

STRESZCZENIE

Synteza kwasów ulozonowych na drodze stereoselektywnej reakcji aldolowej estru kwasu pirogronowego

mgr Marta Wolczko

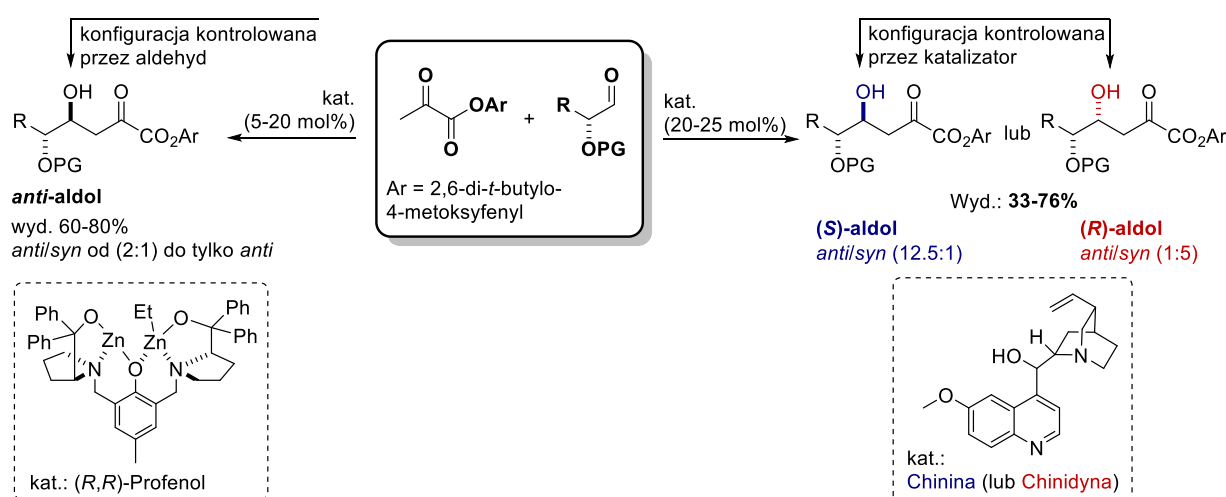
Kwasy ulozonowe należą do szeroko rozpowszechnionych w Naturze utlenionych cukrów. Są one istotnymi metabolitami wielu ważnych szlaków biochemicznych, a niektóre z nich odgrywają istotną rolę w mechanizmach rozpoznawczych na poziomie komórkowym.¹

Przedmiotem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie wydajnej i jednocześnie selektywnej metodologii syntezy tych związków. Istotą problemu było biomimetyczne podejście do katalizy poprzez naśladowanie enzymów – aldolaz I i II klasy. Również bloki budulcowe do reakcji aldolowej dobrane zostały tak, by jej przebieg przypominał procesy zachodzące w Naturze.

W pracy doktorskiej opracowano asymetryczną reakcję aldolową aromatycznego silnie zatłoczonego sterycznie pirogronianu z chiralnymi cukrowymi aldehydami. Wykorzystano dwie strategie katalityczne – chiralne kompleksy cynku² (katalizatory Trosta) oraz asymetryczne aminy trzeciorzędowe w postaci alkaloidów kory drzewa chinowego. Obie grupy katalizatorów można mechanizmem działania przyrównać do enzymów – odpowiednio aldolaz II i I klasy, co sprawia iż opracowane metodologie doskonale wkomponują się w ideologię chemii biomimetycznej.

Kompleks Profenolu z cynkiem może inicjować powstanie trwałego enolanu cynku z estru kwasu pirogronowego, który może następnie efektywnie wychwycić elektrofilowe chiralne aldehydy. Opisany w pracy doktorskiej protokół jest pierwszym biomimetycznym przykładem bezpośredniej katalitycznej reakcji aldolowej estru kwasu pirogronowego z cukrowymi aldehydami, prowadzącej do kwasów ulozonowych i kwasów sjałowych. Ligand Trosta skompleksowany jonami Zn²⁺ można przyrównać do aldolaz klasy II. Ten typ katalizy pozwolił na opracowanie wysoce *anti*-selektywnej reakcji aldolowej prowadzącej do prekursorów dwóch naturalnych kwasów – **KDG** i **KDO**.³

Pozostałe naturalne kwasy ulozonowe – **DAH** i **KDN** – otrzymano w wyniku katalizy chiralnymi aminami trzeciorzędowymi w postaci alkaloidów kory drzewa chinowego. Co więcej, zastosowanie pseudoenancjomerycznych alkaloidów *Cinchona* pozwoliło na kontrolowanie stereochemii produktu – w zależności od wybranego katalizatora możliwe było uzyskanie zarówno aldoli o konfiguracji *syn* jak i *anti*. Na poniższym schemacie przedstawiono koncepcję obu strategii katalitycznych.



Rys. 1. Koncepcja pracy doktorskiej

Rezultatem pracy z alkaloidami *Cinchona* są opracowane metodologie syntezy estrów kwasów ulozonowych i sjalowych o naturalnej konfiguracji (**KDG**, **DAH**, **KDO** i **KDN**) oraz ich epimerów. Produkty te otrzymano z dobrymi wydajnościami oraz stereoselektywnościami.⁴

Dla wyników eksperymentalnych opracowano model stanu przejściowego tłumaczący kierunek diastereoselekcji reakcji, która jest wynikiem wspólnego oddziaływania stereochemii katalizatora wraz ze stereochemią i konformacją aldehydu będącego akceptorem reakcji aldolowej. Użyte katalizatory – chiralne aminy trzeciorzędowe w pewnym sensie można porównać do aldolaz klasy I. Wprawdzie mechanizm ich działania nie jest oparty o tworzenie aktywnej enaminy pirogronianu, jednak atom azotu prawdopodobnie bierze czynny udział w katalizie poprzez deprotonowanie pirogronianu i jego koordynację. Dodatkowo – podobnie jak to ma miejsce w centrum aktywnym enzymu – alkaloid tworzy asymetryczną sieć wiązań wodorowych łączących substraty, która indukuje powstanie aldoli o odpowiedniej stereochemii.

Zwieńczeniem organokatalitycznej części pracy jest synteza totalna dwóch naturalnych cukrów – kwasu **3-deoksy-D-erythro-heks-2-ulozonowego (KDG)** oraz jego zredukowanej pochodnej – **3-deoksyglukosonu (3DG)**. Oba związki to produkty naturalne o potencjalnej aktywności biologicznej, a ponadto synteza **3DG** jest pierwszą opisaną nieenzymatyczną syntezą tego cukru.

Ostatnim etapem pracy doktorskiej było dostosowanie poprzednio opracowanych warunków reakcji metaloorganicznej do nowego, bardziej wymagającego aldehydu – *N*-acetylomannoزامiny. W wyniku wydajnego utworzenia wiązania węgiel-węgiel pomiędzy aldehydem a estrem pirogronowym otrzymano produkt addycji aldolowej będący prekursorem kwasu *N*-acetylneuraminowego (**NANA**).

Co więcej, dzięki zastosowaniu katalizy metaloorganicznej, nie zaś organokatalizy, możliwe było wykorzystanie chelatującego atom azotu działania jonów Zn^{2+} . W wyniku tej chelatacji jedynym produktem reakcji jest diastereoizomer o konfiguracji *syn* – szczęśliwie będący prekursorem produktu naturalnego.

¹ Brovotto M., Gamenara D., Saenz Méndez P., Seoane G. A., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4346–4403.

² Trost B. M., Ito H., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003–12004.

³ Molenda M. A., Baś S., El-Sepelgy O., Stefaniak M., Młynarski J., *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2098–2104.

⁴ Molenda M. A., Baś S., Młynarski J., *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4394–4403.