



ENANCJOSELEKTYWNA ADDYCJA ZWIĄZKÓW CYNKOORGANICZNYCH DO GRUPY KARBONYLOWEJ ORAZ WYKORZYSTANIE OTRZYMANÝCH PRODUKTÓW W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW BIOLOGICZNIE CZYNNYCH

mgr Paulina Morawska, prof. Tomasz Bauer

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa,
pe.morawska2@student.uw.edu.pl

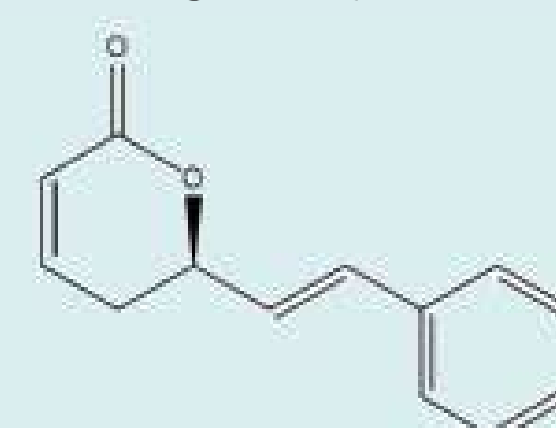
Wstęp

Alkenylowanie poprzez addycję związków cynkoorganicznych do grupy karbonylowej to atrakcyjny sposób otrzymania allilowych alkoholi¹. Dostosowanie warunków reakcji oraz dodatek odpowiedniego ligandu umożliwia osiągnięcie wysokich wydajności oraz nadmiarów enancjomerycznych chiralnych drugo- i trzeciorzędowych alkoholi. Poprzez zmniejszenie wpływu pobocznych reakcji prowadzących do racemicznej mieszaniny produktów, na przykład poprzez inhibicję katalizatorów konkurencyjnych reakcji możliwa jest również poprawa kontroli stereochemii procesu.

Powstałe w ten sposób chiralne alkohole mogą służyć za substraty dalszej syntezy organicznej. Związki takie można poddać licznym diastereoselektywnym reakcjom dzięki obecności wiązania podwójnego oraz obecności asymetrycznego atomu węgla.

Cel Badań

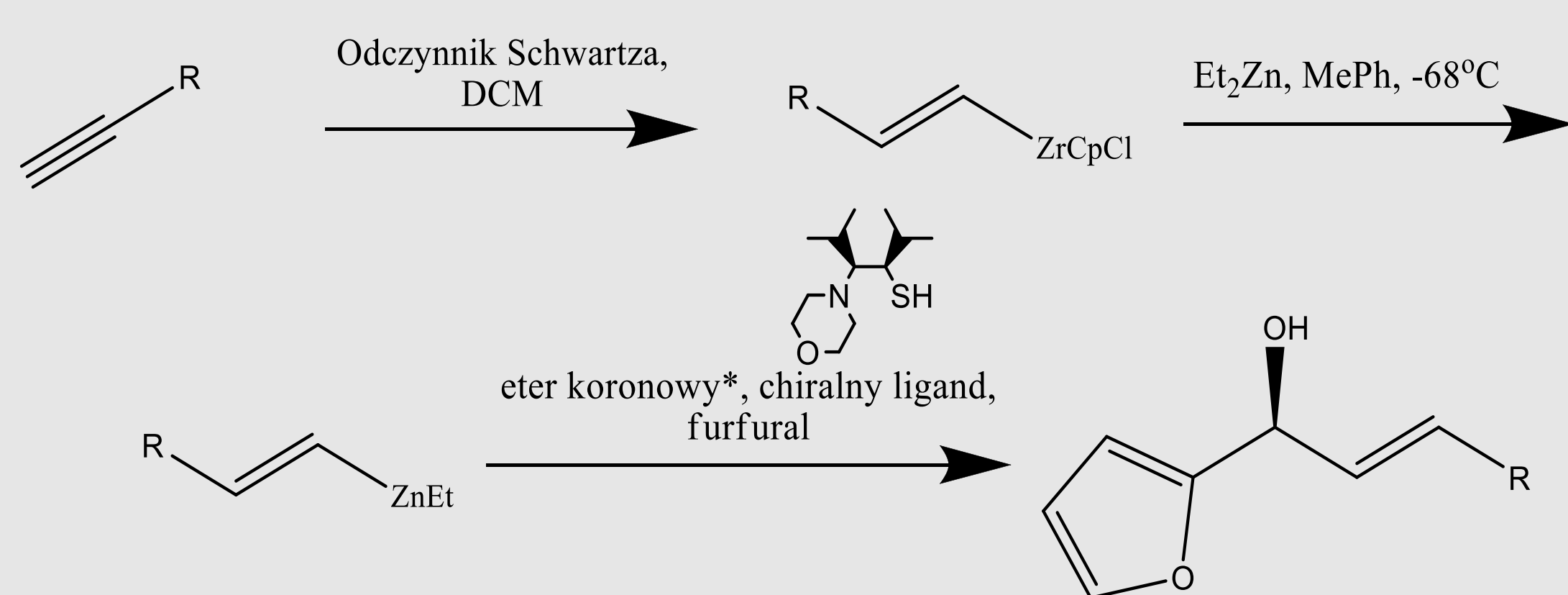
Przedmiotem badań jest udoskonalenie procesu enancjoselektywnego alkenylowania aldehydów², w taki sposób aby otrzymać możliwie najwyższe nadmiary enancjomeryczne. Jako chiralny czynnik użyto ligandu: (3R,4S)-2,5-dimetylo-4-(pirolidino-1-ylo)heksan-3-olu³. Oprócz optymalizacji warunków, sprawdzano wpływ serii eterów koronowych, mających na celu minimalizowanie wpływu reakcji biegnących w tle⁴, prowadzących do racemicznych produktów. W oparciu o badaną procedurę opracowano ścieżkę syntezy goniotalaminy – związku o dużym znaczeniu farmakologicznym⁵.



(R,E)-6-styryl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on

Wyniki

Opracowana procedura opiera się na addycji alkenyloetylocynku do ugrupowania karbonylowego. W celu uzyskania odpowiedniego związku cynku należy najpierw wykonać hydrocyrkonowanie alkinu, a następnie transmetalację cyrkon-cynk. Dzięki dodatkowi chiralnego ligandu otrzymano nadmiary enancjomeryczne.



Schemat badanego procesu addycji związków cynkoorganicznych do ugrupowania karbonylowego

Przeprowadzono badania nad minimalizacją wpływu konkurencyjnych reakcji prowadzących do achiralnych produktów – serię reakcji z dodatkiem makrocyclicznych związków kompleksujących i przeanalizowano ich wpływ na modelową reakcję alkenylowania furfuralu. Najlepiej sprawdził się eter dicykloheksano-18-korona-6.

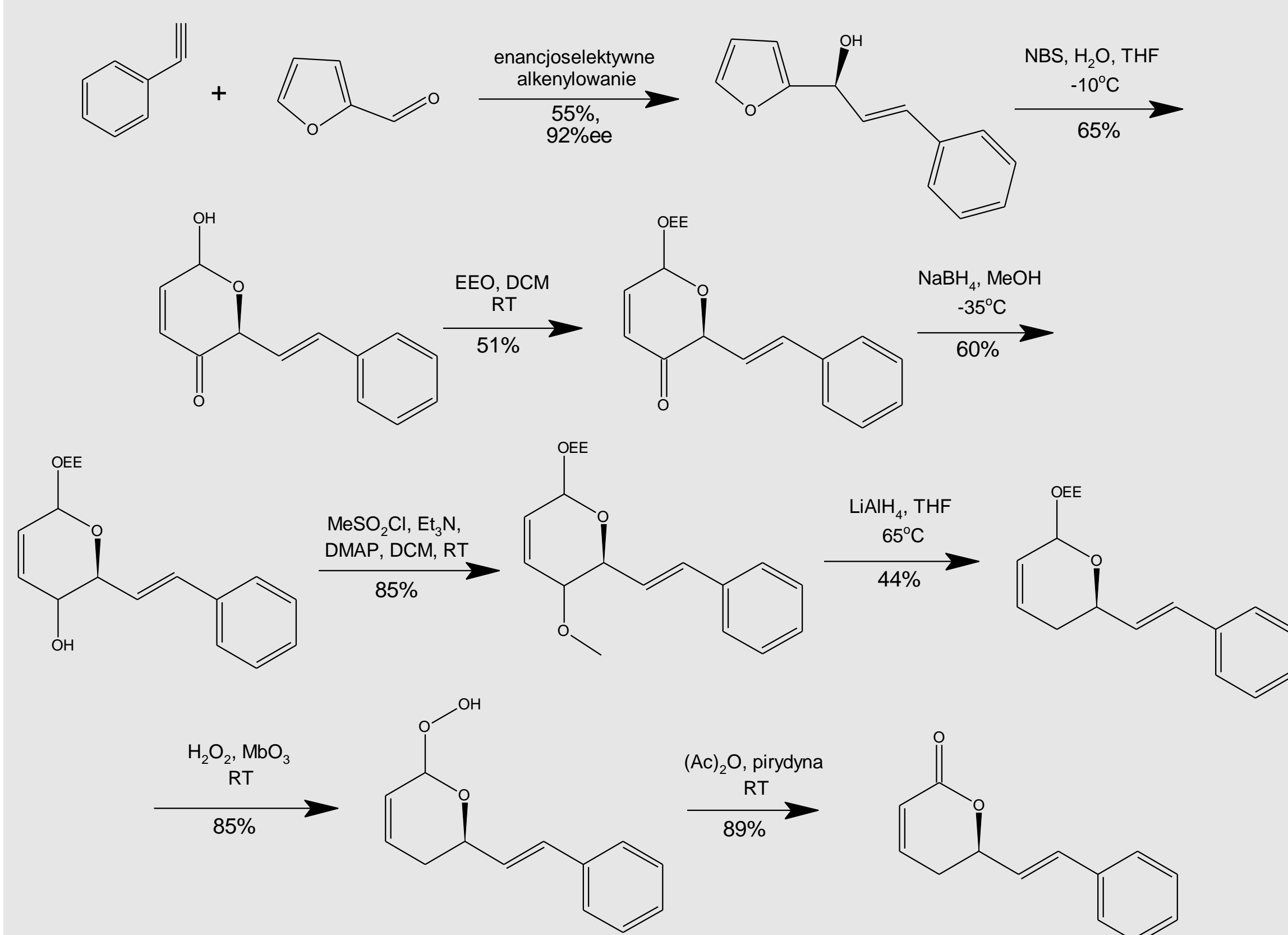
eter koronowy*	w. [%]	ee. [%]
15-korona-5	48,6	90,44
18-korona-6	67,6	90,85
dibenzo-18-korona-6	66,6	87,88
dicykloheksano-18-korona-6	68,1	91,74
difenyl-24-korona-8	40,4	57,24
1-aza-18-korona-6	51,1	89,98
3,14-diaza-18-korona-6	44,5	75,06

Wyniki otrzymanych wydajności oraz nadmiarów enancjomerycznych w zależności od zastosowanego eteru koronowego

Dalsza optymalizacja procesu pozwoliła otrzymać 95%ee, jednak zwiększenie skali reakcji prowadziło do spadku o 3%ee.

Opracowana ścieżka syntezy totalnej goniotalaminy obejmuje następujące etapy:

1. Enancjoselektywne alkenylowania za pośrednictwem transmetalacji cyrkon – cynk
2. Przegrupowanie Achmatowicza
3. Zabezpieczenie gr. OH w pozycji 2
4. Redukcja ugrupowania karbonylowego w pozycji 5
5. Utlenienie eteru metodą Zamoyskiego



Schemat opracowanej ścieżki syntezy totalnej goniotalaminy

Podsumowanie

W trakcie przeprowadzonych badań zoptymalizowano procedurę enancjoselektywnego alkenylowania furfuralu. Zminimalizowano wpływ katalizatorów prowadzących do racemicznej mieszaniny produktów poprzez dodatek eteru dicykloheksano-18-korony-6. Na podstawie badanego procesu opracowano ścieżkę syntezy totalnej (R) goniotalaminy.

Literatura

1. P. Wipf, S. Ribe, J. Org. Chem. 1998, 63, 6454–6455
2. Bauer, T., Maliszewski, B. Adv. Synth. Catal. 2019, 361, 3989-3693
3. Noyori, R.; Kitamura, M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1991, 30, 49.
4. P. Wipf, W. Xu, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 5197–5200
5. Á. de Fátima, L. K. Kohnb, J. E. de Carvalhob. R. A. Pilli, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14, 622–631