

3. Podsumowanie

Niniejsza praca ukazuje nowe możliwości zastosowania enzymów w syntezie chiralnych nieracemicznych związków heteroorganicznych posiadających centrum stereogeniczne na atomie siarki lub fosforu. Enzymatyczne syntezy tego typu związków były prowadzone w warunkach kinetycznego rozdziału racemicznych lub desymetryzacji prochiralnych substratów, posiadających grupę hydroksylową jako centrum reakcji. Otrzymane enancjomerycznie czyste prekursory funkcjonalizowano wprowadzając do cząsteczki enancjomerycznie czyste aminy acykliczne i azirydyny, otrzymując trójzębne ligandy, które stosowano jako chiralne katalizatory w syntezie asymetrycznej.

I tak, pochodne sulfinyłowe posiadające grupę hydroksylową oraz centra chiralności na atomie siarki i w podstawniku aminowym zastosowano z powodzeniem w asymetrycznej reakcji Mannicha i reakcji Simmonsa-Smitha. W asymetrycznej reakcji Mannicha najlepszą wydajność (97%), nadmiar enancjomeryczny (97%) i stosunek diastereomeryczny (20:1) otrzymanego produktu uzyskano stosując jako ligand związek zawierający ugrupowanie (+)-(R)-1-(1'-naftylo)etyloaminy. Z kolei, w reakcji asymetrycznego cyklopropanowania Simmonsa-Smitha najskuteczniejszym ligandem był związek zawierający ugrupowanie (-)-(S)-2-izopropyloazirydyny (wydajności produktów cyklopropanowania alkoholi allilowych do 95%, ee do 94%). Powyższe pochodne zastosowano również w reakcji asymetrycznego allilowania aldehydów aromatycznych oraz w reakcji asymetrycznej addycji dietylocynku do α -nitroalkenów. Niestety, w tych przypadkach nie okazały się one skutecznymi katalizatorami. Otrzymane produkty tworzyły się z umiarkowaną wydajnością i odznaczały się bardzo niskimi wartościami nadmiaru enancjomerycznego lub były wręcz racemiczne.

W celu sprawdzenia wpływu na enancjoselektywność reakcji każdej z grup (grupy sulfinyłowej, hydroksylowej oraz aminowej) w ligandach, otrzymano serię ich pochodnych, w których grupy funkcyjne były zastąpione i/albo zablokowane. Jako reakcję modelową wybrano opisaną wcześniej reakcję nitroaldolową Henry'ego. Stwierdzono, że decydujący wpływ na stereochemię reakcji ma absolutna konfiguracja centrum stereogenicznego obecnego w części aminowej. Gdy w ligandzie zablokowano ugrupowanie hydroksylowe grupą acetylową, jego

aktywność katalityczna obniżyła się. Natomiast zastąpienie grupy hydroksylowej drugą identyczną grupą aminową prowadziło do produktów o wyższym nadmiarze enancjomerycznym. Jednakże usunięcie ugrupowania sulfinyłowego (poprzez jego redukcję do sulfidu bądź utlenienie do sulfonu) powodowało znaczny spadek aktywności katalitycznej wszystkich pochodnych. Można stąd wyciągnąć wniosek, że wszystkie trzy grupy funkcyjne w ligandach mają istotny wpływ na ich aktywność katalityczną i stereochemię powstającego produktu, a co za tym idzie, że są to ligandy trójzębne.

Podjęto próby zsyntetyzowania analogicznych ligandów, w których atom siarki został zastąpiony atomem fosforu. W wyniku szeregu prób udało się opracować odpowiednie warunki do uzyskania wysoce stereoselektywnego enzymatycznego kinetycznego rozdziału racemicznego tlenku 2-hydroksymetylofenilo(metylo)-fenylofosfiny pozwalającego na otrzymanie obu enancjomerycznie czystych form substratu, prekursora planowanych ligandów dwuzębnych. Enancjomery zostały w pełni scharakteryzowane, a ich absolutna konfiguracja określona za pomocą rentgenografii strukturalnej. Udało się również opracować odpowiednie warunki do uzyskania wysoce stereoselektywnej enzymatycznej desymetryzacji prochiralnego tlenku bis(2-hydroksymetylofenilo)metylofosfiny, w której wyniku otrzymano enancjomerycznie czysty tlenek (2-acetoksymetylofenilo)-(2'-hydroksymetylofenilo)metylofosfiny, będący prekursorem planowanych ligandów trójzębnych. Został on w pełni scharakteryzowany, a jego absolutna konfiguracja została określona na podstawie korelacji chemicznej i rentgenografii strukturalnej.

Warto zwrócić uwagę na to, że zastosowanie enzymów dało możliwość otrzymania w jednym etapie pożądaných prekursorów (zarówno sulfinyłowych jak i fosforyłowych) z wysoką wydajnością i prawie enancjomerycznie czystych. Taki wynik nie byłby możliwy do osiągnięcia metodami chemicznymi. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że we wszystkich opisanych powyżej przypadkach bardzo wysoką stereoselektywność reakcji enzymatycznej obserwowano dla substratów, w których heteroatomowe centra stereogeniczne lub prostereogeniczne są odległe od centrum reakcji chemicznej (grupa OH) aż o cztery wiązania.

Podobnie jak w przypadku ligandów sulfinyłowych, otrzymane enancjomerycznie czyste prekursory fosforyłowe funkcjonalizowano wprowadzając do cząsteczki enancjomerycznie czyste aminy acykliczne i azirydiny, otrzymując dwu- i trójzębne ligandy, które sprawdzono pod względem ich aktywności

katalitycznej w reakcji nitroaldolowej (Henry'ego) oraz reakcji asymetrycznej addycji dietylocynku do aldehydu benzoesowego. Niestety okazało się, że ligandy te nie są skutecznymi katalizatorami tych reakcji. Otrzymano produkty ze średnimi wydajnościami i o nadmiarach enancjomerycznych nieprzekraczających 16%.

Podczas syntezy tych ligandów napotkano na trudności spowodowane racemizacją prekursorów na etapie mesylowania, który poprzedzał wprowadzanie chiralnego ugrupowania aminowego. Zaproponowano mechanizm reakcji racemizacji zakładający istnienie równowagi między tlenkiem hydroksymetylofosfiny i jego cykliczną formą zawierającą pięciowiązalny atom fosforu. Jednak próby udowodnienia istnienia takiego cyklicznego hiperwalentnego związku fosforu nie powiodły się.