

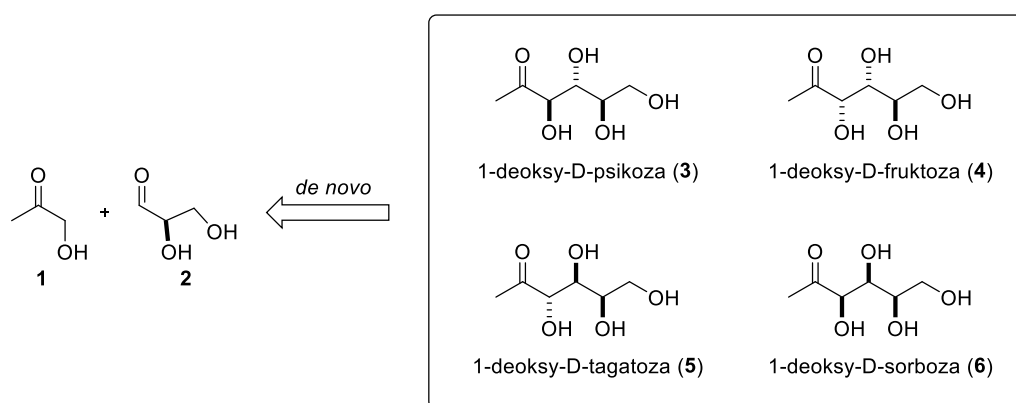
Streszczenie pracy doktorskiej

Zastosowanie hydroksyacetonu w stereokontrolowanej syntezie ketoheksoz i iminocukrów

mgr Monika Pasternak-Suder

Hydroksyaceton (HA, **1**) jest bardzo użytecznym jednak wymagającym substratem w syntezie związków naturalnych, co dokumentuje znikoma ilość prac poświęconych jego stereoselektywnym transformacjom. Perspektywa wykorzystania tego trójwęglowego bloku budulcowego C₃ otwiera możliwości syntezy naturalnych cukrów oraz różnorodnych związków polihydroksylowych o potencjalnym znaczeniu biologicznym.

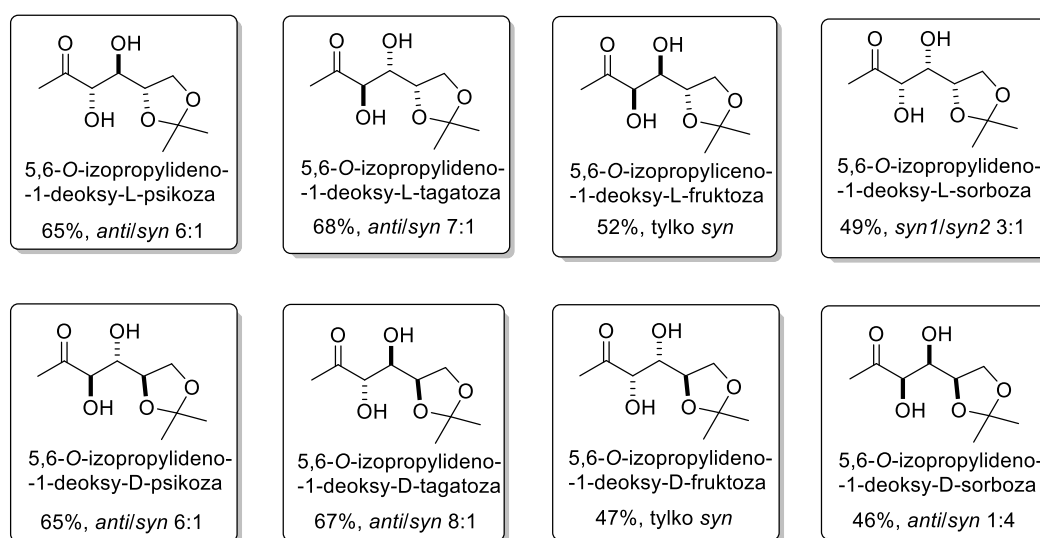
Głównym celem moich badań było wykorzystanie niezabezpieczonego hydroksyacetonu jako substratu w stereokontrolowanej syntezie ketoheksoz i iminocukrów. Podstawą opracowanej metodologii było połączenie dwóch obszarów badawczych – syntezy cukrów i organokatalizy. Na podstawie wcześniejszych badań¹ i doniesień literaturowych,² zaproponowałam jednoetapową metodę syntezy deoksyketoheksoz na drodze bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej dwóch trójwęglowych syntonów – hydroksyacetonu i aldehydu glicerynowego (Schemat 1).



Schemat 1 Analiza retrosyntetyczna 1-deoksy-D-heksoz.

Pierwszym etapem badań było opracowanie optymalnych warunków reakcji oraz dobór selektywnych katalizatorów pozwalających na otrzymanie wszystkich czterech 1-

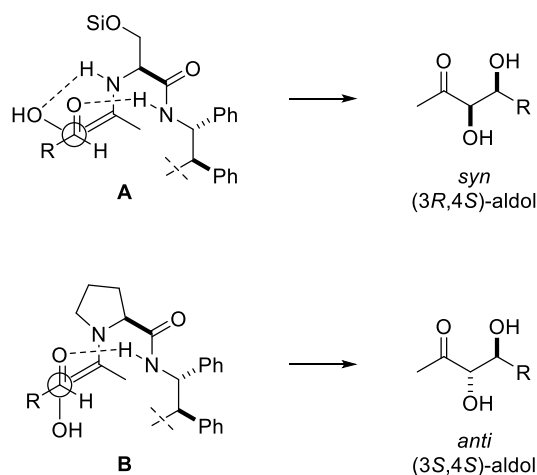
deoksy-D-ketoheksoz w wyniku reakcji aldolowej hydroksyacetonu z acetonidem aldehydu (*R*)-glicerynowego. Stosując kombinacje czterech katalizatorów amidowych: bis(*S*)-prolinamidu), bis(*R*)-prolinamidu), bis(*S*)-serynamidu) i bis(*R*)-serynamidu) otrzymałam wszystkie cztery oczekiwane aldole z wysokimi wydajnościami i nadmiarami diastereomerycznymi. Każdy z produktów został wydzielony i scharakteryzowany. W celu określenia konfiguracji absolutnej otrzymanych aldoli skorzystano z technik CD.³ Zastosowanie enancjomerycznego acetonidu aldehydu (*S*)-glicerynowego doprowadziło do uzyskania 1-deoksyketoheksoz szeregu L z wysokimi wydajnościami i nadmiarami diastereoizomerycznymi (Schemat 2).



Schemat 2 Produkty reakcji aldolowej hydroksyacetonu z acetonidem aldehydu (*R*)- i (*S*)-glicerynowego.

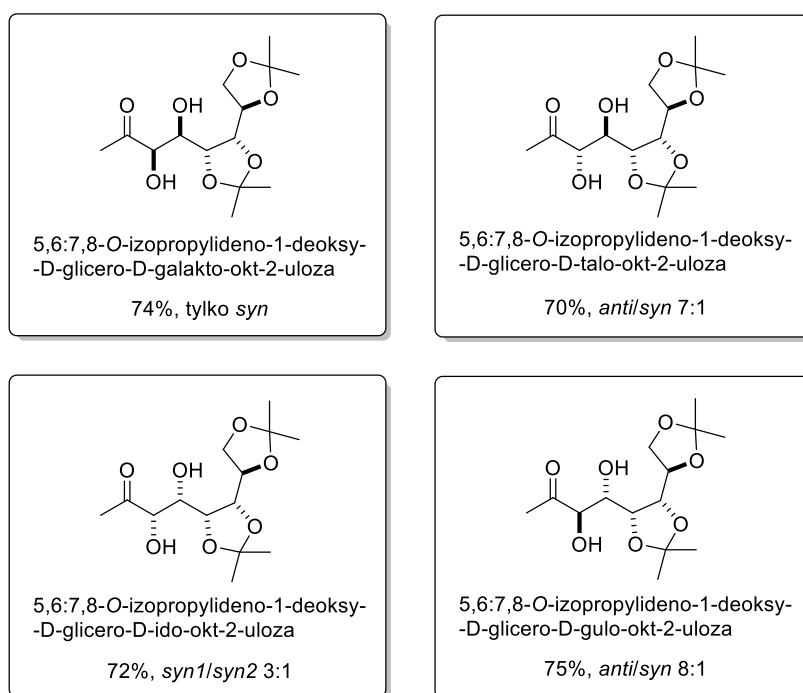
Stereochemię reakcji i tworzenie aldoli można wytłumaczyć na podstawie zaprezentowanych poniżej postulowanych modeli stereochemicznych (Schemat 3).³ W przypadku katalizy bis(*S*)-serynamidem), (*Z*)-enamina utworzona przez katalizator i hydroksyacetone (**A**) reaguje z aldehydem od strony *Re*, determinując w ten sposób powstanie aldolu o konfiguracji *syn* (3*R*,4*S*). Dodatkowo katalizator tworzy wiązania wodorowe stabilizujące powstałą (*Z*)-enamine.

Natomiast w przypadku zastosowania bis(*S*)-prolinamidu), podobnie jak w przypadku katalizy L-proliną, preferowaną formą jest (*E*)-enamina (**B**), co prowadzi do powstania aldolu o konfiguracji *anti* (3*S*,4*S*).



Schemat 3 Postulowana struktura stanów przejściowych prowadzących do *syn* i *anti* aldoli.

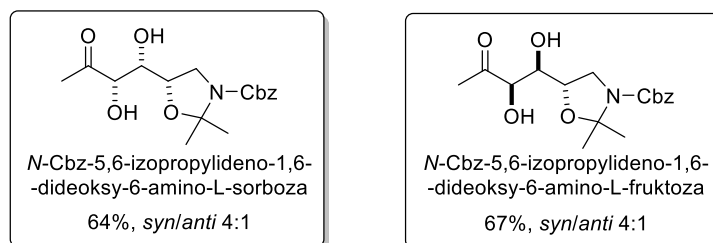
Opracowaną metodologię zastosowałam również do reakcji aldolowej w układzie C₃ + C₅, chcąc sprawdzić reaktywność aldehydów o dłuższym łańcuchu węglowym. We wszystkich przypadkach otrzymałam aldole z bardzo wysokimi wydajnościami i wysokimi nadmiarami diastereomerycznymi (Schemat 4). Wszystkie otrzymane w ten sposób oktozy (cukry wyższe) zostały wydzielone i scharakteryzowane.



Schemat 4 Produkty reakcji aldolowej hydroksyacetonu z acetonidem D-arabinozy.

Ostatnim etapem mojej pracy było sprawdzenie stosowalności opracowanej metody do syntezy prekursorów iminocukrów. W wyniku optymalizacji warunków reakcji udało mi się

opracować dwie drogi syntezy prowadzące do aldoli o konfiguracji *syn* (Schemat 5). W obu przypadkach reakcja zachodzi z wysoką wydajnością i nadmiarem diastereomerycznym. Otrzymane aldole zostały wydzielone i scharakteryzowane.⁴



Schemat 5 Produkty reakcji aldolowej hydroksyacetonu z wodzianem aldehydu L-izoserynowego.

Reasumując, w wyniku przeprowadzonych badań opracowałam i zoptymalizowałam organokatalityczną metodę otrzymywania 1-deoksyketoheksoz (zarówno szeregu D jak i L) oraz dokonałam pełnej charakterystyki otrzymanych produktów. Udowodniłam także, że możliwe jest otrzymywanie cukrów wyższych, w wyniku reakcji aldolowej hydroksyacetonu z aldehydami o dłuższymi łańcuchu węglowym. Zaprezentowałam również zastosowanie hydroksyacetonu do stereokontrolowanej syntezy iminocukrów.

¹ Paradowska J., Pasternak M., Gut B., Gryzlo B., Mlynarski J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 173;

² Notz W., List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386;

³ Popik O., Pasternak-Suder M., Leśniak K., Jawiczuk M., Górecki M., Frelek J., Mlynarski J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5728;

⁴ Nicolas C., Pluta R., Pasternak-Suder M., Martin O. R., Mlynarski J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1296.