

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

ATROPOSELECTIVE SYNTHESIS OF NATURAL
AXIALLY CHIRAL BIARYL COMPOUNDS. PART II

**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. Atroposelektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja sprzęgania.
2. Atroposelektywna międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania.
 - 2.1. Międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania z chiralnym *orto* podstawnikiem
 - 2.2. Międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania z chiralną grupą opuszczającą
 - 2.3. Międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania z chiralnym związkiem kompleksowym
 - 2.4. Międzycząsteczkowa reakcja oksydacyjnego sprzęgania
 - 2.5. Międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania w neutralnych warunkach redoks

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

A direct aryl-aryl coupling reaction is the most common method for the synthesis of axially chiral biaryls. Atroposelective coupling can be accomplished by three main strategies (Scheme 1) [1, 11]:

- a) intramolecular coupling reaction between two aryl substrates by the use of the chiral tether as a source of asymmetric information (Scheme 2),
- b) intermolecular reaction of the modified aryl compounds containing a chiral auxiliary. A source of chiral information can be a planar-chiral element, the chiral leaving group, and the chiral *ortho* substituent (Scheme 12, 16, 17),
- c) intermolecular coupling in the presence of chiral additives, for example, stoichiometric or catalytic oxidation in the presence of the transition metal complexes containing chiral ligands, and the redox-neutral coupling reactions catalyzed by transition metal complexes with chiral bidentate N/P-ligands (Scheme 18, 20–22).

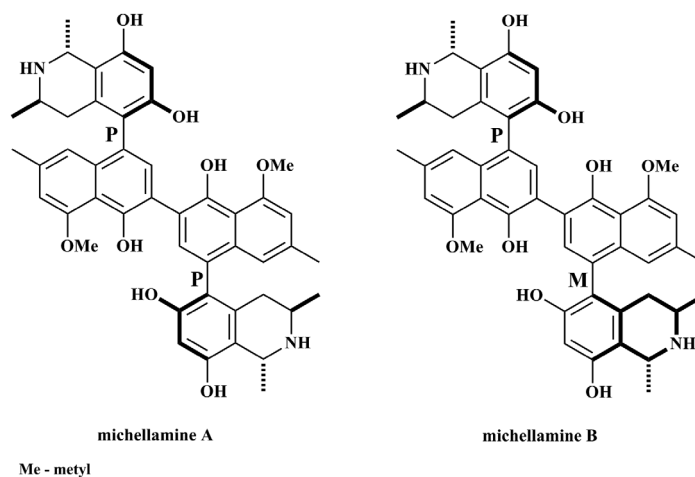
These methods have been applied in the synthesis of various biologically active compounds. For example, Lipshutz et al. obtained a fragment of the antibiotic vancomycin [15], and *O*-permethyltellimagrandin II [16]. Lin and coworkers synthesized (*P*)-kotanin [17], the natural metabolite from *Aspergillus glaucus* (Scheme 3). Waldvogel and coworkers [19] received steganacin derivative, a cytostatic drug (Scheme 5). Coleman et al. in the oxidative dimerization reaction of aryls with a chiral *ortho* substituents obtained a precursor in the synthesis of calphostin A (Scheme 8) [26]. Meyers and coworkers [27, 28] applied the Ullmann homocoupling for the synthesis of gossypol (Scheme 9). The oxidative coupling of phenols allows to obtain the natural precursor of nigerone (Scheme 13) [42]. Whereas the calphostin [18] derivative, an inhibitor of protein kinase C, was obtained by the oxidative coupling reaction (Scheme 4). The schizandrin [23] from *Schisandra chinensis* and isodiospyrin [24] from *Diospyros morrisiana* were obtained by intermolecular coupling reaction of aryl substrates with the chiral *ortho* substituents (Scheme 7).

Keywords: axially chiral biaryls, intramolecular coupling, intermolecular coupling

Słowa kluczowe: chiralne osiowo biaryle, wewnątrzcząsteczkowa reakcja sprzężenia, międzycząsteczkowa reakcja sprzężenia

WPROWADZENIE

Chiralne osiowo biaryle dzięki zahamowanej rotacji wokół pojedynczego wiązania arylo-arylowego wykazują czynność optyczną pomimo braku centrów stereogenicznych. Jest to zatem nietypowy rodzaj izomerii konformacyjnej uwarunkowany występowaniem stabilnych w temperaturze pokojowej dwóch różnych form konformacyjnych. Co ciekawe związki te o często skomplikowanej budowie z łatwością są syntetyzowane w przyrodzie. Dlatego izolowanie z materiałów biologicznych jest jedną z metod pozyskiwania chiralnych osiowo związków biarylowych szczególnie tych, które posiadają interesujące, z punktu widzenia farmakologii, właściwości takie jak: przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, przeciw pasożytnicze, przeciwnowotworowe, fitotoksyczne, cytotoksyczne, przeciwwirusowe oraz anty-HIV [1–10]. Na Rysunku 1 przedstawiono wzory dwóch dimerycznych form chiralnego biarylu – michellamine A i B – o aktywności anty-HIV [4].



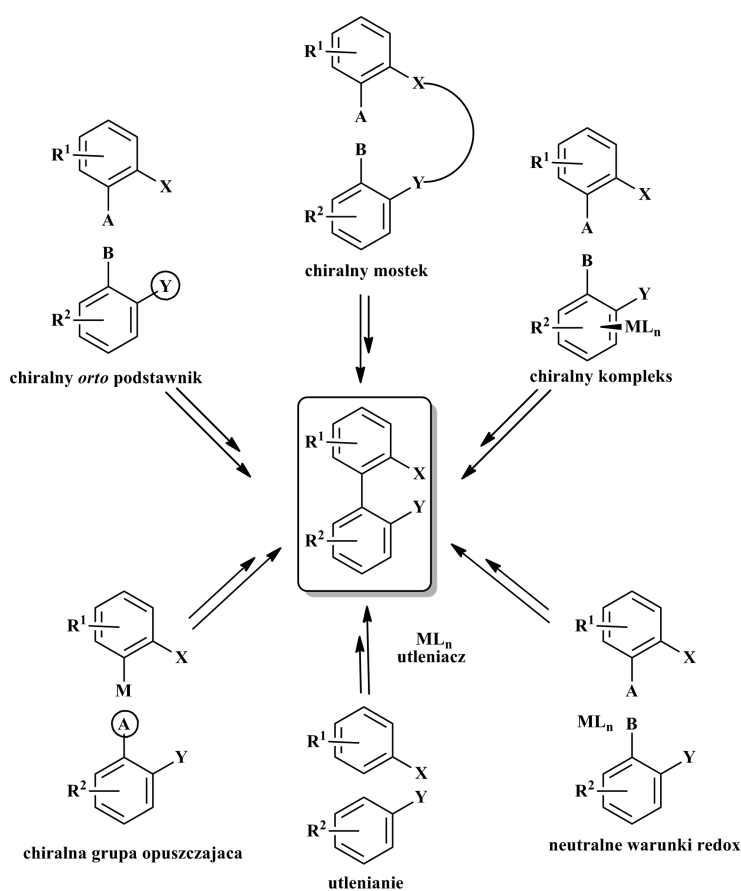
Rysunek 1. Struktura michellamine A i B
Figure 1. The structure of michellamine A and B

Alternatywną metodą pozyskiwania chiralnych osiowo biaryli aktywnych biologicznie jest asymetryczna synteza organiczna. Najczęściej przeprowadza się klasyczną atroposelektywną reakcję sprzęgania arylo-arylową inter- lub intramolekularną pomiędzy odpowiednio zmodyfikowanymi dwoma fragmentami aryłowymi. Tego typu reakcje sprzęgania mogą zostać zrealizowane według trzech głównych strategii (Schemat 1) [1, 11]:

- a) wewnątrzcząsteczkowej reakcji sprzęgania pomiędzy dwiema jednostkami aryłowymi z wykorzystaniem chiralnej „uwięzi” (mostka) jako źródła asymetrycznej informacji,
- b) międzycząsteczkowej reakcji sprzęgania zmodyfikowanych związków arylowych zawierających chiralny związek pomocniczy. Chiralne źródło infor-

macji może stanowić planarnie chiralny element (związek kompleksowy z metalami przejściowymi), chiralna grupa opuszczająca oraz chiralny podstawnik w pozycji *ortho* względem wiązania docelowego,

- c) międzycząsteczkowej reakcji sprzęgania w obecności chiralnych substancji dodatkowych. Na przykład stechiometryczne lub katalityczne reakcje utleniania w obecności metali przejściowych użytych w postaci związków kompleksowych zawierających chiralne ligandy oraz reakcje sprzęgania w neutralnych warunkach redoks z katalityczną ilością kompleksów metali przejściowych z chiralnymi dwukleszczowymi N/P-ligandami.

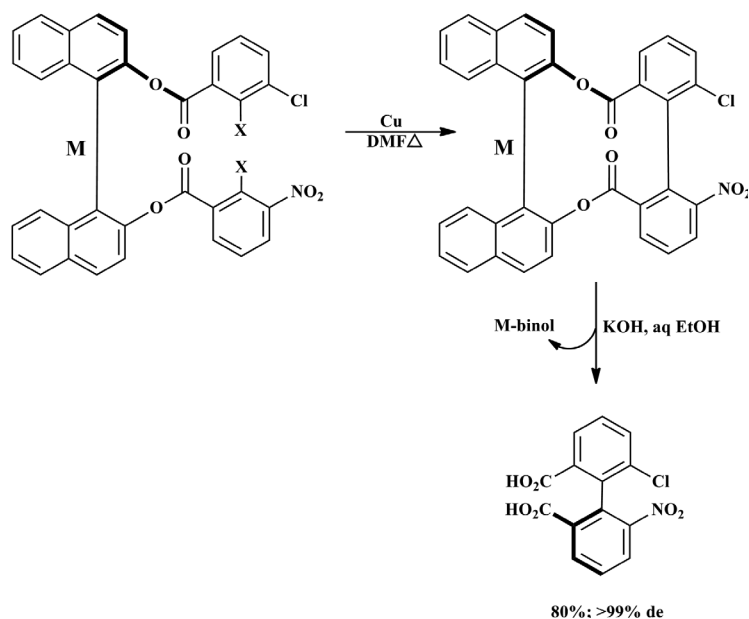


Schemat 1. Atroposelektywna synteza chiralnych osiowo biaryli [1]

Scheme 1. Atroposelective synthesis of biaryl axes [1]

1. ATROPOSELEKTYWNA WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRZĘGANIA

Wewnątrzcząsteczkowa reakcja sprzęgania dwóch jednostek aryłowych za pomocą chiralnego mostka (pętli, uwięzi) prowadzi do chiralnych, homo- lub krzyżowych produktów sprzęgania o wysokiej czystości enancjomerycznej. W etapie pierwszym tworzy się wiązanie docelowe a następnie usuwa się „uwięź”, która posłużyła jako układ pomocniczy w indukowaniu asymetrii. Po raz pierwszy wykorzystano tą metodę do otrzymania biarylu w 1980 roku [12–14]. Rolę pomocnika chiralnego pełnił 1,1'-bi(2-naftol) (binol) o konfiguracji M, który został połączony za pomocą mostka diestrowego z halogenkami aryłowymi. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aromatycznej substytucji nukleofilowej (S_N2Ar) aryłowych halogenków w obecności miedzi (kondensacja Ullmana) umożliwia utworzenie nowego wiązania C-C z jednoczesną indukcją asymetryczną. Hydroliza wiązań estrowych prowadzi do czystego optycznie biarylu z nowo powstałym wiązaniem C-C oraz do odzyskania biarylu pomocniczego (M-binolu) pełniącego kluczową rolę w generowaniu asymetrii (Schemat 2).

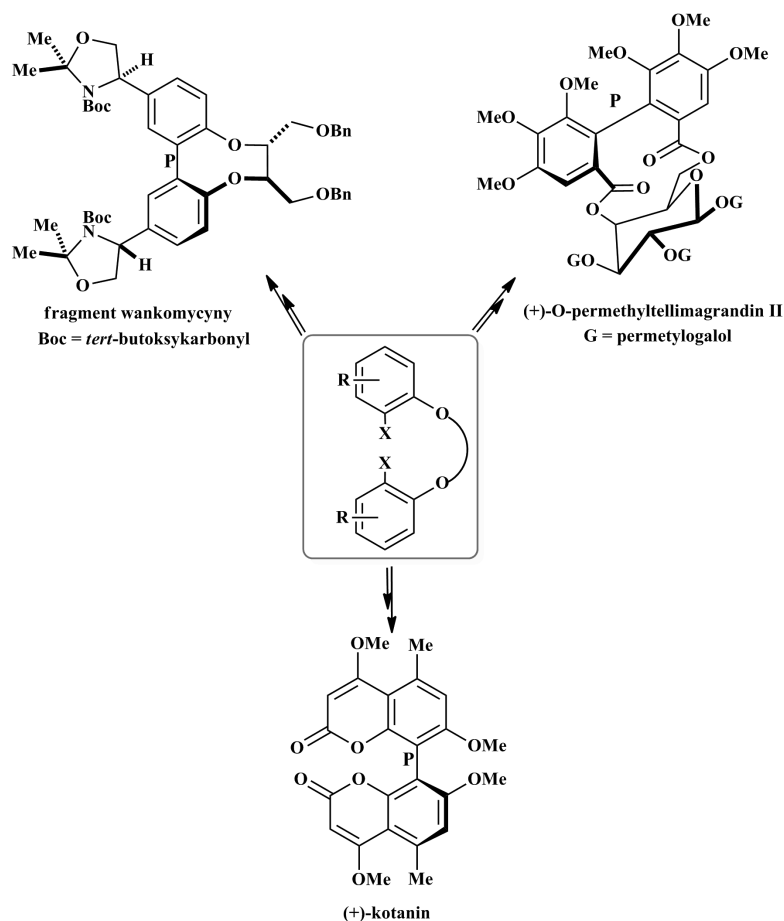


Schemat 2. Atroposelektywna synteza biaryłowych dikwasów za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji sprzęgania Ullmanna [14]

Scheme 2. Atroposelective preparation of the biaryl diacids by Ullmann coupling [14]

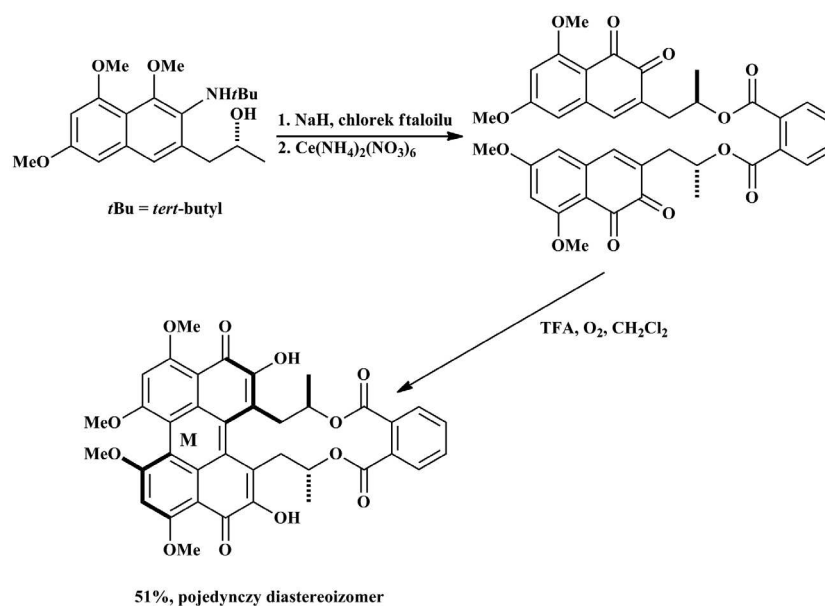
Metoda ta znalazła zastosowanie w syntezie związków biologicznie czynnych. Na przykład Lipshutz i współautorzy otrzymali fragment antybiotyku wankomycyny o konfiguracji P [15] oraz *O*-permethyltellimagrandin II [16] występujący w przy-

rodzie związków naturalny należący do polifenoli z grupy ellagitanin. Natomiast Lin i współpracownicy syntetyzowali P-kotanin [17] naturalny metabolit z *Aspergillus glaucus* o właściwościach owadobójczych (Schemat 3).



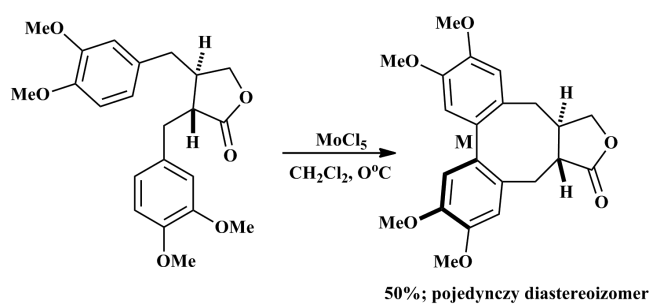
Schemat 3. Zastosowanie dieterowej chiralnej uwięzi w syntezie naturalnych związków biarylowych
Scheme 3. Use of diethers in the atroposelective synthesis of biaryl natural products

Uzyskanie optycznie czystych chiralnych osiowo biaryli w wewnątrzcząsteczkowej reakcji sprzężenia z wykorzystaniem chiralnej „uwięzi” często jest wynikiem tzw. oksydacyjnego sprzężenia. Ten typ transformacji jest bardzo atrakcyjny ze względu na użycie stabilnego i przyjaznego dla środowiska tlenu cząsteczkowego jako utleniacza. Na przykład w reakcji oksydacyjnego sprzężenia otrzymano perylenochinon – pochodną calphostin – inhibitora kinazy białkowej C [18]. W tym celu utleniono (*R,R*) bis(*orto*-naftalenochinon) syntetyzowany z mostkowanych chlorkiem ftaloilu naftalenów. Uzyskano fitoaktywny wytwarzany przez chorobotwórcze grzyby, *M*-perylenochinon w postaci pojedynczego diastereoizomeru (Schemat 4).



Schemat 4. Atropodiastereoselektywna synteza calphostin
 Scheme 4. Atropodiastereoselective synthesis of the calphostin

Atroposelektywna wewnątrzcząsteczkowa reakcja oksydacyjnego sprzężenia umożliwia także syntezę naturalnych związków należących do grupy lignanów. Waldvogel i współpracownicy [19] otrzymali jeden z lignanów, pochodną steganacyny, leku cytostaticznego, w postaci pojedynczego diastereoizomeru o konfiguracji M (Schemat 5). Zamiast tlenu w roli utleniacza zastosowano pentachlorek molibdenu.



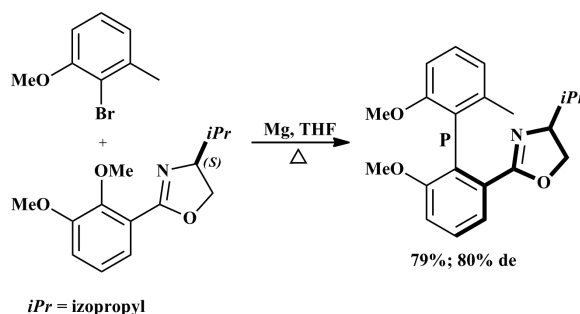
Schemat 5. Atropodiastereoselektywna synteza pochodnej steganacyny
 Scheme 5. Atropodiastereoselective synthesis of the steganacin derivative

2. ATROPOSELEKTYWNA MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRZĘGANIA

Intermolekularna reakcja jest jedną z najczęściej stosowanych metod sprzęgania w asymetrycznej syntezie chiralnych osiowo związków biarylowych. W reakcji homosprzęgania jak i sprzęgania krzyżowego z chiralną informacją znajdującą się w pobliżu osi (chiralny *orto* podstawnik, chiralna grupa opuszczająca oraz chiralny aryłowy związek kompleksowy) lub w postaci chiralnego katalizatora w układzie reakcyjnym (oksydacyjne sprzęganie i w neutralnych warunkach redoks) dostarcza atropoizomerów z wysokimi nadmiarami enancjo- i diastereomerycznymi.

2.1. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRZĘGANIA Z CHIRALNYM *ORTO* PODSTAWNIKIEM

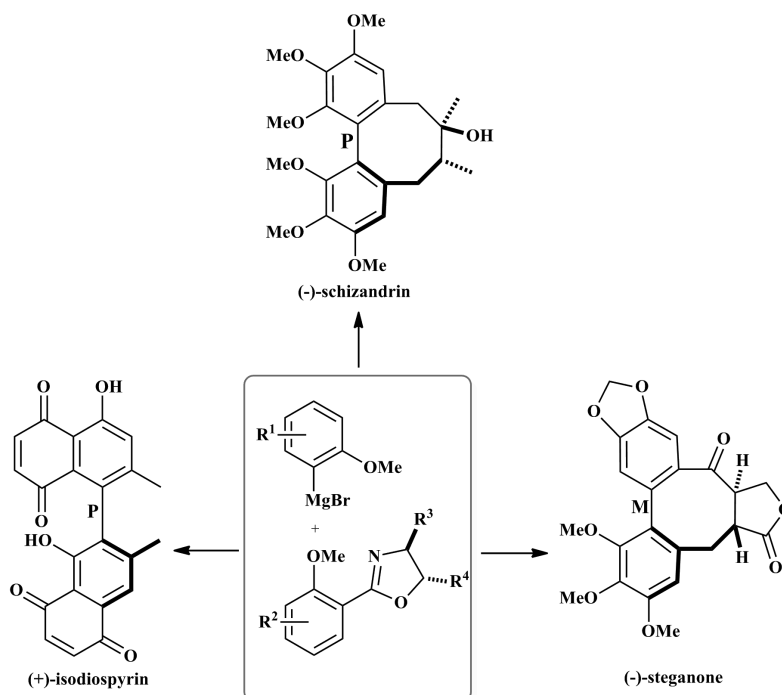
Międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania z chiralnym *orto* podstawnikiem w porównaniu z wewnątrzcząsteczkową reakcją sprzęgania nie wymaga modyfikacji chemicznej dwóch reszt aryłowych. Ponadto chiralna informacja znajduje się w pobliżu osi, w pozycji *orto* od miejsca sprzęgania. Reakcja przebiega według mechanizmu S_N2Ar . Na przykład sprzęganie chiralnego *orto*-metoksyarenu z aryłowym odczynnikiem Grignarda prowadzi do biarylu z wysoką atroposelektywnością z przewagą jednego z możliwych diastereoizomerów (Schemat 6). Znajdujący się w pozycji *orto* względem grupy metoksylowej (miejsca sprzęgania) pierścień oksazolinowy indukuje chiralność w utworzonym biarylu oraz ułatwia atak nukleofilowy poprzez stabilizację ładunku ujemnego [20–22].



Schemat 6. Synteza chiralnego osiowo bifenylu w reakcji S_N2Ar w obecności pierścienia oksazolinowego [21]
Scheme 6. Synthesis of axially chiral biphenyl by S_N2Ar reaction of oxazolinylbenzene derivative [21]

Metodę tą wykorzystano do syntezy kilku związków naturalnych oraz ich pochodnych. Niektóre z nich przedstawiono na Schemacie 7. Na przykład schizandrin [23], substancję naturalną znajdującą się w owocach *Schisandra chinensis*, stosowaną od wielu lat w medycynie chińskiej jako środek wzmacniający nerki i mózg oraz isodiospyrin [24], naturalny produkt pochodzący z rośliny *Diospyros*

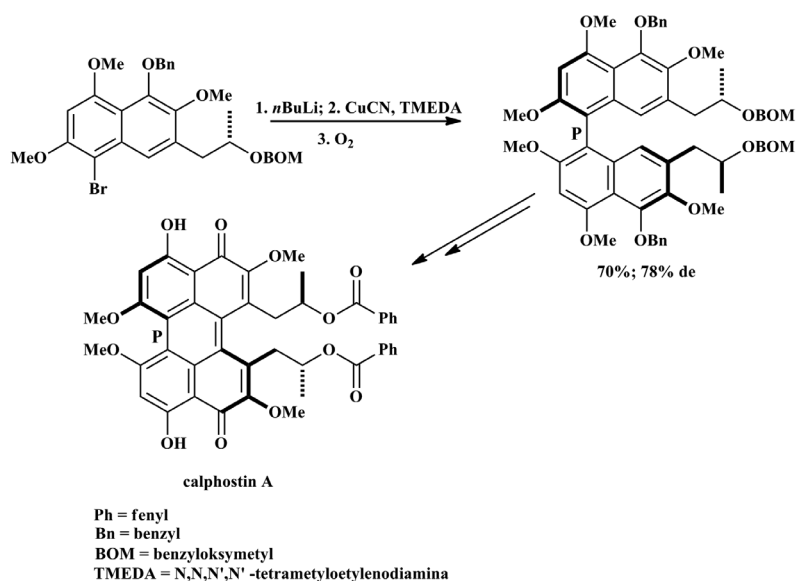
morrissiana, wykazujący działanie cytotoksyczne na linie komórek nowotworowych. Sprzężanie odpowiednich arylowych związków Grignarda i halogenków arylowych umożliwiło otrzymanie atropoizomerów o konfiguracji P, nie występujących naturalnie. W ten sam sposób otrzymano również M-steganone [25], izolowany z *Steganothaenia araliacea* wykazujący aktywność *in vivo* wobec białaczki na myszach oraz *in vitro* wobec komórek nowotworowych pochodzących z nosogardzieli.



Schemat 7. Naturalne chiralne związki biarylowe otrzymane w reakcji arylowych odczynników Grignarda i arylowych pochodnych oksazolinowych

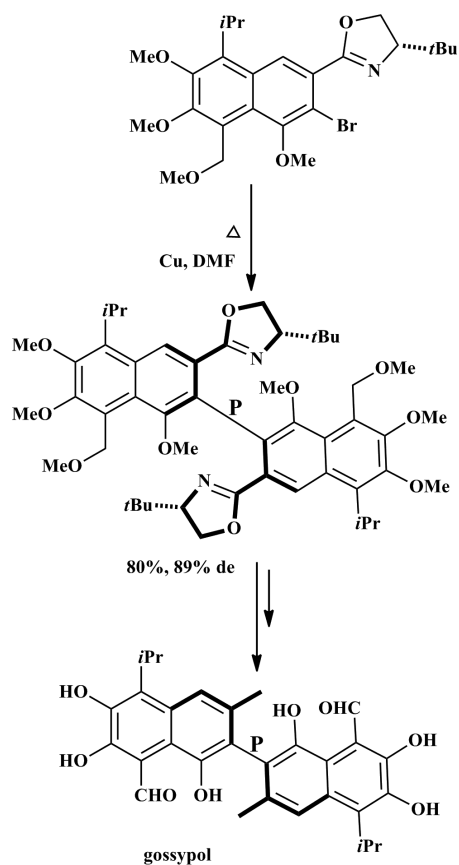
Scheme 7. Biaryl natural products prepared by nucleophilic aromatic substitution of aryl Grignard reagents on aryl oxazolines

Natomiast Coleman i współpracownicy poddali oksydacyjnej dimeryzacji pochodną naftalenu z chiralnym podstawnikiem oddalonym w pozycji *ortho* od centrum reakcji. W obecności *n*BuLi i CuCN otrzymali z dobrą wydajnością biaryl, który posłużył jako prekursor w syntezie calphostin A (Schemat 8) [26]. Podobnie jak w przypadku schizandrin oraz isodiospyrin otrzymano w przewadze izomer o konfiguracji przeciwnej niż ten występujący naturalnie.



Schemat 8. Atroposelektywna synteza calphostin A
 Scheme 8. Atroposelective synthesis of calphostin A

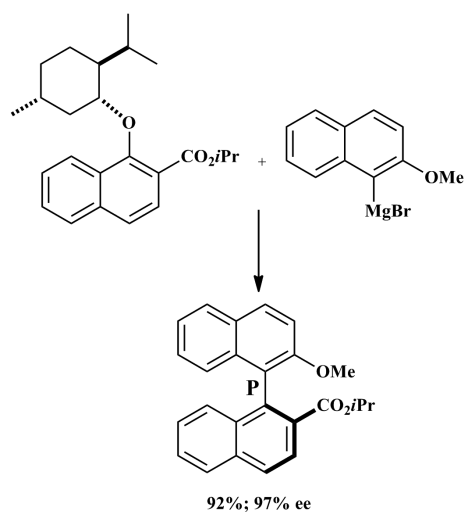
Wykorzystując reakcję homosprzęgania Ullmana, Meyers i współautorzy [27, 28] otrzymali inny związek naturalny gossypol – pigment występujący w roślinach z gatunku *Gossypium*. Zastosowali jako pomocnik chiralny *tert*-butylo-oksazolinę znajdującą się w pozycji *orto* względem wiązania docelowego uzyskując z wysoką wydajnością i 89% de biaryl, z którego otrzymano P-gossypol (Schemat 9). Związek ten wykazuje aktywność przeciwwirusową, przeciwnowotworową oraz przeciwgrzybiczą.



Schemat 9. Atroposelektywna synteza gossypolu
 Scheme 9. Atroposelective synthesis of gossypol

2.2. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRZĘGANIA Z CHIRALNĄ GRUPĄ OPUSZCZAJĄCĄ

Biaryle można również syntetyzować w reakcji substytucji nukleofilowej jednostek aryłowych z użyciem chiralnej grupy opuszczającej jako źródła informacji asymetrycznej. Generalnie sprzęga się aryłowe związki Grignarda z chiralnie zmodyfikowanymi alkoksyarenami lub sulfotlenkami aryłu. Jako chiralną grupę opuszczającą często stosuje się (*R*)-mentol. Na przykład w reakcji izopropylu 1-(*R*)-mentoksynaftaleno-2-karboksylanu z odpowiednim związkiem Grignarda otrzymano bisnaftylową pochodną z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 10) [29].

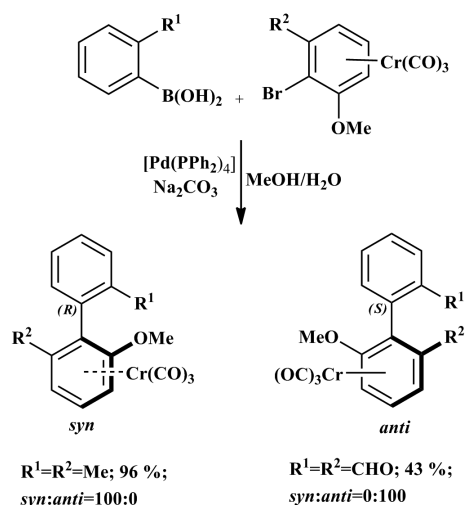


Schemat 10. Atroposelektywna synteza biarylu w reakcji S_N2Ar z chiralnie zmodyfikowanym 1-(*R*)-mentoksynaftalenem

Scheme 10. Atroposelective biaryl synthesis by S_N2Ar on the chirally modified 1-(*R*)-menthoxy naphthalene

2.3. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRZĘGANIA Z CHIRALNYM ZWIĄZKIEM KOMPLEKSOWYM

Innym sposobem utworzenia wiązania C-C w bezpośredniej atroposelektywnej syntezie jest międzycząsteczkowa reakcja sprzęgania z zastosowaniem chiralnych planarnie związków kompleksowych metali przejściowych. Unemura i współpracownicy zastosowali chiralny [(aren)Cr(CO)₃] kompleks do reakcji sprzęgania z kwasem fenyloboronowym (sprzęganie Suzuki) katalizowanej [Pd(PPh)₄]. Otrzymano biaryle *syn* lub *anti* z wysoką atropodiastereoselektywnością (Schemat 11) [30–32].



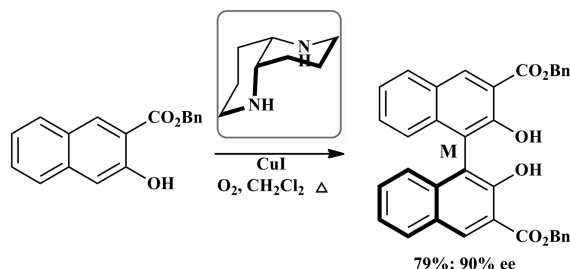
Schemat 11. Atropodistereoselektywna reakcja krzyżowego sprzężenia Suzuki kwasów fenylboronowych z chiralnym związkiem kompleksowym [(aren)Cr(CO)₃]

Scheme 11. Atropodistereoselective Suzuki coupling of the phenylboronic acids with the planar-chiral [(arene)Cr(CO)₃] complexes

Chiralny planarnie kompleks [(aren)Cr(CO)₃] został użyty do atroposelektywnej syntezy fragmentu AB wankomycyny, naturalnie występującego M-steganone oraz P-korupensamine A [33–36].

2.4. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA OKSYDACYJNEGO SPRZĘGANIA

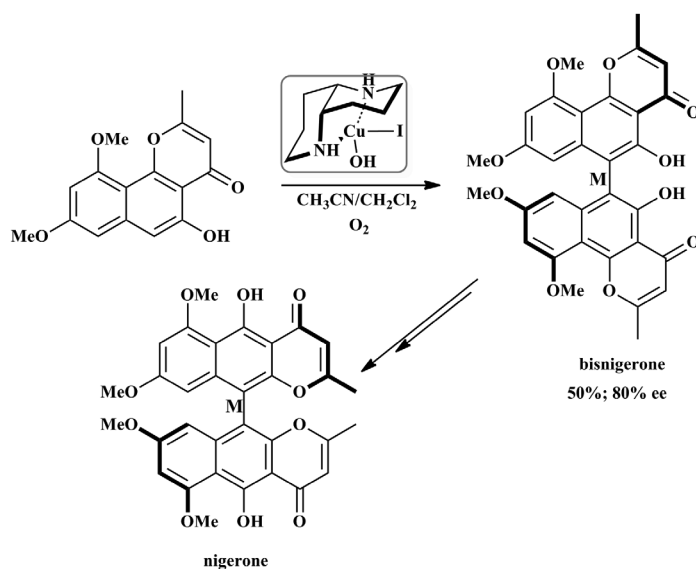
Sprzężanie oksydacyjne fenoli jest jednym z najbardziej popularnych sposobów otrzymania homogenicznych biaryli. Intermediatem w reakcji jest rodnik fenoksyloxy. Informacja asymetryczna może znajdować się w chiralnych *orto*-podstawnikach, chiralnej „uwięzi” lub w dodawanych do układu reakcyjnego chiralnych katalizatorach. Synteza biaryli opublikowana przez Kozłowski i współpracowników [37, 38] jest przykładem reakcji sprzężania, w której chiralny katalizator został wprowadzony do mieszaniny reakcyjnej. W reakcji użyto (S,S)-1,5-diazadekalinę i CuI oraz tlen jako utleniacz. W takich warunkach homosprzężanie pochodnych 2-naftolu prowadzi do produktu o konfiguracji M z dobrą wydajnością i wysokim nadmiarem enanjomerycznym (Schemat 12).



Schemat 12. Oksydacyjna reakcja homosprzęgania naftoli katalizowana miedzią w obecności chiralnej aminy i tlenu jako utleniacza

Scheme 12. Copper-catalyzed oxidative homocoupling of 2-naphthols in the presence of the chiral diamine and O₂

Katalizator miedziowy użyty przez Kozłowski i innych okazał się niezwykle skuteczny w atroposelektywnym oksydacyjnym sprzęganiu. Innym wariantem katalizatora miedziowego w sprzęganiu prostych 2-naftoli jest salenowy kompleks miedzi. Gao i współpracownicy otrzymali w obecności tego kompleksu binol z wysoką wydajnością (95%; 88% ee) [39]. W ostatnim czasie, obok katalizatorów miedziowych, stosuje się wanad oraz żelazo w oksydacyjnym sprzęganiu naftoli. Generalnie katalizatory z miedzią mogą być stosowane dla substratów ubogich w elektrony, z różnymi podstawnikami w pierścieniu arylowym. Reakcja sprzęgania 2-naftoli w obecności katalizatorów wanadowych lub żelazowych wymaga bogatych w elektrony substratów [1].



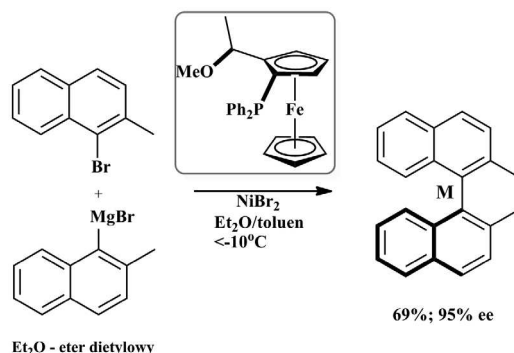
Schemat 13. Atroposelektywna synteza nigerone

Scheme 13. Atroposelective synthesis of the nigerone

Oksydacyjne sprzężanie fenoli umożliwia otrzymanie związków pośrednich w syntezie naturalnie występujących alkaloidów z rodziny *Erythrina*, pochodnych morfiny [40, 41] oraz prekursora naturalnego bisnaftylopironu – nigerone – Schemat 13 [42]. Homosprzężanie odpowiedniej pochodnej naftolu stanowi kluczowy, ze względu na stereochemię reakcji, etap syntezy perylenochinonu [43].

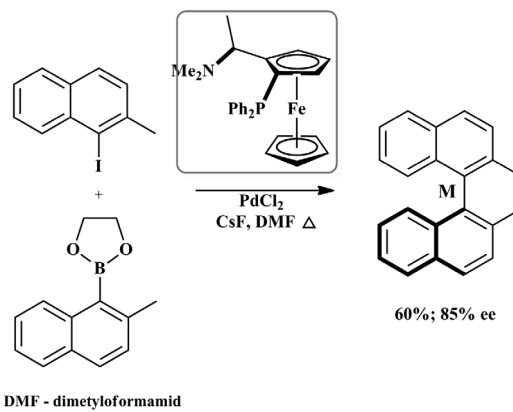
2.5. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA REAKCJA SPRĘGANIA W NEUTRALNYCH WARUNKACH REDOKS

Sprzężanie biarylowe w neutralnych warunkach redoks jest powszechnie stosowane w nieselektywnych syntezach biaryli, przede wszystkim dlatego, że reakcja przebiega w łagodnych warunkach i umożliwia otrzymanie w regioselektywnym sprzężeniu krzyżowym biaryli z dwóch różnych jednostek aromatycznych. Dodatek do układu nośnika chiralnej informacji w postaci chiralnych P,N-ligandów indukuje asymetrię, a tym samym prowadzi do atroposelektywnej reakcji sprzężania. Najczęściej reakcja przebiega pomiędzy aryłowymi halogenkami i aryłowymi związkami Grignarda w obecności kompleksów niklu (krzyżowe sprzężanie Kumada) oraz związkami boroorganicznymi i halogenkami arylu w obecności kompleksów palladu (krzyżowe sprzężanie Suzuki). Na przykład biaryl na Schemacie 14 otrzymano w reakcji sprzężania Kumady z wysokim nadmiarem enancjomerycznym w obecności ≤ 5 mol% NiBr_2 oraz chiralnej ferrocenylo-fosfiny (Schemat 14) [44, 45].

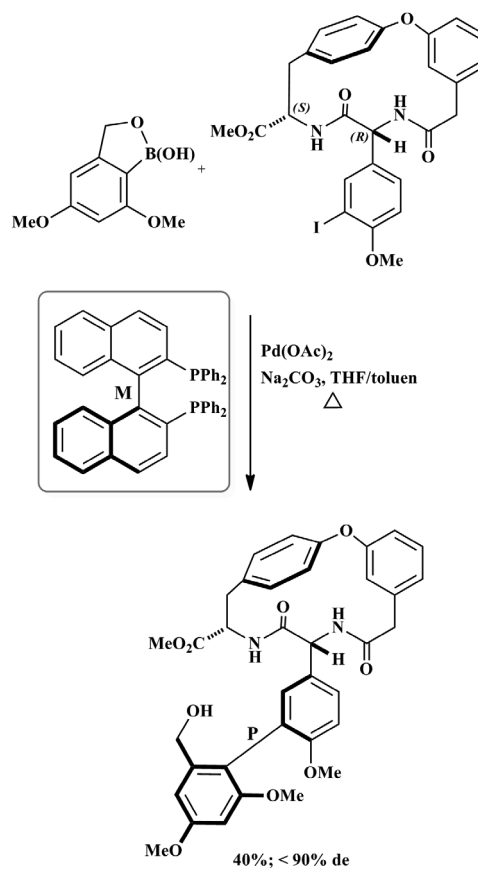


Schemat 14. Krzyżowa reakcja sprzężania Kumada katalizowana związkiem niklu
Scheme 14. Nickel-catalyzed Kumada cross-coupling

Natomiast bis-*orto*-podstawione pochodne binaftyli o wysokiej atroposelektywności uzyskano w reakcji sprzężania Suzuki cyklicznego estru kwasu aryloborowego z *orto*-podstawionym halogenkiem arylu katalizowanej PdCl_2 z chiralnym ligandem – dwukleszczową pochodną ferrocenu (Schemat 15) [46, 47].



Schemat 15. Krzyżowa reakcja sprzęgania Suzuki katalizowana związkiem palladu
Scheme 15. Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling



Schemat 16. Atroposelektywna synteza biarylowego fragmentu wankomycyny
Scheme 16. Atroposelective synthesis of the biaryl fragment of vancomycin

Asymetryczną reakcję krzyżowego sprzężenia według Suzuki wykorzystano w celu otrzymania fragmentu wankomycyny o wysokiej czystości enancjomerycznej. Reakcję przeprowadzono pomiędzy odpowiednim jodoarylem i cyklicznym kwasem borowym w obecności $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)_2$ z chiralnym ligandem M lub P-binapem [48]. W zależności od konfiguracji chiralnego modyfikatora uzyskano w przewodzie jeden z atropoizomerów (Schemat 16).

UWAGI KOŃCOWE

Atroposelektywna reakcja sprzężenia chiralnych osiowo biaryli dostarcza wiele cennych związków naturalnych w skali preparatywnej. Otrzymanie ich w dużej skali pozwala na przeprowadzenie niezbędnych testów biologicznych, które umożliwią wyjaśnienie mechanizmów działania potencjalnych leków, a tym samym ochronę przed niepożądanymi skutkami ubocznymi. Reakcja sprzężenia przebiega wewnątrz- lub międzycząsteczkowo, a źródło chiralnej informacji może być związane ze związkiem arylowym lub umieszczone w postaci katalizatora w układzie reakcyjnym.

PIŚMIENICTWO 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] G. Bringmann, T. Gulder, T.A.M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 563.
- [4] K.P. Manfredi, J. W. Blunt, J.H. Cardellina, J.B. McMahon, L.L. Pannell, G.M. Cragg, M.R. Boyd, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 3402.
- [5] G. Bringmann, G. Zhang, T. Ölschläger, A. Stich, J. Wud, M. Chatterjee, R. Brun, *Phytochemistry*, 2013, **91**, 220.
- [6] Y. Hemberger, G. Zhang, R. Brun, M. Kaiser, G. Bringmann, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 14507.
- [7] A. Cecil, K. Ohlsen, T. Menzel, P. François, J. Schrenzel, A. Fischer, K. Dörries, M. Selle, M. Lalk, J. Hantzschmann, M. Dittrich, C. Liang, J. Bernhardt, T.A. Ölschläger, G. Bringmann, H. Bruhn, M. Unger, A. Ponte-Sucre, L. Lehmann, T. Dandekar, *Int. J. Med. Microbiol.*, 2015, **305**, 96.
- [8] D.T. Tshitenge, K.N. Ioset, J.N. Lami, J. Ndelo-di-Phanzu, J.-P. Koy Sita Mufusama, G. Bringmann, *Fitoterapia*, 2016, **110**, 189.
- [9] G. Bringmann, C. Steinert, D. Feineis, V. Mudogo, J. Betzin, C. Scheller, *Phytochemistry*, 2016, **128**, 71.
- [10] G. Bringmann, G. Zhang, T. Büttner, G. Bauckmann, T. Kupfer, H. Braunschweig, R. Brun, V. Mudogo, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 916.
- [11] F. Zhou, Q. Cai, J. Beilstein, *J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 2600.
- [12] S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 3522.
- [13] S. Miyano, S. Handa, K. Shimizu, K. Tagami, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1984, **57**, 1943.
- [14] S. Miyano, H. Fukushima, S. Handa, H. Ito, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, **61**, 3249.
- [15] B.H. Lipshutz, Z.-P. Liu, F. Kayser, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5567.
- [16] B.H. Lipshutz, P. Muller, D. Leinweber, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 3677.

- [17] G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 1369.
- [18] C.A. Merlic, C.C. Aldrich, J. Albaneze-Walker, A. Saghatelian, J. Mammen, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1297.
- [19] B. Kramer, A. Averhoff, S.R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2981.
- [20] A.I. Meyers, A. Meier, D.J. Rawson, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 853.
- [21] H. Moorlag, A.I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6989.
- [22] H. Moorlag, A.I. Meyers, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 6993.
- [23] A.M. Warshawsky, A.I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8090.
- [24] R.W. Baker, S. Liu, M.V. Sargent, B.W. Skelton, A.H. White, *Chem. Commun.*, 1997, 451.
- [25] A.I. Meyers, J.R. Flisak, R.A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5446.
- [26] R.S. Coleman, E.B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 10889.
- [27] A.I. Meyers, J.J. Willemsen, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10493.
- [28] A.I. Meyers, J.J. Willemsen, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 791.
- [29] T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.*, 1990, 807.
- [30] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 1375.
- [31] K. Kamikawa, T. Watanabe, M. Uemura, *Synlett*, 1995, 1040.
- [32] Y. Tanaka, T. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett*, 2003, 519.
- [33] T. Watanabe, Y. Tanaka, R. Shoda, R. Sakamoto, K. Kamikawa, M. Uemura, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4152.
- [34] T. Watanabe, M. Shakadou, M. Uemura, *Synlett*, 2000, 1141.
- [35] T. Watanabe, M. Uemura, *Chem. Commun.*, 1998, 871.
- [36] K. Kamikawa, T. Watanabe, A. Daimon, M. Uemura, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 2325.
- [37] X. Li, J. Yang, M.C. Kozlowski, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1137.
- [38] X. Li, J.B. Hewgley, C.A. Mulrooney, J. Yang, M.C. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5500.
- [39] J. Gao, J.H. Reibenspies, A.E. Martell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 6008.
- [40] T. Pal, A. Pal, *Current Science.*, 1996, **71**, 106.
- [41] G.M. Keseru, M. Nogradi, *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman (Red.), Elsevier Science, 1998.
- [42] E.S. DiVirgilio, E.C. Dugan, C.A. Mulrooney, M.C. Kozlowski, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 385.
- [43] Mulrooney C.A., Li X., E.S. DiVirgilio, M.C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 6856.
- [44] S.L. Colletti, R.L. Halterman, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 3513.
- [45] J.M. Harris, R. McDonald, J.C. Vederas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1996, 2669.
- [46] A.N. Cammidge, K.V.L. Crepy, *Chem. Commun.*, 2000, 1723.
- [47] A.N. Cammidge, K.V.L. Crepy, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4377.
- [48] K.C. Nicolaou, H. Li, C.N.C. Boddy, J.M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.*, 1999, **5**, 2584.