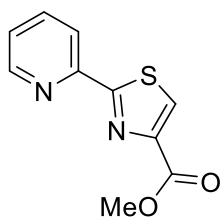
N-tlenek (S)-2-(4-((tiobenzyl)metylo)-4,5-dihydrooksazol-2-yl)pirydyny (165), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na tlenku glinu przy użyciu eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 40:1; wydajność: 70 mg (36%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -19.5$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.53$ –2.66 (m, 1H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 2.84–2.97 (m, 1H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.78 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 4.21–4.33 (m, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.42–4.59 (m, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.20–7.24 (m, 2H, Py), 7.27–7.34 (m, 5H, Ar), 7.70 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, Py), 8.22–8.26 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.0, 36.8, 66.7, 72.5, 124.5, 126.4, 127.3, 127.3, 128.5, 128.7, 128.7, 129.0, 129.0, 129.1, 138.2, 159.2$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 301.1011, otrzymane 301.1008.



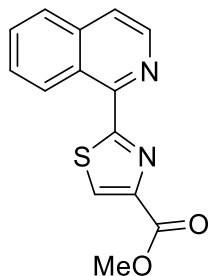
N-tlenek 4-((tiobenzyl)metylo)-4,5-dihydrooksazol-2-yl)izochinolininy (166), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na tlenku glinu przy użyciu eluentu heksan:AcOEt gradientowo, od 3:2, przez 1:1 do czystego AcOEt; wydajność: 9 mg (3%); żółta, lepka ciecz. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.69$ (dd, $J = 13.1, 8.3$ Hz, 1H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 2.99 (dd, $J = 13.1, 4.6$ Hz, 1H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.81 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 4.32 (dd, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4.57 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{N}-\text{CH}$), 4.61–4.71 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 7.19–7.24 (m, 1H, Ar), 7.28–7.35 (m, 4H, Ar), 7.63–7.73 (m, 2H, Ar), 7.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 8.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, Ar), 9.15–9.20 (m, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.4, 36.8, 67.6, 71.7, 123.6, 127.2, 127.3, 127.4, 128.6, 128.7, 128.7, 129.0, 130.5, 136.8, 138.3, 141.9, 146.3, 163.2$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 351.1167, otrzymane 351.1163.



N-tlenek 2-(4-(metoksykarbonylo)tiazol-2-ylo)pirydyny (184), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 28 mg (12%); pomarańczowe ciało stałe; t.t. 205–208°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.98$ (s, 3H, CH_3), 7.33–7.39 (m, 1H, Py), 7.42–7.48 (m, 1H, Py), 8.34 (s, 1H, CH), 8.35–8.39 (m, 1H, Py), 8.71 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.6, 120.4, 124.9, 125.3, 126.3, 127.0, 130.5, 139.0, 156.0, 162.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 259.0153, otrzymane 259.0148.



2-(4-(metoksykarbonylo)tiazol-2-ylo)pirydyna (185), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 40 mg (18%); pomarańczowa, lepka ciecz. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.97$ (s, 3H, CH_3), 7.32–7.37 (m, 1H, Py), 7.80 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H, Py), 8.25 (s, 1H, CH), 8.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Py), 8.58–8.62 (m, 1H, Py); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.5, 120.2, 125.2, 129.7, 137.2, 147.8, 149.4, 150.4, 161.9$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 221.0385, otrzymane 221.0383.

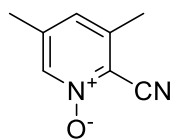


2-(4-(metoksykarbonylo)tiazol-2-ylo)izochinolina (186), oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 0.145 g (57%); ciemna, lepka ciecz, zestalająca się po chwili; t.t. 115–118°C. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.01$ (s, 3H, CH_3), 7.72–7.83 (m, 3H, Ar), 7.84–7.90 (m, 1H, Ar), 8.34 (s, 1H, CH), 8.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, Ar), 9.78–9.82 (m, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 52.5, 123.1, 124.5, 125.4, 126.9, 127.4, 127.7, 129.4, 130.4, 130.7, 137.3, 141.6, 148.0, 162$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271.0541, otrzymane 271.0544.

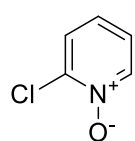
11.7 Generalna procedura utleniania związków heteroaromatycznych z wykorzystaniem kwasu *m*-CPBA

Metoda A: Zgodnie z procedurą literaturową¹⁰⁴: do roztworu substratu (0.889 mmol, 1 eq) w dichlorometanie (4 mL) dodawano kroplami roztwór *m*-CPBA (70%, 0.223 g, 1 eq) w dichlorometanie (6.8 mL). Po zakończeniu wkraplania mieszaninę reakcyjną mieszano w RT przez 48 h. Następnie roztwór przemyto NaHCO_3 (5 mL), fazę wodną ekstrahowano chloroformem (3×7 mL), a połączone fazy organiczne wysuszono nad MgSO_4 .

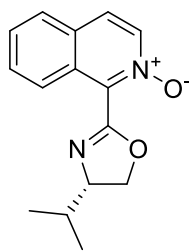
Rozpuszczalnik odparowano otrzymując surowy produkt, który oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



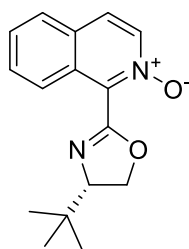
N-tlenek 2-cyano-3,5-dimetylopirydyny (101), rekrystalizowany z eteru *tert*-butylowo-metylowego, a następnie oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 0,462 g (64%); białe igły; t.t. 137–139°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.31$ (s, 3H, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 6.98 (s, 1H, Py), 7.97 (s, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.8$, 19.0, 111.4, 127.7, 137.6, 139.7, 141.5, 149.2. HRMS obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 149.0715, otrzymane 149.0716.



N-tlenek 2-chloropirydyny (120), substrat wkraplano do roztworu *m*-CPBA, wydajność: 0.988 g (87%); bezbarwna ciecz; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.16$ –7.22 (m, 2H, Py), 7.44–7.51 (m, 1H, Py), 8.29–8.34 (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą²⁵⁶.

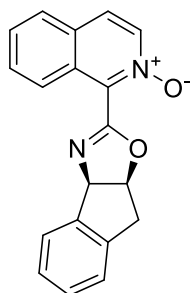


N-tlenek (S)-1-(4-izopropyl-4,5-dihydroksazol-2-ylo)izochinolininy (152a), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 15 mg (14%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -33.2$ (c 0.5, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.13 (d, $J = 8$ Hz, 3H, CH_3), 1.97–2.01 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4.30–4.35 (m, 2H, O– CH_2), 4.64 (t, $J = 12$ Hz, 1H, N–CH), 7.54–7.64 (m, 2H, Ar), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar) 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Ar), 8.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.8$, 19.2, 32.9, 71.3, 73.5, 124.0, 125.2, 126.9, 127.0, 128.4, 128.8, 130.1, 137.1, 140.3, 156.5; HRMS obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 257.1290, otrzymane 257.1292.



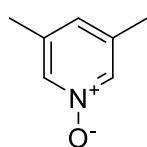
N-tlenek (S)-1-(4-(tert-butyl)-4,5-dihydroksazol-2-ylo)izochinolininy (152b), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{AcOEt}:\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 10:1:0.1 do oddzielenia zanieczyszczeń, potem $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$, 12:1; wydajność: 138 mg (58%); żółto-pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.6$ (c 0.5, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.32 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, O– CH_2), 4.41 (t, $J = 12$ Hz, 1H, N–CH), 4.59 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H, O– CH_2), 7.54–7.64 (m, 2H, Ar), 7.68 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar) 7.76 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.82 (d, $J = 12$ Hz, 1H, Ar), 8.14 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.3$, 26.3, 34.0, 69.7, 77.1, 124.0, 125.1, 127.0, 128.4, 128.8, 128.8,

130.1, 137.2, 156.6; HRMS obliczone dla $C_{16}H_{18}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 271.1447, otrzymane 271.1452.

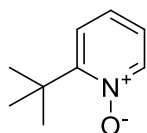


N-tlenek 1-((3aR,8aS)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]okszazol-2-ylo)izochinoliny (152d), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CHCl_3:MeOH$, 10:1; wydajność: 102 mg (80%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20} +115.2$ (c 1.0, MeOH). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.46\text{--}3.59$ (m, 2H, CH_2), 5.71–5.75 (m, 1H, CH), 5.93 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.31–7.34 (m, 3H, Ar), 7.37–7.44 (m, 2H, Ar) 7.47–7.51 (m, 1H, Ar), 7.58 (t, $J = 4$ Hz, 1H, Ar), 7.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 7.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.12 (d, $J = 4$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 39.7, 77.2, 84.5, 123.8, 125.3, 125.6, 125.7, 126.9, 127.7, 128.4, 128.8, 128.9, 130.2, 137.0, 139.8, 141.3, 157.0$; HRMS obliczone dla $C_{19}H_{14}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 303.1133, otrzymane 303.1125.

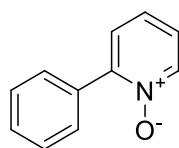
Metoda B: Zgodnie z procedurą literaturową:²¹⁰ do roztworu substratu (11.1 mmol, 1 eq) w dichlorometanie (13.5 mL) dodawano kroplami, w temperaturze 0°C, roztwór *m*-CPBA (70%, 3 g, 1 eq) w dichlorometanie (8.3 mL). Po całkowitym dodaniu, reakcję pozostawiono do osiągnięcia RT i mieszano przez 24 h. Roztwór przemyto $NaHCO_3$ (10 mL), fazę wodną ekstrahowano chloroformem (3×15 mL), a połączone fazy organiczne wysuszono nad $MgSO_4$. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując surowy produkt.



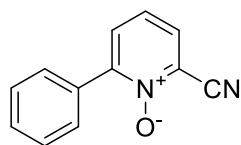
N-tlenek 3,5-dimetylopirydyny (99), rekrystalizowany z eteru *tert*-butylowo-metylowego; wydajność: 1.32 g (77%); ciemnopomarańczowe kryształy; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.28$ (s, 6H), 6.90 (s, 1H), 7.88 (s, 2H); dane spektroskopowe zgodne z literaturą²⁶⁷.



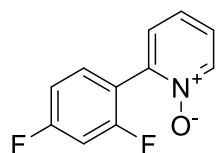
N-tlenek 2-(tert-butyl)pirydyny (111), wydajność: 1.5 g (89%); pomarańczowa ciecz; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.49$ (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 7.08 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py), 7.17 (td, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py), 7.30 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py), 8.16 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą²¹⁰.



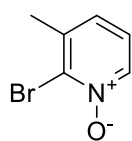
N-tlenek 2-fenylpirydyny (127), *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt rekrystalizowany z AcOEt; wydajność 2.550 g (77%); białe ciało stałe; t.t. 158–160°C (lit.⁴ 150–152°C); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.18\text{--}7.24$ (m, 1H, Ar), 7.28 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, Py), 7.39–7.50 (m, 4H, Ar), 7.77–7.83 (m, 2H, Py), 8.32 (dt, $J = 6.4, 0.8$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą⁴.



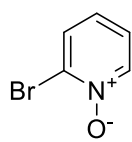
N-tlenek 2-cyjano-6-fenylopirydyny (**129**), *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywanej z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 20:1; wydajność 0.120 g (22%); żółte ciało stałe; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Py), 7.46–7.51 (m, 3H, Ar), 7.59–7.65 (m, 2H, Ar), 7.75–7.81 (m, 2H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁸



N-tlenek 2-(2,4-difluorofenyl)pirydyny (**133**), *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt rekrystalizowany z MeOH, wydajność 0.267 g (82%); białe ciało stałe; t.t. 186–189°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.89–7.03 (m, 2H, Ar), 7.25–7.32 (m, 2H, Py), 7.34–7.41 (m, 1H, Ar), 7.62 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H, Py), 8.30–8.38 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 104.6 (t, J = 26 Hz), 111.6 (dd, J = 21, 3 Hz), 125.1, 125.5, 128.5 (d, J = 3 Hz), 132.5 (dd, J = 10, 4 Hz), 140.4, 159.3 (d, J = 12 Hz), 161.8 (d, J = 12 Hz), 162.6 (d, J = 12 Hz), 165.1 (d, J = 12 Hz); HRMS obliczone dla C₁₁H₇F₂NO [M + H]⁺ 208.0574, otrzymane 208.0580.



N-tlenek 2-bromo-3-metylopirydyny (**194**), *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywanej z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 20:1; wydajność 0.970 g (89%); żółte ciało stałe. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (s, 3H, CH₃), 7.08–7.12 (m, 2H, Py), 8.23–8.31 (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁶⁹

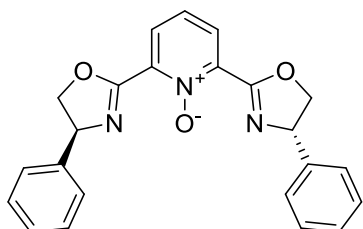


N-tlenek 2-bromopirydyny (**196**), *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt oczyszczany poprzez dodatek do mieszaniny reakcyjnej stałego K₂CO₃ (4.5 eq), odsączenie powstałego osadu i odparowanie rozpuszczalnika z przesączu; wydajność 2.130 g (97%); żółte ciało stałe. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.09–7.15 (m, 1H, Py), 7.22–7.29 (m, 1H, Py), 7.66 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, Py), 8.38–8.42 (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁵⁶

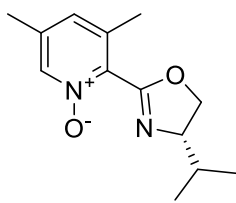
11.8 Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych pochodnych oksazolinowych z fragmentem pirydynowym z odpowiednich nityli

Metoda A: Zgodnie z procedurą opisaną przez Cornejo i współpracowników:¹⁹⁹ w kolbie okrągłodennej, wyposażonej w chłodnicę zwrotną, umieszczono nityl (0.973 mmol, 1 eq) i triflat cynku (15% mol, 10% mol w celu otrzymania **152c** ze **154**, 1% mol w celu otrzymania **151c** ze **150**). Układ przedmuchano argonem i dodano suchy toluen (9.8 mL). Otrzymaną mieszaninę mieszano przez 5 minut, po czym dodano aminoalkohol (0,973 mmol, 1 eq).

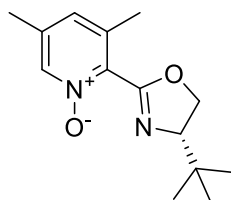
Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia i monitorowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę reakcyjną pozostawiono do ostygnięcia i rozcieńczono EtOAc. Roztwór przemyto trzykrotnie NaHCO₃ (3 × 10 mL) i wysuszono nad MgSO₄. Rozpuszczalnik odparowano otrzymując czysty produkt **151b**. Pozostałe, surowe produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym.



N-tlenek 2,6-bis((S)-4-fenyl-4,5-dihydroksazol-2-yl)pirydyny (92), czas reakcji: 5 dni; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 20:1; wydajność: 8 mg (15%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -47.1$ (c 0.47, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.41$ (t, J = 8.6 Hz, 2H, 2 × N-CH), 4.89 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 2H, 2 × O-CH₂), 5.45 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 2H, 2 × O-CH₂), 7.27–7.42 (m, 10H, Ar), 7.68–7.76 (m, 1H, Py), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H, Py), 7.94–8.03 (m, 2H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 56.7, 66.6, 111.1, 126.1, 126.9, 128.2, 129.0, 132.3, 132.8, 133.8, 138.0, 158.3$; HRMS obliczone dla C₂₃H₁₉N₃O₃ [M + H]⁺ 386.1505, otrzymane 386.1503.

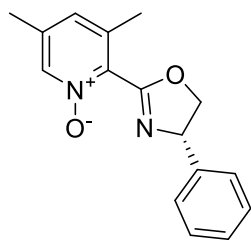


N-tlenek (S)-2-(4-izopropyl-4,5-dihydroksazol-2-yl)-3,5-dimetylopiirydyny (103a), czas reakcji: 96 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 30 mg (19%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -39.3$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.98$ (d, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (d, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.87–1.92 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 4.15–4.22 (m, 2H, O-CH₂), 4.48–4.54 (m, 1H, N-CH), 6.94 (s, 1H, Py), 7.97 (s, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.3, 18.7, 19.0, 32.7, 70.9, 73.1, 128.8, 132.4, 136.4, 136.8, 137.3, 157.1$; HRMS obliczone dla C₁₃H₁₈N₂O₂ [M + H]⁺ 235.1447, otrzymane 235.1453.

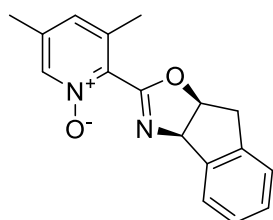


N-tlenek (S)-2-(4-(tert-butyl)-4,5-dihydroksazol-2-yl)-3,5-dimetylopiirydyny (103b), czas reakcji: 5 dni; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 115 mg (42%); żółty olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.2$ (c 1.34, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.99$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 4.17 (t, J = 8 Hz, 1H, CH), 4.25 (t, J = 8 Hz, 1H, CH), 4.46 (t, J = 8 Hz, 1H, CH), 6.92 (s, 1H, Py), 7.94 (s, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.4, 18.4, 26.2, 33.9,$

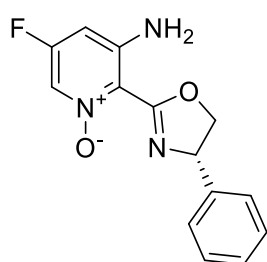
69.3, 76.7, 128.5, 136.3, 136.7, 137.3, 157.1; HRMS obliczone dla $C_{14}H_{20}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 249.1603, otrzymane 249.1606.



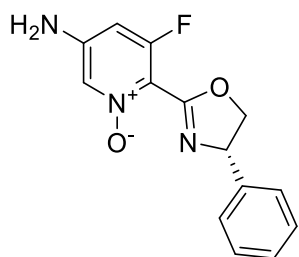
N-tlenek (S)-2-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)-3,5-dimetylopirydyny (103c), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CH_2Cl_2:MeOH$, 10:1; wydajność: 150 mg (49%); żółtawa, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20} -68.2$ (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.27$ (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 4.37 (t, $J = 8$ Hz, 1H, N-CH), 4.87 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, O- CH_2), 5.47 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 1H, O- CH_2), 6.95 (s, 1H, Py), 7.26–7.31 (m, 1H, Ar), 7.34–7.43 (m, 4H, Ar), 7.99 (s, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 18.4, 18.4, 70.4, 75.2, 127.0, 127.9, 128.5, 128.9, 136.4, 136.9, 137.4, 141.6, 158.5$; HRMS obliczone dla $C_{16}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 269.1290, otrzymane 269.1286.



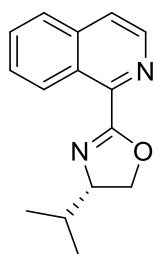
N-tlenek 2-((3aR,8aS)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oksazol-2-yl)-3,5-dimetylopirydyny (103d), czas reakcji: 6 d; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CHCl_3:MeOH$, 12:1; wydajność: 132 mg (42%); brązowa, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20} +236.0$ (c 0.5, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.95$ (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 3.36–3.52 (m, 2H, CH_2), 5.60 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH- CH_2), 5.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 6.85 (s, 1H, Py), 7.22–7.29 (m, 4H, Ar), 7.49–7.51 (m, 1H, Ar), 7.93 (s, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 17.8, 18.3, 39.6, 76.9, 84.0, 125.4, 125.6, 127.6, 128.4, 128.7, 136.7, 136.7, 137.2, 139.7, 141.4, 157.6$; HRMS obliczone dla $C_{17}H_{16}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 281.1290, otrzymane 281.1288.



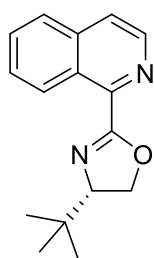
N-tlenek (S)-3-amino-5-fluoro-2-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-yl)pirydyny (108), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CH_2Cl_2:MeOH$, 15:1; wydajność: 63 mg (28%); białe ciało stałe; t.t. 100–103°C; $[\alpha]_D^{20} +20.1$ (c 0.59, MeOH). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.63$ (dd, $J = 11.9, 9.5$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.17 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.51 (dt, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H, N-CH), 6.15 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, Py), 7.28–7.42 (m, 6H, Ar, Py), 8.27 (br, s, 1H, NH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 60.8, 66.0, 97.7$ (d, $J = 21$ Hz), 109.3, 125.2, 126.4, 127.0, 128.7, 129.1 (d, $J = 3$ Hz), 129.5, 136.7, 149.4, 161.8, 164.4; HRMS obliczone dla $C_{14}H_{12}FN_3O_2$ $[M + H]^+$ 274.0992, otrzymane 274.0997.



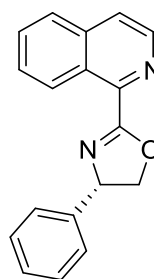
N-tlenek (S)-5-amino-3-fluoro-2-(4-fenyl-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydyny (109), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 15:1; wydajność: 68 mg (30%); żółta, mleczna, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20}$ -107.9 (c 0.94, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86 (dd, J = 11.5, 7.2 Hz, 1H, O-CH₂), 4.00 (dd, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H, O-CH₂), 4.48–4.58 (m, 1H, N-CH), 6.02 (d, J = 3.7 Hz, 1H, NH₂), 6.14 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H, Py), 7.27–7.43 (m, 5H, Ar), 7.56 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H; Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 60.1, 66.3, 98.2 (d, J = 25 Hz), 111.1, 120.3, 126.5, 126.8, 128.8, 129.5, 137.1, 149.4 (d, J = 15 Hz), 161.0, 163.6; HRMS obliczone dla C₁₄H₁₂FN₃O₂ [M + H]⁺ 274.0992, otrzymane 274.0997.



(S)-4-izopropyl-2-(izochinolin-1-ylo)-4,5-dihydrooksazol (151a), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 131 mg (86%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 (d, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.13 (d, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.93–2.05 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 4.24 (t, J = 8 Hz, 1H, O-CH₂), 4.31–4.36 (m, 1H, N-CH), 4.54 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H, O-CH₂), 7.65–7.73 (m, 2H, Ar), 7.74 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.62 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 9.26 (dd, J = 4,4 Hz, 1H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁶⁷

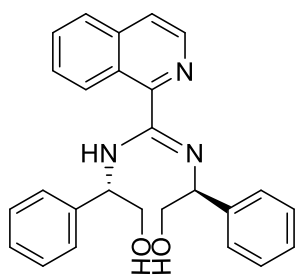


(S)-4-(tert-butyl)-2-(izochinolin-1-ylo)-4,5-dihydrooksazol (151b), czas reakcji: 48 h; wydajność: 245 mg (99%). ¹H NMR 400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.27–4.35 (m, 2H, O-CH₂), 4.46–4.52 (m, 1H, N-CH), 7.66–7.73 (m, 2H, Ar), 7.74 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.62 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 9.30 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷⁰

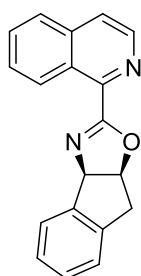


(S)- 4-fenyl-2-(izochinolin-1-ylo)-4,5-dihydrooksazol (151c), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu AcOEt:CHCl₃:MeOH, 10:1:0.1; wydajność: 27 mg (10%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.39 (t, J = 8 Hz, 1H, N-CH), 4.92 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H, O-CH₂), 5.64 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H, O-CH₂), 7.33–7.29 (m, 1H, Ph), 7.37–7.41 (m, 4H, Ph), 7.63–7.73 (m, 2H, Ar), 7.78 (d,

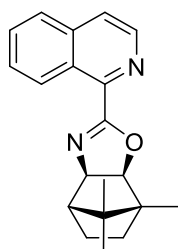
J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.67 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 9.35 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁶⁷



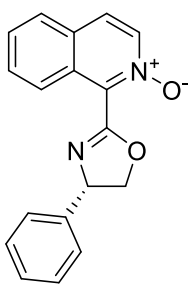
(*Z*)-*N,N'*-bis(*S*)-1-fenyletylo-2-hydroksy)izochinolina-1-karboksyimidamid (**153**), wydajność: 100 mg (25%); białe ciało stałe, t.t. 105–108°C; $[\alpha]_D^{20} +68.4$ (c 1.0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.37$ (br s, 2H, 2 × OH), 3.01 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H, CH), 3.11 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H, CH), 3.53 (dd, J = 12, 12 Hz, 1H, CH), 3.72 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H, CH), 3.93 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H, CH) 5.38–5.43 (m, 1H, CH), 7.24–7.28 (m, 5H, Ar), 7.29–7.36 (m, 5H, Ar), 7.63–7.72 (m, 2H, Ar), 7.83 (dd, J = 12, 8 Hz, 2H, Ar), 8.50 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 8.99 (d, J = 8 Hz, 1H, NH), 9.54 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 14.3, 21.2, 52.4, 52.6, 60.5, 64.2, 68.9, 124.7, 126.5, 126.9, 127.2, 127.2, 127.7, 127.9, 127.9, 128.6, 128.7, 128.8, 128.8, 128.9, 130.7, 137.6, 140.3, 140.4, 148.2, 166.2$; HRMS obliczone dla C₂₆H₂₅N₃O₂ [M + H]⁺ 412.2025, otrzymane 412.2016.



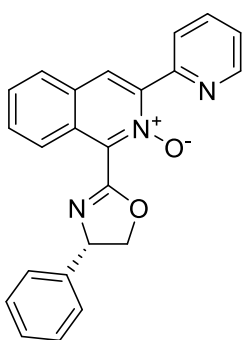
(*3aR,8aS*)-2-(izochinolin-1-yl)-3a,8a-dihydro-8H-indeno[1,2-d]oksazol (**151d**), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu AcOEt:CHCl₃:MeOH, 10:1:0.1; yield: 130 mg (47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.56$ (d, J = 4 Hz, 2H, CH₂), 5.60 (m, 1 H, O–CH), 5.96 (d, J = 8 Hz, 1 H, N–CH), 7.26–7.33 (m, 3 H, Ar), 7.60–7.69 (m, 3 H, Ar), 7.72 (d, J = 4 Hz, 1 H, Ar), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar), 8.61 (d, J = 4 Hz, 1 H, Ar), 9.18 (d, J = 8 Hz, 1 H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą¹⁸³.



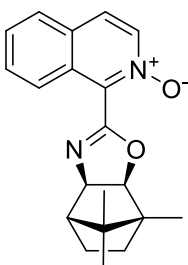
(*3aR,4S,7R,7aS*)-2-(izochinolin-1-yl)-7,8,8-trimetylo-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-4,7-metanobenzo[d]oksazol (**151e**), czas reakcji: 72 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu AcOEt:CHCl₃:MeOH, 10:1:0.1; wydajność: 143 mg (48%); białe ciało stałe; t.t. 112–117°C; $[\alpha]_D^{20} -62.6$ (c 1.0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (s, 3H, CH₃), 1.07 (s, 3H, CH₃), 1.11–1.17 (m, 2H, CH₂), 1.16 (s, 3H, CH₃), 1.53–1.59 (m, 1H, CH), 1.79–11.87 (m, 1H, CH), 2.30 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 4.39 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 4.58 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 7.64–7.74 (m, 3H, Ar), 7.80–7.86 (m, 1H, Ar), 8.64 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.22 (d, J = 12 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.8, 19.4, 23.6, 26.3, 32.3, 47.5, 49.4, 60.5, 91.3, 123.3, 127.1, 127.4, 128.5, 130.4, 130.4, 136.8, 142.0, 164.0$; HRMS obliczone dla C₂₀H₂₂N₂O [M + H]⁺ 307.1810, otrzymane 307.1805.



N-tlenek (S)-1-(4-fenilo-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)izochinolinu (152c), czas reakcji: 5 dni; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 149 mg (58%); żółtawy olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -37.5 (c 0.63, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.52 (t, J = 8 Hz, 1H, N-CH), 5.00 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H, O-CH₂), 5.62 (dd, J = 12, 12 Hz, 1H, O-CH₂), 7.30–7.40 (m, 1H, Ar), 7.41 (t, J = 8 Hz, 2H, Ar), 7.49–7.51 (m, 2H, Ar), 7.55–7.65 (m, 2H, Ar), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.78 (d, J = 4 Hz, 1H, Ar), 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 70.7, 75.5, 123.9, 125.4, 127.1, 127.1, 128.0, 128.4, 128.8, 128.9, 129.0, 130.2, 137.2, 141.4, 157.9; HRMS obliczone dla C₁₈H₁₄N₂O₂ [M + H]⁺ 291.1133, otrzymane 291.1133.

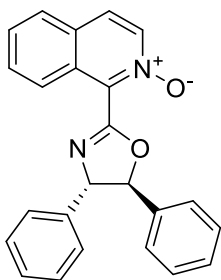


N-tlenek (S)-1-(4-fenilo-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)-3-(pirydyn-2-ylo)izochinolinu (193), czas reakcji: 5 dni; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu heksan:aceton, 1:1; wydajność: 11 mg (17%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -85.1 (c 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.54 (t, J = 8.6 Hz, 1H, N-CH), 5.02 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H, O-CH₂), 5.64 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H, O-CH₂), 7.29–7.39 (m, 2H, Ar), 7.39–7.44 (m, 2H, Ar), 7.50–7.54 (m, 2H, Ar), 7.55–7.60 (m, 1H, Ar), 7.60–7.66 (m, 1H, Ar), 7.82 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, Ar), 7.87–7.89 (m, 1H, Ar), 7.90–7.91 (m, 1H, Ar), 8.57 (s, 1H, Ar), 8.73–8.78 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 70.8, 75.5, 123.6, 124.3, 126.1, 127.1, 127.3, 127.8, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 129.0, 129.0, 130.3, 136.1, 141.5, 145.0, 149.6, 149.8, 158.3; HRMS obliczone dla C₂₃H₁₇N₃O₂ [M + H]⁺ 368.1399, otrzymane 368.1401.



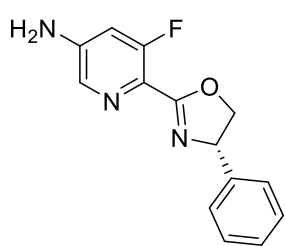
N-tlenek 1-((3aR,4S,7R,7aS)-7,8,8-trimetylo-3a,4,5,6,7,7a-heksahydro-4,7-metanobenzo[d]oksazol-2-ylo)izochinolinu (152e), czas reakcji: 96 h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 13 mg (10%); żółty olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +21.1 (c 1.0, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (s, 3H, CH₃), 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.07–1.15 (m, 2H, CH₂), 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.53–1.59 (m, 1H, CH), 1.79–1.87 (m, 1H, CH), 2.30 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 4.35 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 4.64 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 7.52–7.60 (m, 2H, Ar), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 7.73 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.6, 20.2, 23.5, 26.6, 32.3, 47.6, 49.0, 49.2, 76.9, 92.4, 124.4, 125.3, 127.1, 128.4,

128.6, 128.9, 130.0, 137.5, 158.7; HRMS obliczone dla $C_{20}H_{22}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 323.1760, otrzymane 323.1764.

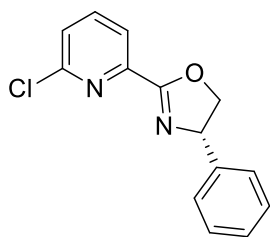


N-tlenek 1-((4S,5S)-4,5-difenylo-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)izochinolininy (152f), czas reakcji: 5 dni h; TLC oraz oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CH_2Cl_2:MeOH$, 20:1; wydajność: 40 mg (24%); żółte ciało stałe; t.t. 200°C; $[\alpha]_D^{20} -80.1$ (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6.00$ (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, N-CH), 6.25 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, O-CH), 6.99–7.12 (m, 6H, Ar), 7.16–7.21 (m, 2H, Ar), 7.26–7.31 (m, 2H, Ar), 7.58–7.66 (m, 1H, Ar), 7.68–7.74 (m, 1H, Ar), 7.77 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar), 8.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 74.9, 86.3, 124.0, 125.5, 126.9, 127.1, 127.2, 127.3, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 128.5, 128.9, 129.0, 129.7, 130.3, 131.0, 131.9, 135.9, 136.1, 137.0, 137.2, 158.2$; HRMS obliczone dla $C_{24}H_{18}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 367.1447, otrzymane 367.1448.

Metoda B: Zgodnie z procedurą Milтона i współpracowników:²⁰⁵ do roztworu nitrylu (1.0 mmol, 1 eq), bezwodnego Na_2CO_3 (106 mg, 1.0 mmol, 1 eq) w 1 mL absolutnego metanolu dodano, pod przepływem argonu, aminoalkohol (0.690 g, 5.0 mmol, 5 eq). Reakcję prowadzono w 80°C przez 24h. Po tym czasie mieszaninę poreakcyjną zakwaszono 1M HCl (do pH ~ 5), a następnie fazę wodną ekstrahowano CH_2Cl_2 (3×5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad $MgSO_4$. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt.

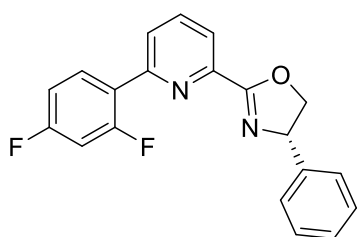


(S)-3-amino-5-fluoro-6-(4-fenylo-4,5-dihydrooksazol-2-ylo)pirydy-na (106), oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $CH_2Cl_2:MeOH$, 10:1; wydajność: 47 mg (26%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20} +66.3$ (c 1.0, $CHCl_3$). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.80$ (dd, $J = 11.3, 6.7$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.00 (dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1H, O- CH_2), 4.41–4.51 (m, 1H, N-CH), 5.80 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, NH_2), 6.34 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H, Py), 7.26–7.39 (m, 5H, Ar), 7.81–7.89 (m, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 59.5, 66.6, 104.6$ (d, $J = 21$ Hz), 114.7 (d, $J = 15$ Hz), 126.6, 128.6, 129.4, 135.0 (d, $J = 3$ Hz), 137.3, 148.5 (d, $J = 7$ Hz), 161.6, 164.2; ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -115.5$; HRMS obliczone dla $C_{14}H_{12}FN_3O$ $[M + H]^+$ 258.1043, otrzymane 258.1035.



(*S*)-2-(6-chloropyridyn-2-ylo)-4-fenylo-4,5-dihydrooksazol (**122**),

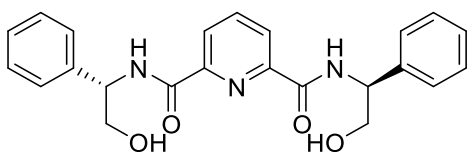
wydajność: 0.158 g (61%); krystalizujący, pomarańczowy olej; t.t. 86–89°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –86.7 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.39 (t, J = 8.7 Hz, 1H, N–CH), 4.89 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H, O–CH₂), 5.44 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H, O–CH₂), 7.27–7.32 (m, 3H, Ar), 7.33–7.38 (m, 2H, Ar), 7.46 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.75 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.09 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 70.5, 75.6, 122.9, 126.8, 126.9, 128.0, 129.0, 139.4, 141.6, 147.1, 151.6, 162.9; HRMS obliczone dla C₁₄H₁₁ClN₂O [M + H]⁺ 259.0638, otrzymane 259.0637.



(*S*)-2-(6-(2,4-difluorofenylo)pirydyn-2-ylo)-4-fenylo-4,5-dihydrooksazol (**136**), wydajność: 0.155 g (99%); żółty olej;

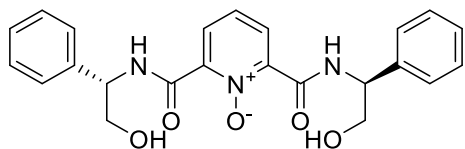
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –82.0 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.40 (t, J = 8.6 Hz, 1H, N–CH), 4.91 (dd, J = 10.1, 8.6 Hz, 1H, O–CH₂), 5.46 (dd, J = 10.4, 8.6 Hz, 1H, O–CH₂), 6.90 (ddd, J = 11.3, 8.9, 2.4 Hz, 1H, Ar), 6.96–7.05 (m, 1H, Ar), 7.26–7.40 (m, 5H, Ar), 7.84–7.88 (m, 2H, Ar), 8.06–8.16 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 70.4, 75.6, 104.4 (dd, J = 27, 15 Hz), 112.2 (dd, J = 19, 4 Hz), 123.2, 126.3 (d, J = 9 Hz), 126.9, 127.9, 128.9, 129.9, 132.7 (dd, J = 9, 4 Hz), 137.3, 141.9, 146.9, 152.7 (d, J = 2 Hz), 162.1 (dd, J = 23, 12 Hz), 164.1, 164.7 (d, J = 12 Hz); HRMS obliczone dla C₂₀H₁₄F₂N₂O [M + H]⁺ 337.1152, otrzymane 337.1146.

11.9 Charakterystyka wyizolowanych związków hydroksyamidowych



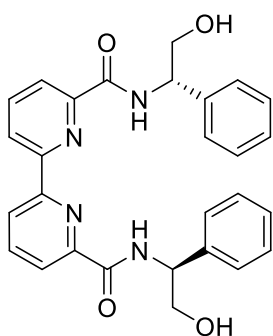
*N*²,*N*⁶-bis((*S*)-2-hydroksy-1-fenyloetylo)-2,6-pirydyno-dikarboksyamid (**90**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu

wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 98 mg (43%); żółta, lepka ciecz, zestalająca się po czasie; t.t. 79–82°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –109.6 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.38 (br, s, 2H, 2 × OH), 3.96 (d, J = 4.9 Hz, 4H, 2 × CH₂), 5.22 (dt, J = 7.6, 4.8 Hz, 2H, 2 × CH), 7.23–7.30 (m, 2H, Ar), 7.30–7.39 (m, 8H, Ar), 7.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Py), 8.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2 × NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 50.9, 55.9, 66.3, 125.2, 126.8, 127.4, 128.0, 129.0, 138.9, 139.3, 148.7, 163.8; HRMS obliczone dla C₂₃H₂₃N₃O₄ [M + H]⁺ 406.1767, otrzymane 406.1760.



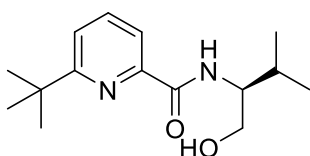
N-tlenek 2,6-bis(((*S*)-2-hydroksy-1-fenylloetylo)karbamilo)pirydyny (**93**), czas reakcji: 96 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 20:1;

wydajność: 13 mg (23%); żółtawa, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20}$ -105.4 (c 0.76, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89–4.03 (m, 4H, 2 × CH₂), 5.29–5.35 (m, 2H, 2 × CH), 7.26–7.45 (m, 10H, Ar), 7.48–7.59 (m, 1H, Py), 8.44–8.58 (m, 2H, Py), 11.28 (d, J = 7.0 Hz, 2H, 2 × NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.8, 66.5, 127.0, 128.1, 128.1, 129.0, 131.6, 138.5, 141.4, 159.6; HRMS obliczone dla C₂₃H₂₃N₃O₅ [M + H]⁺ 422.1716, otrzymane 422.1716.



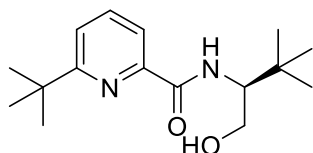
*N*⁶,*N*^{6'}-bis(((*S*)-2-hydroksy-1-fenylloetylo)-[2,2'-bipirydino]-6,6'-dikarboksamid (**97**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 83 mg (39%); białe ciało stałe; t.t. 192–194°C; $[\alpha]_D^{20}$ -177.5 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.86–4.02 (m, 4H, 2 × CH₂), 4.22–4.35 (m, 4H, 2 × OH, 2 × NH), 5.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H, 2 × CH), 7.18–7.26 (m, 2H, Ar), 7.26–

7.35 (m, 4H, Ar), 7.35–7.43 (m, 4H, Ar), 8.02 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Py), 8.15 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 2H, Py), 8.62 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 2H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 55.6, 65.3, 122.8, 124.1, 126.7, 127.6, 128.7, 138.9, 139.3, 149.2, 153.9, 164.7; HRMS obliczone dla C₂₈H₂₆N₄O₄ [M + H]⁺ 483.2032, otrzymane 483.2041.

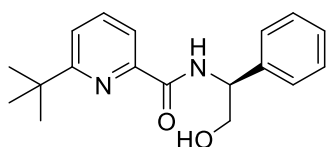


(*S*)-6-(*tert*-butyl)-*N*-(1-hydroksy-3-metylobutan-2-ylo)pikolinamid (**115a**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu

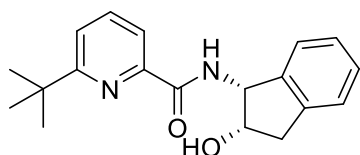
CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 0.124 g (52%); żółtawy olej, zestalający się po czasie; t.t. 70–72°C; $[\alpha]_D^{20}$ -12.1 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.96–2.14 (m, 1H, CH), 3.70–3.85 (m, 2H, CH₂), 3.88 (ddd, J = 7.5, 6.1, 3.5 Hz, 1H, N–CH), 7.48 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 7.97 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, Py), 8.46 (d, J = 6.7 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 19.9, 29.3, 30.2, 37.5, 50.9, 57.9, 65.1, 119.2, 122.2, 137.8, 148.0, 166.1, 168.0; HRMS obliczone dla C₁₅H₂₄N₂O₂ [M + H]⁺ 265.1916, otrzymane 265.1916.



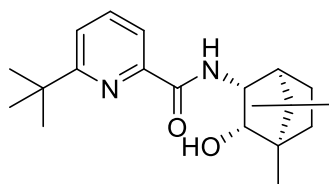
(S)-6-(*tert*-butyl)-*N*-(1-hydroksy-3,3-dimetylobutan-2-ylo)picolinamid (**115b**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 0.146 g (48%); żółtawe ciało stałe; t.t. 123–125°C; [α]_D²⁰ –109.6 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.17 (br, s, 1H, OH), 3.59–3.78 (m, 1H, CH), 3.85–4.08 (m, 2H, CH₂), 7.39–7.60 (m, 1H, Py), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 7.96 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, Py), 8.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.0, 30.2, 33.6, 37.5, 61.0, 64.2, 119.3, 122.2, 137.9, 148.0, 166.3, 167.9; HRMS obliczone dla C₁₆H₂₆N₂O₂ [M + H]⁺ 279.2072, otrzymane 279.2076.



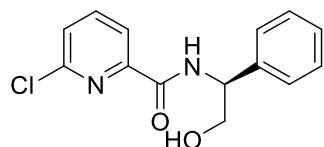
(S)-6-(*tert*-butyl)-*N*-(2-hydroksy-1-fenyletylo)picolinamid (**115c**) czas reakcji: 8 dni; wydajność: 0.243 g (93%); pomarańczowa, lepka ciecz, krystalizująca po czasie; t.t. 94–96°C; [α]_D²⁰ –18.2 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.79 (br, s, 1H, OH), 3.93–4.04 (m, 2H, CH₂), 5.25 (dt, J = 7.3, 5.2 Hz, 1H, CH), 7.25–7.43 (m, 1H, Ar), 7.37 (m, 4H, Ar), 7.49 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H, Py), 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 7.98 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H, Py), 8.88 (d, J = 6.7 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.2, 37.5, 56.4, 67.5, 119.3, 122.4, 126.7, 128.0, 129.1, 137.8, 139.1, 148.0, 165.5, 168.1; HRMS obliczone dla C₁₈H₂₂N₂O₂ [M + H]⁺ 299.1760, otrzymane 299.1755.



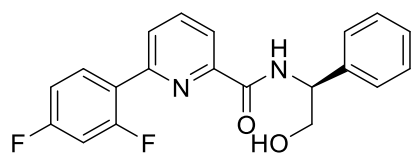
6-(*tert*-butyl)-*N*-((1*R*,2*S*)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylo)picolinamid (**115d**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 83 mg (24%); żółta, lepka ciecz, krystalizująca po chwili; t.t. 150–153°C; [α]_D²⁰ –12.0 (c 0.72, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.33 (br, s, 1H, OH), 3.04 (dd, J = 16.5, 1.5 Hz, 1H, CH₂), 3.24 (dd, J = 16.5, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 4.77 (m, 1H, CH–CH₂), 5.56 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H, CH), 7.19–7.37 (m, 4H, Ar), 7.48 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.78 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.03 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H, Py), 8.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.2, 37.5, 40.0, 58.0, 73.9, 119.3, 122.2, 124.6, 125.5, 127.4, 128.3, 137.7, 140.2, 141.0, 148.2, 165.6, 168.2; HRMS obliczone dla C₁₉H₂₂N₂O₂ [M + H]⁺ 311.1760, otrzymane 311.1765.



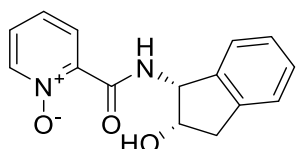
6-(*tert*-butyl)-*N*-((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-hydrokso-4,7,7-trimetylobicyklo[2.2.1]heptan-2-ylo)pikolinamid (**115e**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 65 mg (42%); białe ciało stałe; t.t. 187–190°C; [α]_D²⁰ +23.9 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.05–1.29 (m, 2H, CH₂), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (td, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 1.67–1.83 (m, 1H, CH₂), 1.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CH), 3.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H, O–CH), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H, N–CH), 7.43 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H, Py), 7.66–7.80 (m, 1H, Py), 7.86–7.98 (m, 1H, Py), 8.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.5, 21.0, 21.6, 26.4, 30.1, 33.5, 37.5, 47.2, 50.8, 57.7, 80.5, 118.8, 121.8, 137.6, 148.5, 164.6, 167.9; HRMS obliczone dla C₂₀H₃₀N₂O₂ [M + H]⁺ 331.2386, otrzymane 331.2384.



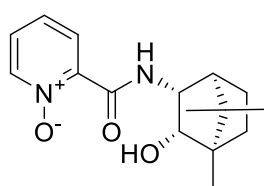
(*S*)-6-chloro-*N*-(2-hydrokso-1-fenyleto)lo)pikolinamid (**123**), czas reakcji: 48 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 21 mg (40%); pomarańczowy olej; [α]_D²⁰ –25.5 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 5.21–5.28 (m, 1H, CH), 7.28–7.41 (m, 5H, Ar), 7.46 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Py), 8.11 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H, Py), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.3, 66.6, 121.2, 123.9, 126.9, 127.1, 127.3, 128.1, 128.6, 129.1, 138.6, 140.1, 150.2, 163.4; HRMS obliczone dla C₁₄H₁₃ClN₂O₂ [M + H]⁺ 277.0744, otrzymane 277.0743.



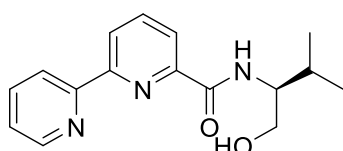
(*S*)-6-(2,4-difluorofenyleto)lo)-*N*-(2-hydrokso-1-fenyleto)lo)pikolinamid (**137**), czas reakcji: 72 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 40:1; wydajność: 20 mg (25%); żółto-pomarańczowa lepka ciecz; [α]_D²⁰ –66.7 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H, CH₂), 5.25–5.32 (m, 1H, CH), 6.93 (ddd, J = 11.3, 8.7, 2.6 Hz, 1H, Ar), 6.97–7.05 (m, 1H, Ar), 7.26–7.33 (m, 1H, Ar), 7.34–7.42 (m, 4H, Ar), 7.84–7.98 (m, 3H, Ar), 8.15 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H, Ar), 8.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 56.2, 66.8, 104.7 (dd, J = 27, 15 Hz), 112.2 (dd, J = 21, 4 Hz), 121.2, 126.8, 126.9, 128.0, 129.0, 132.0 (dd, J = 9, 4 Hz), 138.2, 139.0, 149.6, 151.3 (d, J = 2 Hz), 159.6 (d, J = 12 Hz), 162.2 (dd, J = 18, 12 Hz), 164.7, 164.8 (d, J = 12 Hz); HRMS obliczone dla C₂₀H₁₆F₂N₂O₂ [M + H]⁺ 355.1258, otrzymane 355.1260.



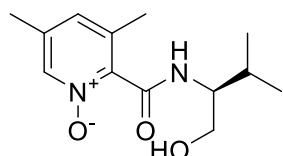
N-tlenek 2-(((1R,2S)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylo)karbamoilo)pirydyny (216d), czas reakcji: 96 h; rekrystalizowany z AcOEt, wydajność: 40 mg (35%); żółte ciało stałe; t.t 172-175°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -34.9$ (c 1.0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.95-3.14$ (m, 1H, CH_2), 3.14-3.30 (m, 1H, CH_2), 4.76 (td, $J = 5.2, 2.4$ Hz, 1H, O-CH), 5.57 (dd, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1H, N-CH), 7.18-7.48 (m, 6H, Ar, $2 \times \text{Py}$), 8.06-8.30 (m, 1H, Py), 8.33-8.53 (m, 1H, Py), 11.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 39.8, 58.7, 73.9, 124.8, 125.5, 127.3, 127.5, 128.4, 129.1, 140.2, 140.3, 140.6, 140.7, 160.5$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271.1083, otrzymane 271.1090.



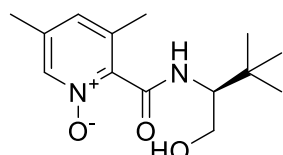
N-tlenek 2-(((1S,2R,3S,4R)-3-hydroksy-4,7,7-trimetylobicyklo[2.2.1]heptan-2-ylo)karbamoilo)pirydyny (216e); białe ciało stałe; t.t. 222-224°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28.0$ (c 1.0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 3H, CH_3), 1.09-1.16 (m, 1H, CH), 1.18-1.28 (m, 1H, CH), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.51-1.58 (td, $J = 24, 4$ Hz, 1H, CH), 1.73-1.83 (m, 1H, CH), 1.94 (d, $J = 4$ Hz, 1H, CH), 2.44-2.47 (br, s, 1H, OH), 3.92 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H, CH), 4.04 (t, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 7.35-7.39 (m, 1H, Ar), 7.44 (t, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.24 (dd, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 8.40 (d, $J = 8$ Hz, 1H, Ar), 11.75 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.4, 21.1, 21.5, 26.5, 33.5, 47.2, 49.3, 50.4, 58.8, 80.4, 127.1, 127.1, 128.8, 140.7, 140.8, 159.4$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 291.1709, otrzymane 291.1711.



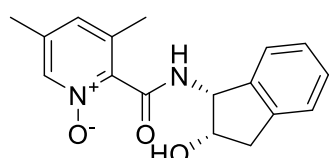
(S)-N-(1-hydroksy-3-metylobutan-2-ylo)-[2,2'-bipirydino]-6-karboksamid (217a), czas reakcji: 24 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1; wydajność: 12 mg (5%); żółta, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.0$ (c 0.35, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.01$ (dd, $J = 13.0, 6.9$ Hz, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 2.06 (dq, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H, CH), 3.79 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H, CH_2), 3.91 (ddt, $J = 8.9, 7.2, 4.6, 4.6$ Hz, 1H, N-CH), 7.29 (ddd, $J = 7.4, 6.5, 2.3$ Hz, 1H, Py), 7.32-7.40 (m, 1H, Py), 7.92-8.02 (m, 2H, Py), 8.13-8.24 (m, 2H, Py), 8.30 (dd, $J = 6.4, 0.9$ Hz, 1H, Py), 8.89 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.0, 19.8, 29.3, 57.6, 64.0, 123.1, 125.8, 126.1, 127.7, 128.0, 137.9, 140.8, 146.8, 148.3, 149.6, 164.6$. HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 286.1556, otrzymane 286.1555.



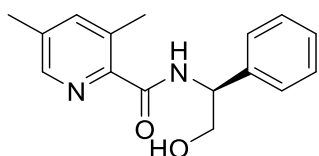
N-tlenek (S)-2-((1-hydroksy-3-metylobutan-2-ylo)karbamoilo)-3,5-dimetylopirydyny (218a), czas reakcji: 96 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 12 mg (5%); brązowe ciało stałe; t.t. 162–165°C; [α]_D²⁰ –25.5 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93–1.03 (m, 6H, 2 × CH₃), 1.81–1.99 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.65 (dd, J = 11.6, 7.0 Hz, 1H, CH₂), 3.82 (dd, J = 11.5, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 3.95 (dtd, J = 8.8, 7.0, 7.0, 3.7 Hz, 1H, N–CH), 7.05 (s, 1H, Py), 7.91 (s, 1H, Py), 8.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 19.0, 19.8, 19.8, 29.1, 58.3, 63.7, 131.9, 136.3, 137.3, 137.3, 140.5, 162.4; HRMS obliczone dla C₁₃H₂₀N₂O₃ [M + H]⁺ 253.1552, otrzymane 253.1543.



N-tlenek (S)-2-((1-hydroksy-3,3-dimetylobutan-2-ylo)karbamoilo)-3,5-dimetylopirydyny (218b), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność: 62 mg (22%); białe ciało stałe; t.t. 193–195°C; [α]_D²⁰ –7.4 (c 0.38, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.52–3.63 (m, 1H, CH₂), 3.89 (dd, J = 11.8, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 4.07 (td, J = 9.2, 3.4 Hz, 1H, CH), 7.09 (s, 1H, Py), 7.86–7.99 (m, 2H, Py, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 18.8, 26.9, 33.3, 50.4, 50.4, 60.8, 62.0, 100.0, 132.7, 136.6, 137.0, 141.5, 162.4; HRMS obliczone dla C₁₄H₂₂N₂O₃ [M + H]⁺ 267.1709, otrzymane 267.1715.



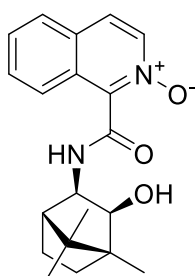
N-tlenek 2-(((1R,2S)-2-hydroksy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylo)karbamoilo)-3,5-dimetylopirydyny (218d), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 76 mg (24%); brązowe ciało stałe; t.t. 177–180°C; [α]_D²⁰ +113.3 (c 0.25, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 2.96 (dd, J = 16.5, 1.5 Hz, 1H, CH₂), 3.12 (dd, J = 16.5, 5.2 Hz, 1H, CH₂), 4.72 (td, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H, O–CH), 5.49 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 1H, N–CH), 7.00 (s, 1H, Py) 7.09–7.32 (m, 4H, Ar), 7.52 (s, 1H, Py), 8.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 19.3, 39.5, 58.5, 73.0, 124.5, 125.4, 126.8, 128.1, 131.8, 136.2, 136.2, 137.1, 140.3, 140.8, 141.3, 162.2; HRMS obliczone dla C₁₇H₁₈N₂O₃ [M + H]⁺ 299.1396, otrzymane 299.1403.



(S)-*N*-(2-hydroksy-1-fenyletylo)-3,5-dimetylopikolinamid (**219c**),

czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu AcOEt;

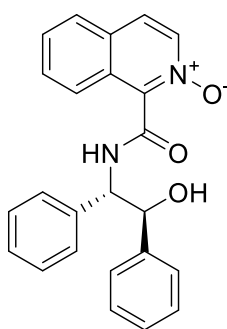
wydajność: 60 mg (12%); żółte ciało stałe; t.t. 130–133°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.8$ (c 0.74, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.32$ (s, 3H, CH_3), 2.66 (s, 3H, CH_3), 3.91–4.02 (m, 2H, CH_2), 5.21 (dt, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 1H, CH). 7.25–7.31 (m, 1H, Ar), 7.32–7.42 (m, 5H, $4 \times$ Ar, Py), 8.17 (dd, $J = 1.2, 0.6$ Hz, 1H, Py), 8.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2, 20.5, 56.2, 67.3, 126.9, 127.9, 129.0, 135.3, 136.1, 139.3, 141.4, 144.4, 146.1, 166.7$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 271.1447, otrzymane 271.1455.



N-tlenek 1-(((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-3-hydroksy-4,7,7-trimetylobicyklo[2.2.1]heptan-2-ylo)karbamoilo)izochinoliny (**220e**), czas reakcji: 96 h; oczyszczanie

metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl_3 :MeOH, 12:1; wydajność: 14 mg (10%); żółte ciało stałe; t.t. 91–94°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +72.8$ (c 0.30, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (s, 3H, CH_3), 0.97 (s, 3H, CH_3), 1.14 (s, 3H, CH_3), 1.21–1.33 (m, 1H,

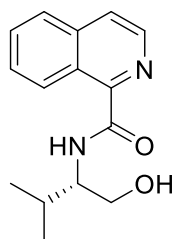
CH_2), 1.54 (td, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H, CH_2) 1.69–1.90 (m, 2H, CH_2), 2.00 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH), 3.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, O–CH), 4.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, N–CH), 7.54–7.69 (m, 3H, Ar), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Ar), 8.00–8.06 (m, 1H, Ar), 8.63–8.69 (m, 1H, Ar), 9.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.5, 21.2, 21.6, 26.5, 33.4, 47.2, 49.3, 50.5, 51.4, 58.4, 80.1, 125.1, 126.0, 126.9, 128.3, 129.4, 129.7, 130.2, 136.6, 161.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 341.1865, otrzymane 341.1872.



N-tlenek 1-(((1*S*,2*S*)-2-hydroksy-1,2-difenyloetylo)karbamoilo)izochinoliny (**220f**), czas reakcji: 5 dni; oczyszczanie metodą chromatografii

kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CH_2Cl_2 :MeOH, 20:1; wydajność: 30 mg (13%); żółte ciało stałe; t.t. 93–96°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -36.4$ (c 1.0, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.33$ (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH), 5.60 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H, CH), 7.08–7.24 (m, 10H, Ar), 7.53–7.65 (m, 3H, Ar), 7.72 (dd, $J = 6.9, 2.6$ Hz, 1H, Ar), 8.02 (d, $J = 7.3$ Hz,

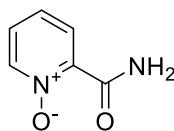
1H, Ar), 8.45–8.56 (m, 1H, Ar), 10.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 60.2, 76.2, 125.4, 126.2, 126.8, 126.9, 127.4, 127.7, 127.7, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.7, 129.1, 129.6, 129.9, 130.3, 132.1, 136.4, 137.0, 139.0, 140.1, 161.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 385.1552, otrzymane 385.1561.



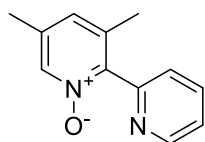
(*S*)-*N*-(1-hydrokso-3-metylobutan-2-ylo)izochinolino-1-karboksyamid (**221a**), czas reakcji: 72 h; oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywane z użyciem eluentu CHCl₃:MeOH, 12:1; wydajność: 35 mg (21%); żółtawe ciało stałe; t.t. 110–113°C; [α]_D²⁰ –40.8 (c 0.75, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.99–1.09 (m, 6H, 2 × CH₃), 2.09 (dq, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3.12 (br, s, 1H, OH), 3.76–3.92 (m, 2H, CH₂), 3.95–4.05 (m, 1H, CH), 7.58–7.71 (m, 2H, Ar), 7.72–7.76 (m, 1H, Ar), 7.76–7.82 (m, 1H, Ar), 8.42 (d, J = 5.5 Hz, 2H, Ar, NH), 9.51 (dd, J = 8.6, 0.6 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.9, 19.8, 29.4, 57.7, 64.4, 124.4, 126.8, 127.0, 127.8, 128.7, 130.6, 137.4, 140.2, 148.4, 167.1; HRMS obliczone dla C₁₅H₁₈N₂O₂ [M + H]⁺ 259.1443, otrzymane 259.1434.

11.10 Generalne procedury reakcji sprzęgania

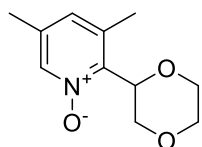
Metoda A: W oparciu o procedurę literaturową:⁶⁶ do zakręcaniej probówki odważono kolejno *N*-tlenek (0.81 mmol, 1 eq), Pd(OAc)₂ (13.1 mg, 5% mol), Ag₂CO₃ (0.447 g, 2.0 eq) na końcu dodając pirydynę (0.065 mL, 1 eq) oraz bezwodny 1,4-dioksan (1.62 mL). Otrzymany roztwór mieszano w temperaturze 120°C przez 4 dni. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do RT, rozcieńczono DCM i przesączono przez celit. Rozpuszczalnik odparowano, a produkty reakcji wyizolowano metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1.



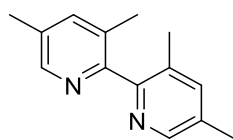
N-tlenek 2-karbamoilopirydyny (**187**), wydajność: 52 mg (45%); żółtawe ciało stałe; t.t. 155–157°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.39 (br, s, 1H, NH₂), 7.32–7.48 (m, 2H, Py), 8.27 (dd, J = 6.1, 1.2 Hz, 1H, Py), 8.40 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 10.77 (br, s, 1H, NH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 127.0, 127.9, 129.3, 140.8, 161.3; HRMS obliczone dla C₆H₆N₂O₂ [M + H]⁺ 139.0508, otrzymane 139.0507.



N-tlenek 3,5-dimetylo-2,2'-bipirydyny (**188**), wydajność: 28 mg (35%); żółto-pomarańczowa ciecz. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 7.08 (s, 1H, Py), 7.49 (ddd, J = 7.9, 5.0, 0.9 Hz, 1H, Py), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H, Py), 8.10 (s, 1H, Py), 8.58 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H, Py), 8.67 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.2, 19.8, 123.7, 124.7, 128.6, 129.6, 135.4, 135.5, 137.8, 138.1, 149.7, 149.9; HRMS obliczone dla C₁₂H₁₂N₂O [M + H]⁺ 201.1028, otrzymane 201.1039.

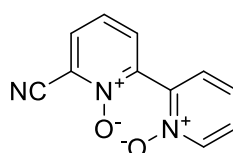


N-tlenek 2-(1,4-dioksan-2-ylo)-3,5-dimetylopirydyny 1-oxide (**189**),
wydajność: 6 mg (7%); żółto-pomarańczowa ciecz. ^1H NMR (400 MHz,
 CDCl_3): $\delta = 2.22$ (s, 3H, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.63 (dd, $J = 11.2, 10.2$ Hz,
1H, CH_2), 3.68–3.83 (m, 2H, CH_2), 3.87–3.95 (m, 2H, CH_2), 4.02 (dd, $J = 11.2, 2.9$ Hz, 1H,
 CH_2), 5.83 (dd, $J = 10.2, 2.9$ Hz, 1H, CH), 6.91 (s, 1H, Py), 7.99 (s, 1H, Py); HRMS obliczone
dla $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 210.1130, otrzymane 210.1120.

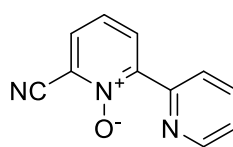


3,3',5,5'-tetrametylo-2,2'-bipiryduna (**190**), wydajność: 2 mg (2%); żółto-
pomarańczowa ciecz. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.16$ (s, 12H, 4 \times
 CH_3), 7.28 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H, Py), 7.43–7.48 (m, 2H, Py); ^{13}C NMR
(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.2, 19.8, 129.2, 129.8, 131.0, 135.3, 137.7$; HRMS obliczone dla
 $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 213.1392, otrzymane 213.1397.

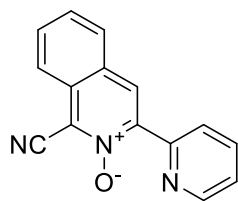
Metoda B: Zgodnie z przepisem literaturowym:⁵⁹ w zakręcaniej probówce odważono *N*-tlenek (1.06 mmol, 2.0 eq), K_2CO_3 (0.147 g, 1.06 mmol, 2.0 eq) oraz bromopochodną (0.532 mmol, 1.0 eq) i $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6 mg, 5% mol). Następnie pod przepływem argonu, dodano roztwór $\text{P}(\text{tBu})_3$ (8 μl , 6% mol) w 1.1 mL toluenu (w przypadku kiedy bromopochodna jest ciekłą dodawano ją przed dodaniem roztworu fosfiny). Tak otrzymany roztwór mieszano w RT przez 15 minut, po czym ogrzano do 120°C i utrzymywano w tej temperaturze przez 24h. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do RT i bezpośrednio oczyszczano metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu.



N,N'-ditlenek-6-cyjano-2,2'-bipirydyny (**197**), eluent CH_2Cl_2 :MeOH,
10:1; wydajność: 24 mg (20%); żółte ciało stałe; t.t. $198\text{--}201^\circ\text{C}$. ^1H NMR
(400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}7.43$ (m, 3H, Py), 7.62–7.68 (m, 1H, Py),
7.75 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, Py), 7.86 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H, Py), 8.32–8.37 (m, 1H, Py);
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 106.9, 111.6, 120.8, 123.6, 125.0, 127.3, 128.6, 131.7, 131.8,$
140.3, 141.7; HRMS obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 214.0616, otrzymane 214.0610.

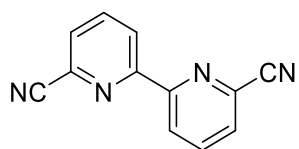


N-tlenek 6-cyjano-2,2'-bipirydyny (**191**), eluent heksan:aceton, 1:1;
wydajność: 6 mg (5%); białe ciało stałe. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta =$
7.36–7.42 (m, 2H, Py), 7.67 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H, Py), 7.82–7.88 (m,
1H, Py), 8.48 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H, Py), 8.70–8.76 (m, 1H, Py), 8.91 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H,
Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą⁵⁹.



N-tlenek 1-cyano-3-(pirydyn-2-ylo)izochinolinoliny (**192**), eluent heksan:aceton, 1:1; wydajność: 50 mg (23%); żółte ciało stałe; t.t. 192–194°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (ddd, *J*=7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.61–7.69 (m, 1H), 7.78 (ddd, *J*=8.5, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.71–8.78 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 111.7, 122.8, 124.8, 125.7, 128.1, 128.3, 129.0, 129.7, 130.3, 132.0, 136.5, 145.3, 148.6, 149.8; HRMS obliczone dla C₁₅H₉N₃O [M + H]⁺ 248.0824, otrzymane 248.0815.

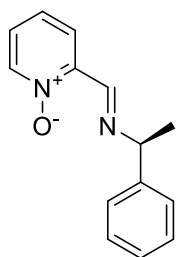
Metoda C: Na podstawie przepisu literaturowego:¹⁰⁴ pył cynkowy (47 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq) dodano do mieszającego się roztworu NiCl₂ (93.5 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq) i PPh₃ (0.76 g, 4.0 eq) w odgazowanym, bezwodnym DMF (15 mL). Całość ogrzano do 70°C i mieszano przez 3 h obserwując stopniową zmianę zabarwienia roztworu z niebieskiego, przez zielony i pomarańczowy, do czerwonego. Kiedy zabarwienie roztworu przyjęło kolor czerwony dodano roztwór 6-chloro-2-cyjanopirydyny (0.1 g, 0.72 mmol, 1.0 eq) w 0.8 mL DMF. Mieszanie kontynuowano w 50°C do dnia następnego. Po tym czasie reakcję zakończono wylewając ochłodzoną mieszaninę reakcyjną na 5 mL 10% roztworu amoniaku. Fazę wodną ekstrahowano DCM (3 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika produkty reakcji wyizolowano metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu heksan:AcOEt:CHCl₃, 1:1:1.



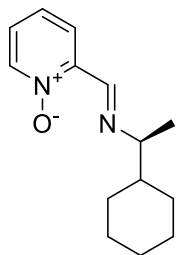
6,6'-dicyano-2,2'-bipirydyna, wydajność: 26 mg (30%); białe ciało stałe; t.t. 254–256°C (lit.²⁷¹ 245–250°C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.65 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H); HRMS obliczone dla C₁₂H₆N₄ [M + H]⁺ 207.0671, otrzymane 207.0660; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷¹

11.11 Generalna procedura otrzymywania nowych, chiralnych zasad Shiffa

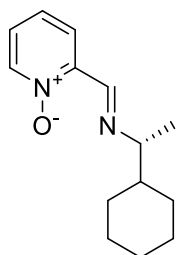
W oparciu o procedurę Frauenloba i współpracowników:²⁰⁰ do zakręcaniej probówki odważono *N*-tlenek 2-formylopirydyny (0.812 mmol, 1 eq) oraz aminę (0.812 mmol, 1 eq, 2 eq dla związków **208**, **209**) i dodano 1.85 mL bezwodnego toluenu. Dodano wcześniej zaktywowane sita molekularne 4Å (0.3 g), zawartość próbki przedmuchano argonem i szczelnie zakręcono. Następnie reakcję prowadzono w temperaturze 70°C przez 4 dni. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit i odparowano rozpuszczalnik, otrzymując przeważnie czysty produkt.



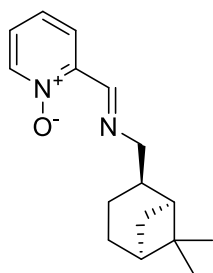
N-tlenek (S)-2-(((1-fenyletylo)imino)metylo)pirydyny (207a), wydajność: 0.183 g (91%); ciemnopomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6.4$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.58$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 4.69 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, N-CH), 7.23–7.28 (m, 3H, Ar), 7.30–7.36 (m, 2H, Ar), 7.37–7.42 (m, 2H, Py), 8.03–8.07 (m, 1H, Py), 8.16–8.20 (m, 1H, Py), 9.09 (s, 1H, N=CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.6, 70.3, 124.9, 125.6, 126.7, 126.8, 127.2, 128.6, 139.8, 144.3, 152.2$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 227.1184, otrzymane 227.1190.



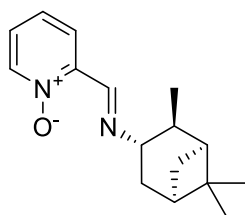
N-tlenek (S)-2-(((1-cykloheksyloetylo)imino)metylo)pirydyny (207b), wydajność: 0.161 g (99%); żółty olej o charakterystycznym zapachu; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +19.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ –1.02 (m, 2H, CH_2), 1.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.07–1.26 (m, 3H, CH_2), 1.39–1.54 (m, 1H, CH), 1.57–1.83 (m, 5H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.20 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H, N-CH), 7.19–7.30 (m, 2H, Py), 7.92–8.02 (m, 1H, Py), 8.12–8.22 (m, 1H, Py), 8.89 (s, 1H, N=CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.7, 26.3, 26.4, 26.6, 29.8, 29.9, 43.8, 72.0, 124.7, 125.6, 126.6, 139.8, 145.8, 151.5$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.1654, otrzymane 233.1649.



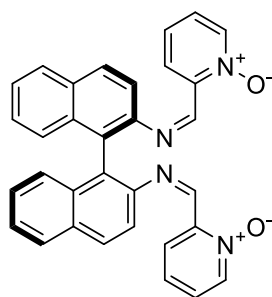
N-tlenek (S)-2-(((1-cykloheksyloetylo)imino)metylo)pirydyny (207c), wydajność: 0.157 g (76%); żółty olej o charakterystycznym zapachu; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -22.4$ (c 1.0, MeOH); dane spektroskopowe takie same jak dla izomeru (S) (207b).



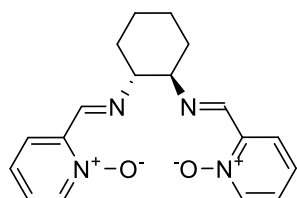
N-tlenek 2-(((1S,2R,5S)-6,6-dimetylobicyklo[3.1.1]heptan-2-ylo)metylo)imino)metylo)pirydyny (207d), wydajność: 0.218 g (99%); ciemnopomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -11.4$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ –0.89 (m, 2H, CH_2), 1.04 (s, 3H, CH_3), 1.18 (s, 3H, CH_3), 1.49–1.61 (m, 1H, CH), 1.82–2.00 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.31–2.39 (m, 1H, CH), 2.44 (ddd, $J = 9.6, 7.5, 1.8$ Hz, 1H, CH), 3.63–3.78 (m, 2H, N- CH_2), 7.21–7.29 (m, 2H, Py), 7.92–7.97 (m, 1H, Py), 8.16–8.20 (m, 1H, Py), 8.93 (s, 1H, N=CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5, 23.6, 26.3, 28.1, 33.7, 38.8, 41.5, 42.6, 44.5, 68.4, 124.5, 125.6, 126.7, 139.8, 145.7, 153.4$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 259.1810, otrzymane 259.1802.



N-tlenek 2-(((1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-2,6,6-trimetylobicyklo[3.1.1]heptan-3-ylo)imino)metylo)pirydyny (**207e**), wydajność: 0.170 g (96%); pomarańczowa, lepka ciecz; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -10.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 3H, CH_3), 1.82–1.90 (m, 2H, CH_2), 1.97 (s, $J = 5.6$ Hz, 1H, CH), 2.02–2.12 (m, 2H, CH_2), 2.28 (dddd, $J = 13.6, 9.9, 3.4, 2.1$ Hz, 1H, CH), 2.35–2.43 (m, 1H, CH), 3.61–3.72 (m, 1H, N–CH), 7.19–7.31 (m, 2H, Py), 7.98–8.07 (m, 1H, Py), 8.14–8.22 (m, 1H, Py), 8.85 (s, 1H, N=CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.9, 23.6, 28.0, 33.9, 35.7, 39.0, 41.7, 43.4, 47.5, 70.4, 124.8, 125.6, 126.5, 139.7, 145.9, 150.5$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 259.1810, otrzymane 259.1819.



(*R*)-*N,N'*-bis(1-okso-pirydyn-2-ylometyleno)-1,1'-binaftylo-2,2'-diimina (**208**), rekrytalizowany z toluenu, wydajność: 0.148 g (74%); żółto-brązowe ciało stałe; t.t. 138–140°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +41.8$ (c 1.0, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.99$ (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar), 7.24–7.31 (m, 6H, Ar), 7.38–7.47 (m, 2H, Ar), 7.52–7.59 (m, 2H, Ar), 7.71–7.83 (m, 2H, Ar), 7.88–7.96 (m, 2H, Ar), 7.97–8.10 (m, 4H, Ar), 9.15 (s, 2H, N=CH); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.8, 125.6, 125.7, 125.8, 126.9, 126.9, 127.1, 128.1, 129.6, 130.0, 132.6, 133.5, 139.6, 145.8, 151.5, 185.9$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 495.1821, otrzymane 495.1827.

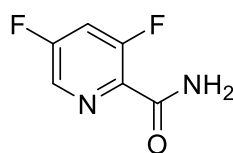


(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bis(1-oksyropydyn-2-ylometyleno)-1,2-diaminocykloheksan (**209**), wydajność: 0.183 g (74%); żółte ciało stałe; t.t. 170–171°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +66.7$ (c 1.00, MeOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.42$ –1.54 (m, 2H, CH_2), 1.65–1.92 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 3.51–3.61 (m, 2H, $2 \times \text{N-CH}$), 7.18–7.23 (m, 4H, Py), 7.86–7.93 (m, 2H, Py), 8.06–8.12 (m, 2H, Py), 8.88 (s, 2H, $2 \times \text{N=CH}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 24.3, 32.7, 74.0, 124.8, 125.8, 126.7, 128.3, 139.6, 153.3$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 325.1664, otrzymane 325.1667.

11.12 Charakterystyka pozostałych związków oraz procedury ich otrzymywania

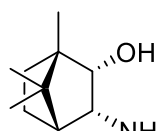
Mieszaninę 2-cyjano-3,5-difluropirydyny (0.2 g, 1.43 mmol, 1.0 eq) i H_2O_2 (30%, 0.3 mL, 2.0 eq) ochłodzono do 0°C i w tej temperaturze stopniowo wkraplano TFAA przez około 30 minut (0.3 mL, 1.5 eq). Następnie mieszaninę reakcyjną doprowadzono do RT i mieszano przez 48 h. P upływie tego czasu mieszaninę rozcieńczono AcOEt, przemyto solanką i fazę

organiczną suszono nad Na₂SO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1. Zamiast oczekiwanego *N*-tlenku 2-cyjano-3,5-difluoropirydyny wyizolowanym produktem reakcji okazał się być 3,5-difluoropikolinamid.

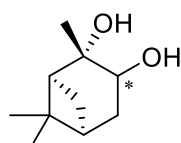


3,5-difluoropikolinamid (105), wydajność: 72 mg (32%); białe ciało stałe; t.t. 95–98°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.14 (br, s, 2H, NH₂), 7.04 (td, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H, Py), 8.06–8.16 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 103.5 (dd, J = 25, 22 Hz), 106.8 (m), 127.9, 128.0 (d, J = 41 Hz), 160.8 (dd, J = 43, 15 Hz), 163.5 (dd, J = 48, 15 Hz) HRMS obliczone dla C₆H₄F₂N₂O [M + H]⁺ 159.037, otrzymane 159.030.

W oparciu o procedurę literaturową:²⁰¹ do mieszającego się roztworu ketolu (**158**) lub diketonu (**155**) (5 mmol) w 2.5 mL absolutnego metanolu dodano ostrożnie roztwór amoniaku (NH₃(MeOH), 2 M, 30 mL, 60 mmol). Otrzymany roztwór mieszano w RT do dnia następnego. Po tym czasie dodano 7.5 mL absolutnego MeOH i mieszaninę ochłodzono do 0°C. W tej temperaturze dodawano porcjami, przez około 1 h, NaBH₄ (0.475 g, 12.5 mmol). Następnie usunięto łącznie lodowo-wodną i roztwór pozostawiono do mieszania do dnia kolejnego. Po odparowaniu metanolu do uzyskanej pozostałości dodano NaOH (1 M, 15 mL) i DCM (20 mL). Fazę organiczną przemyto dwukrotnie solanką i suszono nad Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt.

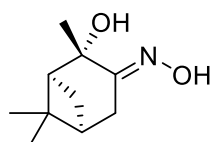


(1R,2S,3R,4S)-3-amino-1,7,7-trimetylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (157); wydajność: 0.630 g (75%); białe ciało stałe; [α]_D²⁰ –8.7 (c 0.52, MeOH) (lit.²⁰¹ [α]_D²⁰ –8.1 (c 0.52, MeOH)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.77 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃), 1.04 (s, 3H, CH₃), 0.95–1.06 (m, 2H, CH₂), 1.37–1.43 (m, 1H, CH), 1.54 (d, J = 4 Hz, 1H, CH), 1.67–1.73 (m, 1H, CH), 2.55 (br, s, 3H, OH, NH₂), 3.03 (d, J = 8 Hz, 1H, CH), 3.35 (d, J = 8 Hz, 1H, CH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.5, 21.3, 22.0, 27.0, 33.2, 46.7, 48.8, 53.5, 57.4, 79.1; HRMS obliczone dla C₁₈H₂₀N₄O₂ [M + H]⁺ 170.1545, otrzymane 170.1544; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁰¹



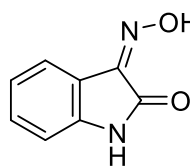
(1S,2S,5S)-2,3-Pinanodiol (159), wydajność: 0.876 g (87%); białe ciało stałe. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H, CH₂), 1.63 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H, CH₂), 1.85–1.90 (m, 2H, CH, OH), 2.02–2.19 (m, 1H, CH), 2.29–2.50 (m, 1H, CH), 3.30 (br, s, 1H, OH), 3.96–4.16 (m, 1H, O–CH); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷²

Zgodnie z procedurą literaturową:²¹¹ ketol (**158**, 1.0 g, 5.9 mmol, 1 eq)) rozpuszczono w 3 mL EtOH i do tak otrzymanego roztworu dodano mieszaninę $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.66 g, 8.3 mmol, 1.4 eq) i $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.35 g, 8.3 mmol, 1.4 eq) rozpuszczonych w 1 mL H_2O . Całość mieszano przez 6 dni, po czym odparowano etanol, dodano wody i fazę wodną ekstrahowano CHCl_3 (3 x 10 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 . Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano surowy produkt, który oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu heksan:AcOEt, 2:3.



Oksym (*1S,2S,5S,E*)-2-hydroksy-2,6,6-trimetylobicyklo[3.1.1]heptan-3-onu (**160**), wydajność: 0.720 g (66%); białe ciało stałe; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.84$ (s, 3H, CH_3), 1.29 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.56 (d, $J = 8$ Hz, 1H, CH), 1.93–2.02 (m, 2H, CH_2), 2.26–2.35 (m, 1H, CH), 2.63–2.80 (m, 2H, CH_2); dane spektroskopowe zgodne z literaturą²⁷³.

Według procedury Mo i współpracowników:²¹² izatynę (0.6 g, 4.1 mmol, 1 eq) oraz $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.35 g, 4.3 mmol, 1.06 eq) rozpuszczono w 10.2 mL H_2O . Całość mieszano w temperaturze wrzenia przez 0.5 h. Po tym czasie dodano CH_3COONa (0.661 g, 4.1 mmol, 1 eq) i reakcje prowadzono jeszcze przez kolejne 0.5 h. Następnie mieszaninę ochłodzono do RT i przesączono powstały osad, który wysuszono na powietrzu.

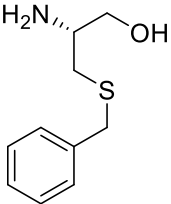


(*Z*)-3-(hydroksylimino)indolin-2-on (**162**), wydajność: 0.627 g (95%); żółte ciało stałe; t.t. 228°C (lit²⁷⁴. 232–233°C). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 6.84$ –6.90 (m, 1H, Ar), 7.02 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, Ar), 7.31 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, Ar), 7.95–8.02 (m, 1H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²¹²

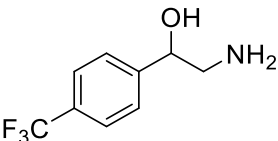
W oparciu o procedurę literaturową:²¹³ w kolbie dwuszyjnej odważono NaBH_4 (0.43 g, 11.4 mmol, 2.4 eq) i zawieszono w absolutnym THF (12.5 mL). Do zawiesiny dodano w jednej porcji S-benzyl-L-cysteinę (1.0 g, 4.73 mmol, 1.0 eq). Mieszaninę ochłodzono do 0°C i w tej temperaturze wkraplano z wkraplacza roztwór jodu (1.2 g, 4.73 mmol, 1 eq) w THF (4 mL). Po zakończeniu wkraplania i uwalnianiu się wodoru, mieszaninę doprowadzono do RT, a następnie reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 18 h. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono do RT i ostrożnie dodawano metanol do wyklarowania się zawiesiny. Całość mieszano przez 30 minut po czym odparowano rozpuszczalnik. W kolejnym kroku, uzyskaną pozostałość rozpuszczono w 20% roztworze KOH (9.5 mL) i mieszano przez 4 h. Następnie fazę wodną ekstrahowano DCM (6 x 10 mL), z zebranych faz organicznych odparowano

rozpuszczalnik,

a do otrzymanej pozostałości dodano 1 M HCl do uzyskania pH 2. Uzyskaną mieszaninę mieszano przez 30 minut po czym ekstrahowano ją DCM (3×10 mL). Fazę organiczną odrzucono, a fazę wodną zalkalizowano 20% roztworem NaOH i ekstrahowano ją DCM (6×10 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 , przesączono i odparowano rozpuszczalnik uzyskując oczekiwany aminoalkohol.

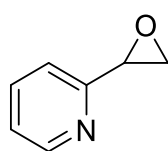
 (*S*)-benzyl-*L*-cysteinol (**164**), wydajność: 0.687 g (74%); jasnopomarańczowy olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -41.0$ (c 1.4, EtOH) (lit.²⁷⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -49.1=0$ (c 1.4, EtOH)). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.06$ (br, s, 3H, OH, NH_2), 2.26–2.40 (m, 1H, CH_2) 2.47–2.57 (m, 1H, CH_2), 2.88–2.96 (m, 1H, N–CH), 3.34 (dd, $J = 10.9, 6.6$ Hz, 1H, S– CH_2), 3.57 (dd, $J = 10.7, 4.0$ Hz, 1H, S– CH_2), 3.70 (s, 2H, PhCH_2 –S), 7.19–7.26 (m, 1H, Ar), 7.26–7.34 (m, 4H, Ar); HRMS obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NOS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 198.0953, otrzymane 198.0959; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷⁵

Zgodnie z procedurą Malkova i współpracowników:¹⁸⁵ do wygrzanej pod próżnią kolby sercowej odmierzone *p*-trifluorometylobenzaldehyd (0.5 mL, 3.66 mmol, 1 eq), następnie dodano TMSCN (0.685 mL, 5.475 mmol, 1.5 eq) oraz ZnI_2 (7.5 mg, 0.023 mmol, 0.6% mol). Całość mieszano w 50°C przez 21 h. Po tym czasie roztwór rozcieńczono 75 mL suchego THF i dodawano stopniowo *via cannula* do zawiesiny LiAlH_4 (0.83 g, 21.9 mmol, 6 eq) w THF (50 mL). Następnie reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia przez 4 h. Po tym czasie do mieszaniny ostrożnie dodawano roztwór Na_2SO_4 . Całość przesączono przez celit przemywając Et_2O . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano czysty aminoalkohol.

 2-amino-1-(4-(trifluorometylo)fenylo)etan-1-ol (**167**), wydajność: 0.751 g (99%); ciemnopomarańczowy olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (br, s, 3H, OH, NH_2), 2.75 (dd, $J = 12.8, 7.9$ Hz, 1H, N– CH_2), 2.99 (dd, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H, N– CH_2), 4.68 (dd, $J = 7.9, 3.7$ Hz, 1H, O–CH), 7.44 (m, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar), 7.57 (m, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁸⁵

Według procedury literaturowej:²⁷⁶ w kolbie odmierzone 1,4-dioksan (7 mL) i H_2O (24 mL), a następnie oddano 2-winylopirydynę (2.05 mL, 19 mmol, 1.0 eq) i AcOH (1.1 mL, 19 mmol, 1.0 eq). Do mieszającego się roztworu dodawano w 4 porcjach NBS (4×0.935 g, 21 mmol, 1.1 eq). Następnie reakcję prowadzono jeszcze przez 1 h, monitorując jej postęp za pomocą TLC. Po tym czasie dodano porcjami Na_2CO_3 (4.0 g, 38 mmol, 2.0 eq) i kontynuowano

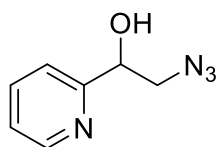
mieszanie jeszcze przez 3 h. W kolejnym kroku mieszaninę ekstrahowano AcOEt (3×10 mL), a zebrane fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 . Po przesączeniu i zagęszczeniu na wyparce obrotowej mieszaninę ochłodzono w celu wytrącenia NBS. Wytrącony osad odsączono, a przesącz odparowano otrzymując żądany produkt.



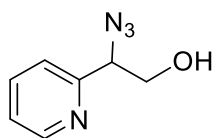
1-(2-pirydylo)oksiran (169), wydajność 1.83 g (80%), żółtawy olej. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.89\text{--}2.94$ (m, 1H, CH_2), $3.13\text{--}3.19$ (m, 1H, CH_2), 4.00 (dd, $J = 4.0, 2.4$ Hz, 1H, CH), $7.17\text{--}7.24$ (m, 2H, Py), 7.66 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, Py), $8.51\text{--}8.57$ (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷⁷

W oparciu o procedurę Cattoëna i Pericàsa:²⁷⁸ mieszaninę chlorku amonu (5.17 g, 48.7 mmol, 2.0 eq), azydku sodu (15.85 g, 243.5 mmol, 10.0 eq) oraz 1-(2-pirydylo)oksiranu (**169**, 2.95 g, 24.35 mmol, 1.0 eq) w absolutnym EtOH (61 mL) refluksowano przez noc. Po ochłodzeniu, mieszaninę rozdzielono pomiędzy 75 mL Et_2O i 75 mL H_2O . Fazę wodną ekstrahowano Et_2O (2×20 mL), a zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO_4 . Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika mieszaninę poreakcyjną oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 20:1.

W kolejnym etapie, roztwór substratu (**170**, 0.700 g, 4.26 mmol, 1.0 eq), trifenylofosfiny (1.68 g, 6.40 mmol, 1.5 eq) i wody (0.77 mL, 42.6 mmol, 10.0 eq) w THF (8.5 mL) mieszano w RT przez 24 h. Po tym czasie dodano po 12 mL Et_2O i 10% HCl. Po rozdzieleniu faz, fazę wodną przemyto Et_2O (2×8.5 mL), a następnie dodano 10% roztwór NaOH (24 mL). Fazę wodną ekstrahowano CH_2Cl_2 (20×10 mL), a zebrane fazy organiczne suszono nad Na_2SO_4 . Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano oczekiwany aminoalkohol (**172**).

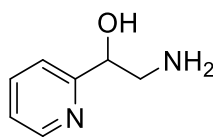


2-azydo-1-(pirydyn-2-ylo)etan-1-ol (170), wydajność: 0.700 g (18%); żółto-pomarańczowa ciecz. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.50$ (dd, $J = 12.5, 6.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.59 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H, CH_2), 4.92 (dd, $J = 6.1, 4.3$ Hz, 1H, CH), $7.22\text{--}7.29$ (m, 1H, Py), $7.30\text{--}7.36$ (m, 1H, Py), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, Py), $8.50\text{--}8.62$ (m, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 57.2, 72.3, 120.9, 123.2, 137.3, 148.5, 158.3$; HRMS obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 165.0776, otrzymane 165.0775.



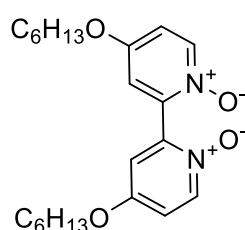
2-azydo-2-(pirydyn-2-ylo)etan-1-ol (171), wydajność: 0.430 g (11%); żółto-pomarańczowa ciecz. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.05$ (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH_2), 4.59 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH), $7.26\text{--}7.31$ (m, 1H, Py), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Py), 7.76 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Py), $8.50\text{--}8.60$ (m, 1H, Py); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl₃): δ = 65.3, 65.5, 122.5, 123.5, 137.6, 149.1, 157.2; HRMS obliczone dla C₇H₈N₄O [M + H]⁺ 165.0776, otrzymane 165.0773.

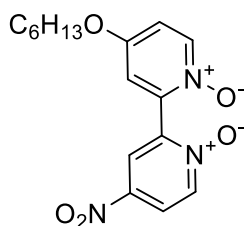


2-amino-1-(pirydyn-2-ylo)etan-1-ol (172), wydajność: 0.530 g (90%); jasnopomarańczowa, lepka ciecz. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.55 (br, s, 3H, OH, NH₂), 2.88 (dd, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 3.12 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 1H, CH₂), 4.72 (dd, J = 6.4, 3.7 Hz, 1H, CH), 7.19 (ddd, J = 7.4, 5.0, 0.8 Hz, 1H, Py), 7.29–7.39 (m, 1H, Py), 7.68 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, Py), 8.43–8.58 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 48.6, 73.8, 120.6, 122.6, 136.9, 148.4, 160.4; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁷⁹

Zgodnie z procedurą literaturową:²¹⁵ do kolby dwuszyjnej odmierzone heksanol (3 mL, 23.6 mmol, 3.0 eq) i rozpuszczono go w suchym DMSO (11 mL). Następnie dodano wodorku sodu (0.839 g – 0.500 g, 22 mmol, 2.8 eq po odmyciu z 60% suspensji) zawieszony w suchym THF (5 mL). Mieszaninę utrzymywano w 40°C przez 2.5 h. Po upływie tego czasu dodano z wkraplacza 1,1'-ditlenku-4,4'- dinitrobipirydyli (2.2 g, 7.9 mmol, 1.0 eq) rozpuszczonego w DMSO (23 mL). Po 20 minutach od zakończenia wkraplania temperaturę zwiększono do 60°C. Po 2.5 godziny mieszaninę reakcyjną ostudzono, a następnie wylano ją na lód. Po roztopieniu się lodu otrzymaną zawiesinę przesączono przez sączek papierowy. Otrzymany osad rozpuszczono w DCM i przemywano kilkakrotnie wodą. Fazę organiczną suszono nad Na₂SO₄, a po odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt przekrystalizowano na gorąco z toluenu.

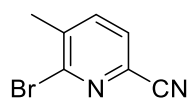


N,N'-ditlenek 4,4'-bis(heksyloksy)-2,2'-bipirydyny (**179**), wydajność: 0.640 g (21%); brązowe ciało stałe; t.t. 157-161°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.86–0.90 (t, J = 8 Hz, 6H, 2 × CH₃), 1.28–1.32 (m, 8H, 4 × CH₂), 1.41–1.46 (m, 4H, 2 × CH₂), 1.74–1.80 (m, 4H, 2 × CH₂), 4.01–4.04 (t, J = 6 Hz, 4H, 2 × O-CH₂), 6.86-6.89 (dd, J = 4 Hz, 2H, Py), 7.40–7.41 (d, J = 4 Hz, 2H, Py), 8.19–8.21 (d, J = 8 Hz, 2H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 25.6, 28.8, 31.5, 69.4, 113.8, 113.9, 140.9, 142.2, 157.0; HRMS obliczone dla C₂₂H₃₂N₂O₄ [M + H]⁺ 389.2440, otrzymane 389.2437.



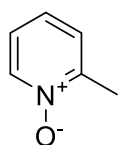
N,N'-ditlenek 4-(heksyloksy)-4'-nitro-2,2'-bipirydyny, żółte ciało stałe; t.t. 152-154°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85–0.89 (t, J = 8 Hz, 3H, CH₃), 1.25–1.31 (m, 4 H, 2 × CH₂), 1.37–1.45 (m, 2H, CH₂), 1.74–1.81 (m, 2H, CH₂), 3.98–4.01 (t, J = 4 Hz, 2H, O-CH₂), 6.92-6.94 (dd, J = 4 Hz, 1H, Py), 7.12-7.13 (d, J = 4 Hz, 1H, Py), 8.13-8.15 (dd, J = 4 Hz, 1 H, Py), 8.21-8.22 (d, J = 4 Hz, 1 H, Py), 8.34-8.36 (d, J = 8 Hz, 1H, Py), 8.51 (d, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.1, 22.6, 25.6, 28.8, 31.5, 69.6, 113.8, 114.2, 120.8, 123.5, 140.7, 140.9, 141.0, 141.5, 143.4, 156.9. HRMS obliczone dla C₁₆H₁₉N₃O₅ [M + H]⁺ 334.1403, otrzymane 334.1402.

Zgodnie z procedurą literaturową:³⁹ do roztworu *N*-tlenku 2-bromo-3-metylopirydyny (0.460 g, 2.45 mmol, 1.0 eq) w suchym DCM (5.7 mL) dodano trifluorosulfonian metylu (0.30 mL, 2.67 mmol, 1.1 eq) w 0°C, pod przepływem argonu. Mieszaninę doprowadzono do RT i mieszano przez 2h. Po upływie tego czasu odparowano rozpuszczalnik i otrzymaną pozostałość wysuszono po próżni. Otrzymany osad rozpuszczono w DMF (5.7 mL) i w 0°C dodano NaCN (0.180 g, 3.67 mmol, 1.5 eq). Mieszaninę ponownie doprowadzono do RT i mieszano przez 2 dni. Następnie podzielono ją pomiędzy AcOEt, a nasycony roztwór NaHCO₃. Fazę wodną ekstrahowano AcOEt (3 × 10 mL), a zebrane fazy organiczne suszono nad Na₂SO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu CHCl₃:heksan:AcOEt, 1:1:1.

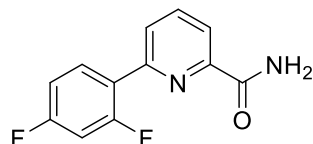


6-bromo-2-cyano-5-metylopirydyna (**203**), wydajność: 0.117 g (24%); żółtawe ciało stałe; t.t. 138–139°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.47 (s, 3H, CH₃), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Py), 7.64 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.7, 116.1, 127.6, 131.0, 139.1, 140.6, 145.7; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.³⁹

W oparciu o procedurę literaturową:²⁸⁰ do AcOH (4.40 mL, 7.0 eq) dodano 2-pikolinę (1.0 g, 11 mmol, 1.0 eq) oraz 30% roztwór H₂O₂ (2.25 mL, 2.0 eq). Całość mieszano w 80°C przez 72 h. Po tym czasie mieszaninę zatężono na wyparce obrotowej i dodano nasycony roztwór NaHCO₃ do uzyskania obojętnego pH. Fazę wodną ekstrahowano DCM (30 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO₄, a po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano czysty produkt.

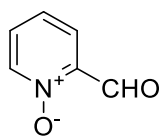


N-tlenek 2-metylopirydyny (**205**), wydajność: 1.0 g (84%), żółtawa ciecz; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.51$ (s, 3H, CH₃), 7.10–7.21 (m, 2H, Py), 7.22–7.28 (m, 1H, Py), 8.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁸⁰



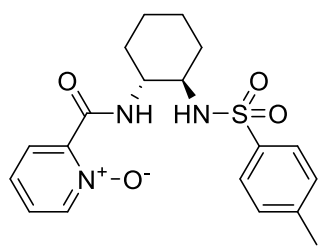
6-(2,4-difluorofenyl)picolinamid (**135**), związek wyizolowany po próbie otrzymania *N*-tlenku 2-cyjano-6-(2,4-difluorofenyl)pirydyny, wydajność: 36 mg (92%), białe ciało stałe; t.t. 184–187°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.83$ (br, s, 1H, NH₂), 6.94 (ddd, $J = 11.2, 8.6, 2.4$ Hz, 1H, Py), 6.99–7.06 (m, 1H, Py), 7.88–8.01 (m, 3H, Ar), 8.17 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 104.7$ (dd, $J = 26, 25$ Hz), 112.1 (dd, $J = 21, 3$ Hz), 121.3, 126.9 (d, $J = 9$ Hz), 132.0 (dd, $J = 9, 4$ Hz), 138.1, 149.5, 151.4 (d, $J = 3$ Hz), 159.5 (d, $J = 12$ Hz), 162.2 (dd, $J = 21, 12$ Hz), 164.8 (d, $J = 12$ Hz), 166.7; HRMS obliczone dla $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 235.0683, otrzymane 235.0679.

W oparciu o procedurę Dykera i współpracowników:²⁸¹ do mieszaniny *N*-tlenku 2-metylopirydyny (1.0 g, 9.16 mmol) i SeO_2 (1.22 g, 11 mmol, 1.2 eq) dodano pirydynę (7.7 mL) i refluksowano pod przepływem argonu do dnia następnego. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez celit, odparowano rozpuszczalnik i oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1.



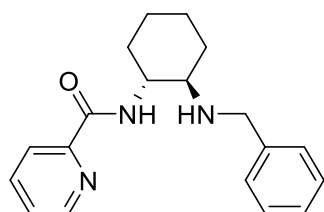
N-tlenek 2-formylopirydyny (**206**), wydajność: 0.525 g (46%); żółtawe ciało stałe; t.t. 62–63°C (lit.²⁸² 63–65°C). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.29$ –7.33 (m, 1H, Py), 7.45–7.47 (m, 1H, Py), 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Py), 8.20 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, Py), 10.62 (s, 1H, CHO); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁸²

Na podstawie procedury Bhora i współpracowników:²¹⁶ w kolbie odważono imidazolinowy substrat (**173**, 54 mg, 0.248 mmol, 1.0 eq) i DMAP (91 mg, 0.756 mmol, 3.0 eq) oraz dodano CH_2Cl_2 (3.8 mL). Mieszaninę ochłodzono do 0°C i w tej temperaturze, w jednej porcji dodano chlorek *p*-toluenosulfonylu (0.118 g, 0.621 mmol, 2.5 eq). Mieszaninę doprowadzono do RT i mieszano do dnia następnego. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a otrzymaną pozostałość podzielono pomiędzy roztwór NH_4Cl i AcOEt. Fazę wodną ekstrahowano AcOEt (2×5 mL), a zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO_4 . Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, 10:1.



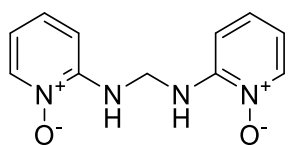
N-tlenek 2-(((1*R*,2*R*)-2-((4-metylofenylo)sulfonamido)cykloheksylo)karbamoilo)pirydyny (**182**), wydajność: 36 mg (37%); żółtawe ciało stałe; t.t. 173–176°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –38.6 (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14–1.31 (m, 2H, CH₂), 1.31–1.51 (m, 2H, CH₂), 1.59–1.83 (m, 2H, CH₂), 1.88–1.99 (m, 1H, CH₂), 2.16 (s, 3H, CH₃), 2.16–2.27 (m, 1H, CH₂), 3.01–3.16 (m, 1H, N–CH), 3.72–3.91 (m, 1H, N–CH), 5.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, O₂S–NH), 6.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.36–7.50 (m, 2H, Py), 7.51–7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 8.11 (dd, *J* = 6.3, 1.1 Hz, 1H, Py), 8.28 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H, Py), 11.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, OC–NH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5, 24.4, 24.6, 32.1, 35.2, 52.3, 60.6, 126.7, 126.9, 127.4, 129.1, 129.1, 138.3, 139.9, 140.4, 142.2, 161.0; HRMS obliczone dla C₁₉H₂₃N₃O₄S [M + H]⁺ 390.1487, otrzymane 390.1484.

Na podstawie procedury Bhora i współpracowników:²¹⁶ do roztworu imidazolinowego substrat (**175**, 76 mg, 0.378 mmol, 1.0 eq) w THF (9.2 mL) dodano NaH (60 mg – 36 mg, 4.0 eq po odmyciu z 60% suspensji) w 0°C. Po 15 minutach dodano powoli bromek benzylu (0.090 mL, 0.756 mmol, 2.0 eq). Mieszaninę doprowadzono do RT i mieszano do dnia następnego. Po tym czasie reakcję zakończono dodając H₂O (4 mL) i fazę wodną ekstrahowano DCM (2 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na tlenku glinu elując chloroformem.



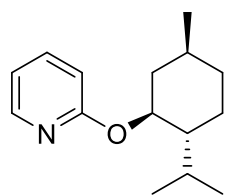
N-((1*R*,2*R*)-2-(benzyloamino)cykloheksylo)pikolinamid (**183**), wydajność: 24 mg (21%); pomarańczowy olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –28.6 (c 0.82, MeOH) (lit.¹⁸⁸ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –30.0 (c 0.5, MeOH)). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.20–2.32 (m, 8H, 4 × CH₂), 3.44–3.56 (m, 1H, N–CH), 3.59–3.72 (m, 1H, C(O)NH–CH), 4.28 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, PhCH₂), 4.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, PhCH₂), 7.14–7.30 (m, 5H, Ar), 7.42–7.49 (m, 1H, Py), 7.49–7.62 (m, 1H, Py), 7.93–8.00 (m, 1H, Py), 8.48–8.65 (m, 1H); HRMS obliczone dla C₁₉H₂₃N₃O [M + H]⁺ 390.1487, otrzymane 390.1484; dane spektroskopowe zgodne z literaturą.¹⁸⁸

W oparciu o procedurę Mlostonia i współpracowników:²³² roztwór *N*-tlenku 2-aminopirydyny (0.220 g, 2.0 mmol, 1.0 eq) i formaldehydu (37%, 0.20 mL, 2.0 mmol, 1.0 eq) w 40 mL toluenu ogrzewano w aparacie Deana-Starka do momentu zaprzestania wydzielania się wody (0.12 mL, 4 h). Po doprowadzeniu mieszaniny do RT, odparowano rozpuszczalnik otrzymując czysty produkt.



N,N'-(1-okso-2-pyridylamino)metan (**211**), wydajność: 0.224 g (97%); brązowe ciało stałe; t.t. 239–243°C. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD+D₂O): δ = 6.45 (s, 2H, CH₂), 8.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Py), 8.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Py), 8.83–8.96 (m, 2H, Py), 9.45 (d, J = 6.7 Hz, 2H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 49.2, 108.3, 113.3, 131.4, 137.6, 149.5; HRMS obliczone dla C₁₁H₁₂N₄O₂ [M + H]⁺ 233.1039, otrzymane 233.1037.

Na podstawie procedury literaturowej:²³³ do zawiesiny NaH (0.200 g – 0.120 g, 5 mmol, 5.0 eq po odmyciu z 60% suspensji) w DMSO (2.5 mL) dodano D-(+)-mentol (0.156 g, 1 mmol, 1.0 eq) i mieszano przez godzinę w RT. Po tym czasie dodano 2-bromopirydynę (0.143 mL, 1.5 mmol, 1.5 eq) i reakcję prowadzono w 90°C przez 24 h. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano ostrożnie H₂O (5 mL) i fazę wodną ekstrahowano DCM (5 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne przemyto solanką i suszono nad Na₂SO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano czysty produkt.



2-(((1*S*,2*R*,5*S*)-2-izopropyl-5-metylcykloheksyl)oksy)pirydyna (**213**), wydajność: 0.100 g (43%); brązowe igły; t.t. 96–98°C; [α]_D²⁰ +108.6 (c 0.37, CHCl₃) (lit.²⁸³ dla enancjomeru [α]_D²⁰ –110.7 (c 0.994, CHCl₃)). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.87 (d, J = 3.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.89 (d, J = 3.1 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.90–0.94 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.94–1.02 (m, 1H, CH₂), 1.05–1.13 (m, 1H, CH₂), 1.43–1.52 (m, 1H, CH₂), 1.52–1.62 (m, 1H, CH), 1.63–1.74 (m, 2H, CH₂) 1.96–2.09 (m, 1H, CH) 2.12–2.22 (m, 1H, CH₂), 4.96 (td, J = 10.7, 4.3 Hz, 1H, O–CH), 6.60–6.68 (m, 1H, Py), 6.77 (ddd, J = 7.1, 5.0, 1.1 Hz, 1H, Py), 7.46–7.55 (m, 1H, Py), 8.08–8.14 (m, 1H, Py); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 16.7, 20.9, 22.2, 23.8, 26.4, 31.4, 34.6, 42.7, 47.8, 74.5, 111.5, 116.2, 138.6, 147.0, 163.9; HRMS obliczone dla C₁₅H₂₃NO [M + H]⁺ 243.1858, otrzymane 243.1859.

Rozdział 12

Reakcje katalityczne i charakterystyka związków

12.1 Reakcja katalitycznego allilowania aldehydów allilotrchlorosilanem

Na podstawie procedury literaturowej Chai i współpracowników:¹³⁸ w wysuszonym pod próżnią naczyniu Schlenka umieszczono DIPEA (0.525 mL, 3.0 mmol, 5.0 eq), organokatalizator (0.009 mmol, 1.5% mol), aldehyd (0.60 mmol, 1.0 eq) i całość uzupełniono CH₃CN (3.0 mL). Mieszaninę schłodzono do -40°C, dodano allilotrchlorosilan (0.120 mL, 0.705 mmol, 1.175 eq) i mieszano w tej temperaturze przez 6 h. Po tym czasie reakcję zakończono dodając nasycony roztwór NaHCO₃ (7.5 mL), a fazę wodną ekstrahowano AcOEt (3 × 7.5 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO₄. Przesączono, rozpuszczalnik odparowano i po oczyszczeniu metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu otrzymano oczekiwane alkohole homoallilowe, których dane spektroskopowe przedstawione poniżej są zgodne z literaturą.^{284,285}

(S)-1-fenylobut-3-en-1-ol, eluent heksan:AcOEt, 9:1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.05 (br, s, 1H, OH), 2.45–2.57 (m, 2H, CH₂), 4.71–4.75 (m, 1H, -CH-OH), 5.12–5.19 (m, 2H, =CH₂), 5.77–5.86 (m, 1H, -CH=), 7.26–7.32 (m, 1H, Ar), 7.34–7.37 (m, 4H, Ar); HPLC (Chiralpak AS-H, *n*-heksan:*i*-PrOH, 99:1, 0.6 mL/min, λ = 220 nm), t_R = 30.3 min, t_S = 33.4 min (główny).

(S)-1-(4-Nitrofenylo)but-3-en-1-ol, eluent heksan:AcOEt, 3:1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.50–2.42 (m, CH₂), 2.48 (s, 1H, OH), 2.59–2.53 (m, 1H, CH₂), 4.86 (dd, 1H, J = 4, 8 Hz, -CH-OH), 5.20–5.15 (m, 2H, =CH₂), 5.84–5.73 (m, 1H, -CH=), 7.53 (d, 2H, J = 9.0 Hz, Ar), 8.19 (d, 2H, J = 8 Hz, Ar); HPLC (Chiralcel OB-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 20:1, 0.5 mL/min, λ = 254 nm), t_S = 42.0 min (główny), t_R = 46.9 min.

(S)-1-(Naphthalen-1-yl)but-3-en-1-ol, eluent heksan:AcOEt, 3:1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 1H, OH), 2.61–2.53 (m, 1H, CH₂), 2.77–2.70 (m, 1H, CH₂), 5.22–5.14 (m, 2H, =CH₂), 5.48 (q, 1H, J = 4 Hz, -CH-OH), 5.95–5.84 (m, 1H, -CH=), 7.52–7.41 (m, 3H, Ar), 7.63 (d, 1H, J = 8 Hz, Ar), 7.76 (d, 1H, J = 8 Hz, Ar), 7.88–7.83 (m, 1H, Ar), 8.06–8.01 (m, 1H, Ar); HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 95:5, 0.8 mL/min, λ = 254 nm), t_S = 13.9 min (główny), t_R = 25.3 min.

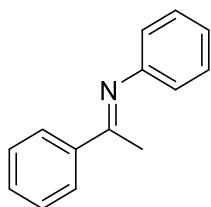
(S)-1-(Naftalen-2-yl)but-3-en-1-ol, eluent heksan:AcOEt, 3:1, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (br s, 1H, OH), 2.62–2.52 (m, 2H, CH₂), 4.87 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H, -CH-OH),

5.19–5.12 (m, 2H, =CH₂), 5.86–5.76 (m, 1H, –CH=), 7.49–7.43 (m, 3H, Ar), 7.82–7.78 (m, 4H, Ar); HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 9:1, 0.75 mL/min, λ = 254 nm), t_S = 12.6 min (główny), t_R = 14.2 min.

12.2 Reakcja katalitycznej redukcji iminy trichlorosilanem

Synteza iminowego substratu

Zgodnie z procedurą literaturową:¹⁰⁶ w kolbie odważono iminę (39 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) i organokatalizator (0.04 mmol, 20% mol). Pod przepływem argonu dodano CH₂Cl₂ (3 mL), a następnie HSiCl₃ (0.040 mL, 0.40 mmol, 2.0 eq). Kolbę zatkało szczelnie septum i mieszano przez 24 h. Po tym czasie do roztworu dodano ostrożnie nasycony roztwór NaHCO₃ i fazę wodną ekstrahowano CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Zebrane fazy organiczne przemyto solanką i suszono nad MgSO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano oczekiwany produkt, którego dane spektroskopowe przedstawione poniżej są zgodne z literaturą.¹⁰⁶



N-fenylo-*N*-(1-fenyloetylo)amina, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 4.49 (q, J = 6.7 Hz, 1H, N–CH), 6.46–6.57 (m, 2H, Ar), 6.65 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H, Ar), 7.05–7.13 (m, 2H, Ar), 7.19–7.25 (m, 1H, Ar), 7.29–7.35 (m, 2H, Ar), 7.35–7.41 (m, 2H, Ar); HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 98:2, 1.0 mL/min, λ = 254 nm), t_S = 10.7 min (główny), t_R = 12.9 min.

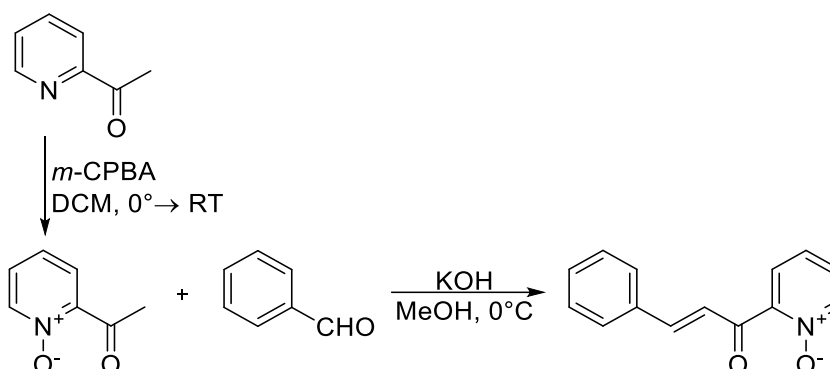
12.3 Reakcja Henry'ego (nitroaldolowa) katalizowana kompleksami miedzi(II)

Zgodnie z procedurą literaturową: roztwór Cu(OAc)₂·H₂O (10 mg, 0.05 mmol, 10% mol) i liganda (0.06 mmol, 12% mol) w 1 mL izopropanolu mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę. Po tym czasie dodano benzaldehyd (0.051 mL, 0.5 mmol, 1.0 eq) i *i*-PrOH (1 mL). Mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0°C, a następnie dodano nitrometan (0.270 mL, 5.0 mmol, 10 eq). Reakcję prowadzono przez 3 lub 6 dni w temperaturze 0–5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączono przez żel krzemionkowy eluując chloroformem, a po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymany produkt zidentyfikowano za pomocą ¹H NMR.²⁸⁶

1-fenylo-2-nitroetan-1-ol, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.81 (br, s, 1H, OH), 4.51 (dd, J = 4, 8 Hz, 1H, –CH₂–NO₂), 4.61 (dd, J = 8, 16 Hz, 1H, –CH₂–NO₂), 5.46 (d, J = 8 Hz, 1H, –CH–OH), 7.36–7.42 (m, 5H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą;²⁸⁶ HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH, 9:1, 1.0 mL/min, λ = 225 nm), t_R = 16.5 min, t_S = 19.8 min.

12.4 Reakcja formalnej [3+3] annulacji

Synteza *N*-tlenkowego enonu



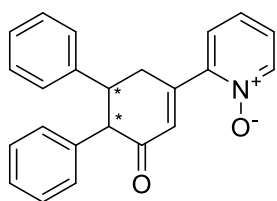
N-tlenek 2-acetylopirydyny otrzymano wg procedury opisanej w rozdziale 11.7, czas reakcji: 72 h, *m*-CPBA dodawany w formie stałej, w kilku porcjach, produkt oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu wykonywanej z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1; wydajność 0.580 g (42%); pomarańczowa ciecz. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.79 (s, 3H, CH₃), 7.26–7.32 (m, 1H, Py), 7.32–7.38 (m, 1H, Py), 7.68 (dd, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H, Py), 8.17–8.21 (m, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁸⁷

Zgodnie z procedurą literaturową:²⁸⁸ do mieszaniny *N*-tlenku 2-acetylopirydyny (0.580 g, 4.2 mmol, 1.0 eq) i benzaldehydu (0.85 mL, 8.4 mmol, 2.0 eq) w MeOH (21 mL) dodano roztwór KOH (1 M, 0.85 mL) w 0°C. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze przez 24 h. Następnie reakcję zakończono neutralizując mieszaninę reakcyjną roztworem HCl (2 M, 0.41 mL). Dodano H₂O (40 mL) i mieszaninę ekstrahowano DCM (3 × 30 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad Na₂SO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu CH₂Cl₂:MeOH, 10:1.

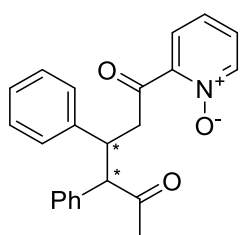
N-tlenek (*E*)-2-(3-fenylakryloylo)pirydyny, wydajność: 0.770 g (81%), żółto-pomarańczowe ciało stałe; t.t. 104–105°C (lit.²⁸⁸ 104–105°C). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32–7.42 (m, 5H, Ar), 7.59 - 7.66 (m, 2H, Py), 7.66–7.74 (m, 2H, Py, =CH), 7.76–7.84 (m, 1H, =CH), 8.27 (dd, J = 6.1, 0.9 Hz, 1H, Py); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁸⁸

W oparciu o procedurę Xu i współpracowników:⁷⁹ w zakręconej próbówce odważono *N*-tlenek (*E*)-2-(3-fenylakryloylo)pirydyny (67.5 mg, 0.30 mmol, 1.0 eq), katalizator (0.06 mmol, 20% mol) i dodano rozpuszczalnik (1 mL). Do mieszaniny dodano następnie roztwór

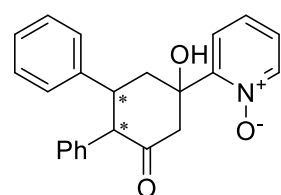
ketonu (48 mg, 0.36 mmol, 1.2 eq) w toluenie (0.2 mL) oraz wodę (5 μ L). Całość mieszano w 35°C przez 6 dni po czym do mieszaniny reakcyjnej dodano silikażelu (0.540 g) i mieszano w temperaturze 90°C przez 24 h. Następnie mieszaninę reakcyjną oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu AcOEt: MeOH, 5:1.



N-tlenek 2-(3-okso-4,5-difenylo-cycloheks-1-en-ylo)pirydyny (III), brązowa, lepka ciecz; $[\alpha]_D^{20} = -12.4$ (c 1.0, CHCl_3) dla 65% ee. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.21$ (dd, $J = 17.7, 4.3$ Hz, 1H, CH_2), 3.34 (ddd, $J = 17.8, 11.1, 2.6$ Hz, 1H, CH_2), 3.75 (ddd, $J = 12.5, 11.2, 4.4$ Hz, 1H, CH), 3.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CH), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, =CH), 6.95–7.00 (m, 2H, Py), 7.03–7.19 (m, 8H, Ar), 7.26–7.37 (m, 3H, Py, Ar), 8.21–8.25 (m, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 35.6, 48.4, 60.1, 126.1, 126.2, 126.2, 126.8, 126.9, 127.7, 128.3, 128.4, 129.4, 130.4, 137.7, 140.6, 141.6, 148.8, 153.8, 199.1$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 342.1494, otrzymane 342.1488; HPLC (Chiralcel AD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 8:2, 1.0 mL/min, $\lambda = 231$ nm), $t = 46.3$ min (główny), $t = 68.6$ min.



N-tlenek 2-(5-okso-3,4-difenylo-heksanoilo)pirydyny (I), yield: 13 mg (12%), ciemna, lepka ciecz ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.82$ (s, 3 H, CH_3), 3.08 (dd, $J = 16.8, 4.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.55 (dd, $J = 16.8, 10.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.05–4.16 (m, 2H, 2xCH), 6.89 (dd, $J = 7.8, 2.0$ Hz, 1H, Py), 6.97–7.05 (m, 2H, Py), 7.10–7.20 (m, 5H, Ar), 7.28–7.41 (m, 5H, Ar), 8.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, Py); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.5, 43.7, 46.9, 65.3, 125.4, 126.4, 126.8, 127.4, 128.3, 128.4, 129.0, 129.1, 136.1, 140.0, 142.3, 146.8, 196.8, 206.7$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 360.1600, otrzymane 360.1610.



N-tlenek 2-(1-hydroksy-3-okso-4,5-difenylo-cycloheksylo)pirydyny, yield: 11 mg (10%), żółta, lepka ciecz; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.66$ (br s, 1H, OH), 2.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.07 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.81 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.99 (td, $J = 10.2, 3.7$ Hz, 1H, CH), 5.23 (dd, $J = 12.8, 10.2$ Hz, 1H, CH_2), 5.64 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CH), 6.68 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.72–6.78 (m, 1H), 6.89–6.95 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20–7.23 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 2H), 7.53–7.56 (m, 2H), 7.74–7.81 (m, 2H), 8.17 (dd, $J = 6.4, 0.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 41.5, 41.6, 56.5, 76.2, 95.8, 123.7, 124.8, 125.3, 126.9, 127.2, 127.9, 128.1, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 139.6, 140.0, 141.7, 146.4, 150.7, 198.9$; HRMS obliczone dla $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 360.1600, otrzymane 360.1590.

12.5 Pozostałe reakcje katalityczne

Reakcja typu Passeriniego

Zgodnie z procedurą literaturową:²⁴² do wysuszonego pod próżnią naczynia Schlenka odmierzone benzaldehyd (0.102 mL, 1.0 mmol, 1.0 eq), dodano organokatalizator (0.03 mmol, 3% mol i uzupełniono suchym DCM (0.5 mL). Całość ochłodzono do -78°C i w tej temperaturze dodano DIPEA (0.040 mL, 0.23 mmol, 0.23 eq) i SiCl_4 (1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq, 1 M roztwór w DCM). Następnie roztwór izocyjanku *t*-Bu-NC w DCM (0.133 mL, 1.2 mmol, 1.2 eq w 0.87 mL) dodawano kroplami przez 4 h, po czym mieszano jeszcze 2 h w tej temperaturze. Po tym czasie dodano techniczny kompleks $\text{BH}_3\text{-NH}_3$ (46.5 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq) i mieszano w RT przez noc. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono DCM (10 mL) i dodano roztwór NaHCO_3 (20 mL, 10% wt). Całość mieszało przez 30 minut, a wytrącony osad odsączono przemywając go DCM (20 mL). Przesącz przeniesiono do rozdzielacza, a po rozdzieleniu faz, fazę wodną ekstrahowano DCM (2×10 mL). Zebrane fazy organiczne suszono nad MgSO_4 . Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na silikażelu z użyciem eluentu AcOEt:heksan: Et_3N , 9:1:0.5.

2-(tert-butyloamino)-1-fenyletan-1-ol, wydajność: 0.118 g (61%); żółtawe ciało stałe; t.t. $87\text{--}89^{\circ}\text{C}$ (lit.²⁸⁹ $86\text{--}87^{\circ}\text{C}$); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +4.0$ (c 1.0, CHCl_3) (lit.²⁴² $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -79.8$ (c 1.0, CHCl_3) dla 99% ee (*R*)). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.49 (br, s, 2H, OH, NH), 2.57–2.64 (m, 1H, CH_2), 2.87–2.95 (m, 1H, CH_2), 4.59–4.67 (m, 1H, O–CH), 7.23–7.29 (m, 1H, Ar), 7.30–7.39 (m, 4H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą.²⁴²

Reakcja redukcji acetofenonu trichlorosilanem

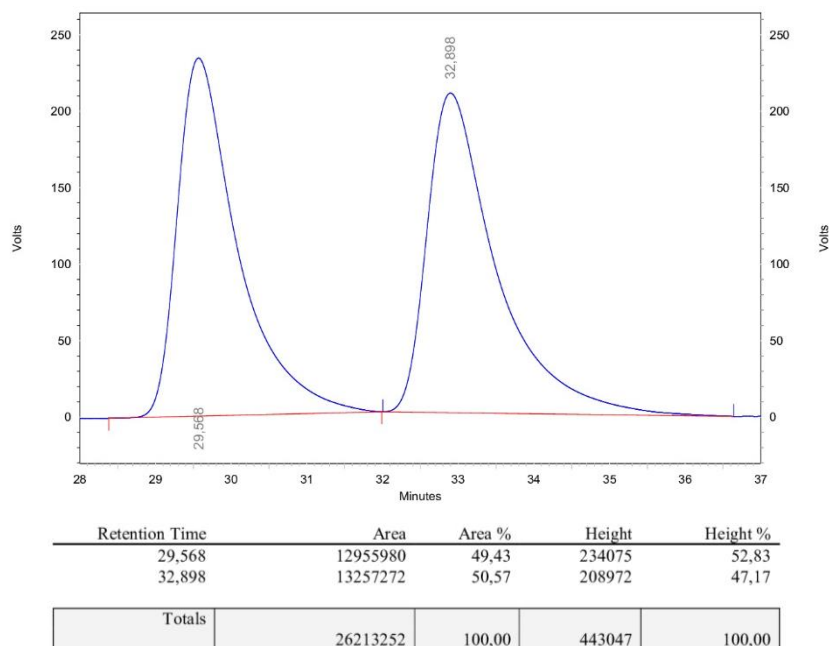
Na podstawie procedury literaturowej:¹⁸⁴ trichlorosilan (0.0645 mL, 0.63 mmol, 2.1 eq) dodano powoli do roztworu organokatalizatora (0.06 mmol, 20% mol) i acetofenonu (0.035 mL, 0.30 mmol, 1.0 eq) w suchym DCM (1.5 mL) w 0°C , pod przepływem argonu. Następnie kolbę szczelnie zatkało korkiem, zaparafilowano i mieszano w temperaturze -20°C przez 24h. Po tym czasie do roztworu dodano ostrożnie nasycony roztwór NaHCO_3 i fazę wodną ekstrahowano CH_2Cl_2 (3×5 mL). Zebrane fazy organiczne przemyto solanką i suszono nad MgSO_4 . Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika określono konwersję substratu na podstawie analizy widma $^1\text{H NMR}$.

l-fenyloetanol; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 4.89 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H, O-CH), 7.32–7.38 (m, 5H, Ar); dane spektroskopowe zgodne z literaturą;¹⁸⁴ HPLC (Chiralcel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 210$ nm), $t_R = 8.4$ min (główny), $t_s = 9.9$ min.

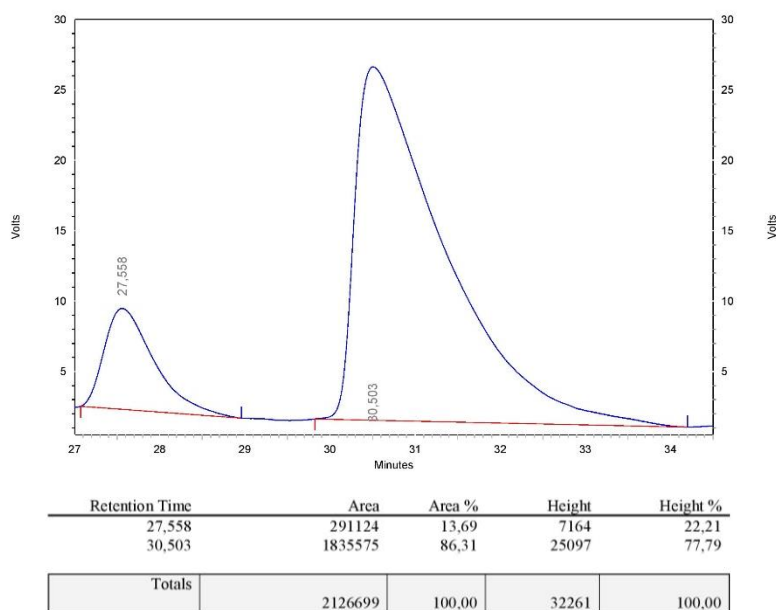
12.6 Wybrane chromatogramy HPLC

Allilowanie benzaldehydu allilotrchlorosilanem

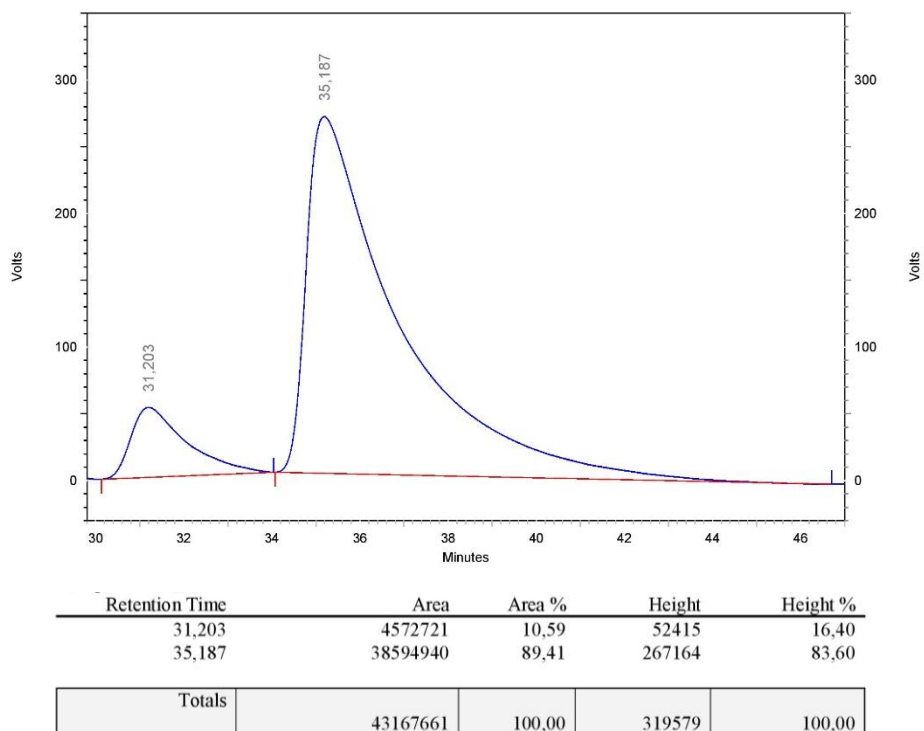
(kolumna Chiralcel AS-H, hexane/*i*-PrOH 99:1, przepływ 0.6 mL/min, $\lambda = 220$ nm)



Rysunek 27. Chromatogram HPLC otrzymany przy użyciu niechiralnego *N*-tlenku 2,2'-bipirydyny w roli katalizatora (racemat).



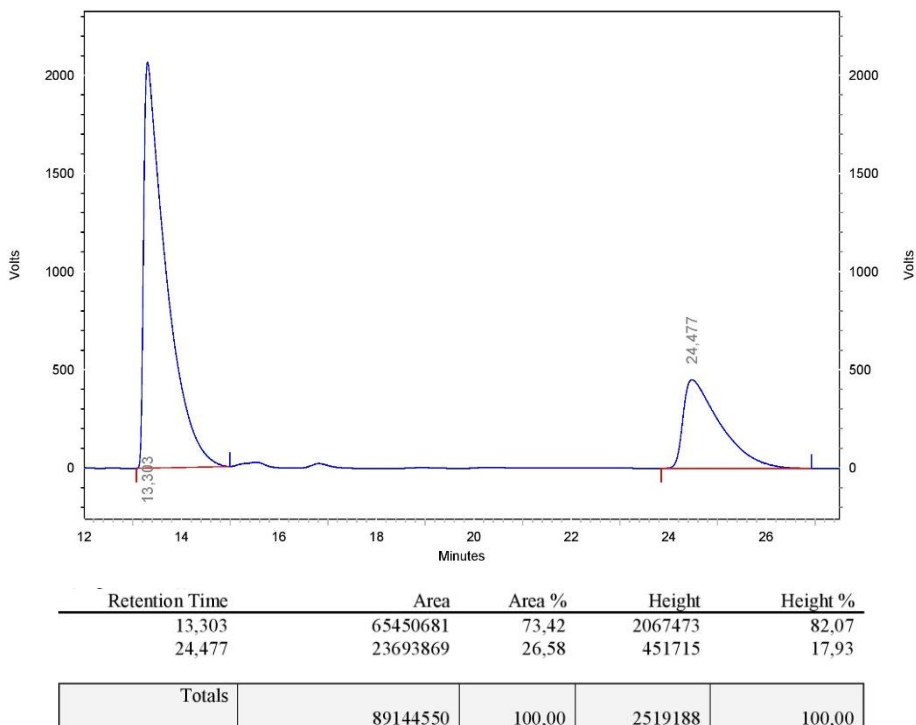
Rysunek 28. Chromatogram HPLC otrzymany przy **82c** w roli katalizatora (71% ee).



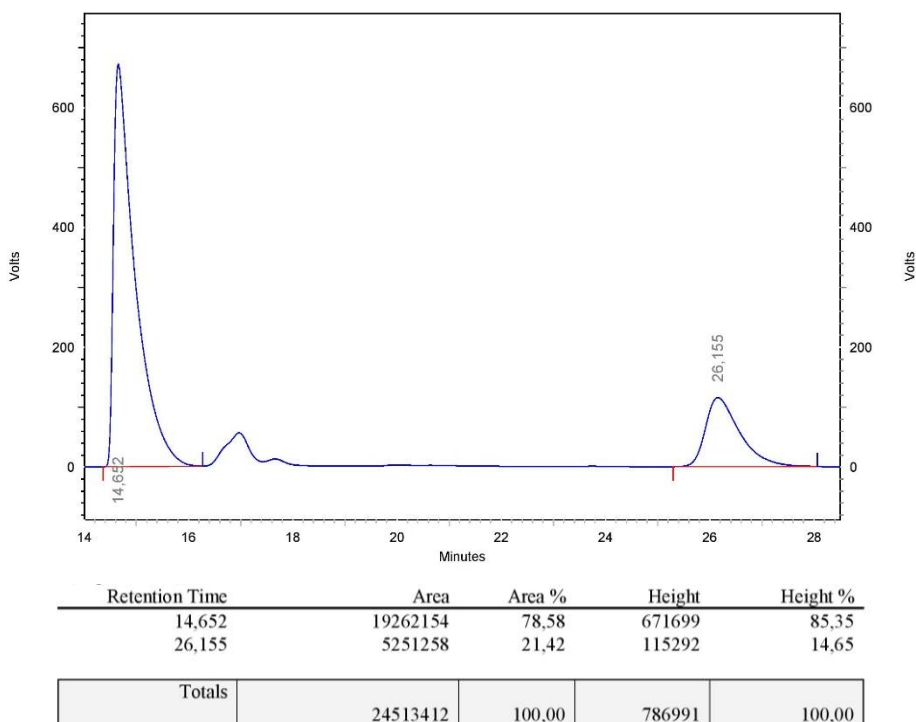
Rysunek 29. Chromatogram HPLC otrzymany przy **103c** w roli katalizatora (79% ee).

Allilowanie 1-naftaldehydu allilotrichlorosilanem

(kolumna Chiralcel OD-H, hexane/*i*-PrOH 95:5, przepływ 0.8 mL/min, $\lambda = 254$ nm)



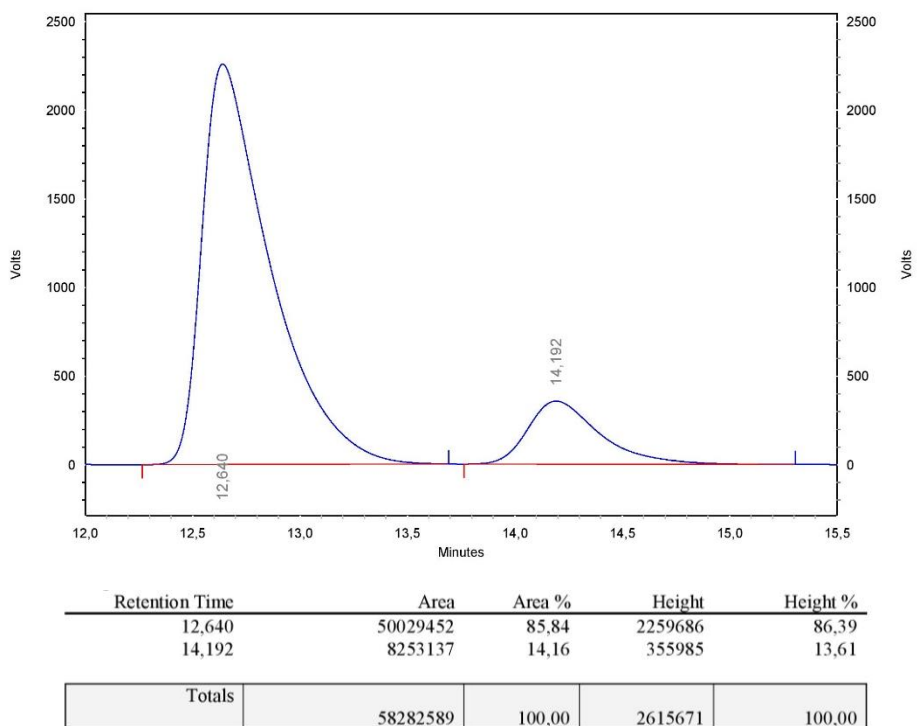
Rysunek 30. Chromatogram HPLC otrzymany przy **82c** w roli katalizatora (47% ee).



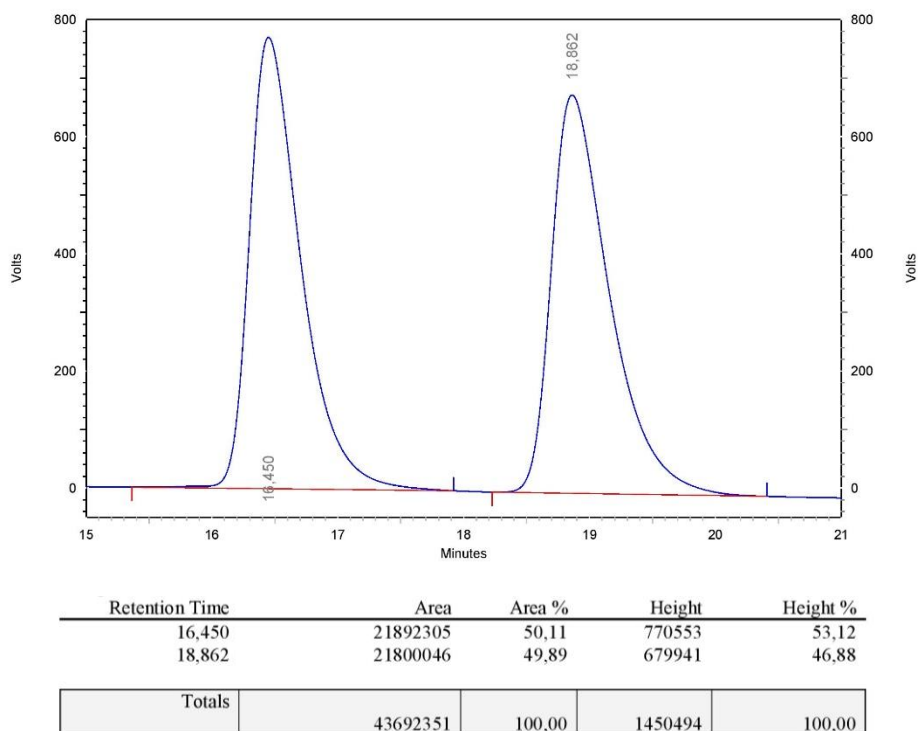
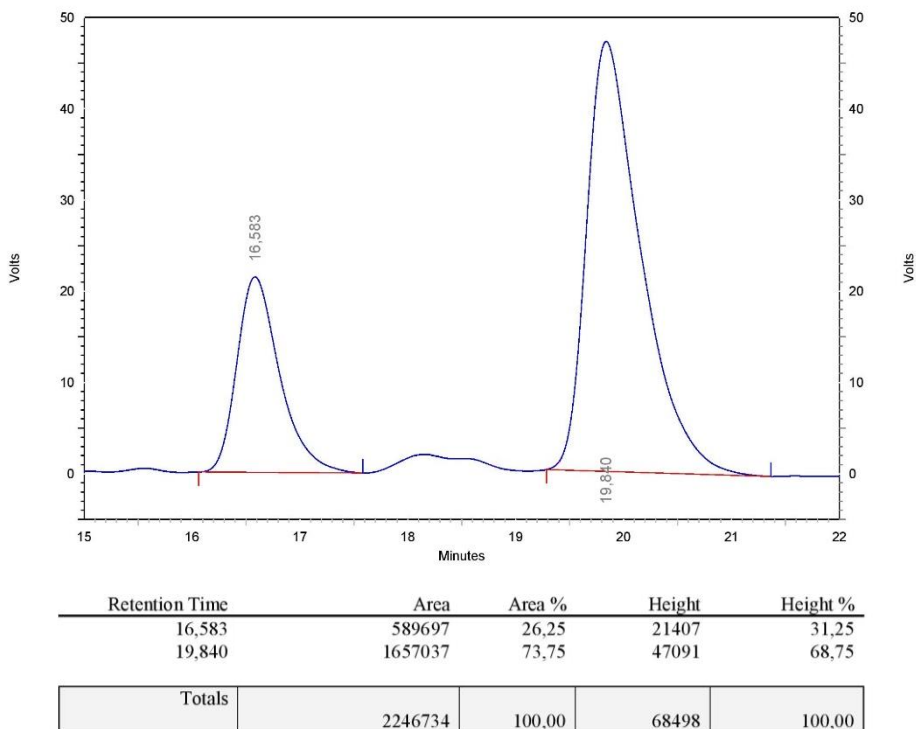
Rysunek 31. Chromatogram HPLC otrzymany przy **103c** w roli katalizatora (57% ee).

Allilowanie 2-naftaldehydu allilotrchlorosilanem

(kolumna Chiralcel OD-H, hexane/*i*-PrOH 90:10, przepływ 0.75 mL/min, $\lambda = 254$ nm)

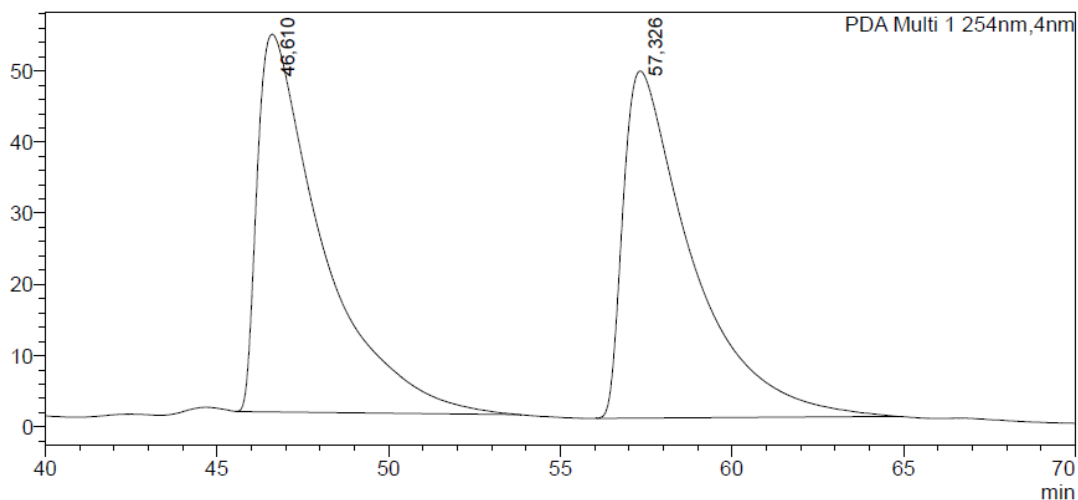


Rysunek 32. Chromatogram HPLC otrzymany przy **82c** w roli katalizatora (72% ee).

Reakcja nitroaldolowa z benzaldehydem(kolumna Chiracel OD-H, *n*-hexane:*i*-PrOH, 9:1, 1.0 mL/min, $\lambda = 225$ nm)*Rysunek 33. Chromatogram HPLC dla racematu.**Rysunek 34. Chromatogram HPLC otrzymany przy 82a w roli katalizatora (48% ee).*

Formalna [3+3] annulacja N-tlenku (E)-2-(3-fenylakryloilo)pirydyny z BMK

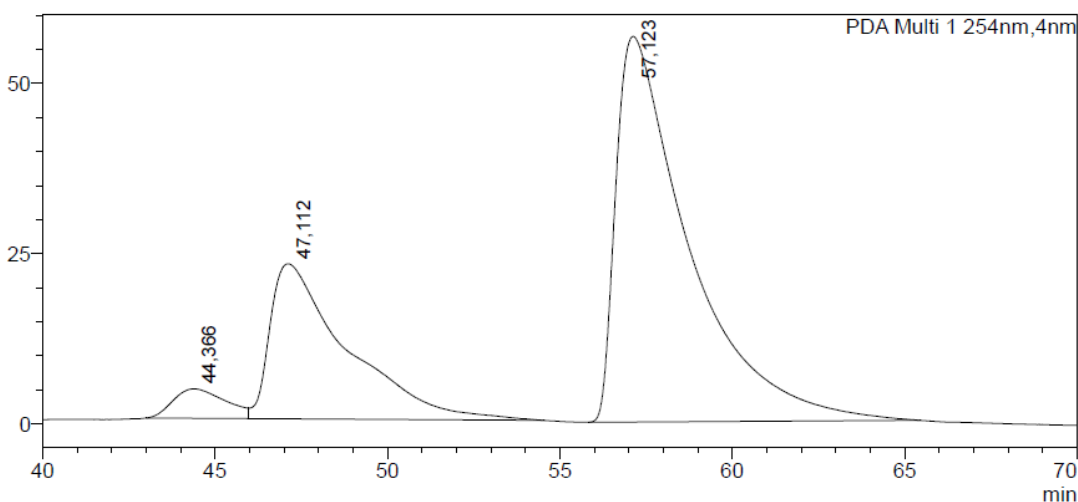
(kolumna Chiralpak IA-3, hexane/*i*-PrOH 8:2, przepływ 1.0 mL/min)



<Peak Table>

PDA Ch1 254nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height	Height%
1	46,610	6961087	50,577	53040	52,111
2	57,326	6802324	49,423	48742	47,889
Total		13763412	100,000	101782	100,000

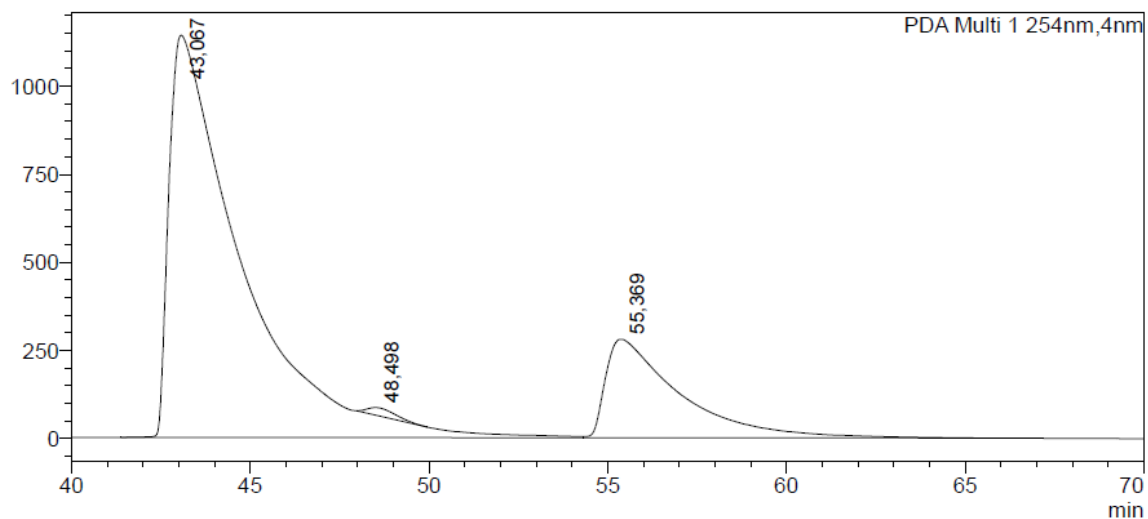
Rysunek 35. Chromatogram HPLC otrzymany przy użyciu *D/L*-Phe-*K* w roli katalizatora (racemat).



<Peak Table>

PDA Ch1 254nm					
Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height	Height%
1	44,366	453231	3,685	4301	5,142
2	47,112	3526378	28,672	22758	27,210
3	57,123	8319357	67,643	56581	67,648

Rysunek 36. Chromatogram HPLC otrzymany przy użyciu *L*-*tert*-Leu-*K* w roli katalizatora (40% ee).

**<Peak Table>**

PDA Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Area%	Height	Height%
1	43,067	159938085	79,465	1141387	79,132
2	48,498	1255524	0,624	21251	1,473
3	55,369	40074876	19,911	279740	19,394

Rysunek 37. Chromatogram HPLC otrzymany przy użyciu **TM-2** w roli katalizatora (60% ee).

Bibliografia

1. Koukal P, Ulč J, Nečas D, Kotora M. „Pyridine *N*-Oxides and Derivatives Thereof in Organocatalysis.” *Heterocyclic N-Oxides. Topics in Heterocyclic Chemistry* **2017**, *53*, 29-58. doi:10.1007/7081_2017_3
2. Youssif S. „Recent trends in the chemistry of pyridine *N*-oxides.” *ARKIVOC* **2001**, *1*, 242-268.
3. Petrosyan A, Hauptmann R, Pospesch J. „Heteroarene *N* -Oxides as Oxygen Source in Organic Reactions.” *European J Org Chem.* **2018**, *38*, 5237-5252. doi:10.1002/ejoc.201800152
4. Larionov O V., Stephens D, Mfuh AM, et al. „Insights into the mechanistic and synthetic aspects of the Mo/P-catalyzed oxidation of N-heterocycles.” *Org Biomol Chem.* **2014**, *12*, 3026-3036. doi:10.1039/c4ob00115j
5. Limnios D, Kokotos CG. „2,2,2-Trifluoroacetophenone as an Organocatalyst for the Oxidation of Tertiary Amines and Azines to *N* -Oxides.” *Chemistry - A European Journal.* **2014**, *20*, 559-563. doi:10.1002/chem.201303360
6. Bernier D, Wefelscheid UK, Woodward S. „Properties, preparation and synthetic uses of amine *N*-oxides.” *Org Prep Proced Int.* **2009**, *41*, 173-210. doi:10.1080/00304940902955756
7. Albin A, Pietra S. *Heterocyclic N-Oxides*. 1st Edition. CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1991; pp. 285–287. doi:10.1201/9780203752050
8. Wang Y, Zhang L. „Recent developments in the chemistry of heteroaromatic *N*-oxides.” *Synthesis* **2015**, *47*, A-Q. doi:10.1055/s-0034-1379884
9. Denmark SE, Coe DM, Pratt NE, Griedel BD. „Asymmetric Allylation of Aldehydes with Chiral Lewis Bases.” *J Org Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163. doi:10.1021/jo00100a013
10. Malkov A V., Kočovský P. Lewis Base-Catalyzed Reactions of SiX₃-Based Reagents with C=O, C=N (*n*→σ*). *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley; **2016**, 1011-1038. doi:10.1002/9783527675142.ch20
11. Copéret C, Adolfsson H, Khuong TA V., Yudin AK, Sharpless KB. „A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine *N*-Oxides.” *J Org Chem.* **1998**, *63*, 1740-1741. doi:10.1021/jo9723467
12. Caron S, Do NM, Sieser JE. „A practical, efficient, and rapid method for the oxidation of electron deficient pyridines using trifluoroacetic anhydride and hydrogen peroxide–urea complex.” *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2299-2302. doi:10.1016/S0040-4039(00)00165-9
13. Miura K, Katsuki T. „Dynamic Control of Ligand Conformation: Asymmetric Epoxidation Using Achiral (Salen)manganese(III) Complex.” *Synlett.* **1999**, 783-785. doi:10.1055/s-1999-2732

14. Carmeli M, Rozen S. „Synthesis of 1,10-*N,N'*-Phenanthroline Dioxides Using HOF·CH₃CN Complex.” *J Org Chem.* **2005**, *70*, 2131-2134. doi:10.1021/jo047960e
15. Bellér G, Szabó M, Lente G, Fábián I. „Formation of 1,10-Phenanthroline- *N,N'*-dioxide under Mild Conditions: The Kinetics and Mechanism of the Oxidation of 1,10-Phenanthroline by Peroxomonosulfate Ion (Oxone).” *J Org Chem.* **2016**, *81*, 5345-5353. doi:10.1021/acs.joc.6b00641
16. Campeau LC, Stuart DR, Leclerc JP. „Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azine and Azole *N* -Oxides: Reaction Development, Scope and Applications in Synthesis.” *J Am Chem Soc.* **2009**, *131*, 3291-3306. doi:10.1021/ja808332k
17. Jasiński M, Mlostoń G, Linden A, Heimgartner H. „Synthesis and Selected Transformations of 1 *H* -Imidazole 3-Oxides Derived from Amino Acid Esters.” *Helv Chim Acta.* **2008**, *91*, 1916-1933. doi:10.1002/hlca.200890205
18. Hrdina R, Dračinský M, Valterová I, Hodačová J, Císařová I, Kotora M. „New Pathway to C₂ -Symmetric Atropoisomeric Bipyridine *N,N'*-Dioxides and Solvent Effect in Enantioselective Allylation of Aldehydes.” *Adv Synth Catal.* **2008**, *350*, 1449-1456. doi:10.1002/adsc.200800141
19. Kadlčíková A, Hrdina R, Valterová I, Kotora M. „Simple and Fast Synthesis of New Axially Chiral Bipyridine *N,N'* -Dioxides for Highly Enantioselective Allylation of Aldehydes.” *Adv Synth Catal.* **2009**, *351*, 1279-1283. doi:10.1002/adsc.200900224
20. Bednářová E, Nečas D, Císařová I, Dušek M, Lamaty F, Kotora M. „Synthesis of new bipyridine *N,N'*-dioxides and their application in asymmetric allylation of benzaldehyde and aldol addition to acetophenone.” *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly.* **2019**, *150*, 29-48. doi:10.1007/s00706-018-2289-5
21. Ulč J, Nečas D, Koukal P. „Chiral Unsymmetrically Substituted Bipyridine *N,N'* -Dioxides as Catalysts for the Allylation of Aldehydes.” *European J Org Chem.* **2018**, *37*, 5109-5116. doi:10.1002/ejoc.201800485
22. Kutasevich A V., Perevalov VP, Mityanov VS. „Recent Progress in Non-Catalytic C–H Functionalization of Heterocyclic *N* -Oxides.” *European J Org Chem.* **2021**, 357-373. doi:10.1002/ejoc.202001115
23. Wang D, Désaubry L, Li G, Huang M, Zheng S. „Recent Advances in the Synthesis of C₂-Functionalized Pyridines and Quinolines Using *N* -Oxide Chemistry.” *Adv Synth Catal.* **2021**, *363*, 2-39. doi:10.1002/adsc.202000910
24. Eberbach W, Maier W. Heterocyclic synthesis by electrocyclization of extended dipoles: A novel access to the indolizine and quinolizine systems. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5591-5594. doi:10.1016/S0040-4039(01)93807-9
25. Ye L, Cui L, Zhang G, Zhang L. „Alkynes as Equivalents of α -Diazo Ketones in Generating α -Oxo Metal Carbenes: A Gold-Catalyzed Expedient Synthesis of Dihydrofuran-3-ones.” *J Am Chem Soc.* **2010**, *132*, 3258-3259. doi:10.1021/ja100041e

26. Cuenca AB, Montserrat S, Hossain KM. „Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Oxyarylation of Alkynes: Unexpected Regiochemistry in the Alkylation of Arenes.” *Org Lett.* **2009**, *11*, 4906-4909. doi:10.1021/ol9020578
27. Zhang L. „A Non-Diazo Approach to α -Oxo Gold Carbenes via Gold-Catalyzed Alkyne Oxidation.” *Acc Chem Res.* **2014**, *47*, 877-888. doi:10.1021/ar400181x
28. Luo Y, Ji K, Li Y, Zhang L. „Tempering the Reactivities of Postulated α -Oxo Gold Carbenes Using Bidentate Ligands: Implication of Tricoordinated Gold Intermediates and the Development of an Expedient Bimolecular Assembly of 2,4-Disubstituted Oxazoles.” *J Am Chem Soc.* **2012**, *134*, 17412-17415. doi:10.1021/ja307948m
29. Bhunia S, Ghorpade S, Huple DB, Liu RS. „Gold-Catalyzed Oxidative Cyclizations of *cis*-3-En-1-yne To Form Cyclopentenone Derivatives.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2012**, *51*, 2939-2942. doi:10.1002/anie.201108027
30. Kim I, Roh SW, Lee DG, Lee C. „Rhodium-Catalyzed Oxygenative [2+2] Cycloaddition of Terminal Alkynes and Imines for the Synthesis of β -Lactams.” *Org Lett.* **2014**, *16*, 2482-2485. doi:10.1021/ol500856z
31. Kim I, Lee C. „Rhodium-Catalyzed Oxygenative Addition to Terminal Alkynes for the Synthesis of Esters, Amides, and Carboxylic Acids.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2013**, *52*, 10023-10026. doi:10.1002/anie.201303669
32. Liu R, Winston-McPherson GN, Yang ZY. „Generation of Rhodium(I) Carbenes from Ynamides and Their Reactions with Alkynes and Alkenes.” *J Am Chem Soc.* **2013**, *135*, 8201-8204. doi:10.1021/ja4047069
33. Gronnier C, Kramer S, Odabachian Y, Gagosz F. „Cu(I)-Catalyzed Oxidative Cyclization of Alkynyl Oxiranes and Oxetanes.” *J Am Chem Soc.* **2012**, *134*, 828-831. doi:10.1021/ja209866a
34. Chen DF, Han ZY, He YP, Yu J, Gong LZ. „Metal-Free Oxidation/ $C(sp^3)$ -H Functionalization of Unactivated Alkynes Using Pyridine-*N*-Oxide as the External Oxidant.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2012**, *51*, 12307-12310. doi:10.1002/anie.201205062
35. Graf K, Rühl CL, Rudolph M, Rominger F, Hashmi ASK. „Metal-Free Oxidative Cyclization of Alkynyl Aryl Ethers to Benzofuranones.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2013**, *52*, 12727-12731. doi:10.1002/anie.201304813
36. Willis NJ, Smith JM. „An operationally simple, palladium catalysed dehydrogenative cross-coupling reaction of pyridine *N*-oxides and thiazoles “on water”.” *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11059. doi:10.1039/c3ra44411b
37. Londregan AT, Jennings S, Wei L. „Mild Addition of Nucleophiles to Pyridine-*N*-Oxides.” *Org Lett.* **2011**, *13*, 1840-1843. doi:10.1021/ol200352g
38. Feely WE, Beavers EM. „Cyanation of Amine Oxide Salts. A New Synthesis of Cyanopyridines.” *J Am Chem Soc.* **1959**, *81*, 4004-4007. doi:10.1021/ja01524a046

39. Ando M, Sato N, Nagase T. „Discovery of pyridone-containing imidazolines as potent and selective inhibitors of neuropeptide Y Y5 receptor.” *Bioorg Med Chem.* **2009**, *17*, 6106-6122. doi:10.1016/j.bmc.2009.05.069
40. Londregan AT, Jennings S, Wei L. „General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines.” *Org Lett.* **2010**, *12*, 5254-5257. doi:10.1021/ol102301u
41. Abramovitch RA, Singer GM. „Direct alkyl and aryl amination of heteroaromatic nitrogen compounds.” *J Am Chem Soc.* **1969**, *91*, 5672-5673. doi:10.1021/ja01048a059
42. Manley PJ, Bilodeau MT. „A Mild Method for the Formation and in Situ Reaction of Imidoyl Chlorides: Conversion of Pyridine-1-oxides to 2-Aminopyridine Amides.” *Org Lett.* **2002**, *4*, 3127-3129. doi:10.1021/ol0264556
43. Medley JW, Movassaghi M. „Direct Dehydrative *N*-Pyridinylation of Amides.” *J Org Chem.* **2009**, *74*, 1341-1344. doi:10.1021/jo802355d
44. Couturier M, Caron L, Tumidajski S, Jones K, White TD. „Mild and Direct Conversion of Quinoline *N*-Oxides to 2-Amidoquinolines with Primary Amides.” *Org Lett.* **2006**, *8*, 1929-1932. doi:10.1021/ol060473w
45. Eskildsen J, Vedsø P, Begtrup M. „Synthesis of 2-Alkylpyrazole-1-oxides: A Facile Access to 1-Alkyl-5-halopyrazoles.” *Synthesis* **2001**, *7*, 1053-1056. doi:10.1055/s-2001-14572
46. Kellogg RM, van Bergen TJ. „Reactions of aryl Grignard reagents with pyridine 1-oxide. Structure of the addition products.” *J Org Chem.* **1971**, *36*, 1705-1708. doi:10.1021/jo00811a034
47. Andersson H, Olsson R, Almqvist F. „Reactions between Grignard reagents and heterocyclic *N*-oxides: Stereoselective synthesis of substituted pyridines, piperidines, and piperazines.” *Org Biomol Chem.* **2011**, *9*, 337-346. doi:10.1039/C0OB00336K
48. Andersson H, Sainte-Luce Banchelin T, Das S, Olsson R, Almqvist F. „Efficient, mild and completely regioselective synthesis of substituted pyridines.” *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3384. doi:10.1039/c000748j
49. Larionov O v., Stephens D, Mfuh A, Chavez G. „Direct, Catalytic, and Regioselective Synthesis of 2-Alkyl-, Aryl-, and Alkenyl-Substituted *N*-Heterocycles from *N*-Oxides.” *Org Lett.* **2014**, *16*, 864-867. doi:10.1021/ol403631k
50. Hussain M, Banchelin TSL, Andersson H, Olsson R, Almqvist F. „Enantioselective Synthesis of Substituted Piperidines by Addition of Aryl Grignard Reagents to Pyridine *N*-Oxides.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 54-57. doi:10.1021/ol303085q
51. Andersson H, Banchelin TSL, Das S, Gustafsson M, Olsson R, Almqvist F. „Complete Regioselective Addition of Grignard Reagents to Pyrazine *N*-Oxides, Toward an Efficient Enantioselective Synthesis of Substituted Piperazines.” *Org Lett.* **2010**, *12*, 284-286. doi:10.1021/ol902619h

52. Andersson H, Gustafsson M, Boström D, Olsson R, Almqvist F. „The Regio- and Stereoselective Synthesis of *trans* -2,3-Dihydropyridine *N*-oxides and Piperidines.” *Angewandte Chemie International Edition*. **2009**, *48*, 3288-3291. doi:10.1002/anie.200900189
53. Cook XAF, Gombert A, McKnight J, Pantaine LRE, Willis MC. „The 2-Pyridyl Problem: Challenging Nucleophiles in Cross-Coupling Arylations.” *Angewandte Chemie International Edition*. **2021**, *60*, 11068-11091. doi:10.1002/anie.202010631
54. Wibaut JP, Overhoff J. „Über eine neue Darstellungsmethode von 2,2'-Dipyridyl.” *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. **2010**, *47*, 761-763. doi:10.1002/recl.19280470906
55. Liao LY, Kong XR, Duan XF. „Reductive Couplings of 2-Halopyridines without External Ligand: Phosphine-Free Nickel-Catalyzed Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical 2,2'-Bipyridines.” *J Org Chem*. **2014**, *79*, 777-782. doi:10.1021/jo402084m
56. Campeau LC, Rousseaux S, Fagnou K. „A Solution to the 2-Pyridyl Organometallic Cross-Coupling Problem: Regioselective Catalytic Direct Arylation of Pyridine *N*-Oxides.” *J Am Chem Soc*. **2005**, *127*, 18020-18021. doi:10.1021/ja056800x
57. Leclerc JP, Fagnou K. „Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Diazine *N*-Oxides with Aryl Chlorides, Bromides, and Iodides.” *Angewandte Chemie International Edition*. **2006**, *45*, 7781-7786. doi:10.1002/anie.200602773
58. Sun HY, Gorelsky SI, Stuart DR, Campeau LC, Fagnou K. „Mechanistic Analysis of Azine *N*-Oxide Direct Arylation: Evidence for a Critical Role of Acetate in the Pd(OAc)₂ Precatalyst.” *J Org Chem*. **2010**, *75*, 8180-8189. doi:10.1021/jo101821r
59. Duric S, Tzschucke CC. „Synthesis of Unsymmetrically Substituted Bipyridines by Palladium-Catalyzed Direct C–H Arylation of Pyridine *N*-Oxides.” *Org Lett*. **2011**, *13*, 2310-2313. doi:10.1021/ol200565u
60. Xiao B, Liu ZJ, Liu L, Fu Y. „Palladium-Catalyzed C–H Activation/Cross-Coupling of Pyridine *N*-Oxides with Nonactivated Secondary Alkyl Bromides.” *J Am Chem Soc*. **2013**, *135*, 616-619. doi:10.1021/ja3113752
61. Yan G, Borah AJ, Yang M. „Recent Advances in Catalytic Functionalization of *N*-Oxide Compounds via C-H Bond Activation.” *Adv Synth Catal*. **2014**, *356*, 2375-2394. doi:10.1002/adsc.201400203
62. Cho SH, Hwang SJ, Chang S. „Palladium-Catalyzed C–H Functionalization of Pyridine *N*-Oxides: Highly Selective Alkenylation and Direct Arylation with Unactivated Arenes.” *J Am Chem Soc*. **2008**, *130*, 9254-9256. doi:10.1021/ja8026295
63. Xi P, Yang F, Qin S. „Palladium(II)-Catalyzed Oxidative C–H/C–H Cross-Coupling of Heteroarenes.” *J Am Chem Soc*. **2010**, *132*, 1822-1824. doi:10.1021/ja909807f

64. Gong X, Song G, Zhang H, Li X. „Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling between Pyridine *N* -Oxides and Indoles.” *Org Lett.* **2011**, *13*, 1766-1769. doi:10.1021/ol200306y
65. Liu W, Li Y, Xu B, Kuang C. „Palladium-Catalyzed Olefination and Arylation of 2-Substituted 1,2,3-Triazole *N*-Oxides.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 2342-2345. doi:10.1021/ol401002w
66. Liu W, Li Y, Wang Y, Kuang C. „Pd-Catalyzed Oxidative CH/CH Direct Coupling of Heterocyclic *N* -Oxides.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 4682-4685. doi:10.1021/ol4019776
67. Kanyiva KS, Nakao Y, Hiyama T. „Nickel-Catalyzed Addition of Pyridine-*N*-oxides across Alkynes.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2007**, *46*, 8872-8874. doi:10.1002/anie.200703758
68. Gu YR, Duan XH, Yang L, Guo LN. „Direct C–H Cyanoalkylation of Heteroaromatic *N*-Oxides and Quinones via C–C Bond Cleavage of Cyclobutanone Oximes.” *Org Lett.* **2017**, *19*, 5908-5911. doi:10.1021/acs.orglett.7b02902
69. Gao X, Geng Y, Han S. „Nickel-catalyzed C H trifluoromethylation of pyridine *N*-oxides with Togni’s reagent.” *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1551-1554. doi:10.1016/j.tetlet.2018.02.077
70. Wu Z, Song H, Cui X, Pi C, Du W, Wu Y. „Sulfonylation of Quinoline *N* -Oxides with Aryl Sulfonyl Chlorides via Copper-Catalyzed C–H Bonds Activation.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 1270-1273. doi:10.1021/ol400178k
71. Li G, Jia C, Sun K. „Copper-Catalyzed Intermolecular Dehydrogenative Amidation/Amination of Quinoline *N* -Oxides with Lactams/Cyclamines.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 5198-5201. doi:10.1021/ol402324v
72. Zhu C, Yi M, Wei D, Chen X, Wu Y, Cui X. „Copper-Catalyzed Direct Amination of Quinoline *N*-Oxides via C–H Bond Activation under Mild Conditions.” *Org Lett.* **2014**, *16*, 1840-1843. doi:10.1021/ol500183w
73. Wang H, Pei Y, Bai J, Zhang J, Wu Y, Cui X. „Dimerization of heteroaromatic *N*-oxides under metal-free conditions.” *RSC Adv.* **2014**, *4*, 26244-26246. doi:10.1039/C4RA02820A
74. Jha AK, Jain N. „2,2'-Homocoupled Azine *N* , *N'* -Dioxides or Azine *N* -Oxides: CDC- or S_N Ar-Controlled Chemoselectivity.” *European J Org Chem.* **2017**, *32*, 4765-4772. doi:10.1002/ejoc.201700504
75. Singh PK, Singh VK. „Highly Enantioselective Friedel–Crafts Reaction of Indoles with 2-Enoylpyridine 1-Oxides Catalyzed by Chiral Pyridine 2,6-Bis(5',5'-diphenyloxazoline)–Cu(II) Complexes.” *Org Lett.* **2008**, *10*, 4121-4124. doi:10.1021/ol8016929

76. Rout S, Ray SK, Unhale RA, Singh VK. „Asymmetric Direct Vinylogous Michael Addition to 2-Enoylpyridine *N*-Oxides Catalyzed by Bifunctional Thio-Urea”. *Org Lett.* **2014**, *16*, 5568-5571. doi:10.1021/ol5025794
77. Wang ZH, Wu ZJ, Huang XQ. „Diastereo- and enantioselective direct vinylogous Michael addition of γ -substituted butenolides to 2-enoylpyridines catalyzed by chiral bifunctional amine-squaramides.” *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15835-15838. doi:10.1039/C5CC06383C
78. Luan Y, Huang A, Cheng Y, Liu X, Li P, Li W. „Organocatalytic Enantioselective Michael Addition of Oxazolones to 2-Enoylpyridine *N*-Oxides for Assembling of Pyridine *N*-Oxides Featuring Vicinal Oxygen-Containing Tetrasubstituted Stereocenters.” *Adv Synth Catal.* **2019**, *361*, 4208-4214. doi:10.1002/adsc.201900684
79. Xu Y, Zhang S, Li L, Wang Y, Zha Z, Wang Z. L-Phenylalanine potassium catalyzed asymmetric formal [3+3] annulation of 2-enoyl-pyridine *N*-oxides with acetone. *Organic Chemistry Frontiers.* **2018**, *5*, 376-379. doi:10.1039/C7QO00796E
80. Zhang P, Guo X, Liu C, Li W, Li P. „Enantioselective Construction of Pyridine *N*-Oxides Featuring 2,3-Dihydrofuran Motifs via Phosphine-Catalyzed [4+1]-Annulation of 2-Enoylpyridine *N*-Oxides with Morita–Baylis–Hillman Carbonates.” *Org Lett.* **2019**, *21*, 152-155. doi:10.1021/acs.orglett.8b03612
81. Heaney F, Lawless E, Mahon M, McArdle P, Cunningham D. „1,3-Dipolar character of 2-vinyl quinazoline 3-oxides; first and second generation cycloaddition products.” *Org Biomol Chem.* **2006**, *4*, 2408. doi:10.1039/b602423h
82. Holt J, Fiksdahl A. „Nitropyridyl isocyanates in 1,3-dipolar cycloaddition reactions.” *J Heterocycl Chem.* **2007**, *44*, 375-379. doi:10.1002/jhet.5570440215
83. Raminelli C, Liu Z, Larock RC. „Regioselective Synthesis of 3-(2-Hydroxyaryl)pyridines via Arynes and Pyridine *N*-Oxides.” *J Org Chem.* **2006**, *71*, 4689-4691. doi:10.1021/jo060523a
84. Shaibu BS, Kawade RK, Liu RS. „Regioselective synthesis of 2-(2-hydroxyaryl)pyridines from the reactions of benzynes with pyridine *N*-oxides.” *Org Biomol Chem.* **2012**, *10*, 6834. doi:10.1039/c2ob26130h
85. Loska R, Mąkosza M. „New Synthesis of 2-Heteroarylperfluoropropionic Acids Derivatives by Reaction of Azine *N*-Oxides with Hexafluoropropene.” *Chemistry - A European Journal.* **2008**, *14*, 2577-2589. doi:10.1002/chem.200701416
86. Loska R, Mąkosza M. „Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles.” *Mendeleev Communications.* **2006**, *16*, 161-163. doi:10.1070/MC2006v016n03ABEH002335
87. Loska R, Szachowicz K, Szydlik D. „Synthesis of Alkyl Aryl(heteroaryl)acetates from *N*-Oxides, 1,1-Difluorostyrenes, and Alcohols.” *Org Lett.* **2013**, *15*, 5706-5709. doi:10.1021/ol402735m

88. Bergbreiter DE, Ortiz-Acosta D. „Recyclable polyisobutylene-supported pyridyl *N*-oxide allylation catalysts.” *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5608-5610. doi:10.1016/j.tetlet.2008.07.047
89. Bianchini G, Crucianelli M, Crestini C, Saladino R. Catalytic „MTO-based C–H insertion reactions of hydrogen peroxide: an investigation on the polymeric support role in heterogeneous conditions.” *Top Catal.* **2006**, *40*, 221-227. doi:10.1007/s11244-006-0123-5
90. Hagiwara H, Inoguchi H, Fukushima M, Hoshi T, Suzuki T. „Aldol Reaction of Trimethylsilyl Enolate with Aldehyde Catalyzed by Pyridine *N*-Oxide as a Lewis Base Catalyst.” *Synlett.* **2005**, *15*, 2388-2390. doi:10.1055/s-2005-872664
91. Denmark SE, Fan Y. „Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions.” *J Org Chem.* **2005**, *70*, 9667-9676. doi:10.1021/jo050549m
92. Murray JI, Woscholski R, Spivey AC. „Highly efficient and selective phosphorylation of amino acid derivatives and polyols catalysed by 2-aryl-4-(dimethylamino)pyridine-*N*-oxides – towards kinase-like reactivity.” *Chem Commun.* **2014**, *50*, 13608-13611. doi:10.1039/C4CC05388E
93. Yoshida K, Fujino Y, Itatsu Y, Inoue H, Kanoko Y, Takao K. „Amine-free silylation of alcohols under 4-methylpyridine *N*-oxide-catalyzed conditions.” *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 627-631. doi:10.1016/j.tetlet.2015.12.114
94. Wrzeszcz Z, Siedlecka R. „Heteroaromatic *N*-Oxides in Asymmetric Catalysis: A Review.” *Molecules.* **2020**, *25*, 330. doi:10.3390/molecules25020330
95. Nakajima M, Saito M, Shiro M, Hashimoto S. „(*S*)-3,3'-Dimethyl-2,2'-biquinoline *N,N'*-Dioxide as an Efficient Catalyst for Enantioselective Addition of Allyltrichlorosilanes to Aldehydes.” *J Am Chem Soc.* **1998**, *120*, 6419-6420. doi:10.1021/ja981091r
96. Ikai T, Moro M, Maeda K, Kanoh S. „Synthesis of polysaccharide derivatives bearing pyridine *N*-oxide groups and their use as asymmetric organocatalysts.” *React Funct Polym.* **2011**, *71*, 1055-1058. doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2011.07.010
97. Malkov A V., Stončius S, Bell M. „Mechanistic Dichotomy in the Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes Catalyzed by Chiral Pyridine *N*-Oxides.” *Chemistry - A European Journal.* **2013**, *19*, 9167-9185. doi:10.1002/chem.201203817
98. Chelucci G, Murineddu G, Pinna GA. „Chiral pyridine *N*-oxides: useful ligands for asymmetric catalysis.” *Tetrahedron Asymmetry.* **2004**, *15*, 1373-1389. doi:10.1016/j.tetasy.2004.02.032
99. Chen J, Captain B, Takenaka N. „Helical Chiral 2,2'-Bipyridine *N*- Monoxides as Catalysts in the Enantioselective Propargylation of Aldehydes with Allenyltrichlorosilane.” *Org Lett.* **2011**, *13*, 1654-1657. doi:10.1021/ol200102c

100. Peng Z, Takenaka N. „Applications of Helical-Chiral Pyridines as Organocatalysts in Asymmetric Synthesis.” *The Chemical Record*. **2013**, *13*, 28-42. doi:10.1002/tcr.201200010
101. Neniškis A, Stončius S. „Enantioselective Ring Opening of *meso* -Epoxides with Silicon Tetrachloride Catalyzed by Pyridine *N*-Oxides Fused with the Bicyclo[3.3.1]nonane Framework.” *European J Org Chem*. **2015**, *28*, 6359-6369. doi:10.1002/ejoc.201500762
102. Kadlčíková A, Vlašaná K, Kotora M. „Enantioselective epoxide ring opening catalyzed by bis(tetrahydroisoquinoline) *N,N'*-dioxides.” *Collect Czechoslov Chem Commun*. **2011**, *76*, 415-422. doi:10.1135/cccc2011024
103. Takenaka N, Sarangthem RS, Captain B. „Helical Chiral Pyridine *N*-Oxides: A New Family of Asymmetric Catalysts.” *Angewandte Chemie International Edition*. **2008**, *47*, 9708-9710. doi:10.1002/anie.200803338
104. Gnanamani E, Someshwar N, Sanjeevi J, Ramanathan CR. „Conformationally Rigid Chiral Bicyclic Skeleton-Tethered Bipyridine *N,N'*-Dioxide as Organocatalyst: Asymmetric Ring Opening of *meso* -Epoxides.” *Adv Synth Catal*. **2014**, *356*, 2219-2223. doi:10.1002/adsc.201400029
105. Sugiura M, Sato N, Sonoda Y, Kotani S, Nakajima M. „Diastereo- and Enantioselective Reductive Aldol Reaction with Trichlorosilane Using Chiral Lewis Bases as Organocatalysts.” *Chem Asian J*. **2010**, *5*, 478-481. doi:10.1002/asia.200900450
106. Pan W, Deng Y, He JB, Bai B, Zhu HJ. „Highly efficient asymmetric-axle-supported *N*-*O* amides in enantioselective hydrosilylation of ketimines with trichlorosilane.” *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 7253-7257. doi:10.1016/j.tet.2013.06.081
107. Pei YN, Deng Y, Li JL, Liu L, Zhu HJ. „New chiral biscarboline *N,N'*-dioxide derivatives as catalyst in enantioselective reduction of ketoimines with trichlorosilane.” *Tetrahedron Lett*. **2014**, *55*, 2948-2952. doi:10.1016/j.tetlet.2014.03.100
108. Malkov A V., Kysilka O, Edgar M, Kadlčíková A, Kotora M, Kočovský P. „A Novel Bifunctional Allyldisilane as a Triple Allylation Reagent in the Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Tetrahydrofurans.” *Chemistry – A European Journal*. **2011**, *17*, 7162-7166. doi:10.1002/chem.201100513
109. Wolińska E. „A study of chiral oxazoline ligands with a 1,2,4-triazine and other six-membered aza-heteroaromatic rings and their application in Cu-catalysed asymmetric nitroaldol reactions.” *Tetrahedron Asymmetry*. **2014**, *25*, 1478-1487. doi:10.1016/j.tetasy.2014.10.001
110. Wolińska E. „Chiral oxazoline ligands with two different six-membered azaheteroaromatic rings – synthesis and application in the Cu-catalyzed nitroaldol reaction.” *Heterocycl Comm*. **2016**, *22*, 85-94. doi:10.1515/hc-2016-0001

111. Váňa J, Roithová J, Kotora M, Beran P, Rulišek L, Kočovský P. „Proton Affinities of Organocatalysts Derived from Pyridine *N*-oxide.” *Croatica Chemica Acta*. **2014**, 87, 349-356. doi:10.5562/cca2447
112. Vlašaná K, Betík R, Valterová I, Nečas D, Kotora M. „Enantioselective Allylations of Selected $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Aldehydes by Axially Chiral *N,N'*-dioxides. Synthesis of the Left-hand Part of Papulacandin D.” *Curr Organocatal*. **2016**, 3, 301-305. doi:10.2174/2213337203666160304193640
113. O'Hora PS, Incerti-Pradillos CA, Kabeshov MA. „Catalytic Asymmetric Crotylation of Aldehydes: Application in Total Synthesis of (–)-Elisabethadione.” *Chemistry - A European Journal*. **2015**, 21, 4551-4555. doi:10.1002/chem.201500176
114. Koukal P, Kotora M. „Enantioselective Allylation of (2*E*, 4*E*)-2,4-Dimethylhexadienal: Synthesis of (5*R*,6*S*)-(+)-Pteroenone.” *Chemistry - A European Journal*. **2015**, 21, 7408-7412. doi:10.1002/chem.201500050
115. Motloch P, Valterová I, Kotora M. „Enantioselective Allylation of Thiophene-2-carbaldehyde: Formal Total Synthesis of Duloxetine.” *Adv Synth Catal*. **2014**, 356, 199-204. doi:10.1002/adsc.201300849
116. Hessler F, Korotvička A, Nečas D, Valterová I, Kotora M. „Syntheses of a Flobufen Metabolite and Dapoxetine Based on Enantioselective Allylation of Aromatic Aldehydes.” *European J Org Chem*. **2014**, 12, 2543-2548. doi:10.1002/ejoc.201301899
117. Jiao Z, Feng X, Liu B, Chen F, Zhang G, Jiang Y. „Enantioselective Strecker Reactions between Aldimines and Trimethylsilyl Cyanide Promoted by Chiral *N,N'*-Dioxides.” *European J Org Chem*. **2003**, 19, 3818-3826. doi:10.1002/ejoc.200300319
118. Hrdina R, Valterová I, Hodačová J, Císařová I, Kotora M. „A Simple Approach to Unsymmetric Atropisomeric Bipyridine *N,N'*-Dioxides and Their Application in Enantioselective Allylation of Aldehydes.” *Adv Synth Catal*. **2007**, 349, 822-826. doi:10.1002/adsc.200600400
119. Hrdina R, Boyd T, Valterová I, Hodačová J, Kotora M. „Catalytic Asymmetric Allylation of Aliphatic Aldehydes by Chiral Bipyridine *N,N'*-Dioxides.” *Synlett*. **2008**, 20, 3141-3144. doi:10.1055/s-0028-1087412
120. Kwak J, Ohk Y, Jung Y, Chang S. „Rollover Cyclometalation Pathway in Rhodium Catalysis: Dramatic NHC Effects in the C–H Bond Functionalization.” *J Am Chem Soc*. **2012**, 134, 17778-17788. doi:10.1021/ja308205d
121. Bai B, Zhu HJ, Pan W. „Structure influence of chiral 1,1'-biscarboline-*N,N'*-dioxide on the enantioselective allylation of aldehydes with allyltrichlorosilanes.” *Tetrahedron*. **2012**, 68, 6829-6836. doi:10.1016/j.tet.2012.06.042
122. Bai B, Shen L, Ren J, Zhu HJ. „Chiral Biscarboline *N,N'*-Dioxide Derivatives: Highly Enantioselective Addition of Allyltrichlorosilane to Aldehydes.” *Adv Synth Catal*. **2012**, 354, 354-358. doi:10.1002/adsc.201100592

123. Deng Y, Pan W, Pei YN, Li JL, Bai B, Zhu HJ. „Addition of aldehydes with allyltrichlorosilane catalyzed by chiral bis-N–O secondary amides.” *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 10431-10437. doi:10.1016/j.tet.2013.09.088
124. Reep C, Morgante P, Peverati R, Takenaka N. „Axial-Chiral Biisoquinoline *N,N'*-Dioxides Bearing Polar Aromatic C-H Bonds as Catalysts in Sakurai-Hosomi-Denmark Allylation.” *Org Lett*. **2018**, *20*, 5757-5761. doi:10.1021/acs.orglett.8b02457
125. Gnanamani E, Someshwar N, Ramanathan CR. „Conformationally Rigid Chiral Pyridine *N*-Oxides as Organocatalyst: Asymmetric Allylation of Aldehydes.” *Adv Synth Catal*. **2012**, *354*, 2101-2106. doi:10.1002/adsc.201200115
126. Kwiatkowski P, Mucha P, Mlostoń G, Jurczak J. „Novel Chiral C2-Symmetric Bisimidazole-*N*-Oxides as Promising Organocatalysts for Enantioselective Allylation of Aromatic Aldehydes.” *Synlett*. **2009**, *11*, 1757-1760. doi:10.1055/s-0029-1217365
127. Boyd DR, Sharma ND, Sbircea L. Chemoenzymatic synthesis of chiral 2,2'-bipyridine ligands and their *N*-oxide derivatives: applications in the asymmetric aminolysis of epoxides and asymmetric allylation of aldehydes. *Org Biomol Chem*. **2010**, *8*, 1081. doi:10.1039/b919894f
128. Malkov A V, Bell M, Vassieu M, Bugatti V, Kočovský P. New pyridine-derived *N*-oxides as chiral organocatalysts in asymmetric allylation of aldehydes. *J Mol Catal A Chem*. **2003**, *196*, 179-186. doi:10.1016/S1381-1169(02)00649-0
129. Malkov A V., Bell M, Orsini M. „New Lewis-Basic *N*-Oxides as Chiral Organocatalysts in Asymmetric Allylation of Aldehydes.” *J Org Chem*. **2003**, *68*, 9659-9668. doi:10.1021/jo035074i
130. Malkov A V., Orsini M, Pernazza D. „Chiral 2,2'-Bipyridine-Type *N*-Monoxides as Organocatalysts in the Enantioselective Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilane.” *Org Lett*. **2002**, *4*, 1047-1049. doi:10.1021/ol025654m
131. Malkov A V., Bell M, Castelluzzo F, Kočovský P. „METHOX: A New Pyridine *N*-Oxide Organocatalyst for the Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes.” *Org Lett*. **2005**, *7*, 3219-3222. doi:10.1021/ol050972h
132. Malkov A V., Westwater MM, Gutnov A. „New pyridine *N*-oxides as chiral organocatalysts in the asymmetric allylation of aromatic aldehydes.” *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 11335-11348. doi:10.1016/j.tet.2008.08.084
133. Chelucci G, Baldino S, Pinna GA, Benaglia M, Buffa L, Guizzetti S. „Chiral pyridine *N*-oxides derived from monoterpenes as organocatalysts for stereoselective reactions with allyltrichlorosilane and tetrachlorosilane.” *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 7574-7582. doi:10.1016/j.tet.2008.05.105
134. Malkov A V., Barłóg M, Jewkes Y, Mikušek J, Kočovský P. „Enantioselective Allylation of α,β -Unsaturated Aldehydes with Allyltrichlorosilane Catalyzed by METHOX.” *J Org Chem*. **2011**, *76*, 4800-4804. doi:10.1021/jo200712p

135. Malkov A V., Ramírez-López P, Biedermannová L. „On the Mechanism of Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes Catalyzed by QUINOX, a Chiral Isoquinoline *N*-Oxide.” *J Am Chem Soc.* **2008**, *130*, 5341-5348. doi:10.1021/ja711338q
136. Fukazawa Y, Vaganov VYu, Shipilovskikh SA, Rubtsov AE, Malkov AV. „Stereoselective Synthesis of Atropisomeric Bipyridine *N,N'* -Dioxides by Oxidative Coupling.” *Org Lett.* **2019**, *21*, 4798-4802. doi:10.1021/acs.orglett.9b01687
137. Fulton JR, Glover JE, Kamara L, Rowlands GJ. „Facile synthesis of planar chiral *N*-oxides and their use in Lewis base catalysis.” *Chem Commun.* **2011**, *47*, 433-435. doi:10.1039/C0CC02216K
138. Chai Q, Song C, Sun Z. „Asymmetric allylation of aldehydes with allyltrichlorosilane using aza-paracyclophane-oxazoline-*N*-oxide catalysts.” *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611-8615. doi:10.1016/j.tetlet.2006.09.098
139. Saito M, Nakajima M, Hashimoto S. „Enantioselective Conjugate Addition of Thiols to Cyclic Enones and Enals Catalyzed by Chiral *N,N'*-Dioxide–Cadmium Iodide Complex.” *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 9589-9594. doi:10.1016/S0040-4020(00)00914-5
140. Saito M, Nakajima M, Hashimoto S. „Enantioselective conjugate addition of thiols to enones and enals catalyzed by chiral *N*-oxide–cadmium complex.” *Chem. Commun.* **2000**, *19*, 1851-1852. doi:10.1039/b005994n
141. Nakajima M, Yamamoto S, Yamaguchi Y, Nakamura S, Hashimoto S. „Enantioselective Michael additions of β -keto esters to α,β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a chiral biquinoline *N,N'*-dioxide–scandium trifluoromethanesulfonate complex.” *Tetrahedron.* **2003**, *59*, 7307-7313. doi:10.1016/S0040-4020(03)01139-6
142. Nakajima M, Yamaguchi Y, Hashimoto S. „Enantioselective Michael addition of β -keto esters to methyl vinyl ketone employing a chiral *N,N'*-dioxide–scandium trifluoromethanesulfonate complex as a catalyst.” *Chem Commun.* **2001**, *17*, 1596-1597. doi:10.1039/b104876g
143. Wong WL, Lee WS, Kwong HL. „Synthesis of new chiral terpyridine mono-*N*-oxide and di-*N*-oxide ligands and their applications in copper-catalyzed asymmetric cyclopropanation.” *Tetrahedron Asymmetry.* **2002**, *13*, 1485-1492. doi:10.1016/S0957-4166(02)00270-7
144. Wang J, Zuo Y, Hu C, Su Z. „Theoretical and experimental studies on the structure–property relationship of chiral *N,N'*-dioxide–metal catalysts probed by the carbonyl–ene reaction of isatin.” *Catal Sci Technol.* **2017**, *7*, 2183-2193. doi:10.1039/C7CY00322F
145. Liu X, Lin L, Feng X. „Chiral *N,N'*-dioxide ligands: synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis.” *Organic Chemistry Frontiers.* **2014**, *1*, 298. doi:10.1039/c3qo00059a

146. Liu X, Lin L, Feng X. „Chiral *N,N'*-Dioxides: New Ligands and Organocatalysts for Catalytic Asymmetric Reactions.” *Acc Chem Res.* **2011**, *44*, 574-587. doi:10.1021/ar200015s
147. Wolińska E, Karczmarzyk Z, Wysocki W. „Structural characterization of copper complexes with chiral 1,2,4-triazine-oxazoline ligands.” *Heterocycl Comm.* **2016**, *22*, 265-274. doi:10.1515/hc-2016-0103
148. Gómez M, Muller G, Rocamora M. „Coordination chemistry of oxazoline ligands.” *Coord Chem Rev.* **1999**, *193-195*, 769-835. doi:10.1016/S0010-8545(99)00086-7
149. Hargaden GC, Guiry PJ. „Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis.” *Chem Rev.* **2009**, *109*, 2505-2550. doi:10.1021/cr800400z
150. Helmchen G, Pfaltz A. „Phosphinooxazolines - A New Class of Versatile, Modular P,N-Ligands for Asymmetric Catalysis.” *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345. doi:10.1021/ar9900865
151. McManus HA, Guiry PJ. „Recent Developments in the Application of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis.” *Chem Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202. doi:10.1021/cr040642v
152. Bansal S, Halve AK. Oxazolines: Their Synthesis and Biological Activity. *IJPSR*, **2014**, *5*, 4601-4616. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(11).4601-16
153. Yang G, Zhang W. „Renaissance of pyridine-oxazolines as chiral ligands for asymmetric catalysis.” *Chem Soc Rev.* **2018**, *47*, 1783-1810. doi:10.1039/C7CS00615B
154. Brunner H, Obermann U, Wimmer P. „Asymmetrische katalysen. *J Organomet Chem.* **1986**, *316*, C1-C3. doi:10.1016/0022-328X(86)82093-9
155. Connon R, Roche B, Rokade B V., Guiry PJ. „Further Developments and Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis.” *Chem Rev.* **2021**, *121*, 6373-6521. doi:10.1021/acs.chemrev.0c00844
156. Brunner H, Obermann U. „Asymmetrische Katalysen, 45. Enantioselektive Hydrosilylierung von Ketonen mit [Rh(COD)Cl]₂/Pyridinyloxazolin-Katalysatoren.” *Chem Ber.* **1989**, *122*, 499-507. doi:10.1002/cber.19891220318
157. Perch NS, Pei T, Widenhoefer RA. „Enantioselective Diene Cyclization/Hydrosilylation Catalyzed by Optically Active Palladium Bisoxazoline and Pyridine-Oxazoline Complexes.” *J Org Chem.* **2000**, *65*, 3836-3845. doi:10.1021/jo0003192
158. Zhang Q, Lu X. „Highly Enantioselective Palladium(II)-Catalyzed Cyclization of (*Z*)-4'-Acetoxy-2'-butenyl 2-Alkynoates: An Efficient Synthesis of Optically Active γ -Butyrolactones.” *J Am Chem Soc.* **2000**, *122*, 7604-7605. doi:10.1021/ja001379s
159. Zhang Q, Lu X, Han X. „Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Cyclization of (*Z*)-4'-Acetoxy-2'-butenyl 2-Alkynoates. Role of Nitrogen-Containing Ligands in

- Palladium(II)-Mediated Reactions.” *J Org Chem.* **2001**, *66*, 7676-7684. doi:10.1021/jo0105181
160. Xu W, Kong A, Lu X. „Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Synthesis of (Z)- α -Alkylidene- γ -butyrolactams from (Z)-N-Allylic 2-Alkynamides. Total Synthesis of (-)-Isocynometrine. *J Org Chem.* **2006**, *71*, 3854-3858. doi:10.1021/jo060288w
161. Yang G, Shen C, Zhang W. „An Asymmetric Aerobic Aza-Wacker-Type Cyclization: Synthesis of Isoindolinones Bearing Tetrasubstituted Carbon Stereocenters.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2012**, *51*, 9141-9145. doi:10.1002/anie.201203693
162. Kikushima K, Holder JC, Gatti M, Stoltz BM. „Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered β -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters.” *J Am Chem Soc.* **2011**, *133*, 6902-6905. doi:10.1021/ja200664x
163. Holder JC, Marziale AN, Gatti M, Mao B, Stoltz BM. „Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Heterocyclic Acceptors.” *Chemistry - A European Journal.* **2013**, *19*, 74-77. doi:10.1002/chem.201203643
164. Kadam AA, Ellern A, Stanley LM. „Enantioselective, Palladium-Catalyzed Conjugate Additions of Arylboronic Acids to Form Bis-benzylic Quaternary Stereocenters.” *Org Lett.* **2017**, *19*, 4062-4065. doi:10.1021/acs.orglett.7b01825
165. Linder D, Buron F, Constant S, Lacour J. „Enantioselective CpRu-Catalyzed Carroll Rearrangement – Ligand and Metal Source Importance.” *European J Org Chem.* **2008**, *34*, 5778-5785. doi:10.1002/ejoc.200800854
166. He W, Yip KT, Zhu NY, Yang D. „Pd(II)/^tBu-quinolineoxazoline: An Air-Stable and Modular Chiral Catalyst System for Enantioselective Oxidative Cascade Cyclization.” *Org Lett.* **2009**, *11*, 5626-5628. doi:10.1021/ol902348t
167. Du W, Gu Q, Li Y, Lin Z, Yang D. „Enantioselective Palladium-Catalyzed Oxidative Cascade Cyclization of Aliphatic Alkenyl Amides.” *Org Lett.* **2017**, *19*, 316-319. doi:10.1021/acs.orglett.6b03410
168. Zhang W, Chen P, Liu G. „Enantioselective Palladium(II)-Catalyzed Intramolecular Aminoarylation of Alkenes by Dual N–H and Aryl C–H Bond Cleavage.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2017**, *56*, 5336-5340. doi:10.1002/anie.201700889
169. Zhang Y, Sigman MS. „Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Aerobic Dialkoxylation of 2-Propenyl Phenols: A Pronounced Effect of Copper Additives on Enantioselectivity.” *J Am Chem Soc.* **2007**, *129*, 3076-3077. doi:10.1021/ja070263u
170. Pathak TP, Gligorich KM, Welm BE, Sigman MS. „Synthesis and Preliminary Biological Studies of 3-Substituted Indoles Accessed by a Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkene Difunctionalization Reaction.” *J Am Chem Soc.* **2010**, *132*, 7870-7871. doi:10.1021/ja103472a

171. Jana R, Pathak TP, Jensen KH, Sigman MS. „Palladium(II)-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Pyrrolidine Derivatives.” *Org Lett.* **2012**, *14*, 4074-4077. doi:10.1021/ol3016989
172. Su B, Zhou TG, Xu PL, Shi ZJ, Hartwig JF. „Enantioselective Borylation of Aromatic C–H Bonds with Chiral Dinitrogen Ligands.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2017**, *56*, 7205-7208. doi:10.1002/anie.201702628
173. Su B, Hartwig JF. „Ir-Catalyzed Enantioselective, Intramolecular Silylation of Methyl C–H Bonds.” *J Am Chem Soc.* **2017**, *139*, 12137-12140. doi:10.1021/jacs.7b06679
174. Su B, Zhou TG, Li XW. „A Chiral Nitrogen Ligand for Enantioselective, Iridium-Catalyzed Silylation of Aromatic C–H Bonds.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2017**, *56*, 1092-1096. doi:10.1002/anie.201609939
175. Werner EW, Mei TS, Burckle AJ, Sigman MS. „Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy.” *Science.* **2012**, *338*, 1455-1458. doi:10.1126/science.1229208
176. Mei TS, Werner EW, Burckle AJ, Sigman MS. „Enantioselective Redox-Relay Oxidative Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols using Boronic Acids.” *J Am Chem Soc.* **2013**, *135*, 6830-6833. doi:10.1021/ja402916z
177. Patel HH, Sigman MS. „Palladium-Catalyzed Enantioselective Heck Alkenylation of Acyclic Alkenols Using a Redox-Relay Strategy.” *J Am Chem Soc.* **2015**, *137*, 3462-3465. doi:10.1021/ja5130836
178. Zhang C, Tutkowski B, DeLuca RJ, Joyce LA, Wiest O, Sigman MS. „Palladium-catalyzed enantioselective Heck alkenylation of trisubstituted allylic alkenols: a redox-relay strategy to construct vicinal stereocenters.” *Chem Sci.* **2017**, *8*, 2277-2282. doi:10.1039/C6SC04585E
179. He Q, Xie F, Fu G. „Palladium-Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Nitrostyrenes.” *Org Lett.* **2015**, *17*, 2250-2253. doi:10.1021/acs.orglett.5b00863
180. Chen F, Zhang Y, Yu L, Zhu S. „Enantioselective NiH/Pmrox-Catalyzed 1,2-Reduction of α,β -Unsaturated Ketones.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2017**, *56*, 2022-2025. doi:10.1002/anie.201610990
181. Fischer C, Fu GC. „Asymmetric Nickel-Catalyzed Negishi Cross-Couplings of Secondary α -Bromo Amides with Organozinc Reagents.” *J Am Chem Soc.* **2005**, *127*, 4594-4595. doi:10.1021/ja0506509
182. Binder JT, Cordier CJ, Fu GC. „Catalytic Enantioselective Cross-Couplings of Secondary Alkyl Electrophiles with Secondary Alkylmetal Nucleophiles: Negishi Reactions of Racemic Benzylic Bromides with Achiral Alkylzinc Reagents.” *J Am Chem Soc.* **2012**, *134*, 17003-17006. doi:10.1021/ja308460z
183. Huang W, Wan X, Shen Q. „Enantioselective Construction of Trifluoromethoxylated Stereogenic Centers by a Nickel-Catalyzed Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling of

- Secondary Benzyl Bromides." *Angewandte Chemie International Edition*. **2017**, *56*, 11986-11989. doi:10.1002/anie.201706868
184. Malkov AV., Liddon AJPS, Ramírez-López P, Bendová L, Haigh D, Kočovský P. „Remote Chiral Induction in the Organocatalytic Hydrosilylation of Aromatic Ketones and Ketimines." *Angewandte Chemie International Edition*. **2006**, *45*, 1432-1435. doi:10.1002/anie.200503941
185. Malkov A V., Stewart-Liddon AJP, McGeoch GD, Ramírez-López P, Kočovský P. „Catalyst development for organocatalytic hydrosilylation of aromatic ketones and ketimines." *Org Biomol Chem*. **2012**, *10*, 4864. doi:10.1039/c2ob25472g
186. Schwekendiek K, Glorius F. „Efficient Oxidative Synthesis of 2-Oxazolines." *Synthesis*. **2006**, *18*, 2996-3002. doi:10.1055/s-2006-950198
187. Wrzeszcz Z, Siedlecka R. „Heteroaromatic *N*-Oxides Modified with a Chiral Oxazoline Moiety, Synthesis and Catalytic Applications." *Catalysts*. **2021**, *11*, 444. doi:10.3390/catal11040444
188. Tydlitát J, Bureš F, Kulhánek J, Růžička A. „1,2-Disubstituted Hexahydro-1*H*-benzo[d]imidazoles: Synthesis, Characterization, and Stability." *Synthesis*. **2010**, *22*, 3934-3940. doi:10.1055/s-0030-1258256
189. Chelucci G, Medici S, Saba A. „Steric effects of the ligand in the enantioselective palladium-catalyzed allylic alkylation using chiral oxazolinyipyridines." *Tetrahedron Asymmetry*. **1999**, *10*, 543-550. doi:10.1016/S0957-4166(99)00023-3
190. Emerson TR, Rees CW. „360. The deoxygenation of heterocyclic *N*-oxides. Part I. A novel oxygen- and peroxide-catalysed reduction of pyridine 1-oxide with triethyl phosphite." *Journal of the Chemical Society* **1962**, 1917-1923. doi:10.1039/jr9620001917
191. Howard E, Olszewski WF. „The Reaction of Triphenylphosphine with Some Aromatic Amine Oxides." *J Am Chem Soc*. **1959**, *81*, 1483-1484. doi:10.1021/ja01515a050
192. Wenkert D, Woodward RB. „Studies of 2,2'-bipyridyl *N,N'*-dioxides." *J Org Chem*. **1983**, *48*, 283-289. doi:10.1021/jo00151a001
193. Singh SK, Srinivasa Reddy M, Mangle M, Ravi Ganesh K. „Cu(I)-mediated deoxygenation of *N*-oxides to amines." *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 126-130. doi:10.1016/j.tet.2006.10.031
194. Reis PM, Royo B. „Chemoselective hydrogenation of nitroarenes and deoxygenation of pyridine *N*-oxides with H₂ catalyzed by MoO₂Cl₂." *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 949-952. doi:10.1016/j.tetlet.2008.12.038
195. Toganoh M, Fujino K, Ikeda S, Furuta H. „Catalytic deoxygenation of pyridine *N*-oxides with *N*-fused porphyrin rhenium complexes." *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1488-1491. doi:10.1016/j.tetlet.2007.12.117

196. Sanz R, Escribano J, Fernández Y, Aguado R, Pedrosa MR, Arnáiz FJ. „Deoxygenation of *N*-Oxides with Triphenylphosphine, Catalyzed by Dichlorodioxomolybdenum(VI).” *Synlett*. **2005**, *9*, 1389-1392. doi:10.1055/s-2005-868504
197. Fuentes J, Clarke M. „Deoxygenation of Pyridine *N*-Oxides by Palladium-Catalysed Transfer Oxidation of Trialkylamines.” *Synlett*. **2008**, *17*, 2579-2582. doi:10.1055/s-0028-1083508
198. Sedenkova KN, Terekhin A., Abdrashitova I. „Dichotomy in the reactivity of 2-methyltetrahydroquinazoline 1-oxides towards aldehydes: An unprecedented condensation with simultaneous reduction of the *N*-oxide fragment.” *Tetrahedron Lett*. **2020**, *61*, 151605. doi:10.1016/j.tetlet.2020.151605
199. Cornejo A, Fraile JM, García JJ. „An Efficient and General One-Pot Method for the Synthesis of Chiral Bis(oxazoline) and Pyridine Bis(oxazoline) Ligands.” *Synlett*. **2005**, *15*, 2321-2324. doi:10.1055/s-2005-872672
200. Frauenlob R, McCormack MM, Walsh CM, Bergin E. „Rapid, in situ synthesis of bidentate ligands: chromatography-free generation of catalyst libraries.” *Org Biomol Chem*. **2011**, *9*, 6934. doi:10.1039/c1ob06180a
201. Periasamy M, Sanjeevakumar N, Obula Reddy P. „Convenient Methods to Access Chiral Camphanyl Amine Derivatives by Sodium Borohydride Reduction of D(-)-Camphorquinone Imines.” *Synthesis*. **2012**, *44*, 3185-3190. doi:10.1055/s-0032-1317012
202. Bullock SJ, Harding LP, Moore MP. „Synthesis of ligands containing *N*-oxide donor atoms and their assembly into metallosupramolecular structures.” *Dalton Transactions*. **2013**, *42*, 5805. doi:10.1039/c3dt00090g
203. Lobert M, Köhn U, Hoogenboom R, Schubert US. „Synthesis and microwave assisted polymerization of fluorinated 2-phenyl-2-oxazolines: the fastest 2-oxazoline monomer to date.” *Chem Commun*. **2008**, *12*, 1458. doi:10.1039/b717455a
204. Ishikawa M, Kaneko C, Yokoe I, Yamada S. „Photolysis of 2,6-dicyanopyridine 1-oxides.” *Tetrahedron*. **1969**, *25*, 295-300. doi:10.1016/S0040-4020(01)82624-7
205. Garg P, Chaudhary S, Milton MD. „Synthesis of 2-Aryl/Heteroaryloxazolines from Nitriles under Metal- and Catalyst-Free Conditions and Evaluation of Their Antioxidant Activities.” *J Org Chem*. **2014**, *79*, 8668-8677. doi:10.1021/jo501430p
206. Chambers RD, Hall CW, Hutchinson J, Millar RW. „Polyhalogenated heterocyclic compounds. Part 42.1 Fluorinated nitrogen heterocycles with unusual substitution patterns.” *J Chem Soc Perkin 1*. **1998**, *10*, 1705-1714. doi:10.1039/a709291a
207. Chelucci G, Sanna MG, Gladiali S. „Enantioselective Cyclopropanation of Styrene Catalysed by Copper(I) Complexes with Chiral Oxazolines.” *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 2889-2893. doi:10.1016/S0040-4020(00)00144-7

208. Sakamoto T, Kaneda S, Nishimura S, Yamanka H. „Site-selectivity in the cyanation of 3-substituted pyridine 1-oxides with trimethylsilanecarbonitrile. *Chem Pharm Bull.* **1985**, 33, 565-571. doi:10.1248/cpb.33.565”
209. Sarmah BK, Konwar M, Bhattacharyya D, Adhikari P, Das A. „Regioselective Cyanation of Six-Membered *N* -Heteroaromatic Compounds Under Metal-, Activator-, Base- and Solvent-Free Conditions.” *Adv Synth Catal.* **2019**, 361, 5616-5625. doi:10.1002/adsc.201901103
210. Nienkemper K, Kotov V V., Kehr G, Erker G, Fröhlich R. „Chelate [2-(Iminoethyl)pyridine *N* -oxide]metal Complexes – Synthesis and Structural Comparison with Their Chemically Related 2-(Iminoethyl)pyridine-Derived Systems.” *Eur J Inorg Chem.* **2006**, 2, 366-379. doi:10.1002/ejic.200500645
211. Frensch G, Labes R, Wosch CL. „New chiral ligands derived from (+) and (–)- α -pinene for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes.” *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 420-422. doi:10.1016/j.tetlet.2015.12.042
212. Mo XL, Chen CH, Liang C, Mo DL. „Copper-Catalyzed Carbonyl Group Controlled Coupling of Isatin Oximes with Arylboronic Acids To Prepare *N* -Aryloxindole Nitrones.” *European J Org Chem.* **2018**, 2, 150-159. doi:10.1002/ejoc.201701324
213. McKennon MJ, Meyers AI, Drauz K, Schwarm M. „A convenient reduction of amino acids and their derivatives.” *J Org Chem.* **1993**, 58, 3568-3571. doi:10.1021/jo00065a020
214. Wang HY, Huang K, De Jesús M. „Synthesis of enantiopure 1,2-azido and 1,2-amino alcohols via regio- and stereoselective ring-opening of enantiopure epoxides by sodium azide in hot water.” *Tetrahedron Asymmetry.* **2016**, 27, 91-100. doi:10.1016/j.tetasy.2015.12.002
215. Skarzewski J, Mlochowski J. „New Complexing Surfactants. Syntheses of 4-Alkoxy pyridines and Bipyridines.” *Heterocycles.* **1979**, 12, 1403. doi:10.3987/R-1979-11-1403
216. Bhor S, Anilkumar G, Tse MK. „Synthesis of a New Chiral *N,N,N* -Tridentate Pyridinebisimidazoline Ligand Library and Its Application in Ru-Catalyzed Asymmetric Epoxidation.” *Org Lett.* **2005**, 7, :3393-3396. doi:10.1021/ol050821e
217. Sapegin A, Krasavin M. „Ring-opening reactions of 2-imidazolines and their applications.” *Advances in Heterocyclic Chemistry.* **2020**, pp. 195-250. doi:10.1016/bs.aihch.2019.10.004
218. Botteghi C, Schionato A, Chelucci G, Brunner H, Kürzinger A, Obermann U. „Asymmetrische katalysen.” *J Organomet Chem.* **1989**, 370, 17-31. doi:10.1016/0022-328X(89)87271-7

219. Ayati A, Emami S, Asadipour A, Shafiee A, Foroumadi A. „Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery.” *Eur J Med Chem.* **2015**, *97*, 699-718. doi:10.1016/j.ejmech.2015.04.015
220. Ali SH, Sayed AR. „Review of the synthesis and biological activity of thiazoles.” *Synth Commun.* **2021**, *51*, 670-700. doi:10.1080/00397911.2020.1854787
221. Arshad MF, Alam A, Alshammari AA. „Thiazole: A Versatile Standalone Moiety Contributing to the Development of Various Drugs and Biologically Active Agents.” *Molecules.* **2022**, *27*, 3994. doi:10.3390/molecules27133994
222. Kesicki EA, Bailey MA, Ovechkina Y. „Synthesis and Evaluation of the 2-Aminothiazoles as Anti-Tubercular Agents.” *PLoS One.* **2016**, *11*, e0155209. doi:10.1371/journal.pone.0155209
223. Zheng MH, Hu X, Yang MY, Jin JY. „Ratiometrically Fluorescent Sensing of Zn(II) Based on Dual-Emission of 2-Pyridylthiazole Derivatives.” *J Fluoresc.* **2015**, *25*, 1831-1834. doi:10.1007/s10895-015-1675-1
224. Yang MY, Zhao XL, Zheng MH, Wang Y, Jin JY. „Fluorescent Sensing of both Fe(III) and pH Based on 4-Phenyl-2-(2-Pyridyl)Thiazole and Construction of OR Logic Function.” *J Fluoresc.* **2016**, *26*, 1653-1657. doi:10.1007/s10895-016-1855-7
225. Rice CR, Wörl S, Jeffery JC, Paul RL, Ward MD. „Pyridyl-thiazoles as a new class of ligand for metallosupramolecular chemistry: formation of double and triple helicates with Cu(II).” *Chem Commun.* **2000**, *16*, 1529-1530. doi:10.1039/b004319m
226. Yu YB, Chen HL, Wang LY, Chen XZ, Fu B. „A Facile Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles Using MnO₂.” *Molecules.* **2009**, *14*, 4858-4865. doi:10.3390/molecules14124858
227. Shimoda T, Morishima T, Kodama K. „Photocatalytic CO₂ Reduction by Trigonal-Bipyramidal Cobalt(II) Polypyridyl Complexes: The Nature of Cobalt(I) and Cobalt(0) Complexes upon Their Reactions with CO₂, CO, or Proton.” *Inorg Chem.* **2018**, *57*, 5486-5498. doi:10.1021/acs.inorgchem.8b00433
228. Cakici M, Catir M, Karabuga S, Ulukanli S, Kilic H. „Synthesis and asymmetric catalytic activity of (1S,1'S)-4,4'-biquinazoline-based primary amines.” *Tetrahedron Asymmetry.* **2011**, *22*, 300-308. doi:10.1016/j.tetasy.2011.01.009
229. Tong Y, Lin NH, Wang L. „Discovery of potent imidazole and cyanophenyl containing farnesyltransferase inhibitors with improved oral bioavailability.” *Bioorg Med Chem Lett.* **2003**, *13*, 1571-1574. doi:10.1016/S0960-894X(03)00195-1
230. Claiborn A. i inni, Farnesyltransferase Inhibitors, Patent amerykański US2002115640A1, zarejestrowany 25.07.2001, wydany 22.08.2002. <https://patents.google.com/patent/US20020115640A1/en11>

231. De S, Jain A, Barman P. „Recent Advances in the Catalytic Applications of Chiral Schiff-Base Ligands and Metal Complexes in Asymmetric Organic Transformations.” *ChemistrySelect*. **2022**, *7*, e202104334. doi:10.1002/slct.202104334
232. Mlostoń G, Celeda M, Jasiński M. „2-Unsubstituted Imidazole *N*-Oxides as Novel Precursors of Chiral 3-Alkoxyimidazol-2-ylidenes Derived from *trans*-1,2-Diaminocyclohexane and Other Chiral Amino Compounds.” *Molecules*. **2019**, *24*, 4398. doi:10.3390/molecules24234398
233. Zhang L, Wu H, Yang Z. „Synthesis and computation of diastereomeric phenanthroline–quinine ligands and their application in asymmetric Henry reaction.” *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 10644-10652. doi:10.1016/j.tet.2013.10.010
234. Barrio P, Esteruelas MA, Oñate E. „Activation of C(sp²)-H and Reduction of CE (E=CH, N) Bonds with an Osmium-Hexahydride Complex: Influence of E on the Behavior of RCHE-py Substrates.” *Organometallics*. **2004**, *23*, 3627-3639. doi:10.1021/om0497036
235. Edward JT, Chubb FL, Gilson DF, Hynes RC, Sauriol F, Wiesenthal A. „Cage peroxides having planar bridgehead nitrogen atoms.” *Can J Chem*. **1999**, *77*, 1057-1065. doi:10.1139/v99-118
236. Mohanty S, Punji B, Balakrishna MS. „Synthesis and reaction kinetics of Pd(1,5-cyclooctadiene)Cl₂ with *N,N'*-methylene-bis(2-aminopyridyl): An efficient catalyst for Suzuki-cross-coupling reactions.” *Polyhedron*. **2006**, *25*, 815-820. doi:10.1016/j.poly.2005.08.013
237. Doiuchi D, Uchida T. „Recent Strategies in Non-Heme-Type Metal Complex-Catalyzed Site-, Chemo-, and Enantioselective C–H Oxygenations.” *Synthesis*. **2021**, *53*, 3235-3246. doi:10.1055/a-1525-4335
238. Chambers RK, Zhao J, Delaney CP, White MC. „Chemoselective Tertiary C–H Hydroxylation for Late-Stage Functionalization with Mn(PDP)/Chloroacetic Acid Catalysis.” *Adv Synth Catal*. **2020**, *362*, 417-423. doi:10.1002/adsc.201901472
239. Murray RW, Iyanar K, Chen J, Wearing JT. „Methyltrioxorhenium-Catalyze C-H insertion reactions of hydrogen peroxide.” *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 6415-6418. doi:10.1016/0040-4039(95)01344-H
240. Zheng H, Deng J, Lin W, Zhang X. „Enantioselective hydrosilylation of ketimines with trichlorosilane promoted by chiral *N*-picolinoylaminoalcohols.” *Tetrahedron Lett*. **2007**, *48*, 7934-7937. doi:10.1016/j.tetlet.2007.09.064
241. Onomura O, Kouchi Y, Iwasaki F, Matsumura Y. „New organic activators for the enantioselective reduction of aromatic imines with trichlorosilane.” *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 3751-3754. doi:10.1016/j.tetlet.2006.03.122
242. Gernet A, Ratovelomanana-Vidal V, Pirat J, Virieux D, Ayad T. „Efficient Synthesis of 2-Amino-1-Arylethanol Through a Lewis Base-Catalyzed SiCl₄-Mediated Asymmetric

- Passerini-Type Reaction.” *European J Org Chem.* **2020**, *41*, 6497-6500. doi:10.1002/ejoc.202001172
243. Shaikh IR. „Organocatalysis: Key Trends in Green Synthetic Chemistry, Challenges, Scope towards Heterogenization, and Importance from Research and Industrial Point of View.” *Journal of Catalysis.* **2014**, *2014*, 1-35. doi:10.1155/2014/402860
244. Cooper CJ, Jones MD, Brayshaw SK. „When is an imine not an imine? Unusual reactivity of a series of Cu(II) imine-pyridine complexes and their exploitation for the Henry reaction.” *Dalton Transactions.* **2011**, *40*, 3677. doi:10.1039/c0dt01740j
245. Cho J, Nayab S, Lee JK, Hwa Jeong J, Lee H. „Enantioselective Henry reaction catalysed by Chiral-copper(II) Complexes: Chirality effect derived from ligand backbone and Side-chain.” *Inorg Chem Commun.* **2022**, *144*, 109880. doi:10.1016/j.inoche.2022.109880
246. Hareau GPJ, Koiwa M, Hikichi S, Sato F. „Synthesis of Optically Active 5-(*tert*-Butyldimethylsiloxy)-2-cyclohexenone and Its 6-Substituted Derivatives as Useful Chiral Building Blocks for the Synthesis of Cyclohexane Rings. Syntheses of Carvone, Penienone, and Penihydrone.” *J Am Chem Soc.* **1999**, *121*, 3640-3650. doi:10.1021/ja9843122
247. Carlone A, Marigo M, North C, Landa A, Jørgensen KA. „A simple asymmetric organocatalytic approach to optically active cyclohexenones.” *Chem Commun.* **2006**, *47*, 4928-4930. doi:10.1039/B611366D
248. Wrzeszcz Z, Warachim J.A, Siedlecka R. „Selectivity in Catalytic Asymmetric Formal [3 + 3] Annulation of 2-Enoyl-Pyridine *N*-Oxide with Benzyl Methyl Ketone.” *Symmetry* **2024**, *16*(1), 104. doi: 10.3390/sym16010104
249. Wagh S, Dhage G. „Primary-Secondary Diamine Catalyzed Enantioselective Synthesis of Substituted Cyclohex-2-enones by Cascade Michael–Aldol–Dehydration of Ketones with Chalcones.” *Synlett.* **2017**; *28*, 1353-1357. doi:10.1055/s-0036-1588976
250. Cao C, Zhou Y, Zhou J. „An Organocatalytic Asymmetric Tandem Reaction for the Construction of Bicyclic Skeletons.” *Chemistry – A European Journal* **2009**, *15*, 11384-11389. doi:10.1002/chem.200900696
251. Cao CL, Sun XL, Kang YB, Tang Y. „Enantioselective Formal [3+3] Annulation for the Direct Construction of Bicyclic Skeletons with Four Stereogenic Centers.” *Org Lett.* **2007**; *9*, 4151-4154. doi:10.1021/ol701669b
252. Wang N, Wu Z, Wang J, Ullah N, Lu Y. „Recent applications of asymmetric organocatalytic annulation reactions in natural product synthesis.: *Chem Soc Rev.* **2021**, *50*, 9766-9793. doi:10.1039/D0CS01124J
253. Xie J, Wang Y, Lin J, Ren X, Xu P. „Direct Noncovalent Activation of α,β -Unsaturated Aldehydes for the Stereodivergent Synthesis of Substituted Cyclohexenes.” *Chemistry – A European Journal* **2017**, *23*, 6752-6756. doi:10.1002/chem.201701315

254. Yang Y, Chai Z, Wang H. „Chiral Primary–Secondary Diamines Catalyzed Michael–Aldol–Dehydration Reaction between Benzoylacetates and α,β -Unsaturated Ketones: Highly Enantioselective Synthesis of Functionalized Chiral Cyclohexenones.” *Chemistry – A European Journal* **2009**, *15*, 13295-13298. doi:10.1002/chem.200901541
255. Tang L, Luo Y, Xue JW, He YH, Guan Z. „Highly enantioselective Michael-aldol-dehydration reaction for the synthesis of chiral 3,5-diaryl-cyclohexenones catalyzed by primary amine.” *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1114-1119. doi:10.1016/j.tet.2017.01.004
256. Rassadin VA, Zimin DP, Raskil'dina GZ. „Solvent- and halide-free synthesis of pyridine-2-yl substituted ureas through facile C–H functionalization of pyridine *N*-oxides.” *Green Chemistry*. **2016**, *18*, 6630-6636. doi:10.1039/C6GC02556K
257. Kobayashi Y, Kumadaki I, Sato H. „Reaction of heterocyclic compounds. VII. Oxidative cyanation of heteroaromatic *N*-oxides.” *J Org Chem*. **1972**, *37*, 3588-3591. doi:10.1021/jo00796a004
258. Kim SH, An JH, Lee JH. „Highly chemoselective deoxygenation of *N*-heterocyclic *N*-oxides under transition metal-free conditions.” *Org Biomol Chem*. **2021**, *19*, 3735-3742. doi:10.1039/D1OB00260K
259. Norrby T, Börje A, Zhang L. „Regioselective Functionalization of 2,2'-Bipyridine and Transformations into Unsymmetric Ligands for Coordination Chemistry.” *Acta Chem Scand*. **1998**, *52*, 77-85. doi:10.3891/acta.chem.scand.52-0077
260. Katritzky AR, Scriven EF, Majumder S. „Preparation of Cyanopyridines by Direct Cyanation.” *Synthesis*. **2005**, *6*, 993-997. doi:10.1055/s-2005-861849
261. Sanning J, Stegemann L, Ewen PR. „Colour-tunable asymmetric cyclometalated Pt(II) complexes and STM-assisted stability assessment of ancillary ligands for OLEDs.” *J Mater Chem C Mater*. **2016**, *4*, 2560-2565. doi:10.1039/C6TC00093B
262. Xie D, Wang Y, Zhang X, Fu Z, Niu D. „Alkyl/Glycosyl Sulfoxides as Radical Precursors and Their Use in the Synthesis of Pyridine Derivatives.” *Angewandte Chemie International Edition*. **2022**, *61*, e202204922. doi:10.1002/anie.202204922
263. Aranda C, Cornejo A, Fraile JM. „Efficient enhancement of copper-pyridineoxazoline catalysts through immobilization and process design.” *Green Chemistry*. **2011**, *13*, 983. doi:10.1039/c0gc00775g
264. Eno MS, Lu A, Morken JP. „Nickel-Catalyzed Asymmetric Kumada Cross-Coupling of Symmetric Cyclic Sulfates.” *J Am Chem Soc*. **2016**, *138*, 7824-7827. doi:10.1021/jacs.6b03384
265. Schaus SE, Jacobsen EN. „Asymmetric Ring Opening of Meso Epoxides with TMSCN Catalyzed by (pybox)lanthanide Complexes.” *Org Lett*. **2000**, *2*, 1001-1004. doi:10.1021/ol005721h
266. Jalba A, Régnier N, Ollevier T. „Enantioselective Aromatic Sulfide Oxidation and Tandem Kinetic Resolution Using Aqueous H₂O₂ and Chiral Iron-

- Bis(oxazolinyl)bipyridine Catalysts.” *European J Org Chem.* **2017**, *12*, 1628-1637. doi:10.1002/ejoc.201601597
267. Benz S, Nötzli S, Siegel JS, Eberli D, Jessen HJ. „Controlled Oxygen Release from Pyridone Endoperoxides Promotes Cell Survival under Anoxic Conditions.” *J Med Chem.* **2013**, *56*, 10171-10182. doi:10.1021/jm4016137
268. Do HQ, Daugulis O. „Copper-Catalyzed Cyanation of Heterocycle Carbon–Hydrogen Bonds.” *Org Lett.* **2010**, *12*, 2517-2519. doi:10.1021/ol100772u
269. Martin DP, Blachly PG, McCammon JA, Cohen SM. „Exploring the Influence of the Protein Environment on Metal-Binding Pharmacophores.” *J Med Chem.* **2014**, *57*, 7126-7135. doi:10.1021/jm500984b
270. Pezzetta C, Bonifazi D, Davidson RWM. „Enantioselective Synthesis of *N*-Benzylic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach.” *Org Lett.* **2019**, *21*, 8957-8961. doi:10.1021/acs.orglett.9b03338
271. Bhattacharyya A, Ansari SA, Karthikeyan NS. „Bis-(1,2,4-triazin-3-yl) ligand structure driven selectivity reversal between Am³⁺ and Cm³⁺: solvent extraction and DFT studies.” *Dalton Transactions.* **2021**, *50*, 7783-7790. doi:10.1039/D1DT00307K
272. Bhunia A, Bergander K, Daniliuc CG, Studer A. „Fe-Catalyzed Anaerobic Mukaiyama-Type Hydration of Alkenes using Nitroarenes.” *Angewandte Chemie International Edition.* **2021**, *60*, 8313-8320. doi:10.1002/anie.202015740
273. Markowicz SW, Pokrzepowicz K, Karolak-Wojciechowska J, Czyrkowski R, Omelańczuk J, Sobczak A. „Enantiomerically pure α -pinene derivatives from material of 65% enantiomeric purity. Part 1: Di[3 α -(2 α -hydroxy)pinane]amine.” *Tetrahedron Asymmetry.* **2002**, *13*, 1981-1991. doi:10.1016/S0957-4166(02)00512-8
274. Dawar M, Utreja D, Rani R, Kaur K. „Synthesis and Evaluation of Isatin Derivatives as Antifungal Agents.” *Lett Org Chem.* **2020**, *17*, 199-205. doi:10.2174/1570178616666190724120308
275. Rinaldi PL, Wilk M. „Use of liquid crystal induced circular dichroism for absolute configurational assignments of β -amino alcohols.” *J Org Chem.* **1983**, *48*, 2141-2146. doi:10.1021/jo00161a005
276. Thurkauf A, Mattson M V., Richardson S. „Analogues of the dioxolanes dexoxadrol and etoxadrol as potential phencyclidine-like agents. Synthesis and structure activity relationships.” *J Med Chem.* **1992**, *35*, 1323-1329. doi:10.1021/jm00086a001
277. He G, Zhang SY, Nack WA, 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
278. Cattoën X, Pericàs MA. „Synthesis of highly modular bis(oxazoline) ligands by Suzuki cross-coupling and evaluation as catalytic ligands.” *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 8199-8205. doi:10.1016/j.tet.2009.07.053

279. Alalla A, Merabet-Khelassi M, Riant O, Aribi-Zouioueche L. „Easy kinetic resolution of some β -amino alcohols by *Candida antarctica* lipase B catalyzed hydrolysis in organic media.” *Tetrahedron Asymmetry*. **2016**, 27, 1253-1259. doi:10.1016/j.tetasy.2016.10.003
280. Yang F, Wang X, Pan BB, Su XC. „Single-armed phenylsulfonated pyridine derivative of DOTA is rigid and stable paramagnetic tag in protein analysis.” *Chem Commun*. **2016**, 52, 11535-11538. doi:10.1039/C6CC06114A
281. Dyker G, Hölzer B, Henkel G. „A chiral bis-*N*-oxide isoelectronic with Jacobsen’s salen ligand.” *Tetrahedron Asymmetry*. **1999**, 10, 3297-3307. doi:10.1016/S0957-4166(99)00347-X
282. Roudesly F, Veiros LF, Oble J, Poli G. „Pd-Catalyzed Direct C–H Alkenylation and Allylation of Azine *N*-Oxides.” *Org Lett*. **2018**, 20, 2346-2350. doi:10.1021/acs.orglett.8b00689
283. Umemoto T, Harasawa K, Tomizawa G, Kawada K, Tomita K. „Syntheses and Properties of *N*-Fluoropyridinium Salts.” *Bull Chem Soc Jpn*. **1991**, 64, 1081-1092. doi:10.1246/bcsj.64.1081
284. Yanagisawa A, Yang N, Bamba K. „Asymmetric Allylation of Carbonyl Compounds Catalyzed by a Chiral Phosphine-Silver Complex.” *European J Org Chem*. **2017**, 45, 6614-6618. doi:10.1002/ejoc.201701177
285. Sevrain N, Volle JN, Pirat JL, Ayad T, Virieux D. „Chiral Bis(diphenylphosphine) Dioxides Bearing a Bis(triazolyl) Backbone as Promising Lewis Bases for Asymmetric Organocatalysis.” *European J Org Chem*. **2018**, 19, 2267-2272. doi:10.1002/ejoc.201800317
286. Kowalczyk R, Sidorowicz Ł, Skarzewski J. „Asymmetric Henry reaction catalyzed by chiral secondary diamine-copper(II) complexes.” *Tetrahedron Asymmetry*. **2008**, 19, 2310-2315. doi:10.1016/j.tetasy.2008.09.032
287. Zhong J, Long Y, Yan X. „Rhodium-Catalyzed Pyridine *N*-Oxide Assisted Suzuki–Miyaura Coupling Reaction via C(O)–C Bond Activation.” *Org Lett*. **2019**, 21, 9790-9794. doi:10.1021/acs.orglett.9b04068
288. Barroso S, Blay G, Pedro JR. „2-Alkenoyl Pyridine *N*-Oxides, Highly Efficient Dienophiles for the Enantioselective Cu(II)–Bis(oxazoline) Catalyzed Diels–Alder Reaction.” *Org Lett*. **2007**, 9, 1983-1986. doi:10.1021/ol0705752
289. Cioc RC, van der Niet DJH, Janssen E, Ruijter E, Orru RVA. „One-Pot Synthesis of *N*-Substituted β -Amino Alcohols from Aldehydes and Isocyanides.” *Chemistry - A European Journal*. **2015**, 21, 7808-7813. doi:10.1002/chem.201500210