



# Fosforoorganiczne pochodne chiralnych azyrydyn – synteza i badanie aktywności katalitycznej w wybranych transformacjach asymetrycznych

### Aleksandra Buchcic-Szychowska

Monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem przedstawiony Radzie Wydziału Chemii UŁ w celu uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor: dr hab. Michał Rachwalski, prof. UŁ

Łódź 2022

Składam podziękowania dr hab. Michałowi Rachwalskiemu, prof. UŁ za życzliwość, cierpliwość oraz wszechstronną pomoc w trakcie prowadzenia badań.

### <u>Spis treści</u>

1. Streszczenie w języku polskim	2
2. Streszczenie w języku angielskim	4
3. Spis publikacji stanowiących osiągnięcia naukowe	6
4. Pozostałe publikacje	8
4. Wykaz skrótów	10
5.Wstęp dotyczący tematyki badawczej	12
6. Omówienie wyników badań własnych	25
6.1. Badanie aktywności biologicznej chiralnych, fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn	47
6.1.1. Ocena aktywności przeciwbakteryjnej	49
6.1.2. Ocena aktywności cytotoksycznej	50
6.2. Wnioski końcowe	53
7. Dane osobowe	54
7.1. Imię i nazwisko	55
7.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe	55
7.3.Liczbowe zestawienie dorobku naukowego	55
8. Pozostałe osiągnięcia	56
8.1. Doniesienia konferencyjne	57
8.1.1. Komunikaty ustne	57
8.1.2. Postery	59
8.2. Stypendia	61
8.3. Udział w projektach naukowych	61
8.4. Członkostwo w organizacjach naukowych	61
9. Literatura	62
10. Publikacje stanowiące osiągnięcia naukowe	66
11. Oświadczenia współautorów o ich wkładzie w publikacje należące do cyklu pra	C
będących podstawą rozprawy doktorskiej	104

# **1. Streszczenie w języku polskim**

Otrzymywanie chiralnych, optycznie czystych związków stanowi obszar zainteresowań wielu chemików organików. Selektywna synteza pożądanego stereoizomeru jest kluczowa, gdy obserwowane są różnice dotyczące np. aktywności biologicznej czy właściwości organoleptycznych. Takie zjawisko często jest obserwowane w przypadku enancjomerów układów wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym czy spożywczym. Wśród wielu metod uzyskiwania związków chiralnych synteza asymetryczna jest jedną z najbardziej efektywnych pod kątem wydajności i ekonomii.

Celem badań przedstawionych w niniejszej rozprawie było otrzymanie chiralnych, enancjomerycznie czystych fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn: opisanych wcześniej tlenków fosfin oraz nowych fosfin, a także wykazanie ich wysokiej aktywności katalitycznej w następujących reakcjach testujących:

- 1) Asymetryczna reakcja Mannicha z udziałem pochodnych benzaldehydu, *p*-anizydyny oraz hydroksyacetonu (organokataliza).
- Stereoróżnicujące alkilowanie Friedela-Craftsa pochodnych indolu przez *trans*-βnitrostyren, otrzymując w jej wyniku ważne bloki budulcowe do syntezy potencjalnych leków (ligandy współdziałające z triflanem miedzi (I)).
- 3) Enancjoselektywne reakcje z udziałem jonów cynku (ligandy):
  - a) addycja dietylocynku do aldehydów alifatycznych i aromatycznych,
  - b) cyklopropanowanie Simmonsa-Smitha
- 4) Asymetryczna reakcja Mority-Baylisa-Hillmana, z wykorzystaniem takich substratów jak pochodne benzaldehydu, keton metylowo-winylowy oraz akrylan metylu.
- 5) Stereoróżnicująca wewnątrzcząsteczkowa reakcja Rauhuta-Curriera, prowadząca do otrzymania pochodnych dihydrokumaryny.

W drugiej części pracy zebrano wyniki badań biologicznych otrzymanych układów azyrydynylofosfinowych i azyrydynylofosfinoilowych pod kątem ich aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwnowotworowej.

### **2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM**

The synthesis of chiral, optically pure compounds still remains the challenging field of organic chemistry. Developing methods of obtaining desired stereoisomer is an essential task in pharmaceutical and cosmetics, where many commonly used compounds have enantiomers (or diastereoisomers) exhibiting different organoleptic properties or biological activities. Among the variety of approaches to synthesize chiral molecules, the asymmetric synthesis is one of the most effective in terms of yield and economy.

The aim of presented research was to obtain chiral, enantiomerically pure organophosphorus aziridines: previously synthesized phosphine oxides and newly obtained phosphines and also to prove their high catalytic activity in the following asymmetric transformations:

1) Mannich reaction with benzaldehyde derivatives, *p*-anisidine and hydroxyacetone (organocatalysis)

2) Friedel-Crafts alkylation of indoles by *trans*- $\beta$ -nitrostyrene, leading to important building blocks to synthesis of potential drugs (cooperation between ligands and copper (I) triflate)

3) Zinc-mediated reactions with chiral ligands:

a) addition of diethylzinc to aromatic and aliphatic aldehydes,

b) Simmons-Smith cyclopropanation.

4) Morita-Baylis-Hillman reaction with such substrates as: benzaldehyde derivatives, methyl vinyl ketone and methyl acrylate.

5) Intramolecular Rauhut-Currier, leading to chiral dihydrocoumarins.

In the second part of the thesis, the results of biological research are collected. The investigations on phosphinoyl- and phosphinoaziridines were performed in terms of antibacterial and cytotoxic activity.

### **3. Spis publikacji stanowiących Osiągnięcia naukowe**

**A. Buchcic**, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski "Enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines" *Catalysts* **2019**, *9*, 837-845 IF = 4,146 (100 pkt. MEiN)

A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski
"Asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indoles catalyzed by chiral aziridine-phosphines" *Catalysts* 2020, *10(9)*, 971-980
IF = 4,146 (100 pkt. MEiN)

A. Buchcic-Szychowska, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, L. Marciniak, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski
"Efficient asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation and diethylzinc addition to aldehydes promoted by enantiomeric aziridine-phosphines" *Catalysts* 2021, *11(8)*, 968-978
IF = 4,146 (100 pkt. MEiN)

#### A. Buchcic-Szychowska, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Highly efficient asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction promoted by chiral aziridine-phosphines"

*Catalysts* **2022**, *12(4)*, 394-401 IF = 4,146 (100 pkt. MEiN)

#### A. Buchcic-Szychowska, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Chiral aziridine phosphines as highly effective promoters of asymmetric Rauhut-Currier reaction"

Praca w końcowej fazie przygotowania do wysłania do redakcji.

### **4. POZOSTAŁE PUBLIKACJE**

M. Rachwalski, A. Buchcic-Szychowska, S. Leśniak

Recent advances in selected asymmetric reactions promoted by chiral catalysts: cyclopropanations, Friedel-Crafts, Mannich, Michael and other zinc-mediated processes – an update"

Symmetry 2021, 13, 1762-1785.

M. Rachwalski, A. Buchcic

"Seven-Membered Rings with Three Heteroatoms 1,2,3". *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, *13*, 480–484. Oxford: Elsevier, **2022** 

### 4. Wykaz skrótów

wyd. - wydajność chemiczna

mol % - procent molowy

rt – temperatura pokojowa

Ph – fenyl

Cy-cykloheksyl

OMe-metoksyl

konf. abs. – konfiguracja absolutna

dmba-7,12-dimetylobenzo[a]antracen

acac - acetyloacetonian

COD – cyklooktadienyl

ee - nadmiar enancjomeryczny

dr-stosunek diastereoizomerów

TBDPS - tert-butylodifenylosilil

 $Ts-4\mbox{-}toluenosulfonyl$ 

DBDMH - 1,3-dibromo-5,5-dimetylohydantoina

TMEDA – N, N, N', N'-Tetrametyloetylenodiamina

sec-BuLi – sec-butylolit

THF - tetrahydrofuran

Trt – trityl

DMSO - dimetylosulfotlenek

PMP - p-metoksyfenyl

BINOL - 1, 1'-bi-2-naftol

MIC - minimum inhibitory concentration

MTT - (bromek 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylotetrazoliowy

LDH - dehydrogenaza mleczanowa

DNA - kwas deoksyrybonukleinowy

### **5. WSTĘP DOTYCZĄCY TEMATYKI BADAWCZEJ**

Synteza optycznie czynnych związków stanowi obszar zainteresowań wielu grup badawczych na całym świecie ze względu na ich szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu, zwłaszcza farmaceutycznym, kosmetycznym czy spożywczym. Opracowanie nowych metod otrzymywania chiralnych, enancjomerycznie (lub diastereomerycznie) czystych układów pochodzenia naturalnego czy nowych substancji będących potencjalnymi lekami jest szczególnie ważne, gdy stereoizomery różnią się właściwościami. Jednym z przykładów obrazujących różne aktywności biologiczne enancjomerów jest penicylamina (**Rysunek 1**). Izomer *S* jest wykorzystany w leczeniu choroby Wilsona oraz reumatoidalnego zapalenia stawów, natomiast izomer *R* jest toksyczny – hamuje działanie pirydoksyny (znanej jako witamina  $B_6$ )<sup>1</sup>.



(S)-penicylamina eutomer



(*R*)-penicylamina dystomer

Rysunek 1. Enancjomery penicylaminy.

Chiralne związki można otrzymywać za pomocą następujących procedur<sup>2</sup>:

- rozdział mieszaniny racemicznej;
- modyfikacja chiralnego, optycznie czystego związku wyjściowego (chiral pool);
- wykorzystanie pomocnika chiralnego;
- synteza asymetryczna.

Najstarszą metodą otrzymywania pojedynczych enancjomerów jest rozdział mieszaniny racemicznej poprzez wykorzystanie diastereomerycznych soli, np. podczas przemysłowej produkcji naproksenu<sup>3</sup> (**Schemat 1**). Do mieszaniny enancjomerów dodaje się chiralną, optycznie czystą aminę oraz niechiralną aminę. (*R*)-Naproksen tworzy rozpuszczalną w środowisku reakcji sól z niechiralną aminą, z której następnie można odzyskać racemiczny substrat poprzez zakwaszenie na gorąco. (*S*)-Naproksen reaguje z chiralną aminą, tworząc

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> J. K. Aronson *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*, Elsevier, Amsterdam, **2010**.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> A. Patti Green Approaches to Asymmetric Catalytic Synthesis Springer, Katania, **2011**.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> P. J. Harrington, E. Lodewijk Org. Process Res. Dev. 1997, 1, 72.

nierozpuszczalną sól, która następnie reaguje z kwasem, otrzymując wyłącznie enancjomer *S* naproksenu oraz wolną aminę, która wraca do cyklu produkcyjnego.



Schemat 1. Przemysłowa produkcja optycznie czystego naproksenu poprzez diastereomeryczne sole.

Rozszerzeniem wyżej opisanej metody jest enancjoselektywne tworzenie związków kompleksowych poprzez wiązania wodorowe lub inne słabe oddziaływania z chiralnym gospodarzem. Diastereizomeryczne kompleksy typu gość-gospodarz zwykle mają postać krystaliczną. Procedura rozdziału enancjomerów poprzez kompleksowanie jest szczególnie użyteczna dla związków zawierające inne grupy funkcyjne niż kwasowe czy zasadowe, tj. suflotlenki, epoksydy, laktamy<sup>4</sup> czy aryloalkohole<sup>5</sup>.

Inną metodą wydzielenia enancjomerów z mieszaniny racemicznej jest kinetyczny rozdział (KR). Procedura ta polega na dodaniu do racematu chiralnego, enancjomerycznie czystego związku, np. enzymu. Reakcja jednego z enancjomerów substratu z dodanym

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> O. Bortolini, G. Fantin, M. Fogagnolo, S. Maietti Arkivoc, 2006, 6, 40–48.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> K. Kodama, Y. Kobayashi, K. Saigo *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2144–2152.

reagentem przebiega ze znacznie większą szybkością niż drugiego. Powstały produkt izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą prostych metod, np. sączenia. Interesującym przykładem zastosowania KR jest rozdział enancjomerów aminokwasów za pomocą zmutowanej penicylino-G acylazy (PGA), gdzie czynnikiem acylującym był fenylooctan metylu<sup>6</sup> (**Schemat 2**).





Znaczącą wadą kinetycznego rozdziału jest wydajność procesu, która może wynosić maksymalnie 50 %. Związkiem ubocznym jest drugi z enancjomerów, który nie zawsze może być wykorzystany. W celu zmaksymalizowania ilości pożądanego stereoizomeru stosuje się tzw. dynamiczny kinetyczny rozdział. Jest to powszechnie stosowana metoda deracemizacji. Zasada działania DKR zostanie przedstawiona na przykładzie zastosowania tej techniki do enzymatycznego rozdzielenia enancjomerów alkoholi drugorzędowych<sup>7</sup> (**Schemat 3**).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> C. Carboni, H. G. T. Kierkels, L. Gardossi, K. Tamiola, D. B. Janssen, P. J. L. M. Quadeflieg *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 245.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> I. Karume, M.M. Musa, O. Bsharat, M. Takahashi, S. M. Hamdanb, B. El Alia *RSC Adv.* **2016**, *6*, 96616.



Schemat 3. DKR enancjomerów alkoholi z wykorzystaniem dwóch enzymów.

Reakcja (*R*)-1-fenylopropan-2-olu z metoksyoctanem etylu katalizowana przez lipazę CAL-B przebiega z większą szybkością niż analogiczna reakcja enancjomeru *S*, który następnie jest przekształcany w przeciwny izomer za pomocą enzymu W110A TeSADH. Nowo powstały (*R*)-1-fenylopropan-2-ol jest przekształcany w ester do momentu wyczerpania obydwu enancjomerów, co pozwala na otrzymanie pożądanego stereoizomeru z bardzo wysoką czystością optyczną (w powyższym przypadku >99% *ee*).

Podejście "chiral pool", czyli chiralnego nośnika zakłada wykorzystanie jako substraty dostępne handlowo związki ze zdefiniowanym centrum stereogenicznym, które nie ulega modyfikacjom w kolejnych etapach i jest zachowane w produkcie końcowym. Substratami stosowanymi są takie związki chemiczne jak cukry, aminokwasy<sup>8</sup> czy terpeny<sup>9</sup>. Metoda ta jest szczególnie wykorzystywana w syntezie totalnej związków pochodzenia naturalnego, mających potencjalne działanie lecznicze<sup>10</sup>. Wartym uwagi przykładem zastosowania metody "chiral pool" jest synteza (–)-presilofiperfolan-8-olu, wyizolowanego z *Eriophyllum staechadifolium* na początku lat 80.<sup>11</sup> (**Schemat 4**). W niniejszej procedurze końcowy produkt reakcji uzyskiwany jest po trzynastu etapach syntezy, wychodząc z optycznie czystego pulegonu. Kluczową fazą syntezy była cyklizacja z utworzeniem szkieletu 1,2-*trans*-bicyklo[3.3.0]oktanu.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> A. Gogoi, A. Mezhubeinuo, S. Nongrum, G. Bez Curr. Org. Chem. 2021, 25, 1566.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone Chem. Rev. 2017, 117, 18, 11753.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> K. C. Nicolaou, S. Rigol Nat. Prod. Rep. 2020, 37, 1404.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup>P. Hu, S. A. Snyder J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 5007.



Schemat 4. Synteza totalna (–)-presilofiperfolan-8-olu z (*R*)-pulegonu.

Kolejnym przykładem wykorzystania chiralnego substratu w celu uzyskania bardziej złożonych układów jest synteza totalna alkaloidów – pochodnych kuminy i sarpaginy, wykazujących aktywność przeciwbólową, przeciwzapalną i przeciwnowotworową<sup>12</sup> (**Schemat 5**). Jako substrat wykorzystano L-tryptofan, z którego w siedmiu etapach otrzymano produkt pośredni zawierający układ kumulenowy oraz pierścień azabicyklo[2.2.2] oktanu. Po kolejnych dwóch reakcjach uzyskano (+)-wellosiminę z wydajnością około 5 %. Wykorzystując inne transformacje produktu pośredniego, można otrzymać szereg różnych ciekawych pochodnych.



**Schemat 5.** Synteza totalna (+)-wellosiminy z (*S*)-tryptofanu.

Wykorzystanie pomocnika chiralnego (chiral auxiliary) polega na reakcji tego związku z niechiralnym substratem, co daje chiralny produkt pośredni. W następnym etapie ten układ ulega reakcji właściwej. Ostatnim krokiem jest odłączenie cząsteczki pomocnika i otrzymanie pożądanego produktu. Struktura pomocników chiralnych jest dość rozbudowana, co sprawia,

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Z. Yang , Q. Tan , Y. Jiang, J. Yang, X. Su, Z. Qiao, W. Zhou, L. He, H. Qiu, M. Zhang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2.

że otrzymany związek posiada wysoką czystością optyczną – we właściwej transformacji atak nukleofila może nastąpić wyłącznie z jednej, mniej zatłoczonej strony. Jednym z wielu związków stosowanych jako pomocniki chiralne jest kamforosultam Oppolzera (**Rysunek 2**).



Rysunek 2. Struktura jednego z enancjomerów kamforosultamu Oppolzera.

Układ ten został zastosowany do otrzymywania chiralnych związków poprzez reakcje alkilowania<sup>13</sup>, epoksydowania<sup>14</sup>, cykloaddycji [3+2]<sup>15</sup> czy kondensacji aldolowej<sup>16</sup>. Innym szeroko stosowanym pomocnikiem chiralnym jest pseudoefedryna<sup>17</sup> oraz jej analog – pseudoefenamina, która jest obecnie częściej stosowana ze względu na ograniczenia dostępu do pseudoefedryny w niektórych krajach<sup>18</sup> (**Rysunek 3**).



Rysunek 3. Struktury (+)-pseudoefedryny oraz (-)-pseudoefenaminy.

Wykorzystując pseudoefenaminę możliwe jest otrzymywanie chiralnych kwasów, alkoholi oraz ketonów z bardzo wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi. Otrzymywane związki pośrednie charakteryzują się bardzo wysoką czystością. Modyfikacje w obrębie atomu węgla w pozycji α do grupy amidowej (np. alkilowanie) przebiegają z bardzo wysoką diastereoselektywnością<sup>18</sup>.

<sup>15</sup> Ch. Chapuis, A. Kucharska, J. Jurczak *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4581.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> W.P. Deng, K.A. Wong, K.L. Kirk *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1135.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> S. Hajra, M. Bhowmick *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2223.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> J.M. Garcia, M. Oiarbide, C. Palomo *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> M. R. Morales, K. T. Mellem, A. G. Myers Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 4568.

Jedną z najszybciej rozwijających się metod otrzymywania chiralnych układów jest synteza asymetryczna. Na podstawie definicji zatwierdzonej przez IUPAC jest to reakcja chemiczna (lub sekwencja kilku reakcji), podczas której w cząsteczce substratu tworzy się nowe centrum stereogeniczne, a stereoizomery produktu powstają w różnych ilościach<sup>19</sup>. W odróżnieniu od pomocnika chiralnego nowe centrum stereogeniczne powstaje pod wpływem chiralnego katalizatora, a związek pośredni utworzony przez katalizator i substrat nie jest izolowany – wszystkie transformacje mają miejsce w środowisku reakcji. Dzięki temu, w wyniku reakcji enancjoselektywnej otrzymujemy od razu pożądany produkt reakcji, w wielu przypadkach możliwe jest także odzyskanie katalizatora i ponowne wykorzystanie. Odpowiedni dobór chiralnego układu katalitycznego gwarantuje otrzymanie pożądanego enancjomeru z bardzo wysoką czystością optyczną.

Reakcje asymetryczne mogą być katalizowane przez:

- związki kompleksowe generowane *in situ* z kationów metali pośrednich i chiralnych ligandów;

- związki organiczne bez udziału metali (asymetryczna organokataliza);

- enzymy.

Wśród szerokiej biblioteki chiralnych układów stosowanych w katalizie asymetrycznej, związki fosforoorganiczne stanowią liczną grupę. Na szczególną uwagę zasługują fosfiny, które są wykorzystywane od ponad 40 lat, głównie jako ligandy.<sup>20,21</sup> Chiralne związki fosfinowe można podzielić na dwie główne grupy: mono- i wielofunkcyjne, w gronie których wyróżniają się związki na podstawie szkieletu biarylowego i spirocyklicznego i pochodne ferrocenylowe (**Rysunek 4**).

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> A. D. McNaught, A. Wilkinson *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology ed.* 2. Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> W. Tang, X. Zhang. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> M. M. Pereira, M. J. F. Calvete, R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu Chem. Soc. Rev. 2013, 42, 6990.





układy wielofunkcyjne



Reakcje enancjoselektywnej redukcji olefin katalizowane przez kompleksy metali z chiralnymi fosfinami są znane od wielu lat, a najbardziej znanym ligandem jest BINAP<sup>22</sup>. Bardziej interesującym przykładem jest jednak reakcja całkowitego uwodornienia winyloarenów katalizowana przez chiralne difosfiny oraz związki rodu<sup>23</sup> (**Schemat 6**).



Schemat 6. Całkowite uwodornienie winyloarenu katalizowane chiralną fosfiną.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> S. Akutagawa Appl. Catal. A: Gen. **1995**, 128, 171.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup>H. Wu, J. Yang, B. B. C. Peters, L. Massaro, J. Zheng, P. G. Andersson J. Am. Chem. Soc. **2021**, 143, 20377.

Niniejszy przykład przedstawia syntezę analogu rasagiliny, mającego potencjalne zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona. Jednym z etapów jest całkowite uwodornienie prekursora poprzez zastosowanie kationu rodu i liganda (R,S,R,S)-Me-PennPhos, co prowadzi do powstania nasyconego układu z bardzo wysoką wydajnością, nadmiarem enancjomerycznym oraz stosunkiem diastereoizomerów. Autorzy udowodnili również, że stosując system ligand:metal 1:1 możliwe jest selektywne uwodornienie wyłącznie wiązania winylowego, a układ fosfina:rod w zależności od stosunku molowego może działać jako katalizator homo-i heterogeniczny bez ingerencji między tymi systemami.

Asymetryczne reakcje sprzęgania stanowią liczną grupę przekształceń, w których katalizatorami są chiralne fosfiny. Chiralne struktury zawierające wiązanie potrójne można odnaleźć w wielu związkach pochodzenia naturalnego oraz w elektronice organicznej<sup>24</sup>. Poniżej przedstawiono przykład reakcji sprzęgania pomiędzy *N*-tosyloiminą, bromkiem 1-naftylu oraz fenyloacetylenem w obecności palladu oraz fosfiny (*S*, *R*<sub>S</sub>)-GF-Phos-4<sup>25</sup> (**Schemat 7**).



Schemat 7. Trójskładnikowa reakcja sprzęgania katalizowana kompleksem chiralnej fosfiny oraz palladu.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> W. Shi. Curr. Organocatal. 2015, 2, 2.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup>G. Zhao, Y. Wu, H.-H. Wu, J. Yang, J. Zhang J. Am. Chem. Soc. 2021, 143, 17983.

W wyniku reakcji otrzymano chiralny alkin z dobrą wydajnością i bardzo wysokim nadmiarem enancjomerycznym. Autorzy badań wskazują na wiele możliwości modyfikacji substratów różnymi grupami funkcyjnymi, co pozwala na uzyskanie szerokiej biblioteki układów alkinowych.

Chiralne fosfiny mogą pełnić również rolę organokatalizatorów. Znalazły one zastosowanie w syntezie asymetrycznej nie tylko w reakcjach Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) czy Rauhuta-Curriera (RC)<sup>26,27</sup>, ale również w innych przekształceniach. Jednym z przykładów jest addycja oksazolonów do allenoestrów<sup>28</sup> (**Schemat 8**).



Schemat 8. Regiodywergentna addycja oksazolonów do allenoestrów katalizowana chiralną fosfiną.

Zastosowanie odpowiedniej sekwencji podstawników na atomach węgla C2 i C4 oksazolonu prowadzi do otrzymania prekursorów do syntezy pochodnych aminokwasów (C2 = aryl, C4 = alkil), a także bloków budulcowych do otrzymywania pochodnych N,O-acetali oraz  $\gamma$ -laktoli (C2 = alkil, C4 = alkil). Badania eksperymentalne zostały potwierdzone obliczeniami teoretycznymi – w obydwu przypadkach atak nukleofila ze strony *Re* jest faworyzowany ze względu na niższą barierę energetyczną o ok. 2 kcal/mol w porównaniu ze stroną *Si*.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Y. Wei, M. Shi Chem. Rev. 2013, 113, 6659.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> H. Ni, W. L. Chan, Y. Lu Chem. Rev. 2018, 118, 9344.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> T. Wang, Z. Yu, D. L. Hoon, C. Y. Phee, Y. Lan, Y. Lu J. Am. Chem. Soc 2016, 138, 265.

Dane literaturowe są mniej obszerne w przypadku zastosowania chiralnych tlenków fosfin w syntezie asymetrycznej, niemniej stanowią one ważną grupę katalizatorów. Jednym z przykładów obrazujących wykorzystanie tych układów jest enancjoselektywna bromoaminocyklizacja karbaminianów cynamonowych<sup>29</sup> (**Schemat 9**). Jest to pierwsza metoda cyklizacji z jednoczesnym wprowadzeniem halogenu do olefiny z szeroką biblioteką substratów.





Przedstawiona powyżej modelowa reakcja bromocyklizacji karbaminianu cynamonowego katalizowana układem triflan skandu z bifunkcyjnym ligandem zawierającym dwie grupy tlenku fosfiny z DBDMH jako źródłem bromu przebiegała z bardzo wysoką wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym. Cykliczny produkt może być wykorzystany jako blok budulcowy w syntezie optycznie czystych aminoalkoholi czy azydków; autorzy wskazują również na możliwość funkcjonalizowania cyklokarbaminianu poprzez wymianę bromu na inne grupy, np. allilową.

Pierwszy chiralny katalizator zawierający pierścień azyrydyny oraz tlenek fosfiny (POAP) został zsyntetyzowany w grupie Dogana w 2013 r.<sup>30</sup>. Znalazł on zastosowanie w takich

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> H. Pan, H. Huang, W. Liu, H. Tian, Y. Shi Org. Lett. 2016, 18, 896.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Ö. Dogan, M. Isci, M. Aygun Tetrahedron: Asymmetry 2013, 24, 562.

reakcjach jak addycja fosfonianów do aldehydów oraz kondensacja aldolowa<sup>31</sup>. Istnieją także analogi zawierające grupę ferrocenylową<sup>32</sup>.



Schemat 10. Kondensacja aldolowa katalizowana chiralnym układem fosfinoiloazyrydynowym.

Autorzy badań podkreślają, że zastosowanie katalizatorów zawierających tlenek fosfiny jest bardziej zasadne w porównaniu z aminowymi analogami ze względu na większą polarność wiązania P=O, co znacząco wpływa na wydajność i enancjoselektywność kondensacji. W przypadku reakcji katalizowanej POAP produkt został otrzymany z dobrą wydajnością oraz stosunkiem diastereoizomerów oraz z umiarkowanym nadmiarem enancjomerycznym.

Poza powyższym przykładem w literaturze nie ma wzmianek dotyczących fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn, jak również wyniki zastosowania znanych już związków pod kątem enancjoselektywności wymagają popraw. Celem badań zebranych w niniejszym opracowaniu było otrzymanie układów zawierających resztę fosfinową i fosfinoilową oraz wykazanie ich wysokiej skuteczności w katalizowaniu różnych reakcji enancjoselektywnych, zarówno w kooperacji z metalami, jak i w roli samodzielnych organokatalizatorów.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Ö. Dogan, D. Tan *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1348.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> S. Eröksüz, Ö. Dogan, P. P. Garner Tetrahedron: Asymmetry 2010, 21, 2535.

## 6. Omówienie wyników badań własnych

"Enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines" *Catalysts* **2019**, *9*, 837-845

Reakcja Mannicha stanowi jedną z bardziej użytecznych metod otrzymywania chiralnych układów zawierających azot. Przekształcenie to wykorzystuje się w syntezie  $\beta$ -aminoketonów<sup>33</sup> oraz układów aktywnych biologicznie<sup>34</sup>.

Seria optycznie czystych układów azyrydynowych zawierających ugrupowanie tlenku fosfiny została otrzymana z bardzo wysokimi wydajnościami (**Rysunek 5**). Związki te przetestowano w asymetrycznej reakcji Mannicha z udziałem takich substratów jak hydroksyaceton, *p*-anizydyna i różne aldehydy aromatyczne.



Rysunek 6. Struktury katalizatorów azyrydynylofosfinoilowych 1-10.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> H. X. Zhang, J. Nie, H. Cai, J. A. Ma Org. Lett. 2014, 16, 2542.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> S. Bai, Y. Zhu, Q. Wu *Heterocycl. Commun.* **2019**, *25*, 47.

Katalizatory **1-8** zostały zsyntetyzowane według opublikowanej wcześniej metody<sup>35</sup>. Związek **9** otrzymano poprzez reakcję *o*-litowania (*S*)-fenyloazyrydyny z chlorkiem difenylofosfinoilu w niskiej temperaturze; produkt tego przekształcenia uzyskano z wydajnością 69 % (po oczyszczeniu) (**Schemat 11**).



Schemat 11. Synteza katalizatora 9.

Katalizator 10 został otrzymany na drodze czteroetapowej syntezy. W pierwszej reakcji, *N*-trityloazyrydynylometanol  $11^{36}$  reaguje z bezwodnikiem tosylowym w obecności trietyloaminy, w wyniku czego otrzymano tosylan 12 z wydajnością 79 %. Następnie tosylan 12 przekształcany jest w fosfinę 13 z wydajnością 62 %. Fosfina 13 jest utleniana do tlenku fosfiny 14 za pomocą nadtlenku wodoru z wydajnością 79 %. W ostatnim etapie, tlenek 14 jest poddawany działaniu roztworu kwasu siarkowego (VI) w wodzie i metanolu w celu usunięcia grupy tritylowej z atomu azotu. W wyniku ostatniej reakcji otrzymano organokatalizator 10 z wydajnością 22 % (Schemat 12).



Schemat 12. Synteza katalizatora 10.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Z. Wujkowska, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski *Tetrahedron* 2019, 75, 230.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> S. Jarzyński, S. Leśniak, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski *Tetrahedron Asymmetry* 2015, 26, 35.

Organokatalizatory **1-10** zostały przetestowane w modelowej reakcji Mannicha z *p*-anizydyną, *p*-nitrobenzaldehydem i hydroksyacetonem w DMSO według opublikowanej wcześniej procedury<sup>37</sup> (**Schemat 13**). Wyniki zestawiono w **Tabeli 1**.



Lp.	kat.	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	dr <sup>[b]</sup>	konf. abs. <sup>[c]</sup>
1	1	60	48	10:1	(3S, 4R)
2	2	69	60	15:1	(3R, 4S)
3	3	65	56	12:1	(3R, 4S)
4	4	62	52	10:1	(3R, 4S)
5	5	37	34	8:1	(3S, 4R)
6	6	43	40	10:1	(3R, 4S)
7	7	30	37	8:1	(3R, 4S)
8	8	27	32	8:1	(3R, 4S)
9	9	91	96	20:1	(3R, 4S)
10	10	90	96	20:1	(3R, 4S)
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie AD-H dla głównego diastereoizomeru. <sup>[b]</sup> określono na podstawie widma <sup>1</sup> H NMR.					

Schemat 13. Enancjoselektywna reakcja Mannicha katalizowana tlenkami fosfin 1-10.

 Tabela 1. Asymetryczna reakcja Mannicha katalizowana tlenkami fosfin 1-10.

Na podstawie wyników zebranych powyżej można stwierdzić, że układy 1-4 są bardziej efektywnymi katalizatorami w modelowej reakcji Mannicha w porównaniu do związków 5-8. Powodem jest obecność mostka metylenowego w tlenkach 5-8, co sprawia, że chiralny układ azyrydyn jest bardziej oddalony od kompleksu aktywnego, więc w znacznie mniejszym stopniu wpływa na stereochemiczny wynik reakcji. Warto również zwrócić uwagę na możliwość otrzymania przeciwnych enancjomerów produktu 15 zmieniając konfigurację absolutną

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> M. Rachwalski, T. Leenders, S. Kaczmarczyk, P. Kiełbasiński, S. Leśniak, F. P. J. T. Rutjes *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4207.

organokatalizatora (Tabela 1, wiersz 1 i 2 oraz 5 i 6). Oznacza to, że pierścień azyrydyny jest elementem układu katalitycznego, który w istotnym stopniu wpływa na stereochemiczny przebieg przekształcenia.

Znacznie lepsze wyniki uzyskano w reakcjach katalizowanych przez tlenki fosfin **9** i **10** zawierające wolną aminę w swojej strukturze (odpowiednio 91 i 90 % wydajności oraz 96 % *ee*). Wartości te wynikają z łatwiejszego dostępu reszty aminowej do tworzenia wiązań wodorowych stabilizujących enolan pochodzący z hydroksyacetonu, co tworzy stan przejściowy o takiej konfiguracji, która faworyzuje atak iminy ze strony *Si*. Katalizator **9** wykazywał największą efektywność w modelowej reakcji, dlatego został on przetestowany w reakcji Mannicha z innymi aldehydami aromatycznymi (**Schemat 14**). Wyniki badań zestawiono w **Tabeli 2**.



Schemat 14. Asymetryczna reakcja Mannicha z wybranymi aldehydami aromatycznymi.

Lp.	aldehyd	produkt	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	dr <sup>[b]</sup>	
1	16	20	88	89	20:1	
2	17	21	85	82	20:1	
3	18	22	90	90	20:1	
4	19	23	89	91	20:1	
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie AD-H dla głównego diastereoizomeru. <sup>[b]</sup> określono na podstawie widma <sup>1</sup> H NMR						

 Tabela 2. Asymetryczna reakcja Mannicha katalizowana tlenkiem fosfiny 9.

Na podstawie zgromadzonych w Tabeli 2 można stwierdzić, że tlenek fosfiny **9** stanowi wysoce efektywny układ katalityczny w enancjoselektywnej reakcji Mannicha. Podstawniki obecne w pierścieniu aromatycznym benzaldehydu nie ma wpływu na wydajność i czystość optyczną otrzymywanych produktów.

"Asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indoles catalyzed by chiral aziridine-phosphines" *Catalysts* **2020**, *10*(*9*), 971-980

Stereoróżnicująca reakcja alkilowania Friedela-Craftsa jest jednym z kluczowych etapów syntezy pochodnych indolu wykazujących interesującą aktywność biologiczną, np. indolochinonów<sup>38</sup>, spirooksoindoli<sup>39</sup> oraz bardziej złożonych struktur jak (+)-aflatoksyna  $B_2^{40}$  czy daleskonol<sup>41</sup>.

Otrzymano serię optycznie czystych fosfin zawierająych pierścień azyrydyny oraz zbadano ich aktywność katalityczną w reakcji Friedela-Craftsa pochodnych indolu i *trans*- $\beta$ -nitrostyrenu jako substratami, a także triflanem miedzi (I) jako źródłem kationu metalu. Uzyskane produkty alkilowania cechowały się wysoką czystością optyczną (ponad 80 % *ee*).

Ligandy azyrydynylofosfinowe **24-31** zostały zsyntetyzowane poprzez redukcję odpowiednich tlenków fosfin (**Schemat 15**). Uzyskano odpowiednie fosfiny z zadowalającymi wydajnościami.



Schemat 15. Synteza ligandów azyrydynylofosfinowych.

Ligandy **24-31** zbadano w asymetrycznej testowej reakcji Friedela-Craftsa, w której substratami były *trans*-β-nitrostyren i indol (**Schemat 16**). Wyniki zebrano w **Tabeli 3**.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> S. Ali, A. Wisal, M. N. Tahir, A. Ali, S. Hameed, M. N. Ahmed J. Mol. Struct. **2020**, 1210, 128035.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> E. Sansinenea, E. F. Martínez, A. Ortiz. Eur. J. Org. Chem. 2020, 755.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Z. Wang, L. Zu *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5171.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> H. Yang, W. Tang. Chem. Rec. **2020**, 20, 23.



Schemat 16. Modelowa reakcja Friedela-Craftsa katalizowana azyrydynami 24-31.

Lp.	kat.	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>	
1	24	69	80	( <i>R</i> )	
2	25	75	84	(S)	
3	26	68	68	( <i>S</i> )	
4	27	65	68	(S)	
5	28	40	30	( <i>R</i> )	
6	29	39	30	(S)	
7	30	36	27	(S)	
8	31	33	24	<i>(S)</i>	
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>42</sup> .					

Tabela 3. Asymetryczne alkilowanie Friedela-Craftsa katalizowane azyrydynylofosfinami24-31.

Zgodnie z uzyskanymi wcześniej wynikami w reakcji Mannicha, również w reakcji Friedela-Craftsa znacznie większą efektywność pod kątem wydajności i nadmiarów enancjomerycznych wykazują ligandy **24-27**, w których pierścień azyrydyny bezpośrednio jest połączony z resztą arylofosfinową. Obserwuje się również odwrócenie konfiguracji większościowego stereoizomeru **32** alkilowania katalizowanej przez przeciwny enancjomer azyrydynylofosfiny (Tabela 3, wiersze 1 i 2 oraz 5 i 6). Do dalszych badań wybrano ligand **25**, dla którego osiągnięto najlepsze rezultaty.

W kolejnym etapie przetestowano wpływ dodatków kwasowych: triflimidu **33** i chiralnego kwasu fosforowego pochodnej BINOL-u **34** (**Rysunek 7**) oraz wymiany źródła metalicznego z triflanu miedzi (I) na triflan cynku. Było to podyktowane możliwością dodatkowej stabilizacji stanu przejściowego w przypadku dodatkowych związków; układy azyrydynowe cechują się

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> H. Y. Kim, S. Kim, K. Oh Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 4476.

łatwością kompleksowania jonów cynku, co mogłoby wskazywać na możliwość poprawienia wyników w kontekście wydajności oraz enancjoselektywności. Rezultaty zostały przedstawione w Tabeli 4.



**Rysunek 7.** Struktury dodatków kwasowych wykorzystanych w reakcji Friedela-Craftsa: triflimidu i chiralnego kwasu fosforowego.

Lp.	dodatek	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>	
1	$Zn(OTf)_2^{[c]}$	60	56	( <i>S</i> )	
2	33	62	84	<i>(S)</i>	
3	34	63	84	(S)	
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>42</sup> . <sup>[c]</sup> zamiast soli miedzi.					

Tabela 4. Asymetryczne alkilowanie Friedela-Craftsa katalizowane azyrydynylofosfiną 25w obecności różnych dodatków.

Przedstawione wyniki wyraźnie wskazują na brak znaczącego wpływu dodatków **33** i **34** na wydajność chemiczną oraz czystość optyczną produktu **32**. Również wymiana źródła kationu metalu z triflanu miedzi na triflan cynku nie spotkała się z oczekiwaną poprawą wyniku. Wręcz przeciwnie – pomimo zachowanej wydajności, enancjoselektywność została znacznie obniżona.

W celu poszerzenia biblioteki 3-podstawionych indoli przeprowadzono serię reakcji asymetrycznych z różnymi substratami, katalizowanych przez kompleks miedzi z ligandem **25** (**Schemat 17**), których wyniki zostały zebrane w Tabeli 5.



Schemat 17. Asymetryczna reakcja Friedela-Craftsa z różnymi substratami.

Lp.	<b>R</b> <sub>1</sub>	<b>R</b> <sub>2</sub>	produkt	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>
1	4-Me	Н	35	77	80	(S)
2	4-C1	Н	36	75	80	(S)
3	4-OMe	Н	37	80	84	(S)
4	3-C1	Н	38	72	80	(S)
5	Н	OMe	39	85	88	(S)
6	Н	Br	40	88	92	(S)
<sup>[a]</sup> określono za pomoca chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>42</sup> .						

Dane zawarte w Tabeli 5 wyraźnie pokazują wysoką aktywność katalityczną liganda **25** w reakcji asymetrycznego alkilowania indoli z nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 80% dla produktów **35-38**. Otrzymane związki **39** i **40** z podstawnikiem w pozycji 5 charakteryzują się najwyższą czystością optyczną.

Podsumowując: otrzymane ligandy azyrydynylofosfinowe **24-31** wykazują wysoką aktywność katalityczną w enancjoselektywnym alkilowaniu Friedela-Craftsa indoli. Centrum stereogeniczne zlokalizowane w pierścieniu azyrydyny ma decydujący wpływ na stereochemiczny wynik tego przekształcenia.

**Tabela 5**. Asymetryczne alkilowanie Friedela-Craftsa katalizowane azyrydynylofosfiną 25.

"Efficient asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation and diethylzinc addition to aldehydes promoted by enantiomeric aziridine-phosphines" *Catalysts* **2021**, *11(8)*, 968-978

Asymetryczna reakcja cyklopropanowania Simmonsa-Smitha jest jedną z metod syntezy bardziej rozbudowanych układów cyklopropylowych. Ten trójczłonowy pierścień posiadający wyróżniające się właściwości steryczne i elektronowe jest obecny w wielu związkach pochodzenia naturalnego oraz lekach<sup>43,44</sup>. Z kolei, addycja dietylocynku do aldehydów stanowi jedną z najszerzej zbadanych reakcji stereoróżnicujących<sup>45</sup>, jednak ze względu na swoją prostotę w dalszym ciągu jest wykorzystywana do badania aktywności katalitycznej wielu nowych chiralnych związków.

Optycznie czyste układy azyrydynylofosfinowe **24-31** oraz nowo zsyntetyzowane fosfinoiminy **41-44** zbadano w przedstawionych wyżej reakcjach asymetrycznych. Produkty zostały otrzymane z bardzo dobrymi wydajnościami chemicznymi oraz wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (oraz stosunkiem diastereoizomerów w przypadku cyklopropanowania).

Fosfinoiminy **41-44** otrzymano w wyniku dwuetapowej syntezy, składającej się z selektywnego otwarcia pierścienia azyrydyny pod wpływem bromku cynku, a następnie reakcji powstałych aminoazyrydyn z 2-(difenylofosfino)benzaldehydem (**Schemat 18**). Optycznie czyste iminy otrzymano z bardzo wysokimi wydajnościami (ponad 90%).



Schemat 18. Synteza ligandów fosfinoiminowych 41-44.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> T. T. Talele J. Med. Chem. 2016, 59, 8712.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Z. Časar Synthesis **2020**, 52, 1315.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> L. Pu, H. B. Yu Chem. Rev. 2001, 101, 757.
Aktywność katalityczną fosfin **24-31** oraz **41-44**, a także dwóch tlenków fosfiny: **2** i **9** zbadano w reakcji cyklopropanowania Simmonsa-Smitha, wykorzystując jako substrat alkohol cynamylowy (**Schemat 19**). Wyniki zebrano w Tabeli 6.



Schemat 19. Asymetryczne cyklopropanowanie Simmonsa-Smitha katalizowane ligandami fosfinowymi 24-31, 41-44 oraz tlenkami fosfiny 2 i 9

Lp.	ligand	wyd. [%]	ee [%][a]	<i>dr</i> <sup>[b]</sup>	konf. abs. <sup>[c]</sup>	
1	24	90	92	12:1	(1R, 2R)	
2	25	93	98	15:1	(1S, 2S)	
3	26	90	82	10:1	(1S, 2S)	
4	27	91	85	10:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
5	28	70	62	5:1	(1R, 2R)	
6	29	72	65	5:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
7	30	63	54	5:1	(1S, 2S)	
8	31	65	58	5:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
9	41	85	72	10:1	(1S, 2S)	
10	42	83	70	10:1	(1R, 2R)	
11	43	79	68	10:1	(1S, 2S)	
12	44	80	70	10:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
13	2	50	41	5:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
14	9	55	52	5:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )	
<sup>[a]</sup> określono z	a pomocą chiralnej	HPLC na kolumnie OD-H	dla głównego diastereoizor	meru. <sup>[b]</sup> określono na podst	awie widma <sup>1</sup> H NMR.	
<sup>[c]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>46,47</sup>						

Tabela 6. Asymetryczne cyklopropanowanie Simmonsa-Smitha katalizowane fosfinami 24-31, fosfinoiminami 41-44 oraz tlenkami fosfin 2 i 9.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup>M. Rachwalski, S. Kaczmarczyk, S. Leśniak, P. Kiełbasiński ChemCatChem 2014, 6, 873.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> H. Shitama, T. Katsuki Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 2450.

Wyniki zebrane w Tabeli 6 wskazują na korelację rezultatów reakcji Simmonsa-Smitha z wartościami wydajności i *ee* uzyskanymi w poprzednich przekształceniach katalizowanych przez azyrydynylofosfiny **24-31**, przedstawione w niniejszym opracowaniu. Oznacza to, że zastosowanie ligandów **28-31** skutkuje otrzymaniem produktu **45** ze znacznie niższymi wydajnościami i enancjoselektywnościami, w przeciwieństwie do układów **24-27**, gdzie wartości te są bardzo dobre. Fosfinoiminy **41-44** katalizują reakcję cyklopropanowania z całkiem zadowalającymi wynikami, jednak nie tak dobrymi, jak związki **24-31**. Możliwe jest również otrzymanie przeciwnych enancjomerów pochodnej cyklopropanu **45** zważywszy na obserwowane odwrócenie konfiguracji większościowego produktu (Tabela 6, wiersze 1 i 2, 5 i 6 oraz 9 i 10). Zbadano również aktywność katalityczną dwóch tlenków fosfin: **2** oraz **9**. Okazało się, że są znacznie mniej efektywne zarówno w przypadku wydajności chemicznej, jak i stereoselektywności, co może wskazywać na łatwiejsze tworzenie się kompleksu aktywnego cynk – nukleofilowy atom fosforu. Najlepiej działający ligand **25** wykorzystano do przeprowadzenia kolejnych reakcji w celu otrzymania różnorodnych pochodnych cyklopropylowych (**Schemat 20**). Zestawienie rezultatów znajduje się w Tabeli 7.



Schemat 20. Asymetryczna reakcja cyklopropanowania Simmonsa-Smitha z różnymi substratami katalizowana azyrydynylofosfiną 25.

Lp.	substrat	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	<i>dr</i> <sup>[b]</sup>	konf. abs. <sup>[c]</sup>
1	46	92	92	15:1	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> )
2	47	94	98	15:1	(1S, 2S)

3	48	91	82	15:1	(1S, 2S)
4	49	56	40	4:1	(1R, 2S)
<sup>[a]</sup> określonc <sup>[c]</sup> zgodnie z	za pomocą chiralne danymi literaturow	ymi <sup>46,47</sup>	H dla głównego diastereoiz	zomeru. <sup>[b]</sup> określono na poc	lstawie widma <sup>1</sup> H NMR.

Tabela 7. Asymetryczne cyklopropanowanie Simmonsa-Smitha katalizowaneazyrydynylofosfiną 25.

Na podstawie wyników zebranych w Tabeli 7 można wyrazić przekonanie, iż ligand **25** jest wysoce efektywnym katalizatorem w reakcji otrzymywania optycznie czynnych pochodnych cyklopropanu. Jedynie w przypadku wykorzystania alkoholu (*Z*)-cynamylowego **49** uzyskano produkt reakcji ze znacznie obniżoną wydajnością i wartością *ee*, co może być powodowane trudniejszym dostępem do wiązania podwójnego poprzez ułożenie *cis* podstawników.

Kolejną reakcją testową, w której zbadano aktywność katalityczną układów fosfinowych **24-31**, **41-44** oraz fosfinoilowych **2,9** jest addycja dietylocynku do benzaldehydu (**Schemat 21**). Rezultaty zebrano w Tabeli 8.



Schemat 21. Asymetryczna addycja dietylocynku do benzaldehydu katalizowana azyrydynylofosfinami 24-31, 41-44 oraz tlenkami 2,9.

Lp.	ligand	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>
1	24	92	96	( <i>R</i> )
2	25	95	96	(S)
3	26	91	86	(S)
4	27	90	85	(S)
5	28	75	66	( <i>R</i> )
6	29	78	68	(S)
7	30	71	62	(S)
8	31	72	63	<i>(S)</i>
9	41	85	80	(S)
10	42	83	80	( <i>R</i> )

11	43	79	73	<i>(S)</i>		
12	44	80	76	(S)		
13	2	60	56	<i>(S)</i>		
14	9	68	62	(S)		
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[c]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>48,49</sup>						

Tabela 8. Asymetryczna addycja dietylocynku do benzaldehydu katalizowana fosfinami 24-31, fosfinoiminami 41-44 oraz tlenkami fosfin 2 i 9.

Zgodnie z wynikami zebranymi w Tabeli 8, efektywność ligandów w asymetrycznej addycji dietylocynku do benzaldehydu można uszeregować następująco:

Tlenki 2 i 9 < fosfiny 28-31 < fosfinoiminy 41-44 < fosfiny 24-27

Jest to zbieżne z wynikami otrzymanymi w testowej reakcji cyklopropanowania Simmonsa-Smitha. Taki rezultat był spodziewany, ponieważ pomimo znacząco różniących się mechanizmów obu reakcji, układ katalityczny był taki sam, czyli związek kompleksowy cynku oraz liganda. Także w tym przypadku obserwuje się odwrócenie konfiguracji absolutnej większościowego enancjomeru produktu jeżeli zastosowany jest przeciwny enancjomer liganda (Tabela 8, wiersze 1 i 2, 5 i 6 oraz 9 i 10). Najlepiej działającym układem ponownie okazał się związek **25**, w obecności którego przeprowadzono szereg reakcji addycji dietylocynku do różnych aldehydów (**Schemat 22**). Wyniki przedstawiono w Tabeli 9.

RCHO 
$$\frac{25 (10 \text{ mol } \%), \text{Et}_2\text{Zn}}{\text{toluen, 0°C-rt, 24 h}} \text{R}$$

Lp.	R	produkt	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>
1	<i>n</i> -Pr	51	90	89	(S)
2	$2-MeC_6H_4$	52	91	90	(S)
3	$4-MeC_6H_4$	53	90	93	(S)
4	$2-MeOC_6H_4$	54	93	93	(S)
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	55	93	95	(S)
6	$2-BrC_6H_4$	56	91	90	(S)

Schemat 22. Asymetryczna addycja dietylocynku do aldehydów katalizowana związkiem 25.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> S. Leśniak, M. Rachwalski, E. Sznajder, P. Kiełbasiński *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2311.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> C. H. Zhang, S.-J. Yan, S.-Q. Pan, R. Huang, J. Lin Bull. Korean Chem. Soc. 2010, 31, 869.

7	$4-BrC_6H_4$	57	93	92	(S)			
8	$4-CF_3C_6H_4$	58	91	93	(S)			
9	CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	59	87	85	<i>(S)</i>			
10	$4-NO_2C_6H_4$	60	0	-	-			
11	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	61	70	68	(S)			
12	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	62	0	-	-			
<sup>[a]</sup> określono z	a pomocą chiralnej HPLC i	<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>50,51,52</sup>						

**Tabela 9**. Asymetryczna addycja dietylocynku do aldehydów katalizowanaazyrydynylofosfiną 25.

Dzięki danym zawartym powyżej można jednoznacznie stwierdzić, że możliwe jest otrzymanie szerokiej gamy chiralnych alkoholi drugorzędowych **51-59**, **61** (alifatycznych oraz aromatycznych) z bardzo dobrymi wydajnościami i wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Znaczne obniżenie czystości produktu można zauważyć jedynie przy wykorzystaniu aldehydu 2-tiofenylowego (produkt **61**). Zaskakujące jest niepowodzenie reakcji otrzymywania związków **60** i **62** (odpowiednio z aldehydu 4-nitrobenzoesowego oraz furfuralu), jednak obecnie nie jest możliwe wyjaśnienie tego zjawiska.

Chiralne azyrydynylofosfiny wykazują bardzo wysoką aktywność katalityczną w obydwu przedstawionych reakcjach asymetrycznych. Otrzymywane produkty cechowały się bardzo wysoką czystością optyczną. Konfiguracja absolutna atomu węgla w pierścieniu azyrydyny ma główny wpływ na konfigurację większościowego enancjomeru produktu. Pokazano także, że grupa difenylofosfinowa ma znaczący wpływ na stereochemiczny wynik tych przekształceń.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> V. Cere, F. Peri, S. Pollicino J. Org. Chem. 1997, 62, 8572.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Ö. Dilek, M. A. Tezeren, T. Tilki, E. Ertürk *Tetrahedron* **2018**, *74*, 268.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> M. Lombardo, M. Chiarucci, C. Trombini *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 11288.

"Highly efficient asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction promoted by chiral aziridine-phosphines"

Catalysts 2022, 12(4), 394-401

Reakcja Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) stanowi użyteczne narzędzie w syntezie organicznej. Otrzymane produkty tego przekształcenia, określane jako węglany MBH, octany MBH itp. znajdują zastosowanie jako bloki budulcowe do otrzymywania bardziej skomplikowanych struktur, ze względu na obecność kilku grup funkcyjnych, które można modyfikować na wiele sposobów<sup>53</sup>. Asymetryczny wariant reakcji MBH jest tym bardziej istotny, ponieważ stanowi jeden z kluczowych etapów syntezy wielu związków naturalnych oraz leków, np. andragininy<sup>54</sup>, (+)-[<sup>13</sup>C<sub>4</sub>]-anatoksyny-a<sup>55</sup>, winkadiforminy<sup>56</sup> czy entekawiru<sup>57</sup>. Poniższe badania dotyczące zastosowania chiralnych azyrydynylofosfin **24-31** w enancjoselektywnej reakcji MBH zostały przeprowadzone w celu zwiększenia zakresu stosowalności tych układów w syntezie asymetrycznej. Jest to również pierwsza próba wykorzystania powyższych fosfin jako organokatalizatory. Addukty MBH zostały otrzymane z dobrymi wydajnościami i bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Optycznie czyste azyrydynylofosfiny **24-31** oraz tlenek **2** zbadano w modelowej reakcji MBH pomiędzy 4-nitrobenzaldehydem a ketonem metylowo-winylowym (**Schemat 23**). Wyniki zebrano w Tabeli 10.



Schemat 23. Asymetryczna reakcja MBH katalizowana chiralnymi azyrydynylofosfinami.

Lp.	kat.	wyd. [%]	<i>ee</i> [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>
1	24	95	96	( <i>R</i> )
2	25	96	98	<i>(S)</i>

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> R. Rios Catal. Sci. Technol., 2012, 2, 267.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> S. Tooriyama, Y. Mimori, Y. Wu, N. Kogure, M. Kitajima. Org. Lett. 2017, 19, 2722.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> J. J. Lacharity, A. K. Mailyan, K. Y. Chen, A. Zakarian Angew. Chem. Int. Ed. 2020, 59, 11364.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> L. Pan, C.-W. Zheng, G.-S. Fang, H.-R. Hong, J. Liu, L.-H. Yu, G. Zhao Chem. Eur. J. 2019, 25, 6306.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> L. Liu, Y. Sun, J. Wang, W. Ou, X. Wang, S. Huang Synlett **2019**, *30*, 748.

3	26	92	96	(S)		
4	27	94	90	<i>(S)</i>		
5	28	37	54	( <i>R</i> )		
6	29	43	56	(S)		
7	30	30	51	<i>(S)</i>		
8	31	27	44	<i>(S)</i>		
9	2	0	-	-		
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>58</sup>						

**Tabela 10**. Asymetryczna reakcja MBH katalizowana fosfinami **24-31** oraz tlenkiem fosfiny **2**. Zgodnie z obserwacjami poczynionymi podczas badań wcześniej opisanych reakcji asymetrycznych, azyrydynylofosfiny **28-31** zawierające mostek metylenowy pomiędzy pierścieniem azyrydyny a resztą arylofosfinową, katalizują reakcję ze znacznie mniejszą skutecznością (prawie trzykrotnie niższe wydajności i dwukrotnie niższe wartości *ee*) niż fosfiny **24-27**. Możliwe jest także otrzymanie obydwu enancjomerów adduktu **63** przy użyciu przeciwnych enancjomerów katalizatora (Tabela 10, wiersz 1 i 2 oraz 5 i 6). Sprawdzono także aktywność katalityczną jednego z układów azyrydynylofosfinoilowych. O ile tlenek fosfiny **2** katalizował reakcję Mannicha z wysoką skutecznością, tak w przypadku reakcji MBH nie był aktywny. Oznacza to, że grupa difenylofosfinowa pełni kluczową rolę w przebiegu badanego przekształcenia. Najlepsze wyniki pod kątem wydajności i enancjoselektywności otrzymano dla katalizatora **25**, dlatego został on zastosowany w kolejnych eksperymentach.

Kolejnym krokiem była optymalizacja warunków reakcji MBH. Zbadano wpływ ilości katalizatora oraz temperatury na wydajność i czystość optyczną otrzymywanego produktu. Uzyskane rezultaty zestawiono w Tabeli 11.

Lp.	Ilość katalizatora [mol %]	Temp. [°C]	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>		
1	5	25	72	90		
2	10	25	85	93		
3	20	25	96	98		
4	20	40	90	52		
5	20	60	91	37		
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H.						

Tabela 11. Optymalizacja warunków reakcji MBH.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> V. Angamuthu, C. H. Lee, D.-F. Tai Catalysts 2021, 11, 237.

Analizując dane zawarte w Tabeli 11 można stwierdzić, że wraz ze zmniejszającą się ilością katalizatora zmniejsza się zarówno wydajność otrzymywanego produktu, jak i jego czystość optyczna. Oznacza to, że 20 mol % jest optymalną ilością, która pozwala na zmaksymalizowanie wyników reakcji MBH. Postanowiono również podnieść temperaturę reakcji w celu sprawdzenia wpływu tego parametru na przebieg reakcji, co przy zachowaniu wysokiej czystości optycznej pozwoliłoby na skrócenie czasu reakcji. Niestety, pomimo zachowanej wydajności, nadmiary enancjomeryczne znacznie się zmniejszyły w porównaniu do reakcji przeprowadzonej w temperaturze pokojowej. Przeprowadzone eksperymenty pozwoliły ustalić najkorzystniejsze warunki dla powyższego przekształcenia.

Aktywność katalityczna fosfiny **25** została zbadana w asymetrycznej reakcji MBH z różnymi aldehydami aromatycznymi oraz akrylanem metylu (zamiast metylowinyloketonu) (**Schemat 24**). Wyniki zebrano w Tabeli 12.



Schemat 24. Asymetryczna reakcja MBH katalizowana związkiem 25 z różnymi substratami.

Lp.	R	Ar	produkt	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	Konf. abs <sup>[b]</sup>
1	Me	Ph	64	90	97	(S)
2	Me	2-naftyl	65	93	96	(S)
3	Me	$4-CF_3C_6H_4$	66	89	82	(S)
4	Me	$4-BrC_6H_4$	67	91	98	<i>(S)</i>
5	Me	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	ślady	-	-
6	OMe	$4-NO_2C_6H_4$	69	85	74	(S)
<sup>[a]</sup> określono	za pomocą chiral	nej HPLC na kolumnie OD-	H. <sup>[b]</sup> zgodnie z dar	nymi literaturowymi <sup>58,</sup>	59,60	

**Tabela 12**. Asymetryczna reakcja MBH katalizowana azyrydynylofosfiną 25.

Na podstawie wyników przedstawionych w Tabeli 12 można stwierdzić, że katalizator **25** jest uniwersalnym układem, dzięki któremu możliwa jest synteza różnorodnych bloków budulcowych o różnych właściwościach (**64-67**) Interesująca jest niewielka ilość produktu

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama. Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1790.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> K. Yuan, L. Zhang, H.-L. Song, Y. Hu, X.-Y. Wu *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6262.

reakcji MBH aldehydu anyżowego z ketonem metylowo-winylowym (**68**), co może wskazywać na to, że obecność podstawnika elektronodonorowego praktycznie uniemozliwia wiązanie się cząsteczki katalizatora z substratem. Obserwowane wartości nadmiaru enancjomerycznego i wydajności są obniżone dla związku **69**, co może być związane z obecnością wielu produktów ubocznych w mieszaninie poreakcyjnej.

Optycznie czyste azyrydynylofosfiny wykazują bardzo wysoką aktywność katalityczną w enancjoselektywnej reakcji MBH. Produkty tego przekształcenia były uzyskiwane w sposób efektywny w odniesieniu do czystości optycznej, a także wydajności. Otrzymane wyniki wskazują na możliwość wykorzystania katalizatorów **24-31** zarówno w bardziej rozbudowanych wariantach reakcji MBH, ale także w innych reakcjach organokatalitycznych.

Chiral aziridine phosphines as highly effective promoters of asymmetric Rauhut-Currier reaction – Publikacja w przygotowaniu.

Reakcja Rauhuta-Curriera jest winylogowym wariantem reakcji MBH – substratami biorącymi udział w tym przekształceniu są dwie aktywowane olefiny, w odróżnieniu od aktywowanej olefiny i elektrofila, np. aldehydu wykorzystywanych w reakcji MBH. Jest to w znacznie mniejszym stopniu poznana reakcja, niemniej nadal interesująca, ponieważ znajduje zastosowanie w syntezie różnych układów, zwłaszcza optycznie czynnych. Można wyróżnić dwa istotne typy reakcji Rauhuta-Curriera:

wewnątrzcząsteczkowa – do otrzymywania pochodnych dekaliny<sup>61</sup>, allenów<sup>62</sup> oraz akrylanów<sup>63</sup>;

międzycząsteczkowa, prowadząca do uzyskania trifluorometylowych bloków budulcowych<sup>64</sup>,
 pochodnych 3-aryloindolu<sup>65</sup> oraz spiroksoindoli<sup>66</sup>.

Optycznie czyste azyrydynylofosfiny **24-31** oraz tlenek **2** zbadano w modelowej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Curriera, gdzie substratem była pochodna *p*-chinonu otrzymana z aldehydu salicylowego (**Schemat 25**). Wyniki zebrano w Tabeli 13.



Schemat 25. Asymetryczna winylogowa reakcja Rauhuta-Curriera katalizowana chiralnymi azyrydynami 2 oraz 24-31.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> T. M. Ross, S. J. Burke, W. P. Malachowski *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4616.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> W. Yao, X. Dou, S. Wen, J. Wu, J. J. Vittal, Y. Lu *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13024.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> X. Zhou, H. Nie, X. Liu, X. Long, R. Jiang, W. Chen Catal. Commun. 2019, 121, 78.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> M. Tao, W. Zhou, J. Zhang Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 3347.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup>H. Wang, K. Wang, Y. Man, X. Gao, L. Yang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao Adv. Synth. Catal. **2017**, 359, 3934.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> F.-L. Hu, Y. Wei, M. Shi Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 736.

Lp.	kat.	wyd. [%]	ee [%][a]	konf. abs. <sup>[b]</sup>		
1	24	92	91	( <i>R</i> )		
2	25	95	99	<i>(S)</i>		
3	26	85	71	<i>(S)</i>		
4	27	88	70	<i>(S)</i>		
5	28	80	52	( <i>R</i> )		
6	29	81	66	<i>(S)</i>		
7	30	80	60	<i>(S)</i>		
8	31	51	30	<i>(S)</i>		
9	2	0	-	-		
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>67</sup>						

 Tabela 13. Asymetryczna reakcja Rauhuta-Curriera katalizowana fosfinami 24-31 oraz tlenkiem fosfiny 2.

Dane zawarte w Tabeli 13, podobnie jak w poprzednich reakcjach testowych, wskazują na wyraźnie wyższą aktywność katalityczną azyrydynylofosfin **24-27** w odniesieniu do układów **28-31**. W przypadku zastosowania tlenku fosfiny **2** nie zaobserwowano powstawania produktu **70**, co pozwala stwierdzić, że reszta fosfinowa jest kluczowym elementem katalizatora, który umożliwia cyklizację pochodnej *p*-chinonu. Brak skutecznej katalizy przekształcenia przez związek **2** jest zbieżne z wynikami otrzymanymi podczas badania asymetrycznej reakcji MBH. Układ **25** wykazał najwyższą aktywność katalityczną w modelowej reakcji Rauhuta-Curriera, z tego względu został on wykorzystany do dalszych badań – wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji z wykorzystaniem pochodnych *p*-chinonu z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym (**Schemat 26**). Wyniki zostały zebrane w Tabeli 14.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> X.-Z. Zhang, K.-J. Gan, X.-X. Liu, Y.-H. Deng, F.-X. Wang, K.-Y. Yu, J. Zhang, C.-A. Fan Org. Lett. **2017**, 19, 3207.



Schemat 26. Asymetryczna wewnątrzcząsteczkowa reakcja Rauhuta-Curriera pochodnych *p*-chinonu.

Lp.	R	produkt	wyd. [%]	ee [%] <sup>[a]</sup>	konf. abs. <sup>[b]</sup>		
1	5-Br	71	93	92	<i>(S)</i>		
2	5-OMe	72	95	97	<i>(S)</i>		
3	5-F	73	82	80	<i>(S)</i>		
4	5-NO <sub>2</sub>	74	90	84	<i>(S)</i>		
5	4-NEt <sub>2</sub>	75	88	87	<i>(S)</i>		
<sup>[a]</sup> określono za pomocą chiralnej HPLC na kolumnie OD-H. <sup>[b]</sup> zgodnie z danymi literaturowymi <sup>67</sup>							

 Tabela 14.
 Asymetryczna reakcji Rauhuta-Curriera katalizowana azyrydynylofosfiną 25.

Rezultaty zebrane w Tabeli 14 pozwalają na wysunięcie wniosku, iż azyrydynylofosfina **25** wykazuje bardzo wysoką aktywność katalityczną w reakcji Rauhuta-Curriera, w wyniku której otrzymano produkty **71-74** z bardzo wysokimi wydajnościami i wartościami *ee*. Nie otrzymano produktu cyklizacji tylko w przypadku substratu z podstawnikiem dietyloaminowym (**75**), co jest dość nieoczekiwane. Prawdopodobnie wynika to z częściowego rozkładu tego związku podczas trwania reakcji.

## 6.1. Badanie aktywności biologicznej chiralnych,

## fosforoorganicznych pochodnych azyrydyn

Liczba nowych odmian nowotworów stale się zwiększa, w związku z tym zachodzi potrzeba syntetyzowania nowych układów wykazujących działanie cytotoksyczne. Niestety, terapie przeciwnowotworowe nadal wiążą się z poważnymi skutkami ubocznymi, dlatego niezwykle istotne jest celowane działanie leków na komórki rakowe, nie uszkadzając przy tym komórek zdrowych.

Związki chemiczne zawierające układ azyrydyny mają zastosowanie nie tylko jako katalizatory reakcji asymetrycznych czy bloki budulcowe do syntezy bardziej rozbudowanych systemów (poprzez otwarcie pierścienia), ale wykazują również aktywność biologiczną, zwłaszcza przeciwnowotworową<sup>68</sup>. Alkaloidy azyrydynowe pochodzenia naturalnego zostały przebadane pod kątem cytotoksyczności z obiecującymi wynikami<sup>69</sup>. Dwa związki, będące pochodnymi azyrydyny, są stosowane na szeroką skalę w leczeniu nowotworów: tiotepa oraz mitomycyna C (**Rysunek 8**).



**Rysunek 8**. Struktury układów azyrydynowych stosowanych w terapii przeciwnowotworowej: tiotepy oraz mitomycyny C.

Tiotepa jest układem alkilującym zatwierdzonym do stosowania w leczeniu raka piersi, jajników i pęcherza moczowego. Mechanizm działania tego związku nie jest do końca jasny – postuluje się, że pierścienie azyrydynowe łączą się z DNA, zakłócając jego replikację, przez co podział komórek jest niemożliwy<sup>70</sup>. Z kolei mitomycyna C, wyizolowana z bakterii *Streptomyces* jest wykorzystywana w leczeniu nowotworu trzustki oraz przewodu

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 3373.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> M. M. L. Fiallo, E. Deydier, M. Bracci, A. Garnier-Suillerot, K. Halvorsen J. Med. Chem. 2003, 46, 1683.

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> H. Torabifard, A. Fattahi Struct. Chem. 2013, 24, 1.

pokarmowego. Udowodoniono, że jej działanie cytotoksyczne polega na alkilowaniu DNA, generowaniu reaktywnych form tlenu oraz zatrzymaniu syntezy DNA oraz RNA<sup>71</sup>. Najnowsze doniesienia dotyczące cytotoksyczności azyrydyn skupiają się na badaniu mechanizmu działania tych układów pod kątem alkilowania kwasów nukleinowych<sup>72</sup> oraz inhibicji polimerazy PARP1<sup>73</sup>.

Ze względu na obiecujące właściwości przeciwonotworowe układów azyrydynowych postanowiono przetestować otrzymane układy azyrydynylofosfinowe oraz fosfinoilowe pod kątem cytotoksyczności oraz aktywności bakteriobójczej. Badania te zostały wykonane we ramach współpracy z pracownikami Katedry Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ. Eksperymenty zostały przeprowadzone na związach **1-4**, **9** oraz **24-27**.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> S. Puyo, D. Montaudon, P. Pourquier Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2014, 89, 43.

 <sup>&</sup>lt;sup>72</sup> E. Burgos-Morón, N. Pastor, M. L. Orta, J. J. Jiménez-Alonso, C. Palo-Nieto, M. Vega-Holm, J. M. Vega-Pérez, F. Iglesias-Guerra, S. Mateos, M. López-Lázaro, J. M. Calderón-Montaño *Biomedicines* 2022, *10*, 41.
 <sup>73</sup> I. Azad, J. L. Jat, A. K. Yadav, S. Saha, Y. Akhter *J Mol. Struct.* 2022, *1258*, 132689.

### 6.1.1. Ocena aktywności przeciwbakteryjnej

Wrażliwość badanych drobnoustrojów oceniano poprzez wyznaczanie wartości współczynnika MIC, czyli najmniejszego stężenia związku hamującego w widoczny sposób wzrost drobnoustrojów. Eksperymenty zostały przeprowadzone na czterech szczepach referencyjnych: *E. coli, S. aureus, K. pneumoniae, P. aeruginosa* oraz szczepów klinicznych *S. aureus* metodą mikrorozcieńczeń na 96-dołkowych płytkach. Związki **1-4**, **9**, **24-27** badano w zakresie stężeń 3,125 μM – 100 μM. Wartości MIC zebrano w Tabeli 15.

	MIC [µM] <sup>[a]</sup>								
	24	25	26	27	1	2	3	4	9
E. coli NCTC 8196	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
S. aureus ATCC 6538	50	50	50	50	50	50	50	50	50
K. pneumoniae ATCC 13883	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
P. aeruginosa	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<sup>[a]</sup> Wartość MIC to stężenie związku, w którym nie obserwowano wzrostu hodowli. Wszystkie szczepy pochodzą z kolekcji Katedry Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ.									

Tabela 15. Badanie aktywności bakteriostatycznej chiralnych układów azyrydynowych 1-4,9, 24-27 na wybranych szczepach bakterii.

Na podstawie rezultatów przedstawionych w Tabeli 15 można stwierdzić, że badane układy azyrydynylofosfinoilowe oraz fosfinowe wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową wobec szczepu *Staphylococcus aureus* w stężeniu 50 µM. W pozostałych przypadkach wartość MIC wynosiła powyżej 100µM, co oznacza, że nie są one skutecznymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi.

W celu rozszerzenia zakresu badań oceny aktywności antybakteryjnej oznaczono MIC związków **1-4, 9** oraz **24-27** wobec dwunastu szczepów klinicznych *S. aureus* wyizolowanych z nosogardzieli, kości oraz wrzodów i czyraków (szczepy lekooporne). Graniczną wartość MIC (100 μM) uzyskano tylko dla układów **1-3**, jednakże jest to zbyt wysokie stężenie w porównaniu do powszechnie stosowanych środków bakteriostatycznych, z tego względu badane związki nie mogą być uznane za skuteczne środki przeciwdrobnoustrojowe.

#### 6.1.2. Ocena aktywności cytotoksycznej

Pierwszy etap badań polegał na ocenie żywotności komórek przeprowadzonej na trzech liniach komórkowych: L929 (wyprowadzona z fibroblastów mysich, linia komórek prawidłowych), HeLa ATCC CCL-2 (wyprowadzona z komórek raka szyjki macicy) oraz Ishikawa ECACC 9904020 (wyprowadzona z komórek gruczolaka endometrium) za pomocą testu MTT. Związki **1-4**, **9**, **24-27** badano w zakresie stężeń 1,6  $\mu$ M – 100  $\mu$ M. Na podstawie otrzymanych wyników wyznaczono wartości IC<sub>50</sub>, które zostały zebrane w Tabeli 16.

	IC50 [µM] <sup>[a]</sup>							
25	26	27	1	2	3	4	9	
>100	>100	21,98	10,62	13,71	17,46	17,02	>100	
>100	30,32	39,19	6,4	40,7	7,1	19,6	48,84	
14,82	>100	>100	4,64	16,60	10,48	23,42	>100	
9 0 7	25           9         >100           0         >100           7         14,82	$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	$\begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$	25       26       27       1         9       >100       >100       21,98       10,62         0       >100       30,32       39,19       6,4         7       14,82       >100       >100       4,64	25         26         27         1         2           9         >100         >100         21,98         10,62         13,71           0         >100         30,32         39,19         6,4         40,7           7         14,82         >100         >100         4,64         16,60	25         26         27         1         2         3           9         >100         >100         21,98         10,62         13,71         17,46           0         >100         30,32         39,19         6,4         40,7         7,1           7         14,82         >100         >100         4,64         16,60         10,48	25262712349>100>10021,9810,6213,7117,4617,020>10030,3239,196,440,77,119,6714,82>100>1004,6416,6010,4823,42	

Katedry Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ.

Tabela 16. Badanie aktywności cytotoksycznej chiralnych układów azyrydynowych 1-4, 9,24-27 na wybranych liniach komórkowych.

Na podstawie danych z Tabeli 16 można wnioskować, iż układy fosfinoilowe **1-4** w znacznie większym stopniu hamują żywotność komórek w porównaniu do azyrydynylofosfin **24-27**. Tlenek fosfiny **9** cechował się najniższą aktywnością, natomiast tlenki **1-4** powodowały najwyższe zahamowanie żywotności (zwłaszcza związek **1**), dlatego zostały one poddane dalszym badaniom z wykorzystaniem linii komórkowej HeLa.

Drugim etapem badania cytotoksyczności układów azyrydynylofosfinoilowych było potraktowanie komórek HeLa roztworami związków **1-4** w przedziale stężeń 3,125  $\mu$ M – 50  $\mu$ M oraz wykonanie testu LDH w celu sprawdzenia stopnia uszkodzeń błony komórkowej. Wszystkie związki wykazywały największą cytotoksyczność w stężeniu 50  $\mu$ M, dla niższych stężeń nie zaobserwowano znaczącego wzrostu ilości martwych komórek w porównaniu z próbką kontrolną. Zastosowanie roztworów układów fosfinoilowych w stężeniu równym IC<sub>50</sub> nie spotkało się ze zwiększoną toksycznością, co może wskazywać na zahamowanie proliferacji (zdolności do rozmnażania się komórek).

W kolejnym kroku zbadano wpływ związków **1-4** na cykl komórkowy za pomocą cytometrii przepływowej. Wyniki przedstawiono na Wykresie 1.



Wykres 1. Analiza cytometryczna cyklu komórkowego pod wpływem tlenków 1-4.

Tlenek fosfiny **4** nie wykazywał znaczących różnic w rozkładzie komórek w danej fazie cyklu. Dla związków **1-3** zaobserwowano istotny wzrost ilości komórek w fazie S w porównaniu do próbki kontrolnej, co może wskazywać na zatrzymanie cyklu na tym etapie syntezy DNA. Oznacza to, że obecność tlenków **1-3** nie pozwala na dokończenie replikacji, prawdopodobnie ze względu na uszkodzenie materiału genetycznego przez te układy. Tlenek **1** spowodował także znaczny wzrost liczby komórek w fazie sub-G1, co może wskazywać na fragmentację DNA.

Ostatnim etapem badań aktywności cytotoksycznej układów azyrydynylofosfinoilowych było określenie poziomu reaktywnych form tlenu (RFT) za pomocą cytometrii przepływowej poprzez działanie roztworu tlenków **1** i **3** w stężeniu równym IC<sub>50</sub> na komórki nowotworowe HeLa. Dla obydwu związków zaobserwowano wzrost poziomu RFT w porównaniu do próby kontrolnej, jednak w przypadku zastosowania roztworu układu **1** ten wzrost był znaczący (o około 50 % w stosunku do kontroli), co ma istotny wpływ na jego aktywność przeciwnowotworową.

Podsumowując: układy fosfinoilo- i fosfinoazyrydynowe wykazywały słabą aktywność bakteriostatyczną wobec wybranych szczepów bakterii, zatem nie są one dobrymi środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Tlenki fosfin wykazują obiecującą aktywność przeciwnowotworową, jednak konieczne są dalsze badania w celu ustalenia mechanizmu działania tych układów w komórce.

### 6.2. Wnioski końcowe

1) Udowodniono, że zsyntetyzowane wcześniej chiralne układy fosfinoiloazyrydynowe oraz dwa nowe związki zawierające wolną grupę aminową wykazują wysoką aktywność katalityczną w asymetrycznej reakcji Mannicha. Addukty otrzymywano z bardzo wysokimi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi niezależnie od natury elektronowej podstawników w pierścieniu aromatycznym aldehydów.

2) Otrzymano serię nowych, optycznie czystych chiralnych azyrydynylofosfin poprzez redukcję odpowiednich tlenków. Pokazano ich wysoką efektywność w katalizowaniu asymetrycznej reakcji alkilowania Friedela-Craftsa w połączeniu z triflanem cynku. Centrum stereogeniczne zlokalizowane w pierścieniu azyrydyny jest decydującym czynnikiem wpływającym na stereochemiczny wynik reakcji.

3) Azyrydyny zawierające resztę fosfinową przetestowano w dwóch reakcjach stereoróżnicujących w obecności jonów cynku: addycji dietylocynku do aldehydów oraz cyklopropanowaniu Simmonsa-Smitha. Pożądane produkty tych reakcji zostały otrzymane z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami (oraz diastereoselektywnościami).

4) Układy fosfinowe zbadano po raz pierwszy w syntezie asymetrycznej, gdzie pełniły one rolę organokatalizatorów. W takich przekształceniach jak reakcja Mority-Baylisa-Hillmana oraz Rauhuta-Curriera uzyskano pożądane addukty z bardzo wysoką czystością optyczną, a także wydajnością chemiczną. Za stworzenie odpowiedniego produktu przejściowego odpowiada część fosfinowa, a chiralny pierścień azyrydyny jest odpowiedzialny za indukcję asymetryczną. 5) Otrzymane układy fosfinowe oraz fosfinoilowe zostały przebadane pod kątem aktywności biologicznej w Katedrze Mikrobiologii Molekularnej Wydziału Biologii UŁ. Chociaż wykazują one znikomą aktywność bakteriostatyczną, wyniki dotyczące cytotoksyczności są obiecujące.

# **7. DANE OSOBOWE**

## 7.1. Imię i nazwisko

Aleksandra Buchcic-Szychowska

## 7.2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

Wykonałam pracę magisterską pt. "*Synteza optycznie czystych 2-(o-difenylofosfinofenylo)azirydyn i analogicznych P-tlenków oraz ich zastosowanie w przekształceniach asymetrycznych"* w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej pod kierunkiem dr hab. Michała Rachwalskiego, prof. UŁ.

## 7.3.Liczbowe zestawienie dorobku naukowego

<u>Prace oryginalne</u>: łącznie 7 prac (w tym 4 prace doświadczalne, 1 praca w końcowej fazie przygotowania, 1 praca przeglądowa i 1 rozdział w monografii, wszystkie w czasopismach zagranicznych o ogólnoświatowym zasięgu).

Doniesienia w postaci komunikatów i posterów: 17

# 8. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA

## 8.1. Doniesienia konferencyjne

### 8.1.1. Komunikaty ustne

#### A. Buchcic, M. Rachwalski, S. Leśniak,

"Chiralne katalizatory fosforoorganiczne oraz ich zastosowanie w syntezie asymetrycznej". 62. Zjazd PTChem (02-06.09.19) – komunikat ustny S01-KS15

#### A. Buchcic, M. Rachwalski, S. Leśniak,

"Chiralne fosfinoazyrydyny – synteza oraz zastosowanie". Kopernikańskie e-Seminarium Doktoranckie (07.09.20)– komunikat ustny (abstrakt str. 47)

#### A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Chiralne azyrydynylofosfiny jako wydajne katalizatory enancjoselektywnej reakcji Friedela-Craftsa"., I Ogólnopolska Konferencja Online Sekcji Studenckiej PTChem (10-12.09.20) – komunikat ustny (abstrakt str. 72)

#### A. Buchcic, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Fosforoorganiczne pochodne azirydyn jako wydajne katalizatory w syntezie asymetrycznej" XVI Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne (05.06.12.2020) – komunikat ustny (abstrakt str.14)

#### A. Buchcic, M. Rachwalski, S. Leśniak

"Chiralne ligandy fosfinoazirydynowe w reakcjach asymetrycznych z udziałem jonów cynku" e-Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej PTChem (19.12.2020) – komunikat ustny (abstrakt str. 33)

#### A. Buchcic, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Pochodne fosfinoazirydynowe jako wydajne katalizatory reakcji enancjoselektywnych". XVII Wrocławskie Studenckie Sympozjum Chemiczne (15-16.05.2021) – komunikat ustny (abstrakt str. 16)

#### A. Buchcic, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Zastosowanie chiralnych fosfinoazyrydyn jako ligandy w asymetrycznej reakcji cyklopropanowania Simmonsa-Smitha"., e-Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej PTChem (27-29.05.2021) – komunikat ustny (abstrakt str. 116)

#### A. Buchcic, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Reakcje stereokontrolowane z udziałem jonów cynku katalizowane przez chiralne azyrydynylofosfiny" 63. Zjazd PTChem (13-17.09.21) - komunikat ustny S15-KS02

#### A. Buchcic-Szychowska, M. Rachwalski, S. Leśniak

"Chiralne fosfinoazirydyny jako wydajne organokatalizatory reakcji Mority-Baylisa-Hillmana" XIV Kopernikańskie Seminarium Doktoranckie (20-22.09.2021) – komunikat ustny CH1-7

#### 8.1.2. Postery

#### A. Buchcic, M. Rachwalski

"Chiralne związki fosforoorganiczne jako wydajne katalizatory reakcji enancjoselektywnych", Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej PTChem (10-14.04.19) – poster P48

<u>A. Buchcic</u>, M. Rachwalski "Synteza chiralnych katalizatorów fosforoorganicznych oraz ich zastosowanie w syntezie asymetrycznej"., VII Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (09-10.05.2019) – poster S01-P03

<u>A. Buchcic</u>, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski "Enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines" ". XXII International Symposium "Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds" (22.11.19) – poster P-026

<u>A. Buchcic</u>, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski "Highly enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines". Zjazd Zimowy Sekcji Studenckiej PTChem (14.12.19) – poster (abstrakt str.125)

A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski

"Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles catalyzed by chiral aziridine-phosphines" Open Readings 2021 (64TH INTERNATIONAL CONFERENCE FOR STUDENTS OF PHYSICS AND NATURAL SCIENCES; 16-19.03.2021) – poster P6-5

<u>A. Buchcic</u>, S. Leśniak, M. Rachwalski "Enancjoselektywna reakcja Mority-Baylisa-Hillmana katalizowana przez chiralne azyrydynylofosfiny" 63. Zjazd PTChem (13-17.09.21) – poster S15-P003

<u>A. Buchcic-Szychowska</u>, S. Leśniak, M. Rachwalski "Stereokontrolowana reakcja Mority-Baylisa-Hillmana katalizowana chiralnymi azyrydynylofosfinami"., VIII Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii (24.09.2021) – poster P06

## Aleksandra Buchcic-Szychowska, Stanisław Leśniak, Michał Rachwalski

"Podsumowanie badań aktywności katalitycznej chiralnych azyrydynylofosfin w reakcjach enancjoselektywnych", Zjazd Zimowy Sekcji Młodych PTChem (29.01.2022) – poster P67.

## 8.2. Stypendia

Stypendystka grantu NCN Opus 11 nr UMO-2016/B/ST5/00421 Stypendystka grantu w ramach programu InterChemMed nr POWR.032.00-00-00-I029/16

## 8.3. Udział w projektach naukowych

Wykonawca grantu NCN Opus 11 nr UMO-2016/B/ST5/00421

Kod projektu: B1711100000737000

Pt. "Optycznie czyste pierścienie azyrydynowe jako wysoce efektywne systemy transferu chiralności do reagentów racemicznych i prochiralnych. Azyrydynylofosfiny jako nowa klasa P,N-ligandów oraz katalizatorów wolnych od metali przejściowych"

## 8.4. Członkostwo w organizacjach naukowych

Członek Polskiego Towarzystwa Chemicznego – 2019 r.

# 9. LITERATURA

- <sup>1</sup>J. K. Aronson *Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs*, Elsevier, Amsterdam, **2010**.
- <sup>2</sup>A. Patti Green Approaches to Asymmetric Catalytic Synthesis Springer, Katania, 2011.
- <sup>3</sup>P. J. Harrington, E. Lodewijk Org. Process Res. Dev. **1997**, *1*, 72.
- <sup>4</sup>O. Bortolini, G. Fantin, M. Fogagnolo, S. Maietti Arkivoc, **2006**, *6*, 40.
- <sup>5</sup>K. Kodama, Y. Kobayashi, K. Saigo Chem. Eur. J. 2007, 13, 2144.
- <sup>6</sup>C. Carboni, H. G. T. Kierkels, L. Gardossi, K. Tamiola, D. B. Janssen, P. J. L. M. Quadeflieg *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 245.
- <sup>7</sup>I. Karume, M M. Musa, O. Bsharat, M. Takahashi, S. M. Hamdanb, B. El Alia *RSC Adv*. **2016**, *6*, 96616.
- <sup>8</sup>A. Gogoi, A. Mezhubeinuo, S. Nongrum, G. Bez Curr. Org. Chem. 2021, 25, 1566.
- <sup>9</sup>Z. G. Brill, M. L. Condakes, C. P. Ting, T. J. Maimone *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 18, 11753.
- <sup>10</sup>K. C. Nicolaou, S. Rigol Nat. Prod. Rep. 2020, 37, 1404.
- <sup>11</sup>P. Hu, S. A. Snyder J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 5007.
- <sup>12</sup>Z. Yang, Q. Tan, Y. Jiang, J. Yang, X. Su, Z. Qiao, W. Zhou, L. He, H. Qiu, M. Zhang *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2.
- <sup>13</sup>W.P. Deng, K.A. Wong, K.L. Kirk *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1135.
- <sup>14</sup>S. Hajra, M. Bhowmick *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2223.
- <sup>15</sup>Ch. Chapuis, A. Kucharska, J. Jurczak *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4581.
- <sup>16</sup>J.M. Garcia, M. Oiarbide, C. Palomo Chem. Soc. Rev. 2004, 33, 65.
- <sup>17</sup>A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496.
- <sup>18</sup>M. R. Morales, K. T. Mellem, A. G. Myers Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 4568.

<sup>19</sup>A. D. McNaught, A. Wilkinson *IUPAC. Compendium of Chemical Terminology ed.* 2. Blackwell Scientific Publications, Oxford, **1997**.

- <sup>20</sup> W. Tang, X. Zhang. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- <sup>21</sup>M. M. Pereira, M. J.F. Calvete, R. M. B. Carrilho, A. R. Abreu *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6990.
- <sup>22</sup>S. Akutagawa Appl. Catal. A: Gen. 1995, 128, 171.
- <sup>23</sup>H. Wu, J. Yang, B. B. C. Peters, L. Massaro, J. Zheng, P. G. Andersson J. Am. Chem. Soc. **2021**, 143, 20377.
- <sup>24</sup>W. Shi. Curr. Organocatal. 2015, 2, 2.
- <sup>25</sup>G. Zhao, Y. Wu, H.-H. Wu, J. Yang, J. Zhang J. Am. Chem. Soc. **2021**, 143, 17983.
- <sup>26</sup>Y. Wei, M. Shi Chem. Rev. **2013**, 113, 6659.

- <sup>27</sup>H. Ni, W. L. Chan, Y. Lu Chem. Rev. **2018**, 118, 9344.
- <sup>28</sup>T. Wang, Z. Yu, D. L. Hoon, C. Y. Phee, Y. Lan, Y. Lu J. Am. Chem. Soc **2016**, 138, 265.
- <sup>29</sup>H. Pan, H. Huang, W. Liu, H. Tian, Y. Shi Org. Lett. **2016**, 18, 896.
- <sup>30</sup>Ö. Dogan, M. Isci, M. Aygun *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 562.
- <sup>31</sup>Ö. Dogan, D. Tan Tetrahedron: Asymmetry **2015**, 26, 1348.
- <sup>32</sup>S. Eröksüz, Ö. Dogan, P. P. Garner *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2535.
- <sup>33</sup>H. X. Zhang, J. Nie, H. Cai, J. A. Ma Org. Lett. **2014**, *16*, 2542.
- <sup>34</sup>S. Bai, Y. Zhu, Q. Wu Heterocycl. Commun. 2019, 25, 47.
- <sup>35</sup>Z. Wujkowska, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski *Tetrahedron* **2019**, *75*, 230.
- <sup>36</sup>S. Jarzyński, S. Leśniak, A. M. Pieczonka, M Rachwalski *Tetrahedron Asymmetry* 2015, *26*, 35.
- <sup>37</sup>M. Rachwalski, T. Leenders, S. Kaczmarczyk, P. Kiełbasiński, S. Leśniak, F. P. J. T. Rutjes *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4207.
- <sup>38</sup>S. Ali, A. Wisal, M. N. Tahir, A. Ali, S. Hameed, M. N. Ahmed *J. Mol. Struct.* **2020**, *1210*, 128035.
- <sup>39</sup>E. Sansinenea, E. F. Martínez, A. Ortiz. Eur. J. Org. Chem. 2020, 755.
- <sup>40</sup>Z. Wang, L. Zu Chem. Commun. **2019**, 55, 5171.
- <sup>41</sup>H. Yang, W. Tang. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 23.
- <sup>42</sup>H. Y. Kim, S. Kim, K. Oh Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 4476.
- <sup>43</sup>T. T. Talele *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
- <sup>44</sup>Z. Časar Synthesis **2020**, *52*, 1315.
- <sup>45</sup>L. Pu, H. B. Yu Chem. Rev. **2001**, 101, 757.
- <sup>46</sup>M. Rachwalski, S. Kaczmarczyk, S. Leśniak, P. Kiełbasiński *ChemCatChem* **2014**, *6*, 873.
- <sup>47</sup>H. Shitama, T. Katsuki Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 47, 2450.
- <sup>48</sup>S. Leśniak, M. Rachwalski, E. Sznajder, P. Kiełbasiński *Tetrahedron: Asymmetry* 2009, 20, 2311.
- <sup>49</sup>C. H. Zhang, S.-J. Yan, S.-Q. Pan, R. Huang, J. Lin Bull. Korean Chem. Soc. 2010, 31, 869.
- <sup>50</sup>V. Cere, F. Peri, S. Pollicino J. Org. Chem. 1997, 62, 8572.
- <sup>51</sup>Ö. Dilek, M. A. Tezeren, T. Tilki, E. Ertürk *Tetrahedron* **2018**, *74*, 268.
- <sup>52</sup>M. Lombardo, M. Chiarucci, C. Trombini *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11288.
- <sup>53</sup>R. Rios Catal. Sci. Technol., **2012**, 2, 267.
- <sup>54</sup>S. Tooriyama, Y. Mimori, Y. Wu, N. Kogure, M. Kitajima. Org. Lett. 2017, 19, 2722.
- <sup>55</sup>J. J. Lacharity, A. K. Mailyan, K. Y. Chen, A. Zakarian *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11364.

- <sup>56</sup>L. Pan, C.-W. Zheng, G.-S. Fang, H.-R. Hong, J. Liu, L.-H. Yu, G. Zhao *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6306.
- <sup>57</sup>L. Liu, Y. Sun, J. Wang, W. Ou, X. Wang, S. Huang Synlett **2019**, *30*, 748.
- <sup>58</sup>V. Angamuthu, C. H. Lee, D.-F. Tai Catalysts **2021**, *11*, 237.
- <sup>59</sup>A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama. Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 1790.
- <sup>60</sup>K. Yuan, L. Zhang, H.-L. Song, Y. Hu, X.-Y. Wu Tetrahedron Lett. 2008, 49, 6262.
- <sup>61</sup>T. M. Ross, S. J. Burke, W. P. Malachowski *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4616.
- <sup>62</sup>W. Yao, X. Dou, S. Wen, J. Wu, J. J. Vittal, Y. Lu Nat. Commun. 2016, 7, 13024.
- <sup>63</sup>X. Zhou, H. Nie, X. Liu, X. Long, R. Jiang, W. Chen Catal. Commun. 2019, 121, 78.
- <sup>64</sup>M. Tao, W. Zhou, J. Zhang Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 3347.
- <sup>65</sup>H. Wang, K. Wang, Y. Man, X. Gao, L. Yang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3934.
- <sup>66</sup>F.-L. Hu, Y. Wei, M. Shi Adv. Synth. Catal. 2014, 356, 736.
- <sup>67</sup>X.-Z. Zhang, K.-J. Gan, X.-X. Liu, Y.-H. Deng, F.-X. Wang, K.-Y. Yu, J. Zhang, C.-A. Fan *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3207.
- <sup>68</sup>F. M. D. Ismail, D. O. Levitsky, V. M. Dembitsky Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 3373.
- <sup>69</sup>M. M. L. Fiallo, E. Deydier, M. Bracci, A. Garnier-Suillerot, K. Halvorsen *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1683.
- <sup>70</sup>H. Torabifard, A. Fattahi Struct. Chem. **2013**, 24, 1.
- <sup>71</sup>S. Puyo, D. Montaudon, P. Pourquier Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2014, 89, 43.
- <sup>72</sup>E. Burgos-Morón, N. Pastor, M. L. Orta, J. J. Jiménez-Alonso, C. Palo-Nieto, M. Vega-Holm, J. M. Vega-Pérez, F. Iglesias-Guerra, S. Mateos, M. López-Lázaro, J. M. Calderón-Montaño *Biomedicines* **2022**, *10*, 41.
- <sup>73</sup>I. Azad, J. L. Jat, A. K. Yadav, S. Saha, Y. Akhter J. Mol. Struct. **2022**, 1258, 132689.

# **10. PUBLIKACJE STANOWIĄCE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWE**



Article



## **Enantioselective Mannich Reaction Promoted by Chiral Phosphinoyl-Aziridines**

# Aleksandra Buchcic, Anna Zawisza, Stanisław Leśniak, Justyna Adamczyk, Adam Marek Pieczonka and Michał Rachwalski \*<sup>®</sup>

Department of Organic and Applied Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, 91-403 Łódź, Poland; aleksandra.buchcic.ul@gmail.com (A.B.); anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl (A.Z.); stanislaw.lesniak@chemia.uni.lodz.pl (S.L.); jadamczyk73@gmail.com (J.A.); adam.pieczonka@chemia.uni.lodz.pl (A.M.P.)

\* Correspondence: michal.rachwalski@chemia.uni.lodz.pl; Tel.: +48-42-635-5767

Received: 23 September 2019; Accepted: 8 October 2019; Published: 10 October 2019



**Abstract:** In this study, a set of enantiomerically pure aziridines bearing a phosphine oxide moiety were prepared in high yields and tested as chiral catalysts in the direct asymmetric Mannich reaction of hydroxyacetone, an amine (*p*-anisidine), and various aromatic aldehydes. The appropriate Mannich adducts were formed in chemical yields from moderate to good with a high level of enantio- and diastereoselectivity. The best results were obtained using the catalysts bearing a free NH-aziridine subunit.

Keywords: asymmetric synthesis; aziridines; Mannich reaction; organocatalysis

#### 1. Introduction

A comprehensive literature search concerning asymmetric organocatalysis [1,2] revealed a great number of various interesting catalysts that are prone to efficiently catalyze enantioselective transformations. These are, for example, proline and its derivatives, cinchona alkaloids, and thiourea systems [2]. Moreover, organocatalytic reactions can be carried out not only under standard chemical conditions, but also by invoking other techniques like ultrasounds [3] or mechanochemistry [4]. Over the last decade, the numerous compounds exhibiting various biological activities such as indole alkaloids [5] and other alkaloids [6] have been synthesized through the use of one or more organocatalytic approaches. Additionally, in recent years, enormous progress concerning organocatalytic cascade (domino) reactions [7,8] has been observed.

The organocatalyzed enantioselective Mannich reaction [9] constitutes one of the ways of constructing nitrogen-containing chiral systems. Apart from simple, common molecules like proline, more sophisticated systems have been tested in this transformation, for example, chiral ammonium betaine [10], D-glucosamine derivatives [11], metal-based complexes [12], or protease [13]. The Mannich reaction can serve for the formation of natural products [14] exhibiting various biological activities [15], for the formation of the quaternary carbon stereogenic centers [16,17], or for the synthesis of other  $\beta$ -amino ketones [18].

The chiral phosphorus-functionalized aziridines have been marginally mentioned in the chemical literature [19–23]. Very recently, an enantioselective Michael addition promoted by chiral phosphinoyl-aziridines was published by our group [24]. Taking into account our knowledge in the area of asymmetric organocatalysis [25–27] as well as with the Mannich reaction [3] and with regard to all of the above facts, we decided to prepare a series of chiral phosphorus-functionalized aziridines in order to test their catalytic activity in the direct asymmetric organocatalytic Mannich reaction of amine (*p*-anisidine), hydroxyacetone, and aromatic aldehydes. In our opinion, a successful realization of the

present research task may enrich the existing catalyst library with chiral heteroorganic P,N-systems relatively simple in synthesis. Moreover, we hope that their catalytic activity will be exhibited in other asymmetric transformations with the exception of the Michael and Mannich reactions.

#### 2. Results and Discussion

#### 2.1. Synthesis of the Chiral Aziridines 1-9 and 14

Ten chiral enantiomerically pure aziridines **1–9** and **14** bearing the phosphine oxide moiety (Figure 1) were prepared.



Figure 1. Chiral aziridines 1–9 and 14 functionalized by the P=O group.

Compounds **1–8** were synthesized according to procedures recently reported by our group [24] starting from either 2-(diphenylphosphino)benzoic acid (catalysts **1–4**) or from *o*-bromoanisole (systems **5–8**). Chiral catalyst **9**, containing the free NH group, was obtained in a one-step process comprising a treatment of (*S*)-2-phenylaziridine with two equivalents of *sec*-BuLi and one equivalent of diphenylphosphinic chloride at –78 °C in anhydrous tetrahydrofurane (Scheme 1). The corresponding (*S*)-2-diphenylphosphinoyl-2-phenylaziridine **9** was afforded in a 69% yield after column chromatography on silica gel.



Scheme 1. One-step synthesis of chiral aziridine 9.

In turn, aziridine **14** was obtained from *N*-trityl aziridine alcohol **10** [28] via a four-step synthetic pathway (Scheme 2). First, alcohol **10** was reacted with tosyl anhydride in the presence of triethylamine in dry dichloromethane to afford the corresponding tosylate **11** in a 79% yield. In the next step, tosyl derivative **11** was converted into the phosphine **12** using diphenylphosphine potassium salt in the presence of  $Et_3N$  in acetonitrile in a 62% yield. Phosphine **12** was then oxidized with hydrogen

peroxide to phosphine oxide **13** in a 79% yield. Finally, compound **13** was treated with the mixture of sulfuric acid, water, and methanol to remove the *N*-trityl block, giving the catalyst **14** in a 22% yield.



Scheme 2. Synthesis of organocatalyst 14.

#### 2.2. Asymmetric Three-Component Mannich Reaction Promoted by Aziridines 1–9, 14

In order to check the catalytic efficiency of chiral aziridines **1–9** and **14**, asymmetric direct three-component Mannich reactions of *p*-anisidine, hydroxyacetone, and *p*-nitrobenzaldehyde were performed in the presence of the aforementioned chiral catalysts **1–9** and **14** (Scheme 3). The testing reactions were performed in dimethyl sulfoxide at room temperature.



Scheme 3. Asymmetric direct Mannich reaction catalyzed by chiral aziridines 1–9, 14.

The results of all of the asymmetric Mannich processes are presented in Table 1.

Entry	Catalyst	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>	Abs. Conf. <sup>c</sup>
1	1	37	34	8:1	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )
2	2	43	40	10:1	(3R, 4S)
3	3	30	37	8:1	(3R, 4S)
4	4	27	32	8:1	(3R, 4S)
5	5	60	48	10:1	(3S, 4R)
6	6	69	60	15:1	(3R, 4S)
7	7	65	56	12:1	(3R, 4S)
8	8	62	52	10:1	(3R, 4S)
9	9	91	96	20:1	(3R, 4S)
10	14	90	96	20:1	(3R, 4S)

Table 1. Three-component asymmetric Mannich reaction in the presence of aziridines 1–9, 14.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using the Chiralcel AD-H column (for the major product). <sup>b</sup> Determined from <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> According to the literature data (for the major product) [3]. Conditions: 35 mol% of the catalyst, *p*-anisidine (1.1 eq.), *p*-nitrobenzaldehyde (1 eq.), hydroxyacetone (29.1 eq.), DMSO (1.6 mL), rt, 24 h.

In the first set of experiments, the chiral catalysts **1**–4 containing a methylene linker between the aromatic ring and an aziridinyl nitrogen atom were applied in the title reaction (Table 1, entries 1–4).

In all cases, the corresponding Mannich products were formed in moderate chemical yields (27–43%) and moderate stereoselectivities (32-40% of *ee*, 8:1-10:1 of *dr*). It should also be noted that the use of catalysts with an opposite absolute configuration at the carbon atom of the aziridine subunit (Table 1, entries 1–2) led to the formation of both enantiomers of product **15**, which is consistent with our earlier studies [3,24], showing that configuration at the carbon next to the amine moiety is crucial for the stereochemistry of the reaction.

Based on our findings on the asymmetric Michael reaction [24], analogous systems **5–8** without the methylene group were tested in terms of catalytic activity in the asymmetric Mannich reaction (Table 1, entries 5–8). As anticipated, chiral product **15** was created in higher yields (60–69%) and with higher stereoselectivity. Moreover, as previously mentioned, the application of both enantiomeric aziridines **5** and **6** resulted in the formation of the products having opposite absolute configurations (Table 1, entries 5 and 6).

Finally, catalysts **9** and **14** with a free NH-aziridine subunit were tested in the title reaction. The corresponding product **15** was formed in high chemical yields (up to 90%) and with excellent enantio- and diastereoselectivities (96% of *ee*, 20:1 of *dr*, respectively) (Table 1, entries 9 and 10).

#### 2.3. Asymmetric Mannich Reaction in the Presence of Catalyst 9

With the most effective aziridine **9** in hand, we decided to extend the spectrum of aromatic aldehydes used as substrates in the asymmetric Mannich reaction under the same conditions (Scheme 4). All results are summarized in Table 2.



Scheme 4. Enantioselective Mannich reaction catalyzed by aziridine 9.

Entry	Ar	Product	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>
1	Ph	16	88	89	20:1
2	$2-MeOC_6H_4$	17	85	82	20:1
3	$4-MeOC_6H_4$	18	90	90	20:1
4	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4$	19	89	91	20:1

Table 2. Asymmetric Mannich reaction in the presence of aziridine 9.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel AD-H column (for major product). <sup>b</sup> Determined from <sup>1</sup>H NMR. Conditions: 35 mol% of the catalyst **9**, *p*-anisidine (1.1 eq.), an aldehyde (1 eq.), hydroxyacetone (29.1 eq.), DMSO (1.6 mL), rt, 24 h.

A close inspection of Table 2 reveals that chiral aziridine phosphine oxide **9** is prone to efficiently promote the Mannich reaction of aromatic aldehydes with hydroxyacetone and *p*-anisidine, leading to the desired products in high chemical yields and with satisfactory levels of enantio- and diastereoselectivity. Only in the case of the use of *o*-substituted aldehyde (Table 2, entry 2) were the values of yield and selectivity somewhat lower.

Basing on the aforementioned results, a tentative transition-state model explaining the absolute configuration of Mannich products was proposed (Figure 2). It should be mentioned that a similar model was described by us recently [24]. After deprotonation of an acidic proton of the ketone, complex **A** is generated. Such a formed enolate is oriented in such a way that its methyl group is located opposite the unsubstituted carbon atom of the aziridine ring. In this situation, considering the (*R*)-configuration at the C2 atom of aziridine, only the *Si*-face of the enolate is possible to attack (the *Re*-face is crowded by the side chain R of aziridine) (complex **A**, Figure 2). Next, strong H-bonds between NH and the
oxygen atom of enolate causes a situation where the enolate may attack the double bond of imine formed from *p*-nitrobenzaldehyde and *p*-anisidine. The most favorable orientation of the imine in the transition state is the one in which the double bonds of imine and enolate are in the same plane, thus, the *p*-methoxy-substituent of imine and the methyl group of the enolate are on two sides of this plane. Finally, this leads to the formation of the *syn*-Mannich product with the (*S*,*R*)-configuration (Figure 2, **B**).



Figure 2. Tentative transition state model.

In the case of the (*S*)-configured aziridine (Figure 2, **C**), the orientation of the enolate and its further interaction of the imine leads to the formation of the (R,S)-configured Mannich product.

In order to investigate the necessity of the presence of the P=O group in the catalyst structure, two additional experiments were performed (Scheme 5).



Scheme 5. Additional Mannich reactions with phosphine and aziridine.

In these additional Mannich reactions, the corresponding phosphine and (S)-2-phenylaziridine were used as catalysts. In both cases, the formation of the Mannich product was not observed.

#### 3. Materials and Methods

#### 3.1. Materials

Tetrahydrofurane was dried from sodium benzophenone ketyl radical. Dichloromethane was distilled over calcium hydride. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>31</sup>P NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III instrument at 600 MHz and 150 MHz, respectively, with CDCl<sub>3</sub> as the solvent and TMS as the internal standard. Data are reported as s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, and br. s = broad singlet. Optical rotations were measured on a Anton Paar MCP500 or on a Perkin-Elmer 241 MC polarimeter with a sodium lamp at room temperature (*c* 0.5). Column chromatography was performed using Merck 60 silica gel. TLC was performed on Merck 60 F<sub>254</sub> silica gel plates. Visualization was accomplished with UV light (254 nm) or using iodine vapors. The enantiomeric excess (*ee*) values were determined by chiral HPLC (Chiralcel AD-H column). Chiral aziridines **1–8** were synthesized according to the general procedures described recently [24].

#### 3.2. Methods

#### 3.2.1. Synthesis of (S)-2-diphenylphosphinoyl-2-phenylaziridine 9

Sec-BuLi (1.43 mL, 2 mmol, 1.4 M solution in cyclohexane) was added dropwise to a solution of (*S*)-2-phenylaziridine (119 mg, 1 mmol) in anhydrous tetrahydrofurane (10 mL) at -78 °C under argon. The resulting brown solution was stirred at this temperature for 2 h and diphenylphosphinic chloride (237 mg, 1 mmol) was added. The mixture was stirred at -78 °C for 2 h and then warmed up to room temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). The mixture was poured into water and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 50:50).

(*S*)-2-diphenylphosphinoyl-2-phenylaziridine: slightly yellow solid, 220 mg, 69% yield; m.p. 77.6–79.0 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  + 18.0 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.84 (br s, 1H), 2.24 (dd, *J* = 2.0 Hz, 13.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 6.0 Hz, 17.9 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 3.2 Hz, 6.0 Hz, 15.6 Hz, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H), 7.44–7.48 (m, 1H), 7.49–7.53 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 1H), 7.87–7.92 (m, 2H), 7.98–8.03 (m, 2H);

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 33.0 (d, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>N), 37.0 (d, *J* = 5.0 Hz, CHN) 126.2 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (2 C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 131.5 (C<sub>ar</sub>), 131.6 (2 C<sub>ar</sub>), 131.7 (C<sub>ar</sub>), 131.9 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>ar</sub>), 132.0 (d, *J* = 2.1 Hz, C<sub>ar</sub>), 132.1 (C<sub>ar</sub>), 132.4 (C<sub>ar</sub>), 132.9 (C<sub>ar</sub>), 133.3 (C<sub>ar</sub>), 137.6 (C<sub>q ar</sub>),

#### Catalysts 2019, 9, 837

<sup>31</sup>P-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.9 ppm; Anal. Calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NOP C 75.20, H 5.70, N 4.40; found C 75.28, H 5.89, N 4.60.

#### 3.2.2. Synthesis of [(S)-1-Tritylaziridin-2-yl]methyl-4-methylbenzenesulfonate 11

*N*-Trityl aziridine alcohol **10** was synthesized according to the protocol described previously (Jarzyński et al., 2015). A solution of *p*-toluenesulfonic anhydride (2.66 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added dropwise to a solution of aziridine alcohol **10** (561 mg, 1.78 mmol) and triethylamine (0.5 mL) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) at -40 °C. The solution was stirred at room temperature for 24 h and then the reaction was quenched by the addition of water (5 mL). The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo. The crude product was purified via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 80:20).

[(*S*)-1-Tritylaziridin-2-yl]methyl-4-methylbenzenesulfonate: colorless oil, 658 mg, 79% yield; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.51–1.56 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 4.13–4.18 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 7.21–7.30 (m, 9H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40–7.43 (m, 6H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H).

#### 3.2.3. Synthesis of Diphenyl-[[(S)-1-tritylaziridin-2-yl]methyl]phosphine 12

A solution of diphenylphosphine potassium salt (0.5 M, 3.5 mL in THF) was added dropwise to a solution of tosylate **11** (680 mg, 1.45 mmol) and triethylamine (0.4 mL) in anhydrous acetonitrile (26 mL) at 0 °C under argon. The solution was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated in vacuo and the crude product was purified via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 90:10).

Diphenyl-[[(*S*)-1-tritylaziridin-2-yl]methyl]phosphine: colorless oil, 436 mg, 62% yield; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.27–1.34 (m, 1H), 1.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 3.5 Hz, 8.7 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 3.5 Hz, 13.5 Hz, 1H), 7.19–7.23 (m, 3H), 7.23–7.27 (m, 6H), 7.28–7.37 (m, 10H), 7.44–7.45 (m, 6H); <sup>31</sup>P-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = –21.5 ppm.

#### 3.2.4. Synthesis of (S)-2-(Diphenylphosphinoylmethyl)-1-trityl-aziridine 13

A solution of hydrogen peroxide (20 mL, 30% in water) was added dropwise to a solution of **12** (483 mg, 1 mmol) in dichloromethane (8 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 24 h. The reaction was poured into water and extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 × 3 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo to provide **13** as a colorless oil.

(*S*)-2-(Diphenylphosphinoylmethyl)-1-trityl-aziridine: colorless oil, 395 mg, 79% yield; <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.06 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.55–1.59 (m, 2H), 2.34–2.40 (m, 1H), 3.12-3.17 (m, 1H), 7.19–7.26 (m, 10H), 7.40–7.41 (m, 6H), 7.42–7.47 (m, 4H), 7.52–7.54 (m, 2H), 7.67–7.69 (m, 3H). <sup>31</sup>P-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 30.7 ppm.

#### 3.2.5. Synthesis of (S)-2-(Diphenylphosphinoylmethyl)aziridine 14

To a solution of compound **13** (395 mg, 0.8 mmol), the mixture of MeOH: $H_2O:H_2SO_4$  (3:8:60, 14 mL) was added and sonicated for 5 min. Then, the mixture was stirred at rt over 24 h. After that, 10 mL of  $H_2O$  was added and the solution was basified to pH 10. Next, the mixture was extracted with EtOAc (3 × 10 mL) and organic extracts were washed with NaHCO<sub>3</sub> and NaCl. The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuo and the crude product was purified via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 50:50).

(*S*)-2-(Diphenylphosphorylmethyl)aziridine: colorless solid, 45 mg, 22% yield; m.p. 81.3–82.0 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 25.0 (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.86–0.92 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 3.7 Hz, 12.0 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 3.7 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.47–2.52 (m, 1H), 2.79–2.85 (m, 1H), 7.47–7.53 (m, 5H), 7.71–7.75 (m, 2H), 7.78–7.82 (m, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 33.9 (s, CH<sub>2</sub>N), 34.4 (s, CHN), 57.1 (s, CH<sub>2</sub>), 126.2 (C<sub>ar</sub>), 127.8 (C<sub>ar</sub>), 127.9 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 130.6 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (C<sub>ar</sub>), 131.5 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>ar</sub>), 131.6 (d, *J* = 2.1 Hz, C<sub>ar</sub>), 145.9 (C<sub>q ar</sub>), 146.9 (C<sub>q ar</sub>) ppm; <sup>31</sup>P-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 29.4 ppm; Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NOP C 70.03, H 6.27, N 5.44; found C 70.04, H 6.26, N 5.44.

#### 3.2.6. Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction-General Protocol

An aldehyde (0.2 mmol), *p*-anisidine (27 mg, 0.22 mmol), hydroxyacetone (0.43 g, 0.4 mL, 5.82 mmol) and the chiral catalyst (0.07 mmol) were dissolved in DMSO (1.6 mL) in a round-bottom flask. The mixture was stirred at room temperature overnight. Next, the reaction was quenched by the addition of water and extracted with ethyl acetate (3×). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated in vacuo. The crude product was subjected to column chromatography (silica gel, hexane:ethyl acetate from 80:20 to 70:30) affording the corresponding Mannich adducts **15–19**. Chemical yields, optical rotations, enantiomeric excess, and diastereomeric ratios of these chiral products are presented in Table 1. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of the corresponding Mannich adducts are in accordance with the literature [3]. Their HPLC chromatograms are included in the Supplementary Materials.

#### 4. Conclusions

The chiral aziridines functionalized by the phosphinoyl group have proven to be efficient promoters in catalyzing asymmetric the direct three-component Mannich reaction of *p*-anisidine, hydroxyacetone, and various aromatic aldehydes affording chiral products in high yields and with satisfactory levels of enantio- and diastereoselectivity. Furthermore, using both enantiomeric catalysts, each enantiomer of the Mannich product may be achieved. The highest catalytic activity in the asymmetric Mannich reaction was achieved using catalysts with a free NH-aziridine moiety.

**Supplementary Materials:** The following are available online at http://www.mdpi.com/2073-4344/9/10/837/s1, copies of NMR spectra of compounds **9** and **14** and selected HPLC chromatograms for the Mannich adducts.

Author Contributions: Conceptualization and methodology, S.L. and M.R.; Software, A.M.P., A.Z., and M.R.; Investigation, A.B., A.Z., J.A., A.M.P., and M.R.; Writing—original draft preparation, M.R.; Writing—review and editing, S.L. and M.R.; Supervision, M.R. and S.L.

**Funding:** This research was funded by the National Science Centre (NCN) (Grant No. 2016/21/B/ST5/00421 for M.R.).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

#### References

- 1. Seayad, J.; List, B. Asymmetric organocatalysis. Org. Biomol. Chem. 2005, 3, 719–724. [CrossRef] [PubMed]
- Da Gama Oliveira, V.; do Carmo Cardoso, M.F.; da Silva Magalhães Forezi, L. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and application. *Catalysts* 2018, *8*, 605. [CrossRef]
- 3. Rachwalski, M.; Leenders, T.; Kaczmarczyk, S.; Kiełbasiński, P.; Leśniak, S.; Rutjes, F.P.J.T. Efficient catalysts for asymmetric Mannich reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4207–4213. [CrossRef] [PubMed]
- 4. Chauhan, P.; Chimni, S.S. Mechanochemistry assisted asymmetric organocatalysis: A sustainable approach. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2132–2141. [CrossRef] [PubMed]
- 5. Song, J.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. Recent progress in organocatalytic asymmetric total syntheses of complex indole alkaloids. *Natl. Sci. Rev.* 2017, *4*, 381–396. [CrossRef]
- Hui, C.; Pu, F.; Xu, J. Metal-catalyzed asymmetric Michael addition in natural product synthesis. *Chem. Eur.* J. 2017, 23, 4023–4036. [CrossRef]
- Chanda, T.; Zhao, J.C.-G. Recent progress in organocatalytic asymmetric domino transformations. *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360, 2–79. [CrossRef]
- 8. Szöllösi, G. Asymmetric one-pot reactions using heterogeneous chemical catalysis: Recent steps towards sustainable processes. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 389–422. [CrossRef]
- Verkade, J.M.M.; van Hemert, L.J.C.; Quaedflieg, P.J.L.M.; Rutjes, F.P.J.T. Organocatalysed asymmetric Mannich reactions. *Chem. Soc. Rev.* 2008, 37, 29–41. [CrossRef]

- 10. Torii, M.; Kato, K.; Uraguchi, D.; Ooi, T. Chiral ammonium betaine-catalyzed asymmetric Mannich-type reaction of oxindoles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2099–2103. [CrossRef]
- 11. Sharma, A.; Peddinti, R.K. Direct asymmetric Mannich reaction catalyzed by a D-glucosamine-derived organocatalyst. *Synlett* **2018**, *29*, 630–634. [CrossRef]
- Karimi, B.; Enders, D.; Jafari, E. Recent advances in metal-catalyzed asymmetric Mannich reactions. *Synthesis* 2013, 45, 2769–2812. [CrossRef]
- Chen, Y.-J.; Xiang, Y.; He, Y.-H.; Guan, Z. Anti-selective direct asymmetric Mannich reaction catalyzed by protease. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1066–1071. [CrossRef]
- 14. Shi, Y.; Wang, Q.; Gao, S. Recent advances in the intramolecular Mannich reaction in natural products total synthesis. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1049–1066. [CrossRef]
- Bai, S.; Zhu, Y.; Wu, Q. Asymmetric Mannich reaction: Synthesis of novel chiral 5-(substituted aryl)-1,3,4-thiadiazole derivatives with anti-plant-virus potency. *Heterocycl. Commun.* 2019, 25, 47–51. [CrossRef]
- 16. Trost, B.M.; Saget, T.; Hung, C.-I. Direct catalytic asymmetric Mannich reactions for the construction of quaternary carbon stereocenters. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3659–3662. [CrossRef] [PubMed]
- 17. Zhang, S.; Li, L.; Hu, Y.; Zha, Z.; Wang, Z.; Loh, T.-P. Bifunctional amino sulfonohydrazide catalyzed direct asymmetric Mannich reaction of cyclic ketimines with ketones: Highly diastereo- and enantioselective construction of quaternary carbon stereocenters. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1050–1053. [CrossRef]
- Zhang, H.-X.; Nie, J.; Cai, H.; Ma, J.-A. Cyclic aldimines as superior electrophiles for Cu-catalyzed decarboxylative Mannich reaction of β-ketoacids with a broad scope and high enantioselectivity. *Org. Lett.* 2014, *16*, 2542–2545. [CrossRef]
- 19. Doğan, Ö.; Çağli, E. PFAM catalyzed enantioselective diethylzinc addition to imines. *Turk. J. Chem.* **2015**, *39*, 290–296. [CrossRef]
- 20. Dogan, Ö.; Tan, D. Enantioselective direct aldol reactions promoted by phosphine oxide aziridinyl phosphonate organocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1348–1353. [CrossRef]
- 21. Eröksüz, S.; Dogan, Ö.; Garner, P.P. A new chiral phosphine oxide ligand for enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2535–2541. [CrossRef]
- 22. Dogan, Ö.; Isci, M.; Aygun, M. New phosphine oxide aziridinyl phosphonates as chiral Lewis bases for the Abramov-type phosphonylation of aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 562–567. [CrossRef]
- 23. Dogan, Ö.; Bulut, A.; Ali Tecimer, M. Chiral phosphine oxide aziridinyl phosphonate as a Lewis base catalyst for enantioselective allylsilane addition to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 966–969. [CrossRef]
- 24. Wujkowska, Z.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Phosphinoyl-aziridines as a new class of chiral catalysts for enantioselective Michael addition. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 230–235. [CrossRef]
- 25. Rachwalski, M.; Leśniak, S.; Kiełbasiński, P. Highly enantioselective aza-Henry reaction promoted by amine-functionalized tridentate sulfinyl ligands. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 1087–1089. [CrossRef]
- Rachwalski, M.; Leśniak, S.; Sznajder, E.; Kiełbasiński, P. Highly enantioselective Henry reaction catalyzed by chiral tridentate heteroorganic ligands. *Tetrahedron Asymmetry* 2009, 20, 1547–1549. [CrossRef]
- Rachwalski, M.; Leśniak, S.; Kiełbasiński, P. Highly enantioselective asymmetric direct aldol reaction catalyzed by amine-functionalized tridentate sulfinyl ligands. *Tetrahedron Asymmetry* 2011, 22, 1325–1327. [CrossRef]
- Jarzyński, S.; Leśniak, S.; Pieczonka, A.M.; Rachwalski, M. N-Trityl-aziridinyl alcohols as highly efficient chiral catalysts in asymmetric additions of organozinc species to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 2015, 26, 35–40. [CrossRef]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Article



### Asymmetric Friedel–Crafts Alkylation of Indoles Catalyzed by Chiral Aziridine-Phosphines

#### Aleksandra Buchcic, Anna Zawisza<sup>(D)</sup>, Stanisław Leśniak and Michał Rachwalski \*<sup>(D)</sup>

Department of Organic and Applied Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, 91-403 Łódź, Poland; aleksandra.buchcic.ul@gmail.com (A.B.); anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl (A.Z.); stanislaw.lesniak@chemia.uni.lodz.pl (S.L.)

\* Correspondence: michal.rachwalski@chemia.uni.lodz.pl; Tel.: +48-42-635-5767

Received: 5 August 2020; Accepted: 24 August 2020; Published: 26 August 2020



**Abstract:** Over the course of the present studies, a series of optically pure phosphines functionalized by chiral aziridines was synthesized in reasonable/good chemical yields. Their catalytic activity was checked in the enantioselective Friedel–Crafts alkylation of indoles by  $\beta$ -nitrostyrene in the presence of a copper(I) trifluoromethanesulfonate benzene complex. The corresponding Friedel–Crafts products were achieved efficiently in terms of chemical yield and enantioselectivity (up to 85% in some cases).

Keywords: asymmetric transformations; chiral aziridinyl-phosphines; enantioselective Friedel–Crafts alkylation; stereoselectivity

#### 1. Introduction

The synthesis of various organic molecules in an asymmetric manner remains one of the most important trends in modern synthetic organic chemistry. The desired chiral products of asymmetric transformations may be obtained using such approaches as organocatalysis [1,2], the use of chiral ligands or chiral auxiliary [3]. Additionally, more sophisticated methods like stereodivergent [4–6] or stereoconvergent synthesis [7–9] have been applied successfully in order to obtain various chiral systems.

The catalytic asymmetric Friedel–Crafts alkylation reaction [10] constitutes one of the most important methods of the enantioselective formation of carbon–carbon bonds. Many examples of catalysts for this transformation have been described in the chemical literature. These include bis(oxazoline)-Cu(II) [11] and bis(oxazoline)thiophenes-Cu(II) complexes [12], bifunctional thiourea-tertiary amine organocatalysts [13], cinchona alkaloids [14], a bisphenol A-derived Schiff base-Cu(II) complex [15], brucine-derived ligands [16] and metal-templated hydrogen bonding catalysts [17].

The enantioselective Friedel–Crafts reaction enables access to many valuable indole derivatives showing biological activity [18], like 2- and 3-substituted indoles [19], indoloquinolines [20] and spirooxindoles [21], and to the broad spectrum of other relevant molecules like dihydroisoquinolin-3-ones [22], (+)-aflatoxin B<sub>2</sub> [23], Dalesconol A and B [24], steroids [25], dihydrocoumarins [26] and trinuclear ferrocenes [27].

Chiral phosphoroorganic compounds containing a three-membered ring of aziridine that act as ligands/organocatalysts in asymmetric synthesis are only rarely mentioned in the literature [28–32]. It should be pointed out that the successful application of phosphinoyl-aziridines as organocatalysts in the asymmetric Michael [33] and Mannich reaction [34] was reported in our department. Based on our experience in the field of asymmetric catalysis [35–37] and continuing our studies on phosphorus-containing chiral aziridines [33,34], we have attempted the synthesis of chiral aziridine–phosphines. Their catalytic ability was then checked in the asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indoles using  $\beta$ -nitrostyrene in the presence of a copper(I) triflate benzene complex.

#### 2. Results and Discussion

#### 2.1. Synthesis of the Aziridine-Phosphines 1-8

The chiral optically pure aziridine-phosphines **1–8** (Figure 1) were synthesized from the corresponding phosphine oxides.



Figure 1. Chiral aziridine-phosphines 1-8.

Systems **1–8** were obtained from the corresponding phosphine oxides using triethoxysilane and titanium(IV) isopropoxide in boiling tetrahydrofurane (Scheme 1) [38].



Scheme 1. Reduction of phosphine oxides to aziridine-phosphines 1-8.

The corresponding phosphine oxides were synthesized according to protocols reported by us previously [33,34]. It should be also mentioned that attempts at reduction of phosphine oxides using other reducing agents, e.g., Hantzsch ester [39], DIBAL-H [40], pinacol borane (HBpin) [41] or BH<sub>3</sub> [42], turned out to be ineffective in our hands.

#### 2.2. Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indole Catalyzed by Aziridine Phosphines 1-8

Having enantiomerically pure aziridine-phosphines **1–8**, we decided to test their catalytic ability in the asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indole with  $\beta$ -nitrostyrene in the presence of a (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> complex and triethylamine in chloroform at –15 °C (Scheme 2) [16].



Scheme 2. Asymmetric Friedel–Crafts reaction promoted by aziridine-phosphines 1-8.

Chemical yields, enantiomeric excess (*ee*) values and absolute configurations of product **9** from the model asymmetric Friedel–Crafts alkylation reactions are summarized in Table 1.

Entry	Catalyst	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	1	40	30	( <i>R</i> )
2	2	39	30	(S)
3	3	36	27	(S)
4	4	33	24	(S)
5	5	69	84	(R)
6	6	75	80	<i>(S)</i>
7	7	68	68	<i>(S)</i>
8	8	65	68	(S)

Table 1. Asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indole catalyzed by aziridine-phosphines 1–8.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using a Chiralcel OD-H column (for the major product). <sup>b</sup> According to literature data [16]. Conditions: 10 mol% of the catalyst, indole (0.5 mmol),  $\beta$ -nitrostyrene (0.5 mmol), (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (8 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3 mL), -15 °C, 48 h.

Inspection of Table 1 reveals that aziridine-phosphines **1–4** bearing a methylene subunit between the aromatic ring and a nitrogen atom of aziridine exhibited relatively low catalytic activity leading to the Friedel–Crafts product **9** in yields from 33 to 40% and with enantioselectivity ranging from 26 to 30% of *ee* (Table 1, entries 1–4). Moreover, as previously observed in the case of the asymmetric Michael addition [33] and the enantioselective Mannich reaction [34], the application of enantiomeric forms of the catalyst allowed for product **9** to be obtained in both enantiomeric forms (Table 1, entries 1 and 2). In turn, aziridine-phosphines **5–8** catalyzed the title reaction more effectively (Table 1, entries 5–8), leading to 3-substituted indole **9** in 65–75% yields and with 68–84% *ee*'s. As previously, both enantiomeric products **9** can be achieved by the use of opposite enantiomers of the catalyst (Table 1, entries 5 and 6).

#### 2.3. Asymmetric Friedel–Crafts Reaction Catalyzed by Aziridine-Phosphine 6

After screening the catalysts, we decided to check the influence of various additives on the course of the title asymmetric reaction (Scheme 3).



Scheme 3. Asymmetric Friedel–Crafts reaction catalyzed by aziridine-phosphine 6.

Thus, zinc trifluoromethanesulfonate (instead of  $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$  complex), triflimide **10** [43] and (*S*)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate **11** [44] were used in the asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indole. The results are summarized in Table 2.

Entry	Additive	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	Zn(OTf)2 c	60	56	<i>(S)</i>
2	10	62	84	(S)
3	11	63	84	(S)

Table 2. Asymmetric Friedel–Crafts reaction catalyzed by aziridine-phosphine 6.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using a Chiralcel OD-H column (for the major product). <sup>b</sup> According to literature data [16]. Conditions: 10 mol% of the catalyst **6**, indole (0.5 mmol),  $\beta$ -nitrostyrene (0.5 mmol), additive (8 mol%), (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (8 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3 mL), -15 °C, 48 h. <sup>c</sup> Instead of copper salt.

As can be seen in Table 2, the use of zinc triflate resulted in a lowering of both the yield and enantiomeric excess of product 9 (Table 2, entry 1). The Friedel–Crafts alkylations performed in the presence of triflimide **10** and chiral acid **11** ran with slightly higher enantioselectivity; however, their chemical yields were lower in comparison with the process promoted by the  $(CuOTf)_2 \cdot C_6 H_6$  complex (Table 2, entries 2 and 3).

Finally, we decided to expand the range of substrates. For this purpose, the asymmetric Friedel–Crafts alkylations were carried out using variously substituted indoles and  $\beta$ -nitrostyrenes in the presence of aziridine-phosphine **6** and the (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> complex (Scheme 4). The results are collected in Table 3.



Scheme 4. Asymmetric Friedel–Crafts reaction of variously substituted substrates.

Entry	<b>R</b> <sup>1</sup>	<b>R</b> <sup>2</sup>	Product	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	Н	$4-MeC_6H_4$	12	77	80	(S)
2	Н	$4-ClC_6H_4$	13	75	80	(S)
3	Н	$4-OMeC_6H_4$	14	80	84	(S)
4	Н	$3-ClC_6H_4$	15	72	80	( <i>S</i> )
5	OMe	Ph	16	85	88	(S)
6	Br	Ph	17	88	92	(S)

Table 3. Asymmetric Friedel–Crafts alkylation catalyzed by aziridine-phosphines 6.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using a Chiralcel OD-H column. <sup>b</sup> According to literature data [16]. Conditions: 10 mol% of the catalyst, indole (0.5 mmol),  $\beta$ -nitrostyrene (0.5 mmol), (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (8 mol%), CHCl<sub>3</sub> (3 mL), -15 °C, 48 h.

The results in Table 3 clearly indicate that chiral aziridine-phosphine **6** worked well as a catalyst in the asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indoles with  $\beta$ -nitrostyrenes in the presence of the (CuOTf)<sub>2</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> complex and triethylamine, affording the corresponding chiral products **12–17** in yields and with enantioselectivity around 80%. The best results were obtained in the reaction of 5-bromoindole with  $\beta$ -nitrostyrene (88% yield and 92% of *ee*, respectively).

In our opinion, the possible transition state comprises the formation of an orthogonal system of catalyst–substrates analogous to the model proposed previously [16]. In this proposed mechanistic model, a minimalization of steric interactions takes place: the steric effect between the methylene CH<sub>2</sub>

group (C-2) of the aziridine ring and the phenyl ring of indole is almost insignificant in comparison with the steric hindrance induced in this place by the presence of a fragment of the ring containing an isopropyl group in the favorable *trans*-configuration relative to the substituent on the nitrogen atom (*R*-enantiomer) (Figure 2). Moreover, the *Si*-attack of indole on the double bond of styrene is more favorable, which is due to the *quasi-trans* orientation of the phenyl substituent of styrene to indole with respect to the bond being formed (Figure 2).



Figure 2. Tentative transition state model.

#### 3. Materials and Methods

#### 3.1. Materials

The drying of tetrahydrofurane was accomplished using the sodium benzophenone ketyl radical. Chloroform was distilled over phosphorus pentoxide. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR spectra were recorded on a Bruker instrument at 600, 150 and 243 MHz, respectively, with CDCl<sub>3</sub> as solvent and TMS as the internal standard. Data are reported as s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br. s = broad singlet. Column chromatography was conducted using Merck 60 silica gel. TLC was performed on Merck 60  $F_{254}$  silica gel plates. The plates were visualized using UV light (254 nm) or iodine vapors. The enantiomeric excess (*ee*) values were determined by HPLC with chiral support (Chiralcel OD-H column). The corresponding chiral phosphinoyl-aziridines were synthesized according to general protocols reported by our group [33,34].

#### 3.2. Methods

3.2.1. Reduction of Phosphinoyl-Aziridines to Aziridine-Phosphines **1–8**—General Procedure (Coumbe, et al., 1994)

To a stirred mixture of phosphine oxide (1 mmol) and triethoxysilane (3 mmol) in dry THF (5 mL), titanium isopropoxide (0.1 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed until the completion of the reaction (TLC monitored) and cooled to room temperature. A solution of NaOH (1 M, 10 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature and then extracted with ethyl acetate ( $4 \times 15$  mL). The organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. The crude product was purified via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 7:1).

(2R)-1-[2-(Diphenylphosphino)benzyl]-2-isopropylaziridine 1

Colorless oil, 63% yield;  $[\alpha]_D^{20} = -4.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.18–1.30 (m, 3H), 1.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.5, 4.6 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 4H), 7.27–7.34 (m, 6H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.6 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CHN), 32.2 (CHN), 46.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 62.6 (d, *J* = 22.9 Hz, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (d, *J* = 5.5 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.5 (d, *J* = 6.8 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.8

 $(d, J = 4.4 \text{ Hz}, C_{Ar}), 129.0, 133.2 (C_{Ar}), 134.0 (d, J = 13.6 \text{ Hz}, C_{Ar}), 134.1 (d, J = 13.6 \text{ Hz}, C_{Ar}), 134.9 (d, J$  $J = 13.1 \text{ Hz}, \mathbf{C}_{\mathbf{Ar}}), 136.8 \text{ (d}, J = 9.9 \text{ Hz}, \mathbf{C}_{\mathbf{Ar}}), 144.3 \text{ (d}, J = 23.1 \text{ Hz}, \mathbf{C}_{\mathbf{Ar}});$ <sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -15.63$ ; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NP C, 80.20; H, 7.29; N, 3.90; Found: C, 80.13; H, 7.33; N, 3.75. (2S)-1-[2-(Diphenylphosphino)benzyl]-2-isopropylaziridine 2 Colorless oil, 70% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +5.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 0.83$  (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.18-1.30 (m, 3H), 1.59 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 157.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19–7.27 (m, 4H), 7.27–7.34 (m, 6H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.4, 4.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.6 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CHN), 33.2 (CHN), 46.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 62.6 (d, J = 22.9 Hz, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (d, J = 5.4 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.6 (d, J = 6.8 Hz, C<sub>Ar</sub>), 128.8  $(d, J = 4.4 \text{ Hz}, C_{Ar}), 129.0, 132.2 (C_{Ar}), 134.0 (d, J = 13.7 \text{ Hz}, C_{Ar}), 134.1 (d, J = 13.6 \text{ Hz}, C_{Ar}), 134.9 (d, J$  $J = 13.2 \text{ Hz}, C_{Ar}$ , 136.8 (d,  $J = 9.9 \text{ Hz}, C_{Ar}$ ), 144.3 (d,  $J = 23.2 \text{ Hz}, C_{Ar}$ ); <sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -15.65$ ; Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NP C, 80.20; H, 7.29; N, 3.90; Found: C, 80.27; H, 7.28; N, 3.90. (2S)-1-[2-(Diphenylphosphino)benzyl]-2-isobutylaziridine 3 Colorless oil, 60% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +13.4$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 0.85$  (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05–1.15 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.40–1.48 (m, 2H), 1.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.60–1.68 (m, 1H), 3.57 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20–7.26 (m, 4H), 7.28–7.35 (m, 6H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 22.5 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 27.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 34.7 (CHN), 38.7 (CHN), 42.3 ( $CH_2CH(CH_3)_2$ , 62.3 (d, J = 23.1 Hz,  $CH_2C_6H_4$ ), 127.0 ( $C_{Ar}$ ), 128.1 (d, J = 5.4 Hz,  $C_{Ar}$ ), 128.5, 128.6, 128.8, 129.1, 133.1 ( $C_{Ar}$ ), 134.0 (d, J = 7.6 Hz,  $C_{Ar}$ ), 134.1 (d, J = 7.6 Hz,  $C_{Ar}$ ), 134.7 (d, J = 13.4 Hz,  $C_{Ar}$ ), 136.6 (d, J = 9.9 Hz,  $C_{Ar}$ ), 144.2 (d, J = 23.0 Hz,  $C_{Ar}$ ); <sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -15.60$ ; Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NP C, 80.40; H, 7.56; N, 3.75; Found: C, 80.26; H, 7.49; N, 3.81. (S)-1-{2-(Diphenylphosphino)benzyl}-2-phenylaziridine 4 Colorless oil, 65% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +100.1$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 1.77$  (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.40–2.43 (m, 1H), 3.80 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.21–7.27 (m, 6H), 7.28–7.35 (m, 8H), 7.55 (dd, J = 7.5, 4.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 38.5 (CHN), 41.8 (CHN), 62.7 (d, J = 23.7 Hz, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 126.3, 126.9, 127.1 ( $C_{Ar}$ ), 128.0 (d, J = 5.4 Hz,  $C_{Ar}$ ), 128.4 ( $C_{Ar}$ ), 128.6 (d, J = 6.3 Hz,  $C_{Ar}$ ), 128.7 (d, J = 6.2 Hz,  $C_{Ar}$ ), 128. 6 (d, J = 3.3 Hz,  $C_{Ar}$ ), 129.2, 133.3 ( $C_{Ar}$ ), 134.0 (d, J = 2.0 Hz,  $C_{Ar}$ ), 134.1 (d, J = 2.0 Hz,  $C_{Ar}$ ), 134.8 (d, J = 14.1 Hz, C<sub>Ar</sub>), 136.6 (d, J = 9.6 Hz, C<sub>Ar</sub>), 140.5 (C<sub>Ar</sub>), 143.8 (d, J = 22.9 Hz, C<sub>Ar</sub>); <sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 243 MHz):  $\delta = -15.78$ ; Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>NP C, 82.42; H, 6.15; N, 3.56; Found: C, 82.53; H, 6.26; N, 3.52. (2*R*)-1-[2-(Diphenylphosphinophenyl]-2-isopropylaziridine 5 Colorless oil, 60% yield;  $[\alpha]_D^{20} = -60.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 0.87$  (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.72–1.77 (m, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 2.08-2.11 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.27–7.31 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 3H), 7.35–7.40 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 18.5 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (d, J = 1.8 Hz, CH), 34.6 (d, J = 6.8 Hz,  $CH_2N$ ), 46.3 (d, J = 5.5 Hz, CHN), 119.4 (d, J = 3.4 Hz,  $C_{ar}$ ), 122.3 ( $C_{ar}$ ), 128.2, ( $C_{ar}$ ), 128.4 ( $C_{ar}$ ), 128.5 (Car), 128.7 (Car), 129.6 (Car), 133.8 (Car), 133.9 (Car), 134.2 (Car), 134.3 (Car), 134.4 (Car), 137.0 (Car), 137.1 (Car), 137.2 (Car), 137.3 (Car), 157.7 (Cq ar), 157.8 (Cq ar);

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -17.3$ ;

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NP C, 80.00; H, 7.00; N, 4.10; Found: C, 80.05; H, 7.21; N, 4.11.

(2S)-1-[2-(Diphenylphosphinophenyl]-2-isopropylaziridine 6

Colorless oil, 65% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +21.3$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.71–1.75 (m, 1H), 1.77–1.80 (m, 1H), 2.07–2.11 (m, 2H), 6.76–6.80 (m, 1H), 6.88–6.91 (m, 1H), 6.93–6.97 (m, 1H), 7.23–7.27 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 3H), 7.36–7.41 (m, 5H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 18.5 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 30.1 (CH), 34.8 (d, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>N), 46.3 (d, *J* = 5.5 Hz, CHN), 119.4 (d, *J* = 3.2 Hz, C<sub>ar</sub>), 122.3 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (2 C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.7 (C<sub>ar</sub>), 129.6 (C<sub>ar</sub>), 133.8 (C<sub>ar</sub>), 133.9 (C<sub>ar</sub>), 134.2 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 137.0 (C<sub>ar</sub>), 137.1 (C<sub>ar</sub>), 137.2 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 157.7 (C<sub>g ar</sub>), 157.8 (C<sub>g ar</sub>);

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 243 MHz):  $\delta = -17.3$ ;

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NP C, 80.00; H, 7.00; N, 4.10; Found: C, 79.95; H, 6.98; N, 4.12.

(2S)-1-[2-(Diphenylphosphinophenyl]-2-isobutylaziridine 7

Colorless oil, 58% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +32.6 (c \ 0.5, CHCl_3);$ 

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.07–1.12 (m, 1H), 1.62–1.7 (m, 1H), 1.88–1.94 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.09–2.14 (m, 1H), 6.78–6.81 (m, 1H), 6.89–6.95 (m, 2H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.32–7.38 (m, 8H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 22.6 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH), 35.7 (d, *J* = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 39.7 (d, *J* = 4.7 Hz, CH<sub>2</sub>N), 41.4 (d, *J* = 3.3 Hz, CHN), 119.6 (C<sub>ar</sub>), 122.4 (C<sub>ar</sub>), 128.3, (C<sub>ar</sub>), 128.4 (2 C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 128.6 (C<sub>ar</sub>), 129.7 (C<sub>ar</sub>), 129.8 (C<sub>ar</sub>), 133.8 (C<sub>ar</sub>), 134.0 (C<sub>ar</sub>), 134.1 (C<sub>ar</sub>), 134.4 (C<sub>ar</sub>), 137.1 (C<sub>ar</sub>), 137.3 (C<sub>ar</sub>), 157.4 (C<sub>g ar</sub>), 157.6 (C<sub>g ar</sub>);

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 243 MHz):  $\delta = -17.3$ ;

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NP C, 80.20; H, 7.30; N, 3.90; Found: C, 80.37; H, 7.14; N, 3.74.

(2S)-1-[2-(Diphenylphosphinophenyl]-2-phenylaziridine 8

Colorless oil, 56% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +25.8 (c \ 0.5, CHCl_3);$ 

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 2.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 3.2, 6.3 Hz, 1H), 6.75–6.79 (m, 1H), 6.93–6.97 (m, 1H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.08–7.12 (m, 2H), 7.16–7.20 (m, 2H), 7.21–7.25 (m, 5H), 7.28–7.37 (m, 6H), 7.39 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz):  $\delta$  = 39.3 (d, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 42.5 (d, *J* = 6.6 Hz, CHN), 119.2 (C<sub>ar</sub>), 119.3 (C<sub>ar</sub>), 122.7 (C<sub>ar</sub>), 126.1 (C<sub>ar</sub>), 126.9 (C<sub>ar</sub>), 128.0 (C<sub>ar</sub>), 128.2 (C<sub>ar</sub>), 128.3 (C<sub>ar</sub>), 128.4 (C<sub>ar</sub>), 128.5 (C<sub>ar</sub>), 129.5 (C<sub>ar</sub>), 133.8 (C<sub>ar</sub>), 134.0 (C<sub>ar</sub>), 134.2 (C<sub>ar</sub>), 134.3 (C<sub>ar</sub>), 136.3 (C<sub>ar</sub>), 136.4 (C<sub>ar</sub>), 139.1 (C<sub>ar</sub>), 156.0 (C<sub>g ar</sub>), 156.1 (C<sub>g ar</sub>);

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 243 MHz):  $\delta = -15.9$ ;

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>NP C, 82.30; H, 5.80; N, 3.70; Found: C, 82.26; H, 5.83; N, 3.67.

3.2.2. Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles-General Procedure (Kim, et al., 2010)

A solution of  $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$  (8 mol%, 0.04 mmol), chiral ligand (10 mol%, 0.05 mmol) and triethylamine (0.1 mmol) in chloroform (3 mL) was stirred at 0 °C for 4 h. After the generation of the catalyst, *trans*- $\beta$ -nitrostyrene (0.5 mmol) and indole (0.5 mmol) were added and stirred at -15 °C for 48 h. The reaction mixture was directly loaded on the column and chromatographed on silica gel (hexane:ethyl acetate 95:5  $\rightarrow$  80:20) to afford the corresponding Friedel–Crafts products. Their NMR spectra are consistent with literature data [16]. HPLC chromatograms of the Friedel–Crafts products are included in the Supplementary Materials.

#### 4. Conclusions

The chiral aziridine-phosphines proved to be an effective catalyst for the asymmetric Friedel–Crafts alkylation of indoles with  $\beta$ -nitrostyrenes in the presence of the copper(I) complex and triethylamine. The appropriate Friedel–Crafts products were formed in satisfactory chemical yields and with high enantiomeric excess values. The absolute configuration of the carbon atom of aziridine has a decisive influence on the stereochemical course of the title reaction.

**Supplementary Materials:** The following are available online at http://www.mdpi.com/2073-4344/10/9/971/s1: copies of NMR spectra of compounds **1–8** and selected HPLC chromatograms for Friedel–Crafts products.

**Author Contributions:** Conceptualization and methodology, S.L. and M.R.; software, A.B., A.Z. and M.R.; investigation, A.B., A.Z.; writing—original draft preparation, M.R.; writing—review and editing, S.L. and M.R.; supervision, M.R. and S.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the National Science Centre (NCN) (Grant No. 2016/21/B/ST5/00421 for M.R.).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

#### References

- 1. Da Gama Oliveira, V.; do Carmo Cardoso, M.F.; da Silva Magalhães Forezi, L. Organocatalysis: A brief overview on its evolution and application. *Catalysts* **2018**, *8*, 605. [CrossRef]
- 2. Pellissier, H. Asymmetric organocatalysis. Tetrahedron 2007, 63, 9267–9331. [CrossRef]
- 3. Kagan, H.B.; Gopalaiah, K. Early history of asymmetric synthesis: Who are the scientists who set up the basic principles and the first experiments. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1933–1937. [CrossRef]
- Li, L.; Chen, Z.; Zhang, X.; Jia, Y. Divergent strategy in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* 2018, 118, 3752–3832. [CrossRef]
- Shimokawa, J. Divergent strategy in natural product total synthesis. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 6156–6162. [CrossRef]
- Krautwald, S.; Carreira, E.M. Stereodivergence in asymmetric catalysis. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 5627–5639. [CrossRef]
- 7. Choi, J.; Fu, G.C. Catalytic asymmetric synthesis of secondary nitriles via stereoconvergent Negishi arylations and alkenylations of racemic α-bromonitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102–9105. [CrossRef]
- Kalek, M.; Fu, G.C. Phosphine-catalyzed doubly stereoconvergent γ-additions of racemic heterocycles to racemic allenoates: The catalytic enantioselective synthesis of protected α,α-disubstituted α-amino acid derivatives. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 9438–9442. [CrossRef] [PubMed]
- Park, J.K.; Lackey, H.H.; Ondrusek, B.A.; McQuade, D.T. Stereoconvergent synthesis of chiral allylboronates from an E/Z mixture of allylic aryl ethers using a 6-NHC-Cu(I) catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 2410–2413. [CrossRef] [PubMed]
- Poulsen, T.B.; Jørgensen, K.A. Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation reactions—Copper showed the way. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2903–2915. [CrossRef] [PubMed]
- 11. Singh, P.K.; Bisai, A.; Singh, V.K. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of indoles with nitroalkanes catalyzed by a bis(oxazoline)-Cu(II) complex. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127–1129. [CrossRef]
- 12. Li, W. Chiral bis(oxazolinyl)thiophenes for enantioselective Cu(II)-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of indole derivatives with nitroalkenes. *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 943–948. [CrossRef]
- Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. Organocatalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation/cascade reactions of naphthols and nitroolefins. *Chem. Commun.* 2007, 2228–2230. [CrossRef] [PubMed]
- 14. Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. Asymmetric Friedel-Crafts reaction of indoles with imines by an organic catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156–8157. [CrossRef] [PubMed]
- Özdemir, H.S.; Şahin, E.; Çakici, M.; Kiliç, H. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of pyrrole with nitroalkenes catalyzed by a copper complex of a bisphenol A-derived Schiff base. *Tetrahedron* 2015, 71, 2882–2890. [CrossRef]
- Kim, H.Y.; Kim, S.; Oh, K. Orthogonal enantioselectivity approaches using homogeneous and heterogeneous catalyst systems: Friedel-Crafts alkylation of indole. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 4476–4478. [CrossRef]
- Liu, J.; Gong, L.; Meggers, E. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with 2-nitro-3-arylacrylates catalyzed by a metal-templated hydrogen bonding catalyst. *Tetrahedron Lett.* 2015, *56*, 4653–4656. [CrossRef]
- Kaushik, N.K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C.H.; Verma, A.K.; Choi, E.H. Biomedical importance of indoles. *Molecules* 2013, 18, 6620–6662. [CrossRef]

- Sakamoto, T.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. Chiral Brønsted acid catalyzed Friedel-Crafts alkylation reaction of indoles with α,β-unsaturated ketones: Short access to optically active 2- and 3-substituted indole derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 2010, *8*, 5448–5454. [CrossRef]
- Ali, S.; Wisal, A.; Tahir, M.N.; Ali, A.; Hameed, S.; Ahmed, M.N. One-pot synthesis, crystal structure and antimicrobial activity of 6-benzyl-11-(p-tolyl)-6H-indolo[2,3-b]quinoline. *J. Mol. Struct.* 2020, 1210, 128035. [CrossRef]
- 21. Sansinenea, E.; Martínez, E.F.; Ortiz, A. Organocatalytic synthesis of chiral spirooxindoles with quaternary stereogenic centers. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**. [CrossRef]
- Hong, S.K.; Park, W.; Park, Y.S. Asymmetric synthesis of 4-aryl dihydroisoquinolin-3-ones and 2-aryl morpholin-3-ones using AgOTf-activated α-bromo arylacetate. *Tetrahedron* 2020, *76*, 130841. [CrossRef]
- 23. Wang, Z.; Zu, L. Organocatalytic enantioselective direct alkylation of phloroglucinol derivatives: Asymmetric total synthesis of (+)-aflatoxin B2. *Chem. Commun.* **2019**, 5171–5174. [CrossRef]
- 24. Yang, H.; Tang, W. Efficient enantioselective syntheses of chiral natural products facilitated by ligand design. *Chem. Rec.* 2020, 20, 23–40. [CrossRef]
- 25. Khatri, H.R.; Carney, N.; Rutkoski, R.; Bhattarai, B.; Nagorny, P. Recent progress in steroid synthesis triggered by the emergence of new catalytic methods. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *7*, 755–776. [CrossRef]
- Zhao, Y.-L.; Lou, Q.-X.; Wang, L.-S.; Hu, W.-H.; Zhao, J.-L. Organocatalytic Friedel-Crafts alkylation/Lactonization reaction of naphthols with 3-trifluoroethylidene oxindoles: The asymmetric synthesis of dihydrocoumarins. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, *56*, 338–342. [CrossRef]
- 27. Roemer, M.; Wild, D.A.; Sobolev, A.N.; Skelton, B.W.; Nealon, G.L.; Piggott, M.J.; Koutsantonis, G.A. Carbon-rich trinuclear octamethylferrocenophanes. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 3789–3799. [CrossRef]
- Doğan, Ö.; Çağli, E. PFAM catalyzed enantioselective diethylzinc addition to imines. *Turk. J. Chem.* 2015, 39, 290–296. [CrossRef]
- 29. Dogan, Ö.; Tan, D. Enantioselective direct aldol reactions promoted by phosphine oxide aziridinyl phosphonate organocatalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1348–1353. [CrossRef]
- 30. Eröksüz, S.; Dogan, Ö.; Garner, P.P. A new chiral phosphine oxide ligand for enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2535–2541. [CrossRef]
- 31. Dogan, Ö.; Isci, M.; Aygun, M. New phosphine oxide aziridinyl phosphonates as chiral Lewis bases for the Abramov-type phosphonylation of aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 562–567. [CrossRef]
- 32. Dogan, Ö.; Bulut, A.; Tecimer, M.A. Chiral phosphine oxide aziridinyl phosphonate as a Lewis base catalyst for enantioselective allylsilane addition to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 966–969. [CrossRef]
- Wujkowska, Z.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Phosphinoyl-aziridines as a new class of chiral catalysts for enantioselective Michael addition. *Tetrahedron* 2019, 75, 230–235. [CrossRef]
- 34. Buchcic, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Adamczyk, J.; Pieczonka, A.M.; Rachwalski, M. Enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines. *Catalysts* **2019**, *9*, 837. [CrossRef]
- Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzyński, S.; Obijalska, E. Lactic acid derived aziridinyl alcohols as highly effective catalysts for asymmetric additions of an organozinc species to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 2013, 24, 1336–1340. [CrossRef]
- Pieczonka, A.M.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Direct asymmetric aldol condensation catalyzed by aziridine semicarbazide zinc(II) complexes. *Tetrahedron Lett.* 2014, *55*, 2373–2375. [CrossRef]
- Pieczonka, A.M.; Marciniak, L.; Rachwalski, M.; Leśniak, S. Enantiodivergent aldol condensation in the presence of aziridine/acid/water systems. *Symmetry* 2020, 12, 930. [CrossRef]
- Coumbe, T.; Lawrence, N.J.; Muhammad, F. Titanium (IV) catalysis in the reduction of phosphine oxides. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 625–628. [CrossRef]
- Zhang, T.-X.; Zhang, W.-X.; Luo, M.-M. Metal-free reduction of tertiary phosphine oxides with Hantzsch ester. *Chin. Chem. Lett.* 2014, 25, 176–178. [CrossRef]
- Busacca, C.A.; Raju, R.; Grinberg, N.; Haddad, N.; James-Jones, P.; Lee, H.; Lorenz, J.C.; Saha, A.; Senanayake, C.H. Reduction of tertiary phosphine oxides with DIBAL-H. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1524–1531. [CrossRef] [PubMed]
- Provis-Evans, C.B.; Emanuelsson, E.A.C.; Webster, R.L. Rapid metal-free formation of free phosphines from phosphine oxides. *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360, 3999–4004. [CrossRef]
- Sowa, S.; Stankevič, M.; Szmigielska, A.; Małuszyńska, H.; Kozioł, A.E.; Pietrusiewicz, K.M. Reduction of functionalized tertiary phosphine oxides with BH3. J. Org. Chem. 2015, 80, 1672–1688. [CrossRef] [PubMed]

- 43. Zhao, W.; Sun, J. Triflimide (HNTf<sub>2</sub>) in organic synthesis. *Chem. Rev.* 2018, 118, 10349–10392. [CrossRef]
- 44. Shi, H.; Herron, A.N.; Shao, Y.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. Enantioselective remote *meta*-C–H arylation and alkylation via a chiral transient mediator. *Nature* **2018**, *558*, 581–586. [CrossRef] [PubMed]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



### Article Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation and Diethylzinc Addition to Aldehydes Promoted by Enantiomeric Aziridine-Phosphines

Aleksandra Buchcic-Szychowska<sup>1</sup>, Justyna Adamczyk<sup>1</sup>, Lena Marciniak<sup>2</sup>, Adam Marek Pieczonka<sup>1</sup>, Anna Zawisza<sup>1</sup>, Stanisław Leśniak<sup>1</sup> and Michał Rachwalski<sup>1,\*</sup>

- Department of Organic and Applied Chemistry, University of Lodz, Tamka 12, 91-403 Lodz, Poland; aleksandra.buchcic@edu.uni.lodz.pl (A.B.-S.); justyna.adamczyk@edu.uni.lodz.pl (J.A.); adam.pieczonka@chemia.uni.lodz.pl (A.M.P.); anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl (A.Z.); stanislaw.lesniak@chemia.uni.lodz.pl (S.L.)
- <sup>2</sup> The Bio-Med-Chem Doctoral School of the University of Lodz and Lodz Institutes of the Polish Academy of Sciences, University of Lodz, 91-403 Lodz, Poland; lena.marciniak@edu.uni.lodz.pl
- \* Correspondence: michal.rachwalski@chemia.uni.lodz.pl; Tel.: +48-42-635-5767

**Abstract:** During an implementation of current research, a set of optically pure chiral aziridines and aziridine imines bearing a phosphine moiety was prepared with high values of chemical yield. The above chiral heteroorganic derivatives were tested for catalytic utility as chiral ligands in asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation and asymmetric diethylzinc addition to various aldehydes. Most of the desired products were formed in high chemical yields, with satisfactory values of enantiomeric excess (sometimes more than 90%) and diastereomeric ratios (in case of cyclopropanation).

Keywords: asymmetric synthesis; aziridines; chiral ligands; cyclopropanation; diethylzinc addition

#### 1. Introduction

The asymmetric construction of chiral non-racemic organic compounds is still an extremely important issue for many research teams around the world. Both the chemical yield and optical purity of the desired products of stereocontrolled synthesis depend on the selection of an appropriate promoter for such a reaction. This role can be played by a chiral ligand [1,2], an organocatalyst [3,4], a chiral auxiliary [5], bifunctional catalysts (molecule possessing two distinct functional groups) [6,7] or another cooperative catalytic system [8].

The asymmetric Simmons-Smith reaction is one of the approaches in the synthesis of cyclopropane derivatives [9]. A cyclopropane ring with unusual electronic and steric properties is present in many natural products [10] and drugs [11–15]. Molecules containing this three-membered motif can be constructed in transformations with or without transition metals [16] in the presence of, e.g., complexes of porphyrin [17], proline derivatives [18,19], chiral phase-transfer catalysts [20] or as demonstrated in our laboratory, using chiral aziridinyl ligands containing sulfinyl moiety [21].

In turn, asymmetric diethylzinc addition to carbonyl compounds (especially aromatic aldehydes) is one of the most exploited test reactions in the chemical literature [22,23]; however, it is still a very simple and effective tool for studying the catalytic activity of chiral ligands. Based on our experience, ligands containing an aziridine fragment show very high efficiency in reactions of this type [23–28].

Chiral systems containing a phosphine group and an aziridine ring within one molecule are not the subject of many reports in the chemical literature [29]. Enriching the current state of knowledge about such chiral junctions, we recently published a successful application of aziridine phosphines in the asymmetric Friedel-Crafts reaction [30].



Citation: Buchcic-Szychowska, A.; Adamczyk, J.; Marciniak, L.; Pieczonka, A.M.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation and Diethylzinc Addition to Aldehydes Promoted by Enantiomeric Aziridine-Phosphines. *Catalysts* 2021, *11*, 968. https:// doi.org/10.3390/catal11080968

Academic Editor: Filippo Perna

Received: 31 July 2021 Accepted: 12 August 2021 Published: 13 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/ 4.0/). MDF

Taking into consideration all of the aforementioned circumstances, we decided to synthesize a series of optically pure aziridines and aziridine imines possessing phosphine motif in order to check their catalytic activities in the asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation and asymmetric diethylzinc addition to aldehydes. Thus, we wanted to show that chiral aziridine-phosphines are universal catalysts operating in various types of asymmetric transformations.

#### 2. Results and Discussion

2.1. Preparation of the Aziridine-Phosphines 1-8

The chiral enantiomeric aziridine-phosphines **1–8** (Figure 1) were prepared as previously described [30], through triethoxysilane-mediated reduction of the corresponding phosphine oxides [30].



Figure 1. The structures of chiral aziridine-phosphines 1-8.

#### 2.2. Synthesis of Imine-Phosphines 9–12

Chiral imine-phosphines **9–12** (Scheme 1) were obtained starting from appropriate 1-(2-aminoalkyl)aziridines, which were formed as a result of the zinc bromide-mediated selfring opening reaction of NH-aziridines, as previously described [31]. The corresponding 1-(2-aminoalkyl)aziridines were then reacted with 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde affording 1-(2-iminealkyl)aziridine catalysts functionalized by a phosphine group in excellent yields (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of chiral imine-phosphines 9-12.

## 2.3. Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation Promoted by Aziridine-Phosphines **1–8** and Imine-Phosphines **9–12**

Equipped with all optically pure phosphorus-functionalized aziridines **1–12**, we decided to check their utility as chiral ligands catalyzing an asymmetric cyclopropanation reaction of cinnamyl alcohol (**13**) as a model substrate. The transformations were carried out in DCM with 2 equiv. of diethylzinc and 3 equiv. of diiodomethane in the presence of a ligand (10 mol%) (Scheme 2). All the results are presented in Table 1.



Scheme 2. Asymmetric cyclopropanation of alcohol 13 in the presence of catalysts 1–12 leading to cyclopropane derivative 14.

**Table 1.** Asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation of cinnamyl alcohol catalyzed by aziridines1–12.

Entry	Ligand	Product 14			
		Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Dr <sup>b</sup>	Abs. Conf. <sup>c</sup>
1	1	70	62	5:1	1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>
2	2	72	65	5:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
3	3	63	54	5:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
4	4	65	58	5:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
5	5	90	92	12:1	1R, 2R
6	6	93	98	15:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
7	7	90	82	10:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
8	8	91	85	10:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
9	9	85	72	10:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
10	10	83	70	10:1	1R, 2R
11	11	79	68	10:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>
12	12	80	70	10:1	1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column (for major product). <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. <sup>c</sup> According to the literature data [21,32]. Conditions: 10 mol% of the ligand, cinnamyl alcohol (0.5 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 1 mmol), diiodomethane (0.6 mmol), DCM (5 mL), 0 °C, 4 h.

The analysis of the results collected in Table 1 leads to the following conclusions. Ligands 1–4 containing a methylene linker connecting a phenyl ring with an aziridine nitrogen atom were characterized by moderate catalytic efficiency leading to cyclopropyl derivative 14 in chemical yields varying from 63 to 72%, with enantiomeric excess in the range of 53 to 65% and with a moderate diastereomeric ratio of 5:1 (Table 1, entries 1–4). Much better catalytic activity was shown by aziridine-phosphines 5–8 (without methylene subunit). Their use in the asymmetric cyclopropanation allowed us to obtain the desired chiral product 14 in high yields of around 90%, 80–98% of *ee*, and with reasonable diastereoselectivity (10:1–15:1) (Table 1, entries 5–8). In turn, the last group of chiral ligands, namely, imine-phosphines 9–12, exhibited indirect catalytic activity to systems with and without a methylene linker. In these cases, cyclopropane 14 was formed in 79–85% yields, 68–70% of *ee*, and a 10:1 diastereomeric ratio (Table 1, entries 9–12).

Finally, there is one more interesting aspect to note. The change in the absolute configuration on the carbon atom of the aziridine moiety of the ligand leads to the cyclopropanation product **14** with opposite absolute configuration (Table 1, entries 1, 5 and 10). We observed a similar relationship while conducting research on asymmetric Michael [33], Mannich [34] and Friedel-Crafts [30] reactions. Thus, the application of enantiomeric catalysts provides access to both enantiomers of the cyclopropanation product **14**.

#### 2.4. Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation Promoted by Aziridine-Phosphine 6

Considering the highest catalytic activity of ligand **6**, we decided to study the scope of the asymmetric cyclopropanation in the presence of **6** by the application of another allylic alcohol under the same conditions (Scheme 3). All the results are shown in Table 2.



Scheme 3. Asymmetric cyclopropanation reaction of alcohols 15–18 catalyzed by aziridine-phosphine 6 (\*—stereogenic center).

Entry	Substrate	Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Dr <sup>b</sup>	Abs. Conf. <sup>c</sup>
1	15	92	95	15:1	(1S, 2S)
2	16	94	93	15:1	(1S, 2S)
3	17	91	91	15:1	(15, 25)
4	18	56	40	4:1	(1R, 2S)

Table 2. Asymmetric cyclopropanation promoted by aziridine-phosphine 6.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column (for major product). <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. <sup>c</sup> According to the literature data [21,32]. Conditions: 10 mol% of the catalyst **6**, allylic alcohol (0.5 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 1 mmol), diiodomethane (0.6 mmol), DCM (5 mL), 0 °C, 4 h.

The data collected in Table 2 clearly indicate a very high catalytic activity of aziridinephosphine **6** in the asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation of (*E*)-allylic alcohols **15–17** using diethylzinc and diiodomethane in the presence of diethylaluminum chloride leading to the appropriate cyclopropyl systems in high chemical yields (up to 90%) with a high degree of enantioselectivity (up to 90% *ee*) and diastereoselectivity (15:1 of *dr*). Lower enantio- and diastereoselectivity in the case of the reaction of (*Z*)-cinnamyl alcohol **18** (Table 2, entry 4) is in accordance with previous studies on the asymmetric cyclopropanation of this system [21].

# 2.5. Asymmetric Diethylzinc Addition to Benzaldehyde Catalyzed by Aziridine-Phosphines **1–8** and Imine-Phosphines **9–12**

Based on our experience in the field of asymmetric transformations in the presence of zinc ions catalyzed by aziridine derivatives [35], in the next stage of research, we decided to check the catalytic activity of the chiral systems **1–12** in one of the most basic model asymmetric reactions involving zinc ions, namely, asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde (Scheme 4). The results of these tests are shown in Table 3.



Scheme 4. Asymmetric diethylzinc addition to benzaldehyde promoted by ligands 1–12.

Entry	Ligand	Product 19a			
		Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Abs. Conf. b	
1	1	75	66	( <i>R</i> )	
2	2	78	68	(S)	
3	3	71	62	<i>(S)</i>	
4	4	72	63	<i>(S)</i>	
5	5	92	96	(R)	
6	6	95	96	<i>(S)</i>	
7	7	91	86	<i>(S)</i>	
8	8	90	85	(S)	
9	9	85	80	<i>(S)</i>	
10	10	83	80	(R)	
11	11	81	73	(S)	
12	12	82	76	<i>(S)</i>	

Table 3. Asymmetric addition of Et<sub>2</sub>Zn to benzaldehyde in the presence of 1–12.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD column. <sup>b</sup> According to the literature data [25,36]. Conditions: 10 mol% of the ligand, benzaldehyde (1 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 3 mmol), toluene (5 mL), 0 °C, 2 h.

The results summarized in Table 3 show that all chiral systems **1–12** are capable of catalyzing an asymmetric addition reaction of diethylzinc to benzaldehyde. The best results in terms of chemical yields and enantioselectivities were achieved using aziridine-phosphines **5–8** without a methylene linker (Table 3, entries 5–8) with the most active system **6** leading to the desired chiral alcohol **19a** in 95% yield and with 96% *ee.* Ligands **9–12** (imines) exhibited lower activity (yield and *ee* around 80%) (Table 3, entries 9–12). In turn, aziridine-phosphines **1–4** containing a methylene linker showed only moderate efficiency as chiral ligands (Table 3, entries 1–4), which is in line with our previous observations.

#### 2.6. Asymmetric Addition of Et<sub>2</sub>Zn to Aldehydes Promoted by Aziridine-Phosphine 6

Equipped with the most effective catalyst **6**, we decided to expand the scope of its application using other aldehydes for this purpose (Scheme 5). The results are shown in Table 4.

Entry	R	Products 19b-m		
		Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	<i>n</i> -Pr	90	89	(S)
2	$2-MeC_6H_4$	91	90	<i>(S)</i>
3	$4-MeC_6H_4$	90	93	<i>(S)</i>
4	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	93	<i>(S)</i>
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	93	95	(S)
6	$2-BrC_6H_4$	91	90	<i>(S)</i>
7	$4-BrC_6H_4$	93	92	<i>(S)</i>
8	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	93	<i>(S)</i>
9	Vi	87	85	<i>(S)</i>
10	$4-O_2NC_6H_4$	0	Nd <sup>c</sup>	Nd <sup>c</sup>
11	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	70	68	<i>(S)</i>
12	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	0	Nd <sup>c</sup>	Nd <sup>c</sup>

Table 4. Asymmetric addition of Et<sub>2</sub>Zn to aldehydes in the presence of 6.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD column. <sup>b</sup> According to the literature data [37–39]. <sup>c</sup> Not determined. Conditions: 10 mol% of the ligand, aldehyde (1 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 3 mmol), toluene (5 mL), 0 °C, 2 h.

As shown in Table 4, aziridine-phosphine 6 is prone to efficiently catalyzing an asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes in most cases. The use of *n*-butyraldehyde (Table 4, entry 1), 2- and 4-methyl, methoxy-, bromo- and 4-trifluoromethylbenzaldehydes (Table 4, entries 2–8) led to the corresponding chiral alcohols in chemical yields with enantioselectivities up to 90%. Slightly worse results in terms of yield and *ee* were obtained

for cinnamaldehyde (Table 4, entry 9) and thiophene-2-carbaldehyde (Table 4, entry 11). Disappointingly, no additional product was observed in the case of 4-nitrobenzaldehyde (Table 4, entry 10) and furan-2-carbaldehyde (Table 4, entry 12).



Scheme 5. Asymmetric diethylzinc addition to aldehydes catalyzed by ligand 6.

### 2.7. Asymmetric Cyclopropanation of Cinnamyl Alcohol and Diethylzinc Addition to Benzaldehyde Catalyzed by Aziridine-Phosphine Oxides

Finally, we decided to check whether the presence of the phosphine group is important for the course of both title asymmetric reactions. To this end, we carried out the cyclopropanation of cinnamyl alcohol and the addition of diethylzinc to benzaldehyde under the same conditions as before using two enantiomerically pure phosphinoyl-aziridines **20** and **21**, which were prepared as previously described [33,34] (Scheme 6). The results are summarized in Tables 5 and 6.



Scheme 6. Cyclopropanation of 13 and addition of Et<sub>2</sub>Zn to benzaldehyde in the presence of phosphinoyl-aziridines.

Entry Ligand	Ligand		Produ	ct 14	
	Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Dr <sup>b</sup>	Abs. Conf. <sup>c</sup>	
1	20	50	41	5:1	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )
2	21	55	52	5:1	(15.2S)

Table 5. Cyclopropanation of cinnamyl alcohol catalyzed by phosphine oxides 20 and 21.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column (for major product). <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture. <sup>c</sup> According to the literature data [21,32]. Conditions: 10 mol% of the ligand, cinnamyl alcohol (0.5 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 1 mmol), diiodomethane (0.6 mmol), DCM (5 mL), 0 °C, 4 h.

Table 6. Diethylzinc addition to benzaldehyde catalyzed by phosphine oxides 20 and 21.

Entry	Ligand	Product 19a		
		Yield (%)	ee (%) <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	20	60	56	(S)
2	21	68	62	(S)

<sup>a</sup> Determined using chiral HPLC using Chiralcel OD column. <sup>b</sup> According to the literature data [25–36]. Conditions: 10 mol% of the ligand, benzaldehyde (1 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 3 mmol), toluene (5 mL),

The inspection of Tables 5 and 6 clearly indicates that the presence of the phosphine group in the structure of the chiral ligand has a very strong influence on the efficient course of both asymmetric transformations. The application of two chiral ligands bearing phosphinoyl (P=O) moiety instead of phosphine produced cyclopropyl derivative **14** and the chiral alcohol **19a** only in moderate chemical yields and with moderate enantiomeric excess and diastereoselectivity.

#### 3. Materials and Methods

#### 3.1. Materials

Dichloromethane was dried over calcium hydride. Toluene and diethyl ether were distilled from sodium benzophenone ketyl radical. All the NMR spectra were accomplished using a Bruker(Bruker, Billerica, MA, USA) instrument at 600, 150 and 243 MHz, respectively, with CDCl<sub>3</sub> as a solvent and TMS as an internal standard. Data are presented as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet (m) and broad singlet (br. s). Column chromatography was performed using Merck 60 silica gel. TLC was accomplished on Merck 60  $F_{254}$  silica gel plates (Merck Group (Merck KGaA), Darmstadt, Germany). The plates were visualized using UV light (254 nm). The enantiomeric excess (*ee*) values were determined by HPLC with chiral support (Chiralcel OD-H or OD columns). The corresponding chiral phosphine-aziridines **1–8** were synthesized according to general procedures reported in our group [30].

#### 3.2. Methods

3.2.1. Synthesis of Imine-Phosphines 9–12—General Procedure

The appropriate 1-(2-aminoalkyl)aziridines were prepared as previously described [31]. A solution of the 1-(2-aminoalkyl)aziridine (1 mmol) and 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde (1 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed for 16 h. After this time, the solvent was evaporated in vacuo, and the crude product was purified via flash chromatography (silica gel and hexane/ethyl acetate in gradient) to afford the appropriate chiral imine-phosphines as colorless viscous oils. Copies of NMR spectra of compounds **9–12** are included in the Supplementary Materials.

(E)-1-(2-(diphenylphosphaneyl)phenyl)-N-((S)-1-((S)-2-isopropylaziridin-1-yl)-3-methylbutan-2-yl)methanimine 9

Colorless oil, 97% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +4.83$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 0.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); 0.75–0.81 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>); 0.82–0.86 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.87–0.89 (m, 1H); 0.95–1.01 (m, 2H); 1.04–1.08 (m, 2H); 1.12–1.19 (m, 1H); 1.44 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H); 1.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H); 1.89–1.95 (m, 1H); 2.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11.9 Hz, 1H); 3.08 (m, 1H); 6.87–6.91 (m, 1H); 7.25–7.31 (m, 9H); 7.32–7.37 (m, 6H); 7.38–7.43 (m, 1H); 7.95–7.98 (m, 1H); 8.81 (d, *J* = 4.62 Hz, 1H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.70 (CH<sub>3</sub>), 19.13 (CH<sub>3</sub>), 20.00 (CH<sub>3</sub>), 20.69 (CH<sub>3</sub>), 30.98 (CH), 31.53 (CH<sub>2</sub>), 31.89 (CH), 46.63 (CH), 64.46 (CH<sub>2</sub>), 77.60 (CH), 128.37 (C<sub>arom.</sub>), 128.59 (C<sub>arom.</sub>), 128.72 (C<sub>arom.</sub>), 129.90 (C<sub>arom.</sub>), 133.38 (C<sub>arom.</sub>), 134.11 (C<sub>arom.</sub>), 137.03 (C<sub>arom.</sub>), 137.33 (C<sub>arom.</sub>), 139.57 (C<sub>arom.</sub>), 159.13 (d, *J* = 72.0 Hz, C<sub>imine</sub>) ppm;

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -13.2$  ppm;

Anal. Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>P; C, 78.70; H, 7.97; N, 6.33; P, 7.00; Found: C, 78.72; H, 7.95; N, 6.32; P, 7.01.

(E)-1-(2-(diphenylphosphaneyl)phenyl)-N-((R)-1-((R)-2-isopropylaziridin-1-yl)-3-methylbutan-2-yl)methanamine 10

Colorless oil, 97% yield;  $[\alpha]_D^{20} = -4.80$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 0.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); 0.75–0.81 (m, 9H, 3xCH<sub>3</sub>); 0.82–0.86 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.87–0.89 (m, 1H); 0.95–1.01 (m, 2H); 1.04–1.08 (m, 2H); 1.12–1.19 (m, 1H); 1.44 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H); 1.73 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1H); 1.89–1.95 (m, 1H);

2.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 5.4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11.9 Hz, 1H); 3.08 (m, 1H); 6.87–6.91 (m, 1H); 7.25–7.31 (m, 9H); 7.32–7.37 (m, 6H); 7.38–7.43 (m, 1H); 7.95–7.98 (m, 1H); 8.81 (d, *J* = 4.62Hz, 1H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 17.70 (CH<sub>3</sub>), 19.13 (CH<sub>3</sub>), 20.00 (CH<sub>3</sub>), 20.69 (CH<sub>3</sub>), 30.98 (CH), 31.53 (CH<sub>2</sub>), 31.89 (CH), 46.63 (CH), 64.46 (CH<sub>2</sub>), 77.60 (CH), 128.37 (C<sub>arom.</sub>), 128.59 (C<sub>arom.</sub>), 128.72 (C<sub>arom.</sub>), 129.90 (C<sub>arom.</sub>), 133.38 (C<sub>arom.</sub>), 134.11 (C<sub>arom.</sub>), 137.03 (C<sub>arom.</sub>), 137.33 (C<sub>arom.</sub>), 139.57 (C<sub>arom.</sub>), 159.13 (d, *J* = 72.0 Hz, C<sub>imine</sub>) ppm;

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -13.2 ppm;

Anal. Calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>P; C, 78.70; H, 7.97; N, 6.33; P, 7.00; Found: C, 78.72; H, 7.95; N, 6.32; P, 7.01.

(E)-1-(2-(diphenylphosphaneyl)phenyl)-N-((S)-1-((S)-2-isobutylaziridin-1-yl)-4-methylpentan-2-yl)methanimine 11

Colorless oil, 94% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +4.76$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta = 0.65$  (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.79 (d, J = 9.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.84 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 0.96–1.0 (m, 4H); 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H); 1.39–1.42 (m, 1H); 1.43 (d, J = 3.8 Hz, 1H); 1.81 (dd,  $J_1 = 7.5$  Hz,  $J_2 = 11.6$  Hz, 1H); 2.78 (dd,  $J_1 = 4.8$  Hz,  $J_2 = 11.7$  Hz, 1H); 3.43–3.48 (m, 1H); 6.86–6.89 (m, 1H); 7.22–7.27 (m, 3H); 7.29–7.31 (m, 1H); 7.32–7.37 (m, 8H); 7.38–7.43 (m, 3H); 7.92–8.0 (m, 1H); 8.92 (d, J = 4.86 Hz, 1H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.06 (CH<sub>3</sub>), 21.32 (CH), 22.53 (CH<sub>3</sub>), 22.86 (CH<sub>3</sub>), 23.57 (CH<sub>3</sub>), 27.00 (CH), 33.84 (CH<sub>2</sub>), 39.09 (CH), 42.08 (CH<sub>2</sub>), 42.81 (CH), 67.01 (CH<sub>2</sub>), 70.02 (CH<sub>2</sub>), 127.99 (C<sub>aron.</sub>), 128.65 (C<sub>aron.</sub>), 129.11 (C<sub>aron.</sub>), 130.07 (C<sub>aron.</sub>), 130.70 (C<sub>aron.</sub>), 133.22 (C<sub>aron.</sub>), 134.07 (C<sub>aron.</sub>), 136.13 (C<sub>aron.</sub>), 136.69 (C<sub>aron.</sub>), 137.38 (C<sub>aron.</sub>), 139.48 (C<sub>aron.</sub>), 158.91 (d, *J* = 78.0 Hz, C<sub>imine</sub>) ppm;

<sup>31</sup>P NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -13.41$  ppm;

Anal. Calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>P C, 79.11; H, 8.35; N, 5.95; P, 6.58; Found: C, 79.21; H, 8.30; N, 5.90; P, 6.58.

(E)-N-((S)-1-((S)-2-benzylaziridin-1-yl)-3-phenylpropan-2-yl)-1-(2-(diphenylphosphaneyl) phenyl)methanimine 12

Colorless oil, 98% yield;  $[\alpha]_D^{20} = +3.90 (c \ 0.5, CHCl_3);$ 

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz):  $\delta$  = 1.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H); 1.50 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H); 1.57–1.59 (m, 1H); 1.82 (dd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 11.5 Hz, 1H); 2.21–2.27 (m, 1H); 2.58–2.64 (m, 1H); 2.70 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.4 Hz, 2H); 2.86–2.91 (m, 1H); 3.52–3.56 (m, 1H); 6.99–7.01 (m, 3H); 7.21–7.24 (m, 4H); 7.28–7.35 (m, 17H); 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H) ppm;

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 33.33 (CH<sub>2</sub>), 39.40 (CH<sub>2</sub>), 40.83 (CH<sub>2</sub>), 42.08 (CH<sub>2</sub>), 41.23 (CH), 65.50 (CH<sub>2</sub>), 73.80 (CH), 125.95 (C<sub>arom.</sub>), 126.13 (C<sub>arom.</sub>), 126.43 (C<sub>arom.</sub>), 128.06 (C<sub>arom.</sub>), 128.29 (C<sub>arom.</sub>), 128.60 (C<sub>arom.</sub>), 128.77 (C<sub>arom.</sub>), 129.14 (C<sub>arom.</sub>), 129.53 (C<sub>arom.</sub>), 130.01 (C<sub>arom.</sub>), 133.75 (C<sub>arom.</sub>), 133.93 (C<sub>arom.</sub>), 134.04 (C<sub>arom.</sub>), 134.16 (C<sub>arom.</sub>), 137.14 (C<sub>arom.</sub>), 137.54 (C<sub>arom.</sub>), 137.68 (C<sub>arom.</sub>), 138.85 (C<sub>arom.</sub>), 139.37 (C<sub>arom.</sub>), 159.52 (d, *J* = 69.60 Hz, C<sub>imine</sub>) ppm;

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, 243 MHz):  $\delta = -13.10$  ppm;

Anal. Calcd. for C<sub>37</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>P C, 82.50; H, 6.55; N, 5.20; P, 5.75; Found: C, 82.42; H, 6.58; N, 5.26; P, 5.74.

#### 3.2.2. Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation-General Procedure

The corresponding allylic alcohols (substrates) were prepared using the literature protocols [40,41]. The solution of chiral ligand in anhydrous  $CH_2Cl_2$  (5 mL) was cooled to 0 °C and alcohol (0.5 mmol), diethylzinc (1.0 M in hexanes, 1 mmol) and  $CH_2I_2$  (0.6 mmol) were added. The resulting mixture was stirred for 4 h at room temperature. The reaction was quenched by adding a 2 M aqueous solution of NaOH, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL). Combined layers were dried with MgSO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. The pure product was obtained by purification via column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 2:1). The spectroscopic data

of products were consistent with the literature data [21]. Selected HPLC chromatograms of the cyclopropanation products are included in the Supplementary Materials.

#### 3.2.3. Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes-General Procedure

Diethylzinc (1.0 M in hexanes, 3 mmol) was added to the solution of the chiral ligand (0.1 mmol) in toluene (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 30 min at this temperature, and an aldehyde (1 mmol) was added. The resulting solution was stirred for 2 h at 0 °C, then overnight at room temperature. The reaction was quenched by adding 5% aqueous solution of HCl. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with diethyl ether ( $3 \times 10$  mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexane:ethyl acetate 5:1) [42]. The NMR spectra of the products were consistent with the literature data [37–39]. Selected HPLC chromatograms of the addition products are included in the Supplementary Materials.

#### 4. Conclusions

The chiral aziridine-phosphines exhibited a very high catalytic activity in the asymmetric Simmons-Smith cyclopropanation of allylic alcohols and in the asymmetric addition of diethylzinc to aldehydes. The corresponding cyclopropanation and addition products were achieved in satisfactory chemical yields and with a high level of enantioselectivity and diastereoselectivity. The absolute configuration of a carbon atom of aziridine has a crucial influence on the stereochemical outcome of both title reactions. Moreover, the presence of the phosphine moiety in the structure of the chiral ligand has a very strong influence on the efficient course of both asymmetric transformations.

By carrying out these asymmetric reactions, we showed that aziridine-phosphines are versatile catalysts; thus, it is certainly necessary to continue research on their effectiveness in asymmetric synthesis.

**Supplementary Materials:** The following are available online at https://www.mdpi.com/article/ 10.3390/catal11080968/s1: copies of NMR spectra of compounds **9–12** and selected HPLC chromatograms for Simmons-Smith cyclopropanation and diethylzinc addition products.

**Author Contributions:** Conceptualization and methodology, S.L. and M.R.; software, A.M.P., A.Z. and M.R.; investigation, A.B.-S., A.Z., J.A., L.M., A.M.P. and M.R.; writing—original draft preparation, M.R.; writing—review and editing, S.L. and M.R.; supervision, M.R. and S.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research was funded by the National Science Centre (NCN) (grant no. 2016/21/B/ST5/00421 for M.R.). The scientific grant InterChemMed No. POWR.03.02.00-00-I029/16 to A.B. is also acknowledged.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

#### References

- 1. Carroll, M.P.; Guiry, P.J. P,N ligands in asymmetric catalysis. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 819–833. [CrossRef]
- Li, Y.-M.; Kwong, F.-Y.; Yu, W.-Y.; Chan, A.S.C. Recent advances in developing new axially chiral phosphine ligands for asymmetric catalysis. *Coord. Chem. Rev.* 2007, 251, 2119–2144. [CrossRef]
- 3. Gaunt, M.J.; Johansson, C.C.C.; McNally, A.; Vo, N.T. Enantioselective organocatalysis. *Drug Discov. Today* 2007, *12*, 8–27. [CrossRef] [PubMed]
- Han, B.; He, X.-H.; Liu, Y.-Q.; He, G.; Peng, C.; Li, J.-L. Asymmetric organocatalysis: An enabling technology for medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 2021, *50*, 1522–1586. [CrossRef] [PubMed]
- 5. Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I.L.; Sartori, S.K.; De Rezende, D.C.; Nogueira Diaz, M.A. Use of chiral auxiliaries in the asymmetric synthesis of biologically active compounds: A review. *Chirality* **2019**, *31*, 776–812. [CrossRef] [PubMed]
- 6. Dixon, D.J. Bifunctional catalysis. Beilstein J. Org. Chem. 2016, 12, 1079–1080. [CrossRef] [PubMed]
- 7. Yuan, Y.-H.; Han, X.; Zhu, F.-P.; Tian, J.-M.; Zhang, F.-M.; Zhang, X.-M.; Tu, Y.-Q.; Wang, S.-H.; Guo, X. Development of bifunctional organocatalysts and application to asymmetric total synthesis of naucleofficine I and II. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3394.

- 8. Peters, R. (Ed.) *Cooperative Catalysis: Designing Efficient Catalysts for Synthesis;* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA: Weinheim, Germany, 2015; pp. 1–456.
- 9. Werth, J.; Uyeda, C. Regioselective Simmons-Smith-type cyclopropanations of polyalkenes enabled by transition metal catalysis. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1604–1609. [CrossRef]
- Časar, Z. Synthetic Approaches to Contemporary Drugs that Contain the Cyclopropyl Moiety. Synthesis 2020, 52, 1315–1345. [CrossRef]
- 11. Ezawa, T.; Kawashima, Y.; Noguchi, T.; Jung, S.; Imai, N. Convenient synthesis of memantine analogues containing a chiral cyclopropane skeleton as a sigma-1 receptor agonist. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 266–281. [CrossRef]
- 12. Sun, M.; Li, W.-D.Z.; Qiu, F.G. Asymmetric Synthesis of the DEFG Rings of Solanoeclepin A. Org. Lett. 2019, 21, 644–647. [CrossRef]
- Talele, T.T. The "Cyclopropyl Fragment" is a Versatile Player that Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. J. Med. Chem. 2016, 59, 8712–8756. [CrossRef] [PubMed]
- Chawner, S.J.; Cases-Thomas, M.J.; Bull, J.A. Divergent Synthesis of Cyclopropane-Containing Lead-Like Compounds, Fragments and Building Blocks through a Cobalt Catalyzed Cyclopropanation of Phenyl Vinyl Sulfide. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 5015–5024. [CrossRef] [PubMed]
- Novakov, I.A.; Babushkin, A.S.; Yablokov, A.S.; Nawrozkij, M.B.; Vostrikova, O.V.; Shejkin, D.S.; Mkrtchyan, A.S.; Balakin, K.V. Synthesis and structure—activity relationships of cyclopropane-containing analogs of pharmacologically active compounds. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 2018, 67, 395–418. [CrossRef]
- Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. Recent advances in the synthesis of cyclopropanes. Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 7315–7329. [CrossRef] [PubMed]
- 17. Berkessel, A.; Ertürk, E.; Neudörfl, J.M. Asymmetric cyclopropanation of olefins catalyzed by a chiral cobalt(II) porphyrin. Org. Commun. 2017, 10, 79–89. [CrossRef]
- 18. Meazza, M.; Ashe, M.; Shin, H.Y.; Yang, H.S.; Mazzanti, A.; Yang, J.W.; Rios, R. Enantioselective Organocatalytic Cyclopropanation of Enals Using Benzyl Chlorides. J. Org. Chem. 2016, 81, 3488–3500. [CrossRef]
- 19. Dočekal, V.; Petrželová, S.; Císařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Cyclopropanation of 4-Nitroisoxazole Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2597–2603. [CrossRef]
- Herchl, R.; Waser, M. Asymmetric cyclopropanation of chalcones using chiral phase-transfer catalysts. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 2472–2475. [CrossRef]
- Rachwalski, M.; Kaczmarczyk, S.; Leśniak, S.; Kiełbasiński, P. Highly Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation Promoted by Chiral Heteroorganic Aziridinyl Ligands. *ChemCatChem* 2014, 6, 873–875. [CrossRef]
- 22. Pu, L.; Yu, H.-B. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. Chem. Rev. 2001, 101, 757–824. [CrossRef]
- Rachwalski, M.; Jarzyński, S.; Leśniak, S. Aziridine ring-containing chiral ligands as highly efficient catalysts in asymmetric synthesis. *Tetrahedron Asymmetry* 2013, 24, 421–425. [CrossRef]
- Pieczonka, A.M.; Leśniak, S.; Jarzyński, S.; Rachwalski, M. Aziridinylethers as highly enantioselective ligands for the asymmetric addition of organozinc species to carbonyl compounds. *Tetrahedron Asymmetry* 2015, 26, 148–151. [CrossRef]
- Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Sznajder, E.; Kiełbasiński, P. New highly efficient aziridine-functionalized tridentate sulfinyl catalysts for enantioselective diethylzinc addition to carbonyl compounds. *Tetrahedron Asymmetry* 2009, 20, 2311–2314. [CrossRef]
- Rachwalski, M.; Jarzyński, S.; Jasiński, M.; Leśniak, S. Mandelic acid derived a-aziridinyl alcohols as highly efficient ligands for asymmetric additions of zinc organyls to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 2013, 24, 689–693. [CrossRef]
- Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzyński, S.; Obijalska, E. Lactic acid derived aziridinyl alcohols as highly effective catalysts for asymmetric additions of an organozinc species to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 2013, 24, 1336–1340. [CrossRef]
- Rachwalski, M. Limonene oxide derived aziridinyl alcohols as highly efficient catalysts for asymmetric additions of organozinc species to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* 2014, 25, 219–223. [CrossRef]
- 29. Doğan, Ö.; Çağli, E. PFAM catalyzed enantioselective diethylzinc addition to imines. Turk. J. Chem. 2015, 39, 290–296. [CrossRef]
- Buchcic, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles Catalyzed by Chiral Aziridine-Phosphines. *Catalysts* 2020, 10, 971. [CrossRef]
- 31. Pieczonka, A.M.; Misztal, E.; Rachwalski, M.; Leśniak, S. Synthesis of chiral 1-(2-aminoalkyl)aziridines via a self-opening reaction of aziridine. *Arkivoc* 2017, 2017, 223–234. [CrossRef]
- 32. Shitama, H.; Katsuki, T. Asymmetric Simmons-Smith Reaction of Allylic Alcohols with Al Lewis Acid/N Lewis Base Bifunctional Al(Salalen) Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 2450–2453. [CrossRef]
- Wujkowska, Z.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Phosphinoyl-aziridines as a new class of chiral catalysts for enantioselective Michael addition. *Tetrahedron* 2019, 75, 230–235. [CrossRef]
- 34. Buchcic, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Adamczyk, J.; Pieczonka, A.M.; Rachwalski, M. Enantioselective Mannich reaction promoted by chiral phosphinoyl-aziridines. *Catalysts* **2019**, *9*, 837. [CrossRef]
- 35. Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Pieczonka, A.M. Optically Pure Aziridinyl Ligands as Useful Catalysts in the Stereocontrolled Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3045–3065. [CrossRef]
- Zhang, C.-H.; Yan, S.-J.; Pan, S.-Q.; Huang, R.; Lin, J. Highly Enantioselective Addition of Diethylzinc to aldehydes Catalyzed by Novel Chiral *tert*-Amino Alcohols. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2010, 31, 869–873. [CrossRef]

- Cere, V.; Peri, F.; Pollicino, S. Regio- and Stereospecific Me<sub>3</sub>SiI-Promoted Intramolecular Displacement of Hydroxy Group by Sulfide. 2. Polyhydroxylated Thiepane Ring Contraction to Thiolane or Thiane Derivatives. Synthesis of Enantiopure Polyalcohols. J. Org. Chem. 1997, 62, 8572–8574. [CrossRef] [PubMed]
- 38. Dilek, Ö.; Tezeren, M.A.; Tilki, T.; Ertürk, E. Chiral 2-(hydroxyaryl)alcohols (HAROLs) with a 1,4-diol scaffold as a new family of ligands and organocatalysts. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 268–286. [CrossRef]
- 39. Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Trombini, C. The first enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes in ionic liquids catalysed by a recyclable ion-tagged diphenylprolinol. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11288–11291. [CrossRef] [PubMed]
- Dieckmann, M.; Jang, Y.-S.; Cramer, N. Chiral cyclopentadienyl iridium(III) complexes promote enantioselective cycloisomerizations giving fused cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 12149–12152. [CrossRef] [PubMed]
- Ando, K. Highly selective synthesis of (Z)-unsaturated esters by using new Horner-Emmons reagents, ethyl (diarylphosphono)acetates. J. Org. Chem. 1997, 62, 1934–1939. [CrossRef] [PubMed]
- 42. Rachwalski, M.; Kwiatkowska, M.; Drabowicz, J.; Kłos, M.; Wieczorek, W.M.; Szyrej, M.; Sieroń, L.; Kiełbasiński, P. Enzymepromoted desymmetrization of bis(2-hydroxymethylphenyl)sulfoxide as a route to tridentate chiral catalysts. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2096–2101. [CrossRef]





### Article Highly Efficient Asymmetric Morita–Baylis–Hillman Reaction Promoted by Chiral Aziridine-Phosphines

Aleksandra Buchcic-Szychowska 💿, Anna Zawisza 💿, Stanisław Leśniak and Michał Rachwalski \*💿

Department of Organic and Applied Chemistry, University of Łódź, Tamka 12, 91-403 Lodz, Poland; aleksandra.buchcic.szychowska@edu.uni.lodz.pl (A.B.-S.); anna.zawisza@chemia.uni.lodz.pl (A.Z.); stanislaw.lesniak@chemia.uni.lodz.pl (S.L.)

\* Correspondence: michal.rachwalski@chemia.uni.lodz.pl; Tel.: +48-42-635-5767

**Abstract:** Continuing our research on the use of organophosphorus derivatives of aziridines in asymmetric synthesis and expanding the scope of their applicability, chiral aziridine-phosphines obtained earlier in our laboratory were used as chiral catalysts in the asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction of methyl vinyl ketone and methyl acrylate with various aromatic aldehydes. The desired chiral products were formed in moderate to high chemical yields and with enantiomeric excess reaching value of 98% *ee* in some cases. The use of catalysts being pairs of enantiomers led to the desired products with opposite absolute configurations.

**Keywords:** asymmetric organocatalysis; chiral aziridine-phosphines; enantioselective Morita–Baylis– Hillman reaction; stereoselectivity



Citation: Buchcic-Szychowska, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Highly Efficient Asymmetric Morita–Baylis–Hillman Reaction Promoted by Chiral Aziridine-Phosphines. *Catalysts* 2022, 12, 394. https://doi.org/10.3390/ catal12040394

Academic Editors: Wioleta Cieslik and Rosaria Schettini

Received: 27 February 2022 Accepted: 29 March 2022 Published: 31 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/ 4.0/).

#### 1. Introduction

Asymmetric synthesis is still one of the most dynamically developing areas of modern organic chemistry [1]. Numerous research centers in the world undertake various catalytic strategies, like e.g., aerobic oxidations, transition metal-catalyzed reactions, or dual catalytic transformations [1]. Among the many techniques used in the synthesis of chiral organic compounds, organocatalysis is the field of the most intense research [2]. Currently, more and more attention is paid to organocatalytic processes carried out in environmentally friendly conditions ("green chemistry") [3]. These include reactions under solvent-free conditions, the use of immobilized organocatalysts, the application of microwave or ultrasounds irradiation, processes in water or another "green solvents", and many others [3].

Organocatalytic asymmetric Morita–Baylis–Hillman (MBH) reaction constitutes one of the most important carbon–carbon bond constructing transformation [4]. Among the huge number of catalysts known in the literature, and used in this reaction, the following can be mentioned: brucine diol-derivatives [5], pyrrolidine-based organocatalysts [6], chiral thiourea [7], and thiourea-based bifunctional catalytic systems [8], cinchona alkaloids [9], and chiral phosphines [10]. More unusual approaches include the use of pepsin [11], cationic chiral surfactant-based micelle [12], or catalyst based on metal-organic framework and chiral ionic liquid [13].

Asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction is a significant transformation in modern organic synthesis because, among other things, it is one of the key steps in the synthesis of: andranginine, i.e., a pentacyclic monoterpenoid indole alkaloid [14]; (+)-[ $^{13}C_4$ ]-anatoxin-a, for quantifying the content of anatoxin-a in water (cyanobacterial toxin produced by algae) [15]; vincadifformine (indole alkaloid displaying remarkable cytotoxicity in vitro against a total of 60 human tumor cell lines) [16]; benzoxaboroles acting as carbapenemase inhibitors [17]; entecavir (hepatitis B virus inhibitor) [18], and various useful synthons for the synthesis of heterocycles [19].

Organocatalysts containing a phosphine motif are extremely popular in the literature, nevertheless, combinations of phosphines with aziridines, which for us is most interesting because research on this subject matter has been conducted for several decades, are described rarely [20]. On the basis of our experience in the field of the use of aziridines in asymmetric synthesis [21,22], and in the application of aziridine phosphines (or phosphine oxides) as organocatalysts in Michael addition [23], Mannich reaction [24], Friedel-Crafts alkylation of indoles [25], Simmons-Smith cyclopropanation, and diethylzinc addition to aldehydes [26] and taking all the aforementioned data into account, we decided to check the catalytic activity of chiral, enantiomerically pure aziridine-phosphines in the organocatalytic asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction of methyl vinyl ketone (MVK) (or methyl acrylate) with aromatic aldehydes. Although there are reports in the literature describing the use of chiral phosphine catalysts in an asymmetric MBH reaction, there are no known instances of the use of phosphino-aziridines in this conversion. We also wanted to show that the chiral catalytic systems containing the aziridine ring, which have been studied for many years in our group, are universal in nature and are capable of efficiently catalyzing a wider and wider range of asymmetric reactions.

#### 2. Results and Discussion

#### 2.1. Synthesis of Chiral Catalysts 1-8

The enantiomerically pure aziridines **1–8** (Figure 1) functionalized by triphenylphosphine moiety were prepared as previously described [25] (*via* reduction of the appropriate phosphine oxides).



Figure 1. Optically pure chiral catalysts 1–8.

#### 2.2. Asymmetric Morita–Baylis–Hillman Reaction Promoted by Aziridine-Phosphines 1–8

In the next stage of the research, we decided to check the catalytic efficiency of chiral junctions **1–8** in the organocatalytic asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction. As a model transformation, the reaction of methyl vinyl ketone (MVK) (9) with p-nitrobenzaldehyde (**10**) is carried out in acetonitrile, and in the presence of 20 mol% of the catalyst at room temperature [5] (Scheme 1). All the results of the aforementioned asymmetric processes (yields, enantiomeric excess (*ee*), and absolute configuration of products of type **11**) are summarized in Table 1.



**Scheme 1.** Model MBH reaction methyl vinyl ketone with *p*-nitrobenzaldehyde promoted by catalysts **1–8**.

Entry	Catalyst	Yield [%]	<i>ee</i> [%] <sup>a</sup>	Abs. Conf. <sup>b</sup>
1	1	42	54	( <i>R</i> )
2	2	48	56	(S)
3	3	46	51	(S)
4	4	43	44	(S)
5	5	95	96	(R)
6	6	96	98	(S)
7	7	92	96	(S)
8	8	94	90	(S)

Table 1. Asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction catalyzed by aziridine-phosphines 1–8.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column. <sup>b</sup> According to literature data [5]. Conditions: 20 mol% of the catalyst, MVK (0.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehyde (0.25 mmol), MeCN (1 mL), rt, 48 h.

A careful analysis of the data collected in Table 1 allows to draw some conclusions. First, the use of chiral aziridine-phosphines **1–4** containing a methylene linker connecting aziridine subunit with aromatic ring led to the Morita–Baylis–Hillman reaction product **11** in moderate chemical yields and also with moderate enantioselectivity (Table 1, entries 1–4). The chiral systems **5–8** in which the aziridine nitrogen is directly linked to the aromatic ring of the phosphine showed a much higher catalytic activity in the model reaction, leading to the desired product with very high yield and enantiomeric excess values (Table 1, entries 5–8); moreover, which is very important, the absolute configuration of the catalyst determined configuration of the chiral product. The application of both enantiomeric phosphine-aziridines led to the formation of enantiomers of **11** having opposite absolute configurations (Table 1, entries 1, 2, and 5, 6). Thus, we have access to both enantiomeric forms of the MBH reaction product owing to the use of enantiomeric catalysts. These observations are in line with our previous research [23–26].

As we started with 20 mol% catalysts, we decided to check whether lowering the catalyst loading will have an impact on the yield and enantioselectivity of the MBH model reaction. Thus, we performed two additional reactions between MVK and *p*-nitrobenzaldehyde using 10 and 5 mol% of catalyst **6**, respectively. All the results of the research on the amount of the catalyst used are summarized in Table 2.

Table 2. Asymmetric MBH reaction with various catalysts 6 loading.

Entry	Catalyst 6 Loading [mol%]	Yield [%]	<i>ee</i> [%] <sup>a</sup>
1	5	72	90
2	10	85	93
3	20	96	98

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column. Conditions: 5–20 mol% of the catalyst, MVK (0.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehyde (0.25 mmol), MeCN (1 mL), rt, 48 h.

Inspection of Table 2 shows that lowering the catalyst loading did not significantly affect the enantioselectivity of the model reaction, but it caused quite a significant reduction in chemical yield. Moreover, all attempts to increase the reaction temperature were associated with a drastic decrease in enantioselectivity (Table 3).

Entry	Temperature [°C]	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>
1	40	90	52
2	60	91	37

Table 3. Asymmetric MBH reactions at elevated temperatures.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column. Conditions: 20 mol% of the catalyst, MVK (0.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehyde (0.25 mmol), MeCN (1 mL), 40–60 °C, 48 h.

### 2.3. Organocatalytic Asymmetric Morita–Baylis–Hillman Reaction Catalyzed by Aziridine-Phosphine 6—Scope of the Substrates

Based on previous screening research, the most effective catalyst was selected as the system **6** containing (*S*)-aziridine subunit. Therefore, further MBH reactions utilizing variously substituted aromatic aldehydes and also methyl acrylate as the  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated carbonyl compound were performed in the presence of the most efficient catalyst **6** (Scheme 2). The results are collected in Table 4.



12-17

Scheme 2. Asymmetric MBH reactions promoted by aziridine-phosphine 6.

Entry	R	Ar	Product	Yield [%]	ee [%] <sup>a</sup>	Abs. conf. <sup>b</sup>
1	Me	Ph	12	90	97	<i>(S)</i>
2	Me	2-Naphthyl	13	93	96	(S)
3	Me	$4-CF_3C_6H_4$	14	89	82	(S)
4	Me	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15	91	98	(S)
5	Me	$4-MeOC_6H_4$	16	traces	nd <sup>c</sup>	nd <sup>c</sup>
6	OMe	$4-NO_2C_6H_4$	17	85	74	<i>(S)</i>

 Table 4. Asymmetric MBH reaction promoted by aziridine-phosphine 6.

<sup>a</sup> Determined by chiral HPLC using Chiralcel OD-H column. <sup>b</sup> According to literature data [5,27,28]. <sup>c</sup> not determined. Conditions: 20 mol% of **6**, aldehyde (0.5 mmol),  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated carbonyl derivative (0.5 mmol), MeCN (1 mL), rt, 48–96 h.

Inspection of Table 4 indicates that aziridine-phosphine 6 efficiently catalyzes the asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction giving the corresponding chiral products 12–15 and 17 in high yields and excellent enantioselectivity. Slightly lower catalytic activity was observed in the case of the use of methyl acrylate as  $\alpha$ , $\beta$ -unsaturated carbonyl component (Table 4, entry 6). Moreover, it should be mentioned that for the above transformation, longer reaction time (96 h) was necessary. Reaction between MVK and *p*-methoxybenzaldehyde (Table 4, entry 5) gave product 16 only in trace amounts (<sup>1</sup>H NMR and TLC analysis revealed mainly the presence of unreacted starting materials). This was probably due to the fact that electron donating groups (EDGs) make carbon centers weaker for electrophiles and less reactive to nucleophiles.

At the end of the research on the asymmetric MBH reaction, we decided to check the importance of the phosphine moiety in this transformation. For this reason, a model MBH reaction of methyl vinyl ketone with *p*-nitrobenzaldehyde was performed in the presence of the corresponding phosphinoyl-aziridine **18** [23] (Scheme 3).

As anticipated, no reaction product was observed which may indicate that the phosphine group is a very important factor for the asymmetric Morita–Baylis–Hillman reaction.

Careful analysis of the stereochemical course of the reaction reveals that the use of a catalyst containing a carbon atom in the aziridine subunit of the (*S*)-configuration yields a chiral allylic alcohol also having a stereogenic carbon atom of the absolute (*S*)-configuration. As this tendency has also appeared in our previous research on organophosphorus derivatives of aziridines [23–25], it seems reasonable that the proposed transition state model for



aziridine-phosphine catalyzed asymmetric MBH reaction is similar to those described by us earlier.

Scheme 3. Asymmetric MBH reaction in the presence of phosphine oxide.

Thus, the proposed transition state (Figure 2) involves first complexing the catalyst with a vinyl ketone molecule. Figure 2 shows the complex with such a configuration in which steric interactions are minimized. The large aryl substituent on the aziridine nitrogen and the isopropyl group are on either side of the ring. The diphenylphosphine group and the aziridine ring are opposite and the enol complex is in between. The positive charge of the phosphorus atom interacts with the oxygen atom of the aldehyde molecule, which theoretically may approach from the side of the unsubstituted methylene group of the ring. The approach on the other side of the ring is prevented by steric hindrance of the isopropyl group. In the key stage for the product configuration, the aldehyde molecule is approached and the C-C bond is formed. This can take place in such a way that the aryl ring comes closer to the least crowded side of the ring, leading to the (*S*)-configured product. The (*R*)-enantiomer would be formed by an approach in which the aryl ring approaches the side of the phosphorus atom, but this is sterically impossible.



attack pro-S - favorable

attack pro-R - unfavorable

Figure 2. Proposed transition state model.

#### 3. Materials and Methods

#### 3.1. Materials

Acetonitrile (anhydrous, 99.8%) was purchased from Sigma-Aldrich and used without additional purification. *n*-Hexane and ethyl acetate were distilled before use. The NMR spectra were recorded on a Bruker (Bruker, Billerica, MA, USA) instrument at 600, 150, and 243 MHz using CDCl<sub>3</sub> as a solvent and TMS as internal standard. Data are reported as s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br. s = broad singlet. Column chromatography was carried out using Merck 60 silica gel. TLC was performed on Merck 60 F<sub>254</sub> silica gel plates (Merck Group (Merck KgaA), Darmstadt, Germany).

#### Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

#### References

- Kananovich, D.; Elek, G.Z.; Lopp, M.; Borovkov, V. Aerobic Oxidations in Asymmetric Synthesis: Catalytic Strategies and Recent Developments. *Front. Chem.* 2021, 9, 614944. [CrossRef] [PubMed]
- Xiang, S.-H.; Tan, B. Advances in asymmetric organocatalysis over the last 10 years. Nat. Commun. 2020, 11, 3786. [CrossRef] [PubMed]
- Krištofíková, D.; Modrocká, V.; Mečiarová Šebesta, R. Green Asymmetric Organocatalysis. ChemSusChem 2020, 13, 2828–2858. [CrossRef] [PubMed]
- Shi, M.; Wei, Y. Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman Reactions. Chem. Rev. 2013, 113, 6659–6690. [CrossRef]
- Angamuthu, V.; Lee, C.-H.; Tai, D.-F. Brucine Diol-Catalyzed Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction in the Presence of Brucine N-Oxide. Catalysts 2021, 11, 237. [CrossRef]
- 6. Menkudle, M.S.; Pendalwar, S.S.; Goswami, S.V.; Jadhav, W.N.; Bhusare, S.R. Asymmetric Baylis-Hillman reaction catalyzed by pyrrolidine based organocatalyst. *SN Appl. Sci.* 2020, *2*, 672. [CrossRef]
- Aydin, A.E. Chiral thiourea derivatives as organocatalysts in the enantioselective Morita-Baylis-Hillman reactions. *Arkivoc* 2020, part vi, 21–38. [CrossRef]
- Gergelitsová, I.; Tauchman, J.; Císařová, I.; Veselý, J. Bifunctional (Thio)urea-Phosphine Organocatalysts Derived from <sub>D</sub>-Glucose and α-Amino Acids and Their Application to the Enantioselective Morita-Baylis-Hillman Reaction. Synlett 2015, 26, 2690–2696. [CrossRef]
- 9. Yoshimura, H.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Stereoselective Construction of Entire Diastereomeric Stereotetrads Based on an Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2719–2729. [CrossRef]
- 10. Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed Asymmetric Organic Reactions. Chem. Rev. 2018, 118, 9344–9411. [CrossRef]
- 11. Xue, J.-W.; Song, J.; Manion, I.C.K.; He, Y.-H.; Guan, Z. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction catalyzed by pepsin. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, *124*, 62–69. [CrossRef]
- 12. Shairgojray, B.A.; Dar, A.A.; Bhat, B.A. Cationic chiral surfactant based micelle-guided asymmetric Morita-Baylis-Hillman reaction. *Catal. Commun.* **2016**, *83*, 58–61. [CrossRef]
- Hu, Y.-H.; Liu, C.-X.; Wang, J.-C.; Ren, X.-H.; Kan, X.; Dong, Y.-B. TiO<sub>2</sub>@UiO-68-CIL: A Metal-Organic-Framework-Based Bifunctional Composite Catalyst for a One-Pot Sequential Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction. *Inorg. Chem.* 2019, 58, 4722–4730. [CrossRef] [PubMed]
- Tooriyama, S.; Mimori, Y.; Wu, Y.; Kogure, N.; Kitajima, M. Asymmetric Total Synthesis of Pentacyclic Indole Alkaloid Andranginine and Absolute Configuration of Natural Product Isolated from *Kopsia arborea*. Org. Lett. 2017, 19, 2722–2725. [CrossRef] [PubMed]
- Lacharity, J.J.; Mailyan, A.K.; Chen, K.Y.; Zakarian, A. Concise Synthesis of (+)-[<sup>13</sup>C<sub>4</sub>]-Anatoxin-a by Dynamic Kinetic Resolution of a Cyclic Iminium Ion. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, *59*, 11364–11368. [CrossRef]
- 16. Pan, L.; Zheng, C.-W.; Fang, G.-S.; Hong, H.-R.; Liu, J.; Yu, L.-H.; Zhao, G. Asymmetric Total Synthesis of Vincadifformine Enabled by a Thiourea-Phosphonium Salt Catalyzed Mannich -Type Reaction. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 6306–6310. [CrossRef]
- Xiao, Y.-C.; Chen, X.-P.; Deng, J.; Yan, Y.-H.; Zhu, K.-R.; Li, G.; Yu, J.-L.; Brem, J.; Chen, F.; Schofield, C.J.; et al. Design and enantioselective synthesis of 3-(α-acrylic acid) benzoxaboroles to combat carbapenemase resistance. *Chem. Commun.* 2021, 57, 7709–7712. [CrossRef]
- Liu, L.; Sun, Y.; Wang, J.; Ou, W.; Wang, X.; Huang, S. A New Formal Synthetic Route to Entecavir. Synlett 2019, 30, 748–752. [CrossRef]
- 19. Huang, W.-Y.; Anwar, S.; Chen, K. Morita-Baylis-Hillman (MBH) Reaction Derived Nitroallylic Alcohols, Acetates and Amines as Synthons in Organocatalysis and Heterocycle Synthesis. *Chem. Rec.* 2017, *17*, 363–381. [CrossRef]
- 20. Doğan, Ö.; Çağli, E. PFAM catalyzed enantioselective diethylzinc addition to imines. Turk. J. Chem. 2015, 39, 290–296. [CrossRef]
- 21. Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Pieczonka, A.M. Optically Pure Aziridinyl Ligands as Useful Catalysts in the Stereocontrolled Synthesis. *Curr. Org. Chem.* 2014, *18*, 3045–3065. [CrossRef]
- 22. Leśniak, S.; Rachwalski, M.; Jarzyński, S.; Obijalska, E. Lactic acid derived aziridinyl alcohols as highly effective catalysts for asymmetric additions of an organozinc species to aldehydes. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1336–1340. [CrossRef]
- Wujkowska, Z.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Phosphinoyl-aziridines as a new class of chiral catalysts for enantioselective Michael addition. *Tetrahedron* 2019, 75, 230–235. [CrossRef]
- 24. Buchcic, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Adamczyk, J.; Pieczonka, A.M.; Rachwalski, M. Enantioselective Mannich Reaction Promoted by Chiral Phosphinoyl-Aziridines. *Catalysts* **2019**, *9*, 837. [CrossRef]
- Buchcic, A.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles Catalyzed by Chiral Aziridine-Phosphines. *Catalysts* 2020, 10, 971. [CrossRef]
- Buchcic-Szychowska, A.; Adamczyk, J.; Marciniak, L.; Pieczonka, A.M.; Zawisza, A.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation and Diethylzinc Addition to Aldehydes Promoted by Enantiomeric Aziridine-Phosphines. *Catalysts* 2021, 11, 968. [CrossRef]

- 27. Nakano, A.; Ushiyama, M.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. Synthesis of Enantiocomplementary Catalyst of β-Isocupreidine (β-ICD) from Quinine. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790–1796. [CrossRef]
- 28. Yuan, K.; Zhang, L.; Song, H.-L.; Hu, Y.; Wu, X.-Y. Chiral phosphinothiourea organocatalyst in the enantioselective Morita-Baylis-Hillman reactions of aromatic aldehydes with methyl vinyl ketone. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6262–6264. [CrossRef]

# 11. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW O ICH WKŁADZIE W PUBLIKACJE NALEŻĄCE DO CYKLU PRAC BĘDĄCYCH PODSTAWĄ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ