

# WIADOMOSCI *chemiczne*



2010

(64)

7-8

(757-758)

**BEZPOŚREDNIE ARYLOWANIE  
POPRAZ AKTYWACJĘ WIĄZANIA C–H**  
DIRECT ARYLATION VIA C–H BONDS ACTIVATION

**Oleg M. Demchuk, Elżbieta Łastawiecka**

*Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie,  
Wydział Chemii, Zakład Chemii Organicznej  
ul. Gliniana 33, 20-614 Lublin  
e-mail: Oleg.Demchuk@UMCS.Lublin.pl, lastawiecka@wp.pl*

---

Abstract

Wstęp

1. Bezpośrednie tworzenie wiązania aryl–aryl
  - 1.1. Cyklizacja poprzez wewnątrzcząsteczkowe arylowanie
  - 1.2. Arylowanie międzycząsteczkowe
2. Wybrane przykłady arylowania olefin przebiegającego przez stadium aktywacji wiązania C–H arenu
3. Bezpośrednie arylowanie oksydacyjne

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr Oleh M. Demchuk** uzyskał tytuł magistra w roku 1997 na Uniwersytecie Iwana Franko we Lwowie. W roku 2004 obronił pracę doktorską zatytułowaną „Optymalizacja struktury ligandów atropoizomerycznych do syntezy asymetrycznej”, którą wykonywał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie, prowadząc badania pod kierunkiem prof. K.M. Pietrusiewicza. Po ukończeniu studiów spędził dwa lata na stażu podoktorskim w zespole prof. V. Snieckus’a w Queens University, Kingston (Kanada), gdzie prowadził własny projekt badawczy pt. „Niesymetryczne chiralne ligandy fosforowe”. W tym czasie był również koedytorem sekcji heterocyklicznej czasopisma SYNFACTS (Thieme). Po ukończeniu stażu, w roku 2006 uzyskał angaż na stanowisko adiunkta w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS w Lublinie. Jego zainteresowania naukowe obejmują, katalizę asymetryczną, a w szczególności projektowanie i syntezę nowych chiralnych ligandów fosforowych, badanie ich właściwości kompleksujących oraz wykorzystanie w katalizie asymetrycznej, w tym w reakcjach asymetrycznego sprzęgania krzyżowego i w aktywacji wiązania C–H.

**Mgr Elżbieta Łastawiecka** w roku 2000 rozpoczęła V-letnie studia magisterskie na Wydziale Chemii UMCS w Lublinie na kierunku „Chemia Podstawowa i Stosowana”, które ukończyła w roku 2005 uzyskując tytuł magistra. Pracę dyplomową pt. „Synteza atropoizomerycznego fosfinowego ligandu monodentnego”, wykonała w Zakładzie Chemii Organicznej UMCS pod opieką prof. K.M. Pietrusiewicza. Po uzyskaniu tytułu magistra Elżbieta Łastawiecka podjęła w tym samym roku studia doktoranckie pod kierunkiem prof. K.M. Pietrusiewicza. Od momentu rozpoczęcia badań w Zakładzie Chemii Organicznej prowadziła je w kierunku syntezy chiralnych atropoizomerycznych trzeciorzędowych fosfin, posiadających dodatkowe centrum chiralności na atomie fosforu. Po rozpoczęciu studiów doktoranckich mgr Elżbieta Łastawiecka zajęła się w ramach współpracy z firmą Hoffmann-La Roche, syntezą chiralnych difosfin, zawierających w swej strukturze motyw fosfolenowy.

## ABSTRACT

An efficient and selective introduction of diversified substituents in place of hydrogen is the main task of synthetic organic chemistry. An application of transition metal catalysts has made possible to effect these transformations not only on active C–H bonds amenable to classical methods but also on unactivated C–H sites via its direct activation. Thus, activation of C–H bonds is certainly one of the most rapidly developing research areas in organic chemistry of the 21st century. Although pioneering work in this field dates back to the 1980s, the development of new C–H activation strategies presented herein are one of the most promising and cost-affordable synthetic approaches starting from inexpensive and easily available substrates and towards the valuable organic compounds, which have already found industrial application and high academic interest.

The aim of this text is presentation of literature sketch related to the transition metal mediated direct functionalisation of uncreative C–H bonds, especially in its enantioselective version. With the intention to cover all variety of studied field we have tried to make the deliberate selection of rich literature material to isolate the most striking examples of each type of catalytic arylation passing throughout the C–H activation step. Next we compact chosen data in a short review directed primarily towards young generation of chemists and graduate students interested in new promising but yet weakly studied areas of organic synthesis.

**Keywords:** C–H bond activation, Direct-Metalation *directed* Group, DMG, direct arylation

**Słowa kluczowe:** aktywacja wiązań C–H, grupa kierująca bezpośrednią metalacją, DMG, bezpośrednie arylowanie

---

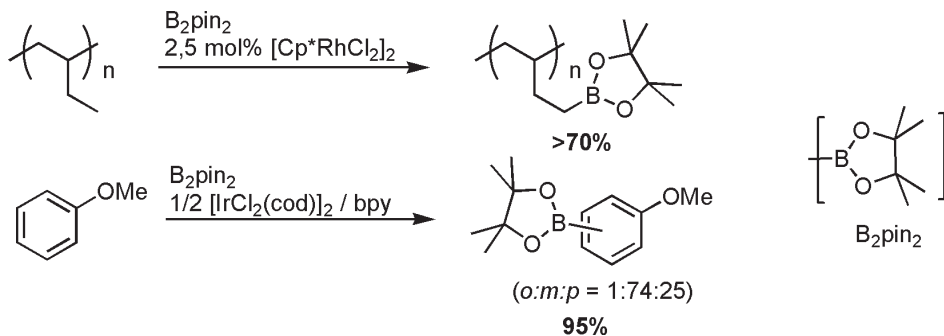
---

## WSTĘP

Wydajne oraz selektywne wprowadzenie różnorodnych podstawników na miejsce atomu wodoru jest jednym z głównych zadań eksperymentalnej chemii organicznej. Niemniej jednak współczesna chemia wciąż pozostaje głównie chemią grup funkcyjnych, gdzie reakcja zachodzi pomiędzy cząsteczkami wskutek oddziaływania odpowiednich podstawników. W ten sposób synteza pożądanego związku wiąże się z poszukiwaniem właściwych grup funkcyjnych oraz warunków, w których reakcje przebiegają w najbardziej wydajny sposób.

Już od lat 60. trwają aktywne poszukiwania możliwości prowadzenia wydajnej i selektywnej funkcjonalizacji związków organicznych poprzez aktywację wiązania C–H. Szczególnymi zaletami tego typu transformacji [1] jest tworzenie nowego wiązania C–C bądź C-heteroatom realizowane bez poprzedzającego je wprowadzania reaktywnych podstawników. Substratami w takich reakcjach są zwykle proste i niedrogie odczynniki a wymagane przekształcenia odbywają się w łagodnych i niewymagających zastosowania zaawansowanych technik eksperymentalnych warunkach. Takie reakcje mogą być wykonywane również w warunkach katalitycznych z wykorzystaniem małej ilości odpowiednich katalizatorów. Są to często procesy o maksymalnej ekonomii atomowej (ang. *atom economy*) odpowiadające wysokim standardom Zielonej Chemii (ang. *green chemistry*).

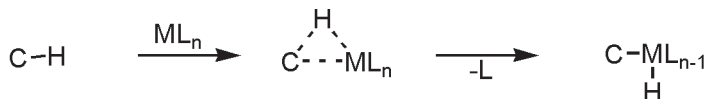
Pomimo walorów syntezy wykorzystującej aktywację wiązania C–H (ang. *C–H bond activation*), przez wiele lat ukazywały się w literaturze jedynie pojedyncze przykłady tego typu syntez. Dopiero osiągnięcia ostatniej dekady oraz coraz większa dostępność katalizatorów nowej generacji na bazie kompleksów metali przejściowych zaowocowały spektakularnymi wynikami w tej dziedzinie. Zastosowanie nowoczesnych układów katalitycznych jednoznacznie dowiodło, że w wielu przypadkach wprowadzenie nowych podstawników w już wysoce rozbudowane układy udaje się wydajnie przeprowadzić poprzez katalizowaną substytucję zwykle niereaktywnego atomu wodoru wiązania C–H alkanów [2] lub arenów [3] (Schemat 1).



Schemat 1. Katalityczna substytucja niereaktywnego wodoru  
 Scheme 1. Catalytic substitution of inactive hydrogen

W ten sposób, reakcje tworzenie wiązania C-C w procesach typu domino, polegających na aktywacji wiązań C-H, które poprzedza sprzęganie krzyżowe (ang. *cross-coupling*), zaczynają odgrywać coraz bardziej znaczącą rolę wśród wielu reakcji katalizowanych kompleksami metali przejściowych. Szybki wzrost zainteresowania tymi reakcjami w ostatnich latach wskazuje jednoznacznie na ich przydatność w syntezie przemysłowej nie tylko ze względów ekonomicznych, ale również ekologicznych. Niemniej jednak, pomimo rosnącego popytu na tego typu rozwiązania, obserwujemy również brak ogólnych procedur oraz brak głębszego rozumienia natury procesu aktywacji wiązania C-H, co przekłada się na niemożność racjonalnego poszukiwania efektywnych układów katalitycznych.

Termin aktywacja wiązań C-H odnosi się do reakcji zachodzących z wytworzeniem kompleksów, głównie metali przejściowych, w którym wiązanie C-H oddziałuje bezpośrednio z reagentem (lub katalizatorem), dając wysoce reaktywne produkty, posiadające wiązanie C-M bez tworzenia się wolnych rodników lub jonowych związków pośrednich (Schemat 2) [4].



M = metal przejściowy; L = ligand; C = atom węgla o hybrydyzacji  $sp^3$ ,  $sp^2$ ,  $sp$

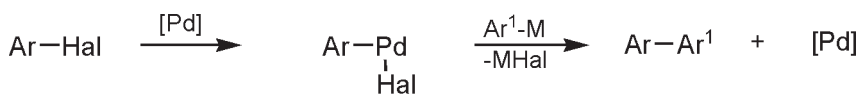
Schemat 2. Ogólna koncepcja aktywacji wiązania C-H  
Scheme 2. Basic concept of C-H bond activation

Zachodząca w ten sposób funkcjonalizacja zazwyczaj cechuje się wysoką regioselektywnością odmienną aniżeli w podejściu klasycznym. Ponadto jej godną uwagi zaletą jest tolerancja dla wielu grup funkcyjnych, co nadaje tej metodzie duże znaczenie przemysłowe [5]. Takie reakcje przebiegają w sposób uzgodniony (ang. *concerted*) i z niską energią aktywacji, a utworzone pośrednie związki metaloorganiczne mogą być przekształcone w produkty poprzez atak reagentów elektrofilowych na aktywowany atom węgla.

Przedstawiamy poniżej wybrane zagadnienia dotyczące reakcji aktywacji wiązań C-H nie mając na celu zaprezentowania wyczerpującego przeglądu, który byłby zbyt obszerny, a jedynie chcemy określić granice aktualnego stanu wiedzy w wybranej dziedzinie oraz zasugerować ewentualne kierunki jej rozwoju, ale przede wszystkim zainteresować nią młodych naukowców dopiero poszukujących własnego mało zbadanego tematu.

## 1. BEZPOŚREDNIE TWORZENIE WIĄZANIA ARYL-ARYL

Układy biarylowe oraz bi(hetero)arylowe są popularnym elementem strukturalnym wielu naturalnych produktów bądź leków. Stanowią one również macierzysty szkielet budulcowy wielu polimerów, ciekłych kryształów i innych różnorodnych, w tym również chiralnych związków chemicznych [6]. Jedną z najbardziej popularnych metod syntezy układów biarylowych jest katalizowane palladem lub niklem tradycyjne sprzęganie halogenków arylowych ze związkami metaloorganicznymi (reakcji Suzuki-Miyaura, Stille-Migita, Negishi, Kumada-Tamao, Sonogashira i inne). Przykład takiego procesu jest w uproszczony sposób przedstawiony na Schemacie 3. W rzeczywistości mechanizm reakcji jest bardziej skomplikowany i zależy od rodzaju użytego metalu, warunków reakcji i struktury aktywnego katalizatora [7]. Mankamentami wspomnianych reakcji sprzęgania są ograniczona dostępność i wysoka cena substratów, toksyczność produktów ubocznych oraz ograniczony zakres możliwych kombinacji połączeń. Poza tym, zastosowanie tych reakcji w przemyśle stawia dodatkowe wymagania takie jak niewrażliwość na powietrze, możliwość przeprowadzenia reakcji w temperaturze bliskiej pokojowej, duża ilość zachodzących cykli katalitycznych (TON), szeroki zakres dostępnych substratów i procedur, w których syntezy nie wymagają przeprowadzania w komorach rękawicowych (*gloveboxes*), itp. [8]. Dodatkowe trudności sprawia synteza asymetryczna związków atropoizomerycznych biarylowych z chiralnością osiową, ponieważ w skutek sporego zatłoczenia sterycznego wytwarzanego podstawnikami w pozycjach *ortho* tradycyjna synteza biaryli katalizowana chiralnymi kompleksami metali przejściowych rzadko umożliwia osiągnięcie zadowalającej wydajności chemicznej oraz poziomu indukcji asymetrycznej [9]. Niestety żadna z obecnie dostępnych metod nie zaspakaja wszystkich pożądaných kryteriów, a w szczególności możliwości syntezy złożonych zatłoczonych układów biarylowych.



Ar, Ar<sup>1</sup> = Aryl, HetAryl...

M = B(OH)<sub>2</sub>, SnMe<sub>3</sub>, ZnCl, MgBr, SiMe<sub>2</sub>OH...

Hal = Cl, Br, I, OTf...

Schemat 3. Koncepcja katalizowanego palladem dehydrohalogenarylowania  
Scheme 3. Basic concept of palladium-catalysed dehydrohalogenarylation

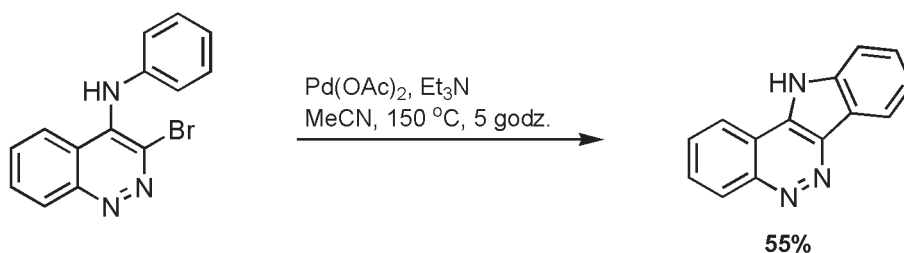
Warto zwrócić uwagę na fakt że, podczas gdy reakcje tradycyjnego sprzęgania katalizowane palladem [10] były jednymi z najobszerniej badanych zagadnień chemii organicznej ubiegłej dekady, alternatywna ścieżka bezpośredniego arylowania, znana już od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku, była tylko marginalnie

badana. Prostota, dostępność substratów, ekologiczność i ekonomia atomowa tej metodologii oraz tolerancja wobec różnorodnych podstawników i napięć sterycznych właściwa dla bezpośredniego arylowania poprzez aktywację wiązania C–H będzie z pewnością przyczyniać się w najbliższej przyszłości do szybkiego postępu badań i szczegółowej analizy tej ścieżki syntezy co prawdopodobnie będzie sprzyjało jej szerokiemu zastosowaniu przemysłowemu.

Mechanizmy reakcji zawierające etap aktywacji wiązania C–H, gdzie jeden bądź obydwa reagenty aryłowe reagują bez udziału atomu halogenu (Hal) lub metalu (M) ciągle budzą spore zainteresowanie. Próby zrozumienia procesu aktywacji wiązania C–H stanowią meritum wielu prac również opartych na obliczeniach teoretycznych [11], jednak jednoznaczne przedstawienie katalitycznego mechanizmu bezpośredniego arylowania na dzień dzisiejszy jeszcze nie zostało opracowane.

### 1.1. CYKLIZACJA POPRZEZ WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWE ARYLOWANIE

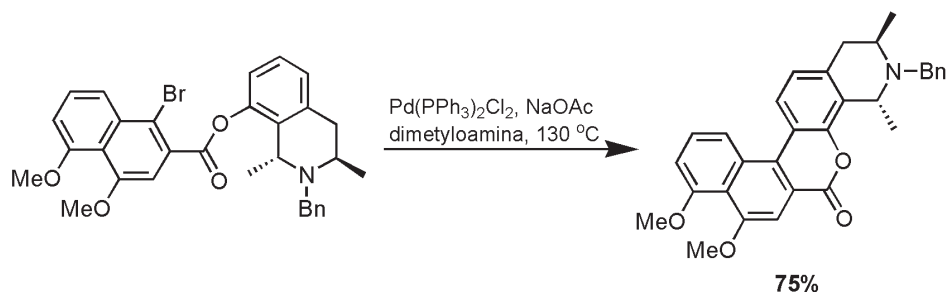
Chociaż pierwsze prace związane z aktywacją wiązań C–H ukazały się już w latach 60.<sup>1</sup>, możliwości jakie dają reakcje tego typu przez długi czas prawie nie były wykorzystywane wskutek braku efektywnych katalizatorów. Niemniej jednak opublikowany przez Amesa [12] (Schemat 4) w 1982 roku jeden z pierwszych przykładów wewnątrzcząsteczkowego sprzęgania aryli katalizowanego octanem palladu okazał się być istotną reakcją dla współczesnej chemii karbazoli jak również innych związków heterocyklicznych.



Schemat 4. Przykład bezpośredniej wewnątrzcząsteczkowej heterocyklizacji  
Scheme 4. An example of the intramolecular heterocyclisation

Metoda wewnątrzcząsteczkowego sprzęgania znalazła zastosowanie na przykład w syntezie totalnej prekursora naftyloizochinolinowego alkaloidu dionkofeliny A (Schemat 5) [13].

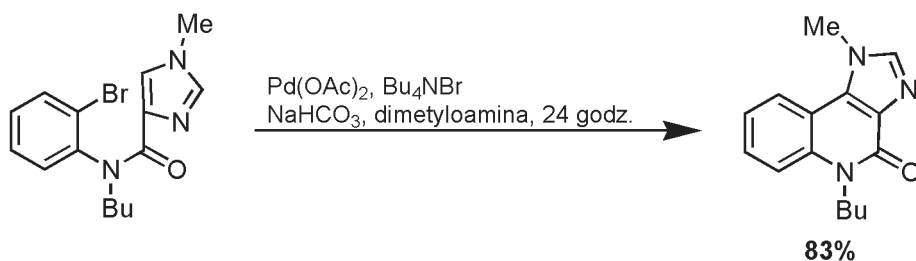




Schemat 5. Kluczowy etap totalnej syntezy Dionkofeliny A  
 Scheme 5. Key step of the total synthesis of Dioncophylline A

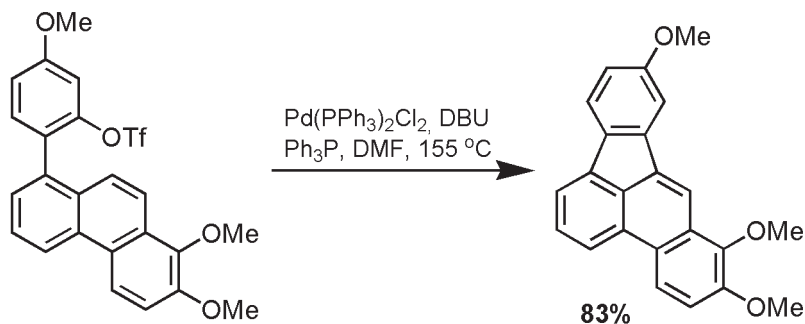
W pierwszych próbach wyjaśnienia mechanizmu sugerowano, że w kluczowym etapie procesu sprzęgania zamykającego pierścień laktonowy zachodzi wewnątrzcząsteczkowy elektrofilowy atak pośredniego związku arylopalladu(II) na sąsiadujący pierścień aromatyczny. Jednakże, zdolność do efektywnej cyklizacji pierścieni zawierających grupy silnie ściągnające elektrony (np. grupę nitrową) jednoznacznie wskazuje, iż etapem kluczowym tej reakcji jest proces aktywacji wiązania C–H [14].

Analogiczne podejście było również z powodzeniem zastosowane do bezpośredniego arylowania małych pierścieni heterocyklicznych, np. w syntezie heterocyklicznego układu tricyklicznego 5-butylo-1-metylo-1*H*-imidazo(4,5-*c*-)chinolin-4(5*H*)onu (Schemat 6) [15]. Niemniej jednak zasugerowano, iż reakcje zachodzące z udziałem bogatego w elektrony pięcioczłonowego pierścienia heterocyklicznego nie zachodzą poprzez aktywację wiązania C–H, lecz poprzez mechanizm podobny do arylowania Friedel-Craftsa [16].



Schemat 6. Synteza 5-butylo-1-metylo-1*H*-imidazo(4,5-*c*-)chinolin-4(5*H*)onu  
 Scheme 6. Synthesis of 5-butyl-1-methyl-1*H*-imidazo(4,5-*c*-)quinolin-4(5*H*)-one

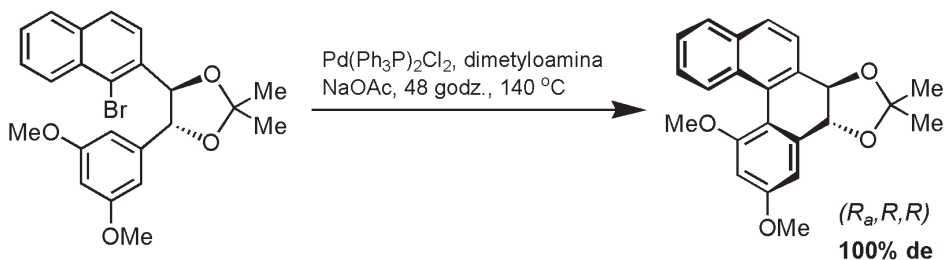
Najczęściej w katalicznej reakcji sprzęgania wykorzystywane są aromatyczne bromki i jodki, jednakże ten typ reakcji nie jest ograniczony tylko do aktywowanych substratów. Rice i współpracownicy zaproponowali procedurę katalizowanej palladem wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji triflanów arylowych [17] co pozwoliło przeprowadzić w sposób regioselektywny syntezę benzo[*b*]fluorantrenu (Schemat 7).



DBU: 1,5-Diazobicyklo[5,4,0]undec-5-ene; DMF: *N,N*-dimetyloformamid

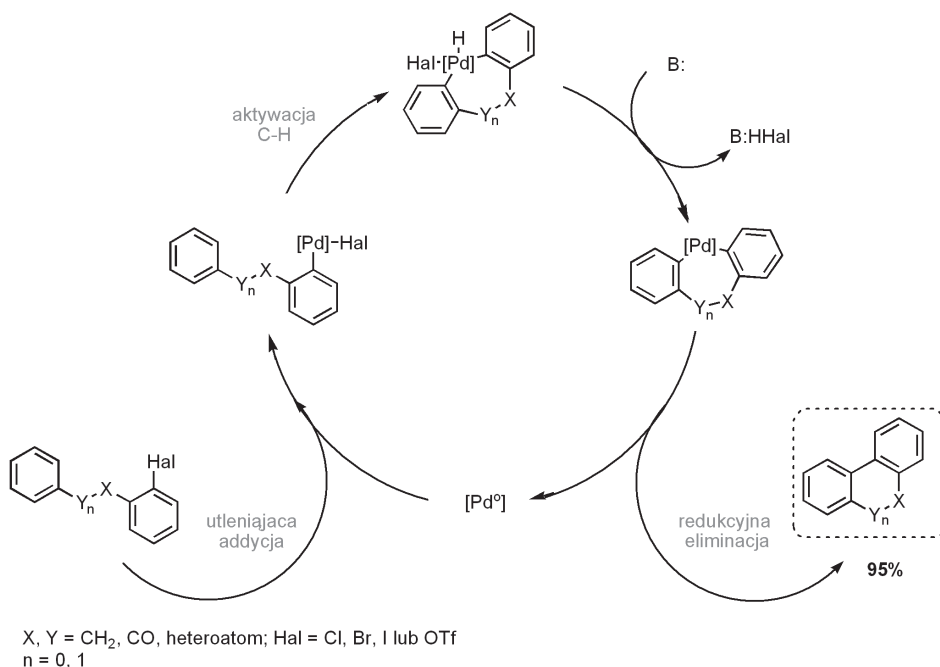
Schemat 7. Regioselektywna synteza benzo[b]fluorantrenu  
 Scheme 7. Regioselective synthesis of benzo[b]fluoranthene

Zastosowanie analogicznych warunków umożliwia również przeprowadzenie wydajnej i w pełni diastereo selektywnej cyklizacji chiralnego substratu (Schemat 8) [18].



Schemat 8. Bezpośrednie katalityczne wewnątrzcząsteczkowe diastereo selektywne sprzężenie  
 Scheme 8. Direct catalytic intramolecular diastereoselective coupling

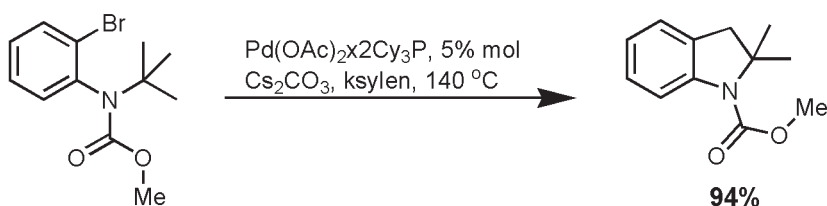
Chociaż przedstawione powyżej reakcje są tylko wybranymi przykładami to reprezentują one najbardziej typowe rodzaje wewnątrzcząsteczkowych cyklizacji [6, 7, 9, 10, 19]. Najogólniej rzecz ujmując wydaje się, że jeżeli jest możliwość zamknięcia nowego pięcio- lub sześcioczłonowego pierścienia to zawsze będzie utworzone nowe wiązanie C-C poprzez katalizowaną odpowiednimi kompleksami palladu formalną eliminację halogenowodoru (Schemat 9). Efektywnie ulegać takiej transformacji mogą substraty zawierające różnorodne grupy funkcyjne, również wprowadzające znaczne napięcia steryczne w cząsteczkę. Oparty głównie na symulacjach komputerowych, alternatywny do tradycyjnego [20] mechanizm aktywacji wiązania C-H, zawierający etap eliminacji atomu wodoru zachodzący pod wpływem atomu halogenu związanego z palladem został zaproponowany na przykładzie reakcji wewnątrzcząsteczkowych [21].



Schemat 9. Cykl katalityczny wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji

Scheme 9. Catalytic cycle of intramolecular cyclisation

Wewnątrzcząsteczkowe arylowanie atomu węgla o hybrydyzacji sp<sup>3</sup> jest również możliwe, jeżeli sprzyjają temu czynniki entropowe. Na przykład reakcja taka okazała się być bardzo wydajna w syntezie podstawionego dihydroindolu przy zastosowaniu ligandu Cy<sub>3</sub>P oraz węglanu cezu jako zasady (Schemat 10) [22].

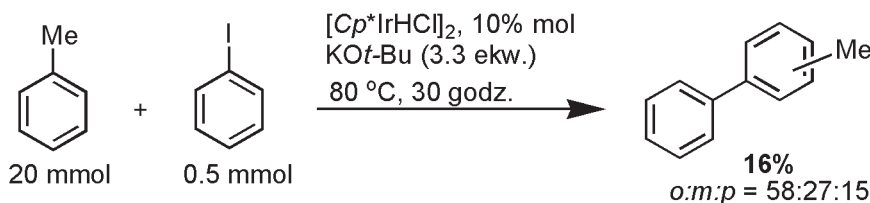
Schemat 10. Przykładowe wewnątrzcząsteczkowe arylowanie atomu węgla o hybrydyzacji sp<sup>3</sup>Scheme 10. An example of intramolecular arylation at a sp<sup>3</sup> hybridised carbon atom

Zaskakujący jest fakt, że dostępne od kilku lat wysoce aktywne ligandy pozwalające na realizację niskotemperaturowej oksydacyjnej addycji metalu do chlorków aryli (ang. *oxidative addition*), są ciągle niezmiernie rzadko wykorzystywane w reakcjach aktywacji wiązania C–H, a wersja enancjoselektywna takich reakcji jak również użycie ich do syntezy średnich i dużych układów cyklicznych praktycznie nie

są zbadane. Ponadto, nie została wyjaśniona zależność pomiędzy strukturą a aktywnością kompleksu katalizującego aktywację wiązania C–H.

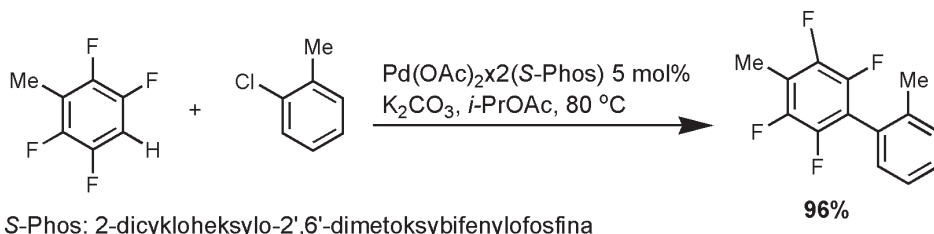
## 1.2. ARYLOWANIE MIĘDZYCZĄSTECZKOWE

Podobnie jak w przypadku dehydroborowania związków alifatycznych (Schemat 1) bezpośrednio dehydrohalogenoarylowaniu ulegają związki aromatyczne (Schemat 11). Takie reakcje katalizowane kompleksami irydu [23] zachodzą we wszystkich możliwych pozycjach z niską regioselektywnością, podobną do selektywności rodnikowego podstawienia aromatycznego obserwowanego przez Daviesa [24].



Schemat 11. Nie selektywne katalizowane irydem arylowanie międzycząsteczkowe  
Scheme 11. Unselective iridium catalysed intermolecular arylation

Mechanizm przedstawionej transformacji nie jest dobrze znany, co w znacznym stopniu utrudnia dalszą optymalizację procesu. W prostym przypadku, kiedy substrat zawierał tylko jedną dostępną do funkcjonalizacji pozycję C–H, zastosowanie kompleksu palladowego z bogatym elektronowo oraz wysoce sterycznie zatłoczonym *C,P*-bidentnym ligandem *S-Phos* pozwoliło na przeprowadzenie wydajnej reakcji bezpośredniego arylowania dezaktywowanymi chlorkami aryłowymi (Schemat 12) [25].



*S-Phos*: 2-dicykloheksylo-2',6'-dimetoksybifenylfosfina

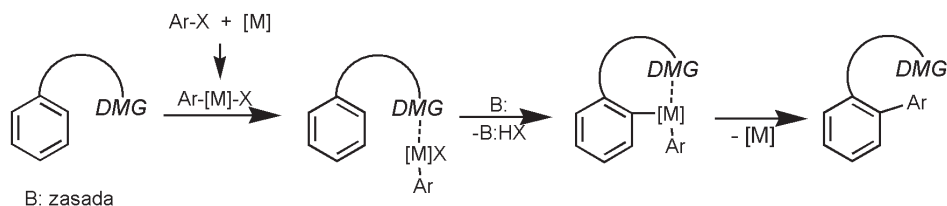
Schemat 12. Przykład wysoce wydajnego regioselektywnie wymuszonego bezpośredniego arylowania  
Scheme 12. An example of highly efficient regioselective direct arylation

Stosunkowo niedawno okazało się, że odpowiednio sfunkcjonalizowane pochodne aromatyczne (fenole, ketony i aldehydy aryłowe, pochodne pirydyny i inne) ulegają reakcji bezpośredniego arylowania halogenkami aryli w sposób regioselektywny w obecności związków metali przejściowych takich jak Pd, Rh, Ir

a w szczególności Ru. Główną rolę w tej reakcji odgrywa grupa funkcyjna, która kompleksuje metal przejściowy i zbliża katalizator do odpowiedniego wiązania C–H, co powoduje jego aktywację. Taki typ grupy funkcyjnej nazywany jest grupą kierującą bezpośrednią metalacją DMG (ang. **D**irect-**M**etalation *d*irecting **G**roup), a cały proces jest nazywany kierowaną bezpośrednią aryłacją.

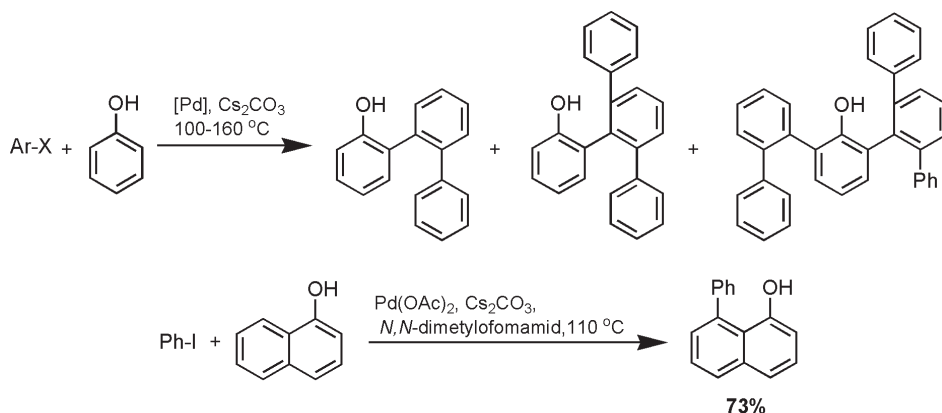
Grupa DMG ma kluczowe znaczenie w międzycząsteczkowej aktywacji wiązania C–H ponieważ po „zakotwiczeniu” aktywnego katalizatora zapewnia ona: 1) niezbędną stabilność powstającego kompleksu; 2) odpowiednią bliskość aktywowanego wiązania C–H do atomu metalu; 3) zachowanie niewysycenia koordynacyjnego metalu przejściowego, co ułatwia atak reagenta w wolne miejsce koordynacyjne metalu; 4) niezbędną stabilizację kompleksu otrzymanego po insercji atomu metalu pomiędzy C a H; oraz 5) łatwą eliminację metalu po reakcji sprzęgania. Dzięki niskiej heterofilowości metali przejściowych grupy DMG posiadające takie nukleofilowe heteroatomy jak *N* i *O* mogą być zastosowane w reakcjach kierowanej aktywacji C–H. Efekty elektronowe DMG mogą również mieć wpływ na przebieg reakcji.

Często stechiometryczna metalacja aromatycznych substratów nie jest konieczna i reakcja przebiega w sposób katalityczny (Schemat 13) [19]. Jednym z pierwszych przykładów kierowanej za pośrednictwem DMG katalitycznej reakcji aryłowania było *ortho*-podstawienie 2-fenylofenolu w reakcji z jodkami aryłowymi [26]. Stwierdzono, że użycie mocnej miękkiej dobrze rozpuszczalnej nieorganicznej zasady  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  jest niezbędne dla efektywnego przebiegu sprzęgania podczas gdy  $\text{K}_2\text{CO}_3$  i  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  okazały się być mniej efektywne. Ponadto stwierdzono, że  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  okazał się lepszym źródłem palladu w porównaniu do  $\text{PdCl}_2$  co było obserwowane zwłaszcza kiedy  $\text{PPh}_3$  była użyta jako ligand (Schemat 14).



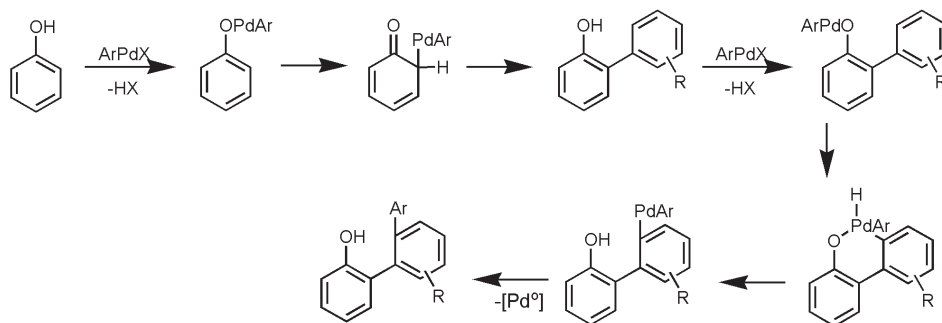
Schemat 13. Koncepcja bezpośredniego aryłowania kierowanego za pośrednictwem DMG

Scheme 13. Basic concept of direct DMG directed arylation process



Schemat 14. Bezpośrednie arylowanie fenoli  
Scheme 14. Direct arylation of phenols

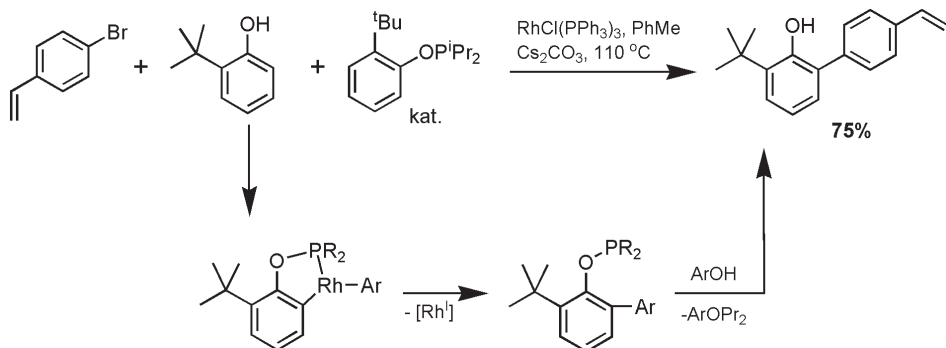
Mechanizm reakcji nie jest do końca jasny, ale porównywalne wydajności sprzęgań substratów bogatych i ubogich elektronowo skłaniają do zaakceptowania możliwości przebiegu reakcji poprzez aktywację wiązania C–H. Postuluje się, że takie katalizowane palladem arylowanie fenoli może przebiegać zgodnie z dwoma uzupełniającymi się mechanizmami: typu przegrupowania Claisen’a a następnie aktywacji C–H (Schemat 15).



Schemat 15. Prawdopodobny mechanizm reakcji arylowanie fenoli  
Scheme 15. Supposed mechanism of arylation of phenols

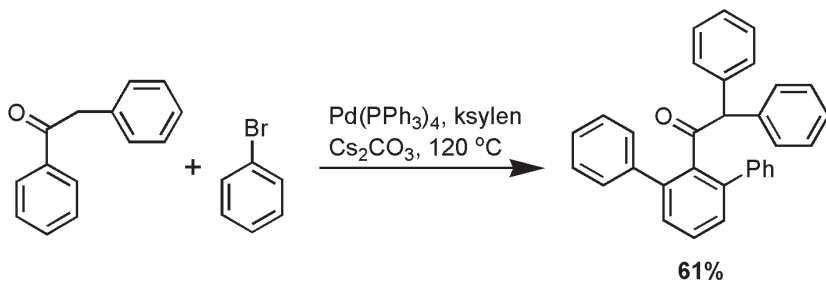
Inne aniżeli pallad metale przejściowe okazały się również dobrymi katalizatorami w reakcjach aktywacji wiązania C–H. Zastosowanie niektórych kompleksów fosfinowych rodzaju do aktywacji wiązania C–H pozwalało osiągnąć wysoki poziom konwersji oraz dobre wydajności pożądanego produktu reakcji. Wysoka regioselektywność pokazanej na Schemacie 16 reakcji arylowania z udziałem katalizatora rodowego skutkująca podstawianiem wyłącznie w pozycji 2 lub 2,6 znajduje wyjaśnienie w niezdolności [27], atomu Rh, w odróżnieniu od Pd, do katalizy reakcji typu

Hecka. W pokazanym na Schemacie przykładzie rolę DMG odgrywa grupa  $\text{OPR}_2$ , która tworzy się *in situ* w reakcji metatezy pomiędzy ligandem a substratem i następnie substratem a produktem.

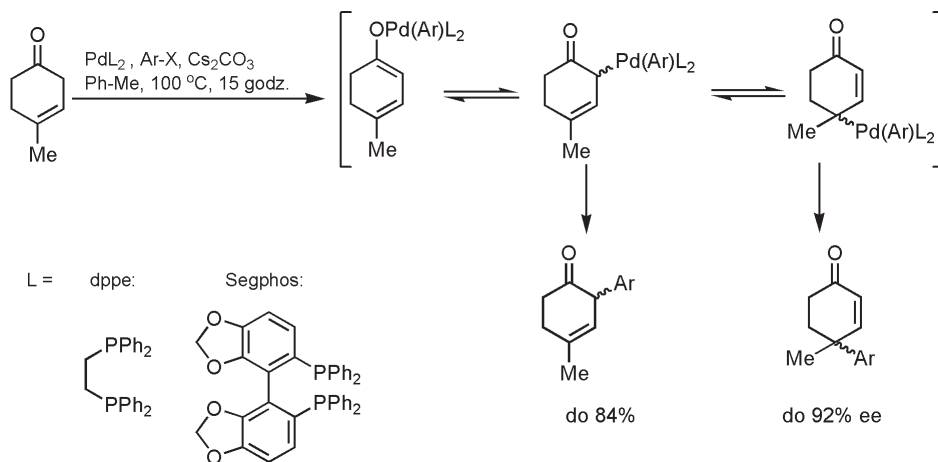


Schemat 16. Zastosowanie fosforowych grup kierujących w katalizowanym rodem arylowaniu fenoli  
Scheme 16. Application of phosphorus DMG in Rh-mediated direct arylation of phenols

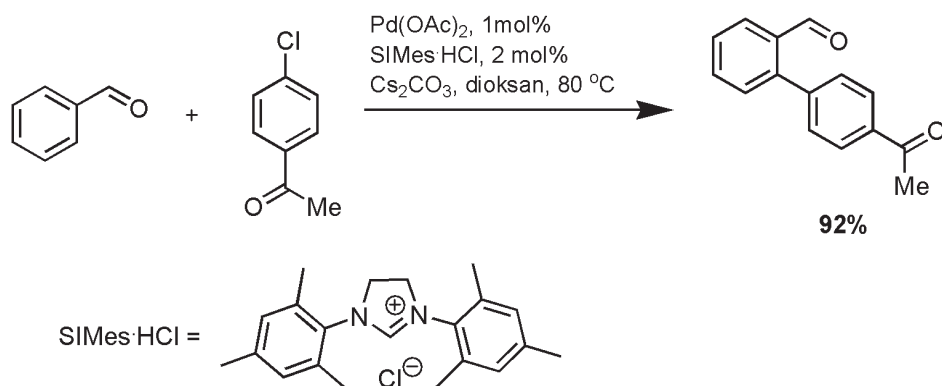
Inną ważną grupą DMG jest grupa karbonylowa. Obecność grupy karbonylowej warunkuje katalizowane palladem arylowanie w pozycji  $\alpha$  oraz *ortho*- do  $\text{C}=\text{O}$ . O ile arylowanie związków karbonylowych w pozycji  $\alpha$  można łatwo wytłumaczyć w sposób klasyczny to *ortho*-arylowanie aromatycznych ketonów zachodzące przy użyciu katalizatora palladowego [28] jest przykładem skutecznej aktywacji wiązania  $\text{C-H}$  poprzez koordynację katalizatora palladowego do grupy karbonylowej (Schemat 17). Chociaż to  $\alpha$ -arylowanie nie zachodzi przez stadium aktywacji wiązania  $\text{C-H}$ , niemniej jednak jest ono również warte szczególnej uwagi ze względu na wysoką stereoselektywność uzyskaną przy zastosowaniu chiralnych ligandów fosfinowych (Schemat 18) [29]



Schemat 17. *ortho*- i  $\alpha$ -Arylowanie ketonów alkilowo-arylowych  
Scheme 17. *ortho*- and  $\alpha$ -Arylation of aromatic ketones

Schemat 18. Asymetryczne  $\alpha$ -arylowanieScheme 18. Asymmetric  $\alpha$ -arylation

Chlorki aromatyczne często uznawane są za mało aktywne substraty dla reakcji sprzęgania krzyżowego. Zastosowanie nowoczesnych wysoce aktywnych katalizatorów palladowych stworzonych na bazie bogatych elektronowo oraz sterycznie zatłoczonych ligandów w wielu przypadkach pozwala jednak na ich wykorzystanie nawet w procesach przemysłowych. Bezpośrednie sprzęganie krzyżowe przechodzące przez etap aktywacji wiązania C-H i wykorzystujące nieaktywowane chlorki aryłowe jest jeszcze bardzo rzadko stosowane, jakkolwiek wykorzystanie ligandów karbenowych w katalizowanym palladem arylowaniu aldehydów aromatycznych tego rodzaju daje doskonałe wydajności produktów już w umiarkowanej temperaturze (Schemat 19) [30]

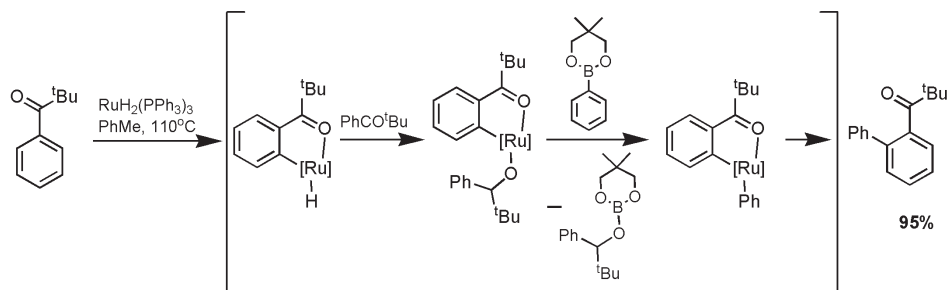


Schemat 19. Arylowania aldehydów aromatycznymi chlorkami w sposób kierowany

Scheme 19. Directed arylation of aromatic aldehydes by aromatic chlorides

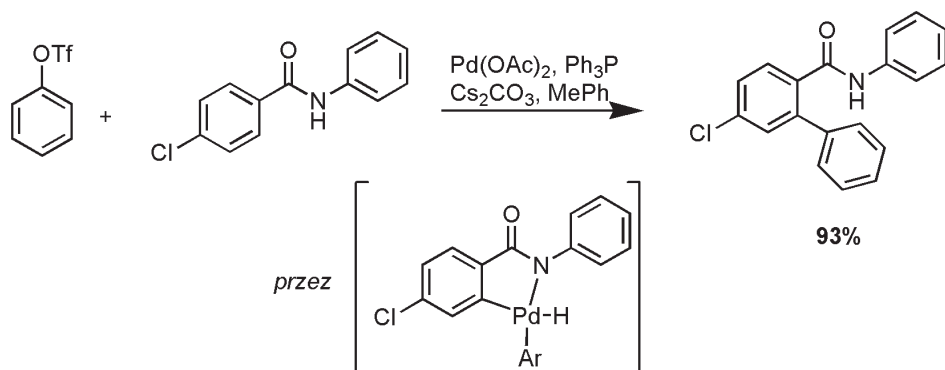


Postuluje się, iż kondensacja estrów kwasów borowych zachodząca ze stechiometryczną redukcją związku karbonylowego zachodzi również poprzez mechanizm aktywacji wiązania C–H (Schemat 20) [31]. Niestety próby wykorzystania do takiej redukcji innych związków karbonylowych aniżeli użyty substrat nie były dotąd opublikowane. Takie podejście jest koncepcyjnie bliskie krzyżowej reakcji Cannizzaro i mogłoby znaleźć zastosowanie jako tania, selektywna i wydajna metoda funkcjonalizacji aromatycznych związków karbonylowych. Równie ważnym ale niezbadanym zagadnieniem jest realizacja enancjoselektywnego arylowania.



Schemat 20. Bezpośrednie *ortho*-arylowanie ketonów estrami kwasów borowych  
Scheme 20. Direct *ortho*-arylation of ketones by boronic esters

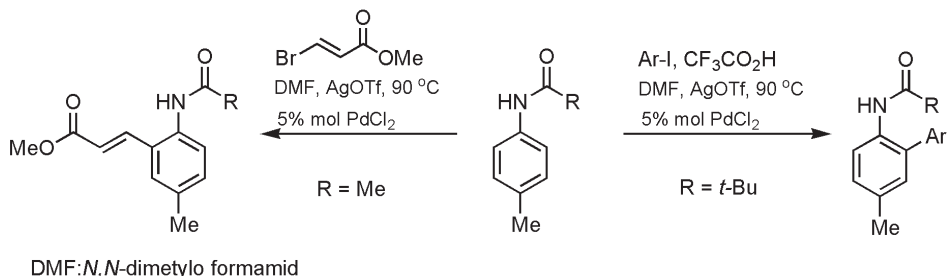
Benzanilidy również ulegają reakcji *ortho*-arylowania zarówno bromkami aryłowymi jak i aryłowymi triflanami [32]. Zakłada się, że reakcja przebiega poprzez koordynację anionu amidowego do powstałego związku pośredniego  $[\text{ArPd}^{\text{II}}]$ . Według tego mechanizmu pierwszorzędowa grupa benzanilidowa może zostać zakwalifikowana jako azotowa grupa DMG (Schemat 21).



Schemat 21. Wykorzystanie grupy amidowej w regeoselektywnej reakcji bezpośredniego arylowania  
Scheme 21. Application of amide group in regioselective direct arylation

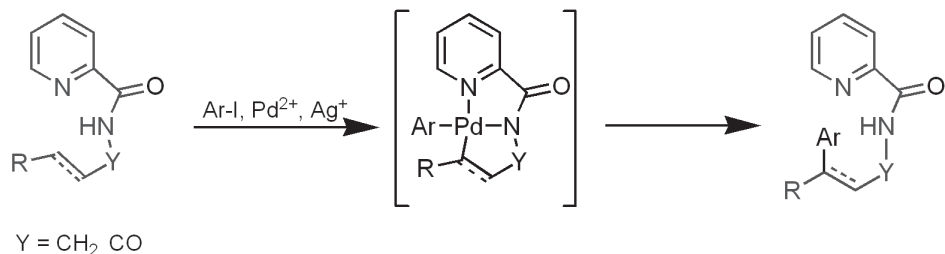
Następny przykład reakcji arylowania kierowanego azotowymi DMG został zaprezentowany przez Daugulis'a, który postuluje udział w reakcji kompleksu Pd

o stopniu utlenienia IV [33]. Głównym mankamentem takich reakcji są jednak drastyczne warunki ograniczające wybór związków wyjściowych (Schemat 22).



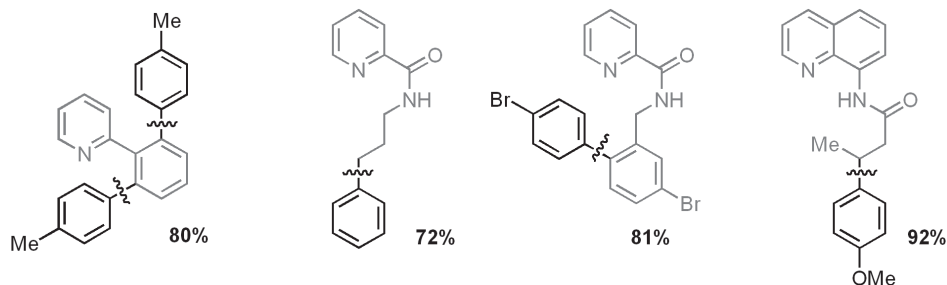
Schemat 22. Bezpośrednie sprzęgania C-C w środowisku kwasu  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$   
Scheme 22. Direct C-C coupling in  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Efekt aktywacji wywołany koordynacją Pd(II)/Pd(IV) przez atom azotu był zaobserwowany także w przypadku pochodnych pirydyny, chinoliny oraz imidazolu w przypadku, kiedy związek heteroaromatyczny zawierał w pozycji 2 podstawnik aryłowy, katalizowane octanem palladu(II) aryłowanie kierowane parą elektronową heterocyklicznego atomu azotu zachodziło w pozycji 2 pierścienia aryłowego. W innym przypadku, kiedy związek heteroaromatyczny zawiera funkcję amidową aryłowanie mogło być przeprowadzone przy atomie węgla o hybrydyzacji  $\text{sp}^3$  bądź  $\text{sp}^2$  poprzez stadium chelatowania atomu palladu obydwoma atomami azotu (Schemat 23).



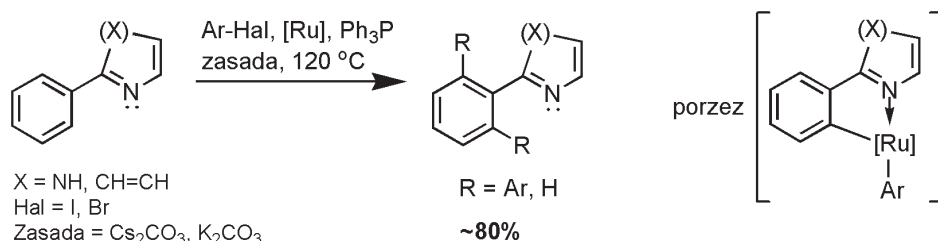
Schemat 23. Wewnątrzcząsteczkowe  $\text{sp}^2$  oraz  $\text{sp}^3$  C aryłowanie pochodnych kwasu 2-pikolinowego  
Scheme 23. Intramolecular arylation of  $\text{sp}^2$  and  $\text{sp}^3$  hybridized carbon atoms in picolinic acid derivatives

Wybrane przykłady takich transformacji katalizowanych octanem palladu są przedstawione na Rysunku 1.



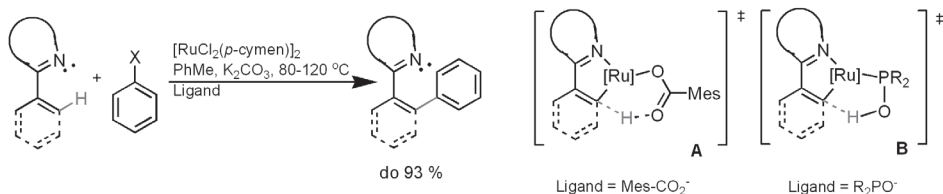
Rysunku 1. Wybrane produkty reakcji wewnątrzcząsteczkowego  $sp^2$  oraz  $sp^3$  arylowania  
 Figure 1. Selected products of  $sp^2$  and  $sp^3$  intermolecular arylation

Zdolność wolnych par elektronowych azotu do koordynacji rutenu była wykorzystana w wielu reakcjach do aktywacji C–H. W ten sposób w obecności kompleksów rutenowych 2-arylopyridyny [34] i imidazole [35] łatwo ulegają bezpośredniej metalacji w pozycji 2 lub/i 6. Użycie ograniczonej ilości halogenku arylowego podobnie jak zastosowanie pre-katalizatorów rutenowych zawierających cyklopentadienyl (np.  $CpRuCl(PPH_3)_2$ ) czasami pozwala przeprowadzić monoarylowanie z dobrą wydajnością (Schemat 24).



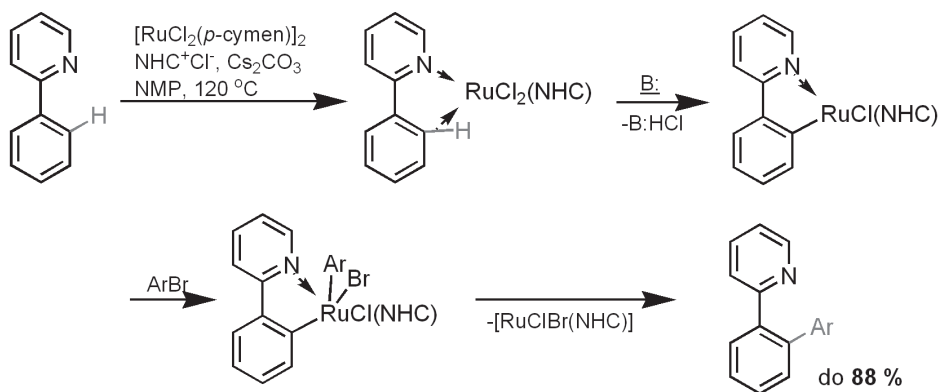
Schemat 24. Zdalne 2' oraz 2',6'-arylowanie heteroaromatycznych biaryli katalizowane kompleksami rutenu  
 Scheme 24. Remote ruthenium mediated 2' and 2',6'-arylation of heteroaromatic biaryls

Efektywne arylowanie heteroaromatycznych biaryli takich jak 2-arylopyryridyny [36], 1-arylo-1,2,3-triazole, 2-arylodihydroksazole, 1-fenyl-1,2-diazole zostało przeprowadzone z wykorzystaniem pre-katalizatora  $[RuCl_2(p\text{-cymen})]_2$ , a  $MesCO_2H$  bądź też drugorzędowych tlenków fosfin użytych w charakterze aktywnych ligandów wspomagających eliminację wodoru. W zależności od stosowanego ligandu aktywacja C–H przebiega przez jeden z dwóch możliwych stanów przejściowych **A** lub **B** w których za eliminację wodoru odpowiada wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie C–H–O (Schemat 25).



Schemat 25. Alternatywne stany przejściowe w reakcjach arylowania związków heteroaromatycznych  
Scheme 25. Competitive transition states of heteroaromatic compounds arylation

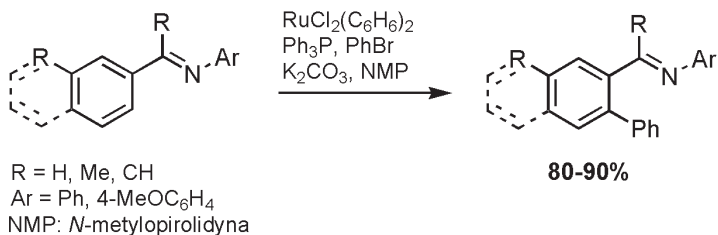
Kwestia eliminacji wodoru w reakcji arylowania 2-arylopyrydyn przy zastosowaniu ligandów karbenowych NHC została wytłumaczona i potwierdzona za pomocą symulacji komputerowej z wykorzystaniem metody DFT B3LYP (Schemat 26) [37]. Zgodnie z obliczeniami do eliminacji wodoru niezbędne jest wspomaganie zasadą. Takie założenie łączy mechanizmy reakcji katalizowanych kompleksami rutenu z ligandami fosforowymi (Schemat 25 **B**), karboksylowymi (Schemat 25 **A**) i karbenowymi.



NMP: *N*-metylopirolidyna; B: zasada

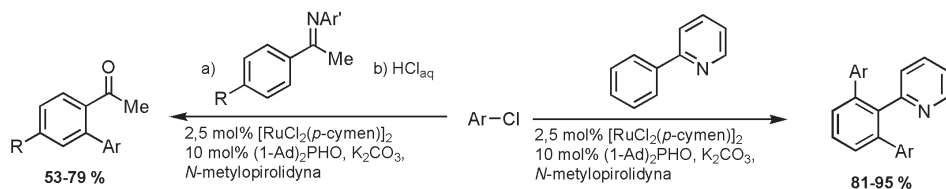
Schemat 26. Mechanizm aktywacji wiązania C-H w przypadku zastosowania ligandów NHC  
Scheme 26. Mechanizm of C-H activation in case of application of NHC as ligands

Podobnie jak w przypadku omawianych wcześniej aromatycznych ketonów benzylidenoaniliny ulegają w sposób wydajny bezpośredniemu *ortho*-arylowaniu (lub winylowaniu) przy zastosowaniu katalizatora rutenu oraz w obecności prostych zasad nieorganicznych (Schemat 27) [38]. Autorzy sugerują, że ta reakcja jest inicjowana przez oksydacyjną addycję bromobenzenu do kompleksu Ru(II), co prowadzi do powstania pośredniego związku Ru(IV) (Ru(Ph)(Br)(Cl)<sub>2</sub>(L)<sub>n</sub>) który następnie bierze udział w reakcji rozerwania wiązania C-H przebiegającej prawdopodobnie jako substytucja elektrofilowa. Sugestia ta jednak nie była poparta żadnymi badaniami mechanistycznymi.



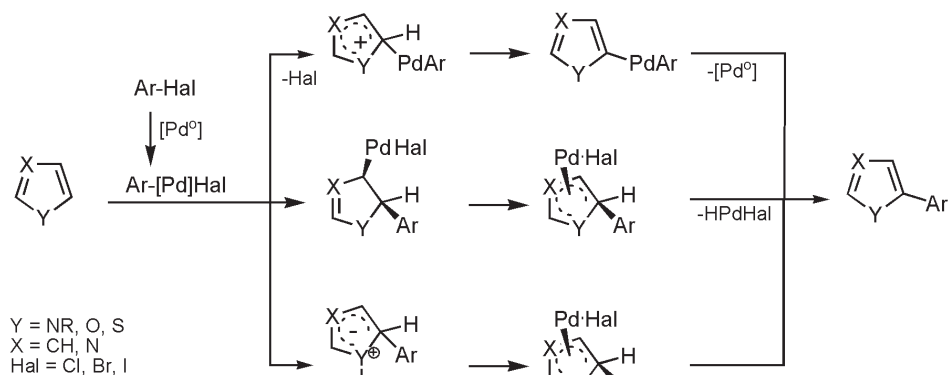
Schemat 27. Kataliczne *ortho*-arylowanie benzylidenoaniliny  
Scheme 27. Catalytic direct *ortho*-arylation of benzylideneaniline

Kataliza z udziałem kompleksów rutenu z drugorzędowymi alifatycznymi tlenkami fosfin (zob. Schemat 25 **B**) okazała się być na tyle skuteczna, że została również zastosowana w reakcjach 2-arylopirydyn i aromatycznych azometyn z chlorkami aryłowymi (Schemat 28) [39].



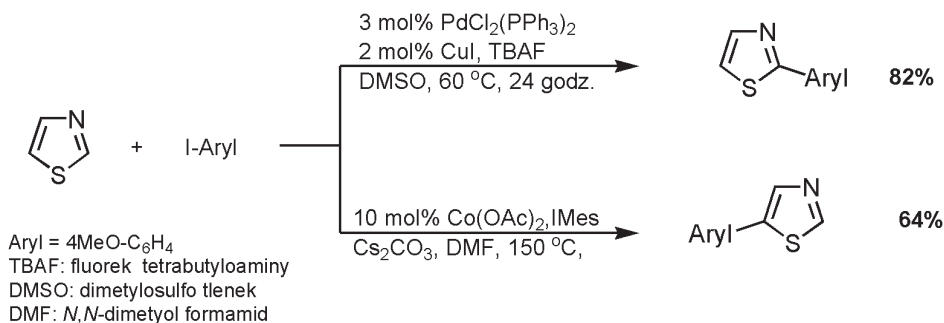
Schemat 28. Zastosowanie chlorków arylowych w reakcjach arylowania związków aromatycznych zawierających azotową DMG  
Scheme 28. Application of arylchlorides in arylation of aromatic compounds directed by nitrogen-based DMG

Bezpośrednie arylowanie halogenkami aryłowymi różnych, bogatych w elektrony, pięciocłonowych heterocykli jest dobrze znane. Jak już wcześniej wspomniano reakcje te najprawdopodobniej przebiegają zgodnie z mechanizmami reakcji Hecka [40] bądź Friedela-Craftsa (Schemat 29) [16].



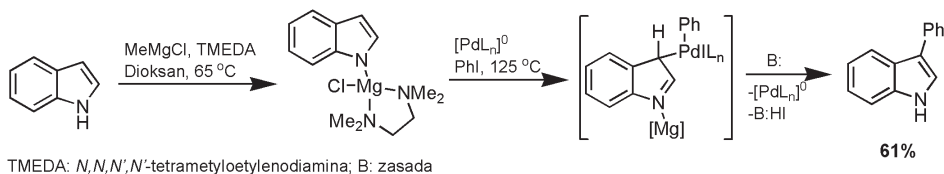
Schemat 29. Alternatywne mechanizmy bezpośredniego arylowania małych heterocykli  
Scheme 29. Competitive mechanisms of direct arylation of 5-membered heterocycles

Powyżej przedstawiona reakcja została następnie rozszerzona na halogenki heteroaromatyczne np. chloropirazyne [41] oraz skondensowane heterocykle takie jak indole [42] lub imidazolopirymidyny [43]. W tych reakcjach tolerowany jest szeroki zakres grup funkcyjnych takich jak  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{CN}$  i innych. Jeśli natomiast istnieje możliwość arylowania więcej aniżeli jednej pozycji, tak jak np. w imidazolu lub tiazolu, to selektywne arylowanie w pozycji C-2 może być przeprowadzone poprzez dodanie  $\text{CuI}$  [44], natomiast selektywne arylowanie w pozycji C-5 jest możliwe przy użyciu jako prekatalizatora  $\text{Co}(\text{OAc})_2\text{-IMes}$  (Schemat 30) [43].



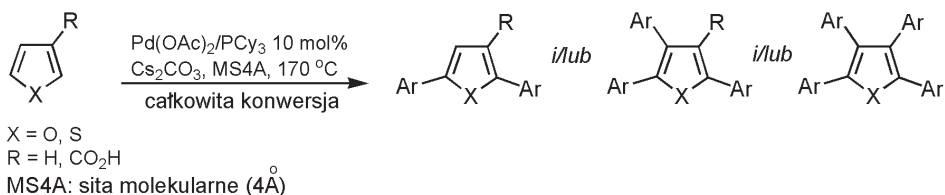
Schemat 30. Selektywne arylowanie tiazolu  
 Scheme 30. Selective arylation of thiazole

Niezwykłą regioselektywność podstawienia niezabezpieczonego indolu udało się też uzyskać poprzez odpowiedni dobór zasady. Zastosowanie prostej zasady nieorganicznej (tj.  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) powoduje selektywne bezpośrednie arylowanie w pozycję C-2 natomiast zastosowanie chlorku metylomagnezowego oraz TMEDA ( $\text{MeMgCl}\cdot(\text{Me}_2\text{NCH}_2)_2$ ) powoduje równie selektywne arylowanie w pozycję C-3 ( $\text{C-3} : \text{C-2} = 14 : 1$ ) (Schemat 31) [45].



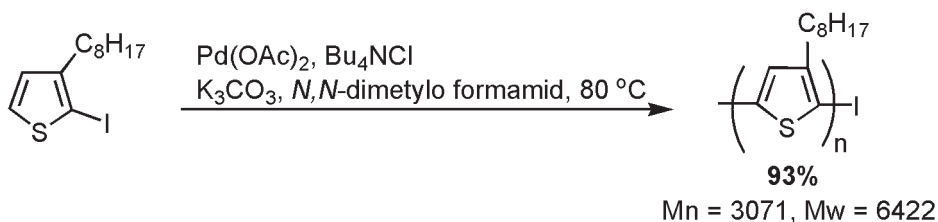
Schemat 31. Nietypowe podstawienie indolu w pozycję 3  
 Scheme 31. Untypical substitution of indole at position 3

Zastosowanie bogatych elektronowo ligandów fosforowych pozwala na wielokrotne arylowanie furanów i tiofenów prowadzące do 2,5-di-, 2,3,5-tri-, lub tetraarylowanych heteroarenow także i w przypadku, gdy substrat zawiera grupę karboksylową (Schemat 32) [46].



Schemat 32. Wielokrotne katalityczne arylowanie furanu oraz tiofenu  
 Scheme 32. Catalytic multiple arylation of furanes and thiophenes

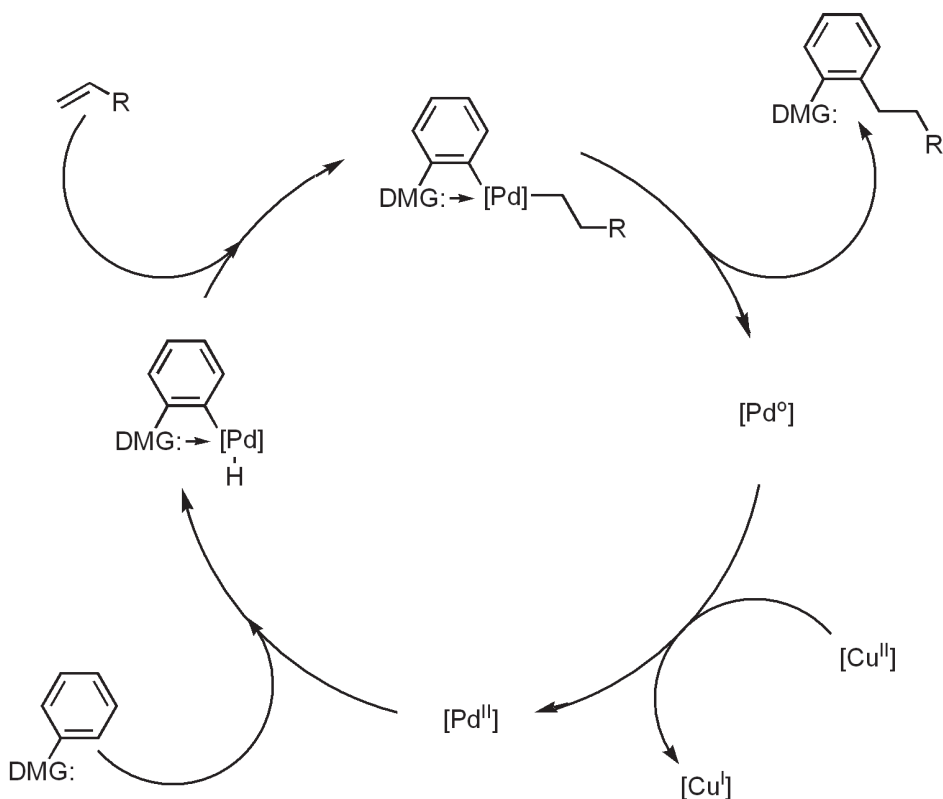
Opisana metodologia ma również zastosowanie w procesie polikondensacji prowadzącej do politiofenów (Schemat 33) [47].



Schemat 33. Polikondensacja 2-jodotiofenu  
 Scheme 33. Polycondensation of 2-iodothiophene

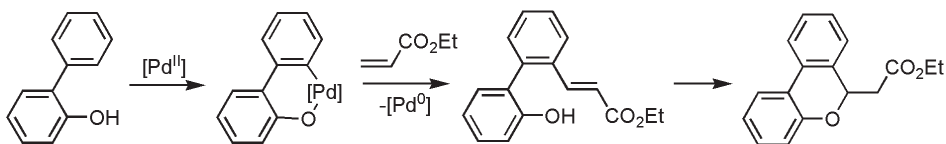
## 2. WYBRANE PRZYKŁADY ARYLOWANIA OLEFIN PRZEBIEGAJĄCEGO PRZEZ STADIUM AKTYWACJI WIĄZANIA C–H ARENU

Jak już zostało pokazane niektóre kompleksy  $\text{Pd}^{\text{II}}$  mogą ulegać reakcji insercji pomiędzy atomami C i H wiązania C–H odpowiedniego związku aromatycznego, co prowadzi do powstania przejściowego związku arylopalladowego. Z tego powodu arylowanie alkenów (reakcja Hecka) może zostać przeprowadzone bezpośrednio przy użyciu alkenów i związków aromatycznych (bezpośrednia kierowana oksydacyjna reakcja Hecka (ang. *direct oxidative Heck reaction*) bądź aromatycznych kwasów borowych (oksydacyjna reakcja Hecka – ang. *oxidative Heck reaction*) [48]. W takiej oksydacyjnej reakcji Hecka użycie halogenoarenów może być pominięte, lecz odczynnik utleniający, potrzebny do reoksydacji powstającego  $\text{Pd}^{\text{0}}$  do  $\text{Pd}^{\text{II}}$  powinien być dodany aby uczynić reakcję katalityczną. Typowymi utleniaczami wykorzystywanymi do tego celu są  $\text{Cu(OAc)}_2$ , benzochinon,  $\text{PhCO}_3\text{H}$  lub powietrze [49], a reakcje zachodzą zgodnie z przedstawionym poniżej cyklem katalitycznym (Schemat 34).



Schemat 34. Mechanizm DMG-kierowanej addycji arenów do olefin  
 Scheme 34. Mechanism of DMG-directed addition of arenes to olefins

Etap metalacji za pomocą palladu może być selektywnie kierowany przez DMG w sposób analogiczny do tego, który był przedstawiony wcześniej (np. Schematy 20–23) w przypadku bezpośredniego tworzenia wiązania typu aryl–aryl. Umożliwia to na przykład przeprowadzenie bezpośredniej akenylacji fenylofenolu w mało dostępnej pozycji 2' co przedstawia Schemat 35 [50]. Podobne przemiany były osiągnięte również dla 2-sulfonyloaminobifenylu [51] w którym rolę grupy DMG odgrywała grupa amidowa.

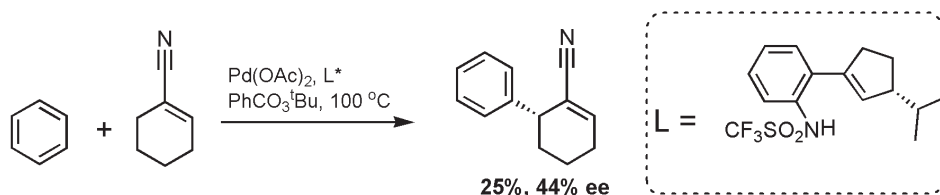


Schemat 35. Zdalne 2'-arylowanie fenylofenolu z następującą spontaniczną cyklizacją  
 Scheme 35. Remote 2'-arylation of phenylphenol followed by spontaneous cyclisation



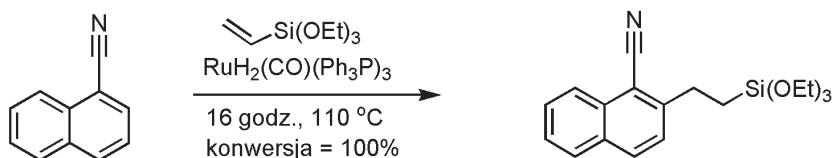
Wydaje się, że następująca po alkenylovaniu nukleofilowa cyklizacja może być katalizowana kompleksami palladowymi i nawet mogła by być przeprowadzana w sposób enancjoselektywny gdyby zastosowany został odpowiedni chiralny ligand, chociaż w oryginalnym tekście te możliwości nie zostały omówione.

Pierwszy przykład reakcji asymetrycznego arylowania atomu węgla o hybrydyzacji  $sp^3$  z wykorzystaniem chiralnych ligandów i w obecności  $\text{PhCO}_3\text{Bu}$  zostały przedstawione dopiero w 1999 roku (Schemat 36) [52].

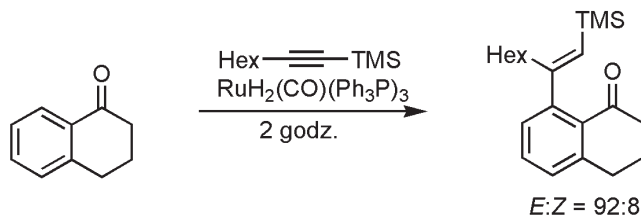


Schemat 36. Asymetryczne  $sp^3$  arylowanie kierowane grupą nitylową  
Scheme 36. Asymmetric  $sp^3$  arylation directed by CN group

Bardzo dobre wyniki bezpośredniej funkcjonalizacji aromatycznego wiązania C–H uzyskane były przy zastosowaniu katalizatorów rutenowych. W obecności grup DMG takich jak grupy karbonylowe [53] lub CN [54] proste alkeny i alkiny ulegały zazwyczaj bardzo wydajnej i stereoselektywnej reakcji sprzęgania z aromatycznymi związkami. *Orto*-regioselektywność reakcji katalitycznych wspomaganą grupą nitylową sugeruje, że elektrony  $\delta$  grupy CN mogą pełnić funkcję kierującą arylowanie (Schemat 37, 38).

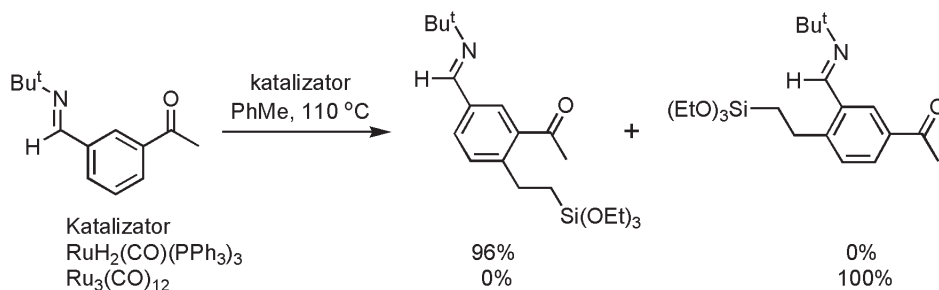


Schemat 37. Inercja winylosilanu pomiędzy C–H kierowana grupą nitylową  
Scheme 37. Directed by CN group insertion of vinylsilanes into the C–H bond



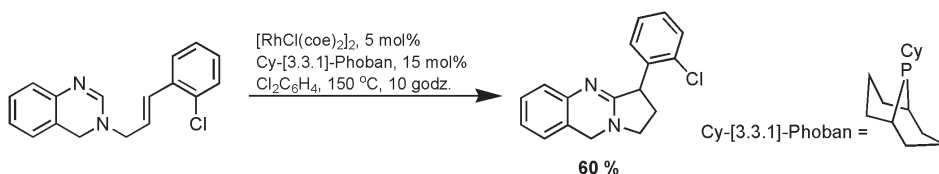
Schemat 38. Stereo- i regioselektywna inercja alkinów  
Scheme 38. Stereo- and regioselective insertion of alkynes

Jeżeli w cząsteczce substratu obecna jest więcej aniżeli jedna grupa DMG reakcję można też kontrolować poprzez dobór właściwego katalizującego kompleksu rutenowego. Dla związków aromatycznych zawierających azotowe grupy kierujące (iminy, hydrazony, pirydyny, oksazoliny) jako bardzo wydajny katalizator sprawdził się kompleks  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ , podczas gdy  $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPH})_3$  wykazał wysoką aktywność w przypadku zastosowania związków karbonylowych oraz karboksylowych (ketonów, estrów aldehydów) (Schemat 39) [55]. Wykorzystanie różnicy w aktywności katalitycznej tych kompleksów wobec ketonów i imin pozwala na osiągnięcie unikalnej selektywności alkilowania jednej z kilku dostępnych pozycji [56].



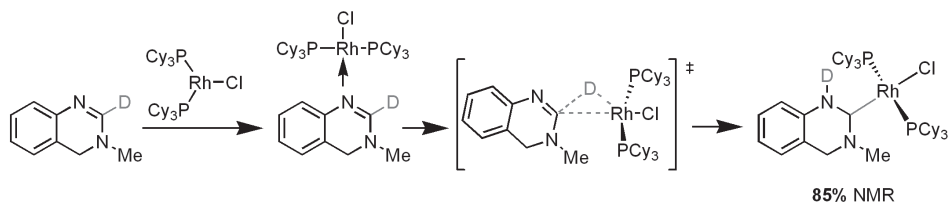
Schemat 39. Sterowanie kierunkiem arylowania przez wybór ligandu  
 Scheme 39. Manipulation of regioselectivity of arylation by ligand selection

Heteroarylowanie olefin katalizowane kompleksami rodzaju reprezentowane jest przez przedstawione na przykładzie addycje 3,4-dihydrohinazoliny do prostych nieaktywowanych olefin [57]. Wersja wewnątrzcząsteczkowa tej reakcji została wykorzystana w syntezie związku naturalnego Vasicoliny (Schemat 40).



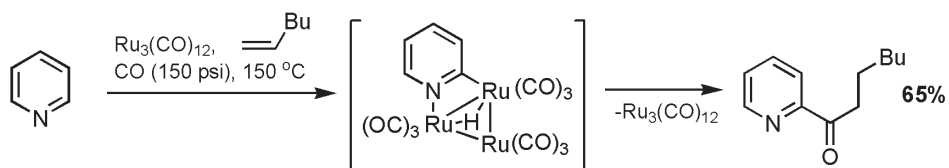
Schemat 40. Synteza alkaloidu vasicolin  
 Scheme 40. Synthesis of vasicolin alkaloid

Ta sama grupa badawcza zaproponowała również prawdopodobny mechanizm aktywacji oparty na danych eksperymentalnych oraz poparty metodami obliczeniowymi (Schemat 41) [58].



Schemat 41. Sugerowany mechanizm katalizowanej rodem aktywacji C-H (C-D) dihydro chinazoliny  
 Scheme 41. Supposed mechanism of rhodium mediated C-H activation of dihydroquinazoline

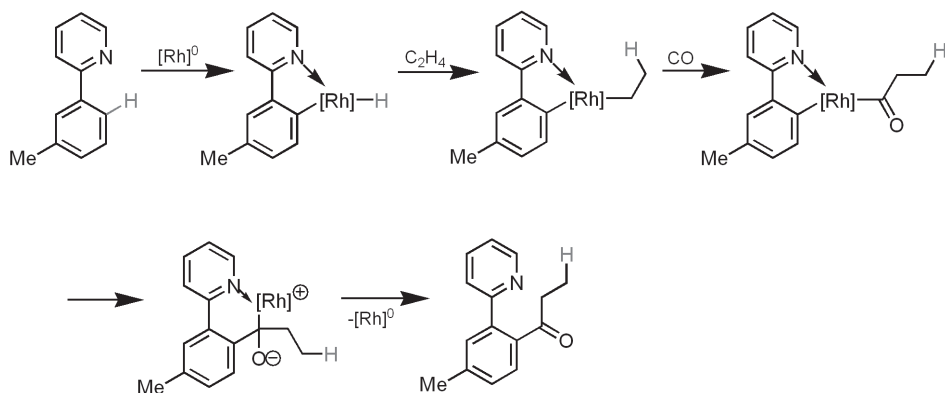
Kompleks  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  może katalizować nie tylko di, lecz również trikomponentowe reakcje sprzęgania C-H/CO/olefina. W ten sposób Moorea w 1992 roku przedstawił reakcję pirydyny, alkenu i CO katalizowaną  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  uzyskując selektywne rozerwanie wiązania C-H, po którym następowała insercja tlenu węgla a powstający produkt pośredni ulegał reakcji addycji do obecnej *in situ* olefiny dając niesymetryczny keton 2-pirydyloalkilowy (Schemat 42) [59].



Schemat 42. Trikomponentowe sprzęganie CO/olefina/C-H pirydyny  
 Scheme 42. Tricomponent CO/olefins/C-H pyridines coupling reaction

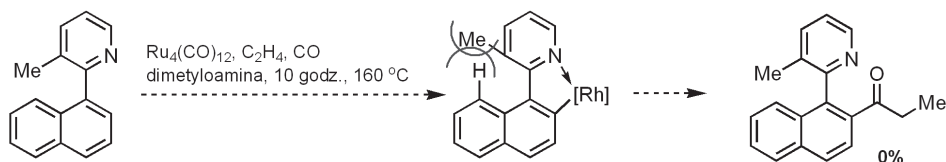
W odróżnieniu od reakcji karbonylowania macierzystej pirydyny, gdzie reakcji ulegają wiązania C-H w pozycji  $\alpha$  do atomu azotu, 2-fenylpirydyna ulega w obecności karbonylku rutenu ( $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ) karbonylowaniu w pozycji *orto* pierścienia fenyłowego z wydajnością sięgającą 98% przy jednoczesnej całkowitej niereaktywności wiązania C-H w pozycjach *meta* i *para* [60]. Analogiczna transformacja zachodzi również w podobnych warunkach przy zastosowaniu katalizatora rodowego ( $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ ) [61].

W zaproponowanym mechanizmie tej przemiany można wyróżnić cztery główne etapy: insercję metalu pomiędzy atomy C i H w pozycji *orto* pierścienia fenyłowego (właściwa aktywacja), addycję etylenu do utworzonego związku metaloorganicznego, insercję tlenu węgla pomiędzy Ru (Rh) a grupę etylową (etap analogiczny do odpowiedniego przegrupowania stwierdzonego w reakcji Pauson–Khana [62]), oraz dwuetapową redukcijną eliminację produktu reakcji i zawrótce katalizatora do cyklu katalizacyjnego (Schemat 43) [61, 63].



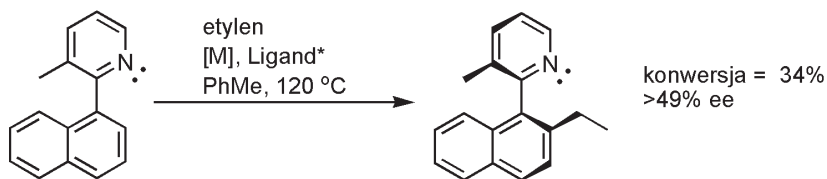
Schemat 43. Zdalne trikomponentowe sprzężenie CO/olefina/C–H 2-arylopyridyny  
 Scheme 43. Remote tricomponent CO/olefins/C–H coupling reactions of 2-arylpyridines

Dla reakcji karbonylowania z udziałem substratów naftylyowych spodziewany atropoizomeryczny produkt reakcji nie był jednak obserwowany prawdopodobnie dlatego iż prowadzący do niego płaski metaloorganiczny cykliczny stan przejściowy nie był preferowany z powodu zbyt dużego wzrostu zatłoczenia sterycznego (Schemat 44).



Schemat 44. Etylokarbonylowanie układów zatłoczonych  
 Scheme 44. Ethylcarbonylation of hindered substrates

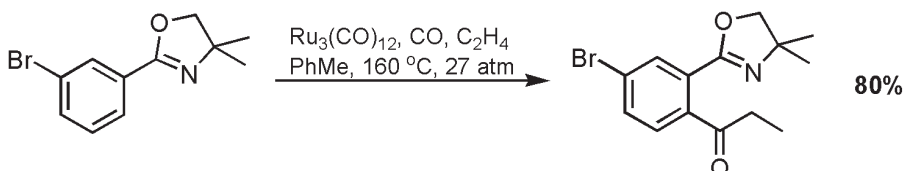
W odróżnieniu od reakcji C–H arylowania heteroaromatycznych biaryli, efektywne atroposelektywne katalizowane kompleksami metalami przejściowych alkirowanie zostało już zrealizowane. Reakcja taka zachodzi poprzez addycję olefiny do produktu aktywacji wiązania C–H (Schemat 45) [64]. Najlepsze rezultaty zostały osiągnięte przy wykorzystaniu jako ligandu eteru (*R*)-1-[(*S*)-2-(difenylfosfino)-ferroceno]etylowo metyloвого ((*R*),(*S*)-PPFOMe) oraz kompleksu  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  jako prekursora katalizatora rodowego. Produkt sprzężenia został otrzymany z 34% wydajnością i 49% ee. Sprawdzone przez autorów katalizatory rutenowe prowadziły do uzyskania gorszych wyników.



Schemat 45. Asymetryczne insercja etylenu  
Scheme 45. Asymmetric insertion of ethylene

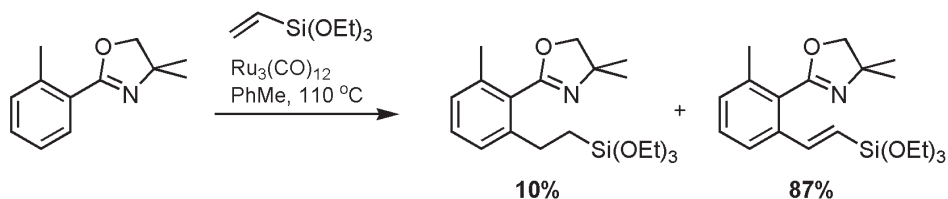
Opublikowane do tej pory pionierskie prace wskazują, że ta dziedzina szybko podąża w kierunku osiągnięcia wysoko wydajnego asymetrycznego alkirowania i arylowania oraz zastosowania szerszego zakresu grup DMG innych niż pirydyna i imidazol.

Jakkolwiek obecność grupy DMG jest konieczna dla zajścia omawianych reakcji, lecz jej charakter nie ogranicza się tylko do pierścienia pirydynowego. Niektóre inne funkcje zawierające atom azotu o hybrydyzacji  $sp^2$  (oksazoliny [65], pirazole [66] itp. [41]) mogą również być efektywnymi grupami kierującymi (Schemat 46). W przedstawionych przykładach została wykorzystana zdolność atomu azotu w hybrydyzacji  $sp^2$  do koordynacji dostępnych handlowo prekatalizatorów rutenowych. Użycie innych, racjonalnie zaprojektowanych, kompleksów rutenowych prawdopodobnie umożliwi rozszerzenie zakresu wykorzystywanych grup DMG na grupy zawierające inne heteroatomy np. karbonylową, karboksylową bądź też nitrową.



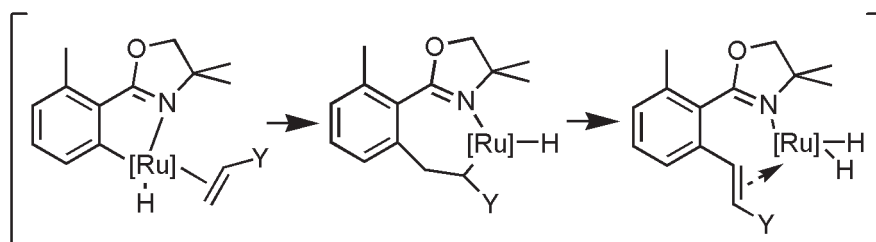
Schemat 46. Etylokaronylowanie aryloksazolin  
Scheme 46. Ethylcarbonylation of aryloxazolines

Sprzężanie aryloksazolin (aryloksazyn) i alkenów prowadzi do otrzymania produktów podstawienia C–H z nietypowym wyborem jednej z dwóch możliwych reakcji (Schemat 47). W tym przypadku alkenylowanie jest procesem dominującym i przebiega z powodzeniem w łagodnych warunkach pod nieobecność typowego reoksydanta. Formalnie powstający w trakcie reakcji wodór jest skonsumowany przez użyty w nadmiarze substrat olefinowy.



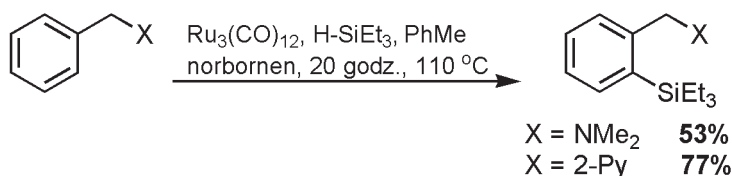
Schemat 47. Oksydacyjne alkenylowanie arylooksazolin  
 Scheme 47. Oxidative alkenylation of aryloxazolines

Autorzy zakładali, że reakcja przebiega przez następujące etapy: aktywację C-H, insercję olefiny, migrację wodoru zachodzącą z utworzeniem kompleksu diwodorku rutenu, jego eliminację i następnie redukcyjne wychwytywanie wodoru przez wolną olefinę (Schemat 48).



Schemat 48. Trzy etapy reakcji oksydacyjnego alkenyloowania  
 Scheme 48. Three steps of oxidative alkenylation process

„Wychwytywanie” wodoru przez olefiny jest obserwowane również w kilku innych reakcjach katalizowanych palladem lub rutenem, np. w reakcji bezpośredniego silylowania (Schemat 49) [67]. Jedną z najbardziej efektywnych olefin stosowanych do tego celu jest norbornen (napięcia nienasyconego układu bicyklicznego są częściowo usuwane w wyniku uwodornienia co stanowi dodatkową siłę napędową procesu).



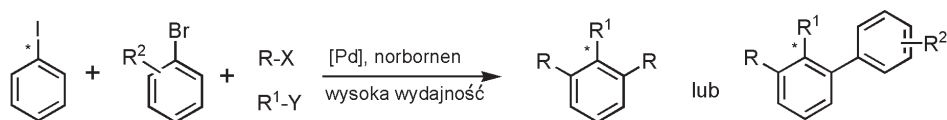
Schemat 49. Reakcja bezpośredniego oksydacyjnego silylowania  
 Scheme 49. Direct oxidative silylation reaction

Do pierścienia aromatycznego poprzez aktywację C-H zostało wprowadzono również kilka innych grup heteroatomowych takich jak Bpin,  $-\text{MX}_n$ ,  $-\text{NR}_2$ , co było

zrealizowane lub w sposób nieregioselektywny lub też w sposób kierowany poprzez zastosowanie grup kierujących oraz czynników sterycznych.

Niemniej jednak ten syntetyczny kierunek wprowadzenia heteroatomów poprzedzony aktywacją wiązania C–H jest wciąż nieprzebadany a asymetryczne podejścia nie były do tej pory podejmowane.

Norbornen, wskutek napiętego podwójnego wiązania, zdolny jest z łatwością ulegać reakcji syn-addycji M–C metaloorganicznych kompleksów metali przejściowych, niemniej jednak redukcyjna syn-eliminacja M–H, która prowadziłaby do funkcjonalizacji norbornenu jest bardzo utrudniona. Po raz pierwszy taką specyficzną reaktywność norbornenu wykorzystala Catellani [68]. W tej interesującej metodzie transformacja wiązania C–H przy atomie węgla o hybrydyzacji  $sp^2$  oparta jest na sekwencji reakcji związków palladocyklicznych utworzonych *in situ*. Reakcja często przebiega z wysoką wydajnością i regioselektywnością, która zależy od warunków i struktury substratów. (Schemat 50).



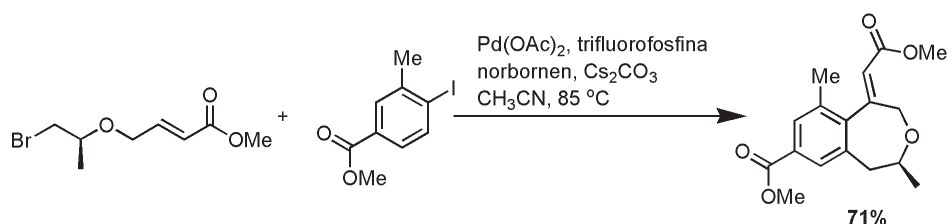
R-X = halogenki alkilowe

R<sup>1</sup>-Y = olefina, terminalny alkin, kwas borowy

Schemat 50. Podstawowa koncepcja reakcji Catellani

Scheme 50. Basic concept of Catellani reaction

Rozwinięta dalej przez Lautensa metodologia ta pozwala na otrzymywanie poli-substytucyjnych związków aromatycznych w jednym eksperymencie poprzez kilkukrotną aktywację C–H (Schemat 51) [69].

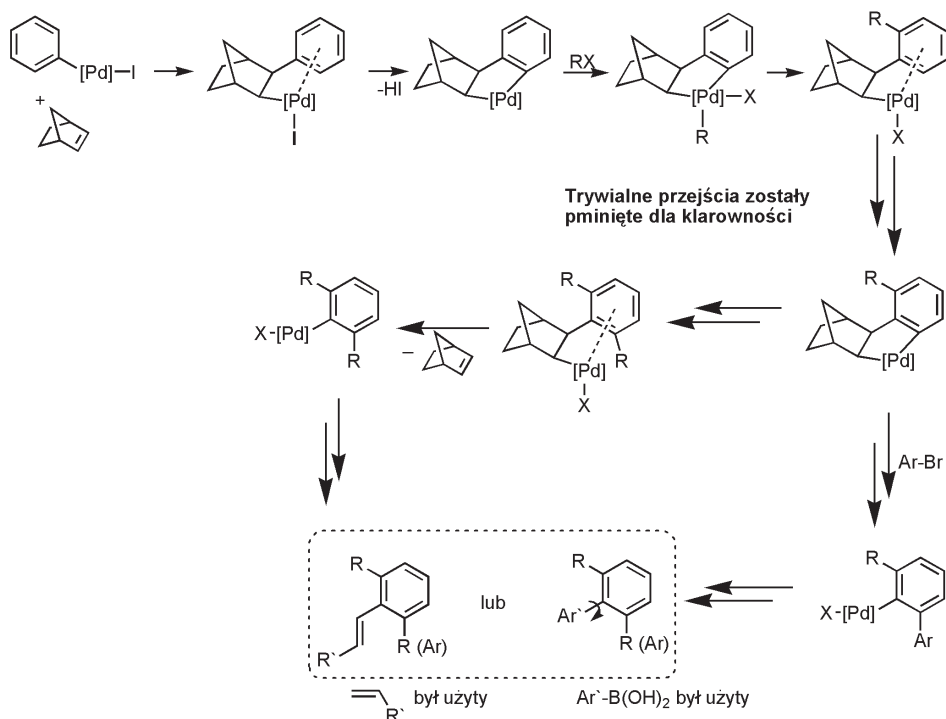


Schemat 51. Synteza wysoko podstawionych układów poprzez kilkukrotną aktywację C–H

Scheme 51. Synthesis of highly substituted compounds by multiple C–H activation

Omawiane transformacje tolerują obecność bardzo różnorodnych grup funkcyjnych, lecz jednocześnie są bardzo wrażliwe na podstawniki, które mocno oddziałują z palladem albo stanowią znaczną zawadę steryczną.

Zgodnie z zaproponowanym wieloetapowym mechanizmem niezwykle potencjał syntetyczny reakcji umożliwia otrzymanie strukturalnie różnorodnych produktów zwykle z wysokimi wydajnościami, (Schemat 52) [70, 71].



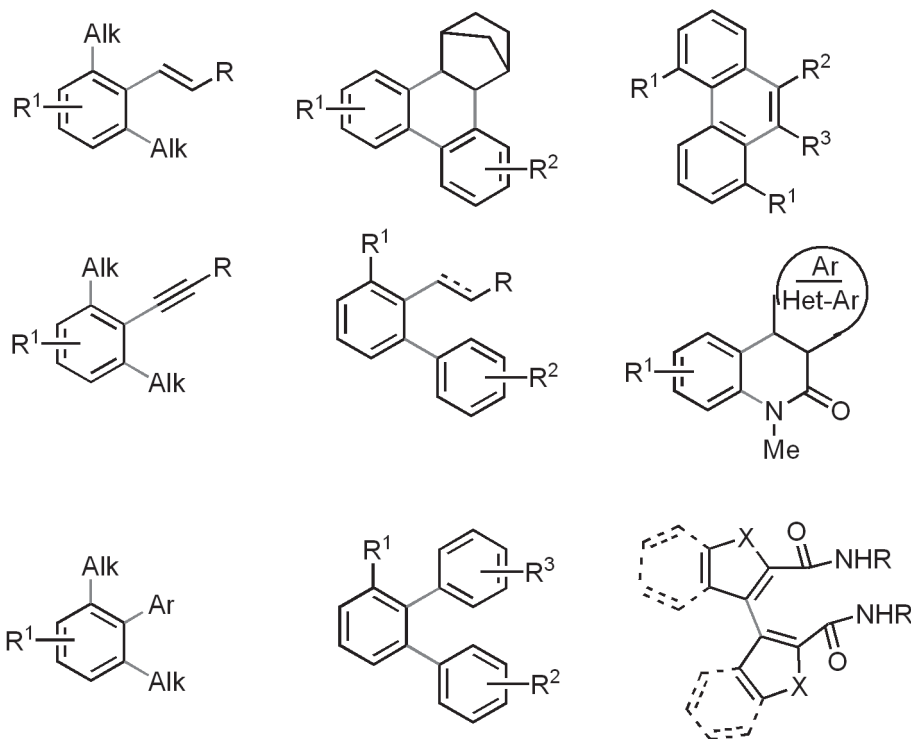
Schemat 52. Mechanizm reakcji Catellani  
Scheme 52. Mechanism of Catellani reaction

Wybrane przykładowe produkty reakcji przedstawione zostały na Rysunku 2.

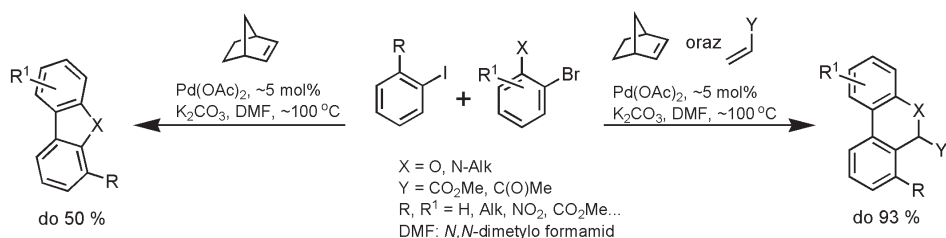
Zastosowanie norbornenu w reakcji Catellani również pozwala na syntezę podstawionych heterocykli: dibenzofuranów, 6H-benzo[*c*]chromenów [72] (Rys. 2), karbazoli oraz 5,6-dihydrofenantrodionów. Schemat 53 ilustruje przebieg trójskładnikowej reakcji z przeprowadzonej metodą „one pot”.

Metodologia Catellani-Lautensa została zoptymalizowana dla wielu różnych typów substratów co pozwala na otrzymanie niezwykle różnorodności produktów. Mechanizm reakcji sugeruje, że enancjoselektywne przekształcenia mogą zostać wykonane poprzez asymetryczną funkcjonalizację norbornenu z użyciem chiralnego kompleksu palladowego. Mimo to, zagadnienie dotyczące doprowadzenia do enancjoselektywnych syntez atropoizomerycznych produktów pozostaje jeszcze w fazie badań nieopublikowanych.





Rysunek 2. Wybrane produkty reakcji Catellani  
Figure 2. Selected products of Catellani reaction

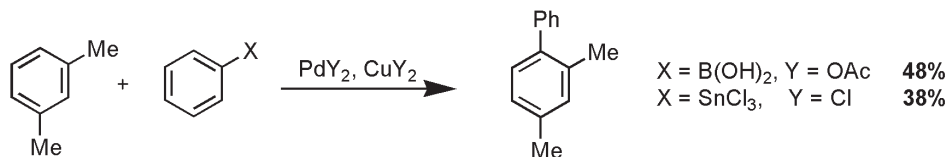


Schemat 53. Zastosowanie reakcji Catellani do syntezy związków policyklicznych  
Scheme 53. Application of Catellani reaction in the syntheses of polycyclic compounds

### 3. BEZPOŚREDNIE OKSYDACYJNE ARYLOWANIE

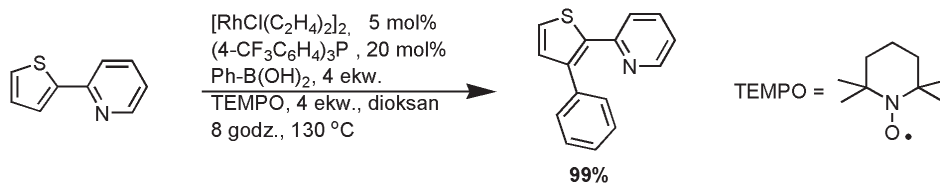
W zdecydowanej większości rozpatrywanych powyżej przykładów reakcji sprzężenia krzyżowego nowe wiązanie C–C powstaje w miejscu formalnej eliminacji halogenowodoru. Niemniej jednak taka reguła może zostać złamana na drodze oksy-

dacyjnego sprzęgania związków metaloorganicznych [73] bądź kwasów borowych [74]. Reakcja taka przeprowadzana na katalizatorach palladowych w atmosferze tlenowej i temperaturze pokojowej nie wymaga obecności grup kierujących, jednak niezbędnym jest obecność odczynnika wspomagającego reoksydację  $[Pd^0]$  do  $[Pd^{+2}]$  (zwykle jest to sól  $Cu^{+2}$ ). Ograniczony materiał eksperymentalny przedstawiony przez autorów nie pozwala na jednoznaczną interpretację danych jednak w większości przypadków sprzęganie zachodzi w pozycji przewidywalnej dla klasycznego postawienia  $S_E2$  (Schemat 54).



Schemat 54. Bezpośrednie oksydacyjne arylowanie związków aromatycznych związkami elementoorganicznymi  
 Scheme 54. Direct oxidative arylation of arenes by elementoorganic compounds

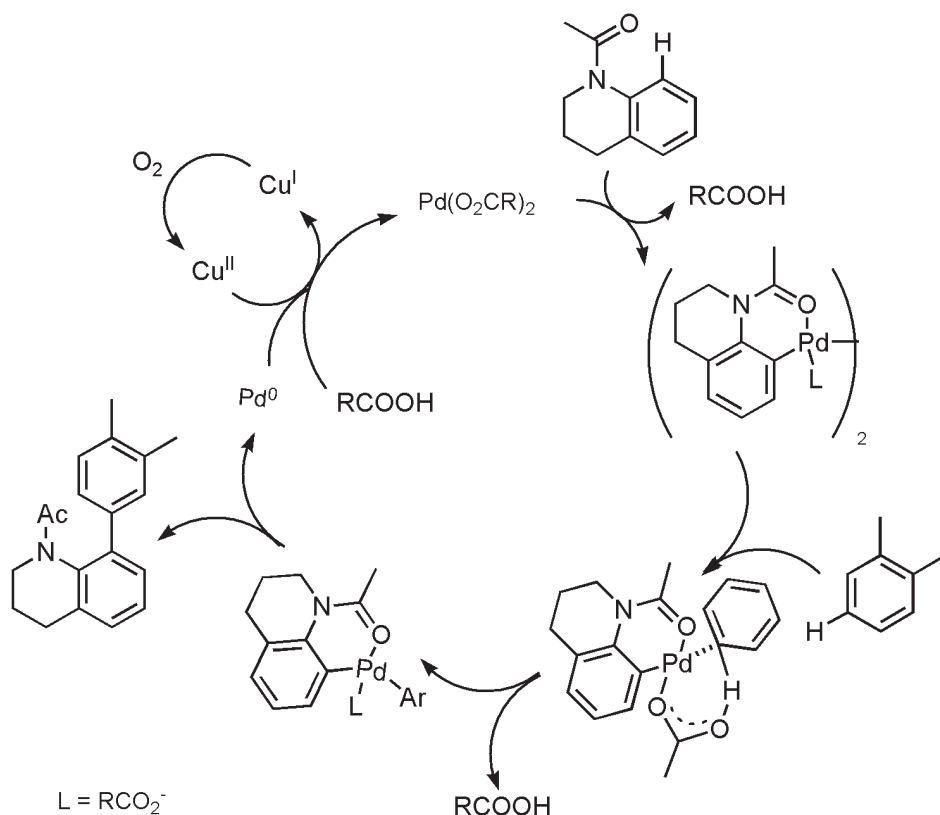
Oksydacyjne sprzęganie kierowane poprzez koordynację grupy DMG do katalizatora zostało pomyślnie zrealizowane w katalizowanej kompleksami rodu reakcji arylowania 2-arylopirydyn oraz bis(aryloazometinonów) [75]. Unikatowość tej reakcji związana jest z wykorzystaniem jako katalizatora fosfinowego kompleksu rodu w warunkach oksydacyjnych. Możliwe to było przez właściwy dobór odpowiedniego ligandu  $(4-CF_3C_6H_4)_3P$  odpornego na działanie stosowanego utleniacza TEMPO. Dobranie optymalnych warunków reakcji pozwoliło na otrzymanie dobrych wydajności nawet w przypadku 2-tienylo-2-pirydyny (Schemat 55).



Schemat 55. Bezpośrednie katalizowanie rodem oksydacyjne arylowanie związków heterocyklicznych  
 Scheme 55. Direct rhodium catalysed oxidative arylation of heterocyclic compounds

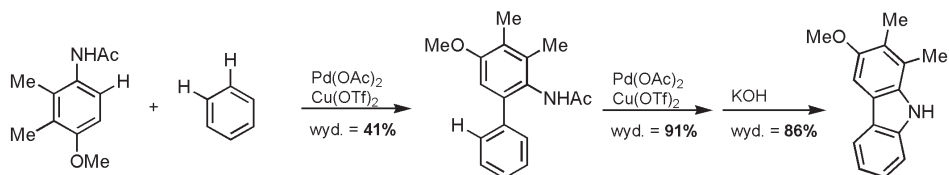
Pojedyncze dostępne przykłady podwójnej aktywacji C–H zasługują na szczególną uwagę. Unikatowość takich transformacji związana jest z faktem, że nowe wiązanie C–C powstaje przez formalną „metatezę” dwóch pojedynczych wiązań C–H przy jednoczesnym nie wykorzystywaniu ani halogenków aromatycznych ani związków metaloorganicznych. Jedną z pierwszych prac przedstawiających wyniki badań dotyczących selektywnego oksydacyjnego katalitycznego sprzęgania aryli zachodzącego poprzez podwójną aktywację C–H opublikował Shi w roku 2008 [76]. Do kierowania pozycji arylowania wykorzystana została zdolność grupy karboksy-

midowej do kompleksowania związków arylopalladowych  $[Pd]^{2+}$ . W utworzonym kompleksie zachodzi wewnątrzcząsteczkowa aktywacja wiązania C–H, a następnie związek arylopalladowy reaguje ze znajdującym się w nadmiarze substratem aromatycznym dając produkt kolejnej aktywacji C–H (kompleks diarylopalladowy). Po redukcyjnej eliminacji  $[Pd]^0$  katalizator zostaje reaktywowany przez utlenienie  $[Pd]^0$  do  $[Pd]^{+2}$ , również katalityczną ilością triflanu  $Cu^{+2}$ . Produkowana na tym etapie syntezy jednowartościowa miedź ulega ponownemu utlenianiu tlenem powietrza. Synteza była wykonana bez zastosowania ligandów fosforowych bądź azotowych w roztworze kwasu organicznego. Podstawienie wodoru w tej reakcji było selektywne tylko względem substratu zawierającego grupę DMG, natomiast drugi komponent reakcji sprzęgania reagował z selektywnością bliską raczej do statystycznej (Schemat 56).



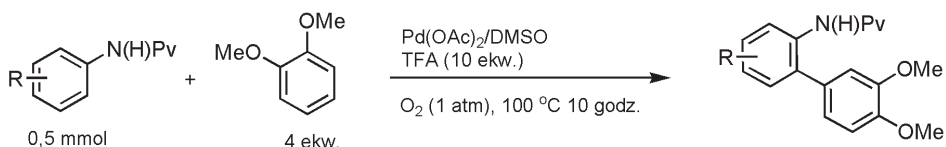
Schemat 56. Mechanizm oksydacyjnego sprzęgania poprzez podwójną aktywację wiązania C–H  
 Scheme 56. Mechanism of oxidative coupling reaction *via* twofold C–H bond activation

Zaproponowana metoda została wykorzystana do syntezy związku naturalnego 4-Deoksykarbazomycyny B z ogólną wydajnością 32% wychodząc z benzenu oraz N-acetylo-4-metoksy-2,3-dimetylaniliny (Schemat 57).



Schemat 57. Synteza 4-deoksykarbazomycyny B  
Scheme 57. Synthesis of 4-deoxykarbazomycyne B

Podobna reakcja, lecz bez zastosowania soli miedzi, została przeprowadzona w roztworze kwasu trifluorooctowego i atmosferze tlenowej (Schemat 58). Tak jak poprzednio, grupa karboksamidowa kieruje podstawienie w pozycję *orto*. Reakcja jest również selektywna względem drugiego reagentu i zachodzi zgodnie z zasadą podstawienia  $S_{\text{E}}2$  z preferowaniem mniej zatłoczonych pozycji [77].



Schemat 58. Podwójne oksydacyjne sprzężenie kierowane grupą karboksamidową  
Scheme 58. Twofold oxidative coupling reaction directed by carboxamide group

W obydwu podanych przykładach (Schematy 57, 58) sprzężenie poprzez podwójną aktywację wiązania C–H zachodzi w silnie kwaśnym środowisku w obecności silnego utleniacza, co uniemożliwia wykorzystanie ligandów w celu subtelnej modyfikacji właściwości katalitycznych kompleksu metalu przejściowego. Wykorzystanie łagodnego utleniacza jakim jest octan allilu w połączeniu z katalizą fosfinowymi kompleksami rutenu zaowocowało umożliwieniem przeprowadzenia selektywnego sprzężenia w odniesieniu do obydwu reagentów (Schemat 59) [78]. Mimo, że autorzy przedstawili głównie przykłady dimeryzacji, mechanizm reakcji sugeruje również możliwość jej optymalizacji dla potrzeb sprzężenia krzyżowego.



nia w dziedzinie chemii. Pojedyncze przykłady takich reakcji publikowane na początku lat 80. pierwotnie były przedstawiane raczej jako niespodziewane ciekawostki, jednakże aktualny stan wiedzy w odrębnie omawianego tematu wykazuje klarowny trend do jego generalizacji i rozszerzenia na szeroki zakres substratów i reagentów. Wydaje się, że ciągle przyspieszające poszukiwania odpowiednich katalizatorów, ustalenia mechanizmów ich działania oraz racjonalne projektowania ich struktury już w najbliższej przyszłości pozwolą na prowadzenia kontrolowanej aktywacji niereaktywnego wiązania C–H, a więc na selektywną funkcjonalizację substratu w dowolną pozycję. Kierowane selektywne tworzenie nowego wiązania C–C realizowane poprzez podwójną aktywację wiązania C–H (ang. *twofold C–H activation*) z zastosowaniem powietrza jako utleniacza przedstawia jeden z najbardziej spektakularnych z punktu widzenia sztuki syntezy organicznej i ekonomii atomowej przykładów przekształceń chemicznych. Niemniej jednak na tle rosnącego zainteresowania aktywacją wiązania C–H wykorzystanie nowych grup kierujących bądź też wprowadzenia nowych substratów lub katalizatorów nie zostaje niezauważone, a realizacja syntez asymetrycznych ciągle zostaje ambitnym wyzwaniem.

## PODZIĘKOWANIA

Prof. dr hab. K.M. Pietrusiewiczowi za cenne sugestie i uwagi, które istotnie przyczyniły się do podniesienia wartości merytorycznej artykułu przeglądowego oraz dr. M. Alessi za wartościowe uwagi i sugestie. Przygotowanie przeglądu było wsparte i wykonane w ramach grantu MNiSW #NN204333733.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J. Halpern, *Discuss. Faraday Soc.*, 1968, **46**, 1.
- [2] K.M. Waltz, J.F. Hartwig, *Science*, 1997, **277**, 211; H.Y. Chen, S. Schlecht, T.C. Semple, J.F. Hartwig, *Science*, 2000, **287**, 1995; Y. Kondo, D. Garcia-Cuadrado, J.F. Hartwig, N.K. Boen, N.L. Wagner, M.A. Hillmyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1164.
- [3] T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaoura, N.R. Anastasi, J.F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 390; T. Ishiyama, J. Takagi, J.F. Hartwig, N. Miyaoura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 200, **41**, 3056.
- [4] B. Sezen, D. Sames, *Handbook of C–H Transformations*, G. Dyker (Ed.) Wiley-VCH: Weinheim, 2005, **4**.
- [5] Ullmann's *Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 6th edn., Wiley: NY, 2003.
- [6] I. Cepanec, *Synthesis of Biaryls*, Elsevier: Amsterdam, 2004.
- [7] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. Meijere, F. Diederich (Eds.) Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- [8] S.D. Walker, T.E. Barder, J.R. Martinelli, S.L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, **43**, 1871.
- [9] G. Bringmann, A.J.P. Mortimer, P.A. Keller, M.J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 5384; O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 4223; C. Bolm, J.P. Hildebrand, K. Muniz, N. Hermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 3284.

- [10] J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1359.
- [11] A. Marrone, N. Re, R. Romeo, *Organometallics*, 2008, **27**, 2215 (oraz publikacje tam cytowane).
- [12] D.E. Ames, D. Bull, *Tetrahedron*, 1982, **38**, 383.
- [13] G. Bringmann, M. Breuning, S. Tasler, *Synthesis*, 1999, 525.
- [14] J.J. González, N. Gracia, B. Gómez-Lor, A.M. Echavarren, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 1286.
- [15] T. Kuroda, F. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 6915.
- [16] S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, **71**, 467.
- [17] J.E. Rice, Z.W. Cai, Z.M. He, E.J. LaVoie, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 8101.
- [18] G. Bringmann, P.A. Keller, K. Rölfing, *Synlett* 1994, 423.
- [19] *Handbook of C-H Transformations*, G. Dyker (Ed.) Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- [20] A.J. Mota, A. Dedieu, C. Bour, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 7171.
- [21] D. Garcia-Cuadrado, A.A.C. Braga, F. Maseras, A.M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1066.
- [22] T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1759.
- [23] K. Fujita, M. Nonogawa, R. Yamaguchi, *Chem. Comm.*, 2004, 1926.
- [24] D.I. Davies, D.H. Hey, B. Summers, *J. Chem. Soc. (C)*, 1971, 2681.
- [25] M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5097.
- [26] T. Satoh, J. Inoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, **71**, 2239.
- [27] S. Oi, S. Watanabe, S. Fukita, Y. Inoue, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 8665.
- [28] T. Satoh, Y. Kametani, Y. Terao, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 5345.
- [29] A.M. Hyde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 177.
- [30] N. Gürbüz, I. Özdemir, B. Çetinkaya, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2273.
- [31] F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 1698.
- [32] Y. Kametani, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 2655.
- [33] O. Daugulis, V. Zaitsev, D. Shabashov, Q. Pham, A. Lazareva, *Synlett*, 2006, 3382.
- [34] S. Oi, S. Fukita, N. Hirata, N. Watanuki, S. Miyano, Y. Inoue, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2579.
- [35] B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10580.
- [36] L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2299.
- [37] I. Özdemir, S. Demir, B. Çetinkaya, C. Gourlaouen, F. Maseras, C. Bruneau, P.H. Dixneuf, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 1156.
- [38] S. Oi, Y. Ogino, S. Fukita, Y. Inoue, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1783.
- [39] L. Ackermann, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3123.
- [40] J.F.D. Chabert, L. Joucla, E. David, M. Lemaire, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 3221.
- [41] Y. Aoyagi, A. Inoue, I. Koizumi, R. Hashimoto, K. Sekine, A. Miyafuji, J. Kunoh, R. Honma, Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles*, 1992, **33**, 257.
- [42] B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 5274; B. Sezen, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 8364; Y. Akita, Y. Itagaki, S. Takizawa, A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 1477.
- [43] W. Li, D.P. Nelson, M.S. Jensen, R.S. Hoernner, G.J. Javadi, D. Cai, R.D. Larsen, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4835.
- [44] A. Mori, A. Sekiguchi, K. Masui, T. Shimada, M. Horie, K. Osakada, M. Kawamoto, T. Ikeda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 1700.
- [45] B.S. Lane, M.A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8050.
- [46] M. Nakano, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1851.
- [47] M. Sevignon, J. Papiillon, E. Schulz, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 5873.
- [48] E.M. Ferreira, H. Zhang, B.M. Stoltz [w:] *The Mizoroki-Heck Reaction*, M. Oestreich (Ed.) Wiley-VCH: Weinheim, 2009.
- [49] M.M.S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.*, 2004, 218.
- [50] M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, *Chem. Lett.*, 1997, 1103.

- [51] M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5211.
- [52] K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.*, 1999, 55.
- [53] F. Kakiuchi, T. Uetsuhara, Y. Tanaka, N. Chatani, S. Murai, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **182**, 511.
- [54] F. Kakiuchi, M. Sonoda, T. Tsujimoto, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.*, 1999, 1083.
- [55] *Ruthenium in Organic Synthesis*, S.-I. Murahashi (Ed.) Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
- [56] F. Kakiuchi, T. Sato, T. Tsujimoto, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.*, 1998, 1053.
- [57] S.H. Wiedemann, J.A. Ellman, R.G. Bergman, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 1969.
- [58] S.H. Wiedemann, J.C. Lewis, J.A. Ellman, R.G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 2452.
- [59] E.J. Moore, W.R. Pretzer, T.J. O'Connell, J. Harris, L. LaBounty, L. Chou, S.S. Grimmer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 5888; E.J. Moore, W.R. Pretzer, *US Patent*, 1992, 5, 081, 250.
- [60] N. Chatani, Y. Ie, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 2604.
- [61] N. Chatani, T. Uemura, T. Asaumi, Y. Ie, F. Kakiuchi, S. Murai, *Can. J. Chem.*, 2005, **83**, 755.
- [62] P.L. Pauson, I.U. Khand, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1977, **295**, 2.
- [63] F. Kakiuchi, T. Sato, M. Yamauchi, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.*, 1999, 19.
- [64] F. Kakiuchi, P. Le Gendre, A. Yamada, H. Ohtaki, S. Murai, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2647.
- [65] Y. Ie, N. Chatani, T. Ogo, D.R. Marshall, T. Fukuyama, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 1475.
- [66] T. Asaumi, N. Chatani, T. Matsuo, F. Kakiuchi, S. Murai, *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 7538.
- [67] F. Kakiuchi, K. Igi, M. Matsumoto, T. Hayamizu, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.*, 2002, 396.
- [68] M. Catellani, *Synlett*, 2003, 298 (oraz publikacje tam cytowane).
- [69] M. Lautens, J.-F. Paquin, S. Piguel, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 3972.
- [70] M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca', *Accounts of Chemical Research*, 2008, **41**, 1512.
- [71] E. Motti, M. Catellani, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 565.
- [72] E. Motti, N. Della Ca', R. Ferraccioli, M. Catellani, *Synthesis*, 2008, 995.
- [73] H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Comm*, 2008, 1464.
- [74] S.D. Yang, C.L. Sun, Z. Fang, B.J. Li, Y.Z. Li, Z.J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1473.
- [75] T. Vogel, A. Studer, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 129.
- [76] B.J. Li, S.L. Tian, Z. Fang, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 1115.
- [77] G. Brasche, J. Garcia-Fortanet, S. Buchwald, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 2207.
- [78] S. Oi, H. Sato, S. Sugawara, Y. Inoue, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1823.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 marca 2010





**ASYMETRYCZNA REAKCJA ALDOLOWA:  
CZEŚĆ II – KATALITYCZNA ASYMETRYCZNA  
REAKCJA ALDOLOWA W ŚRODOWISKU  
WODNYM**

**ASYMMETRIC ALDOL REACTION:  
PART II – CATALYTIC ASYMMETRIC ALDOL  
REACTION IN AQUEOUS MEDIA**

**Joanna Paradowska<sup>a</sup>, Maria Rogozińska<sup>a</sup>,  
Jacek Młynarski<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> *Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk  
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224, Warszawa*

<sup>b</sup> *Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński  
ul. Ingardena 3, 30-060, Kraków*

*e-mail: jacek.mlynarski@gmail.com*

*www.jacekmlynarski.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Katalityczna reakcja aldolowa w wodzie
  - 1.1. Kompleksy metali jako kwasy Lewisa stabilne w wodzie
  - 1.2. Reakcja aldolowa Mukaiyamy w roztworach wodnych
2. Bezpośrednia katalityczna reakcja aldolowa
  - 2.1. Biochemiczne katalizatory: aldolazy
  - 2.2. Organokatalizatory działające w wodzie
  - 2.3. Kompleksy metali jako katalizatory bezpośredniej reakcji aldolowej prowadzonej w wodzie
  - 2.4. Reakcje hydroksyacetonu

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Joanna Paradowska** ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Rzeszowskiej w 2007 roku. Obecnie jest doktorantką Studium Doktoranckiego Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Jej główne zainteresowania dotyczą układów katalitycznych naśladujących procesy enzymatyczne oraz teorie dotyczące homochiralności.



**Maria Rogozińska** ukończyła studia na Uniwersytecie Warszawskim w Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych w 2009 roku. W chwili obecnej jest doktorantką Studium Doktoranckiego Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk. Jej główne zainteresowania to synteza związków wykazujących aktywność biologiczną.



**Jacek Młynarski**, studiował chemię na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie (praca dyplomowa – 1995 pod kierunkiem J. Sepioła, P. Milarta). Następnie przeniósł się do Warszawy, gdzie wykonywał pracę doktorską pod kierunkiem prof. Anny Banaszek w zespole prof. Aleksandra Zamojskiego. Tematem obronionej w roku 2000 pracy doktorskiej była synteza monosacharydów – kwasów ulozonowych. Po odbyciu stażu naukowego w grupie Aloisa Fürstnera w Instytucie Maxa Plancka w Mülheim (stypendium Fundacji im. Aleksandra von Humboldta) wrócił do Instytutu Chemii Organicznej PAN.

Stopień doktora habilitowanego uzyskał w roku 2006. Od roku 2008 jest kierownikiem zespołu w IChO PAN. Od roku 2009 jest profesorem i kierownikiem Zespołu Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jacek Młynarski jest również profesorem wizytującym Uniwersytetu w Orleanie. Od roku 2008 jest członkiem Editorial Board i redaktorem Monatshefte für Chemie Chemical Monthly. Więcej informacji o pracach grupy znajduje się na stronie: [www.jacekmlynarski.pl](http://www.jacekmlynarski.pl)

## ABSTRACT

Asymmetric organometallic and organocatalytic processes in aqueous systems are currently of great interest. A few years ago, only a few practitioners studied the subject; now organic reactions in water have become one of the most exciting research areas. Nature has perfected the stereospecific aldol reaction by using aldolase enzymes. While virtually all the biochemical aldol reactions use unmodified donor and acceptor carbonyls and take place under catalytic control in an aqueous environment, the chemical domain of the aldol addition has mostly relied on prior transformation of carbonyl substrates, and the whole process traditionally is carried out in anhydrous solvents. The area of asymmetric aldol reactions in water has received much attention recently in light of the perception of both its green chemistry advantages and its analogy to eon-perfected enzyme catalysis. Only recently catalytic asymmetric reactions promoted by water-compatible Lewis acids with chiral ligands have been developed; most Lewis acids are not stable in water. Seminal work by List, Lerner, and Barbas on the intermolecular proline-catalyzed direct asymmetric aldol reaction opened a new platform for designing metal-free asymmetric catalysts, although their application was initially limited to organic solvents. Most recently, the challenge of developing efficient aqueous-phase organocatalytic processes has also been tackled. Recent progress in the area initiated constructive discussion on the role and practical merits of water as a solvent. This article describes recent developments in this area.

Keywords: direct aldol reaction, asymmetric aldol reaction, Mukaiyama reaction, water, Lewis acids, amino acids, organocatalysis, total synthesis

Słowa kluczowe: bezpośrednia reakcja aldolowa, asymetryczna reakcja aldolowa, reakcja Mukaiyamy, woda, kwasy Lewisa, aminokwasy, organokataliza, synteza totalna

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	– acyl
Ar	– aryl
BINOL	– 1,1'-bi-2-naftol
DCM	– chlorek metylenu
DHA	– 1,2-dihydroksyacetone
DMF	– dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
DOWEX	– żywica jonowymienna
<i>ee</i>	– nadmiar enancjomeryczny
<i>er</i>	– skład enancjomeryczny, stosunek enancjomerów
<i>de</i>	– nadmiar diastereoizomeryczny
<i>dr</i>	– skład diastereoizomeryczny, stosunek diastereoizomerów
EWG	– grupa elektronoakceptorowa
His	– histydyna
IBX	– kwas 2-jodoksybenzoesowy
Lys	– lizyna
LA	– kwas Lewisa
M	– metal
MOM	– metoksymetyl
Ms	– metanosulfonyl, mesyl
PMB	– 4-metoksybenzyl
równ.	– równoważnik
RT	– temperatura pokojowa
TBS	– <i>tert</i> -butyloдимetylosilil
THF	– tetrahydrofuran

## WPROWADZENIE

Reakcja aldolowa pełni kluczową rolę w przebiegu procesów metabolicznych przebiegających w naturze oraz w syntezie związków naturalnych jako narzędzie tworzenia wiązania węgiel–węgiel [1, 2]. Naturalne katalizatory tej reakcji – enzymy (aldolazy) przystosowane są do perfekcyjnej biosyntezy węglowodanów, ketokwasów i niektórych aminokwasów [3]. Biokataliza, polegająca na adaptacji metod biochemicznych w syntezie laboratoryjnej, stanowi obiecujący kierunek rozwoju badań i narzędzie aplikacji przemysłowych. Jednak obserwowana dla większości enzymów wysoka specyficzność w odniesieniu do substratów ogranicza niestety ich szerokie zastosowanie w syntezie.

W przyrodzie procesy enzymatyczne przebiegają w środowisku wodnym, ale nie jest to jak dotąd rozpuszczalnik typowy dla reakcji organicznych. Z punktu widzenia koncepcji *green chemistry*<sup>1</sup> użycie wody zamiast rozpuszczalnika organicznego jest korzystniejsze chociażby z uwagi na ograniczenie zanieczyszczenia środowiska. Pamiętać należy, że nie jest to jedyny czynnik, który należy rozważać przy dyskusowaniu walorów oraz wad stosowania wody jako rozpuszczalnika w syntezach przemysłowych. Wysoka temperatura wrzenia wody (koszt energii) oraz przyspieszenie korozji elementów konstrukcyjnych aparatury to bodajże najważniejsze ograniczenia stosowania tego rozpuszczalnika. Niemniej jednak możliwość stosowania rozpuszczalników zawierających wodę jest ogromnym postępem w stosunku do metod wymagających kosztownego i uciążliwego suszenia rozpuszczalników. Z tej przyczyny poszukiwanie katalizatorów reakcji kompatybilnych z wodą jest bardzo ważnym zadaniem chemii.

Woda jest bezpiecznym, nieszkodliwym i obojętnym dla środowiska rozpuszczalnikiem, ponadto ma ona wyjątkowe właściwości chemiczne i fizyczne takie jak: wysoką stałą dielektryczną i duże napięcie powierzchniowe. Różnorodne oddziaływania pomiędzy wodą i substratami (np: wiązania wodorowe, polarność, kwasowość, hydrofobowość itd.) sprawiają, że jest ona korzystnym rozpuszczalnikiem lub składnikiem mieszanin reakcyjnych z punktu widzenia laboratorium i przemysłu.

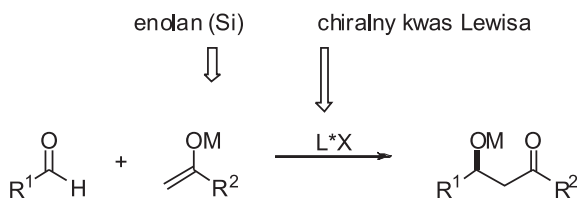
Poszukiwanie prostych katalizatorów asymetrycznej reakcji aldolowej prowadzonej w wodzie, o selektywności zbliżonej do metod biochemicznych i aktywnych dla szerokiego spektrum substratów stanowiło przedmiot intensywnych badań [4]. Dotychczas zaprezentowano kilka interesujących i innowacyjnych metod, które na potrzeby tego opracowania pogrupowano na dwie kategorie: a) pośrednia katalityczna reakcja aldolowa, wykorzystująca uprzednio przekształcone nukleofile karbonylowe; b) bezpośrednia katalityczna reakcja aldolowa niemodyfikowanych donorów karbonylowych.

<sup>1</sup> W języku polskim istnieje termin *zielona chemia*, który oczywiście może być stosowany alternatywnie do określenia anglojęzycznego.

Ta ostatnia strategia, możliwa dzięki wykorzystaniu katalitycznych ilości kompleksów metali przejściowych lub małych cząsteczek organicznych (organokatalizatorów), wydaje się szczególnie wartościowa i nowatorska.

## 1. KATALITYCZNA REAKCJA ALDOLOWA W WODZIE

Podczas gdy substratami praktycznie wszystkich biochemicznych reakcji typu aldolowego są niemodyfikowane związki karbonylowe, większość chemicznych metod wymaga przekształcenia donora (np. ketonu) w bardziej reaktywną pochodną, za pomocą stechiometrycznej ilości reagenta zawierającego Si, B, Li *etc.* Proces ten wymaga przeprowadzenia dodatkowego etapu syntezy, co oczywiście wpływa na obniżenie ekonomiczności przedsięwzięcia [5]. Jednym z najciekawszych rozwiązań jest przekształcenie ketonu w enoloeter sililowy, co ułatwia jego reakcję z aldehydem i kontroluje chemoselektywność procesu. Katalityczna aktywacja akceptora karbonylowego w reakcji addycji enoloeteru sililowego, nazywana reakcją Mukaiyamy, jest jedną z najważniejszych modyfikacji reakcji aldolowej (Schemat 1) [6].



Schemat 1. Reakcja Mukaiyamy  
 Scheme 1. The Mukaiyama reaction

Katalizowana chiralnymi kwasami Lewisa reakcja okazała się szczególnie użyteczna w syntezie produktów naturalnych, ze względu na swoją wysoką regio- i stereoselektywność. Pierwotnie uważano, że ze względu na stosunkowo szybki rozkład enoloeterów sililowych możliwość zastosowania wody jako rozpuszczalnika będzie ograniczona. Jednak już pionierskie eksperymenty Lubineau wykazały, że reakcja addycji enoloeterów sililowych do aldehydów może przebiegać w wodzie bez dodatku katalizatora, choć cechuje się niską wydajnością [7]. Prowadzenie reakcji aldolowej w wariancie asymetrycznym w obecności wody jest kłopotliwe z uwagi na dużą wrażliwość katalizatorów typu kwasów Lewisa na wilgoć. Jednak z tej samej przyczyny badania asymetrycznej reakcji Mukaiyamy w środowisku wodnym są szczególnie atrakcyjne. Pozwalają skoncentrować się na wyselekcjonowaniu aktywnych i selektywnych kwasów Lewisa, które nie tracą zdolności katalitycznych w wodzie. Jednak pomimo znacznych postępów w tej dziedzinie, w literaturze wciąż znajdują się tylko nieliczne przykłady zastosowania chiralnych kwasów Lewisa w tym środowisku [8–10]. Nie tylko trwałość kwasów Lewisa ogranicza ich zastosowanie w asymetrycznych reakcjach prowadzonych w wodzie. Pro-

blemem jest też koordynowanie wody, która jest zasadą Lewisa, do kwasowego centrum katalizatora. W wyniku zablokowania przez wodę centrów aktywnych katalizatora chiralne ligandy nie mogą być odpowiednio i trwale skoordynowane, czego efektem jest obniżenie enancjoselektywności procesu.

W ostatnich dekadach prowadzono jednak intensywne badania nad opracowaniem kwasów Lewisa stabilnych w wodzie, co zaowocowało między innymi sukcesem katalitycznej asymetrycznej reakcji Mukaiyamy prowadzonej w roztworach wodnych.

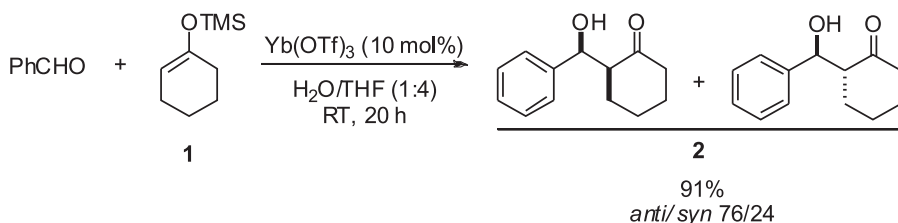
### 1.1. KOMPLEKSY METALI JAKO KWASY LEWISA STABILNE W WODZIE

Projektowanie nowych aktywnych katalizatorów o szerokim spektrum zastosowania to ważny aspekt nowoczesnej syntezy stereokontrolowanej. Dlatego też poszukiwanie stabilnych w wodzie katalizatorów stało się ostatnio ważnym obszarem badań. Reakcje promowane kwasami Lewisa cieszą się ogromnym zainteresowaniem, głównie ze względu na ich unikalną reaktywność, selektywność i zwykle łagodne warunki prowadzenia procesu [11]. Pomimo, że znanych jest wiele rodzajów kwasów Lewisa i wiele z nich jest wykorzystywanych w przemyśle, to najczęściej należy stosować je w warunkach ściśle bezwodnych. Nawet mała ilość wody hamuje reakcje prowadzone w obecności tradycyjnych katalizatorów takich jak:  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$  itp. ponieważ następuje ich natychmiastowy rozkład. Wynika to z ich natury i sposobu działania tego typu związków, które polegają na koordynacji do jednego lub kilku zasadowych centrów reagenta, zwykle atomów azotu lub tlenu. Woda jako zasada, łatwo koordynuje do kwasów Lewisa zwłaszcza gdy jest użyta w nadmiarze – jako rozpuszczalnik.

Dzięki intensywnym badaniom prowadzonym przez zespół Kobayashiego dowiedziono, że szeroka gama tryflanów lantanowców [12], a także inne sole metali [13], mogą być z powodzeniem użyte, jako katalizatory wybranych reakcji organicznych w obecności wody. Syntetyczne zastosowanie stabilnych w wodzie kwasów Lewisa było początkowo badane w stereoselektywnej reakcji Mukaiyamy benzaldehydu z enoloeterem silylowym **1**. Reakcja prowadzona w obecności  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  w mieszaninie tetrahydrofuranu i wody (4:1) pozwalała na otrzymanie odpowiednich aldoli<sup>2</sup> z dużą wydajnością i diastereoselektywnością (Schemat 2) [14].

<sup>2</sup> Poprawna nazwa produktów reakcji to ketole jednak z uwagi na powszechność stosowania nazwy aldole będzie ona używana w tym tekście.



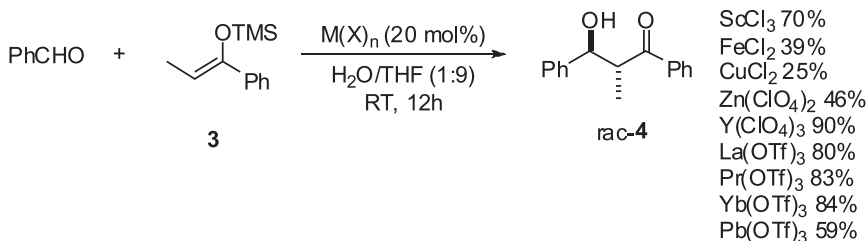


Schemat 2. Reakcja Mukaiyamy katalizowana tryflanem iterbu w obecności wody  
 Scheme 2. The aqueous Mukaiyama reaction promoted by ytterbium(III) triflate

Gdy omawianą reakcję prowadzono dla porównania w bezwodnym eterze etylowym (lub THF) produkt otrzymano z niską wydajnością. Świadczy to nie tylko o stabilności tryflanu iterbu w roztworze wodnym, ale także o pozytywnym wpływie cząsteczek wody na aktywność katalizatora.

Wyniki pokazują, iż kataliza kwasem Lewisa w obecności wody jest możliwa, kiedy sól metalu szybko dysocjuje, a kation ulega od razu hydratacji. Jeżeli w układzie obecne są cząsteczki aldehydu, istnieje prawdopodobieństwo, że nastąpi koordynacja cząsteczki substratu do kationu metalu i jego aktywacja. W związku z tym oczekiwano, że wiele katalizowanych kwasami Lewisa reakcji powinno przebiegać w roztworach wodnych. W praktyce, okazało się, że nie tylko sole metali ziem rzadkich, ale również sole wielu mniej ‘egzotycznych’ metali mogą zachowywać swoje właściwości kwasów Lewisa w wodzie [10].

W celu określenia ogólnych kryteriów dla stabilnych w wodzie kwasów Lewisa sprawdzono potencjalną aktywność soli różnych metali (w tym chlorków, nadchloranów i tryflanów) w reakcji Mukaiyamy benzaldehydu z enoloeterem silylowym **3** w układzie tetrahydrofuran–woda (9:1) (Schemat 3).



Schemat 3. Wpływ katalizatora –soli metalu na przebieg reakcji aldolowej Mukaiyamy prowadzonej w roztworze wodnym

Scheme 3. Effect of metal salts in the Mukaiyama aldol reaction in aqueous solvent

Badania wykazały, że nie tylko kationy Sc<sup>3+</sup>, Y<sup>3+</sup> i La<sup>3+</sup> lecz także Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup>, Pb<sup>2+</sup> promują pożądaną reakcję w tym medium a oczekiwany addukt otrzymywano z dobrą i bardzo dobrą wydajnością [15].

Wybrana reakcja była doskonałym testem aktywności katalitycznej wybranych związków, ponieważ w przypadku hydrolizy odpowiedniej soli, następowało odtwo-

rzenie cząsteczki kwasu i katalizowany kwasem rozkład substratu - enoloeteru siliowego. W obecności soli bizmutu, krzemu, tytanu, wanadu, germanu, cyrkonu, niobu, molibdenu, cyny i antymonu obserwowano rozkład enoloeteru siliowego i nie otrzymano aldolu. Produkt nie powstawał lub tworzył się w śladowych ilościach przy wykorzystaniu soli litu, sodu, potasu, magnezu, glinu, wapnia, chromu, manganu, kobaltu, niklu, srebra, baru, osmu. Niektóre z testowanych soli są stabilne w wodzie, lecz cechują się niską aktywnością katalityczną. Autorzy zauważyli istniejącą prawidłowość pomiędzy aktywnością katalityczną kationów metalu i dwoma stałymi charakteryzującymi właściwość kationów metali – stałą hydrolizy ( $K_h$ ) oraz stałą szybkości wymiany cząsteczek wody w wewnętrznej sferze koordynacyjnej. Pierwsze spostrzeżenie dotyczyło odpowiedniej wartości stałej hydrolizy. Gdy wartość  $pK_h$  jest zbyt niska kationy szybko hydrolizują, jeśli jednak wartość  $pK_h$  jest zbyt wysoka, kwasowość kationu jest niewystarczająca dla efektywnej aktywacji substratu. W reakcji aldolowej Mukaiyamy pomiędzy substratami przedstawionymi na Schemacie 3, kwasy Lewisa, które zostały sklasyfikowane jako aktywne, miały wartość  $pK_h$  w przedziale 4,30–18,08. Aktywny katalizator musi cechować się jednocześnie wysoką wartością stałej szybkości wymiany (powyżej  $3,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ), która świadczy o dostatecznie szybkim procesie zachodzącym pomiędzy cząsteczkami wody skoordynowanymi do metalu oraz cząsteczkami substratu (aldehydu) [15].

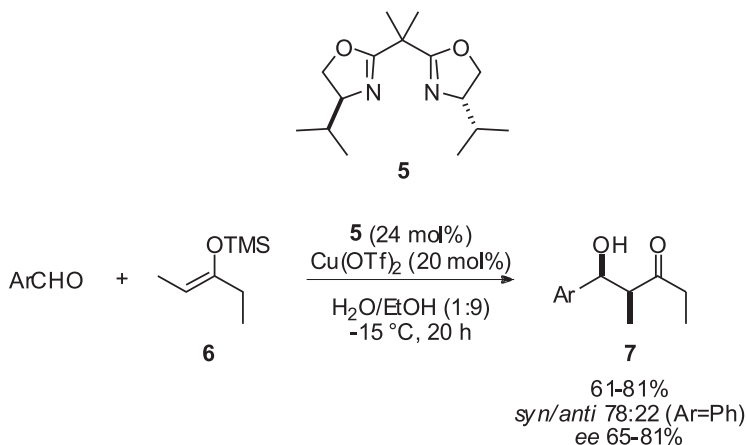
Badania nad stabilnymi w wodzie kwasami Lewisa pozwoliły na przeprowadzenie katalitycznej reakcji typu aldolowego w wodzie z wyraźną stereoselektywnością tworzenia jednego diastereoizomeru. Następnym krokiem była próba przeprowadzenia reakcji w warunkach kontroli asymetrycznej. Tu napotkano na kolejne trudności. Po pierwsze większość chiralnych katalizatorów stosowanych w nowoczesnej syntezie posiada niską rozpuszczalność w wodzie. Po drugie chiralne ligandy i ich kompleksy z metalami często cechują się niską stabilnością w wodzie. Dlatego też pożądaną cechą projektowanych chiralnych ligandów jest zdolność tworzenia wiązań o odpowiedniej sile z centralnym kationem metalu. Ligandy zbyt silnie wiążące kation metalu powodują obniżenie kwasowości centrum metalicznego i aktywności kompleksu. Z kolei słabiej wiążące ligandy mogą oddysocjowywać od kationów metalu i w rezultacie generować kwas Lewisa koordynowany przez cząsteczki rozpuszczalnika. Prowadzi to do spadku enancjoselektywności reakcji, gdyż produkt powstaje w dwóch konkurencyjnych procesach – promowanym chiralnym oraz solwatowanym kwasem Lewisa.

Wraz z opracowaniem odpowiednich kwasów Lewisa pojawiły się pierwsze przykłady obrazujące praktyczne zastosowanie nowej metodologii w asymetrycznej reakcji aldolowej Mukaiyamy prowadzonej w roztworach wodnych.

### 1.1. REAKCJA ALDOLOWA MUKAIYAMY W ROZTWORACH WODNYCH

Katalizowana chiralnymi kwasami Lewisa asymetryczna reakcja aldolowa Mukaiyamy jest obecnie jedną z najbardziej wszechstronnych metod tworzenia wiązań C–C z kontrolą centrów stereogenicznych w pozycji  $\beta$  albo pozycjach  $\alpha$  i  $\beta$  do grupy karbonylowej powstającego adduktu [6]. Enancjoselektywna reakcja Mukaiyamy w roztworach wodnych stanowi ważny postęp w tej dziedzinie. Najistotniejszym aspektem przy projektowaniu nowych katalizatorów reakcji Mukaiyamy w roztworach wodnych jest dobór chiralnego liganda o odpowiednich właściwościach wiążących centralny kation metalu. Atrakcyjnym rozwiązaniem tego problemu jest wykorzystanie ligandów wielokoordynacyjnych.

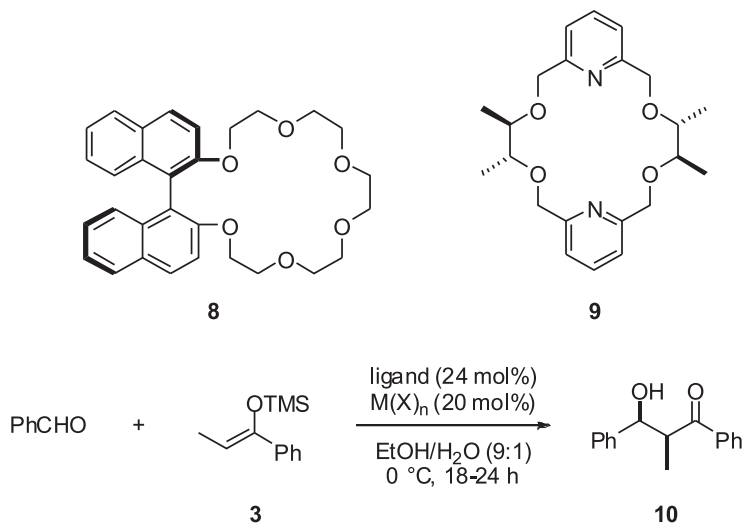
Pierwszy przykład katalitycznej asymetrycznej reakcji Mukaiyamy w roztworze wodnym został przeprowadzony w obecności chiralnego kompleksu miedzi [16]. Połączenie soli miedzi z ligandem izopropylbisoksazolinowym **5** okazało się efektywne w reakcji aldolowej enoloeterów siliowych **6** z aldehydami prowadzonej w roztworze etanolowo-wodnym (Schemat 4).



Schemat 4. Reakcja aldolowa Mukaiyamy katalizowana chiralnymi kompleksami miedzi  
 Scheme 4. The Mukaiyama aldol reaction catalyzed by chiral copper(II) catalysts

W reakcjach prostych aldehydów aromatycznych otrzymano aldole z dobrym nadmiarem enancjomerycznym. Ten sam kompleks Cu-box użyty jako katalizator reakcji prowadzonej w bezwodnym rozpuszczalniku był efektywny tylko dla aldehydów zawierających dodatkowe centrum koordynacji do metalu [17]. Wyniki te wskazują, że cząsteczki wody nie tylko przyspieszają reakcję, ale odgrywają także kluczową rolę w osiągnięciu dobrej enancjoselektywności. W roku 2000 zaprezentowano nową grupę efektywnych katalizatorów asymetrycznej reakcji Mukaiyamy, będących kompleksami metali przejściowych lub metali ziem rzadkich z chiralnymi ligandami typu eterów koronowych. Nagayama i Kobayashi wykazali, że tryflan

ołówiu promuje reakcję aldolową benzaldehydu w wodzie w obecności ligandu **8** o strukturze eteru koronowego (Schemat 5) [18].



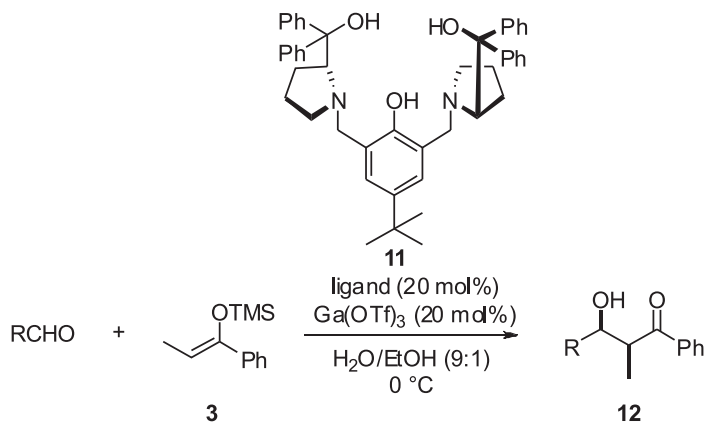
$M(x)_n$	ligand	<i>de</i> %	<i>ee</i> %
AgOTf	<b>8</b>	50	5
Pb(OTf) <sub>2</sub>	<b>8</b>	80	55
Yb(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	2	0
Y(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	10	7
Eu(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	78	51
Sm(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	78	55
Pr(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	80	79
Ce(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	86	82
La(OTf) <sub>3</sub>	<b>9</b>	78	79

Schemat 5. Reakcja Mukaiyamy katalizowana kompleksami metali z ligandami typu eterów koronowych  
Scheme 5. The Mukaiyama aldol reaction catalyzed by crown ether-type chiral Lewis acids

W tym przypadku, dobre dopasowanie rozmiaru kationu metalu i cząsteczki eteru koronowego jest czynnikiem wpływającym na stereoselektywność katalizowanej reakcji. Ta tendencja jest nawet bardziej widoczna dla kombinacji tryflanów metali ziem rzadkich z ligandem **9**, gdzie rozmiar kationu metalu wpływa na diastereo- i enancjoselektywność (Schemat 5) [19]. Dla większych kationów takich metali jak La, Ce, Pr, Nd reakcja przebiega z dobrą enancjoselektywnością, podczas gdy

w reakcjach katalizowanych przez kationy Sc, Yb (o mniejszych średnicach) otrzymywano produkt racemiczny.

Interesujący przykład stabilizacji kwasu Lewisa wykorzystano w katalizowanej kompleksem galu reakcji Mukaiyamy [20]. Tryflan galu pod wpływem wody ulega reakcji hydrolizy, jednak w obecności chiralnego liganda typu Trosta **11**, stwierdzono przebieg addycji enolanu do aldehydu w roztworze etanol–woda, a pożądane addukty **12** otrzymano z dobrą wydajnością i diastereoselektywnością (Schemat 6).



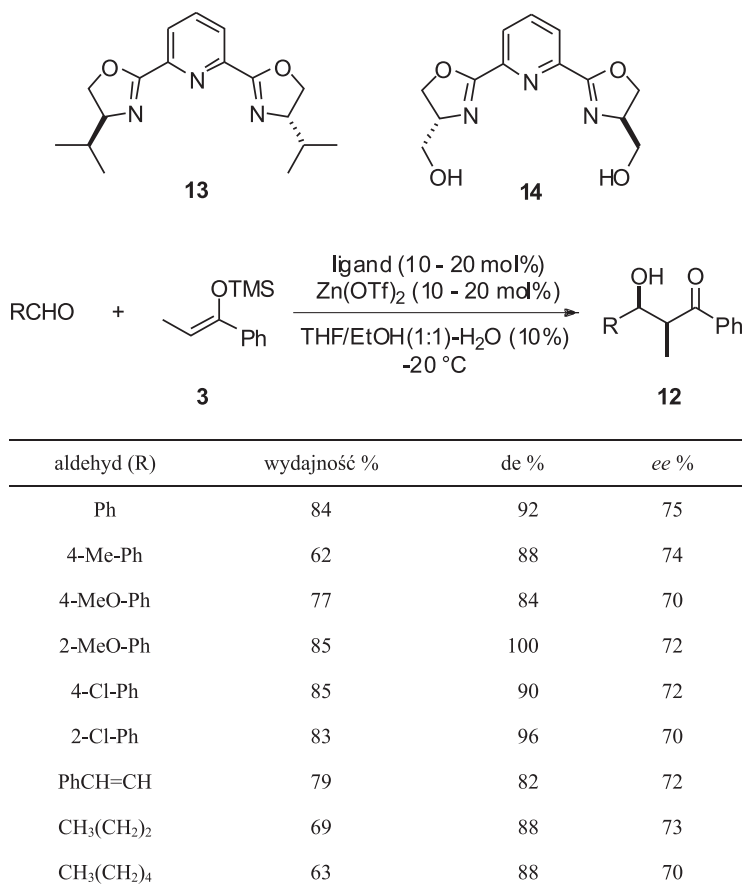
aldehyd (R)	wydajność %	de %	ee %
Ph	85	70	85
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	80	88
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	76	84
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	64	78
PhCH=CH	90	80	86
1-naftył	87	60	82
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	54	62
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	78	74	30

Schemat 6. Reakcja aldolowa Mukaiyamy katalizowana chiralnym kompleksem galu  
 Scheme 6. The Mukaiyama aldol reaction catalyzed by gallium-based chiral Lewis acids

Wyniki te pokazują, iż chiralny ligand **11** stabilizuje sól galu i zapobiega jej rozkładowi. Co ciekawe, wspomniany katalizator łatwiej można zastosować w reakcjach prowadzonych w mieszaninach zawierających większą ilość wody, niż w przypadku opisanych powyżej systemów (do 50% obj.). Zaobserwowano również, że reakcje enolanów, pochodnych aromatycznych ketonów, z aromatycznymi aldehy-

dami charakteryzują się wyższą diastaroselektywnością i enancjoselektywnością niż te, w których jeden z substratów jest związkiem alifatycznym.

Dla omawianej reakcji Młynarski i współpracownicy zaproponowali nowe chiralne katalizatory zawierające kationy cynku [21] i żelaza(II) [22], stanowiące kompleksy metali z ligandami typu *pybox*. Zarówno izopropyl-*pybox* **13** jak i hydroksymetylo-*pybox* **14** okazały się obiecującymi źródłami chiralności. W tych warunkach reakcja enolanów z aldehydami zachodziła z dobrą do bardzo dobrej wydajności i wyjątkowo wysoką *syn*-diastaroselektywnością. Ponadto katalizatory bazujące na soli cynku pozwoliły na wzrost zawartości wody w mieszaninie reakcyjnej do 50% obj. Opracowany system katalityczny może być z powodzeniem zastosowany w reakcji Mukaiyamy alifatycznych aldehydów bez znaczącego spadku diastero- i enancjoselektywności (Schemat 7) [21].



Schemat 7. Reakcja aldolowa Mukaiyamy katalizowana chiralnymi kompleksami cynku  
 Scheme 7. The Mukaiyama aldol reaction catalyzed by zinc-based chiral Lewis acids

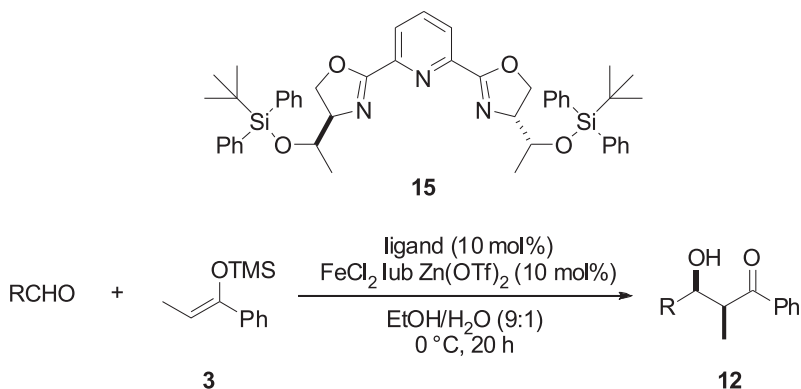
Zastosowanie w syntezie asymetrycznej chiralnych katalizatorów bazujących na solach żelaza wydaje się niezwykle atrakcyjne, gdyż żelazo jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych metali na ziemi i w konsekwencji jednym z najtańszych i najbardziej przyjaznych dla środowiska. Choć poszukiwanie nowych kompleksów żelaza jako potencjalnych katalizatorów jest obszarem ciągłych badań, nadal znanych jest niewiele transformacji enancjoselektywnych promowanych związkami żelaza [23]. Chiralne kompleksy żelaza nie były nigdy wykorzystywane jako katalizatory asymetrycznej reakcji Mukaiyamy, nie wspominając o reakcji prowadzonej w rozpuszczalnikach zawierających wodę. Zastosowanie kompleksów żelaza z chiralnymi ligandami **13** i **14** chociaż było możliwe, napotkało na pewne trudności związane z nietrwałością tych kompleksów w roztworach wodnych. W toku dalszych badań autorzy użyli hydroksyetylowej pochodnej (*he-pybox*) **15**, która pozwalała na otrzymywanie *syn*-aldoli z wysoką diastereoselektywnością. Nowy ligand, zawierający rozbudowane grupy lipofilowe, został zaprojektowany w celem zwiększenia sterycznej zawady i zmniejszenia niepożądanego utleniania Fe<sup>II</sup> do Fe<sup>III</sup>. Zastosowanie 10 mol% katalizatora pozwoliło na otrzymanie produktów z dobrą wydajnością oraz na znacznie lepszą kontrolę stereoselektywności reakcji, niż przy użyciu komercyjnie dostępnych ligandów. Ten stabilny w wodzie bazujący na żelazie chiralny kwas Lewisa promował reakcję addycji aromatycznych enoloeterów siliilowych do szerokiej grupy aldehydów. Oczekiwane produkty otrzymano z dobrymi wydajnościami, świetną *syn*-diastereoselekcją i nadmiarami enancjomerycznymi dochodzącymi do 92% (Schemat 8).

Kompleks nowego ligandu z jodem cynku okazał się również niezwykle efektywnym katalizatorem [24].

Mieszanina etanolu i wody okazała się optymalnym rozpuszczalnikiem dla reakcji katalizowanej zarówno przez kompleksy żelaza jak i cynku. Dla powyższych kompleksów zaproponowano taką samą strukturę jak w przypadku innych metali z ligandami typu *pybox*. Postuluje się, że jon cynku koordynuje do trzech atomów azotu (geometria planarna) i prowadzi do struktury oktaedrycznej całego kompleksu, a pozycja apikalna jest zajmowana przez cząsteczki wody. Dzięki dużym lipofilowym podstawnikom jedna strona grupy karbonylowej jest efektywniej osłaniana przed atakiem [21, 24].

Reakcja hydroksymetylowania ketonów formaldehydem według mechanizmu reakcji aldolowej jest ciekawą i efektywną metodą wprowadzenia ugrupowania CH<sub>2</sub>OH w pozycję  $\alpha$  do grupy karbonylowej. Jednak żaden ze znanych chiralnych kwasów Lewisa nie był wystarczająco selektywny dla przeprowadzenia takiej transformacji. Dopiero w 2005 roku zaprezentowano enancjoselektywną reakcję Mukaiyamy prowadzoną w wodnym roztworze formaldehydu w obecności chiralnego kompleksu bizmutu [25]. Reakcja różnych enoloeterów siliilowych **17** z formaldehydem przebiegała już w obecności 1 mol% katalizatora otrzymanego z Bi(OTf)<sub>3</sub> i chiralnej bipirydyny **16**, a hydroksymetylowe pochodne ketonów otrzymano z wysoką wydajnością i enancjoselektywnością (Schemat 9). Tryflan bizmutu, który pod wpły-

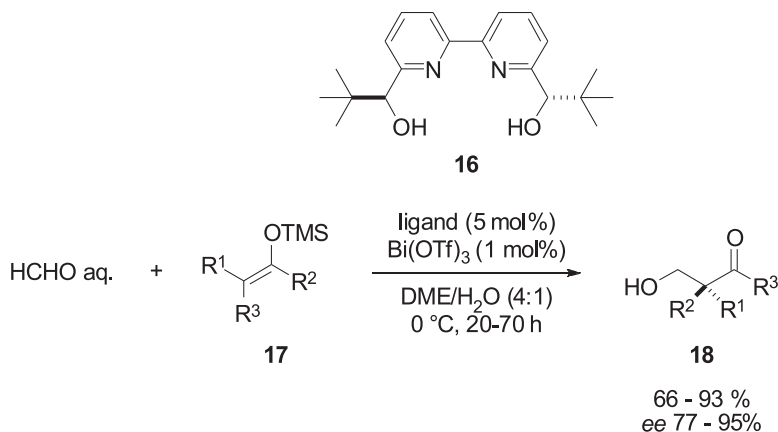
wem wody łatwo hydrolizuje, jest stabilizowany przez czterokoordynacyjny ligand **16**.



aldehyd (R)	wydajność %	<i>de</i> %	<i>ee</i> %
FeCl <sub>2</sub>			
Ph	84	92	84
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	90	84
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	92	92
2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	92	80
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	82	78
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	74	79
PhCH=CH	98	60	64
Zn(OTf) <sub>2</sub>			
Ph	92	86	90
4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	92	84	90
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	86	95
2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85	100	80
PhCH=CH	98	80	87

Schemat 8. Przykłady reakcji aldolowej Mukaiyamy katalizowanej chiralnymi kompleksami żelaza i cynku  
Scheme 8. Examples of the Mukaiyama aldol reactions catalyzed by iron- and zinc-based chiral Lewis acids





Schemat 9. Reakcja aldolowa Mukaiyamy katalizowana chiralnym kompleksem bizmutu  
 Scheme 9. The Mukaiyama aldol reactions catalyzed by a chiral bismuth catalyst

Jak to zostało zaprezentowane wcześniej na Schemacie 6, odkrycie stabilnych kompleksów galu (Schemat 6) udowodniło, że niektóre zasadowe ligandy korzystnie wpływają na trwałość kwasów Lewisa w obecności wody [10]. Zastosowanie zasadowych chiralnych ligandów otwiera drogę do otrzymania nowego typu chiralnych kwasów Lewisa, które mogą zostać wykorzystane jako katalizatory wielu reakcji asymetrycznych.

Choć większość stosowanych substratów cechuje się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, prezentowane przykłady udowadniają, że roztwory wodno-organiczne mogą być dogodnym medium reakcyjnym dla transformacji asymetrycznych. Problem ograniczonej rozpuszczalności związków organicznych w roztworach wodnych można próbować rozwiązać przez zastosowanie surfaktantów. Taka metoda była stosowana dla reakcji aldolowej, jednak nigdy w wersji asymetrycznej [10].

## 2. BEZPOŚREDNIA KATALITYCZNA REAKCJA ALDOLOWA

Możliwość zastosowania niewielkich ilości chiralnych katalizatorów do kontrolowania przebiegu reakcji aldolowej jest wielkim osiągnięciem współczesnej chemii organicznej. Jednak większość sukcesów na tym polu dotyczy wykorzystania asymetrycznych katalizatorów w reakcji aldolowej Mukaiyamy. Jak już wspomniano reakcja ta wymaga przeprowadzenia substratu w bardziej reaktywną formę taką jak eter silylowy enolu, a w tym celu konieczne jest użycie co najmniej stechiometrycznej ilości odczynnika krzemowego i zasady. Wielkim wyzwaniem mającym na celu poprawę wydajności reakcji aldolowej jest znalezienie odpowiedniego związku, który promowałby bezpośrednią reakcją aldolową bez konieczności przekształceń cząsteczek nukleofila i który działałby w sposób asymetryczny [26]. Wskazówką w rozwoju chemicznych metod bezpośredniej katalitycznej reakcji aldolowej w wodzie

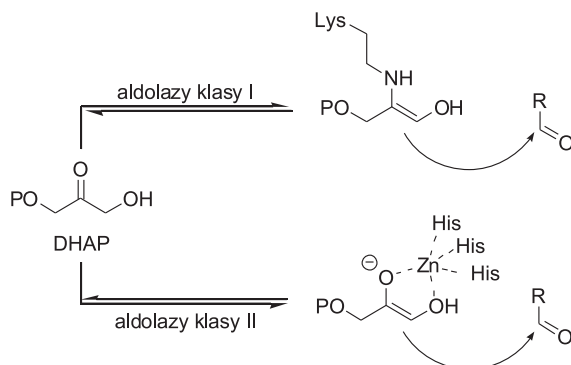
było znalezienie małych cząsteczek organicznych zdolnych do jednoczesnej aktywacji obydwu substratów. W naturze aldolazy I i II typu katalizują podobne reakcje z doskonałą kontrolą stereoselektywności, aktywując cząsteczki substratu na drodze mechanizmu enaminowego lub przy użyciu kofaktora cynkowego. Zrozumienie sposobu ich działania jest kluczowe dla zaprojektowania odpowiednich syntetycznych, katalizatorów, które okażą się aktywne i selektywne w bezpośredniej reakcji aldolowej.

## 2.1. BIOCHEMICZNE KATALIZATORY: ALDOLAZY

Znane są dwa typy katalizatorów enzymatycznych zdolnych do katalizy reakcji aldolowej: aldolazy (grupa naturalnie występujących enzymów, które katalizują kondensację aldolową *in vivo*) i przeciwciała katalityczne (katalizatory typu białkowego, opracowane w ostatnich latach w celu naśladowania aldolaz) [27].

W przyrodzie stereoselektywne tworzenie wiązania węgiel–węgiel przebiega zazwyczaj w obecności enzymów należących do grupy liaz, które katalizują odwracalną addycję nukleofili węglowych do grup karbonylowych. Do tej grupy enzymów należą aldolazy. Są one niezbędne na wielu szlakach biosyntezy węglowodanów, ketokwasów i niektórych aminokwasów [28].

Aldolazy można podzielić na dwie grupy zgodnie z ich mechanizmem działania. Aldolazy klasy I aktywują donor karbonylowy poprzez utworzenie zasady Schiffa, która przyłącza się stereoselektywnie do cząsteczki akceptora karbonylowego (Schemat 10). W aldolazach klasy II metaliczny kofaktor (zazwyczaj  $Zn^{II}$  ale także  $Co^{II}$  i  $Fe^{II}$ ) związany w miejscu aktywnym enzymu przez trzy jednostki histydynowe, działa jak kwas Lewisa, aktywując donor karbonylowy. Na poniższym schemacie substratem donorowym jest fosforan dihydroksyacetonu (DHAP) – ważny związek w procesie syntezy cukrów w organizmach żywych [3]. Powstaje on w jednym z etapów glikolizy, a następnie uczestniczy w tworzeniu nowych jednostek cukrowych w procesie glukoneogenezy.



Schemat 10. Mechanizm działania aldolazy klasy I i II  
 Scheme 10. Mechanism of class I and II aldolases

Użycie aldolaz i przeciwciał katalitycznych w syntezie organicznej jest ograniczone ze względu na ich wysoką specyficzność i z tej przyczyny rozwój syntetycznych katalizatorów naśladujących sposób działania enzymów w ich naturalnym, wodnym środowisku jest dzisiaj jednym z wiodących kierunków badań w syntezie asymetrycznej.

Opracowano dwie strategie naśladujące sposób działania aldolaz w bezpośredniej, asymetrycznej reakcji aldolowej: a) organokatalizatory, wśród których znajdują się pochodne aminokwasów i małe peptydy oraz b) syntetyczne kompleksy metali wykorzystujące zazwyczaj kationy cynku.

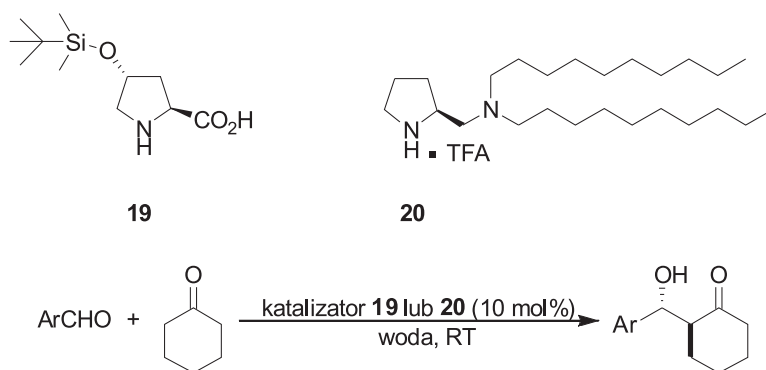
## 2.2. ORGANOKATALIZATORY DZIAŁAJĄCE W WODZIE

Możliwość przeprowadzenia asymetrycznej reakcji aldolowej niemodyfikowanych ketonów lub aldehydów katalizowanej wyłącznie organicznymi cząsteczkami jest ważnym osiągnięciem w obszarze reakcji prowadzonych w środowisku wodnym. Prace Lista i współpracowników [29] nad zastosowaniem proliny jako katalizatora międzycząsteczkowej bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej otworzyły drogę do nowych, fascynujących badań i zapoczątkowały intensywne poszukiwania innych cząsteczek organicznych (organokatalizatorów), które mogłyby działać jako katalizatory wielu reakcji organicznych [30].

W przeciwieństwie do procesów enzymatycznych biegnących w naturze, reakcje katalizowane aminokwasami, były zazwyczaj prowadzone w rozpuszczalnikach organicznych. W polarnych rozpuszczalnikach, takich jak DMSO czy DMF, reakcja katalizowana proliną prowadziła do produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi, jednak w obecności wody lub w roztworze buforowym otrzymywano jedynie związek racemiczny [31]. Pierwszymi enancjoselektywnymi i aktywnymi w wodzie organokatalizatorami były przeciwciała katalityczne [32]. Miejsce aktywne w tych makrocząsteczkowych działa w oparciu o mechanizm enaminy, tak jak w naturalnych aldolazach. Kwestia dokładnego poznania tego mechanizmu jest ciągle jednym z najważniejszych aspektów limitującym rozwój organokatalizy w wodzie.

Cząsteczki wody mogą zaburzać reakcję za względu na tworzenie wiązań wodorowych. Prowadzi to zwykle do obniżenia enancjoselektywności lub konieczności użycia większej ilości katalizatora. Poprawa enancjoselektywności reakcji biegnących w środowisku wodnym przez mechanizm enaminy wymaga wyeliminowania, lub zmniejszenia wpływu ogólnej katalizy zasadowej [33]. Janda i współpracownicy udowodnili, że enamina, postrzegana jako wrażliwa na hydrolizę, może być otrzymana i reaguje z elektrofilem tworząc aldol w środowisku odpowiedniego buforu. Otrzymywane w ten sposób produkty charakteryzowały się jedynie umiarkowanymi nadmiarami enancjomerycznymi [33–34]. Dokładniejsze dane tłumaczące rolę wody w katalizowanej proliną, reakcji aldolowej, zostały niedawno zaprezentowane przez Donne Blackmond [35].

W roku 2006 grupy badawcze Barbasa [36] i Hayashiego [37] niezależnie od siebie zaprojektowały wydajne, małowcząsteczkowe katalizatory bezpośredniej reakcji aldolowej. Te hydrofobowe pochodne proliny nawet w obecności większych ilości wody prowadziły do otrzymania produktów z wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi. Reaktywność katalizatorów porównano w modelowej reakcji cykloheksanonu i aldehydów aromatycznych (Schemat 11). Zarówno TPS- hydroksypolina **19** jak i diamina **20** w reakcjach prowadzonych w wodzie pozwalały otrzymywać produkty z dużą wydajnością oraz bardzo dobrą diastereo- i enancjoselektywnością. Zastosowanie katalizatora **20** było ograniczone głównie do cyklicznych ketonów, mniej obiecujące wyniki otrzymywano w reakcjach ze związkami łańcuchowymi [36]. Sililoksyprolina **19** katalizowała reakcje większej grupy substratów, ale jej selektywność była znacznie mniejsza w przypadku reakcji rozpuszczalnych w wodzie ketonów, takich jak aceton czy hydroksyaceton.



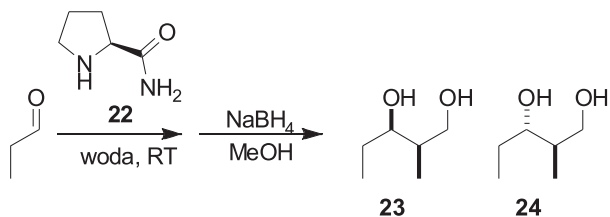
Schemat 11. Reakcja aldolowa aldehydów i ketonów katalizowana pochodnymi proliny  
 Scheme 11. Aldehyde-ketone aldol reactions promoted by proline derivatives

Prowadzenie reakcji w wodzie i w roztworach wodnych poddawano dyskusji nie tylko ze względu na trudności w definiowaniu, czy reakcja przebiega w wodzie (*in water*) czy w obecności wody (*in the presence of water*) [33, 38], ale również zastanawiano się czy woda jest rozpuszczalnikiem spełniającym oczekiwania koncepcji *green chemistry* [39]. Na przykład reakcje katalizowane sililoksyproliną **19** biegły w obecności trzech równoważników wody bez dodatkowego rozpuszczalnika organicznego, a co za tym idzie było w nich mniej wody niż któregośkolwiek z reagentów. W tym przypadku cykloheksanon mógłby być postrzegany jako rozpuszczalnik. Termin „w obecności wody” powinien być używany w odniesieniu do reakcji, które będą w fazie organicznej, w których woda jest obecna jako osobna faza; w odróżnieniu od drugiego przypadku, gdy substraty i katalizator są jednorodnie rozpuszczone w wodzie [33, 38].

Jednak nawet w obecności dużych ilości wody tworzy się faza organiczna, w której powstaje enamina i w sposób asymetryczny przyłącza się do aldehydu.

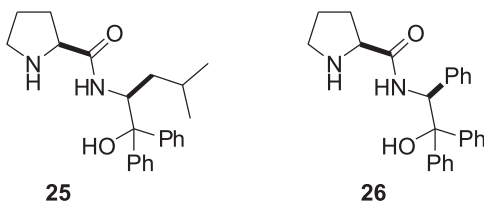
Potwierdzeniem tego faktu może być przebieg reakcji aldolowej nawet w obecności dużych ilości wody przy zastosowaniu niemodyfikowanej proliny jako katalizatora. Produkt reakcji był izolowany, ale nadmiary enancjomeryczne były niewielkie [40].

Hayashi i współpracownicy zaobserwowali, że amid proliny efektywnie katalizuje reakcję homoaldolową rozpuszczalnego w wodzie propanalu, prowadząc do powstania produktu o nadmiarze enancjomerycznym do 78% (Schemat 12) [41]. Proton amidowy katalizatora prawdopodobnie aktywuje grupę karbonylową w ten sam sposób, co proton grupy karboksylowej w prolinie. Podany przykład zasługuje na uwagę także ze względu na to, że pokazuje reakcję aldolową hydrofilowego i zdolnego do enolizacji aldehydu.



Schemat 12. Homoaldolowa reakcja propanalu w wodzie  
Scheme 12. Self-aldol reaction of propanal in water

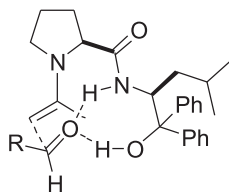
Jeden z najważniejszych katalizatorów asymetrycznej reakcji aldolowej w wodzie pochodzi z laboratorium Singha. Autorzy zaprezentowali nowe, aktywne katalizatory, których niewielki dodatek (0,5 mol%), pozwala na uzyskanie aldoli w reakcji prowadzonej w roztworze wodnym [42]. Zmiana rozpuszczalnika z wody na solankę prowadziła do otrzymania lepszych wydajności i nadmiarów enancjomerycznych. Obie pochodne amidowe proliny **25** i **26** (Schemat 13) okazały się dobrymi katalizatorami reakcji aromatycznych oraz  $\alpha$ -podstawionych aldehydów. We wszystkich przypadkach otrzymywano produkt z wysokimi wydajnościami i doskonałą diastereo- i enancjoselektywnością (powyżej 99% *ee*).



Schemat 13. Organokatalizatory bezpośredniej reakcji aldolowej w solance  
Scheme 13. Two organocatalysts designed for efficient direct aldol reactions in brine

Cykl katalityczny reakcji aldolowej katalizowanej prolinamidem biegnie poprzez enaminyowy produkt pośredni a wynik stereochemiczny można wytłumaczyć przez zaproponowany stan przejściowy (Rys. 1) w którym aldehyd jest aktywo-

wany poprzez wiązania wodorowe z grupą aminową i hydroksylową katalizatora [42]. Autorzy postulują, że reakcja przebiega na granicy faz, a reagujące substraty osłaniane są od cząsteczek wody poprzez hydrofobowe fragmenty katalizatora. Agregacja cząsteczek organicznych wyłącza wodę z fazy organicznej (efekt wysalania) i przesuwają równowagę w stronę tworzenia enaminy.

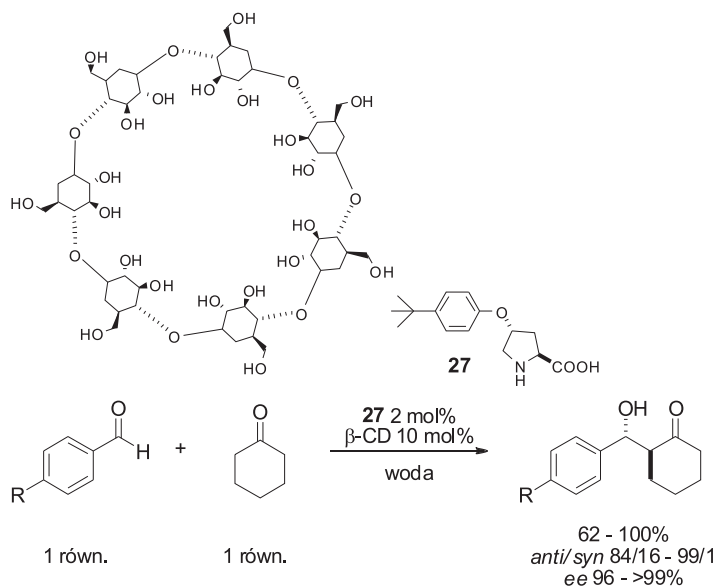


Rysunek 1. Model stanu przejściowego zaproponowanego przez Singha  
Figure 1. Favored transition state model proposed by Singh

Oddziaływania hydrofobowe mogą mieć znaczący wpływ na reakcje organiczne [43]. Dlatego też powinny być uwzględniane podczas projektowania kompatybilnych z wodą katalizatorów typu kwasów Lewisa [24]. W naturze reakcja aldolowa jest katalizowana przez aldolazy, które aby zmniejszyć kontakt pomiędzy centrum aktywnym i cząsteczkami wody zamykają ten proces w hydrofobowych kieszeniach enzymu. Uzasadnienie koncepcji hydrofobowego otoczenia w wodnych reakcjach aldolowych zostało potwierdzone przez Hayashi'ego i współpracowników, którzy zaprojektowali organokatalizator o strukturze pochodnej proliny z dołączonym łańcuchem surfaktantu [44]. Zdaniem autorów emulsja zapewnia idealne środowisko reakcji, w którym cząsteczki organiczne mogą zbliżyć się do siebie na właściwą odległość, natomiast dzięki oddziaływaniom hydrofobowym ulegają samoorganizacji, co umożliwi wydajny przebieg reakcji aldolowej.

Armstrong i współpracownicy również zwrócili uwagę na znaczenie oddziaływań hydrofobowych. Zaprojektowali oni system katalityczny oparty na sulfonowanej  $\beta$ -cyklodekstrynie, która może wiązać organokatalizator (*tert*-butylofenoksyprolinę) i zasocjowane, hydrofobowe reagenty [45]. W ten sposób badacze uzyskiwali produkty z doskonałą enancjoselektywnością w stechiometrycznej, bezpośredniej reakcji aldolowej cykloheksanonu i aldehydów aromatycznych. Cyklodekstryna działa jako katalizator przeniesienia fazowego i umożliwia przeprowadzenie reakcji nierozpuszczalnych cząsteczek w środowisku wodnym.

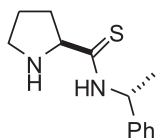
Zaprezentowana reakcja stanowi bardzo interesujący przykład wydajnego katalizatora. W literaturze pojawiają się liczne, lub nawet zbyt liczne przykłady reakcji w których keton (najczęściej cykloheksanon) dodawany jest w ogromnym nadmiarze i stanowi medium reakcji. Reakcja przebiega w fazie organicznej, niemieszającej się z dodaną kroplą wody. Jednak już kombinacja proliny i cyklodekstryny pozwala na otrzymanie aldoli z niemalże ilościową wydajnością w reakcji, w której stosowano stechiometryczne ilości substratów, a produkty cechują się wysokim nadmiarem diastero- i enancjomerycznym.



Schemat 14. Katalizowana *tert*-butylofenoksyproliną reakcja aldolowa przebiegająca w hydrofobowej przestrzeni  $\beta$ -cyklodekstryny

Scheme 14. Aldol reaction catalyzed by *tert*-butylphenoxypyrrolidine in artificial hydrophobic pocket

Również zaprezentowane przez Gryko prolinotioamidy (Rys. 2) cechują się wysoką aktywnością katalityczną w roztworach wodnych i katalizują asymetryczną reakcję aldolową ketonów cyklicznych z aldehydami w niemal stechiometrycznej proporcji substratów [46].



Rysunek 2. Prolinotioamid – aktywny w wodzie katalizator reakcji aldolowej

Figure 2. Prolinethioamide – aldol reaction catalyst active in water

### 2.3. KOMPLEKSY METALI JAKO KATALIZATORY BEZPOŚREDNIEJ REAKCJI ALDOLOWEJ PROWADZONEJ W WODZIE

W porównaniu z rosnącym zainteresowaniem bezpośrednią, asymetryczną reakcją aldolową promowaną małymi cząsteczkami organicznymi, zastosowanie kompleksów metali jest znikome. Aktywacja substratów za pomocą kwasów Lewisa w środowisku wodnym jest nadal trudna do zrealizowania. Naśladujące zasadę działania aldolaz II typu, chiralne homo- i heterometaliczne kompleksy są najczęściej wrażliwe na wodę i mogą być stosowane tylko w bezwodnych rozpuszczalnikach

organicznych [5, 26]. Ciągłe poszukiwanie nowych kompleksów metali jest jednak uzasadnione, chociażby przez analogię do aldolaz, które katalizują tworzenie enolanów w wodzie dzięki obecnemu w ich centrum aktywnym kofaktorowi metalicznemu (Schemat 10). Spośród wielu metali które są rozważane jako odpowiednie dla katalizy metalicznej w wodzie, cynk wydaje się najbardziej obiecujący, jako że jest najpowszechniej wykorzystywany w naturze. Jego kompleksy mogą przyjmować kilka struktur, centrum metaliczne może być aktywnym kwasem Lewisa, nawet w postaci akwakompleksu.

Przy projektowaniu katalizatorów zawierających cynk dla reakcji prowadzonych w roztworach wodnych, zastosowanie *N*-donorowych ligandów wydaje się uzasadnione, gdyż posiadają one zdolność silnego wiązania jonów metalu. Mogą zatem służyć jako dobre wzory do konstruowania asymetrycznych katalizatorów przez analogię do aldolaz II typu, w których jon cynku jest silnie koordynowany przez trzy jednostki histydynowe w centrum aktywnym reakcji (Schemat 10).

Pierwsze próby wykorzystania w katalizie generowanych *in situ* kompleksów cynku z estrami aminokwasów zostały zaprezentowane już w 1985 roku [47]. Proste i łatwe w syntezie katalizatory okazały się niestety mało selektywne i prowadziły do produktów racemicznych.

Interesujący przykład asymetrycznej reakcji aldolowej acetonu zaprezentował Darbre i współpracownicy [48]. Wykazali oni, że kompleks cynku i proliny katalizuje reakcję aldolową acetonu z grupą aldehydów aromatycznych. Co ciekawe, katalizator efektywnie promował reakcję nieaktywowanych aldehydów (4-metoksybenzaldehydu), które przez długi czas pozostawały poza zasięgiem znanych organokatalizatorów. Nadmiar enancjomeryczny dochodzący do 56% można było osiągnąć stosując tylko 5 mol%  $Zn(Pro)_2$  w temperaturze pokojowej (Schemat 15).

aldehyd (R)	wydajność %	czas, h	<i>ee</i> %
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	18	56
2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	18	5
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	36	38
2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75	36	32
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	36	5
4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	91	22	27
Ph	32	48	5
1-naftyl	75	45	31

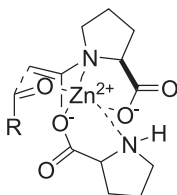
Schemat 15. Bezpośrednia reakcja aldolowa katalizowana kompleksem cynku

Scheme 15. Direct aqueous aldol reactions of aromatic aldehydes and acetone catalyzed by a zinc complex



Przedstawiona na schemacie reakcja przebiega w homogenicznej mieszaninie aceton–woda (1:2), a więc keton pełni również funkcję rozpuszczalnika. Reakcja cechuje się umiarkowaną enancjoselektywnością tylko dla aktywowanych aromatycznych aldehydów, głównie 4-nitrobenzaldehydu. Pozostałe testowane substraty prowadziły do aldoli z bardzo niskimi nadmiarami enancjomerycznymi.

Autorzy postulują mechanizm, według którego cynk stabilizuje powstającą enaminyę (Rys. 3).



Rysunek 3. Zaproponowany model asymetrycznego tworzenia enaminy w wodzie

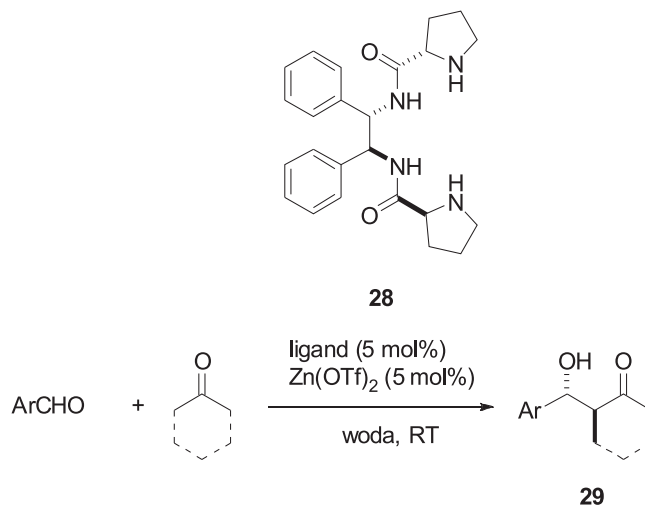
Figure 3. Proposed intermedia for asymmetric enamine formation in water

Niezbędne są jednak dalsze studia tego tematu, które pomogą wyjaśnić i ostatecznie potwierdzą rolę jaką odgrywa w przebiegu reakcji jon metalu [48, 49]. Zaprezentowana metodologia została rozszerzona na reakcję homoaldolową aldehydu glikolowego, w celu otrzymania tetroz i reakcję aldolową aldehydu glikolowego z aldehydem glicerynowym, prowadzącą do pentoz (10% *ee*) [50]. Pomimo niewielkich nadmiarów enancjomerycznych produktów uzyskiwanych w reakcjach warto zwrócić uwagę na przykłady syntez *de novo* prostych cukrów w środowisku wodnym.

Później, w roku 2007, Młynarski zaprezentował zastosowanie kompleksu tryflanu cynku z chiralnym  $C_2$ -symetrycznym prolinamidem **28** w asymetrycznej reakcji zarówno ketonów hydrofobowych jak i hydrofilowych [51]. Już 0,5–5 mol% generowanego *in situ* kompleksu  $Zn^{II}$  katalizuje asymetryczną reakcję aldolową ketonów z aldehydami a produktami są *anti*-aldole o nadmiarach enancjomerycznych od 86 do 98% w temperaturze pokojowej (Schemat 16).

Katalizator cechuje się wysoką selektywnością, również w reakcjach acetonu, dla których większość organokatalizatorów zawodzi. Podobnie jak w przykładach omówionych powyżej, woda pełni kluczową rolę w przebiegu reakcji. Gdy reakcje prowadzono w czystym cykloheksanonie, udało się wyizolować jedynie ślady produktu. Zaletą katalizatora jest możliwość zastosowania go, w zależności od zapotrzebowania, zarówno w rozpuszczalnikach organicznych jak i w roztworach wodnych. Protonowana cząsteczka **28** (dodatek kwasu trifluorooctowego) katalizuje bezpośrednią reakcję aldolową z bardzo dobrą diastereo- i enancjoselektywnością [51]. Prolinamid **28** jest więc również bardzo wydajnym organokatalizatorem aktywnym w roztworze wodnym. Zaprezentowane studia ukazują interesujący obszar badań nad prowadzoną w roztworach wodnych asymetryczną reakcją aldolową obejmującą zastosowanie kompleksów metali i organokatalizatorów. Do dnia dzisiejszego

szego są to najlepsze rezultaty osiągnięte dla bezpośredniej reakcji aldolowej katalizowanej małymi sztucznymi kompleksami metali w roztworze wodnym.



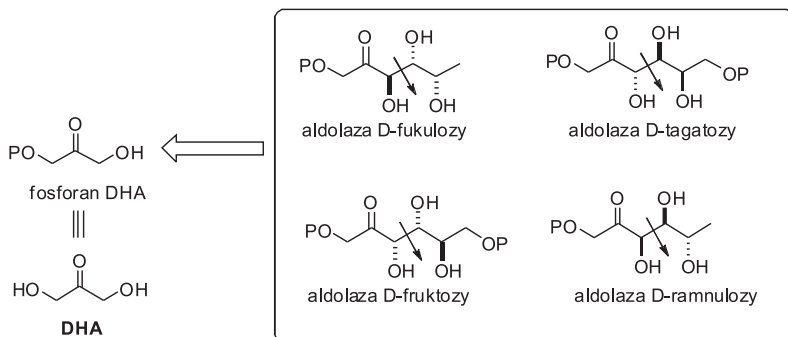
aldehyd (R)	wydajność %	de %	ee %
<b>aceton – reakcje <i>in water</i></b>			
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	88	–	88
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	–	90
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	–	88
Ph	77	–	90
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	21	–	86
<b>cykloheksanon – reakcje <i>on water</i></b>			
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	90	94
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	96	94
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	92	96
Ph	46	96	94
4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	92	93

Schemat 16. Bezpośrednia reakcja aldolowa katalizowana kompleksem cynku

Scheme 16. Direct asymmetric aldol reactions in the presence of water catalyzed by a zinc complex

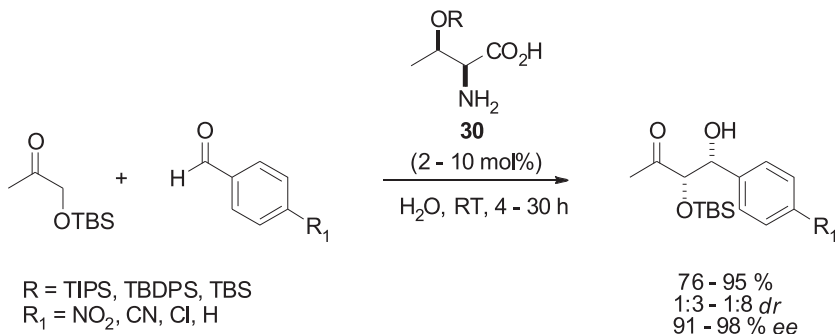
## 2.4. REAKCJE HYDROKSYACETONU

Interesującym zadaniem jest również poszukiwanie katalizatorów dla donorów zawierających elementy strukturalne  $\alpha$ -hydroksyketonów. Dihydroksyaceton (DHA) odgrywa kluczową rolę w biosyntezie węglowodanów. Biosynteza czterech cukrów o różniącej się między sobą konfiguracji opiera się na katalizowanej enzymami asymetrycznej reakcji aldolowej fosforanu DHA (Schemat 17). Takie proste reakcje przebiegające w naturze w roztworach wodnych nie były nigdy przedmiotem podobnej syntezy laboratoryjnej z uwagi na brak znanych katalizatorów.



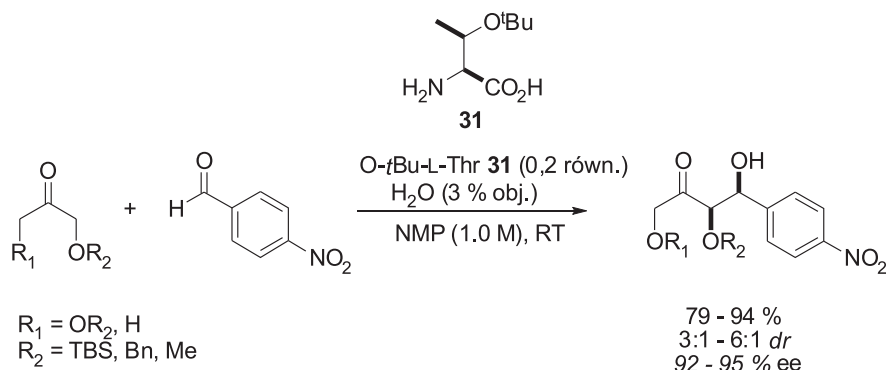
Schemat 17. Substraty w biosyntezie cukrów z fosforanu DHA  
Scheme 17. Natural substrates in the sugars synthesis from DHAP

Lu i współpracownicy zaproponowali proste pochodne treoniny **30** jako organokatalizatory bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej prowadzonej w środowisku wodnym (Schemat 18) [52]. Najlepsze wyniki uzyskiwali, kiedy grupa hydroksylowa w aminokwasie była przekształcona w hydrofobową (silylową) pochodną. Zaprojektowane katalizatory były efektywne w reakcji zabezpieczonego hydroksyacetonu z podstawionym i niepodstawionym benzaldehydem, prowadząc do *syn*-1,2-aldoli z bardzo dobrymi wydajnościami, umiarkowaną diastereoselektywnością i doskonałymi nadmiarami enancjomerycznymi [52].



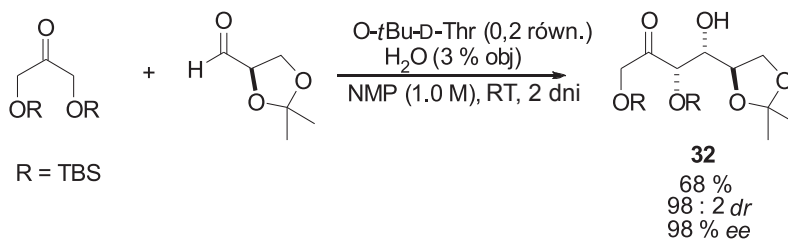
Schemat 18. Reakcja hydroksyacetonu katalizowana pochodną treoniny  
Scheme 18. Reaction of hydroxyacetone promoted by threonine derivative

Pierwszorządowe aminokwasy wykorzystali również Barbas i współpracownicy. Zaprojektowany katalizator **31** – również pochodna treoniny, był efektywny w reakcji zabezpieczonego hydroksy- i dihydroksyacetonu z różnymi aldehydami. Izolowano *syn*-aldole z dobrą wydajnością i enancjoselektywnością aż do 98% (Schemat 19) [53].



Schemat 19. Reakcje DHA katalizowane pochodną treoniny  
 Scheme 19. DHA reactions promoted by threonine derivatives

Zaproponowana strategia, naśladowująca działanie aldolaz, okazała się prostą i efektywną metodą syntezy naturalnych cukrów i pochodnych polihydroksylowych. Wykorzystując *O-t*-Bu-*D*-treoninę jako katalizator reakcji pomiędzy zabezpieczonym dihydroksyacetone i aldehydem *D*-glicerynowym autorzy otrzymali heksozę **32** z wysoką diastereoselektywnością i nadmiarem enancjomerycznym 98% [53].



Schemat 20. Synteza heksozy z dihydroksyacetonu  
 Scheme 20. Hexose synthesis from dihydroxyacetone

## PODSUMOWANIE

Chemia roztworów wodnych, która dominuje w procesach biologicznych, stała się inspiracją dla projektowania sztucznych katalizatorów naśladowujących ich naturalne prekursorów. Ponadto rozwój metod syntezy w środowisku wodnym może pomóc nam zrozumieć szczegóły mechanizmów procesów życiowych.

W ostatnich latach dużo uwagi poświęcono asymetrycznej katalizie w środowisku wodnym. Na tym polu jedną z najlepiej zbadanych reakcji jest katalityczna asymetryczna reakcja aldolowa prochiralnych substratów, która może prowadzić do optycznie czystych produktów.

Głównym kierunkiem przyszłych badań naukowych w odniesieniu do asymetrycznej reakcji aldolowej jest opracowanie organokatalizatorów oraz katalizatorów metalicznych z myślą o bardziej wymagających substratach. Rozwinięcie tych metodologii na inne donory i akceptory karbonylowe, szczególnie hydroksyketony, pozwoli na syntezę złożonych polihydroksylowych struktur. Co więcej otworzy drogę do enancjoselektywnej syntezy złożonych cząsteczek takich jak węglowodany za pomocą związków naśladowujących enzymy w środowisku wodnym.

## PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują za wsparcie finansowe badań w postaci grantu KBN N N204 093 135.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Stodulski, J. Młynarski, *Wiad. Chem.*, 2010, **64**, 435.
- [2] *Modern Aldol Reactions*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, t. 1, 2.
- [3] S.M. Dean, W.A. Greenberg, C.-H. Wong, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1308.
- [4] C.-J. Li, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3095.
- [5] C. Palomo, M. Oiarbide, J.M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, **33**, 65.
- [6] H. Groger, E.M. Vogl, M. Shibasaki, *Chem.-Eur. J.*, 1998, **4**, 1137.
- [7] A. Lubineau, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 2142.
- [8] K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem.-Eur. J.*, 2002, **8**, 4094.
- [9] S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 209.
- [10] S. Kobayashi, C. Ogawa, *Chem.-Eur. J.*, 2006, **12**, 5954.
- [11] *Lewis Acids in Organic Synthesis*, ed. H. Yamamoto, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [12] S. Kobayashi, *Top. Organomet. Chem.*, 1999, **2**, 63.
- [13] S. Kobayashi, K. Manabe, *Pure Appl. Chem.*, 2000, **72**, 1373.
- [14] S. Kobayashi, I. Hachiya, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3590.
- [15] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 8287.
- [16] S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 8739.
- [17] D.A. Evans, M.C. Kozlowski, J.A. Murry, C.S. Burgey, K.R. Campos, B.T. Connel, R.J. Staples, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 669.

- [18] S. Nagayama, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11531.
- [19] T. Hamada, K. Manabe, S. Ishikawa, S. Nagayama, M. Shiro, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 2989.
- [20] H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-C. Wu, Y.-J. Chen, L. Liu, D. Wang, C.-J. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1247.
- [21] J. Jankowska, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 1317.
- [22] J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5281.
- [23] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6217.
- [24] J. Jankowska, J. Paradowska, B. Rakiel, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 2228.
- [25] S. Kobayashi, T. Ogino, H. Shimizu, S. Ishikawa, T. Hamada, K. Manabe, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4729.
- [26] B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 1595.
- [27] P.G. Schultz, R.A. Lerner, *Science*, 1995, **269**, 1835.
- [28] T.D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 1352.
- [29] B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2395.
- [30] *Asymmetric Organocatalysis*, ed. A Berkessel, H Groger, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [31] A. Cordova, W. Notz, C.F. Barbas III, *Chem. Commun.*, 2002, 3024.
- [32] A. Tramontano, K.D. Janda, R.A. Lerner, *Science*, 1986, **234**, 1566.
- [33] A.P. Brogan, T.J. Dickerson, K.D. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8100.
- [34] T.J. Dickerson, K.D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3220.
- [35] N. Zotova, A. Franke, A. Armstrong, D.G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 15100.
- [36] N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 734.
- [37] S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumija, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem.-Eur. J.*, 2007, **13**, 10246.
- [38] J. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8103.
- [39] D.G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 3798.
- [40] Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun.*, 2007, 957.
- [41] S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Commun.*, 2007, 2524.
- [42] V. Maya, M. Raj, V.K. Singh, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2593.
- [43] U.M. Lindstrom, F. Andersson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 548.
- [44] Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumija, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 5527.
- [45] J. Huang, X. Zhang, D.W. Armstrong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 9073.
- [46] D. Gryko, W.J. Saletta, *Org. Biomol. Chem.* 2007, **5**, 2148
- [47] M. Nakagawa, H. Nako, K. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1985, **3**, 391.
- [48] R. Fernandez-Lopez, J. Kofoed, M. Machuqueiro, T. Darbre, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 5268.
- [49] J. Kofoed, T. Darbre, J.-L. Reymond, *Chem. Commun.*, 2006, 1482.
- [50] J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.*, 2004, 1540.
- [51] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1041.
- [52] Wu X., Jiang Z., Shen H.-M., Lu Y., *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 812.
- [53] N. Utsumi, M. Imai, F. Tanaka, S.S.V. Ramasastry, C.F. Barbas III, *Org. Lett.* 2007, **9**, 3445.



**TERAPEUTYCZNE DZIAŁANIE PEPTYDÓW  
STOSOWANYCH W PREPARATACH  
KOSMETYCZNYCH NA STARZEJĄCĄ SIĘ SKÓRĘ**  
THERAPEUTICAL ACTIVITY OF PEPTIDES APPLIED  
IN COSMETIC PRODUCTS FOR AGING SKIN

**Monika Kukowska\*, Krystyna Dzierzbicka**

*Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska  
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk  
\*e-mail: monika2806@op.pl*

---

Abstract  
Wykaz stosowanych skrótów  
Wstęp  
1. Peptydy rozkurczające  
2. Peptydy transportujące  
3. Peptydy sygnałowe  
Podsumowanie  
Podziękowania  
Piśmiennictwo cytowane

---



**Mgr inż. Monika Kukowska** w roku 2009 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej (PG) na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Technologia Organiczna. Jej główne zainteresowania związane są z technologią kosmetyków. Obecnie jest słuchaczką Studium Doktoranckiego na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej w Katedrze Chemii Organicznej i zajmuje się tematyką obejmującą projektowanie i syntezę peptydów oraz ich potencjalne zastosowanie w preparatach do pielęgnacji starzejącej się skóry.

**Dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka, prof. nadzw. PG** w roku 1985 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, w specjalności Chemia i Technologia Organiczna. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze Chemii Organicznej PG, gdzie pracuje do chwili obecnej. W 1994 roku obroniła pracę doktorską, a w 2005 roku otrzymała tytuł doktora habilitowanego nauk chemicznych. Jest współautorem kilkunastu prac dotyczących syntezy i projektowania koniugatów muramylopeptydów i desmuramylopeptydów ze związkami o stwierdzonej lub domniemanej aktywności biologicznej, pochodnych akrydyny, akrydonu, batracyliny, antrachinonów oraz tuftsyny. Obecnie zajmuje się projektowaniem i syntezą inhibitorów angiogenezy oraz związków immunosupresyjnych.

## ABSTRACT

Dryness of skin, lack of elasticity, laxity, pigmentation, fine lines and wrinkles are the effects of skin aging [1–11]. Researchers and technologists try to fight with these problems. Researchers are still looking for new biologically active substances, which would improve the appearance of skin and technologists are creating a special composition of skin care products. The following publication is a review of currently used biologically active peptides applied in cosmetic products for skin aging (Tab. 1). There are three main groups of peptides with different mechanism of action: neurotransmitter-affecting peptides, carrier peptides and signal peptides [16]. Neuropeptides are peptides, which mimic the action of botulinum neurotoxin (the structure of active toxin is presented in the Fig. 1). These peptides decrease muscle contraction through interactions at the neuromuscular junction [13, 16, 18]. Carrier peptides take part in delivering a cofactor required for wound healing and enzymatic processes into the dermis [16, 28, 29]. Instead, signal peptides are able to stimulate collagen synthesis and cause growth of human dermal skin fibroblasts [16, 18].

Keywords: skin aging, neurotransmitter-affecting peptides, carrier peptides, signal peptides

Słowa kluczowe: starzenie się skóry, peptydy rozkurczające, peptydy transportujące, peptydy sygnałowe

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Skróty aminokwasów stosowane w pracy są zgodne z zaleceniami IUPAC-IUB, Komisji Nomenklatury Biochemicznej zawartymi w Eur. J. Biochem., 1984, **138**, 9 oraz J. Peptide Sci., 1999, **5**, 465–471 lub J. Peptide Sci., 2006, **12**, 1.

Ac	– acetyl
ACE	– enzym konwertujący angiotensynę I (ang. <i>Angiotensin I-converting enzyme</i> )
BTX-A (BoNT A)	– neurotoksyna botulinowa typu A
Bn	– benzyl
CAT	– katalaza
ECM	– macierz pozakomórkowa (ang. <i>extracellular matrix</i> )
IC <sub>50</sub>	– stężenie, które hamuje 50% efektu biologicznego
MMP	– metaloproteinazy macierzy (ang. <i>matrix metalloproteinases</i> )
MSH	– hormon stymulujący melanocyty (ang. <i>Melanocyte-Stimulating Hormone</i> )
Pal	– kwas palmitynowy
Ra	– parametr określający średnią szorstkość skóry
Rt	– maksymalna różnica między najwyższym szczytem i najgłębszą zmarszczką
Rz	– parametr określający wartości tych maksimumów
SNAP-25	– proteina synaptyczna (ang. <i>Synaptosomal Associated Protein</i> )
SNARE	– receptor impulsu (ang. <i>Soluble N-ethylmaleimid-sensitive factor Attachment Protein Receptor</i> )
SOD	– dysmutaza nadtlenkowa (ang. <i>SuperOxide Dismutase</i> )
TGF- $\beta$	– transformujący czynnik wzrostu $\beta$ (ang. <i>transforming growth factor <math>\beta</math></i> )
TIMP	– inhibitor tkankowy MMP (ang. <i>tissue inhibitor of metalloproteinases</i> )

## WSTĘP

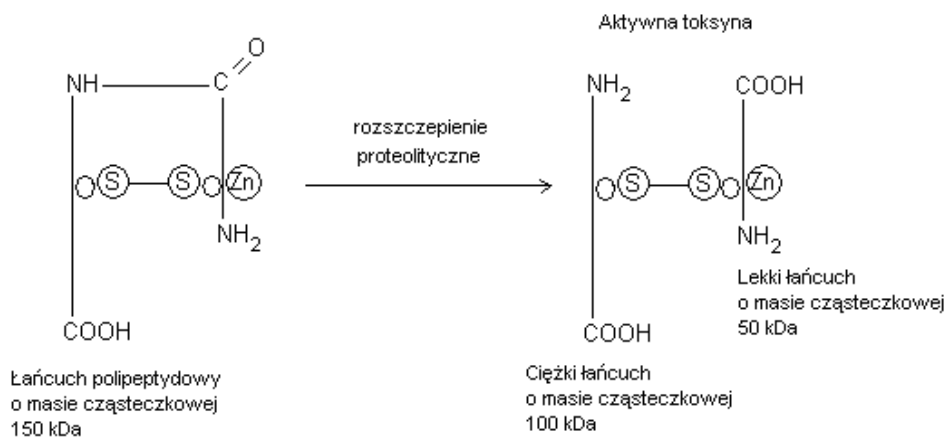
Postępująca suchość skóry, brak elastyczności, wiotkość, pojawiające się przebarwienia, zmarszczki, zmiany rysów twarzy to oznaki procesu starzenia się skóry, które można zaobserwować gołym okiem. Proces ten towarzyszy każdemu człowiekowi. Wraz z wiekiem nasz organizm starzeje się, dochodzi do spadku poziomu hormonów i zmienia się wygląd skóry naszego ciała. Procesy zachodzące w normalnie funkcjonującej skórze zostają zaburzone, a część z nich zanika [1, 2]. Skóra stopniowo traci swoje zdolności zatrzymywania i wiązania wody w naskórku, co powoduje jej wysuszenie. Pojawiają się zaburzenia w lipidowej powłoce pokrywającej skórę. Zachwiany zostaje również proces odnowy komórek naskórka związany z niecałkowitym złuszczeniem jego warstwy rogowej. Martwe komórki gromadzą się na powierzchni skóry, która staje się coraz bardziej szorstka i nieprzyjemna w dotyku [3, 4]. Wraz z wiekiem dochodzi również do zmiany pH skóry na bardziej kwaśne, przez co jest ona mniej odporna na wpływ środowiska. Z czasem zmniejsza się także ilość naczyń włosowatych. Dochodzi do stopniowego nieregularnego rozmieszczenia komórek melanocytów, które grupując się prowadzą do powstawania plam barwnikowych. Może również dochodzić do zmniejszenia ich aktywności i gęstości, przez co skóra staje się blada i pojawiają się na niej odbarwienia [4, 5]. Następuje również spadek ilości komórek Langerhansa, powodując osłabienie systemu immunologicznego skóry, wzrasta podatność na podrażnienia i rozwój zmian nowotworowych [6]. Zazwyczaj połączone ze sobą warstwy skóry: naskórek i skóra właściwa powoli się rozdziela. Skóra zaczyna się pokrywać zmarszczkami. Obniża się również aktywność i ilość fibroblastów odpowiedzialnych za syntezę kolagenu, elastyny i glikoaminoglikanów. W efekcie włókna kolagenowe stają się cieńsze, spłaszczone, wykazują nieprawidłowy układ i zmienia się zwartość skóry a włókna elastynowe są mniej liczne lub nawet zanikają [2, 7–9]. Następuje zmniejszenie syntezy glikoaminoglikanów (substancji strukturalnej skóry właściwej) odpowiedzialnych za wiązanie wody. Dochodzi też do obniżenia zawartości lub zaniku kwasu hialuronowego co pogarsza zdolność skóry do odtwarzania się [1, 9-10]. Te wszystkie procesy są dodatkowo pogłębiane przez różne czynniki tj. promieniowanie słoneczne, palenie papierosów, złą dietę, nieprawidłowy tryb życia. Powodują one powstawanie wolnych rodników tlenowych uszkadzających błony komórkowe, materiał genetyczny komórki, co w efekcie nasila procesy starzenia [4, 8, 11]. Dodatkowo nieprzerwane ciśnienie pozycyjne na skórę (np. podczas snu), bądź nieustanne skurcze mięśni mimicznych (np. gdy się śmiejemy), powodują delikatne linie na twarzy, w kącikach ust, dookoła oczu, które przekształcają się z czasem w tzw. zmarszczki mimiczne [12–15].

Mając na uwadze procesy zachodzące w skórze naukowcy projektują substancje biologicznie czynne, które po dotarciu do odpowiedniego miejsca w skórze będą powodowały poprawę jej wyglądu. Znalezienie substancji, która oprócz swojego skutecznego działania, będzie wykazywała dobre właściwości penetrujące w głąb skóry bez powodowania uczuleń jest sprawą bardzo trudną i wymaga wieloletnich

badania. Obecnie na rynku kosmetycznym dostępnych jest wiele preparatów kosmetycznych tzw. kosmeceutyków, zawierających w swoim składzie różne substancje biologicznie czynne jak: witamina A, C, B9, kwasy owocowe tzw. alfa-hydroksykwasy, np. glikolowy, mlekowy, cytrynowy i inne [16, 17]. W ostatnich latach duże zainteresowanie wzbudzają niskocząsteczkowe peptydy wykorzystywane w leczeniu problemów skórnych. W niniejszym artykule poświęcono uwagę obecnie stosowanym na rynku kosmetycznym peptydom, które można podzielić na trzy grupy: peptydy rozkurczające (tzw. neuropeptydy), transportujące i sygnałowe (stymulujące) [16].

## 1. PEPTYDY ROZKURCZAJĄCE

Peptydy rozkurczające (tzw. neuropeptydy) to grupa związków, która powstała w odpowiedzi na stosowaną powszechnie w medycynie estetycznej neurotoksynę botulinową (BOTOX, jad kiełbasiany). Wykonywane zabiegi wstrzykiwania BTX-A pod skórę prowadzone w gabinetach chirurgii plastycznej lub gabinetach kosmetycznych są krótkotrwałą, ale efektywną metodą usuwania zmarszczek mimicznych. Neurotoksyna botulinowa powoduje paraliż mięśni poprzez zablokowanie uwalniania acetylocholino – neuroprzekaźnika odpowiedzialnego za przekazywanie impulsów między nerwami, a mięśniami [16, 18, 19]. Jej budowę przedstawia Rys. 1, [20, 21].



Rysunek 1. Neurotoksyna botulinowa – opracowanie własne autorów na podstawie doniesień literaturowych [20, 21]

Figure 1. Botulinum neurotoxin (Figure was elaborated by authors on the basis of literature [20, 21])

Pojedynczy łańcuch polipeptydowy neurotoksyny botulinowej aktywowany jest przez proteazę i ulega rozszczepieniu na dwa łańcuchy: łańcuch ciężki (o masie cząsteczkowej 100 kDa) i lekki (o masie cząsteczkowej 50 kDa). Powstały łańcuch

ciężki BoNT łączy się z receptorem białkowym zlokalizowanym na błonie presynaptycznej neuronu. Zaadsorbowane cząsteczki BoNT w wyniku endocytozy ulegają przemieszczeniu do wnętrza struktur pęcherzykowych neuronu. Następnie pod wpływem obniżenia pH wewnątrz synptosomów dochodzi do utworzenia przez łańcuch ciężki kanału w błonie synptosomu, następuje redukcja wiązania disiarczkowego między łańcuchami oraz przemieszczenie łańcucha lekkiego do cytoplazmy neuronu. Łańcuch lekki po rozerwaniu wiązania disiarczkowego wykazuje aktywność cynkowo-zależnej endopeptydazy i trawi odpowiednie proteiny biorące udział w tworzeniu kompleksu SNARE (SNAP-25, syntaksyna i synaptobrewina), dzięki którym neurony mogą przeprowadzić egzocytozę i uwolnić neurotransmitery. Łańcuch lekki neurotoksyny botulinowej typu A rozszczepia proteiny SNAP-25 i w rezultacie dochodzi do zahamowania uwalniania acetylocholiny do szczeliny synaptycznej [16, 18, 20, 22].

Ze względu na dużą toksyczność neurotoksyny botulinowej nie może ona być stosowana w preparatach kosmetycznych bezpośrednio na skórę. Naukowcy opracowali więc jej mniej inwazyjne odpowiedniki – peptydy rozkurczające [13, 18]. Ich aktywność zbliżona jest do aktywności toksyny botulinowej powodując rozkurczanie mięśni odpowiadających za powstawanie zmarszczek mimicznych. Większość tych peptydów wpływa na kompleks SNARE, natomiast pozostałe działają na różne partie połączeń mięśniowo-nerwowych lub poszczególne neurotransmitery [16].

Wśród peptydów rozkurczających stosowanych na rynku kosmetycznym możemy wymienić peptyd o sekwencji Ac-EEMQRR-NH<sub>2</sub> (**acetylo-heksapeptyd-3**) i nazwie rynkowej **Argireline**. Ten heksapeptyd strukturą przypomina N-terminalne zakończenie proteiny SNAP-25, hamuje on tworzenie kompleksu SNARE oraz uwalnianie katecholaminy [13]. Badania *in vivo* potwierdziły jego aktywność przeciwzmarszczkową. W eksperymencie brały udział kobiety, które stosowały emulsję z 10% zawartością peptydu dwa razy dziennie przez 30 dni oraz emulsję nie zawierającą peptydu. Z obserwacji wynika, że peptyd przyczynia się do redukcji głębokości zmarszczek i zmniejszenia szorstkości skóry o około 30%, podczas gdy emulsja nie zawierająca peptydu o 10%. Ponadto peptyd ten w badaniach *in vitro* wykazywał znaczącą zdolność do penetracji przez warstwę rogową naskórka [13, 22].

Innym stosowanym neuropeptydem jest  $\beta$ -A-P-Dab-NH-Bn  $\times$  2AcOH (**tripeptyd-3**) o nazwie rynkowej **Syn-ake**. Naśladuje on efekty Waglerin-1 – neurotoksyny występującej w jadzie żmii *Tropidolaemus waglerii*. Tripeptyd ten wiążąc się z receptorami w strefie post-synaptycznej synapsy uniemożliwia związanie acetylocholiny powodując blokowanie informacji o skurczu mięśni. Badania *in vivo* i *in vitro* wykonane przez firmę Pentapharm potwierdziły skuteczność tego peptydu powodującego zmniejszenie częstości występowania skurczów mięśni oraz redukcję zmarszczek [16, 23].

Na rynku kosmetycznym obecny jest również pentapeptyd o nieopublikowanej sekwencji aminokwasowej. Jego nazwa rynkowa to **Leuphasyl (pentapeptyd-3)**.

Peptyd ten naśladuje działanie enkefaliny, wiąże się z jej receptorem oraz reguluje wydzielanie acetylocholino i zmniejsza kurczliwość mięśni. Firma Lipotec przedstawiła badania peptydu potwierdzające zmniejszenie uwalniania neuroprzekaźnika oraz redukcję głębokości zmarszczek [16, 18]. Przeprowadzono również badania, wykazujące dobrą skuteczność połączonego zastosowania obu peptydów Leuphasyl i Argireline. Redukcja zmarszczek dla połączonych peptydów wynosiła 24,62%, podczas gdy dla kremu zawierającego 5% roztworu Leuphasyl (0,05%) – 11,64%, a dla kremu zawierającego 5% roztworu Argireline (0,05%) – 16,26% [18, 24].

Nowością na rynku jest wprowadzenie przez firmę Lipotec **SNAP-8 (acetylo-oktapeptyd-1)**, którego sekwencja jest przedłużeniem znanego, opisanego już wcześniej heksapeptydu Argireline. SNAP-8 naśladuje *N*-terminalne zakończenie proteiny SNAP-25 i rywalizuje z nią o miejsce w kompleksie SNARE, odgrywającym kluczową rolę w procesie uwalniania neurotransmiterów powodujących skurcz mięśni. Analiza efektywności peptydu na stabilność kompleksu SNARE została przedstawiona w badaniach *in vitro*. Z badań wynika, że peptyd ten znacząco reguluje uwalnianie neurotransmiterów. Zastosowanie go w stężeniu 55  $\mu\text{M}$  pozwala na 50% zahamowanie wydzielania katecholaminy. Dla porównania stężenie  $\text{IC}_{50}$  dla Argireline wynosi 110  $\mu\text{M}$ , natomiast dla BoNT A – 0,0026  $\mu\text{M}$ .

W badaniach *in vivo* prześledzono skuteczność kremu zawierającego 10% SNAP-8 na skórze siedemnastu zdrowych ochotniczek, które stosowały krem przez kolejne 28 dni. Analiza odcisków ich powierzchni skóry z okolic oczu przed i po kuracji pozwoliła na obserwację zmniejszenia głębokości zmarszczek. Porównując efektywność działania SNAP-8 w stosunku do peptydu Argireline można zauważyć, że SNAP-8 jest o 30% bardziej aktywny [25, 26].

## 2. PEPTYDY TRANSPORTUJĄCE

Jest to niezwykle interesująca grupa peptydów, która wykazuje zdolność do tworzenia stabilnych kompleksów z jonami miedzi i transportu ich do wnętrza skóry, przez co uzyskuje się jeszcze szersze spektrum aktywności. Obecność miedzi jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu, odgrywa ona kluczową rolę w procesie gojenia ran oraz uczestniczy w wielu procesach enzymatycznych jako kofaktor tj. oksydaza lizylova, pełniąca istotną rolę w tworzeniu kolagenu i elastyny. Wykazuje ona działanie przeciwstarzeniowe, m.in. w procesie neutralizowania wolnych rodników opartym na działaniu SOD i CAT, w którym SOD odpowiada za przekształcenie anionorodnika tlenowego w nadtlenek wodoru, a CAT rozkłada nad-tlenek do wody i tlenu [27, 28]. Takie połączenie z miedzią udało się uzyskać stosując do jej kompleksowania tripeptyd GHK [16, 28, 29].

Przeprowadzone badania *in vitro* nad kompleksem GHK-Cu wykazały, że GHK odgrywa ważną rolę w transporcie jonów miedzi przez warstwę rogową naskórka. Wykazuje on również duże powinowactwo do struktury lipidowej ułatwiając tym samym przenikanie jonów miedzi [28, 30].

Kompleks **GHK-Cu** stymuluje syntezę kolagenu w fibroblastach oraz syntezę substancji z grupy glikozoaminoglikanów (siarczanu dermatanu, siarczanu heparyny), które zapewniają stałe stężenie wody w skórze właściwej [16, 31]. Wpływa on na poprawę wyglądu skóry przez pobudzanie odnowy jej uszkodzonej części. Z jednej strony kompleks ten stymuluje działanie metaloproteinazy I i II, które usuwają uszkodzony kolagen i elastynę z pozakomórkowej matrycy. Z drugiej strony pobudza on syntezę nowych cząsteczek białek w fibroblastach, prowadząc do redukcji zmarszczek, większej elastyczności oraz usuwania przebarwień skóry [16, 27].

Abdulghani i in. [32] przeprowadzili próby kontrolne na dwudziestu uczestnikach w celu porównania działania GHK-Cu z witaminą C, melatoniną i tretinoiną. Dziesięć osób przez okres miesiąca stosowało kremy z tretinoiną i witaminą C, natomiast kolejne dziesięć przyjmowało kremy zawierające melatoninę i GHK-Cu. Na dziesięciu badanych tretinoina spowodowała wzrost syntezy prokolagenu u czterech pacjentów, witamina C u pięciu, melatonina również u pięciu, natomiast GHK-Cu u siedmiu. Ponadto przeprowadzone zostały ośmiotygodniowe badania, w których Appa i in. [33] określili efektywność działania na skórę kremowego korektora i płynnego podkładu, zawierających w swoim składzie kompleks GHK-Cu. Okazało się, że znaczące polepszenie wyglądu skóry było już widoczne w pierwszych dwóch tygodniach stosowania obydwu preparatów [18, 33].

W badaniach trwających dwa tygodnie 71 kobiet z łagodnymi i zaawansowanymi oznakami fotostarzenia się skóry testowało kremy zawierające GHK-Cu. Tygodniowe stosowanie kremu przyniosło znaczne polepszenie ogólnego wyglądu skóry w porównaniu z próbą placebo. W drugim tygodniu stosowania zaobserwowano znaczne polepszenie wyglądu delikatnych zmarszczek, natomiast w czwartym tygodniu głębszych zmarszczek. Ponadto w badaniach nie zaobserwowano żadnych podrażnień skóry [18, 34].

### 3. PEPTYDY SYGNAŁOWE

Peptydy sygnałowe (stymulujące) to związki zdolne do inicjowania procesów wewnątrzkomórkowych, stymulowania syntezy kolagenu i wzrostu fibroblastów skóry właściwej. Stanowią one najczęściej fragmenty kolagenu i elastyny, które wbudowywane są w trakcie biosyntezy tych białek. Wprowadzenie peptydu wraz z kosmetykiem w miejsce, gdzie odbywa się synteza jest impulsem do rozpoczęcia produkcji nowych makromolekuł kolagenu, a co za tym idzie poprawienia wyglądu skóry. Peptydy te poprawiają zarówno skutki starzenia, jak i fotostarzenia się skóry [16, 18, 22, 27].

Najbardziej popularnym peptydem spośród tej grupy związków jest peptyd o sekwencji Pal-KTTKS (**palmitoilo-pentapeptyd-3**) i nazwie rynkowej **Matrixyl**. Peptyd KTTKS jest fragmentem struktury prokolagenu typu I, a mechanizm jego działania polega na stymulowaniu produkcji kolagenu. Połączenie go z kwasem palmitynowym pozwala na lepszą penetrację peptydu w głąb skóry [35–37]. Prze-



prowadzono badania kliniczne Pal-KTTKS, w których brały udział zdrowe kobiety w wieku 35–55 lat. Stosowały one przez 12 tygodni emulsję zawierającą pentapeptyd w ilości 3 ppm. Pal-KTTKS był dobrze tolerowany przez skórę kobiet tzn. nie zaobserwowano żadnych podrażnień skóry i wykazywał znaczącą zdolność redukcji zmarszczek w porównaniu z próbą placebo. Osoby biorące udział w badaniach odczuwały większą elastyczność skóry oraz redukcję starczych plam i cieni [37].

Do peptydów sygnałowych zalicza się również peptyd o sekwencji VGVAPG, który w połączeniu z kwasem palmitynowym funkcjonuje na rynku kosmetycznym pod nazwą **Biopeptide-EL (palmitoilo-oligopeptyd)**. Jest on pochodną elastyny i znany jest ze swojej chemotaktycznej aktywności i pośredniczenia w regulacji działania metaloproteinaz. Stymuluje on proliferację skórnych fibroblastów. Acylowanie kwasem palmitynowym polepsza jego zdolności przenikania przez skórę [22].

Tripeptyd GHK znany i opisany już wcześniej jako peptyd transportujący posiada również właściwości peptydu sygnałowego. GHK jest peptydem pochodzenia naturalnego, wyizolowanym po raz pierwszy z ludzkiej plazmy przez Pickarta w roku 1973 [38]. Jest on uwalniany z kolagenu podczas gojenia się ran i w stanach zapalnych. Wykazano, że GHK wpływa na stymulację syntezy nowej struktury kolagenowej. Początkowo GHK został opisany jako czynnik wzrostu i różnicowania komórek, jednak późniejsze badania wykazały jego korzystny wpływ na proces regeneracji i odbudowy zniszczonych tkanek [28, 39–42]. GHK na rynku kosmetycznym stosowany jest z kwasem palmitynowym jako **Biopeptide-CL (palmitoilo-oligopeptyd)**, który ułatwia wnikanie peptydu do głębszych partii skóry [16].

Innym tripeptydem jest KVK, który w połączeniu z kwasem palmitynowym lub kwasem bisfluorooctowym wpływa na aktywację czynnika wzrostu  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), kluczowego fragmentu w syntezie kolagenu. Na rynku kosmetycznym tripeptyd ten w połączeniu z kwasem palmitynowym znany jest pod nazwą **Syn-coll (palmitoilo-tripeptyd 3/5)**, przyspiesza on tworzenie kolagenu przez TGF- $\beta$ . Firma Pentapharm przeprowadziła badania tego preparatu w celu określenia efektywności jego działania. W testach wzięło udział sześćdziesięciu ochotników, którzy stosowali 2,5% Syn Coll (25 ppm peptydu) przez 84 dni 2 razy dziennie. Kontrolę efektywności działania badanego związku stanowił 10% Matrixyl (10 ppm palmitoilo-pentapeptydu-3) oraz tzw. próba placebo (preparat pozbawiony peptydu). Skuteczność preparatu określono na podstawie parametrów Ra, Rt, Rz. Przeprowadzone badania udowodniły, iż Syn Coll wykazuje lepsze działanie przeciwzmarszczkowe i wygładzające niż Matrixyl. Dodatkowo stwierdzono, że Syn Coll znacząco zmniejsza (o 12%) wartości badanych parametrów Rt i Rz. Ponadto firma Pentapharm przeprowadziła ankietę konsumencką wśród badanych ochotników, w której pytano o osobiste odczucia po zastosowaniu 2,5% Syn Coll. Uczestnicy testu odczuwali świeżość i polepszenie nawilżenia skóry oraz stwierdzili wygładzanie się kurzych łapek [16, 43].

Tabela 1. Bioaktywne peptydy stosowane w preparatach kosmetycznych do pielęgnacji skóry [16, 18, 22, 25, 28]

Table 1. Bioactive peptides applied in cosmetic products for skin care [16, 18, 22, 25, 28]

Peptyd	Przygotowany peptyd w roztworze	Firma	Aktywność
Tripeptyd-2	ECM-protect	Atrium	Stymuluje ECM przez hamowanie MMP-1.
Tripeptyd-1	Kollaren	Atrium	Stymuluje ECM poprzez czynnik wzrostu.
Acetylo-tetrapeptyd-2	Thymulen 4	Atrium	Stymuluje metabolizm wierzchniej warstwy skóry.
Acetylo-peptyd-1	Melitane	Atrium	Powoduje wzrost melaniny poprzez regulację MSH.
Nonapeptyd-1	Melanostatine	Atrium	Hamuje aktywację tyrozynazy.
Palmitoilo-heksapeptyd-6	Matrix Rebuilder	Grant Indust.	Stymuluje proliferację fibroblastów, syntezę kolagenu, migrację komórek.
Oligopeptyd-10	InvisaSkin-64	Grant Indust.	Ochrona skóra
Tripeptyd-1	Aldenine, Trylagen	Lipotec	Hamuje glikację kolagenu.
Tripeptyd-10 cytrulina	Decorinyl, Trylagen	Lipotec	Peptyd sygnałowy. Reguluje fibrylogenezę kolagenu, wpływa na średnicę włókien kolagenowych, czyniąc je cieńszymi i bardziej jednorodnymi.
Acetylo-tetrapeptyd-5	Eyeseryl	Lipotec	Redukuje obrzęki przez zahamowanie ACE.
Pentapeptyd-3	Leuphasyl	Lipotec	Peptyd rozkurczający. Naśladuje działanie enkefalin, zmniejsza wydzielanie acetylocholinoi powodując zmniejszenie kurczenia się mięśni.
Acetylo-heksapeptyd-3 (lub-8) (Ac-EEMQRR-NH <sub>2</sub> )	Argireline	Lipotec	Peptyd rozkurczający. Swoją strukturą przypomina <i>N</i> -terminalne zakończenie proteiny SNAP-25. Hamuje on tworzenie kompleksu SNARE oraz uwalnianie katecholaminy.
Acetylo-oktapeptyd-1	SNAP-8	Lipotec	Peptyd rozkurczający. Jego sekwencja jest przedłużeniem heksapeptydu Argireline. Naśladuje <i>N</i> -terminalne zakończenie proteiny SNAP-25 i rywalizuje z nią o miejsce w kompleksie SNARE. Peptyd ten znacząco reguluje uwalnianie neurotransmiterów.
Heksapeptyd-10	Serilesine	Lipotec	Powoduje wzrost proliferacji komórek i lamin V.

Tabela 1. Ciąg dalszy  
Table 1. Continuation

Peptyd	Przygotowany peptyd w roztworze	Firma	Aktywność
Palmitoilo-tripeptyd-5 (Pal-KVK)	Syn-coll	Pentapharm	Peptyd sygnałowy. Przyspiesza on tworzenie kolagenu przez TGF- $\beta$ .
Tripeptyd-3 ( $\beta$ -A-P-Dab-NH-Bn x 2AcOH)	Syn-ake	Pentapharm	Peptyd rozkurczający. Naśladuje efekty Waglerin-I. Tripeptyd wiążąc się z receptorami w strefie post-synaptycznej synapsy uniemożliwia związanie acetylocholino.
Oligopeptyd-20	Pepha-timp	Pentapharm	Hamuje MMP przez TIMP.
Pentapeptyd-3	Vialox	Pentapharm	Peptyd rozkurczający. Działa podobnie do tubokuroryny, która jest składnikiem kurory, przez łączenie się z receptorami acetylocholino w zakończeniu nerwowym.
Kompleks miedzi z GHK/AHK	Brand example Neova	Procyte	Peptyd transportujący. Dostarcza miedzi, która odgrywa kluczową rolę w procesie gojenia się ran oraz uczestniczy w wielu procesach enzymatycznych. Kompleksy z miedzią są szeroko znane jako czynniki ochronne i regenerujące tkanki skóry.
Dipeptyd-2 (VW)	Eyeliss	Sederma	Drenaż limfatyczny poprzez hamowanie ACE
Palmitoilo-oligopeptyd	Eyeliss, Matrixyl 3000	Sederma	Stymuluje produkcję kolagenu.
Palmitoilo-tetrapeptyd-7 (-3) (Pal-GQPR)	Matrixyl 3000, Rigin	Sederma	Powoduje wzrost elastyczności przez redukcję interleukiny-6(IL-6).
Palmitoilo-pentapeptyd-3 (Pal-KTTKS)	Matrixyl	Sederma	Peptyd sygnałowy. Stymuluje produkcję kolagenu.
Palmitoilo-oligopeptyd (Pal-GHK)	Biopeptide-CL	Sederma	Peptyd sygnałowy. Wpływa na stymulację syntezy nowej struktury kolagenowej, a także przyspiesza on proces regeneracji i odbudowy zniszczonych tkanek.
Palmitoilo-oligopeptyd (Pal-VGVAPG)	Biopeptide-EL	Sederma	Peptyd sygnałowy. Znany jest ze swojej chemotaktycznej aktywności i pośredniczenia w regulacji działania metaloproteinaz. Stymuluje on proliferację skórnych fibroblastów.

Tabela 1. Ciąg dalszy  
Table 1. Continuation

Peptyd	Przygotowany peptyd w roztworze	Firma	Aktywność
Acetylo-tetrapeptyd-9	AcTP1		Peptyd sygnałowy. Stymuluje kolagen I i syntezę lumikanu – składnika skóry odpowiedzialnego za prawidłowe łączenie i porządkowanie włókien kolagenu w przestrzeni międzykomórkowej.
Acetylo-tetrapeptyd-11	AcTP2		Peptyd sygnałowy. Stymuluje wzrost komórek keratynocytów i syntezę Syndekanu-1.
Heksapeptyd FVAPFP	Peptide-6		Peptyd sygnałowy. Wyizolowany z ekstraktu drożdżowego, jego mechanizm działania jest nieznan. W badaniach wykazano, że reguluje geny ludzkiej skóry odpowiedzialne za stres i funkcje ECM.
YYRA-Aspartam-Aspartam-A			Peptyd sygnałowy. Peptyd inhibituje proteinazę prokolagenu-C, prowadząc do zmniejszenia rozpadu kolagenu.
Kwas elaidynowy-KFK			Peptyd sygnałowy. Z badań wynika że jest zdolny do regulacji kolagenu, jest inhibitorem tkankowym produkcji metaloproteinazy (TIMP)-1, reguluje (hamuje) MMP-1 w komórkach fibroblastów.
Kwas kojowy-FWY			Kwas kojowy jest najbardziej efektywnym inhibitorem ludzkiej tyrozynazy i jest składnikiem wielu produktów kosmetycznych. Połączenie go z peptydem FWY polepsza jego efektywność.

## PODSUMOWANIE

Mechanizmy działania stosowanych na rynku kosmetycznym peptydów są różne. Niemniej jednak wszystkie one prowadzą do polepszenia właściwości starzejącej się skóry, dając dobre rezultaty zarówno w chronologicznym starzeniu się skóry, jak i w fotostarzeniu oraz działają na tzw. zmarszczki mimiczne. Bardzo ważne jest jednak zastosowanie ich w odpowiednich formułach kosmetycznych, tak aby zapewnić maksymalne przenikanie substancji aktywnej przez barierę skórną i dostanie się jej do odpowiedniego miejsca w skórze. Mimo, iż obecnie dostępnych na rynku jest wiele preparatów kosmetycznych zawierających bioaktywne peptydy, np. preparaty stosowane po opalaniu, kremy do pielęgnacji twarzy, ciała czy kremy pod oczy to nadal poszukuje się nowych niskocząsteczkowych peptydów o lepszych właściwościach kosmetyczno-farmakologicznych.

## PODZIĘKOWANIA

Praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego finansowanego przez Politechnikę Gdańską (DS 014668 t.008).

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] D. Wojnowska, H. Junkiewicz-Borowiec, G. Chorodowska, *Post. Dermatol. Alergol.*, 2006, **3**, 149.
- [2] A. Wojas-Pelc, U. Brudnik, *Dermatol. Estet.*, 2003, **1**, 16.
- [3] R. Ghadially, B.E. Brown, S. Sequeira-Martin, *J. Clin. Invest.*, 1995, **95**, 228.
- [4] B. Zegarska, M. Woźniak, *Gerontologia Polska*, 2006, **4**, 153.
- [5] S.P. Lim, P. Abdullah, *Practitioner*, 2004, **248**, 100.
- [6] D.N. Sauder, *Dermatol. Clin.*, 1986, **4**, 447.
- [7] N.A. Fenske, C.W. Lober, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, **15**, 571.
- [8] C. Guinot, D. Malvy, L. Ambroisine, J. Latreille, E. Mauger, M. Tenenhaus, F. Morizot, S. Lopez, I. Le Fur, E. Tschachler, *Arch. Dermatol.*, 2002, **138**, 1454.
- [9] B. Zegarska, W. Placek, *Dermatol. Estet.*, 2001, **3**, 212.
- [10] M. Noszczyk, *Nowa Klin.*, 1994, **9**, 47.
- [11] R. Baran, H. Maibach, *Textbook of cosmetic dermatology*, Martin Dunitz Ltd., London 1998. ISBN: 1-85317-478-5.
- [12] A.V. Benedetto, *Clin. Derm.*, 1998, **16**, 129.
- [13] C. Blanes-Mira, J. Clemente, G. Jodas, A. Gil, G. Fernandez-Ballester, B. Ponsati, L. Gutierrez, E. Perez-Payas, A. Ferrer-Montiel, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2002, **24**, 303.
- [14] M. Molski, *Chemia Piękna*, Wyd. 2. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2009. ISBN: 978-83-01-15714-2.
- [15] A.J. Vartanian, S.H. Dayan, *Facial Plast. Surg.*, 2004, **20**, 11.
- [16] M.P. Lupo, A.L. Cole, *Dermatol. Ther.*, 2007, **20**, 343.
- [17] M. Mruk, *Receptariusz kosmetyczny*, Wyd. I. Kraków, 2004. ISBN 83-920052-1-X.
- [18] F. Gorouhi, H.I. Maibach, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2009, **31**, 327.
- [19] L.P. Rowland, *N. Engl. J. Med.*, 2002, **347**, 382.

- [20] D. Bielec, R. Modrzewska, *Przegl. Epidemiol.*, 2007, **61**, 513.
- [21] D. Kedlaya, Botulinum Toxin, Overview. [online]. eMedicine [dostęp: 2009-10-20]. Dostępny w Internecie: <http://emedicine.medscape.com/article/325451-overview>.
- [22] L. Zhang, T.J. Falla, *Clin. Dermatol.*, 2009, **27**, 485.
- [23] Syn-Ake [online]. Centerchem [dostęp: 2009-10-19]. \ Dostępny w Internecie: <http://www.centerchem.com/PDFs/SYN-AKE Product Description.pdf>.
- [24] Leuphasy1® [online]. Centerchem [dostęp: 2009-10-19]. Dostępny w Internecie: <http://www.centerchem.com/PDFs/Leuphasy1 Tech Lit June 05.pdf>.
- [25] SNAP-8® [online]. Centerchem [dostęp: 2009-10-19]. Dostępny w Internecie: <http://www.centerchem.com/PDFs/SNAP-8 Tech Lit Aug05.pdf>.
- [26] SNAP-8 – peptydy w służbie kosmologii [online]. Biotechnologia.pl [dostęp: 2009-10-19]. Dostępny w Internecie: [http://biotechnologia.pl/info/kosmologia/23\\_aktualnosci/9118\\_snap\\_8\\_peptydy\\_w\\_sluzbie\\_kosmologii\\_.html](http://biotechnologia.pl/info/kosmologia/23_aktualnosci/9118_snap_8_peptydy_w_sluzbie_kosmologii_.html).
- [27] M. Stepulak, Rynek Kosmetyków i Farmaceutyków, 1/ 2007.
- [28] L. Mazurowska, M. Mojski, *J. Cosmet. Sci.*, 2008, **59**, 59.
- [29] L. Pickart, J.H. Freedman, W.J. Loker, J. Peisach, C.M. Perkins, R.E. Stenkamp, B. Weinstein, *Nature*, 1980, **288**, 715.
- [30] L. Mazurowska, M. Mojski, *Talanta*, 2007, **72**, 650.
- [31] Y. Wegrowski, F.X. Maquart, J.P. Borel, *Life Sci.*, 1992, **51**, 1049.
- [32] A.A. Abdulghani, A. Sherr, S. Shirin, G. Solodkina, E. M. Tapia, B. Wolf, A.B.Gottlieb, *Dis. Manag. Clin.*, 1998, **1**, 136.
- [33] Y. Appa, T. Stephens, S. Barkovic, M.B. Finkey, A clinical evaluation of copper-peptide-containing liquid foundation and cream designed for improving skin condition, American Academy of Dermatology 60th Annual Meeting, New Orleans, LA, USA (2002), P66.
- [34] J.J. Leyden, T. Stephens, M.B. Finkey, S. Barkovic, Skin care benefits of copper peptide containing facial cream, American Academy of Dermatology 60th Annual Meeting, New Orleans, LA, USA (2002), P68.
- [35] M. Folvari, S. Attah-Poku, J. Hu, Q. Li, Hughes H, Babiuk Lorne A. Kruger S., *J. Pharm. Sci.*, 1998, **87**, 1203.
- [36] K. Lintner, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 2002, **129**, 1S105.
- [37] L.R. Robinson, N.C. Fitzgerald, D.G. Doughty, N.C. Dawes, C.A. Berge, D.L. Bissett, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 2005, **27**, 155.
- [38] L. Pickart, M.M. Thaler, *Nat. New Biol.*, 1973, **243**, 85.
- [39] D. Counts, E. Hill, M. Turner-Beatty, M. Grotewiel, S. Fosha-Thomas, L. Pickart, *FASEB J.*, 1992, **6**, A1636.
- [40] F.X. Maquart, L. Pickart, M. Laurent, P. Gillery, J.C. Monboisse, J.P. Borel, *FEBS Lett.*, 1988, **238**, 343.
- [41] L. Pickart, Iamin: a human growth factor with mutiple wound-healing properties, [w:] J.R.J. Sorenson, *Biology of Copper Complexes*, Clifton: Humana Press, 1987, s. 273–282.
- [42] A. Simeon, J. Wegrowski, Y. Bontemps, F.X. Maquart, *J. Invest. Dermatol.*, 2000, **115**, 962.
- [43] Syn®-Coll [online]. Lotioncrafter [dostęp: 2009-10-19]. Dostępny w Internecie: [http://www.lotioncrafter.com/reference/tech\\_data\\_syn\\_coll.pdf](http://www.lotioncrafter.com/reference/tech_data_syn_coll.pdf).



**OD BIAŁEK AMYLOIDOGENNYCH  
DO NANOSTRUKTUR TWORZONYCH  
PRZEZ PROSTE PEPTYDY**

**FROM AMYLOIDOGENIC PROTEINES  
TO NANOSTRUCTURES FORMED  
BY SIMPLE PEPTIDES**

**Kamil K. Roźniakowski, Zbigniew J. Kamiński**

*Instytut Chemii Organicznej Politechniki Łódzkiej,  
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź  
email: zbigniew.kaminski@p.lodz.pl*

---

Abstract

Wstęp

1. Amylina – naturalny peptyd ulegający samoorganizacji
  - 1.1. Budowa i fizjologia amyliny
  - 1.2. Dlaczego z amyliny powstaje amyloid?
  - 1.3. Amylina w diabetologii
  - 1.4. Wprowadzenie pochodnej amyliny do terapii
2. Od  $\beta$ -amyloidu do najprostszych sekwencji peptydowych tworzących nanostruktury
  - 2.1.  $\beta$ -Amyloid – podstawowy czynnik choroby Alzheimera
  - 2.2. Rola lipidów błonowych w indukowaniu zmian konformacyjnych w peptydach
3. Oligopeptydy a nanostruktury
4. Badanie procesu tworzenia nanostruktur peptydowych
  - 4.1. Symulacje konformacji monomerów
  - 4.2. Symulacje procesu samoorganizacji
5. Wybrane przykłady wykorzystania nanostruktur peptydowych
  - 5.1. Zastosowania w medycynie
  - 5.2. Biosensory

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---





**prof. dr hab. inż. Zbigniew Kamiński** urodził się w roku 1947 w Łodzi. Studiował chemię na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej. W roku 1976 uzyskał stopień doktora za pracę zatytułowaną „ $\alpha$ -Hydroksymetylowanie aminokwasów i peptydów”, wykonaną pod kierunkiem prof. dr hab. M.T. Leplawego. Odbył staż naukowy na Uniwersytecie w Liverpool, gdzie pod kierunkiem prof. G.W. Kennera brał udział w pracach nad totalną syntezą lizozymu. Przewód habilitacyjny ukończył w 1997 roku. Od roku 2002 piastował stanowisko profesora nadzwyczajnego Politechniki Łódzkiej. Tytuł naukowy profesora otrzymał w roku 2007. Prowadzi badania nad opracowaniem nowej generacji odczynników kondensujących oraz ich zastosowaniem do: syntezy peptydów, modyfikowania struktury białek, do uzyskiwania bibliotek kombinatorycznych sztucznych receptorów i sztucznych enzymów tworzących się jako struktury supramolekularne w procesach samoorganizacji nanowarstw.



**mgr inż. Kamil Krzysztof Roźniakowski** ukończył studia w 2009 roku na Wydziale Chemicznym Politechniki Łódzkiej na kierunku Technologia Chemiczna o specjalności Technologia Organiczna. Obecnie kontynuuje naukę na Studiach Doktoranckich na wydziale Chemicznym PŁ, pod opieką prof. dr hab. Zbigniewa J. Kamińskiego.

## ABSTRACT

Molecular self-assembly offers unique opportunity for the fabrication of novel supramolecular structures and advanced materials. The inspiration for the development of such structures is often resulting from self-assembling modules in biology, as natural systems always form complex structures from relatively simple building blocks [1, 2]. Several studies had demonstrated the versatility of peptide to form well organized assemblies. This includes cyclic peptides designed with alternating D- and L-amino acids, amphiphile peptides, peptide-conjugates and ionic self-complementary peptides. The 37-residue amylin (Fig. 5), also known as islet amyloid polypeptide, forms fibrils that are the main component of amyloid that develops in the pancreas of type 2 diabetes patients. Amylin also *in vitro* readily forms amyloid fibrils that are highly polymorphic under typical experimental conditions [21–33]. The molecular structure of amylin protofilaments in striated ribbons closely resembles the protofilament in amyloid fibrils with a similar morphology formed by the 40-residue beta-amyloid peptide that is associated with Alzheimer's disease [48–54]. But not only amylin is a self-assembling peptide. We can also find another examples in biological proteins and peptides that have the intrinsic ability to self-assemble into elongated solid nanofibrils, which may give rise to amyloid diseases or alternatively, inspire applications ranging from tissue engineering to nanoelectronics (Fig. 4). Proteinaceous fibrils are extensively studied searching for detailed theoretical models explaining the mechanism of formation, morphology and properties of self-assembled structures. Especially intriguing state of protein-like self-assemblies are nanotubes (NTs), defined as an elongated nano-object with a definite inner hole. In contrast to proteinaceous fibrils, nanotubes are much less frequently observed and far less well understood. However, they have attracted research interest as key components for nanotechnology (Fig. 13). The simplest objects prone to self-assembly are aromatic dipeptides diphenylalanine, diphenylglycine, and their simple derivatives form nanotubes or spherical nanometric assemblies. Remarkable flexibilities of peptides fragments in formation of nanostructures recently have been considered important for many applications in various fields including molecular electronics, tissue engineering, and material science [87–92].

Keywords:  $\beta$ -amyloid, amylin, self-assembling, peptide, nanotechnology

Słowa kluczowe:  $\beta$ -amyloid, amyлина, samoorganizacja, peptyd, nanotechnologia

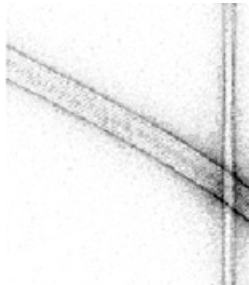
---

---

## WSTĘP

Zjawisko samoorganizowania się można zdefiniować jako spontaniczne łączenie się pojedynczych, „rozrzuconych” elementów w uporządkowaną strukturę, bez ingerencji człowieka. Samoorganizujące się peptydy zyskują coraz większe znaczenie w procesach wytwarzania nowych supramolekularnych struktur wykorzystywanych w nanotechnologii, nanobiotechnologii i nanomedycynie. Peptydy służą jako znakomite elementy budulcowe w nanobiotechnologii ze względu na łatwość ich syntezy, niewielkie rozmiary i względną stabilność chemiczną, biokompatybilność i łatwą modyfikowalność nawet we względnie złożonych strukturach [1]. Właściwości samoorganizacji peptydów zostały wykorzystane do tworzenia zróżnicowanych struktur w postaci nanorurek, nanosfer, nanowłókien, nanotaśm i hydrożeli [1, 2]. Z drugiej strony postęp w naukach biologicznych i medycznych dostarczył wielu dowodów wskazujących na zdecydowanie patogenne skutki wielu procesów samoorganizacji zachodzących z udziałem białek i peptydów.

Wykazano, że w naturalnie występujących białkach oraz peptydach znaleźć można krótkie sekwencje amyloidogenne, których obecność świadczyć może o skłonności peptydów lub białek, w których są one obecne, do tworzenia struktur odpowiedzialnych za rozwój procesów patologicznych.

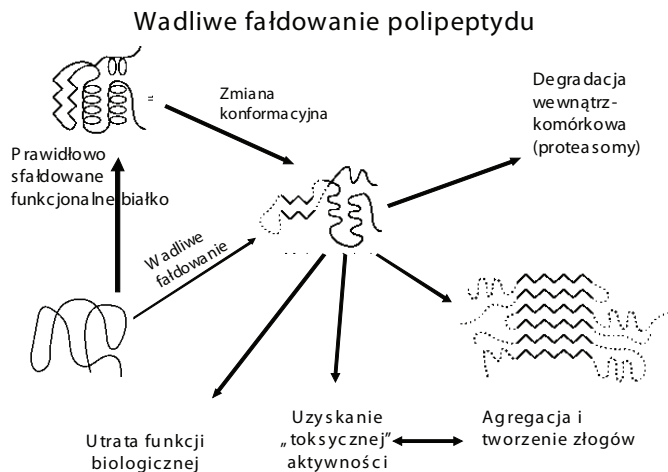
Białko (peptyd)	Sekwencja	Struktura
polipeptyd amyloidoigenny w wysepkach Largenhansa	NFGAI NFLVH	
$\beta$ -amyloid	KLVSFFAE	
kalcytonina	DFNK	

Rysunek 1. Sekwencje naturalnie występujących peptydów lub białek mogących tworzyć włókna amyloidogenne. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [3]

Figure 1. Sequences of naturally occurring peptides or proteins which may create amyloidogenic fiber. Reprinted with permission from G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, 25, 211. Copyright 2010 Elsevier.

W naturze samoorganizacja peptydów związana jest z tworzeniem nieprawidłowo sfałdowanego białka lub zmiany konformacji z prawidłowej na nieprawidłową. Skutkiem takich zmian jest tworzenie się złożeń w samorzutnym procesie prowadzącym do agregacji i powstawania oligomerów i nierozpuszczalnych włókien, które uważane są za oznakę i przyczynę wielu chorób [4]. Cechą wspólną białek amyloidogennych jest niestabilność konformacyjna (wynik mutacji, modyfi-

kacji, zmian pH) oraz tendencja do agregacji skorelowana ze wzrostem stężenia białka.



Schemat 1. Wadliwe fałdowanie polipeptydu

Scheme 1. Defective polypeptide folding

Klasyczny amyloid to złogi pozakomórkowe. Bardzo podobne struktury występują też wewnątrzkomórkowo i nazywane są również amyloidami. W pewnych stanach chorobowych mogą powstawać też złogi o nieuporządkowanej strukturze (amorficzne), np. *LCDD-ligt chain deposition disease*. podobne struktury amyloidów tworzone są przez bardzo różne białka. Wspólną cechą jest obecność

- długich nierozgałęzionych włókien (ME),
- $\beta$ -kartka jako dominujący element struktury drugorzędowej,
- nierozpuszczalność,
- odporność na trawienie proteazami.



Rysunek 2. Struktura amyloidu

Figure 2. The structure of amyloid

**Amyloidoza**, inaczej **skrobiawica** lub betafibryloza jest schorzeniem polegającym na pozakomórkowym odkładaniu złogów białkowych o budowie nierozgałęzionej i konformacji  $\beta$ -kartki [5].

Skrobiawica wywołuje objawy stosownie do miejsca odkładania i ilości patologicznego białka [6]:

- w nerkach: zespół nerczycowy, białkomocz, niewydolność nerek,
- w sercu: źle rokującą niewydolność serca i zaburzenia przewodzenia prowadzące do rozwoju arytmii,
- w obwodowym układzie nerwowym: neuropatie i polineuropatie,
- w mózgu chorobę Alzheimera, Creutzfeldta-Jacoba i inne,
- w języku, wątrobie, śledzionie odpowiednio makroglosję, hepatomegalię, splenomegalię, rzadziej inne zespoły

Ze względu na rodzaj białka dzielimy ją na:

- Amyloidozę pierwotną, związaną z gromadzeniem białka AL (łańcuchy lekkie immunoglobulin. Może występować także w szpiczaku.
- Amyloidozę wtórną ze złogami białka SAA, może do niej dochodzić w przewlekłych chorobach zapalnych i niezapalnych, w chłoniakach a także w niektórych zaburzeniach uwarunkowanych genetycznie.
- Amyloidozę dializacyjną, po kilkunastu latach dializ  $\beta_2$  mikroglobulina gromadzi się najczęściej w okolicy nadgarstka.
- Amyloidozę wrodzoną typu ATTR lub związaną z gelsoliną, także inne, rzadkie amyloidozy.

Tabela 1. Przykłady amyloidoz  
Table 1. Examples of amyloidosis

Białko amyloidowe/Prekursor	Schorzenie
$A\beta$ /APP (Amyloid precursor protein)	Choroba Alzheimera
PrP <sup>sc</sup> /Białko prionowe	Encefalopatie gąbczaste, np. choroba Creutzfeldta-Jacoba
$\beta$ -2-Mikroglobulina	Systemowa amyloidoza związana z długotrwałą hemodializą
$\alpha$ 1-Inhibitor proteinaz (forma Z)	Marskość wątroby, rozedma płuc
Dysmutaza ponadtlenkowa	Stwardnienie zanikowe boczne
Łańcuch lekki immunoglobulin	Systemowa amyloidoza związana ze szpiczakiem mnogim
Transtyretyna	Rodzinna polineuropatia amyloidowa
$\alpha$ -Synukleina	Choroba Parkinsona
Amylina	Cukrzyca typu I i II
Huntingtyna	Choroba Huntingtona
Lizozym	Amyloid w nerkach, wątrobie, śledzionie; dziedziczna choroba spowodowana mutacją genu kodującego lizozym

Jednakże, zdolność do tworzenia agregatów amyloidowych nie ogranicza się wyłącznie do białek odpowiedzialnych za rozwój różnych chorób [7]. Duża liczba niechorobotwórczych polipeptydów przyjmuje również postać włókien w odpowiednim rozpuszczalniku, temperaturze i pH [8]. Pomimo różnorodności sekwencji, wiele białek i peptydów łączy się we wspólne  $\beta$ -struktury i daje w rezultacie włókna wykazujące podobieństwo ultrastrukturalne i biofizyczne.

Powstawanie złogów  $\beta$ -amyloidowych jest również przyczyną wielu chorób neurodegeneracyjnych, które rozwijają się pod wpływem prionów (ang. *Proteinaceous Infectious Particle*, PrP) [9]. Do chorób prionowych należą [10]: choroba Curu, choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba Gerstmann-Sträussler-Scheinker'a (GSS) oraz śmiertelna dziedziczna bezsenność (ang. *Fatal Familial Insomnia*, FFI). Białko PrP występuje w postaci dwóch izoform: PrP<sup>c</sup> komórkowej (prawidłowa) oraz PrP<sup>Sc</sup> – izoforma „scrapie” (infekcyjna). Stwierdzono, że izoformy PrP różnią się między sobą tylko strukturą przestrzenną. PrP<sup>c</sup> tworzy trzy  $\alpha$  helisy i dwie krótkie przeciwrównoległe struktury  $\beta$ -kartki, PrP<sup>Sc</sup> charakteryzuje się obecnością rozbudowanej, w porównaniu do struktury PrP<sup>c</sup>, struktury  $\beta$ -kartki oraz mniejszą zawartością  $\alpha$ -helis.

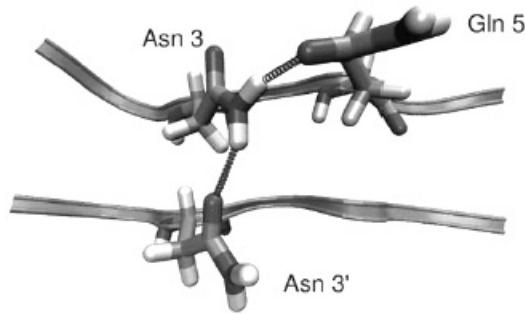
Mechanizm tworzenia PrP<sup>Sc</sup> nie jest do końca poznany, jednak rozważane są trzy możliwe hipotezy [11]:

- 1) model polimeryzacji (tworzenie się ziaren – ośrodków agregacji powodujących zmianę konformacji kolejnych cząsteczek PrP<sup>c</sup>)
- 2) hipoteza szablon – pomocnik (*template-assistance*) / hipoteza heterodimerów (PrP<sup>c</sup> wiąże się z PrP<sup>Sc</sup> lub nieprawidłowo sfałdowaną PrP\* (heterodimer), zostaje przekształcone do PrP<sup>Sc</sup> – powstaje homodimer, który się rozłącza, aby utworzyć kolejne heterodimery)
- 3) model pośredni (nieco zmienione cząsteczki tworzą niestabilną formę przejściową, która jest następnie stabilizowana poprzez interakcje międzycząsteczkowe).

Białka prionowe występują również w grzybach, np. w drożdżach piekarniczych *Saccharomyces cerevisiae*, które są szeroko wykorzystywane w przemyśle spożywczym. Należy jednak dodać, że priony drożdżowe nie mają żadnego związku z prionami występującymi u ssaków i nie powodują żadnych chorób. Nazwa ta nawiązuje jedynie do ich wspólnej cechy, jaką jest możliwość przyjmowania dwóch różnych konformacji bez zmiany sekwencji aminokwasowej oraz odkładanie się, w pewnych warunkach, w postaci złogów  $\beta$ -amyloidowych. Oczywiście priony drożdżowe nie pozostają obojętne dla komórki i powodują rozmaite zmiany fenotypu, ale tylko u drożdży.

Jednym z poznanych prionów drożdżowych jest czynnik [PSI<sup>+</sup>] [12]. Intensywne badania wykazały, że dla czynnika [PSI<sup>+</sup>] istotną rolę odgrywa białko Sup35 [13] będące składnikiem złożonego kompleksu uwalniającego rybosom [14]. Gdy białko Sup35 nie jest w stanie działać poprawnie, kompleks ten nie może w odpowiednim momencie odłączyć rybosomu od mRNA, co skutkuje powstawaniem wydłużonego łańcucha polipeptydowego.

Eisenberg i współpracownicy [15] wskazali fragment białka Sup35 odpowiedzialny za tworzenie złogów  $\beta$ -amyloidowych. Fragment ten nazwany został domeną determinującą właściwości prionowe (PrD) i obejmuje on aminokwasy od 1 do 123. We fragmencie tym zidentyfikowano heptapeptyd GNNQQNY jako najmniejszy motyw strukturalny odpowiedzialny za zmianę konformacji białka i prowadzący do powstawania złogów  $\beta$ -amyloidowych. W licznych badaniach dotyczących chorób neurodegeneracyjnych (choroba Huntingtona) stwierdzono w złogach  $\beta$ -amyloidowych obecność regionów bogatych w reszty asparaginy i glutaminy [16]. Perutz i współpracownicy [17] postawili nawet hipotezę, że łańcuchy peptydowe zbudowane z poli-(Gln) lub poli-(Asn) działają jak „polarny zamek” (*polar zippers*), które stabilizują złogi  $\beta$ -amyloidowe tworząc wiązania wodorowe pomiędzy łańcuchami peptydowymi oraz polarnymi grupami w łańcuchach bocznych. Przykładowo, w omawianym heptapeptydzie GNNQQNY wykazano, że reszty asparaginy w pozycji 2, 3 i 6 biorą udział w tworzeniu międzyłańcuchowych wiązań wodorowych struktur  $\beta$ -amyloidu (Rys. 3) [18].



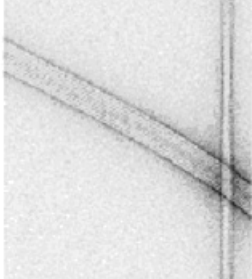
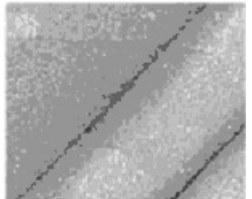
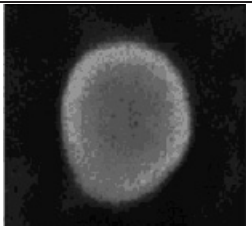
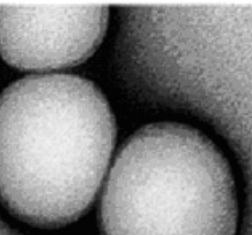
Rysunek 3. Między- i wewnątrzłańcuchowe wiązania wodorowe tworzone przez resztę asparaginy w pozycji 3. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [18]

Figure 3. Inter- and intra chain hydrogen bonds formed by the rest of asparagine in position 3. Reprinted with permission from *J. Lipfert, J. Franklin, F. Wu, S. Doniach, J. Mol. Biol., 2005, 349, 648*. Copyright 2005 Elsevier.

Wykazano ponadto, że reszty glutaminy w pozycji 4 i 5 odpowiedzialne są za tworzenie dodatkowych wiązań wodorowych w obrębie jednego łańcucha peptydowego.

Badania struktury depozytów przeprowadzone z użyciem mikroskopu elektroнового i mikroskopu sił atomowych (AFM) wykazały istnienie włókien o średnicy 7–10 nm i długości kilku mikrometrów. Intrygującym okazało się stwierdzenie, że również krótkie peptydy (penta- lub tetrapeptydy) mogą tworzyć typowe włókna z kanonicznymi cechami włókien [19] amyloidowych. Nagromadzenia włóknowe występują oczywiście w nanoskali, a badania ich właściwości i mechanizmy ich powstawania mogą być użyteczne dla wyjaśnienia mechanizmu nieprawidłowego fałdowania białek prowadzącego do powstania złogów. Prowadzone prace wykazały, że proces samoorganizacji peptydów może mieć bardziej powszechny prze-

bieg i zachodzić nawet przy udziale stosunkowo prostych substratów peptydowych. Inspiracje te stanowią zachętę dla rozwoju racjonalnie zaprojektowanych nanostruktur z potencjalnym zastosowaniem w biotechnologii i innych dziedzinach, począwszy od inżynierii materiałowej poprzez inżynierię tkankową, elektronikę aż do medycyny molekularnej.

Sekwencje peptydowe ulegające samoorganizacji	Nanostruktura
almyloidogenne STVIIIE $\{P\}_1-\{PKRHW\}_2-[VLSWFNQ]_3-[ILTYWFN]_4-[FIY]_5-\{PKRH\}_5$	
$H_2N-D-Phe-D-Phe-OH$ $H_2N-L-Phe-L-Phe-OH$	
$H_2N-Cys-Phe-Phe-OH$	
$H_2N-Phg-Phg-OH$	

Rysunek 4. Sekwencje peptydowe i tworzone przez nie nanostruktury. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [3]

Figure 4. Peptide sequences and created by them nanostructures. Reprinted with permission from G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, 25, 211. Copyright 2007 Elsevier



Biorąc pod uwagę znaczenie procesu samoorganizowania się peptydów w medycynie jak i dla rozwoju nauki i technologii, podejmowany jest ogromny wysiłek nad zaprojektowaniem, zsyntetyzowaniem nowych struktur oraz ich zastosowaniem i poznaniem szczegółowych mechanizmów, za pomocą, których peptydy samoorganizują się tworząc nanostruktury [20]. Zrozumienie fizykochemicznych podstaw zjawiska samoorganizowania się peptydów jest podstawowym krokiem do racjonalnego projektowania nowych nanostruktur jak i nowych leków łagodzących lub eliminujących niepożądane skutki procesów samoorganizacji. Można oczekiwać, że połączenie wiedzy z obu tych obszarów badawczych poprawi nasze zrozumienie zasad rządzących samoorganizacją systemów peptydowych, prowadząc ostatecznie do racjonalnego projektowania i kontrolowania nanostruktur peptydowych.

W niniejszym opracowaniu omówione zostaną tylko wybrane amyloidogenne peptydy odpowiedzialne za powstawanie i rozwój stanów chorobowych oraz badania nad mechanizmem samoorganizacji syntetycznych krótkich peptydów.

## 1. AMYLINA – NATURALNY PEPTYD ULEGAJĄCY SAMOORGANIZACJI

### 1.1. BUDOWA I FIZJOLOGIA AMYLINY

Już około 100 lat temu stwierdzono w trzustce obecność substancji, określonej jako „amyloid”. Jednak dopiero w roku 1987 Garth Cooper opisał amylinę [21, 22], hormon produkowany przez ziarnistości komórek  $\beta$  wysp Langerhansa trzustki wraz z insuliną i peptydem C. Sekrecja amyliny stymulowana jest przez składniki pożywienia takie jak glukoza i arginina. W niewielkich ilościach amyliną syntetyzowana jest również w żołądku oraz w zwojach tylnych rdzenia kręgowego.



Rysunek 5. Sekwencja aminokwasowa amyliny

Figure 5. Amino acid sequence of amylin

Amylina otrzymywana jest na drodze hydrolizy 89 aminokwasowej cząsteczki prekursorowej – proamyliny, której gen zlokalizowany jest na chromosomie 12 [23]. Z proamyliny powstaje 67-aminokwasowy peptyd (pro-IAPP) (*Proislet Amyloid Polypeptide*), który ulega dalszym przemianom pod działaniem konwertaz PC1/3 i PC2 [24] (przekształcających proinsulinę do insuliny) do finalnej struktury 37 aminokwasowej.

W stosunku do insuliny amyliną pełni rolę uzupełniającą i wspomagającą regulację gospodarki węglowodanowej organizmu [25]. Powoduje ona zahamowanie poposiłkowego wydzielania glukagonu z komórek  $\alpha$ -trzustki, spowolnienie opróż-

niania wypełnionego pokarmem żołądka i w związku z tym opóźnianie transportu zawartej w pokarmie glukozy do jelit i jej wchłaniania [26]. Amylina nie hamuje jednak wydzielania glukagonu podczas hipoglikemii wywołanej insuliną.

## 1.2. DLACZEGO Z AMYLINY POWSTAJE AMYLOID?

Wszystkie ssaki wytwarzają amylinę wykazującą 80% homologię w sekwencji aminokwasowej. Jednakże tylko u ludzi, innych naczelnych oraz kotów amyliną przekształca się w amyloid. Aby amyliną miała właściwości amyloidogenne, jej łańcuch musi przyjmować strukturę  $\beta$ -kardki, za co odpowiedzialne są trzy regiony: 20–29, 8–20 i 30–37 (Rys. 5). Uważa się, że fragment 20–29 decyduje o możliwości zmian konformacyjnych prowadzących do struktury  $\beta$ -kardki [27]. Nasuwa się pytanie, dlaczego tylko w szczególnych sytuacjach amyliną odkłada się w postaci nierozpuszczalnego amyloidu powodując rozwój choroby? Uważa się, że do wystąpienia zjawiska przyczynia się wiele czynników. Za warunek zainicjowania amyloidogenezy uznawane są zaburzenia funkcjonowania komórek  $\beta$  trzustki na długo poprzedzające wystąpienie cukrzycy typu II, a nawet pojawienie się nietolerancji glukozy [24, 25, 27]. Czynniki sprzyjającymi amyloidogenezie mogą być nieprawidłowości występujące na zewnątrz komórki  $\beta$  takie jak zbyt wysokie pH lub zbyt niski poziom wapnia [27]. W źle funkcjonującej komórce  $\beta$  mechanizmy przekształcające pro-IAPP do IAPP (*Islet Amyloid Polypeptide*) mogą zawodzić i gromadzący się w nadmiarze pro-IAPP, nie jest przekształcany do amyliny lecz odkłada się w postaci amyloidu [27]. Stany związane z opornością tkanek obwodowych na insulinę, jak otyłość czy ciąża, wiążą się ze zwiększonym poziomem amyliny w organizmie, ale niekoniecznie przyczyniają się do powstawania złogów amyloidu [25]. Obecność amyloidu stwierdzono w trzustce osób starszych, które nie chorowały jeszcze na cukrzycę, ale miały poposiłkowe hiperglikemie [27]. Prawdopodobnie spowodowane jest to zaburzeniami w funkcjonowaniu komórek  $\beta$  trzustki u osób starszych [27]. Niedobór insulizyny (enzym rozkładający insulinę, ale również IAPP), hiperglikemia, podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych w organizmie oraz produkty glikacji powstające w stresie oksydacyjnym, posiadają także działanie amyloidogenne [27]. Pierwsze etapy tworzenia amyloidu zachodzą wewnątrz komórki  $\beta$  trzustki. Powstający amyloid jest dla komórki toksyczny i doprowadza do jej śmierci na drodze apoptozy [27].

Łańcuchy amyliny układające się w oligomery tworzą również nierozpuszczalne złogi amyloidu pozakomórkowego. Ich cytotoksyczność jest niewielka w stosunku do amyloidu powstałego we wstępnych etapach. Złogi te pełnią funkcje wypełniacza po obumarłych komórkach  $\beta$  wysepek Langerhansa [24, 27].

### 1.3. AMYLINA W DIABETOLOGII

Cukrzyca obejmuje wiele zaburzeń metabolicznych o różnorodnej etiologii, charakteryzujących się przewlekłą hiperglikemią i nieprawidłową przemianą węglowodanów, tłuszczów i białek. Cukrzyca typu I i II stanowi ponad 90% przypadków cukrzycy. Na regulację stężenia glukozy w osoczu krwi wpływa wiele hormonów, których wydzielanie podlega regulacji metabolicznej, nerwowej oraz hormonalnej [28].

Obecnie uważa się, że głównymi hormonami regulującymi stężenie glukozy są: insulina, amylna, glukagon, glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), glukozozależny peptyd insulinotropowy (GIP), adrenalina, kortyzol i hormon wzrostu. GLP-1 i GIP występują w komórkach L jelita cienkiego i nazywane są hormonami inkretynowymi. Działają one pobudzająco na wydzielanie insuliny i amyliny powodując, że wyrzut obydwu hormonów z ziarnistości wewnątrzwydzielniczych komórek  $\beta$  wysp Langerhansa trzustki po posiłku rozpoczyna się jeszcze przed wzrostem stężenia glukozy i aminokwasów we krwi [27, 28].

Ogólnie zależności w pobudzaniu i hamowaniu wydzielania insuliny oraz amyliny są następujące:

- pobudzająco na wydzielanie insuliny i amyliny z komórek  $\beta$  działają: glukagon, hormony jelitowe: GIP, GLP-1, gastryna, cholecystokinina, sekretyna, wazoaktywny peptyd jelitowy – VIP
- hamująco na wydzielanie insuliny działają: insulina, amylna, katecholaminy, hormon wzrostu i kortyzol, a także: somatostatyna, pankreastatyna, kalcytoniny (CGRP), czynnik wzrostu IGF-1.

Cukrzyca typu I charakteryzuje się bezwzględny niedoborem insuliny i amyliny [24, 27, 28] związanym ze zniszczeniem komórek  $\beta$  przez toczący się proces autoimmunologiczny. W cukrzycy typu II, oprócz zwiększonej insulinooporności tkanek obwodowych, istnieje zaburzone i niewystarczające wydzielanie insuliny oraz amyliny [27]. W badaniach autopsyjnych u osób z cukrzycą typu II stwierdzono w ponad 90% przypadków obecność nierozpuszczalnych złogów amyloidu w wyspach Langerhansa trzustki. Wykazano korelację pomiędzy wielkością złogów amyloidu a zaawansowaniem choroby [27]. Ponadto, wielkość złogów amyloidu korelowała z wielkością ubytku masy komórek  $\beta$  [24, 27]. W związku z tym zależność pomiędzy odkładaniem się amyloidu w trzustce a jego toksycznym wpływem na komórki  $\beta$  i w dalszym efekcie rozwojem cukrzycy typu II wydaje się być bezsporna. Aby doszło do samoorganizacji się amyliny w amyloid, musi być ona produkowana i wydzielana przez komórki  $\beta$  w nadmiernych ilościach lub muszą zadziałać inne czynniki sprzyjające powstawaniu amyloidu.

W chwili obecnej ciągle nie wiadome jest:

- Dlaczego amylna może być produkowana w nadmiernej ilości?
- Czy jest ona wydzielana w nadmiernych ilościach wraz z insuliną w przypadku insulinooporności u osób otyłych i mało aktywnych fizycznie, będąc przyczyną uszkodzenia komórek  $\beta$ ?

- Czy problem związany jest z mutacją genu prekursora amyliny, czy wynika z defektu komórek  $\beta$ , lub nieefektywności procesu przekształcania pro-IAPP (*Proislet Amyloid Polypeptide*) do właściwej postaci IAPP (*Islet amyloid polypeptide*)?

Odkrycie przyczyny odkładania się nadmiernej ilości amyliny w postaci złogów amyloidu może stanowić ważny krok do wykrycia czynników hamujących ten proces, a w przyszłości być może do wyeliminowania cukrzycy typu II, stanowiącej wciąż ogromny problem społeczny [27]. Z pewnością droga do osiągnięcia tego celu jest jeszcze daleka.

#### 1.4. WPROWADZENIE POCHODNEJ AMYLINY DO TERAPII

Udział amyliny w regulacji homeostazy glikemii stanowił punkt wyjścia do podjęcia prób jej zastosowania w leczeniu cukrzycy jako leczenia wspomagającego. W 2005 został wprowadzony do leczenia cukrzycy syntetyczny analog amyliny o nazwie **Pramlintydyna** (ang. *Symlin – Amylin Pharmaceuticals*) o strukturze przedstawionej poniżej [26].



Rysunek 6. Struktura Pramlintydyny

Figure 6. Pramlintydyn's structure

Pramlintydyna stosowana jest u chorych na cukrzycę typu I i typu II leczonych nieskutecznie insuliną. Poprawia stopień kontroli metabolicznej, wpływa na obniżenie poposiłkowej glikemii między innymi poprzez wpływ na stymulowaną aminokwasami sekrecję glukagonu, a także poprzez spowalnianie wchłaniania glukozy z przewodu pokarmowego [29–35]. Intensywna insulinoterapia i utrzymywanie stanu prawie-normoglikemii u chorych z cukrzycą typu I wiąże się często z występowaniem stanów hipoglikemicznych, a także przyrostem masy ciała. Terapia insulinowa wpływa supresyjnie na sekrecję glukagonu a tym samym zmniejsza endogenną produkcję glukozy. Włączenie Pramlintydyny do leczenia wspomagającego ułatwia unikanie tych zagrożeń. Połączenie w terapii insuliny z Pramlintydyną pozwala na bardziej fizjologiczne leczenie cukrzycy [27, 28]. Niektórzy autorzy uważają wprawdzie, że Pramlintydyna w połączeniu z insuliną wpływa na poprawę kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą, lecz zwiększa ryzyko występowania hipoglikemii i jej stosowanie musi być bardzo starannie monitorowane [29–31]. Kruger i Gloster [32–35] zwracają uwagę na korzystne działanie Pramlintydyny w regulacji napływu glukozy do krwi, zarówno na drodze hamowania sekrecji glukagonu w okresie okołoposiłkowym jak i poprzez wpływ na motorykę przewodu pokarmowego. Autorzy uważają, że stosowanie Pramlintydyny jako leczenia wspomagającego insulinotera-

pię, zarówno w cukrzycy typu I jak i typu II, wpływa na obniżenie poziomu hemoglobiny glikozylowanej, a nie zwiększa ryzyka występowania hipoglikemii.

Suplementacja amyliną u chorych z cukrzycą typu II, pozwala na opanowanie poposiłkowej hiperglikemii. Amylina bowiem nie tylko bierze udział w supresji sekrecji glukagonu, ale również hamuje absorpcję glukozy z jelit. Innym działaniem nowego leku wynikającym z właściwości samej amyliny jest nasilanie odczucia sytości i w związku z tym spożywanie mniejszej ilości pokarmów, prowadząc do utraty masy ciała [25, 36]. Otwiera to drogę do zastosowania amyliny w leczeniu otyłości. U osób otyłych stwierdza się zwykle hiperamylinemię, często również hiperglikemię i zwiększoną sekrecję kortykosteroidów. Tej hiperamylinemii towarzyszy zwiększona oporność na jej działanie. Amylina może prowadzić do przełamania tej oporności i jak wykazują badania podawanie amyliny u osób otyłych może prowadzić zarówno do normalizacji glikemii jak i do obniżenia masy ciała [37]. Poza wpływem na metabolizm węglowodanów i homeostazę glukozy amyлина wykazuje również inne działania, w tym wpływa na procesy metaboliczne w tkance kostnej. Hamuje aktywność osteoklastów pozwalając na normalny proces odbudowy kości, czyli resorpcji osteocytów przez osteoklasty, a następnie odbudowanie nowej tkanki przez osteoblasty. Znalazła, więc zastosowanie w leczeniu osteoporozy, także u osób z cukrzycą typu I.

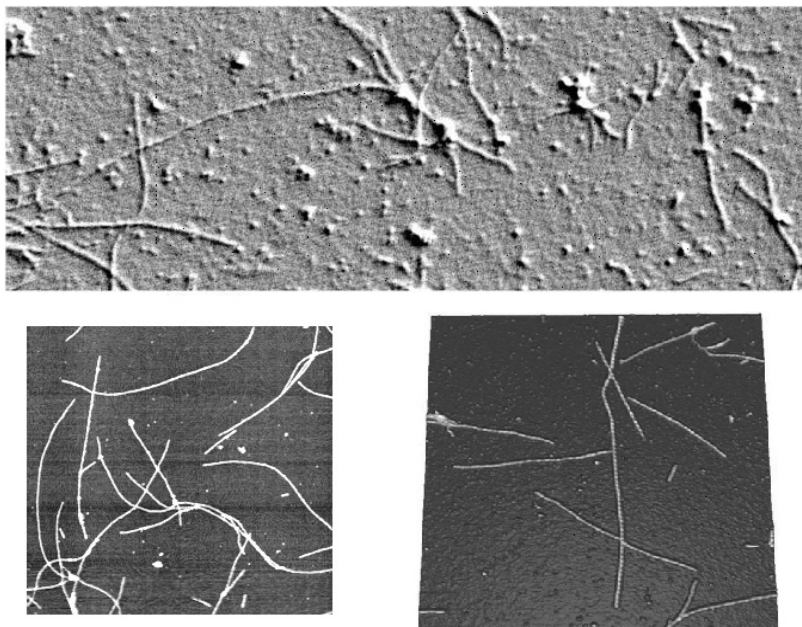
Nie bez znaczenia w podejmowaniu prób terapeutycznego zastosowania analogu amyliny u chorych na cukrzycę jest jej wpływ na lipidogram wyrażający się poprawą wskaźnika LDL/HDL cholesterolu, co sugeruje udział amyliny w redukcji ryzyka choroby wieńcowej u chorych na cukrzycę [38].

Z drugiej jednak strony u chorych na nefropatię cukrzycową częściej występują złogi amyliny w nerkach. Ich odkładaniu się towarzyszy nasilenie ciężkości choroby. Aby zapobiegać odkładaniu się amyliny, a tym samym ochronić nerki przed uszkodzeniem niezbędne jest zachowanie pełnej kontroli metabolicznej oraz zmniejszenie insulinooporności [39].

Być może amyлина jest brakującym ogniwem w leczeniu cukrzycy i wszędzie tam, gdzie pacjent zmuszony jest przyjmować egzogenną insulinę jako leczenie podstawowe, uzupełnienie terapii u chorych metabolicznie niewyrównanych amyliną, pozwoli osiągnąć takie poziomy glikemii, które zabezpieczą organizm przed rozwojem mikro- i makroangiopatii, a przynajmniej opóźnią wystąpienie tych powikłań cukrzycy [28, 39].

## 2. OD $\beta$ -AMYLOIDU DO NAJPROSTSZYCH SEKWENCJI PEPTYDOWYCH TWORZĄCYCH NANOSTRUKTURY

$\beta$ -Amyloid jest najszerzej znanym przykładem białka samoorganizującego się we włókniste uporządkowane nanostruktury.



Rysunek 7. Zdjęcia z mikroskopu elektronowego samoorganizujących się struktur peptydowych włókna  $\beta$ -amyloidu. Obraz ma  $5 \times 5 \mu\text{m}$ . Rozdzielczość w pionie 10 nm. Metoda bezkontaktowa. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [43]

Figure 7. Electron microscopy photos of the self-organized structures of peptide  $\beta$ -amyloid fibers. Image is  $5 \times 5 \mu\text{m}$ . Vertical resolution 10 nm. Non-contact method. Reprinted with permission from C.M. Dobson, *Trends Biochem. Sci.*, 1999, 24, 329. Copyright 1999 Elsevier

Nagromadzenie włókien amyloidowych jest wspólną cechą wielu niepowiązanych ze sobą chorób w tym choroby Alzheimera, cukrzycy typu II i chorób prionowych [40]. Wszystkie te choroby charakteryzują się przemianą rozpuszczalnych białek w zagregowane włókniste depozyty w różnych narządach i tkankach. Oprócz wymienionych powyżej chorób stwierdzono obecność depozytu amyloidu aortowego występującego praktycznie u wszystkich osób w wieku powyżej 60 lat, którego medyczne konsekwencje nie są jeszcze znane [41]. Pomimo tego, że białka tworzące amyloid nie wykazują wyraźnej homologii w sekwencji, tworzone włókniste struktury mają bardzo podobne właściwości fizykochemiczne i ultrastrukturalne [42, 43]. To stwierdzenie sugeruje, że włókna amyloidu mogą mieć uniwersalną postać dla struktur zagregowanych białek [43, 44]. Pomimo wielkiego znaczenia medycznego, jaki ma proces tworzenia włókien amyloidowych, dokładny mechanizm, który prowadzi do samoorganizowania polipeptydów w uporządkowane włókna nie jest w pełni zrozumiały. Motywacja, aby znaleźć minimalny fragment amyloidogeny stanowiła zachętę do podjęcia szeroko prowadzonych badań.

## 2.1. $\beta$ -AMYLOID – PODSTAWOWY CZYNNIK CHOROBY ALZHEIMERA

Głównym peptydem wchodzącym w skład złożeń amyloidowych, powodujących chorobę Alzheimera jest  $\beta$ -amyloid, składający się z 39 do 43 aminokwasów.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40  
D A E F R H D S G Y E V H H Q K L V F F A E D V G S N K G A I I G L M V G G V V

Rysunek 8. Sekwencja aminokwasowa  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$  1–40)

Figure 8. Amino acid's sequence of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$  1–40)

Dokładny mechanizm tworzenia przez  $\beta$ -amyloid złożeń pozostaje ciągle nieznanym. Zrozumienie mechanizmu samoorganizacji  $\beta$ -amyloidu ( $A\beta$ ) na poziomie molekularnym jest więc bardzo istotne. Uważa się, że oligomeryczne i protofibrilarnie struktury  $A\beta$  są główną przyczyną neuropatologicznych zmian [45, 46] ponieważ u osób zdrowych wytwarzanie  $A\beta$  z białka prekursorowego (ang. *Amyloid Precursor Protein*, APP) nie powoduje żadnych niekorzystnych zmian. Obserwacja ta nasuwa pytanie, jakie zmiany zachodzą w samej syntezie oraz błonowym środowisku, że powodują one przekształcenie  $A\beta$  w toksyczny czynnik odpowiedzialny (lub współodpowiedzialny) za chorobę Alzheimera. Wiadomo, że u osób zdrowych część  $A\beta$  jest uwalniana i stale usuwana w postaci monomerów, podczas gdy inna frakcja peptydów  $\beta$ -amyloidowych pozostaje w formie związanej z błoną komórkową, zaś otaczające lipidy uniemożliwiają ich agregację. Wiele badań wskazuje, że lipidy błon neuronalnych wywierają inicjujący i wzmacniający wpływ na przemianę  $A\beta$  w toksyczne oligomery [47–49]. Biorąc pod uwagę fakt, że obserwuje się wiele zmian w składzie lipidowym błon komórek mózgu osób z rozpoznaną chorobą Alzheimera [50, 51], interakcja między  $A\beta$  a błonami komórkowymi może być kluczowym etapem inicjującym rozwój choroby. Możliwy mechanizm toksycznego działania peptydów  $A\beta$  może polegać na zaburzeniu fizjologicznych właściwości błon [40, 41] i uruchomieniu przez mechanizmy błonowe apoptozy w neuronach oraz peroksydacji lipidów błonowych i/lub tworzeniu kanałów przepuszczających jony wapnia [52]. Szczególną rolę przypisuje się fosfolipidom anionowym takim jak fosfatydyloseryna, fosfatydyloinozytol, fosfatydyloglicerol, kwas fosfatydowy, a także innym składnikom błon, takim jak gangliozydy lub cholesterol, oraz strukturom nazywanym błonowymi tratwami lipidowymi [52, 53]. Obecnie nie jest znany mechanizm kontrolujący cząsteczki  $A\beta$  związane z lipidami, który powoduje, że albo są one chronione przez otoczenie lipidowe, albo gromadzone w postaci toksycznych fibryl o strukturze  $\beta$ -kartki. Według Bokvista i współpracowników [54] transbłonowa lokalizacja amfipatycznego peptydu  $A\beta$  może zabezpieczyć go przed agregacją w toksyczne protofibrille dzięki lipidom otaczającym monomery  $A\beta$ . Uwolnienie peptydu  $A\beta$  (1–40) jako rozpuszczalnego monomeru, przyspiesza jego łączenie się w toksyczne agregaty, powstające w wyniku kontaktu ze swoistą (prawdopodobnie zmienioną patologicznie) powierzchnią błony. Badania dowiodły także, że fosfolipidy kwaśne mogą umożliwiać zakotwiczenie się  $A\beta$  (1–40) w błonie

przez transbłonowe ulokowanie jego C-końca. Jest to możliwe dzięki natywnej, helikalnej strukturze peptydu. Z drugiej strony, te same składniki lipidowe indukują przyspieszoną agregację peptydów  $A\beta$  w wyniku bezpośredniej interakcji z powierzchnią błony [54]. W obu przypadkach hydrofobowe i elektrostatyczne oddziaływania odgrywają ważną rolę w funkcjonalnej organizacji tych dwóch różnych typów kompleksów peptydów  $A\beta$  z błoną komórkową. Wydaje się, że powstawanie agregatów peptydu  $A\beta$  może być indukowane przez wysoki, amyloidogenny potencjał hydrofobowej, C-końcowej domeny peptydu. Jej właściwości są odpowiedzialne za przejście z nietoksycznej, rozpuszczalnej struktury peptydowej o formie globularnej do nierozpuszczalnej, polimerycznej formy fibrylarniej o strukturze  $\beta$ . Hydrofobowość C-końca powinna uniemożliwiać jego wnikięcie w błonę z powodu sił odpychających pojawiających się w hydrofilowym obszarze przybłonowym. Wyniki wielu badań jednak wskazują, że peptyd  $A\beta$  może wnikać w dwuwarstwę lipidową pod wpływem wielu czynników, np.: pH, jonów metali, zmian składu chemicznego błony, itp. W świetle badań wydaje się, że istnieją dwa, zupełnie różne typy połączeń  $A\beta$  z błoną: jeden transmembranowy, a drugi powierzchniowy, które uczestniczą w procesach uwalniania peptydu  $A\beta$  z błony albo jego ponownym w niej zakotwiczeniu. Dla obu typów połączeń bardzo istotne są oddziaływania hydrofobowe i elektrostatyczne, które mają różny udział w tworzeniu wymienionych wyżej typów kompleksów lipid (błonowy)–peptyd. Jeśli więc podczas formowania (fałdowania) swojej struktury monomer  $A\beta$  opuści natywną macierz błonową i nie nastąpi jego ponowne, głębokie zakotwiczenie w błonie, to na powierzchni błony neuronu może dojść do powstania jego toksycznych agregatów. Drugą możliwością jest, że peptydy  $A\beta$  mogą wnikać lub pozostać w błonach i formować kanały jonowe, tworząc podjednostki ich struktury [55].

## 2.2. ROLA LIPIDÓW BŁONOWYCH W INDUKOWANIU ZMIAN KONFORMACYJNYCH W PEPTYDACH AMYLOIDOWYCH

Wyniki badań ostatnich lat wykazują, że istnieje grupa rozpuszczalnych oligomerów amyloidowych posiadających jednakowe motywy struktury, niezależnie od tego, gdzie są zlokalizowane (pozakomórkowo czy też w przedziałach wewnątrzkomórkowych) [56]. Ta wysoka homologia może wskazywać na możliwość istnienia jednakowego dla różnych oligomerów mechanizmu działania toksycznego, co może wykluczać istnienie swoistych mechanizmów toksycznego oddziaływania charakterystycznych tylko dla danego typu oligomeru. Na podstawie dotychczasowych badań wiadomo również, że jedynie błona lipidowa jest tą częścią komórki, do której mają dostęp zarówno oligomery amyloidogenne zlokalizowane w przestrzeniach pozakomórkowych jak również w przedziałach wewnątrzkomórkowych [55]. Z drugiej strony wykazano *in vitro*, że czynnikiem sprzyjającym zmianom konformacyjnym białka jest niskie pH. Zależność taką wykazano dla peptydów amyloidowych powstających w chorobie Alzheimera [56]: transtyretyny [57] – białka budującego



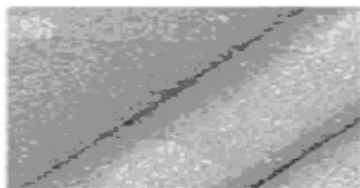
fibryle amyloidu w starczej amyloidozie narządowej, a także dla  $\alpha$ -laktoalbuminy [58], oraz insuliny [59]. Dotychczas sądzono, że niskie pH w warunkach fizjologicznych poza sokiem żołądkowym może jeszcze występować jedynie w lizosomach i endosomach. Obecnie, na podstawie przeprowadzonych badań, trudno powiedzieć, czy i jakie to ma znaczenie dla zmiany konformacji białek i ich fibrylizacji w chorobach spichrzeniowych. Nowe spojrzenie na ten problem przedstawiła praca Kinnunena [60], w której bardzo trafnie i umiejętnie połączono wyżej przedstawione fakty i wykazano, że sztuczne błony zawierające fosfolipid – fosfatydyloserynę, mający w fizjologicznych warunkach ładunek ujemny, indukują szybkie powstawanie fibryl amyloidowych z białek cytoplazmatycznych takich jak: lizozym, insulina, dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego, mioglobina, transtyretyna, cytochrom c, histon H1 i  $\alpha$ -laktoalbumina, które, jak wykazano nie różniły się od fibryli amyloidowych obecnych w chorych tkankach [61]. Otrzymane wyniki wskazują, że fosfatydyloseryna, a także inne kwaśne fosfolipidy, mogą tworzyć w warunkach fizjologicznych na powierzchni błon komórkowych środowisko o niskim pH, sprzyjające *in vivo* powstawaniu fibryl białkowych. Obserwacja ta pokazuje, że błony zawierające fosfatydyloserynę indukują powstawanie włókien amyloidowych z bardzo wielu różnych, rozpuszczalnych białek, niezależnie od tego, czy są umiejscowione w przedziałach wewnątrzkomórkowych, czy też zewnątrzkomórkowo. Sugeruje to ponadto, że takie zachowanie białek wynika z ich zdolności do oddziaływania z błonami zawierającymi fosfolipidy kwaśne. Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* pokazują, że do inicjacji zmian konformacyjnych białka amyloidogenego jest potrzebne zwiększenie kwasowości środowiska. Wyniki pracy Kinnunena [61] wskazują, że czynnikiem wystarczającym do zainicjowania procesu jest zdolność białka do interakcji z ujemnie naładowaną powierzchnią błony, która generuje lokalnie kwaśne środowisko w strefie przypowierzchniowej. Autorzy sugerują ponadto, że elektrostatyczne oddziaływanie między kationowymi obszarami cząsteczek białka a ujemnie naładowanymi (kwaśnymi) lipidami błon mogą być również zaangażowane w tworzenie amyloidu *in vivo*, co sugerowano dla peptydu  $A\beta$ ,  $\alpha$ -synukleiny i białek prionowych. W świetle obecnego stanu wiedzy można zaryzykować uogólnienie, że rola obdarzonych ładunkiem ujemnym powierzchni w wywoływaniu zmian konformacyjnych w białkach amyloidogenych jest uniwersalna [61,62].

### 3. OLIGOPEPTYDY A NANOSTRUKTURY

Niezależnie od badań nad schorzeniami spichrzowymi prowadzone są szerokie badania nad syntetycznymi, relatywnie krótkimi peptydami, które posiadają zdolność samoorganizacji do włókien amyloidowych. Krótkie peptydy są łatwe do syntezy, służą jako doskonały model do prowadzenia badań nad mechanizmem samoorganizacji. Stwierdzono, że heksapeptyd Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu będący fragmentem amyliny IAPP (ang. *Islet Amyloid Polypeptide*) posiada zdolność tworzenia włókien amyloidowych *in vitro* natomiast pentapeptyd Phe-Gly-Ala-Ile-Leu z delecją

reszty Asn również tworzy włókniste struktury, ale o budowie odmiennej od natywnych peptydów amyloidogennych [63]. Obecność amyloidowych włókien składających się z IAPP stwierdzono prawie u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu II [64–66]. Na podstawie skaningu alaninowego [67] stwierdzono, że zamiana reszty fenyloalaniny na alaninową powoduje utratę zdolności peptydu do tworzenia *in vitro* włókien amyloidowych [68]. W oparciu o przytoczoną obserwację przyjęto, że obecność aromatycznych aminokwasów w krótkich peptydach jest niezbędna do samoorganizacji i wskazano, że biorą one udział w przyspieszeniu procesu formowania włókien amyloidowych [68, 69]. Wykorzystując tak postawioną hipotezę odkryto dwa najmniejsze amyloidogenicznie aktywne peptydy, Asn-Phe-Leu-Val-His [70] z hIAPP (ang. *Human Islet Amyloid Polypeptide*) oraz Asn-Phe-Gly-Ser-Val-Gln pochodzący z peptydu aortowego [70, 71]. Tetrapeptyd, Asp-Phe-Asn-Lys, również tworzy włókna aczkolwiek mniej uporządkowane niż utworzone przez pentapeptydy. Wymienione krótkie amyloidogenne fragmenty pomimo obecności aminokwasu aromatycznego są stosunkowo hydrofilowe, co sugeruje, że same interakcje hydrofobowe mogą nie być wystarczające dla tworzenia włókien amyloidogennych [72, 73].

Stwierdzono, że również hydrofobowe tripeptydy pozbawione aminokwasów aromatycznych: Boc-Ala-Aib-Val-OMe, Boc-Ala-Aib-Ile-OMe i Boc-Ala-Gly-Val-OMe posiadają zdolność samoorganizacji i tworzenia włókien amyloidowych [74]. Zaskakującym wynikiem badań nad poszukiwaniem minimalnej struktury peptydowej zdolnej do samoorganizacji było stwierdzenie, że dipeptyd zawierający dwie reszty fenyloalaniny ulega samoorganizacji, tworząc nanorurki (Rys. 9) [75].



$\text{H}_2\text{N-L-Phe-L-Phe-COOH}$

$\text{H}_2\text{N-D-Phe-D-Phe-COOH}$

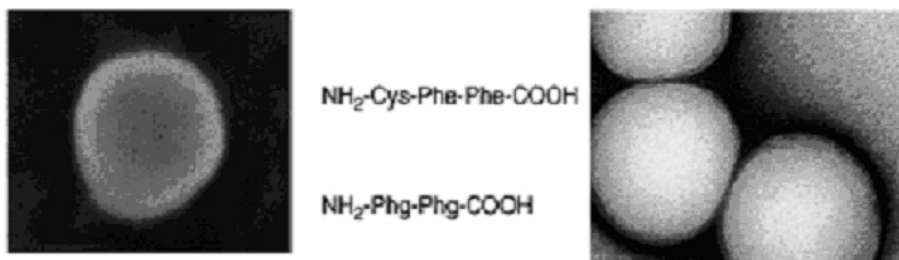
Rysunek 9. Nanorurki utworzone w wyniku samoorganizacji H-Phe-Phe-OH. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [3]

Figure 9. Nanotubes formed by self-assembly of H-Phe-Phe-OH. Reprinted with permission from G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, 25, 211. Copyright 2007 Elsevier

Peptydowe nanorurki są nadzwyczaj sztywne, moduł Younga wynosi 19 GPa [76]. Stwierdzono, że acetylowanie *N*-końca oraz amidowanie *C*-końca, nie przeszkadza w tworzeniu peptydowych nanorurek, a przy tym ich właściwości pozostają porównywalne z właściwościami niezmodyfikowanego dipeptydu, co wskazuje na istotną rolę podstawników aromatycznych w procesie samoorganizacji prowadzącym do utworzenia peptydowych nanorurek [77]. Zaskakujący jest wynik samoorganizacji Boc-Phe-Phe-OH prowadzącej do struktur amyloidopodobnych, co może

świadczą, że na zróżnicowanie ich architektury wpływ mają nawet proste zmiany budowy dipeptydu.

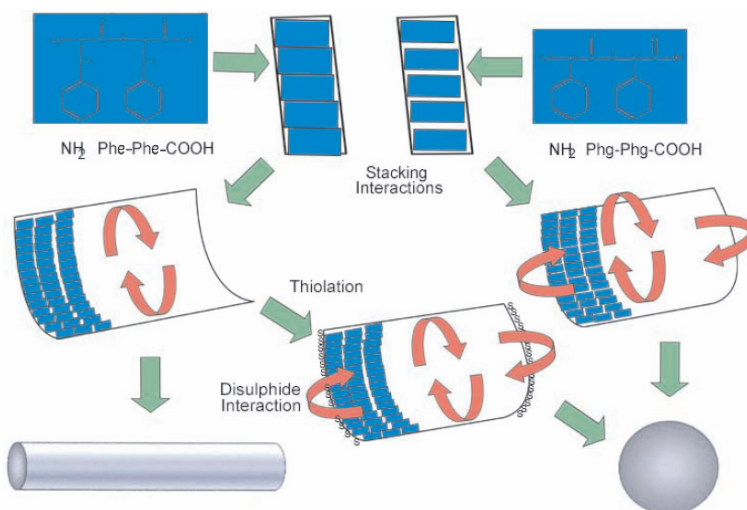
Dalsze badania z wykorzystaniem aromatycznych dipeptydów, wykazały, że fenyloglicylofenyloglicyna (PhgPhg) tworzy nanometryczne formy kuliste (Rys. 10).



Rysunek 10. Nanosfery utworzone w wyniku samoorganizacji H-Phg-Phg-OH oraz H-Cys-Phe-Phe-OH. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [3]

Figure 10. Nanospheres10. Nanospheres created as a result of self-organization of H-Phg-Phg-OH and H-Cys-Phe-Phe-OH. Reprinted with permission from G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, 25, 211. Copyright 2007 Elsevier

Intrygujące było odkrycie, że rozbudowa dipeptydu fenyloalaninowego podatnego na tworzenie nanorurek o *N*-terminalną resztę cysteiny wpływa na zmianę kształtu tworzących się nanostruktur, sprzyjając tworzeniu nanosfer. (Rys 11).



Rysunek 11. Mechanizm samoorganizacji w nanorurki i nanosfery. Rysunek opublikowany za zgodą ACS z pracy [77]

Figure 11. The mechanism of self-organization into the nanotubes and nanospheres [77]. Reprinted with permission from M. Reches, E. Gazit, *Current Nanoscience*, 2006, 2, 105. Copyright 2004 American Chemical Society.

Rozważając mechanizm samoorganizacji sugeruje się, że dipeptydy takie jak H-Phe-Phe-OH lub H-Phg-Phg-OH tworzą w początkowej fazie pofałdowane powierzchnie, w których wiązania wodorowe i oddziaływania pierścieni aromatycznych porządkują te cząsteczki. Następnie powstaje zagięcie układów wzdłuż jednej z dwóch osi co skutkuje tworzeniem nanorurek bądź nanosfer. Wprowadzenie tiolowej grupy może pomagać w zamknięciu drugiej osi kształtującej ostatecznie nanosferę [78].

#### 4. BADANIE PROCESU TWORZENIA NANOSTRUKTUR PEPTYDOWYCH

Wykorzystanie nanostruktur peptydowych może być znacząco rozszerzone jeśli pogłębimy naszą wiedzę o mechanizmach i fizyko-chemicznych uwarunkowaniach, jakie rządzą procesem samoorganizacji peptydów. Na przeszkodzie w realizacji tego zamierzenia stoją: wysoki stopień złożoności procesów samoorganizacji i trudności w uzyskaniu wysokiej rozdzielczości struktur rentgenograficznych lub widm NMR zagregowanych struktur, poważnie utrudniający eksperymenty zmierzające do poznania tego procesu. W tym kontekście, metody i obliczeniowe odgrywają ważną rolę zarówno w zrozumieniu podstawowych mechanizmów prowadzących do powstawania uporządkowanych struktur jak i w projektowaniu nowych sekwencji o przewidywanych właściwościach odpowiednich do zastosowania w nanobiotechnologii.

##### 4.1. SYMULACJE KONFORMACJI MONOMERÓW

W licznych badaniach wykorzystywana jest metoda dynamiki molekularnej (MD), która pozwala monitorować, skutki zmian i obserwować wpływ rozpuszczalnika stosowanego przy przejściach konformacyjnych z rozpuszczalnych w zagregowane  $\beta$  struktury takich peptydów jak H1-peptyd z białka prionowego, różne fragmenty  $A\beta$  [ $A\beta$  (12–28),  $A\beta$  (25–35) lub  $A\beta$  (21–30)] lub poliglutamianu [79, 80]. Obliczenia wykazały związek między strukturą pierwszorzędową i skłonnością do agregacji i sugerują, że struktura i stabilność konformacji produktów pośrednich może stanowić cel w projektowaniu leków.

##### 4.2. SYMULACJE PROCESU SAMOORGANIZACJI

W porównaniu z analizą konformacyjną monomerów, bezpośrednia symulacja agregacji peptydów, samoorganizacji i tworzenie początkowych oligomerów wciąż jest ekstremalnym wyzwaniem, ponieważ podczas symulacji trzeba brać pod uwagę wszystkie konformacje łańcuchów peptydowych. Jednakże ta niedogodność może

być z powodzeniem ominięta przez zaniedbanie najdrobniejszych szczegółów na rzecz preferowanych modeli, które przyjmują tylko podstawowe właściwości fizyczne systemów.

Derreumaux i współpracownicy [81, 82] prowadzili obliczenia różnych sekwencji amyloidogennych i wykazali, że chociaż monomery są niezorganizowane, obecność wielu cząsteczek peptydowych w symulacji może wywołać powstanie oligomerycznych stanów, w pełni antyrównoległych lub mieszanych o równoległej i antyrównoległej orientacji łańcuchów. Poprzez wydłużenie łańcuchów peptydowych do sześciopeptydów, obserwowali tworzenie dwuwarstwowych  $\beta$  struktur z 10 Å odległością między dwoma warstwami i 4,5 Å odległością między łańcuchami peptydowymi w jednej warstwie. Metody te zostały również zastosowane do badania oligomeryzacji A $\beta$  (16–22). Proces ten został dodatkowo potwierdzony eksperymentalnie za pomocą spektroskopii NMR. Wyniki te wskazują na łatwość tworzenia struktur antyrównoległych. Oligomeryzacja A $\beta$  (16–22), głównie w antyrównoległe  $\beta$  struktury również została udokumentowana przez Favrin i współpracowników [83]. Co ważniejsze, badania te mogą rzucić nowe światło na przebieg procesu agregacji, sugerując tworzenie  $\beta$ -cylindrycznych struktur jako aglomeratów pośrednich pomiędzy tworzeniem amorficznych agregatów, które ostatecznie prowadzą do utworzenia włókien amyloidowych. Wyniki obliczeń wskazują na hydrofobowe i międzycząsteczkowe oddziaływania jako główne czynniki determinujący względną orientację supramolekularnego uporządkowania peptydów. Ponadto, wszystkie symulacje wykazały znaczną różnorodność konformacyjną, pomagając wyjaśnić zjawisko polimorfizmu, które obserwuje się w wielu strukturach supramolekularnych.

## 5. WYBRANE PRZYKŁADY WYKORZYSTANIA NANOSTRUKTUR PEPTYDOWYCH

### 5.1. ZASTOSOWANIA W MEDYCYNIE

Jednym z najbardziej obiecujących obszarów zastosowań samoorganizujących się peptydów jest inżynieria tkankowa. O przewadze struktur peptydowych decyduje możliwość wzbogacenia ich o różne motywy molekularne, poprzez które uzyskuje się wpływ na ich właściwości i zdolności do samoorganizacji (Rys. 12) [84].

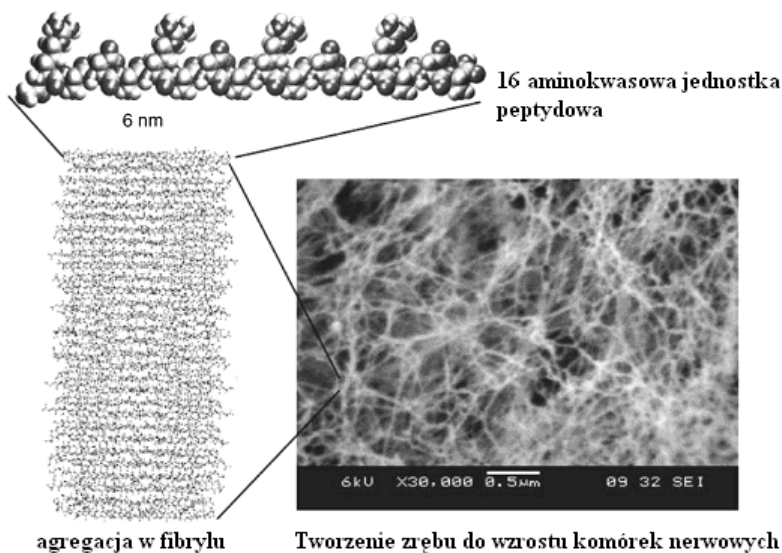


Rysunek 12. Struktura peptydu RAD16-I

Figure 12. The structure of RAD16-I peptide

Przykładowo, peptyd RAD16-I okazał się doskonałym „szablonem” dla funkcjonalnego rozwoju sieci komórek nerwowych, które mogą nawet tworzyć synapsy (Rys. 13) [85, 86]. Wykazana została zdolność do samoorganizacji peptydów

w odpowiednich warunkach w struktury umożliwiające aksonalną regenerację w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Zaprojektowana sekwencja peptydowa tworzy agregaty, które samoorganizują się w trójwymiarowe szkielety nanowłóknowe. Szkielety te mogą być użyte jako matryce dla wzrostu komórek lub w inżynierii tkankowej.



Rysunek 13. Samoorganizacja w trójwymiarowe struktury. Rysunek opublikowany za zgodą Elsevier z pracy [3]

Figure 13. Self-organization in three-dimensional structures. Reprinted with permission from G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, 25, 211. Copyright 2007 Elsevier

Gdy matryce peptydowe zostały wprowadzone do uszkodzonych obszarów oka chomika, zregenerowane aksony połączyły się ponownie i nastąpiło odtworzenie tkanek docelowych z wystarczającą gęstością, aby umożliwić powrót funkcji widzenia.

## 5.2. BIOSENSORY

Innym przykładem są próby zastosowania nanostruktur peptydowych jako biosensory. Zmodyfikowane peptydowe nanorurki zostały wykorzystane do budowy czujników o wysokiej specyficzności. Po raz kolejny, biokompatybilność i chemiczna podatność struktur na zmiany umożliwiła ich zastosowanie w różnych dziedzinach: od testów immunologicznych [87] do zastosowań elektrochemicznych [88].

Otrzymane zostały również modyfikowane nanorurki peptydowe pokryte przeciwciałami, które wykorzystano do badania oddziaływań przeciwciało–antygen. Innym zastosowaniem, samoorganizujących się sfunekjonalizowanych peptydów

fenyloalaninowych było ich zastosowanie do produkcji elektrod o poprawionych parametrach. Nanorurki zostały połączone ze złotą elektrodą, a ich właściwości elektrochemiczne badano przy użyciu polarografii i chronoamperometrii. Modyfikowane nanorurki peptydowe, jako elektrody wykazywały bezpośrednią i niezmienną odpowiedź na nadtlenek wodoru i NADH, przy potencjale +0,4 V (w porównaniu z nasycaną elektrodą kalomelową). Stwierdzono, że uzyskany biosensor umożliwia oznaczenie glukozy poprzez monitorowanie wydzielania nadtlenu wodoru w reakcji enzymatycznej pomiędzy oksydazą glukozową przyłączoną do peptydowych nanorurek i glukozą. Innym przykładem wykorzystania samoorganizujących się struktur peptydowych jest ich zastosowanie w wykrywaniu etanolu poprzez elektrokatalityczną aktywność względem NADH z wykorzystaniem dehydrogenazy etanolowej i NAD(+). Wyniki tych badań wskazują, że peptydowe nanorurki stosowane jako elektrochemiczne detektory stanowią atrakcyjne narzędzie do konstruowania biosensorów i ich zastosowania w diagnostyce.

## PODSUMOWANIE

Oczywiste jest, że zanim modyfikowane samoorganizujące się struktury peptydowe staną się użytecznymi produktami komercyjnie dostępnymi, konieczne jest poznanie ich właściwości oraz opracowanie powtarzalnych warunków samoorganizacji. W tym kontekście, uzyskanie pełnej i racjonalnej kontroli nad końcowym etapem przestrzennej organizacji peptydów w nanoskali jest kluczowym wyzwaniem. Przykładowo, krótkie sekwencje peptydowe mogą ulegać samoorganizacji w nanorurki, które mogą wzrastać w ukierunkowany sposób oraz w odpowiednich warunkach możliwe jest ich ułożenie pionowe lub poziome [89] prowadzące do dwuwymiarowych układów. Kolejnym logicznym krokiem byłoby racjonalne i kontrolowane wytwarzanie trójwymiarowych struktur, które mogłyby mieć zastosowanie w rozwoju nowych materiałów, analitycznych urządzeń i czujników. Zaprojektowane nanostruktury oparte na naturalnych, biokompatybilnych materiałach peptydowych mogą być wykorzystane *in vivo* [90]. Kolejnym znaczącym postępowaniem w tej dziedzinie jest racjonalne projektowanie i synteza chemicznie aktywnych nanoagregatów, w których peptydy są wzbogacone funkcjami katalitycznymi, grupami funkcyjnymi o charakterze elektronodonorowym lub elektronoakceptorowym ze zoptymalizowaną geometrią dla transferu elektronów. Wszystkie te nowe struktury znalazłyby zastosowanie w różnorodnych dziedzinach, takich jak: synteza chemiczna, energetyka i elektronika. Niedawno wykazano, że samoorganizujące się włókna peptydów posiadają parametry mechaniczne (sztywność, wytrzymałość) podobne do stali lub jedwabiu [91, 92]. We wszystkich przypadkach ogromną korzyścią jest fakt, że peptydy stosowane do uzyskania nanostruktur są łatwo dostępne i stosunkowo niedrogie. Można przypuszczać, że peptydy mają ogromną przyszłość w różnorodnych zastosowaniach ze względu na możliwość modyfikacji i biokompatybilność. Peptydowa nanotechnologia może stać się dobrem powszechnie dostępnym

ponieważ syntezy peptydów mogą być wykonane w dużych skalach i przy stosunkowo niskich kosztach produkcji.

### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] M. Reches, E. Gazit, *Science*, 2003, **300**, 625.
- [2] H. Matsui, B. Gologan, S. Pan, *Eur. Phys. J. D.*, 2001, **16**, 403.
- [3] G. Colombo, P. Soto, E. Gazit, *Trends Biotechnol.*, 2006, **25**, 211.
- [4] C.M. Dobson, *Nature*, 2002, **418**, 729.
- [5] F. Chiti, C.M. Dobson, *Annu. Rev. Biochem.*, 2006, **75**, 333.
- [6] M.R. Chapman, S.R. Lloyd, S.P. Jerome, R.J.H. Robyn, H. Marten, S. Normark, J.H. Scott, *Science*, 2002, **295**, 851.
- [7] M. Lopez de la Paz, E. Lacroix, M. Ramírez-Alvarado, L. Serrano, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2002, **99**, 16052.
- [8] T. Konno, K. Murata, K. Nagayama, *FEBS Lett.*, 1999, **454**, 122.
- [9] (a) S.B. Prusiner, *Prions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, 13363.  
(b) J.D. Harper, P.T. Lansbury, *Annu. Rev. Biochem.*, 1997, **66**, 385.  
(c) F.E. Cohen, S.B. Prusiner, *Annu. Rev. Biochem.*, 1998, **67**, 793.  
(d) S.B. Prusiner, M.R. Scott, S.J. DeArmond, F.E. Cohen, *Cell*, 1998, **93**, 337.  
(e) A. Aguzzi, F. Montrasio, P.S. Kaeser, *Cell*, 1998, **93**, 337.
- [10] (a) S. Dealler, R. Lacey, *Nutr. Health*, 1991, **3**, 117.  
(b) R.A. Moore, I. Vorberg, S.A. Priola, *Arch Virol Suppl.*, 2005, **19**, 187.
- [11] G.S. Jackson, A.R. Clarke, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2000, **10**, 69.
- [12] (a) B.S. Cox, M.F. Tuite, C.S. McLaughlin, *Yeast*, 1988, **4**, 159.  
(b) B.S. Cox, M.F. Tuite, C.J. Mundy, *Genetics*, 1980, **95**, 589.
- [13] R.B. Wickner, *Science*, 1994, **264**, 566.
- [14] I. Stansfield, K.M. Jones, V.V. Kushnirov, A.R. Dagkesamanskaya, A.I. Poznyakovski, S.V. Paushkin, C.R. Nierras, B.S. Cox, M.D. Ter-Avanesyan, M.F. Tuite, *EMBO J.*, 1995, **14**, 4365.
- [15] (a) M. Balbirnie, R. Grothe, D.S. Eisenberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, **98**, 2375.  
(b) R. Diaz-Avalos, C. Long, E. Fontano, M. Balbirnie, R. Grothe, D. Eisenberg, D.L.D. Caspar, *J. Mol. Biol.*, 2003, **330**, 1165.
- [16] M.D. Michelitsch, J.S. Weissman, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, **97**, 11910.
- [17] (a) M.F. Perutz, T. Johnson, M. Suzuki, J.T. Finch, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, **91**, 5355.  
(b) K. Stott, J.M. Blackburn, P.J.G. Butler, M.F. Perutz, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1999, **92**, 6509.  
(c) M.F. Perutz, B.J. Pope, D. Owen, E.E. Wanker, E. Scherzinger, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2002, **99**, 5596.
- [18] J. Lipfert, J. Franklin, F. Wu, S. Doniach, *J. Mol. Biol.*, 2005, **349**, 648.
- [19] M. Reches, Y. Porat, E. Gazit, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 35475.
- [20] G.M. Whitesides, J.P. Mathias, C.T. Seto, *Science*, 1991, **254**, 1312.
- [21] N. Vaysse, *Pancreatology*, 2005, **5**, 27.
- [22] D. Porte, S.E. Kahn, *Diabetes*, 2001, **50**, 160.
- [23] T.R. Rink, K. Beaumont, J. Koda, A. Young, *Trends Pharmacol. Sci.*, 1993, **14**, 113.
- [24] R.L. Hul, G.T. Westermarck, P. Westermarck, S.E. Kahn, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, **89**, 3629.
- [25] S.L. Aronoff, K. Berkowitz, B. Shreiner, L. Want, *Diabetologia po Dyplomie*, 2004, **1**, 49.
- [26] J.B. Buse, C. Weyer, D.G. Maggs, *Clinical Diabets*, 2002, **20**, 137.
- [27] J. Pullman, T. Darsow, J.P. Frias, *Vasc. Health Risk Manag.*, 2006, **2**, 203.
- [28] L.L. Want, R.E. Ratner, *Curr. Diab. Rep.*, 2006, **6**, 344.



- [29] J. McQueen, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 2005, **62**, 2363.
- [30] R. Ratner, F. Whitehouse, M.S. Fineman, S. Strobel, L. Shen, D.G. Maggs, C. Weyer, G.C. Kolterman, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2005, **113**, 199.
- [31] F. Whitehouse, D.F. Kruger, M. Fineman, L. Shen, S.L. Aronoff, S.V. Edelman, J. Crean, Y. Wang, D.G. Maggs, O.G. Kolterman, M. Chandran, S.R. Mudaliar, *Diabetes Care*, 2002, **25**, 724.
- [32] D.F. Kruger, M.A. Gloster, *Drugs*, 2004, **64**, 1419.
- [33] R.E. Ratner, R. Dickey, M. Fineman, D.G. Maggs, L. Shen, S.T. Strobel, C. Weyer, G.C. Kolterman, *Diabet. Med.*, 2004, **21**, 1204.
- [34] R. Guthrie, D.M. Karl, Y. Wang, G. Lorenzi, *Diabetes*, 2005, **54**, 478-P.
- [35] M. Stadler, C. Anderwald, T. Karer, A. Tura, T. Kastenbauer, M. Auinger, *Diabetes Care*, 2006, **29**, 1031.
- [36] A.R. Phillips, R. Anthony, F.M. Abu-Zidan, M. Fikri, M.J. Bonham, J.D. Martin, G.J. Cooper, J.S. Garth, J.A. Windsor, A. John, *Pancreas*, 2000, **20**, 105.
- [37] A. Novials, L. Rodriguez-Manas, A. Chico, M. El Assar, C. Silvia, G. Ramon, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, **92**, 1446.
- [38] P.A. Rushing, M.M. Hagan, R.J. Seeley, T.A. Lutz, S.C. Woods, *Endocrinology*, 2000, **141**, 850.
- [39] W. Gong, Z.H. Liu, C.H. Zeng, A. Peng, H.P. Chen, H. Zhou, L.S. Li, *Kidney International*, 2007, **72**, 213.
- [40] J.D. Harper, P.T. Lansbury, Jr. *Annu. Rev. Biochem.*, 1997, **66**, 385.
- [41] B. Häggqvist, J. Näslund, K. Sletten, G.T. Westermark, G. Mucchiano, L.O. Tjernberg, C. Nordstedt, U. Engström, P. Westermark, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, **96**, 8669.
- [42] J.I. Guijarro, M. Sunde, J.A. Jones, I.D. Campbell, C.M. Dobson, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1998, **95**, 4224.
- [43] C.M. Dobson, *Trends Biochem. Sci.*, 1999, **24**, 329.
- [44] E. Gazit, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2002, **41**, 257.
- [45] J.C. Rochet, P.T. Jr. Lansbury, *Curr Opin Struct Biol.*, 2000, **10**, 60.
- [46] R. Kaye, E. Head, J.L. Thompson, T.M. McIntire, S.C. Milton, C.W. Cotman, C.G. Glabe, *Science*, 2003, **300**, 486.
- [47] J. McLaurin, D. Yang, C.M. Yip, P.E. Fraser, *J. Struct. Biol.*, 2000, **130**, 259.
- [48] H. Lin, R. Bhatia, R. Lal, *FASEB J.*, 2001, **15**, 2433.
- [49] C.M. Yip, J. McLaurin, *Biophys. J.*, 2001, **80**, 1359.
- [50] I. Kracun, S. Kalanj, J. Talan-Hranilovic, C. Cosovic, *Neurochem. Int.*, 1992, **20**, 433.
- [51] J.W. Pettegrew, K. Panchalingam, R.L. Hamilton, R.J. McClure, *Neurochem. Res.*, 2001, **26**, 771.
- [52] A. Kakio, S. Nishimoto, K. Yanagisawa, Y. Kozutsumi, K. Matsuzaki, *Biochemistry*, 2002, **41**, 7385.
- [53] W. Gibson Wood, G.P. Eckert, U. Igbavboa, W.E. Muller, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, **1610**, 281.
- [54] M. Bokvist, F. Lindstrom, A. Watts, G. Grobner, *J. Mol. Biol.*, 2004, **335**, 1039.
- [55] N. Sawamura, M. Morishima-Kawashima, H. Waki, K. Kobayashi, T. Kuramochi, M.P. Frosch, K. Ding, M. Ito, T.W. Kim, R.E. Tanzi, F. Oyama, T. Tabira, S. Ando, Y. Ihara, *J. Biol. Chem.*, 2000, **275**, 27901.
- [56] J. McLaurin, T. Franklin, A. Chakrabarty, P.E. Fraser, *J. Mol. Biol.*, 1998, **278**, 183.
- [57] W. Colon, J.W. Kell, *Biochemistry*, 1992, **15**, 8654.
- [58] L.C. Wu, B.A. Schulman, Z.Y. Peng, P.S. Kim, *Biochemistry*, 1996, **35**, 859.
- [59] J.L. Whittingham, D.J. Scott, K. Chance, A. Wilson, J. Finch, J. Brange, G. Guy Dodson, *Mol. Biol.*, 2002, **31**, 479.
- [60] H. Zhao, E.K. Tuominen, P.K. Kinnunen, *Biochemistry*, 2004, **43**, 10302.
- [61] M. Zhu, P.O. Souillac, C. Ionescu-Zanetti, S.A. Carter, A.L. Fink, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 50914.

- [62] G. Terlecki, *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2006, **15**, 513.
- [63] K. Tenidis, M. Waldner, J. Bernhagen, W. Fischle, M. Bergmann, M. Weber, M.L. Merkle, W. Voelter, H. Brunner, A. Kapurniotu, *J. Mol. Biol.*, 2000, **295**, 1055.
- [64] P. Westermark, U. Engström, K.H. Johnson, G.T. Westermark, C. Betsholtz, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, **87**, 5036.
- [65] R. Kaye, J. Bernhagen, N. Greenfield, K. Sweimeh, H. Brunner, W. Voelter, A. Kapurniotu, *J. Mol. Biol.*, 1999, **287**, 781.
- [66] J.W. Höppener, B. Ahren, C.J.N. Lips, *Engl. J. Med.*, 2000, **343**, 411.
- [67] R. Azriel, E. Gazit, *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**, 34156.
- [68] E. Gazit, *FASEB J.*, 2002, **16**, 77.
- [69] E. Gazit, *Bioinformatics*, 2002, **18**, 880.
- [70] Y. Mazar, S. Gilead, I. Benhar, E. Gazit, *J. Mol. Biol.*, 2002, **322**, 1013.
- [71] M. Reches, E. Gazit, *Amyloid*, 2004, **11**, 81.
- [72] M. Reches, Y. Porat, E. Gazit, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 35475.
- [73] L. Tjernberg, W. Hosia, N. Bark, J. Thyberg, J. Johansson, *J. Biol. Chem.*, 2002, **277**, 43243.
- [74] S.K. Maji, D. Haldar, M.G.B. Drew, A. Banerjee, A.K. Das, A. Banerjee, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 3251.
- [75] M. Reches, E. Gazit, *Science*, 2003, **300**, 625.
- [76] N. Kol, L. Adler-Abramovich, D. Barlam, R.Z. Shneck, E. Gazit, I. Rousso, *Nano Lett.*, 2005, **5**, 1343.
- [77] a) M. Reches, E. Gazit, *Isr. J. Chem.*, 2005, **45**, 363.  
b) M. Reches, E. Gazit, *Current Nanoscience*, 2006, **2**, 105.
- [78] M. Reches, E. Gazit, *Nano Lett.* 2004, **4**, 581.
- [79] I. Daidone, F. Simona, D. Roccatano, R.A. Broglia, G. Tiana, G. Colombo, A. Di Nola, *Proteins*, 2004, **57**, 198.
- [80] S.D. Khare, F. Ding, K.N. Gwanmesia, N.V. Dokholyan, *PLoS Comput. Biol.*, 2005, **1**, 230.
- [81] G. Wei, N. Mousseau, P. Derreumaux, *Biophys. J.*, 2004, **87**, 3648.
- [82] S. Santini, N. Mousseau, P. Derreumaux, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 11509.
- [83] G. Favrin, A. Irbäck, S. Mohanty, *Biophys. J.*, 2004, **87**, 3657.
- [84] G.A. Silva, G. Zhu, M.F. Mehler, P.C. Mabie, J.A. Kessler, *Science*, 2004, **303**, 1352.
- [85] T.C. Holmes, C.M. DiPersio, R.O. Hynes, X. Su, A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, **97**, 6728.
- [86] R.G. Ellis-Behnke, Y-X. Liang, S-W. You, D.K.C. Tay, S. Zhang, K-F. So, G.E. Schneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2006, **2006**, 5054.
- [87] Z. Zhao, I.A. Banerjee, H. Matsui, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 8930.
- [88] M. Yemini, M. Reches, J. Rishpon, E. Gazit, *Anal. Chem.*, 2005, **77**, 5155.
- [89] M. Reches, E. Gazit, *Nature Nanotechnology*, 2006, **1**, 195.
- [90] M. Han, X.H. Gao, J.Z. Su, S. Nie, *Nat. Biotechnol.*, 2001, **19**, 631.
- [91] J.F. Smith, A. Craig, C.M. Dobson, M.E. Welland, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2006, **103**, 15806.
- [92] N. Kol, L. Adler-Abramovich, D. Barlam, Z. Roni, E. Gazit, *Nano Lett.*, 2005, **5**, 1343.



**ASYMETRYCZNA SYNTEZA  
 $\alpha,\alpha$ -DIPODSTAWIONYCH  $\alpha$ -AMINOKWASÓW**

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF  $\alpha,\alpha$ -DISUBSTITUTED  
 $\alpha$ -AMINO ACIDS

**Beata Kolesińska**

*Institut Chemii Organicznej, Politechniki Łódzkiej,  
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź  
e-mail: beata.kolesinska@p.lodz.pl*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Diastereoselektywne alkilowanie  $\alpha$ -aminokwasów
2. Enancjoselektywne alkilowanie zasad Schiffa w warunkach reakcji przeniesienia międzyfazowego
3. Elektrofilowe  $\alpha$ -aminowanie związków karbonylowych
4. Nukleofilowa addycja do wiązań wielokrotnych C–N
5. Synteza  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów *via* stereospecyficzne otwarcie związków cyklicznych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**Dr inż. Beata Kolesińska** jest absolwentką Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej. W latach 1997–2003 pod kierunkiem prof. dr hab. Zbigniewa J. Kamińskiego wykonała pracę doktorską pt. „Enancjomery różnicujące odczynniki kondensujące” za którą ta w roku 2003 otrzymała wyróżnienie w konkursie organizowanym przez Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Sigma-Aldrich Sp. zo.o. na najlepszą pracę doktorską z chemii organicznej. Pani Beata Kolesińska przebywała na stażu naukowym w kilku laboratoriach: W latach 2000/2001 była w laboratorium firmy Agropharm, Instytutu Chemii Organicznej PAN w Warszawie, gdzie pracowała pod opieką prof. dr hab. Włodzimierza M. Daniewskiego oraz w laboratorium firmy Chem-Quest w Kolorado w USA. W latach 2003/2004 przebywała na Uniwersytecie we Florencji (Włochy) w zespole prof. A.M. Papini.

Swoje zainteresowania badawcze koncentruje na: syntezie i zastosowaniu odczynników kondensujących, syntezie i wykorzystaniu bezśladowych triazykowych odczynników kondensujących oraz na syntezie asymetrycznej.

**ABSTRACT**

In the last decade it has been observed rapid increase of application of non-coded  $\alpha$ -amino acids as building blocks used for synthesis of analogues with improved and well defined advantageous properties. It has been found that the presence of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues exhibit a pronounced helix-inducing potential which is responsible for a membrane destabilisation exerted by peptaibols [1]. Moreover, peptides containing  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues were found to exhibit enhanced resistance against chemical and enzymatic hydrolysis [2, 3], and acting as enzyme inhibitors, by mimicking ligand properties of their natural analogues, but preventing subsequent enzymatic reaction [6]. The increasing interest in the properties of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids stimulates the search for new, effective methods of their synthesis. Among many methods of synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids some can undeniably be regarded as classic approaches in asymmetric synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids such as the bis-lactim ether method proposed by Schöllkopf [25–35]. The others include the self-reproduction of stereogenic centre (the SRS method) discovered by Seebach [9–15] and developed by O'Donnel and the method of alkylation of benzofenone imine in the presence of chiral phase transfer catalysts [55, 56].

Depend on a character of bond which is created in asymmetric process all approaches to asymmetric synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids can be divide into three categories. First of them is based on an introduction of alkyl substituents at the  $\alpha$  carbon atom. This approach can involve electrophilic alkylation of enolates, nucleophilic alkylation of C=N double bond, Mannich reaction *etc.* Second approach involves an introduction of  $\alpha$ -amine group [70–78]. The last approach is based on an substitution at  $\alpha$  carbon atom of carboxylic function [82–95]. Another less general approaches consist of utilization of indirect methods including rearrangements or ring-opening reactions [100–112].

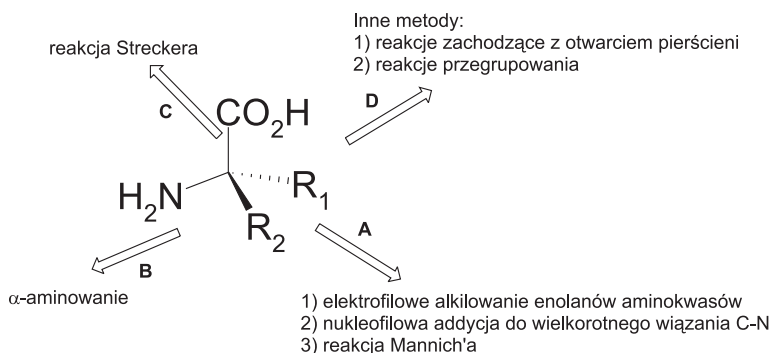
**Keywords:**  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids, diastereoselective alkylation, enantioselective alkylation, electrophilic  $\alpha$ -amination, nucleophilic addition to multiple C–N bonds

**Słowa kluczowe:**  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione  $\alpha$ -aminokwasy, alkilowanie diastereoselektywne, alkilowanie enancjoselektywne, elektrofilowe  $\alpha$ -aminowanie, nukleofilowa addycja do wiązań wielokrotnych C–N

## WPROWADZENIE

Aminokwasy i ich pochodne odgrywają istotną rolę w organizmach żywych. Dwadzieścia naturalnych L-aminokwasów stanowi bloki budulcowe peptydów oraz białek. Niemniej jednak również nienaturalne  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione  $\alpha$ -aminokwasy stanowią przedmiot zainteresowania w badaniach biochemicznych, odkrywaniu leków oraz geochemii. Stwierdzono, że obecność  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów w łańcuchu peptydowym sprzyja powstawaniu konformacji helisy. Predyspozycja ta odpowiedzialna jest za destabilizację błon komórkowych pod wpływem peptaiboli – antybiotyków peptydowych o szerokim spektrum działania [1] zawierających aminokwasy  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione. Ponadto peptydy zawierające  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione  $\alpha$ -aminokwasy wykazują zwiększoną odporność na hydrolizę enzymatyczną [2] oraz chemiczną [3]. Zwiększona odporność powoduje, że peptydy zawierające  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione  $\alpha$ -aminokwasy wykorzystywane są jako modele receptorów [4], w badaniach nad optymalizowaniem ligandów [5] peptydowych oraz peptoidów i peptydomimetyków [6].

Wzrastające zainteresowanie właściwościami  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów stymuluje poszukiwanie nowych, efektywnych metod ich syntezy.



Rysunek 1. Możliwe sposoby otrzymywania  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów

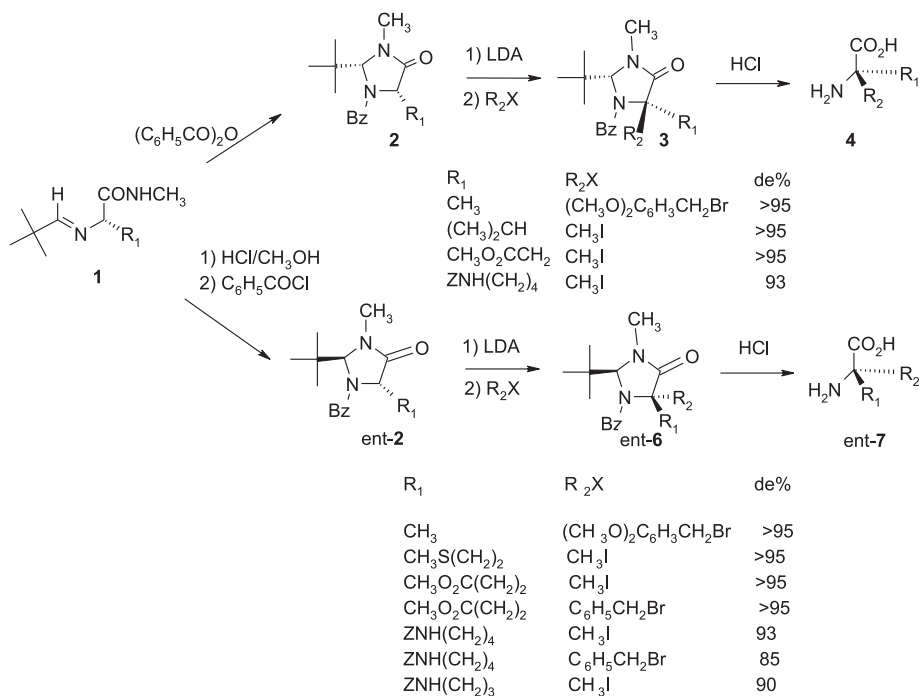
Figure 1. Methods of synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids

Możliwe podejścia do asymetrycznej syntezy  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów można podzielić na trzy kategorie w zależności od charakteru wiązania, które jest tworzone w procesie asymetrycznej syntezy. Jedno z rozwiązań polega na wprowadzeniu dwóch podstawników alkilowych na  $\alpha$ -atom węgla (Rys. 1, droga A), podejście to realizowane jest poprzez elektrofilowe alkirowanie ekwiwalentu enolanu aminokwasu. Inne podejście polega na wprowadzeniu grupy aminowej (droga B) lub karboksylowej (droga C) [7].

1. DIASTEREOSELEKTYWNE ALKILOWANIE  $\alpha$ -AMINOKWASÓW

Alkilowanie glicyny lub chiralnych ekwiwalentów anionu enolanowego aminokwasu jest jedną z głównych metod syntezy nieracemicznych  $\alpha$ -alkiloaminokwasów. Podejście to oparte jest o następujące założenia: i) chiralny ekwiwalent aminokwasu tworzony jest z racemicznego aminokwasu oraz pomocnika chiralności, ii) użyty związek musi posiadać kwasowy atom wodoru na atomie węgla w sąsiedztwie potencjalnej grupy aminowej, iii) traktowanie zasadą prowadzi do utworzenia anionu, który neutralizowany jest w wyniku reakcji z odczynnikiem elektrofilowym prowadząc do wyżej podstawionego aminokwasu z diastereoselektywnością właściwą dla danej reakcji. Następcza hydroliza związku alkilowanego powoduje uwolnienie pomocnika chiralności i nowego optycznie czynnego aminokwasu.

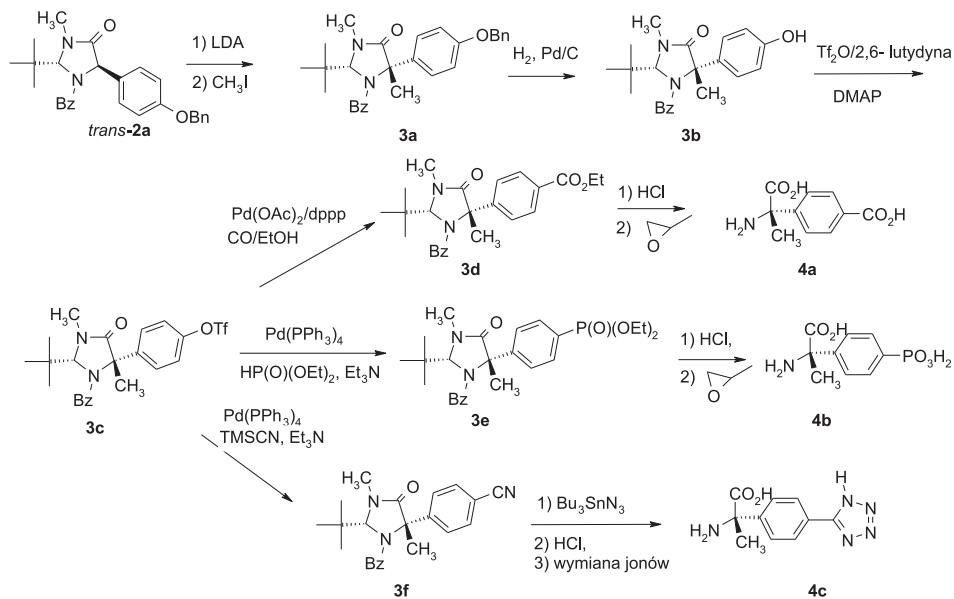
$\alpha$ -Aminokwasy można  $\alpha$ -alkilować stereoselektywnie z retencją lub inwersją konfiguracji wykorzystując *cis*- lub *trans*-imidazolidynony **2** lub ent-**2** bez stosowania pomocnika chiralności.

Schemat 1. Alkilowanie *cis*- lub *trans*-imidazolidynonówScheme 1. Alkylation of *cis*- or *trans*- imidazolidinones

W celu otrzymania *cis*- lub *trans*-imidazolidynonów chlorowodorki estrów metylowych aminokwasów przekształcane są z *N*-metyloamidy, które w reakcji z aldehydem piwaloilowym tworzą odpowiednie zasady Schiffa. Cyklizacja zasad



Schiffa w różnych warunkach [8] prowadzi odpowiednio do *cis*- lub *trans*-imidazolidynonów. Deprotonowanie imidazolidynonów za pomocą soli litowej diizopropylloamidu (LDA) prowadzi do nieracemicznych enolanów litowych, które ulegają reakcji z odczynnikami elektrofilowymi tworząc prekursorzy  $\alpha$ -alkilowanych aminokwasów **3** i ent-**3** z wysoką stereoselektywnością. W celu otrzymania wolnego  $\alpha$ -alkilo aminokwasu **4** i ent-**4** konieczna jest hydroliza kwasowa w drastycznych warunkach (stężony kwas, temperatura 175–180°C), co ogranicza wykorzystanie tej metody w syntezach  $\alpha$ -alkilo aminokwasów zawierających podstawniki kwasowo-labilne (Schemat 1). Pomimo tej niedogodności opisana metoda została wykorzystana do asymetrycznej syntezy szeregu różnorodnych związków [9]: w tym obydwu enancjomerów  $\alpha$ -metylodopy z (*S*)-alaniny, (*S*)- $\alpha$ -metylowaliny z (*S*)-waliny, (*R*)- $\alpha$ -metylometoniny z (*S*)-metioniny, (*S*)- $\alpha$ -metylo kwasu asparaginowego z kwasu (*S*)-asparaginowego, (*R*)- $\alpha$ -metylo i (*S*)- $\alpha$ -benzylo kwasu glutaminowego z kwasu (*S*)-glutaminowego, (*R*)- i (*S*)- $\alpha$ -metylo i (*R*)- $\alpha$ -benzylo lizyny z (*S*)-lizyny, (*R*)- $\alpha$ -metyloornityny z (*S*)-ornityny oraz (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-karboksyfenyloglicyny (**4a**), (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-fosfonofenyloglicyny (**4b**), (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-(tetrazol-5-yl)fenyloglicyny (**4c**) z (*R*)-4-hydroksyfenyloglicyny (Schemat 2).



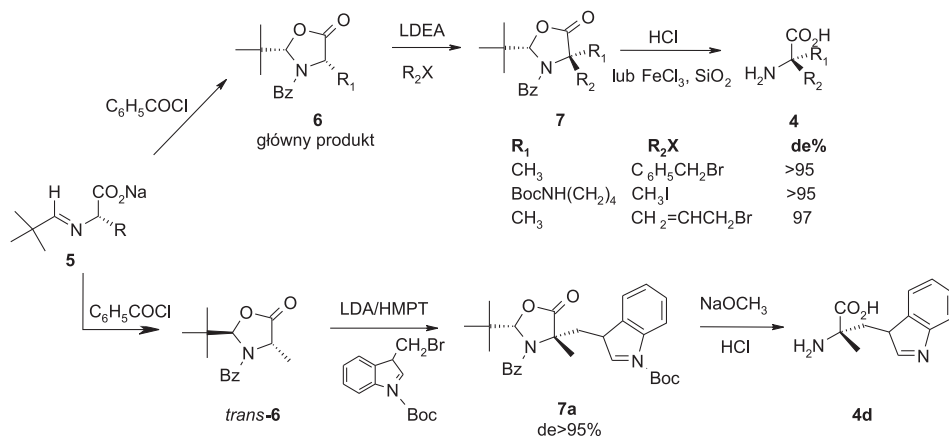
Schemat 2. Synteza (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-karboksyfenyloglicyny (**4a**), (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-fosfonofenyloglicyny (**4b**), (*S*)- $\alpha$ -metylo-4-(tetrazol-5-yl)fenyloglicyny (**4c**) z (*R*)-4-hydroksyfenyloglicyny

Scheme 2. Synthesis of (*S*)- $\alpha$ -methyl-4-carboxyphenylglycine (**4a**), (*S*)- $\alpha$ -methyl-4-phosphonophenylglycine (**4b**), (*S*)- $\alpha$ -methyl-4-(tetrazol-5-yl)phenylglycine (**4c**) from (*R*)-4-hydroxyphenylglycine

Warto podkreślić, że triflatowa pochodna imidazolidynonu **3c** otrzymanego z tyrozyny może być zastosowana w katalizowanych palladem reakcjach modyfiko-

wania w pierścieniu tyrozyny prowadzących do produktów **3d-f**. Pochodne **3d-f** z powodzeniem zostały wykorzystane w dalszych transformacjach podstawnika w pierścieniu fenylowym dając ostatecznie pochodne **4a-c**.

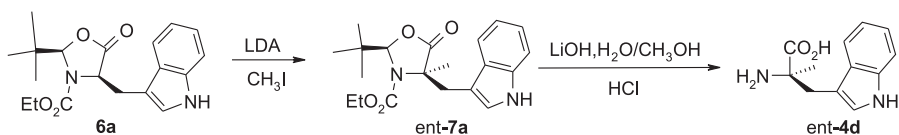
Stwierdzono, że możliwe jest zastosowanie soli sodowych  $\alpha$ -aminokwasów do tworzenia zasad Schiffa **5** z aldehydem piwaloilowym (Schemat 3). Zastosowanie chlorku benzoilu umożliwia tworzenie oksazolidynonów **6** o konfiguracji *cis* w sposób wysoce diastereoselektywny jako głównego produktu. W miejsce LDA do deprotonowania zastosowano sól litową dietyloamidu. Utworzony produkt deprotonowania ulegał alkilowaniu pod działaniem odczynników elektrofilowych tworząc dialkylowane produkty **7**. Wolne aminokwasy otrzymywane były w warunkach dużo bardziej łagodnych w porównaniu do analogów imidazolidonowych przy zastosowaniu 6 N HCl w temperaturze wrzenia w obecności FeCl<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>. Stosując opisaną metodę otrzymano [10] (R)- $\alpha$ -metylofenyloalaninę z (S)-alaniny, (S)- $\alpha$ -metylolizynę z (S)-N<sup>6</sup>-Boc-lizyny, (S)- $\alpha$ -alliloalaninę z (S)-alaniny. Wrażliwy na środowisko (S)- $\alpha$ -metylotryptofan (**4d**) otrzymano z (S)-alaniny poprzez oksazolidynon *trans*-**6** stosując do hydrolizy pierścienia oksazolidynowego metanolan sodu.



Schemat 3. Synteza (R)- $\alpha$ -metylofenyloalaniny z (S)-alaniny, (S)-metylolizyny z (S)-N<sup>6</sup>-Boc-lizyny, (S)- $\alpha$ -alliloalaniny z (S)-alaniny, (S)- $\alpha$ -metylotryptofanu (**4d**) z (S)-alaniny poprzez *trans*-oksazolidynon **6**

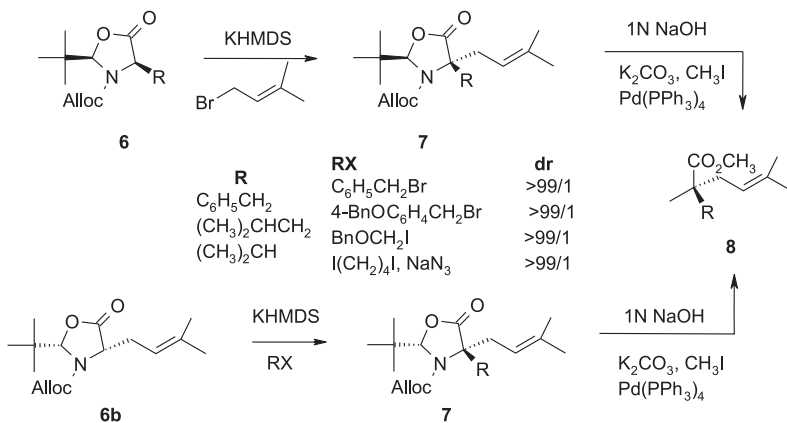
Scheme 3. Synthesis of (R)- $\alpha$ -methylphenylalanine from (S)-alanine, (S)-methyllysine from (S)-N<sup>6</sup>-Boc-lysine, (S)- $\alpha$ -allylalanine from (S)-alanine, (S)- $\alpha$ -methyltryptophane (**4d**) from (S)-alanine by *trans*-oxazolidinone **6**

W celu otrzymania (R)- $\alpha$ -metylotryptofanu Zhang [11] i współpracownicy otrzymali *cis*-oksazolidynon w wyniku reakcji cyklizacji zasady Schiffa otrzymanej z (R)-tryptofanu z aldehydem piwaloilowym przy użyciu chloromrówczanu etylu. Metylowanie przeprowadzono przy użyciu jodku metylu w obecności dwóch ekwiwalentów LDA, bez konieczności blokowania funkcji indolowej (Schemat 4).

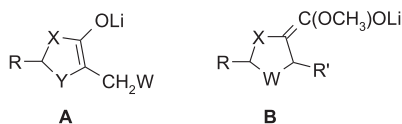
Schemat 4. Synteza (R)- $\alpha$ -metylotryptofanuScheme 4. Synthesis of (R)- $\alpha$ -methyltryptophane

W opisanych warunkach reakcja zachodziła z bardzo wysoką diastereoselektywnością (> 98%).

Hirschmann [12] i współpracownicy otrzymali estry  $\alpha$ -(3,3-dimetyloallilo)aminokwasów **8** stosując zmodyfikowaną metodologię Seebacha. Zastosowali oni chloromrówczan allilu w reakcji cyklizacji prowadzącej do otrzymania *cis*-oksazolidynonów wywodzących się z (R)-fenyloalaniny, (R)-leucyny i (R)-waliny, których alkirowanie za pomocą 1-bromo-3-metylo-2-butenu prowadziło do odpowiednich oksazolidynonów z diastereoselektywnością powyżej 95%. Alterantywne podejście polegało na allilowaniu *cis*-oksazolidynonu wywodzącego się z (S)-prenyloglicyny (Schemat 5).

Schemat 5. Synteza estrów metylowych  $\alpha$ -(3,3-dimetyloallilo)aminokwasów **8**Scheme 5. Synthesis of  $\alpha$ -(3,3-dimethylallyl)amino acid methyl esters **8**

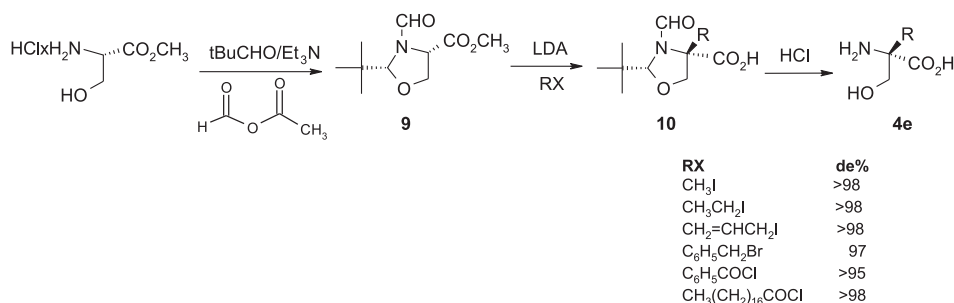
Metoda Seebacha umożliwiła również zastosowanie jako substratów aminokwasów zawierających heteroatom w pozycji  $\alpha$  takich jak seryna [13], treonina [14], cysteina [15]. W celu uniknięcia niepożądanej reakcji  $\alpha$ -eliminacji heteroatom W wbudowuje się do pierścienia, co powoduje, że alkirowanie zachodzi poprzez enolan typu **B** z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym a nie poprzez enolan **A** z endocyklicznym wiązaniem podwójnym (Rys. 2).



Rysunek 2. Struktura enolanu **A** z endocyklicznym wiązaniem podwójnym oraz enolanu typu **B** z egzocyklicznym wiązaniem podwójnym

Figure 2. Structure of enolates of the type **A** with an endocyclic double bond and enolates of the type **B** with an exocyclic double bond

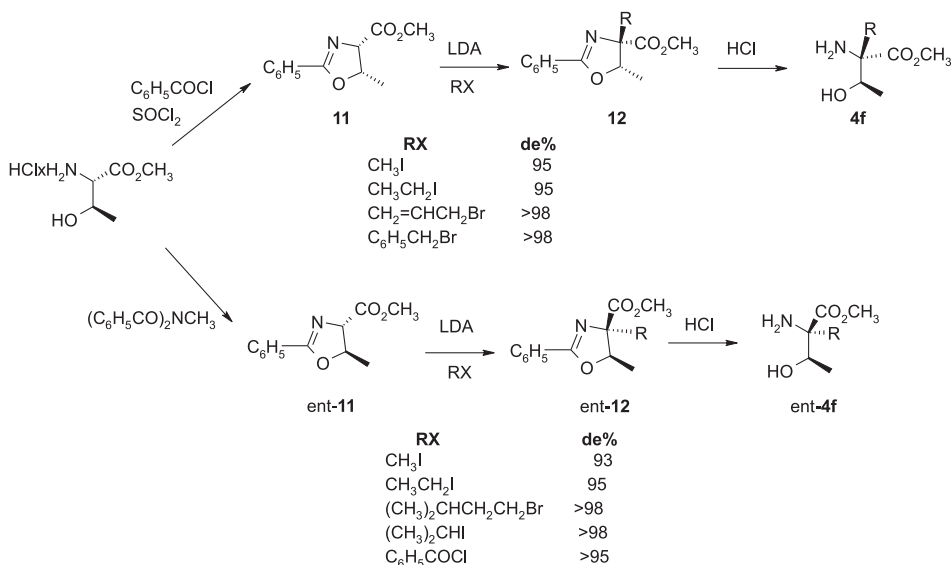
Ester metylowy (S)-seryny w reakcji z aldehydem piwaloilowym tworzył *cis*- oraz *trans*-metylo-2-*tert*-butyloksazolidyno-4-karboksylan, który poddany formylowaniu tworzył *cis*-**9** jako główny diastereomer. Deprotonowanie związku **9** za pomocą LDA i następcza reakcja z odczynnikami elektrofilowymi prowadziła do związku **10** z zadawalającą wydajnością i wysmienitą diastereoselektywnością. Atak odczynnika elektrofilowego zachodził niemalże wyłącznie *anti*- do grupy *tert*-butylowej (Schemat 6).



Schemat 6. Zastosowanie estru metylowego (S)-seryny w diastereoselektywnym alkilowaniu

Scheme 6. Application of (S)-serine methyl ester hydrochloride in diastereoselective alkylation

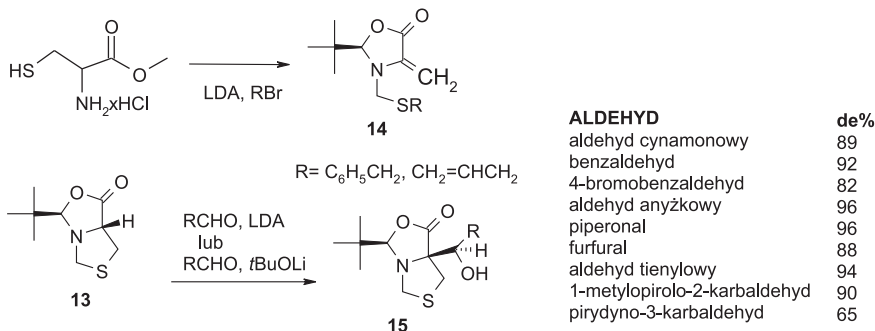
L-Treoninę można przekształcić do  $\alpha$ -alkiloallotreonin poprzez 2-fenyloksazolinę **11** lub ent-**11** o konfiguracji odpowiednio *cis* lub *trans*. Deprotonowanie oksazolin za pomocą LDA generuje odpowiednie enolany, które w reakcji z elektrofilami tworzą związki **12** i ent-**12** z wysoką diastereoselektywnością. Elektrofil podchodzi od strony *anti* do reszty metylowej treoniny (Schemat 7). (2S,3S)- oraz (2R,3R)-2-alkiloallotreoniny otrzymuje się z odpowiednich oksazolin w wyniku hydrolizy 6N HCl (Schemat 7).



Schemat 7. Synteza (2*S*,3*S*) oraz (2*R*,3*R*)-2-alkilallostreonin **4f** i ent-**4f** z L-treoniny

Scheme 7. Synthesis of (2*S*,3*S*) and (2*R*,3*R*)-2-alkylallothreonines **4f** and ent-**4f** from L-threonine

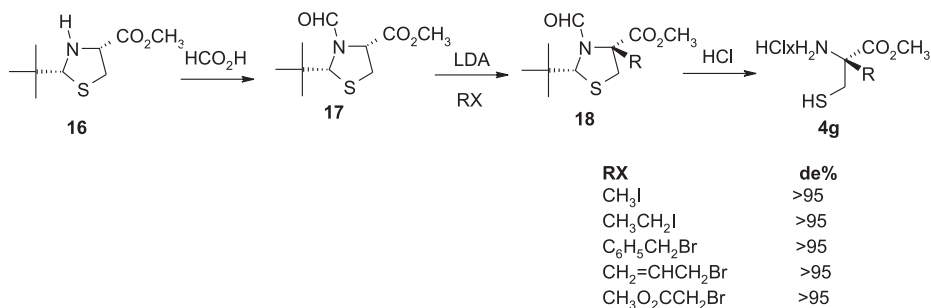
W przypadku estru metylowego cysteiny, reakcja  $\alpha$ -eliminacji konkuruje z tworzeniem odpowiedniego enolanu z wbudowanym atomem siarki w pierścień heterocykliczny. Zamiast oczekiwanej tiazoliny z mieszaniny reakcyjnej izolowano związek **14** nawet w przypadku, gdy czas reakcji był bardzo krótki, reakcja prowadzona była w  $-78^\circ\text{C}$  i szybko ulegała wygaszeniu za pomocą reaktywnego elektrofila. Ten niepożądany proces może być zahamowany poprzez dodanie bicyklicznego związku **13** (łatwego do otrzymania z (*R*)-cysteiny, formaldehydu i aldehydu piwaloilowego) do roztworu aldehydu stosowanego jako elektrofil oraz LDA lub *tert*-butylolitu.



Schemat 8. Zastosowanie pochodnej cysteiny **13** w alkilowaniu przy użyciu aldehydów

Scheme 8. Application of cysteine derivative **13** in alkylation with aldehydes

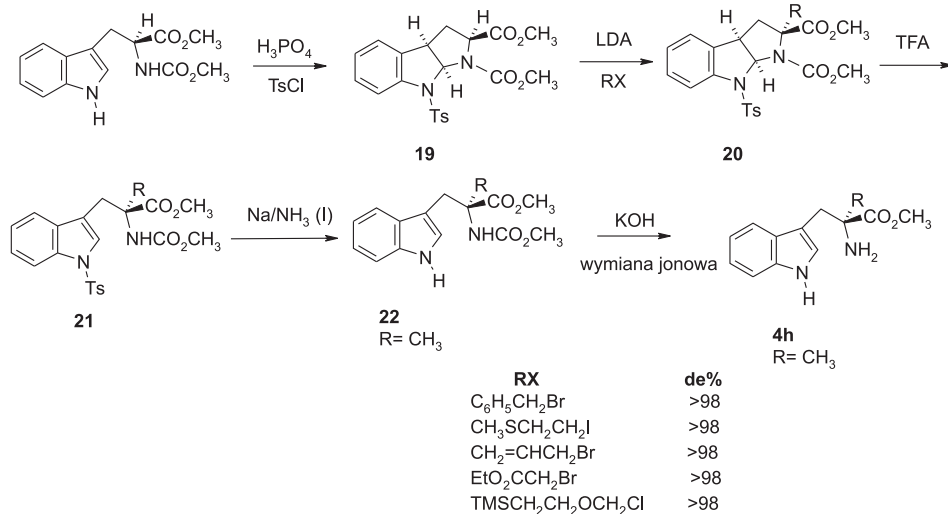
Spośród czterech możliwych diastereomerów tylko jeden tworzony jest z wysoką distereoselektywnością. Inne podejście do alkiowania (R)- i (S)-cysteiny [16] polegało na *N*-formylowaniu tiazolidyny **16** (otrzymanej w wyniku cyklizacji estru metylowego cysteiny oraz aldehydu piwaloilowego) prowadzącym do kluczowego związku przejściowego utworzonego w postaci *cis* enolanu litu, który w reakcji z odczynnikami elektrofilowymi tworzy odpowiednią 4-alkilotiazolidynę **18** z bardzo wysoką diastereoselektywnością (Schemat 9).



Schemat 9. Diastereoselektywne alkiowanie *N*-formylowanej tiazolidyny **16**

Scheme 9. Diastereoselective alkylation of *N*-formylated thiazolidine **16**

Traktowanie związku **18** rozrosem 5M kwasu solnego prowadziło do chlorowodoru 2-metylo-2-etylo-2-benzylcysteiny (**4g**) o tej samej konfiguracji jak w wyjściowym aminokwasie.

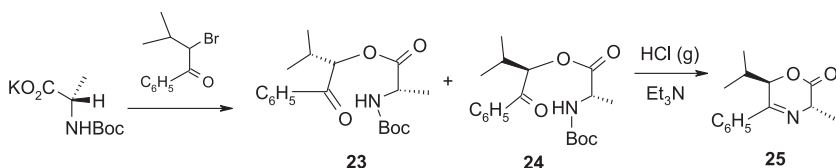


Schemat 10. Synteza alkiowanych pochodnych tryptofanu

Scheme 10. Synthesis of alkylated derivatives of tryptophane

Metoda Seebacha została również wykorzystana do alkilowania pochodnych tryptofanu [17]. Heksahidropirololo[2,3-*b*]indol otrzymany z estru metylowego  $N_b$ -metoksykarbonylo-L-tryptofanu poddawany jest reakcji z chlorkiem tozylu tworząc związek **19**. Deprotonowanie za pomocą LDA tworzy odpowiedni enolan litu, który ulega reakcji z różnymi elektrofilami (Schemat 10).

Wykorzystując metodologię Seebacha zespół Nájera [18] otrzymał chiralny oksazynon **25** w wyniku reakcji racemicznego  $\alpha$ -bromoizowalerofenonu z solą potasową Boc-L-alaniny. W pierwszym etapie otrzymywana jest równomolowa mieszanina estrów **23** i **24**, które następnie zostały rozdzielone na optycznie jednorodne związki. Traktowanie związku **24** HCl i następnie zasadą prowadzi do związku **25** w postaci mieszaniny 1 : 20 diastereomerów na  $C_3$ , z której został wyizolowany jedynie *trans*-diastereomer (Schemat 11).



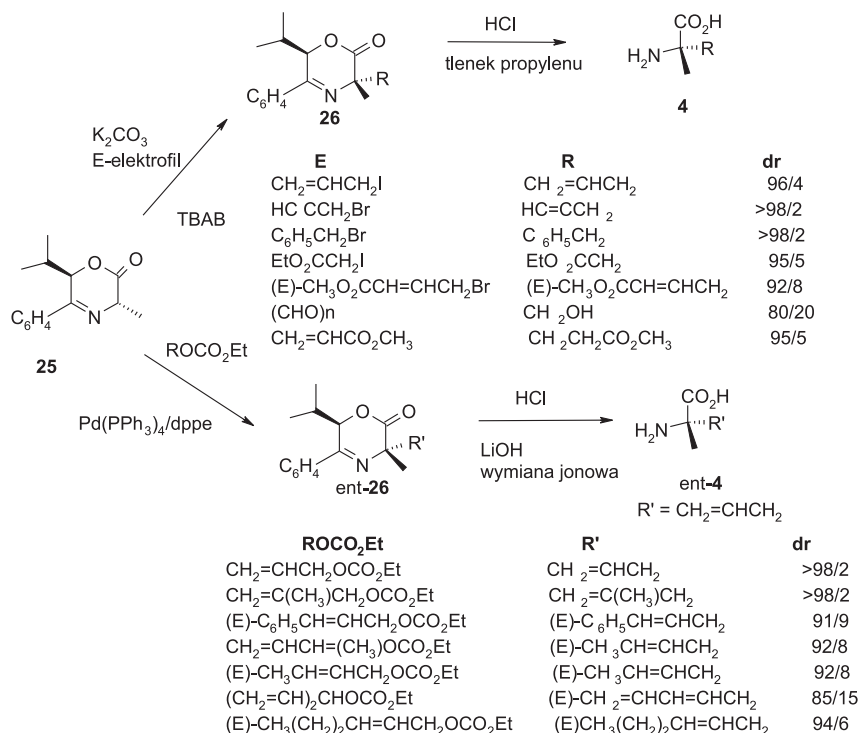
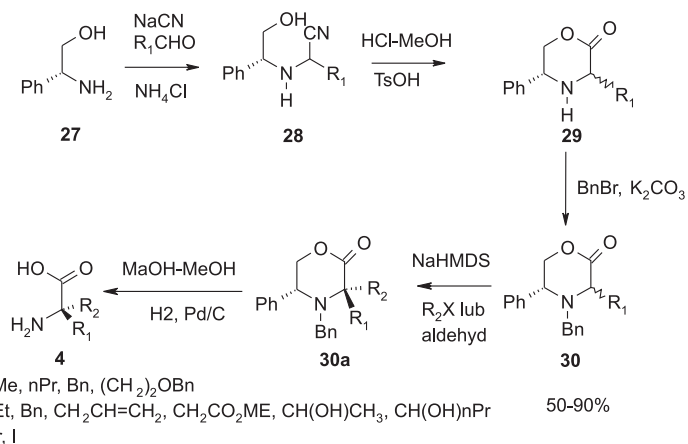
Schemat 11. Synteza chiralnego oksazynonu **25** w wyniku reakcji  $\alpha$ -bromoizowalerofenonu z solą potasową Boc-L-alaniny

Scheme 11. Synthesis of the chiral oxazinone **25** by the reaction of  $\alpha$ -bromoisovalerophenone with the potassium salt of Boc-L-alanine

(3*S*,6*R*) Chiralny oksazynon **25** otrzymany został również jako pojedynczy diastereomer w wyniku reakcji *N*-Boc-L-Ala-OH z (*R*)- $\alpha$ -hydroksywalerofenonu. Zastosowanie tej samej procedury przy użyciu estru o konfiguracji (3*S*,6*S*) prowadziło do otrzymania mieszaniny *cis*-*trans* oksazynonów, jednakże obserwowana epimeryzacja na  $C_6$  ograniczała dostęp do oksazynonu o *S* konfiguracji na  $C_6$ .

Reakcja oksazynonu **25** z różnymi odczynnikami elektrofilowymi w obecności węgla potasu i bromku tetra-*n*-butyloamoniowego prowadziła do odpowiednich alkilowanych oksazynonów z dobrymi wydajnościami i diastereoselektywnością. Stwierdzono, że możliwe jest również alkilowanie oksazynonu **25** za pomocą węglików allilowych w obecności  $Pd(PPh_3)_4$  oraz 1,2-bis(difenylofosfino)etanu (dppa) jako katalizatora. W tym przypadku alkilowanie oksazynonu zachodzi regio- jak i stereoselektynie (Schemat 12).

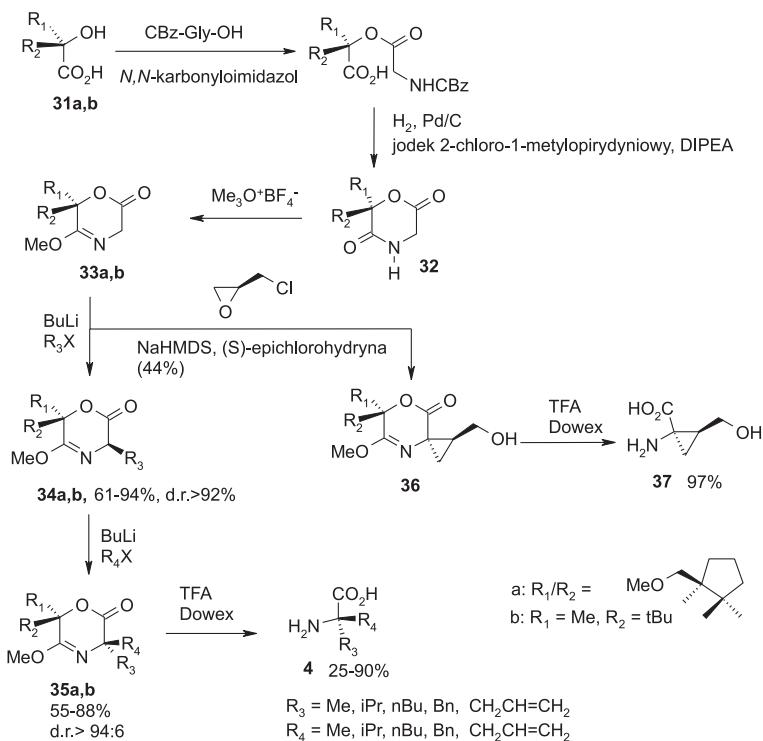
Ma i Ding [19] zademonstrowali zastosowanie oksazynonu **29** (otrzymanego z **28** powstającego jako produkt reakcji Streckera) w diastereoselektywnym alkilowaniu prowadzącym do  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów. Alkilowanie blokowanego grupą *N*-benzylową oksazynonu **30** prowadzi do dialkowanego produktu **30a** o składzie diastereomerycznym 200 : 1.

Schemat 12. Distereoselektywne alkilowanie oksazynonu **25**Scheme 12. Diastereoselective alkylation of oxazinone **25**Schemat 13. Diastereoselektywne alkilowanie oksazynonu **29**Scheme 13. Diastereoselective alkylation of oxazinone **29**



Odczynnik elektrofilowy zajmował pozycję *cis* względem grupy fenylowej obecnej na stereogenicznym atomie węgla. Zastosowanie aldehydów do reakcji z **30** prowadziło do uzyskania diastereomerycznych produktów **30a** o składzie od 8 : 1 do 10 : 1, o przeciwnej konfiguracji na stereogenicznym atomie węgla.

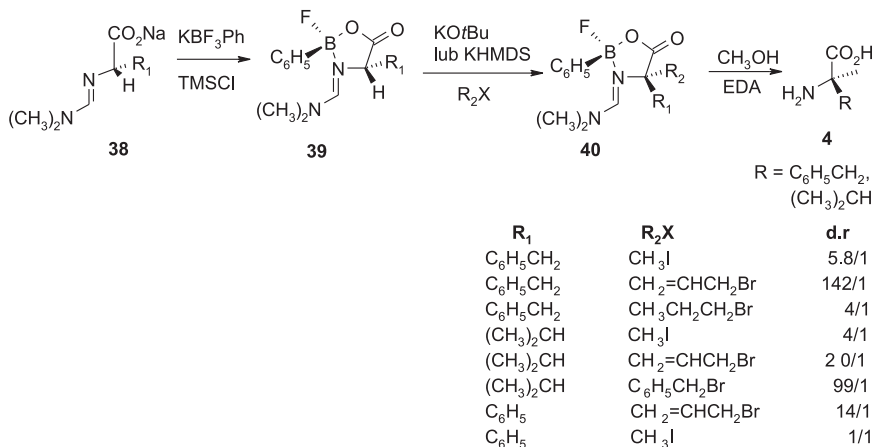
Wanner i współpracownicy zaproponowali zastosowanie w analogicznej syntezie dwóch enancjomerycznych pomocników chiralności **31a** i **31b** do funkcjonalizowania oksazolinowych pochodnych glicyny **33a** i **33b** (Schemat 14) [20]. Deprotonowanie i następnie traktowanie halogenkami alkilowymi prowadziło do produktu **34a,b** z wysoką diastereoselektywnością. Dialkylowane produkty **35a,b** otrzymane zostały z monoalkilowanego oksazynonu **34a,b** w analogicznej reakcji. Traktowanie kwasem trifluorooctowym (TFA) i następnie zmydlenie prowadziło do otrzymania  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów. Funkcjonalizowany grupą hydroksymetylową cyklopropoanowany aminokwas **37** otrzymano w reakcji **33a,b** z epichlorohydryną.



Schemat 14. Alkylowanie chiralnych oksazynonów  
Scheme 14. Alkylation of chiral oxazinones

Oksazaborolidyny [21] zostały zastosowane jako związki pośrednie w syntezie chiralnych  $\alpha$ -alkiloaminokwasów. Sól sodowa L-aminokwasu była przekształcana do  $\alpha$ -amidynokarboksylanów **38**, które następnie traktowane były fenylotrifu-

oroboranem potasu i chlorkiem trimetylosilowym tworząc oksazaborolidynony w postaci mieszaniny diastereomerów.

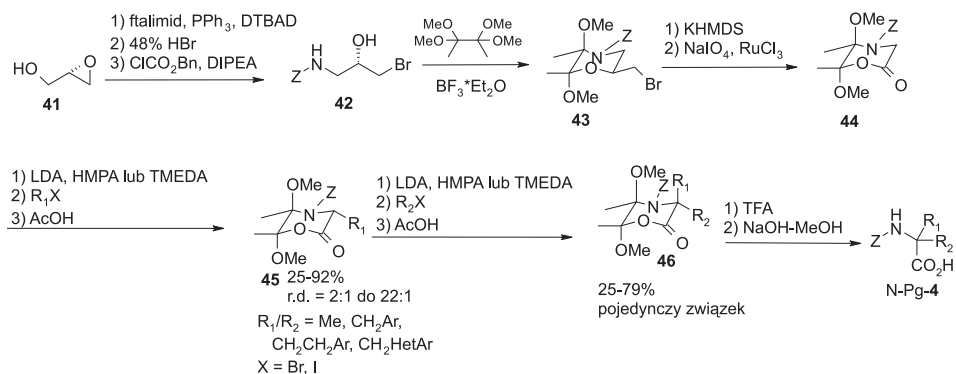


Schemat 15. Zastosowanie oksazaborolidynonów w syntezie chiralnych  $\alpha$ -alkiloaminokwasów  
Scheme 15. Application of oxazaborolidinones in the synthesis of chiral  $\alpha$ -alkyl amino acids

Powolne odparowywanie rozpuszczalnika prowadziło do uzyskania pojedynczego trudniej rozpuszczalnego diastereoizomeru **39** z wysoką diastereo selektywnością. Alkilowanie utworzonego z **39** pod działaniem zasad enolanu za pomocą halogenków allylowych lub benzyłowych prowadziło z doskonałą stereoselektywnością do produktów dialkylowanych. Ostatnim etapem syntezy była metanoliza umożliwiająca rozszczepienie kompleksu borowego oraz funkcji amidynowej prowadząca do czystych aminokwasów.

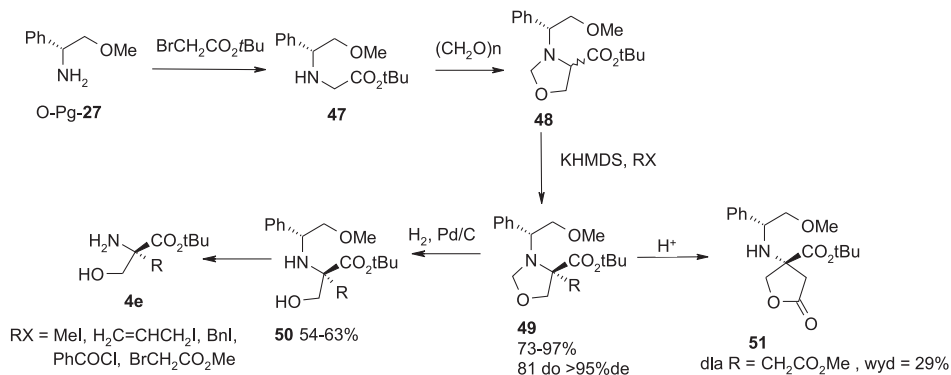
W kolejnym rozwiązaniu chiralny oksazynon **33** otrzymany został z epoksydu Sharplessa **41** w warunkach umożliwiających transfer centrów stereogenicznych (*under self reproduction of stereocentres*) [22]. Fakt ten oznacza, że stereochemia chiralnego ekwiwalentu glicyny **44** była określona przez konfigurację absolutną wyjściowego epoksydu **41**.

Kluczowym etapem przekształceń jest cyklizacja prowadząca do związku **43**, w której wykorzystuje się efekt anomeryczny grup metoksylowych i która umożliwia uzyskanie izomeru przedstawionego na Schemacie 15 z selektywnością 10 : 1. Deprotonowanie oksazynonu **44** za pomocą LDA oraz wprowadzenie elektrofila zachodziło z dobrą wydajnością oraz diastereo selektywnością. Po drugim etapie deprotonowania i alkilowania uzyskiwany był tylko jeden diastereomer. Uwolnienie *N*-blokowanego aminokwasu następowało w wyniku traktowania oksazynonu **46** kwasem trifluoroctowym i następczej neutralizacji za pomocą metanolowego roztworu wodorotlenku sodu.



Schemat 16. Alkylowanie oksazynonów w warunkach umożliwiających transfer centrum stereogenicznego  
Scheme 16. Alkylation of oxazinones under self-reproduction of stereogenic centers

Pochodne seryny nosące drugi podstawnik alkilowy na  $\alpha$ -węglu otrzymane zostały z pochodnej glicyny **47** z dobrą wydajnością i stereoselektywnością przy wykorzystaniu protokołu syntetycznego zaproponowanego przez Hussona i współpracowników [23] (Schemat 17). [3+2]-cykloadycja z paraformaldehydem umożliwiła otrzymanie diastereomerycznych oksazolidyn **48**, które to pod wpływem heksametylodysilazydku potasu (KHMDS) oraz w wyniku działania odpowiednim elektrofilem tworzyły alkilowane oksazolidyny **49**.

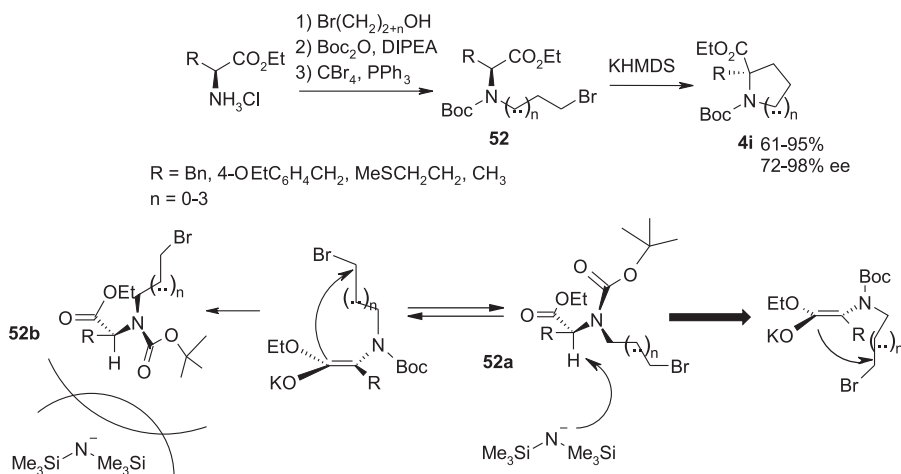


Schemat 17. Synteza  $\alpha$ -alkiloseryny w reakcji alkilowania diastereomerycznych oksazolidyn **48**  
Scheme 17. Synthesis of  $\alpha$ -alkyl serine in diastereoselective alkylation of oxazolidines **48**

Uwodornienie oraz hydroliza kwasowa prowadziło do uzyskania pochodnych seryny. Jedynie w przypadku produktu wywodzącego się z metylo- $\alpha$ -bromoocetanu obserwowano spontaniczną cyklizację do laktonu **51**.

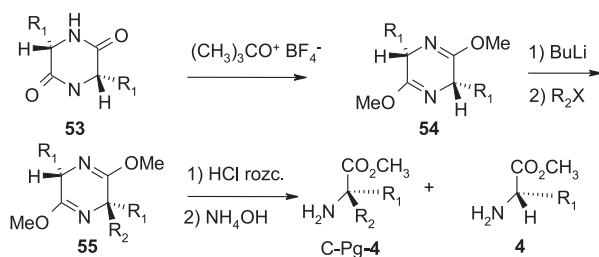
Interesujące rozwiązanie z samozachowawczym wprowadzeniem centrum chiralności do cyklicznych  $\alpha$ -alkilowanych aminokwasów zaproponował Kawabata [24] i współpracownicy (Schemat 18). Wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie *N*-Boc-chro-

nionych aminokwasów **52** umożliwiło otrzymanie cyklicznych produktów z bardzo dobrą wydajnością i enancjoselektywnością. Autorzy stwierdzili, że zastosowanie zasad potasowych na przykład KHMDS daje lepsze rezultaty deprotonowania niż użycie soli litowych takich jak heksametylodisilazydek litu (LiHMDS) lub soli litowej tetrametylopiperdydny (LTMP). Metoda ta została zastosowana do syntezy prolin i innych cyklicznych aminokwasów o różnej wielkości pierścienia: cztero-, sześci- i siedmioczłonowego, chociaż w tych przypadkach obserwowano wolniejszy przebieg reakcji oraz obniżenie enancjoselektywności procesu. Autorzy sugerują, że wysoka enancjoselektywność procesu związana jest z mniejszą zawadą przestrzenną rotameru **52a** w porównaniu do rotameru **52b**.



Schemat 18. Wewnątrzcząsteczkowe alkilowanie aminokwasów  
 Scheme 18. Intramolecular alkylation of amino acids

Metoda Schöllkopfa [25] wykorzystująca etery bis-laktimowe jest jednym z najbardziej szandarowych przykładów diastereoselektywnego alkilowanie chiralnych enolanów aminokwasów. W początkowych badaniach wykorzystano eter bis-laktimu otrzymany w wyniku kondensacji dwóch cząsteczek estru metylowego L-alaniny. Produktem kondensacji jest odpowiednia diketopiperazyna, która poddana działaniu tetrafluoroboranu trimetyloksoniowego tworzy (3*S*,6*S*)-2,5-dimetylo-3,6-2,6-dihydropirazyne **54**. Eter bis-laktimu może być diastereoselektywnie alkilowany po wcześniejszym deprotonowaniu za pomocą butylolitu z całym szeregiem różnych halogenków alkilowych. Hydroliza alkilowanego eteru bis-laktimu prowadzi do estru metylowego L-alaniny oraz odpowiedniego (R)- $\alpha$ -metyloaminokwasu. Konfiguracja produktu świadczy o tym, że elektrofил wprowadzany jest w pozycje anti do grupy metylowej alaniny, która pełni funkcję pomocnika chiralności. Wykorzystując tą metodę otrzymano różne  $\alpha$ -metyloaminokwasy [26] o konfiguracji R. W celu otrzymania pochodnych  $\alpha$ -alkiloleucyn [27] jako substrat zastosowano eter bis-laktimu L-leucyny.



Schemat 19. Alkilowanie symetrycznych eterów bis-laktimowych

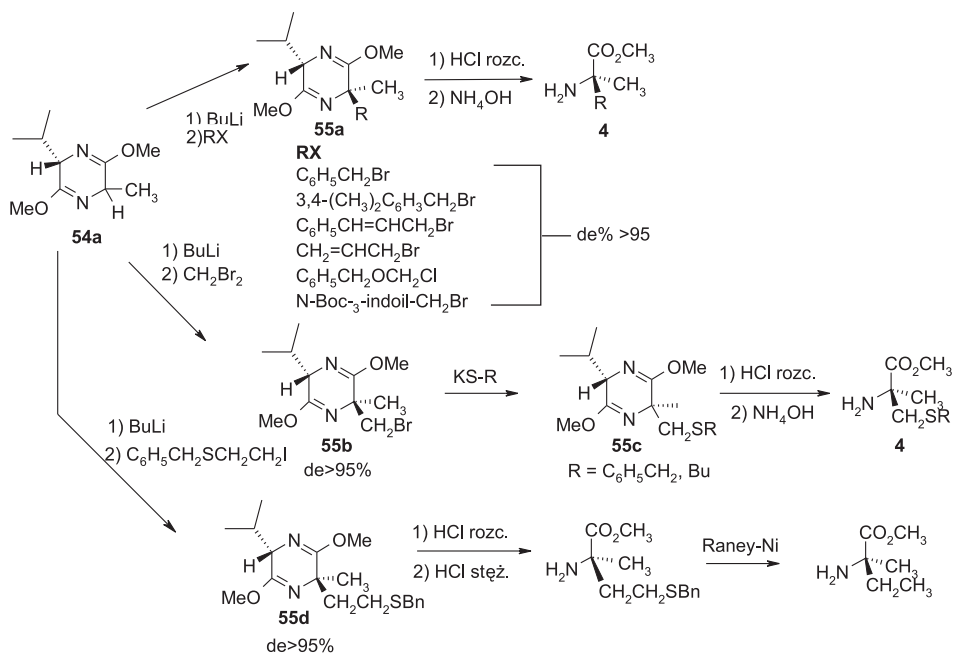
Scheme 19. Alkylation of symmetric bis-lactim ethers

Tabela 1. Zestawienie danych z alkilowania symetrycznych eterów bis-laktimowych

Table 1. Results of alkylation of symmetric bis-lactim ethers

R <sub>1</sub>	R <sub>1</sub> X	de%
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	93
CH <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	95
CH <sub>3</sub>	2-naftył-CH <sub>2</sub> Br	93
CH <sub>3</sub>	2-chinonil-CH <sub>2</sub> Br	94
CH <sub>3</sub>	3-pyridyl-CH <sub>2</sub> Cl	> 95%
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	92
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHBr	92
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	95
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> Br	92
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> Br	90
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> Br	91
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	> 95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	2-naftył-CH <sub>2</sub> Br	> 95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> =Br	> 95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Br	> 95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	HC≡CCH <sub>2</sub> Br	> 95
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> I	85
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> I	84
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> SCH <sub>2</sub> Cl	88

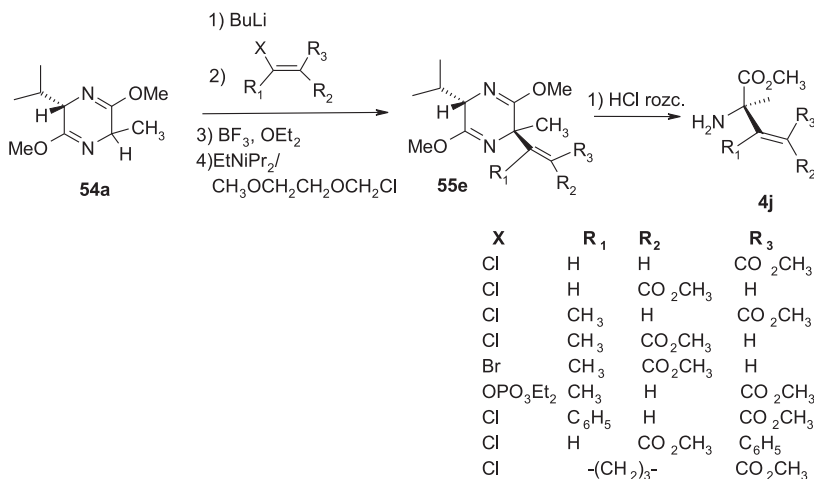
Znaczne ulepszenie procedury osiągnięto stosując mieszane etery bis-laktimowe będące pochodnymi chiralnego aminokwasu (np. L-waliny) oraz racemicznej alanyiny. Mieszany eter bis-laktimu **54a** ulegał regioselektywnemu metalowaniu (litowaniu przy pomocy butylolitu) we fragmencie alanyiny, alkirowanie za pomocą różnych odczynników elektrofilowych zachodziło z wysoką distereoselektywnością (de > 95%). Stosując opisaną procedurę otrzymano takie aminokwasy jak: (R)- $\alpha$ -metylofenyloalanina, (R)- $\alpha$ -metylodopa, kilka (R)- $\alpha$ -alliloglicyn [28], (R)- $\alpha$ -metyloserynę [29], (R)- $\alpha$ -metylo-S-alkilocysteinę [30], (R)- $\alpha$ -metylotryptofan [31], (R)-izowalinę [32] (Schemat 20).



Schemat 20. Synteza  $\alpha$ -alkiloaminokwasów przy użyciu mieszanych eterów bis-laktimowych

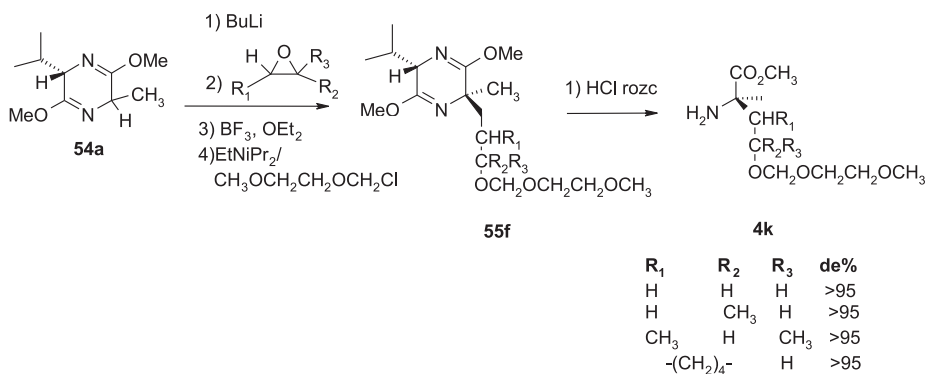
Scheme 20. Synthesis of  $\alpha$ -alkyl amino acids by using bis-lactim ethers

Zastosowanie akrylanów niosących dobrą grupę opuszczającą w  $\beta$ -pozycji otworzyło drogę do procesu addycji-eliminacji prowadząc do prekursorów  $\beta,\gamma$ -didehydro- $\alpha$ -metyloglutaminianów [33] (Schemat 21).



Schemat 21. Synteza  $\beta,\gamma$ -didehydro- $\alpha$ -metyloglutaminianów  
 Scheme 21. Synthesis of  $\beta,\gamma$ -didehydro- $\alpha$ -methylglutaminates

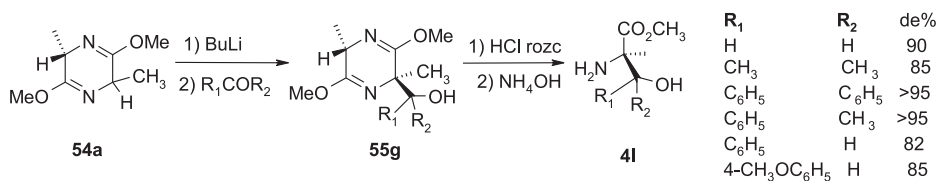
Zastosowanie epoksydów jako odczynników elektrofilowych umożliwiło otrzymanie (R)- $\alpha$ -metylohomoseriny [34] (Schemat 22).



Schemat 22. Synteza (R)- $\alpha$ -metylohomoseriny przy użyciu mieszanego eteru bis-laktimu  
 Scheme 22. Synthesis of (R)- $\alpha$ -methylhomoserine using unsymmetric bis-lactim ether

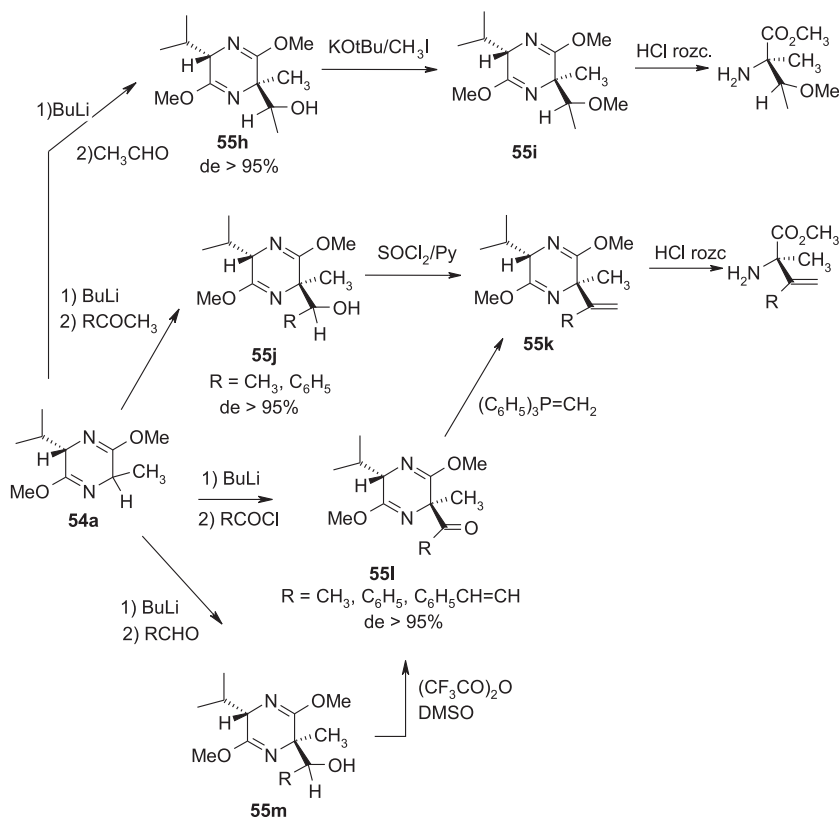
Etery bis-laktimu ulegają również kondensacji aldolowej z aldehydami i ketonami dając wysoki poziom indukcji asymetrycznej na C <sub>$\alpha$</sub>  ale niski poziom indukcji asymetrycznej na C <sub>$\beta$</sub> .

Stwierdzono, że wielkość podstawnika w eterze bis-laktimu nie wpływa na poziom indukcji asymetrycznej. Zarówno symetryczny eter bis-laktimu [35] wywodzący się z L-alaniny jak i mieszany eter bis-laktimu [36] wywodzący się z L-waliny oraz DL-alaniny **54a** reaguje z ketonami i aldehydami tworząc  $\beta$ -podstawione analogi  $\alpha$ -metyloseryn (Schemat 23 i 24).



Schemat 23. Synteza prekursorów  $\alpha$ -metyloseryny przy użyciu symetrycznego eteru bis-laktimu  
 Scheme 23. Synthesis of derivatives of  $\alpha$ -methylserines by using bis-lactim ethers

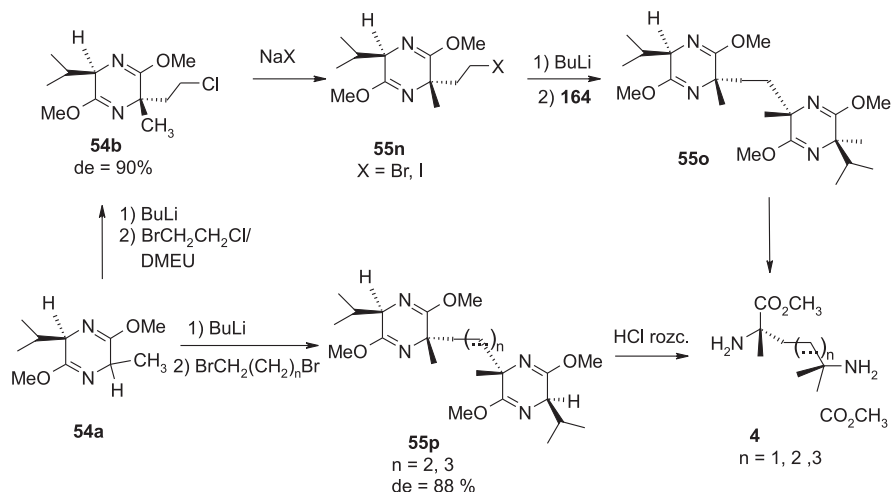
Prekursory  $\alpha$ -alkenyloalaniny otrzymane zostały w wyniku reakcji hydroksylo-  
 wanych pochodnych **55j** z chlorkiem tionylu. Z drugiej strony reakcja eterów bis-  
 laktimu z chlorkami kwasowymi prowadzi do tworzenia ketonów **55l**, które mogą  
 zostać również otrzymane w wyniku utlenienia Swerna odpowiednich alkoholi **55m**  
 (otrzymanych w wyniku kondensacji aldehydów z eterami bis-laktimu). Reakcja  
 związku **55l** z metylenotryfenylofosforanem i następcza hydroliza prowadzi do  
 $\alpha$ -metylo- $\beta$ -podstawionych pochodnych winyloglicyny [37] (Schemat 24).



Schemat 24. Synteza  $\alpha$ -metylo- $\beta$ -podstawionych pochodnych winyloglicyny  
 Scheme 24. Synthesis of  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -substituted derivatives of vinylglycine



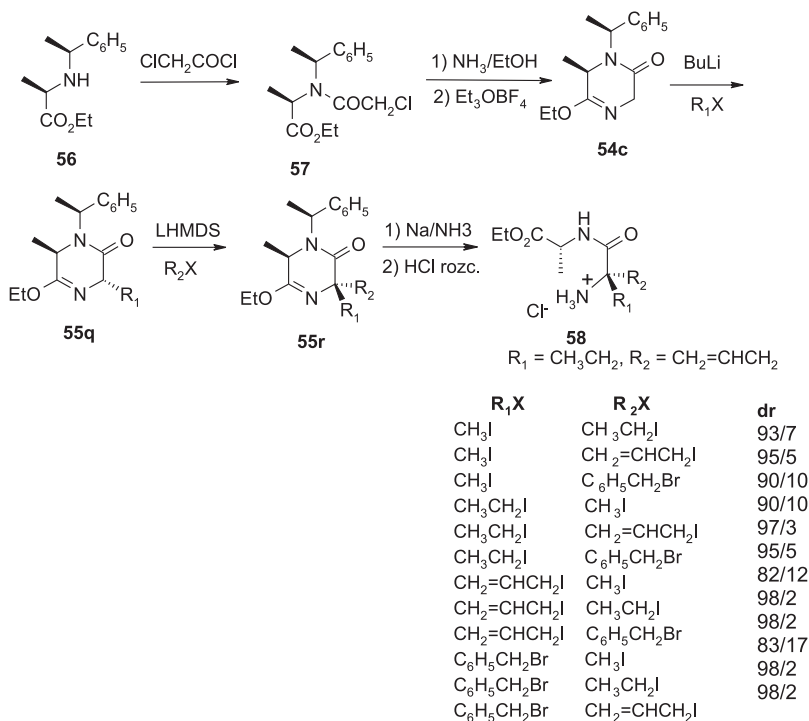
Opisana metodologia została również wykorzystana do syntezy pochodnych bis( $\alpha$ -alaniny) przy zastosowaniu laktimu **54a** [38] (Schemat 25).



Schemat 25. Syntez pochodnych bis( $\alpha$ -alaniny) przy zastosowaniu mieszanego eteru bis-laktimu **54a**  
 Scheme 25. Synthesis of derivatives of bis( $\alpha$ -alanine) by using unsymmetric bis-lactim ether **54a**

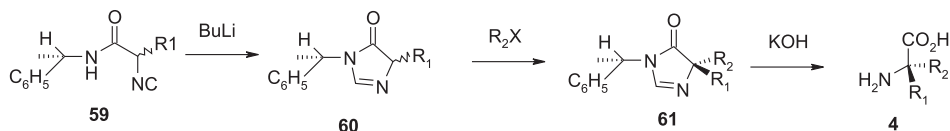
Mono *N*-podstawiony grupą (*S*)-fenoyletylową eter laktimu **54c** zawierający resztę glicyny [39] został zastosowany w syntezie dipeptydów zawierających  $\alpha$ -alkiloaminokwasy. Alkilowanie opisanego eteru laktimu za pomocą halogenków alkilowych prowadziło do mieszaniny diastereomerycznych laktimów, przy czym dominujący distereoizomer posiadał konfigurację *anti* podstawników na  $C_3$  i  $C_6$ . Drugie alkilowanie mieszaniny diastereomerów umożliwiło syntezę 3,3-dipodstawionych laktimów z wysoką 1,4-*trans* indukcją w odniesieniu do grupy metylowej na  $C_6$ . Usunięcie grupy benzylowej i następcza hydroliza kwasowa prowadziła do dipeptydów zawierających sterycznie zatłoczone aminokwasy (Schemat 26).

Schöllkopf i współpracownicy [40] opisali również zastosowanie optycznie jednorodnych imidazolinonów w syntezie  $\alpha$ -alkiloaminokwasów. Cyklizacja chiralnych  $\alpha$ -izocyjanoamidów **59** w obecności jednego ekwiwalentu zasady prowadzi *in situ* do metaloimidazolinonu, który może być stereoselektywnie alkilowany na węglu  $C_4$  z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami (Schemat 27). Hydroliza 4,4-dipodstawionych imidazolinonów **61** w warunkach kwasowych lub zasadowych prowadzi do  $\alpha$ -alkiloaminokwasów.



Schemat 26. Synteza dipeptydów zawierających  $\alpha$ -alkiloaminokwasy przy użyciu mono eteru *N*-podstawionego grupą (S)-fenyloetylową laktimu **54c**

Scheme 26. Synthesis of dipeptides containing  $\alpha$ -alkyl amino acids by using lactim mono-ether **54c**



Schemat 27. Zastosowanie imidazolinonów w syntezie  $\alpha$ -alkiloaminokwasów

Scheme 27. Application of optically active imidazolinones in the synthesis of  $\alpha$ -alkyl amino acids

Tabela 2. Zestawienie wyników zastosowanie imidazolinonów w syntezie  $\alpha$ -alkiloaminokwasów

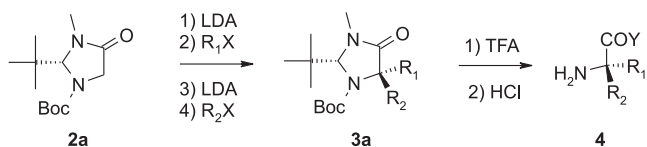
Table 2. Synthesis of  $\alpha$ -alkyl amino acids using of optically active imidazolinones

$R_1$	$R_2X$	de %
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	>95
CH <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> Br	66–80
CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	72
CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	81

Tabela 2. Ciąg dalszy  
Table 2. Continuation

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> X	de %
CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	1-naftyl-CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	2-naftyl-CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	2-tienyl-CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	2-benzotienyl-CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	3-bromo-3-benzofuranyl-CH <sub>2</sub> Br	> 95
CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	17
CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> Br	35
CH <sub>3</sub>	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CH <sub>2</sub> Br	35
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	95
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	90
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	90
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	95
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	95
4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> Br	100
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> I	20
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub> Br	43
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHI	65
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>3</sub> Br	31
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> Br	100

Stwierdzono również, że 2-*tert*-butylo-3-metylo-4-okso-1-imidazolidynokarbonylan-*tert*-butylowy **2a** [41], wywodzący się imidazolidynonu glicyny, może być geminalnie dialkylowany do **3a** z bardzo wysoką stereoselektywnością (Schemat 28).



$\text{R}_1\text{X}$	$\text{R}_2\text{X}$	de%	Y
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	$\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{Cl}$	>95	OH
$\text{CH}_3\text{I}$	$\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{Cl}$	>95	OH
$\text{CH}_3\text{I}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	>95	-
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	>95	$\text{NCH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	>95	$\text{NCH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	$o\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{Br}$	>95	$\text{NCH}_3$
$\text{CH}_3\text{I}$	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{I}$	>95	-
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{I}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$	>95	-
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{I}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHI}$	>95	-
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{I}$	$o\text{-C}_6\text{H}_{11}\text{CH}_2\text{Br}$	>95	-
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{I}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	>95	-

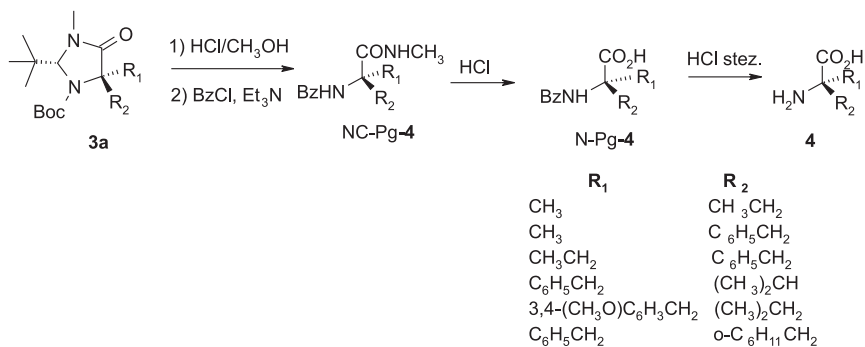
Schemat 28. Stereoselektywne dialkylowanie 2-*tert*-butylo-3-metylo-4-okso-1-imidazolidynokarboksylanu-*tert*-butylowego **2a**

Scheme 28. Stereoselective dialkylation of *tert*-butyl 2-*tert*-butyl-3-methyl-4-oxo-1-imidazolidine-1-carboxylate **2a**

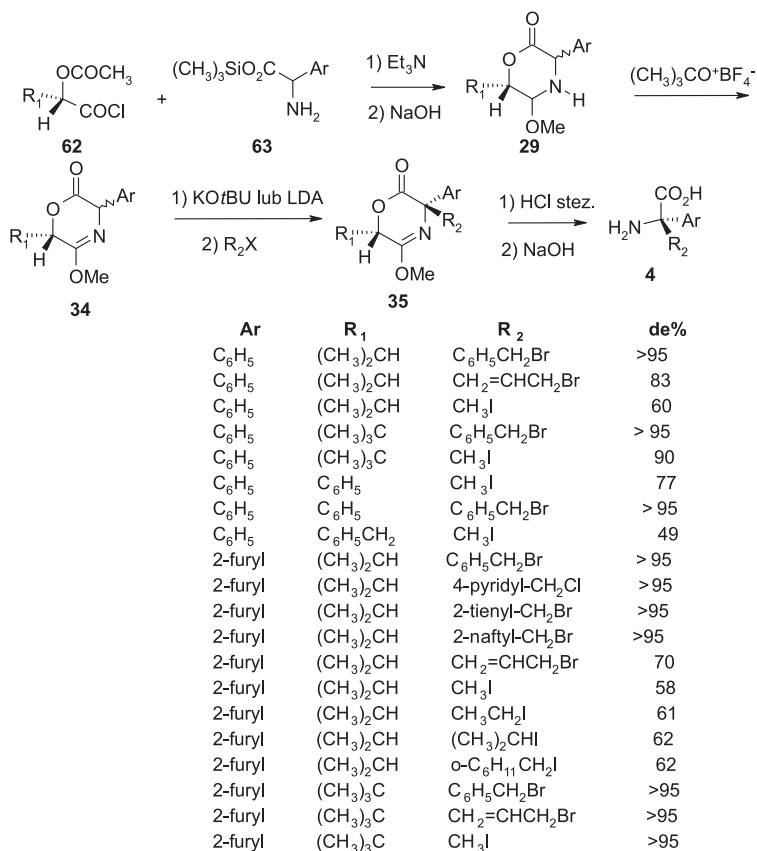
W zależności od charakteru odczynników elektrofilowych [42] w wyniku hydrolyzy kwasowej otrzymano albo obydwa enancjomery  $\alpha$ -alkiloaminokwasów bądź ich *N*-metyloamidy.

Hydrolyza kwasowa 5,5-dialkiloimidazolidynonów **3a** prowadząca do wolnych aminokwasów okazała się niemożliwa do przeprowadzenia, gdy wielkość podstawników ( $\text{R}_1/\text{R}_2$ ) była większa niż  $\text{CH}_3/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ . Tak, więc wielkość podstawników stała się elementem uniemożliwiającym dostęp do różnorodnych  $\alpha$ -alkiloaminokwasów. Ograniczenie to udało się pokonać poprzez przekształcenie aminometylamidów otrzymanych w wyniku hydrolyzy za pomocą 6N HCl w metanolu do *N*-benzoiloamidów. Stwierdzono, że związki te mogą być przekształcone w wolne aminokwasy w wyniku hydrolyzy *N*-metyloamidów za pomocą 4 N HCl w dioksanie i następnie hydrolyzy *N*-benzoiloaminokwasów za pomocą stężonego HCl. Metoda ta umożliwiła otrzymanie  $\alpha$ -alkiloaminokwasów [43] z rozbudowanymi przestrzennie podstawnikami (Schemat 29).

3,6-Dihydro-2H-1,4-oksazyn-2-ony **29** otrzymane z optycznie jednorodnych  $\alpha$ -hydroksykwasów i aryloglicyn zostały zastosowane do diastereoselektywnego alkilowania przy użyciu aktywnych odczynników elektrofilowych. Hydrolyza kwasowa pochodnych **35** zachodziła w łagodnych warunkach, co otworzyło dostęp do różnorodnych  $\alpha$ -alkilowanych fenyloglicyn [44] oraz  $\alpha$ -alkilowanych furyloglicyn [45] (Schemat 30).

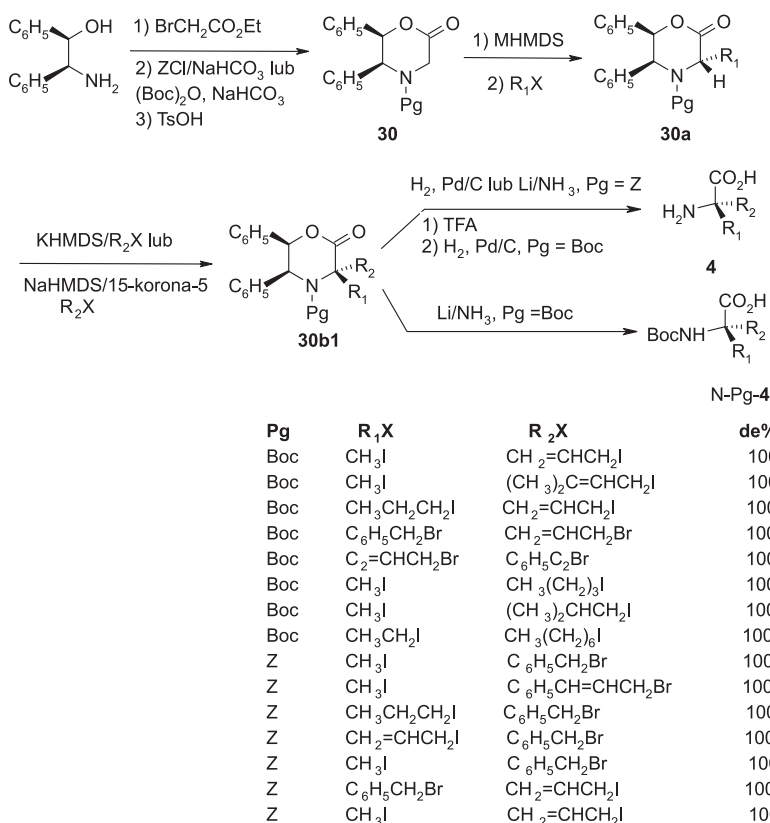


Schemat 29. Synteza  $\alpha$ -alkiloaminokwasów z rozbudowanymi przestrzennie podstawnikami  
 Scheme 29. Synthesis of  $\alpha$ -alkyl amino acids with bulky substituents



Schemat 30. Synteza  $\alpha$ -alkilowanych fenyloglicyn oraz  $\alpha$ -alkilowanych furyloglicyn  
 Scheme 30. Synthesis of  $\alpha$ -alkylated phenylglycines and furylglycines

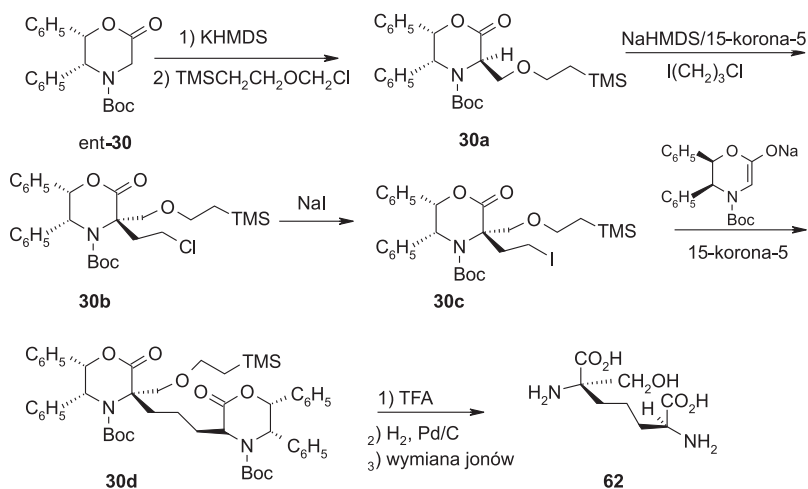
Chiralne *N-tert*-butoksykarbonylo- lub *N*-benzyloksykarbonylo-5,6-difenylotetrahydro-1,4-oksazyn-2-ony **30** okazały się bardzo użytecznymi substratami do syntezy  $\alpha$ -alkiloaminokwasów z wysoką enancjoselektywnością. Generowanie enolanów za pomocą heksametylodisililoamidku sodu lub litu oraz następcza reakcja z halogenkami alkilowymi prowadzi do tworzenia alkilowanych produktów [46]. Wprowadzenie odczynnika elektrofilowego następuje w pozycji *anti* do dwóch podstawników fenylowych w pierścieniu oksazynonu. Stwierdzono [47], że generowanie enolanu sodowego w obecności eteru 15-korona-5 umożliwiła alkilowanie substratów przy użyciu nawet względnie mało reaktywnych halogenków alkilowych.



Schemat 31. Stereoselektywne alkilowanie *N-tert*-butoksykarbonylo- lub *N*-benzyloksykarbonylo-5,6-difenylotetrahydro-1,4-oksazyn-2-onów

Scheme 31. Stereoselective alkylation of Boc- and Z-5,6-diphenyltetrahydro-1,4-oxazin-2-ones

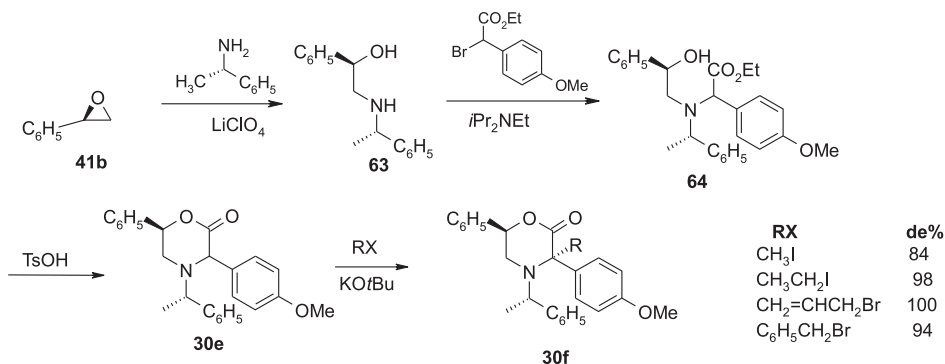
Metodologia Baldwina okazała się być bardzo użyteczna w syntezie kwasu (2*S*,6*S*)-2,6-diamino-6-(hydroksymetylo)pimelinowego (Schemat 32).



Schemat 32. Zastosowanie metody Baldwina w syntezie kwasu (2S,6S)-2,6-diamino-6-(hydroksymetylo)pimelinowego **62**

Scheme 32. Synthesis of (2S,6S)-2,6-diamine-6-(hydroxymethyl)pimelic acid **62**

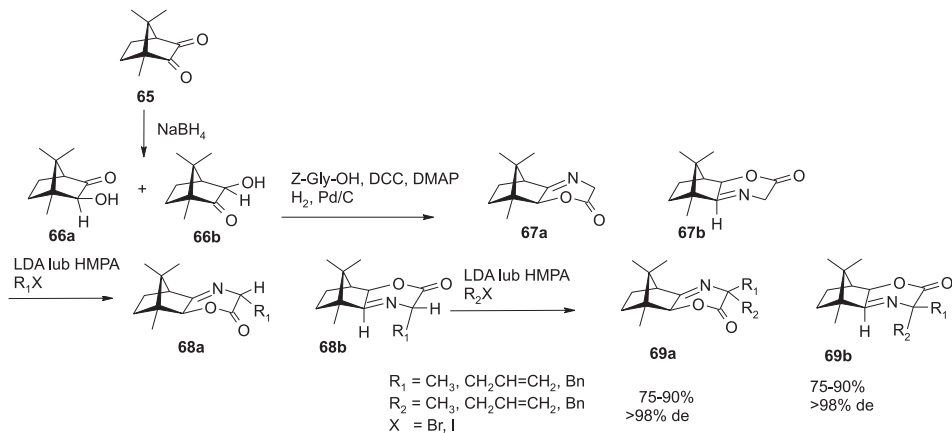
W zbliżonym podejściu Remuzon [48] i współpracownicy zastosowali (6R)-*N*-*tert*-butoksykarbonylo- lub *N*-benzyloksykarbonylo-3,6-difenylo-1,4-oksazy-2-ony w reakcji C-metylowania. Stwierdzono, że zastosowane związki prowadzą do produktów dialkylowania z wysokimi wydajnościami, ale niezadowolającą stereoselektywnością. Lepsze rezultaty uzyskano poprzez zastąpienie grupy Z lub Boc chiralną grupą fenylową i zastosowanie jako substratów związków zawierających dodatkowy chiralny podstawnik na atomie azotu (np. grupę fenyloetylową) oraz grupę 4-metoksyfenylową na C<sub>3</sub>. Opisana modyfikacja powoduje, że alkiłowanie zachodzi z bardzo wysoką diastereoselektywnością (Schemat 33).



Schemat 33. Zastosowanie pochodnych 3,6-difenylo-1,4-oksazy-2-onów w reakcjach stereoselektywnego alkiłowania

Scheme 33. Stereoselective alkylation of 3,6-diphenyl-1,4-oxazin-2-ones

Również tricykliczne pochodne kamfory **67** [49] zostały zastosowane do diastereoselektywnego dialkylowania.

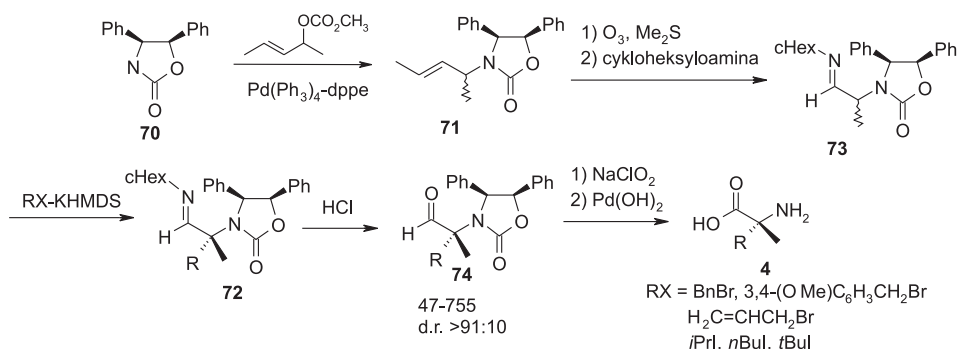


Schemat 34. Alkylowanie kamforowych pochodnych oksazynonów  
 Scheme 34. Alkylation of camphor-derived oxazinones

Odpowiedni oksazynon **67** [50] został otrzymany w wyniku monoredukcji kamforodiketonu **65** za pomocą  $\text{NaBH}_4$  i następczej cyklizacji z glicyną (Schemat 34). Oksazynony **67a** i **67b** zostały otrzymane jako czyste diastereomery w stosunku **67a** : **67b** jak 1 : 1.59. Deprotonowanie oksazynonów za pomocą LDA i następcze alikowanie prowadziło do *endo*-produktów **68a** lub **68b**, które traktowane różnymi halogenkami alkilowymi, po uprzednim deprotonowaniu za pomocą kolejnego ekwiwalenta LDA, prowadziły do produktów dialkylowania **69a** lub **69b** z wyśmienitymi wydajnościami i diastereoselektywnościami. Wolne aminokwasy otrzymane zostały po hydrolizie zasadowej oraz następczej hydrolizie kwasowej za pomocą 6 N kwasu solnego.

Oksazolidon Evansa **70** został zastosowany jako pomocnik chiralności w syntezie  $\alpha$ -metylowanych aminokwasów [51] (Schemat 35). Po katalizowanym palladem allilowym aminowaniu związków **71** został przekształcony w iminę **73** w wyniku ozonolizy, dalszy etap polegał na kondensacji aldehydu z cykloheksyloaminą. Kolejne etapy syntezy obejmowały deprotonowanie i następcze alkiowanie prowadząc do dialkylowanej iminy **72**. W celu uniknięcia reakcji ubocznych autorzy przeprowadzili deprotonowanie w obecności odczynnika elektrofilowego a ponadto reakcja prowadzona była w niskiej temperaturze. Najlepsze rezultaty osiągnięte zostały, gdy wszystkie cztery etapy prowadzące od związku **71** do **74** (włączając hydrolizę iminy **72**) prowadzone były bez izolowania produktów pośrednich. Całkowite wydajności reakcji wynosiły od 47–75%, zaś stosunek diastereomerów wyniósł 9 : 1.



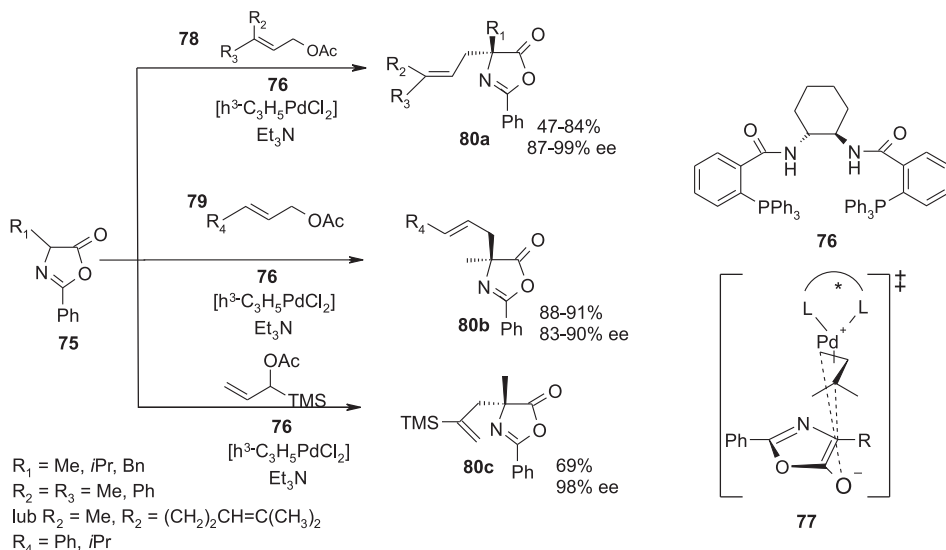


Schemat 35. Alkilowanie imin  
Scheme 35. Alkylation of imines

W celu uwolnienia wolnych aminokwasów konieczne było przeprowadzenie dwóch dodatkowych reakcji polegających na utlenieniu aldehydu i wodorolizie.

Również łatwo racemizujące azalaktony (3-oksazolin-5-ony) zostały zastosowane jako substraty do asymetrycznej syntezy aminokwasów. Wprowadzenie chiralności do finalnego produktu następowało poprzez wykorzystanie chiralnych katalizatorów.

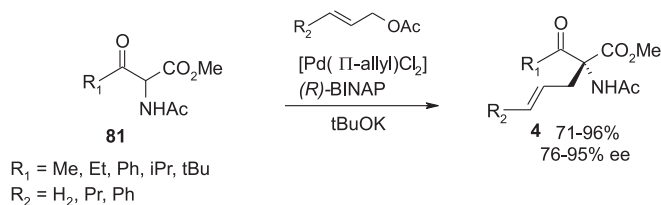
Zastosowanie katalizatorów palladowych zawierających C2-symetryczne ligandy takie jak związek **76** do alkilowania (allilowania) azalaktonów za pomocą asymetrycznych 1-monopodstawionych lub 1,1-dipodstawionych pochodnych allylowych umożliwiło uzyskanie produktów o ee powyżej 90% ee (Schemat 67) [52].



Schemat 36. Allilowanie azalaktonów w obecności katalizatora palladowego  
Scheme 36. Palladium-catalysed allylation of azlactones

Niesymetrycznie podstawione odczynniki allilujące prowadziły do *E-Z*-mieszanki, jednak w każdym przypadku produkt o konfiguracji *Z* był głównym izomerem. Siliowane odczynniki allilujące w warunkach reakcji ulegały częściowej, desililacji co prowadziło do otrzymywania regioizomerów. Autorzy pracy sugerują, że czynnikiem odpowiedzialnym za selektywność procesu jest enancjofacjoróżnicowanie w koordynowaniu odczynnika allilowego przez metal oraz dążenie do zminimalizowania rozdzielania ładunku w stanie przejściowym **78**. Interesujący jest fakt, że zastosowanie odczynników prenylujących powodowało powstawanie produktów o przeciwnej stereoselektywności w porównaniu do odczynników cynamylujących. Autorzy tłumaczą ten fakt zróżnicowanymi czynnikami sterycznymi pomiędzy większymi podstawnikami odczynnika allilującego i ligandami w sferze koordynacyjnej katalizatora, co prowadzi do różnego stanu przejściowego. Katalizowane związkami palladu allilowanie azalaktone zostało zastosowane w totalnej syntezie sfingofunginy F [53].

Katalizatory palladowe zostały również zastosowane do enancjoselektywnego allilowania  $\alpha$ -acetamido- $\beta$ -ketoestrów **81** przez grupę badawczą Kuwano i Ito [54] (Schemat 37).

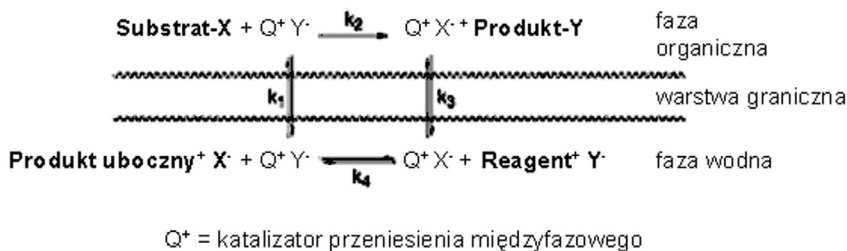


Schemat 37. Katalizowane palladem allilowanie  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketoestrów  
 Scheme 37. Palladium-catalysed allylation of  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketoesters

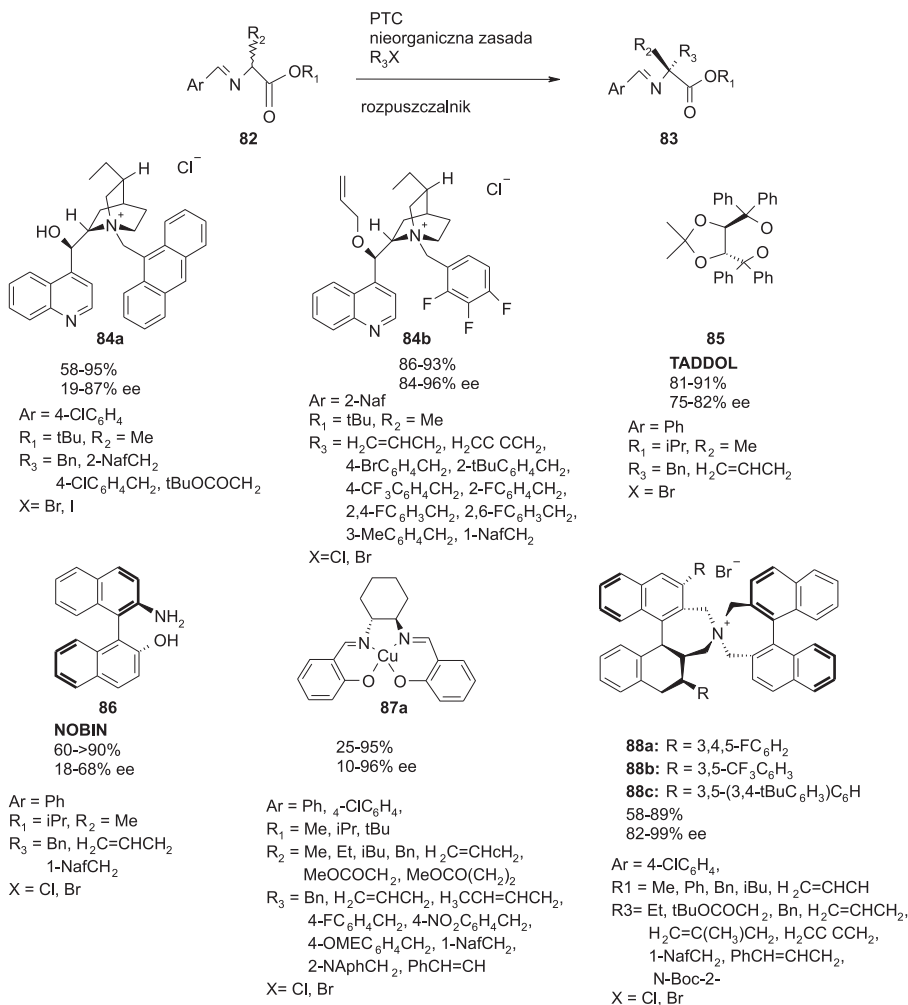
Stosując (*R*)-BINAP jako ligand w katalizatorze palladowym uzyskano produkty  $\alpha$ -alkilowania z wysokimi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi.

## 2. ENANCJOSELEKTYWNE ALKILOWANIE ZASAD SCHIFFA W WARUNKACH REAKCJI PRZENIESIENIA MIĘDZYFAZOWEGO

Opisując metody enancjoselektywnej syntezy  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów nie sposób pominąć informacji o intensywnie wykorzystywanych w tym zakresie katalizatorach przeniesienia fazowego (ang. *Phase Transfer Catalysis*, PTC) [55].



Schemat 38. Mechanizm reakcji przeniesienia międzyfazowego  
 Scheme 38. Mechanism of phase-transfer catalysis (PTC)



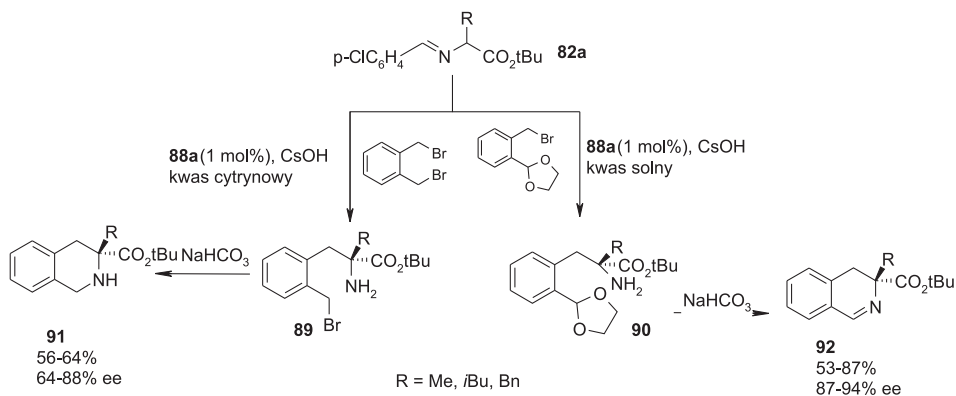
Schemat 39. Katalizatory przeniesienia fazowego stosowane do alkilowania zasad Schiffa wywodzących się z aminokwasów

Scheme 39. Phase transfer-catalysts for the alkylation of Schiff bases derived from amino acids

Podejście z wykorzystaniem katalizatorów przeniesienia fazowego zwykle polega na alikilowaniu enolanów aminokwasów będących pochodnymi zasad Schiffa w rozpuszczalnikach organicznych przy użyciu zasad nieorganicznych (NaOH, NaH). O'Donnell [56] pierwszy zastosował do  $\alpha$ -aliklowania pochodnych alaniny czwartorzędowe sole amoniowe będące pochodnymi cynchoniny uzyskując nadmiary enancjomeryczne powyżej 50%. Znaczącą poprawę enancjoselektywności uzyskano poprzez zastosowanie modyfikowanych katalizatorów cynchonidynowych **84a** [57] oraz **84b** [58], TADDOL-u (**85**) [59] oraz NOBIN-u (**86**) [60] (Schemat 39).

Wszystkie wymienione powyżej katalizatory okazały się być użyteczne w stereoselektywnym alikilowaniu zasad Schiffa wywodzących się z pochodnych alaniny. Jedynie kompleks miedź (II)-salen **87** [61] zastosowano w alikilowaniu aminokwasów zawierających inny podstawnik niż metylowy w  $\alpha$ -pozycji [62]. Katalizator **88a** [63] okazał się użyteczny w podwójnym alikilowaniu zasad Schiffa wywodzących się z glicyny.

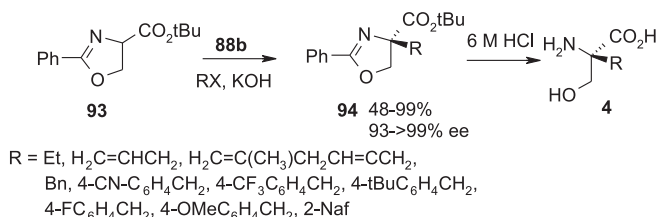
Interesującym przykładem zastosowania katalizatora **88a** jest synteza cyklicznych amino i iminokwasów (**91-92**) opisana przez Maruoka [64] i współpracowników (Schemat 40).



Schemat 40. Synteza benzocyklicznych aminokwasów w warunkach reakcji PTC.

Scheme 40. Synthesis of benzocyclic amino acids by PTC.

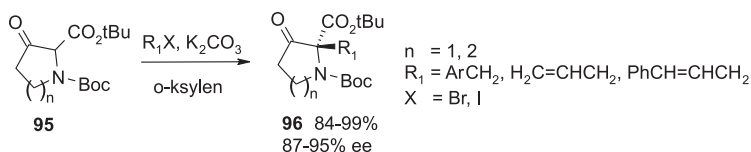
Katalizator **88b** zastosowany został w syntezie  $\alpha$ -aliklowanych pochodnych seryny (Schemat 41) [65]. Użyta oksazolina **93** spełniała podwójną rolę: aktywowała  $\alpha$ -proton oraz ochraniała grupę hydroksylową w łańcuchu bocznym seryny.



Schemat 41. Alkilowanie oksazolin w warunkach PTC

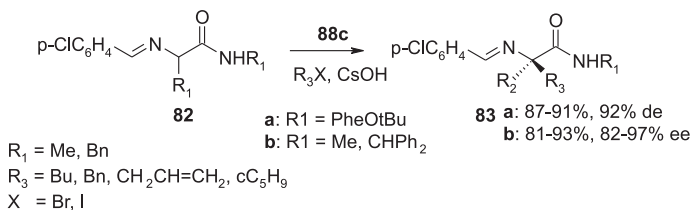
Scheme 41. PTC alkylation of oxazolines

Zastosowanie jodku etylu umożliwiło uzyskanie jedynie umiarkowanej wydajności reakcji. Dopiero zastosowanie aktywnych odczynników elektrofilowych (halogenki allilowe, propargilowe oraz benzylove) poprawiało wydajności reakcji do 85% przy zachowaniu bardzo wysokich enancjoselektywności reakcji. Ten sam katalizator (**88b**) został zastosowany również do stereoselektywnego alkilowania cyklicznych  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketoestrów **95** [66] (Schemat 42).

Schemat 42. Alkilowanie cyklicznych  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketoestrów w warunkach PTCScheme 42. PTC alkylation of cyclic  $\alpha$ -amino- $\beta$ -ketoesters

Stwierdzono, że warunkiem uzyskania wysokich wydajności oraz nadmiarów enancjomerycznych jest zastosowanie reagentów w ściśle określonej proporcji, a mianowicie mieszaniny *o*-ksylenu i nasyconego roztworu K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> w stosunku 4: 3.

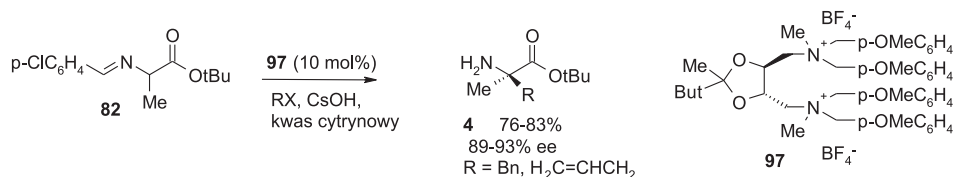
Katalizator **88c** został także zastosowany do enancjoselektywnego alkilowania *N*-terminalnych aminokwasów w dipeptydach **82** [67] oraz amidach alaniny i fenyloalaniny **83** (Schemat 43) [68].



Scheme 43. Alkilowanie amidów w warunkach reakcji PTC.

Scheme 43. PTC alkylation of amides.

Shibasaki i współpracownicy zastosowali sól diamoniową wywodzącą się z kwasu winowego (TaDiAS) [69] **97** jako katalizatora PTC do alkiłowania zasad Schiffa będących pochodnymi alaniny (Schemat 44).



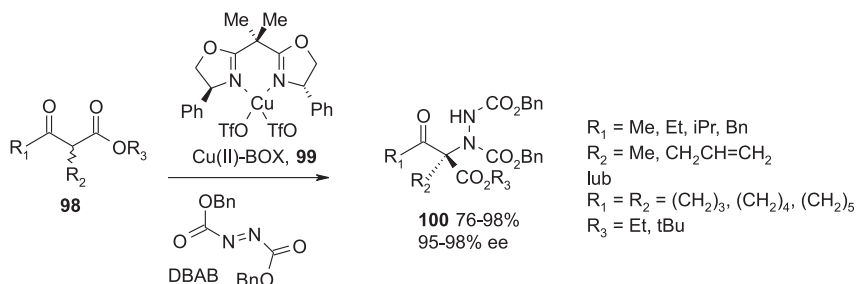
Schemat 44. Alkiłowanie zasady Schiffa przy użyciu katalizatora **97** w warunkach reakcji PTC.

Scheme 44. PTC alkylation of Schiff bases by using catalyst **97**.

Okazało się, że nawet niewielka zmiana w budowie katalizatora **97** (wymiana anionu  $\text{BF}_4^-$  na  $\text{I}^-$ ) ma ogromny wpływ na efektywność katalizatora. Jodek okazał się być dużo mniej efektywny w alkiłowaniu zasad Schiffa wywodzących się z alaniny i glicyny.

### 3. ELEKTROFILOWE $\alpha$ -AMINOWANIE ZWIĄZKÓW KARBONYLOWYCH

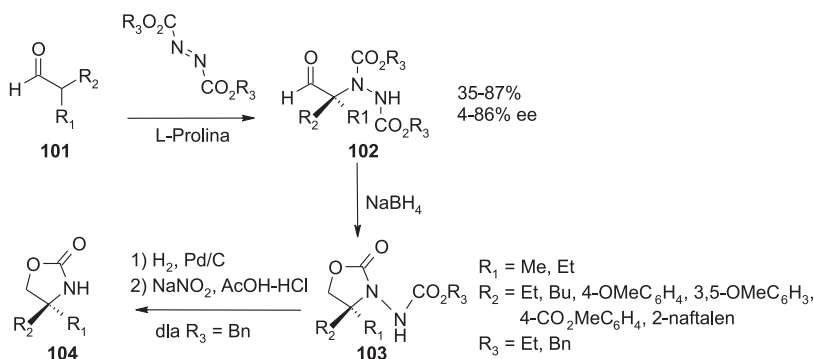
Pomimo faktu, że podjęty został ogromny wysiłek do zastosowania zróżnicowanych azotowych odczynników elektrofilowych (związki nitrozo-, oksazyrydyny, sulfonyloksykarbaminiany, sulfonylowane azydki oraz azodikarboksylany) w reakcjach asymetrycznego  $\alpha$ -aminowania związków karbonylowych [70] jedynie nieliczne przykłady elektrofilowego aminowania zostały opisane w literaturze chemicznej. Jak dotychczas  $\alpha$ -rozgałęzione substraty w syntezie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów posiadały niewielki potencjał syntetyczny [71]. Przełomem w tej dziedzinie było zastosowanie organokatalizy [72]. Jorgensen i współpracownicy opisali zastosowanie kompleksu  $\text{Cu(II)}$ -BOX **99** w reakcji aminowania różnych racemicznych  $\alpha$ -alkilo- $\beta$ -ketoesterów **98** przy użyciu azodikarboksylanu dietylu (DEAD) oraz azodikarboksylanu dibenzylu (DBAD) z doskonałymi wydajnościami oraz nadmiarami enancjomerycznymi (Schemat 45) [73].



Schemat 45. Elektrofilowe  $\alpha$ -aminowanie  $\beta$ -ketoestrów

Scheme 45. Electrophilic  $\alpha$ -amination of  $\beta$ -ketoesters

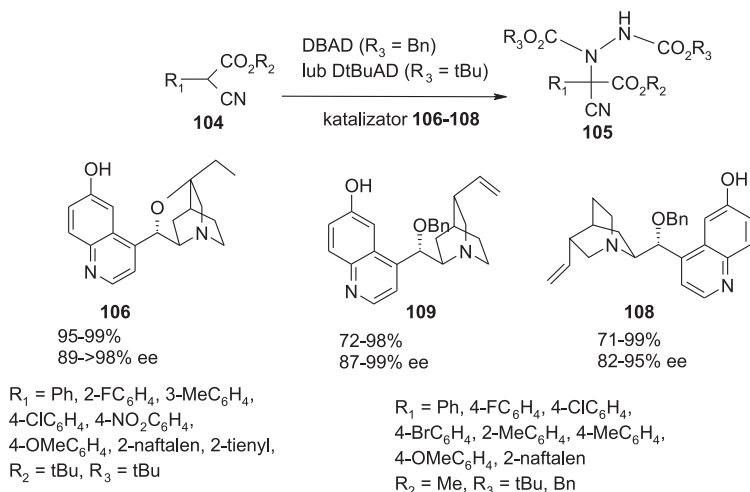
Zaproponowana metoda została sprawdzona z wykorzystaniem zróżnicowanej puli substratów. Stwierdzono, że rozwiązanie ma charakter ogólny i możliwe jest jej stosowanie w syntezie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów. W 2002 dwie grupy badawcze (List i Jørgensen) [74] zaproponowały zastosowanie prolina jako katalizatora reakcji  $\alpha$ -aminowania  $\alpha$ -monopodstawionych aldehydów przy użyciu azodikarboksylianów do syntezy  $\alpha$ -monopodstawionych pochodnych aminokwasów. Rozwiązanie umożliwiało uzyskiwanie produktów z doskonałymi wydajnościami oraz enancjoselektywnością. Podjęte zostały próby wykorzystania opisaną procedurę w syntezie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych pochodnych  $\alpha$ -aminokwasów stosując jako substraty  $\alpha,\alpha$ -dipodstawione aldehydy **101** (Schemat 46) [75].



Schemat 46.  $\alpha$ -Aminowanie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aldehydów katalizowane prolina  
 Scheme 46. Organocatalytic  $\alpha$ -amination of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted aldehydes

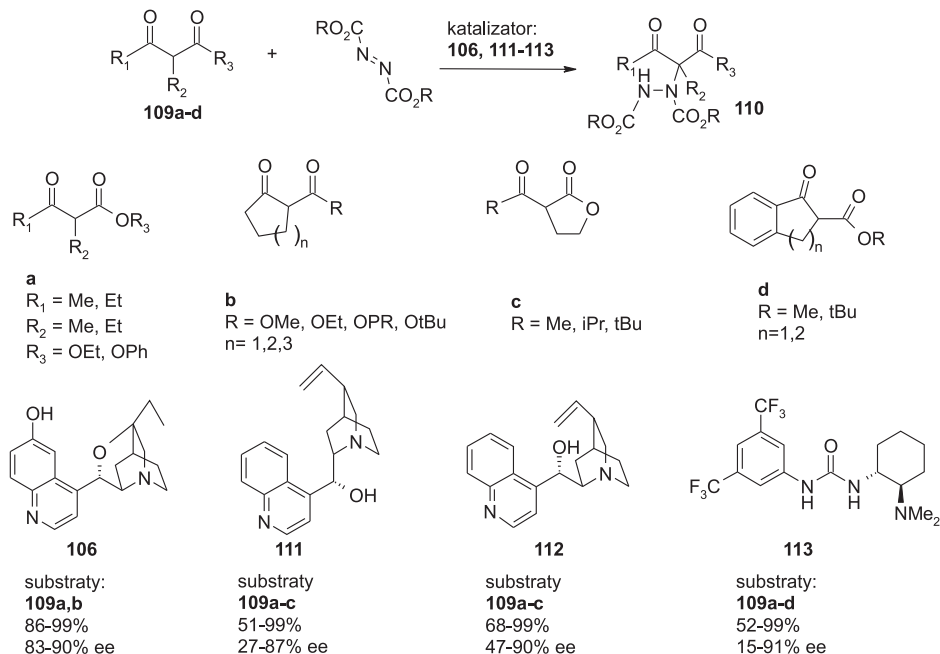
Reakcja z DEAD oraz DBAD zachodziła z dobrymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi sięgającymi 86% ee, jednak zadawalająca stereoselektywność uzyskiwana była jedynie w przypadku, gdy na  $\alpha$ -atomie węgla obecne były podstawniki aromatyczne. W przypadku  $\alpha$ -monopodstawionych produktów aminowania konieczne było przeprowadzenie *in situ* redukcji z uwagi na racemizację. Natomiast w przypadku reakcji  $\alpha$ -aminowania  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aldehydów **102** produkty reakcji były konfiguracyjnie stabilne z uwagi na brak kwasowego  $\alpha$ -protonu. Przekształcenie aldehydu **102** do kwasu karboksylogo jest stosunkowo proste do przeprowadzenia jednak przekształcenie hydrazynu do wolnego aminokwasu okazało się uciążliwe.

W 2004 kilka grup badawczych opisało zastosowanie pochodnych cynchoniny **106–108** jako wysoce efektywnych organokatalizatorów reakcji  $\alpha$ -aminowania  $\alpha$ -podstawionych- $\alpha$ -cyanoocetanów oraz związków  $\beta$ -dikarbonylowych (Schemat 47) przy użyciu azodikarboksylianów.



Schemat 47. Pochodne cynchony jako katalizatory  $\alpha$ -aminowania  $\alpha$ -cyanoestrów  
 Scheme 47. Cinchona-derived organocatalysts for the  $\alpha$ -amination of  $\alpha$ -cyanoesters

Jorgensen i współpracownicy [76] opisałi zastosowanie  $\beta$ -izokupreidyny ( $\beta$ -ICD, **106**) do katalizowania reakcji  $\alpha$ -aminowania  $\alpha$ -podstawionych- $\alpha$ -cyjanooctanów.

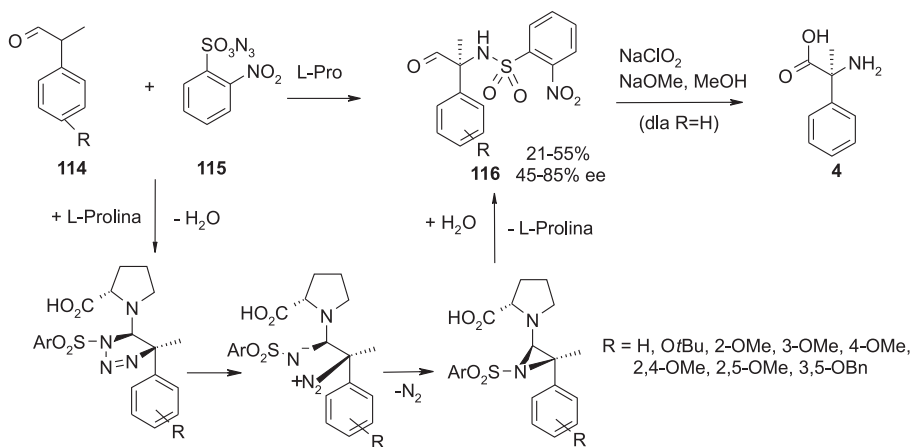


Schemat 48. Organokatalizatory stosowane do  $\alpha$ -aminowania  $\beta$ -ketoestrów  
 Scheme 48. Organocatalysed  $\alpha$ -amination of  $\beta$ -ketoesters and appropriate organocatalysts



Stwierdzono, że najlepsze rezultaty uzyskiwane są przy zastosowaniu azodikarboksyłanu di-*tert*-butylowego oraz estrów *tert*-butylowych. Najlepsze rezultaty przy użyciu katalizatora **106** uzyskano stosując  $\alpha$ -arylo- $\alpha$ -cyjanooctany, (w tym również układy heterocykliczne), natomiast  $\alpha$ -alkilo- $\alpha$ -cyjanooctany ulegały reakcji  $\alpha$ -aminowania z niezadowalającą stereoselektywnością. Stwierdzono również, że zastosowanie chronionych resztą benzylową alkaloidów **107** i **108** umożliwia  $\alpha$ -aminowanie  $\alpha$ -cyjanoetylooctanów [77] z zadawalającą stereoselektywnością, a przy tym zastosowanie pseudo-enancjomerów **107** i **108** umożliwiło uzyskanie produktów o przeciwnej konfiguracji absolutnej. Katalizator **107** okazał się być również efektywny w katalizowaniu reakcji  $\alpha$ -aminowania związków  $\beta$ -dikarbonylowych [78]. Związki **109a,b** były aminowane przy użyciu *DtBuAD* z wydajnościami 86–99% i ee 83–90%.

Cynchonidyna **111** oraz cynchonina **112** okazały się użyteczne w katalizowaniu reakcji  $\alpha$ -aminowania  $\beta$ -ketoestrów za pomocą *DBAD* [79]. Otwarto-łańcuchowe substraty typu **109a** dawały produkty z dobrym nadmiarem enancjomerycznym, podczas gdy zastosowanie cyklicznych substratów typu **109b** prowadziło do produktów o ee 77–90%. We wszystkich przypadkach zastosowanie katalizatorów **111** oraz **112** prowadziło do produktów o przeciwnych konfiguracjach. Takemono [80] i współpracownicy zastosowali katalizator **113** do aminowania związków  $\beta$ -dikarbonylowych za pomocą *DtBuAD*. Tym razem najlepsze rezultaty osiągnięto dla substratów cyklicznych.



Schemat 49.  $\alpha$ -Sulfamidowanie aldehydów

Scheme 49. Organocatalysed  $\alpha$ -sulfamidation of aldehydes

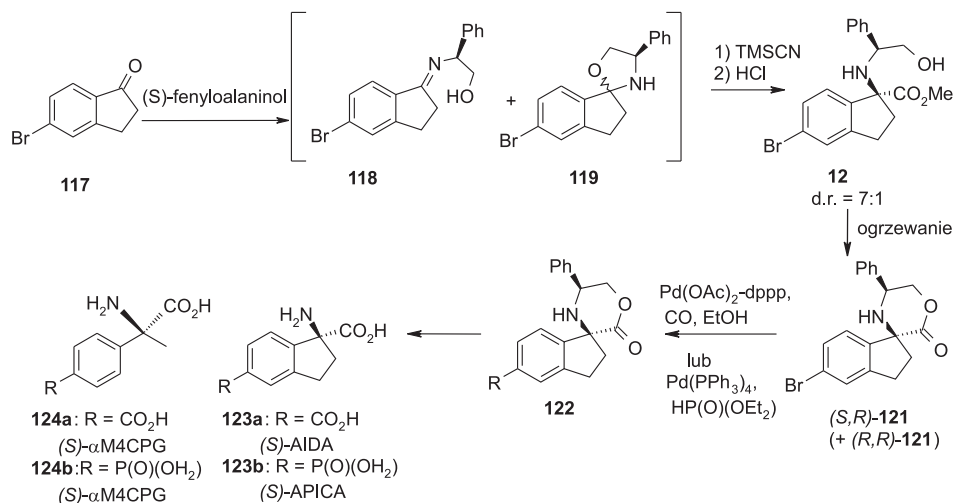
Trudności związane z rozszczepieniem produktu powstającego w wyniku aminowania za pomocą azodikarboksyłanów udało się przezwyciężyć poprzez prostą modyfikację reakcji. Stwierdzono, że reakcja  $\alpha$ -rozgałęzionych aldehydów z azydami sulfonowymi w obecności *L*-proliny nie zachodzi poprzez tworzenie triazenu

ani poprzez transfer reszty azydowej, lecz prowadzi do  $\alpha$ -sulfamidowania tworząc związek **116** (Schemat 49). Ponieważ początkowo zarówno wydajność jak i stereoselektywność nie były zadowalające przebadano cały szereg różnych katalizatorów, substratów, rozpuszczalników, itp. Stwierdzono [81], że najlepsze rezultaty uzyskuje się stosując etanol jako rozpuszczalnik oraz prolinę jako katalizator.

Deprotekcja związku **116** prowadząca do aminokwasu zachodziła łatwo po utlenieniu aldehydu i następczym traktowaniu metanolanem sodu.

#### 4. NUKLEOFILOWA ADDYCJA DO WIĄZAŃ WIELOKROTNYCH C–N

Punktem wyjścia do syntezy aminokwasów była odkryta przez Strecker'a reakcja aldehydów, amoniaku oraz kwasu cyjanowodorowego. W 1999 roku Ma [82] i współpracownicy opisali pierwszą asymetryczną syntezę antagonistów receptorów glutaminianowych (*S*)-AIDA (**123a**) i (*S*)-APICA (**123b**, Schemat 50). Reakcja indanonu **117** z (*R*)-2-fenylglicynolem w toluenie prowadziła do mieszaniny iminy **118** i 1,3-oksazolidyny **119**.



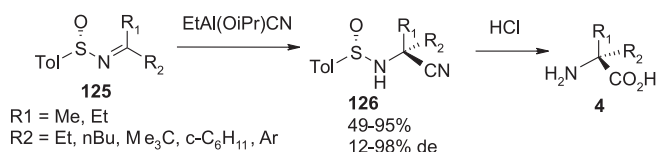
Schemat 50. Zastosowanie asymetrycznej reakcji Streckera w syntezie antagonistów metabotropowego receptora glutaminowego

Scheme 50. Application of the asymmetric Strecker reaction in the synthesis of metabotropic glutamate receptor antagonists

W reakcji z cyjankiem trimetylosililowym w obecności metanolu nasyconego chlorowodorem otrzymano *N*-blokowany aminoester **120** o składzie diastereometrycznym 7 : 1. Po przekształceniu mieszaniny diastereomerów w produkty cyklizacji (*S,R*)-**121** i (*R,R*)-**121** i ich rozdziale, finalne związki **123a** oraz **123b** otrzymane zostały z (*S,R*)-**121** w wyniku katalizowanego palladem karbonylowania lub fosfo-

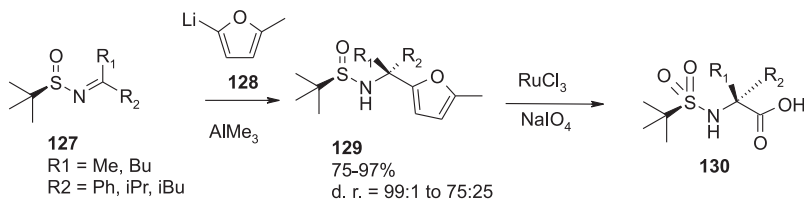
nowania po następczym rozszczepieniu oksazolinonu i usunięciu pomocnika chiralności. (*S*)- $\alpha$ M4CPG (**124a**) oraz (*S*)-MPPG (**124b**) otrzymane zostały w podobny sposób stosując ten sam pomocnik chiralności z odpowiednich pochodnych benzaldehydu.

Chiralne sulfonamidy [83] zostały zastosowane jako pomocniki chiralności w asymetrycznej syntezie Streckera  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów. Chiralne sulfinyloketiminy **125** otrzymane w wyniku reakcji ketonów z siarkowymi pomocnikami chiralności zostały przekształcone w diastereomerycznie wzbogacone sulfinyloaminonitryle **126** przy użyciu izopropanolanu etylocyanoglinowego (Schemat 51). Na podkreślenie zasługuje fakt, że nie obserwowano epimeryzacji produktów reakcji Streckera. Podstawowym ograniczeniem zaproponowanego rozwiązania jest tworzenie mieszaniny *E*- i *Z*-ketimin, co skutkowało obniżeniem diastereoselektywności.



Schemat 51. Wykorzystanie sulfinyloketimin **125** w reakcji Streckera  
 Scheme 51. Strecker reaction with sulfanyl ketimines **125**

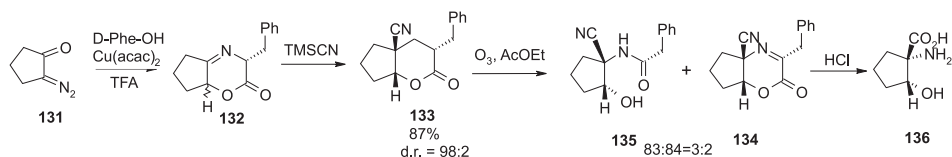
Metodykę zbliżoną do reakcji Streckera zastosowano w reakcji litowej pochodnej furanu **128** z chiralną *tert*-butylosulfinyloketiminą **127** [84] (Schemat 52). Analogicznie jak w reakcji opisanej powyżej otrzymano bardzo wysoki stosunek diastereomerycznych produktów addycji **129**. Zaletą zaproponowanego rozwiązania jest bardzo łatwe przekształcanie produktu addycji **129** w wolny aminokwas **130** zachodzące w wyniku utlenienia fragmentu furylowego za pomocą jodanu sodu w obecności katalizatora rutenowego, zamiast drastycznych warunków hydrolizy aminonitryli otrzymanych w klasycznej reakcji Streckera.



Schemat 52. Reakcja Streckera z użyciem litowej pochodnej furanu **128** oraz *tert*-butanosulfinyloketiminy **127**  
 Scheme 52. Strecker-analogous reaction using lithiated furane

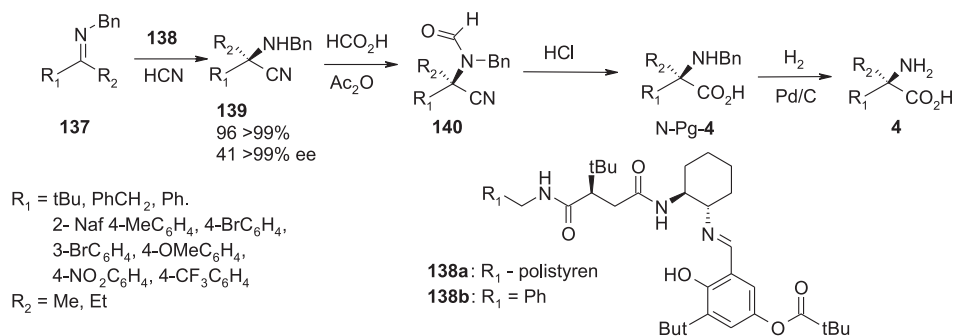
Ohfune i współpracownicy opracowali asymetryczną syntezę Streckera prowadzącą do wszystkich diastereomerów  $\alpha$ -metylotreoniny i obydwu enancjomerów  $\alpha$ -metyloseryny [85]. W pierwszym etapie podjęto próby opracowania strategii otwie-

rającej dostęp do cyklicznych [86] i acyklicznych pochodnych seryny [87] (Schemat 53). Kluczowy etap związany był z utlenianiem aminonitrylu **133** do iminonitrylu **134**. Klasyczna metoda chlorowania–dechlorowania przy użyciu chlorynu *tert*-butylowego i Et<sub>3</sub>N zachodziła z bardzo niskimi wydajnościami. Zastosowanie przez autorów ozonu umożliwiło uzyskanie mieszaniny iminonitrylu **134** i amidu **135**, które pod działaniem kwasu solnego ulegały rozszczepieniu umożliwiając syntezę wolnych aminokwasów.



Schemat 53. Asymetryczna reakcja Streckera  
Scheme 53. Asymmetric Strecker reaction

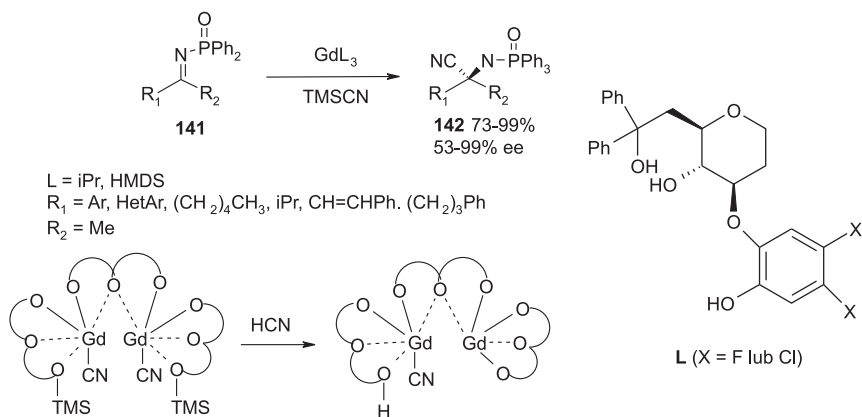
W połowie lat dziewięćdziesiątych XX wieku zaczęto prowadzić intensywne badania nad katalityczną wersją asymetrycznej reakcji Streckera umożliwiającej syntezę  $\alpha$ -monopodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów [88]. W roku 2000 Vachal i Jacobsen [89] opisali pierwszą katalityczną syntezę  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów. W wyniku reakcji *N*-chronionych ketimin **137** z kwasem cyjanowodorowym, w obecności immobilizowanej na żywicy zasady Schiffa (**138a** lub **138b**) użytej jako katalizatora otrzymano  $\alpha$ -metylo- $\alpha$ -aryloglicyny z ilościowymi wydajnościami oraz ee w zakresie 88–95% (Schemat 54).



Schemat 54. Katalityczna asymetryczna synteza Streckera umożliwiająca otrzymywanie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów  
Scheme 54. Catalytic asymmetric Strecker synthesis of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids

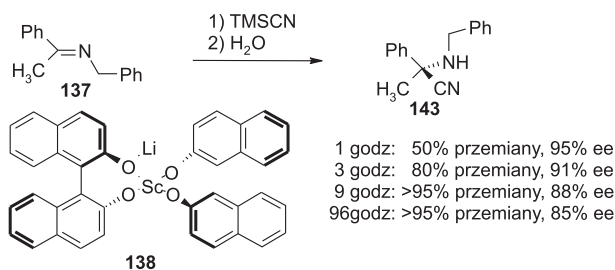
Stwierdzono, że w wariacie reakcji Streckera z użyciem fosfinyloimin **141** możliwe jest zastosowanie pochodnych gadolinu jako katalizatorów [90] (Schemat 55). Fosfinyloiminy okazały się lepszymi substratami reakcji Streckera w porównaniu do *N*-alkilowanych ketimin [91] z uwagi na wyższą enancjoselektywność reak-

cji, co autorzy tłumaczą szybszym ustalaniem się stanu równowagi pomiędzy izomerami *E* i *Z*. Addycja CN- zachodzi do bardziej reaktywnego izomeru, pozostawiając drugi w środowisku reakcji. Stwierdzono [92], że stechiometryczny dodatek 2,6-dimetylofenolu jako źródła protonów prowadzi do poprawy wydajności i stereoselektywności reakcji.



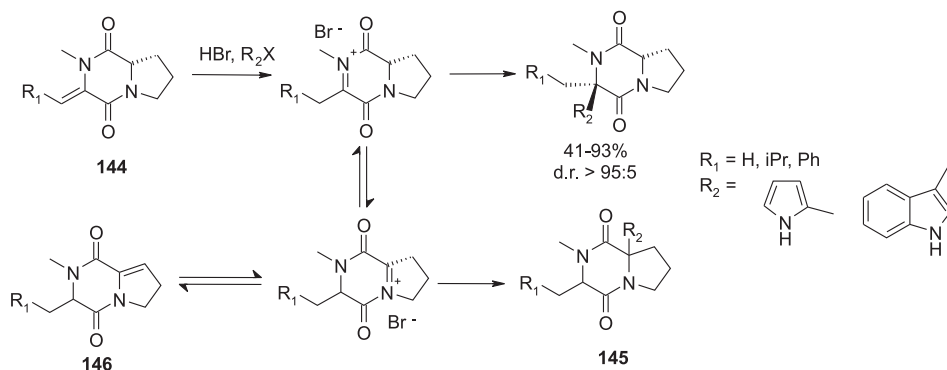
Schemat 55. Asymetryczna katalityczna reakcja Streckera katalizowana związkami gadolinu  
 Scheme 55. Asymmetric catalytic Strecker reaction in the presence gadolinium derivatives

Vallée [93] i współpracownicy opisali zastosowanie heterobimetalicznego kompleksu skandu i binaftolu **138** w asymetrycznej reakcji Streckera ketiminy **137** (Schemat 56).



Schemat 56. Katalityczna asymetryczna reakcja Streckera ketiminy **137**.  
 Scheme 56. Asymmetric catalytic Strecker synthesis with ketimine **137**.

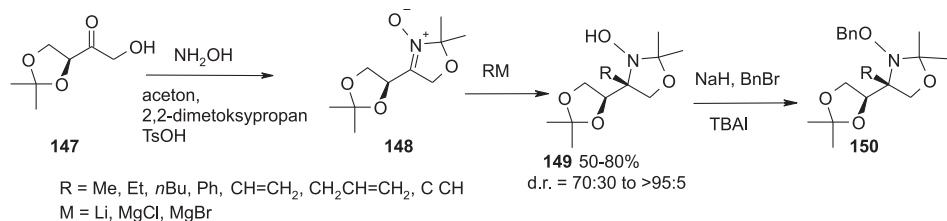
W przypadku reakcji Streckera zachodzi nukleofilowa addycja syntonów grupy karboksylowej do imin, jednak możliwa jest również reakcja addycji innych grup nukleofilowych do wiązania podwójnego C=N (Rys. 1, ścieżka A). Przykładowo diketopiperazyna **144** będąca pochodną L-proliny ulega reakcji alkirowania [94] w obecności HBr tworząc dipodstawione produkty o składzie 95 : 5 (Schemat 57).



Schemat 57. Addycja do diketopiperazyny **144**  
 Scheme 57. Addition of *N*-heterocycles to diketopiperazines

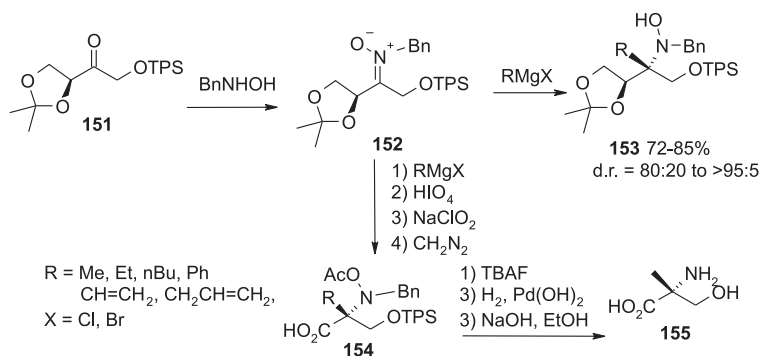
W niektórych przypadkach obserwowano jednak dalszą izomeryzację diketopiperazydu, która sprzyjała powstawaniu racemicznych produktów **145** lub **146**.

Carda i Marco opisali addycje nukleofilową reagentów litoorganicznych lub magnezoorganicznych do cyklicznego nitronu **148**, będącego pochodną acetonidu erytrulozy **147** (Schemat 58) [95]. Reakcja **148** z różnymi odczynnikami metaloorganicznymi prowadziła do produktów z wydajnością 50–80% oraz składzie diastereomerycznym od 70 : 30 do > 95 : 5.



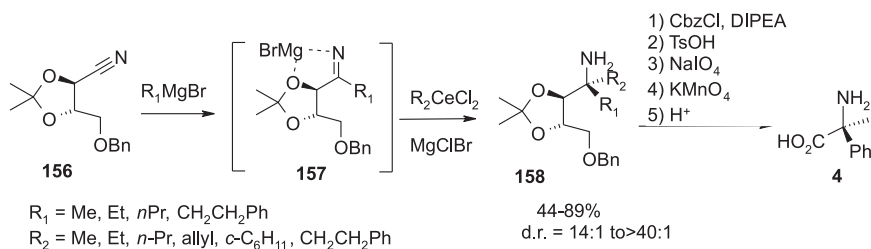
Schemat 58. Nukleofilowe alkilowanie cyklicznych nitronów  
 Scheme 58. Nucleophilic alkylation of cyclic nitrones

Finalne produkty reakcji były przekształcane w *O*-benzylowe pochodne hydroksyloaminy **150**, które następnie przekształcane były w  $\alpha$ -alkiloseryny [96]. Ponieważ efektywność syntezy prekursora **148** była raczej niska, ta sama grupa badawcza zaproponowała zastosowanie acyklicznego nitronu **152**, który był otrzymany z wydajnością 78% z acetonidu erytrulozy **151** chronionego grupą silylową z wydajnością 78% (Schemat 59) [97]. Addycja odczynników Grignarda prowadziła do diastereomerycznych produktów o składzie około 80 : 20. Stwierdzono, że dodatek równomolowej ilości bromku cynku powoduje wzrost diastereoselektywności. Efekt ten autorzy tłumaczą zdolnością cynku do silniejszego chelatowania w porównaniu do magnezu oraz lepszą stabilizacją chelatowego stanu przejściowego według modelu Crama.



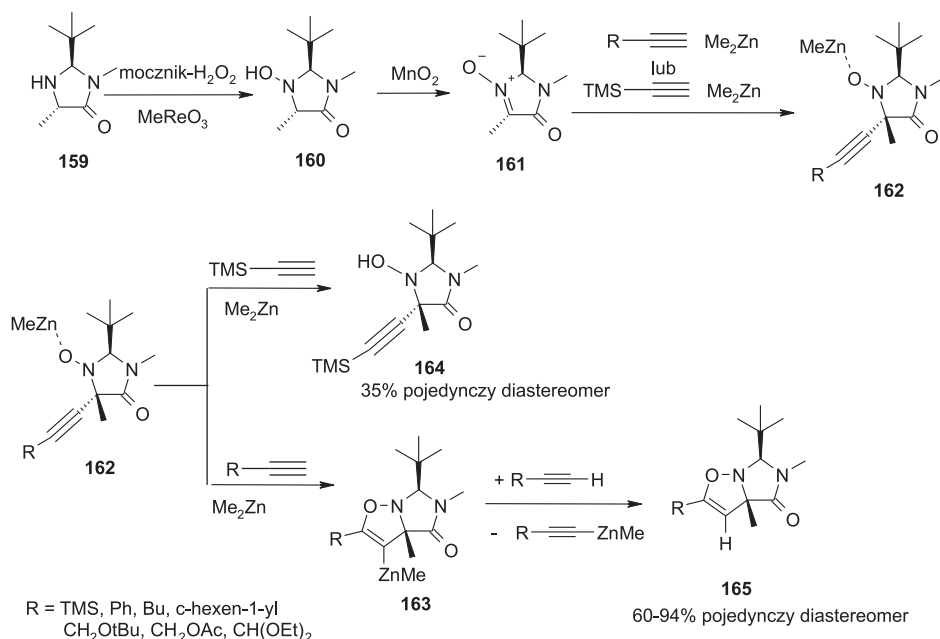
Schemat 59. Nukleofilowe alkilowanie acyklicznych nitronów  
 Scheme 59. Nucleophilic alkylation of acyclic nitrones

Podobna strategia zastosowana została w sekwencyjnym podwójnym alkilowaniu nitrylu **156** [98] będącego pochodną kwasu winowego (Schemat 60). W pierwszym etapie wykorzystana została addycja odczynników Grignarda, zaś wprowadzenie drugiego podstawnika alkilowego następowało przy użyciu związków cero-organicznych. Stosunek diastereomerów **158** wynosił od 14 : 1 do > 40 : 1 i zależał od wielkości podstawnika alkilowego i rzędowości reakcji addycji. Przekształcenie do odpowiednich *N*-chronionych  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów zrealizowano w wyniku czteroetapowej reakcji obejmującej: rozszczepienie acetalu do diolu oraz utlenienie powstającego aldehydu.



Schemat 60. Podwójne nukleofilowe alkilowanie nitryli w warunkach kontroli poprzez chelatowanie  
 Scheme 60. Diastereoselective sequential nucleophilic double alkylation of nitriles under chelation control

Nukleofilowa addycja alkinów do cyklicznego nitronu **161** w warunkach transferu centrum stereogenicznego opisane zostało przez Chavant'a [99] i współpracowników (Schemat 61). Nitron **161** otrzymany został z imidazolidynonu Seebacha **159** w wyniku dwuetapowego utleniania. Addycja pochodnych cynko-alkinylowych zachodziła stereoselektywnie i obserwowano tworzenie tylko jednego diastereomeru. Stwierdzono jednak, że wprowadzanie fragmentu acetylenowego zachodzi jedynie z użyciem pochodnych trimetylosililowych prowadząc do stabilnych adduktów **164**. Wszystkie pozostałe testowane alkiiny umożliwiały uzyskanie jedynie produktów cyklizacji **165**.



Schemat 61. Nukleofilowe alkilowanie cyklicznych nitronów w warunkach transferu centrów stereogenicznych

Scheme 61. Nucleophilic alkylation of cyclic nitrones under self-reproduction of stereogenic center

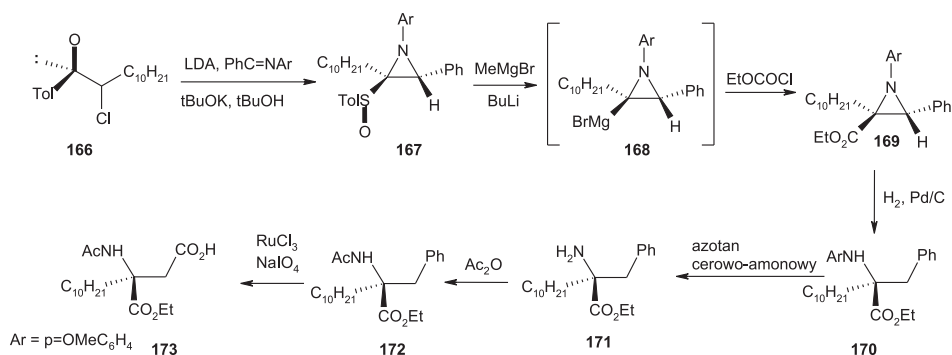
Ponieważ teoretycznie produkty mogą zostać również otrzymane w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji przeprowadzone zostały eksperymenty mechanistyczne mające na celu potwierdzenie tandemowej reakcji addycji–cyklizacji i wykazanie udziału związków przejściowych **162** i **165**.

## 5. SYNTEZA $\alpha,\alpha$ -DIPODSTAWIONYCH $\alpha$ -AMINOKWASÓW VIA STEREOSPECYFICZNE OTWARCIE ZWIĄZKÓW CYKLICZNYCH

Do grupy cyklicznych związków, które zostały wykorzystane w syntezach  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów należą azyrydyny i oksirany. Opisanych zostało cały szereg reakcji stereoselektywnego otwierania pierścienia chiralnych azyrydyn prowadzących do utworzenia  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów.

Azyrydynowa pochodna **168** (synteza z chiralnego sulfotlenku **166** była wysoce diastereoselektywna i prowadziła do otrzymania tylko jednego diastereomeru) została zastosowana do otrzymania długo łańcuchowych pochodnych [100] fenyloalaniny **172** oraz kwasu asparaginowego **173**. W reakcji chloromrówczanu etylu z pochodną **168** i następczym stereospecyficznym uwodornieniem prowadzącym do otwarcia pierścienia otrzymany został związek **170** (Schemat 62).



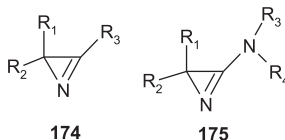


Schemat 62. Stereospecyficzne otwarcie pierścienia azyrydynowego

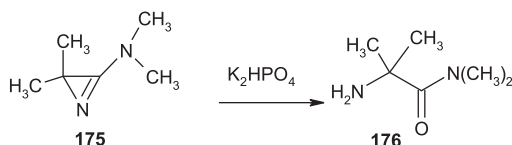
Scheme 62. Stereospecific opening of aziridines

Wszystkie następcze reakcje były stereospecyficzne i finalna  $\alpha,\alpha$ -dipodstawiona pochodna fenyloalaniny **172** otrzymana została jako związek enancjomerycznie jednorodny.  $\alpha,\alpha$ -Dipodstawiona pochodna kwasu asparaginowego **173** otrzymana została ze związku **172** w wyniku utleniania za pomocą jodanu sodu w obecności chlorku rutenu.

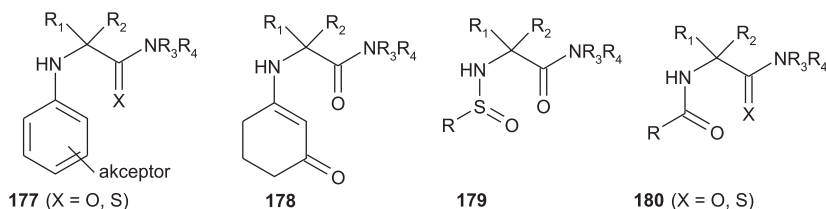
Drugą klasą cyklicznych związków, które stosowane są w syntezie pochodnych  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów są  $2H$ -azyryny (**174**) oraz  $3$ -amino- $2H$ -azyryny (**175**) [101].

Rysunek 3. Struktura  $2H$ -azyryny (**174**) oraz  $3$ -amino- $2H$ -azyryny (**175**)Figure 3. Structures of  $2H$ -azirine (**174**) and  $3$ -amino- $2H$ -azirine (**175**)

$2H$ -azyryny (**1**) są cyklicznymi iminami, natomiast  $3$ -amino- $2H$ -azyryny (**175**) są trzyczłonowymi amidynami z wiązaniem podwójnym C–N w pozycji endocyklicznej.

Schemat 63. Hydroliza  $3$ -amino- $2H$ -azyryny (**175**)Scheme 63. Hydrolysis of  $3$ -amino- $2H$ -azirines (**175**)

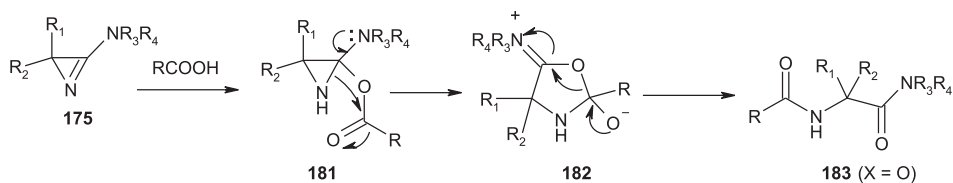
Rozszczenie wiązania N(1)-C(3) w 3-amino-2*H*-azyrynie (**175**) zachodzi w wyniku hydrolizy przy użyciu wodorofosforanu prowadząc do amidów  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów (Schemat 63). Rozszczenie wiązania N(1)-C(3) zachodzi również pod działaniem fenoli, tiofenoli [102], cyklicznych enolizujących 1,3-diketonów [103], kwasów sulfinowych [104], karboksylowych oraz tiokarboksylowych [105] prowadząc do pochodnych  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów (Rys. 4).



Rysunek 4. Produkty otwarcia 3-amino-2*H*-azyryny przy użyciu umiarkowanie silnych kwasów protonowych ( $pK_a = 3-8$ )

Figure 4. Products of 3-amine-2*H*-azirines opening by using moderate strong acids ( $pK_a = 3-8$ )

Różnorodność substratów, które mogą być użyte do rozszczenia wiązania N(1)-C(3) 3-amino-2*H*-azyryn (**175**) wskazuje, że początkowym etapem reakcji z udziałem 3-amino-2*H*-azyryn jest aktywowanie poprzez protonowanie. Zastosowanie silnego kwasu (HCl,  $\text{RSO}_3\text{H}$ ) powoduje rozszczenie wiązania N(1)-C(2). Proponowany mechanizm rozszczenia wiązania N(1)-C(3) 3-amino-2*H*-azyryn przy użyciu kwasów karboksylowych przedstawia Schemat 64.



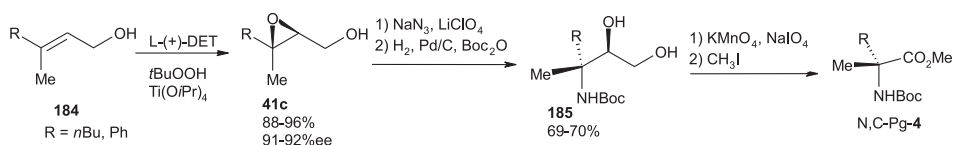
Schemat 64. Mechanizm rozszczenia wiązania N(1)-C(3) 3-amino-2*H*-azyryn pod wpływem kwasu karboksylowego

Scheme 64. Cleavage mechanism of N(1)-C(3) bond in 3-amino-2*H*-azirines in the presence of carboxylic acids

Azyrydynowy związek pośredni **181** powstaje w wyniku protonowania atomu azotu w pierścieniu i addycji nukleofilowego anionu karboksylanowego. W kolejnym etapie zachodzi wewnątrzcząsteczkowy atak wolnej pary elektronowej azotu azyrydynowego na grupę karboksylową oraz ekspansja pierścienia do jonu obojętnego **182**. Otwarcie pierścienia z jednoczesnym tworzeniem dwóch wiązań amidowych prowadzi do utworzenia produktu **183**. Stwierdzono, że rozszczenie wiązania N(1)-C(3) 3-amino-2*H*-azyryn zachodzi również pod wpływem związków

NH-kwasowych [106] oraz heterokumulenów takich jak: disiarczki węgla [107], izocyjaniany [108], tioizocyjaniany [109], ketenoiminy [110].

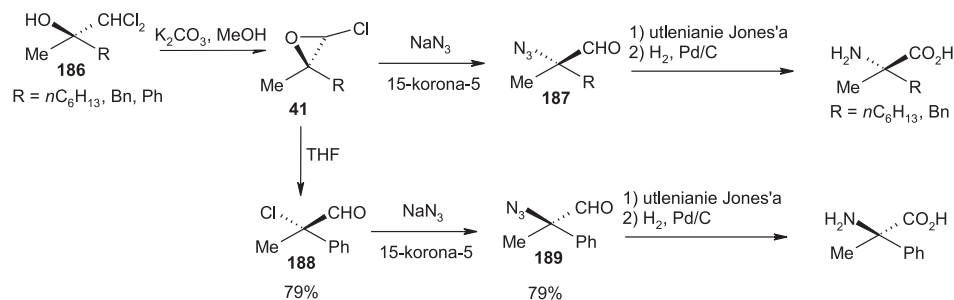
Kolejną klasą szeroko stosowanych związków cyklicznych w syntezach  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych  $\alpha$ -aminokwasów są chiralne epoksydy. Sharpless wykazał, że chiralne 3-hydroksymetyloepoksydy ulegają stereospecyficznemu otwarciu pierścienia pod działaniem azydków tworząc 1-azydo-2,3-diole, które mogą być zastosowane jako prekursorzy aminokwasów [111]. Otwarcie pierścienia epoksydowego dipodstawionych epoksydów **41c** zachodzi jednak stosunkowo trudno i prowadzi do niepożądanych regioizomerów [112]. Rozwiązaniem problemu regioizomerii okazało się zastosowanie do otwarcia epoksydów mieszaniny azydku sodu z kwasem Lewisa (Schemat 65).



Schemat 65. Stereospecyficzne otwarcie epoksydu Sharplessa  
Scheme 65. Stereospecific ring-opening of Sharpless epoxides

Katalityczne uwodornienie w obecności  $(\text{Boc})_2\text{O}$  prowadziło do *N*-blokowanego diolu **185**, który przekształcany był w aminokwas w wyniku utleniania za pomocą  $\text{NaIO}_4$  i  $\text{KMnO}_4$ .

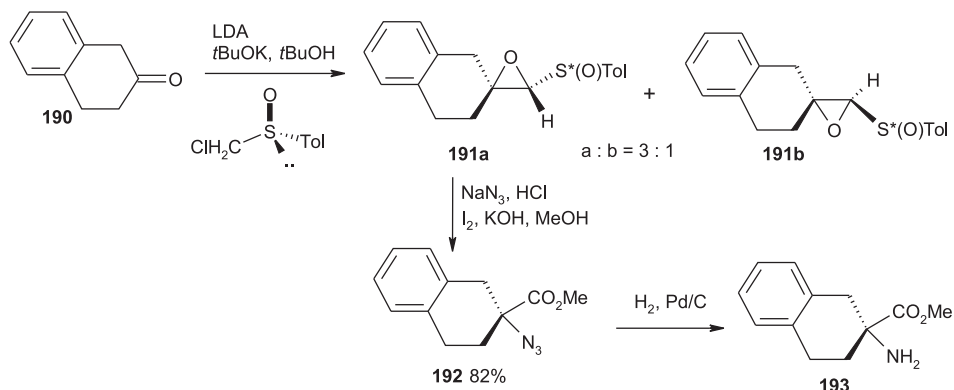
Stereospecyficzne otwarcie pierścienia oksiranowego obserwowano również w reakcji  $\alpha$ -chloroepoksydów **41** ( $\text{R} = n$ -heksyl, benzyl, fenyl) wywodzących się z enancjomerycznie jednorodnych dichlorometylokarbinoli **186a** i **186b**, pod działaniem azydku sodu, które prowadziło do  $\alpha$ -azydoaldehydów **187** (Schemat 66) [113]. Utlenianie i następcza wodoroliza umożliwiła uzyskanie wolnych aminokwasów z dobrymi wydajnościami.



Schemat 66. Stereospecyficzne otwarcie pierścienia w  $\alpha$ -chloroepoksydach  
Scheme 66. Stereospecific ring-opening reaction of  $\alpha$ -chloroepoxides

Stwierdzono, że w reakcji epoksydu **41** zawierającego podstawnik fenylowy otrzymano produkt z przeciwną konfiguracją absolutną co autorzy tłumaczą podwójną inwersją konfiguracji zachodzącą poprzez tworzenie związków **188** i **189**.

Satoh i współpracownicy zaproponowali zastosowanie sulfinylooksiranów w syntezie  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów. Sulfinylooksirany **191a,b** otrzymane zostały w postaci mieszaniny diastereomerów (3 : 1) z tetralonu **190** (Schemat 67) [114]. Główny produkt **191a** został zastosowany do stereospecyficznego otwarcia pierścienia pod wpływem azydku sodu prowadząc do odpowiedniego aldehydu, który to został przekształcony w ester aminokwasu **193** w wyniku utleniania i następczego uwodornienia.

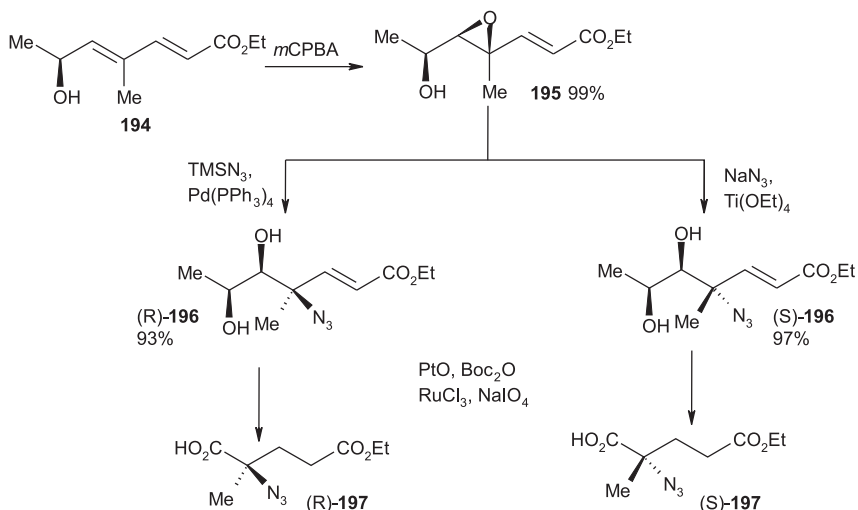


Schemat 67. Stereospecyficzne otwarcie epoksydów  
 Scheme 67. Stereospecific opening of epoxide ring

Estry  $\alpha,\beta$ -nienasyconych  $\gamma,\delta$ -epoksydów zostały zastosowane w stereospecyficznym otwarciu pierścienia za pomocą azydków w obecności katalizatorów palladowych.

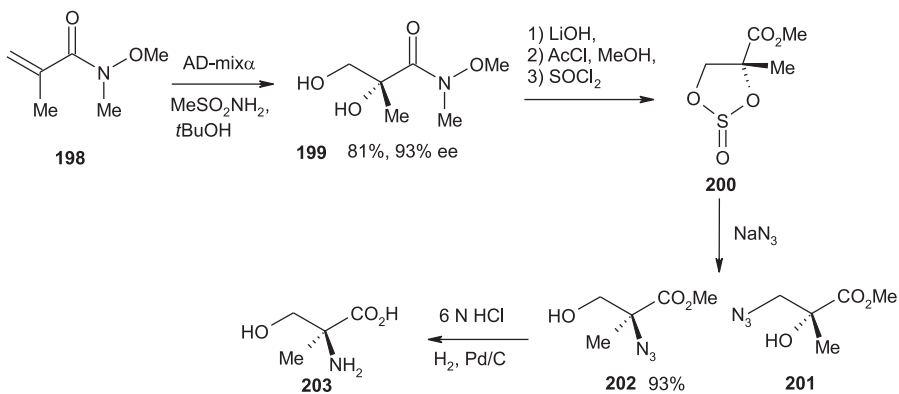
Stwierdzono, że reakcja zachodzi z podwójną inwersją konfiguracji (Schemat 68) [115]. Zaproponowana metoda została zastosowana do syntezy obydwu enancjomerów pochodnych kwasu  $\alpha$ -metyloglutaminowego **197**. Stereospecyficzne epoksydowanie chiralnego nienasyconego związku **194** oraz następcze katalizowane palladem podstawienie azydku umożliwiło uzyskanie związku (*R*)-**195** z wydajnością 93%. Autorzy sugerują, że w reakcji następuje koordynowanie palladu za pomocą kationu allilowego, który następnie ulega wewnątrzcząsteczkowemu przeniesieniu reszty azydkowej.

Jednoczesna redukcja wiązania podwójnego i reszty azydkowej, blokowanie grupy aminowej i rozszczepienie diolu prowadzi do produktu o konfiguracji (*R*)-**197** z wydajnością 68%. Drugi enancjomer został otrzymany w klasycznej reakcji otwarcia epoksydu azydkiem sodu w obecności  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  zachodzącej poprzez związek pośredni (*S*)-**196** z wydajnością 97%.



Schemat 68. Katalizowane palladem stereospecyficzne otwarcie epoksydów  
 Scheme 68. Palladium-catalysed stereospecific ring-opening reaction of epoxides

Stereospecyficzna dihydroksylacja Sharplessa za pomocą AD-mix $\alpha$  związku **198** prowadząca w cyklu przemian do cyklicznego siarczynu **200** zachodziła z ee = 93%, została wykorzystana do syntezy obydwu enancjomerów  $\alpha$ -metylo-seryny (Schemat 69) [116]. W wyniku reakcji z azydkiem sodu następowało otwarcie pierścienia dając mieszaninę regioizomerów **201** i **202** o składzie 1 : 4.



Schemat 69. Stereospecyficzne otwarcie cyklicznego siarczynu  
 Scheme 69. Stereospecific opening of cyclic sulfite ring

Podobne wyniki uzyskano, gdy siarczyn **200** poddany był najpierw utlenianiu do odpowiedniego siarczynu i następnie poddawany był reakcji z azydkiem sodu. Hydroliza estru oraz następcza redukcja grupy azydkowej prowadziła do wolnego aminokwasu **203** z sumaryczną wydajnością wynoszącą 39%. Zastosowanie w eta-

pie dihydroksylacji Sharplessa AD-mix $\beta$  umożliwiło dostęp do drugiego enancjomery  $\alpha$ -metyloseryny.

## PODSUMOWANIE

$\alpha,\alpha$ -Dipodstawione aminokwasy są ważną klasą nienaturalnych aminokwasów, które odgrywają ważną rolę w inhibicji enzymów oraz racjonalnym projektowaniu konformacyjnie zmodyfikowanych peptydów. Ich szerokie zastosowanie jest jednak ograniczone z powodu utrudnionego dostępu do enancjomerycznie jednorodnych form w dużych ilościach. Pomimo istnienia wielu użytecznych metod syntezy  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów, nadal ogromnym wyzwaniem pozostaje opracowanie asymetrycznych reakcji otwierających dostęp do stereoizomerów kolejnych aminokwasów. Znacznym postępowaniem osiągniętym w tym kierunku było opracowanie efektywnych, katalitycznych, asymetrycznych reakcji syntez  $\alpha,\alpha$ -dipodstawionych aminokwasów. Otworzyło to dostęp do wielu optycznie jednorodnych nienaturalnych aminokwasów, syntezowanych na dużą skalę jedynie przy użyciu katalitycznych ilości chiralnych pomocników.

## PODZIĘKOWANIE

Niniejsza praca została sfinansowana z grantu MNiSW Nr 6/PMPP/U/30-09.08/E-370/2009

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] (a) A. Szekeres, B. Leitgeb, L. Kredics, Z. Antal, L. Hatvani, L. Manczinger, C. Vágvölgyi, *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 2005, **52**, 137; (b) T. Degenkolb, A. Berg, W. Gams, B. Schlegel, U. Gräfe, *J. Pept. Sci.*, 2003, **9**, 666.
- [2] (a) H.R. Almond, D.T. Manning, C. Niemann, *Biochemistry*, 1962, **1**, 243; (b) M.C. Khosla, K. Stachowiak, R.R. Smeby, F.M. Bumpus, F. Piriou, K. Lintner, S. Femandjian, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1981, **78**, 757.
- [3] (a) S. Polinelli, Q.B. Broxterman, H.E. Schoemaker, W.H.J. Boesten, M. Crisma, G. Valle, C. Toniolo, J. Kamphuis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1992, **5**, 453; (b) S.J. O'Connor, Z. Liu, *Synlett*, 2003, **14**, 2135.
- [4] (a) K. Okuyama, S. Ohuchi, *Biopolymers*, 1996, **40**, 89; (b) Y.-F. Zhu, T. Yamazaki, J.W. Tsang, S. Lok, M. Goodman, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1074; (c) E. Mossel, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, Q.B. Broxterman, W.H. J. Boesten, J. Kamphuis, P.J.L.M. Quaedieg, P. Temussi, *Tetrahedron: Asymm.*, 1997, **8**, 1305; (d) J. Samenen, D. Narindray, W. Adama, T. Cash, T. Yellin, D. Regoli, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 510; (e) K. Hsieh, G. R. Marshall, *J. Med. Chem.*, 1986, **29**, 1968.

- [5] (a) M. Sukumar, P.A. Raj, P. Balaram, E.L. Becker, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1985, **128**, 339; (b) F. Formaggio, M. Pantano, M. Crisma, C. Toniolo, W.H.J. Boesten, H.E. Schoemaker, J. Kamphuis, E.L. Becker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1993, **3**, 953; (c) R.T. Shuman, R.B. Rothenberger, C.S. Campbell, G.F. Smith, D.S. Gifford-Moore, J.W. Paschal, P.D. Gesellchen, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4446; (d) P.W. Schiller, G. Meltrowska, T.M.-D. Nguyen, C. Lemieux, N.N. Chung, B.J. Marsden, B.C. Wilkes, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 3125; (e) S.D. Bryant, R. Guerrini, S. Salvadori, C. Bianchi, R. Tomatis, M. Attila, L.H. Lazarus, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 2579.
- [6] (a) A.G.S. Blommaert, J.-H. Weng, A. Dorville, I. McCort, B. Ducos, C. Durieux, B.P. Roques, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 2868; (b) D.C. Horwell, *Bioorg. Med. Chem.*, 1996, **4**, 1573; (c) A.G.S. Blommaert, H. Dhotel, B. Ducos, C. Durieux, N. Goudreau, A. Bado, C. Garbay, B.P. Roques, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 647; (d) B. Bellier, I. McCort-Tranchepain, B. Ducos, S. Danascimento, H. Meudal, F. Noble, C. Garbay, B.P. Roques, *J. Med. Chem.*, 1997, **40**, 3947.
- [7] H. Vogt, S. Bräse, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 406.
- [8] (a) R. Neaf, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 135; (b) D. Seebach, A.R. Sting, M. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1996, **35**, 2708.
- [9] (a) C. Catiuela, M.D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymm.*, 1998, **9**, 3517; (b) D. Seebach, J.D. Aebi, R. Neaf, T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 144; (c) J.D. Aebi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 1507; (d) M. Gander-Coquoz, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1988, **71**, 224; (e) D. Ma, H. Tian, *Tetrahedron: Asymm.*, 1996, **7**, 1567; (f) D. Ma, H. Tian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3493.
- [10] (a) D. Seebach, A. Fadel, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 1243; (b) A. Frauer, M. Mehlführer, K. Thirring, K. Berner, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 4215.
- [11] L. Zhang, J.M. Finn, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5719.
- [12] (a) A.B. Smith, R.C. Holcomb, M.C. Guzman, T.P. Keenan, P.A. Sprengeler, R. Hrishmann, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 63; (b) A.B. Smith, A.B. Benowith, D.A. Favor, P.A. Sprengeler, R. Hrishmann, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 3809.
- [13] (a) D. Seebach, J.D. Aebi, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 2545; (b) D. Seebach, J.D. Aebi, M. Gander-Coquoz, R. Neaf, *Helv. Chim. Acta*, 1987, **70**, 1194; (c) T. Fujita, N. Hamamich, T. Matsuzaki, Y. Kitao, M. Kiuch, M. Node, R. Hirose, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 8599.
- [14] (a) D. Seebach, J.D. Aebi, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3311; (b) G. Calderari, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 1985, **68**, 1592.
- [15] (a) D. Seebach, T. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 3315; (b) D. Seebach, T. Weber, *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 1650.
- [16] (a) G. Pattenden, S.M. Thom, M.F. Jones, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 2131; (b) G.C. Mulqueen, G. Pattenden, D.A. Whiting, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 5359.
- [17] (a) D. Crich, J.W. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1418; (b) G.T. Bourne, D. Crich, J.W. Davies, D.C. Horwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1991, 1693.
- [18] R. Chinchilla, L.R. Falvello, N. Galindo, C. Nájera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1997, **36**, 995.
- [19] (a) D. Ma, K. Ding, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 2515; (b) K. Ding, D. Ma, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6361.
- [20] (a) O. Achatz, A. Grandl, K.T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 1967; (b) C.-J. Koch, S. Simonyiova, J. Pabel, A. Kartner, K. Polborn, K.T. Wanner, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 1244.
- [21] E. Vedejs, S.C. Fields, M.R. Schrimpf, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 11612.
- [22] C.I. Harding, D.J. Dixon, S.V. Ley, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7679.
- [23] V. Alezra, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 1737.
- [24] T. Kawabata, S. Kawakami, S. Majumdar, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 13012.

- [25] (a) U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.*, 1983, **109**, 65; (b) U. Schöllkopf, *Tetrahedron*, 1983, **39**, 2085; (c) U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.*, 1983, **55**, 1799.
- [26] (a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1979, **18**, 863; (b) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, K.-O. Westphalen, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 696.
- [27] U. Schöllkopf, U. Busse, R. Kilger, P. Lehr, *Synthesis*, 1984, 271.
- [28] U. Schöllkopf, U. Groth, K.-O. Westphalen, C. Deng, *Synthesis*, 1981, 969.
- [29] U. Groth, Y.-C. Chiang, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, 1756.
- [30] U. Groth, U. Schöllkopf, *Synthesis*, 1983, 37.
- [31] U. Schöllkopf, R. Lonsky, P. Lehr, *Liebigs Ann. Chem.*, 1985, 413.
- [32] U. Schöllkopf, R. Lonsky, *Synthesis*, 1983, 675.
- [33] U. Schöllkopf, J. Schröder, *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, 87.
- [34] R. Gull, U. Schöllkopf, *Synthesis*, 1985, 1052.
- [35] (a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1980, **19**, 212; (b) U. Schöllkopf, U. Groth, W. Hartwig, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 2407.
- [36] U. Groth, U. Schöllkopf, Y.-C. Chiang, *Synthesis*, 1982, 864.
- [37] U. Schöllkopf, K.-O. Westphalen, J. Schröder, K. Horn, *Liebigs Ann. Chem.*, 1988, 781.
- [38] M. Lange, K. Undheim, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 5337.
- [39] (a) G. Porzi, S. Sandri, P. Verrocchio, *Tetrahedron: Asymm.*, 1998, **9**, 119; (b) V. Favero, G. Porzi, S. Sandri, *Tetrahedron: Asymm.*, 1997, **8**, 599.
- [40] (a) U. Schöllkopf, H.H. Hausberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1978, **17**, 117; (b) U. Schöllkopf, H.H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, W. Seanger, K. Linder, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 439.
- [41] R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 5277.
- [42] (a) D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitzi, *Liebigs Ann. Chem.*, 1989, 1215; (b) D. Seebach, T. Gees, F. Schuler, *Liebigs Ann. Chem.*, 1993, 785.
- [43] (a) A. Studer, D. Seebach, *Liebigs Ann.*, 1995, 217; (b) P. Damhaut, C. Lemaire, A. Plenevaux, C. Brihaye, L. Christiaens, D. Comar, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 5785.
- [44] W. Hartwig, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, 1952.
- [45] U. Schöllkopf, R. Scheuer, *Liebigs Ann. Chem.*, 1984, 939.
- [46] (a) R.M. Williams, M.-N. Im, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 9276; (b) R.M. Williams, *Aldrichimica Acta*, 1992, **25**, 11; (c) J.E. Baldwin, V. Lee, C.J. Schofield, *Heterocycles*, 1992, **34**, 903.
- [47] J.E. Baldwin, V. Lee, C.J. Schofield, *Synlett*, 1992, 249.
- [48] P. Remuzon, M. Soumeillant, C. Dussy, D. Bouzard, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 17711.
- [49] (a) P.-F. Xu, Y.-S. Chen, S.-I. Lin, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 2309; (b) P.-F. Xu, T.-J. Lu, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 658.
- [50] P.-F. Xu, S. Li, T.-J. Lu, C.-C. Wu, B. Fan, G. Gols, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 4364.
- [51] S. Wenglowksy, L.S. Hegedus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 12468.
- [52] (a) X. Ariza, B.M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1997, **36**, 2635; (b) B.M. Trost, X. Ariza, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 10727.
- [53] B.M. Trost, C.B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 6818.
- [54] R. Kuwano, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 3236.
- [55] (a) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.*, 2003, **108**, 475; (b) M.J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 506; (c) B. Lygo, B.I. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 518.
- [56] M.J. O'Donnell, S. Wu, *Tetrahedron: Asymm.*, 1992, **3**, 591.
- [57] B. Lygo, J. Crosby, J.A. Peterson, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 8671.
- [58] S.-S. Jew, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, Y.-J. Lee, B.-S. Park, M.G. Kim, H.-G. Park, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4514.



- [59] Y.N. Belokon, K.A. Kochetkov, T.D. Churkina, N.S. Ikonnikov, A.A. Chesnokov, O.V. Larionov, V. S. Parmar, R. Kumar, H.B. Kagan, *Tetrahedron: Asymm.*, 1998, **9**, 851.
- [60] Y.N. Belokon, K.A. Kochetkov, T.D. Churkina, N.S. Ikonnikov, S. Vyskocil, H.B. Kagan, *Tetrahedron: Asymm.*, 1999, **10**, 1723.
- [61] (a) Y.N. Belokon, M. North, V.S. Kublitski, N.S. Ikonnikov, P.E. Krasik, V.I. Maleev, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 6105; (b) Y.N. Belokon, R.G. Davies, M. North, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 7245; (c) Y.N. Belokon, D. Bhave, D. D'Addario, E. Groaz, V. Maleev, M. North, A. Pertrosyan, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2045.
- [62] Y.N. Belokon, D. Bhave, D. D'Addario, E. Groaz, M. North, V. Tagliuzucca, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 1849.
- [63] (a) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 5228; (b) T. Ooi, Y. Uematsu, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 1675; (c) T. Ooi, M. Takeuchi, D. Ohara, K. Maruoka, *Synlett*, 2001, 1185.
- [64] T. Ooi, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Synthesis*, 2001, 1716.
- [65] A.-S. Jew, Y.-J. Lee, J. Lee, M. J. Kang, B.-S. Jeong, J.-H. Lee, M.-S. Yoo, M.-J. Kim, S.-H. Choi, J.-M. Ku, H.-G. Park, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2382.
- [66] T. Ooi, T. Miki, K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 191.
- [67] T. Ooi, E. Tayama, K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 579.
- [68] T. Ooi, M. Takeuchi, D. Kato, Y. Uematsu, E. Tayama, D. Sakai, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 5073.
- [69] T. Ohshima, T. Shibuguchi, Y. Fukuta, M. Shibasaki, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7743.
- [70] (a) C. Greck, B. Drouillat, C. Thomassigny, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 1377; (b) J.J. Janey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4292.
- [71] (a) R. Badorrey, C. Cataviela, M.D. D'Áz-de-Villegas, J.A. Galves, *Tetrahedron: Asymm.*, 1995, **6**, 2787; (b) E. Felice, S. Fioravanti, L. Pellacani, P.A. Tardella, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 4413.
- [72] G. Guillena, D.J. Ramón, *Tetrahedron: Asymm.*, 2006, **17**, 1465.
- [73] M. Marigo, K. Juhl, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 1367.
- [74] (a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **122**, 9336; (b) A. Břgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 1790; (c) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6254.
- [75] H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.*, 2003, 2448.
- [76] S. Saaby, M. Bella, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 8120.
- [77] J.T. Suri, D.D. Steiner, C.F. Barbas, III, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3885.
- [78] X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 167.
- [79] P.M. Pikhov, A. Pohjakallio, *Synlett*, 2004, 2115.
- [80] X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto, *Synlett*, 2006, 137.
- [81] (a) H. Vogt, T. Baumann, M. Nieger, S. Bräse, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 5315; (b) T. Baumann, M. Bächle, S. Bräse, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 3797.
- [82] D. Ma, H. Tian, G. Zou, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 120.
- [83] F.A. Davis, S. Lee, H. Zhang, D.L. Fanelli, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 8704.
- [84] G. Borg, M. Chino, J.A. Ellman, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1433.
- [85] S.-H. Moon, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 7405.
- [86] (a) Y. Ohfuné, K. Namba, I. Takada, T. Kan, M. Horikawa, T. Nakajima, *Chirality*, 1997, **9**, 459; (b) K. Namba, M. Kawasaki, I. Takada, S. Iwama, M. Izumida, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 3733.
- [87] (a) M. Horikawa, T. Nakajima, Y. Ohfuné, *Synlett*, 1997, 253; (b) M. Kawasaki, K. Namba, H. Tsujishima, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 1235.

- [88] (a) M.S. Iyer, K.M. Gigstad, N.D. Namdev, M. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 4910; (b) M.S. Iyer, K.M. Gigstad, N.D. Namdev, M. Lipton, *Amino Acids*, 1996, **11**, 259; (c) M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 4901; (d) M.S. Sigman, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 5315; (e) M.S. Sigman, P. Vachal, E.N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1279; (f) H. Ishitani, S. Komiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 3186; (g) H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 762; (h) C.A. Krueger, K.W. Kuntz, C.D. Dzierba, W. Wirschun, J.D. Gleason, M.L. Snapper, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 4284; (i) N.S. Josephsohn, K.W. Kuntz, M.L. Snapper, A.M. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 11594; (j) E.J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 157; (k) J. Huang, E.J. Corey, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 5027; (l) M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1650; (m) H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 279.
- [89] P. Vachal, E.N. Jacobsen, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 867.
- [90] (a) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Pure Appl. Chem.*, 2005, **77**, 2047; (b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett*, 2005, 1491.
- [91] S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 5634.
- [92] (a) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3147; (b) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3153; (c) N. Fukuda, K. Sasaki, T.V.R.S. Sastry, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 1220; (d) N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6768.
- [93] M. Chavarot, J.J. Byrne, P.Y. Chavant, Y. Vallee, *Tetrahedron: Asymm.*, 2001, **12**, 1147.
- [94] S. Jin, J. Liebscher, *Synlett*, 1999, 459.
- [95] J.A. Marco, M. Carda, J. Murga, R. Portolés, E. Falomir, *J. Lex, Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 3237.
- [96] (a) J.A. Marco, M. Carda, J. Murga, F. Gonzalez, E. Falomir, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1841; (b) M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, F. González, J.A. Marco, *Tetrahedron: Asymm.*, 1998, **9**, 1703.
- [97] R. Portolés, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, S. Uriel, J.A. Marco, *Synlett*, 2002, 711.
- [98] A.B. Charette, C. Mellon, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 10525.
- [99] F. Cantagel, S. Pinet, Y. Gimbert, P.Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2694.
- [100] T. Satoh, Y. Fukuda, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 9803.
- [101] (a) H. Heimgartner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1991, **30**, 238; (b) A. Padwa, N. Kamigata, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 1871; (c) H. Bader, H.-J. Hansen, *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 286; (d) D.J. Anderson, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 4339; (e) D.J. Anderson, A. Hassner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 8255; (f) V. Nair, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 802; (g) A. Inanda, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta*, 1982, **65**, 1498; (h) L.A. Wendling, R.G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 308; (i) L.A. Wendling, R.G. Bergman, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 831; (j) P. Claus, P. Gilgen, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, B. Jackson., H. Schmidt, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57**, 2173.
- [102] B.P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmidt, *Helv. Chim., Acta*, 1977, **60**, 2270.
- [103] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmidt, P. Hoet., L. Ghosez, *Tetrahedron*, 1974, **30**, 3737.
- [104] B.P. Chandrasekhar, U. Schmidt, R. Schmidt, H. Heimgartner, H. Schmidt, *Helv. Chim., Acta*, 1975, **58**, 1191.
- [105] D. Obracht, H. Heimgartner, *Chimia*, 1982, **36**, 78.
- [106] E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.*, 1974, **107**, 3574.

- [107] (a) E. Schaumann, S. Grabley, K.-D. Seidel, E. Kausch, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1351; (b) E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert, K.-H. Klaska, R. Klaska, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1977, 466; (c) E. Schaumann, E. Kausch, S. Grabley, H. Behr, *Chem. Ber.*, 1978, **111**, 1486; (d) S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmidt, H. Link, P. Schönholzer, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, 1976, **59**, 2566.
- [108] (a) E. Schaumann, S. Grabley, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1978, 1568; (b) I. Handke, E. Schaumann, R. Ketcham., *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5298; (c) E. Schaumann, S. Grabley, *Chem. Ber.*, 1980, **113**, 934; (d) E. Schaumann, S. Grabley, G. Adiwidjaja, *Liebigs. Ann. Chem.*, 1981, 264.
- [109] (a) U. Schmidt, H. Heimgartner, H. Schmidt, P. Schönholzer, H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta*, 1975, **58**, 2222; (b) E. Schaumann, E. Kausch, W. Walter, *Chem. Ber.*, 1977, **110**, 820.
- [110] (a) E. Schaumann, H. Mrotzek, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 1965; (b) E. Schaumann, S. Grabley, *Liebigs Ann. Chem.*, 1981, 290.
- [111] M. Caron, P.R. Carlier, B.K. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5185.
- [112] R. Martín, G. Islas, A. Moyano, M. A. Pericás, A. Riera, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6367.
- [113] Y. Masaki, H. Arasaki, M. Iwata, *Chem. Lett.*, 2003, **32**, 4.
- [114] T. Satoh, M. Hirano, A. Kuroiwa, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2659.
- [115] M. Miyashita, T. Mizutani, G. Tadano, Y. Iwata, M. Miyazawa, K. Tanino, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 5094.
- [116] A. Avenoza, C. Cativiela, F. Corzana, J.M. Peregrina, D. Sucunza, M.M. Zurbano, *Tetrahedron: Asymm.*, 2001, **12**, 949.

Praca wpłynęła do Redakcji 14 kwietnia 2010

## FELIETON NAUKOWY



### OKRUCHY XVIII. DWA LISTY AUGUSTA FREUNDA I JEDEN – TADEUSZA URBAŃSKIEGO

**Ignacy Z. Siemion**

*Wydział Chemii, Uniwersytet Wrocławski,  
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław*

---



**Ignacy Z. Siemion**, urodzony w 1932 r., ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Moskiewskim w 1955 r. Doktorat nauk technicznych na Politechnice Wrocławskiej – 1964. Doktor habilitowany nauk chemicznych – 1968. Profesor nadzwyczajny – 1974, profesor zwyczajny – 1981. Był kierownikiem Zakładu Chemii Organicznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Własne zainteresowania badawcze: chemia i stereochemia peptydów i białek. Wypromował 23 doktorów chemii, z których trzech się habilitowało. Autor 8 książek, 275 prac oryginalnych i ponad 120 artykułów przeglądowych oraz dotyczących

historii nauki. W latach 1983–1994 Redaktor Naczelny „Wiadomości Chemicznych”. Obecnie opiekun Gabinetu Historii Chemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego.



Rysunek 1. August Freund [4]

O Augustcie Freundzie pisałem, w swoich szkicach z historii chemii w Polsce, już kilkakrotnie [1–3]. Bo też postać to u nas niebagatelna. Wśród naszych XIX-wiecznych chemików jedna z największych. W dziejach chemii zapisał się odkryciem dwóch reakcji organicznych, noszących dziś jego imię. Pierwszą jest reakcja syntezy ketonów z chlorków kwasowych i cynko-alkilów. Wykrył ją Freund w roku 1860. Był wtedy asystentem profesora Pebala na Uniwersytecie Lwowskim. Drugą była reakcja syntezy związków alicyklicznych. Freund dokonał jej na przykładzie cyklopropanu. Była to pierwsza w świecie taka synteza, a metodę Freundą przekształcił W.H. Perkin w ogólną metodę syntezy układów pierścieniowych.

Syntezę cyklopropanu przeprowadził Freund w roku 1881. Był wtedy profesorem chemii Politechniki Lwowskiej. Stulecie odkrycia reakcji syntezy cyklopropanu skłoniło mnie do zajęcia się jego drogą w nauce i jego dokonaniami badawczymi. Artykuł na ten temat opublikowałem na łamach „Wiadomości Chemicznych”. Niespodziewanym odzewem na ten artykuł był dla mnie list, który zechciał do mnie wystosować profesor Tadeusz Urbański, ówczesny Nestor organików polskich. Ten list, który był ważny dla moich studiów historyczno-chemicznych, przytoczę tutaj w całości:

Warszawa, dnia 9.V.1984 r.

Wielce Szanowny Panie Kolego,

Z wielkim zainteresowaniem przeczytałem artykuł Pana o życiu i działalności Augusta Freunda – zaległe zeszyty „Wiadomości Chemicznych” otrzymałem dopiero w tych dniach.

Synteza trójczłonowego pierścienia była wówczas rewelacją i zapisała A. Freunda w gronie najwybitniejszych chemików w historii chemii. Uważałem, że należy opisać jego postać i próbowałem kilka lat temu zebrać dane, ale nie zdołałem tego zrobić.

Bardzo się cieszę z tego artykułu. Poważne podręczniki chemii organicznej nie zawsze podają autora reakcji. Na przykład Cziczibabin, Berenthsen, w ogóle nie mówią o cyklopropanie, a świetny skądinąd podręcznik Morrisona i Boya opisuje reakcję, ale nie podaje jej autora. Podobnie postąpili J.D. Roberts i Caserion, oraz Hendrickson, Cram i Hammond w swoich podręcznikach.

Jeden Karrer (wydanie 1953) podaje nazwisko Freunda (str. 620), a Finar (szóste wydanie, 1973) (str, 532) daje nawet rok – 1882.

Sadzę, że moje uwagi zainteresują Pana Kolegę.

Łączę serdeczne pozdrowienia

T. Urbański

List profesora Urbańskiego bardzo mnie w swoim czasie ucieszył. Z jednej strony – zawartą w nim wysoką oceną dokonań Augusta Freunda. Z drugiej – wskazaniem na rzadkie, ale widoczne, przypadki zachowania nazwiska naszego chemika w piśmiennictwie chemicznym.

Moje opracowania nieźle, jak myślę, zdały sprawę z osiągnięć badawczych Freunda. Gorzej tam wypadły okoliczności życia lwowskiego uczonego, Po prostu zabrakło mi takich danych. Niedawno jednak ukazał się w „Roczniku Lwowskim” [4] artykuł K. Smolany w dużej mierze wypełniający tę lukę. Szkoda, że autor nie uwzględnił jednak opracowań, dotyczących osiągnięć badawczych Freunda. Pod tym względem jego artykuł ma wyraźne braki.

Kolejna rocznica, 150-lecie odkrycia przez Freunda reakcji syntezy ketonów, przypadająca na rok 2010, skłania mnie by jeszcze raz zająć się dokonaniem tego chemika. Oczywiście, nie mam zamiaru, by jeszcze raz powtarzać rzeczy już powiedziane. Chcę się natomiast tu zająć mało znanym okresem jego życia, kiedy pracował w Tarnopolu, jako nauczyciel w Szkole Realnej.

W roku 1858 Freund ukończył we Lwowie studia farmaceutyczne i rozpoczął pracę na Uniwersytecie Lwowskim jako asystent profesora Pebala. W roku 1859 zawarł związek małżeński z Wilhelminą Silkiewicz. Ze związku tego rychło urodziła się trójka dzieci: córka Karolina (1859) i syn Stanisław (1861), a po kilku latach drugi syn Mieczysław (1869). Jako Polak. Freund nie miał, mimo świetnych swoich wyników, widoków na karierę uniwersytecką. W tej sytuacji złożył (1861) egzamin nauczycielski, uprawniający do nauczania przedmiotów ścisłych w szkołach realnych i wyjechał do Tarnopola, gdzie objął posadę nauczycielską. Zachętą do takiego kroku musiała być ta okoliczność, że w Tarnopolu, jego teść, Alfred Silkiewicz, prowadził pracownię fotograficzną. Freund dzieli pracę w szkole z pracą w pracowni fotograficznej teścia, a pewne dane świadczą, że nawet założył własną pracownię. Drzemiący w nim duch zamiłowanego w pracy laboratoryjnej badacza-chemika rychło jednak sprawił, że poważnie zajął się chemią procesów fotograficznych. W warunkach Tarnopola nie było łatwo o zorganizowanie takich prac. Dlatego wysiłki Freunda szły w stronę znajdowanie łatwych dróg samodzielnej syntezy potrzebnych związków chemicznych i regeneracji odczynników, tak, by można było ich użyć wielokrotnie. Owoce swoich poszukiwań publikował Freund w wydawanym w Wiedniu czasopiśmie pt. „Photographische Correspondenz”. Wychodziło ono pod redakcją L. Schranka, sekretarza Towarzystwa Fotograficznego w Wiedniu.

Publikacje Freuda w tym czasopiśmie pojawiły się w roku 1867. Zainicjowała je praca pt. „Ueber die Anwendung des unterschwefligsauren Natrons beim Fixiren des positiven Drucke, und eine neue Methode zur Reduction des aus demselben gewonnenen Schwefelsilbers“. („O użyciu tiosiarczanu sodu do utrwalenia pozytywów i o nowej metodzie redukcji uzyskanego zeń siarczku srebra“). [5] Chodziło mu o to, by opracować metodę regeneracji zużytego tiosiarczanu. W tym celu na roztwór zawierający kompleksową sól tiosiarczanu z chlorkiem srebra działał Freund siarczkiem sodu, następnie wydzielał wypadający siarczek srebra, który po wysuszeniu stapiał z cyjankiem potasu. Cyjanek przechodził gładko w rodanek potasu, a srebro wytrącało się w stanie metalicznym. Pozostałego roztworu tiosiarczanu można było ponownie użyć do utrwalenia obrazów fotograficznych. Takie przekształcenia chemiczne były znane – zasługą Freunda było ich pomyślne zastosowanie w praktyce pracowni fotograficznej. O trudnościach z jakimi miał do czynienia podczas tych prac, świadczyć może uwaga jaką opatrzył swoją publikację – jak można samemu uzyskać siarczek sodu (działaniem siarkowodoru na wodorotlenek sodu, albo przez prażenie soli glauberskiej z pyłem węglowym i wyługowanie siarczku z mieszaniny reakcyjnej).

Niemniej pod tym względem pouczająca jest jego praca o otrzymywaniu czystego azotanu srebra [6]. Dostępne w sprzedaży srebro zawierało zawsze pewną domieszkę miedzi. Rozpuszczenie takiego srebra w kwasie azotowym dawało azotan srebra zanieczyszczony azotanem miedzi. Freund proponował, aby czyste srebro odzyskiwać z takiego produktu albo drogą pośrednią, przez wytrącenie chlorku srebra, albo też w reakcji azotanów z pociętą w paski blachą miedzianą. Wypróbował też jeszcze jedną drogę oczyszczenia azotanu srebrowego. Zawierający miedź azotan stapiał i przetrzymywał przez dłuższy czas w tej temperaturze. Azotan miedzi rozkładał się wówczas, tworząc nierozpuszczalny w wodzie tlenek miedzi. Trzeba przy tym powiedzieć, że przedstawiane sposoby postępowania opisywał Freund bardzo dokładnie i precyzyjnie, tak, by mogły być łatwo powtórzone przez człowieka mało chemicznie doświadczonego.

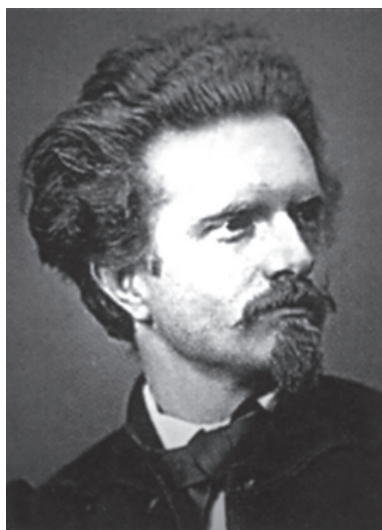
Największe, jak się wydaje, zasługi Freunda dla chemii procesów fotograficznych leżały w jego pracach nad otrzymaniem światłoczułych powłok na papierze fotograficznym przy użyciu kolodiu, jako nośnika suspensji chlorku srebra. Jego prace w tej dziedzinie dostrzegła międzynarodowa społeczność fotograficzna. Na zjeździe Stowarzyszenia Fotografików w Hamburgu, (połączonym z międzynarodową wystawą materiałów fotograficznych) sprawozdawca komisji nagród, L. Schrank, tak o zasługach Freunda mówił: „We wprowadzeniu papieru piroksylinowego wybitnie się zasłużyli dr Paul Liesegang i prof. August Freund (Photographische Correspondenz, IV. Band, pag. 176, sierpień 1867) a jednak ta sprawa nie jest jeszcze dokładnie przestudiowana i codziennie są tu robione nowe spostrzeżenia” [7].

Metodę przygotowania powłok światłoczułych, jaką opracował Freund, opisał ten sam L. Schrank w oddzielnym artykule [8]. Podłożem, jakiego użył Freund, było kolodium, roztwór piroksyliny, to jest bawełny kolodionowej w mieszaninie etanolu



i eteru dietylowego. Do kolodium dodawał Freud kolejno, w odpowiednich proporcjach: alkoholowy roztwór chlorku wapnia, kolodionowy roztwór azotanu srebra i, po pewnym czasie, kolodionowy roztwór kwasu cytrynowego (w pracy znajdujemy dokładne przepisy, jak przygotować roztwory wymienionych odczynników w kolodium). Tak przyrządzoną suspensję chlorku srebra w kolodium nanosił Freund na płytę szklaną, bądź papier fotograficzny (najlepiej kredowy).

Zapewne do użytku zainteresowanych swoją metodą kolodionową, Freund opublikował drobiazgowy przepis otrzymywania potrzebnej do tego celu piroksyliny. Otrzymywał ją na drodze nitrowania w określonych warunkach z ścinków papieru. [9] Opis ten został też zamieszczony w „Photographische Correspondenz”. Zdradza on ogromne własne doświadczenie autora w prowadzeniu takiego procesu.



Rysunek 2. Walery Rzewuski

Zapewne właśnie na gruncie zainteresowań technikami fotograficznymi poznał Freund krakowskiego fotografa, Walerego Rzewuskiego (1837–1888). Ten nieco młodszy od Freunda zasłużony fotograf, a także działacz społeczny Krakowa, po ukończeniu krakowskiego Instytutu Technicznego studiował, w roku akademickim 1857/1858, w Wiedniu technologię chemiczną. Choroba serca kazała mu przerwać studia. Również więc swoim wykształceniem przypominał on Augusta Freunda. W roku 1867 rozwinęła się między obydwoma korespondencja, na której ślad trafiłem w cytowanym na wstępie artykule K. Smolany. Dwa listy Freunda do Rzewuskiego zachowały się w zbiorach Biblioteki UJ. Była to dla mnie ważna informacja. Freund jest postacią wystarczająco wybitną by odkurzyć każdy ślad jego działalności.

W swoim czasie w Bibliotece Uniwersyteckiej w Heidelbergu znalazłem dwa inne listy Freunda. Napisał je do Juliusza Brühla. Freund był wówczas dziekanem Wydziału Chemicznego Politechniki Lwowskiej i prowadził z Brühlem pertraktacje, by go pozyskać dla Lwowa. Listy te opublikowałem w innym miejscu [10].

W liście do Rzewuskiego omawia Freund plany wspólnego wyjazdu do Paryża, które, jak informuje Smolana, nie zostały jednak zrealizowane. Zawierają one również wyraźny ślad prac Freunda nad wytwarzaniem, zapewne swoją metodą, papieru fotograficznego A oto i treść wzmiankowanych listów:

„Łaskawy Panie Dobrodzieju!

Jeśli Pan nie odjechał jeszcze do Paryża, a nie zmienił tego zamiaru, natenczas moglibyśmy razem puścić się w drogę, jeżeli czas, w którym ja zamierzam odbyć swą podróż będzie Panu na rękę. Wyjeżdżam z Tarnopola koło 2go Lipca, albo

i kilka dni wprzód. W razie możliwości obopólnego podróżowania upraszam może donieść mnie o tym kilkoma literami. Kreślę się z prawdziwym poważaniem.

Łaskawego Pana uniżonym  
August Freud  
Tarnopol 2go Czerwca 1867 r.”

W ślad za tym listem wysłał Freud jeszcze jeden, o następującej treści:

„Łaskawy Panie!

Dnia 29 bm. myślę wyjechać z Tarnopola, a zatem 2go lub 3go Lipca stanę w Krakowie, a czwartego lub piątego moglibyśmy puścić się w drogę. Do prędkiego i miłego widzenia więc. Posłam Panu próbki papieru, który już gotowy w handlu dostać można i który kilka miesięcy w ciemności przechowywać się daje. Potrzeba takowy tak jak jest pod negatywkę bezpośrednio włożyć i można kopiować. Po wyjęciu z ramy kąpie się w 4–5 wodach, na co używa się mniej więcej tyle godzin. Nareszcie kładzie się obrazki w słoną wodę na 2–4 minut, oplukuje czystą wodą i wkłada do kąpieli złota, składającej się z 10 łutów wody, 10 granów proszkowanej sodu i 1 gr Ch. złota. Zafarbowane kąpie się w natronie, a następnie w czystej wodzie, jak zwykle kopie na białku.

Ja otrzymałem piękne rezultaty, ciekawym też jaki sąd Pan o tym papierze wyda. Temi dniami spodziewam się większą partię tego papieru dostać, przywiozę Panu więcej, tymczasem te dwa kawałki.

Z prawdziwym poważaniem  
Sługa  
August Freund  
Tarnopol 18go Czerwca 1867”

Treść tego listu nie wymaga, w zasadzie, wyjaśnień. Wspomnijmy tylko, że „natron” to zapewne w żargonie fotografów, tiosiarczan sodu. A papier fotograficzny, który miał wypróbować Rzewuski, to bez wątpienia kolodionowy papier Freunda, nad którym w roku 1867 prowadził własne prace. Zresztą zwrot, że „zafarbowane kopie kąpie się... jak zwykle kopie na białku”, też wyraźnie świadczy o tym, że papier, przysłany przez Freunda różni się od zwykle używanego rodzajem światłoczułego podłoża. Powszechnie używano wtedy podłoża albuminowego.

Pozostaje jeszcze kwestia „kąpieli złota”, jakiej używał Freud. Był to sposób podbarwiania obrazów fotograficznych. Chlorek złota w roztworze wodnym przechodzi, jak wiadomo, w kompleksowy oksokwas o budowie  $H_2[O AuCl_3]$ . Z jonami srebra daje on sól srebrową żółtego koloru, bardzo trudno rozpuszczalną w wodzie, o wzorze  $Ag_2[O AuCl_3]$ . W zależności od czasu ekspozycji papier fotograficzny wybarwia się, przyjmując szarawe, bądź brązowo-czerwone odcienie – w czasach Freunda

ta metoda fotografii miała już długą historię. Inny polski pionier fotografii, Józef Zieliński, opisał ją w artykule pt. „O dagerotypie” [11], ogłoszonym w 1844 roku. Józef Zieliński był polskim emigrantem politycznym. Porzucił kraj po upadku Powstania Listopadowego. Utrzymywał się z pracy fotografa, jaką prowadził w Południowej Francji, a potem w Hiszpanii. A oto jak we wspomnianym artykule pisał o „kąpieli złota”:

„Panu Fizeau należy się użyteczne zastosowanie soli złotej (*chlorur d'or*) do wykończenia Dagerotypu. Rozpuszcza się gramme chlorku złota w 500 grammach wody destylowanej i 3 gramy podsiarkynu sody (*hyposulfite de soude*) w 500 drugich grammach takiejże wody. Po zupełnem rozpuszczeniu, nalewa się roztwór złota na roztwór sody, a nie inaczej, i otrzymując płyn przezroczysty, chlorkiem złota (*chlorur d'or*) nazywany powszechnie, a złożony, jak się zdaje, z podsiarkynu podwójnego sody i niedokwasu złota (*hyposulfite double soude et d'or*), prócz tego z soli kuchennej, czyli chlorku sodium (*sel marin*), która w niczym nie wpływa na skutek działania” [11].

Dalej następują wyjaśnienia, jak przy pomocy uzyskanego roztworu utrwalić wyrazisty obraz fotograficzny. Jak widzimy, w tym starym postępowaniu używano mieszaniny roztworów tiosiarczanu i soli złota. U Freund'a były one rozdzielone i działano nimi na obraz fotograficzny kolejno.

Znalazłszy się w prowincjonalnym otoczeniu i pozbawiony laboratorium uczelnianego Freund, mimo to potrafił znaleźć ujście dla swoich pasji badawczych, zdobywając dla siebie uznanie i nawet uzyskując znaczenie w międzynarodowych kręgach fotografików.

Pani mgr Katarzynie Lukjan oraz pani dr Alicji Kluczyk z Wydziału Chemii UW, dziękuję za pomoc w zgromadzeniu materiałów potrzebnych do napisania tego tekstu.

#### PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] I.Z. Siemion, *August Freund (1835–1892). W stulecie syntezy cyklopropanu*, Wiad. Chem., 1983, **37**, 509–521.
- [2] I.Z. Siemion, *August Freund i jego reakcje imienne*, [w:] *O chemikach polskich doby zaborów. Szkice biograficzne*, Wrocław 1995, s. 9–29.
- [3] I.Z. Siemion, *Freunda reakcje imienne*, [w:] *Reakcje imienne chemików Polaków*, PWN Warszawa 1987, s. 15–22.
- [4] K. Smolana, *August Freund (1835–1892). Przyczynek do dziejów Wydziału Chemii Politechniki Lwowskiej*, [w:] *Rocznik Lwowski*, 2003, Warszawa, s. 83–100.
- [5] A. Freund, *Ueber die Anwendung des unterschwefligsauren Natrons bem Fixiren der positiven Duche, und eine neue Methode ur Reducton des aus demselben gewonnenen Schwefelsilbers*, Photographische Correspondenz, 1867, **4**, 31–36.
- [6] A. Freund, *Beiträge zu den Darstellungsweisen einiger auf Photographie Bezug habender Präparate*, jak wyżej, 1867, **4**, 159–164.

- 
- [7] L. Schrank, *Die Prämirung der Collodien- und Albuminpapiere*, Photographische Correspondenz, 1870, 7, 27.
- [8] L. Schrank, *Das Chlorsilber- Collodion – Verfahren von Prof. Aug. Freund*, Photographische Correspondenz, 1869, 6, 242–249.
- [9] A. Freund, *Erfahrungen bei der Darstellung von Pyroxylin*, Photographische Correspondenz, 1870, 7, 23–25.
- [10] Patrz: I.Z. Siemion, *Lwowskie lata Juliusza Brühla*, [w:] *O chemikach polskich doby zaborów*, Wrocław, 1995, s. 167–168.
- [11] J. Zieliński, *O dagerotypie*, [w:] *Pamiętnik Towarzystwa Przyjaciół Przemysłu*, T. 1. Z. 1, Paryż 1844, s. 101–102.



## NOWE WYDAWNICTWA



Alan Cooper, *Chemia biofizyczna. Wprowadzenie do chemii fizycznej w badaniu makrocząsteczek*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010. Wyd. 1, str. VIII, 186, oprawa miękka lakierowana, cena 44,90 zł.

Układy biologiczne, ze względu na swoją złożoność i wielkość, stanowią trudne obiekty do badań zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych. Stąd też niezbędnym dla naukowców staje się fakt ciągłego zapoznawania się z nowymi metodami i technikami pomiarowymi pozwalającymi badać duże obiekty.

Książka Alana Coopera przychodzi z pomocą w tej kwestii i spełnia założenia podręcznika, który w sposób przystępny i prosty definiuje, zarówno pojęcia chemii fizycznej jak i wyjaśnia zasady działania różnych nowoczesnych metod przydatnych w badaniu makrocząsteczek. Dydaktycznie cechuje się logiczną strukturą – każdy rozdział rozpoczyna cel rozdziału, po których prezentowana jest właściwa treść, a dalej dla lepszego zrozumienia i dalszego zastosowania danego wycinka wiedzy autor podaje przykłady, komentarze oraz podsumowanie w charakterze minikompendium. Po nich czytelnik znajduje zadania utrwalające wiedzę oraz cytowaną i uzupełniającą literaturę. Taki układ książki sprawia, że problem oraz opisywana metoda badawcza stają się dla czytelnika w pełni przyswajalne i zrozumiałe.

W pierwszym rozdziale, autor zapoznaje czytelnika z podstawowymi cząsteczkami o znaczeniu biologicznym takimi jak: białka, polipeptydy, polinukleotydy, polisacharydy, tłuszcze, lipidy; w drugim podaje użyteczne metody badań spektroskopowych (UV/VIS, fluorescencja, dichroizm kołowy, IR, Raman, NMR). Zwraca przy tym uwagę na metody nowej generacji pozwalające dotrzeć do subtelnych właściwości badanych obiektów – dla przykładu można tu wymienić metodę przywracania fluorescencji po fotowysbieleniu – dzięki której uzyskuje się informacje o ruchliwości składników wewnątrz błony komórkowej.

W rozdziale trzecim, dotyczącym spektrometrii mas (MS) autor wyjaśnia zasadę działania tej metody, opisuje sposoby poruszania się jonów pod wpływem pola elektrycznego i magnetycznego, metody rozdzielania cząstek o różnym stosunku masy do ładunku oraz sposoby ustalania względnej masy cząsteczkowej makrocząsteczek w oparciu o dane MS.

Czwarty rozdział zapoznaje czytelnika z technikami hydrodynamicznymi, pozwalającymi zrozumieć termiczne podstawy dyfuzji molekularnej i ruchu Browna, dotrzeć do takich własności makrocząsteczek biologicznych jak gęstość i lepkość w cieczach wieloskładnikowych oraz zrozumieć dlaczego zjawiska dynamicznego rozpraszania światła pozwala na uzyskanie cennych informacji na temat wielkości białek i innych makrocząsteczek.

Piąty rozdział pt. „Termodynamika i oddziaływania”, chociaż dotyczy problematyki o znacznym stopniu trudności napisany jest prosto i z pewną dozą humoru. Już na początku w podrozdziale „Przewodnik po termodynamice molekularnej dla amatorów blefowania”, w sposób zwięzły i prosty wyjaśnione są pojęcia podstawowych funkcji termodynamicznych. W tym samym rozdziale opisana jest skaningowa kalorymetria różnicowa, jako metoda pomiaru energii cieplnej przez badany układ podczas kontrolowanej zmiany temperatury, a także metoda izotermicznego miareczkowania kalorymetrycznego do badania oddzia-

ływań termodynamicznych makrocząsteczek w roztworze. W następnych podrozdziałach, do określenia wielkości parametrów termodynamicznych biocząsteczek, autor proponuje wykorzystanie niektórych metod spektroskopowych a także tłumaczy wpływ dodawania substancji niepolarnych oraz elektrolitów (wysalanie) na rozpuszczalność białek i ich krystalizację.

W kolejnym rozdziale zatytułowanym „Kinetyka” czytelnik utrwala sobie podstawy kinetyki i zapoznaje się z metodami pomiaru szybkości reakcji (ciągły przepływ, zatrzymany przepływ), w tym z metodami relaksacyjnymi stosowanymi w przypadku reakcji bardzo szybkich (fotoliza błyskowa na skali femtosekundowej). Często, do rozwiązania odpowiedniego zagadnienia, autor zapoznaje czytelnika z najnowszymi metodami badawczymi. Taką metodą jest powierzchniowy rezonans plazmonowy, gdzie światło padając na powierzchnię metalu ulega pewnemu rozproszeniu a jego mała część wnikając do warstwy metalicznej oddziałuje z elektronami pasma przewodnictwa (plazmonami). Metoda ta dostarcza informacji o dynamice białek i kinetyce tworzenia wiązań w makroukładach. W rozdziale tym opisana jest też kinetyka reakcji enzymatycznych wyjaśniająca typy inhibicji i aktywacji enzymów (aktywatory, kofaktory).

Rozdział siódmy zapoznaje czytelnika z chromatografią i elektroforezą – jako metodami rozdzielania układów wieloskładnikowych. Elektroforetyczne rozdzielanie związków uwzględnia jedno i dwuwymiarową elektroforezę żelową, denaturowanie białka silnymi detergentami SDS-PAGE oraz ogniskowanie izoelektryczne.

Ostatni, ósmy rozdział, traktuje o niezwykle ważnym problemie badania własności pojedynczych cząsteczek i zapoznaje nas z metodami obrazowania powierzchni badanych materiałów z których można otrzymać informacje na temat właściwości mechanicznych. Są to: mikroskopia sił atomowych (w trybie statycznym, kontaktowym czy bezkontaktowym), skaningowa mikroskopia tunelowa, czy też metody wykorzystujące właściwości precyzyjnie zogniskowanej wiązki laserowej typu: optyczne szczypce i optyczna pułapka, pozwalające na utrzymanie pojedynczej cząsteczki dostatecznie długo w jednym miejscu tak, aby można było dokonać jej odpowiednich obserwacji. Autor proponuje czułe metody fluorescencyjne typu fluorescencyjnej spektroskopii korelacyjnej oraz dynamicznego rozpraszanie światła. W podrozdziale poświęconym „Mikroskopii elektronowej” jako metodzie bardzo użytecznej w poszukiwaniu nowych materiałów, w sposób niezwykle przystępny wyjaśnia zasadę działania, zalety i ograniczenia metody.

Reasumując, podawane w tej książce definicje i pojęcia są zrozumiałe i poprawnie utrzymane w konwencji polskich glosariuszy oraz przyjętego nazewnictwa. Zdarza się, że wyjaśnienia niektórych pojęć różnią się nieco od powszechnie przyjętych – nie zmienia to jednak wartości podręcznika i niewątpliwie należy przypuszczać, iż książka ta będzie cieszyć się dużym powodzeniem studentów, doktorantów, początkujących naukowców chemii, biologii, biotechnologii, biofizyki, farmacji, tak że innych osób zajmujących się badaniem biomakromolekuł.

*Anna Szemik-Hojniak*

## INFORMACJE

### INFORMACJE REDAKCJI „WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”

**Podziękowania dla Pana prof. dr hab. Tadeusza M. Krygowskiego  
za pełnienie funkcji Przewodniczącego Rady Redakcyjnej  
*Wiadomości Chemicznych***

W imieniu Komitetu Redakcyjnego oraz moim własnym składam serdeczne podziękowania Panu prof. dr hab. Tadeuszowi M. Krygowskiemu, dotychczasowemu przewodniczącemu Rady Redakcyjnej, za długoletnią i niezwykle owocną współpracę oraz olbrzymie zaangażowanie w sprawy *Wiadomości Chemicznych*.

Życząc Panu kolejnych sukcesów oraz satysfakcji z codziennej pracy proszę o dalszą dobrą współpracę z naszą Redakcją.

*prof. dr hab. Zdzisław Latajka*  
*Redaktor Naczelny*

**Gratulacje dla Pana prof. dr hab. Piotra Panetha  
z okazji objęcia funkcji Przewodniczącego Rady Redakcyjnej  
*Wiadomości Chemicznych***

W imieniu Komitetu Redakcyjnego oraz moim własnym składam serdecznie gratuluje Panu prof. dr hab. Piotrowi Panethowi z okazji objęcia zaszczytnej funkcji Przewodniczącego Rady Redakcyjnej. Jestem głęboko przekonany, że wiedza oraz talent organizacyjny prof. Panetha będą stanowiły dla Komitetu Redakcyjnego olbrzymie wsparcie i pomoc.

Życząc Panu dużo satysfakcji i sukcesów w realizacji wszystkich zamierzeń

*prof. dr hab. Zdzisław Latajka*  
*Redaktor Naczelny*

---

---



### Informacje bieżące

Informujemy, że od roku 2010, rezygnujemy z przesyłania do Autorów bezpłatnych odbitek manuskryptu – w zamian będziemy przysyłać elektroniczną wersję opublikowanej pracy. Decyzja ta została podjęta na prośbę wielu autorów jak również ze względu na obniżenie kosztów wydawania czasopisma.

*Redakcja „Wiadomości Chemicznych”*

### CENY PRENUMERATY NA ROK 2010

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2010 r. wynosi **168 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz **78 zł** dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA  
Oddział we Wrocławiu  
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław  
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”  
NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2010 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16  
Millennium BIG BG SA  
NRB 57 1160 2202 0000 0000 2720 2458

Redakcja „Wiadomości Chemicznych” informuje, że są u nas do nabycia następujące pozycje „Biblioteki Wiadomości Chemicznych”:

*Nomenklatura chemii nieorganicznej. Zalecenia 1990*, red. Z. Stasicka, cena 25 zł  
*Podstawowa terminologia stereochemii oraz Słownik podstawowych terminów w nauce o polimerach. Zalecenia 1996*, red. O. Achmatowicz, B. Szechner i P. Kubisa, cena 12 zł

*Nomenklatura węglowodanów. Zalecenia 1996*, tłum. i red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 18 zł

I.Z. Siemion, *Bronisław Radziszewski i lwowska szkoła chemii organicznej*, cena 18 zł

K. Maruszewski, *Fizykochemia molekuł zamkniętych w zeolitach i zol-żelach*, cena 18 zł

Praca zbiorowa, *Uporządkowane materiały mezoporowate*, red. B. Burczyk, cena 18 zł

*Skorygowana nomenklatura rodników, jonów, jonorodników i podobnych indywiduali chemicznych. Zalecenia 1993*, red. T. Sokołowska i A. Wiśniewski, cena 15 zł

I.Z. Siemion, *Lutum sapientiae, czyli Notatek chaotycznych część pierwsza*, cena 18 zł

M. Zabłocka-Malicka, *Ruchliwość jonów w podwójnych układach stopionych soli*, cena 8 zł.

Praca zbiorowa, *Nanomateriały*, red. D. Hreniak, W. Łojkowski, W. Stręk, M. Suszyńska, cena 25 zł.

Praca zbiorowa, *Ogniwa paliwowe – nowe kierunki rozwoju*, red. H. Drulis, J. Hanuza, D. Hreniak, M. Miller, G. Paściak, W. Stręk, cena 20 zł

*Glosariusz nazw klas związków organicznych i reaktywnych produktów pośrednich oparty na strukturze (Zalecenia IUPAC 1994)*, red. i tłum. F. Kaźmierczak i J. Gawroński, cena 16 zł.

*Od substancji prostych do życia. Świat RNA – początki życia na Ziemi*, Zdzisław Chilmonczyk, cena 18 zł.

*Profesor Bogusława Jeżowska-Trzebiatowska. 1908–1991 w setną rocznicę urodzin*,  
cena 12,00 zł.

*Chemia koordynacyjna w Polsce. Część I*, cena 17,50 zł.

*Chemia koordynacyjna w Polsce. Część II*, cena 17,50 zł.

Książki wysyłamy na koszt zamawiającego. Zamówienia prosimy kierować pod adresem: Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław. Opłaty należy wносить na konto: Bank PEKAO SA O/Wrocław, Redakcja „Wiadomości Chemicznych”, NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781.

## REGULAMIN DLA AUTORÓW

„Wiadomości Chemiczne” publikują artykuły przeglądowe, dotyczące wszystkich dziedzin chemii i wcześniej niedrukowane w innych czasopismach. Prace raz opublikowane w „Wiadomościach Chemicznych”, bez zgody Redakcji, nie mogą być wydane gdzie indziej.

Treść artykułów powinna odpowiadać aktualnemu stanowi wiedzy i uwzględniać najnowsze osiągnięcia z dziedziny, której artykuł dotyczy.

„Wiadomości Chemiczne” nie przyjmują do druku oryginalnych prac własnych. W wyjątkowych przypadkach mogą zostać wydane prace przeglądowe dotyczące dorobku własnego autora (np. nowo mianowanego profesora lub laureata ważnej nagrody) albo prace podsumujące dorobek Instytutu, Wydziału itp. Zamiar złożenia takiego artykułu do druku powinien być jednak wcześniej uzgodniony z Redakcją.

Ponadto w serii „Biblioteka Wiadomości Chemicznych” publikowane są prace, będące z założenia dłuższymi artykułami przeglądowymi lub monografiami poświęconymi ważnym i aktualnym problemom współczesnej chemii. Autorzy, którzy chcieliby dla „Wiadomości Chemicznych” taki artykuł napisać, powinni wcześniej skontaktować się z Redakcją i przesłać pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) lub zwykłą informację zawierającą tytuł przygotowywanej publikacji oraz przybliżoną liczbę stron, tabel i rysunków itp.

W ramach nowej serii wydawniczej „WCh” pod nazwą „Habilitatione” mogą być publikowane prace habilitacyjne z szeroko pojmowanego obszaru chemii. Zważywszy, że zgodnie z ustawą, dopuszczalne jest przedstawianie rozpraw habilitacyjnych albo w formie monografii, albo w formie pliku bliskotematycznych publikacji, poprzedzonych omówieniem w języku polskim (tzw. autoreferatem), Redakcja przewiduje drukowanie (również w kolorach) obydwu tych wariantów. W zależności od sytuacji finansowej Wydawnictwa lub w przypadku specjalnych wymagań Autorów, Redakcja zastrzega sobie prawo negocjacji kosztów druku z Autorami lub Instytucjami zlecającymi druk.

**Prace** należy przysyłać do Redakcji pocztą elektroniczną (**e-mail: wchem@wchuwr.pl**) oraz **równoległe** – pocztą zwykłą (na adres: Redaktor Naczelny/Sekretarz Redakcji „Wiadomości Chemicznych”; ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław), dwa egzemplarze jednostronnego wydruku komputerowego publikacji z dołączoną płytą CD, zawierającą tekst, tabele i ilustracje.

**Tekst** powinien być przygotowany w edytorze **Word** lub innym kompatybilnym z MS Office. Artykuły należy opracowywać zwięźle i nie zamieszczać nadmiaru szczegółów, odsyłając Czytelnika do piśmiennictwa oryginalnego, które powinno uwzględniać najnowsze prace z dziedziny, której dotyczy artykuł.

**Maszynopis** nie powinien przekraczać 25 stron, wliczając wykaz piśmiennictwa w przypadku krótkiego przeglądu, lub 100 stron, w przypadku monografii przeznaczonej do druku w Bibliotece „Wiadomości Chemicznych”. Strona powinna zawierać **1800** znaków (razem ze spacjami), co przy interlinii 1,5 oznacza 30 wierszy po 60 znaków oraz margines z prawej strony ok. 5 cm.

Na pierwszej stronie, pod tytułem polskim, należy umieścić tytuł w języku angielskim, nazwisko(a) i adres autora(ów) oraz spis rozdziałów. Dalej powinno się znaleźć obszernie streszczenie pracy w języku angielskim (do 2700 znaków, z cytowaniem piśmiennictwa i odsyłaczami do tabel i rysunków w tekście) oraz wykaz słów kluczowych, osobno w języku polskim i osobno w angielskim. Redakcja prosi o przysyłanie tekstów angielskich adjustowanych.

Na oddzielnej karcie prosimy dołączyć krótką (do 150 wyrazów) **notkę biograficzną**, zawierającą tytuły naukowe i miejsca pracy oraz inne informacje wg uznania Autora/Autorów, w tym aktualne zdjęcie. Nadesłanie tych informacji będziemy traktować jako zgodę na ich publikację.

**Rysunki** (mogą być kolorowe, ale trzeba się liczyć z dopłatą do druku) w formie wydruku należy przesłać w dwóch egzemplarzach. Muszą mieć odpowiednią formę graficzną, by w razie potrzeby nadawały się do reprodukcji. Na odwrocie należy wpisać ołówkiem nazwisko autora i numer rysunku – ten sam, który w odpowiednim miejscu został wpisany w manuskrypcie. Na osobnej stronie dołączyć podpisy pod rysunki w języku polskim i angielskim. Osobno należy dołą-

czyć ponadto jeden komplet wzorów i schematów, narysowanych oddzielnie w formie nadającej się do reprodukcji. W wersji elektronicznej rysunki czarno-białe należy zapisać w formacie .doc, .cdr, .jpg, .tif, .pdf, natomiast rysunki kolorowe – w formacie .jpg lub .tif. Rozdzielczość rysunków  $\geq 300$  dpi. Każdy z rysunków zapisać w oddzielnym pliku.

**Tabele** należy ponumerować cyframi arabskimi, a ich tytuły w języku polskim i angielskim zapisać nad tabelami.

**Piśmiennictwo** należy zestawić w kolejności cytowania w tekście: powinno ono zawierać kolejno inicjały imion i nazwisko, skrót tytułu czasopisma zgodny z przyjętymi normami, rok wydania, tom podkreślony i numer pierwszej strony cytowanej pracy, przykład: J. Kowalski, Wiad.Chem., 2007, **61**, 473. Wykaz skrótów ważniejszych czasopism chemicznych jest podany w „Wiadomościach Chemicznych”, 1989, **43**, 979. Jeśli część piśmiennictwa zebrana jest w monografiach lub innych wydawnictwach, nie należy podawać szczegółowo wykazu tego piśmiennictwa, lecz cytować odnośne wydawnictwo.

O **przyjęciu** pracy do druku decyduje Komitet Redakcyjny. Przed podjęciem decyzji wszystkie prace są przesyłane recenzentom. Artykuły niezakwalifikowane do druku Redakcja zwraca, zachowując kopię maszynopisu.

Autorzy zobowiązani są do wykonania jednej korekty tekstu.

Autor wskazany w liście przewodnim jako osoba kontaktowa otrzymuje drogą elektroniczną plik opublikowanej pracy w formacie pdf.

Redakcja  
„Wiadomości Chemicznych”

**DO CZYTELNIKÓW**  
**„WIADOMOŚCI CHEMICZNYCH”**

Redakcja miesięcznika PTCh „Wiadomości Chemiczne” zawiadamia, że wysokość prenumeraty rocznej „Wiadomości Chemicznych” za 2010 r. wynosi **168 zł** dla instytucji i niezrzeszonych prenumeratorów indywidualnych oraz **78 zł** dla bibliotek szkół średnich i podstawowych. Należność za prenumeratę prosimy przekazywać na konto:

Bank PEKAO SA  
Oddział we Wrocławiu  
pl. Powstańców Śl. 9, 50-950 Wrocław  
Redakcja „Wiadomości Chemiczne”  
NRB 48 1240 6670 1111 0000 5649 8781

Prenumerata „Wiadomości Chemicznych” dla członków PTCh, połączona z opłatą składek członkowskich, jest znacznie niższa i przedstawia się następująco:

- prenumerata „Wiadomości Chemicznych” na rok 2010 wraz ze składką członkowską, w ramach której dostarczany jest „Orbital”, wynosi **70 zł** (składka – 50 zł, prenumerata – 20 zł);
- emeryci, doktoranci oraz studenci płacą **35 zł** (składka – 15 zł, prenumerata – 20 zł); a nauczyciele szkół średnich i podstawowych płacą **40 zł** (składka – 20 zł, prenumerata – 20 zł).

Członkowie PTCh, którzy zechcą zaprenumerować „Wiadomości Chemiczne” na podanych tu warunkach, proszeni są o wnoszenie opłat na konto:

PTCh Warszawa, ul. Freta 16  
Millennium BIG BG SA  
NRB 57 1160 2202 0000 0000 2720 2458

*Redakcja „Wiadomości Chemiczne”*