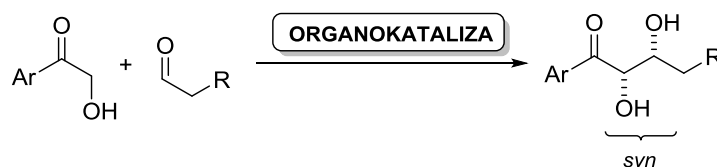


Streszczenie pracy doktorskiej

Enancjo- i diastereo-selektywne reakcje hydroksyketonów z aldehydami katalizowane aminami trzeciorzędowymi

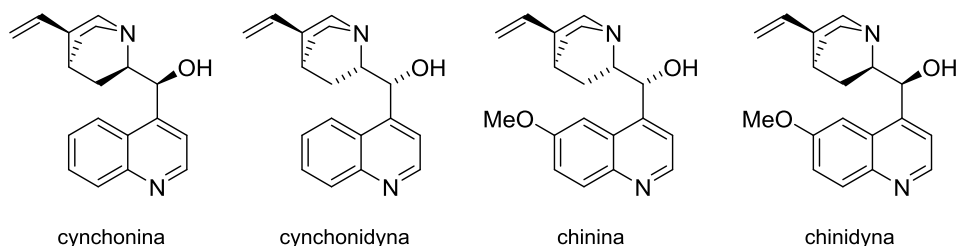
mgr inż. Sebastian Baś

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było poszukiwanie selektywnych organokatalizatorów dla reakcji aldolowej z udziałem aromatycznych hydroksyketonów i aldehydów alifatycznych. Reakcja aldolowa jest jedną z najbardziej wszechstronnych i rozpowszechnionych w przyrodzie metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel.¹ Możliwość kontroli stereochemii tworzonych produktów przyczyniła się do znacznego wzrostu popularności asymetrycznej reakcji aldolowej w ostatnich latach. Obecnie znanych jest wiele przykładów efektywnych katalizatorów będących prostymi związkami organicznymi (organokatalizatory), które umożliwiają wysoką kontrolę selektywności tworzonych produktów. Pomimo tego, wciąż znane są przykłady, dla których nie udało się jeszcze uzyskać zadowalających rezultatów.² Opisana w niniejszej pracy reakcja aldolowa pomiędzy aromatycznymi hydroksyketonami i aldehydami alifatycznymi jest zaliczana do tego typu przykładów (Schemat 1).



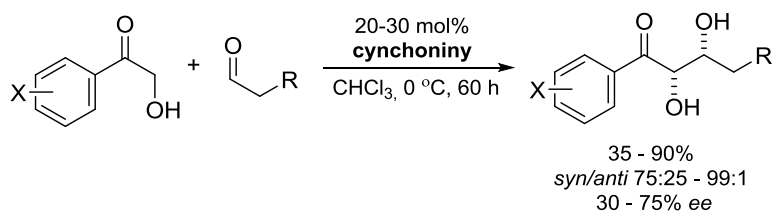
Schemat 1. Badana w pracy doktorskiej reakcja aldolowa.

Autor rozprawy postawił sobie za cel opracowanie efektywnej metody katalizy reakcji pochodnych α -hydroksyacetonu z aldehydami alifatycznymi i cukrowymi. Przyjęty problem badawczy wymagał znalezienia katalizatorów będących niskocząsteczkowymi związkami organicznymi zdolnymi do aktywacji wspomnianego zestawu substratów. W tym celu testowano organokatalizatory oparte na aminach o różnej rzędowości. Powszechnie stosowane w literaturze katalizatory oparte na aminach pierwszo i drugorzędowych, których mechanizm działania jest związany z tworzeniem iminowego stanu przejściowego, nie umożliwiły syntezy produktów.² Dopiero aminy trzeciorzędowe, o zupełnie odmiennym mechanizmie katalizy, sprawdziły się w aktywacji substratów badanej przemiany. Naturalne alkaloidy kory drzewa chinowego (Schemat 2)³ będące chiralnymi aminami trzeciorzędowymi pozwoliły otrzymać docelowe produkty z najlepszymi rezultatami. Pozostałe próby modyfikacji struktury alkaloidów *Cinchona* mające na celu zwiększenie ich efektywności okazały się nieskuteczne.

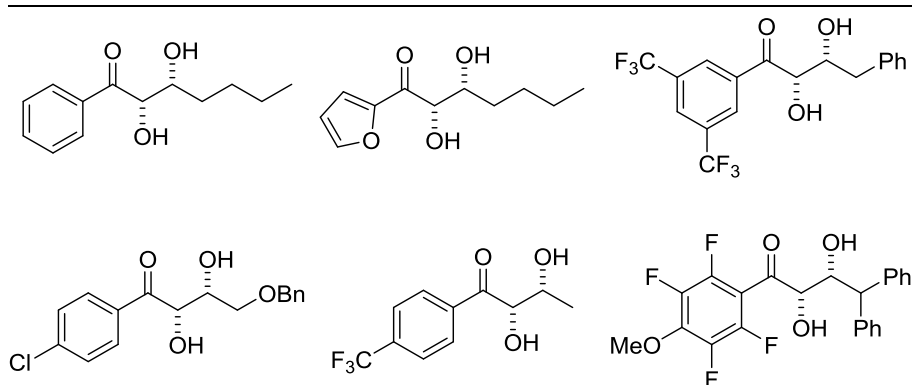


Schemat 2. Cztery naturalne alkaloidy kory drzewa chinowego.

Z wykorzystaniem wspomnianych alkaloidów *Cinchona* udało się przeprowadzić efektywną enancjoselektywną reakcję aldolową pomiędzy wspomnianymi substratami z bardzo wysoką *syn*-diastereoselekcją i dobrą indukcją asymetryczną. Przeprowadzona w dalszej części pracy optymalizacja parametrów reakcji takich jak: rozpuszczalnik, proporcje reagentów, czas i temperatura pozwoliła poprawić wydajność i enancjoselektywność procesu. W optymalnych warunkach wykonano serię reakcji aldolowych z udziałem pochodnych 2-hydroksyacetonu i różnych aldehydów alifatycznych. W przygotowanym zestawieniu zaprezentowano pierwszy przykład reakcji aldolowej z udziałem aromatycznych ketonów posiadających podstawniki wyciągające elektrony z pierścienia w roli donatorów (Schemat 3).⁴



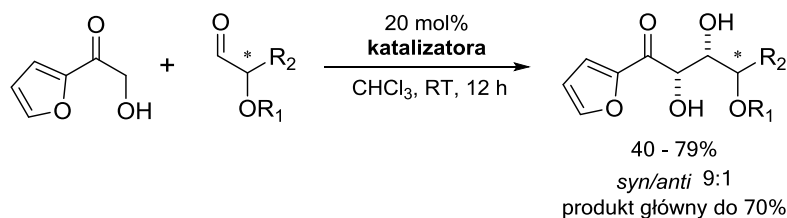
Wybrane produkty reakcji:



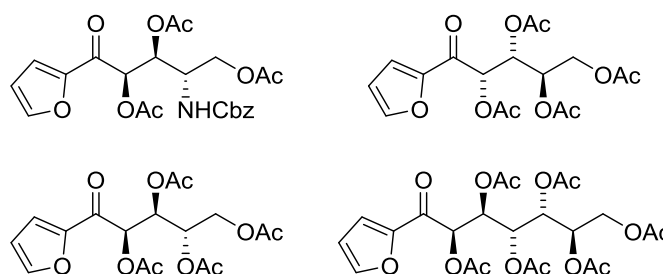
Schemat 3. Enancjoselektywna reakcja aldolowa oraz jej wybrane produkty.

Druga część pracy była związana z diastereoselektywnymi reakcjami aldolowymi optycznie czystych aldehydów cukrowych i hydroksyketonów. Jak wykazano, ten typ reakcji też może być katalizowany za pomocą alkaloidów *Cinchona* oraz prostych achiralnych amin trzeciorzędowych. W tej części badań uzyskano dobre wydajności produktów z wysoką *syn*-selektywnością. Natomiast główny diastereoizomer stanowił 60-70% otrzymanej mieszaniny

produktów (Schemat 4). W każdym badanym przypadku głównym produktem był związek o konfiguracji *syn* dla dwóch nowo utworzonych centrów stereogenicznych będących w ułożeniu *anti* do już istniejącego najbliższego centrum stereogenicznego obecnego w aldehydzie. Za kontrolę stereochemii reakcji odpowiedzialny jest chiralny aldehyd, natomiast rola aminy ogranicza się jedynie do generowania reaktywnej formy enolanowej ketonu. W pracy zaprezentowano modele stereochemiczne tłumaczące przebieg reakcji.

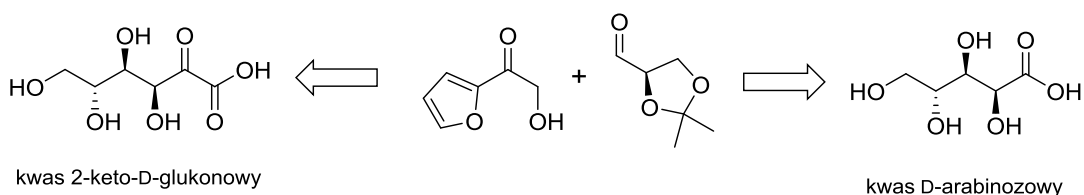


Wybrane produkty reakcji:



Schemat 4. Diastereoselektywna reakcja aldolowa oraz jej wybrane produkty.

Reakcja ta może być z powodzeniem stosowana w syntezie wyższych cukrów i pochodnych kwasów ulozonowych będących metabolitami wielu szlaków biologicznych. Chcąc pokazać użyteczność opracowanej metodologii przeprowadzono syntezę *de novo* kwasu 2-keto-D-glukonowego oraz D-arabinozowego wychodząc z niecukrowych substratów (Schemat 5). Zaproponowana metoda daje też możliwości syntezy cukrów z szeregu L, gdy zastosuje się enancjomery wspomnianych chiralnych aldehydów.



Schemat 5. Retrosynteza kwasu 2-keto-D-glukonowego i kwasu D-arabinozowego.

¹ *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, vol. 1, 2.

² (a) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 1600, (b) V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4541.

³ T. S. Kaufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 854.

⁴ S. Baś, Ł. Woźniak, J. Cygan, J. Młynarski, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 6917.