

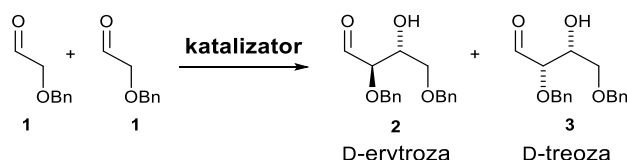
Streszczenie pracy doktorskiej

Synteza aldoz na drodze enancjoselektywnej reakcji aldolowej

Mgr inż. Bartosz Gut

Monosacharydy pełnią niezwykle istotną rolę w wielu przemianach biologicznych, a ich powszechne zastosowanie w syntezie organicznej skłania do rozwijania metod otrzymywania tych związków. Metodą zasługującą na szczególną uwagę jest asymetryczna reakcja aldolowa, która pozwala kontrolować stereochemię tworzonych cukrów (aldoz i ketoz). Wśród znanych metod stosowanych w syntezie monosacharydów ważną rolę odgrywa organokataliza, w której stosuje się powszechnie katalizatory zawierające pierwszo- i drugorzędowe grupy aminowe.¹

Badania prowadzone w ramach pracy doktorskiej stanowią rozszerzenie dotychczasowej wiedzy z zakresu syntezy aldotetroz. Spośród możliwych dróg syntetycznych wybrano metodę autokondensacji C₂ + C₂. Produktami tak przeprowadzonej reakcji są aldotetrozy (C₄): erytroza oraz treoza. Stosowanymi substratami były α-oksoaldehydy: aldehyd glikolowy oraz jego pochodne z zabezpieczoną grupą hydroksylową. Wstępne optymalizacje reakcji wykonano z użyciem benzyloksyacetaldehydu **1**.

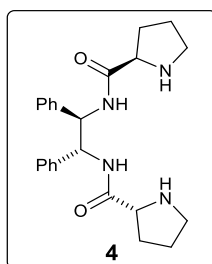


Schemat 1. Reakcja syntezy aldotetroz na drodze samokondensacji benzyloksyacetaldehydu **1**

Pierwszy etap badań polegał na wykorzystaniu efektywnego organokatalizatora reakcji aldolowej jakim jest bis-prolinamid **4**. Doniesienia literaturowe wskazują, iż umożliwia on przeprowadzenie efektywnej reakcji aldolowej w środowisku wodnym.² Jest to warte podkreślenia, gdyż w naturze transformacje cukrów przebiegają właśnie w roztworach wodnych. Z drugiej strony woda nadal pozostaje środowiskiem trudno dostępnym dla asymetrycznej organokatalizy.

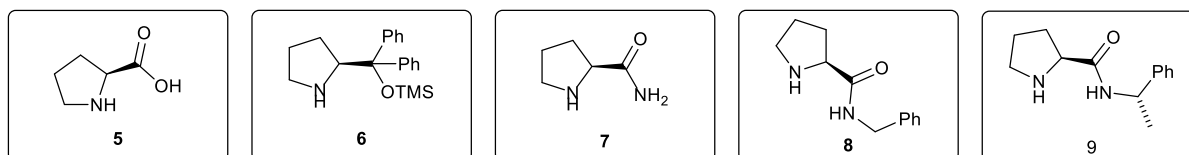
¹ J. Młynarski, B. Gut, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 587.

² J. Paradowska, M. Pasternak, B. Gut, B. Gryzlo, J. Młynarski, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 173.



Schemat 2. Katalizator stosowany podczas syntez w środowisku zawierającym wodę – bis-prolinamid **4**

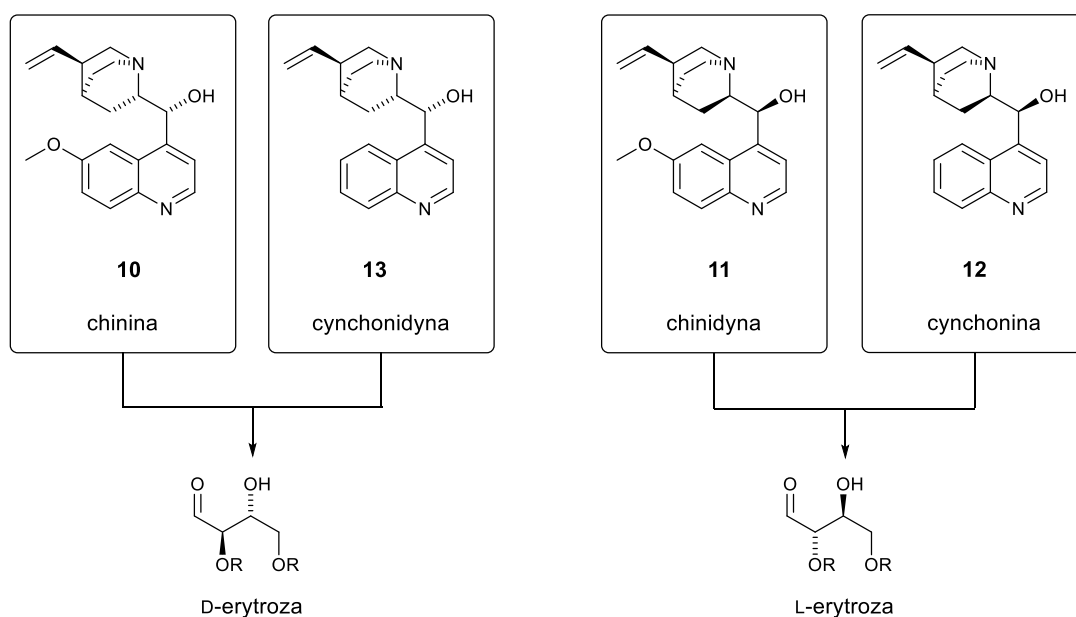
W przypadku badanej syntezy w środowisku wodnym otrzymano aldotetrozy z wydajnością 63%, *dr* (75:25) oraz *ee* (*anti*) 54%. Wykonana optymalizacja warunków reakcji wykazała, że najlepszym rozpuszczalnikiem nie jest czysta woda, lecz mieszanina THF:woda (9:1). W tym przypadku uzyskano wydajność 62% oraz dobrą kontrolę stereochemii (*dr* (78:22), *ee* (*anti*) 68%). Przedstawione powyżej wyniki uzyskano z zastosowaniem jako substratu benzyloksyacetaldehydu. Opracowaną metodę rozszerzono o inne α -oksoaldehydy, z zachowaniem porównywalnej indukcji asymetrycznej. Niestety, uzyskane w tych przypadkach wydajności były przeciętne i wynosiły maksymalnie 42%. W zoptymalizowanych warunkach przetestowano inne katalizatory, m.in. amidy (Schemat 3) przez co możliwe było porównanie wpływu ich struktury na uzyskane wyniki. Żaden z testowanych katalizatorów nie okazał się lepszy w badanej reakcji, co potwierdza słuszność wyboru prolinamidu **4**.



Schemat 3. Inne katalizatory testowane w reakcji samokondensacji

Stosowany katalizator **4** umożliwia przebieg reakcji samokondensacji aldehydów zgodnie z mechanizmem enaminowym opisanym dla amin drugorzędowych. Wszystkie opublikowane dotychczas prace na ten temat dotyczą zastosowania amin drugo- oraz pierwszorzędowych (są to głównie aminokwasy oraz ich pochodne). Zupełnie pominięto zastosowanie chiralnych amin trzeciorzędowych, pomimo ich popularności w syntezie asymetrycznej. Przykładem tego typu organokatalizatorów są alkaloidy kory drzewa chinowego, prowadzące do powstania produktu z wykorzystaniem odmiennego mechanizmu, polegającego na wytworzeniu enolu.

W trakcie realizacji badań wykorzystano cztery naturalne alkaloidy: chininę **10**, chinidynę **11**, cynchoninę **12** oraz cynchonidynę **13** w reakcji modelowego substratu – benzyloksyacetaldehydu **1**. Pary katalizatorów **10** - **11** oraz **12** - **13** stanowią pary pseudoenantjomerów. Ich zastosowanie umożliwia otrzymanie w przewadze enancjomerycznych produktów. Najlepszym spośród wymienionych alkaloidów okazała się chinina **10**. Jej zastosowanie umożliwiło syntezę produktu głównego o konfiguracji (2*S*, 3*S*) odpowiadającej naturalnej D-erytrozie z wydajnościami do 95%, *dr* do (75:25) oraz *ee* do 80%. Pseudoenantjomeryczna chinidyna **11** prowadzi do produktu o konfiguracji (2*R*, 3*R*) – L-erytrozy, z porównywalnymi wydajnościami oraz stosunkiem diastereoizomerów, jednak niższym nadmiarem enancjomerycznym – do 62%.



Schemat 4. Naturalne alkaloidy kory drzewa chinowego oraz główne produkty reakcji, do których prowadzi użycie pseudoenantjomerów

Ze względu na mnogość znanych syntetycznych katalizatorów bazujących na wspomnianych alkaloidach,³ przetestowano kilka z nich, jednak żaden nie okazał tak efektywny jak związki naturalne. Podobnie jak we wcześniejszej części pracy opracowaną metodę zastosowano dla innych niż benzyloksyacetaldehyd substratów. We wszystkich przypadkach zaobserwowano spadek wydajności. Utrzymany został stosunek diastereoizomerów mieszczący się w przedziale (2:1) do (3:1), a nadmiary enancjomeryczne wynosiły od 59% do 70% (dla chininy jako katalizatora). Testowane katalizatory okazały się nieaktywne w reakcjach aldehydów bez atomu tlenu w pozycji α . Opisane badania stanowią nie tylko pierwszy przykład zastosowania w tego typu reakcji alkaloidów kory drzewa chinowego, ale także pierwszy przykład wykorzystania chiralnych amin trzeciorzędowych w asymetrycznej reakcji homoaldolowej aldehydów.

³ T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229; K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, 7, 961.

Spośród wykorzystywanych substratów warto podkreślić użycie niezabezpieczonego aldehydu glikolowego. Reakcje tego substratu przeprowadzano głównie w środowisku wodnym. Wynika to z jego obecności na Ziemi w okresie prebiotycznym i potencjalnym uczestnictwie w procesie powstawania homochiralnych molekuł, będących dziś podstawowymi składnikami budulcowymi organizmów żywych. Zastosowanie katalizatora **4** umożliwiło otrzymanie produktu w środowisku wodnym z wydajnością 45%, *dr* (1.6:1) oraz *ee* 24%. Stosowane aminy trzeciorzędowe w środowisku wodnym prowadziły do mieszanin racemicznych. Zmiana rozpuszczalnika na chloroform pozwoliła uzyskać erytrozę z nadmiarem enancjomerycznym 41% (jako katalizator użyto chinidyny **11**).

Ważną częścią pracy była analiza mieszaniny produktów. Próby bezpośredniego określenia nadmiaru enancjomerycznego otrzymanych aldoli nie przyniosły rezultatu. W każdym przypadku wymagane było przeprowadzenie uzyskanego produktu w odpowiednią pochodną.

Ponadto, określono konfigurację absolutną otrzymanych produktów poprzez porównanie z wzorcem, otrzymanym z optycznie czystej D-glukozy.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonych badań opracowano dwie metody syntezy aldotetroz na drodze $C_2 + C_2$. Pierwsza z metod wykorzystuje bis-prolinamid **4** i umożliwia przeprowadzenie reakcji w środowisku wodnym. Drugi sposób polega na zastosowaniu pomijanych dotychczas amin trzeciorzędowych takich jak alkaloidy kory drzewa chinowego **10** - **13**. Umożliwia to otrzymanie cukrów z szeregu D oraz L. Konfigurację absolutną uzyskanych produktów potwierdzono poprzez porównanie z otrzymanym wzorcem.