

**ATROPOSELEKTYWNA SYNTEZA NATURALNYCH
CHIRALNYCH OSIOWO ZWIĄZKÓW
BIARYLOWYCH. CZĘŚĆ I**

**ATROPOSELECTIVE SYNTHESIS OF NATURAL
AXIALLY CHIRAL BIARYL COMPOUNDS. PART I**

**Renata Kołodziejska¹, Agnieszka Tafelska-Kaczmarek²,
Renata Studzińska³**

¹ *Katedra i Zakład Biochemii, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK Toruń
ul. Karłowicza 24, 85-092 Bydgoszcz*

² *Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii, UMK Toruń
ul. Gagarina 7, 87-100 Toruń*

³ *Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Collegium Medicum w Bydgoszczy,
UMK Toruń
ul. A. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz*

Abstract

Wprowadzenie

1. Określenie konfiguracji absolutnej chiralnych osiowo biaryli
2. Podział chiralnych związków biarylowych i ich trwałość
3. Synteza chiralnych osiowo biaryli
 - 3.1. Atroposelektywna konwersja achiralnych i konformacyjnie niestabilnych związków biarylowych
 - 3.1.1. Desymetryzacja achiralnych biaryli
 - 3.1.2. Modyfikacje niestabilnych chiralnych osiowo związków biarylowych
 - 3.2. Otrzymanie chiralnych biaryli w asymetrycznej syntezie pierścieni arylowych

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Dr Renata Kołodziejska, pracownik Katedry i Zakładu Biochemii *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad regio- i stereoselektywnymi właściwościami biokatalizatorów oraz modyfikacją analogów nukleozydów pirymidynowych.

Dr Agnieszka Tafelska-Kaczmarek, pracownik Katedry Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki obejmują badania nad asymetryczną syntezą fluoropochodnych związków biologicznie czynnych.

Dr Renata Studzińska, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Organicznej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą układów heterocyklicznych m.in. zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych o potencjalnej aktywności biologicznej.

ABSTRACT

In early twentieth century, it was already known that chemical compounds might be chiral without containing the chiral atoms. The presence of the stereogenic center is a sufficient but not necessary condition that the molecule appears in two forms which are mirror images. In certain cases, the limit of free rotation in the molecule may result in asymmetry, e.g. inhibition of rotation around single bond leads to axial isomers. This is the kind of conformational isomerism, which according to the nomenclature is called atropisomerism [1, 2]. The most often optically active molecules without stereogenic atoms, possessing an axial chirality are biaryls, which are commonly found in nature. In most cases, pharmacological activity of biaryls is associated with the presence of axial chirality (Figs 1, 2; Scheme 1) [1–14]. Generally chiral biaryls are divided into bridged biaryls (Scheme 4–6) [15–24], and biaryls, which do not contain the additional ring (Scheme 2, 3) [25–33]. The thermal stability of both enantiomeric/diastereomeric forms is an essential precondition for atropisomerism. For a given temperature, conformationally stable isomers may coexist when their a half-life is at least 1000 s, which gives the minimum energy barrier of 93 kJ mol⁻¹ at 300 K. Chiral biaryls can be achieved by either desymmetrization of stable but achiral biaryls by modifying one of the groups on the aromatic moiety (Scheme 7–9) [1, 34, 35], or by dynamic kinetic resolution of racemic mixtures of the conformationally unstable chiral substrates. The synthesis of the chirally stable biaryls from the chiral labile substrates is most frequently the result of the extra substituent addition (Scheme 10) [36], and formation or cleavage of a bridge (Scheme 11–16) [37–54]. The axially chiral biaryls can also be obtained in the atroposelective transformation of the alkyl substituent of the arene ring into a second aromatic ring in the presence of an organometallic catalyst (Scheme 17, 18) [55, 56].

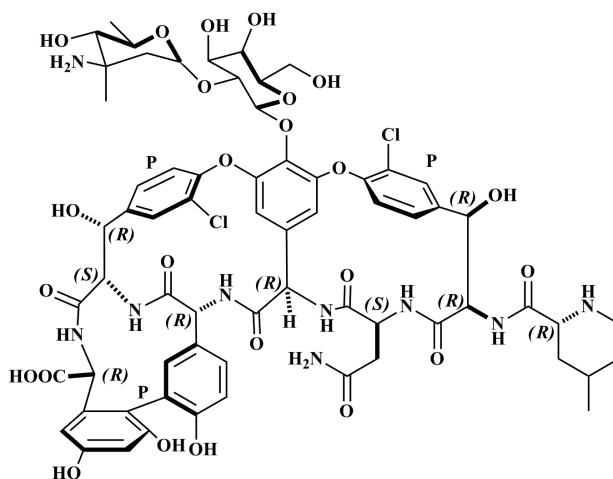
Keywords: natural axially chiral biaryl compounds, bridged and unbridged biaryls, atropoisomerization, atroposelective synthesis of axially chiral biaryls

Słowa kluczowe: naturalne chiralne osiowo związki biarylowe, mostkowane i otwarto-łańcuchowe biaryle, atropoizomeryzacja, atroposelektywna synteza chiralnych osiowo biaryli

WPROWADZENIE

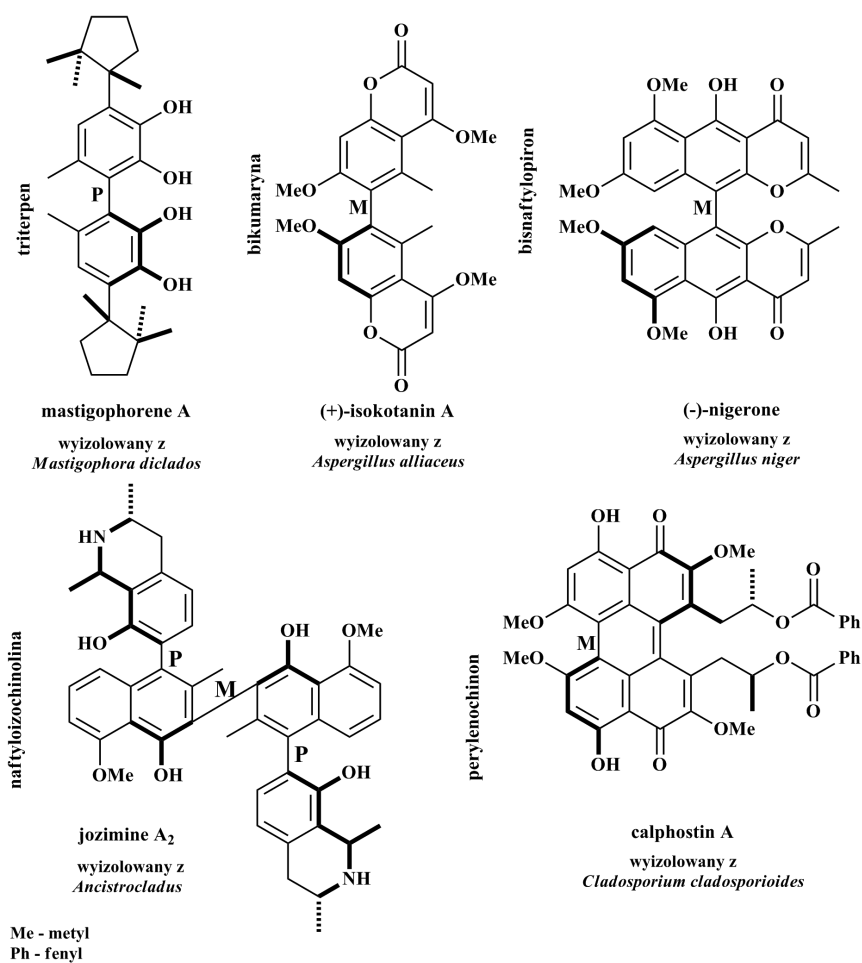
Już na początku XX wieku było wiadomo, że cząsteczki chemiczne mogą być chiralne nie zawierając chiralnego atomu. Obecność centrum stereogenicznego jest warunkiem wystarczającym, ale niekoniecznym aby cząsteczka występowała w dwóch formach będących lustrzanym odbiciem nienakładalnym na siebie. W niektórych przypadkach ograniczenie swobody rotacji w cząsteczce może powodować pojawienie się asymetrii. Na przykład zahamowanie rotacji wokół pojedynczego wiązania prowadzi do izomerów osiowych. Jest to rodzaj izomerii konformacyjnej, który zgodnie z nomenklaturą nosi nazwę atropoizomerii [1, 2]. Po raz pierwszy wzmianka o związkach chiralnych osiowo pojawiła się w 1922 roku [3]. Natomiast termin atropoizomery został wprowadzony 11 lat później przez Richarda Kuhna [4].

Optycznie czynne cząsteczki niezawierające stereogenicznych atomów wykazujące tzw. chiralność osiową to najczęściej biaryle, które należą do interesującej grupy związków powszechnie występującej w przyrodzie. W większości przypadków ich działanie farmakologiczne jest związane z obecnością chiralności osiowej. Jednym z przedstawicieli tej klasy związków jest słynny antybiotyk heptapeptyd wankomycyna (Rys. 1).

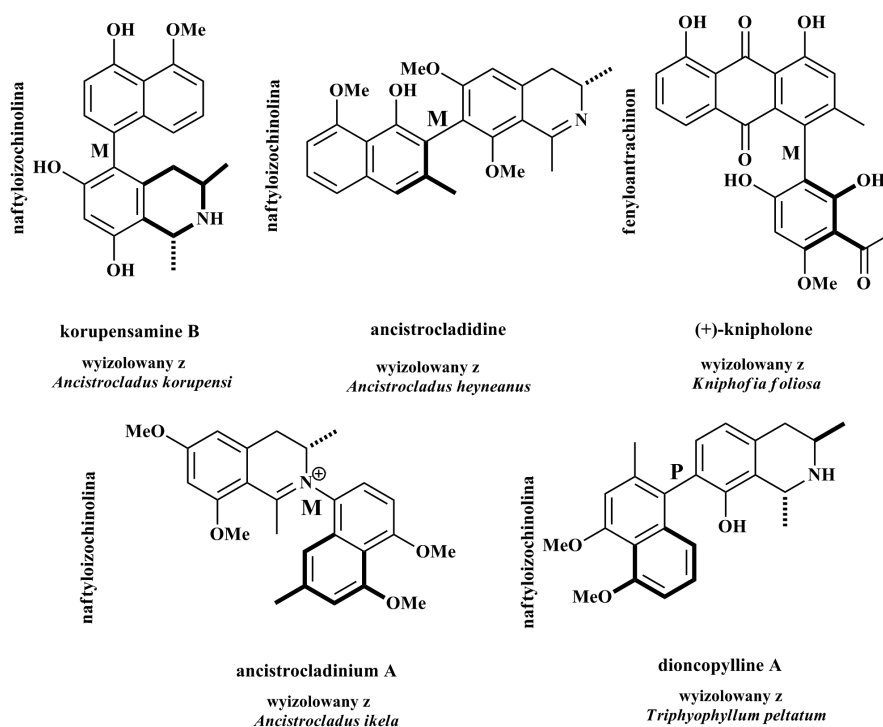


Rysunek 1. Struktura wankomycyny
Figure 1. The structure of vancomycin

Do grona naturalnych chiralnych osiowo biaryli można zaliczyć również dime-ryczne seskwiterpeny, bikumaryny, bisnaftylopirony, perylenochinony oraz niesymetryczne biaryle na przykład fenyloantrachinony czy C-C lub N-C naftyloizo-chinoliny [5–13]. Na Rysunku 2 i 3 przedstawiono wybrane przykłady naturalnych chiralnych symetrycznych i niesymetrycznych biaryli. Chiralne biaryle są wykorzystywane jako farmaceutyki oraz reagenty i/lub katalizatory w szeroko pojętej syntezie asymetrycznej [14].



Rysunek 2. Przykłady symetrycznych naturalnych chiralnych osiowo związków biarylowych
 Figure 2. Selected examples of symmetrical naturally occurring axially chiral biaryl compounds

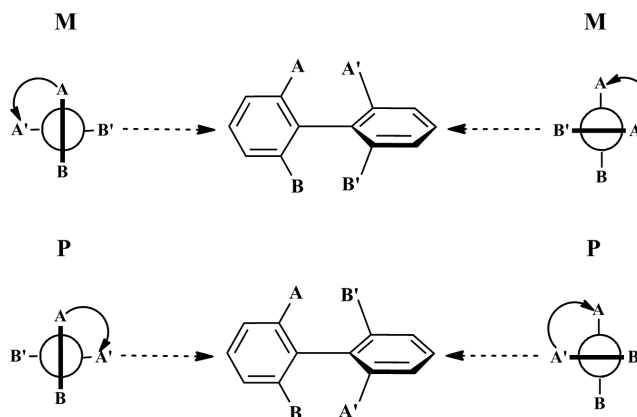


Rysunek 3. Przykłady niesymetrycznych naturalnych chiralnych osiowo związków biarylowych
 Figure 3. Selected examples of unsymmetrical naturally occurring axially chiral biaryl compounds

1. OKREŚLENIE KONFIGURACJI ABSOLUTNEJ CHIRALNYCH OSIOWO BIARYLI

Chiralne biaryle, dla których chcemy określić konfigurację absolutną to związki, które posiadają dwa (najczęściej różne) podstawniki po obu stronach osi, na przykład $A \neq B$ i $A' \neq B'$ (Schemat 1). W celu wyznaczenia konfiguracji należy w pierwszej kolejności określić, który z podstawników jest ważniejszy (A (A') lub B (B')) według reguł Cahna-Ingolda-Preloga (CIP). Ustalamy, że podstawnik A (A') jest podstawnikiem o wyższym priorytecie. Jeśli będziemy poruszać się od ważniejszego podstawnika znajdującego się najbliżej obserwatora (pierścień proksymalny) do ważniejszego podstawnika w pierścieniu dystalnym (pierścień znajdujący się dalej od obserwatora) na przykład $A \rightarrow A'$ zgodnie z kierunkiem wskazówek zegara to biaryl będzie miał konfigurację absolutną P (plus). Natomiast skręt o 90 stopni w przeciwną stronę (niezgodnie z kierunkiem wskazówek zegara) od podstawnika $A \rightarrow A'$ daje izomer o konfiguracji absolutnej M (minus) – Schemat 1. Reguły CIP w określaniu konfiguracji biaryli są złagodzone i dla chiralnych związków, w których $A = A'$ i $B = B'$ można również wyznaczyć konfigurację absolutną. W takim przypadku dla dwóch par takich samych podstawników została wprowadzona

dotatkowa zasada: grupy znajdujące się w pierścieniu proksymalnym są ważniejsze niż podstawniki w pierścieniu dystalnym [1, 2, 14].



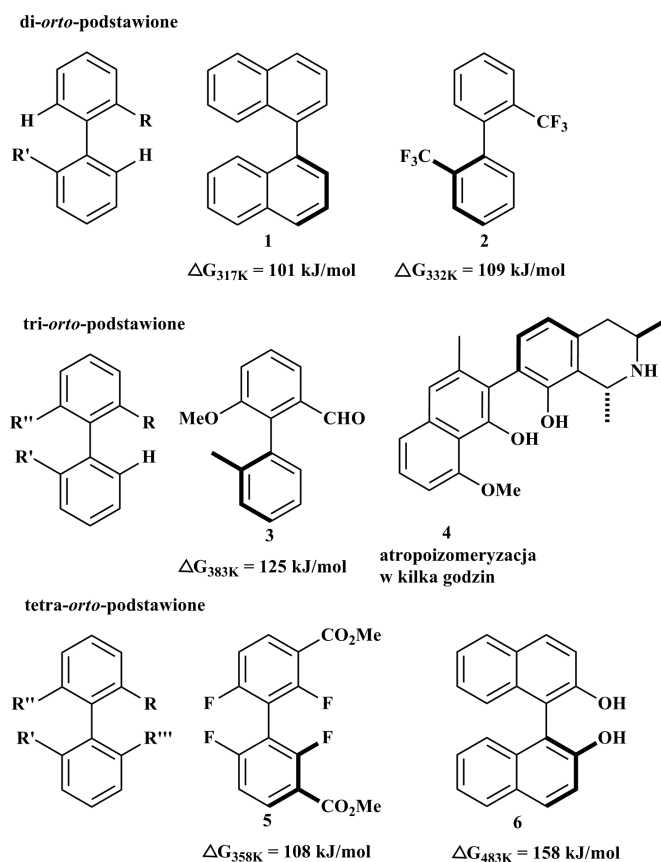
Schemat 1. Określenie konfiguracji absolutnej w chiralnych osiowo związkach biarylowych [1]
Scheme 1. Assignment of absolute configuration in chiral biaryl compounds [1]

2. PODZIAŁ CHIRALNYCH ZWIĄZKÓW BIARYLOWYCH I ICH TRWAŁOŚĆ

Generalnie chiralne biaryle możemy podzielić na biaryle mostkowane (obecność dodatkowego pierścienia mostkującego) oraz biaryle, które nie zawierają dodatkowego pierścienia, tzw. biaryle otwarto-łańcuchowe.

Warunkiem występowania atropoizomerii jest stabilność obu enancjomerycznych/diastereomerycznych form w określonej temperaturze. Najczęściej wystarczy aby średni czas życia wynosił ponad 1000 s (16,7 min), co daje minimalną barierę energetyczną (bariera energetyczna 93 kJ mol^{-1} (22 kcal mol^{-1}) w 300 K (27°C)), która jest niezbędna aby w danej temperaturze mogły współistnieć trwałe konformacyjnie izomery. Wymagana minimalna bariera energetyczna jest zależna od temperatury. W niskiej temperaturze nawet labilne konformacyjnie chiralne biaryle z małą zawadą przestrzenną można rozdzielić na dwa atropoizomery. Natomiast w wysokiej temperaturze często zachodzi proces atropoizomeryzacji (racemizacji) pomimo stabilności izomerów w temperaturze pokojowej. W przypadku niemostkowanych biaryli występowanie atropoizomerii jest uwarunkowane obecnością dużych objętościowo podstawników w pobliżu osi. Mostkowane biaryle natomiast powinny posiadać sztywne i długołańcuchowe pierścienie. W niektórych przypadkach stabilne chiralne biaryle mogą być podatne na atropoizomeryzację pod wpływem chemicznych lub fotochemicznych czynników, dlatego ważne jest właściwe przechowywanie próbki, aby nie indukować racemizacji [1].

Niemostkowane biaryle, tzw. otwarto-łańcuchowe zarówno mono- jak również większość dipodstawionych są nietrwałe w temperaturze pokojowej. Dipodstawione biaryle mogą występować jako atropoizomery w tej temperaturze tylko jeśli podstawniki znajdują się w pobliżu osi i są duże objętościowo. Na Schemacie 2 przedstawiono dwa przykłady dipodstawionych biaryli – 1,1-binaftyl (związek 1) i 2,2-bis(trifluorometylo)bifenyl (związek 2) – stabilnych w temperaturze pokojowej [15–17].



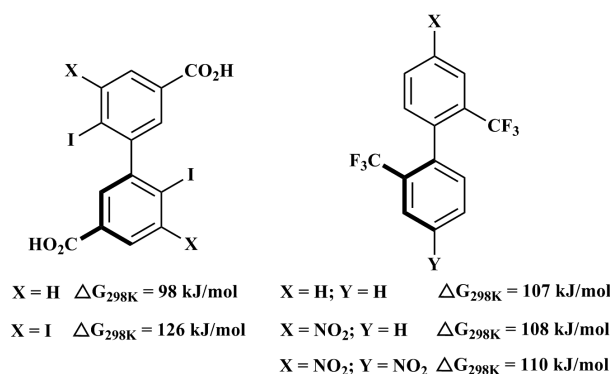
Schemat 2. Konfiguracyjnie stabilne di-, tri- i tetra-*orto*-podstawione związki biarylowe [1]

Scheme 2. Configurationally stable di-, tri- and tetra-*ortho*-substituted biaryl compounds [1]

Tri-*orto*-podstawione podobnie jak dipodstawione mogą być stabilne jeśli podstawniki są duże objętościowo. Na przykład związek 3 na Schemacie 2 może występować jako trwały chiralny osiowo izomer [18, 19]. Mniejsza zawada przestrzenna w pobliżu osi zmniejsza stabilność tripodstawionych biaryli i tak na przykład jeden z alkaloidów, związek 4, jest stabilny w temperaturze pokojowej tylko przez około

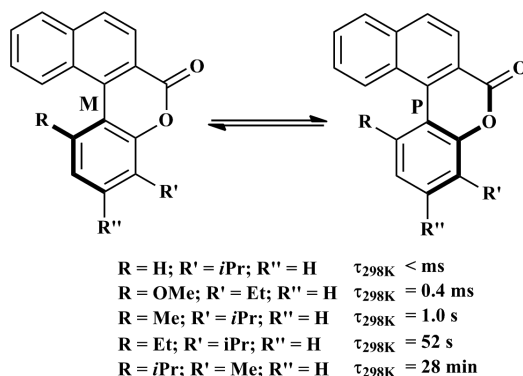
kilka godzin [20]. Szczególnie stabilne konformacyjnie są tetra-*orto*-podstawione związki biaryłowe, nawet jeśli podstawniki są małe jak na przykład w tetrafluorobifenylu – związek 5 na Schemacie 2 [21]. Zwiększenie zawady przestrzennej wpływa na zahamowanie rotacji wokół osi, a tym samym na trwałość atropoizomerów. 1,1'-(Bis-2-naftol) (związek 6) jest przykładem tetrapodstawionego biaryłu o bardzo dużej trwałości z ekstremalnie wysoką barierą rotacji ($\Delta G_{483K} = 158$ kJ/mol) [22].

Generalnie trwałość *orto*-atropoizomerów jest wynikiem sterycznych oddziaływań, które wzrastają wraz ze wzrostem promieni Van der Waalsa ($I > Br > Me > Cl > NO_2 > CO_2H > OMe > F > H$). Na zwiększenie bariery rotacji mają wpływ również podstawniki w pozycji *meta* oraz *para*, zarówno wielkość tych podstawników, jak i ich charakter chemiczny [1, 23, 24]. Na Schemacie 3 przedstawiono wpływ podstawników w pozycji *meta* i *para* na konfiguracyjną stabilność związków biaryłowych.



Schemat 3. Wpływ podstawników w pozycji *meta* i *para* na konfiguracyjną stabilność związków biaryłowych
 Scheme 3. The effect of *meta* and *para* substituents on the configurational stability of biaryl compounds

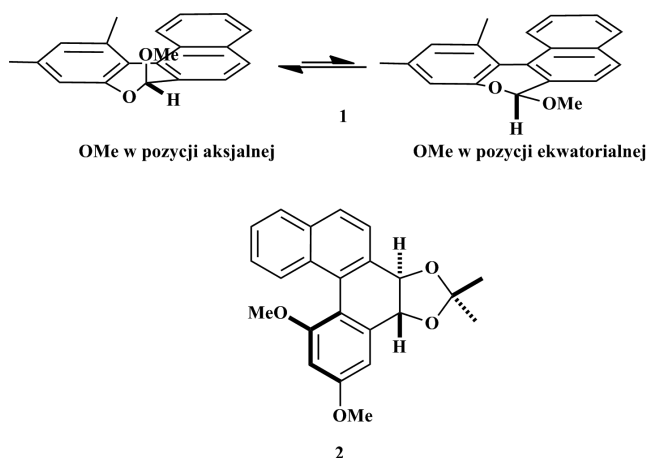
Stabilność konformacyjna mostkowanych biaryli jest uzależniona od wielkości mostka. Obecność pojedynczego atomu mostkującego (tworzenie pięciocłonowych pierścieni) nie prowadzi do stabilnych antropoizomerów w temperaturze pokojowej. Sześciocłonowy pierścień nieznacznie utrudnia obrót wokół osi, trwałość izomerów w takim przypadku zależy od wielkości podstawników w pozycji *orto*. Na przykład benzenonaftylopiranony (Schemat 4) szybko ulegają atropoizomeryzacji w temperaturze pokojowej (średni czas życia tych związków jest mniejszy od 1 min) jeśli podstawniki są małe ($R = H, OMe, Me, Et$). Natomiast duży objętościowo podstawnik izopropylowy w pozycji *orto* zwiększa stabilność atropoizomeru. Średni czas życia tego związku w 298 K wynosi 28 min [25, 26].



Schemat 4. Atropioizomeryzacja pochodnych benzenonafthopiranonu

Scheme 4. Atropisomerization of benzonaphthopyranone derivatives

W przypadku innego biarylu z sześciocłonowym pierścieniem (związek 1 na Schemacie 5) większa stabilność jednej z atropioizomerycznych form jest wynikiem przesunięcia równowagi w kierunku bardziej trwałego termodynamicznie konformeru z grupą –OMe w pozycji aksjalnej. Nadal jednak proces atropioizomeryzacji przebiega szybko i bariera rotacji jest zbyt mała, aby związek ten występował postaci dwóch antropioizomerów w temperaturze pokojowej [27, 28]. Biaryl, który zawiera dwa atomy mostkujące związek 2 na Schemacie 5 występuje jako pojedynczy diastereoizomer czyli preferowany termodynamicznie diekwatorialny konformer [29].



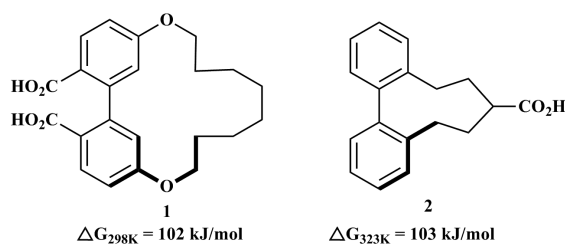
Schemat 5. Związki biarylowe z sześciocłonowym mostkiem

Scheme 5. The six-membered bridged biaryl compounds

Najtrwalsze spośród mostkowanych biaryli są związki zawierające siedmio- członowe pierścienie nawet pomimo braku dużych objętościowo podstawników w pobliżu osi. Stabilność jest porównywalna z niemostkowanymi i *orto*-podstawio-

nymi analogami [30, 31]. Bardzo często tego typu związki są stabilizowane poprzez dodatkowe wiązania wodorowe.

W przypadku biaryli o większych mostkach występowanie atropoizomerów jest możliwe dzięki geometrycznym ograniczeniom rotacji pierścieni biarylowych, obecność nawet niewielkich objętościowo zawał przestrzennych w pobliżu osi zapewnia stabilność konfiguracyjną biaryli. Związki 1 i 2 na Schemacie 6 to przykłady takich mostkowanych biaryli, które posiadając tylko dwa podstawniki obok osi są stabilne w temperaturze pokojowej [32, 33].



Schemat 6. Związki biarylowe zawierające makrocycliczne mostki
Scheme 6. Macrocyclic bridged biaryl compounds

3. SYNTEZA CHIRALNYCH OSIOWO BIARYLI

Najczęściej chiralne osiowo biaryle otrzymuje się w atroposelektywnej intra- lub intermolekularnej reakcji sprzęgania odpowiednio zmodyfikowanych fragmentów arylowych, które szczegółowo zostaną omówione w Części II. Oprócz konwencjonalnych atroposelektywnych metod syntezy biaryli stosuje się również alternatywne strategie:

1. atroposelektywną konwersję achiralnych lub konformacyjnie niestabilnych biaryli w asymetryczne produkty chiralne osiowo,
2. wyspecjalizowane metody, w których niearylowe fragmenty pierścienia aromaticznego zostają przekształcone w drugi pierścień arylowy [1].

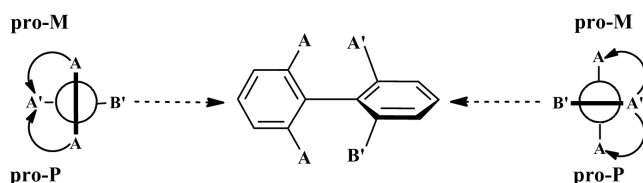
3.1. ATROPOSELEKTYWNA KONWERSJA ACHIRALNYCH I KONFORMACYJNIE NIESTABILNYCH ZWIĄZKÓW BIARYLOWYCH

Atroposelektywną konwersję przeprowadza się w reakcji desymetryzacji stabilnych, prostereogenicznych biaryli oraz z niestabilnych konformacyjnie chiralnych substratów w wyniku dynamicznego rozdziału kinetycznego mieszanin racemicznych. Z symetrycznych substratów związki chiralne uzyskuje się poprzez modyfikację prochiralnych grup w reszcie aromaticznej. Natomiast utworzenie chiralnie stabilnych biaryli z chiralnych labilnych substratów jest najczęściej wynikiem wprowadzenia dodatkowego podstawnika oraz utworzeniem lub usunięciem mostka.

Niezależnie od zastosowanej metody w efekcie końcowym otrzymuje się trwałe konformacyjnie produkty o określonej konfiguracji [1].

3.1.1. Desymetryzacja achiralnych biaryli

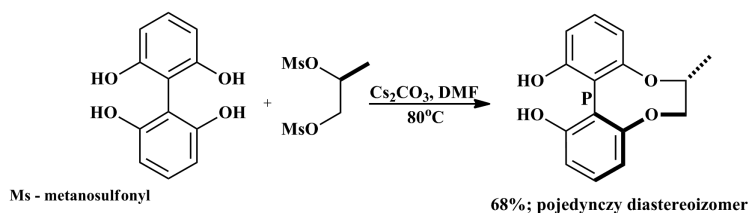
Prostereogeniczne biaryle posiadają prochiralne, czyli homotopowe podstawniki pro-M i pro-P (na Schemacie 7 podstawniki A). O podstawniku pro-M mówimy, jeśli poruszamy się od ważniejszego podstawnika w pierścieniu proksymalnym (na przykład podstawnik A') do ważniejszego podstawnika w pierścieniu dystalnym (na przykład podstawnik A) niezgodnie z kierunkiem wskazówek zegara. Natomiast w przypadku podstawnika pro-P zwrot od A' do A jest zgodny z kierunkiem wskazówek zegara.



Schemat 7. Prostereogeniczne związki biarylowe

Scheme 7. Prostereogenic biaryl compounds

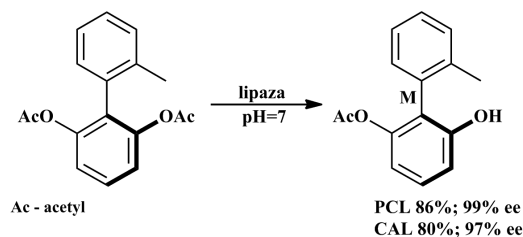
Generalnie desymetryzacja prostereogenicznych związków biarylowych przebiega dwuetapowo. W pierwszym etapie uzyskuje się achiralne biaryle w nieselektywnej reakcji sprzęgania. W następnym symetryczne związki biarylowe przekształca się w chiralne osiowo produkty w wyniku modyfikacji w reszcie aryłowej atropoenancjotopowych lub atropodiastereotopowych podstawników. Na przykład w achiralnym tetra-*ortho*-hydroksybifenylu utworzenie ośmioczłonowego dieterowego mostka prowadzi do otrzymania optycznie czystego biarylu o konfiguracji P (Schemat 8) [34]. Eteryfikacja odbywa się przy użyciu chiralnego dimetanosulfonianu.



Schemat 8. Desymetryzacja tetra-*ortho*-hydroksybifenylu

Scheme 8. Desymmetrization of tetra-*ortho*-hydroxybiphenyl

Desymetryzacja biaryli może odbywać się również poprzez reakcję enzymatyczną. Symetryczny 2,6-diacetoksy-2'-metylobiaryl w enancjoselektywnej reakcji hydrolizy jednej prochiralnej grupy (pro-P) przekształcony został w chiralny osiowo produkt o konfiguracji M z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 9) [35]. Czystość optyczną zapewnił katalizator enzymatyczny: lipaza *Candida antarctica* (CAL) lub *Pseudomonas cepacia* (PCL).

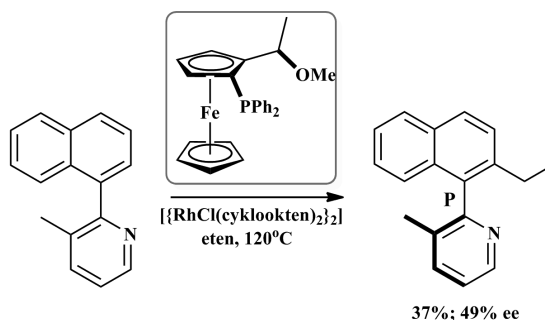


Schemat 9. Atropoenancjotopowa enzymatyczna reakcja deacylowania katalizowana lipazą PCL (*Pseudomonas cepacia*) i CAL (*Candida antarctica*)

Scheme 9. Atropoenantiotopos-differentiating enzymatic O-deacetylation using PCL (*Pseudomonas cepacia* lipase) and CAL (*Candida antarctica* lipase)

3.1.2. Modyfikacja niestabilnych chiralnych osiowo związków biarylowych

Atroposelektywna konwersja chiralnych osiowo, ale konformacyjnie niestabilnych związków biarylowych może odbyć się poprzez wprowadzenie dodatkowego podstawnika w pozycję *ortho*. Murai i współpracownicy przestawili stereoselektywną reakcję alkilowania 2-(1-naftylo)-3-metylopirydyny. Uzyskano w obecności chiralnego katalizatora biaryl z umiarkowanym 49% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 10) [36].

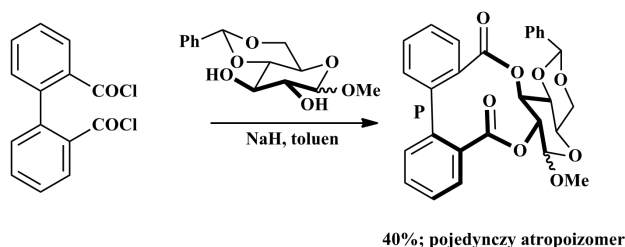


Schemat 10. Atroposelektywna reakcja *ortho* etylowania

Scheme 10. Atroposelective *ortho* ethylation

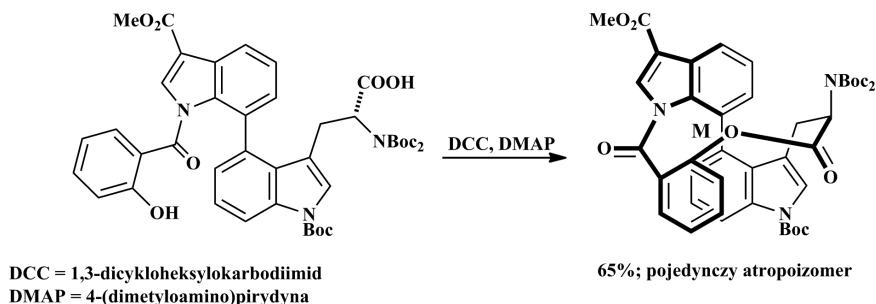
Wprowadzenie dodatkowego pierścienia w niektórych przypadkach zmniejsza możliwość obrotu wokół osi w porównaniu z układami otwartymi, dlatego jest to jedna z metod generowania trwałych osiowo biaryli z labilnych substratów. Na

przykład z racemicznej mieszaniny niestabilnych dichlorków 2,2'-dibenzoilowych w reakcji z pochodną glukopiranozy otrzymuje się optycznie czysty biarylowy produkt z cukrowym mostkiem o konfiguracji P (Schemat 11) [37].



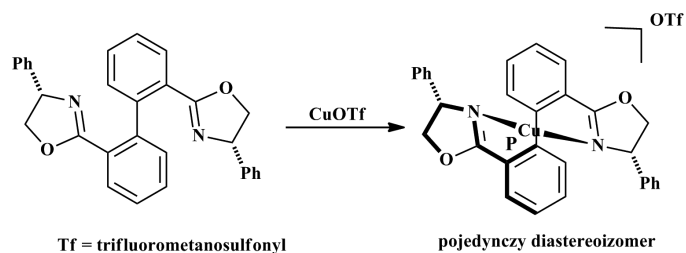
Schemat 11. Dynamiczny rozdział kinetyczny dichlorku 2,2'-dibenzoilu
Scheme 11. Dynamic kinetic resolution of 2,2'-dibenzoyl dichloride

Stosując tą metodę uzyskano naturalnie występujący produkt diazonamide A poprzez atropodiastereoselektywną makrolaktonizację. Pierścień powstał w wyniku reakcji estryfikacji grup funkcyjnych labilnego bisindolu prowadząc do pojedynczego izomeru o konfiguracji M (Schemat 12) [38]. Duży objętościowo podstawnik (grupa NBoc₂) zapewnił wyjątkową selektywność reakcji.

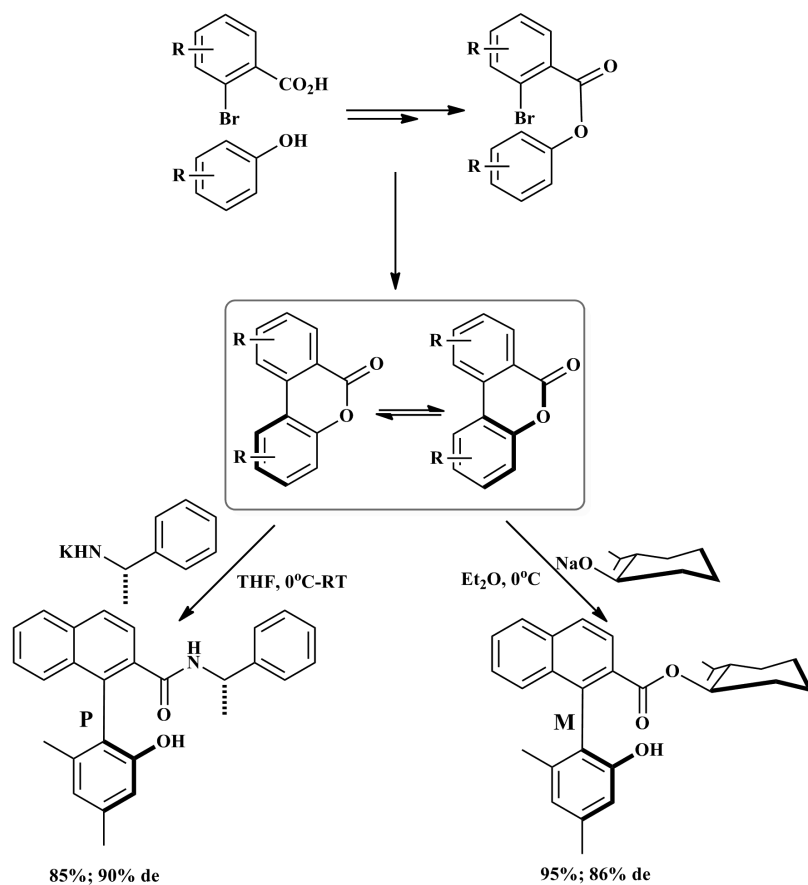


Schemat 12. Atropodiastereoselektywna synteza diazonamide A w reakcji makrolaktonizacji
Scheme 12. Atropodiastereoselective synthesis of the diazonamide A by macrolactonization

Alternatywnie rozdział kinetyczny racemicznych biaryli prowadzi się również poprzez chelatowanie metalami przejściowymi. Na przykład dodatek triflattu miedzi(I) (CuOTf) do 2,2'-bis(2-oksazolinylo)bifenylu daje pojedynczy diastereoizomer w postaci chiralnego kompleksu o konfiguracji P (Schemat 13) [39, 40].

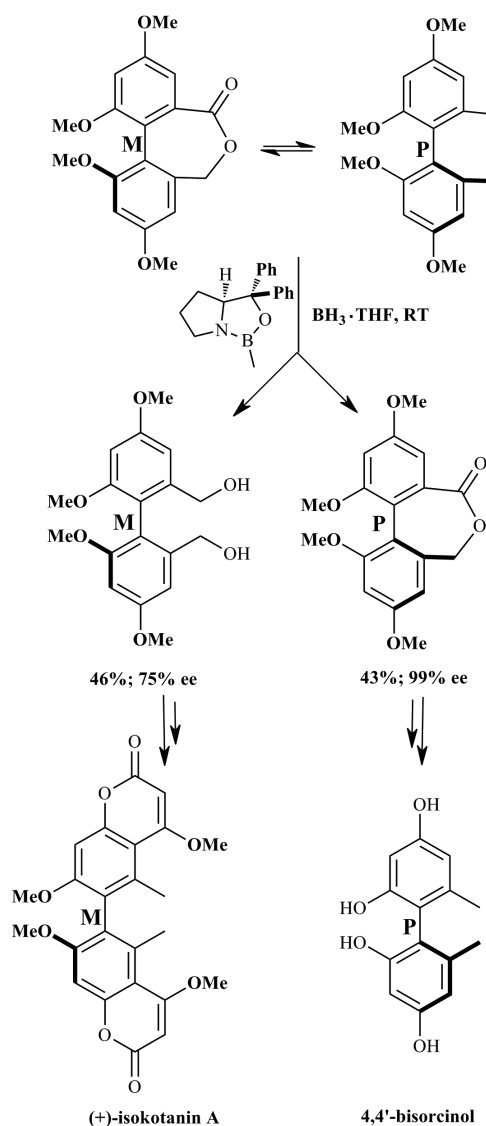


Schemat 13. Atroposelektywne mostkowanie pochodnej 2,2'-bis(2-oksazoliny)bifenylu
 Scheme 13. Atropodiastereoselective bridging of 2,2'-bis(2-oxazoliny)biphenyl derivatives



Schemat 14. Atroposelektywne otwarcie pierścienia laktonowego
 Scheme 14. Atroposelective ring opening of the lactones

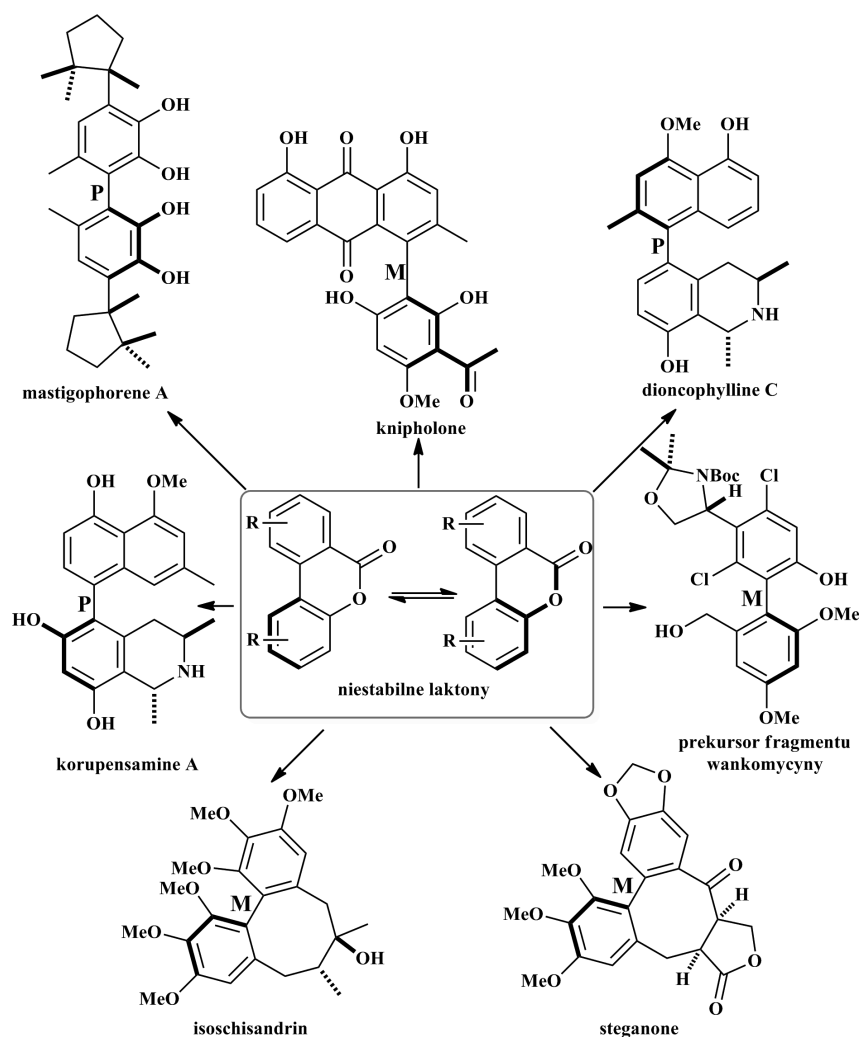
W metodzie stereoselektywnego usunięcia mostka przekształca się labilne mostkowe biaryle, najczęściej laktony, w trwale konformacyjnie otwarto-łańcuchowe produkty. Na przykład w katalizowanej palladem nioselektywnej reakcji sprzęgania, kwasu *ortho*-bromobenzoowego z fenolem otrzymane niestabilne laktony przekształcono w niemostkowane analogi w atroposelektywnej reakcji otwarcia pierścienia (Schemat 14). Otwarcie pierścienia może odbywać się przy udziale chiralnych nukleofilów: soli potasowej (*S*)-1-fenyletyloaminy oraz (*R*)-mentolanu sodu do odpowiednich amidów oraz estrów z wysoką diastereoselektywnością [41–43].



Schemat 15. Atroposelektywna synteza (P)-4,4'-bisorcinolu i (+)-isokotanin A

Scheme 15. Atropoenantioselective synthesis of (P)-4,4'-bisorcinol and (+)-isokotanin A

Wiele biaryli otrzymanych w stereoselektywnej reakcji otwierania pierścienia stanowią prekursorzy w syntezie związków naturalnych. Na przykład, stosując metodę kinetycznego rozdziału, w wyniku selektywnej reakcji redukcji racemicznego siedmioczłonowego laktonu boranem w obecności katalizatora (*S*)-CBS (okszaborolidyna) otrzymano diol o konfiguracji M i P-lakton. Uzyskany diol stanowi kluczowy reagent w syntezie (+)-isokotanin A – naturalnej bikumaryny pochodzącej z przetrwalików *Aspergillus alliaceus*. Natomiast nieprzereagowany lakton o konfiguracji P posłużył jako prekursor P-4,4'-bisorcinolu (Schemat 15) [44].

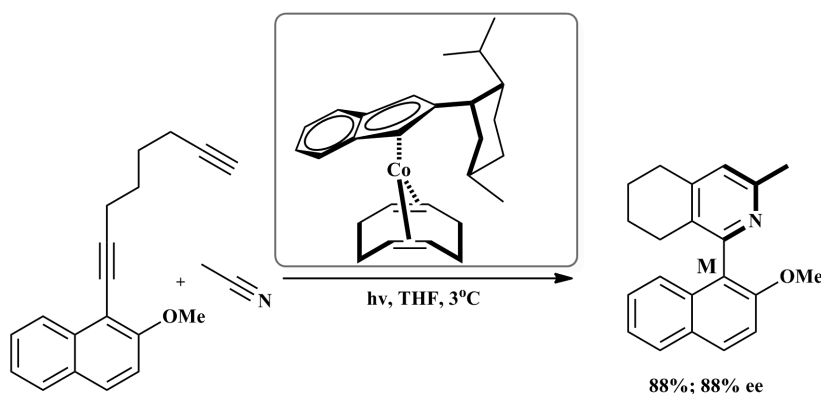


Schemat 16. Synteza chiralnych osiowo naturalnych biaryli metodą laktonową
 Scheme 16. Synthesis of axially chiral biaryl natural products by lactone method

Stosując tzw. metodę laktonową można otrzymać szereg aktywnych biologicznie związków naturalnych, takich jak: steganone [45], isoschizandrin [46], korupensamine A [47, 48], mastigophorene A [49, 50], knipholone [51, 52], dioncophylline C [53] oraz prekursor w syntezie wankomycyny [54] (Schemat 16).

3.2. OTRZYMANIE CHIRALNYCH BIARYLI W ASYMETRYCZNEJ SYNTYZIE PIERŚCIENI ARYLOWYCH

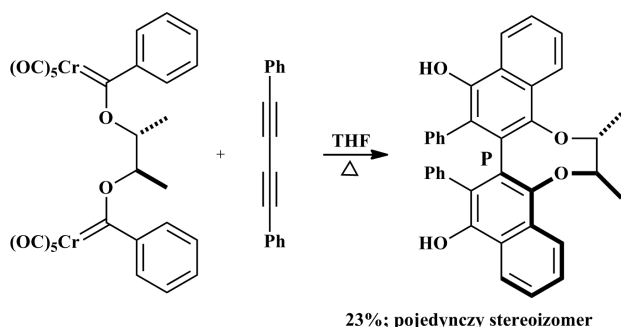
Chiralne osiowo biaryle można również otrzymać w atroposelektywnej reakcji przekształcenia alkilowego podstawnika pierścienia aromatycznego w drugi pierścień aryłowy w obecności katalizatora metaloorganicznego. Za pomocą tej metody grupa Gutnova i Hellera syntetyzowała chiralne osiowo 2-arylopirydyny w wyniku asymetrycznej [2+2+2] cykloaddycji. Do reakcji użyto 1-naftyldiynu z alkilowymi lub aryłowymi nityrylami oraz chiralny związek kobaltu jako katalizator. Otrzymano M-pirydyny z dobrą wydajnością zarówno chemiczną jak i optyczną (Schemat 17) [55].



Schemat 17. Atroposelektywna synteza 1-arylo-5,6,7,8-tetrahydroizochinoliny w asymetrycznej [2+2+2] cykloaddycji

Scheme 17. Atropoenantioselective synthesis of the 1-aryl-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines by asymmetric [2+2+2] cycloaddition

Wulff i współpracownicy przeprowadzili syntezę biaryli z wykorzystaniem kompleksów chromu (reakcja Wulffa-Dötza). W jednoetapowej reakcji karbenowych kompleksów chromu połączonych chiralnym mostkiem z pochodną buta-1,3-diynu otrzymano optycznie czysty stereoisomer o konfiguracji P (Schemat 18) [56].



Schemat 18. Synteza chiralnego osiowo biarylu w reakcji Wulffa-Dötza
 Scheme 18. Synthesis of chiral axially biaryl in Wulff-Dötz reaction

UWAGI KOŃCOWE

Atropoizomery należą do izomerów konformacyjnych, które powstają dzięki zahamowanej rotacji wokół pojedynczego wiązania w związkach biarylowych. Trwale chiralne osiowo biaryle o określonej konfiguracji występujące w przyrodzie posiadają interesujące właściwości farmakologiczne. Mają również zastosowanie jako substancje pomocnicze oraz ligandy w syntezie asymetrycznej. Szereg chiralnych czystych optycznie związków biarylowych otrzymuje się w wyspecjalizowanych atroposelektywnych metodach, na przykład w reakcjach desymetryzacji prostereogenicznych biaryli, w dynamicznym rozdziale kinetycznym niestabilnych chiralnych biaryli oraz w asymetrycznych syntezach pierścieni arylowych z fragmentów niearylowych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] G. Bringmann, A.J.P. Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5384.
- [2] M.C. Kozłowski, B.J. Morgan, E.C. Linton, *Chem Soc Rev.*, 2009, **38**, 3193.
- [3] C.H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.*, 1922, **121**, 614.
- [4] R. Kuhn, „Molekulare Asymmetrie” in *Stereochemie*, Franz-Deutike (Red.), Leipzig-Wien 1933.
- [5] G. Bringmann, T. Gulder, T.A.M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 563.
- [6] G. Bringmann, R. Seupel, D. Feineis, G. Zhang, M. Xua, J. Wuc, M. Kaiser, R. Brun, E.-J. Seo, T. Efferthf, *Fitoterapia*, 2016, **115**, 1.
- [7] G. Bringmann, A. Irmer, T. Büttner, A. Schaumlöffel, G. Zhang, R. Seupel, D. Feineis, K. Fester, *J. Nat. Prod.*, 2016, **79**, 2094.
- [8] G. Bringmann, G. Zhanga, A. Hagera, M. Moosa, A. Irmera, R. Bargoub, M. Chatterjeeb, *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 5778.
- [9] G. Bringmann, B. Hertlein-Amslinger, I. Kajahn, M. Dreyer, R. Brun, H. Moll, A. Stich, K.N. Ioset, W. Schmitz, L.H. Ngoc, *Phytochemistry*, 2011, **72**, 89.

- [10] G. Bringmann, B.K. Lombe, C. Steinert, K.N. Ioset, R. Brun, F. Turini, G. Heubl, V. Mudogo, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 11.
- [11] G. Bringmann, A. Irmer, S. Rüdener, J. Mutanyatta-Comar, R. Seupel, D. Feineis, *Tetrahedron*, 2016, **72**, 2906.
- [12] G. Bringmann, N. Manchala, T. Büttner, B. Hertlein-Amslinger, R. Seupel, *Chem. Eur. J.*, 2016, **22**, 1.
- [13] R. Seupel, B. Hertlein-Amslinger, T. Gulder, P. Stawski, M. Kaiser, R. Brun, G. Bringmann, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 6508.
- [14] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Springer-Verlag, Wien, New York 2001.
- [15] A.K. Coulter, L.M. Clemens, *J. Phys. Chem.*, 1964, **68**, 651.
- [16] A.S. Cooke, M.M. Harris, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2365.
- [17] C. Wolf, W.A. König, C. Roussel, *Liebigs Ann.*, 1995, 781.
- [18] A.I. Meyers, R. J. Himmelsbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 682.
- [19] R.W. Baker, Z. Brkic, M.V. Sargent, B.W. Skelton, A.H. White, *Aust. J. Chem.*, 2000, **53**, 925.
- [20] G. Bringmann, K. Messer, K. Wolf, J. Mühlbacher, M. Grüne, R. Brun, A.M. Louis, *Phytochemistry*, 2002, **60**, 389.
- [21] N. Hasaka, M. Okigawa, I. Kouno, N. Kawano, *Bull. Chem. Soc., Jpn.* 1982, **55**, 3828.
- [22] L. Meca, D. Řeha, Z. Havlas, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5677.
- [23] K. Mislow, M.A.W. Glass, H.B. Hopps, E. Simon, G.H.Jr. Wahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1710.
- [24] G. Bott, L.D. Field, S. Sternhell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 5618.
- [25] K. Peters, E.-M. Peters, H.G. von Schnering, G. Bringmann, T. Hartung, O. Schupp, *Z. Kristallogr.*, 1992, **202**, 271.
- [26] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, C.L.J. Ewers, B. Schöner, R. Zagst, K. Peters, H.G. von Schnering, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 225.
- [27] G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* 2000, **65**, 722.
- [28] G. Bringmann, M. Breuning, H. Endress, D. Vitt, K. Peters, E.- M. Peters, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10677.
- [29] G. Bringmann, P. A. Keller, K. Rölfing, *Synlett*, 1994, 423.
- [30] M. Hatsuda, H. Hiramatsu, S. Yamada, T. Shimizu, M. Seki, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4437.
- [31] S. Superchi, D. Casarini, A. Laurita, A. Bavoso, C. Rosini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 451.
- [32] R. Adams, N. Kornblum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 188.
- [33] K. Mislow, S. Hyden, H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 1449.
- [34] T. Harada, S. Ueda, T. Yoshida, A. Inoue, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7575.
- [35] T. Matsumoto, T. Konegawa, T. Nakamura, K. Suzuki, *Synlett*, 122, 2002.
- [36] F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2647.
- [37] G. Capozzi, C. Ciampi, G. Delogu, S. Menichetti, C. Nativi, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8787.
- [38] K.S. Feldman, K.J. Eastman, G. Lessene, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3525.
- [39] Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2681.
- [40] Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 3326.
- [41] G. Bringmann, T. Hartung, L. Göbel, O. Schupp, C.L.J. Ewers, B. Schöner, R. Zagst, K. Peters, H.G. Von Schnering, C. Burschka, *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 225.
- [42] K. Kamikawa, K. Norimura, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Organometallics*, 2003, **22**, 1038.

- [43] K. Kamikawa, M. Furusyo, T. Uno, Y. Sato, A. Konoo, G. Bringmann, M. Uemura, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3667.
- [44] G. Bringmann, J. Hinrichs, P. Henschel, J. Kraus, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1096.
- [45] H. Abe, S. Takeda, T. Fujita, K. Nishioka, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 2327.
- [46] G.A. Molander, K.M. George, L.G. Monovich, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9533.
- [47] G. Bringmann, M. Ochse, *Synlett*, 1998, 1294.
- [48] G. Bringmann, M. Ochse, R. Götz, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 2069.
- [49] G. Bringmann, J. Hinrichs, T. Pabst, P. Henschel, K. Peters, E.-M. Peters, *Synthesis*, 2001, 155.
- [50] Bringmann G., Pabst T., Henschel P., Kraus J., Peters K., Peters E.-M., D. S. Rycroft, J. Connolly, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, **9127**, 2000.
- [51] G. Bringmann, D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1687.
- [52] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B.M. Abegaz, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 5595.
- [53] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M.R. Boyd, R.J. Gulakowski, G. François, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 497.
- [54] G. Bringmann, D. Menche, J. Mühlbacher, M. Reichert, N. Saito, S.S. Pfeiffer, B.H. Lipshutz, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 2833.
- [55] A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 3795.
- [56] J. Bao, W.D. Wulff, M.J. Fumo, E.B. Grant, D.P. Heller, M.C. Whitcomb, S.-M. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2166.

Praca wpłynęła do Redakcji 4 lutego 2017