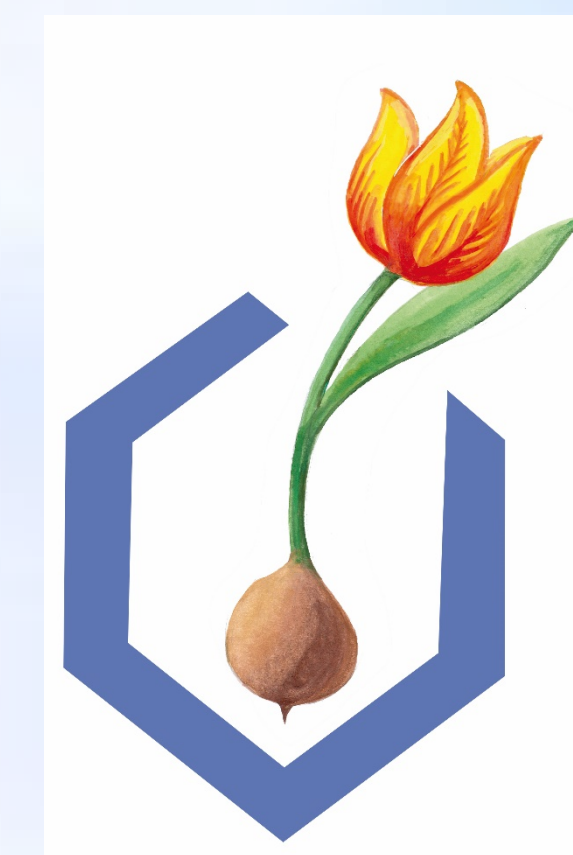


Hubert D. Bednarski\*, dr Joanna Szawkało

\* [h.d.bednarski@student.uw.edu.pl](mailto:h.d.bednarski@student.uw.edu.pl)

Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, Pracownia Chemii Związków Naturalnych



Enancjoselektywna kataliza jest szybko rozwijającym się obszarem badań, ponieważ oferuje prostotę, łagodne warunki reakcji i jest nieszkodliwa dla środowiska<sup>1</sup>. Publikacja Jacobsen'a z 1998 roku jasno wskazuje, że chiralny kwas Brønsteda umożliwia rozróżnienie między enancjotopowymi powierzchniami substratu za pomocą wiązań wodorowych<sup>2</sup>, co wpływa na chiralność produktów. Otworzyło to nową drogę w katalizie enancjoselektywnej bez użycia chiralnych katalizatorów metalicznych (kwas Lewisa).

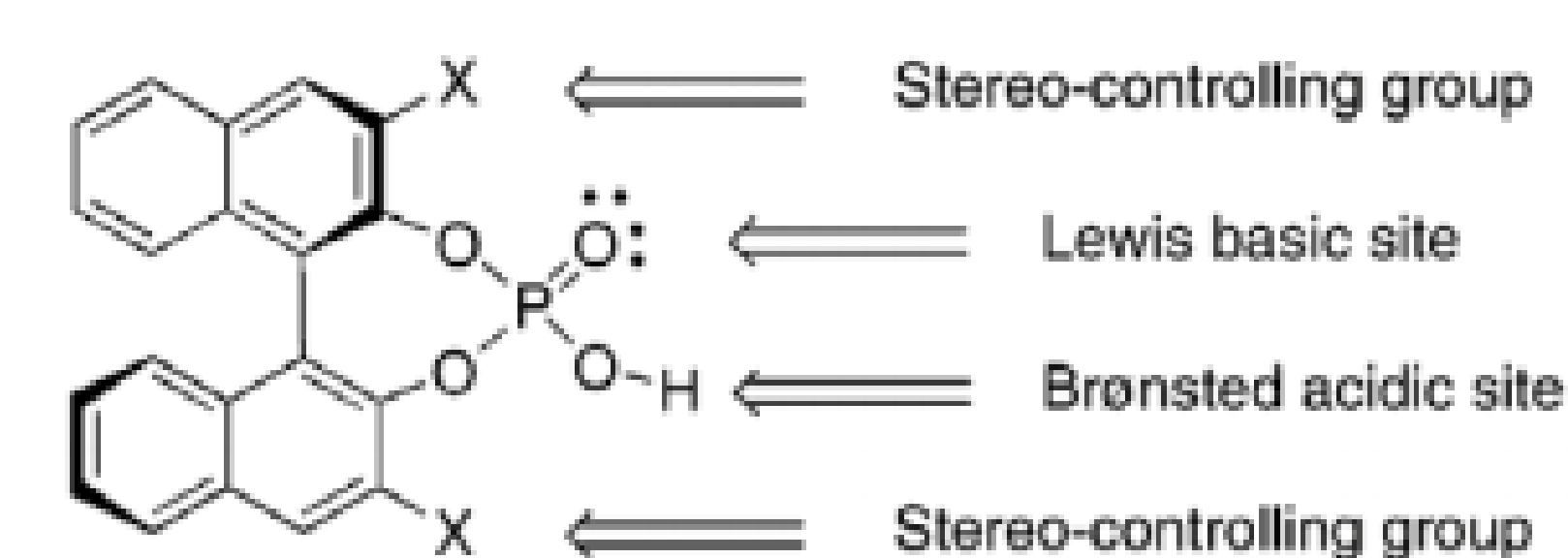
Planujemy przygotować nową grupę cyklicznych kwasów fosforowych i sprawdzić ich skuteczność jako induktorów chiralności wybranych typach przemian asymetrycznych, reakcji Pictet-Spengler oraz reakcji Mannicha.

## Poszukiwania organokatalizatorów

Większość znanych organokatalizatorów pochodnych cyklicznego kwasu fosforowego oparta jest na strukturze BINOLU. Jednak coraz częściej pojawiają się doniesienia o analogicznych związkach, które nie zawierają tego ugrupowania. Jest to nowa, obiecująca gałąź syntezy.

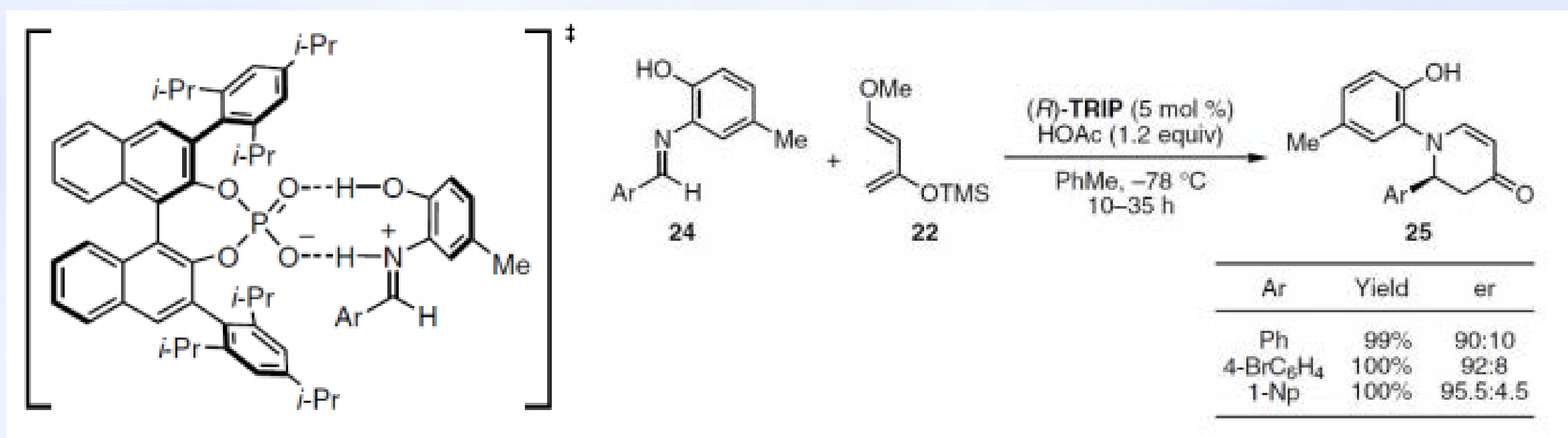
Pożądane cechy kwasów fosforowych jako chiralnych katalizatorów kwasowych Brønsteda podsumowano na Rysunku 1. Kwasy fosforowe wychwytyją składniki elektrofilowe poprzez oddziaływanie wiązań wodorowych bez tworzenia luźnych par jonowych, dzięki ich stosunkowo silnej, ale odpowiedniej kwasowości.

Kwasowa funkcjonalność jest dostępna nawet po wprowadzeniu układu pierścieniowego. Jest prawdopodobne, że układ pierścieniowy skutecznie ogranicza konformacyjną elastyczność chiralnego szkieletu. Oczekuje się, że wydajne miejsce rozpoznawania substratu zostanie zbudowane wokół miejsca aktywacji, a mianowicie kwasowego protonu katalizatora kwasu fosforowego, w wyniku podwójnej funkcji kwas/zasada oraz sterycznego i elektronicznego wpływu podstawników.

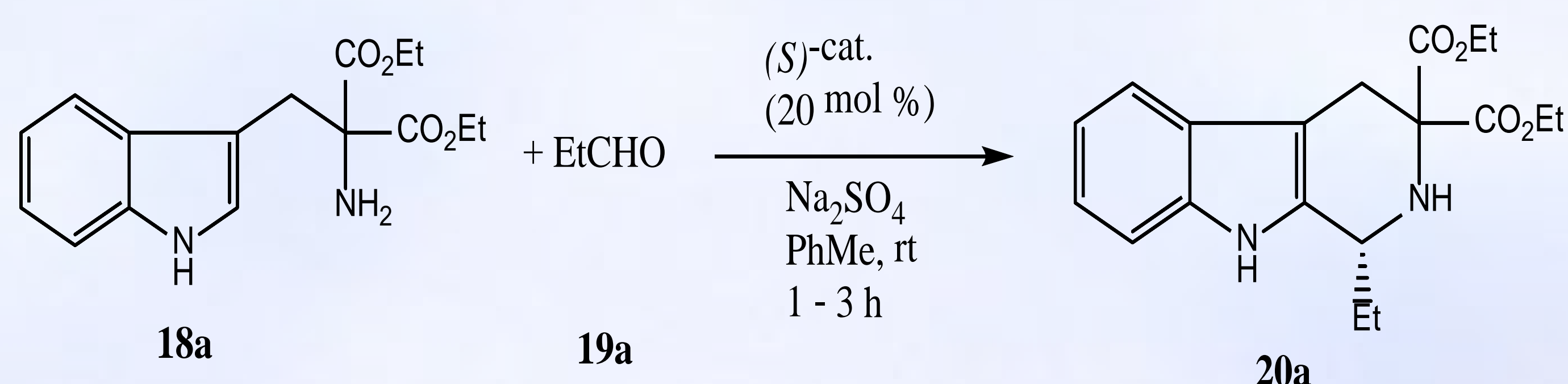


Rysunek 1

### Przykład reakcji aza-Dielsa-Aldera imin



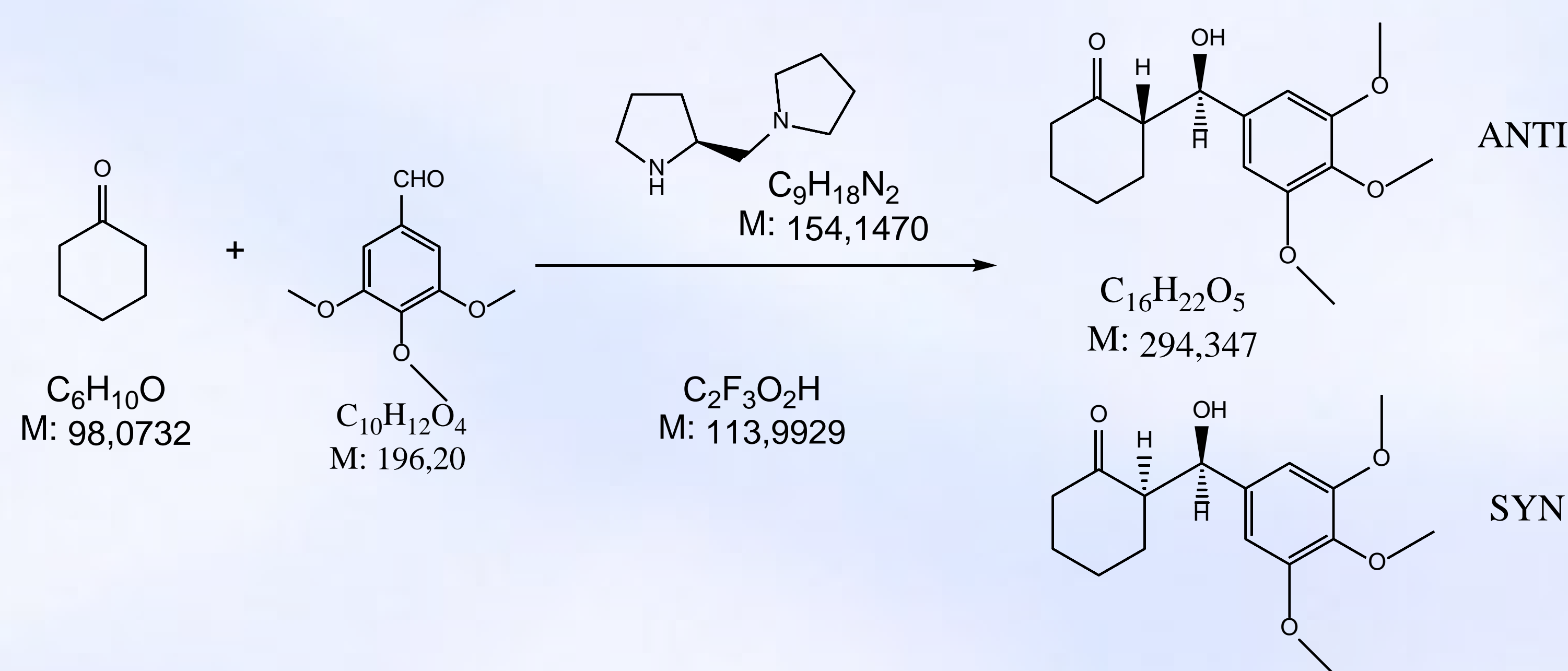
Na szczególną uwagę zasługuje reakcja Picteta-Spenglera, która będzie podstawą mojej pracy. Warto zauważyć, że wydajności i enancjoselektywność w tych reakcjach są niezwykle wysokie.



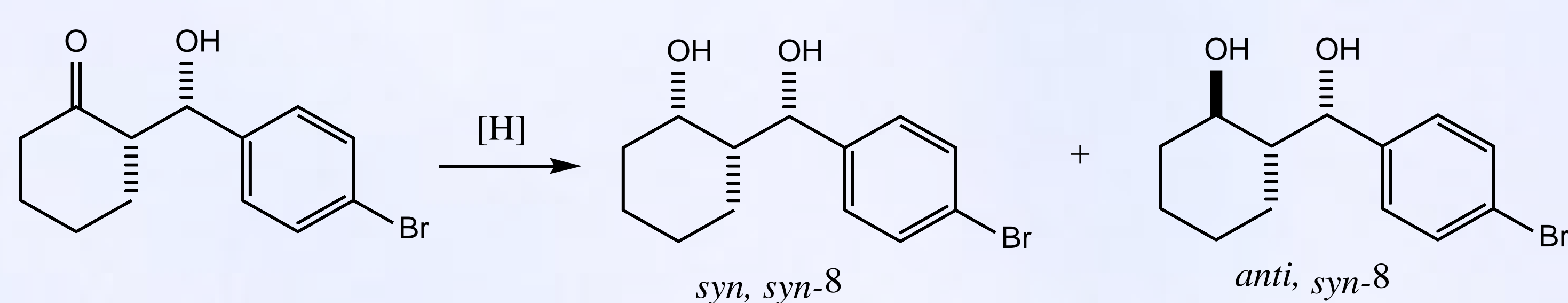
| Cat.                  | Yield | er    |
|-----------------------|-------|-------|
| <b>1d<sup>a</sup></b> | 75%   | 65:35 |
| <b>1g</b>             | 95%   | 59:41 |
| <b>1j</b>             | 96%   | 76:24 |
| <b>1k</b>             | 80%   | 57:43 |
| <b>TRIP</b>           | 90%   | 83:17 |

<sup>a</sup> After 24 h.

Zastosowano cykloheksanon i 3,4,5-trimetoksybenzaldehyd zgodnie z poniższym schematem. Jako katalizatory zastosowano pochodną piperidyny aktywowaną kwasem trifluorooctowym. Wydajność reakcji wyniosła 22%. Otrzymano mieszaninę izomerów.

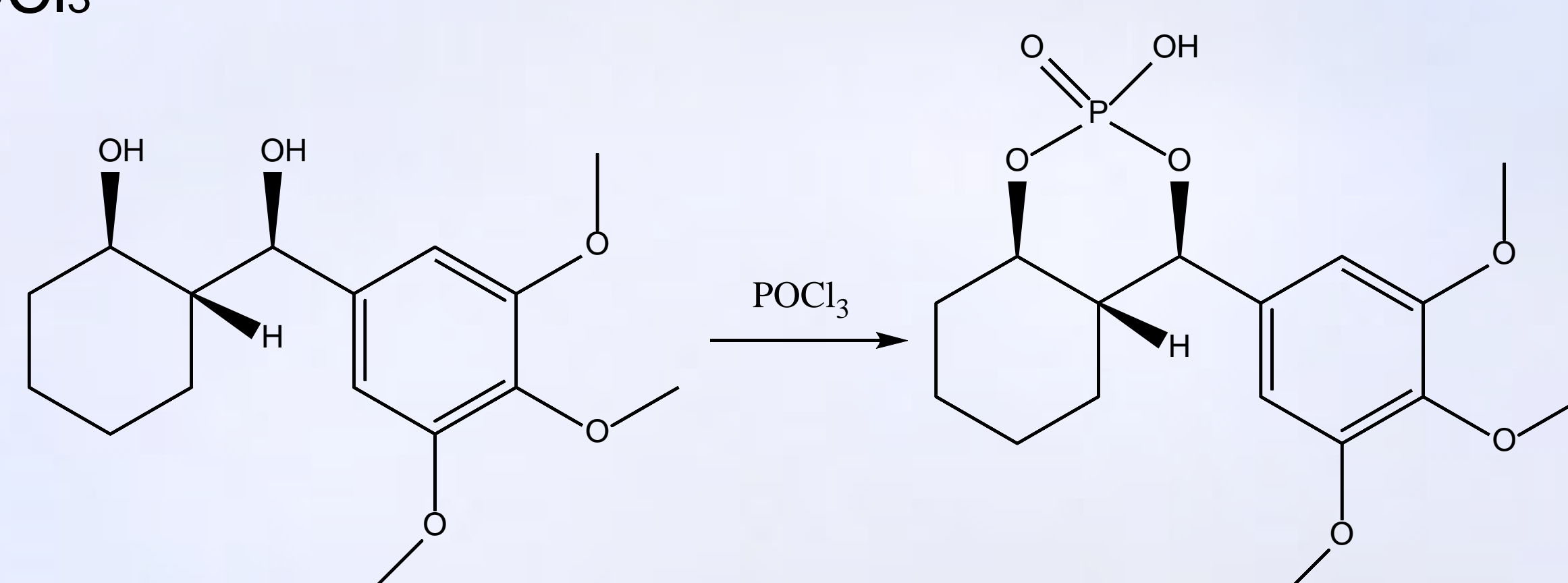


Kolejnym etapem syntezy będzie redukcja grupy karbonylowej do grupy hydroksylowej. W reakcji zostanie użyty DIBAL-H. Literatura podaje wysoką wydajność i enancjoselektywność tej reakcji<sup>5</sup>.



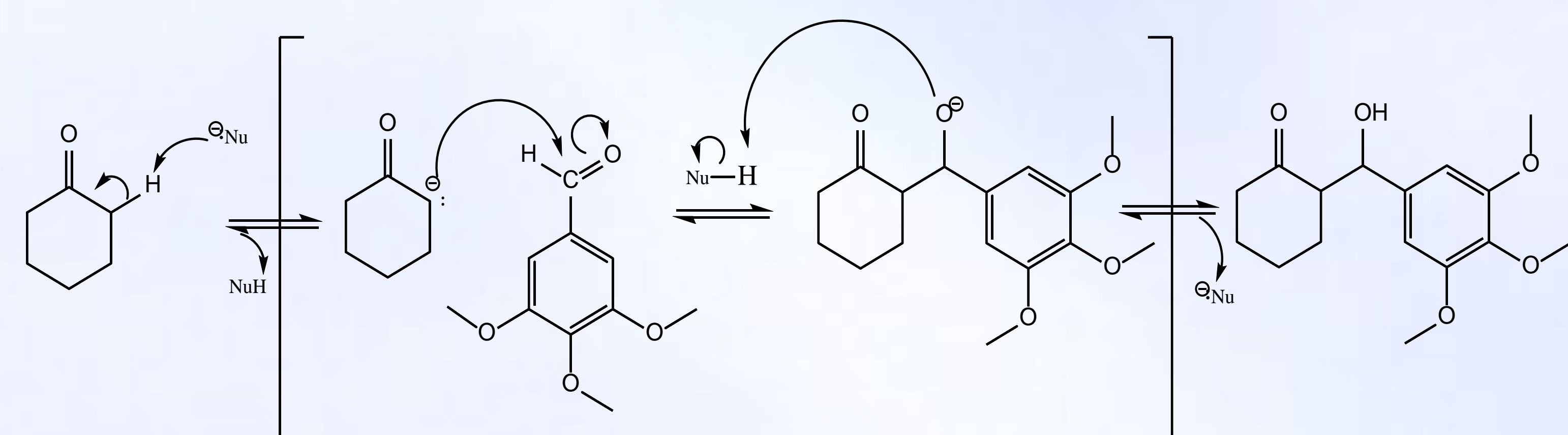
- 1) L-selectride, THF, -78 °C, 90% yield, 98:2 dr
- 2) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 3h, 89% yield, 95:5 dr
- 3) Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2h, 99% yield, 94:6 dr
- 4) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, HOAc, -40 °C, 92% yield, 25:75 dr

Ostatnim etapem syntezy chiralnego katalizatora będzie cyklizacja z POCl<sub>3</sub>



W ten sposób otrzymam cztery izomeryczne pochodne, których właściwości katalityczne przetestuję w reakcji Pictet-Spengler i Mannicha.

Moje badania można podzielić na kilka etapów. Pierwszy etap syntezy oparty jest na mechanizmie mieszanej kondensacji aldolowej



### Literatura

- [1] (a) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis – From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 1520. (c) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley: New York, 2007.
- [2] (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 4901. (b) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 1279. (c) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 10012.
- [3] Akiyama, Chem. Rev., 2007, 107, 5744
- [4] Akiyama, Chem. Rev., 2007, 107, 5744
- [5] Org. Lett., 2014, 16, 956-959