

**PROLINA – POSPOLITY AMINOKWAS WYJĄTKOWY  
KATALIZATOR. CZĘŚĆ I. BIOSYNTeza PROLINY.  
WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA KONDENSACJA  
ALDOLOWA**

PROLINE AS A COMMON AMINO ACID  
AND AN EXCEPTIONAL CATALYST. PART I.  
PROLINE BIOSYNTHESIS. INTRAMOLECULAR  
ALDOL REACTION

**Marcin Wróblewski, Renata Kołodziejska,  
Renata Studzińska, Aleksandra Karczmarzka-Wódzka,  
Marcin Dramiński**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika,  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz  
e-mail: marcin.wroblewski@cm.umk.pl*

---

Spis treści  
Abstract  
Wprowadzenie  
1. Synteza i biosynteza proliny  
2. Funkcje proliny  
3. Mechanizm reakcji kondensacji aldolowej  
4. Wewnątrzcząsteczkowa kondensacja aldolowa  
Uwagi końcowe  
Piśmiennictwo cytowane

---



**Mgr Aleksandra Karczmariska-Wódzka**, ukończyła chemię na Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu. Pracę magisterską wykonała w Zakładzie Chemii Organicznej. Obecnie pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. W ramach pracy doktorskiej zajmuje się enancjoselektywną redukcją analogów nukleozydowych.



**Dr Renata Kołodziejska**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej 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 Renata Studzińska**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autorki związane są z badaniami nad syntezą zmodyfikowanych analogów nukleozydów pirymidynowych.



**Dr Marcin Wróblewski**, pracownik Katedry i Zakładu Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Zainteresowania naukowe Autora obejmują syntezę organiczną z wykorzystaniem enzymów jak również syntezę modyfikowanych nukleozydów pirymidynowych.



**Prof. dr hab. Marcin Dрамиński**, kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum. Interesuje się chemią i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych i dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

## ABSTRACT

In asymmetric synthesis of organic compounds more effective solutions are being looked for which will result in higher yield(s) of product(s) and their high enantioselectivity [1]. One of such solutions is an use of a multilevel and cheap catalyst. Proline used as a catalyst is a substance of natural origin which was synthetically obtained by Willstätter who was carrying out research on hygric acid (Scheme 1) [10]. The cells of many organisms have a suitable enzymatic system essential for proline biosynthesis [15]. So far, three proline biosynthesis pathways have been described: from glutamate (Scheme 3 and 4), ornithine (Scheme 5 and 6), and arginine (Scheme 7) [16–28]. Proline which is obtained as a result of biosynthesis or supplementation is a substrate for many proteins. Characteristic and significant content (about 23%) of this amino acid was observed in collagen. In cells proline can play an important role of osmoregulator [31–35] – a protective substance regulating the activity of such enzymes as catalase and peroxidase [36]. Proline as a secondary amine shows exceptional nucleophilicity facilitating imine and enamine formation. Used as a catalyst in aldol reaction makes with substrates like imine or enamine transition state imitating the activity of naturally occurring enzymes for this type of reaction, that is aldolases. In their research Hajos and Parrish, and Eder, Sauer and Wiechert used proline in intramolecular aldol reaction obtaining proper enones (Scheme 9) [60–62]. The process of intramolecular aldol reaction was used for a separation of racemic mixture of diketones (Scheme 10) [63, 64], cyclization of ortho-substituted aromatic aldehydes and ketones (Scheme 11) [65], synthesis of cyclic diketones (Scheme 13) [68] and domino reaction to obtain substituted cyclohexanones from beta-diketones and unsaturated ketones (Scheme 14) [69].

Keywords: proline biosynthesis, mechanism of aldol reaction, intramolecular aldol reaction

Słowa kluczowe: biosynteza proliny, mechanizm kondensacji aldolowej, wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa

---

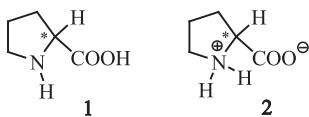
---

## WPROWADZENIE

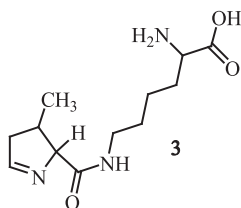
W ostatnim dziesięcioleciu zaobserwowano wzrost zainteresowania małowczątkowymi katalizatorami organicznymi – organokatalizatorami. Katalizatory tego typu ogólnie dzieli się na dwie klasy. Pierwsza z nich zawiera związki, których działanie katalityczne opiera się na tworzeniu wiązań kowalencyjnych z reagentami. W drugiej grupie znalazły się związki wykorzystujące w akcie katalitycznym wiązania wodorowe i oddziaływania jonowe. Zadaniem badaczy jest poszukiwanie takich katalizatorów spośród obu tych klas, dzięki którym będzie można otrzymywać wysokie wydajności produktów, jak również wysoką enancjoselektywność. Występująca powszechnie w organizmach żywych prolina okazała się skutecznym katalizatorem wielu typów reakcji (np.: kondensacji aldolowej, Mannicha, Michaela). Większość organokatalizatorów, w tym prolina, stanowią cząsteczki dwufunkcyjne, zawierające centra aktywne w postaci kwasu Brönsteda jak i zasady Lewisa. Takie cząsteczki aktywują zarówno donor jak i akceptor, co stanowi siłę napędową zachodzących procesów syntezy. We wszystkich reakcjach katalizowanych proliną, transfer protonu z części aminowej lub grupy karboksylowej proliny powoduje utworzenie imidu lub alkoksydu, niezbędnych do stabilizacji ładunku i utworzenia wiązania węgiel–węgiel w stanie przejściowym. Prolina stanowi wydajny, asymetryczny katalizator różnych reakcji zachodzących według mechanizmu enaminyowego, jak również iminowego [1–5].

### 1. SYNTEZA I BIOSYNTETAZ PROLINY

Spośród 21, naturalnie występujących i kodowanych przez odpowiednią trójkę zasad w DNA, aminokwasów tylko enancjomer L-proliny (**1**) posiada unikalną strukturę. Tworzy ją pięcioczłonowy pierścień piperidynowy zawierający atom azotu w postaci drugorzędowej grupy aminowej. W punkcie izoelektrycznym ( $pK_1 = 6,3$ ) prolina występuje jako jon obojnaczy (**2**) (Rys. 1). Podobną strukturę ma fragment cząsteczki pirolizyny (**3**) (Rys. 2) kodowanej przez kodon „stop” – UAG, jednak kwalifikacja pirolizyny jako 22 naturalnie występującego aminokwasu wciąż pozostaje dyskusyjna [6–8].

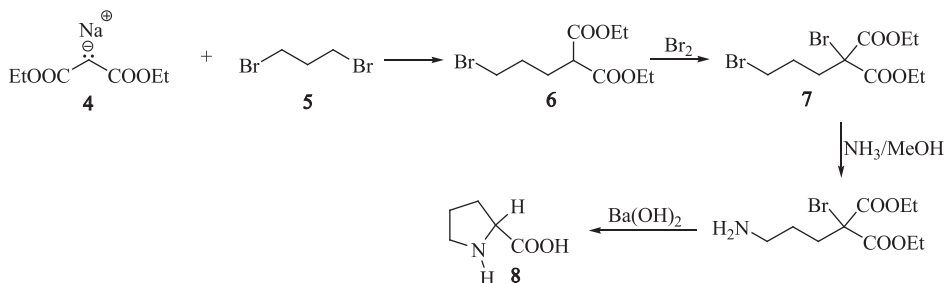


Rysunek 1. Struktura proliny  
Figure 1. Structure of proline



Rysunek 2. Struktura pirolizyny  
Figure 2. Structure of pyrrolysine

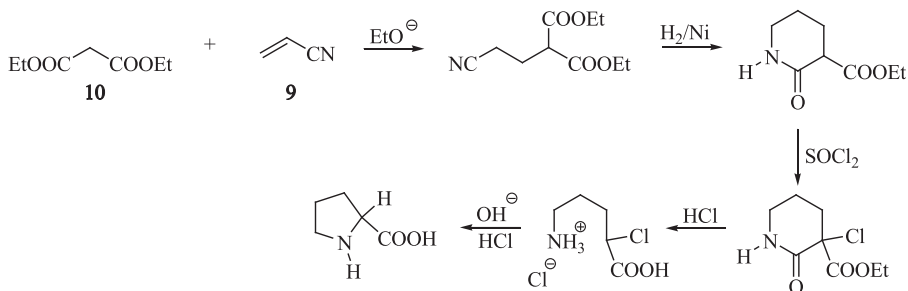
L-prolina należy również do grupy aminokwasów endogennych, których obecność w substancjach odżywczych dla organizmów nie jest niezbędna. Jest to drugi aminokwas [9], po tyrozynie, otrzymany syntetycznie. Dokonał tego Willstätter w 1900 roku. Willstättera interesowało położenie grupy karboksylowej w kwasie higrynowym, otrzymanym przez utlenienie naturalnie występujących, halucynogennych alkaloidów: higryny i kuskohigryny [10]. Opierając się na fakcie zbadanym przez Liebermana i Cybulskiego [11], że podczas suchej destylacji kwasu higrynowego wydziela się łatwo dwutlenek węgla, skłonił się do stwierdzenia obecności  $\alpha$  grupy karboksylowej w stosunku do atomu azotu pierścienia pirolidynowego. Willstätter poddał kondensacji sól sodową malonianu dietylu (4) z 1,3-dibromopropanem (5) otrzymując bromopropylomalonian dietylu (6). Następnie potraktował ten produkt bromem przekształcając go w 1,4-dibromopropylomalonian dietylu (7). Przy udziale amoniakalnego roztworu alkoholu metylowego przekształcił ester w amid, który następnie poddał zmydlaniu z wodorotlenkiem baru otrzymując kwas  $\alpha$ -pirolidynokarboksylowy (8) (Schemat 1) [9].



Schemat 1. Schemat otrzymywania kwasu  $\alpha$ -pirolidynokarboksylowego wg Willstättera  
Scheme 1. Synthesis of  $\alpha$ -pyrrolydinecarboxylic acid (according to Willstätter)

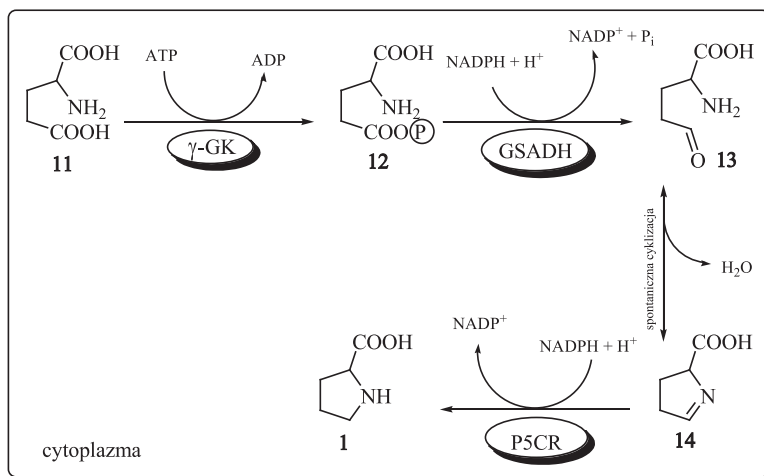
W roku 1901 Fischer, jako pierwszy, wyizolował prolinę z hydrolizatu kazeiny [12]. W 1911 roku razem z Londonem określił, że prolina jest pierwszym produktem hydrolizy białek, zarówno kwasowej (z zastosowaniem kwasu chlorowodorowego), jak i enzymatycznej (z zastosowaniem soków trawiennych). Fischer, również jako pierwszy zasugerował używanie nazwy prolina dla określenia kwasu  $\alpha$ -pirolidynokarboksylowego [13]. Racemiczną prolinę otrzymywano w latach

czterdziestych dwudziestego wieku wykorzystując reakcję addycji Michaela akrylonitrylu (**9**) do malonianu dietylu (**10**) (Schemat 2) [8].



Schemat 2. Schemat syntezy proliny w reakcji addycji Michaela  
Scheme 2. Michael addition reaction for the synthesis of proline

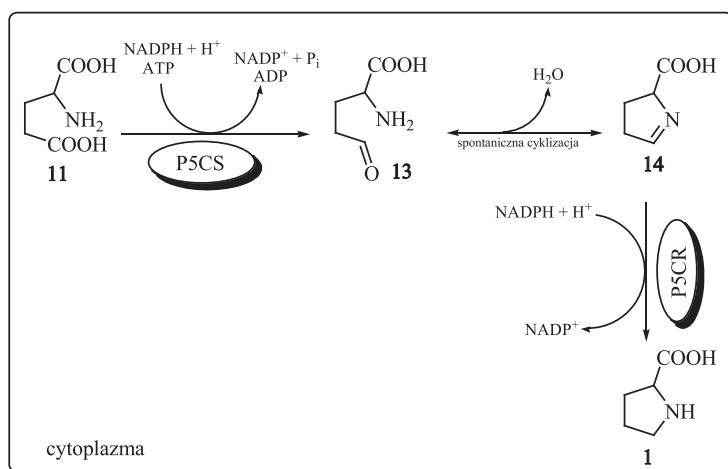
Komórki różnych organizmów posiadają szlaki enzymatyczne pozwalające zarówno na biosyntezę proliny, jak również jej katabolizm. W zależności od rodzaju organizmu odkryto trzy szlaki metaboliczne. Organizmy odżywiające się cudzożywnie (m.in. ludzie, zwierzęta) dostarczają wraz z pożywieniem odpowiednie ilości tego aminokwasu. Tym samym, przy odpowiedniej suplementacji, nie występuje konieczność wykorzystywania szlaków metabolicznych do biosyntezy proliny jako substratu do biosyntezy białek [14, 15]. Dotychczas opisane trzy szlaki biosyntezy proliny opierają się na trzech substratach: kwasie glutaminowym, ornitynie i argininie. W 1987 roku Leisinger w swojej pracy opisał szlak biosyntezy proliny u bakterii wykorzystujący kwas glutaminowy (**11**). Pierwszy etap biosyntezy proliny obejmuje fosforylację grupy  $\gamma$ -karboksylowej przy udziale kinazy  $\gamma$ -glutaminianowej ( $\gamma$ -GK, EC 2.7.2.11) do  $\gamma$ -fosforanu kwasu glutaminowego ( $\gamma$ -GP, **12**). Następnie produkt ten ulega redukcji do  $\gamma$ -semialdehydu kwasu glutaminowego (GSA, **13**) przy udziale dehydrogenazy  $\gamma$ -semialdehydu kwasu glutaminowego (GSADH, EC 1.2.1.41). GSA spontanicznie cyklizuje do pirolino-5-karboksyylanu (P5C, **14**), który dalej przy udziale reduktazy pirolino-5-karboksylianowej (P5CR, EC 1.5.1.2) zostaje przekształcony do L-proliny (**1**) (Schemat 3) [16, 17].



Schemat 3. Szlak glutaminianowy syntezy proliny w komórkach bakterii i drożdży  
 Scheme 3. Proline biosynthesis pathway from glutamate in bacteria and yeasts

Dehydrogenaza  $\gamma$ -semialdehydu kwasu glutaminowego, kinaza  $\gamma$ -glutamina-nowa i reduktaza pirolino-5-karboksylanowa kodowane są przez trzy geny: odpowiednio *proA*, *proB* i *proC* wyizolowane po raz pierwszy z mutantów *Escherichia coli* [17].

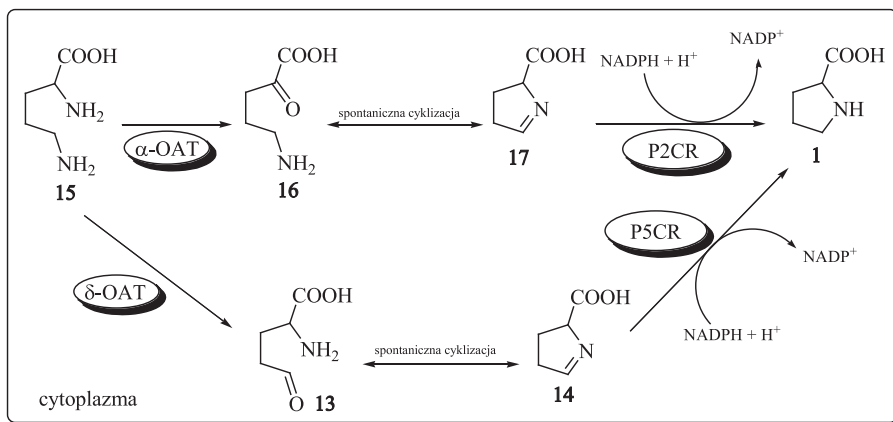
Prace Stewarta z 1981 roku oraz Hu i in. z 1992 roku pokazały różnice w syntezie proliny w komórkach roślin w porównaniu do komórek bakterii i drożdży. Badania wykazały istnienie u roślin dwufunkcyjnego enzymu, syntetazy pirolino-5-karboksylanowej (P5CS), skupiającego aktywność kinazy  $\gamma$ -GK i dehydrogenazy GSADH (Schemat 4) [18, 19].



Schemat 4. Szlak glutaminianowy syntezy proliny w komórkach roślinnych  
 Scheme 4. Proline biosynthesis pathway from glutamate in plant

Gen kodujący P5CS, który został wyizolowany z fasoli *Vigna aconitifolia* [19] oraz rzodkiewnika pospolitego *Arabidopsis thaliana* [19, 20] zawiera dwie domeny białkowe P5CS1 i P5CS2 analogiczne z białkami *proB*, *proA* bakterii *E. coli*. Turchetto-Zolet i in. [21] zbadali i opisali sekwencje genów, odpowiedzialnych za powstawanie tego kluczowego enzymu w biosyntezie proliny, dla wielu różnych gatunków roślin m.in.: *Schizolobium parahyba*, *Bombacopsis quinata*, *Ceiba pentandra* (Puchowiec pięciopęcikowy), *Cedrela odorata* (Cedrówka wonna). Biosynteza proliny odbywa się w cytoplazmie lub w plastydach; w przypadku roślin zielonych są to chloroplasty [22, 23].

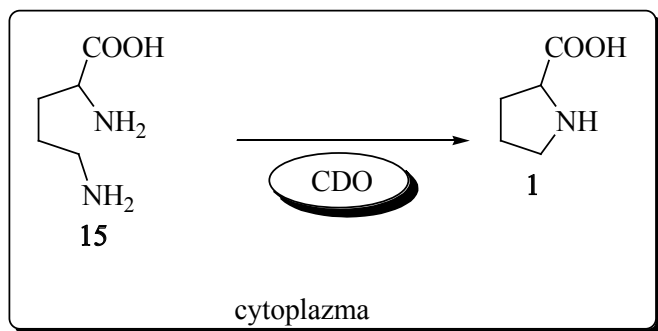
Rośliny wykorzystują do syntezy proliny również drugi szlak oparty na ornitynie, której przemiana w prolinę odbywać się może w dwojaki sposób. Pierwszy polega na transaminacji grupy  $\alpha$ -aminowej z ornityny (**15**) w obecności  $\alpha$ -aminotransferazy ornitynowej ( $\alpha$ -OAT) dając w produktach kwas  $\alpha$ -okso- $\delta$ -aminowalerianowy (**16**). Kwas ten ulega spontanicznej cyklizacji do pirolino-2-karboksyłanu (P2C, **17**), który po reakcji redukcji przy udziale reduktazy pirolino-2-karboksyłanowej (P2CR), przekształcony zostaje do L-proliny. Alternatywna transaminacja grupy  $\delta$ -aminowej przy udziale  $\delta$ -aminotransferazy ornitynowej ( $\delta$ -OAT) przekształca ornitynę w GSA (**13**). GSA jako jeden z substratów w szlaku glutaminianowym zostaje przekształcony również do L-proliny (Schemat 5) [16, 24].



Schemat 5. Dwie drogi szlaku ornitynowego syntezy proliny  
Scheme 5. Two routes of proline biosynthesis pathway from ornithine

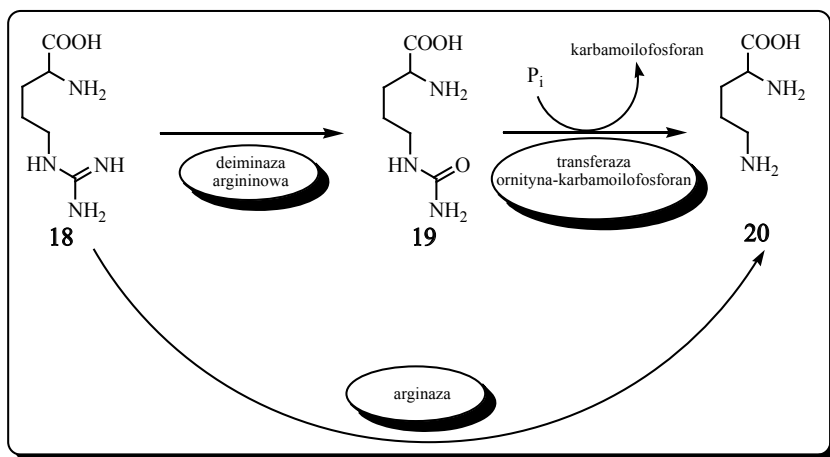
Procesy, w których ornityna jest prekursorem proliny, odkryto również w komórkach: pierwotniaka *Tetrahymena pyriformis* [25], HeLa wywodzących się z komórek raka szyjki macicy [26]. W komórkach laseczki *Clostridium sticklandii* zaobserwowano przemianę ornityny bezpośrednio w prolinę, przy udziale enzymu cyklodeaminazy ornitynowej (CDO, EC 4.3.1.12) (Schemat 6) [27].





Schemat 6. Bezpośrednia przemiana ornityny w prolinę u *C. sticklandii*  
 Scheme 6. Direct synthesis of proline from ornithine

Trzeci rodzaj przemian zachodzących w komórkach, prowadzący do otrzymania proliny, polega na biochemicznym przekształceniu cząsteczek aminokwasu argininy (18). Istnieje kilka sposobów przemiany argininy w prolinę. Jeden z nich polega na wykorzystaniu deiminazy argininowej (EC 3.5.3.6), która przekształca ją w cytrulinę (19). Cytrulina w reakcji z nieorganicznym fosforanem daje w produktach karbamoilofosforan i ornitynę (20) [27].



Schemat 7. Przemiana argininy w komórkach  
 Scheme 7. Transformation of arginine in cell

W komórkach bakterii *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* oraz w komórkach grzybów *Aspergillus nidulans*, *Saccharomyces cerevisiae* i *Neurospora crassa* arginina (18) przy udziale arginazy (EC 3.5.3.1) ulega biotransformacji bezpośrednio do ornityny (20) (Schemat 7). Następnie ornityna zostaje włączona w szlak przemian prowadzący do proliny (szlak ornitynowy). U wymienionych bakterii i grzybów, arginina, a nie kwas glutaminowy jest kluczowym substratem do syntezy proliny [28].

## 2. FUNKCJE PROLINY

Wysoka zawartość proliny występuje w głównym białku tkanki łącznej – kolagenie. Charakterystyczną cechą struktury kolagenu jest występowanie triad aminokwasowych zawierających glicynę oraz dwa inne aminokwasy w układzie -Gly-X-Y-. Aminokwas X to najczęściej prolina, natomiast Y to 4-hydroksyprolina. Występowanie regularnie powtarzających się triad wpływa na przyjmowanie ściśle określonej konformacji kolagenu, gdzie trzy cząsteczki tworzą tropokolagen w strukturze  $\alpha$ -helisy. Należy zwrócić uwagę na fakt, że 4-hydroksyprolina powstaje z proliny w enzymatycznym procesie posttranslacyjnym do cząsteczki kolagenu. Na różnorodność typów kolagenu ma wpływ częstość występowania proliny w pozycji X i Y, oraz 4-hydroksyproliny w pozycji Y triad aminokwasowych. Zawartość proliny i 4-hydroksyproliny w kolagenie oscyluje na poziomie 23% [29, 30].

W komórkach roślin, bakterii, protistów i grzybów prolina nagromadza się w cytoplazmie i pełni funkcje osmoregulatora. Charakter osmoregulacyjny przejawia się u roślin podczas stresu osmotycznego, jakim jest susza lub wysokie zasolenie wód i gleby. Aminokwas ten również pełni rolę regulatora zmian środowiskowych, typu: niska temperatura, promieniowanie UV, występowanie metali ciężkich (kadm) i patogenów roślinnych (wirusy, bakterie), stres metaboliczny związany ze zmianami zawartości składników odżywczych [17, 31–35]. Prolina pełni też funkcje ochronne w komórkach, przejawiające się poprzez regulację aktywności enzymów, do których należą katalaza, peroksydaza czy oksydaza polifenolowa [36]. Znaczącą rolę aminokwas ten pełni jako składnik nektaru kwiatowego. Badania wykazały, że nektar zawierający wysokie stężenie proliny (2 mM) był bardziej atrakcyjny dla pszczół. Pszczoły wykorzystują prolinę jako substrat bioenergetyczny w początkowej fazie lotu [37]. Pomimo odkrycia licznych, metabolicznych i regulatorowych funkcji proliny w organizmach ludzi, zwierząt, roślin, grzybów i bakterii, dotychczas nie poznano szczegółowo mechanizmów jej działania [38].

## 3. MECHANIZM REAKCJI KONDENSACJI ALDOLOWEJ

Jedną z ważniejszych reakcji syntezy wiązania C–C jest kondensacja aldolowa. Jest to reakcja pomiędzy wygenerowanym w układzie enolem lub enolanem (donorem) a cząsteczką elektrofilową (akceptorem) z utworzeniem aldolu [8, 39–58].

W organizmie żywym tego typu reakcje z utworzeniem wiązania C–C są przeprowadzane w obecności biokatalizatora. W reakcji enzymatycznej aldolazy synergicznie aktywują oba reagenty: donor i akceptor. Dodatkowo stereogeniczna struktura białka katalitycznego zapewnia kontrolę stereochemiczną reakcji poprzez odpowiednią orientację przestrzenną substratów. Znanych jest około 30 aldolaz, które ze względu na mechanizm reakcji można najogólniej podzielić na dwie klasy: aldolazy typu I i aldolazy typu II.

Aldolazy typu I katalizują reakcję kondensacji aldolowej poprzez utworzenie enaminowego produktu pośredniego. Kluczowy związek przejściowy – zasada Schiffa – powstaje w reakcji enolizującego związku karbonyłowego z lizyną, która znajduje się w centrum aktywnym aldolazy. Atak cząsteczki elektrofilowej na tak zaktywowany donor (enamina) prowadzi do powstania iminy, która hydrolizując uwalnia ketodiol [48, 54, 55].

Natomiast aldolazy typu II posiadają w centrum aktywnym kofaktor cynkowy. W procesie katalitycznym jon cynku wiąże się z cząsteczką donora tworząc przejściowy związek kompleksowy. Utworzony enolan jest podatny na atak cząsteczki elektrofilowej. Ostatecznie jak w przypadku aldolazy typu I, tworzy się ketodiol [48, 54, 55].

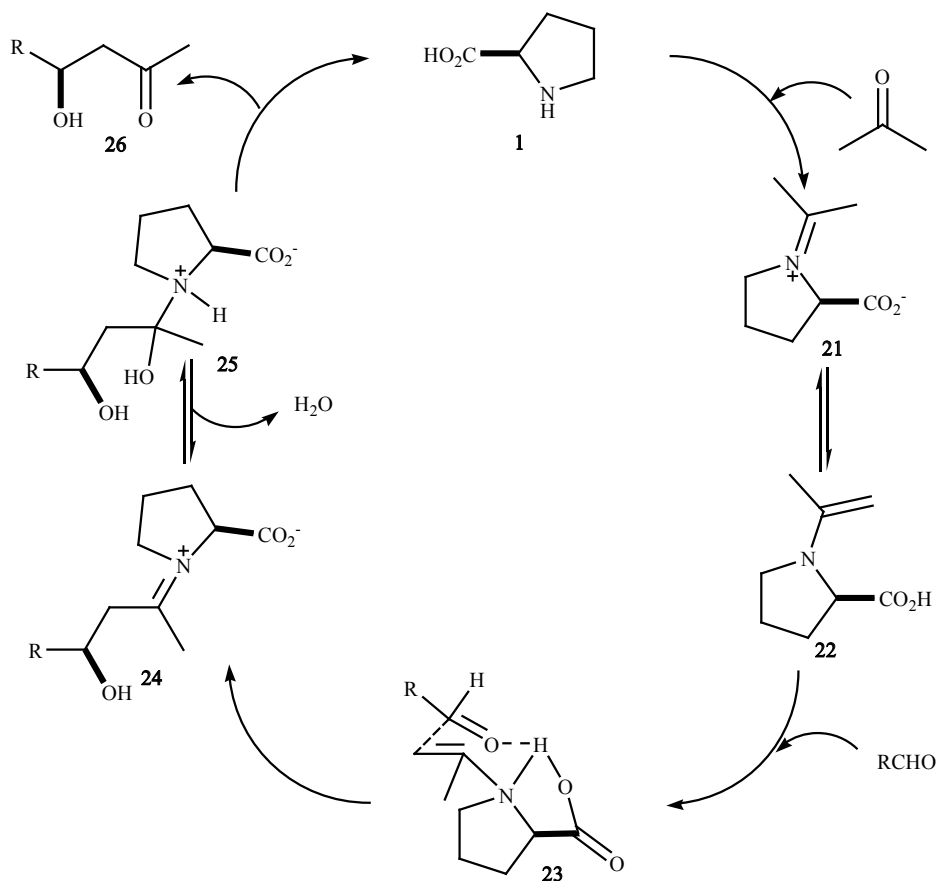
Aldolazy zarówno typu I jak i typu II skutecznie katalizują enancjoselektywną reakcję syntezy wiązania C–C w układzie fizjologicznym, nie mają jednak zastosowania w warunkach laboratoryjnych. W celu przeprowadzenia stereoselektywnej kondensacji aldolowej w laboratorium wykorzystuje się małe cząsteczki organiczne, które swoją budową imitują centra aktywne katalizatorów białkowych.

Aldolazy typu II jako pierwsze udało się zastąpić katalizatorami metaloorganicznymi. Do najczęściej stosowanych metaloorganicznych związków kompleksowych należą cząsteczki zawierające jony cynku, baru i lantanowców.

Jednym z przykładów katalizatora działającego jak aldolazy typu I jest prolina tzw. mikroaldolaza typu I. W porównaniu z innymi aminokwasami prolina jako amina II rzędowa wykazuje wyjątkową nukleofilowość, która ułatwia formowanie imin i enamin.

W reakcji kondensacji aldolowej prolina synergicznie aktywuje substraty karbonyłowe (donor i akceptor), tworząc w kluczowym etapie enaminę jako produkt przejściowy (Schemat 8).

Kataliza mikroenzymem (**1**) rozpoczyna się od ataku grupy aminowej L-proliny na atom węgla grupy karbonyłowej ketonu (aceton). Dehydratacja otrzymanego połączenia prowadzi do jonu iminowego (**21**). Jon iminowy ulega deprotonacji, co powoduje utworzenie enaminy (**22**). Następny etap jest wynikiem reakcji pomiędzy elektrofilem a enaminą z utworzeniem wiązania C–C (**23**). Na tym etapie istotną rolę odgrywa grupa karboksylowa proliny. Grupa karboksylowa ułatwia aminokatalizę działając jako kokatalizator typu kwas Brönsteda przez protonowanie akceptorowej grupy karbonyłowej aldehydu. W wyniku ataku lica *re* aldehydu na lico *si* (*E*)-enaminy powstaje produkt pośredni o strukturze odpowiadającej konformacji krzesłowej cykloheksanu. Dwustopniowa hydroliza produktów pośrednich (**23** i **25**) umożliwia otrzymanie aldolu (**26**) i zregenerowanego katalizatora (**1**). W reakcji kondensacji katalizowanej L-proliną preferencyjnie otrzymuje się aldol o konfiguracji *anti* [43, 45, 47–58].

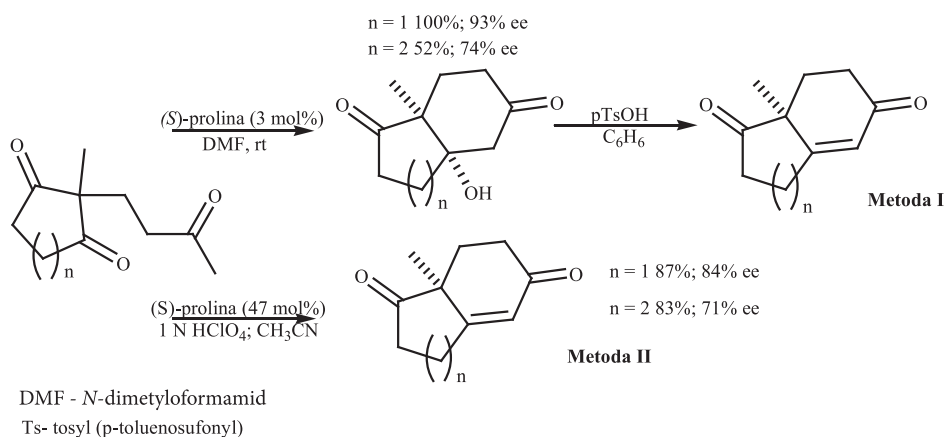


Schemat 8. Mechanizm kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną

Scheme 8. Mechanism of proline-catalyzed aldol reaction

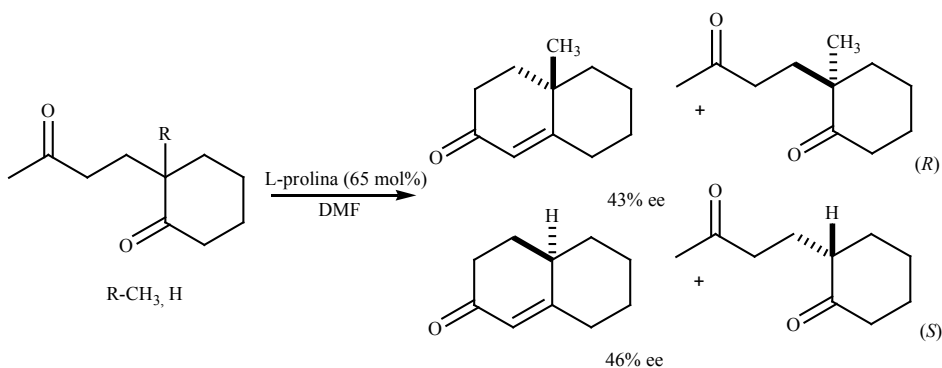
#### 4. WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA REAKCJA ALDOLOWA

W latach siedemdziesiątych po raz pierwszy L-prolina została użyta jako katalizator w wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert [59–61]. W dwóch niezależnych ośrodkach w wyniku kondensacji triketonów, otrzymano enony z wysokim nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 9). Metoda II przez wiele lat była stosowana w przemyśle, w syntezie bicyklicznych ketoli i  $\alpha$ -,  $\beta$ -nienasyconych ketonów.



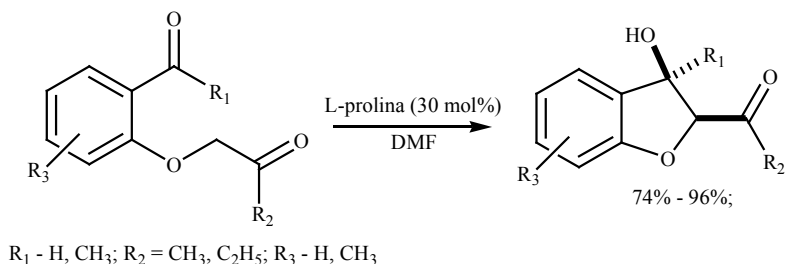
Schemat 9. Wewnętrzcząsteczkowa kondensacja aldolowa Hajos-Parrish-Ender-Sauer-Wiechert  
 Scheme 9. Hajos-Parrish-Ender-Sauer-Wiechert intramolecular aldol reaction

Innym przykładem wewnętrzcząsteczkowej reakcji katalizowanej L-proliną jest reakcja rozdziału kinetycznego mieszaniny racemicznej diketonów. W zależności od zastosowanych warunków i struktury substratów, obok cyklicznego aldolu, otrzymano czyste optycznie diketony o konfiguracji *R* lub *S* (Schemat 10) [62, 63].



Schemat 10. Rozdział kinetyczny mieszaniny racemicznej diketonów  
 Scheme 10. Kinetic separation of racemic mixture of diketones

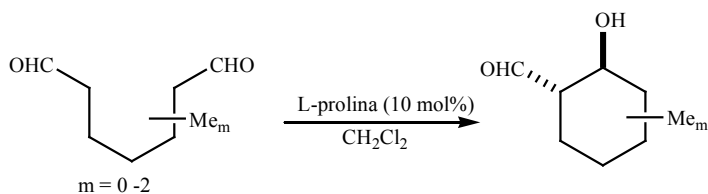
L-prolina umożliwia przeprowadzenie reakcji cyklizacji *orto*-podstawionych aromatycznych aldehydów lub ketonów, prowadząc do otrzymania chiralnych 2,3-dihydro-3-hydroksybenzofuranów. Reakcja charakteryzuje się wysoką diastereoselektywnością. W wyniku reakcji uzyskuje się w przewadze *cis*-izomer (dr = (93:7) – (>99:1)). Czystość optyczna otrzymanych aldoli wynosiła 76–87% ee (Schemat 11) [64].



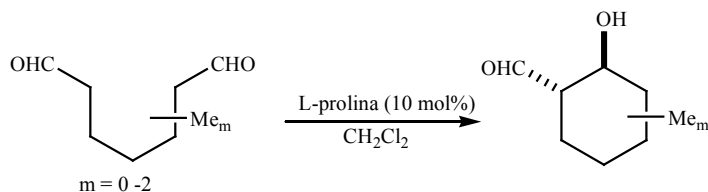
Schemat 11. Cyklizacja orto-podstawionych związków dikarbonylowych  
 Scheme 11. Cyclization of ortho-substituted dicarbonyl compounds

Obecność dwóch grup karbonylowych w cząsteczce umożliwia przeprowadzenie wewnątrzcząsteczkowej aldolizacji enolego. Na przykład w reakcji alifatycznych związków dikarbonylowych otrzymano *anti* pochodne cykloheksanolu o wysokiej czystości optycznej (Tab. 1) [65].

Tabela 1. Cykloaldolizacja enolego związków dikarbonylowych  
 Table 1. Enolexo cyclo-aldolization of dicarbonyl compounds

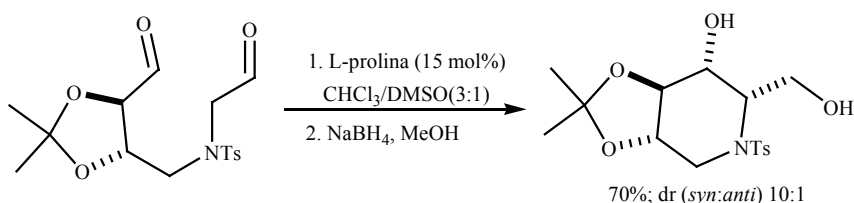


Numer	Produkty	Wydajność (%)	dr (%)	ee (%)
1		95	10:1	99
2		74	>20:1	98
3		75	>20:1	97



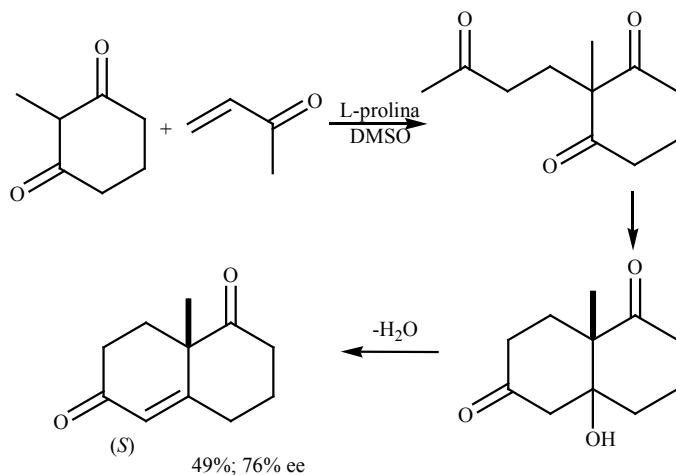
Numer	Produkty	Wydajność (%)	dr (%)	ee (%)
4		76	22:5:5:1	75,89,95,8
5		88	1:1	99
6		92	2:1	99

Natomiast w reakcji dialdehydów pochodnych kwasu winowego wewnątrzcząsteczkowa 6-enolegzo cykloaldolizacja prowadzi do powstania imino cukru o przeciwnej konfiguracji *syn* (dr > 10:1) (Schemat 12) [46].



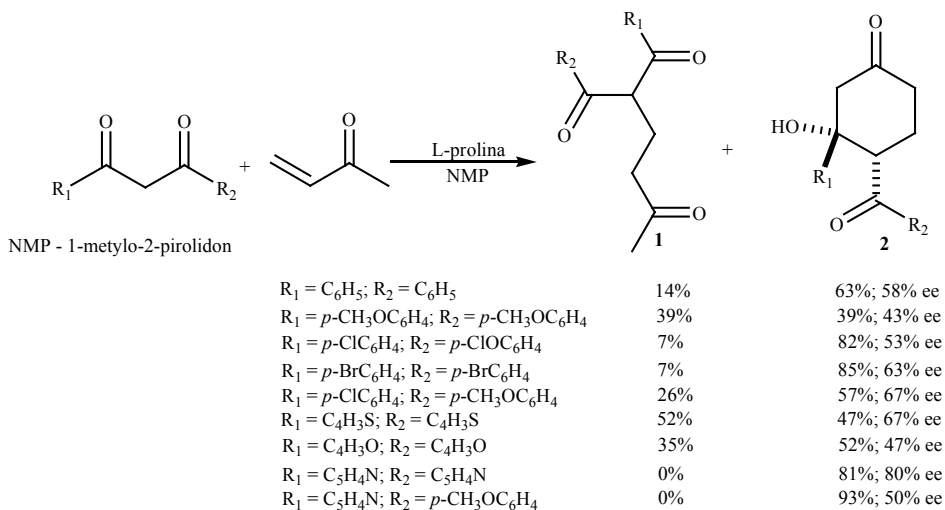
Schemat 12. 6-enolegzo cykloaldolizacja pochodnych kwasu winowego  
 Scheme 12. 6-enolexo cyclo-aldolization of tartaric acid derivatives

Cykliczne diketony można zsyntetyzować w dwuetapowej reakcji aldolowej. W pierwszym etapie otrzymuje się triketony z cykloalkano-1,3-dionów i but-1-en-3-onu, które w następnym etapie ulegają wewnątrzcząsteczkowej reakcji cyklizacji (Schemat 13) [67].



Schemat 13. Dwuetapowa synteza związków dikarbonylowych

Scheme 13. Two-step synthesis of dicarbonyl compounds



Schemat 14. Dwuetapowa synteza pochodnych cykloheksanonu

Scheme 14. Two-step synthesis of cyclohexanone derivatives

W reakcji aldolowej domino Michaela otrzymuje się podstawione cykloheksanony. W obecności L-proliny  $\beta$ -diketony reagują z but-1-en-3-onem dając triketony (Schemat 14, związek 1), które cyklizują do chiralnych 3-hydroksycykloheksanów (Schemat 14, związek 2) [68].



## UWAGI KOŃCOWE

Prolina to aminokwas występujący powszechnie w organizmach flory i fauny. Powszechność proliny związana jest z różnorodnością szlaków jej biosyntezy. Wieloletnie badania pokazują wiele właściwości proliny m.in. budulcowe, ochronne, regulacyjne i energetyczne. Dzięki specyficznej budowie, z powodzeniem zastępuje enzymy z klasy aldolaz. Odkrycie jej katalitycznych właściwości spowodowało lawinowe badania nad ich wykorzystaniem do syntezy wiązania węgiel-węgiel w reakcji wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej. Reakcje te charakteryzują się wysoką stereoselektywnością. Otrzymane z dużymi wydajnościami produkty charakteryzują się wysoką czystością optyczną.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] P. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 5138.
- [2] A. Erkkilä, I. Majander, P. Pihko, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5416.
- [3] P. Ha-Yeon Cheong, C. Legault, J. Um, N. Çelebi-Ölçüm, K. Houk, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 5042.
- [4] S. Mukherjee, J. Woon Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471.
- [5] A. Doyle, E. Jacobsen, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5713.
- [6] G. Drewa, T. Ferenc, *Genetyka medyczna. Podręcznik dla studentów*, Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 2011.
- [7] S. Lehmann, D. Funck, L. Szbados, D. Rentsch, *Amino acids*, 2010, **39**, 949.
- [8] S. Panday, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1817.
- [9] H. Vickery, C. Schmidt, *Chem. Rev.*, 1931, **9**, 169.
- [10] R. Willstätter, *Ber.*, 1900, **33**, 1160.
- [11] C. Liebermann, G. Cybulski, *Ber.*, 1895, 28, 578.
- [12] E. Fischer, *Z. Physiol. Chem.*, 1901, 33, 151.
- [13] E. Fischer, U. Suzuki, *Ber.*, 1904, 37, 2842.
- [14] T. Wyse, C. Netto, *Metab. Brain Dis.*, 2011, 26, 159.
- [15] A. Beaudet, W. Sly, D. Valle, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, McGraw-Hill, New York, 2001.
- [16] A. Jaiswal, N. Singh, G. Shekhawat, M. Aktar, J. Jaiswal, *Int. Trans. Appl. Sci.*, 2010, **2**, 651.
- [17] M. Trovato, R. Mattioli, P. Costantino, *Rend. Lincei*, 2008, **19**, 325.
- [18] L. Paleg, D. Aspinall, *Physiology and Biochemistry of Drought Resistance in Plants*, Academic Press, Sydney, 1981.
- [19] C. Hu, A. Delauney, D. Verma, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, **89**, 9354.
- [20] P. Verslues, S. Sharma, *The Arabidopsis Book*, 2010, **8**, e0140.
- [21] A. Zurchetto-Zolet, M. Margis-Pinheiro, R. Margis, *Mol. Genet. Genomics*, 2009, **281**, 87.
- [22] N. Verbruggen, C. Hermans, *Amino Acids*, 2008, **35**, 753.
- [23] E. Sanchez, L. Lopez-Lefebvre, P. Garcia, R. Rivero, J. Ruiz, L. Romero, *J. Plant. Physiol.*, 2001, **158**, 593.
- [24] M. Graupner, R. White, *J. Bacteriol.*, 2001, **183**, 5203.
- [25] D. Hill, P. Chambers, *Biochim. Biophys. Acta*, 1967, **148**, 435.
- [26] H. Eagle, *J. Biol. Chem.*, 1965, **240**, 3944.
- [27] J. Kenklies, R. Ziehn, K. Fritsche, A. Pich, R. Andreesen, *Microbiology*, 1999, **145**, 819.
- [28] D. Townsend, A. Kaenjak, R. Jayaswal, B. Wilkinson, *Microbiology*, 1996, **142**, 1491.

- [29] S. Krane, *Amino Acids*, 2008, **35**, 703.
- [30] A. Barbul, *J. Nutr.*, 2008, **138**, 2021S.
- [31] I. Perez-Arellano, F. Carmona-Alvarez, A. Martinez, J. Rodriguez-Diaz, J. Cervera, *Protein Sci.*, 2010, **19**, 372.
- [32] J. Ambikapathy, J. Marshall, C. Hocart, A. Hardham, *Fungal Genet. Biol.*, 2002, **35**, 287.
- [33] V. Rai, *Biol. Plant.*, 2002, **45**, 481.
- [34] J. Xu, H. Yin, X. Li, *Plant Cell Rep.*, 2009, **28**, 325.
- [35] E. Vendruscolo I. Schuster M. Pileggi C. Scapim C. Molinari C. Marur L. Vieira, *J. Plant Physiol.*, 2007, **164**, 1367.
- [36] L. Öztürk, Y. Demir, *Plant Growth Regul.*, 2002, **38**, 259.
- [37] C. Carter, S. Shafir, L. Yehonatan, R. Palmer, R. Thornburg, *Naturwissenschaften*, 2006, **93**, 72.
- [38] J. Phang, S. Donald, J. Pandhare, Y. Liu, *Amino Acids*, 2008, **35**, 681.
- [39] S.G. Zlotin, A.S. Kucherenko, I.P. Beletskaya, *Russian Chemical Reviews*, 2009, **78**, 737.
- [40] B. List, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 5573.
- [41] B. List, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **4**, 548.
- [42] P.I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2007.
- [43] J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit, *Współczesna synteza organiczna*, PWN Warszawa, 2004.
- [44] M.J. Gaunt, C.C.C. Johansson, A. McNally, N.T. Vo, *Drug Discovery Today*, 2007, **12**, 8.
- [45] M. Movassaghi, E.N. Jacobsen, *Science*, 2002, **298**, 1904.
- [46] M. Stodulski, J. Młynarski, *Wiad. Chem.*, 2010, **64**, 5.
- [47] S. Bahmanyar, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12911.
- [48] H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 529.
- [49] L. Hoang, S. Bahmanyar, K.N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 16.
- [50] S. Bahmanyar, K.N. Houk, H.J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2475.
- [51] B. List, L. Hoang, H.J. Martin, *PNAS*, 2004, **101**, 5839.
- [52] B. List, *Chem. Commun.*, 2006, 819.
- [53] D.A. Bock, Ch.W. Lehmann, B. List, *PNAS*, 2010, **107**, 20636.
- [54] B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1595.
- [55] T.D. Machajewski, Ch.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 1352.
- [56] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580.
- [57] C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 37.
- [58] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 719.
- [59] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1971, **10**, 496.
- [60] BRD P. 2014757; *Chem. Abstr.*, 1972, **76**, 14180.
- [61] BRD P. 2102623; *Chem. Abstr.*, 1972, **76**, 59072.
- [62] C. Agami, J. Levisalles, H. Sevestre, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 418.
- [63] C. Agami, N. Platzer, C. Puchot, H. Sevestre, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 1091.
- [64] D. Enders, O. Niemeier, L. Straver, *Synlett*, 2006, 3399.
- [65] C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 2785.
- [66] I. Kumar, Ch. V. Rode, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**, 2703.
- [67] T. Bui, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Letters*, 2000, **41**, 6951.
- [68] D. Gryko, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1377.