UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Badanie stereoselektywności reakcji Mukaiyamy 2-(trimetylosiloksy)furanu z chiralnymi aldehydami w roztworach wodnych

mgr Anna Adamkiewicz-Ostrowska

Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

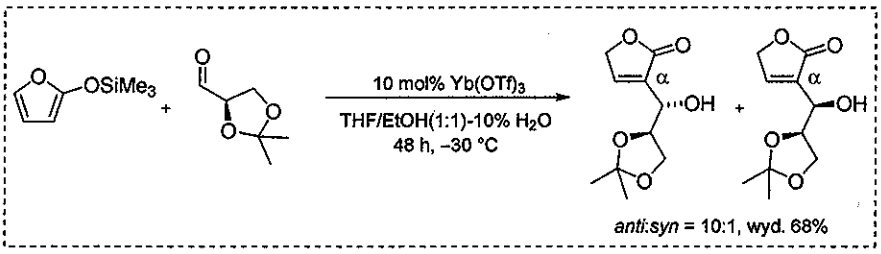
Zakład Chemii Organicznej
Zespół Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
Wydział Chemii UJ

Kraków 2020

Wyzwania stawiane współczesnej syntezie asymetrycznej wciąż wymagają poszukiwania nowych, efektywnych metod syntetycznych ułatwiających otrzymanie chiralnych cząsteczek. Na szczególną uwagę w tym obszarze zasługuje winylogowa reakcja Mukaiyamy, która jako wartościowa metoda tworzenia nowego wiązania węgiel–węgiel odgrywa kluczową rolę w syntezie wielu optycznie czystych produktów, w tym szeroko rozpowszechnionej grupy butenolidów. Struktury te, posiadające w swojej budowie pierścień 2(*5H*)-furanonu, znajdują się w ścisłym kręgu zainteresowań wielu badaczy z uwagi na to, że stanowią rdzeń różnorodnych naturalnych cząsteczek wykazujących imponujący zakres aktywności biologicznych oraz wysoki potencjał terapeutyczny. Pomimo licznych sukcesów osiągniętych na tej płaszczyźnie, brak skutecznych procedur syntezy α-podstawionych pochodnych 2(*5H*)-furanonu stały się dla mnie motywacją do podjęcia badań w tej tematyce.

Głównym celem niniejszej pracy doktorskiej było wykazanie, że reakcja pomiędzy 2-(trimetylosiloksy)furanem a optycznie czystymi aldehydami przebiega w sposób stereoselektywny, kontrolowana jest przez substrat i może stanowić idealne narzędzie w syntezie wielu związków naturalnych, w szczególności furanolabdanów. Istotnym elementem realizowanej tematyki była możliwość zbadania regio- oraz diastereoselektywności aldolowej reakcji Mukaiyamy w obecności wody umożliwiającej w prosty sposób otrzymanie α-podstawionych alkoholi o określonej stereochemii.

Badania rozpoczęto od przeprowadzenia modelowej reakcji 2-(trimetylosiloksy)furanu z acetonidem aldehydu (*R*)-glicerynowego, na podstawie której dowiedziono, że najlepsze rezultaty gwarantuje zastosowanie 10 mol% kwasu Lewisa – $Yb(OTf)_3$ w mieszaninie THF/EtOH(1:1)-10% H_2O oraz temperaturze –30 °C. Struktury oraz czystość zsyntetyzowanych α-butenolidów wyznaczono w oparciu o widma ^1H i ^{13}CNMR oraz pomiary HRMS, natomiast konfigurację absolutną nowo utworzonego centrum stereogenicznego określono przy pomocy metody chiralooptycznej ECD-HPLC, potwierdzającej w sposób jednoznaczny powstawanie w przewadze *anti*-stereoizomeru (Schemat 1).

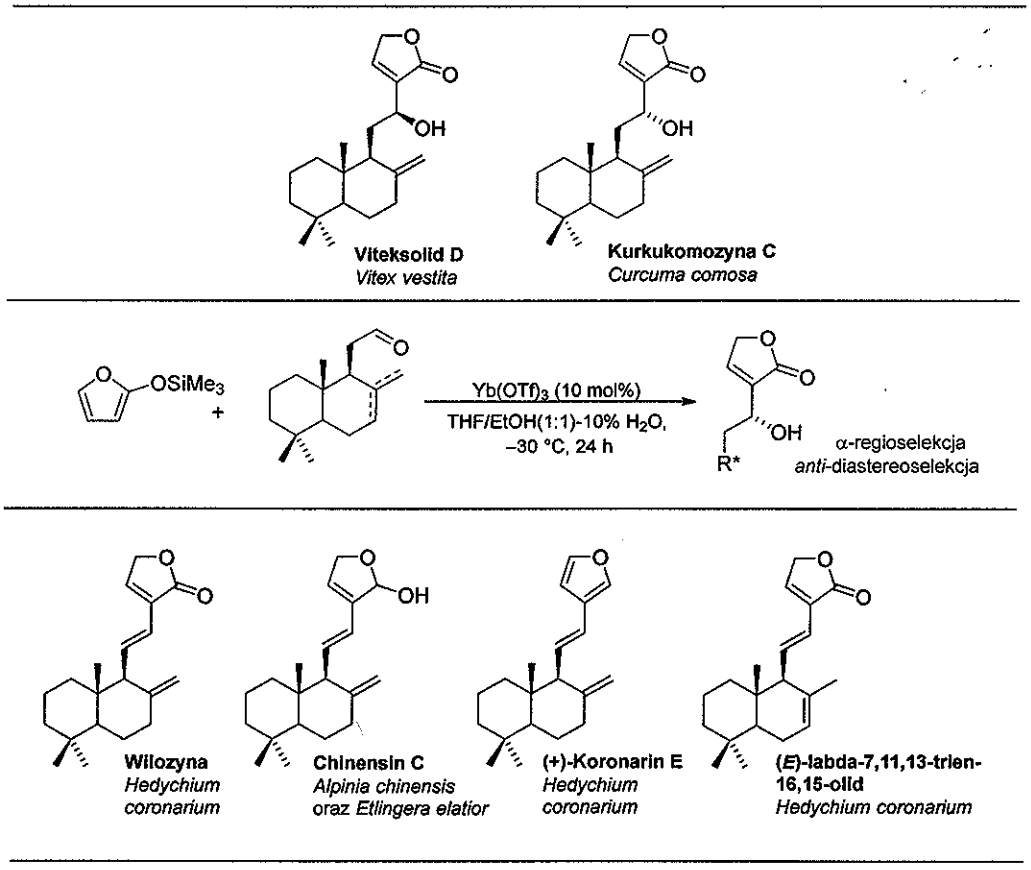


Schemat 1. Modelowa reakcja α-addycji Mukaiyamy w obecności wody.

W kolejnej części pracy zoptymalizowane warunki eksperymentu wykorzystano w celu rozszerzenia bazy substratów ulegających omawianej diastereoselektywnej α-addycji. Stosując w badanej reakcji aldehyd Garnera zabezpieczony grupą *tert*-butyloksykarbonylową, inne akceptory aldolowe bazujące na strukturze D-erytrozy, D-glukozy, D-mannozy oraz D-arabinozy, jak również 2-(trimetylosiloksy)tiofen uzyskano z bardzo dobrym rezultatem oczekiwane, nieopisane dotąd w literaturze produkty, potwierdzając tym samym uniwersalność opracowanej metodologii.

Dalszy etap prowadzonych badań obejmował zastosowanie innowacyjnego podejścia dla bardziej skomplikowanych układów – aldehydów zawierających centrum stereogeniczne w pozycji β względem grupy karbonylowej. W wyniku wykonanych eksperymentów wykazano, że dla tego typu struktur chemicznych aldolowa reakcja Mukaiyamy przebiega również z doskonałą α-regioselektywnością przy zachowaniu wysokiej wydajności i diastereoselektywności. Odkrycie to ma istotne znaczenie z perspektywy syntezy szeroko rozpowszechnionych w naturze związków z grupy bicyklicznych diterpenoidów wykazujących różnorodne właściwości farmakologiczne. Praktyczne zastosowanie opracowanej metodologii zostało potwierdzone w bezpośredniej syntezie viteksolidu D oraz kurkukomozyny C – dwóch naturalnych związków bioaktywnych należących do grupy furanolabdanów.

Uzyskane w aldolowej reakcji Mukaiyamy α-addukty posłużyły w ostatniej części badań jako prekursory w syntezie kilku kolejnych reprezentatywnych dla tej grupy molekuł, takich jak: wilozyna, (+)-koronarin E, chinensin C i (*E*)-labda-7,11,13-trien-15,16-olid znanych ze swoich właściwości przeciwzapalnych, przeciwbólowych czy cytotoksycznych (Schemat 2).



Schemat 2. Praktyczne zastosowanie opracowanej metodologii w syntezie biologicznie aktywnych związków naturalnych zawierających w swojej strukturze α-podstawiony pierścień 2(5*H*)-furanonu.

Opracowana w zakresie niniejszej dysertacji diastereoselektywna aldolowa α-addycja Mukaiyamy, prowadzona w mieszaninie rozpuszczalników organicznych z wodą, stanowi nowe narzędzie w syntezie asymetrycznej. Łagodne warunki eksperymentu, zminimalizowanie ilości etapów niezbędnych do otrzymania zamierzonych α-podstawionych pochodnych 2(*5H*)-furanonu względem alternatywnych metodologii, jak również wykorzystanie katalitycznej ilości stabilnego w wodzie tryflanu metalu gwarantującego wysoką *anti*-diastereoselektywność reakcji, stanowią kluczowe zalety przemawiające na korzyść nowatorskiego podejścia. Zaproponowana wydajna procedura zapewniająca łatwy dostęp do α-podstawionych α,β-nienasyconych γ-laktonów z zachowaniem doskonałej regiokontroli oraz stereoselekcji procesu może stanowić także użyteczną metodologię w syntezie wielu biologicznie aktywnych związków, czego dowodem są pomyślnie przeprowadzone syntezy sześciu naturalnych struktur z grupy furanolabdanów.