

**PROLINA – POSPOLITY AMINOKWAS WYJĄTKOWY
KATALIZATOR. CZĘŚĆ II. MIĘDZYCZĄSTECZKOWA
KONDENSACJA ALDOLOWA**

PROLINE AS A COMMON AMINO ACID
AND AN EXCEPTIONAL CATALYST. PART II.
INTERMOLECULAR ALDOL REACTION

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

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika
Collegium Medicum w Bydgoszczy
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
e-mail: renatakol@poczta.fm*

Abstract

Wprowadzenie

1. Międzycząsteczkowa reakcja aldolowa

1.1. Donor keton

1.1.1. Donor keton – akceptor aldehyd

1.1.2. Donor keton – akceptor keton

1.2. Donor aldehyd

1.2.1. Donor aldehyd – akceptor aldehyd

1.2.2. Donor aldehyd – akceptor keton

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Aleksandra Karczmarzka-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 doktorckiej 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

Proline in organic synthesis is used as a small molecular organocatalyst. In a catalytic act proline, similarly to an enzyme, activates reagents, stabilizes transition state and influences an orientation of substrates [1–12]. Proline works as aldolase I (so called microaldolase I). In comparison with other amino acids it shows exceptional nucleophilicity which makes imines and enamines formation easier.

In the intermolecular aldol reaction proline was used for the first time by List and co-workers (Scheme 1) [3, 9, 20]. Since then an immense progress has been observed in this field. Several aldolization reactions were performed in the presence of proline. Reactions of this type proceed between the donor (nucleophile) and the acceptor (electrophile).

In aldol reaction the donors can be both ketones and aldehydes which next are condensed with ketones and aldehydes acting as electrophiles (Scheme 2–18; Tab. 1–7) [21–72]. The presence of proline ensures not only high yield of homo- and heteroaldolization but mainly enables conducting enantio- and diastereoselective synthesis. Intermolecular proline-catalyzed aldol condensation proceeds according to enamine mechanism. *Anti*-aldols, which make a valuable source of intermediates in the synthesis of important biologically active compounds, are mainly obtained in this reaction [35–44, 54, 58, 62, 63, 68, 69, 71].

Keywords: intermolecular aldol reaction, donor, acceptor, proline, *anti*-aldol

Słowa kluczowe: międzycząsteczkowa reakcja aldolowa, donor, akceptor, prolina, *anti*-aldole

WPROWADZENIE

Stereochemia ma szczególne znaczenie w przemyśle farmaceutycznym ze względu na istotne dla każdego organizmu żywego interakcje lek–receptor. Z tego powodu dąży się do opracowania prostych i praktycznych metod syntezy związków chiralnych w postaci czystej enancjomerycznie.

Natura dysponuje szczególnym narzędziem (enzymem), który w niskiej temperaturze przeprowadza syntezę asymetryczną. Białko katalityczne stabilizuje stan przejściowy oraz umożliwia właściwą orientację substratu w miejscu aktywnym dając czysty enancjomerycznie produkt.

Poszukuje się katalizatorów uniwersalnych, które nie tylko zapewniają wyjątkową stereoselektywność, ale również wykazują szeroką specyficzność substratową. Kryterium to spełnia małowcząsteczkowy katalizator, jakim jest prolina. Aminokwas ten posiada wszystkie niezbędne właściwości do przeprowadzenia asymetrycznej transformacji. W akcie katalitycznym prolina podobnie jak enzym, aktywuje substrat, stabilizuje stan przejściowy i wpływa na właściwą orientację substratu [1–12].

Pomimo, iż prolina po raz pierwszy została użyta jako katalizator już w latach siedemdziesiątych, dopiero 25 lat później jej właściwości katalityczne zostały w pełni docenione. Obecnie ten prosty katalizator (odpowiednik aldolazy typu I) wykorzystuje się w reakcjach kondensacji aldolowych, Mannicha, Michaela oraz Dielsa-Aldera.

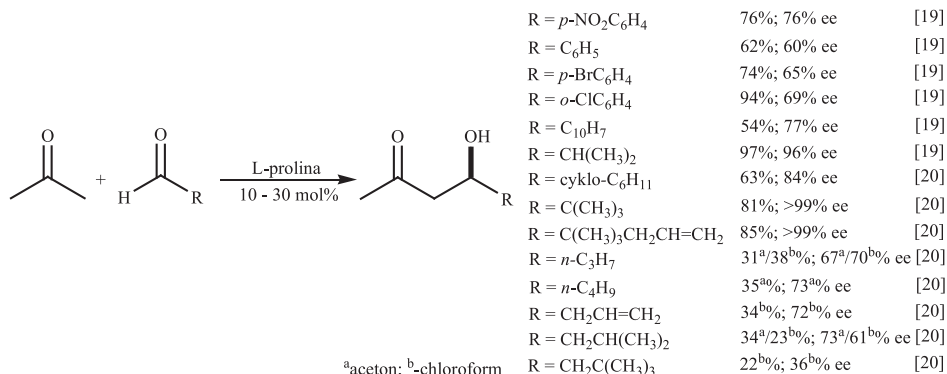
Mechanizm katalizowany w obecności proliny może zachodzić przez enaminy lub iminowy stan przejściowy. W pierwszym z nich prolina w wyniku utworzenia enaminy zwiększa charakter nukleofilowy reagenta. Natomiast w mechanizmie iminowym aktywowany jest elektrofil, podobnie jak w reakcji katalizowanej kwasami Brönsteda lub Lewisa [13–18]. W każdym z tych mechanizmów obie formy iminowa i enaminy istnieją obok siebie i wzajemnie się uzupełniają, z tego powodu List [16] reakcję, w której prolina pełni funkcję katalizatora nazwał „ying i yang asymetryczną aminokatalizą”.

W tej części pracy poświęcono na przedstawieniu enancjoselektywnych reakcji, międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną. Reakcje kondensacji aldolowej międzycząsteczkowej, podobnie jak reakcje kondensacji aldolowej wewnątrzcząsteczkowej, w obecności proliny przebiegają według mechanizmu enaminyowego.

1. MIĘDZYZĄSTECZKOWA REAKCJA ALDOŁOWA

W 2000 roku przeprowadzono po raz pierwszy międzycząsteczkową enancjoselektywną kondensację aldolową katalizowaną proliną. List i Barbas [3, 19, 20] w reakcji acetonu z aromatycznymi aldehydami oraz α -podstawionymi aldehydami alifatycznymi w obecności L-proliny otrzymali aldole z wysoką wydajnością i o dużej czystości optycznej ($ee > 99\%$) (Tab. 3). W tych warunkach nie udało się jednak

uzyskać produktów krzyżowej kondensacji w reakcji acetonu z α -niepodstawionymi aldehydami. Aldehydy posiadające protony w pozycji α enolizują i mogą ulegać homodimeryzacji. List i in. [3, 20] przeprowadzili krzyżową kondensację w mniej polarnym rozpuszczalniku (aceton lub mieszanina aceton/chloroform), zmniejszając tym samym ryzyko samokondensacji aldehydów. W reakcji z α -niepodstawionymi aldehydami otrzymali selektywnie produkty krzyżowe z czystością optyczną około 70% ee i z dużo mniejszą wydajnością rzędu 22–35% (Schemat 1). Jeden z tak uzyskanych aldoli posłużył jako związek wyjściowy w syntezie naturalnego feromonu korników – (S)-ipsenolu [20].



Schemat 1. Bezpośrednia krzyżowa kondensacja aldolowa katalizowana L-proliną

Scheme 1. Proline-catalyzed direct cross aldol reactions

Od momentu przeprowadzenia pierwszej krzyżowej kondensacji aldolowej katalizowanej proliną obserwuje się lawinowy postęp w tej dziedzinie. L-prolina okazała się wyjątkowo skutecznym katalizatorem, w selektywnej reakcji aldolowej katalizowanej proliną otrzymuje się całą gamę ważnych związków o właściwościach biologicznie czynnych.

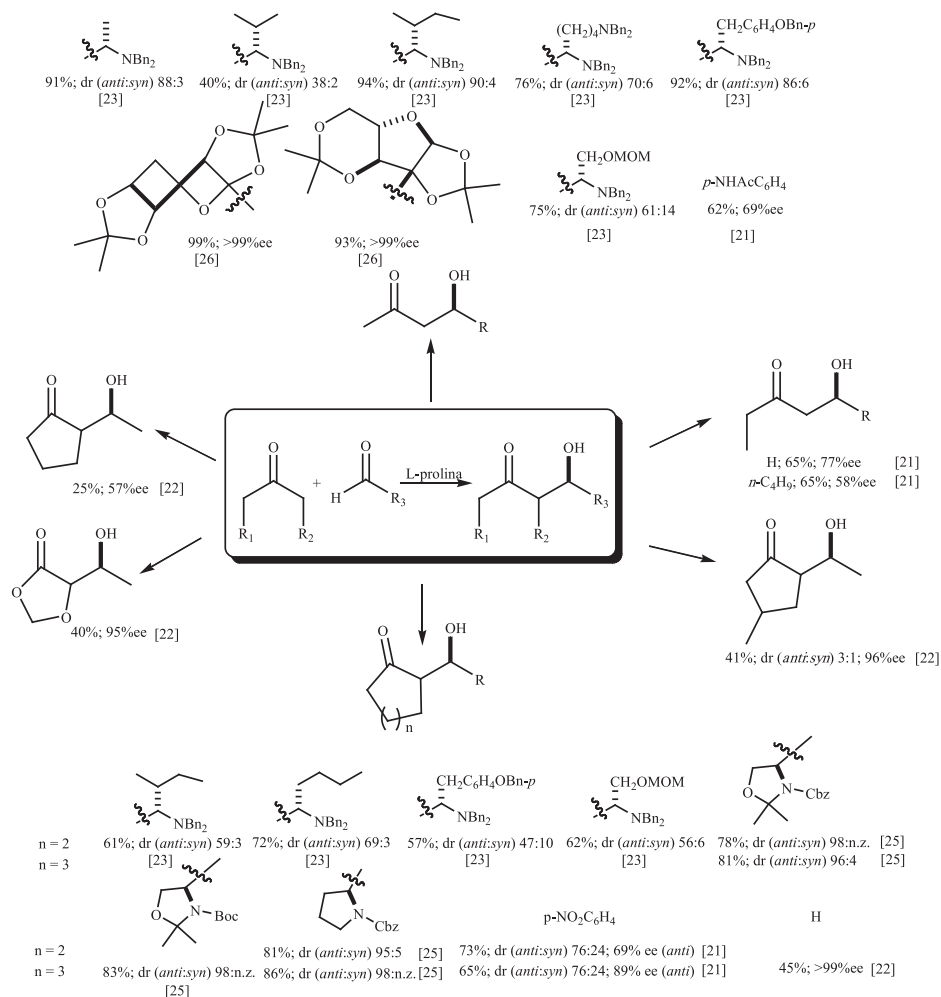
Generalnie każda międzycząsteczkowa kondensacja krzyżowa może przebiegać w układzie:

- donor–keton i akceptor–aldehyd lub keton,
- donor–aldehyd i akceptor–aldehyd lub keton.

1.1. DONOR KETON

1.1.1. Donor keton – akceptor aldehyd

Najczęściej krzyżowa kondensacja aldolowa przebiega pomiędzy ketonem pełniącym rolę donora i aldehydem–akceptorem.



Schemat 2. Reakcja kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną różnych ketonów z aldehydami

Scheme 2. L-proline catalyzed aldol reaction of various ketones with aldehydes

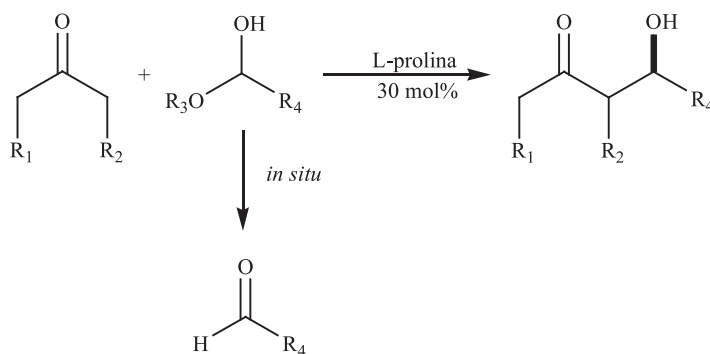
Na Schemacie 2 przedstawiono przykłady uzyskanych produktów międzycząsteczkowej kondensacji aldolowej różnych ketonów z aldehydami [21–26].

Wydajność otrzymanych aldoli wzrasta wraz ze wzrostem charakteru elektrofilowego aldehydów. Obecność podstawników elektronoakceptorowych zwiększa elektrofilowość karbonylowego atomu węgla, który staje się bardziej podatny na atak czynnika nukleofilowego. Na przykład w reakcji 4-nitrobenzaldehydu z cykloalkanonami otrzymano z ponad 60% wydajnością w przewodzie diastereoizomer o konfiguracji *anti* (Schemat 2) [21]. Podobnie kondensacja aldolowa α -aminoaldehydów zawierających zabezpieczoną grupę aminową z alifatycznymi ketonami przebiega

również z dobrą wydajnością i diastereoselektywnie (Schemat 2). Otrzymuje się γ -amino- β -hydroksyketony o wysokiej czystości diastereoizomerycznej [23–25].

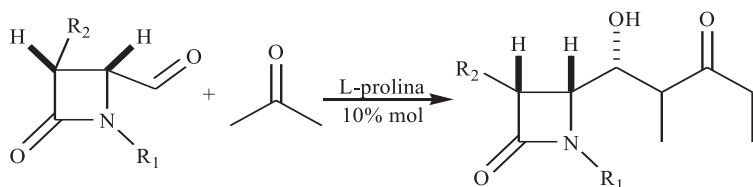
Natomiast w reakcji zaktywowanego fluorem acetaldehydu generowanego *in situ* z hemiacetalu trifluoroacetaldehydu z cykloalkanonami otrzymuje się β -hydroksy- β -trifluorometyloketony z dobrą wydajnością, diastereoselektywnością i wysoki nadmiarem enancjomerycznym (Tab. 1, pozycja 4,6) [27]. W zależności od zastosowanego ketonu uzyskano preferencyjnie jeden z dwóch możliwych diastereoizomerów. W reakcji z cyklopentanem otrzymano izomer *syn*, a w reakcji z cykloheksanem diastereoizomer *anti*. W Tabeli 1 przedstawiono wydajności chemiczne i optyczne fluoropochodnych (Tab. 1).

Tabela 1. Synteza fluoroaldoli
Table 1. Synthesis of fluoroaldols



Numer	R1	R2	R3	R4	Wydajność (%)	dr (%) (<i>anti/syn</i>)	ee (%)
1	H	H	H	CF ₃	64	–	38
2	H	H	CF ₂ CF ₃	CF ₃	97	–	41
3	CH ₃	H	H	CF ₂ CF ₃	69	–	44
4	(CH ₂) ₂		C ₂ H ₅	CF ₃	96	2:98	78
5	(CH ₂) ₂		H	CF ₂ CF ₃	77	6:94	77
6	(CH ₂) ₃		C ₂ H ₅	CF ₃	68	96:4	91
7	(CH ₂) ₃		H	CF ₂ CF ₃	71	99:4	93

Ciekawym przykładem diastereoselektywnej kondensacji aldolowej, w której bierze udział akceptor dodatkowo zaktywowany podstawnikiem wyciągającym elektrony jest reakcja 4-oksoazetydno-2-karbaldehydu z acetonem [28]. Użycie proliny jako katalizatora umożliwiłoby uzyskanie czystych diastereoizomerycznie γ -amino- β -hydroksyketonów (dr *anti/syn* 100:0). Na Schemacie 3 podano wydajności otrzymanych aldoli.



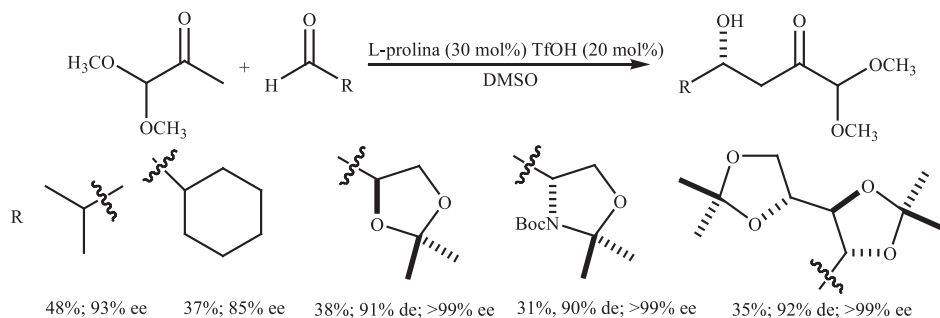
$R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 94%
 $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 90%
 $R_1 = p\text{-COCH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; $R_2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$; 94%
 $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$; 56%
 $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CHCH}_2$; 100%
 $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$; $R_2 = \text{CH}_2\text{CBrCH}_2$; 82%

Schemat 3. Diastereoselektywna kondensacja aldolowa katalizowana prolina pomiędzy 4-oksoazetydno-2-karbaldehydami i acetonem

Scheme 3. Proline-catalyzed diastereoselective direct aldol reaction between 4-oxoazetidine-2-carbaldehydes and acetone

Ważną grupą związków poddawanych krzyżowej kondensacji aldolowej są ketony zawierające heteroatomy w pozycji α względem grupy karbonylowej. Prawdopodobnie heteroatom stabilizuje enaminyowy stan przejściowy i w ten sposób wpływa na poprawę selektywności katalizatora.

Użycie ketonów z dwoma heteroatomami w pozycji α , podstawionych do tego samego atomu węgla, w reakcji z alifatycznymi i aromatycznymi aldehydami umożliwia syntezę polifunkcyjnych aldoli (Schemat 4). Otrzymane krzyżowe produkty charakteryzowały się wysoką czystością optyczną (73 - >99% ee) oraz diastereoizomeryczną (dr = 19:1) [29].



Schemat 4. Synteza polifunkcyjnych aldoli

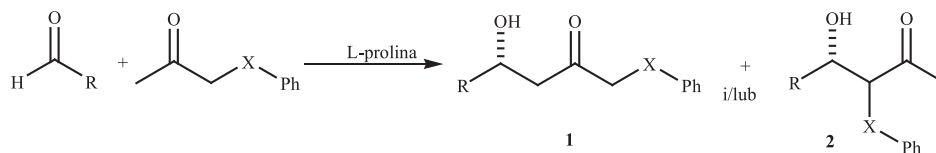
Scheme 4. Synthesis of multifunctionalized aldols

W reakcji kondensacji katalizowanej prolina fenylooksoacetonu lub fenylo-tioacetonu z aldehydami aromatycznymi uzyskano jeden z możliwych regioizomerów (Tab. 2, związek 2). Zastosowanie fenylooksoacetonu umożliwiło otrzymanie z dobrą wydajnością diastereoizomeru *anti* o wysokiej czystości optycznej, podczas gdy użycie fenylo-tioacetonu jako donora prowadzi z reguły do uzyskania aldoli bez

określonej preferencji [30]. Tylko w jednym przypadku (Tab. 2, numer 10) wychodząc z fenyltioacetonu otrzymano w przewodzie jeden z izomerów.

Tabela 2. Bezpośrednia kondensacja aldolowa fenylloksio(tio)acetonu z aldehydami.

Table 2. Direct aldol reaction of aldehydes with phenylthioacetone

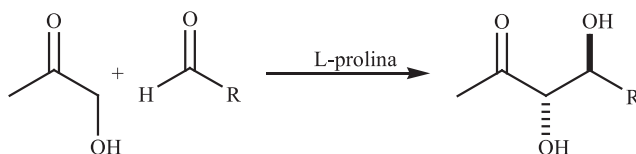


Numer	R	X	Stosunek 1:2	Sumaryczna wydajność (%)	dr (%) (anti/syn)	ee 1 (%)	ee 2 (%)
1	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	O	<1:99	65	>99:1	–	71
2	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	O	<1:99	70	80:20	–	90 (<i>anti</i>)
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	O	<1:99	70	75:25	–	99 (<i>anti</i>)
4	C ₆ H ₅	O	<1:99	66	85:15	–	64 (<i>anti</i>)
5		O	50:50	70	96:4	96	93 (<i>anti</i>)
6	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	S	<1:99	40	60:40	–	0
7	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	S	20:80	35	60:40	–	0
8	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	S	50:50	40	50:50	78	0
9	C ₆ H ₅	S	99:<1	27	–	68	–
10		S	95:5	40	99:1	95	–

Bardzo dobre rezultaty uzyskano w katalizowanej prolina kondensacji aldolowej z użyciem hydroksyacetonu jako donora [31, 32]. Jest to jedna z alternatywnych metod syntezy polihydroksylowych związków biologicznie czynnych poza układem fizjologicznym. Reakcja przebiegała z wysoką regioselektywnością. Wiązanie C–C powstawało w wyniku addycji aldehydów aromatycznych i alifatycznych do hydroksyacetonu w pozycji α w stosunku do grupy wodorotlenowej. Zastosowanie katalizatora umożliwiło przeprowadzenie kondensacji z wysoką enancjoselektywnością i diastereoselektywnością. W każdym przypadku niezależnie od konfiguracji katalizatora i aldehydu pełniącego funkcję akceptora otrzymano w przewodzie *anti* 1,2-ketodiole. Szczególnie wysoką regio- i diastereoselektywność uzyskano w reakcji hydroksyacetonu z α -podstawionymi aldehydami (Tab. 3, numer 1–3, 9–13).

Kondensacja hydroksyacetonu z α -aminoaldehydami umożliwia otrzymanie γ -amino- α,β -dihydroksyketonów [23].

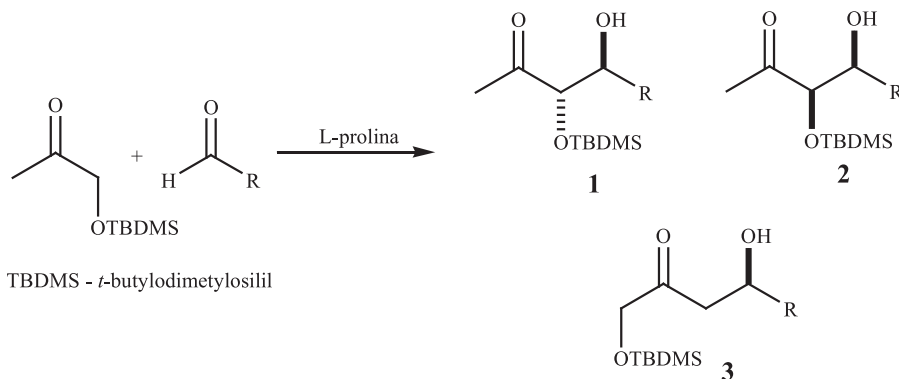
Tabela 3. Bezpośrednia kondensacja aldolowa hydroksyacetonu z aldehydami w obecności L-proliny
 Table 3. L-proline-catalyzed direct aldol reaction of hydroxyacetone with aldehydes



Numer	R	Wydajność (%)	dr (%) (<i>anti/syn</i>)	ee (%)	Lit.
1	cyklo-C ₆ H ₁₁	60	>20:1	>99	31, 32
2	CH(CH ₃) ₂	62	>20:1	>99	31, 32
3		51	>20:1	>95	31, 32
4	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	95	1,5:1	67	31, 32
5	CH ₂ C(CH ₃) ₃	38	1,7:1	>97	31, 32
6		40	2:1	>97	31, 32
7	C ₆ H ₅	83	1:1	80	31, 32
8	C ₁₀ H ₇	62	3:1	79	31, 32
9		83	79:4		23
10		80	76:4		23
11		78	74:4		23
12		70	59:11		23
13		70	69:9		23

W reakcji z hydroksyacetonem z zabezpieczoną grupą hydroksylową otrzymano również z dobrą wydajnością i diastereoselektywnością aldole. Kondensacja z aldehydami aromatycznymi lub nasyconymi alifatycznymi umożliwia uzyskanie preferencyjnie regioizomeru (1) (Tab. 4, numer 1–9), podczas gdy w reakcji z nienasyconymi aldehydami otrzymuje się głównie aldole (3) (Tab. 4, numer 10–12) [32].

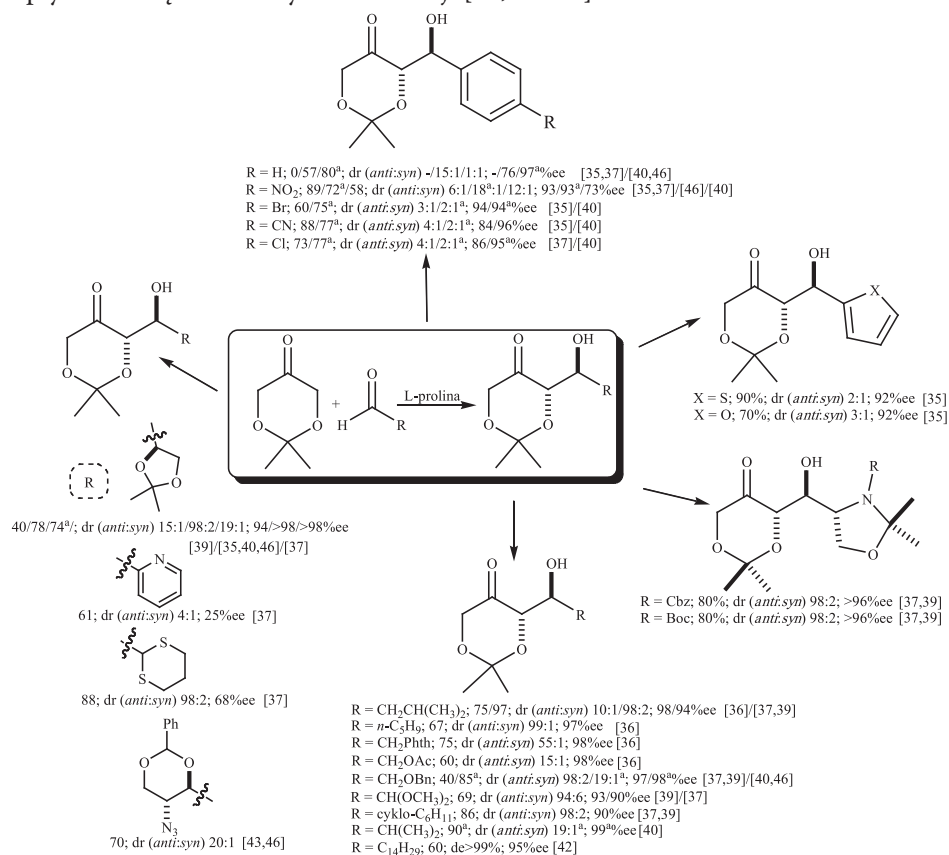
Tabela 4. Kondensacja pochodnych α -oksoacetonu z aldehydami katalizowana L-proliną.
 Table 4. L-proline-catalyzed aldol addition of α -ketoacetone derivatives to various aldehydes



Numer	R	Wydajność (%)	1:2:3	ee 1/2 (%)
1	C ₆ H ₅	90	75:20:5	40/41
2	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	82	83:15:2	56:45
3	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	84	62:32:6	28:41
4	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	74	67:27:6	65:65
5	<i>o</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	80	60:30:10	62:72
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	77	53:40:7	72:48
7	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	86	90:7:3	90:15
8		68	80:15:5	84:75
9		60	80:10:10	95:95
10		40	0:0:100	<10
11		54	12:8:18	95
12		83	20:10:70	43

Inną pochodną acetonu stosowaną jako donor w reakcji kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną był dihydroksyaceton (DHA). W organizmie żywym dihydroksyaceton w postaci estrów kwasu fosforowego(V) pełni rolę substratu w syntezie węglowodanów [33].

W reakcji DHA z aldehydami uzyskano produkty kondensacji z bardzo dobrą wydajnością. Enancjo- i diastereoselektywność nie była jednak zadowalająca [34]. W poszukiwaniu innych sposobów na skuteczną aldolizację zmodyfikowano DHA poprzez zablokowanie grup hydroksylowych. W reakcji cyklicznego acetalu 1,3-dihydroksyacetonu (2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-on) z aldehydami otrzymano z wysoką czystością optyczną szereg związków polihydroksylowych na przykład pochodne węglowodanów (pochodne D-rybozy, L-liksozy, L-rybulozy L-tagatozy), azacukrów i fitosfingozyn (Schemat 5). Uzyskano, podobnie jak dla hydroksyacetonu, w przewodzie stereoizomery o konfiguracji *anti* [35–45]. Najlepsze wyniki otrzymano stosując alifatyczne α -podstawione aldehydy, podczas gdy reakcja z aromatycznymi aldehydami, z wyjątkiem 4-nitrobenzaldehydu, przebiega z niewielką selektywnością. Dodatek niewielkiej ilości wody do mieszaniny reakcyjnej miał wpływ na zwiększenie szybkości reakcji [40, 46–49].



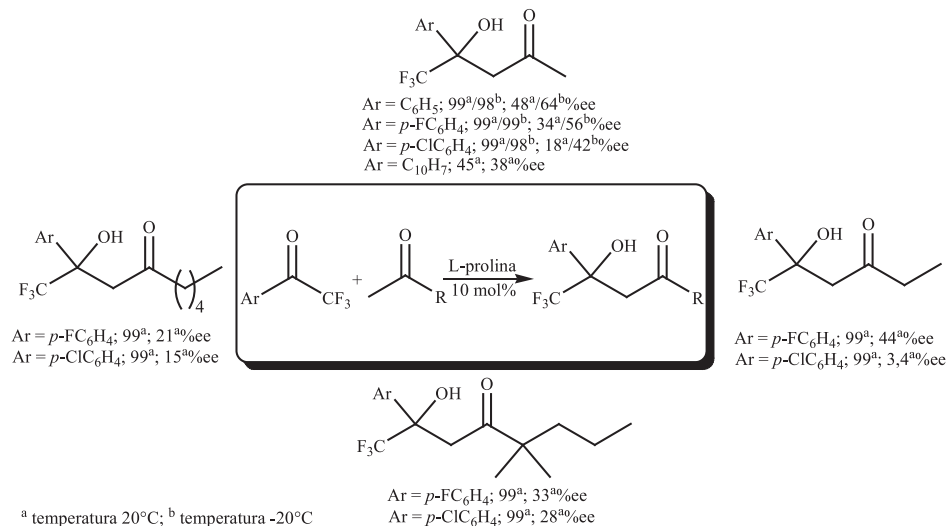
^az dodatkiem wody

Schemat 5. Asymetryczna kondensacja 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-onu z aldehydami w obecności L-proliny
Scheme 5. L-proline-catalyzed asymmetric aldol reaction of 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-5-one with aldehydes

1.1.2. Donor–keton – akceptor–keton

Nieenolizujące ketony, które nie posiadają protonów w pozycji α mogą pełnić w reakcji kondensacji aldolowej rolę akceptora. Ketony–akceptory z reguły posiadają podstawniki wyciągające elektrony, które zwiększają charakter elektrofilowy karbonylowego atomu węgla.

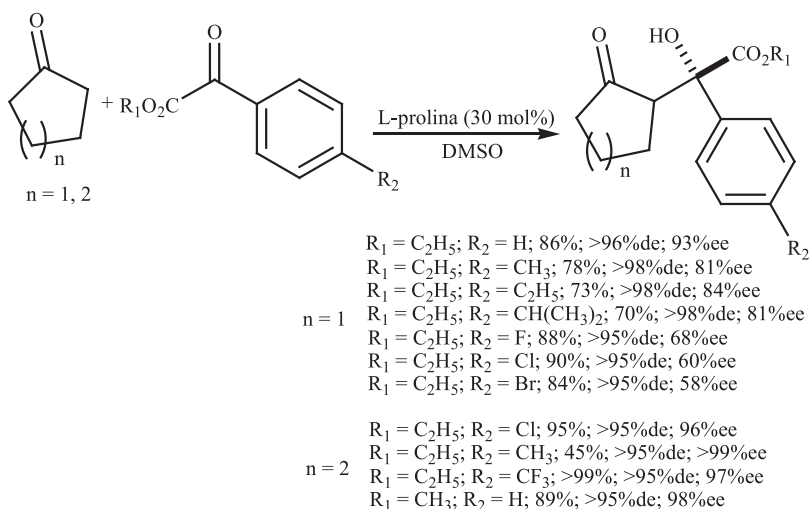
Na przykład pochodne α,α,α -trifluoroacetofenonu w reakcji z enolizującymi alifatycznymi ketonami pełnią funkcje akceptora i w wyniku reakcji otrzymuje się fluoroaldole, alkohole trzeciorzędowe (Schemat 6) [50].



Schemat 6. Asymetryczna kondensacja aromatycznych fluoroketonów z metyloketonami katalizowana L-proliną

Scheme 6. L-proline catalyzed asymmetric aldol reaction between methyl ketones and aryl-fluoroketones

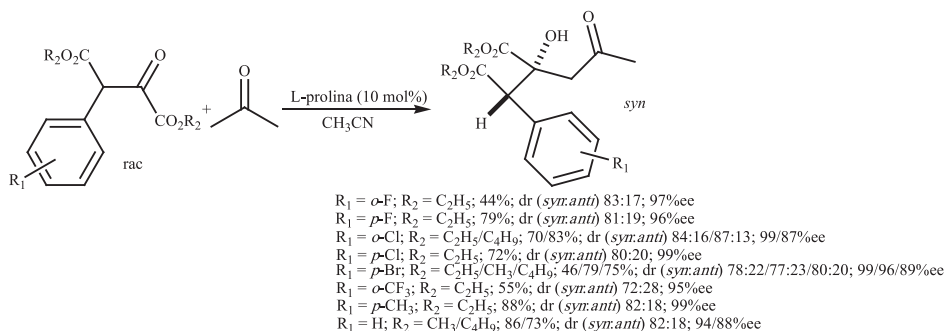
Krzyżowej kondensacji aldolowej katalizowanej proliną ulegają również związki 1,2-karbonylowe na przykład α -ketoestry [51–52]. Grupa estrowa jako podstawnik elektronoakceptorowy zwiększa elektrofilowość ketonów, α -ketoestry w bezpośredniej reakcji z innymi ketonami pełnią funkcję akceptorów. Na przykład w obecności proliny kondensuje się estry kwasu aryloglikolowego z alifatycznymi ketonami cyklicznymi (Schemat 7). Reakcja przebiega całkowicie diastereoselektywnie ($dr > 95\%$) z dobrą enancjoselektywnością, uzyskuje się *anti*-izomer o konfiguracji absolutnej S.



Schemat 7. Asymetryczna bezpośrednia kondensacja aldolowa cyklopentanu lub cykloheksanu z pochodnymi kwasu fenyloglikolowego w obecności L-proliny

Scheme 7. L-proline-catalyzed direct asymmetric aldol reaction of cyclopentanone or cyclohexanone with phenylglyoxylate derivatives

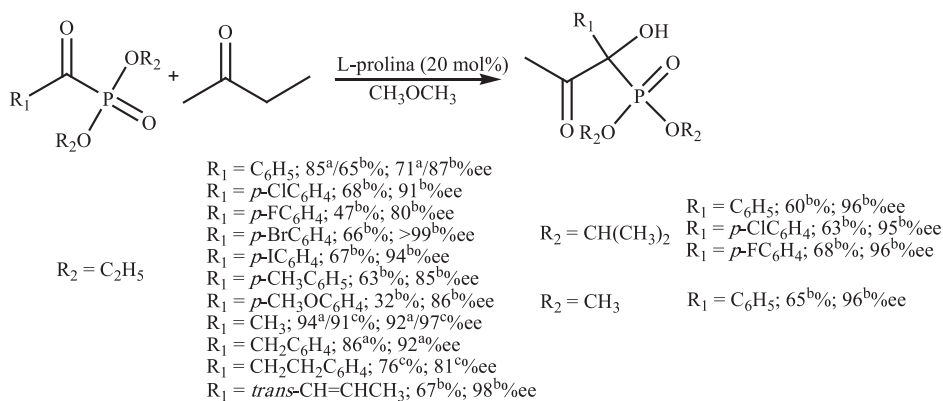
W wyniku dynamicznego rozdzielania kinetycznego mieszaniny racemicznej estrów kwasu bursztynowego z nadmiarem acetonu można uzyskać preferencyjnie jeden z diastereoizomerów o konfiguracji *syn* (Schemat 8) [53].



Schemat 8. Dynamiczny rozdział kinetyczny estrów kwasu 2-okso-3-arylbursztynowego w reakcji aldolizacji katalizowanej L-proliną

Scheme 8. Dynamic kinetic resolution of 2-oxo-3-aryl-succinates by L-proline-catalyzed aldolization

Kondensacja nieenolizujących ketonów α -ketofosfonianów z podstawnikami alkilowymi lub aryłowymi prowadzi do uzyskania α -hydroksyfosfonianów z nowym centrum stereogenicznym (Schemat 9) [54]. Otrzymane w wyniku kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną pochodne kwasu α -hydroksyfosfonowego należą do grupy związków biologicznie czynnych, inhibitorów enzymów, działających między innymi przeciwnowotworowo i przeciwwirusowo.



^a temperatura pokojowa; ^b temperatura -30°C; ^c temperatura 0°C

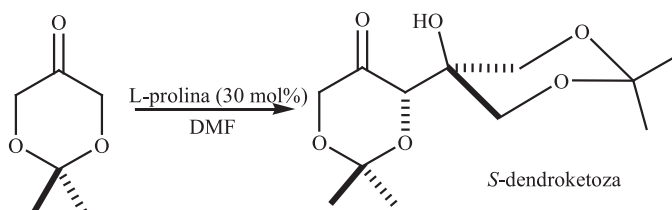
Schemat 9. Enancjoselektywna synteza estrów kwasu α -hydroksyfosfonowego

Scheme 9. Enantioselective synthesis of α -hydroxy phosphonates

W reakcji kondensacji aldolowej uzyskano również α -hydroksyfosfoniany z dwoma centrami asymetrii: czteropodstawiony atom węgla i atom fosforu. L-prolina umożliwia rozdział mieszanin racemicznych α -ketofosfonianów i formy uwodnionej formylofosfonianów przez kondensację z innymi ketonami. W wyniku reakcji otrzymuje się z dobrą wydajnością diastereoizomery różniące się konfiguracją na atomie fosforu [55].

Opisane wcześniej fenyllooksoaceton i fenyltioaceton w reakcji z aldehydami pełnią funkcję donorów. Mogą też pełnić rolę akceptora wówczas, jeśli do układu reakcyjnego doda się aceton. W rezultacie powstają aldole z dobrą wydajnością, jednak z niezbyt wysoką czystością optyczną [30].

Przykładem reakcji, w której keton pełni rolę zarówno akceptora, jaki i donora jest reakcja samokondensacji 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-onu (Schemat 10). Uzyskano z 57% wydajnością pochodną (*S*)-dendroketozy o wysokiej 95% czystości optycznej [37].



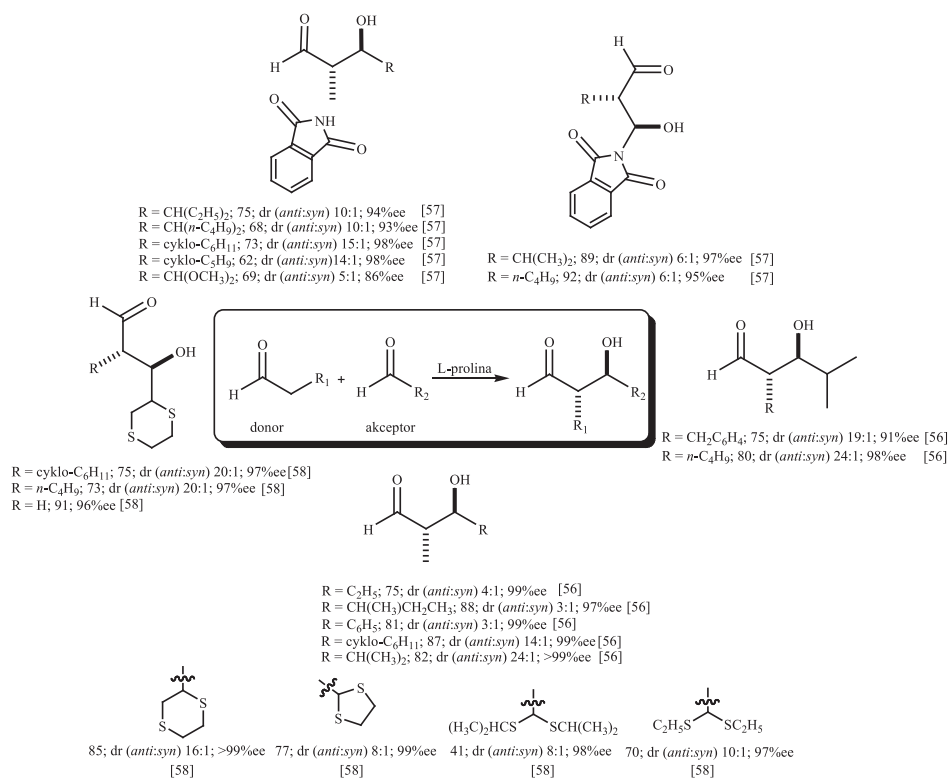
Schemat 10. Samokondensacja 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-on katalizowana L-proliną

Scheme 10. L-proline-catalyzed asymmetric self-aldolization of 2,2-dimethyl-dioxan-5-one

1.2. DONOR-ALDEHYD

1.2.1. Donor aldehyd – akceptor aldehyd

Ruchliwość protonu w pozycji α niepodstawionych aldehydów umożliwia przeprowadzenie homo i heteroaldolizację, w której aldehyd pełni rolę zarówno akceptora jak i (lub) donora. Zdecydowanie łatwiej przeprowadza się homoaldolizację. Przykładem tego typu reakcji jest homodimeryzacja aldehydu propionowego, w której aldehyd pełni podwójną rolę: akceptora i donora. W dimetyloformamidzie uzyskano produkt kondensacji z 91% wydajnością i wysokim 99% nadmiarem enancjomerycznym.



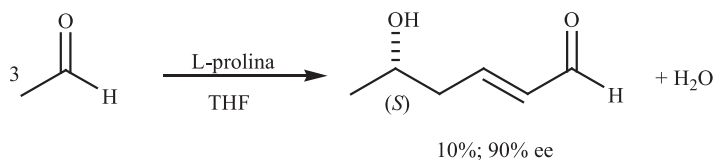
Schemat 11. Enancjoselektywna bezpośrednia krzyżowa kondensacja aldolowa aldehydów

Scheme 11. Enantioselective direct aldehyde cross-aldol reaction

Otrzymanie krzyżowych aldoli w reakcji dwóch różnych cząsteczek aldehydów jest wyzwaniem, ponieważ obok oczekiwanego produktu powstaje homoaldol. W celu zminimalizowania konkurencyjnej reakcji samokondensacji należy do aldehydu, pełniącego funkcję akceptora, powoli dodawać aldehyd donora. W reakcji dwóch różnych aldehydów stosując powyższą metodę skutecznie przeprowadzono

krzyżową kondensację aldolową uzyskując w obecności L-proliny liniowe aldole z dobrą wydajnością oraz enancjo- i diastereo selektywnością (Schemat 11) [56–59].

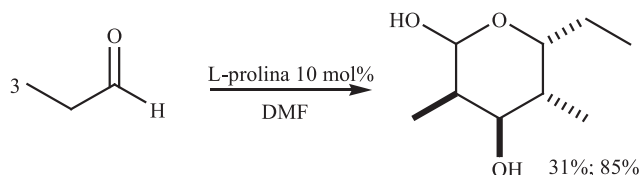
Innym przykładem tego typu reakcji jest trimeryzacja acetaldehydu w obecności L-proliny, w której Barbas i współpracownicy [60] otrzymali z 10% wydajnością 5-hydroksy-2(*E*)-heksenal z 90% ee (Schemat 12).



Schemat 12. Samokondensacja acetaldehydu katalizowana L-proliną

Scheme 12. L-proline-catalyzed self-aldol reaction of acetaldehyde

Samokondensacja trzech cząsteczek aldehydu na przykład propionowego w DMF umożliwia otrzymanie δ -laktolu (Schemat 13).

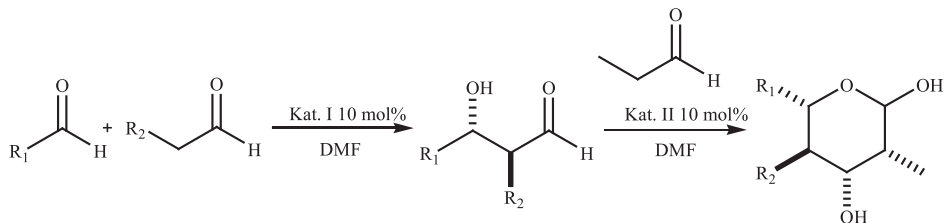


Schemat 13. Samokondensacja propanalu katalizowanej L-proliną

Scheme 13. L-proline-catalyzed self-aldolization reaction of propionaldehyde

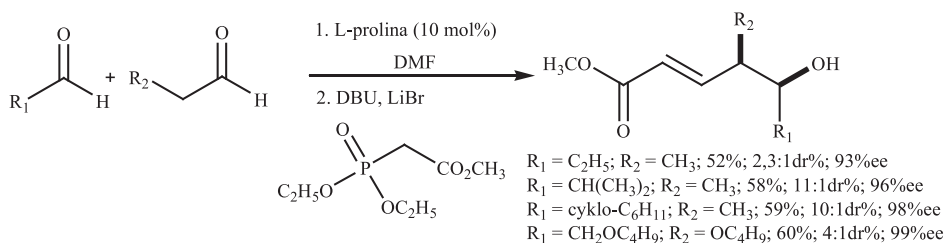
Serię triketydów, krzyżowych aldoli, uzyskuje się w reakcji trzech cząsteczek aldehydów poprzez dodanie do aldehydu-akceptora, aldehydu-donora (Tab. 5) [61]. Uzyskane δ -laktole utlenia się do δ -laktonów, z których można zsyntetyzować związki biologicznie czynne – heksozy. Na przykład w wyniku powyższych reakcji otrzymuje się 2,4,6-tri-*O*-benzyloalozę z 28% wydajnością w postaci pojedynczego diastereoizomeru z 99% ee [62, 63].

Tabela 5. Bezpośrednia dwu etapowa enancjoselektywna synteza heksoz katalizowana prolina
 Table 5. Two-step direct proline-catalyzed enantioselective synthesis of hexoses



Numer	R ₁	R ₂	Kat. I	Kat. II	Wydajność (%)	ee (%)	Lit.
1	C ₂ H ₅	CH ₃	L-Pro	D-Pro	29	99	[62]
2	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	L-Pro	D-Pro/L-Pro	42/32	>99	[62]/[61]
3	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	L-Pro	D-Pro	24	>99	[62]/[61]
4	cyklo-C ₆ H ₁₁	CH ₃	L-Pro	D-Pro	41	>99	[62]
5	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OCH ₂	OC ₄ H ₉	L-Pro	D-Pro	39	>99	[62]

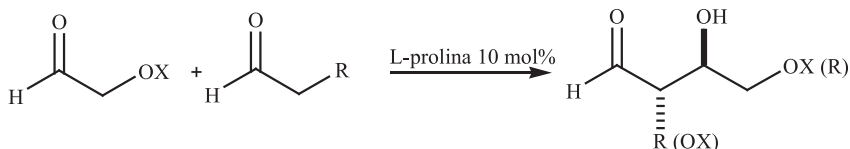
Poliketydy i syntony węglowodanów syntetyzuje się na przykład w tandemowej reakcji: krzyżowa kondensacja/reakcja Hornera-Wittiga-Emmons (HWE) (Schemat 14). L-prolina zapewnia wysoką czystość optyczną (93–98% ee) otrzymanych α,β -nienasyconych δ -hydroksyestrów [64].



Schemat 14. Krzyżowa kondensacja/reakcja HWE
 Scheme 14. Tandem cross-aldol/HWE reactions

Kondensacji aldolowej ulegają również pochodne hydroksyaldehydów. Szereg związków polihydroksylowych otrzymanych w wyniku kondensacji α -oksoaldehydów z zabezpieczoną grupą hydroksylową w reakcji z alifatycznymi aldehydami, może stanowić budulec w syntezie węglowodanów (Tab. 6). Pochodne glikoaldehydów w zależności od użytego alifatycznego aldehydu pełnią funkcję donora lub akceptora. Reakcja przebiega enancjoselektywnie (94–99% ee), otrzymano w przewadze diastereoizomer o konfiguracji *anti* [58, 63, 65]. Czystość optyczna otrzymanych prekursorów cukrów jest związana z obecnością L-proliny. Prawdopodobnie to właśnie aminokwasy mogły pełnić istotną rolę w ewolucji homochiralności świata, poprzez katalizowanie enancjoselektywnej syntezy węglowodanów [66, 67].

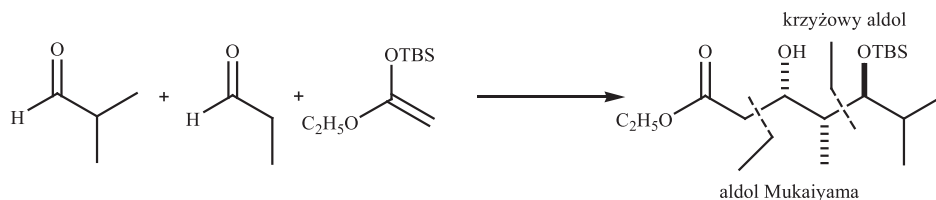
Tabela 6. Bezpośrednia kondensacja α -oksoaldehydów z różnymi aldehydami
 Table 6. Direct aldol reaction of α -oxoaldehydes with various aldehydes



Numer	R	OX	Wydajność (%)	dr (%) <i>anti:syn</i>	ee (%)	Lit.
1	CH ₃ (d)	OTIPS (a)	75	4:1	99	[65]
2	CH ₃ (d)	OTBDPS (a)	84	5:1	99	[65]
3	CH(CH ₃) ₂ (d)	OTIPS (a)	54	4:1	99	[65]
4	CH(CH ₃) ₂ (d)	OTBDPS (a)	64	4:1	94	[65]
5	(CH ₃) ₂ (a)	OTIPS (d)	43	8:1	99	[65]
6	(CH ₃) ₂ (a)	OC4H9 (d)	33	7:1	96	[65]
7		OTBDMS (d)	52	13:1	70	[58]
8		H (d)	88	>20:1	>99	[58]

TIPS – triizopropylsilan; TBDMS - *t*-butylodimetylosilil; TBDPS – *t*-butylodifenylosilil; d – donor; a – akceptor

Reakcja kondensacji międzycząsteczkowej umożliwia również uzyskanie innego naturalnie występującego związku – prelaktonu B (Schemat 15) [68]. Związek ten otrzymuje się w reakcji dwóch cząsteczek aldehydów z enolowym eterem sililowym. Reakcja ta przebiega dwuetapowo: kondensacja aldolowa i tak zwana kondensacja aldolowa typu Mukaiyama.



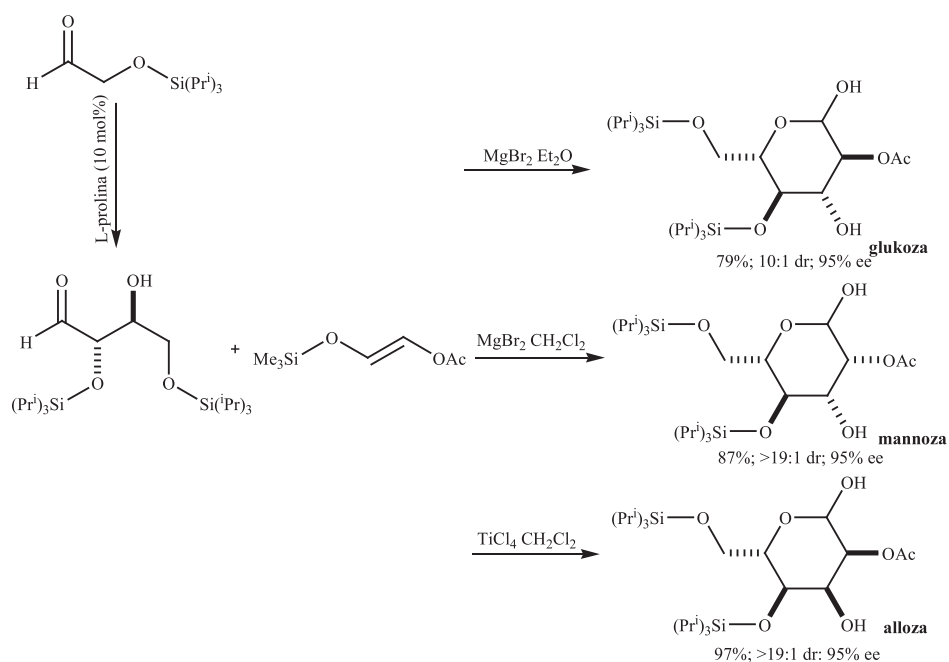
Schemat 15. Synteza prelaktonu B

Scheme 15. Synthesis of prelactone B

W pierwszym etapie jeśli zastosuje się α -oksoaldehydy z zabezpieczoną grupą wodorotlenową i w etapie następnym skondensuje z enolowym eterem sililowym otrzymuje się sześcioczłonowe pochodne węglowodanów [63, 69]. Na przykład

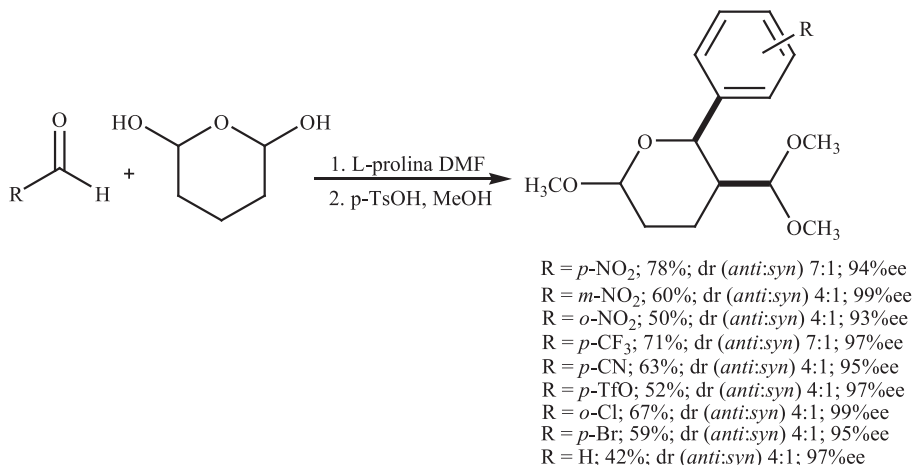
w wyniku reakcji otrzymanego w pierwszym etapie dimeru z α -triizopropylsilyloksyacetaldehydu z α -oksyenolosilanem można uzyskać w zależności od zastosowanych warunków reakcji pochodne glukozy, mannozy lub allozy (Schemat 16). Obecność L-proliny zapewnia wysoką enancjoselektywność i diastereoselektywność kondensacji aldolowej i ostatecznie uzyskuje się węglowodany z wysoką czystością optyczną (około 95% ee).

W dwuetapowej reakcji typu domino: kondensacja adolowa/wewnątrzcząsteczkowa reakcja tworzenia acetalu syntezowano pochodne tetrahydropirano z trzema asymetrycznymi atomami węgla (Schemat 17). Substratem reakcji jest tetrahydro-2*H*-pirano-2,6-diol, który w roztworze wodnym jest w równowadze z aldehydem glutarowym. Kondensacja tetrahydro-2*H*-pirano-2,6-diol z aldehydami aromatycznymi prowadzi do aldoli, które ostatecznie ulegają przekształceniu w pochodne tetrahydropirano. L-prolina zapewniła wysoką enancjoselektywność etapu pierwszego [70].



Schemat 16. Asymetryczna synteza pochodnych glukozy, mannozy, allozy katalizowana L-proliną

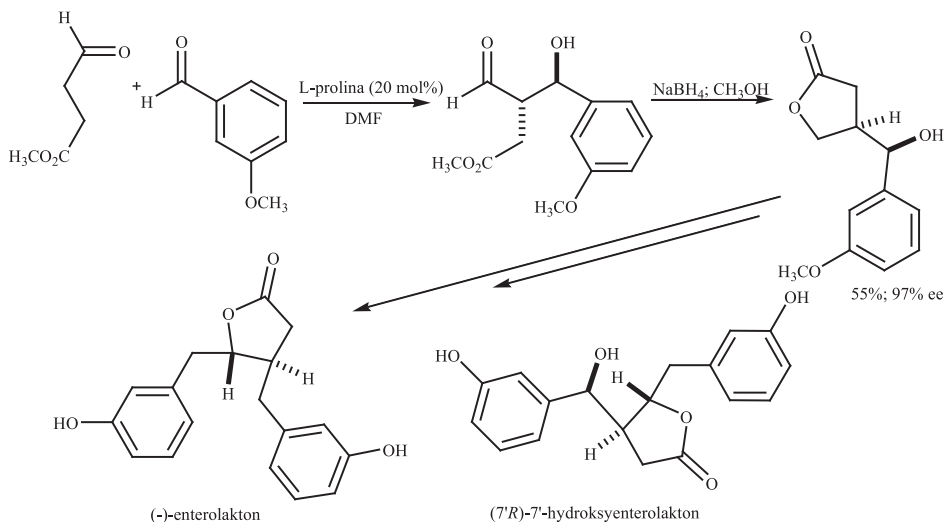
Scheme 16. L-proline-catalyzed asymmetric synthesis of mannose, glucose, and allose derivatives



Schemat 17. Synteza tetrahydropiranów

Scheme 17. Synthesis of tetrahydropyrans

Przeprowadzenie kondensacji aldolowej katalizowanej L-proliną umożliwiło otrzymanie (–)-enterolaktonu i (7*R*)-7'-hydroksyenterolaktonu wykazujących między innymi aktywność przeciwnowotworową (Schemat 18). W pierwszym etapie w wyniku krzyżowej kondensacji aldolowej w reakcji 4-oksomaślanu metylu z aldehydami uzyskano aldole, które zredukowano *in situ* NaBH₄ do 3-(α-hydroksyalkilo)-4-butyrolaktonów [71].


 Schemat 18. Asymetryczna synteza (–)-enterolaktonu i (7*R*)-7'-hydroksyenterolaktonu

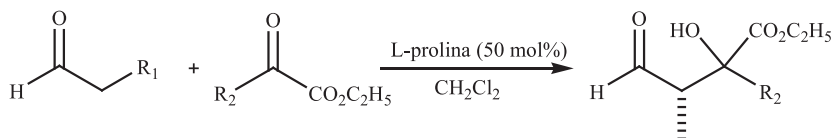
 Scheme 18. Asymmetric synthesis of (–)-enterolactone and (7*R*)-7'-hydroxyenterolactone

1.2.2. Donor aldehyd – akceptor keton

Aldehydy mogą pełnić również rolę donora w reakcji z ketonami. Na przykład w asymetrycznej reakcji katalizowanej proliną α -nierozgałęzione aldehydy ulegają kondensacji z nieenolizującymi ketonami: ketomalonianem dietylu lub trifluoropirogronianem etylu. W reakcji ketomalonianu dietylu z aldehydami alifatycznymi otrzymano aldole z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (Tab. 7) [72].

Tabela 7. Reakcja różnych aldehydów z aktywowanymi związkami karbonyłowymi w obecności L-proliny jako katalizatora

Table 7. Reaction of different aldehydes with activated carbonyl compounds in the presence of L-proline as the catalyst



Numer	R ₁	R ₂	Wydajność (%)	ee (%)
1	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	90	90
2	C ₂ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	91	85
3	CH(CH ₃) ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	88	85
4	CH ₂ CH=CH ₂	CO ₂ C ₂ H ₅	94	88
5	(CH ₂) ₅ CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	91	84
6	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	97	0
7	H	CF ₃	81	0
8	CH ₃	CF ₃	98	67/81 (dr 3/2)

UWAGI KOŃCOWE

Prolina należy do grupy uniwersalnych małowcząsteczkowych organokatalizatorów. W reakcji kondensacji aldolowej działa jak mikroaldolaza typu I. Aktywuje donor poprzez utworzenie enaminyowego stanu przejściowego. Atak z określonej strony enaminyowego intermediatu umożliwia otrzymanie aldoli o wysokiej czystości enancjo- i diastereoizomerycznej. Czyste enancjomerycznie produkty kondensacji stanowią ważną grupę związków przejściowych w syntezie związków biologicznie czynnych.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] S.K. Panday, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1817.
- [2] S.G. Zlotin, A.S. Kucherenko, I.P. Beletskaya, *Russian Chemical Reviews*, 2009, **78**, 737.
- [3] B. List, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 5573.
- [4] B. List, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **4**, 548.
- [5] P.I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA Weinheim, 2007.
- [6] M.J. Gaunt, C.C.C., Johansson, A. McNally, N.T. Vo, *Drug Discovery Today*, 2007, **12**, 8.
- [7] M. Movassaghi, E.N. Jacobsen, *Science*, 2002, **298**, 1904.
- [8] M. Stodulski, J. Młynarski, *Wiad. Chem.*, 2010, **64**, 5.
- [9] H. Gröger, J. Wilken, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 529.
- [10] C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. García, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 37.
- [11] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 719.
- [12] B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1595.
- [13] S. Bahmanyar, K.N. Houk, H.J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2475.
- [14] S. Bahmanyar, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 12911.
- [15] B. List, L. Hoang, H.J. Martin, *PNAS*, 2004, **101**, 5839.
- [16] B. List, *Chem. Commun.*, 2006, 819.
- [17] D.A. Bock, Ch.W. Lehmann, B. List, *PNAS*, 2010, **107**, 20636.
- [18] W. Notz, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 580.
- [19] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, **122**, 2395.
- [20] B. List, P. Pojarliev, Ch. Castello, *Organic Letter*, 2001, **4**, 573.
- [21] K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C.F.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 5260.
- [22] J. Casas, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 6117.
- [23] Q. Pan, B. Zou, Y. Wang, D. Ma, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1009.
- [24] I. Kumar, C.V. Rode, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 763.
- [25] I. Kumar, C.V. Rode, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 1975.
- [26] I. Izquierdo, M.T. Plaza, R. Robles, A.J. Mota, F. Franco, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 2749.
- [27] K. Funabiki, H. Yamamoto, H. Nagaya, M. Matsui, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 5507.
- [28] B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M.R. Torres, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4818.
- [29] D. Enders, T. Gasperi, *Chem. Commun.*, 2007, 88.
- [30] A.M. Bernard, A. Frongia, P.P. Piras, F. Secci, M. Spiga, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 3037.
- [31] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 7386.
- [32] H. Liu, L. Peng, T. Zhang, Y. Li, *New J. Chem.*, 2003, **27**, 1159.
- [33] D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1304.
- [34] A. Córdova, W. Notz, C.F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 301.
- [35] J.T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 3822.
- [36] J.T. Suri, D.B. Ramachary, C.F. Barbas III, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1384.
- [37] Ch. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 329.
- [38] Ch. Grondal, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 694.
- [39] D. Enders, Ch. Grondal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1210.
- [40] I. Ibrahim, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, 2006, **348**, 211.
- [41] D. Enders, A.A. Narine, *Org. Chem.*, 2008, **73**, 7857.
- [42] D. Enders, J. Paleček, Ch. Grondal, *Chem. Commun.*, 2006, 655.
- [43] F. Calderón, E.G. Doyagüez, A. Fernández-Mayoralas, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6258.
- [44] F. Calderón, E.G. Doyagüez, P.H.-Y. Cheong, A. Fernández-Mayoralas, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 7916.

- [45] J. Mlynarski, B. Gut, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 587.
- [46] I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 3363.
- [47] N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15100.
- [48] M. Raja, V.K. Singh, *Chem. Commun.*, 2009, 6687.
- [49] M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Notoa, *Adv. Synth. Catal.* 2009, **351**, 33.
- [50] L.-H. Qiu, Z.-X. Shen, Ch.-Q. Shi, Y.-H. Liu, Y.-W. Zhang, *Chin. J. Chem.*, 2005, **23**, 584.
- [51] O. Tokuda, T. Kano, W.-G. Gao, T. Ikemoto, K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 5103.
- [52] J. Xiang, B. Li, *Chin. J. Chem.*, 2010, **28**, 617.
- [53] Y. Wang, Z. Shen, B. Li, Y. Zhang, Y. Zhang, *Chem. Commun.*, 2007, 1284.
- [54] S. Samanta, C.-G. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 7442.
- [55] S. Samanta, S. Perera, C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1101.
- [56] A.B. Northrup, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6798.
- [57] R. Thayumanavan, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3541.
- [58] R.I. Storer, D.W.C. Macmillan, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7705.
- [59] N. Mase, F. Tanaka, C.F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2420.
- [60] A. Córdova, W. Notz, C.F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 301.
- [61] N.S. Chowdari, D.B. Ramachary, A. Córdova, C.F. Barbas, III, *Tetrahedron Letters*, 2002, **43**, 9591.
- [62] J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1343.
- [63] U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2186.
- [64] G.-L. Zhao, W.-W. Liao, A. Córdova, *Tetrahedron Letters*, 2006, **47**, 4929.
- [65] A.B. Northrup, I.K. Mangion, F. Hettche, D.W.C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 2152.
- [66] A. Córdova, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, *E. Chem. Commun.*, 2005, 2047.
- [67] A. Córdova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 4772.
- [68] P.M. Pihko, A. Erkkilä, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7607.
- [69] A.B. Northrup, D.W.C. MacMillan, *Science*, 2004, **305**, 1752.
- [70] D. Hazeldar, H. Ishikawa, D. Hashizume, H. Koshino, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1445.
- [71] S. Hajra, A.K. Giri, S. Hazra, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3935.
- [72] A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2002, 620.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 kwietnia 2013