

Stereoselektivne aldolne reakcije

Pavlinić, Matej

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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:217:973321>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-19**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matej Pavlinić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Stereoselektivne aldolne reakcije

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentorica rada: prof. dr.sc. Ines Primožič

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 23. kolovoza 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 24. rujna 2021.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	IV
§ 1. UVOD	5
1.1. Aldolne reakcije	5
1.2. Stereoselektivnost.....	6
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	8
2.1. Stereoselektivne aldolne reakcije.....	8
2.2. Stereoselektivne aldolne reakcije izvedene preko litijevih i borovih enolata	11
2.3. Stereoselektivne aldolne reakcije katalizirane organskim molekulama	13
2.4. Mukaiyama aldolna reakcija	15
2.5. Enzimski katalizirane stereoselektivne aldolne reakcije.....	15
2.6. Zaključak	17
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XVIII

§ Sažetak

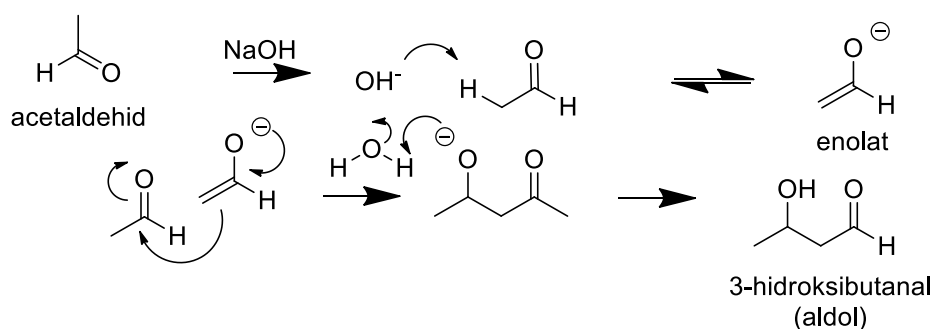
Stereoselektivne aldolne reakcije, specifična su podskupina aldolnih reakcija, reakcija u kojima enolat ili enol vrše nukleofilni napad na karboksilne skupine tvoreći novu ugljik-ugljik vezu. Karakterizira ih svojstvo stereoselektivnosti, odnosno mogućnosti pripreme specifičnih izomera. Glavne tehnike uključuju pripremu specifičnih reaktanata najčešće uz primjenu litijevih, borovih i silicijevih spojeva, enzimski katalizirane aldolne reakcije te direktne aldolne reakcije katalizirane organskim molekulama.

§ 1. UVOD

U ovome radu izvršit će se pregled i opis nekoliko vrsta stereoselektivnih aldolnih reakcija uz primjere, kako do njih dolazi i u kojim uvjetima. Razmatrat će se učinkovitost pojedinih reakcija te gdje je moguće opisati potencijalne primjene. Za početak nužno je definirati što su to aldolne reakcije.

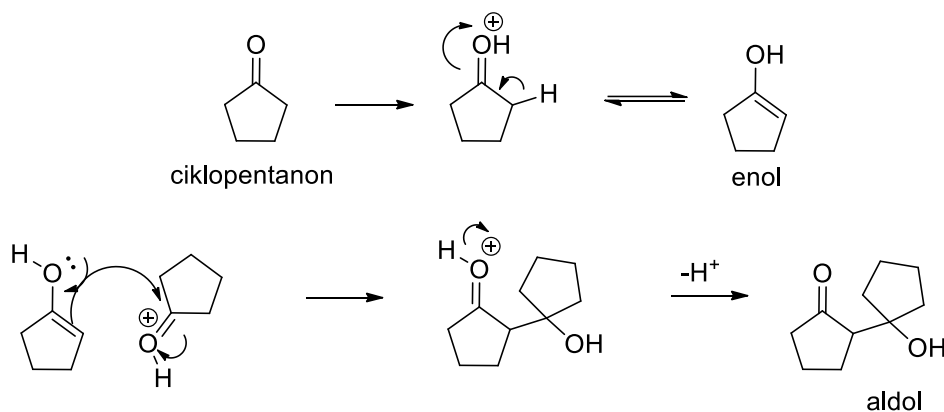
1.1. Aldolne reakcije

Aldolne reakcije događaju se nukleofilnim napadom enolata na elektrofilni centar karbonilne skupine aldehida ili ketona. Reakcija započinje djelovanjem baze na aldehyd ili keton pri čemu nastaje enolat koji potom vrši napad na karbonil, slika 1.¹

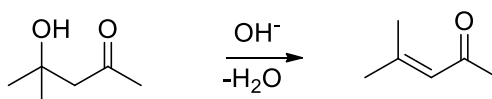


Slika 1. Aldolna reakcija katalizirana bazom¹

Alternativno, reakcija se može katalizirati kiselinom te nastaje enol koji služi kao nukleofil, slika 2. Produkt reakcije zove se aldolom jer sadrži karbonilnu skupinu nominalno iz aldehida te hidoksilnu skupinu.

Slika 2. Aldolna reakcija katalizirana kiselinom²

Ukoliko aldol sadrži alfa-vodikov atom, reakcija se može nastaviti eliminacijom vode, jer elektron odvlačeća karbonilna skupina omogućuje eliminaciju hidroksilne skupine, odnosno vode. Pri tome nastaje nezasićeni spoj s konjugiranim dvostrukim vezama, slika 3.

Slika 3. Reakcija eliminacije aldola katalizirana bazom²

Dehidratacija je manje zastupljena pri nižim temperaturama, stoga se u takvim reakcijama aldoli izoliraju u puno višim udjelima. Aldolne reakcije primarno su kemijski zanimljive jer rezultiraju stvaranjem dodatne veze, odnosno produžetkom ugljikovodičnog lanca. Aldolne reakcije mogu se odvijati i preko esterskih i aza-enolata. Stereoselektivne aldolne reakcije imaju dodatnu dimenziju mogućnosti pri sintezi za koju je nužno definirati pojam stereoselektivnosti.

1.2. Stereoselektivnost

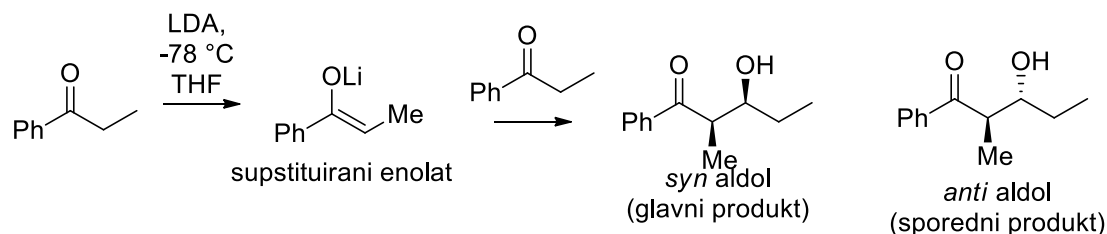
Selektivnost u kemijskom smislu riječi podrazumijeva mogućnost predviđanja koja će funkcionalna skupina sudjelovati u reakciji, gdje će se reakcija odvijati te kako će izgledati produkt, odnosno kako će produkt biti prostorno orijentiran. Odgovor na posljednje pitanje nudi svojstvo stereoselektivnosti reakcije koje omogućava izolaciju specifičnog stereoisomera

odnosno diastereoizomera spoja. Stereoselektivnost je uvjetovana konformacijom spojeva, prisutnosti kiralnih centara te prisutnosti elektronegativnih heteroatoma u blizini reakcijskog centra.³ Stereoselektivne aldolne reakcije stoga su one kojima se može dobiti *syn*- ili *anti*-produkt u značajnom enantiomernom višku. Takve reakcije načelno su rezultat jedne od tri kombinacije reaktanata i uvjeta reakcija. Kombinacije podrazumijevaju reakciju kiralnog enolata s kiralnim ili akiralnim aldehidima, akiralnih enolata s kiralnim aldehidima ili reakciju akiralnih enolata i akiralnih aldehida uz specifične katalizatore poput enzima ili metala, ili specifična otapala.⁴ Važnost ovakvih reakcija počiva u činjenici da omogućavaju pripremu spojeva u jednom izomernom obliku što je učestalo važno za industrijsku kemiju, poglavito farmaceutiku.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

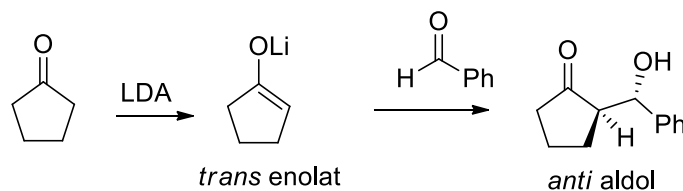
2.1. Stereoselektivne aldolne reakcije

Aldolne reakcije u kojima napad vrši nesupstituirani enolat rezultiraju produktom koji ima jedan novonastali stereogeni centar. Takve reakcije stoga nemaju svojstvo diastereoselektivnosti. Do stereoselektivnih aldolnih reakcija dakle može doći ukoliko reakcijom na produktu nastaju dva nova stereogena centra. Kako bi takav produkt nastao enolat koji vrši napad mora biti supstituiran⁵, slika 4.



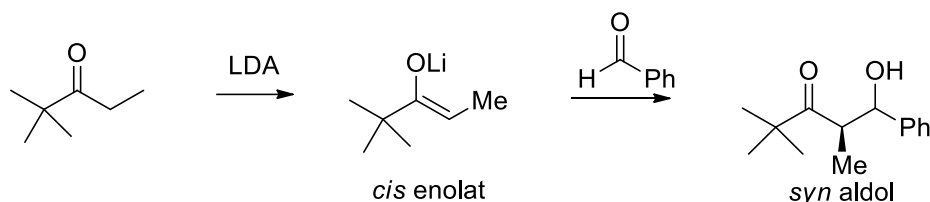
Slika 4. Stereoselektivna aldolna reakcija sa supstituiranim enolatom kao reaktantom.⁵

Reakcijom nastaju i *syn* i *anti* aldoli, ali preferencijalno nastaje *syn* aldol. Glavni razlog za to je prostorna orijentacija enolata odnosno prisutnost *cis* i *trans* izomera. Za većinu stereoselektivnih aldolnih reakcija vrijedi da *cis* enolati preferencijalno daju *syn* aldole dok *trans* enolati rezultiraju *anti* aldolima. Kako bismo provjerili odnosno dokazali ovu tvrdnju koristimo enolate koji imaju isključivo *cis* ili isključivo *trans* geometriju. Primjer enolata s isključivo *trans* geometrijom tražimo u derivatu cikličkih ketona⁵, slika 5.



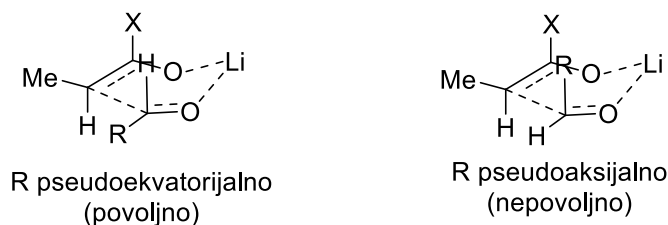
Slika 5. Stereoselektivna aldolna reakcija ciklopentanona s benzaldehidom katalizirana litij diizopropilamidom.⁵

Reakcija rezultira isključivo *anti* aldolom što dokazuje ovisnost dijastereoselektivnosti o izomeriji enolata, slika 5. Slično se može izvesti reakcija u kojoj je enolat supstituiran isključivo u *cis* položaju. Za takvu reakciju rabimo keton s velikom razgranatom alkilnom skupinom uz karbonil poput *tert*-butila⁵, slika 6.



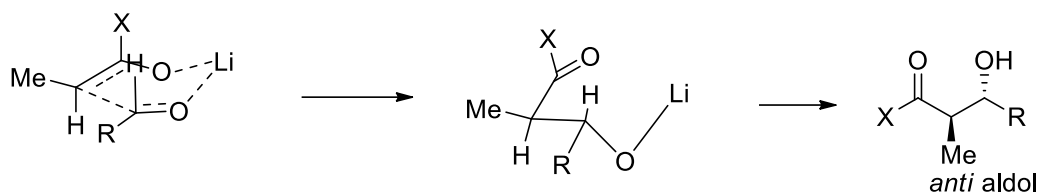
Slika 6. Stereoselektivna aldolna reakcija 2,2-dimetilpentan-3-ona s benzaldehida katalizirana litij diizopropilamidom.⁵

Reakcija ponovno dokazuje suovisnost geometrije reaktanta i dijastereoizomerije produkta pri čemu iz *cis* enolata isključivo nastaje *syn* aldol, slika 6. Ova pojava objašnjava se Zimmerman-Traxlerovim prijelaznim stanjem. To prijelazno stanje u formi šesteročlanog prstena smješta okosnicu lanca aldehida u pseudoaksijalni ili pseudoekvatorijalni položaj ovisno o geometriji enolata.



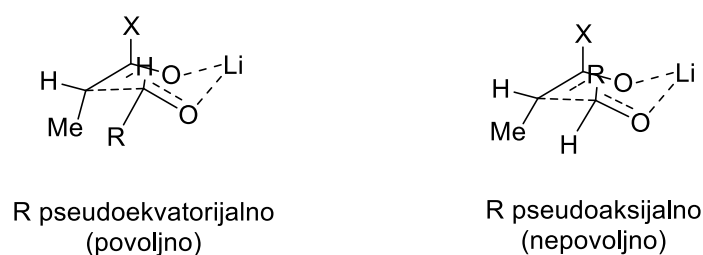
Slika 7. Zimmerman-Traxlerov model prijelaznog stanja stereoselektivne aldolne reakcije s *trans* enolatom kao reaktantom.⁶

U slučaju *trans* enolata ostatak lanca aldehida preferencijalno se smješta u pseudoekvatorijalni položaj dok se metilna skupina nužno smješta u pseudoekvatorijalni položaj. Reakcija stoga rezultira *anti* aldolom, slike 7, 8.

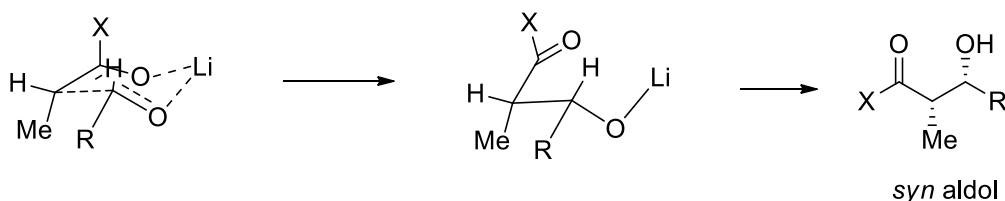


Slika 8. Prijelaz iz Zimmerman-Traxlerovog prijelaznog stanja u reakciji *trans* enolata u produkt.⁶

U slučaju *cis* enolata okosnica lanca aldehida također se smješta u pseudoekvatorijalni položaj ali se u tom slučaju metilna skupina nalazi u pseudoaksijalnom položaju, stoga reakcija rezultira *syn* aldolom, slike 9, 10.



Slika 9. Zimmerman-Traxlerov model prijelaznog stanja stereoselektivne aldolne reakcije s *cis* enolatom kao reaktantom.⁶

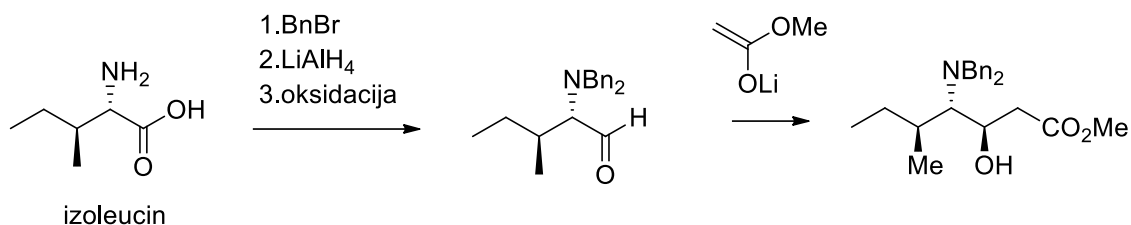


Slika 10. Prijelaz iz Zimmerman-Traxlerovog prijelaznog stanja u reakciji *cis* enolata u produkt.⁶

U praksi je rijetko tijekom reakcije dvaju akiralnih spojeva moguće prirediti enolate koji su isključivo u *cis* ili *trans* položaju stoga su u malom postotku dobivaju oba.

Ukoliko se rabe kiralni spojevi također će postojati suovisnost njihove geometrije i dijastereoizomerije. Što je početni spoj više kiralno pročišćen to jest što je manje prisutan drugi enantiomer to će reakcija rezultirati dijastereoizomerno čistim aldolima. Druga tehnika izvođenja stereoselektivnih aldolnih reakcija dakle počiva na izboru kiralno čistog spoja odnosno spoja kojeg se lako dobiva u jednoj konformaciji. Dobar primjer takvog spoja je

aminokiselina izoleucin.⁷ U opisanoj reakciji izoleucina nastaju diastereizomeri u omjeru 96:4, slika 11.



Slika 11. Stereoselektivna aldolna reakcija izoleucina i 1-metoksietenola katalizirana litij diizopropilamidom.⁷

Osim izbora reaktanata na učinkovitost stereoselektivnih aldolnih reakcija utječe i izbor uvjeta u kojima se iste odvijaju od kojih je jedan od ključnih izbor katalizatora.

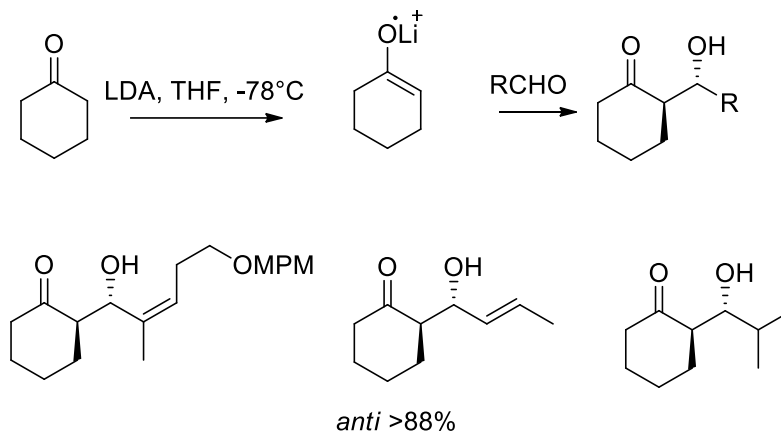
2.2. Stereoselektivne aldolne reakcije izvedene preko litijevih i borovih enolata

Većina reakcija opisanih u ovome radu temelji se na pripremi enolata kao nukleofila pod utjecajem litij diizopropilamida koji služi za stvaranje veze kisika s litijem. Ipak ta je veza duga što rezultira manje kompaktnim prijelaznim stanjem u litijeve enolate iz početnih ketona, estera i aldehida.⁷ Različito supstituirani litijevi enolati mogu rezultirati različitim omjerom *anti/syn* diastereoizomera, tablica 1.

Tablica 1. Omjer *anti/syn* diastereoizomera dobivenih aldolnim reakcijama litijevih enolata.⁸

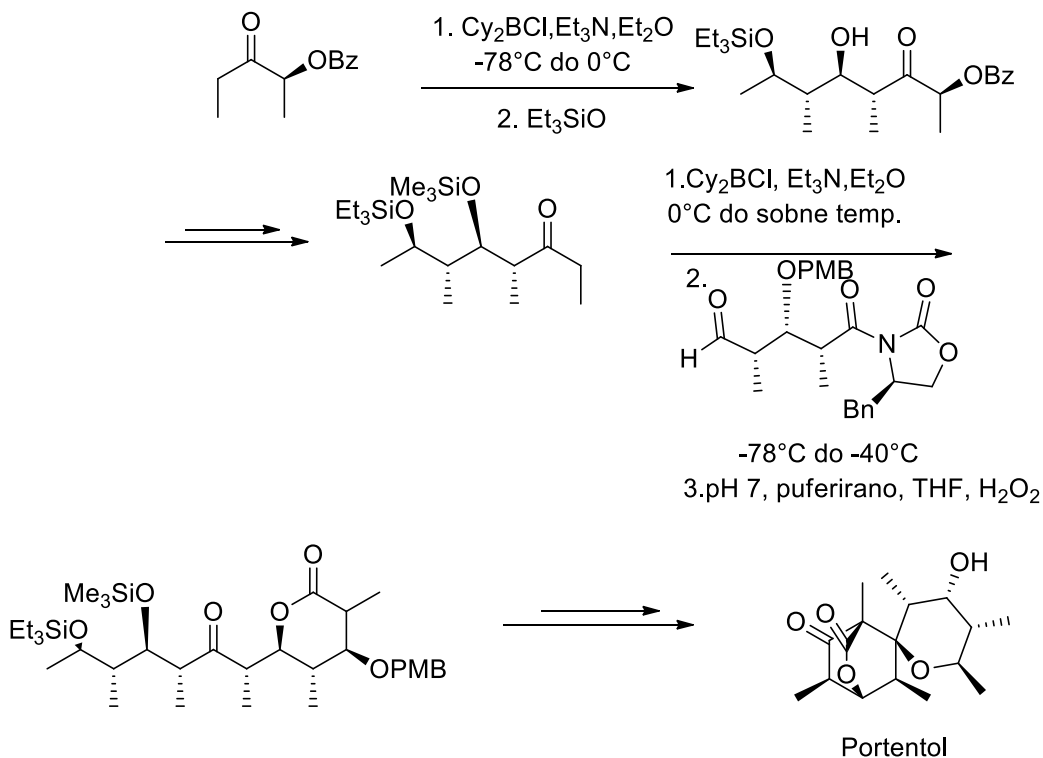
R	<i>anti/syn</i>
H	1,5
Et	1
i-Pr	1
MeO	1,5

Reakcije s litijevim spojevima kao katalizatorima pokazale su se stereoselektivnijima u reakcijama koje uključuju već spomenute male cikličke ketone⁸, slika 12.



Slika 12. Aldolna reakcija cikloheksanona s alhididima katalizirana litijevim diizopropilamidom. Geometrija dobivenih aldola je *anti* s 88 i više posto.⁸

Alternativa litijevim enolatima su borovi enolati koji se dobivaju reakcijama kataliziranim klorodicikloheksaboranom, slika 13.

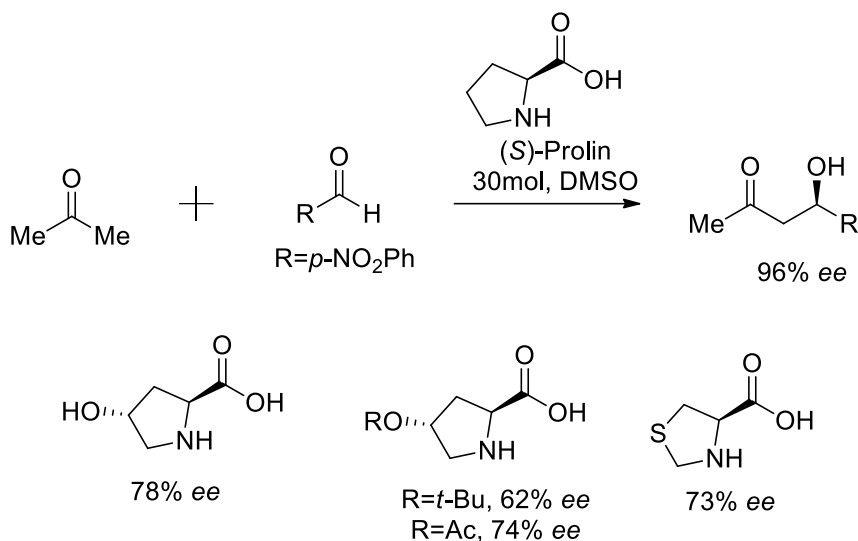


Slika 13. Sinteza Portentola⁹

Njihova glavna prednost je kraća kisik-bor veza koja stabilizira prijelazno stanje u formi šesteročlanog prstena čime smanjuje prisutnost neželjenih enantiomera što povećava stereoselektivnost reakcije.⁹ Sinteza spoja Portentola, koji se istražuje kao potencijalni lijek za rak, u dva koraka uključuje stereoselektivnu aldolnu reakciju kataliziranu klorodicikloheksaboranom (Cy₂BCl), slika 13.

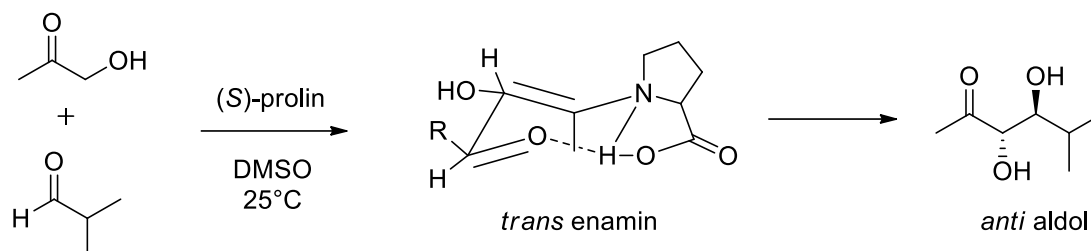
2.3. Stereoselektivne aldolne reakcije katalizirane organskim molekulama

Stereoselektivne aldolne reakcije mogu biti katalizirane i organskim molekulama. Temelj ove metode je primjena L-prolina kao katalizatora¹⁰, slika 14. Slična reakcija može se pripraviti i uz L-leucin kao katalizator.¹¹



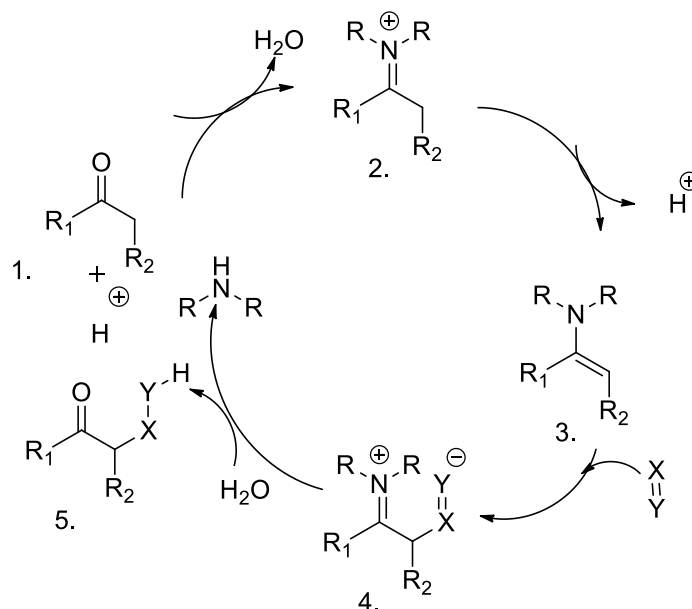
Slika 14. Direktna aldolna reakcija katalizirana L-prolinom i njegovim derivatima uz pripadajuće enantiomerne viškove (engl. ee)¹⁰

Reakcije koje koriste prolin osobito su djelotvorne u slučajevima hidrosiliranih ketona. Pri tom nastaje prijelazno stanje u formi šesteročlanog prstena, a potom preferencijalno i *anti* aldol, slika 15.



Slika 15. Aldolna reakcija katalizirana prolinom u DMSO pri 25°C, dobiveno *trans* enaminsko prijelazno stanje rezultira *anti* aldolom¹²

Alternativno reakcija se može izvesti kovalentnom katalizom sekundarnim aminima. Serijom reakcija preko nekoliko enamina iz sekundarnog amina dobiva se aldolni produkt¹³, slika 16.

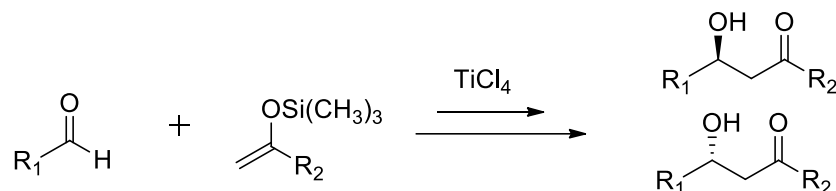


Slika 16. Stereoselektivna aldolna reakcija katalizirana sekundarnim aminom.¹³

Metode direktne aldolne reakcije katalizirane organskim molekulama odlikuju visoko iskorištenje, dobra stereoselektivnost te širok raspon reakcija. Osobito potentima pokazuju se pri sintezi prirodnih spojeva stoga se ova relativno nova grana razvija svakodnevno i opetavano dokazuje kao moćan alat za sintezu.¹⁴

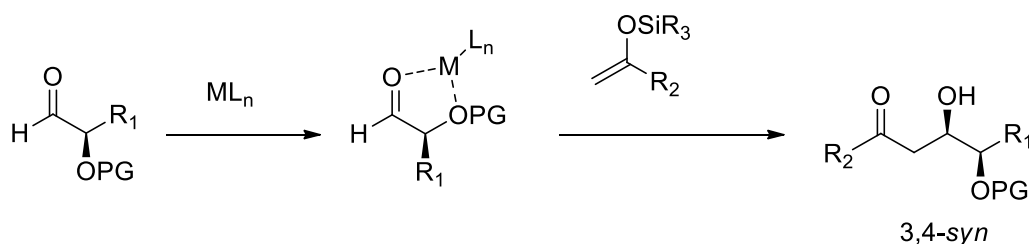
2.4. Mukaiyama aldolna reakcija

Mukaiyama aldolna reakcija je podvrsta aldolne reakcije u kojoj silil-enol-eter reagira s aldehidom u prisutnosti Lewisove kiseline poput titanijeva (IV) klorida¹⁵, slika 17.



Slika 17. Mukaiyama aldolna reakcija katalizirana TiCl_4 .

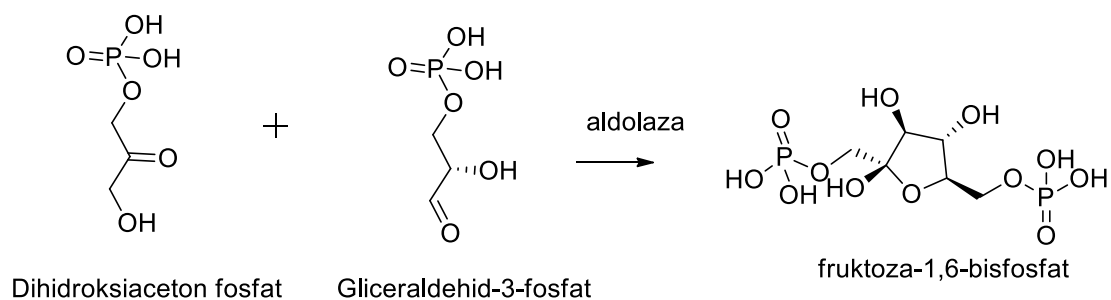
Reakcija u ovakvim uvjetima daje racemičnu smjesu produkata. Reakcija se može učiniti stereoselektivnom izborom reaktanta koji na alfa poziciji ima funkcionalnu skupinu koja sadrži heteroatom poput kisika te primjenom katalizatora koji će tvoriti kelatni međuprodukt i preferencijalno davati *syn* produkt zahvaljujući geometriji međuprodukta¹⁶, slika 18.



Slika 18. Mukaiyama aldolna reakcija aldehida s heteroatomom na α -poziciji.

2.5. Enzimski katalizirane stereoselektivne aldolne reakcije

Stereoselektivne aldolne reakcije javljaju se i u živome svijetu. Jedna od takvih reakcija korak je glukoneogeneze u kojem dihidroksiaceton fosfat i gliceraldehid-3-fosfat uz enzimski katalizator aldolazu tvore D-fruktoza-1,6-bisfosfat, slika 17.



Slika 19. Enzimski katalizirana aldolna reakcija nastanka fruktoza-1,6-bisfosfata

Reakcije direktne stereoselektivne aldolne reakcije katalizirane aldolazom u prirodi su jedna od najvažniji metoda za stvaranje ugljik-ugljik veza.¹⁷ Prema aldolazi naziva se cijela kategorija enzima koji se koriste za katalize aldolnih reakcija, kako u prirodi tako i u laboratorijskim uvjetima. S obzirom na specifičnost enzima te brzine reakcija koje su njima katalizirane ova metoda daje visoka iskorištenja uz gotovo potpunu stereoselektivnost. Jedna od mogućih alternativa reakcijama kataliziranim aldolazom su one katalizirane lipazom.¹⁸ Napretkom proteinskog inženjerstva razvijaju se nove metode za sintezu samih enzima što implicira sve veći raspon reakcija koje se mogu izvesti ovom moćnom i ekološki prihvatljivom metodom.¹⁹

2.6. Zaključak

Stereoselektivne aldolne reakcije važan su sintetski alat koji, osim što dodaje C-C vezu spojevima, također omogućava izolaciju pojedinih enantiomera i diastereoizomera. Važnost stereoselektivnosti počiva na činjenici da mnogi izomeri i enantiomeri u ovisnosti o uvjetima u kojima se nalaze imaju različita kemijska svojstva. Posebno se očituje različitost djelovanja enantiomera u specifičnim kiralnim uvjetima kao što je na primjer ljudski metabolizam, stoga je mogućnost izoliranja specifičnih izomera osobito važna za polje farmacije.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. Clayden, N. Greeves, S. Walden, *Organic Chemistry*, 2nd edition, Oxford University Press, Oxford, 2012., str. 615
2. Ibid., str. 616
3. Ibid., str. 528, 861-863
4. R. Mahrwald (ur.), *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004., str. 13
5. J. Clayden, op. cit. (bilj. 1.), str. 868 i 869
6. Ibid., str. 870
7. Ibid., str. 872
8. N. Do Van Thanh, 1,2-Anti aldol methodologies used in natural product synthesis, *Tetrahedron* **76** (2020) 130618, str. 3 i 4
9. Ibid, str. 5
10. V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, Enantioselective organocatalytic aldol reaction using small organic molecules, *Tetrahedron* **68** (2012) 4541-4580., str. 4543
11. M.M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Dehghani, N. Hosseintash, Current applications of organocatalysts in asymmetric aldol reactions: An update, *Tetrahedron: Asymmetry* **28** (2017) 587-707.
12. J. Clayden, op. cit. (bilj. 1.), str. 1132
13. V. Bisai, op. cit. (bilj. 9.), str. 4542
14. Ibid., str. 4576
15. T. Mukaiyama, N. Koichi, B. Kazuo, New aldol type reaction *Chemistry Letters* **2** (1973) 1011-1014., str. 1011
16. P. Clapés (ur.), *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013.
17. Z. B. Xie, N. Wang, L.H. Zhou, Lipase-Catalyzed Stereoselective Cross-Aldol Reaction Promoted by Water, *ChemCatChem* **5** (2013) 1935-1940., str. 1935
18. Ibid., str. 1935 i 1936
19. P. Clapés, J. Joglar, u P. Clapés (ur.), op. cit. (bilj. 16.), str. 475-527