STRESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Asymetryczna reakcja hetero Dielsa-Aldera katalizowana kompleksami cynku i żelaza – zastosowanie w syntezie kwasów ulozonowych

mgr Matylda Stefaniak

Praca wykonana została w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej
na Wydziale Chemii UJ

pod kierunkiem Prof. dr hab. Jacka Młynarskiego

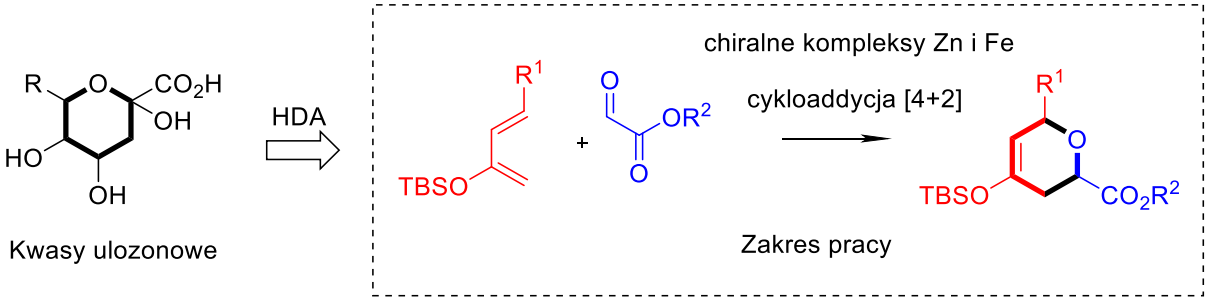
Badania zrealizowane w ramach pracy doktorskiej dotyczą opracowania stereoselektywnej metody tworzenia sześcioczłonowych, heterocyklicznych układów na drodze reakcji hetero Dielsa-Aldera (HDA). Założeniem projektu było poszukiwanie nowych katalizatorów dla enancjo- i diastereoseletywnej reakcji hetero Dielsa-Aldera zawierających w swojej strukturze jony nietoksycznych i tanich matali jak cynku i żelaza.

Reakcja Dielsa-Aldera ma ogromne znaczenie w chemii organicznej ponieważ jest jedną z ważniejszych metod stosowanych do konstrukcji nowych połączeń pomiędzy atomami. Najbardziej atrakcyjny wydaje się jej asymetryczny wariant, ze względu na możliwość stereokontrolowanego tworzenia nowych wiązań. Przez lata badań udało się dopracować wydajne i selektywne metody tej reakcji, które z sukcesem wdrożono w syntezę produktów naturalnych, w tym tytułowych kwasów ulozonowych. Związki te odgrywają ważną rolę w procesach komórkowych i szlakach metabolicznych.

Bazując na aktualnym stanie wiedzy, stwierdzono iż użycie wyżej wymienionych metali wydaje się ciekawą alternatywą dla stosowanych powszechnie kompleksów metali ziem rzadkich i metali ciężkich.

Celem projektu było zbadanie działania kompleksów cynku i żelaza głównie w połączeniu z ligandami bisoksazolinowymi (BOX) i pirydynobisoksazolinowymi (PyBOX) w reakcji cykloaddycji

pomiędzy glioksalanem etylu a odpowiednimi dienami (chiralnymi i prochiralnymi cząsteczkami). Wybrane do badań związki zaprojektowano tak, aby powstający cykloaddukt mógł posłużyć jako materiał wyjściowy w syntezie produktów naturalnych, na przykład kwasów ulozonowych.



Pierwsza część badań dotyczyła enencjoselektywnej reakcji HDA: reakcji dienu Danishefsky'ego z glioksalanem etylu. Najlepsze wyniki uzyskano podczas zastosowania *t*-BuBOX z tryflanem cynku (71% *ee*, 69%). W kolejnym etapie zmiana dienofila poprzez zastosowanie estrów metylowego i etylowego kwasu pirogronowego pozwoliła na uzyskanie lepszych wyników.

Zaproponowana wcześniej metodologia (kompleks cynku lub żelaza w połączniu z chiralnymi bisoksazolinami i pirydynobisoksazolinami) zastosowana w dziesięciokrotnie większej skali, prowadziła do uzyskania produktu z 91% *ee* 84% wydajności. Otrzymany w tej reakcji ester etylowy kwasu *2H*-piranowego przekształcono w kilku etapach do pochodnej KDG (kwasu 3-deoksy-D-*erytro*-heks-2-ulozonowego) – *C1* glikozydu estru etylowego kwasu 5-*epi*-KDG.

W ramach tej części badań przetestowane zostały również inne dieny (poprzez wprowadzenie modyfikacji w strukturze – zmiana grupy trimetylosiliowej na *tert*-butylidimetylosiliową, a także poprzez zastosowanie dienu Rawala) i dienofilie (aromatyczne i alifatyczne aldehydy). Podjęto próby reakcji w warunkach wysokociśnieniowych, przetestowano inne układy katalityczne z zastosowaniem takich ligandów jak – *trans*-cykloheksylo-1,2-diaminowe (DPEDA), 1,2-difenyloetyleno-1,2-diaminowe (DACH), ligandy salemowe oraz ligandy na bazie kwasu kwadratowego i mocznika. Żadna z modyfikacji nie doprowadziła do uzyskania lepszych niż do tej pory wyników.

Druga część projektu dotyczyła reakcji HDA prochiralnego dienu z glioksalanem etylu, w której produktem był prekursor kwasu 3-deoksy-D-*arabino*-hept-2-ulozonowego (DAH). W pierwszym etapie skupiono się na ustaleniu konfiguracji na nowo utworzonych centrach sterogenicznych, następnie na optymalizacji warunków reakcji HDA. Najlepsze wyniki uzyskano poprzez zastosowanie kompleksu (*S*)-*t*-BuBOX/$Fe(OTf)_2$ prowadzące do selektywności rzędu (5:95) *endo:exo* oraz (3:97) *Si:Re*. Produkt tej reakcji HDA posiada konfiguracje 6-*epi* jak naturalny kwas DAH.

Ostatnia część badań była poświęcona reakcji optycznie czystych dienów. Produkty cykloaddycji to prekursory kwasu 3-deoksy-D-*manno*-okt-2-ulozonowego (KDO) oraz kwasu 3-deoksy-D-*glicero*-D-*galakto*-non-2-ulozonowego (KDN), a czynnikiem determinującym o steroselektywnosci reakcji jest struktura chiralnego dienu. Zastosowanie chiralnych kompleksów cynku i żelaza w przedstawionych badaniach prowadziło do zaobserwowania efektu ,,match-mismatch" katalizatora do chiralnego substratu. Otrzymane w reakcji HDA estry etylowe kwasu 3,6-dihydro-*2H*-piran-2-karboksylowego to prekursory do 2,6-*epi* izomerów naturalnych kwasów KDO i KDN. W tym zakresie pracy zoptymalizowano warunki prowadzące do powstawania danego izomeru w znacznej przewadze, dla obu były to zastosowanie kompleksów (*R*)-PhBOX/Fe(OTf)$_2$.
Opisane reakcje testowano również w wariancie organokatalitycznym oraz z zastosowaniem innych kompleksów cynku. Wstępne badania nie przyniosły jednak satysfakcjonujących wyników.

W wyniku prowadzonych badań opracowano metodę reakcji HDA w wariancie enencjo- i diasteroselektywnym, poprzez zaproponowanie kompleksów cynku i żelaza. Opracowana metodologia została zastosowana w syntezie pochodnej jednego z kwasów ulozonowych.