

Sharplessova epoksidacija

Ćaćić, Katarina

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:331019>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-28**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Katarina Čaćić

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Sharplessova epoksidacija

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Zagreb, 2023.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

7. kolovoza 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Željka Car

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VIII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. MEHANIZAM SHARPLESSOVE EPOKSIDACIJE	3
2.1. Enantioselektivnost reakcije	4
2.2. Priprava katalizatora i uvjeti reakcije	5
2.2.1. Stehiometrija reagensa u Sharplessovoj epoksidaciji.....	5
2.2.2. Priprava katalizatora.....	6
2.2.3. Uporaba molekulskih sita	6
2.2.4. Alkil-hidroperoksid kao oksidacijsko sredstvo.....	6
2.2.5. Dialkil-tartarati.....	7
2.2.6. Titanijev alkoxid.....	7
§ 3. SHARPLESSOVA EPOKSIDACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH ALILNIH ALKOHOLA	8
3.1. Alilni alkoholi	8
3.2. 2-supstituirani alilni alkoholi	9
3.3. 3-monosupstituirani <i>trans</i> -alilni alkoholi.....	10
3.4. 3-monosupstituirani <i>cis</i> -alilni alkoholi.....	12
3.5. Disupstituirani <i>trans</i> -alilni alkoholi.....	12
3.6. Disupstituirani <i>cis</i> -alilni alkoholi.....	13
3.7. 3,3-disupstituirani alilni alkoholi.....	14
3.8. Kinetička rezolucija 1-supstituiranih alilnih alkohola Sharplessovom epoksidacijom	14
§ 4. PRIMJENA SHARPLESSOVE EPOKSIDACIJE U ORGANSKIM SINTEZAMA	18
4.1. Sintaza leinamicina	18
4.2. Sintaza (+)- γ -amino- β (<i>R</i>)-hidroksibutanske kiseline (GABOB)	19
4.3. Sintaza optički aktivnog des-AB trienskog steroida.....	19
§ 5. ZAKLJUČAK	21
§ 6. LITERATURATURNI IZVORI	22

§ Sažetak

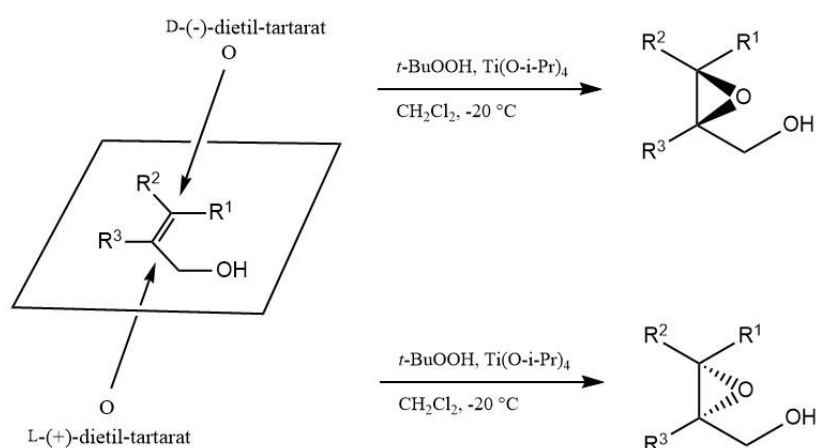
Sharplessova asimetrična epoksidacija je enantioselektivna reakcija alilnog alkohola i alkilhidroperoksida pri čemu dolazi do nastanka optički aktivnih epoksida. Temelji se na uporabi optički aktivnog diestera vinske kiseline (tartarata) koji omogućuje napad kisika na samo jednu stranu prokiralnog alilnog alkohola pri čemu nastaje jedan od dva enantiomera produkta. Enantioselektivnost, kao i iskorištenje ove reakcije, ovisi o strukturi reaktanta i komponentama reakcijske smjese koje sudjeluju u stvaranju katalizatora, jer je selektivnost usko povezana sa steričkim interakcijama katalizatora i polaznog spoja. Steričke interakcije također omogućuju razdvajanje smjese enantiomera kiralnih, supstituiranih alilnih alkohola pomoću kinetičke rezolucije.

Sharplessova epoksidacija osigurava visok stupanj selektivnosti zbog čega nastaju optički čisti epoksidi (e.e. > 90 %). Produkti asimetrične epoksidacije vrlo su reaktivni zbog čega je njihov nastanak vrlo bitan u sintezama kiralnih organskih molekula, osobito prirodnih spojeva.

§ 1. UVOD

Epoksidacija je reakcija adicije kisika na dvostruku vezu pri čemu nastaju epoksidi koji su zbog svoje reaktivnosti vrlo bitni međuprodukti u organskim sintezama. Zbog napetosti prstena dobri su supstrati u reakcijama nukleofilne supstitucije, mogu se vrlo lako prevesti u alilne alkohole uz pomoć reakcije eliminacije te u ketone pregrađivanjem.¹

K. B. Sharpless je 2001. godine osvojio Nobelovu nagradu u području kemije za rad na reakcijama asimetrične oksidacije uz pomoć kiralnih katalizatora, a 2022. godine bio je jedan od dobitnika te nagrade za sva svoja istraživanja u području klik-kemije.. Jedna od reakcija asimetrične oksidacije je enantioselektivna epoksidacija prokiralnih alilnih alkohola uz pomoć titanijevog alkoksida, optički aktivnog diestera vinske kiseline (uobičajeno dietil-tartarata) i alkil-hidroperoksida. Iz spomenutih spojeva i reagensa nastaje asimetrični kompleks koji dostavlja kisik vezanog alkil-hidroperoksida na jednu ili drugu stranu alilnog alkohola ovisno o apsolutnoj konfiguraciji estera (slika 1). Optička čistoća nastalog epoksida ovisi o strukturi alilnog alkohola, ali u većini slučajeva postiže se visok enantiomerni višak (e.e. > 90 %). Za reaktante koji daju produkte manje optičke čistoće, moguće je optimizirati reakcijske uvjete kako bi se ta vrijednost povećala.²



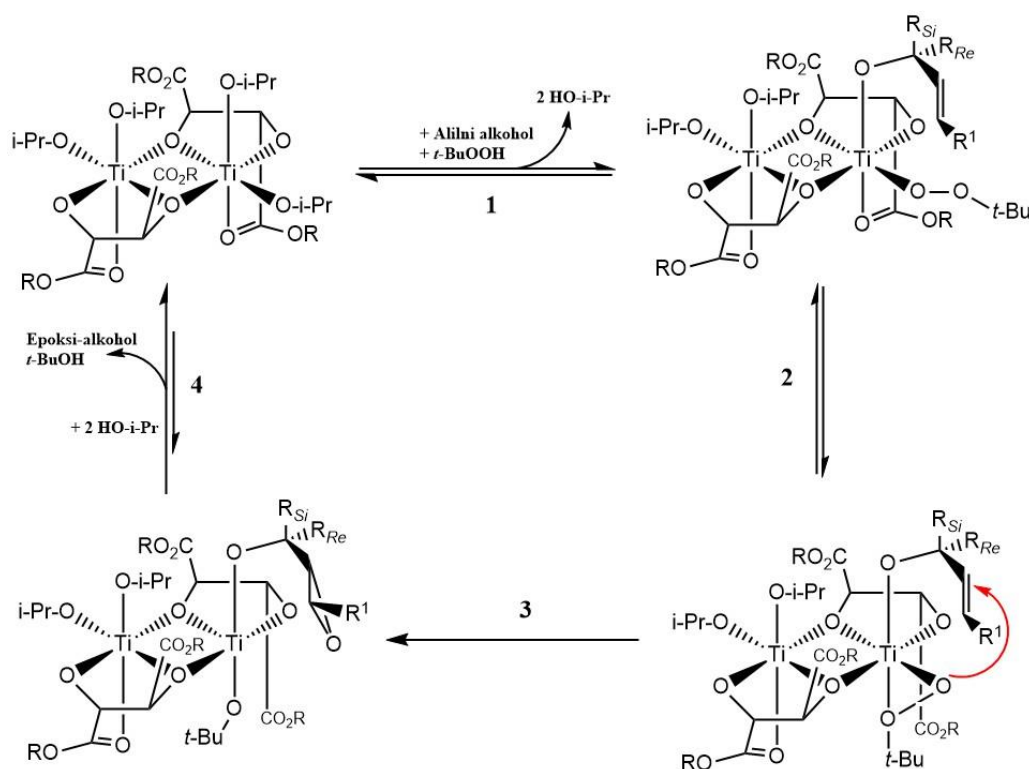
Slika 1. Sharplessova epoksidacija prokiralnih alilnih alkohola²

Cilj ovog rada je prikazati mehanizam, svojstva i reakcijske uvjete Sharplessove epoksidacije kao i ovisnost iskorištenja reakcije i optičke čistoće produkta o korištenom alilnom

alkoholu. Dodatno, istražiti će se primjena Sharplesove epoksidacije u sintezama farmaceutika i organskih spojeva koji će to tek postati.

§ 2. MEHANIZAM SHARPLESSOVE EPOKSIDACIJE

Mehanizam Sharplessove epoksidacije temelji se na korištenju katalizatora nastalog iz titanijevog(IV) izopropoksida ($\text{Ti}(\text{O-i-Pr})_4$) i dietil-tartarata (DET) ili diizopropil-tartarata (DIPT) uz *tert*-butilni hidroperoksid (TBHP) kao oksidacijsko sredstvo. Pojednostavljeni prikaz mehanizma prikazan je na slici 2. Prethodno priređenom katalizatoru dodaju se alilni alkohol i *tert*-butilni hidroperoksid pri čemu dolazi do zamjene dva izopropoksida s jednom molekulom alkohola i jednom molekulom TBHP-a (1). Tek nakon aktivacije peroksida (2) dolazi do prijenosa kisika s *tert*-butil hidroperoksida na alken koji se nalazi u *cis* položaju u odnosu na peroksid (3).³ Kako bi se katalizator regenerirao mora se dogoditi tzv. preokret (4) odnosno potrebna je zamjena epoksi-alkohola i *tert*-butanola s dvije molekule izopropoksida.¹

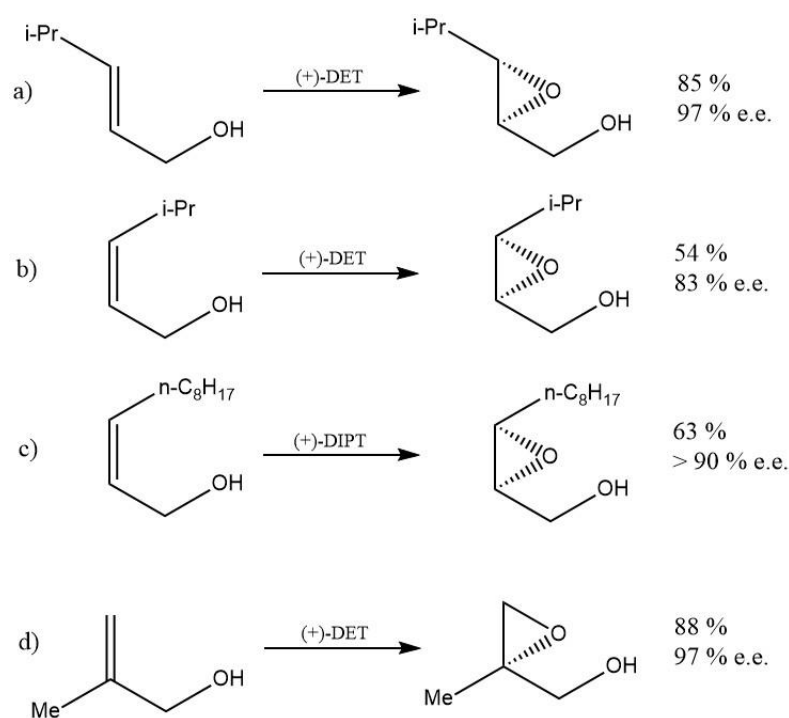


Slika 2. Općeniti mehanizam Sharplessove epoksidacije¹

2.1. Enantioselektivnost reakcije

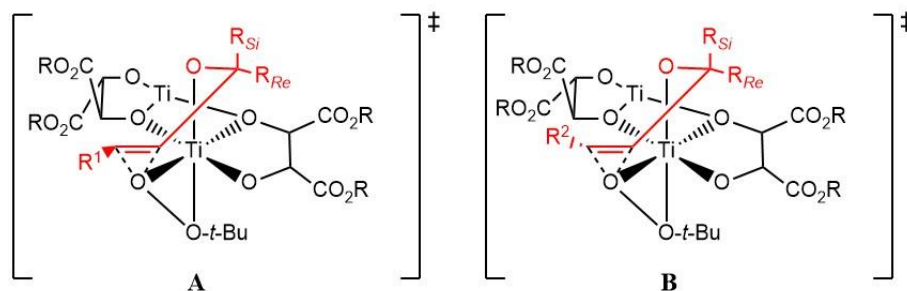
Sharplessova asimetrična epoksidacija vrsta je enantioselektivne reakcije jer ovisno o korištenju D-(–)-diizopropil-tartarata ili L-(+)-diizopropil-tartarata nastaju različiti enantiomeri. Optička čistoća, kao i iskorištenje reakcije, ovisi o korištenom alilnom alkoholu, ali u većini slučajeva postignut je visok stupanj selektivnosti uz zadovoljavajuće iskorištenje.²

Najčešće korišteni supstrati su *trans*-alilni alkoholi čije reakcije su brze i enantioselektivne za razliku od *cis*-alilnih alkohola koji daju produkte niže optičke čistoće. Iz navedenih podataka na slici 3 vidljivo je da optička čistoća osim o položaju skupina ovisi i o njihovoj veličini. Epoksidacija (*E*)-4-metilpent-2-en-1-ola (slika 3a) daje optički čišći produkt uz veće iskorištenje u odnosu na epoksidaciju (*Z*)-4-metilpent-2-en-1-ola (slika 3b). Epoksidacija (*Z*)-undek-2-en-1-ola (slika 3c) ima veće iskorištenje i daje produkt čiji je enantiomerni višak veći nego kod epoksidacije (*Z*)-4-metilpent-2-en-1-ola, dok reakcijom epoksidacije 2-metilprop-2-en-1-ola (slika 3d) nastaje optički najčišći produkt uz najviše iskorištenje.



Slika 3. Primjeri Sharplessovih epoksidacija, njihovih iskorištenja i enantiomernog viška^{4,5}

Gore navedeno je posljedica steričkih smetnji na kojima se temelji enantioselektivnost reakcije.¹ U slučaju *cis*-alilnog alkohola (**B**) dolazi do steričkih interakcija R² skupine na supstratu i katalizatora zbog čega je reakcija s *trans*-alilnim alkoholom (**A**) brža i selektivnija (slika 4).



Slika 4. Prikaz utjecaja steričkih interakcija na enantioselektivnost Sharplesove epoksidacije¹

Iskorištenje reakcije i njezina selektivnost povezana je i s pripravom katalizatora te uvjetima u kojima se reakcija odvija. Tako se optimizacijom uvjeta i mijenjanjem pojedinih komponenti reakcijske smjese može povećati enantiomerni višak te iskorištenje dobivenog produkta.¹

2.2. Priprava katalizatora i uvjeti reakcije

Priprava katalizatora i omjeri pojedinih komponenti reakcijske smjese od izrazite su važnosti s obzirom na to da je enantioselektivnost povezana sa strukturom kompleksnog katalizatora. Titanijev alkoksid ima mogućnost brzog izmjenjivanja liganada zbog čega ima sposobnost katalize ovakve reakcije.⁶

2.2.1. Stehiometrija reagensa u Sharplesovoj epoksidaciji

Dva bitna aspekta stehiometrije su omjer titanijevog alkoksida i tartarata te omjer katalizatora i reaktanta. Istraživanja su pokazala kako je optimalno imati 10-20 % suviška tartarata u odnosu na Ti(O-*i*-Pr)₄ jer se prilikom manjeg suviška smanjuje selektivnost reakcije, a s većim suviškom brzina reakcije se smanjuje.⁷ Različiti omjeri također mogu katalizirati različite vrste sporednih reakcija koje bi prevladavale nad epoksidacijom.⁸

Nizom provedenih eksperimenata, gdje je kao reaktant korišten (2E)-3-fenilprop-2-en-1-ol, dokazano je da se optička čistoća produkta smanjuje ako je omjer katalizatora i supstrata manji od 5 %.⁶

2.2.2. Priprava katalizatora

Priprava katalizatora se odvija *in situ* jer se zbog svoje nestabilnosti ne preporučuje skladištiti.⁴ Rezultati su najbolji ako se katalizator pripremi miješanjem titanijevog (IV) alkoksida i alkil-tartarata pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, a zatim doda ili TBHP ili alilni alkohol nakon čega se reakcijska smjesa ostavi stajati 20-30 minuta.⁷ U rijetkim slučajevima, kada se koristi titanijev *tert*-butoksid, potrebno je vrijeme stajanja produžiti na 1 h.⁸ Tek nakon tog vremena potrebno je dodati u reakcijsku smjesu alilni alkohol ili TBHP ovisno što je prvo dodano u prethodnoj fazi.

2.2.3. Uporaba molekulskih sita

Eksperimentalno dobiveni podatci pokazali su kako korištenje molekulskih sita ubrzava i poboljšava selektivnost Sharplesove epoksidacije. Nakon provedene epoksidacije u prisutnosti vode, rezultati su pokazali kako bez korištenja molekulskih sita enantiomerni višak produkta iznosi 4 % uz iskorištenje od 30 %, dok se u prisustvu sita te vrijednosti povećavaju na 88 % e.e. i 90 % iskorištenja. Pretpostavlja se kako voda reagira s katalizatorom pri čemu ga inaktivira, a uporaba molekulskih sita pomiče ravnotežu prema nastanku aktivnog oblika katalizatora. Voda u reakcijskoj smjesi može nastati kao sporedni produkt popratnih reakcija oksidacije alkohola ili raspada peroksida.⁴

Uočeno je i da molekulska sita ubrzavaju izmjenu liganada na titanijevom alkoksidu međutim još uvijek nije predložen mehanizam takvog djelovanja.⁹

2.2.4. Alkil-hidroperoksid kao oksidacijsko sredstvo

Kao što je spomenuto, u mehanizmu Sharplesove epoksidacije bitna je aktivacija peroksida, odnosno bidentatno vezanje peroksida na metalni centar. Bidentatno vezanje peroksida približava alkilnu skupinu prema metalnom centru što čini kompleks nestabilnijim zbog čega će kisik lakše napasti vezani alken.⁶

Priroda alkilnog hidroperoksida također ima utjecaj na optičku čistoću produkta kao i brzinu reakcije. TBHP je najčešće korišteno oksidacijsko sredstvo zbog lakše izolacije produkta, ali 2-fenilpropan-2-peroksol i trifenilmetil-hidroperoksid mogu biti dobre zamjene.⁷ Korištenjem strukturno manjih peroksida smanjuje se enantiomerni višak, dok se optička čistoća povećava s većim alkil-hidroperoksidima zbog jačih steričkih interakcija.⁶

2.2.5. Dialkil-tartarati

Optički aktivni diester vinske kiseline (dialkil-tartarat) izvor je kiralnosti kod asimetrične epoksidacije, a najčešće korišteni su dimetil-tartarat (DMT), dietil-tartarat (DET) i diizopropil-tartarat (DIPT). Navedeni spojevi su podjednako učinkoviti u reakciji uz nekoliko iznimki: i) uočeno je povećanje enantiomernog viška s 93 % na 95 % ako je korišten DET umjesto DIPT-a prilikom epoksidacije (*E*)-heks-2-en-1-ola; ii) povećanje iskorištenja bez promjene optičke čistoće uočeno je kada se koristi DIPT umjesto DET-a prilikom epoksidacije alilnih alkohola.^{4,7}

2.2.6. Titanijev alkoksid

Titanijev(IV) izopropoksid je najčešće korištena vrsta alkoksida u Sharplessovoj epoksidaciji. Titanijev(IV) *tert*-butoksid se preporučuje kod epoksidacije gdje je produkt osjetljiv na otvaranje prstena jer je *tert*-butoksid (slika 5) sterički zahtjevniji od izopropoksida što ga čini slabijim nukleofilom za napad na nastali epoksid pa će takvo otvaranje prstena biti sporije u odnosu na otvaranje izopropoksidom.⁸

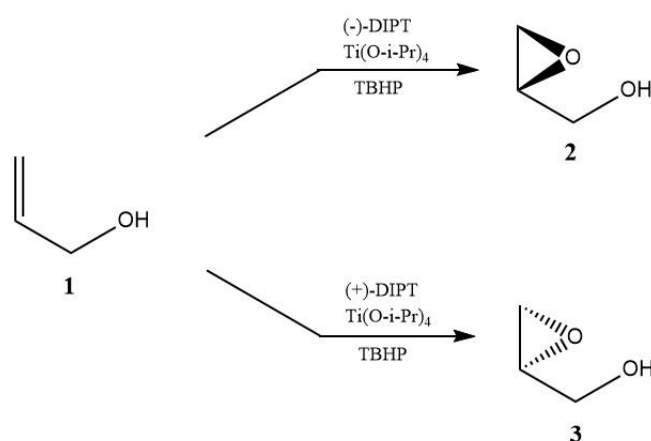


Slika 5. Strukturne formule najčešće korištenih alkoksida u pripravi katalizatora Sharplessove epoksidacije

§ 3. SHARPLESSOVA EPOKSIDACIJA RAZLIČITO SUPSTITUIRANIH ALILNIH ALKOHOLA

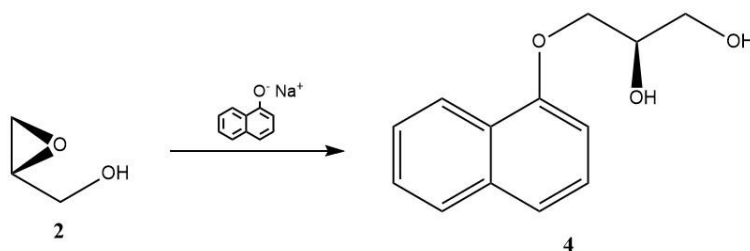
3.1. Alilni alkoholi

Oksiranilmetanol (**2**, **3**, slika 6) ima veliku primjenu u organskim sintezama, a u prošlosti se njegova sinteza provodila u više koraka postupnom degradacijom prirodnih produkata poput manitola. Otkrićem Sharplessove epoksidacije sinteza oksiranilmetanola može se provoditi u jednom koraku iz alilnog alkohola (**1**), ali posljedica je malo iskorištenje i optička čistoća jer je produkt podložan otvaranju prstena. Problem je riješen korištenjem molekulskih sita jer se uz njega s malom količinom katalizatora može dobiti veća količina optički čisteg produkta.^{4,7}



Slika 6. Sinteza oksiranilmetanola Sharplessovom epoksidacijom alilnog alkohola⁷

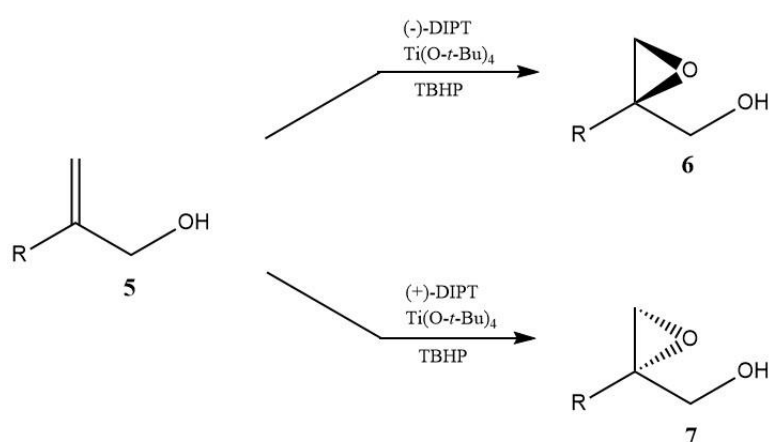
Još jedan problem je izolacija produkta jer je oksiranilmetanol, osim što je osjetljiv na otvaranje prstena, dobro topljiv u vodi. Tako se oksiranilmetanol pomoću natrijeva 1-naftolata može prevesti u međuprodukt (**4**) koji služi za sintezu određenih organskih spojeva (slika 7).^{7,10}



Slika 7. Prikaz sinteze (*R*)-3-(naftalen-1-iloksi)propan-1,2-diola kao prekursora za sintezu organskih spojeva⁷

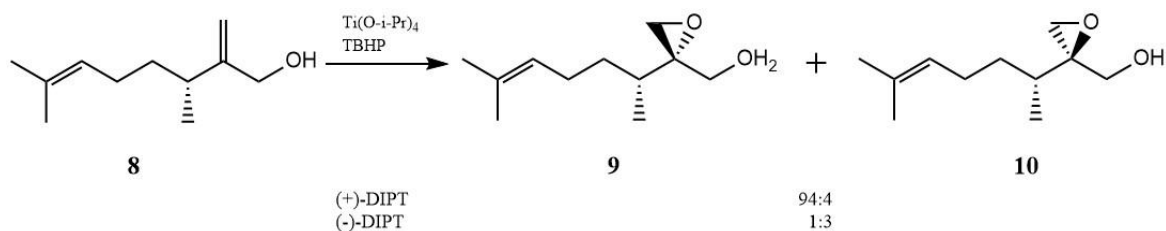
3.2. 2-supstituirani alilni alkoholi

Epoksidi (**6**, **7**, slika 8) dobiveni iz 2-supstituiranih alilnih alkohola (**5**) podložni su nukleofilnom napadu alkoksida na C3 atomu pri čemu dolazi do otvaranja prstena i gubitka produkta prije njegove izloacije. Zbog toga je potrebno koristiti sterički zahtjevnije titanijeve alkokside, poput $\text{Ti}(\text{O}-t\text{-Bu})_4$ umjesto $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ jer je titanijev(IV) *t*-butoksid slabiji nukleofil. Također je moguće koristiti manje količine katalizatora uz dodatak molekulskih sita što povoljno utječe na epoksidaciju.⁸



Slika 8. Sharplessova epoksidacija 2-supstituiranih alilnih alkohola⁷

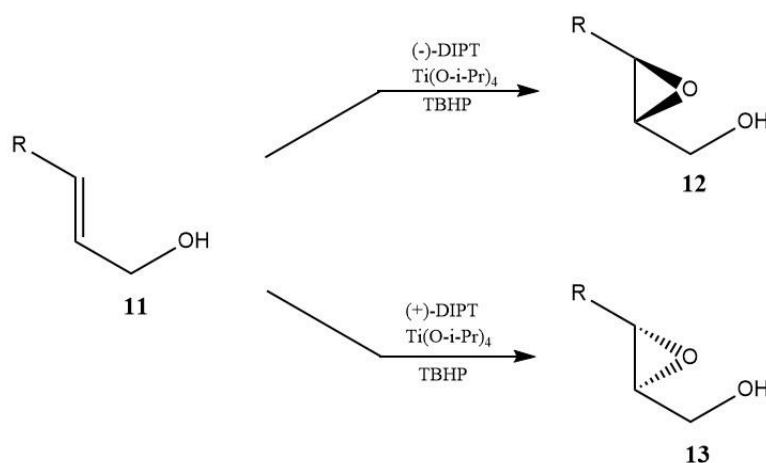
U eksperimentima u kojima su korišteni alilni alkoholi sa različitim supstuentima, uočeno je kako kod epoksidacije nekih alkohola dolazi do određenih odstupanja od uobičajene selektivnosti. Jedan takav primjer je epoksidacija (*R*)-3,7-dimetil-2-metilenokt-6-en-1-ola (**8**, slika 9) gdje se korištenjem (-)-DIPT-a gubi selektivnost, dok kod (+)-DIPT-a to nije slučaj. Do odstupanja dolazi zbog steričkih interakcija supstituenta i katalizatora koje nisu prisutne kod epoksidacije s (+)-DIPT-om.¹¹



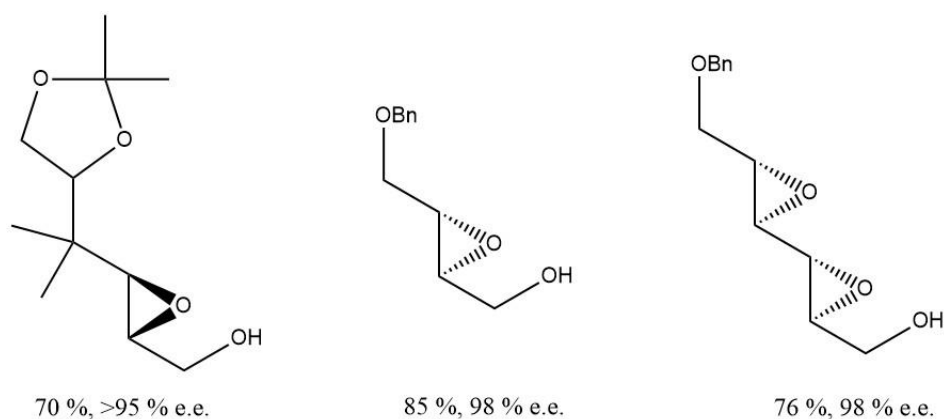
Slika 9. Usporedba epoksidacije (*R*)-3,7-dimetil-2-metilenokt-6-en-1-ola s (+)-DIPT-om i (-)-DIPT-om¹¹

3.3. 3-monosupstituirani *trans*-alilni alkoholi

Monosupstituirani *trans*-alilni alkoholi (**11**, slika 10) najbolji su supstrati Sharplesove epoksidacije te daju produkte visoke optičke čistoće. Visoka selektivnost epoksidacije *trans*-alilnih alkohola posljedica je nedostatka steričkih interakcija (slika 4) zbog čega selektivnost ne ovisi o veličini supstituenta (slika 11).



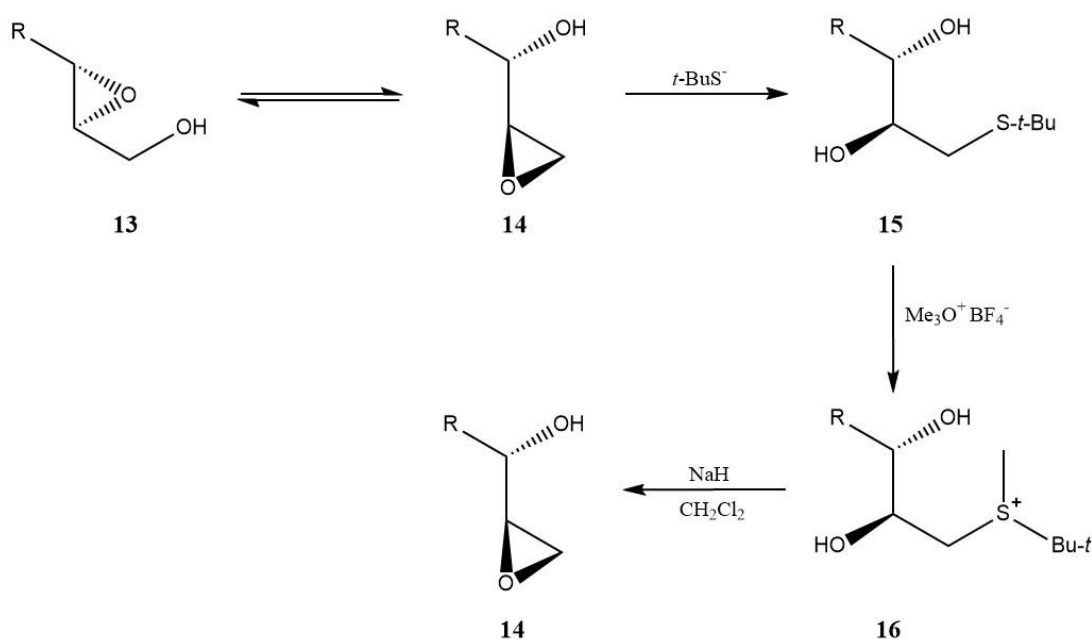
Slika 10. Sharplesova epoksidacija supstituiranih *trans*-alilnih alkohola⁷



Slika 11. Optičke čistoće, iskorištenja i primjeri produkata dobivenih asimetričnom epoksidacijom supstituiranih *trans*-alilnih alkohola¹²⁻¹⁴

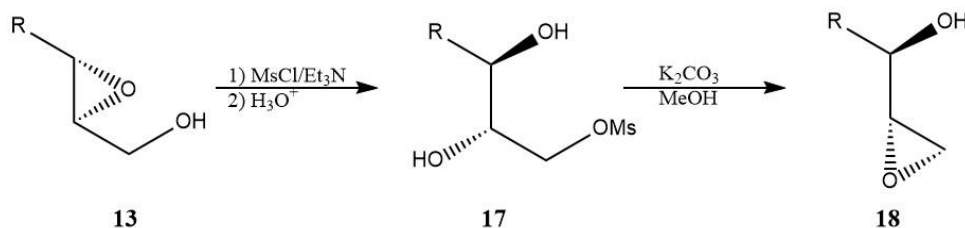
1-supstituirani 2,3-epoksi-1-alkoholi mogu se dobiti iz 3-supstituiranih 2,3-epoksi-1-alkohola Payneovim pregrađivanjem u prisutnosti baze. Iako je pregrađivanje stereospecifično, zbog reverzibilnosti reakcije nastaje smjesa dva epoksida te je potrebno pomaknuti ravnotežu prema nastanku željenog produkta. Predloženo je niz metoda kojima bi se pomaknula ravnoteža prema

nastanku 1,2-epoksi-3-alkohola¹⁵ korištenjem raznih nukleofila.¹⁶ Jedna metoda (slika 12) koristi tiolat kao nukleofil u reakciji kako bi pomaknuli ravnotežu prema nastanku 1-supstituiranog 2,3-epoksi-1-alkohola (**14**) pri čemu nastaje 2,3-diol-1-sulfid (**15**). Zatim se sulfid alkilira pri čemu nastaje derivat s dobrom izlaznom skupinom (**16**). Kako bi ponovno došlo do zatvaranja prstena i nastanka 1-supstituiranog 2,3-epoksi-1-alkohola **14** potrebni su bazični uvjeti. Kao baza se koristi natrijev hidrid kako bi se izbjeglo Payneovo pregrađivanje i nastanak 3-supstituiranih 2,3-epoksi-1-alkohola.¹⁵



Slika 12. Sinteza 1-supstituiranih 2,3-epoksi-1-alkohola uporabom tiolata kao nukleofila⁷

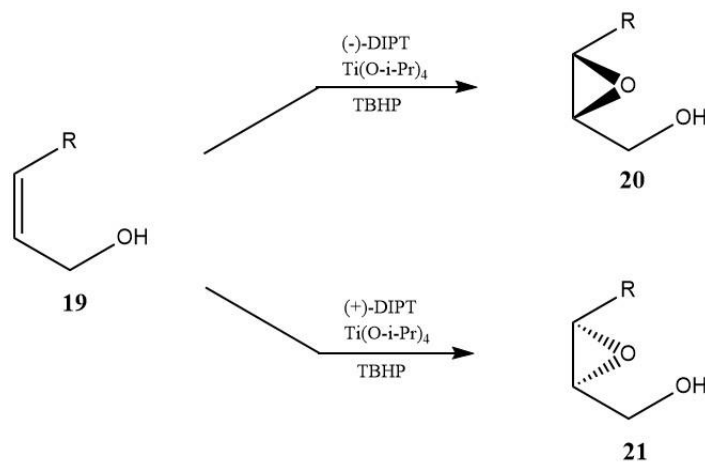
U drugoj metodi (slika 13) 3-supstituirani 2,3-epoksi-1-alkohol **13** prvo je preveden u mesilat (može se prevoditi i u tosilat), a zatim dolazi do otvaranja prstena uz inverziju konfiguracije pri čemu nastaje dihidroksimesilat (**17**). Slaba baza dovoljna je za zatvaranje prstena čime nastaje 1-supstituirani 2,3-epoksi-1-alkohol (**18**) kao produkt.¹⁵



Slika 13. Sinteza 1-supstituiranih 2,3-epoksi-1-alkohola iz 3-supstituiranih 2,3-epoksi-1-alkohola uporabom dihidroksimesilata kao međuprodukta⁷

3.4. 3-monosupstituirani *cis*-alilni alkoholi

Sharplessova epoksidacija *cis*-alilnih alkohola (**19**) je najsporija epoksidacija koja daje optički najmanje čist 2,3-epoksi-1-alkohol (**20**, **21**, slika 14). Selektivnost reakcije ovisi o veličini R skupine. Što je skupina veća to će biti jače steričke interakcije čime opada selektivnost i optička čistoća produkata (slika 4). Uporaba (+)-DIPT ili (-)-DIPT-a također ima utjecaj na optičku čistoću i iskorištenje, obzirom da su steričke interakcije jače izražene kod jednoga u odnosu na drugoga.⁷

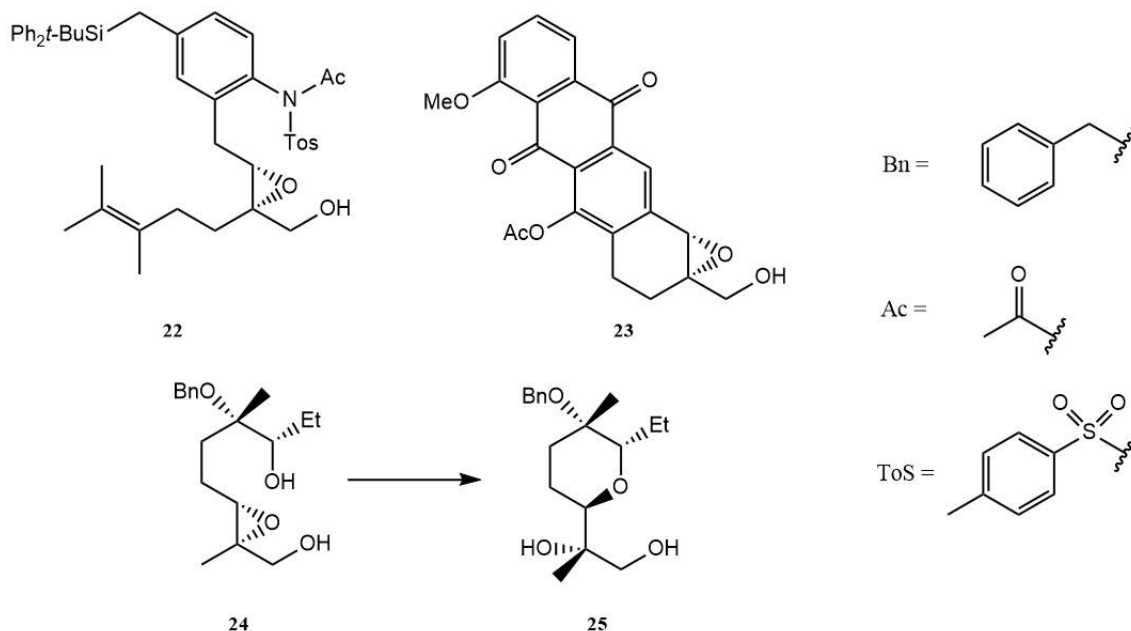


Slika 14. Sharplessova epoksidacija supstituiranih *cis*-alilnih alkohola⁷

3.5. Disupstituirani *trans*-alilni alkoholi

Sharplessova epoksidacija disupstituiranih *trans*-alilnih alkohola vrlo je specifična i povoljna zbog izostanka steričkih interakcija i daje produkte vrlo dobre do visoke optičke čistoće (90-95

% e.e.) koji imaju široku upotrebu u mnogobrojnim sintezama (slika 15). Tako je, primjerice, epoksi alkohol (**22**) međuprodukt u sintezi antibiotika virantmicina,¹⁷ a produkt (**23**) prekursor za sintezu optički aktivnog 11-deoksiantraciklinona, potencijalnog lijeka za liječenje tumora.¹⁸ Neki produkti (**24**) podložni su ciklizaciji i nastajanju cikličkih etera.¹⁹

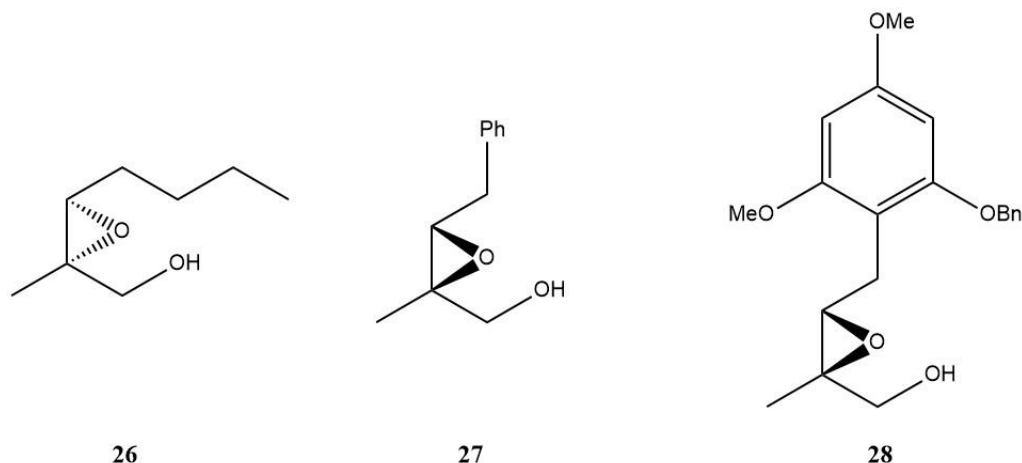


Slika 15. Strukturne formule nekih važnijih produkata nastalih epoksidacijom disupstituiranih *trans*-alilnih alkohola⁷

3.6. Disupstituirani *cis*-alilni alkoholi

Mali broj disupstituiranih *cis*-alilnih alkohola podvrgnuto je Sharplessovoj epoksidaciji, a selektivnost reakcije je slična epoksidaciji monosupstituiranih derivata.

Na slici 16 prikazani su primjeri produkata nastalih epoksidacijom ovih prekursora. Epoksidacija (*Z*)-2-metilhept-2-en-1-ola daje iskorištenje od 80 % i produkt (**26**) 89 % enantiomernog viška, dok je ((*2R,3S*)-3-benzil-2-metiloksiran-2-il)metanol (**27**) sintetiziran uz iskorištenje od 90 % i 91 % e.e. Epoksi-alkohol (**28**) dobiven je uz 95 % e.e.⁷



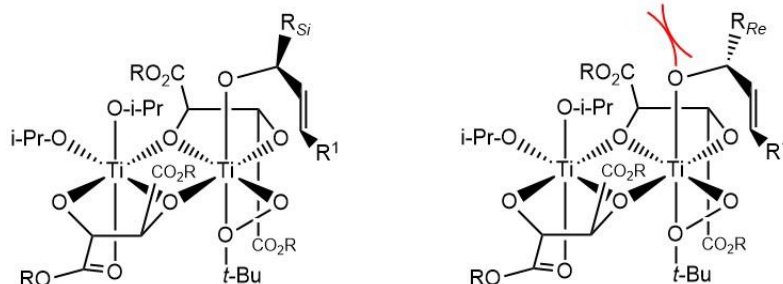
Slika 16. Primjeri produkata nastalih Sharplessovom epoksidacijom disupstituiranih *cis*-alilnih alkohola⁷

3.7. 3,3-disupstituirani alilni alkoholi

3,3-disupstituirani alilni alkoholi sadrže (*3E*)-supstituente i (*3Z*)-supstituente te selektivnost epoksidacije, kao i iskorištenje, ovisi o prirodi supstituenata. Najčešći supstrati koji su korišteni sadrže metilnu skupinu u *cis* položaju i optička čistoća produkta iznosi 90-95 % e.e., dok se kod većih skupina u *cis* položaju optička čistoća smanjuje.⁷

3.8. Kinetička rezolucija 1-supstituiranih alilnih alkohola Sharplessovom epoksidacijom

Prisutnost stereogenog centra na C1 atomu uvelike utječe na asimetričnu epoksidaciju. Epoksidacija jednog enantiomera alilnog alkohola odvija se normalno pri čemu nastaje *erythro*-epoksi alkohol dok je epoksidacija drugog enantiomera usporena zbog steričkih interakcija s katalizatorom (slika 17). Tako npr. korištenjem (+)-dietil-tartarata epoksidacija enantiomera koji ima skupinu na R_{Re} položaju biti će usporena u odnosu na enantiomer koji ima skupinu na R_{Si} položaju. To omogućuje razdvajanje smjese dva enantiomera polaznog racemičnog alilnog alkohola pomoću kinetičke rezolucije.¹

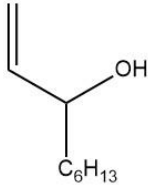
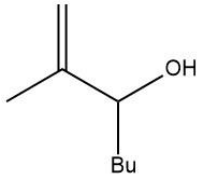
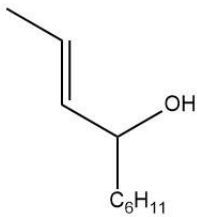
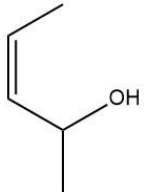


Slika 17. Steričke interakcije skupina na C1 atomu alilnog alkohola s kompleksom katalizatora¹

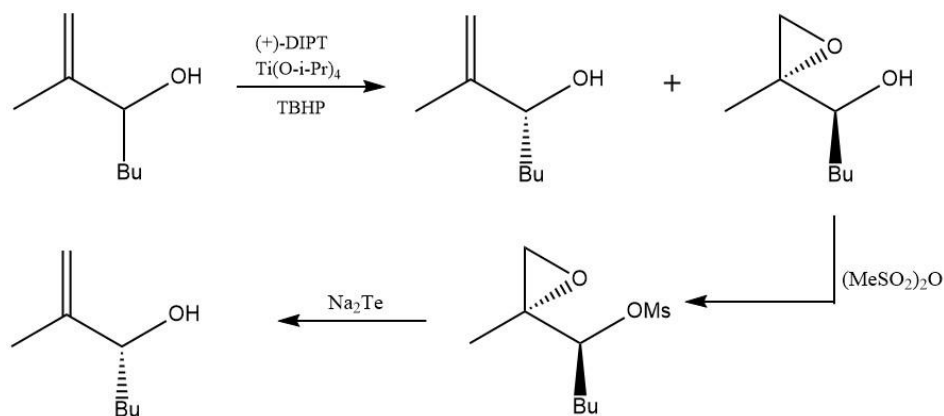
Omjer brzina epoksidacije dva enantiomera, k_{brzo}/k_{sporo} , definirana je kao relativna brzina (k_{rel}). Što je relativna brzina veća to će kinetička rezolucija biti učinkovitija. Prema eksperimentalno dobivenim podacima, vidljivo je da ako je relativna brzina veća od 25, kinetička rezolucija je vrlo učinkovita, dok se u ostalim slučajevima moraju optimizirati uvjeti i reaktanti kako bi se k_{rel} povećao.²⁰

Podatci o relativnim brzinama rezolucije za nekoliko supstrata prikazani su u tablici 1. Iz rezultata je vidljivo da relativna brzina ovisi o temperaturi kao i o veličini tartarata kao reagensa. Niža temperatura i strukturno zahtjevniji tartaradni esteri povećavaju k_{rel} , odnosno učinkovitost kinetičke rezolucije.^{7,21}

Tablica 1. Podatci relativnih brzina za kinetičku rezoluciju racemičnih 1-supstituiranih alilnih alkohola (korišten je DIPT pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$).²⁰

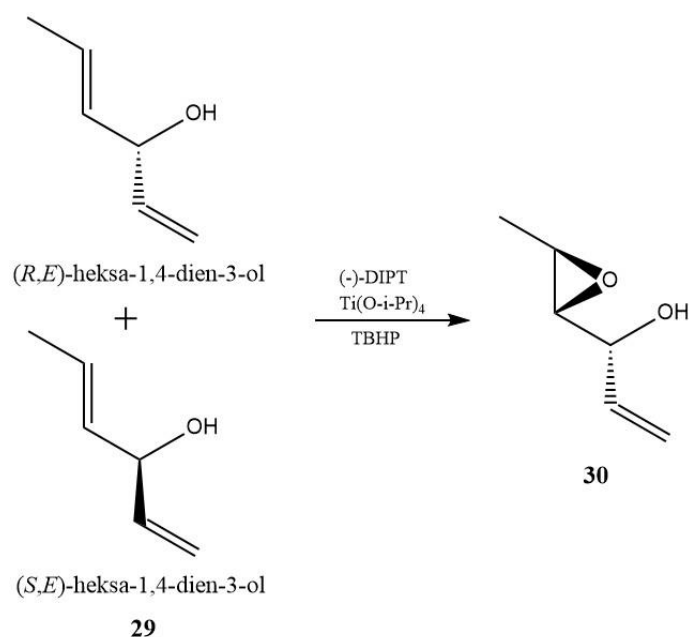
Alilni alkohol	Vrijeme reakcije	Relativna brzina pri $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	Enantiomerni višak / %	Relativna brzina pri $0\text{ }^{\circ}\text{C}$		
				DIPT	DET	DMT
	12 d	83	>96	60	-	-
	15 h	138	>96	96	52	-
	15 h	104	>96	74	28	15
	6 d	20	91	-	-	-

U pravilu je epoksid željeni produkt rezolucije, no u slučaju kada je potrebno dobiti enantiomerno čisti alilni alkohol, nastali epoksid može se iskoristiti za njegovo dobivanje (slika 18). Nakon izolacije iz prve reakcijske smjese epoksid se mesilira i uvodi u reakciju sa natrijevim teluridom u kojoj nastaje alilni alkohol pri čemu dolazi do inverzije konfiguracije na kiralnom C atomu.²²



Slika 18. Uporaba Sharplessove epoksidacije u kinetičkoj rezoluciji racemičnih alilnih alkohola²²

Zanimljiva je kinetička rezolucija racemične smjese heksa-1,4-dien-3-ola (**29**) prilikom korištenja 0,5 ekvivalenata oksidansa (slika 19). Prikazana racemična smjesa dva alkohola može epoksidacijom dati osam produkata, međutim u navedenim uvjetima nastaje samo jedan iz nekoliko razloga. Razlika u brzini epoksidacije disupstituiranog i monosupstituiranog alkena je velika pa će se prije dogoditi epoksidacija propenilne skupine u odnosu na vinilnu. Korištenjem (–)-DIPT-a osiguran je napad kisika samo s jedne strane, a položaj vinilne skupine kod (*S,E*)-heksa-1,4-dien-3-ola sterički ometa epoksidaciju pa će nastati samo (*R*)-1-((2*R*,3*R*)-3-metiloksiran-2-il)prop-2-en-1-ol (**30**).²³



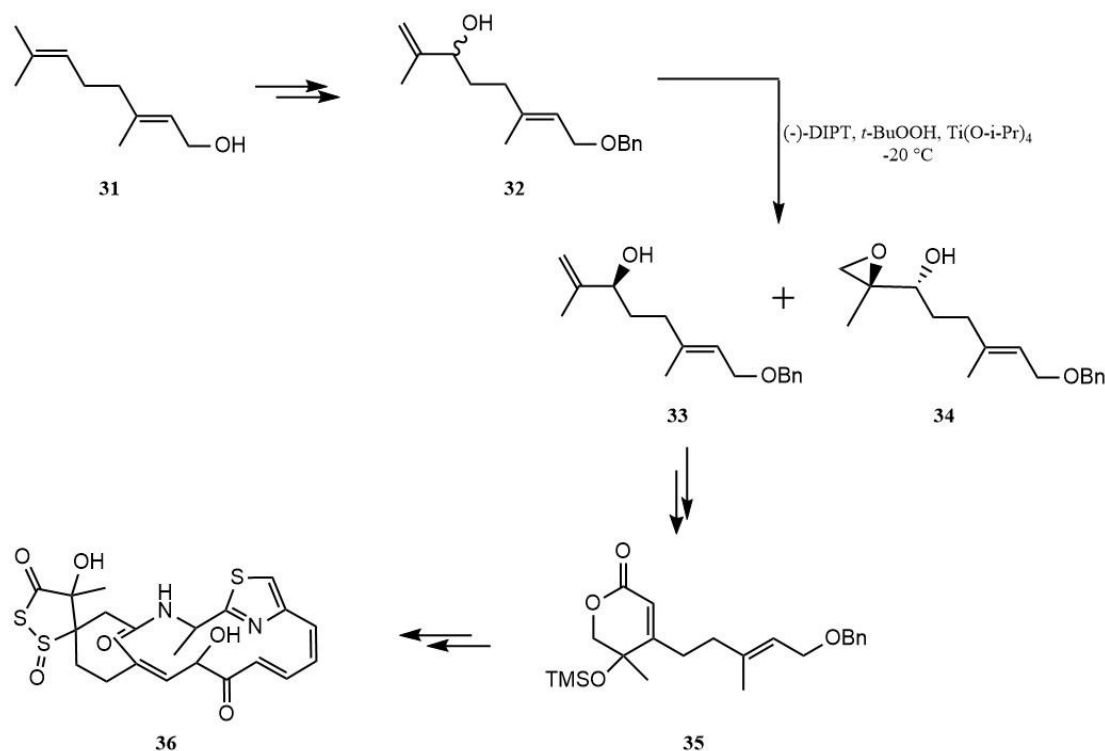
Slika 19. Kinetička rezolucija racemične smjese heksa-1,4-dien-3-ola²³

§ 4. PRIMJENA SHARPLESSOVE EPOKSIDACIJE U ORGANSKIM SINTEZAMA

4.1. Sinteza leinamicina

Leinamicin (**36**) je makrolaktam kojega sintetizira nekoliko bakterijskih vrsta *Streptomyces atroolivacens*, a pokazuje antitumorska i antimikrobna svojstva protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija zbog mogućnosti inhibiranja sinteze njihove DNA.²⁴

Geraniol (**31**, slika 20) je pretvoren u alilni alkohol (**32**) pri čemu nastaje njegova racemična smjesa. Korištenjem (-)-DIPT-a i *t*-BuOOH provedena je epoksidacija s visokim stupnjem enantioselektivnosti (e.e. 98 %) i diastereoselektivnosti (d.e. 98 %) pri čemu nastaje hidroksiepoksid (**34**) i (*S*)-alilni alkohol (**33**) koji je međuprodukt u sintezi fragmenta zaduženog za oštećenje DNA.²⁵

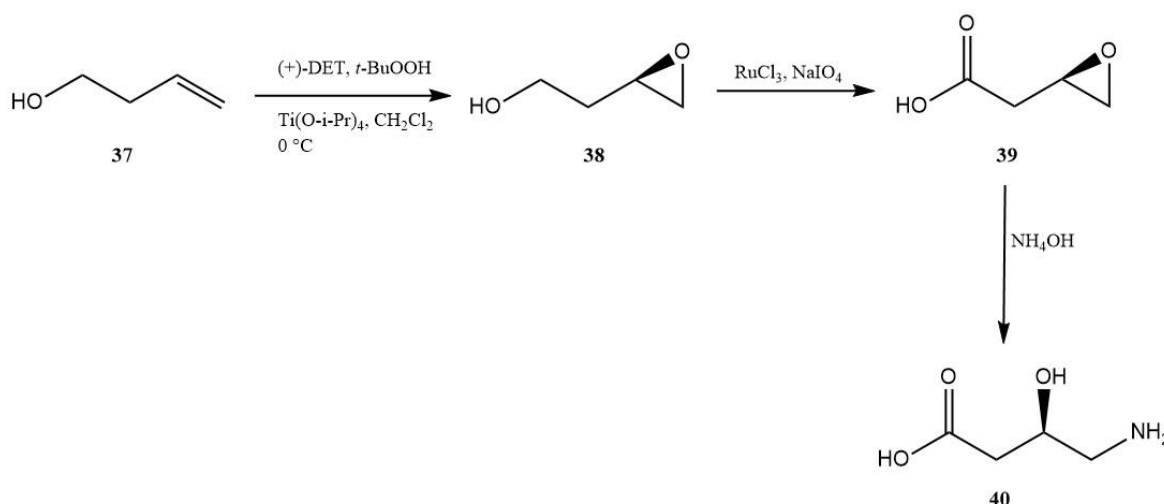


Slika 20. Upotreba Sharplessove reakcije u sintezi leinamicina²⁶

4.2. Sinteza (+)- γ -amino- β (*R*)-hidroksibutanske kiseline (GABOB)

γ -amino- β (*R*)-hidroksibutanska kiselina (GABOB, **40**) analog je neurotransmitera γ -aminobutanske kiseline te služi u liječenju epilepsije. Medicinski se GABOB koristi kao racemična smjesa enantiomera iako je (*S*)-(+)-GABOB puno učinkovitiji od svog enantiomera.²⁶

Sinteza započinje Sharplesovom asimetričnom epoksidacijom alilnog alkohola (**37**) uz 15-25 % iskorištenja (slika 21). Epoksi-alkohol (**38**), čiji enantiomerni višak iznosi 55 %, lako se oksidira do epoksi-kiseline (**39**) koja u reakciji s koncentriranim amonijevim hidroksidom daje aminokiselinu (**40**). Manja optička čistoća posljedica je korištenja homoalilnog umjesto alilnog alkohola.²⁷

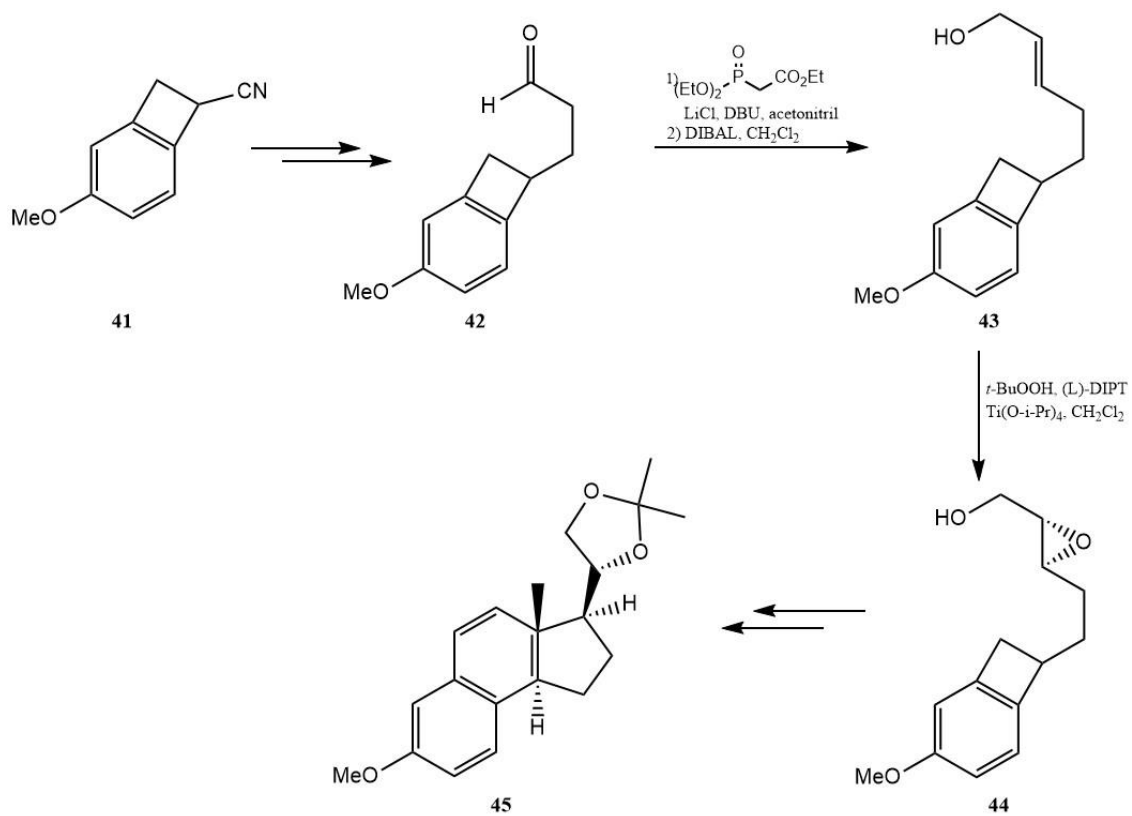


Slika 21. Sinteza γ -amino- β (*R*)-hidroksibutanske kiseline koja se koristi u liječenju epilepsije²⁶

4.3. Sinteza optički aktivnog des-AB trienskog steroida

Kortikosteroidi kao i njihovi derivati klinički su vrlo bitni zbog hormonskih i antihormonskih svojstava, a koriste se u liječenju hematoloških neoplazmi, tumora mozga ili raznih kožnih bolesti. Sinteza des-AB trienskog steroida (**45**, slika 22) započinje s 1-cijano-4-metoksi-benzociklobutanom (**41**) pri čemu nastaje *trans*-alilni alkohol (**43**) koji Sharplesovom

epoksidacijom daje epoksi-alkohol (**44**). Nastali epoksi-alkohol prekursor je za daljnju sintezu čiji je konačni produkt des-AB trienski steroid²⁶



Slika 22. Upotreba Sharplesove reakcije u sintezi des-AB trienskog steroida²⁶

§ 5. ZAKLJUČAK

Sharplessova epoksidacija jedna je od najselektivnijih asimetričnih reakcija gdje u većini slučajeva enantiomerni višak produkta iznosi $> 90\%$. Optička čistoća i iskorištenje reakcije ovise o vrsti alilnog alkohola te steričkim interakcijama spomenutog reaktanta i katalizatora. Najboljim reaktantima su se pokazali monosupstituirani *trans*-alilni alkoholi jer ne postoje steričke interakcije prilikom njihovog vezanja na titanijev kompleks, dok su monosupstituirani *cis*-alilni alkoholi najlošiji zbog čega nastaju produkti niže optičke čistoće. Optimizacijom svih komponenti katalizatora moguće je povećati selektivnost reakcije, npr. korištenjem manje razgranatog tartaratnog estera ili smanjenjem količine katalizatora uz korištenje molekulskih sita. Kod monosupstituiranih racemičnih alilnih alkohola moguće je razdvojiti smjesu enantiomera pomoću kinetičke rezolucije jer će jedan enantiomer alilnog alkohola, koji nema steričke interakcije s katalizatorom, reagirati brže u odnosu na drugi.

Nedostatak Sharplessove epoksidacije je ograničenost metode samo na alilne alkohole kao reaktante, dok ostali alkeni ne reagiraju ili reagiraju uz izrazito malu enantioselektivnost. Jacobsen je predložio asimetričnu epoksidaciju ostalih alkena, ali selektivnost tih reakcija je manja i nije još sasvim poznat njihov točan mehanizam.²⁸

§ 6. LITERATURATURNI IZVORI

1. R.E. Gawley, J. Aubé, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, 2012, str. 491–544.
2. T. Katsuki, B.K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 5974–5976.
3. K.A. Joergensen, *Chem Rev.* **89** (1989) 431–458.
4. Y. Gao, R.M. Hanson, J.M. Klunder, S.Y. Ko, H. Masamune, B.K. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 5765–5780.
5. R.D. Wood, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 707–710.
6. S.S. Woodard, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 106–113.
7. R.A. Johnson, K.B. Sharpless, *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier, 1991, str. 389–436.
8. L.L.D. Lu, R.A. Johnson, M.G. Finn, B.K. Sharpless, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 731–733.
9. K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 3949–3954.
10. Y. Gao, B.K. Sharpless, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 4081–4080.
11. J.D. White, L.R. Jayasinghe, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 2139–2142.
12. P. Ma, V.S. Martin, S. Masamune, K.B. Sharpless, S.M. Viti, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 1380–1381.
13. T. Katsuki, A.W.M. Lee, P. Ma, V. Martin, S. Masamune, K.B. Sharpless, D. Tuddenham, F.J. Walker, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 1378–1380.
14. R.E. Dolle, K.C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1691–1694.
15. C.H. Behrens, K. Barry Sharpless, F.J. Walker, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 5687–5696.
16. G.B. Payne, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 3819–3822.
17. Y. Morimoto, F. Matsuda, H. Shimhama, *Tetrahedron* **52** (1996) 10609–10630.
18. N. Yoshinori, Y. Nishigaichi, K. Maruyama, *Tetrahedron Lett.* **30** (1989) 3319–3322.
19. D.A. Evans, S.L. Bender, J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2506–2526.
20. V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6237–6240.
21. P.R. Carlier, W.S. Mungall, G. Shroder, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2978–2979.
22. R.P. Discordia, D.C. Dittmer, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1414–1415.
23. K.B. Sharpless, C.H. Behrens, T. Katsuki, A.W.M. Lee, V.S. Martin, M. Takatani, S.M. Viti, F.J. Walker, S.S. Woodard, *Pure & Appl. Chem.* **55** (1983) 589–604.
24. M. Hara, Y. Saitoh, H. Nakano, *Biochemistry* **29** (1990) 5676–5681.
25. M. Nahmany, A. Melman, *Tetrahedron* **61** (2005) 7481–7488.
26. M.M. Heravi, T.B. Lashaki, N. Poorahmad, *Tetrahedron Asymmetry*, Elsevier Ltd, 2015, str. 405–495.
27. B.E. Rossiter, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 3707–3711.
28. E.N. Jacobsen, W. Zhang, A.R. Muci, J.R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 7063–7064.