

POLITECHNIKA WARSZAWSKA

Wydział Chemiczny

ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr inż. Urszula Bernaś

Nowe pochodne kwasu winowego

Promotor

prof. nzw. dr hab. inż. Ludwik Synoradzki

Warszawa 2011

Mojej Rodzinie

“All science, even the divine science, is a sublime detective story. Only it is not set to detect why a man is dead; but the darker secret of why he is alive.”

G.K. Chesterton, *The Thing*

*Serdecznie dziękuję
mojemu promotorowi prof. Ludwikowi Synoradzkiemu
za cierpliwość, cierpliwość, cierpliwość i... cierpliwość
Drogiej Pani mgr inż. Halinie Hajmowicz
za nieocenioną pomoc, cenne rady i otuchę*

*oraz Koleżankom i Kolegom z Zespołu LPT za wspaniałą
atmosferę pracy*

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	11
ABSTRACT	13
Spis oznaczeń	14
WPROWADZENIE I CEL PRACY	15
PRZEGLĄD LITERATURY	18
1. Zastosowanie kwasu winowego i jego pochodnych acylowych	19
1.1. Rozdział mieszanin racemicznych.....	20
1.1.1. Czynniki rozdzielający	20
1.1.1.1. Rozdział „przez diastereomeryczne sole”	20
1.1.1.2. Rozdział „przez diastereomeryczne kompleksy”	31
1.1.1.3. Rozdział „przez diastereomeryczne związki”	35
1.1.2. Chiralne materiały chromatograficzne	38
1.1.2.1. Chiralny dodatek	39
1.1.2.2. Czynniki wzorcujące.....	42
1.2. Chiralny blok budulcowy	42
1.2.1. Syntezy wykorzystujące symetrię C_2 szkieletu kwasu winowego	43
1.2.2. Desymetryzacja kwasu winowego	45
1.2.2.1. Desymetryzacja grup 1,4-karboksyłowych.....	45
1.2.2.2. Desymetryzacja grup 2,3-hydroksylowych.....	46
1.2.3. Dendrymery depsyptydowe	47
1.3. Chiralne związki pomocnicze.....	47
1.3.1. Enancjoselektywne protonowanie	48
1.3.2. Enancjoselektywne utlenianie	49
1.3.3. Chiralne kwasy Brønsteda	49
1.4. Chiralne ligandy	50
1.4.1. Chiralne acyloksyborany	50
1.4.2. Chiralne ligandy do niklu Raneya	51
1.5. Polimery.....	51
2. Kwasy <i>O</i>-acylowinowe	52
2.1. Częściowa hydroliza kwasów <i>O,O'</i> -diacylowinowych (<i>Metoda A</i>)	55
2.2. Częściowa aminoliza kwasów <i>O,O'</i> -diacylowinowych (<i>Metoda B</i>).....	55
2.3. Monoacylowanie estrów kwasu winowego (<i>Metoda C</i>)	55
2.4. Bezpośrednie acylowanie kwasu winowego (<i>Metoda D</i>).....	58
2.5. Naturalne kwasy <i>O</i> -acylowinowe (<i>Metoda E</i>)	58
2.6. Różne aspekty acylowania.....	59
3. Inne pochodne <i>O</i>-acylowinowe.....	61
3.1. Monoamidy kwasu <i>O</i> -acylowinowego.....	61
3.2. Monoestry kwasu <i>O</i> -acylowinowego	62

4. Bezwodniki winowe i innych kwasów dikarboksylowych	62
5. Podsumowanie przeglądu literatury	67
PRACE WŁASNE	68
6. Otrzymywanie kwasów <i>O</i>-acylowinowych.....	68
6.1. Badania wstępne	68
6.2. Bezpośrednie monobenzoilowanie kwasu winowego	71
6.2.1. Opracowanie metody otrzymywania kwasu <i>O</i> -benzoilowinowego	72
6.2.2. Optymalizacja metody otrzymywania KBW	77
6.3. Otrzymywanie innych kwasów <i>O</i> -acylowinowych	83
7. Otrzymywanie bezwodnika <i>O</i>-benzoilo-<i>L</i>-winowego	84
7.1. Opracowanie metody otrzymywania BBW	84
7.2. Optymalizacja metody otrzymywania BBW	88
7.3. Bezwodnik benzoilowinowy – nowy chiralny blok budulcowy	93
8. Analiza przebiegu acylowania kwasu winowego	93
8.1. Bilans reakcji monoacylowania KW	94
8.2. Hipoteza powstawania produktów ubocznych	94
8.3. Metody analityczne.....	96
8.3.1. Analiza ilościowa HPLC „przez amidy”	97
8.3.2. Analiza LC-MS	99
8.3.3. Analiza GC-MS	99
8.4. Reakcja z 2-metoksyetanołem	101
8.5. Reaktywność wybranych reagentów	103
8.6. Skład mieszaniny reakcyjnej	106
8.6.1. Bezwodnik <i>O</i> -benzoilowinowy	106
8.6.2. Bezwodnik winowy	106
8.6.3. Winian kwasu winowego	107
8.6.4. Kwas benzoesowy	107
8.7. Mechanizm benzoilowania kwasu winowego	107
9. Otrzymywanie monoamidów i monoestrów kwasu <i>O</i>-benzoilowinowego	109
9.1. Nukleofilowe otwarcie pierścienia BBW	109
9.1.1. Regioselektywność otwarcia pierścienia BBW	111
9.1.2. Określenie struktury monoamidów i monoestrów <i>O</i> -benzoilowinowych.....	112
9.1.3. Weryfikacja struktury z literaturą.....	114
9.2. Zjawisko migracji grupy benzoilowej	115
10. Aplikacje.....	121
10.1. Pochodne kwasu winowego jako aniony w cieczach jonowych	121
10.2. Bezwodniki diacylowinowe jako czynniki rozdzielające.....	123
10.3. Kwas benzoilowinowy jako chiralny ligand w CAB	125
10.4. Bezwodnik benzoilowinowy jako budulec chiralny.....	125
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA	126
11. Metody i materiały	126

12. Procedury analityczne	127
13. Kwasy <i>O</i>-acylowinowe	128
13.1. Synteza i wydzielanie kwasów <i>O</i> -acylo-L-winowych	128
13.2. Optymalizacja otrzymywania kwasu <i>O</i> -benzoilo-L-winowego	129
13.3. Reakcje jednostkowe	129
14. Bezwodnik kwasu <i>O</i>-benzoilowinowego	130
15. Reakcje otwarcia pierścienia bezwodnika <i>O</i>-benzoilowinowego	131
15.1. Monoamidy kwasu <i>O</i> -benzoilowinowego.....	131
15.2. Monoestry kwasu <i>O</i> -benzoilowinowego	132
PODSUMOWANIE	134
Literatura	137

STRESZCZENIE

Przedstawiona rozprawa miała na celu zbadanie możliwości otrzymywania nowych pochodnych kwasu winowego, m.in. bezwodników kwasu winowego, a także całkowicie zróżnicowanych pochodnych kwasu winowego, w których wszystkie cztery grupy funkcyjne są różnie podstawione.

Wykonano przegląd literatury, w którym przedstawiono zastosowania kwasu winowego i jego pochodnych acylowych, a w szczególności ich wykorzystanie do otrzymywania optycznie czystych enancjomerów. Zebrano również metody otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych oraz ich pochodnych, monoamidów i monoestrów. Zweryfikowano publikacje dotyczące otrzymywania i identyfikacji bezwodników *O*-acylowinowego i winowego oraz porównano je z metodami syntezy innych bezwodników kwasów dikarboksylowych.

W części badawczej rozprawy opracowano i zoptymalizowano metodę otrzymywania kwasów monoacylowinowych na przykładzie kwasu *O*-benzoilo-L-winowego a procedurę wykorzystano do otrzymywania kilku innych kwasów *O*-acylowinowych. Zbadano przebieg monoacylowania kwasu winowego chlorkiem benzoilu w rozpuszczalniku polarnym (DME, 1,2-dimetoksyetan) potwierdzając powstawanie wewnątrzcząsteczkowych bezwodników *O*-benzoilowinowego oraz winowego. Zobserwowano rzadkie zjawisko rozpadu DME.

Po raz pierwszy otrzymano i scharakteryzowano bezwodnik *O*-benzoilo-L-winowy, a metodę jego syntezy z kwasu *O*-benzoilowinowego z chlorkiem tionylu zoptymalizowano.

Nukleofilowe otwarcie pierścienia otrzymanego bezwodnika wykorzystano do otrzymywania monoamidów i monoestrów kwasu *O*-benzoilowinowego. Zaobserwowano zjawisko transformacji regioizomerów w roztworze, zaproponowano dla niego mechanizm i wykorzystano migrację grupy benzoilowej do ilościowego otrzymywania *N*-benzyloamidu benzoilowinowego. Otrzymano i w pełni scharakteryzowano sześć nowych pochodnych oraz zweryfikowano dotychczasowe dane, na podstawie wyników otrzymanych za pomocą nowoczesnych technik spektroskopowych. W ten sposób wzbogacono i uaktualniono wiedzę o mało dotychczas zbadanej grupie monoestrów i monoamidów kwasu monobenzoilowinowego.

Pokazano możliwe aplikacje pochodnych kwasu winowego, wykorzystanie kwasu winowego jako anionu w cieczach jonowych, oraz zastosowanie bezwodników diacylowinowych do rozdziału racemicznego pantolaktonu.

ABSTRACT

The main goal of the Ph.D. Thesis was the preparation of novel tartaric acid derivatives, including tartaric anhydride and the totally differentiated tartaric derivatives containing four functionalities with orthogonal protecting groups.

The literature review contains: application of tartaric acid and its acyl derivatives, particularly their use in the synthesis of optically pure enantiomers; *O*-acyltartaric acids and their monoamides and monoesters preparation methods; the analysis of tartaric anhydrides reports.

Practical acylation of unprotected tartaric acid by acyl chlorides to the corresponding monoacyltartaric acids has been shown, using optimization of *O*-benzoyltartaric acid synthesis as a model reaction. The acylation of tartaric acid with acyl chloride in a polar solvent was examined, several unusual cases were observed, e.g.: the formation of a previously undescribed monobenzoyltartaric anhydride and tartaric anhydride itself, an unusual DME cleavage during the course of acylation.

The *O*-benzoyltartaric anhydride was obtained and analyzed for the first time, its preparation method involving the cyclization of *O*-benzoyltartaric acid with thionyl chloride was optimized.

The method of the monobenzoyl tartaric anhydride ring-opening reaction was used for the synthesis of novel monoamides and monesters of *O*-benzoyltartaric acid. The phenomenon of regioisomers transformation in the solution was reported with its mechanistic proposal; the benzoyl group migration was applied yielding benzoyltartaric *N*-benzylamide quantitatively.

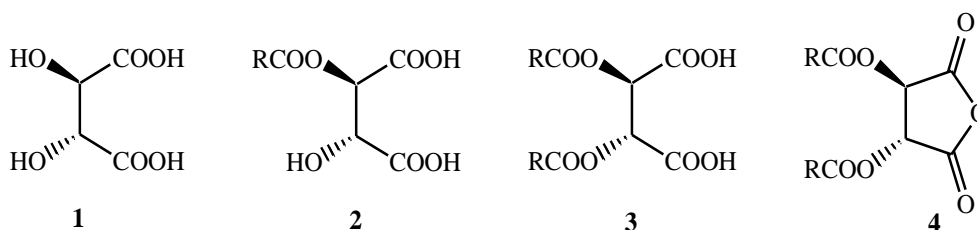
Finally, some application of tartaric acid and its derivatives was shown. Tartaric acid was used as an organic chiral anion in ionic liquids, diacyltartaric anhydrides were used as the resolving agents in the resolution of racemic pantolactone.

Spis oznaczeń

Ac	- acetyl (MeCO-)
AW	- <i>N</i> -benzyloamid kwasu winowego (70)
ABW	- <i>N</i> -benzyloamid kwasu benzoilowinowego (69a,b)
AKB	- <i>N</i> -benzyloamid kwasu benzoesowego
ADBW	- <i>N</i> -benzyloamid kwasu dibenzoilowinowego
BBW	- bezwodnik <i>O</i> -benzoilowinowy (5a)
BDBW	- bezwodnik <i>O,O'</i> -dibenzoilowinowy (4b)
BW	- bezwodnik winowy (6)
Bn	- benzył (PhCH ₂ -)
Bz	- benzoil (PhCO-)
CAB	- chiralne acyloksyborany
CB	- chlorek benzoilu
CMPA	- chiralny dodatek do fazy mobilnej
CTAP	- nadmanganian cetylotrimetyloamoniowy
CSP	- chiralna faza stacjonarna
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DBU	- 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCC	- <i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DCU	- dicykloheksylomocznik
DMAP	- 4-(dimetyloamino)pirydyna
DME	- 1,2-dimetoksyetan
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
HOBt	- hydroksybenzotriazol
KB	- kwas benzoesowy
KBW	- kwas <i>O</i> -benzoilowinowy (2d)
KDBW	- kwas <i>O,O'</i> -dibenzoilowinowy (3b)
KW	- kwas winowy (1)
PTL	- pantolakton
TFAA	- bezwodnik trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran

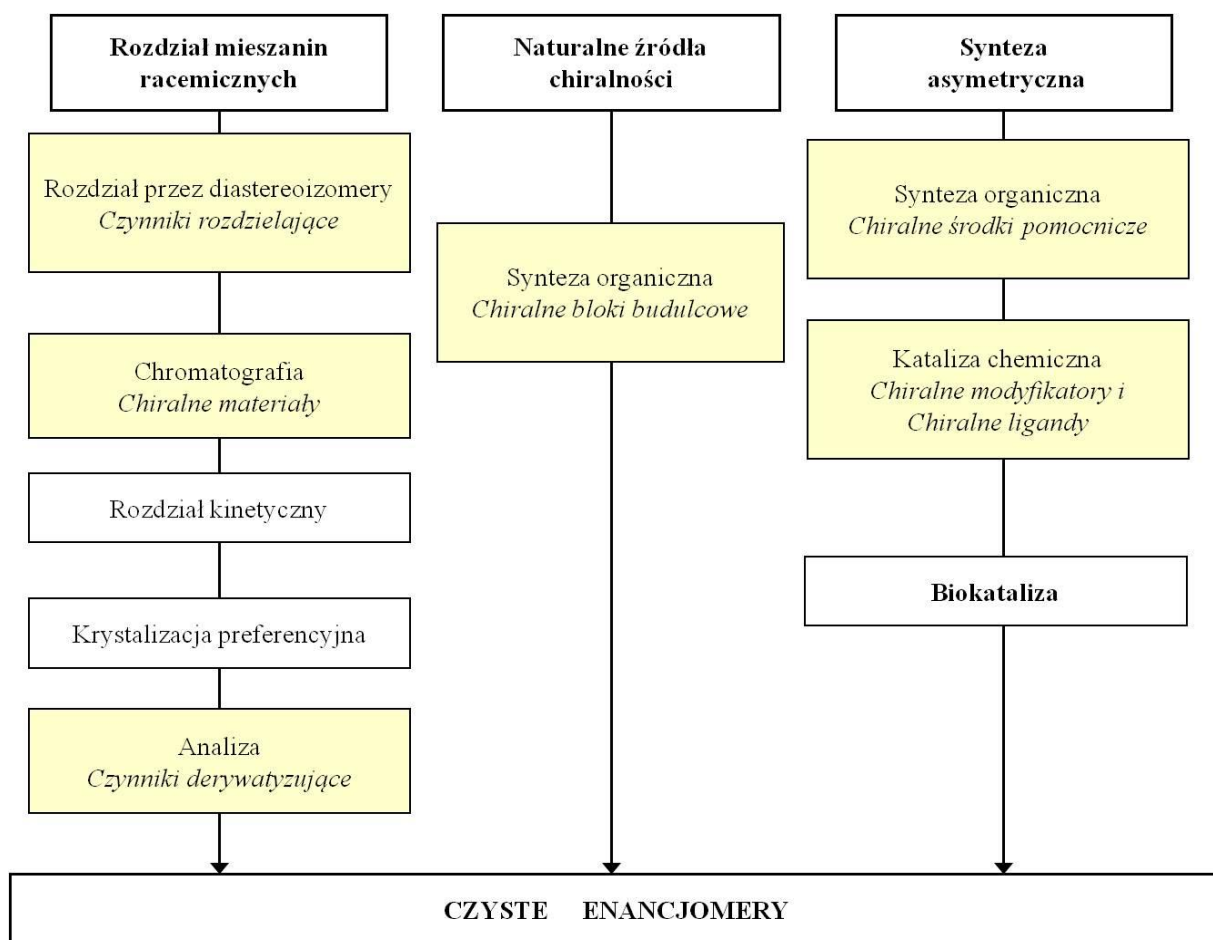
WPROWADZENIE I CEL PRACY

Kwas winowy (**1**) jako łatwo dostępny związek naturalny, uboczny produkt przemysłu winiarskiego, osadzający się w postaci kamienia winnego w beczkach i kadziach pofermentacyjnych, ściśle wiąże się z rozwojem chemii.¹ Począwszy od doświadczeń Biota, który w 1832 roku zaobserwował zdolność roztworu kwasu winowego do skręcania światła spolaryzowanego, kwas winowy i jego pochodne krok po kroku tworzyły podstawy dzisiejszej stereochemii. W połowie XIX wieku Pasteur przeprowadził spektakularne eksperymenty, w których ręcznie rozdzielił asymetryczne kryształy winianu sodowo amonowego otrzymując pierwsze enancjomery. Następnie, wykorzystując reakcję racemicznego kwasu winowego z optycznie czynną zasadą cynchoniczną przeprowadził też pierwszy rozdział racematu „przez diastereomeryczne sole”, a w końcu zaobserwował, że tylko jedna z wydzielonych form kwasu winowego ulega fermentacji pod wpływem mikroorganizmów, co w istocie było początkiem biotransformacji.²⁻⁵ Te budzące podziw doświadczenia stały się inspiracją dla pokoleń chemików, a mnie osobiście zafascynowały osobą Pasteura i związaną z jego biografią naukową cząsteczką kwasu winowego.



Rysunek 1.1. Kwas L-winowy (**1**) oraz jego pochodne acylowe: kwas *O*-acylo-L-winowy (**2**), kwas *O,O'*-diacylo-L-winowy (**3**), bezwodnik *O,O'*-diacylo-L-winowy (**4**)

Mimo że kwas **1** jest związkiem „historycznym”, zainteresowanie nim nie słabnie. Świadczy o tym liczba ukazujących się każdego roku publikacji z kluczem ‘kwas winowy’, wynosząca na przykład w roku 2008 ponad 1600 artykułów (według bazy *Sci Finder*). Współcześnie kwas winowy (**1**) i jego pochodne acylowe (**2–4**) (rys. 1.1) wykorzystywane są powszechnie, zarówno w laboratorium jak i w przemyśle, jako czynniki do rozdzielenia mieszanin racemicznych.^{1,6} Ale nie tylko, z uwagi na swoją unikalną budowę oraz dużą dostępność, odgrywają również znaczącą rolę praktycznie we wszystkich obszarach chemii, gdzie przejawia się aspekt chiralności (rys. 1.2).¹



Rysunek 1.2. Drogi otrzymywania czystych enancjomerów z wyróżnionym zastosowaniem pochodnych kwasu winowego (1–4)

Kwas winowy (1) jest związkiem wyjątkowym, występującym w czterech odmianach: pary optycznie czynnych enancjomerów (2*R*,3*R*) (+)-(L-1) i (2*S*,3*S*) (–)-(D-1) oraz nie wykazujących skręcalności światła spolaryzowanego form *mezo* (2*R*,3*S*) (*mezo*-1) oraz racemicznej (*rac*-1). Ta zaledwie czterowęglowa cząsteczka posiada dwa centra chiralne i dwie pary grup funkcyjnych – hydroksylową i karboksylową – położone w taki sposób, że związek ma symetrię względem osi C₂. Jest więc kwas winowy zarazem kwasem dikarboksylowym, hydroksykwasem oraz butandiolem. Te cechy budowy kwasu 1 sprawiają, że mimo stosunkowo prostego szkieletu „manipulowanie” jego cząsteczką nie jest łatwe. Zadaniem trudnym jest desymetryzacja kwasu winowego (1) i selektywne modyfikowanie poszczególnych grup zwłaszcza takie, które prowadzi do otrzymania pochodnych z różnie sfunkcjonalizowanymi wszystkimi czterema ugrupowaniami.

Do najczęściej wykorzystywanych pochodnych kwasu winowego należą jego pochodne acylowe. *O*-acylowanie jest prostą i ekonomiczną metodą zabezpieczania grup hydroksylowych kwasu 1, a podstawniki acylowe można stosunkowo prosto usunąć poprzez hydrolizę lub zasadową metanolizę. *O*-acylowanie zwiększa kwasowość sąsiadującej grupy

karboksylowej i zasadniczo wpływa na rozpuszczalność kwasu **1** drastycznie obniżając jego rozpuszczalność w wodzie. Wreszcie, monoacylowanie prowadzi do zróżnicowania grup 2,3-hydroksylowych w cząsteczce kwasu winowego (**1**) i może być pierwszym krokiem do jego pełnej funkcjonalizacji.

W *Laboratorium Procesów Technologicznych* (LPT) tematyka związana z kwasem winowym (**1**) oraz jego pochodnymi rozwijana jest już od kilkudziesięciu lat. LPT jest liderem w produkcji kwasu (**3b**) oraz bezwodnika *O,O'*-dibenzoilowinowego (**4b**), a od ponad dekady zespół prowadzi też intensywne badania podstawowe w tej dziedzinie. To doświadczenie miało niewątpliwie wpływ na moją decyzję o wykonywaniu w LPT pracy doktorskiej, oraz na wybór tematu rozprawy.

Mimo że otrzymano i opisano już bardzo wiele pochodnych kwasu winowego (**1**), również związków wysoce przetworzonych, w których z trudem można odnaleźć szkielet prekursora, okazało się, że w jego bliskim otoczeniu jest jeszcze miejsce na badania oraz na poszukiwanie nowych związków.

Ujmując najszerzej zadania postawione w pracy można powiedzieć, że jej celem było otrzymanie nowych pochodnych kwasu winowego oraz poszukiwanie dla nich zastosowań. W szczególności cele te obejmowały:

- przegląd literatury dotyczącej zastosowań kwasu winowego (**1**) i jego pochodnych acylowych, wybranych metod otrzymywania oraz wybór obszaru badawczego;
- opracowanie metody otrzymywania monopochodnych, kwasów *O*-acylowinowych (**2**) ze szczególnym uwzględnieniem układu reakcyjnego: kwas **1** – chlorek benzoilu;
- zweryfikowanie hipotezy o istnieniu bezwodników *O*-benzoilowinowego (**5**) oraz winowego (**6**);
- zbadanie możliwości otwarcia pierścienia bezwodnika jako drogi otrzymywania amidów i estrów – pochodnych kwasu winowego;
- pokazanie możliwości zastosowania pochodnych kwasu winowego.

Należy podkreślić, że dokonując wyboru obszaru badawczego oraz decydując o stosowanych metodach syntezy kierowałam się możliwością praktycznej realizacji badanych i opracowywanych procesów chemicznych.

PRZEGLĄD LITERATURY

Wykonany przegląd literatury skupiał się zasadniczo na trzech głównych aspektach.

Najobszerniejszą część badań literaturowych stanowiło poszukiwanie zastosowań kwasu winowego i jego pochodnych acylowych (rozdz. 1). Badania te były dla mnie bardzo cenne, gdyż wprowadziły mnie w tematykę kwasu winowego, pokazując jednocześnie jak ogromne jest pole zastosowań tej grupy związków. Owocem tej pracy było opublikowanie obszernego przeglądu dotyczącego zastosowań pochodnych **1–4** do rozdziału mieszanin racemicznych.⁶ Literatura dotycząca innych aplikacji kwasu winowego i jego pochodnych acylowych czeka jeszcze na publikację i w części zamieszczam ją w tej pracy.

Drugi aspekt badań literaturowych to podsumowanie metod otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych oraz poszukiwanie reakcji monoacylowania związków podobnych (rozdz. 2). W związku ze specyficzną budową kwasu winowego, który posiada po dwa ugrupowania hydroksylowe oraz karboksylowe szukałam informacji o reakcjach dioli oraz hydroksykwasów dikarboksylowych głównie w aspekcie selektywności ich monoacylowania.

Ostatnią część przeglądu literaturowego stanowiło poszukiwanie monoamidów i monoestrów kwasów *O*-acylowinowych (rozdz. 3), a także weryfikacja publikacji dotyczących otrzymywania i identyfikacji bezwodnika kwasu winowego (**6**) oraz porównanie z metodami otrzymywania innych bezwodników cyklicznych (rozdz. 4).

Ponieważ metody analityczne były bardzo ważną częścią moich badań, przeprowadziłam również poszukiwania literaturowe na ten temat. Nie stanowią one jednak odrębnego punktu przeglądu literatury, lecz są cytowane w tekście rozprawy.

1. ZASTOSOWANIE KWASU WINOWEGO I JEGO POCHODNYCH ACYLOWYCH

Główne zastosowanie kwasu winowego (**1**) i jego pochodnych acylowych (**2–4**) opiera się na wykorzystaniu jego czynności optycznej do otrzymywania czystych enancjomerów.^{1,6} Dobrze widoczne jest to na rysunku (rys. 1.2), który przedstawia trzy główne drogi otrzymywania czystych optycznie enancjomerów z wyróżnionymi metodami, w których zastosowanie mają **1–4**.

Na pierwszym miejscu należy wymienić wykorzystanie kwasu winowego (**1**) i jego pochodnych **2–4**, jako czynników do rozdziału mieszanin racemicznych (ang. *resolving agent*).^{1,6} Drugim, równie ważnym zastosowaniem, jest wykorzystanie kwasu **1** jako źródła chiralności (ang. *chiral pool*), gdzie stosując syntezę organiczną z przeniesieniem chiralności dochodzi się do oczekiwanych czystych optycznie produktów.¹ Kolejne zastosowanie to synteza asymetryczna z substratów achiralnych, gdzie kwas winowy (**1**) i jego pochodne acylove (**2–4**) mogą pełnić rolę chiralnych pomocników (ang. *chiral auxiliaries*) oraz chiralnych ligandów (ang. *chiral ligands*).¹

Wśród zastosowań należy również wymienić wykorzystanie kwasu winowego do otrzymywania polimerów, obszar, który uważam za najsłabiej do tej pory zbadany.

Interesujące są również doniesienia o czynności biologicznej tej grupy związków (kwas dikawoilo-L-winowy inaczej cykoriowy, jest inhibitorem integrazy wirusa HIV;^{7,8} kwasy *O*-acylowinowe, pochodne hydroksykwasów cynamonowych, są bioaktywnymi polifenolami).^{9,10}

Wiele zastosowań nie wykorzystuje chiralności kwasu **1**, który jest często stosowany, tak jak inne popularne kwasy organiczne, np. jako regulator kwasowości (pKa pierwszej i drugiej grupy kwasu winowego wynosi odpowiednio 2,98 i 4,34).

Oprócz tego kwas **1** i jego pochodne acylove to oczywiście bardzo ważne substraty chemii spożywczej, w której kwas winowy i jego sole stosowane są jako przeciwutleniacze, a diacetylowinowe pochodne gliceroli wchodzi w skład DATEM popularnego emulgatora i czynnika spulchniającego.

W przeglądzie literatury skupiłam się na zastosowaniu kwasu winowego i jego pochodnych acylowych do otrzymywania czystych enancjomerów optycznie czynnych związków.

1.1. ROZDZIAŁ MIESZANIN RACEMICZNYCH

Rozdział mieszanin racemicznych pozostaje głównym zastosowaniem kwasu winowego (1) i jego pochodnych acylowych (2–4). Temu zagadnieniu poświęciliśmy artykuł przeglądowy, w którym szeroko opisaliśmy zastosowanie tej grupy związków jako czynników rozdzielających (ang. *resolving agent*), derywatyzujących (ang. *derivatizing agent*), oraz przedstawialiśmy ich wykorzystanie do otrzymywania chiralnych materiałów głównie chromatograficznych.⁶ W rozprawie ten obszerny temat skróciłam tak, aby pokazać najistotniejsze aspekty rozdziałów racematów z wykorzystaniem związków 1–4 oraz publikacje najnowsze (po 2008 roku).

1.1.1. Czynniki rozdzielające

Rozdział racematów z wykorzystaniem czynników rozdzielających pozostaje ciągle główną drogą otrzymywania czystych enancjomerów zarówno w laboratorium jak i na skalę przemysłową.¹¹⁻¹³ Metoda ta opiera się na wykorzystaniu chiralnych reagentów do przeprowadzenia równomolowej mieszaniny enancjomerów, czyli racematu w mieszaninę diastereomerycznych pochodnych, a następnie ich rozdzieleniu. Rozdziału takiego można dokonać bez stosowania metod chiralnych, gdyż w przeciwieństwie do enancjomerów diastereomery różnią się właściwościami fizycznymi i chemicznymi. Najczęściej stosuje się krystalizację, ale również destylację,¹⁴ a także nowoczesne techniki, na przykład fluidalną ekstrakcję nadkrytycznym CO₂¹⁵⁻¹⁸ (ang. *Supercritical Fluid Extraction* (SFE)).

W zależności od rodzaju wiązań utworzonych pomiędzy enancjomerem a czynnikiem rozdzielającym mamy do czynienia z diastereomerycznymi solami (wiązanie jonowe), diastereomerycznymi związkami (wiązanie kowalencyjne) oraz diastereomerycznymi kompleksami (wiązanie wodorowe).

1.1.1.1. Rozdział „przez diastereomeryczne sole”

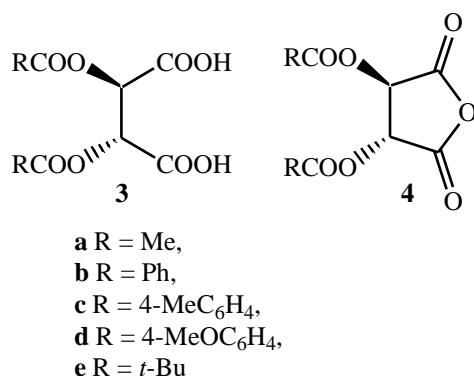
Rozdział racematu „przez diastereomeryczne sole” zapoczątkowany został przez Pasteura, który chociaż nie był świadomy stosunków enancjomer–diastereoizomer, dokonał rozdziału mieszaniny racemicznej kwasu winowego używając do tego chiralnej zasady cynchonicyny (cynchotoksyny).²⁻⁵

Wiązania jonowe pomiędzy kwasem a składnikami racematu tworzą się na ogół szybko i ilościowo, a wydzielenie poszczególnych enancjomerów z otrzymanych soli przeważnie też jest szybkie i wydajne.

Warto podkreślić, że jeśli struktura utworzonej diastereomerycznej pochodnej nie jest potwierdzona (metodami rentgenograficznymi, $^1\text{H NMR}$, IR), nie jest oczywiste, że faktycznie doszło do utworzenia soli. Wynika to z faktu, że aminy podobnie jak alkohole mogą tworzyć z kwasem winowym i jego pochodnymi acylowymi supramolekularne kompleksy.¹⁹ Dlatego prawdopodobne jest, że część rozdziałów mieszanin racemicznych opisanych jako rozdziały „przez diastereomeryczne sole” zachodzi w rzeczywistości „przez diastereomeryczne kompleksy”.

Związki rozdzielane

Kwas winowy (**1**) i kwasy diacylowinowe (**3b-e**) (rys. 1.3) wykorzystano do rozdzielania mieszanin racemicznych wielu związków.



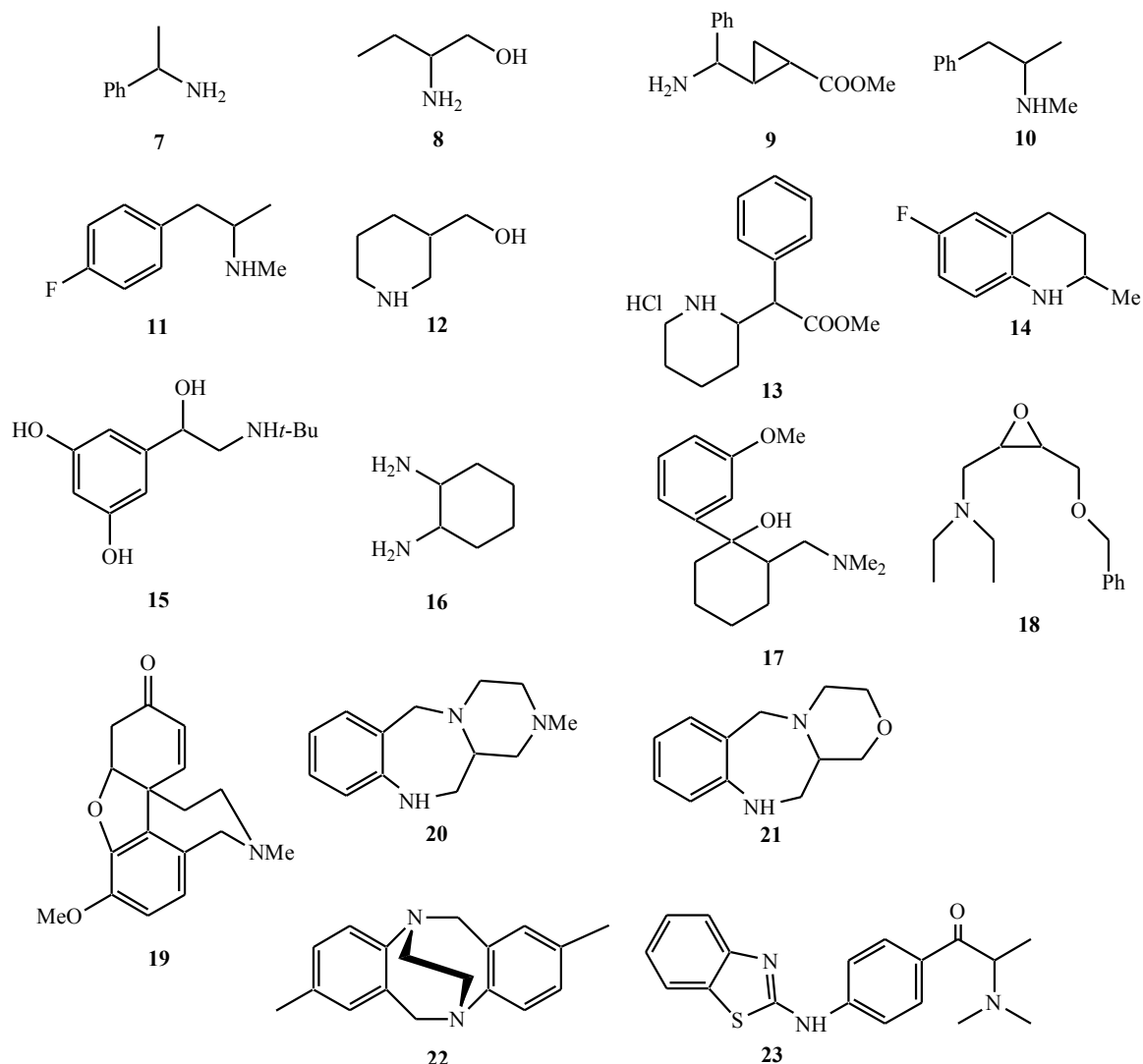
Rysunek 1.3. Najczęściej wykorzystywane w rozdziałach racematów diacylo-L-winowe kwasy (**3b-e**) oraz bezwodniki (**4a** i **4b**)

W artykule przeglądowym⁶ zebraliśmy dane o wydzielaniu czystych enancjomerów 33 monoamin (m.in. **7–23**, rys. 1.4, tab. 1.1), amin pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych o bardzo różnorodnej budowie w tym również alkaloidów, takich jak narwedyna (**19**).²⁰

Kwasy **1** i **3** są bardzo uniwersalne, związki rozdzielane z ich użyciem mogą zawierać więcej niż jedną grupę aminową, jak w przypadku prostych 1,2-heksanodiamin (**16**),²¹ dużo bardziej skomplikowanych zasad Trögera (**22**)²² czy benzodiazepin (**20,21**).²³ Wydajności rozdziałów są bardzo wysokie, aczkolwiek wydaje się, że przebiegają one lepiej, gdy centrum chiralne jest położone w bliskim sąsiedztwie grupy aminowej, która tworzy wiązanie jonowe.

Opisano również rozdziały mieszanin racemicznych innych związków o charakterze zasadowym nie posiadających grupy aminowej: soli fosfoniowych, arsenowych czy sulfonowych,¹ oraz rozdział sześciokoordynacyjnego kompleksu krzemu.²⁴ Na rys. 1.4 i w tabeli 1.1 pokazałam przykładowe związki (**7–23**), których mieszaniny racemiczne rozdzielano stosując kwas **1** lub **3** jako czynniki rozdzielające. Są to przedstawiciele

poszczególnych grup związków rozdzielanych zebranych w naszym artykule przeglądowym,¹ związki szczególnie interesujące oraz pochodzące z najnowszych publikacji (po 2008 roku).



Rysunek 1.4. Przykładowe rozdzielane związki z kwasami 3

Kwas winowy (**1**) może być także wykorzystywany do rozdzielania racemicznych α -aminokwasów. Udało się to osiągnąć z wysokimi wydajnościami, w procesie asymetrycznej transformacji indukowanej krystalizacją (zwaną również asymetryczną transformacją 2-go rzędu). Strategia ta polega na selektywnej krystalizacji trudniej rozpuszczalnego diastereomeru, podczas gdy w roztworze zachodzi racemizacja enancjomeru przeciwnego, przez tworzącą się przejściowo zasadę Schiffa (sch. 1.1). Racemizacja jest katalizowana dodatkiem aldehydu (najczęściej salicylowego), prowadzi się ją w kwasie karboksylowym jako rozpuszczalniku. W ten sposób otrzymano histydynę,²⁵ homocysteinę,²⁶ fenyloalaninę,²⁷ fenyloglicynę,²⁸ prolinę²⁹ (wszystkie z kwasem L-winowym, **L-1**) oraz walinę³⁰ (z kwasem dibenzoilo-D-winowym, **D-3b**) z wysoką wydajnością (>90%).

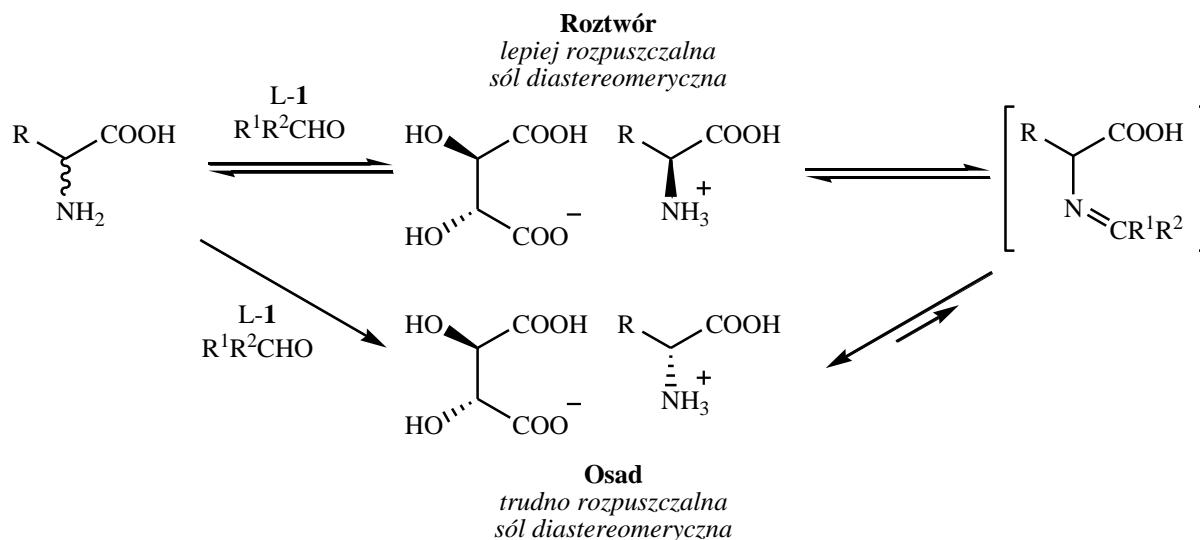
PRZEGLĄD LITERATURY
Zastosowanie kwasu winowego i jego pochodnych acylowych

Mechanizm ten pozwala otrzymywać D-aminokwasy z ich naturalnych enancjomerów o konfiguracji L.

Tabela 1.1. Wydajności rozdziałów związków pokazanych na rysunku 1.4

Związek	Pochodna kwasu winowego	Izomer	ee (%)	Wydajność (%) ^a	Literatura
7	L-1	(-)-(S)-7	72,1 ^b	33 ^b	45
8	L-3b	(S)-8	18	–	55
9	L-1 D-1	(-)-9 (+)-9	>95 >95	41 ^b 42 ^b	33
10	L-3b	(+)-10	97,9	–	67
11	L-3b	(S)-11	61	–	55
12	L-3b	(S)-12	>99	>30	38
13	L-3b D-3b	(-)-13 (+)-13	99,9 99,9	38 40	69
14	L-3c	(S)-14	>99	27	49
15	D-3c	(R)-15	>99	38	46
16	L-1	(R,R)-16 (S,S)-16	>99,8 >99,8	49 37	21
17	L-3c D-3c	(+)-17 (-)-17	>99,5 >99,5	40 41	48
18	L-3b·H ₂ O	(-)-18	>98	23 ^b	31
19	D-3c	(-)-19	97	92 ^{b,c}	20
20	L-3b D-3b	(-)-(R)-20 (+)-(S)-20	≥98 ≥98	24 20	23
21	L-3c D-3c·H ₂ O	(-)-(R)-21 (+)-(S)-21	95,4 98,3	34 26	23
22	L-3c D-3c·H ₂ O	(-)-22 (+)-22	100 100	36 37	22
23	D-3c	(S)-23	80	92 ^c	32

^a całkowita wydajność liczona na racemat; ^b wyniki podane dla diastereomerycznej soli; ^c rozdział dynamiczny.



Schemat 1.1

Diastereomeryczne sole kwaśne i obojętne

Kwas winowy (**1**) i jego pochodne acylowe (**2–4**) należą do specyficznej grupy czynników rozdzielających, ponieważ jako kwasy dikarboksylowe mają możliwość utworzenia mono- i disoli. W zależności od liczby cząsteczek aminy związanej z kwasem dikarboksylowym mamy więc do czynienia z solami kwaśnymi^{19,31–33} lub obojętnymi^{34–36} (odpowiednio jedna lub dwie cząsteczki na kwas, w przypadku monoamin). Rodzaj utworzonej soli ma duże znaczenie dla wydajności rozdziału, gdyż pary diastereomerycznych soli różnego typu mogą się nawet znacząco różnić rozpuszczalnościami.³⁷ Chaplin ze współpr.²⁰ opisali wyniki rozdzielających, gdzie w przypadku utworzenia kwaśnych soli rozdzielanie przebiegało dużo mniej efektywnie, ale nie jest to regułą³⁷. Wydajność rozdzielania 3-(hydroksymetylo)piperidyny była właśnie wyższa, gdy tworzyły się monosole kwasu dibenzoilowinowego.³⁸ Rzadkim, bardzo niekorzystnym dla efektywności rozdzielania jest przypadek, gdy dochodzi do utworzenia obojętnej soli mieszanej, w której z jedną cząsteczką kwasu łączą się obydwa enancjomery rozdzielanej aminy.

Czynnik rozdzielający

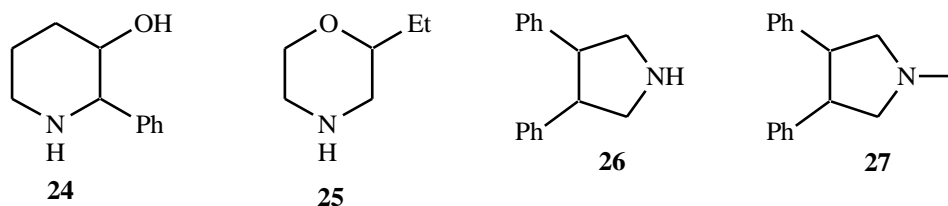
Do najczęściej używanych czynników rozdzielających z grupy pochodnych kwasu winowego należą kwas winowy (**1**) oraz kwasy dibenzoilo- (**3b**) oraz di-*p*-toluilo- (**3c**).^{1,39} Opublikowano tylko kilka procedur wykorzystujących inne kwasy diacylowinowe: kwas di-*p*-anizoilo- (**3d**)^{40,41} oraz dipiwaloilowinowy (**3e**) (rys. 1.3).⁴² Wynika to prawdopodobnie z tego, że tylko **1**, **3b** i **3c** są dostępne handlowo.

Opisano procedury rozdzielania racematów, w których użyto hydratów kwasów **3b** i **3c**.^{31,43,44} Często obecność wody ma decydujący, pozytywny wpływ na wydajność rozdzielania, gdy jej cząsteczki zostają włączone w tworzącą się diastereomeryczną sól stabilizując jej strukturę krystaliczną.^{45,46} Sytuacja odwrotna, kiedy użycie hydratu obniża wydajność rozdzielania ma na przykład miejsce, gdy woda negatywnie wpływa na substrat (np. powodując jego rozpad).⁴⁷

Wybór odpowiedniego czynnika rozdzielającego jest bardzo ważny, bo rozdzielanie mieszanin racemicznych przy użyciu poszczególnych kwasów z grupy pochodnych kwasu winowego mogą dawać czasem bardzo różne wyniki.^{31,48,49} Przykładowo, w wyniku rozdzielania pochodnej tetrahydrochinoliny (rys. 1.4, **14**) przy użyciu kolejno **1**, **3b** oraz **3c** nadmiar enancjomeryczny oczekiwanego enancjomeru (*R*) bardzo się różnił i wynosił odpowiednio 12, 2 a nawet 57%.⁴⁹

„Rodzina” czynników rozdzielających

Vries ze współpr.⁵⁰ opracowali metodę, wykorzystującą do rozdzielania mieszaninę „rodzinę” czynników rozdzielających (ang. *‘family’ of resolving agent*), która miała skrócić etap wyboru odpowiedniego czynnika rozdzielającego. Podejście takie polega na założeniu, że podczas rozdzielania z użyciem mieszaniny czynników rozdzielających, najszybciej zacznie krystalizować najtrudniej rozpuszczalna sól diastereomeryczna utworzona z jednym z członków „rodziny”.⁵¹⁻⁵⁴ Metoda ta nosi nazwę „Dutch resolution” a „rodzina” kwasu winowego składa się z trzech pochodnych kwasu winowego, kwasów: dibenzoilo- (**3b**), di-*p*-toluoilo- (**3c**) oraz di-*p*-anizoilowinowego (**3d**). Według oryginalnej metody, sam kwas **1** nie wchodzi w skład rodziny, gdyż posiada wolne grupy hydroksylowe i ma inną budowę niż jego pochodne acylowe **3b-d**.⁵⁵ Wyniki rozdzielania racemicznych amin **24-27** (rys. 1.5) z wykorzystaniem „rodziny” kwasu winowego jako czynnika rozdzielającego zebrałam w tabeli 1.2. Zauważono, że podczas takiego rozdzielania krystalizuje diastereomeryczna sól, w której skład mogą wchodzić wszystkie czynniki rozdzielające z „rodziny” oraz, że zarówno wydajność jak i nadmiar enancjomeryczny otrzymywanego enancjomeru są lepsze od uzyskiwanych w klasycznej metodzie z użyciem jednego czynnika rozdzielającego.⁵⁰



Rysunek 1.5. Związki rozdzielane z użyciem „rodziny” kwasu winowego **3b-d**⁵⁰

Pewnym zaskoczeniem były wyniki analizy stechiometrii krystalizującej diastereomerycznej soli, które pokazały, że czasem jeden z użytych do rozdziału czynników nie występuje w osadzie. Natomiast przeprowadzenie rozdziału bez tego, wydawałoby się zbędnego, czynnika, skutkowało obniżeniem nadmiaru enancjomerycznego wydzielanego enancjomeru.^{50,51,56} Zjawisko to było intensywnie badane i wyjaśnione poprzez wpływ tego czynnika na nukleację i wzrost kryształu diastereomerycznej soli tworzącej się z pozostałymi czynnikami rozdzielającymi z jego „rodziny”.^{51,56}

Tabela 1.2. Wyniki rozdziałów związków **24–27** (rys. 1.5) z użyciem „rodziny” kwasu winowego **3b–d**⁵⁰

Związek	ee (%)	Stosunek reagentów w wydzielonej soli 3b/3c/3d
24	99	5:1:1
25	96	0:2:1
26	99	1:3:3
27	97	6:1:1

Podsumowując, rozdziały z użyciem „rodziny” kwasu winowego dają szansę na otrzymanie enancjomerów o wyższej czystości niż w klasycznym podejściu, jednak nie stały się metodą na wybór jednego, odpowiedniego czynnika rozdzielającego, jak tego oczekiwali autorzy.

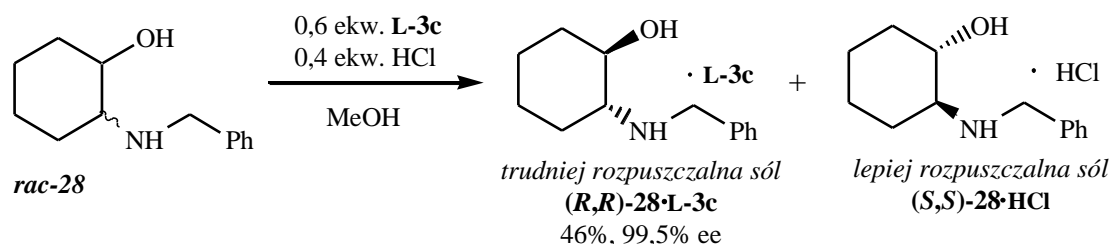
Ilość czynnika rozdzielającego

W większości rozdziałów stosowano kwasy **1** i **3** w ilości jednego mola na mol racemicznej aminy lub nawet ponad 1,5 mola.^{30,31,57-59}

Opisano również rozdziały wg metody Marckwalda, w której stosuje się pół mola czynnika rozdzielającego.^{20,22,34,35,47,60} Przy takim stosunku czynnik rozdzielający/amina dochodzi do częściowego powstawania diastereomerycznej soli i przejściowego występowania soli kwaśnej.

W rozdziałach z użyciem kwasu winowego i jego pochodnych acylowych stosowano również dość nową metodę Pope’a i Peacheya.⁶¹⁻⁶³ Wykorzystuje się ją najczęściej w przypadku, gdy stosunek molowy czynnika rozdzielającego nie wpływa na czystość optyczną otrzymywanych enancjomerów. Procedura polega na zastosowaniu czynnika rozdzielającego w ilości pół mola na mol racemicznej aminy oraz na dodatku kwasu achiralnego, który wiąże pozostałą część racematu. Ogawa ze współpr.⁶³ opisali zastosowanie tej metody do rozdziału racemicznego *trans*-2-benzyloaminocykloheksanolu (**28**), gdzie rzeczywiście, na skutek efektu wysolenia wywołanego przez lepiej rozpuszczalny

chlorowodorek, powstający po dodaniu kwasu solnego, osiągnięto lepsze wydajności wydzielenia trudnorozpuszczalnej diastereomerycznej soli pożądanego enancjomeru z kwasem **L-3c** (sch. 1.2).



Schemat 1.2

Tworzenie i krystalizacja frakcjonująca diastereomerycznych soli

Rozdział klasyczny

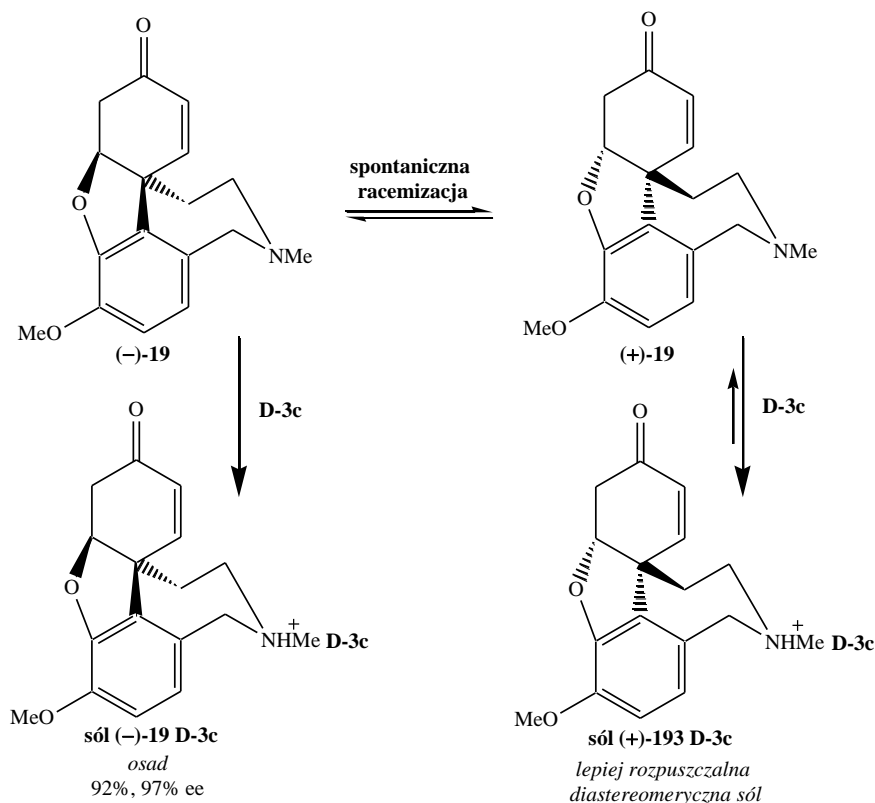
Chociaż rozdziału diastereomerycznych soli utworzonych z kwasami **1** i **3** można dokonać wykorzystując różne metody fizyczne, „klasyczny rozdział” (ang. *Classical Resolution*) oparty na krystalizacji frakcjonującej jest techniką wykorzystywaną najczęściej zarówno w laboratorium, jak i w przemyśle.

Należy podkreślić, że chociaż metoda rozdziału racematów „przez diastereomeryczne sole” jest znana od 150 lat, i przez ten czas była intensywnie badana, mechanizm chiralnego rozróżnienia oraz wpływ warunków na przebieg procesu nie są do końca wyjaśnione. Nie odpowiedziano do tej pory na przykład na dosyć proste pytanie, czy do rozróżnienia enancjomerów dochodzi w roztworze.

Wydaje się, że na ogół rozróżnienie jest wynikiem procesu krystalizacji, różnic w rozpuszczalnościach utworzonych diastereomerycznych soli i podlega kontroli termodynamicznej.⁶⁴ Tym ważniejszy staje się wybór rozpuszczalnika, który jest dużo łatwiejszy, gdy obydwie sole diastereomeryczne są dostępne i można określić ich rozpuszczalność.^{37,45}

Rozdział dynamiczny

Bardzo korzystne są rozdziały dynamiczne (ang. *Dynamic kinetic resolution (DKR)*), gdyż w ich wyniku można uzyskać znacznie wyższą wydajność niż w metodach klasycznych (teoretycznie 100% w porównaniu do 50%).^{20,32,65} Na przykład rozdział narwedyny (**19**) z użyciem **D-3c**, podczas którego dochodzi do spontanicznej racemizacji (+)-narwedyny przez prochiralny dienon (sch. 1.3), prowadzi do otrzymania czystej soli (–)-**19** z wydajnością 92% (97% ee).²⁰



Schemat 1.3

Podobnie, spontaniczna racemizacja aminoketonu **23** (rys. 1.4), która zachodziła w trakcie rozdziału z użyciem kwasu **D-3c**, pozwoliła na otrzymanie pożądanego enancjomeru z bardzo dobrą wydajnością 90% (80% ee).³²

Alternatywne metody wydzielenia diastereomerycznych soli

Destylacja

Jedną z technik rozdziału diastereomerycznych soli może być destylacja, aczkolwiek wykorzystana w specyficzny sposób, gdyż ze względu na krystaliczny charakter większości diastereomerycznych soli tworzących się z kwasami **1** i **3**, nie jest możliwe bezpośrednie oddestylowanie pożądanego diastereoizomeru z mieszaniny reakcyjnej.¹⁴ Metoda polega na częściowym utworzeniu diastereomerycznych soli oraz oddestylowaniu enancjomeru nie zaangażowanego w tworzenie soli. Enancjomer przeciwny, który tworzy w temperaturze pokojowej bez rozpuszczalnika bardziej stabilną sól, stanowi pozostałość. Wykorzystując tę procedurę rozdzielono metamfetaminę (**10**) z kwasem **L-3b** i **L-3c**,¹⁴ oraz aminy **8** i **11** osiągając wyniki porównywalne, bądź lepsze od tych, które uzyskano wcześniej w "rozdziale klasycznym".⁵⁵

Fluidalna ekstrakcja nadkrytyczna

Alternatywną, stosunkowo nową metodą wydzielenia, jest fluidalna ekstrakcja nadkrytyczna, (ang. *Supercritical Fluid Extraction (SFE)*).^{15-18,44,66} Polega ona na przeprowadzeniu reakcji racematu z mniej niż jedną cząsteczką czynnika rozdzielającego, częściowym utworzeniu diastereomerycznych soli a następnie fluidalnej ekstrakcji nadkrytycznej nieprzereagowanego enancjomeru. Wykorzystując technikę SFE dokonano rozdziału racemicznego teramizolu z kwasem **L-3b·H₂O**,⁴⁴ jak również wydzielenia obydwu enancjomerów metamfetaminy (**10**).⁶⁶ Technika SFE jest bardzo obiecująca, jej zaletą jest dostępność obydwu enancjomerów rozdzielanego związku, dlatego szczególnie interesująca jest możliwość wykorzystania jej w przemyśle.

Wykorzystanie w badaniach podstawowych

Rozdziały α -fenyloetyloaminy (**7**)^{45,64} oraz drugorzędowej metamfetaminy (**10**)^{14,66,67} z kwasem winowym oraz jego pochodnymi acylowymi wykorzystywano w badaniach podstawowych jako dobre układy modelowe.

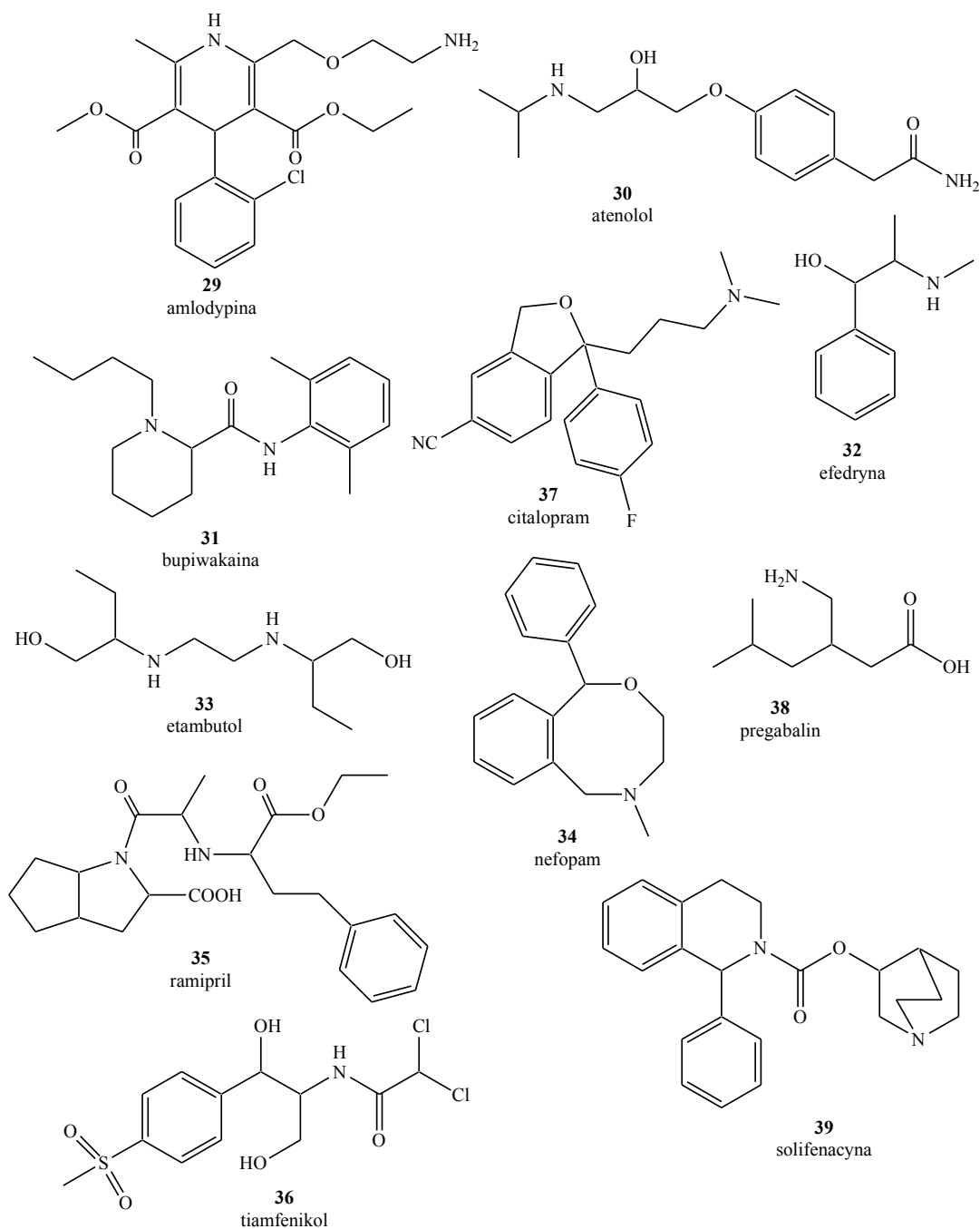
Przykładowo badano rozdział fenyloetyloaminy (**7**) za pomocą kwasów **D-1** i **D-3c**, próbując wyjaśnić mechanizm rozróżnienia, do jakiego dochodzi w trakcie tworzenia się diastereomerycznych soli. W eksperymencie wykorzystano nanofiltrację w rozpuszczalnikach organicznych (ang. *organic solvent nanofiltration (OEN)*). Dla takiego układu stwierdzono, że enancjoselekcja nie zachodzi w roztworze, gdyż stałe wiązania każdego z enancjomerów fenyloalaniny z czynnikiem rozdzielającym są prawie równe. Termodynamicznie kontrolowane tworzenie diastereomerycznych soli nie jest enancjoselektywne a rozróżnienie zachodzi w trakcie krystalizacji.⁶⁴

Natomiast wpływ rozpuszczalnika badano w kontrolowanych dielektrycznie rozdziałach enancjomerycznych z wykorzystaniem kwasu **L-1**. Wykazano, że w zależności od stałej dielektrycznej używanej mieszaniny rozpuszczalników, uzyskuje się różniące się struktury krystaliczne diastereomerycznych soli, które pozwalają na chiralne rozróżnienie.⁶⁸

Wykorzystanie praktyczne i w przemyśle

Większość rozdziałów mieszanin racemicznych, przeprowadzanych z udziałem kwasów **1** i **3**, ma znaczenie praktyczne: rozdzielane związki pełnią kluczową rolę w syntezie substancji biologicznie czynnych (**9**,³³ **12**³⁰) bądź bezpośrednio wykazujących potencjalne lub potwierdzone działanie farmaceutyczne (**13**,⁶⁹ **15**,⁴⁶ **17**,⁴⁸ **20**,³¹ **21**³¹, rys. 1.4).

O znaczeniu kwasu winowego i jego pochodnych acylowych w rozdziałach „przez diastereomeryczne sole” świadczy bardzo duża liczba opisów patentowych. W ostatnich latach otrzymano czyste enancjomery wielu ważnych substancji biologicznie czynnych: amlodypiny (**29**) z **L-1**⁷⁰ i **D-3b**,⁷¹ atenololu (**30**) (z **L-3c**),⁷² bupiwakainy (**31**) (**D-1**),¹¹ efedryny (**32**) (**D-3**),⁷³ etambutolu (**33**) (**L-1**),¹³ nefopamu (**34**) (**L-3b**),⁷⁴ ramiprilu (**35**) (**L-3b**)⁷⁵ czy tiampfenikolu (**36**) (**L-1**)⁷⁶. Tylko w ostatnich dwóch latach ukazały się patenty dotyczące rozdziału citalopramu (**37**) (**L-1**),⁷⁷ pregabaliny (**38**) (**L-3b**),⁷⁸ solifenacyny (**39**) (**D-1**),⁷⁹ oraz wielu innych (rys. 1.6).



Rysunek 1.6. Wybrane substancje farmaceutyczne

Do niewątpliwych zalet rozdziału diastereomerycznych soli przez krystalizację na skalę przemysłową należą: prostota procesu, niskie koszty pozyskania racemicznego substratu w nie-asymetrycznej syntezie, eliminacja dodatkowych zanieczyszczeń (jedyne stanowi wprowadzany czynnik rozdzielający).¹¹ Chociaż wydajność teoretyczna takiego procesu to tylko 50%, racemizacja pozostałego enancjomeru oraz jego zawrót do pętli rozdziału sprawiają, że metoda może być bardziej opłacalna.^{35,60} Odzyskanie czynnika rozdzielającego, zwłaszcza w przypadku, gdy wykorzystywany jest enancjomer D kwasów **1** i **3** może również poprawić ekonomikę procesu.^{43,48,80}

1.1.1.2. Rozdział „przez diastereomeryczne kompleksy”

Stosunkowo nową metodą rozdziału mieszanin racemicznych z wykorzystaniem kwasu winowego i jego pochodnych acylowych jest przekształcenie enancjomerów w diastereomeryczne kompleksy typu „gospodarz – gość”.^{81–83} Taka możliwość rozdziału ma bardzo duże znaczenie, gdyż umożliwia rozdzielanie związków o charakterze neutralnym, proces, który zawsze jest dość skomplikowany.

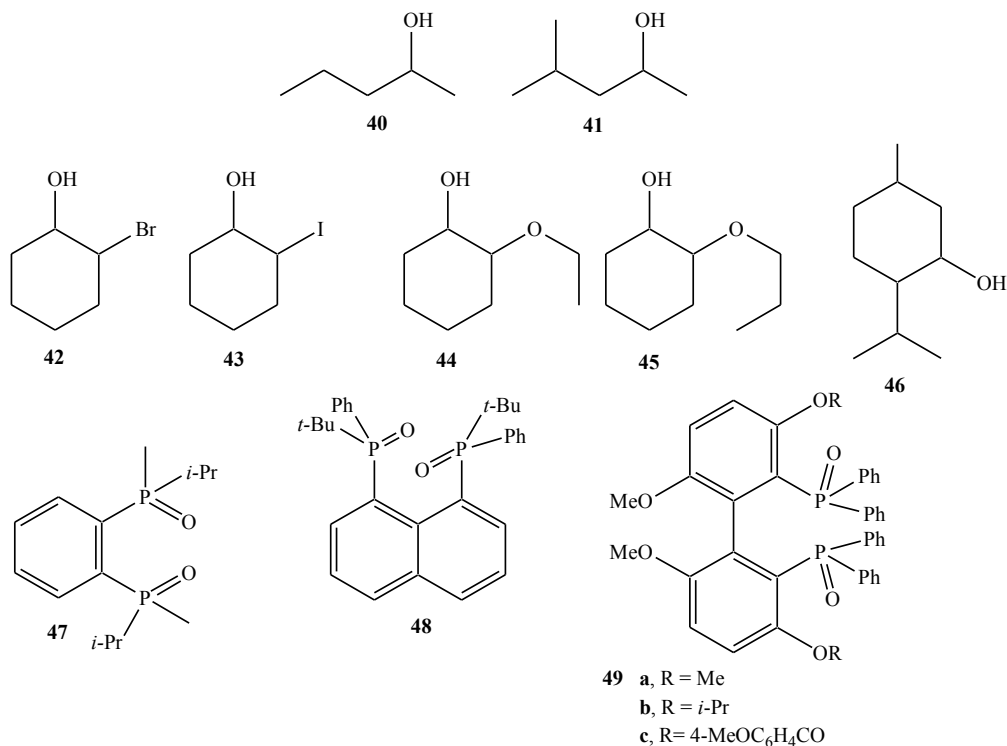
Dziesięć lat temu grupa Kozmy⁸³ opublikowała wyniki badań, z których wynikało, że wydzielenie *N*-alkilopipekolinowych anilidów z kwasami winowym (**1**) oraz dibenzoilowinowym (**3b**) zachodzi raczej „przez kompleksy” a nie „przez diastereomeryczne sole”. To odkrycie zapoczątkowało badania nad wykorzystaniem kwasów **1** oraz **3** do otrzymywania czystych enancjomerów o charakterze niezasadowym. Zwłaszcza, że **3b** może działać kompleksująco tworząc kompleksy koordynacyjne albo supramolekularne addukty z wodą, prostymi organicznymi eterami,⁸⁴ oraz może pełnić z powodzeniem rolę gospodarza.⁸⁵

„Gość” – związki rozdzielane

W artykule przeglądowym zebraliśmy prawie trzydzieści różnych związków, głównie alkoholi, których racematy próbowano rozdzielać wykorzystując pochodne kwasu winowego.⁶ Ponieważ nie wszystkie rozdziały dawały satysfakcjonujące rezultaty tutaj zamieszczam tylko część z nich (**40–49**, tab. 1.3, rys. 1.7).

Kwas dibenzoilo-L-winowy (**L-3b**) wykorzystano do rozdziału alifatycznych alkoholi drugorzędowych np. (**40,41**),^{81,86,87} oraz 2-*trans*-podstawionych cykloheksanoli (**42–45**).^{86,88} W wyniku rozdziału chiralnych tlenków fosfinowych (**47–49**), prowadzonego metodą „przez diastereomeryczne kompleksy” z kwasem **3b** (**48**)⁸⁹ i **3c** (**49**)⁸² otrzymano czyste enancjomery.

Dowiedziano, że w przypadku rozdziałów przebiegających „przez diastereomeryczne kompleksy” fundamentalne znaczenie mają budowa czynnika rozdzielającego oraz związku rozdzielanego. Przykładowo, wśród zbadanych alkoholi drugorzędowych tylko butanole i pentanole tworzyły kompleksy z **L-3b·H₂O**, podczas gdy alkohole o dłuższym łańcuchu nie były reaktywne.^{86,87}



Rysunek 1.7. Przykładowe związki rozdzielane „przez diastereomeryczne kompleksy”

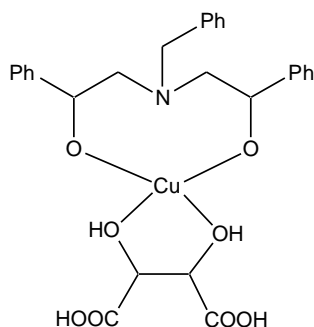
Tabela 1.3. Wydajności rozdziałów związków pokazanych na rysunku 1.7

Związek	Pochodna kwasu winowego	Izomer	ee (%)	Wydajność (%) ^a	Literatura
40	L-3b L-3b·H ₂ O	(–)-40	21	–	81,86,87
			29	–	
41	L-3b L-3b·H ₂ O	(+)41	24	–	86-88
			28 ⁸⁷	–	
42	L-3b·H ₂ O	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-42	56	–	86,87
43	L-3b·H ₂ O L-3c·H ₂ O	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-43	61	–	86-88
			22	62	
44	L-3b·H ₂ O	(–)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-44	50	–	86,87
45	L-3b·H ₂ O	(+)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-45	44	–	86,87
46	L-3b L-3b·H ₂ O	(–)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-46	69 ⁸¹	–	81,88
			83 ⁸¹	–	
47	D-2b	(<i>R,R</i>)-47	99	35	90
48	D-3b	(+)-(<i>R,R</i>)-48 (–)-(– <i>S,S</i>)-48	czysty	30	89
			czysty	37	
49a-c	D-3c oraz L-3c D-3c oraz L-3c L-3b	(–)-49a (+)49b (+)49c	czyste	91	82
			czyste	77	
			czyste	68	

^a wydajności liczone prawdopodobnie na połowę ilości racematu.

Wykorzystując technikę rentgenograficzną oraz badania termooanalityczne związków supramolekularnych utworzonych z chiralnych alkoholi oraz kwasu diacylowinowego (**3**) zaobserwowano, że do rozróżnienia dochodzi na etapie krystalizacji oraz, że struktura powstałego kryształu ma zasadnicze znaczenie dla wydajności rozdzielania.^{54,86,87} Wykazano, że stabilność termiczna distereomerycznych kompleksów jest ściśle powiązana z ich enancjoselektywnością, im bardziej trwały addukt, tym wyższe ee.^{86,87}

W ciekawy sposób wykorzystano kompleksujące właściwości **1** oraz **3b** rozdzielając racemiczną dietanolaminę przez utworzenie diastereomerycznego adduktu z wytworzonym koordynacyjnym kompleksem miedzi (Rys. 1.7).⁹¹



Rysunek 1.7. Diastereomeryczny addukt koordynacyjnego kompleksu dietanolamina – miedź z kwasem winowym (**1**)

W podobny sposób dokonano rozdzielania racemicznych kwasów α -halokarboksylowych, również wykorzystując kompleks miedzi(II) z **D-3b·H₂O**, w którym enancjomer rozdzielanego związku pełnił rolę liganda.⁹²

„Gospodarz” – czynnik rozdzielający

Zdolność kwasu winowego (**1**) oraz jego pochodnych diacylowych (**3b** i **3c**) do tworzenia kompleksów typu „gospodarz – gość” badano wykorzystując termooanalizę. Chociaż kompleksujące właściwości kwasu winowego (**1**) są dobrze znane, rozdzielanie z jego wykorzystaniem nie powiodły się. Lepsze działanie pochodnej dibenzoilowej **3b** jako gospodarza, wynika prawdopodobnie ze specyficznej struktury, którą potrafi utworzyć w diastereomerycznym kryształe. Dzięki hydrofobowej jaskini tworzącej się przez równoległe ułożone grupy benzoilowe, **3b** potrafi wyłapać cząsteczkę „gościa” i związać ją w kompleks.⁸⁸ Ciekawa była obserwacja, że kwas di-*p*-toluiloilwinowy (**3c**), chociaż strukturalnie podobny do **3b**, jest gorszym „gospodarzem” i słabiej wiąże chiralne alkohole. Utworzone z nim supramolekularne związki dawały gorsze wyniki, niż te uzyskane z **3b**.⁹³ Wyjaśnienie tego zjawiska upatruje się w tym, że podczas procesu chiralnego rozpoznawania

biorą udział słabsze oddziaływania (np. Wan der Waalsa) a nie te mocniejsze jak na przykład oddziaływania wodorowe, które w podobny sposób mogą tworzyć obydwa kwasy **3b** i **3c**.

Wyjątkowa zdolność pochodnej dibenzoilowej **3b** do tworzenia supramolekularnych kompleksów wynika również z podwójnej roli jaką może ona pełnić: donora oraz akceptora protonów.⁸⁶ Kilka przeprowadzonych rozdziałów pokazało również, że bardziej wydajny jest monohydrat **3b** w porównaniu do czynnika bezwodnego. Wydaje się, że użycie monohydratu ułatwia tworzenie kompleksu, chociaż supramolekularne kryształy tworzone z **3b·H₂O** nie zawierają cząsteczki wody, zostaje ona zastąpiona cząsteczką „gościa”, czyli odpowiedniego alkoholu.⁸¹

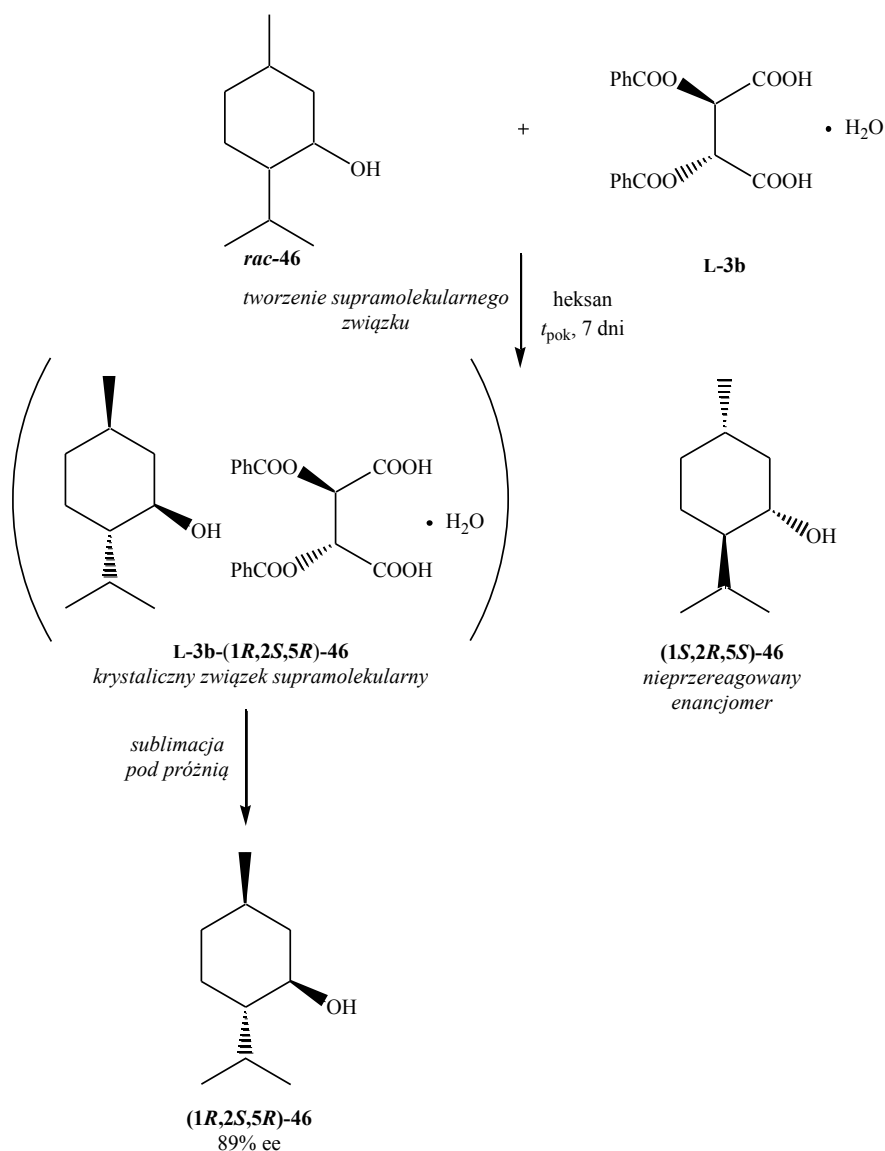
Techniki rozdziału „przez diastereomeryczne kompleksy”

Toda⁹⁴ zaproponował interesującą metodę suspensyjną rozdziału przez kompleksy typu „gospodarz – gość”. Polega ona na użyciu obojętnego rozpuszczalnika typu heksan czy woda, w którym rozpuszczają się tylko cząsteczki „gościa”. „Gospodarz”, czyli czynnik rozdzielający pozostaje w postaci sproszkowanej zawieszony w rozpuszczalniku i jego transformacja zachodzi na granicy faz ciecz – ciało stałe. Reakcję prowadzi się przez kilka dni w temperaturze pokojowej, bez mieszania. Po odfiltrowaniu diastereomeryczny kompleks ogrzewa się pod próżnią, by w ten sposób uwolnić czysty enancjomer. Kozma i współpracownicy wykorzystali tę technikę do rozdziału chiralnych alkoholi z kwasami diacylowinowymi (**3**).^{81,86,87,93,95}

Do tworzenia supramolekularnego związku używano pół mola **3b·H₂O** albo **3c·H₂O**, więc nieprzereagowany enancjomer pozostawał w przesączu. W ten sposób, wykorzystując tworzące się z **L-3b·H₂O** diastereomeryczne kompleksy, przeprowadzono rozdział racemicznego mentolu (**46**) (sch. 1.4).⁸¹

Ostatnio dowiedziono, że tworzenie supramolekularnych związków może zachodzić bez rozpuszczalnika, w stopionym racemacie. W przypadku mentolu (**46**) wydajność takiego rozdziału była wyższa w porównaniu z rozdziałem prowadzonym w heksanie.⁹⁶ Rozdział „przez diastereomeryczne kompleksy” można również prowadzić w warunkach charakterystycznych dla diastereomerycznych soli, tj. rozpuszczając substraty w polarnym rozpuszczalniku a następnie rekrystalizując wydzielony osad.^{89,90}

PRZEGLĄD LITERATURY
Zastosowanie kwasu winowego i jego pochodnych acylowych



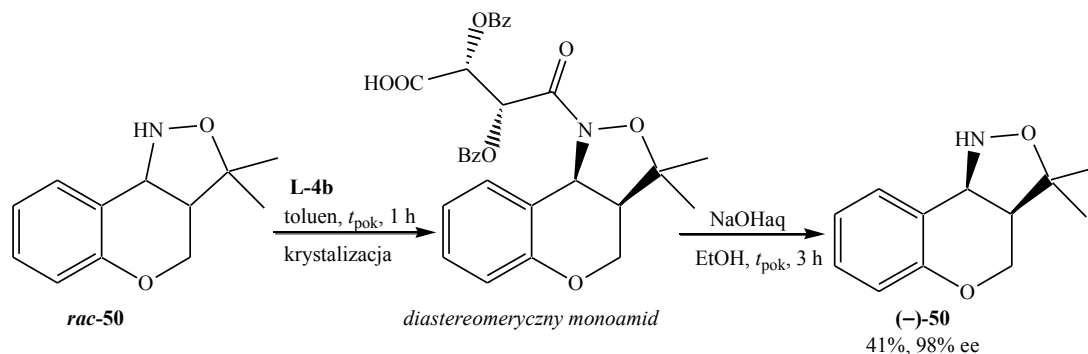
Schemat 1.4

1.1.1.3. Rozdział „przez diastereomeryczne związki”

Acyłowe pochodne kwasu winowego są również zdolne do tworzenia kowalencyjnych diastereomerów m.in. monoamidów, monoestrów oraz imidów.¹ Rozdziały przez diastereomeryczne związki prowadzono najczęściej z bezwodnikami diacetylowinowym (**4a**) oraz dibenzoilowinowym (**4b**), które w wyniku nukleofilowego ataku aminy bądź alkoholu ulegają otwarciu do odpowiednich monoamidów lub monoestrów. Metoda ta jest wykorzystywana rzadziej niż rozdziały „przez sole i kompleksy”, głównie dlatego, że tworzenie wiązań kowalencyjnych jest bardziej skomplikowane wobec czego wymaga dodatkowych operacji przed i po zasadniczym etapie rozdziału. Niewątpliwie dużo trudniejsze jest uwolnienie z diastereomerycznego związku pożądanego enancjomeru.

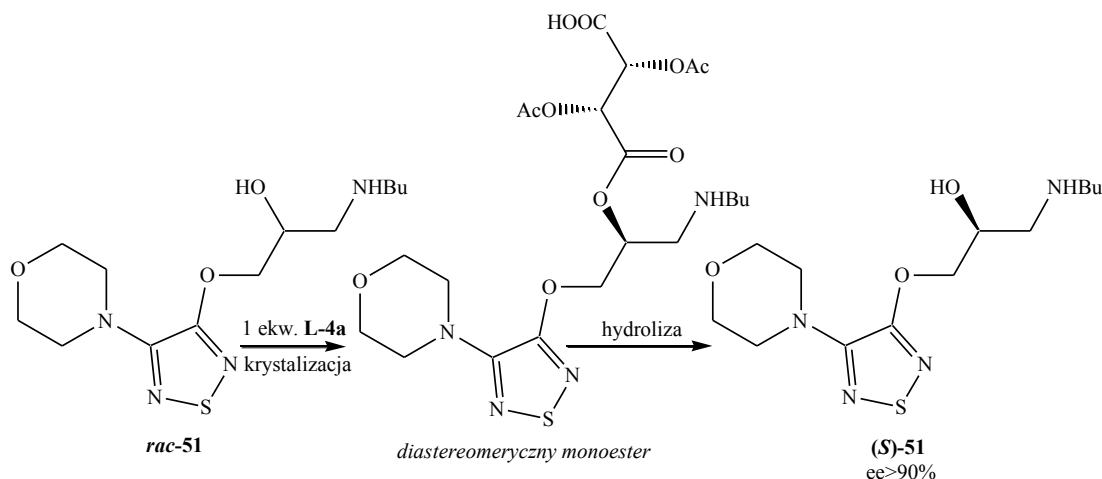
W ciągu ostatnich lat ukazało się tylko kilka doniesień o otrzymywaniu czystych enancjomerów z wykorzystaniem diastereomerycznych związków pochodnych kwasu winowego.

Przykładowo dokonano rozdziału racemicznej benzopirano[4,3c]izoksazolidyny (**50**) z bezwodnikiem **L-4b** poprzez wytworzenie diastereomerycznego monoamidu (sch. 1.5).⁹⁷



Schemat 1.5

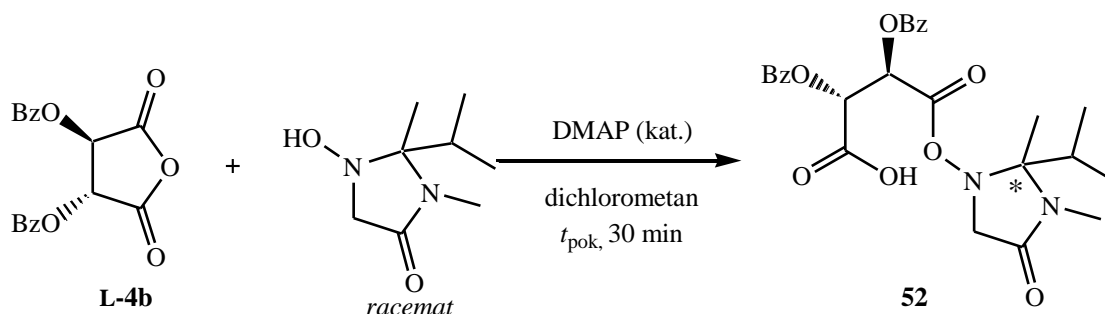
Z kolei bezwodnik **4a** wykorzystano do otrzymania jednego z enancjomerów timololu ((*S*)-**51**) krystalizując jego diastereomeryczny monoester (sch. 1.6)⁹⁸



Schemat 1.6

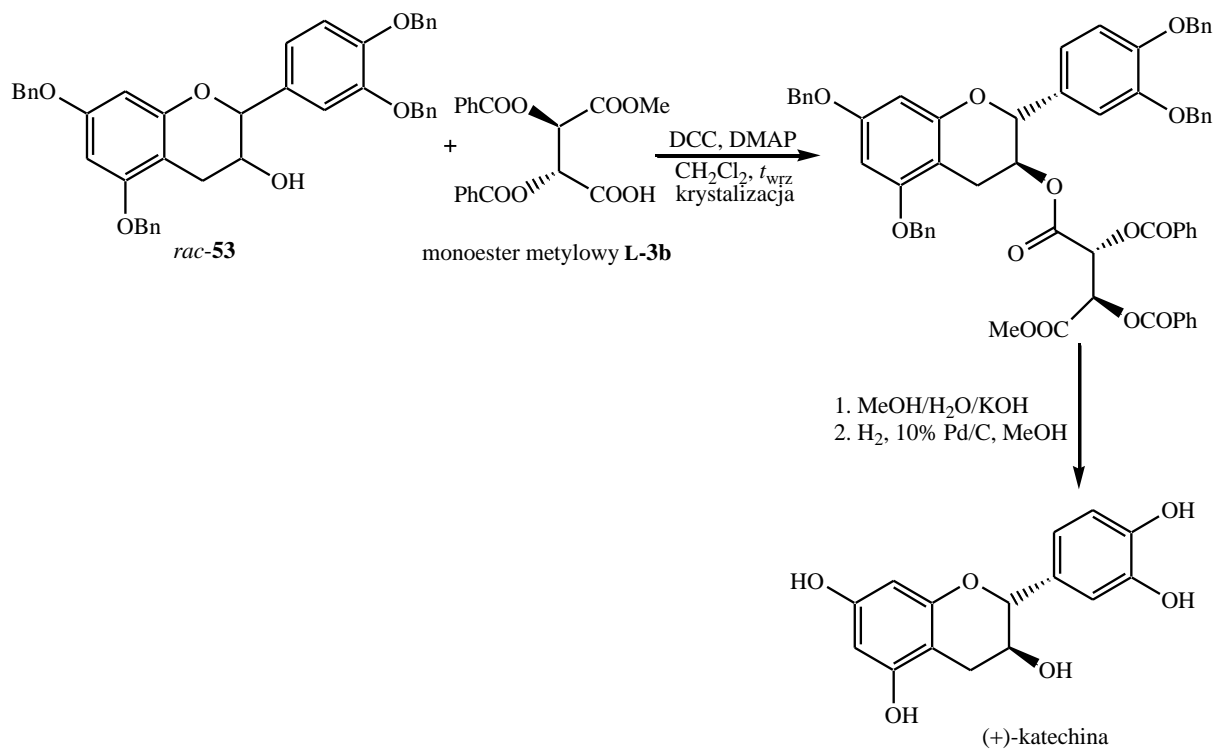
Diastereomeryczne monoestry utworzone z **4b** wykorzystano do otrzymywania czystych enancjomerycznych cyklicznych nitronów. Rozdziału racematu dokonano na etapie hydroksylaminy (sch. 1.7), a opracowana procedura wydzielenia diastereomerycznych monoestrów oraz sposób usunięcia z nich czynnika rozdzielającego pozwoliły na otrzymanie w multigramowej skali obydwu czystych enancjomerów z wydajnościami 28,5% i 19%. Interesująca jest, stosunkowo rzadka, metoda rozdzielania diastereomerów, która polegała na ich selektywnym rozpuszczaniu kolejno w dichlorometanie i octanie etylu, aż do uzyskania odpowiednio wzbogaconego osadu. Jest to szczególny przypadek, w którym diastereomery

tak drastycznie różniły się rozpuszczalnościami, że nie możliwe było ich całkowite rozpuszczenie i rozdział przez krystalizację frakcjonującą.⁹⁹



Schemat 1.7

Dość szczególnym przypadkiem było zastosowanie jako czynnika rozdzielającego monoestru metylowego kwasu **3b** (sch. 1.8). Związek ten wykorzystano w rozdziale racemicznej syntetycznej tetra-*O*-benzylokatechiny (**53**), przekształcając mieszaninę racemiczną **53** w diastereomeryczne dibenzoilowe pochodne kwasu winowego, w których obie grupy karboksylowe były zestryfikowane (odpowiednio metanolem oraz jednym z enancjomerów rozdzielanego związku). W wyniku selektywnej krystalizacji a następnie zasadowej hydrolizy diastereomeru otrzymano związek, który po uwodornieniu dał czystą (+)-katechinę.¹⁰⁰



Schemat 1.8

Derywatywacja

Tworzenie diastereomerycznych związków, chociaż nie jest tak popularną drogą otrzymywania czystych optycznie enancjomerów, jest szeroko wykorzystywane w chemii analitycznej. Diacylowe bezwodniki kwasu winowego (**4a** i **4b**) są często wykorzystywane jako czynniki derywatyżujące w analizie chiralnych amin i alkoholi głównie w chromatografii (kolumny achiralne), ale również $^1\text{H NMR}$, czy rentgenografii.¹⁰¹⁻¹⁰⁸ Dużą zaletą wykorzystywania bezwodników (**4**) do derywatywacji są łagodne warunki i niskie temperatury reakcji z alkoholami. Najczęściej wykorzystywano bezwodnik diacetylowy **4a**, z uwagi na jego wysoką reaktywność.

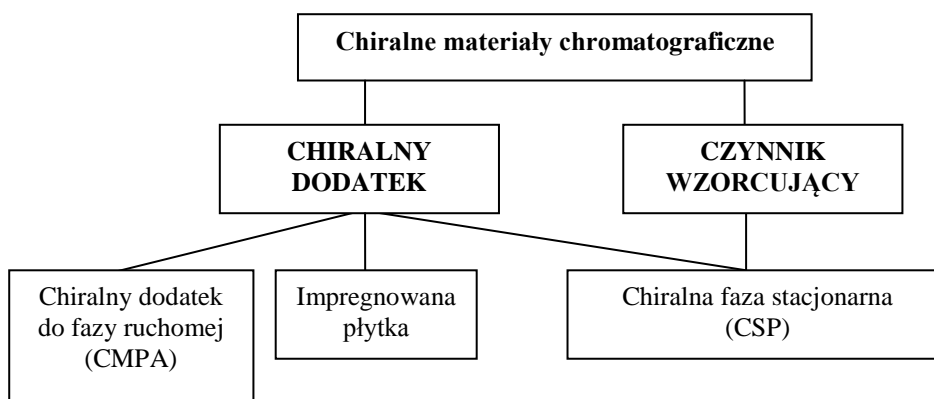
Wykorzystanie acylowych pochodnych kwasu winowego jako czynników derywatyżujących zostało szerzej omówione w naszym artykule przeglądowym.⁶

1.1.2. Chiralne materiały chromatograficzne

Zdolność ugrupowania kwasu winowego do chiralnego rozpoznawania została bardzo szeroko wykorzystana w technikach chromatograficznych (rys. 1.8). Rozdział racematów z użyciem pochodnych kwasu winowego (**1,3,4**) za pomocą chromatografii, zarówno dla celów analitycznych jak i preparatywnych, rozpoczął się prawdopodobnie od zastosowania impregnowanych płytek z żelu krzemionkowego do chromatografii cienkowarstwowej.^{109,110}

Następnie zaczęto wykorzystywać amidy¹¹¹ oraz estry¹¹² kwasu winowego (**1**) jako chiralne dodatki do mobilnych faz chromatograficznych (ang. *Chiral Mobile Phase Additive* (CMPA)). Obszar zastosowań bardzo się poszerzył, gdy zauważono, że bezwodnik **4** może działać jak chiralny selektor.¹¹³ Od tego czasu bazując na bezwodnikach diacylowinowych (**4**) otrzymano wiele chiralnych materiałów, które wykorzystano w chromatografii cieczowej jako chiralne fazy stacjonarne (ang. *Chiral Stationary Phase* (CSP)). Wszystkie te materiały chromatograficzne wykorzystują ugrupowanie winowe w ten sposób, że jest ono dodatkiem do achiralnego nośnika (płytki, chiralne fazy stacjonarne) lub fazy ruchomej (chiralne dodatki do mobilnych faz chromatograficznych).

Zupełnie nowym zastosowaniem jest wykorzystanie kwasów **1** i **3** jako czynników wzorcujących (matrycujących, ang. *templating agent*) w syntezie chiralnych polimerów.¹¹⁴



Rysunek 1.8. Wykorzystanie pochodnych kwasu winowego jako chiralnych selektorów w materiałach chromatograficznych

1.1.2.1. Chiralny dodatek

Jako chiralne dodatki w materiałach chromatograficznych pochodne kwasu winowego (1,3,4) są bezpośrednio odpowiedzialne za rozpoznawanie oraz rozróżnianie naniesionych enancjomerów, poprzez utworzenie wiązań wodorowych oraz diastreomerycznych kompleksów.

Impregnacja płytek z żelu krzemionkowego

Bhushan i Ali¹¹⁰ opisali rozdział aminofenylotiohydantoiny za pomocą TLC na płytkach krzemionkowych impregnowanych naturalnym kwasem winowym (L-1). Z kolei preparatywny rozdział chromenonowo-benzoksazolowego receptora przeprowadzono na płytkach TLC impregnowanych kwasem L-3c.¹¹¹

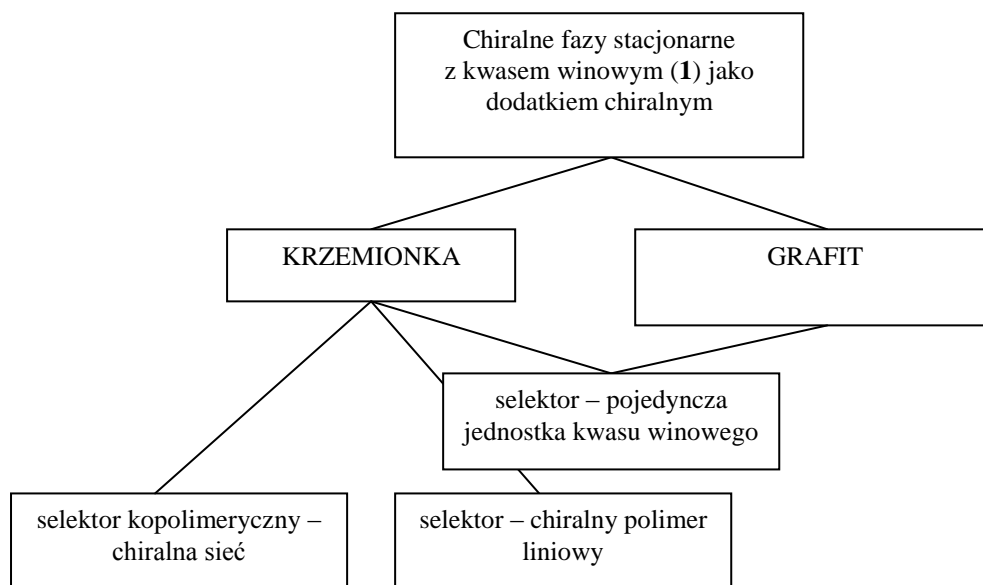
Chiralne dodatki do faz ruchomych

Mimo że wykorzystanie kwasu 1 jako chiralnego dodatku do faz ruchomych jest już znane od ponad połowy wieku,¹¹⁵ jest wciąż aktualne. Diestry oraz diamidy kwasu 1 wykorzystano jako chiralne dodatki w chromatografii cieczonej, zarówno w eluentach wodnych jak i bezwodnych.^{111,116} Przykładowo, opisano rozdział enancjomerów estrów alkilowych kwasu tropowego za pomocą HPLC z winianem di-*n*-propylowym jako chiralnym dodatkiem do fazy ruchomej.¹¹² Proces chiralnego rozpoznawania jest możliwy, gdyż pochodne te mają zdolność tworzenia wiązań wodorowych (poprzez wolne grupy hydroksylowe oraz jednostki amidowe czy estrowe).

Chiralne fazy stacjonarne

Zasadniczo chiralne fazy stacjonarne otrzymuje się poprzez modyfikacje powierzchniowe porowatego nośnika (krzemionki lub PGC ang. *porous graphitic carbon*). Za

rozpoznawanie chiralne może być odpowiedzialna zarówno pojedyncza cząsteczka kwasu winowego^{111,113,117} jak i chiralny polimer immobilizowany na krzemionce (rys. 1.9).^{118–124}

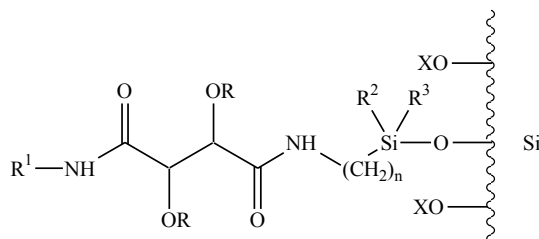


Rysunek 1.9. Rodzaje chiralnych faz stacjonarnych z pochodnymi kwasu winowego

W latach 80-tych XXw. okazało się, że jednostka kwasu winowego może być również doskonałym składnikiem krzemionkowych chiralnych faz stacjonarnych.¹¹³ Związanie kwasu winowego polegało na utworzeniu wiązań kowalencyjnych na powierzchni żelu krzemionkowego poprzez tworzący się odpowiedni amid winowy a następnie utworzenie krzemianu. Wszystkie trzy drogi do otrzymania takich chiralnych faz stacjonarnych wymagały użycia bezwodnika diacylowinowego **4** oraz jego aminolizy w pierwszym etapie reakcji. Metody syntezy różniły się sposobem tworzenia krzemianu,^{111,113,122} przykładowo mógł on być tworzony w reakcji amidu kwasu winowego z DCC oraz (γ -aminopropylo)trialkoksy-¹¹³ albo (γ -aminopropylo)alkoksydialkilosilanem bądź w reakcji z odpowiednim chlorosilanem.¹²² Monoamid kwasu **1** był również wykorzystywany jako chiralny selektor związany jonowo, poprzez adsorpcję do krzemionki aminopropylowej. Okazało się, że taki szczególny selektor może działać zarówno jako składnik chiralnej fazy stacjonarnej, jak również jako czynnik powierzchniowy w krzemionkowych fazach jonowymiennych.¹¹⁶

Zdecydowanie więcej jest jednak doniesień o otrzymywaniu i zastosowaniu chiralnych krzemionek z kowalencyjnie związanym fragmentem kwasu winowego (rys. 1.10), które wykorzystano jako chiralne fazy stacjonarne w chromatografii cieczerwowej, HPLC, a nawet cieczerwowej chromatografii nadkrytycznej (SFC).¹²³ Zauważono, że za mechanizm rozpoznawania chiralnego odpowiedzialne są najprawdopodobniej, tworzące się z udziałem jednostki winowej, wiązania wodorowe oraz diastreomeryczne kompleksy. Wykorzystując

takie chiralne fazy stacjonarne rozdzielono m.in. kwasy β -hydroksykarboksylowe,¹¹³ α - i β -aminokwasy, związki α - i β -hydroksykarbonylowe, aminy oraz 1,2-diole.¹¹¹



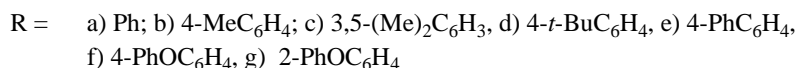
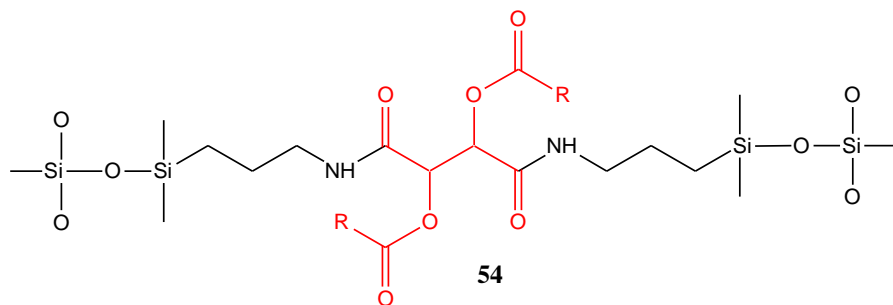
R	R ¹	n	R ²	R ³	X	Literatura
H	<i>i</i> -Pr	11	Me	Me	<i>t</i> -BuSi	111
H	<i>i</i> -Pr	11	Me	Me	H	111
H	<i>i</i> -Pr	3	OH	O-Si	H	111
H	<i>i</i> -Pr	3	Me	O-Si	–	113
PhCO	<i>n</i> -Bu	3	Me	Me	H	122

Rysunek 1.10. Krzemionkowe chiralne fazy stacjonarne z cząsteczką kwasu winowego jako chiralnym selektorem

Monser ze współpracownikami¹¹⁷ opisali zastosowanie pochodnych kwasu winowego jako chiralnych selektorów w innych nośnikach (ang. *porous graphitic carbon* (PCG)). Odpowiednie związki, chociaż strukturalnie zbliżone do używanych w fazach krzemionkowych zawierały dodatkowo dużą część aromatyczną (1-pirenyl, 2-chryzenyl), odpowiedzialną za adsorpcję na PCG, który jest nośnikiem nie posiadającym grup funkcyjnych, przez co nie może tworzyć wiązań kowalencyjnych. Chiralne fazy stacjonarne utworzone poprzez adsorpcję na PCG pochodnych kwasu winowego wykorzystano w HPLC, z sukcesem rozdzielając wiele różnych związków.

Dużym sukcesem były badania Allenmarka i współpracowników,^{120,124} którzy opisali nowy rodzaj chiralnych faz stacjonarnych z usieciowanym kopolimerem. W tych nowych wypełnieniach rolę selektora pełnił chiralny rozgałęziony polimer z włączonym fragmentem kwasu winowego, otrzymywany na drodze polimeryzacji diamidu *N,N'*-dialilo-L-winowego z hydrosilanem oraz immobilizację tak utworzonego chiralnego polimeru na krzemionce winylowej (rys. 1.11).

Okazało się, że takie materiały mają bardzo dobre zdolności do chiralnego rozróżniania.^{120,123} Dwa z nich (**54c** oraz **54d**) znalazły zastosowanie jako dostępne handlowo wypełnienia kolumn chiralnych, pod nazwami odpowiednio Kromasil CHI_DMB i Kromasil CHI_TBB.^{121,123}



Rysunek 1.11. Chiralny selektor oparty na kopolimerze zawierającym fragment kwasu winowego (**1**) oraz hydrosilan

1.1.2.2. Czynniki wzorujący

Kwas winowy (**1**) i jego pochodne acylowe (**2–4**) dają możliwości zupełnie nowego wykorzystania w tworzeniu chiralnych materiałów. Udało się na przykład otrzymać chiralną polianilinę oraz zastosować ją jako chiralną fazę stacjonarną.¹²⁵ W syntezie stosowano kwasy **L-1** lub **D-1** oraz **L-3b** lub **D-3b**, które pełniły rolę domieszek a po ich usunięciu za pomocą ekstrakcji pozostawiały chiralną “dziurę”. W ten sposób stawały się czynnikiem wzorującym przy tworzeniu specyficznego rodzaju chiralnego polimeru zdolnego do rozpoznawania i wyłapywania enancjomerów, co dowiedziono na przykładzie rozdziału kilku aminokwasów.

1.2. CHIRALNY BŁOK BUDULCOWY

Kwas winowy (**1**) jest bardzo cennym chiralnym blokiem budulcowym. Gawrońscy w swojej monografii¹ zebrali szereg związków otrzymanych bezpośrednio z **1–4**, zarówno bliskich pochodnych kwasu winowego, jak i daleko przetworzonych o bardzo skomplikowanej budowie. Dobre źródło informacji o wykorzystaniu kwasu **1** w syntezie ważnych substancji biologicznie czynnych stanowi przegląd Ghosha.¹²⁶ Wykorzystaniu kwasu winowego (**1**) jako prekursora w syntezie wielu związków poświęcono również cały rozdział publikacji o α -hydroksykwasach.¹²⁷

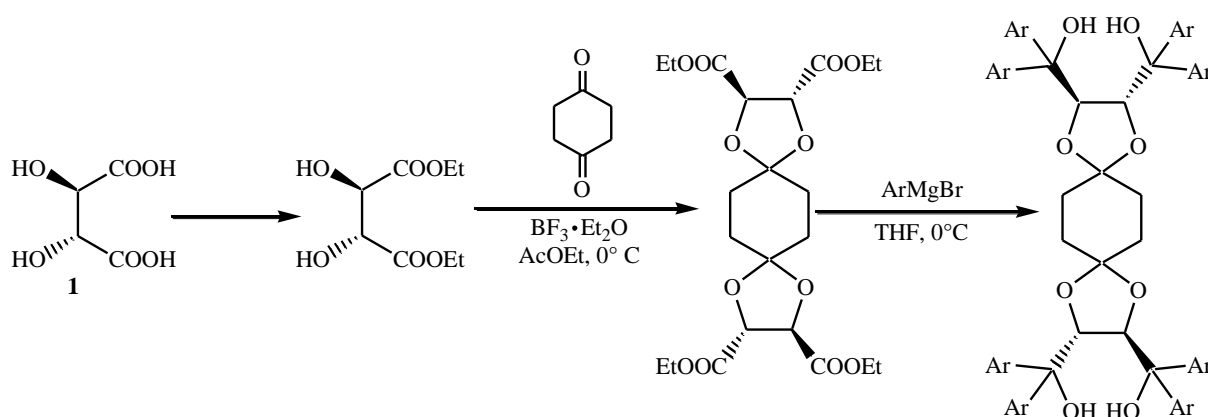
Ponieważ liczba doniesień opisujących zastosowanie kwasu winowego (**1**) jako chiralnego budulca jest ogromna, w pracy zdecydowałam się na pokazanie najistotniejszych sposobów wykorzystania tego związku. Można wyróżnić dwa główne podejścia: wykorzystuje się enancjomery związków **1–4** bezpośrednio w syntezie związków o takiej samej symetrii względem osi C₂,^{6,128–130} albo wprowadza się szkielet kwasu winowego po desymetryzacji, ze zróżnicowanymi grupami 1,4-karboksyłowymi lub 2,3-hydroksyłowymi.

1.2.1. Syntezy wykorzystujące symetrię C₂ szkieletu kwasu winowego

Oczywiście najwięcej przykładów, w których wykorzystuje się symetrię C₂ kwasu winowego (**1**), dają reakcje otrzymywania jego bliskich pochodnych. Są to syntezy, w których funkcjonalizuje się jednocześnie obie grupy 1,4-karboksyłowe otrzymując między innymi odpowiednie diestry, diamidy, imidy kwasu winowego, bądź grupy 2,3-hydroksylowe otrzymując na przykład pochodne diacylowinowe (m.in. **3**, **4**) oraz dialkilowinowe.^{6,128–130}

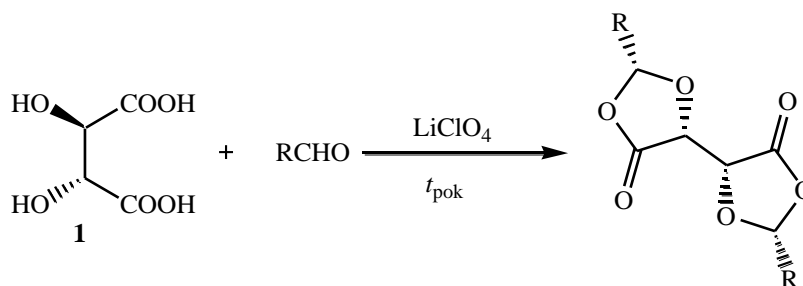
Kilka syntez optycznie czynnych C₂-symetrycznych związków, otrzymanych z kwasu winowego jako chiralnego prekursora, przedstawiam poniżej.

Legrand ze współpr.¹³¹ opisali otrzymywanie szeregu związków należących do nowej generacji pochodnych $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraarylo-1,3-dioksolano-4,5-dimetanolu (ang. *TADDOLs*) wykorzystując w syntezie winian dietylu (sch. 1.9). Te C₂ symetryczne związki stosowane są szeroko jako chiralne reagenty, m.in. jako „gospodarze” w specyficznych rozdzielach mieszanin racemicznych. W klasycznej metodzie TADDOLe otrzymywane są z acetonidu winianu dimetylu (**56**, rys. 1.12).



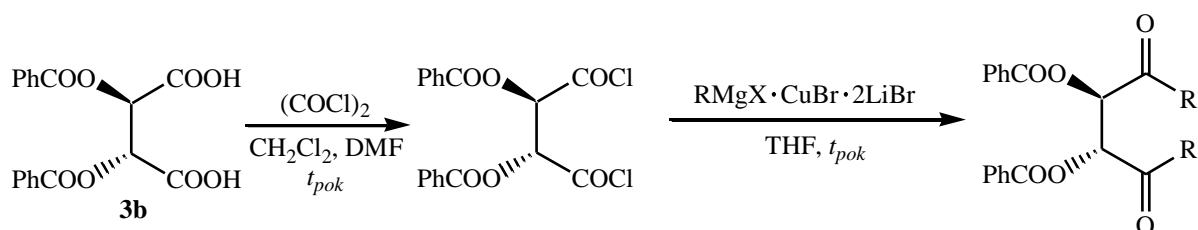
Schemat 1.9

Symetrię C₂ kwasu winowego (**1**) wykorzystano także w syntezie bis(1,3-dioksolan)-4-onów. Odpowiednie acetale otrzymano z wydajnościami rzędu 29–48% dla szeregu alifatycznych aldehydów oraz obydwu enancjomerów L i D kwasu **1** (sch. 1.10).¹³²



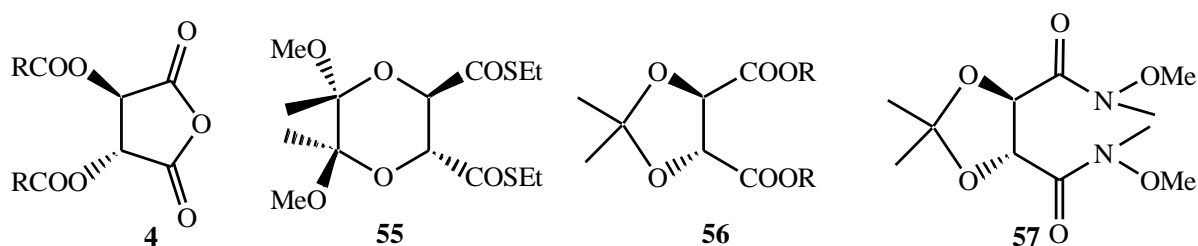
Schemat 1.10

Babudri ze współpr.¹³³ opracowali uniwersalną metodę otrzymywania C₂-symetrycznych 1,4-diketonów przez *O,O'*-dibenzoilowe dichlorki kwasu winowego (sch. 1.11). Różne diketony otrzymali z dobrymi wydajnościami, od 62% dla tienyloketonu do 89% dla fenyloketonu i z bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi (ee>99%). Zbadali oni również wpływ rodzaju zabezpieczenia grup OH kwasu winowego (**1**) (diacyl **3b** lub cykliczny ketal) na wydajność właściwej reakcji ze związkami magnezoorganicznymi stwierdzając, że w przypadku stosowania kwasu dibenzoilowinowego (**3b**) przy podobnych wydajnościach uzyskuje się lepsze nadmiary enancjomeryczne, niż gdy używa się odpowiedniego cyklicznego ketalu.



Schemat 1.11

Jako bloki budulcowe stosuje się również związki otrzymane z kwasu winowego (**55–57**, rys. 1.12), zachowujące jego symetrię C₂ oraz chiralność obydwu asymetrycznych węgli, lecz łatwiej ulegające desymetryzacji niż wyjściowy kwas **1**. Do tego typu związków zaliczyć można również bezwodniki diacylowinowe (**4**), przy czym najczęściej wykorzystywany jest niewątpliwie bezwodnik *O,O'*-diacetylowinowy (**4a**),¹³⁴ który łatwo otrzymać z kwasu **1** za pomocą bezwodnika octowego, a w którym zabezpieczenie acylowe można zhydrolizować bez stosowania specjalnych procedur.



Rysunek 1.12. Popularne bloki budulcowe otrzymane z kwasu winowego

Oprócz syntez wykorzystujących desymetryzację tych bloków budulcowych, które przedstawiam w punkcie 1.2.2. i 1.2.3., związki te stosowano również w reakcjach zachowując ich symetrię. Przykładowo amidy bis-Weinreba (**57**, rys. 1.12) użyto do otrzymania bioaktywnego dekalaktonu (–)-mikrokarpalidu,¹³⁵ oraz pochodnej cyklooktenu.¹³⁶

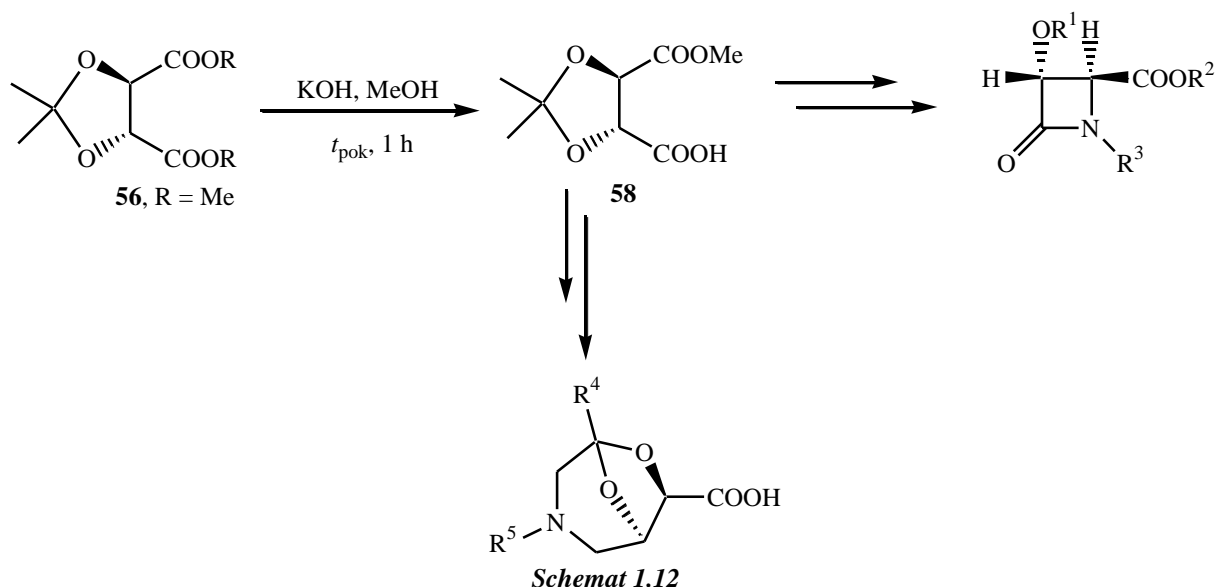
1.2.2. Desymetryzacja kwasu winowego

Desymetryzacja kwasu winowego (**1**) jest dość trudna, ponieważ zarówno grupy karboksylowe jak i hydroksylowe wykazują małą selektywność przy monofunkcjonalizacji. Dlatego w większości syntez kwas **1** poddaje się początkowo transformacji do odpowiednich pochodnych (rys. 1.12), co ułatwia desymetryzację grup OH lub COOH.

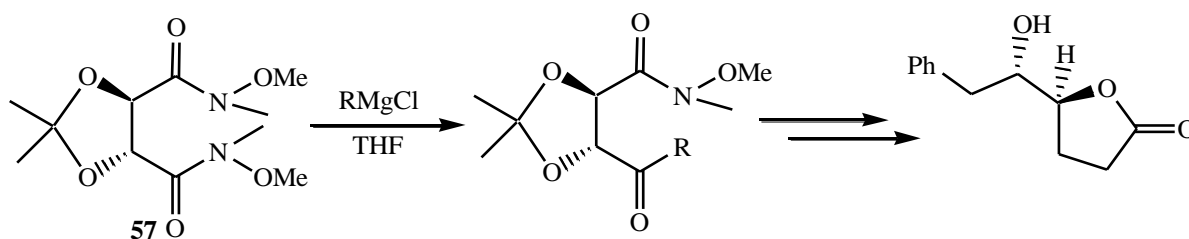
1.2.2.1. Desymetryzacja grup 1,4-karboksylowych

Jedną z grup karboksylowych kwasu winowego można zabezpieczyć przez utworzenie monoestru⁸⁵ lub monoamidu **1** lub **3**, jednak trudno jest osiągnąć wysoką selektywność takiej monofunkcjonalizacji działając bezpośrednio na kwas winowy (**1**).

Z dużo większą selektywnością można przeprowadzić jedną z grup karboksylowych w pochodną estrową, w przypadku gdy wcześniej zabezpieczone są grupy hydroksylowe kwasu winowego, na przykład w postaci acetonidu (**56**, rys. 1.12).¹ Zróżnicowany w ten sposób acetal monowinianu metylu (**58**) użyto do syntezy β -laktamów¹³⁷ oraz γ/δ -amio kwasów (sch. 1.12),¹³⁸ a także w syntezie (-)-neplanocyny A oraz (-)-aristeromycyny.^{139,140}

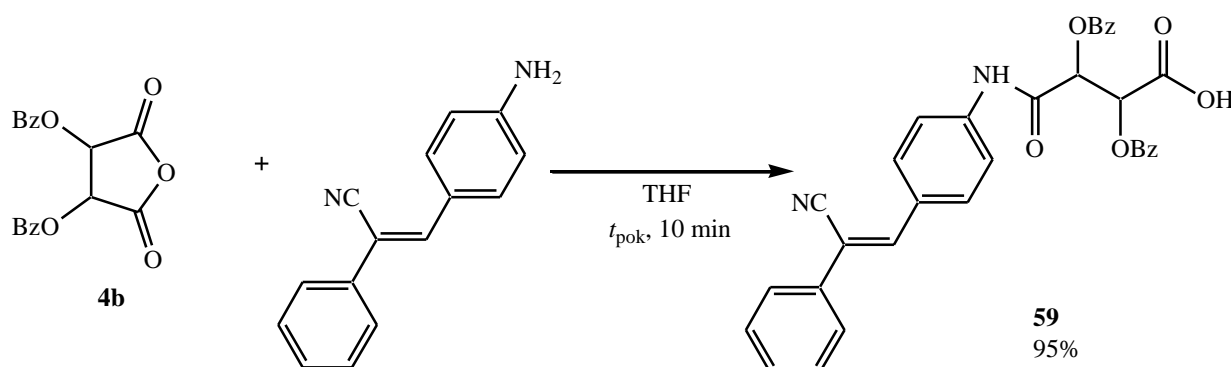


Amidy bis-Weinreba (**57**, rys. 1.12) łatwo ulegają desymetryzacji poprzez selektywne alkilowanie związkami Grignarda, co pozwoliło na przykład na otrzymanie pochodnej butyrolaktonu (sch. 1.13).¹³⁶



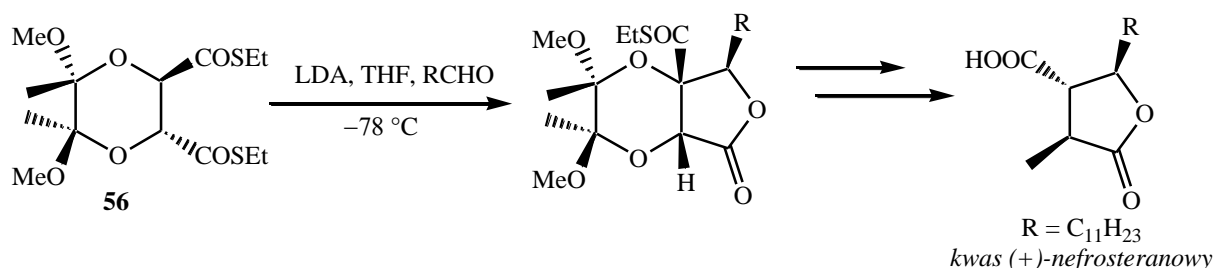
Schemat 1.13

Otwarcie bezwodnika **4** w prosty sposób prowadzi do desymetryzacji grup 1,4-karboxylowych kwasu winowego, co wykorzystano w syntezie obydwu enancjomerów monoamidu kwasu winowego (**59**) (sch. 1.14), należących do nowej grupy związków wykazujących zdolność do fluorescencji indukowanej przez agregację (ang. *AIE*, *aggregation-induced emission*).¹⁴¹



Schemat 1.14

Ditioester dioksanu (**56**, rys. 1.12) otrzymany z kwasu winowego (**1**) wykorzystano w syntezie γ -butyrolaktonów, m.in. kwasu (+)-nefrosteranowego (sch. 1.15) substancji biologicznie aktywnej.¹⁴²⁻¹⁴⁴



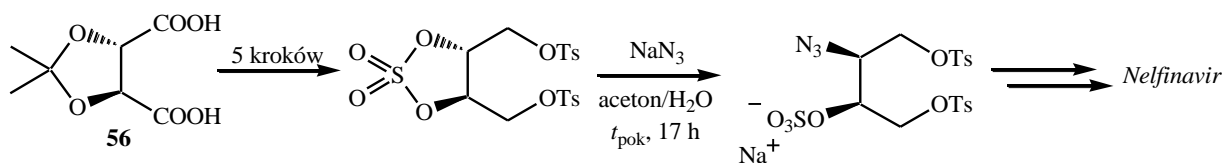
Schemat 1.15

1.2.2.2. Desymetryzacja grup 2,3-hydroksylowych

Zróznicowanie grup 2,3-hydroksylowych kwasu winowego (**1**) jest mniej popularne. W podejście to wpisuje się otrzymywanie kwasów monoacylowinowych (**2**) opisane dalej w rozdziale 2.

Ciekawy przebieg desymetryzacji grup hydroksylowych kwasu **D-1** opisany został przez Albizatego i współpr.¹⁴⁵ W syntezie wykorzystano acetonid winianu dimetylu (**56**,

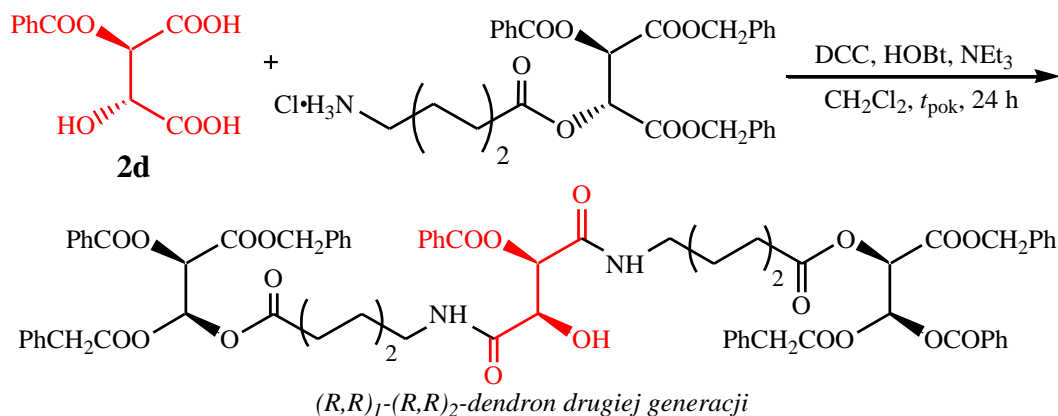
rys. 1.12), z którego otrzymano cykliczny sulfon, który poddano reakcji z azydkiem sodu w wodnym acetonie (sch. 1.16). Przedstawiony poniżej fragment syntezy wykorzystano do otrzymania z dobrą wydajnością czystego enancjomerycznie Nelfinawiru, leku przeciw HIV.



Schemat 1.16

1.2.3. Dendrymery depsyptydowe

Monoacylowe pochodne kwasu winowego (**2**) wykorzystano w syntezie dendrymerów depsyptydowych, związków o zastosowaniach biomedycznych oraz modelowych, stosowanych w badaniach nad strukturą białek.¹⁴⁶ Hirsch ze współpr.¹⁴⁷ opisali metodę syntezy dendrymerów chiralnych, w której wykorzystuje się kwas *O*-benzoilowinowy (**2d**) (sch. 1.17). Otrzymany w reakcji dendron drugiej generacji łączono następnie z rdzeniem kwasu etylenodiaminooctowego (EDTA) otrzymując końcową strukturę dendrymeru. Dendrymery depsyptydowe, na skutek kompleksowania jonu Zn²⁺ oraz Cu²⁺ ulegają diastereoselektywnemu przekształcaniu, co prowadzi do utworzenia chiralnej drugorzędowej struktury o ściśle określonej konfiguracji.¹⁴⁸



Schemat 1.17

1.3. CHIRALNE ZWIĄZKI POMOCNICZE

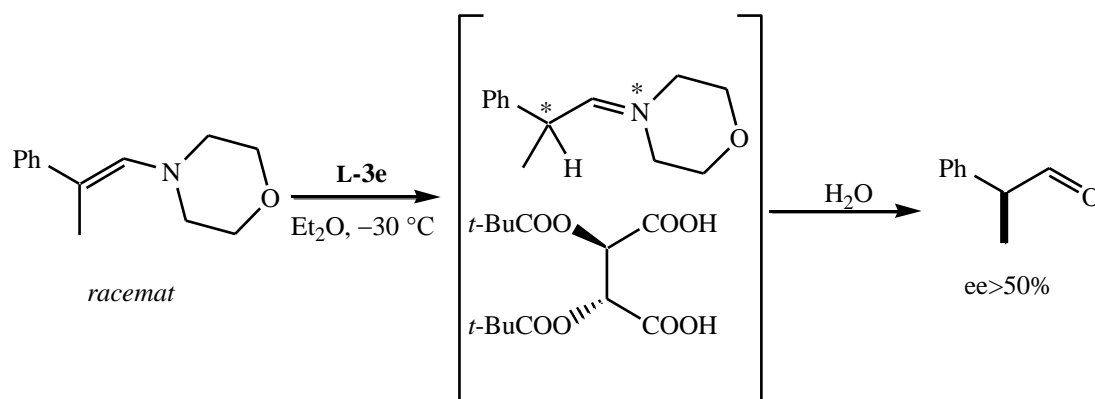
Rola pomocników chiralnych (ang. *chiral auxiliaries*) polega na ogół na utworzeniu wiązania kowalencyjnego z achiralnym substratem, przez co reakcja zaczyna biec w sposób asymetryczny, co pozwala na stereoselektywne utworzenie innego centrum chiralnego.

W monografii Gawrońskich¹ zebrano liczne przykłady takiego wykorzystania kwasu winowego oraz jego pochodnych. Oczywiście najbardziej znanymi chiralnymi pomocnikami

z grupy pochodnych kwasu **1** są estry kwasu winowego, które „zdobyły nagrodę Nobla” za uczestniczenie w reakcji epoksydowania Sharplessa.¹⁴⁹ Kilka może nie tak spektakularnych, lecz mimo to istotnych, przykładów wykorzystania jako chiralnych pomocników kwasu winowego (**1**) oraz jego pochodnych acylowych przedstawiam poniżej.

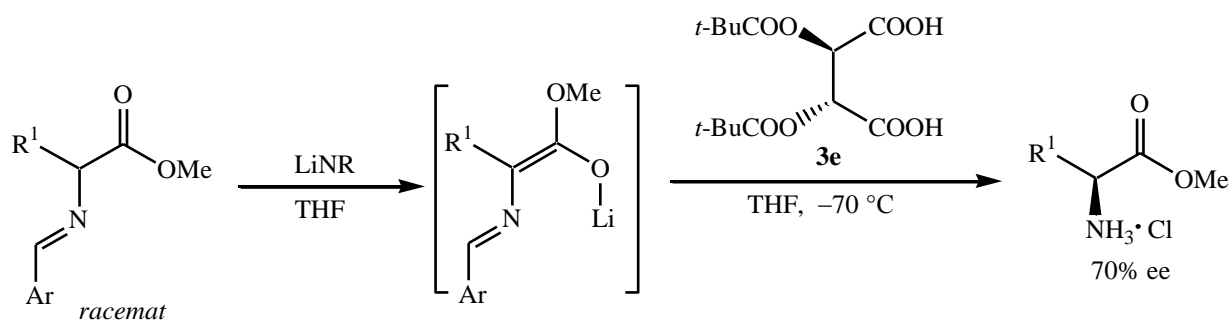
1.3.1. Enancjoselektywne protonowanie

Od lat 80-tych XX wieku kwas winowy (**1**) oraz kwasy diacylowinowe (**3**) wykorzystuje się w enancjoselektywnym protonowaniu, gdzie jako chiralne pomocniki są odpowiedzialne za powstawanie nowego centrum chiralnego podczas tworzenia wiązania np. C–H. Do najczęściej wykorzystywanych czynników protonujących z grupy **1–4** należy kwas *O,O'*-dipiwaloilwinowy (**3e**).¹⁵⁰ Wykorzystanie **3e** obejmuje na przykład protonowanie enamin¹⁵¹ (sch. 1.18) oraz związków karbonylowych.



Schemat 1.18

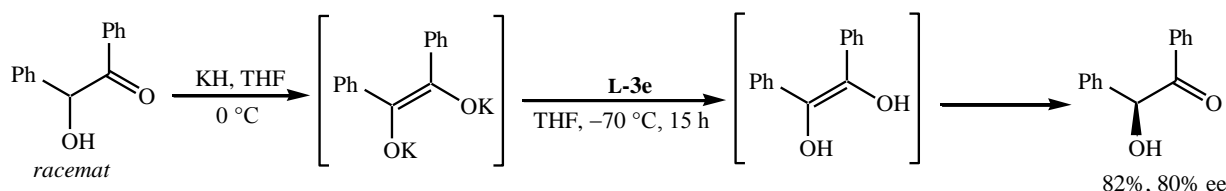
Zespół Duhamela^{152–154} intensywnie badał proces deracemizacji enolanów α -aminoestrów prowadzący do otrzymywania α -aminokwasów o konfiguracji (*S*), wykorzystujący kontrolowane kinetycznie protonowanie prochiralnej zasady Schiffa z pomocą **3e** (sch. 1.19).



Schemat 1.19

Kwas **3e** wykorzystano również do otrzymywania wzbogaconych w jeden enancjomer mieszanek benzoin (sch. 1.20).¹⁵⁵ Tworzący się z racemicznej benzoiny pod wpływem KH

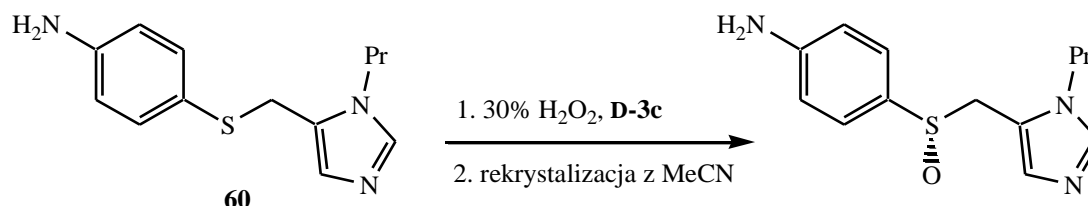
prochiralny enediolan ulegał pierwotnie O-protonowaniu pod wpływem **3e**, a utworzony enediol powoli tautomeryzował do optycznie czynnej benzoiny ((*S*)-benzoina z 80% ee). Rozdział racematu z wykorzystaniem **3e** jako chiralnego pomocnika miał charakter asymetrycznej transformacji, gdyż był kontrolowany termodynamicznie.



Schemat 1.20

1.3.2. Enancjoselektywne utlenianie

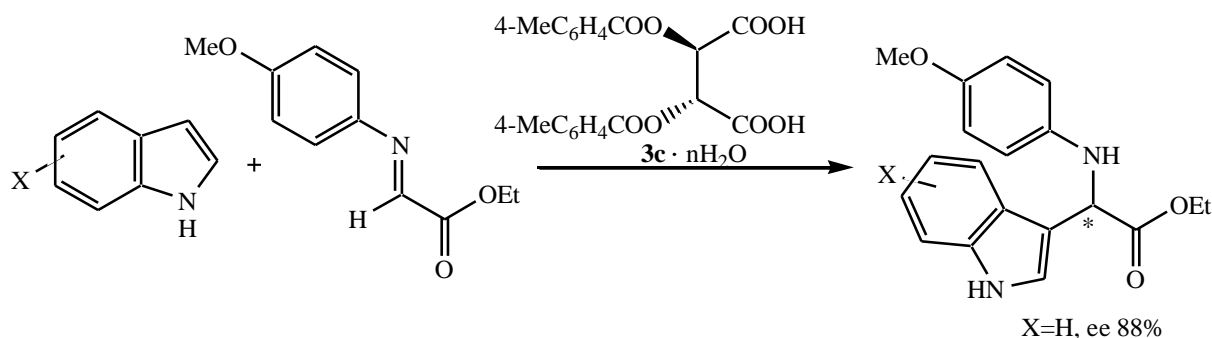
Najważniejszy przykład takiego zastosowania to wykorzystanie kwasów diacylowinowych (**3**) w transformacji siarczków do chiralnych sulfotlenków.^{156,157} Tawada i współpr.¹⁵⁸ wykorzystali enancjoselektywne utlenianie związku siarczkowego (**60**) za pomocą kwasu *O,O'*-di-*p*-toluilo-D-winowego (**D-3c**) jako chiralnego środka pomocniczego (sch. 1.21) w jednym z etapów syntezy substancji biologicznie aktywnej, potencjalnego leku przeciw HIV.



Schemat 1.21

1.3.3. Chiralne kwasy Brønsteda

Terada ze współpr.¹⁵⁹ zastosowali hydraty kwasu **D-3c·H₂O** jako chiralne kwasy Brønsteda katalizujące reakcję enancjoselektywnego alkilowania Friedla-Craftsa indoli α -iminoestrami (sch. 1.22). Zaobserwowano, że kluczową rolę w stereokontroli procesu ma zawartość wody w kompleksie kwasu **3c**.



Schemat 1.22

1.4. CHIRALNE LIGANDY

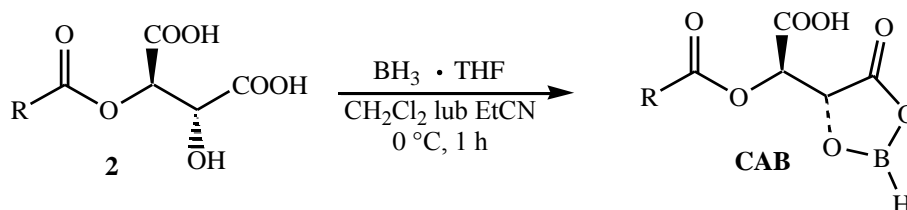
Zdolności kompleksujące kwasu winowego (**1**) oraz jego pochodnych acylowych (**2**, **3**) wykorzystano w chiralnych katalizatorach stosowanych w syntezie asymetrycznej, gdzie pełnią rolę chiralnych ligandów.¹

1.4.1. Chiralne acyloksyborany

Chiralne acyloksyborany (ang. *Chiral Acyloxyborane* (CAB)), to związki, w których ligandem najczęściej jest kwas *O*-acylowinowy (**2**). Pełnią one z powodzeniem rolę chiralnych kwasów Lewisa, katalizując asymetryczne reakcje Dielsa-Aldera,^{160–164} hetero Dielsa-Aldera,^{165,166} reakcje aldolowe^{167–170} oraz allilowania aldehydów,^{171,172} pozwalając na uzyskanie dużej stereoselektywności i wydajności.

Wyróżnia się dwa typy acyloksyboranów; pierwsze otrzymuje się z kwasu **2** i kompleksu $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, natomiast drugie uzyskuje się stosując kwas arylo- lub alkiloboronowy.

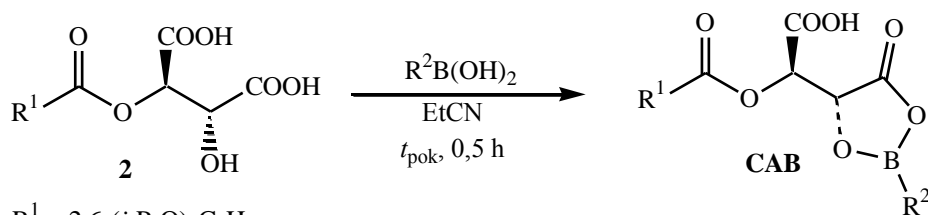
Procedury syntezy CABów są bardzo zbliżone. CAB z ugrupowaniem BH otrzymuje się w wyniku reakcji **2** z równomolową ilością $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ prowadząc reakcję w temperaturze 0°C w dichlorometanie (CH_2Cl_2) lub propiononitrylu (EtCN) w atmosferze argonu do momentu zaprzestania wydzielania się wodoru, co najczęściej trwa ok. 1 godziny (sch. 1.23).



Schemat 1.23

Natomiast CAB z ugrupowaniem BR lub BAR otrzymuje się w wyniku reakcji **2** z równomolową ilością kwasu alkilo- lub aryloboronowego w temperaturze pokojowej w propionitrylu (EtCN) w atmosferze argonu (sch. 1.24). Reakcję prowadzi się do momentu zaprzestania wydzielania się wodoru, co najczęściej trwa ok. pół godziny.

Określono strukturę chiralnego katalizatora z kwasem monoacylowinowym (**2**) jako chiralnym ligandem oraz mechanizm jego działania.^{162,167} Najefektywniejszy okazał się CAB z kwasem *O*-2,6-(diizopropoksy)benzoilowinowym (**2r**).



$\text{R}^1 = 2,6-(i\text{-PrO})_2\text{C}_6\text{H}_4$;

$\text{R}^2 = \text{Bu}; \text{Ph}; 2\text{-PhOC}_6\text{H}_4; 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4; 2,4\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4$;

$3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3; 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2; 2\text{-(MeO)C}_6\text{H}_4; 2,4,6\text{-(}i\text{-PrO)}_3\text{C}_6\text{H}_2; 2\text{-(}i\text{-PrO)C}_6\text{H}_4$

Schemat 1.24

Ostatnio Sugiura¹⁷³ zaobserwował, że kwasy monoacylowinowe (**2**) katalizują asymetryczną addycję kwasów boronowych do α,β -nienasyconych związków karbonylowych, przy czym najwyższą enancjoselektywność uzyskiwano, gdy stosowano kwas 3,5-di(*tert*-butylo)benzoilo-L-winowy (**2I**). Mechanizm działania katalizatora nie został wyjaśniony i nie wykluczono, że właściwie działającym katalizatorem może być powstały związek boranowy a nie sam kwas **2**.

1.4.2. Chiralne ligandy do niklu Raneya

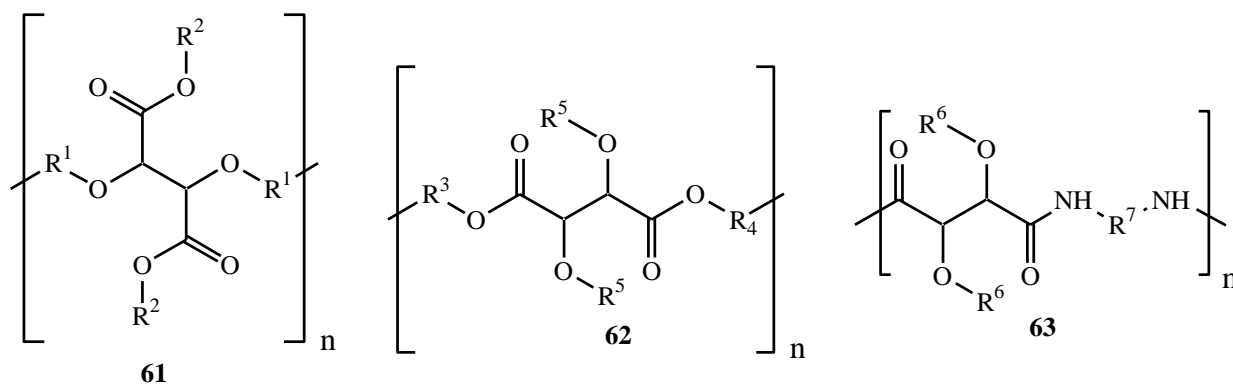
Pierwsze publikacje o możliwości modyfikacji niklu Raneya za pomocą kwasu winowego (**1**) pojawiły się w latach 70. ubiegłego wieku. Okazało się, że enancjoselektywność uwodornienia w przypadku stosowania katalizatorów niklowych z chiralnym dodatkiem znacząco rośnie.^{174,175} Od tego czasu metodę bardzo udoskonalono, zbadano wpływ wielu czynników np. dodatku soli nieorganicznej, rodzaju prekursora niklowego, defektów powierzchni.¹⁷⁶

1.5. POLIMERY

Bardzo interesująca, i jak się wydaje jeszcze nie w pełni wykorzystana, jest możliwość zastosowania kwasu winowego (**1**) i jego pochodnych acylowych (**2–4**) do otrzymywania polimerów. Jest to istotne zwłaszcza w kontekście ich biodegradowalności,^{177,178} która może być wykorzystana zarówno w biomedycynie¹⁷⁹ jak i w przemyśle nowoczesnych

ekologicznych opakowań. Szczególną cechą polimerów kwasu winowego i jego pochodnych może być ich czynność optyczna, ale nie jest to kierunek szeroko rozwinięty.¹⁸⁰

Specyficzna budowa cząsteczki kwasu winowego pozwala na użycie **1** zarówno do syntezy 1,4- i 2,3-poliestrów, oraz ich kombinacji,¹⁹³ jak i 1,4-poliamidów. Otrzymano poliestry kwasu winowego, w których tworzeniu brały udział grupy 2,3-hydroksylowe (rys. 1.13, mer **61**),^{181–183} oraz takie, w których polimer tworzyły grupy 1,4-karboksyłowe (rys. 1.13, mer **62**).^{184,185} Poliamidy kwasu winowego (rys. 1.13, mer **63**) najczęściej otrzymywano w reakcji polikondensacji liniowych α,ω -dialkiloamin oraz kwasu **1**. Substraty te mogą być odpowiednio modyfikowane w celu m.in. zwiększenia wydajności reakcji lub poprawienia właściwości otrzymanego polimeru.^{186–192}



Rysunek 1.13. Typy polimerów otrzymane z kwasu winowego

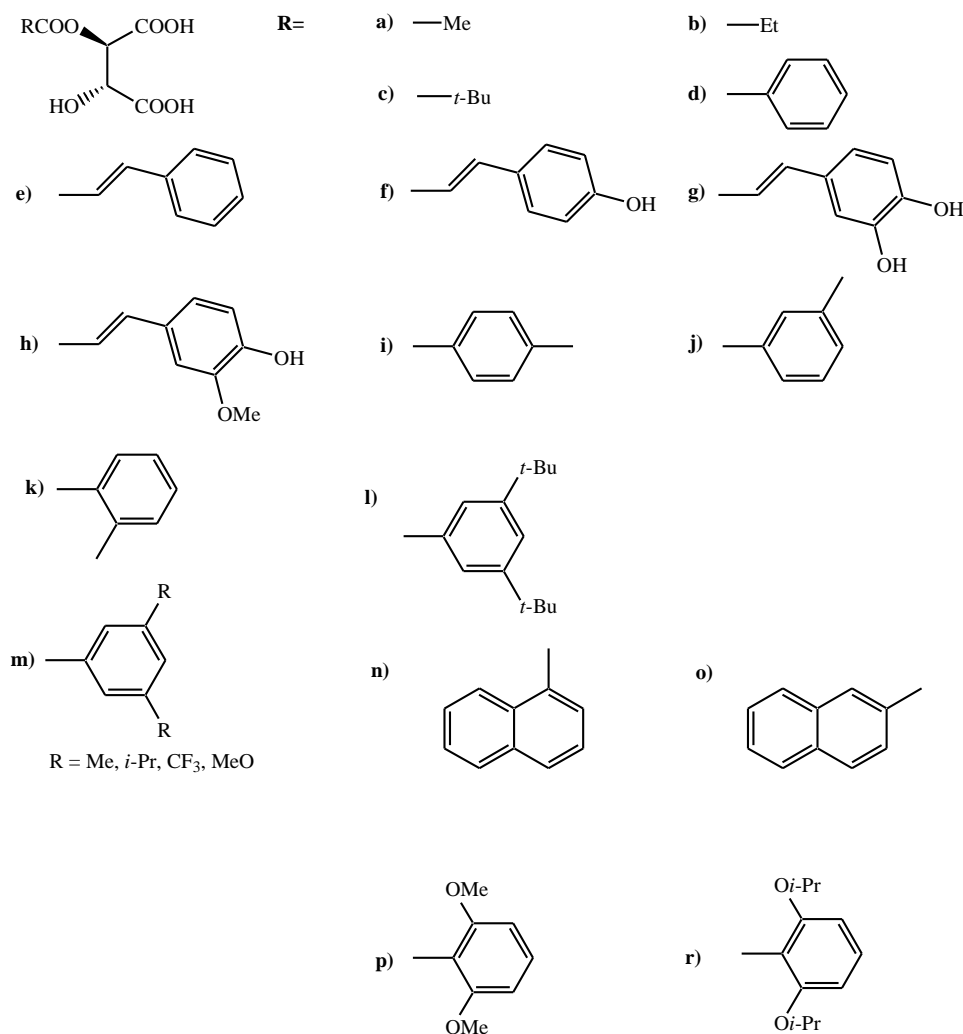
Kwas **1** wykorzystano jako niedrogie i uniwersalne źródło chiralnych ligandów w syntezie polimerycznych kompleksów z centralnym metalem grup przejściowych. Powstające kryształy mają dwu lub trójwymiarową budowę izomorficzną. Konfiguracja kompleksu uzależniona jest od konfiguracji wyjściowego substratu winowego.

2. KWASY *O*-ACYLOWINOWE

Otrzymywanie kwasów *O*-acylowinowych (rys. 2.1) nie jest opisane tak dobrze jak ich odpowiedników diacylowych. Główne sposoby syntezy to selektywne odacylowanie kwasów diacylowinowych poprzez ich częściową hydrolizę,^{194–196} lub aminolizę,¹⁹⁷ albo hydrogenoliza monoacylowych estrów kwasu winowego.^{160–169,171,198} Metody te opisaliśmy w artykule przeglądowym.¹²⁸

Wraz z rozwojem technik analitycznych oraz rozwojem fitochemii ukazało się sporo doniesień o wydzieleniu naturalnych kwasów *O*-acylowinowych (**2**), oraz badań ich aktywności biologicznej.^{9,199–206}

PRZEGLĄD LITERATURY
Kwasy *O*-acylowinowe



Rysunek 2.1.

W 2006 roku opublikowano wyniki badań, które wskazują na możliwość otrzymania kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**2d**, KBW) na drodze biotransformacji. Zaobserwowano bowiem, że pewien rodzaj drożdży (*Rhodotorula mucilaginosa*) produkuje esterazę zdolną do selektywnej hydrolizy grup benzoilowych kwasu dibenzoilo-L-winowego (**3b**).²²⁷ Użycie kwasu **3b** (KDBW) jako substratu w reakcjach enzymatycznych jest problematyczne, bowiem związek ten jest trudnorozpuszczalny w typowych rozpuszczalnikach stosowanych w biotransformacjach (heksan, eter), a ponadto jest stosunkowo silnym kwasem, przez co znacząco obniża pH układu reakcyjnego.

W tabeli 2.1 zebrałam znalezione w literaturze kwasy *O*-acylowinowe (**2a–r**) (rys. 2.1) wraz z ich podstawowymi właściwościami oraz metodą (A–F), jaką je otrzymano.

Tabela 2.1. Otrzymywanie i właściwości kwasów *O*-acylo-L-winowych (**2a–r**)

Związek	Metoda	Wydajność (%)	t_{top} (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)	Literatura
2a	C	–	–	–	160
2b	–	–	–	–	–
2c	C	–	–	–	160

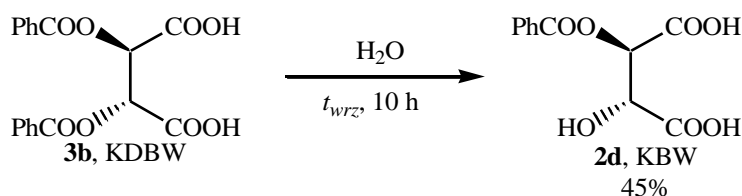
PRZEGLĄD LITERATURY
Kwasy *O*-acylowinowe

2d	A	45	202–203	–4,4 (c 6, EtOH)	194
	A	–	203	–6,4 (c 1,16, EtOH)	196
	A	–	205–206	–4,6 (c 6, EtOH)	195
	B	88 ^a	–	–	197
	B	–	–	–	197 ^b
	C	70 ^{c, 167}	211–212 ¹⁶⁷	–5,76 (c 1,11, MeOH) ¹⁶⁷	160,167
	C	34,5	–	–	147 ^d ,148 ^e
	E (<i>Medicago sativa</i>)	0,0022	192–196 ^b	0 (c 1, EtOH)	213
	D	11,6	203–205	–5,1 (c 1,3, EtOH)	213
	D	5,9	190–193 ^b	–	213
	F	–	–	–	227 ^f
2e		–	–	–	–
(Z)-2f	E grape berries (<i>Vitis vinifera</i>)	–	–	–	214,203
(E)-2f	E grape berries (<i>Vitis vinifera</i>)	–	–	–	202,203,221
	E (<i>Spinacia L.</i>)	–	–	–	199
	E (<i>Perilla frutescens</i>)	–	198–200 ^b	–	217
	D	4	198–200 ^b	–	199
	D	–	194–195	–	199
(E)-2g	E (<i>Echinacea purpurea</i>)	–	–	–	206,216
	E (<i>Cichorium intybus</i>)	–	–	–	204
	E grape berries (<i>Vitis vinifera</i>)	–	123–125 ²⁰⁵	–	201–203,205, 214
	E (<i>Syringodium filiforme</i>)	0,017 ²⁰⁰	–	–	9,200
(E)-2h	E grape berries (<i>Vitis vinifera</i>)	–	–	–	202,203
2i	C	–	–	–	173
2i	C	–	–	–	
2k	C	–	–	–	
2l	C	–	–	–	
2m	C	–	–	–	
2n	C	–	–	–	
2o	C	–	–	–	
2p	C	86 ^{c, 167}	187–188 ¹⁶⁷	–69,2 (c 1,71, MeOH) ¹⁶⁷	160,164,167
	C	71–75	184–186	–73 (c 1,03, EtOH)	162
	C	58	178–181	–75,1 (EtOH)	161
	C	59	173–176 ^g	+72,2 (EtOH)	161
2r	C	65 ^{c, 163, 171}	81 ^{163, 165}	–28,5 (c 1,1, EtOH) ^{163, 165, 171}	163,165, 168,171
	C	74 ^{c, 167}	olej	–23,6 (c 1,46, MeOH) ¹⁶⁷	167
	C	–	–	–	166,169,198 ^h

^a wydajność dla soli benzyloamoniowej; ^b pochodna *mezo*; ^c wydajność liczona na winian dibenzylu; ^d tylko monoacylowanie estru; ^e tylko hydrogenoliza estru; ^f biotransformacje; ^g pochodna D; ^h dane krystalograficzne racemicznego kwasu 2-*O*-2,6-(diizopropoksy)benzoilowinowego.

2.1. CZĘŚCIOWA HYDROLIZA KWASÓW *O,O'*-DIACYLOWINOWYCH (*Metoda A*)

Langenbeck¹⁹⁴ opisał częściową hydrolizę kwasu *O,O'*-dibenzoilowinowego (**3b**, KDBW) we wrzącej wodzie w czasie 10 h (45%). Po odsączeniu nieprzereagowanego substratu oraz kwasu benzooesowego tworzącego się jako produkt uboczny, odparowano wodę a pozostałość rekrystalizowano z układu benzen/etanol (4:1) (sch. 2.1).



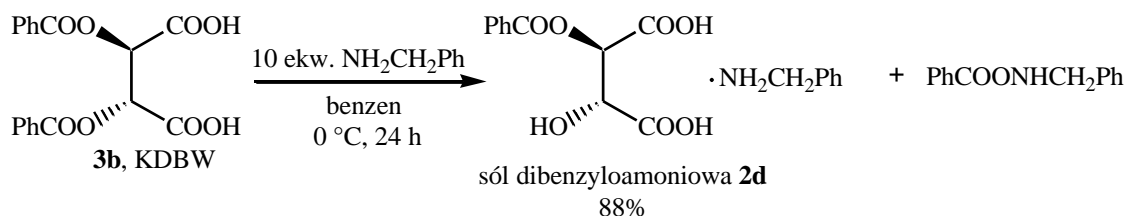
Schemat 2.1

Znaleziono jeszcze dwa przykłady wykorzystania tej metody do otrzymywania kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**2d**, KBW), niestety nie podano w nich wydajności syntezy.^{195,196}

Odtwarzając w *LPT* opisany eksperyment, z uwagi na konieczność wielokrotnej krystalizacji, otrzymano czysty kwas **2d** tylko z wydajnością 10%.²²⁹

2.2. CZĘŚCIOWA AMINOLIZA KWASÓW *O,O'*-DIACYLOWINOWYCH (*Metoda B*)

Otrzymywanie kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, (**2d**, KBW) na drodze częściowej aminolizy pochodnej dibenzoilowej opisał Bell.¹⁹⁷ W temperaturze pokojowej, w dużym nadmiarze benzyloaminy zachodziła reakcja debenzoilowania kwasu *O,O'*-dibenzoilowinowego (**3b**), a w zasadzie jego disoli z benzyloaminą. Powstająca w reakcji, nierozpuszczalna w benzenie disól kwasu *O*-benzoilowinowego, wytrącała się z mieszaniny reakcyjnej przez co selektywność aminolizy była dość wysoka (wyd. dla soli 88%) (sch. 2.2). Zdecydowaną wadą tej metody jest użycie znacznego nadmiaru ilości benzyloaminy, duża ilość odpadów oraz stosowanie benzenu (rozpuszczalnika klasy I).



Schemat 2.2

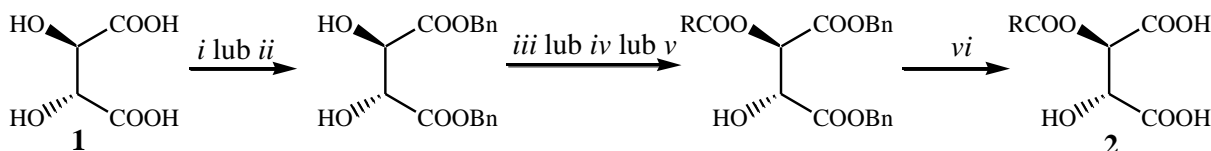
2.3. MONOACYLOWANIE ESTRÓW KWASU WINOWEGO (*Metoda C*)

Najczęściej stosowana, trój etapowa procedura otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych (**2**) polega na monoacylowaniu kwasu winowego zabezpieczonego

w postaci estru (sch. 2.3, *metoda iii, iv* lub *v*), a następnie uwolnieniu grup karboksylowych na drodze hydrogenolizy (sch. 2.3, *metoda vi*).^{160–171}

Pierwszym etapem tej syntezy jest otrzymanie odpowiedniego winianu, przy czym zaleta estrów benzytowych polega na tym, że ich usunięcie w reakcji uwodornienia przebiega praktycznie ilościowo i nie grozi niepożądanym odejściem acylu, inaczej niż w przypadku zastosowania estrów metyloowych czy etyloowych i ich hydrolizy. Winian dibenzylu można otrzymać z wydajnością powyżej 90% wykorzystując chlorek benzyłu bądź alkohol benzylowy.^{147,161,162,167} Można też użyć produktu handlowego, choć jest on stosunkowo drogi (ok. 10-krotnie przewyższa cenę ester dietylowy).

Etap monoacylowania winianu decyduje o wydajności całego procesu, bowiem ostatnia reakcja w tej trój etapowej syntezie, hydrogenoliza otrzymanego monoacylodiestru, przebiega praktycznie ilościowo.¹⁶²



i: BnOH/TsOH;^{147,161,162}

ii: BnBr/DBU/DMF;¹⁶⁷

iii: RCOCl/Et₃N/DMAP; R = 2,6-(MeO)₂C₆H₃¹⁶²

iv: RCOOH/DCC/DMAP; R = 2,6-(MeO)₂C₆H₃,¹⁶⁷ 2,6-(*i*-PrO)₂C₆H₃,¹⁶⁷ Ph^{147,167}

v: RCOOH, (CF₃CO)₂O; R = 2,6-(MeO)₂C₆H₃¹⁶¹, 2,6-(*i*-PrO)₂C₆H₃^{163,171}

vi: H₂/Pd/C.^{147,162,167}

Schemat 2.3

Opisano wydajne monoacylowanie winianu dibenzylu chlorkiem 2,6-dimetoksybenzoilu w chlorku metylenu, w obecności 1,5 mola trietyloaminy oraz katalitycznej ilości (2%_{mol}) DMAP (sch. 2.3, *metoda iii*).¹⁶² Po hydrogenolizie otrzymano kwas **2p** z sumaryczną wydajnością 75%.

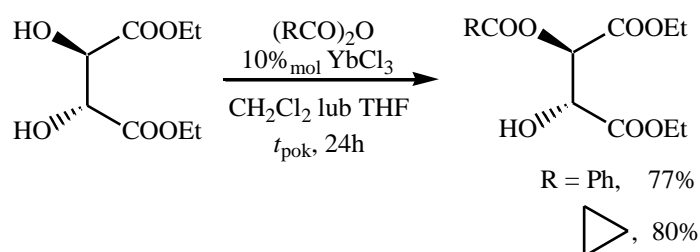
Częściej jako donor acylu stosowano jednak odpowiedni kwas karboksylowy w obecności dodatkowych środków aktywujących takich jak np. bezwodnik trifluorooctowy (sch. 2.3, *metoda iv*)^{161,163,207} lub DCC/DMAP (sch. 2.3, *metoda v*).^{147,167}

Na przykład Buschhaus i współpr.¹⁴⁷ opisali monoacylowanie winianu dibenzylu w multigramowej skali kwasem benzoesowym wobec DCC i hydroksybenzotriazolu (HOBt), oraz katalitycznego dodatku (3,3%_{mol}) DMAP. HOBt służył w dalszej fazie procesu, do kondensacji wolnej grupy karboksylowej z aminą, wydaje się jednak, że w reakcji acylowania winianu był zbędny. Dodatkowo, handlowy odczynnik stosuje się w postaci hydratu, co

prawdopodobnie negatywnie wpłynęło na przeprowadzaną estryfikację. Wydajność monoacylowania była dość niska (38% dla *O*-benzoilo-L-winianu dibenyłu, 31% dla pochodnej D), w porównaniu do uzyskanej przez Sato i współprac., bez HOBt, (70%).¹⁶⁷

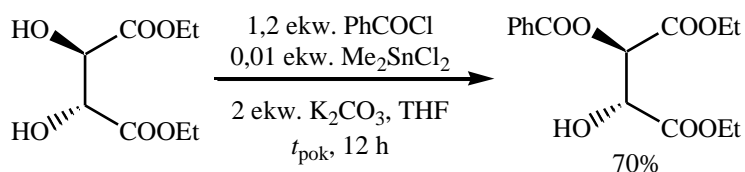
Chociaż zabezpieczenie grup karboksylowych kwasu winowego zmniejsza liczbę możliwych reakcji ubocznych, selektywne monoacylowanie tak powstałego diolu nadal pozostaje zadaniem trudnym.^{207,208}

Clarke i współprac.²⁰⁹ szeroko badali monoacylowanie symetrycznych 1,2-diolu katalizowane solami lantanowców(III). Opisali selektywne otrzymywanie monobenzoilowej oraz monocyklopropionowej pochodnej winianu dietylu (77 i 80%) wykorzystując jako donory acylu odpowiednie bezwodniki kwasów karboksylowych oraz stosując jako katalizator chlorek iterbu(III) w ilości 10%_{mol} (sch. 2.4).²⁰⁸



Schemat 2.4

Iwasaki i współprac.²⁰⁷ opracowali chemo- i stereoselektywną metodę monobenzoilowania 1,2-diolu chlorkiem benzoilu z wykorzystaniem katalizatora cynowego, Me_2SnCl_2 . Zauważyli zdecydowanie niższą wydajność otrzymywania monopochodnej winianu dietylu (70%), w porównaniu do wydajności uzyskiwanej dla innych badanych dioli (>90%) (sch. 2.5).²¹⁰



Schemat 2.5

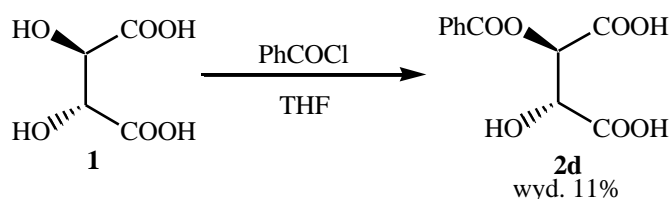
Użycie tlenku dibutylocyny, $n\text{-Bu}_2\text{SnO}$ przedstawił Morcuende ze współprac.,²¹¹ uzyskując bardzo wysokie wydajności monobenzoilowania winianów metylu i etylu chlorkiem benzoilu w piecu mikrofalowym (odpowiednio 81 i 98%). Podane wartości nie dotyczą jednak związków wydzielonych, lecz określają ich zawartość w mieszaninie reakcyjnej.

2.4. BEZPOŚREDNIE ACYLOWANIE KWASU WINOWEGO (*Metoda D*)

Znaleziono trzy doniesienia o otrzymywaniu kwasów *O*-acylowinowych w bezpośrednim monoacylowaniu niezabezpieczonego kwasu winowego, przy czym sposób opisany w węgierskim patencie²¹² polegający na ogrzewaniu kwasu winowego z 1 molem chlorku benzoilu w toluenie w obecności AlCl_3 budzi wątpliwości.

Dwie kolejne informacje nie są powszechnie znane, mimo że są to doniesienia z lat 70 XXw.^{199,213} Pochodzą z *Agr. Biol. Chem.*, czasopisma, które jest abstraktowane przez bazy chemiczne od roku 1990. Zostały odnalezione już na końcowym etapie prac własnych i niespodziewanie okazało się, że patent węgierski nie jest jedynym opisem bezpośredniego monoacylowania kwasu winowego.

Interesujący jest artykuł Yoshihary i Sakamury,²¹³ którzy po pierwsze wydzielili kwas *O*-benzoilo-*mezo*-winowy (*mezo*-**2d**) z lucerny (*Medicago sativa*), a także otrzymali ten związek oraz jego pochodną L bezpośrednio z kwasu winowego w reakcji z chlorkiem benzoilu wytworzonym *in situ* z kwasu benzoowego pod wpływem SOCl_2 (sch. 2.6). Wydajność syntezy nie była wysoka (ok. 11%), a czysty kwas **2d** wydzielono stosując chromatografię kolumnową.



Schemat 2.6

Kwasy *mezo*- i L- *O*-*p*-kumaroilowinowe (**2f**) otrzymano bezpośrednio z kwasu winowego, ale w ilościach śladowych (4%), w zasadzie tylko w celu potwierdzenia struktury związków wyizolowanych wcześniej z liści szpinaku. Acylowano kwas winowy prawie dwoma molami chlorku *p*-kumaroilu w suchej pirydynie w temp. 0 °C przez 1 h, a nadmiar chlorku zobojętniono 8% roztworem amoniaku. Kwas *mezo*-**2f** wydzielono w postaci soli baru, a po zakwaszeniu surowy związek oczyszczano na kolumnie Sephadex LH-20 ostatecznie rekrytalizując go z wody.¹⁹⁹ Metoda ta nie ma raczej zastosowania preparatywnego.

2.5. NATURALNE KWASY *O*-ACYLOWINOWE (*Metoda E*)

Pierwsze doniesienia o kwasach *O*-acylowinowych pochodzenia roślinnego sięgają lat 70 ubiegłego wieku.^{199,213–215} W ciągu ostatniej dekady, kiedy wzrosło znaczenie

pozyskiwania substancji aktywnych biologicznie ze źródeł naturalnych, zwiększyła się również znacząco liczba informacji o występowaniu, identyfikowaniu oraz oznaczaniu tych pochodnych.

Do najbardziej znanych naturalnych kwasów *O*-acylowinowych należą, zaliczane do nieflawonoidowych polifenoli, estry kwasu hydroksycynamonowego (ang. *hydroxycinnamates* (HCAs)).

Kwas (*E*)-*O*-kawoilo-*L*-winowy (**2g**) (ang. *caftaric acid*) obecny jest w znaczących ilościach w miąższu winogron, sokach i winie,^{201–203,214} w liściach cykorii,²⁰⁴ trawach morskich,^{9,200} a jako produkt handlowy dostępny jest w postaci ekstraktu z korzenia jeżówki (*Echinacea purpurea*).^{206,216}

Kwasy (*Z*)- i (*E*)-*O*-kumaroilowinowy (ang. *p-coutaric acid*) (**2f**) występują przede wszystkim w owocach winogron,^{202,203} ale także w szpinaku¹⁹⁹ czy pachnotce.²¹⁷

Wydaje się, że najrzadziej występującym z tej grupy pochodnych kwasu cynamonowego jest kwas *O*-feruloilowinowy (ang. *fertaric acid*) (**2h**), w którym jedną grupę hydroksylową w pierścieniu fenolowym zastępuje grupa metoksy.^{202,203}

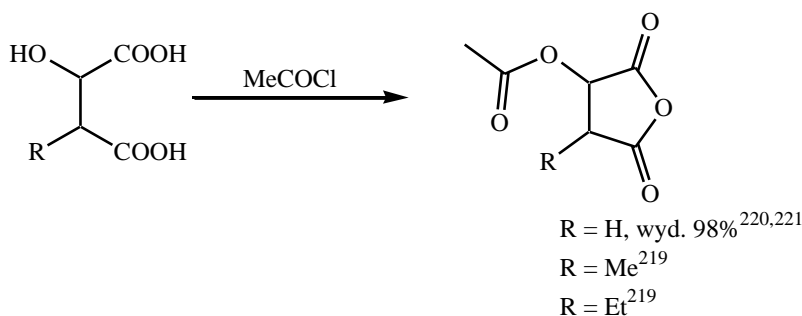
Wiele publikacji poświęcono badaniom estrów hydroksycynamonowych kwasów winowych (HCAs) obecnych w soku z białych winogron, gdzie stanowią aż 80% wszystkich polifenoli. Zawartość kwasów *O*-acylowinowych (**2**) w soku zależy od pochodzenia owoców była różna i wynosiła: dla **2g** od 16 do 299 mg/L; dla *cis*- i *trans*- **2f** 18–44 mg/L; i zdecydowanie w mniejszych ilościach dla **2h** 1,2–15,9 mg/L.²²⁷

2.6. RÓŻNE ASPEKTY ACYLOWANIA

Ze względu na to, że dane o otrzymywaniu kwasów *O*-acylowinowych, a zwłaszcza selektywnym acylowaniu niezabezpieczonego kwasu winowego, są dość skąpe, prowadząc badania literaturowe poszukiwałam informacji o acylowaniu polihydroksykwasów oraz hydroksykwasów, a także polioli.

Przeanalizowałam doniesienia literaturowe dotyczące najbliższych analogów kwasu winowego – kwasu jabłkowego i jego pochodnych, zwracając szczególnie uwagę na możliwość wydajnego acylowania grupy hydroksylowej bez zamykania pierścienia bezwodnika. Niestety nie znalazłam takich publikacji. W reakcjach kwasu jabłkowego, kwasów 2-metylo- oraz 2-etylo-3-hydroksybursztynowych z chlorkiem acetylu prawie ilościowo (94–98%) otrzymano odpowiednie *O*-acetylowane bezwodniki (sch. 2.7).^{219–221}

PRZEGLĄD LITERATURY
Kwasy *O*-acylowinowe

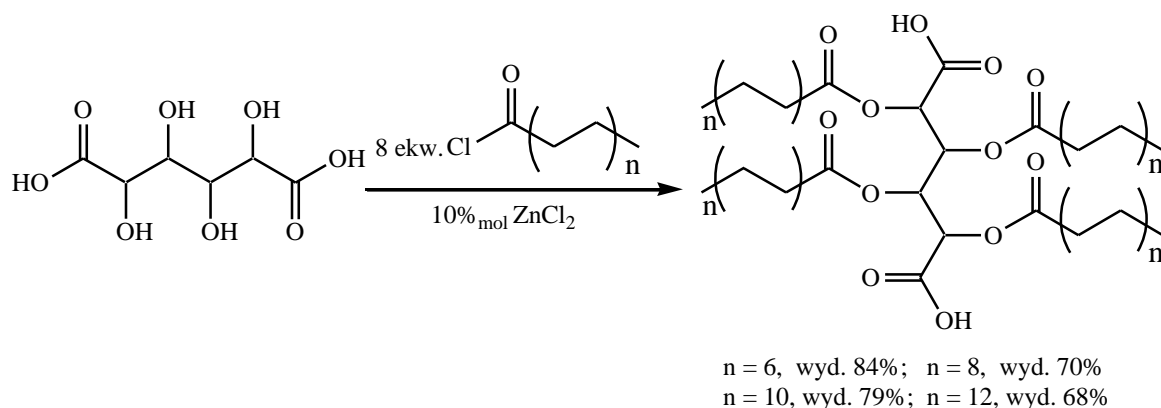


Schemat 2.7

Gdy możliwe jest utworzenie pięcioczłonowego pierścienia bezwodnika, cyklizacja w obecności chlorku acylu, lub bezwodnika acylowego²²² jest preferowana i produktem jest odpowiedni bezwodnik, przy czym obecne w wyjściowym kwasie grupy hydroksylowe ulegają także acylowaniu.

Natomiast w przypadku gdy utworzenie cyklicznego bezwodnika nie jest możliwe (np. w przypadku kwasów dikarboksylowych o dłuższym łańcuchu węglowym²²³ bądź gdy jako substrat stosuje się hydroksykwas monokarboksyłowy),²²¹ można acylować grupy hydroksylowe z dobrą wydajnością, a produktem jest odpowiedni *O*-acylowany hydroksykwas.

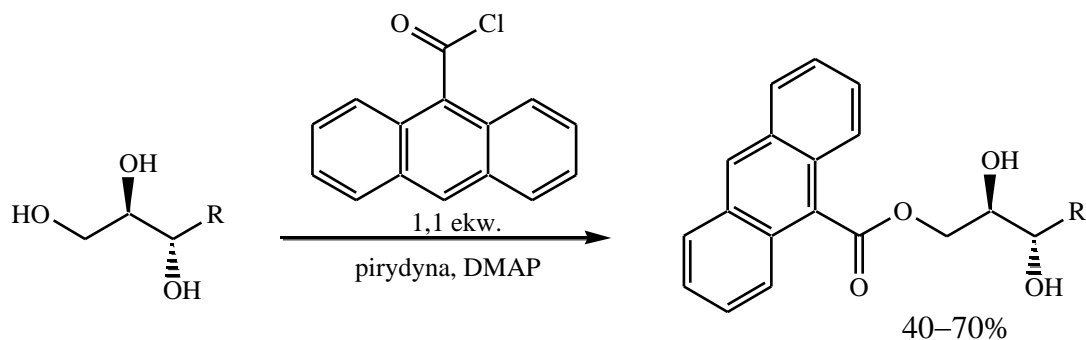
Tian i współpracownicy²²³ przedstawili procedurę wyczerpującego acylowania kwasu galaktarowego chlorkami m.in. chlorkiem lauroilu bez rozpuszczalnika wobec chlorku cynku jako katalizatora (sch. 2.8). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temp. 90 °C przez 10–12 h. Tetraacylowe pochodne otrzymano z wydajnością 68–84% w zależności od użytego chlorku acylu.



Schemat 2.8

W rozdziale 2.3 omówiłam specyficzne reakcje acylowania, w których kwas winowy (**1**) z zabezpieczonymi grupami karboksylowymi można było traktować jak przykładowy symetryczny 1,2-diol. Poszukiwałam również metod selektywnego acylowania jednej z grup hydroksylowych polioli.

Wiesler i Nakanishi,^{225,226} którzy prowadzili badania nad oznaczaniem centrów stereogenicznych w acyklicznych polioliach, opisali selektywne acylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej chlorkiem 9-antroilu (sch. 2.9). W reakcji prowadzonej w pirydynie jako rozpuszczalniku, w obecności katalitycznej ilości DMAP, odpowiednie monoantroilowe triole, tetrole oraz pentole, pochodne cukrów, otrzymano z wydajnością 40–60%.



Schemat 2.9

Natomiast, monoacylowanie cukrów, również związków wielohydroksylowych, prowadzi się głównie stosując biotransformacje.

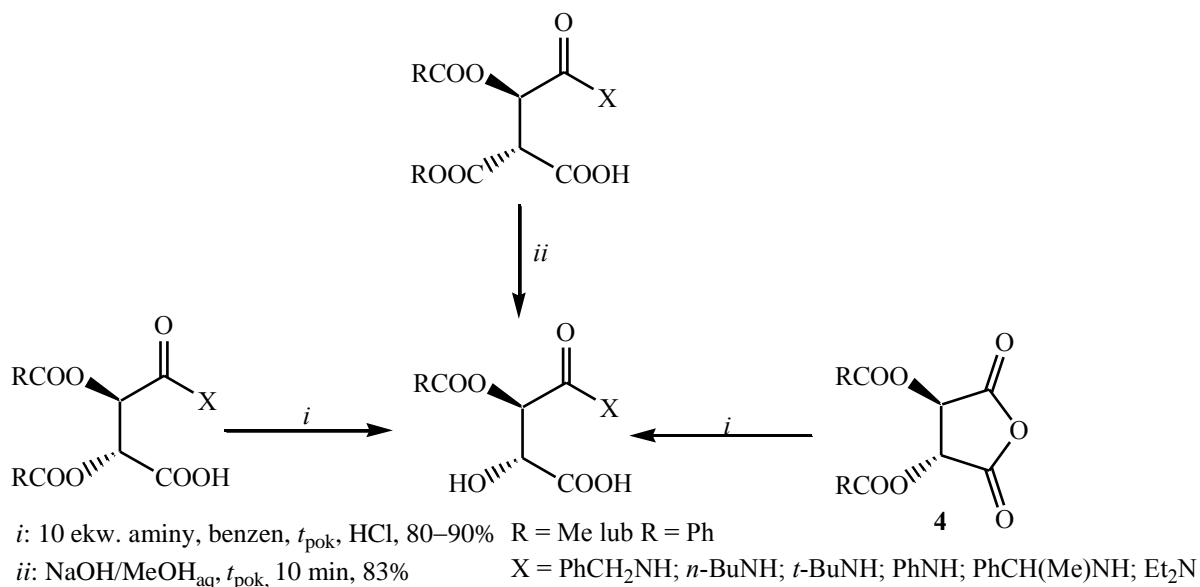
3. INNE POCHODNE *O*-ACYLOWINOWE

Monoamidy i monoestry monoacylowinowe należą do tzw. całkowicie zróżnicowanych pochodnych kwasu winowego (ang. *totally differentiated tartaric acid*), w których szkielet kwasu winowego podstawiony jest czterema różnymi podstawnikami/grupami funkcyjnymi. Związki tego typu nie są dobrze opisane, w literaturze znaleźć można tylko kilka takich pochodnych. Monoamidy *O*-acylowinowe scharakteryzowano w dwóch artykułach Bella^{197,228} przy czym autor błędnie określił strukturę otrzymanych związków. Dwa monoestry *O*-acylowinowe zidentyfikowano w winie *Riesling*.²³⁰

3.1. MONOAMIDY KWASU *O*-ACYLOWINOWEGO

Bell¹⁹⁷ opisał otrzymywanie kilku monoamidów *O*-acylowinowych w reakcji aminolizy bezwodnika diacylowinowego bądź amidu diacylowinowego (sch. 3.1, metoda i), w której dochodziło do uwolnienia jednej grupy hydroksylowej z zabezpieczenia acylowego. Choć wydajność procesu była wysoka, niewątpliwymi wadami metody było użycie bardzo dużej ilości aminy oraz benzenu jako rozpuszczalnika. Alternatywnie jedną grupę acylową usuwano stosując bardzo krótką metanolizę zasadową (sch. 3.1, metoda ii).²²⁸

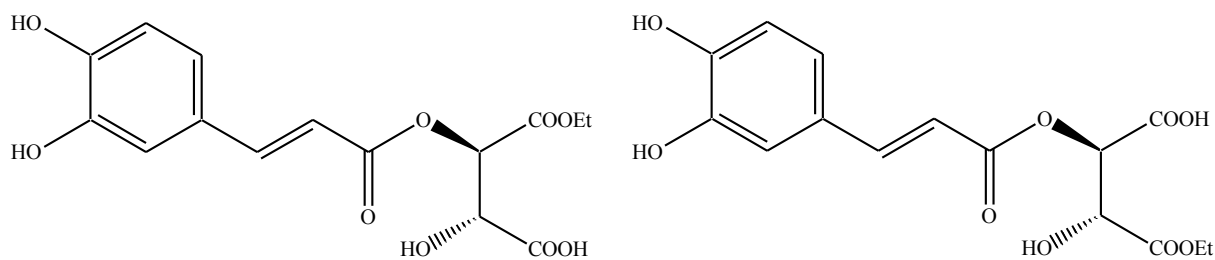
W charakterystyce otrzymanych związków zabrakło badań potwierdzających zaproponowaną strukturę monoamidów, co doprowadziło do błędnego określenia ich budowy.



Schemat 3.1

3.2. MONOESTRY KWASU *O*-ACYLOWINOWEGO

Baderschneider i Winterhalter²³⁰ opisali występowanie w winie *Riesling* dwóch monoestrów *O*-acylowinowych, pochodnych kwasu cynamonowego (rys. 3.1). Ponieważ w winie powszechnie występuje kwas *O*-kawoilowinowy (**2g**) wydaje się, że związki te są prawdopodobnie produktami estyfikacji tego kwasu pod wpływem etanolu.



Rysunek 3.1.

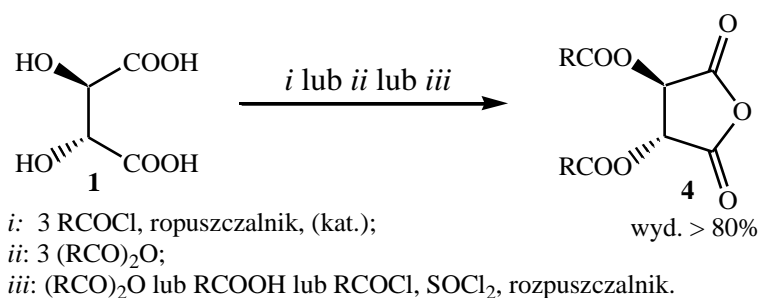
4. BEZWODNIKI WINOWE I INNYCH KWASÓW DIKARBOKSYLOWYCH

Bezwodniki diacylowinowe

Ponieważ jednym z wątków mojej pracy była weryfikacja hipotezy o istnieniu wewnątrzcząsteczkowych bezwodników: monoacylowinowego (**5**) i winowego (**6**),

poszukiwałam w literaturze danych dotyczących tych związków, jak również metod otrzymywania innych cyklicznych bezwodników kwasów dikarboksylowych.

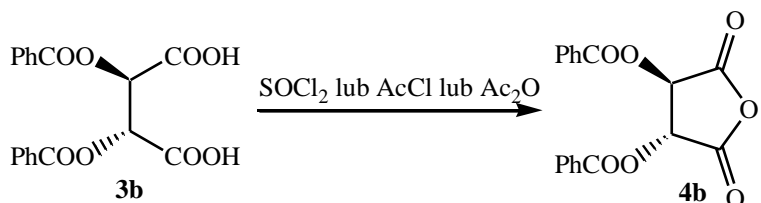
Bardzo dobrze znane i często wykorzystywane są bezwodniki *O,O'*-diacylowinowe (**4**). W artykule przeglądowym zebraliśmy ponad dwadzieścia bezwodników **4** z różnymi podstawnikami acylowymi wraz z metodami ich otrzymywania.¹²⁸ Głównym sposobem ich syntezy jest wyczerpujące acylowanie kwasu winowego (**1**) połączone z dehydratacją w obecności odpowiedniego chlorku acylu^{231–234} (sch. 4.1, *metoda i*) bądź bezwodnika octowego^{222,235,236} lub trihalooctowego,²³⁷ w przypadku otrzymywania bezwodników odpowiednio diacetylo- (**4a**) oraz **4f,4g** (sch. 4.1, *metoda ii*).



Schemat 4.1

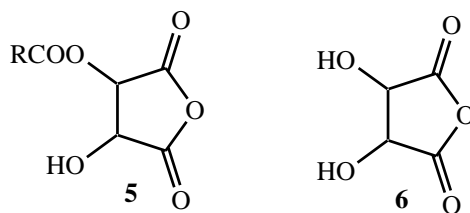
Stosowano również metodę, w której oprócz czynnika acylującego wykorzystuje się dodatkowo chlorek tionylu (ewentualnie pentachlorek lub trichlorek fosforu), pod wpływem którego tworzący się ubocznie w reakcji acylowania kwas karboksylowy przekształca się w odpowiedni chlorek kwasowy. Bierze on dalej udział we właściwej reakcji acylowania-dehydratacji prowadzącej do powstawania bezwodnika diacylowinowego (**3**), przez co zmniejsza się zużycie czynnika acylującego (sch. 4.1, *metoda iii*).²³⁸

Alternatywnie, bezwodniki diacylowinowe (**4**) można otrzymać bezpośrednio w wyniku odwodnienia odpowiedniego kwasu diacylowinowego (**3**), za pomocą takich czynników, jak: chlorek tionylu (w THF),^{239,240} chlorek acetylu (w benzenie)²²⁸ czy bezwodnik octowy¹⁰⁰ (sch. 4.2). Metoda ta znalazła zastosowanie tylko do otrzymywania bezwodnika dibenzoilowego (**4b**), z uwagi na łatwą dostępność i niską cenę kwasu wyjściowego kwasu **3b**.



Schemat 4.2

W przeciwieństwie do dobrze opisanych bezwodników diacylowych odpowiedników, istnienie bezwodników monoacylowinowego (**5**) oraz winowego z wolnymi grupami hydroksylowymi (**6**) nie jest oczywiste (rys. 4.1).



Rysunek 4.1. Bezwodniki monoacylowinowy (**5**) oraz winowy (**6**)

Bezwodnik monoacylowinowy

Opis syntezy bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, R=Ph, BBW) można znaleźć w węgierskim patencie,²¹² ale zarówno sposób otrzymania związku polegający na bezpośredniej reakcji kwasu winowego (**1**) z chorkiem benzoilu (KW/CB, 1:1), w obecności AlCl₃ w toluenie, jak i jego identyfikacja, budzą wątpliwości. Wobec braku przekonujących dowodów (widma spektroskopowe, analiza elementarna) uznałam, że istnienie tego związku nie było wystarczająco potwierdzone.

Bezwodnik winowy

Podobnie nie wydzielono i nie scharakteryzowano wewnątrzcząsteczkowego bezwodnika winowego (**6**), choć w kilku publikacjach wzmiankowano o jego powstawaniu, jako reaktywnego produktu przejściowego.^{237,241,242} Brakuje charakterystyki związku oraz danych pozwalających na weryfikację jego rzeczywistej obecności.

Higuchi ze współpr.²⁴¹ podjęli próbę otrzymania **6** w warunkach syntezy bezwodnika jabłkowego, tj. działając na winian disrebra chlorkiem tionylu. Produktu reakcji nie wydzielili, a o obecności bezwodnika winowego świadczyło powstawanie odpowiedniego amidu w reakcji z aniliną (46%). Określono szybkość hydrolizy otrzymanego związku, która była dwukrotnie większa od tej dla bezwodnika jabłkowego.

Peynaud²⁴³ postulował powstawanie bezwodnika winowego, jednak głębsza analiza artykułu pozwala na stwierdzenie, że otrzymał on związek o charakterze laktydu, który omyłkowo nazwał *bezwodnikiem*.

Opisano próbę syntezy monoamidów winowych poprzez bezwodnik winowy (**6**), który zamierzano otrzymać działając na kwas **1** bezwodnikiem trifluorooctowym. Choć na schemacie reakcji podano wzór bezwodnika **6**, prawdopodobnie nie powstawał on nawet

przejściowo, co potwierdzały zidentyfikowane przez autorów produkty reakcji z właściwą aminą, odpowiednie diamidy kwasu trifluoroacetylowinowego.¹⁴⁹

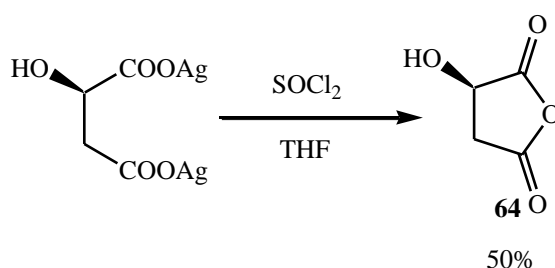
Mishra ze współpracownikami²⁴⁴ badając reakcję utleniania *cis*-olefin nadmanganianem cetylotrietyloamoniowym (CTAP), opisali otrzymywanie bezwodnika **6**, w reakcji *cis*-hydroksylacji podwójnego wiązania bezwodnika maleinowego w 30 °C w chloroformie. Autorzy potwierdzili obecność charakterystycznego dla dioli piku przy 3356 cm⁻¹ (IR). W artykule zabrakło jednak wydzielenia produktu oraz potwierdzenia struktury otrzymanego związku.

Podsumowując przedstawione doniesienia ostatecznie uznałam, że występowanie bezwodnika winowego (**6**) z wolnymi grupami hydroksylowymi, podobnie jak bezwodnika monoacetylowinowego (**5**) nie jest do tej pory potwierdzone.

Inne bezwodniki kwasów dikarboksylowych

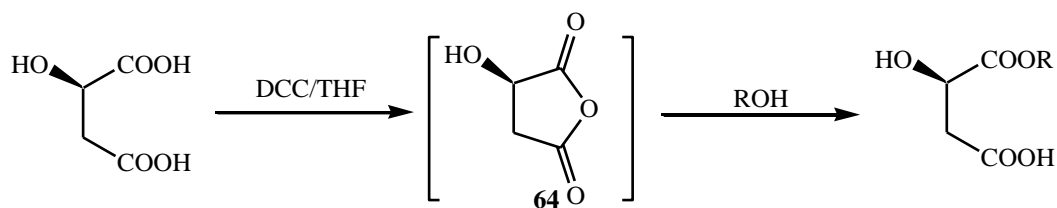
Ponieważ znane są bezwodniki kwasu jabłkowego (**64**) oraz bursztynowego (**65**), kwasów najbardziej zbliżonych strukturalnie do kwasu **1**, poszukiwałam informacji o sposobach ich syntezy, pomocnych w próbach otrzymania bezwodników **5** i **6**.

Pierwsze doniesienie o bezwodniku jabłkowym (**64**) pochodzi z 1913 roku, a reakcja wymaga otrzymania wstępnie jabłczanu disrebra.²⁴⁵ Erickson²⁴⁶ również otrzymał **64** z soli jabłczanu, poprzez jej dehydratację za pomocą chlorku tionylu w THF (sch. 4.3). Jest to jednak metoda trudna, a ponadto, ze względu na stosowaną sól srebra dość kosztowna. Otrzymany bezwodnik topił się w temperaturze 75–76 °C, był bardzo reaktywny i błyskawicznie hydrolizował do kwasu jabłkowego.



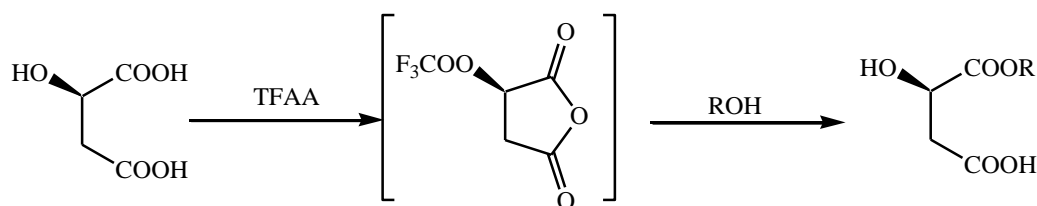
Schemat 4.3

Miller i współpracownicy²⁴⁷ otrzymali bezwodnik jabłkowy (**64**) bezpośrednio z kwasu jabłkowego wobec DCC, ale produktu nie wydzielano, gdyż po odfiltrowaniu powstałego ubocznie mocznika (DCU) wytworzony *in situ* bezwodnik **64** poddawano reakcji z alkoholem (sch. 4.4).



Schemat 4.4

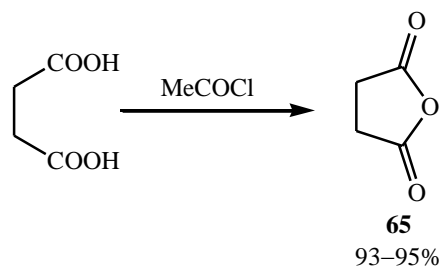
Ponieważ zaobserwowano powstawanie pewnej ilości produktu o charakterze polimeru, zdecydowano prowadzić reakcję z alkoholem stosując bezwodnik jabłkowy (**64**) otrzymany inną metodą, z udziałem bezwodnika trifluorooctowego (sch. 4.5). W efekcie grupa hydroksylowa bezwodnika **64** ulegała acylowaniu i nie obserwowano produktów ubocznych.



Schemat 4.5

Wobec trudności w syntezie, większych kosztów oraz, jak pokazuje powyższy przykład, możliwych wad stosowania związku z wolną grupą hydroksylową, w większości syntez nie stosowano bezwodnika jabłkowego (**64**), ale jego pochodne acylowe: trifluoroacetylowe i acetylowe. Otrzymywano je działając na kwas jabłkowy czynnikami acylującymi, takimi jak bezwodnik trifluorooctowy,^{237,247–249} bezwodnik octowy²²¹ czy chlorek acetylu,^{219–221} które oprócz dehydratacji-cyklizacji powodują *O*-acylowanie (sch. 2.7).

Do otrzymywania bezwodnika bursztynowego (**65**) wygodnie jest używać chlorek acetylu (sch. 4.6). Obok bezwodnika **65** w procesie powstają kwasy octowe i solny, ale po odfiltrowaniu otrzymuje się produkt z bardzo dobrą wydajnością 93–95%.²²⁴



Schemat 4.6

Podsumowując, otrzymywanie pięcioczłonowych bezwodników z wolnymi grupami hydroksylowymi nie jest łatwe. W przypadku bezwodnika jabłkowego (**64**) związek taki został wydzielony i scharakteryzowany, ale był bardzo reaktywny i szybko hydrolizował. Trudności związane są zarówno z małą stabilnością takich pochodnych, jak i stosowanymi

metodami syntezy, ponieważ na przykład, większość stosowanych czynników odwadniając powoduje jednocześnie *O*-acylowanie.

5. PODSUMOWANIE PRZEGLĄDU LITERATURY

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literaturowego można śmiało powiedzieć, że liczba i różnorodność opisanych pochodnych kwasu winowego (**1**) oraz ich zastosowań jest ogromna.

Z przeglądu literaturowego wynika również, że kwasy *O*-acylowinowe (**2**) nie są wykorzystywane tak powszechnie jak ich odpowiedniki diacylowe. Wydaje się, że jednym z powodów dużo mniejszego zainteresowania tymi związkami w porównaniu z ich diacylowymi analogami (**3,4**) jest trudność otrzymywania i to, że nie są one produktami handlowymi.

Jedną z mniej licznych grup w zbiorze pochodnych kwasu **1** stanowią związki posiadające wszystkie podstawniki zróżnicowane (ang. *totally differentiated tartaric acid*) monoamidy i monoestry *O*-acylowinowe.

W literaturze brak jest potwierdzonych informacji o występowaniu bezwodników kwasu monoacylowinowego (**5**) oraz winowego z wolnymi grupami (**6**) OH.

Mimo wielu zastosowań i stosowanych pochodnych kwasu winowego wyraźnie widać, że w jego bliskim sąsiedztwie są obszary, które wymagają zbadania. Dlatego w swojej pracy podjęłam próbę otrzymania kwasów *O*-acylowinowych (**2**) oraz ich monopochodnych estrów i amidów. Zainteresowała mnie również możliwość potwierdzenia istnienia, innych niż powszechnie znane, bezwodników kwasu winowego.

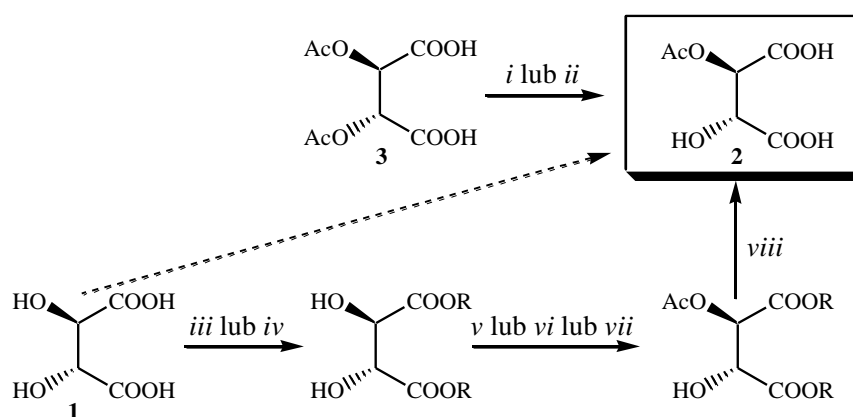
PRACE WŁASNE

6. OTRZYMYWANIE KWASÓW *O*-ACYLOWINOWYCH

Kierując się wnioskami z przeglądu literaturowego, zajęłam się opracowaniem metody otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych (**2**), charakteryzującej się zastosowaniem tanich dostępnych surowców oraz prostotą planowanego procesu, mając na uwadze ewentualne powiększanie skali. Głównym celem badań było opracowanie procedury otrzymywania kwasów **2** na przykładzie kwasu monobenzoilowinowego (**2d**, KBW). Wybrałam pochodną benzoilową ze względu na dostępną analizę HPLC „przez amidy” umożliwiającą ilościowe oznaczanie składników mieszanin reakcyjnych (rozdz. 8.3) oraz z uwagi na fakt, że wyczerpujące benzoilowanie kwasu winowego (trzema molami chlorku benzoilu (CB)) było dobrze zbadane w LPT.^{129,229}

6.1. BADANIA WSTĘPNE

Kryterium wyboru metody stanowiły: prostota syntezy, łatwość powiększania skali oraz ekonomika procesu. Zasadniczym celem było również, aby opracowana dla kwasu **2d** (KBW) procedura miała uniwersalny charakter i mogła służyć do otrzymywania różnych kwasów *O*-acylowinowych (**2**). Odtworzenie metod literaturowych (sch. 6.1) oraz sprawdzenie możliwości otrzymywania kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW) były również przedmiotem prac dyplomowych.^{229,250}



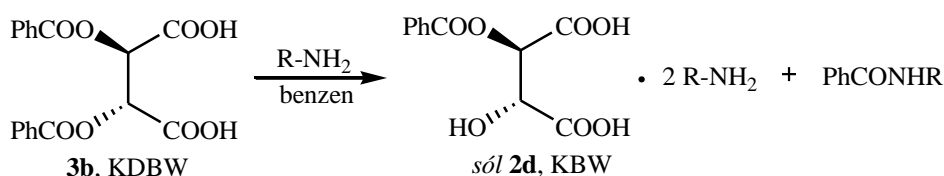
i: BnNH₂, benzen; *ii*: H₂O; *iii*: ROH/TsOH; *iv*: RBr/DBU; *v*: AcCl/Et₃N/DMAP; *vi*: AcOH/DCC/DMAP; *vii*: Ac₂O/TFAA, *viii*: H₂/Pd/C.

Schemat 6.1

Częściowe odacylowanie kwasu *O,O'*-diacylowinowego (aminoliza lub hydroliza)

Koncepcja syntezy kwasów *O*-acylowinowych (**2**) na drodze częściowego odacylowania (rozdz. 2, metoda A i B) (sch. 6.1, *i* lub *ii*) wymaga otrzymania wstępnie kwasu diacylowinowego (**3**), a więc przeprowadzenia dodatkowych reakcji i zużycia większej ilości acylu, co w efekcie znacząco podnosi koszty. W przypadku gdy wyjściowy kwas jest dostępny (np. można go odzyskać z odpadowych ługów macierzystych po rozdziale racematu bądź jak w LPT, gdzie kwas *O,O'*-dibenzoilo-L-winowy (**3b**, KDBW) jest produkowany na dużą skalę), warto rozważyć możliwość jego wykorzystania do otrzymania monopochodnej na drodze częściowego odacylowania. Zbadano odacylowanie kwasu dibenzoilowinowego (**3b**) dwiema metodami: częściowej aminolizy (rozdz. 2, metoda B) oraz częściowej hydrolizy (rozdz. 2, metoda A) (sch. 6.1, *i* lub *ii*).

Aminoliza kwasu **3b** (KDBW) wymaga użycia dużego nadmiaru aminy oraz rozpuszczalnika klasy 1 – benzenu. Wysoka wydajność reakcji podana przez Bella¹⁹⁷ (88%) dotyczy surowej soli dibenzyloamoniowej kwasu *O*-benzoilowinowego, której oczyszczenie wymaga dodatkowo wielokrotnych rekrystalizacji. Metoda ta nie jest więc tak selektywna jak początkowo sądzono.



Schemat 6.2

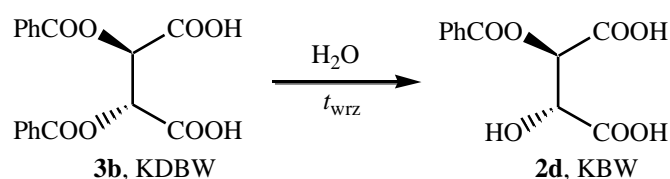
Podjęto próbę otrzymania kwasu monobenzoilowinowego (**2d**, KBW) (tab. 6.1) modyfikując warunki opisane przez Bella (10-krotny nadmiar benzyloaminy, benzen, 0 °C, 24 h) (sch. 6.2). Niestety po zmniejszeniu ilości używanej benzyloaminy reakcja praktycznie nie biegła. Z kolei po podwyższeniu temperatury reakcji do 75 °C zaobserwowano już obecność kwasu winowego (**1**, KW), co świadczy o przebiegu aminolizy drugiej grupy benzoilowej. Próba aminolizy KDBW pod wpływem amoniaku jako silniejszej zasady również nie powiodła się. Otrzymano mieszaninę substratu i produktów, z której wydzielenie kwasu **2d** (KBW) było bardzo trudne. Ostatecznie odrzuciłam koncepcję otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych (**2**) na drodze aminolizy kwasów *O,O'*-diacylowinowych (**3**).

Tabela 6.1. Aminoliza kwasu *O,O'*-dibenzoilowinowego (**3d**, KDBW)

Nr	Amina R-NH ₂	Amina (mol)	Temp. reakcji (°C)	Czas reakcji (h)	Produkt główny
1	BnNH ₂	10	75	6	KW
2	BnNH ₂	5	75	12	KDBW / KBW / KW
3	BnNH ₂	3	<i>t</i> _{pok} (35) ^a	7 (7) ^a	KDBW
4	NH ₃	5	<i>t</i> _{pok}	168	KDBW / KBW / KW / KB

^a Temperatura reakcji podwyższona, czas reakcji przedłużony.

Wydajność częściowej hydrolizy kwasu dibenzoilowinowego (**3b**, KDBW) do kwasu **2d** (KBW) (rozdz. 2, metoda B) (sch. 6.1, *ii*) podana przez Langebecka¹⁹⁴ (45%) budzi wątpliwości, gdyż w wyniku odtworzenia oryginalnego przepisu uzyskano zdecydowanie gorszy wynik (ok. 10%) (sch. 6.3).



Schemat 6.3

Podjęto próby poprawy selektywności hydrolizy, badając wpływ rodzaju katalizatora (H₂SO₄, NaOH) oraz zastosowania, oprócz wody, różnych układów rozpuszczalników (alkohol izoamyłowy, MeCN, MeCN+toluen, propionitryl, dioksan). W efekcie badań powstała technologia czterostopniowej hydrolizy kwasu dibenzoilowinowego (**3b**, KDBW) bez katalizatora, którą opatentowano.²⁵¹ Wysoki stopień konwersji KDBW (70%) oraz selektywność hydrolizy tylko jednej grupy benzoilowej uzyskano poprzez usuwanie ze środowiska reakcji powstającego produktu, kwasu monobenzoilowinowego (**2d**, KBW). Określono warunki procesu: hydroliza KDBW (**3b**) w 97 °C przez 4,5 h, woda/KDBW 6:1 (g/g), temperatura filtracji wodnych roztworów 12°C (maksymalna zawartość KBW przy minimalnej KDBW), zateżnianie przesączu 55–60 °C/70–20 hPa (uniknięcie hydrolizy KBW do KW), rekrytalizacja KBW z MeCN 80–10 °C.

Opracowaną metodą otrzymano kwas *O*-benzoilo-L-winowy (**2d**, KBW) z wydajnością ok 50%. Procedura jest dość pracochłonna i niestety nie jest uniwersalna. Może być stosowana w przypadku, gdy pochodna diacylowinowa jest łatwo dostępna (zastosowano ją także do otrzymywania kwasu *O*-anizoilo-D-winowego z kwasu *O,O'*-dianizoilo-D-winowego).²⁵¹ Jej dużą zaletą jest prostota i ekologiczność procesu.

Monoacylowanie estrów kwasu winowego

Powtórzono najczęściej stosowaną w literaturze procedurę otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych (**2**) (rozdz. 2, metoda C) wymagającą zabezpieczenia grup karboksylowych kwasu winowego (przez estry benzytowe; sch. 6.1, *iii*, R=PhCH₂, wyd. 77%), właściwego acylowania (sch. 6.1, *v*, Ac=PhCOO, wyd. 60–70%) oraz w końcowym etapie zdjęcia założonego zabezpieczenia (sch. 6.1, *viii*, wyd. 77%). Wydajność tego trzyetapowego procesu dla pochodnej benzoilowej wynosiła od 36 do 42%.

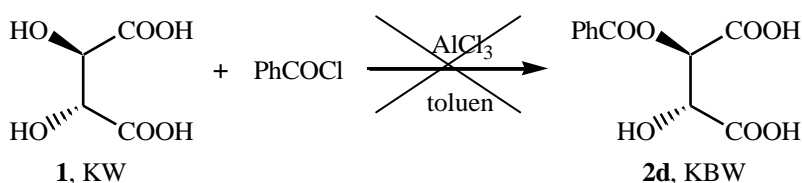
Ponieważ otrzymana wydajność **2d** (KBW) nie była tak wysoka jak oczekiwałam, a także ze względu na wieloetapowość procesu, konieczność użycia aminy i katalizatora oraz bardzo żmudne oczyszczanie zabezpieczonej monopochodnej od innych produktów acylowania za pomocą chromatografii kolumnowej, uznałam, że metoda ta nie nadaje się do powiększenia skali. Procedura ta może być stosowana, gdy potrzebna jest niewielka ilość kwasu monoacylowinowego (**2**).²⁵⁰

Ostatecznie zdecydowałam się zbadać szczegółowo bezpośrednio monobenzoilowanie kwasu winowego (**1**) (rozdz. 2, metoda D), mając na celu opracowanie uniwersalnej procedury otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych (**2**).

6.2. BEZPOŚREDNIE MONOBENZOILOWANIE KWASU WINOWEGO

Zainteresowanie monoacylowaniem niezabezpieczonego kwasu winowego (**1**) miało oprócz celu praktycznego również cel teoretyczny. W literaturze bardzo mało jest informacji o selektywnym acylowaniu polihydroksykwasów (rozdz. 2.6). Uważam, że jedną z przyczyn mogą być trudności z analizowaniem takich skomplikowanych, bogatych w bardzo podobne polarne reagenty układów reakcyjnych (patrz rozdz. 8.3).

Sprawdzono opisany w węgierskim patencie²¹² sposób benzoilowania ogrzewając kwas winowy (**1**, KW) z jednym ekw. chlorku benzoilu (CB) w obecności AlCl₃ w toluenie we wrzeniu (sch. 6.4).



Schemat 6.4

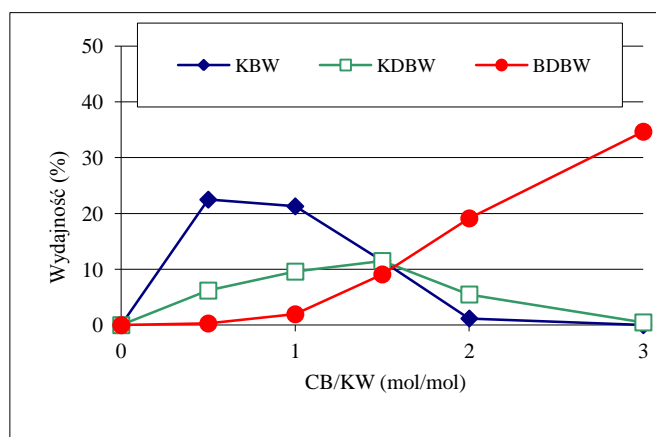
Reakcja biegła bardzo powoli, głównie w stronę bezwodnika dibenzoilwinowego (**4b**, BDBW). Dziwi także użyty w przepisie kwas Lewisa, który może również katalizować

acylowanie toluenu w reakcji Friedla-Craftsa. Podana dla otrzymanego związku t_{top} (170–173 °C) znacznie odbiega od informacji Langebecka i Herbsta¹⁹⁴ (202–203 °C) oraz od moich wyników (205–206 °C). Dlatego zarówno podany w patencie sposób otrzymywania kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW) jak również jego wydajność (99%) budzą wątpliwości.

6.2.1. Opracowanie metody otrzymywania kwasu *O*-benzoilowinowego

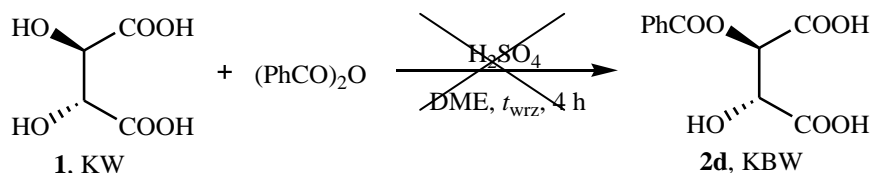
Wybór czynnika acylującego

Jako czynnik acylujący kwas winowy (**1**, KW) wybrałam chlorek benzoilu (CB). Wpływ na jego wybór miały wcześniejsze wyniki badań benzoilowania kwasu **1**, z których wynikało, że w reakcji prowadzonej w rozpuszczalniku polarnym (np. MeCN) pod wpływem jednego mola CB powstaje znaczna ilość kwasu monobenzoilowinowego (**2d**, KBW) (HPLC, ok. 25%) (rys. 6.1).²²⁹



Rysunek 6.1. Udział produktów mono- (**2d**, KBW) i dibenzoilowania (**3b**, KDBW oraz **4b**, BDBW) kwasu **1** (KW) kolejno jednym, dwoma i trzema ekw. CB

Sprawdziłam również reakcję z bezwodnikiem benzoesowym jako czynnikiem acylującym, jednak po 4 h ogrzewania równomolowej mieszaniny KW oraz bezwodnika w DME powstało zaledwie 5,6% kwasu **2d** (KBW) (sch. 6.5).



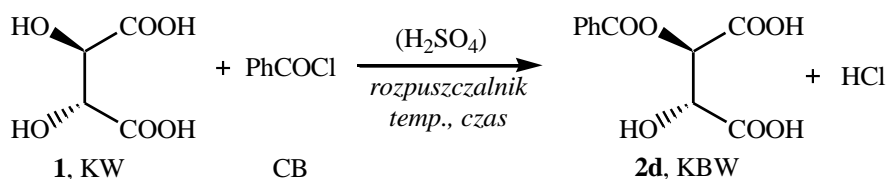
Schemat 6.5

Nie podjęłam próby monoacylowania kwasu winowego (**1**, KW) kwasem benzoesowym w obecności SOCl_2 ani innych czynników odwadniających. Uznałam, że w sytuacji dostępności i niskiej ceny chlorku benzoilu nie jest to konieczne. W przypadku syntezy innych kwasów *O*-acylowinowych (**2**) (rozd. 6.3) użycie kwasu karboksylowego

zamiast odpowiedniego chlorku było wskazane, gdyż zastosowanie tego ostatniego jest kosztowne.

Wpływ rodzaju rozpuszczalnika na przebieg monobenzoilowania KW

Reakcje monobenzoilowania prowadziłam w modelowym układzie, który stanowiły: kwas winowy (**1**, KW) zawieszony bądź rozpuszczony w odpowiednim rozpuszczalniku (toluen, MeCN, DME, dioksan, THF), chlorek benzoilu (KW/CB = 1:1) oraz ewentualnie katalizator (sch. 6.6). Wydzielający się w trakcie reakcji gazowy chlorowódor absorbowany był w wodzie (*opis eksperymentu optymalizacyjnego* rozdz. 13.2). Przebieg reakcji monitorowałam za pomocą ilościowej analizy HPLC „przez amidy” (rozdz. 8.3.1), skład jakościowy mieszanin reakcyjnych, osadów i filtratów określałam za pomocą analizy GC-MS (BSA) (rozdz. 8.3.3), korzystałam również z analizy LC-MS (rozdz. 8.3.2). We wszystkich reakcjach pozostawał nieprzereagowany kwas winowy (GC-MS (BSA)), który nie był oznaczany ilościowo.



Schemat 6.6

Już pierwsze eksperymenty monobenzoilowania kwasu winowego (**1**, KW) pokazały, że rodzaj rozpuszczalnika ma zasadniczy wpływ na przebieg reakcji (tab. 6.2).

Reakcja prowadzona w toluenie biegła z utworzeniem głównie bezwodnika dibenzoilowego (**4b**, BDBW) (tab. 6.2, dośw. 1). Inaczej, w reakcjach prowadzonych w rozpuszczalnikach polarnych otrzymano zachęcające wydajności kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW), w dioksanie 41%, w MeCN i DME ok. 30% (tab. 6.2, dośw. 3,5,7). Kolejne eksperymenty monobenzoilowania KW prowadzono we wrzeniu, gdyż próba zwiększenia wydajności KBW poprzez obniżenie temperatury reakcji nie powiodła się.

Sprawdziłam doniesienie Yoshihary i Sakamury²¹³ i przeprowadziłam reakcję w THF. Chociaż wyniki HPLC były bardzo obiecujące (37% KBW; tab. 6.2, dośw. 8), analiza GC-MS (BSA) mieszaniny reakcyjnej oraz analiza H¹NMR wydzielonego po reakcji osadu dowiodły obecności, oprócz nieprzereagowanego kwasu winowego, znacznych ilości nieznanego produktu ubocznego.

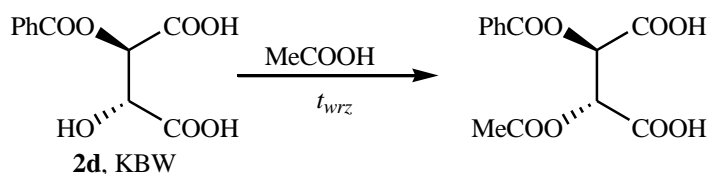
W DME, dioksanie oraz MeCN mieszanina reakcyjna we wrzeniu była homogenna, w THF oraz niepolarnym toluenie układ pozostawał heterofazowy. Jednak poza widocznym wpływem polarności rozpuszczalnika na kierunek benzoilowania (rozpuszczalniki polarne a niepolarny toluen) nie można jednoznacznie określić wpływu charakteru układu (homofaza a heterofaza).

Tabela 6.2. Wpływ rozpuszczalnika na monobenzoilowanie KW chlorkiem benzoilu

Nr	Rozpuszczalnik	Temp. (°C)	Wydajność HPLC (%)				
			KBW	KDBW	BBW	BDBW	PhCOOH
1	Toluen	130–135	<1	1	1	22	42
2	MeCN	47	3	7	6	4	18
3	MeCN	85–86	29	16	8	2	35
4	DME	64	<1	1	0	0	8
5	DME	94–95	31	6	4	<1	46
6	Dioksan	52	<1	1	-	-	2
7	Dioksan	100–102	41	8	2	<1	42
8	THF	74–76	37	4	<1	0	20

Natomiast zauważyłam, że w niższej temperaturze (THF, MeCN) powstawało zdecydowanie mniej kwasu benzoowego (hipotezy związane z powstawaniem KB omawiam dalej, rozdz. 8). Najgorszą selektywność względem produktów dibenzoilowania oraz odpowiednich bezwodników zaobserwowałam w reakcji prowadzonej w MeCN (tab. 6.2, dośw. 5), w tym rozpuszczalniku reakcja biegła też najszybciej (całkowita konwersja CB już po 40 min).

Chociaż teoretycznie acylowanie często prowadzi się w polarnych rozpuszczalnikach protonowych, to jednak ze względu na fakt, że kwas winowy (**1**, KW) reaguje z alkoholami tworząc odpowiednie estry (czemu sprzyja kwasowe środowisko reakcji) nie prowadziłam monobenzoilowania w alkoholach. Nie przeprowadziłam również reakcji monobenzoilowania KW w kwasie octowym, ze względu na możliwość acetylowania grup hydroksylowych. Stwierdziłam, że podczas gotowania kwasu benzoilwinowego (**2d**, KBW) w kwasie octowym dochodzi do acetylowania wolnej grupy hydroksylowej KBW z utworzeniem pewnej ilości kwasu acetylobenzoilwinowego (sch. 6.7) (identyfikacja GC MS (BSA)).



Schemat 6.7

Chociaż wśród zbadanych rozpuszczalników polarnych najwyższą wydajność HPLC kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW) uzyskano w dioksanie, to jednak prowadzenie procesu w DME uznałam za korzystniejsze, ze względu na łatwiejsze wydzielanie produktu.

Wpływ rodzaju katalizatora na przebieg monobenzoilowania KW

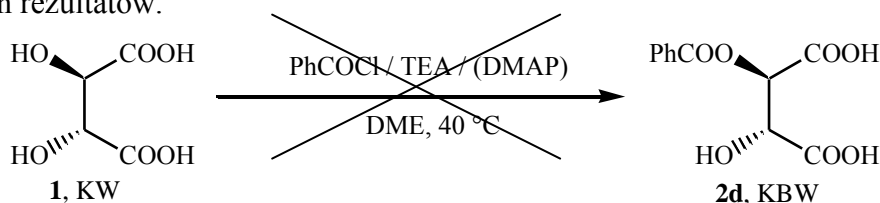
Zbadałam wpływ rodzaju katalizatora na przebieg monobenzoilowania kwasu winowego (**1**, KW) (tab. 6.3).

Tabela 6.3. Wpływ katalizatora na monobenzoilowanie KW

Nr	Rozp.	Temp. (°C)	Kat.	Kat. (% mol)	Wydajność HPLC (%)				
					KBW	KDBW	BBW	BDBW	PhCOOH
9	DME	t_{wrz}	H ₂ SO ₄	7	31	6	4	<1	51
10	DME	60–70	Et ₃ N ^a	150	2	-	-	-	-
11	DME	40–45	Et ₃ N ^b	100	1	-	-	-	-
12	DMF	40–50	Et ₃ N ^a	360	16	7	0	0	57
13	DME	t_{wrz}	(HCl)	-	40	10	4	<1	26
14	Pirydyna	40–50	Pirydyna	100–300	1	0	0	0	2

^a Dodano 50 mg DMAP, mieszanina reakcyjna ogrzewana 12 h; ^b Reakcja bez dodatku DMAP, mieszanina reakcyjna ogrzewana 4 h.

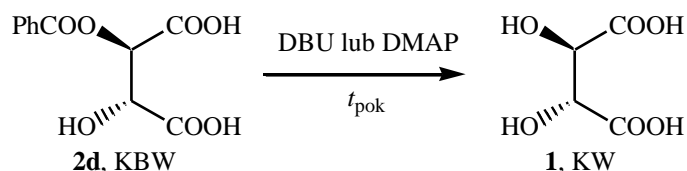
Monobenzoilowanie KW w obecności Et₃N i DMAP (dla porównania z procedurą Furuty¹⁶²), chociaż użyteczne w acylowaniu dioli, praktycznie nie zachodziło (tab. 6.3, dośw. 10 i 11) (sch. 6.8). Kwas winowy (**1**, KW) z niezabezpieczonymi grupami karboksylowymi pod wpływem Et₃N przechodził w nierozpuszczalną sól, która praktycznie nie reagowała w pożądanym kierunku, nawet po dodaniu DMAP. Zarówno zastosowanie DME jako bardziej polarnego rozpuszczalnika niż w oryginalnej procedurze (CH₂Cl₂), jak i bardzo duże rozcieńczenie układu (0,3 mM KW) oraz wydłużony czas reakcji (12 h) nie dały pozytywnych rezultatów.



Schemat 6.8

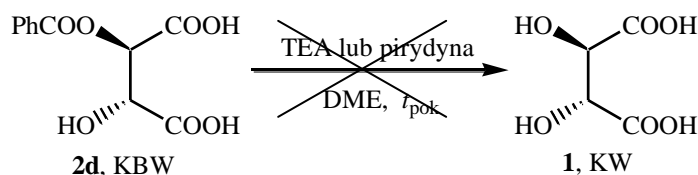
Postanowiono prowadzić reakcję w wyższej temperaturze wcześniej sprawdzając czy w takich warunkach zachodzi odbenzoilowanie kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW). Sprawdzone również działanie innych mocniejszych zasad trzeciorzędowych (DBU, DMAP). W obecności mocnych zasad KBW ulegał odbenzoilowaniu nawet w temperaturze pokojowej (sch. 6.9).

PRACE WŁASNE
Otrzymywane kwasów *O*-acylowinowych



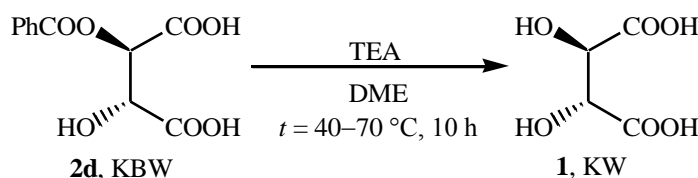
Schemat 6.9

W obecności słabszych zasad (TEA, pirydyna) w niskich temperaturach, poniżej 40 °C, nie dochodziło do odbenzoilowania (sch. 6.10).



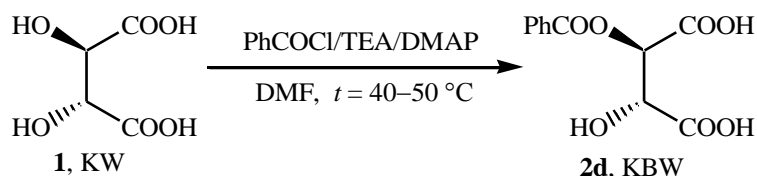
Schemat 6.10

Powyżej tej temperatury KBW ulegał odbenzoilowaniu i tak po 10 h ogrzewania w temp. 40–70°C w obecności TEA przereagowało 80% KBW (sch. 6.11).



Schemat 6.11

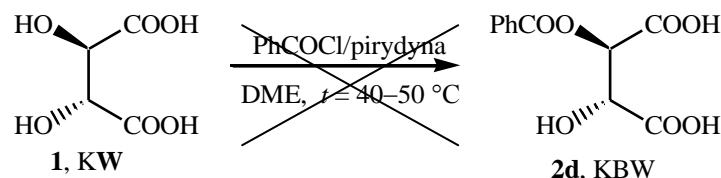
Wobec tego chcąc prowadzić monobenzoilowanie kwasu winowego (**1, KW**) „na zasadowo” należało unikać mocnych zasad oraz nie przekraczać wyznaczonego zakresu temperatur. Poszukiwano również rozpuszczalnika, w którym tworząca się sól KW będzie rozpuszczona. W wyniku zastosowania bardzo polarnego rozpuszczalnika (DMF) sól trietyloamoniowa KW rozpuściła się w układzie i uległa reakcji z chlorkiem benzoilu (sch. 6.12).



Schemat 6.12

Mieszanina reakcyjna była heterogeniczna, osad, który pojawił się po 10 min reakcji zidentyfikowano jako chlorowoderek trietyloamoniowy, co świadczy o przebiegu reakcji monobenzoilowania i wiązaniu uwalniającego się chlorowodoru. Jednak wydajność kwasu benzoilowinowego (**2d, KBW**) nawet po 24 h delikatnego ogrzewania nie była wysoka (16% HPLC w mieszaninie reakcyjnej).

Sprawdzono również monobenzoilowanie soli pirydyniowej kwasu winowego odnosząc się tym samym do literaturowych doniesień mówiących o otrzymywaniu kwasów diacylowinowych w reakcji soli pirydyniowych²⁵² oraz cholinowych²⁵³ KW z chlorkami, odpowiednio tetradekanoilu i (3,4-dikarbometoksy)kawoilu (sch. 6.13). Reakcja soli pirydyniowej kwasu winowego z chlorkiem benzoilu (CB) jednak nie biegnie. Wydaje się, że prawdopodobną przyczyną jest mała reaktywność tego chlorku.



Schemat 6.13

Przeprowadzono również reakcję kwasu **1** z CB (KW/CB = 1:1) podobnie jak wyczerpujące benzoilowanie KW,¹²⁹ wobec katalizatora kwasowego (5–10%_{mol} H₂SO₄) (tab. 6.3, dośw. nr 9; wyd. KBW 31%).

Nieoczekiwanie kwas benzoilowinowy (**2d**, KBW) z najwyższą wydajnością (40% HPLC) uzyskałam bez dodatku katalizatora, w reakcji autokatalizowanej przez wydzielający się HCl rozpuszczalny w mieszaninie reakcyjnej (dla DME 3–5%). Po przeprowadzeniu reakcji wydzielono KBW z wydajnością 30%.

6.2.2. Optymalizacja metody otrzymywania KBW

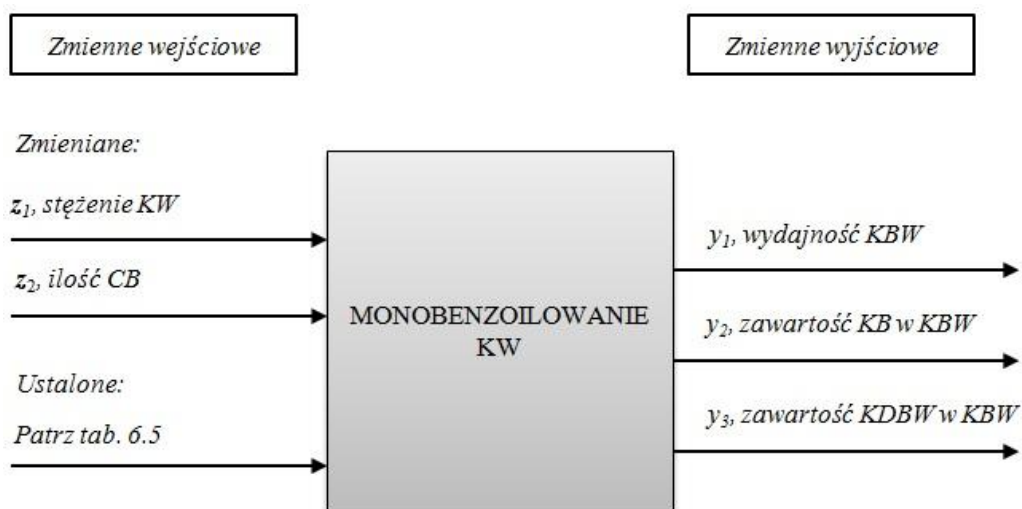
Sformułowanie problemu

Określenie celu eksperymentu, analiza warunków i środków

Celem eksperymentu była zarówno identyfikacja modelu matematycznego, jak i optymalizacja procesu otrzymywania kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW) z kwasu winowego (**1**, KW) i chlorku benzoilu (CB/KW 1:1) w DME bez katalizatora, zgodnie z opisem przedstawionym wcześniej (rozd. 6.2.1).

Struktura procesu, wybór i klasyfikacja zmiennych

Wytypowano dwie zmienne: stężenie KW, z_1 oraz ilość CB (nadmiar w stosunku do stechiometrii), z_2 w celu zbadania ich wpływu na przebieg procesu. Wszystkie pozostałe zmienne ustalono. Zmienne wyjściowe stanowiły: wydajność (y_1) określona poprzez zawartość KBW (% HPLC) w mieszaninie reakcyjnej oraz czystość otrzymywanego KBW, wyrażona zawartością zanieczyszczeń: KB/KBW (y_2) oraz KDBW/KBW (y_3). Zmienne charakteryzujące proces przedstawiono na rysunku 6.2



Rysunek 6.2. Struktura procesu otrzymywania KBW

Kryterium optymalizacji była maksymalizacja wydajności KBW, y_1 , przy minimalizacji zanieczyszczeń KB, y_2 , i KDBW, y_3 .

$$\begin{array}{ll} \max(y_1), & \min(y_2) \\ z_1, z_2 & z_1, z_2 \end{array}$$

Określenie ograniczeń i obszaru eksperymentu

Dolne (dmg) i górne (gwg) wartości graniczne:

- z_1 , stężenie KW (g_{DME}/g_{KW})
gwg – 5,5, zapewnia mieszalność KW na początku reakcji
dmg – 1,5, rozpuszczalność KW w układzie w t_{wz}
- z_2 , ilość CB (mol_{CB}/mol_{KW})
gwg – 1,5, pozwala na całkowite przereagowanie KW
dmg – 0,5, zapewnia nadmiar KW

Wybrane do badań maksymalne i minimalne poziomy zmiennych naturalnych, z_i , i kodowanych, x_i , pokazano w tabeli 6.4.

Tab. 6.4. Dopuszczalny obszar zmienności i obszar eksperymentu

Zmienna naturalna z_i	Dolna wartość graniczna (gwg) (-1,414)	Obszar eksperymentu (zmienne kodowane, x_i)					Górna wartość graniczna (gwg) (1,414)
		(-1,141)	(-1)	(0)	(+1)	(+1,414)	
z_1 DME/KW (g_{DME}/g_{KW})	1,5	1,6	2,1	3,3	4,5	5	5,5
z_2 CB/KW (mol_{CB}/mol_{KW})	0,5	0,8	0,86	1	1,14	1,2	1,5

Wybór, przygotowanie i wykonanie planu eksperymentu

Jako metodę optymalizacji wybrano plan rotatabilny 2^2 . Macierz eksperymentów i wyniki przedstawiono w tabeli 6.5. Doświadczenia z planu wykonywano w kolejności losowej.

Tabela 6.5. Plan rotatabilny, 2^2 : macierz eksperymentu,^a otrzymane wyniki

Nr dośw.	x_1	x_2	Wydajność KBW (%) y_1	Stosunek ilości KB/KBW (g_{KB}/g_{KBW}) y_2	Stosunek ilości KDBW/KBW (g_{KDBW}/g_{KBW}) y_3
1	-1	-1	31,3	0,34	0,48
2	+1	-1	31,4	0,27	0,19
3	-1	+1	32,2	0,47	0,63
4	+1	+1	36,7	0,27	0,34
5	0	-1,414	37,2	0,22	0,32
6	0	+1,414	34,1	0,41	0,56
7	+1,414	0	34,1	0,22	0,21
8	-1,414	0	28,8	0,44	0,62
9	0	0	38,7	0,29	0,41
10	0	0	40,1	0,28	0,33
11	0	0	34,8	0,32	0,32
12	0	0	38,1	0,25	0,36
13	0	0	38,6	0,27	0,34

^a wszystkie doświadczenia prowadzono z tych samych surowców; w skali 104,04 g DME (120 mL); szybkość mieszania 170 obr/min, temperatura syntezy 113 °C; czas doreagowania – do zaniku wydzielania HCl, (opis rozdz. 13.2).

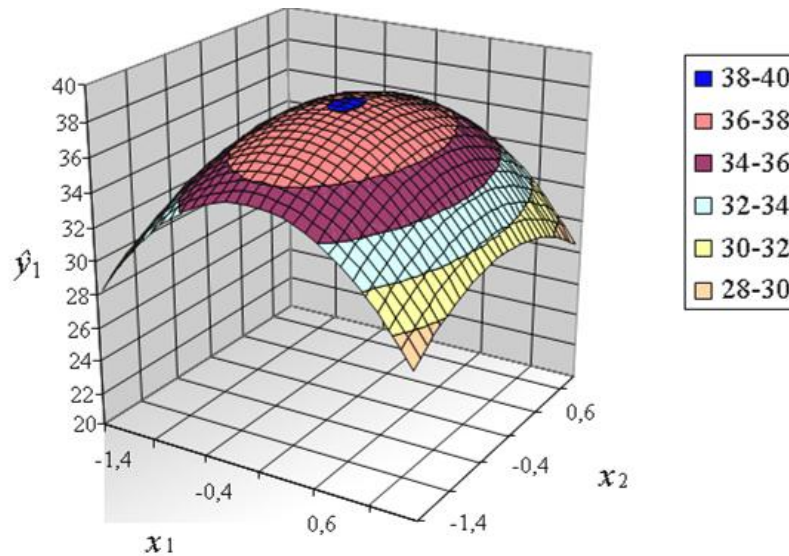
Opracowanie i ocena otrzymanych wyników

Wydajność kwasu benzoilowinowego, \hat{y}_1 (%)

Na podstawie wyników planu rotatabilnego obliczono współczynniki kwadratowego równania regresji, \hat{y}_1 , oraz wyznaczono dane do analizy statystycznej. Na podstawie testu *t*-Studenta stwierdzono istotność współczynnika przy zmiennej x_1^2 oraz na podstawie testu *F* adekwatność modelu kwadratowego $F_{obl} < F_{kryt}$. Przyjmując uproszczenie wpływające z pominięcia nieistotnych współczynników (poza wyrazami kwadratowymi) otrzymano następujący model:

$$\hat{y}_1 = 38,058078 - 3,467554 x_1^2 - 1,380054 x_2^2$$

Wykres zależności wydajności KBW, \hat{y}_1 , od stężenia KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2 , użytych do syntezy przedstawiono na rys. 6.3



Rysunek 6.3. Zależność wydajności KBW, \hat{y}_1 , od stężenia KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2

Zawartość KB w KBW (czystość), \hat{y}_2 (g_{KB}/g_{KBW})

Na podstawie wyników planu rotabilnego oraz pięciu doświadczeń powtórzonych w centrum planu obliczono współczynniki kwadratowego równania regresji, \hat{y}_2 , oraz wyznaczono dane do analizy statystycznej. Stwierdzono (test t -Studenta), że współczynniki przy wyrazach x_1 , x_2 oraz x_1^2 są istotne, ale otrzymane równanie kwadratowe nie jest adekwatne (test F , $F_{obl} > F_{kryt}$).

$$\hat{y}_2 = 0,28 - 0,07 x_1 + 0,05 x_2 + 0,03 x_1^2 + 0,02 x_2^2$$

Z porównania uzyskanych wyników, y_2 , i wartości wyznaczonych z modelu kwadratowego wynika, że wyznaczone wartości, \hat{y}_2 , nie są wystarczająco zgodne z otrzymanymi w eksperymencie wynikami.

Mimo to, w celu porównania z pozostałymi modelami zależność zawartości KB w KBW (czystość KBW) od stężenia substratu, KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2 , użytego do syntezy przedstawiono na rys. 6.4.

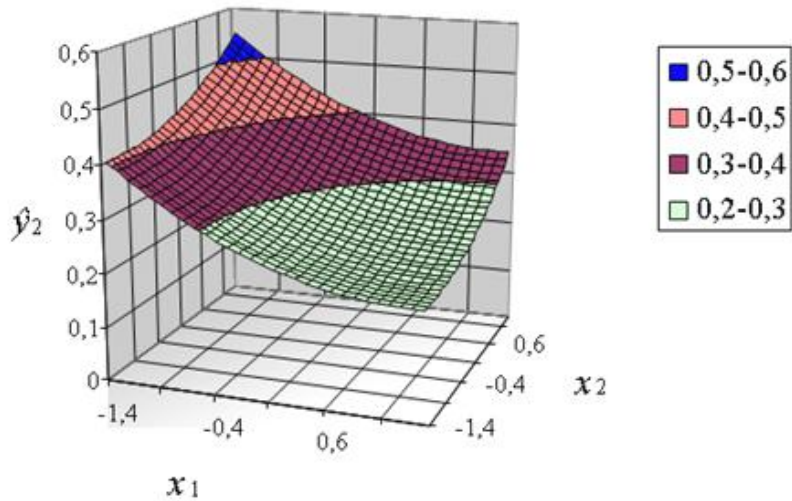
Zawartość KDBW w KBW (czystość), \hat{y}_3 (g_{KDBW}/g_{KBW})

Opierając się na wynikach planu rotabilnego obliczono współczynniki kwadratowego równania regresji, \hat{y}_3 , oraz wyznaczono dane do analizy statystycznej. Na podstawie testu

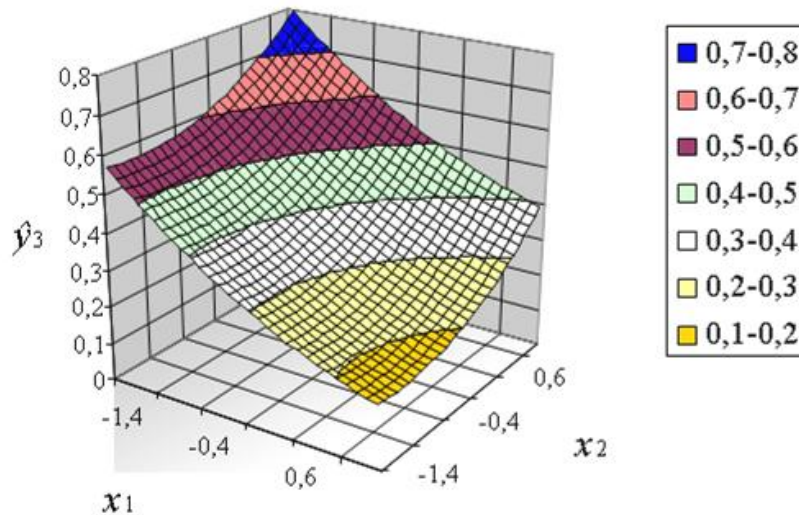
t -Studenta stwierdzono, że współczynniki przy wyrazach x_1 , x_2 oraz x_2^2 są istotne, ale należy odrzucić hipotezę o adekwatności otrzymanego równania kwadratowego (test F , $F_{obl} > F_{kryt}$).

$$\hat{y}_3 = 0,35 - 0,14 x_1 + 0,08 x_2 + 0,03 x_1^2 + 0,04 x_2^2$$

Wykres zależności zawartości KDBW w KBW (czystość KBW), \hat{y}_3 , od stężenia KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2 , użytego do syntezy przedstawiono na rys. 6.5.



Rysunek 6.4. Zależność zawartości KB w KBW, \hat{y}_2 , od stężenia KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2



Rysunek 6.5. Zależność zawartości KDBW w KBW, \hat{y}_3 , od stężenia KW, x_1 , oraz ilości CB, x_2

Wyciągnięcie wniosków i podjęcie decyzji

Optymalizacja zakładała uzyskanie maksymalnej wydajności kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW), y_1 , przy minimalizacji zanieczyszczeń wyrażonych udziałem KB, y_2 , oraz KDBW, y_3 , w produkcie. Za pomocą MS Excel, *Solver* wyznaczono maksimum modelu zależności wydajności, y_1 , od stężenia KW, x_1 , i ilości chlorku benzoilu (CB), x_2 , użytego do syntezy, $y_1 = 38,1\%$, dla $x_1 = 0,0$ i $x_2 = 0,0$.

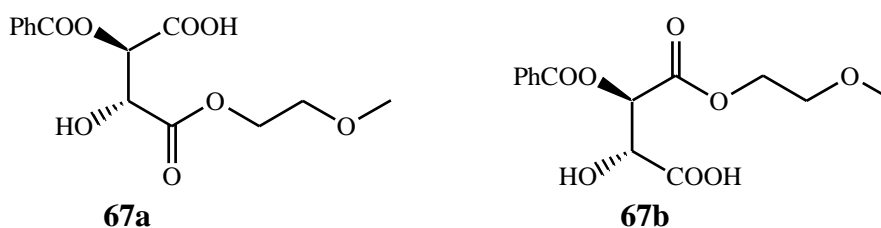
Ze względu na stosunkowo istotne różnice między wynikami zawartości KB, y_2 , oraz KDBW, y_3 , w KBW a wartościami wyznaczonymi z modeli, odpowiednio y_2 i y_3 , zdecydowano, że głównym kryterium optymalizacyjnym zostanie wydajność KBW, y_1 . Wartości punktu optymalnego w zmiennych naturalnych pokazano w tabeli 6.6.

Tabela 6.6. Punkt optymalny prowadzenia procesu otrzymywania kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW)

z_1 stężenie KW (g _{DME} /g _{KW})	z_2 ilość CB (mol _{CB} /mol _{KW})	y_1 wydajność KBW (%)	y_2 zawartość KB w KBW (g _{KB} /g _{KBW})	y_3 zawartość KDBW w KBW (g _{KDBW} /g _{KBW})
3,3	1,0	38,1	0,28	0,35

Kryterium optymalizacji monobenzoilowania kwasu winowego (**1**, KW) była wydajność HPLC kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW) (zawartość w mieszaninie reakcyjnej (%)). Wydzielenie KBW obejmowało: oddestylowanie DME (85–90 °C/20 hPa), krystalizację z acetonitrylu (KBW/MeCN = 1:13 g/g, $t = 10$ °C) oraz suszenie (65–100 °C przez 3 h). Ostatecznie w ten sposób wydzielono KBW z wydajnością 30% o czystości >98% (¹H NMR, GC FID).

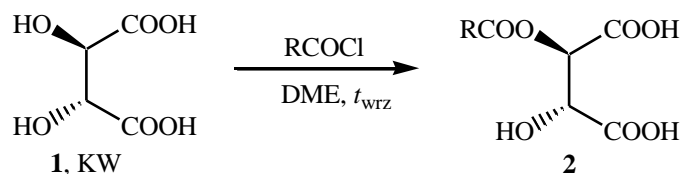
Analizy H¹ NMR oraz GC-MS (BSA) otrzymanego kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW) dowiodły jednak obecności w części partii niewielkiej ilości zanieczyszczeń. Były to winiany 2-metoksyetylu (**67a** i **67b**) (rys. 6.6) utworzone w wyniku reakcji następczej 2-metoksyetanolu (**66**), który powstawał w układzie z częściowego rozpadu DME (zjawisko opisałam w rozdz. 8.4). Ponieważ wymagania dotyczące wykorzystania KBW jako chiralnego liganda zakładały otrzymanie związku o bardzo wysokiej czystości >99,5%, usunęłam zanieczyszczenia przez rekrytalizację z wody.



Rysunek 6.6

6.3. OTRZYMYWANIE INNYCH KWASÓW *O*-ACYLOWINOWYCH

W warunkach zoptymalizowanych (rozdz. 6.2.2) dla monobenzoilowania kwasu winowego przeprowadzono syntezę trzech innych pochodnych (sch. 6.14, tab. 6.7). Monoacylowanie zachodziło z wydajnością HPLC 37–46%, natomiast wydzielanie czystych związków było dość trudne, pracochłonne i jest przedmiotem dalszych badań mających na celu dobranie odpowiednich układów rozpuszczalników do wydajnej krystalizacji. Otrzymano i scharakteryzowano dwa nowe związki, kwasy *O*-*p*-anizoilo- (**2s**) i *O*-9-antranoilo-L-winowy (**2t**).



Schemat 6.14

Tabela 6.7. Otrzymywanie kwasów *O*-acylo-L-winowych (**2**) w bezpośrednim monoacylowaniu kwasu winowego (**1**, KW)

	R=	Wydajność HPLC (%)	Wydajność (%) ^a
2d	Ph	41	30
2f	2,6-(<i>i</i> -PrO) ₂ C ₆ H ₃ ^b	37	27
2s	4-MeOC ₆ H ₄ ^b	46	12 ^c
2t	9-antracyl ^b	50	18

^a wydajność wydzielonego związku; ^b odpowiedni chlorek acylu generowany bezpośrednio przed reakcją z kwasu pod wpływem SOCl₂; ^c bardzo trudne wydzielenie.

Opracowana i opatentowana metoda bezpośredniego monoacylowania kwasu winowego (**1**, KW) chlorkami acylów pozwoliła na otrzymanie kilku kwasów **2** z umiarkowaną wydajnością, jednoetapowo, bez katalizatora w sposób, który dobrze nadaje się do zastosowania w większej skali.²⁵⁴ Kwas *O*-benzoilwinowy (**2d**) wydzielono z wydajnością 30%. Odrębnej optymalizacji wymaga sposób wydzielenia innych kwasów monoacylowinowych z mieszaniny reakcyjnej.

7. OTRZYMYWANIE BEZWODNIKA *O*-BENZOILO-L-WINOWEGO

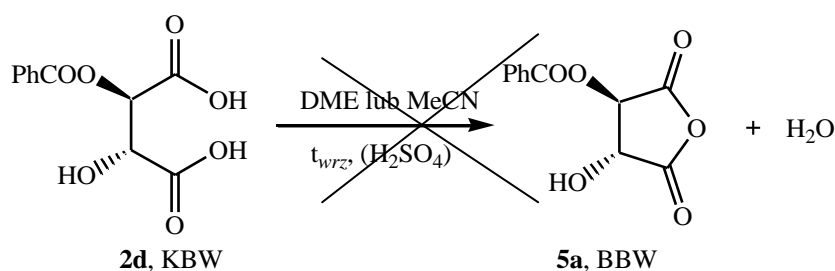
Podjęłam próbę otrzymania bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW) w celu ostatecznego potwierdzenia hipotezy o istnieniu tego związku, jako przejściowego produktu w reakcji kwasu winowego (**1**, KW) z chlorkiem benzoilu (CB).

Wybrałam najprostszą metodę syntezy bezwodników cyklicznych opartą na dehydratacji/cyklizacji odpowiedniego kwasu, w tym wypadku kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**2d**, KBW).

7.1. OPRAWOWANIE METODY OTRZYMYWANIA BBW

Wybór czynnika dehydratującego

Otrzymywanie bezwodników cyklicznych (szczególnie pięcio-, sześcioczłonowych) zachodzi łatwo, czasem w wyniku prostego ogrzewania kwasu dikarboksylowego. Jednak w wyniku długotrwałego ogrzewania kwasu **2d** (KBW) rozpuszczonego w DME bądź MeCN, również w obecności H_2SO_4 , nie powstawał cykliczny bezwodnik benzoilowinowy (**5a**, BBW) (sch. 7.1).

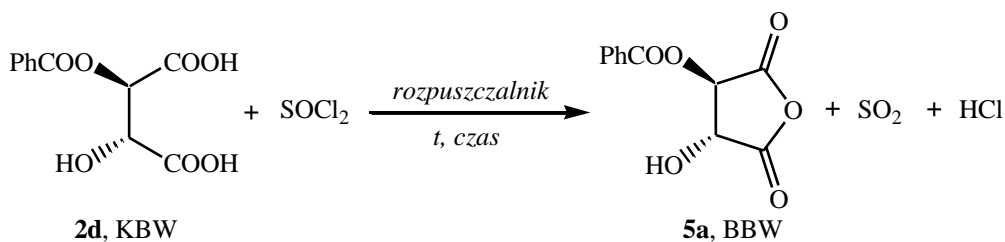


Schemat 7.1

W związku z obecnością w substracie wolnej grupy hydroksylowej nie wykorzystałam powszechnie stosowanych środków dehydratujących, takich jak bezwodniki trifluorooctowy (TFAA) i octowy czy chlorek acetylu, które mogłyby prowadzić do konkurencyjnej reakcji acylowania kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW) (rozd. 4). Zrezygnowałam również z użycia do cyklizacji dicykloheksylokarbodiimidu (DCC), w związku z jego dość wysoką ceną oraz z tworzącym się ubocznie dicykloheksylomocznikiem (DCU). Natomiast wadą pentatlenku fosforu (P_2O_5), często stosowanego do tworzenia symetrycznych bezwodników, jest pozostawanie w mieszaninie poreakcyjnej trudnego do usunięcia kwasu fosforowego.

Ostatecznie, jako czynnik dehydratujący wybrałam chlorek tionylu ($SOCl_2$), który stosowano w otrzymywaniu bezwodnika kwasu jabłkowego (**64**) (sch. 7.2).

Jego zaletami są: niska cena oraz prostota układu reakcyjnego, bowiem tworzące się produkty uboczne, nie pozostają w mieszaninie reakcyjnej (HCl, SO₂).



Schemat 7.2

Wybór rozpuszczalnika

Przeprowadziłam próby syntezy bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) w trzech rozpuszczalnikach: toluenie, MeCN oraz DME (tab. 7.1). Nie zaobserwowałam przebiegu reakcji w toluenie. Natomiast w przypadku MeCN oraz DME po ochłodzeniu mieszanin reakcyjnych wydzieliłam osad, którego analizy spektralne ¹H NMR oraz IR potwierdziły strukturę oczekiwanego bezwodnika **5a**.

Tabela 7.1. Otrzymywanie bezwodnika *O*-benzoilo-*L*-winowego (**5a**, BBW)^a

Nr dośw.	Rozpuszczalnik	Temp. reakcji (°C)	Wyd. I ^b (%)	Wyd. II ^c (%)
1	Toluen	60–110	0	0
2	MeCN	67–82	48	11
3	DME	70–86	35	24

^a Reakcje prowadzono z 8%_{mol} nadmiarem SOCl₂ przez 1–1,5 h, do zaniku wydzielania HCl i SO₂;

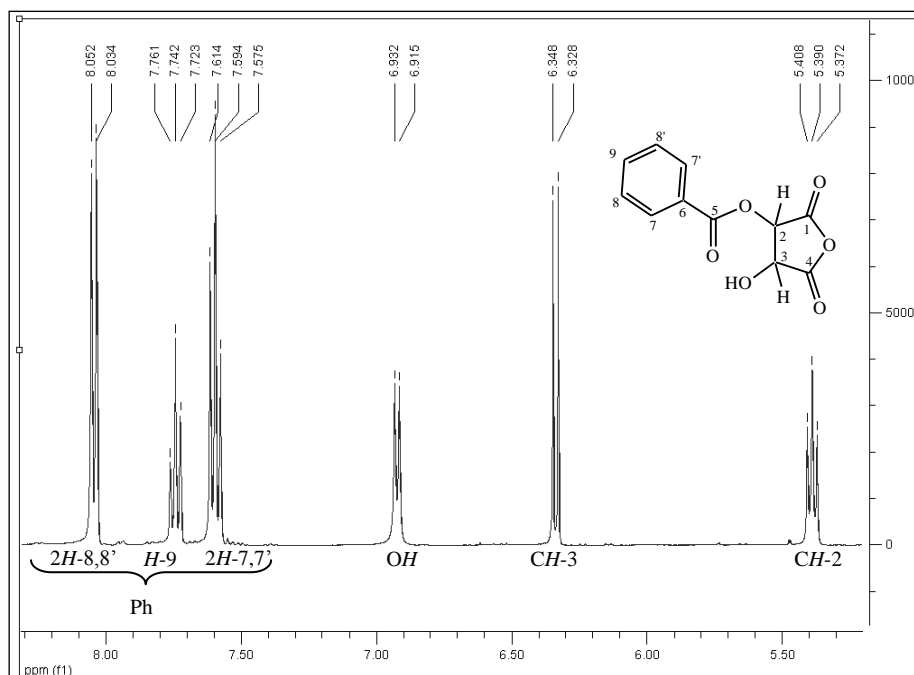
^b Wydajność wydzielenia – I rzut; ^c Wydajność wydzielenia – II rzut.

Potwierdzenie struktury BBW

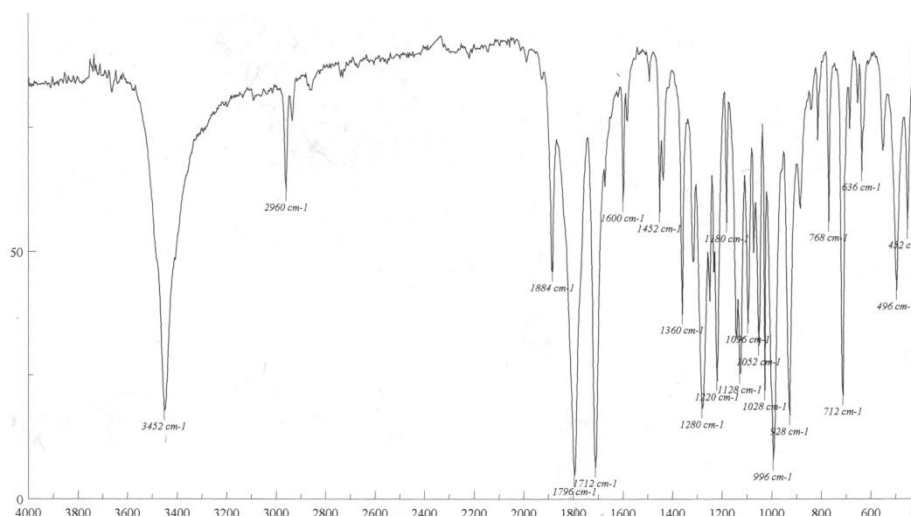
Widmo ¹H NMR (rys. 7.1) bezwodnika **5a** zawiera oprócz charakterystycznego dla układu pierścienia benzenowego multipletu przy 8,05–7,58 ppm, dublet dubletów przy 5,38 ppm, oraz dwa dublety przy 6,33 ppm i 6,92 ppm wszystkie o intensywności jednego protonu, odpowiadające odpowiednio: protonowi związanemu z atomem węgla związanym z grupą OH; protonowi związanemu z atomem węgla z grupą benzoilową; oraz protonowi izolowanej grupy OH.

W widmie IR (rys. 7.2) znajdujemy dwa pasma pochodzące od drgań grup C=O w zakresie 1796–1712 cm⁻¹ charakterystycznym dla bezwodników kwasów karboksylowych oraz ostre pasmo absorpcji odpowiadające grupie hydroksylowej –OH przy 3452 cm⁻¹.

PRACE WŁASNE
Otrzymywanie bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego



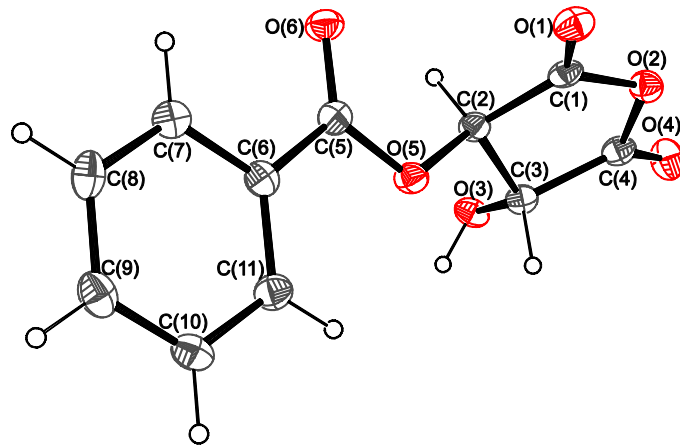
Rysunek 7.1. Widmo H^1 NMR bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW)



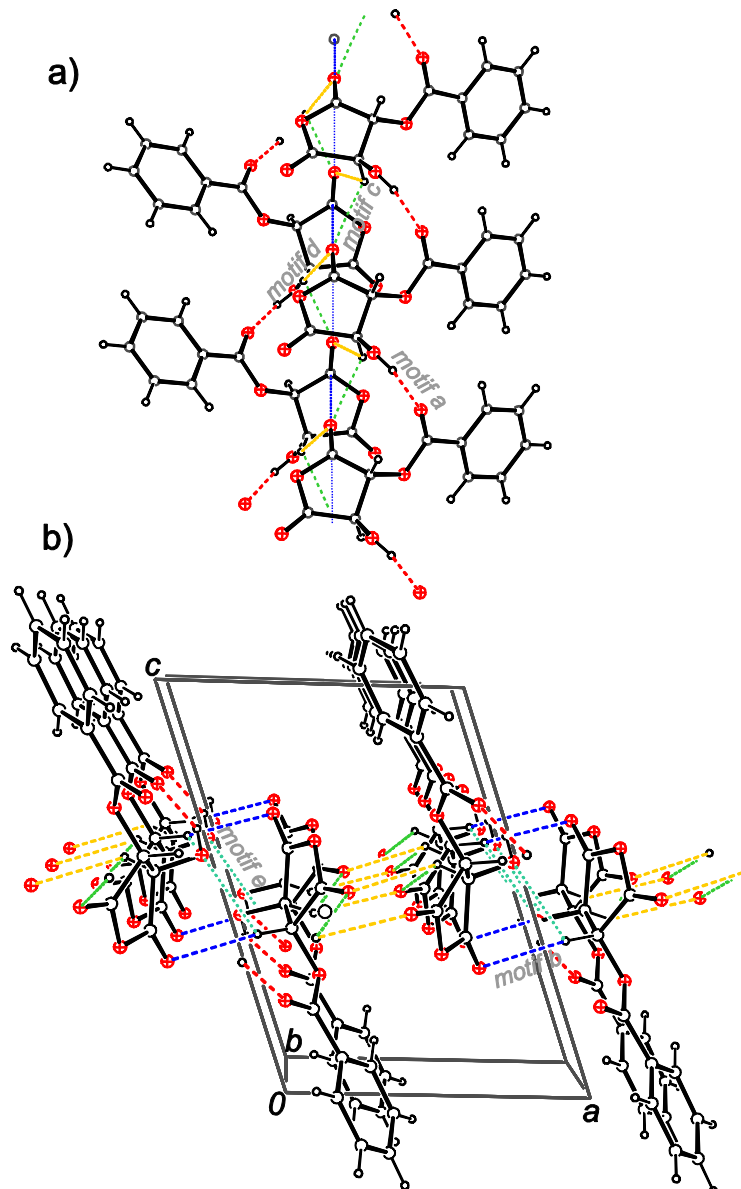
Rysunek 7.2. Widmo IR (KBR) bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW)

Strukturę bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) potwierdzono również rentgenowską analizą monokryształu wyhodowanego w warunkach bezwodnych (rys. 7.3 i 7.4) a wyniki opublikowano.²⁵⁵

PRACE WŁASNE
Otrzymywanie bezwodnika *O*-benzoilo-*L*-winowego



Rysunek 7.3. Wizualizacja ORTEP cząsteczki bezwodnika *O*-benzoilo-*L*-winowego (5a, BBW). Elipsoidy drgań termicznych odpowiadają 50% prawdopodobieństwa



Rysunek 7.4. a) Wstęga bezwodnika *O*-benzoilo-*L*-winowego (5a, BBW) utworzona przez wiązania wodorowe O-H...O, b) Struktura supramolekularna (5a, BBW)

7.2. OPTIMALIZACJA METODY OTRZYMYWANIA BBW

Sformułowanie problemu

Określenie celu eksperymentu, analiza warunków i środków

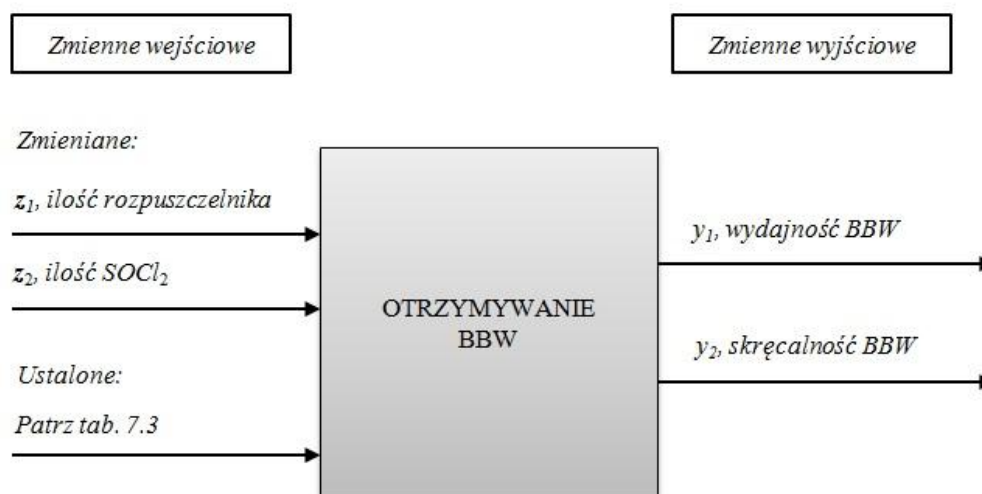
Celem eksperymentu była zarówno identyfikacja modelu matematycznego opisującego proces otrzymywania bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW), jak i jego optymalizacja polegająca na uzyskaniu maksymalnej wydajności BBW oraz minimalizacji zanieczyszczeń.

Wybrano metodę syntezy z kwasu benzoilowinowego (**2d**, KBW) i SOCl_2 w DME jako rozpuszczalniku, mimo niższych wydajności wydzielenia w porównaniu do MeCN (wynikającym z mniejszej rozpuszczalności BBW (**5a**) w tym ostatnim). W trakcie prowadzenia reakcji w MeCN mieszanina reakcyjna zabarwiała się na czerwono, a wobec nieznajomości przyczyn tego zjawiska proces w MeCN uznano za niepewny.

Mieszanina reakcyjna była homofazowa a po ochłodzeniu z układu wydzieliał się osad bezwodnika (**5a**, BBW). Zarówno reakcję jak i krystalizację prowadzono w atmosferze argonu, gdyż jak stwierdzono BBW stosunkowo szybko ulegał hydrolizie.

Struktura procesu, wybór i klasyfikacja zmiennych

Wytypowano dwie zmienne: ilość rozpuszczalnika, z_1 oraz ilość SOCl_2 , z_2 , w celu zbadania ich wpływu na przebieg procesu. Wszystkie pozostałe zmienne ustalono. Zmienne wyjściowe stanowiły: wydajność I rzutu bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW), y_1 , oraz wartość skręcalności właściwej I rzutu BBW, y_2 , będąca miarą czystości produktu. Przyjęte zmienne charakteryzujące proces przedstawiono na rysunku 7.5.



Rysunek 7.5. Struktura procesu otrzymywania BBW

Kryterium optymalizacji była maksymalizacja wydajności BBW (y_1), pod warunkiem uzyskania produktu o odpowiedniej czystości (y_2).

$$\begin{array}{cc} \mathbf{max}(y_1), & \mathbf{min}(y_2) \\ z_1, z_2 & z_1, z_2 \end{array}$$

Określenie ograniczeń i obszaru eksperymentu

Dolne (dwg) i górne (gwg) wartości graniczne:

- z_1 , stężenie układu, ilość DME ($\text{mL}_{\text{DME}}/\text{g}_{\text{KBW}}$)

gwg – 3, ograniczenie ekonomiczne i zapobiegające zbytniemu rozcieńczeniu układu;

dwg – 1,5, minimalna ilość DME gwarantująca całkowite rozpuszczenie KBW;

- z_2 , ilość SOCl_2 ($\text{mol}_{\text{SOCl}_2}/\text{mol}_{\text{KBW}}$)

gwg – 1,2 maksymalny nadmiar SOCl_2 nie mający wpływu na rozpuszczalność BBW w DME;

dwg – 1, ilość stechiometryczna.

Wybrane do badań maksymalne i minimalne poziomy zmiennych naturalnych, z_i , i kodowanych, x_i , pokazano w tabeli 7.2.

Tabela 7.2. Dopuszczalny obszar zmienności i obszar eksperymentu

z_i	Zmienna naturalna, z_i	Obszar eksperymentu (zmiennie kodowane, x_i)				
		Dolna wartość graniczna (<i>dwg</i>) (-1,414)	(-1)	(0)	(+1)	Górna wartość graniczna (<i>gwg</i>) (+1,414)
z_1	Ilość DME ($\text{mL}_{\text{DME}}/\text{g}_{\text{KBW}}$)	1,5	1,72	2,25	2,78	3
z_2	Ilość SOCl_2 ($\text{mol}_{\text{SOCl}_2}/\text{mol}_{\text{KBW}}$)	1	1,03	1,1	1,17	1,2

Wybór, przygotowanie i wykonanie planu eksperymentu

Jako metodę optymalizacji wybrano plan rotatabilny 2^2 . Macierz eksperymentów i wyniki przedstawiono w tabeli 7.3. Doświadczenia z planu wykonywano w kolejności losowej.

Tabela 7.3. Plan rotatabilny, 2^2 : macierz eksperymentu,^a otrzymane i obliczone wyniki

	Nr	x_1	x_2	Wydajność BBW (%) y_1	Wydajność obliczona \hat{y}_1	Skręcalność BBW (°) y_2	Skręcalność obliczona \hat{y}_2
jądro	1	-1	-1	50	50,20	119,24	120,4
	2	+1	-1	16,6	25,66	118,19	119,7
	3	-1	+1	54,2	56,34	122,8	121,4
	4	+1	+1	12	23,00	118,5	117,4

PRACE WŁASNE
Otrzymywanie bezwodnika *O*-benzoilo-*L*-winowego

punkty gwiazdne	5	-1,414	0	54,8	55,46	121,88	122,1
	6	+1,414	0	26,4	14,54	119,01	118,8
	7	0	1,414	50,8	43,83	116,72	118,5
	8	0	-1,414	45,6	41,37	121,31	119,5
środek plan	9	0	0	42,3	39,54	122,68	122,3
	10	0	0	34,3	39,54	122,73	122,3
	11	0	0	34,3	39,54	121,01	122,3
	12	0	0	41,1	39,54	122,55	122,3
	13	0	0	45,7	39,54	122,56	122,3

^a wszystkie doświadczenia prowadzono z tych samych surowców; w skali 20 g (78,7 mmol) kwasu **2d** (KBW); szybkość mieszania 250 obr/min, temperatura syntezy 40–79–85°C; czas doreagowania 15 min; czas krystalizacji ok. 2 h; temperatura krystalizacji -10 °C; temperatura filtracji 25 °C; przemywanie zimnym eterem 1x2,0 g_{Et2O}g_{BBW}; suszenie 105 °C, 25 hPa, 0,5 h.

Opracowanie i ocena otrzymanych wyników

Wydajność bezwodnika benzoilowinowego, \hat{y} (%)

Na podstawie wyników planu rotabilnego (tab. 7.3) obliczono współczynniki kwadratowego równania regresji oraz wyznaczono dane do analizy statystycznej (tab. 7.4) Stwierdzono, na podstawie testu *t*-Studenta, istotność współczynnika przy zmiennej x_1 oraz na podstawie testu *F* adekwatność modelu kwadratowego $F_{obl} < F_{kryt}$. Uzyskane wyniki, y_1 , i odpowiednie wartości obliczone z modelu, \hat{y}_1 , porównano w tabeli 7.3.

Tabela 7.4. Wyniki analizy statystycznej równania drugiego rzędu, \hat{y}_1 ^a

Które współczynniki równania regresji są istotne ? (test <i>t</i> -Studenta)				
$s_{powt}^2 = 25,73$; $s_{powt} = 5,07$; $t_{kryt}(0,05; 2) = 2,78$				
i	b_i	$s_{b,i}$	$t_{obl,i}$	istotność b_i ?
0	39,54	2,27	17,43	tak
1	-14,47	1,79	8,07	tak
2	0,87	1,79	0,48	nie
12	-2,20	2,54	0,87	nie
11	-2,27	1,92	1,18	nie
22	1,53	1,92	0,80	nie
Czy wybrane równanie jest adekwatne? – (test <i>F</i>)				
$s_{reszt}^2 = 47,11$				
$F_{kryt}(0,05; 3; 2) = 5,41$				
$F_{obl} = 1,26$			TAK ^{b)}	

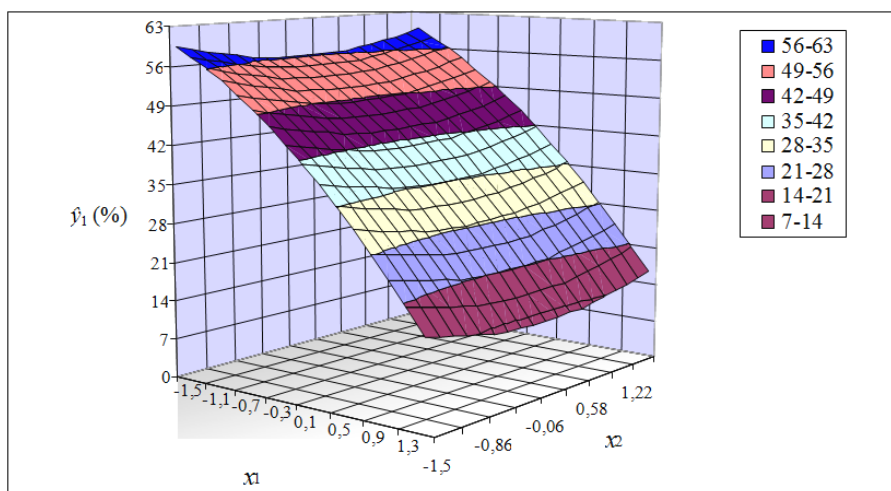
^a Liczba doświadczeń $N = 13$, liczba współczynników $k = 6$, liczba powtórzeń $n = 5$;

^b Nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy, że równanie jest adekwatne.

Przyjmując uproszczenie wpływające z pominięcia nieistotnych współczynników (poza wyrazami kwadratowymi) otrzymano następujący model:

$$\hat{y}_1 = 39,5 - 14,5x_1 - 2,3x_1^2 + 1,5x_2^2$$

Wykres zależności wydajności bezwodnika BBW, \hat{y}_1 , od ilości DME, x_1 , oraz ilości SOCl_2 , x_2 , (nadmiar w stosunku do stechiometrii) użytych do syntezy przedstawiono na rys. 7.6.



Rysunek 7.6. Zależność wydajności BBW, \hat{y}_1 , od ilości DME, x_1 , oraz ilości SOCl_2 , x_2 , użytych do syntezy

Skręcalność właściwa bezwodnika, (czystość BBW), \hat{y}_2 (°)

Na podstawie wyników planu rotabilnego oraz pięciu doświadczeń powtórzonych w centrum planu (tab. 7.3) obliczono współczynniki kwadratowego równania regresji oraz wyznaczono dane do analizy statystycznej (tab. 7.5) Na podstawie testu t -Studenta stwierdzono, że współczynniki przy wyrazach x_1 , x_1^2 oraz x_2^2 są istotne i że model kwadratowy, \hat{y}_2 , jest adekwatny (test F , $F_{obl} < F_{kryt}$).

Tabela 7.5. Wyniki analizy statystycznej równania drugiego rzędu, \hat{y}_2^a

Które współczynniki równania regresji są istotne ? (test t -Studenta)				
$s_{powt}^2 = 0,73$; $s_{powt} = 0,53$; $t_{kryt}(0,05; 2) = 2,78$				
i	b_i	$s_{b,i}$	$t_{obl,i}$	istotność b_i ?
0	122,31	0,31	392,69	tak
1	-1,18	0,25	4,78	tak
2	-0,33	0,25	1,33	nie
12	-0,81	0,35	2,33	nie
11	-0,94	0,26	3,57	tak
22	-1,66	0,26	6,28	tak
Czy wybrane równanie jest adekwatne? – (test F)				
$s_{reszt}^2 = 1,75$				
$F_{kryt}(0,05; 3; 2) = 5,41$				
$F_{obl} = 3,82$			TAK ^b	

^a Liczba doświadczeń $N = 13$, liczba współczynników $k = 6$, liczba powtórzeń $n = 5$;

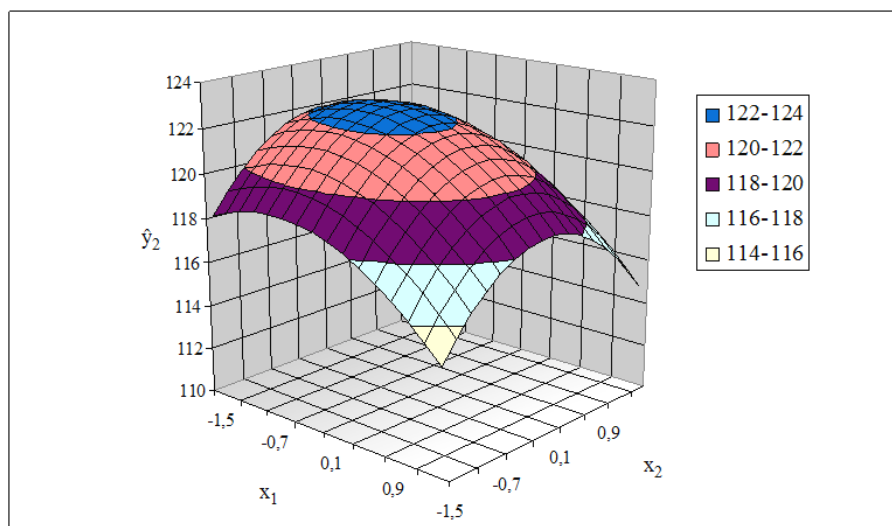
^b Nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy, że równanie jest adekwatne.

Uzyskane wyniki, y_2 , i odpowiednie wartości obliczone z modelu, \hat{y}_2 , porównano w tabeli 7.3.

Po usunięciu nieistotnych współczynników otrzymano następujący model:

$$\hat{y}_2 = 115,8398 + 9,51x_1 - 2,60283x_1^2 - 2,39x_2^2$$

Wykres na rys. 7.7 przedstawia w sposób graficzny zależność skręcalności bezwodnika BBW, \hat{y}_2 , od ilości DME, x_1 , oraz ilości SOCl_2 , x_2 , użytych do syntezy, wskazując punkt optymalny prowadzenia syntezy.



Rysunek 7.7. Zależność skręcalności BBW, \hat{y}_2 , od ilości DME, x_1 , oraz ilości SOCl_2 , x_2 , użytych do syntezy

Wyciągnięcie wniosków i podjęcie decyzji

Na podstawie obliczonego modelu stwierdziłam, że ilość SOCl_2 użytego do reakcji, x_2 , w badanym zakresie zmienności nie wpływa istotnie na wydajność otrzymywania bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW), \hat{y}_1 , która maleje wraz ze wzrostem ilości rozpuszczalnika, x_1 , użytego do reakcji. Rozwiązanie tego modelu było zgodne z intuicją, bowiem opisuje proces krystalizacji produktu z mieszaniny poreakcyjnej. Wydajność otrzymanego bezwodnika **5a** (BBW) jest tym większa im mniej rozpuszczalnika użyjemy w reakcji.

Druga zmienna wyjściowa, skręcalność właściwa BBW, \hat{y}_2 , została dobrze opisana modelem kwadratowym z dobrze widocznym na wykresie maksimum (rys. 7.7) w przedziale wartości zmiennych wejściowych: $x_1 = -0,9 \div -0,3$ i $x_2 = -0,3 \div 0,3$.

Przyjmując za podstawę optymalizacji uzyskanie produktu o jak najwyższej jakości za pomocą MS Excel, *Solver* wyznaczono maksimum skręcalności bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW), y_2 , i znaleziono punkt optymalny prowadzenia procesu, $x_1 = -0,6$ i $x_2 = 0,0$. Za pomocą wyznaczonego równania regresji obliczono wydajność BBW, y_1 , w tym punkcie (47,5%) i uznano, że jest ona zadowalająca (35% przed optymalizacją). Wartości punktu optymalnego w zmiennych naturalnych pokazano w tabeli 7.8.

Tabela 7.8. Punkt optymalny prowadzenia procesu otrzymywania bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW)

z_1 , ilość DME (ml _{DME} /g _{KBW})	z_2 , ilość SOCl ₂ (mol _{SOCl2} /mol _{KBW})	y_1 , wydajność BBW (%)	y_2 , skręcalność właściwa [α] (°)
1,8	1	47,5	+122,14

W zoptymalizowanych warunkach otrzymano bezwodnik benzoilowinowy (**5a**, BBW) z dobrą wydajnością 51%, o bardzo wysokiej czystości ($\alpha^D = +122,1^\circ$). Dalsze analizy wykazały, że drugi rzut w tych warunkach również zachowuje wymaganą dobrą czystość i sumaryczna wydajność wydzielonego BBW wyniosła 75%.

7.3. BEZWODNIK BENZOILOWINOWY – NOWY CHIRALNY BLOK BUDULCOWY

Po raz pierwszy otrzymano i scharakteryzowano bezwodnik *O*-benzoilo-L-winowy (**5a**, BBW) a zoptymalizowaną metodę otrzymywania opatentowano.²⁵⁶ Z uwagi na to, że cykliczny bezwodnik kwasu winowego (**6**) (z dwiema wolnymi grupami hydroksylowymi) nie został dotychczas otrzymany i scharakteryzowany, BBW stanowi przejściową pochodną pomiędzy nim a dobrze znanymi bezwodnikami diacylowinowymi (**4**).

Potwierdzenie występowania bezwodnika **5a** jako trwałej pochodnej uzupełniło wiedzę o przebiegu benzoilowania kwasu winowego i mechanizmie tej reakcji (rozdz. 8).

Otrzymany bezwodnik monobenzoilowinowy (**5a**) jest cennym blokiem budulcowym z dwoma centrami chiralnymi. Otwarcie pierścienia BBW nukleofilami otwiera drogę do szeregu nowych całkowicie sfunekjonalizowanych pochodnych kwasu winowego, takich jak monoamidy czy monoestry monoacylowinowe (rozdz. 9).

8. ANALIZA PRZEBIEGU ACYLOWANIA KWASU WINOWEGO

Obecność w cząsteczce kwasu winowego (**1**, KW) czterech grup funkcyjnych powoduje, że w rozpuszczalniku polarnym w jego reakcji z chlorkiem acylu może powstawać szereg produktów ubocznych obniżających wydajność monoacylowania, inaczej niż w toluenie, gdzie w układzie heterofazowym reakcja biegnie, praktycznie zawsze

w nadmiarze chlorku, selektywnie do bezwodnika diacylowinowego (**4**). Układ w rozpuszczalniku polarnym jest na tyle skomplikowany, że nie wszystkie jego składniki można ująć w matematycznym modelu optymalizacyjnym (rozdz. 6.2.2). Dlatego wnioski z analizy reakcji oraz opis przebiegu acylowania KW stanowią odrębny rozdział pracy. Celem tego etapu badań była również weryfikacja „hipotezy bezwodników” o istnieniu reaktywnych bezwodników *O*-acylowinowego^{129,229} (**5a**) oraz winowego (**6**, BW) jako produktów przejściowych w acylowaniu kwasu **1**.

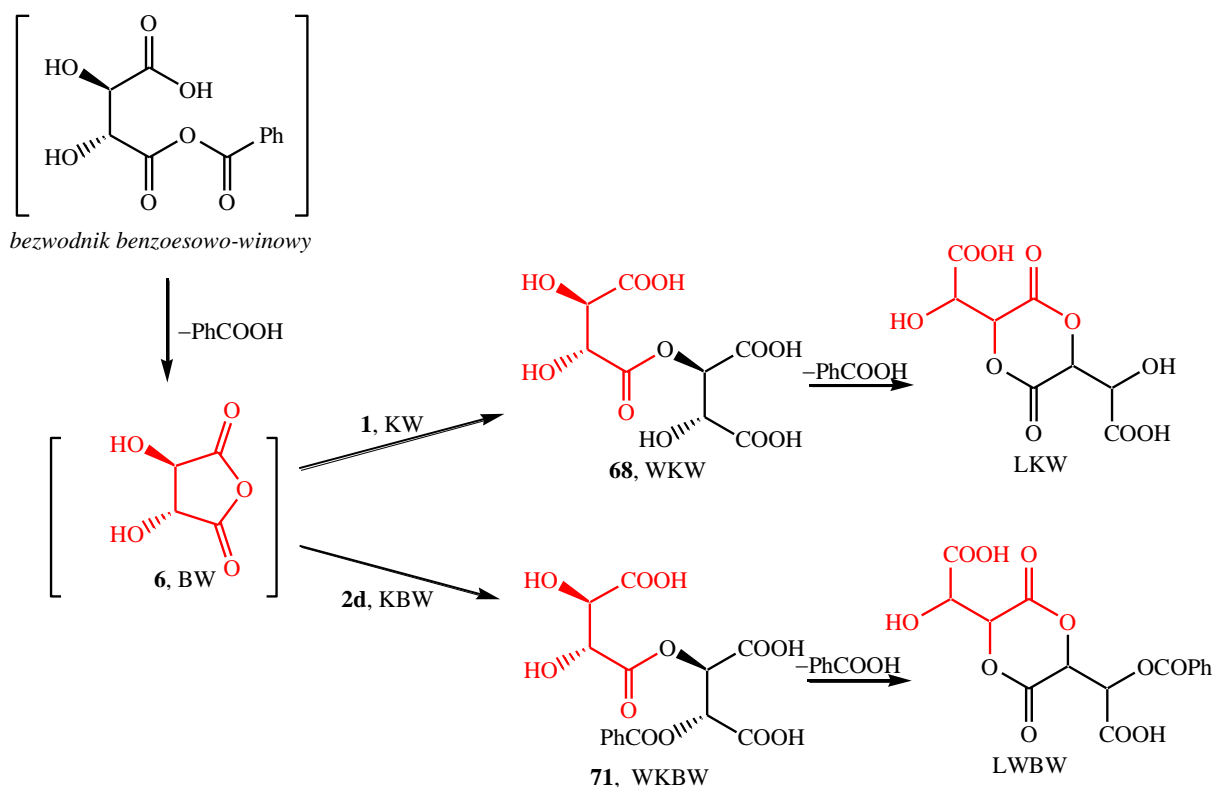
Wnioski z badań przebiegu acylowania KW wraz z przedstawioną w rozdz. 6 metodą otrzymywania kwasów *O*-acylowinowych zostały opublikowane.²⁵⁷

8.1. BILANS REAKCJI MONOACYLOWANIA KW

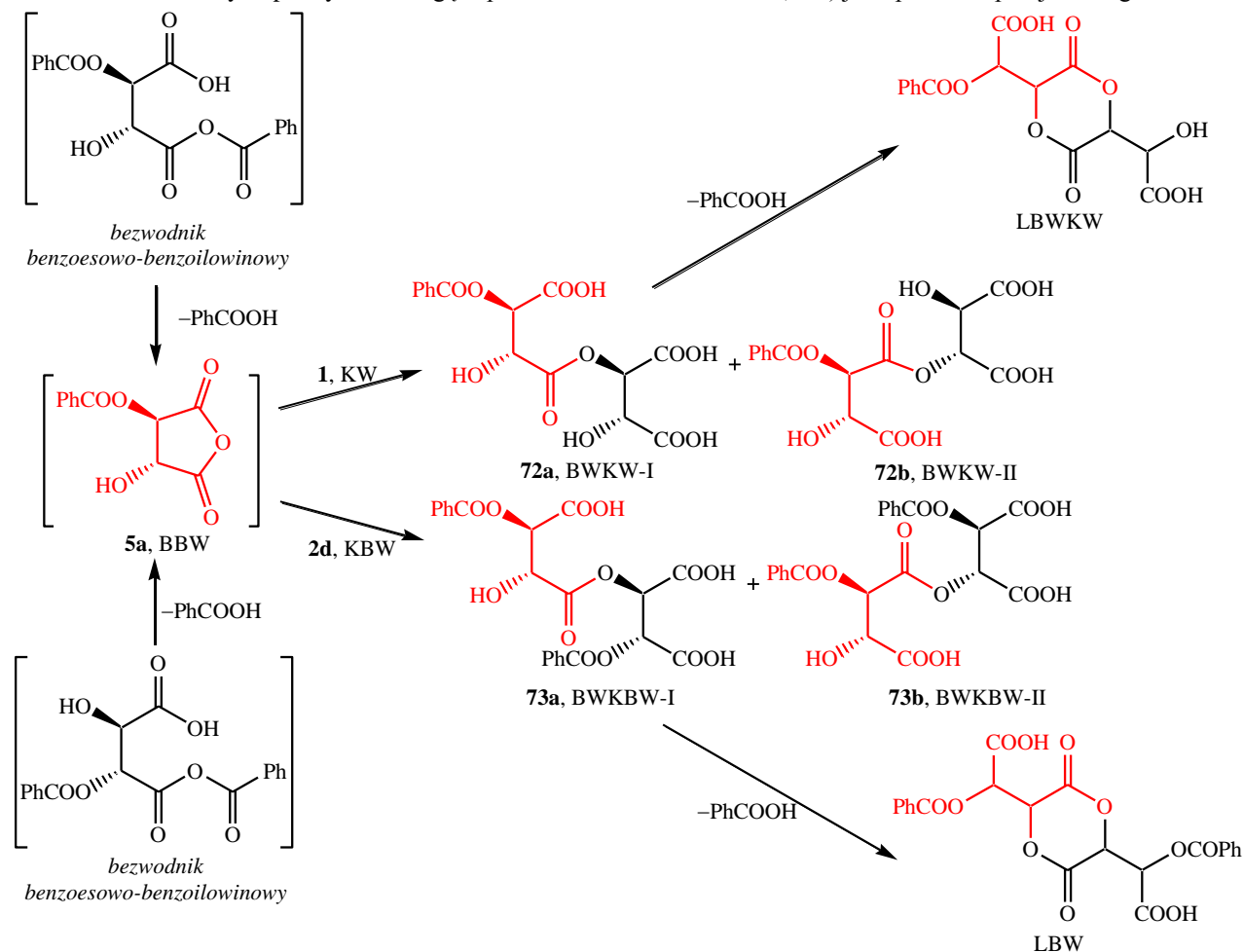
W reakcji monoacylowania kwasu winowego (**1**) w rozpuszczalniku polarnym, otrzymano kwas *O*-acylowinowy (**2**) maksymalnie z wydajnością 40–50% HPLC. Reakcja była nioselektywna i w mieszaninach poreakcyjnych występowały ubocznie produkty diacylowania, kwas *O,O'*-diacylowinowy (**3**) (5–15%) oraz jego bezwodnik (**4**) (1–3%), a także nieprzereagowany kwas winowy (**1**) (20–30%). Niejasna była zawartość dużej ilości kwasu karboksylowego (25–40% kwasu benzoesowego, 26% kwasu anyżowego, zależnie od użytego chlorku, benzoilu czy anizoilu).

8.2. HIPOTEZA POWSTAWANIA PRODUKTÓW UBOCZNYCH

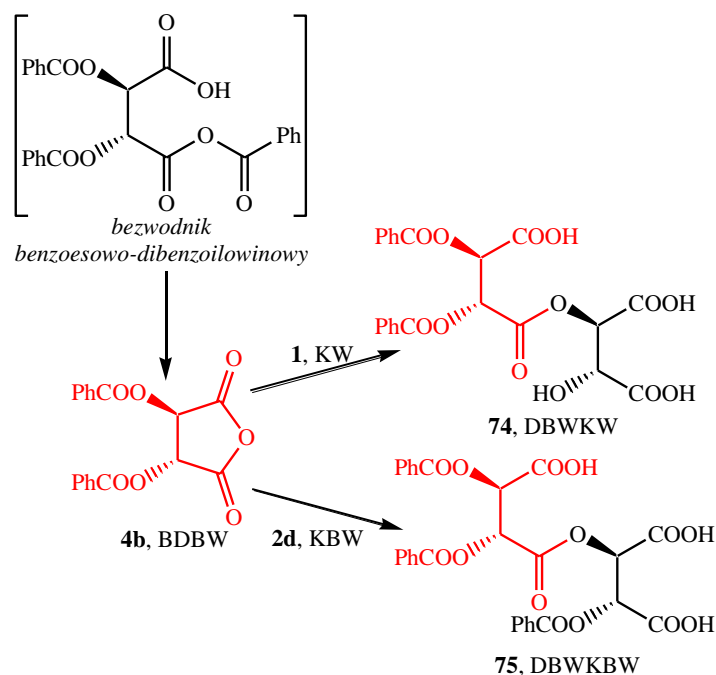
Przyjęłam hipotezę powstawania w reakcji kwasu winowego (**1**) z chlorkiem acylu, w rozpuszczalniku polarnym, reaktywnych bezwodników – winowego (**6**) i acylowinowego (**5**) (oprócz małych ilości bezwodnika **4**); uwzględniając, że tworzenie pięcioczłonowego pierścienia bezwodnika, z uwolnieniem cząsteczki kwasu karboksylowego, jest energetycznie uprzywilejowane. Założeniem tak postawionej tezy była możliwość konkurowania grupy karboksylowej z grupą hydroksylową w cząsteczce kwasu **1** w reakcji z chlorkiem acylu. Następnie przeanalizowałam możliwości powstawania różnych produktów reakcji tych bezwodników. Na przykładzie benzoilowania przedstawiłam struktury hipotetycznych estrów liniowych oraz cyklicznych (laktydów) (sch. 8.1–8.3). Według analogicznego mechanizmu mogłyby również powstawać estry oligomeryczne.



Schemat 8.1. Estry, hipotetycznie mogące powstawać z bezwodnika **6** (BW) jako produktu przejściowego



Schemat 8.2. Estry hipotetycznie mogące powstawać z bezwodnika **5a** (BBW) jako produktu przejściowego



Schemat 8.3. Estry hipotetycznie mogące powstawać z bezwodnika **4b** (BDBW) jako produktu przejściowego

Po zaktywowaniu grupy karboksylowej grupą benzoilową teoretycznie możliwe jest też powstanie odpowiedniego liniowego bezwodnika mieszanego. Wydaje się jednak, że jest to mniej prawdopodobne niż cyklizacja do bezwodnika pięciocząłowego.

8.3. METODY ANALITYCZNE

Nie znalazłam w literaturze informacji o badaniach reakcji hydroksykwasów dikarboksylowych ani polihydroksykwasów z chlorkami acylów. Także w przypadku cukrów, gdzie w wyniku acylowania możliwe jest powstawanie wielu izomerycznych produktów, brak odpowiedniej metody analitycznej stanowił często barierę dla badań. Chociaż w literaturze można znaleźć wiele danych dotyczących oznaczania kwasu winowego (jako składnik wina stanowi on bowiem obiekt badań analizy żywności),²⁵⁸ metody te nie nadawały się do bezpośredniego przełożenia na układ reakcyjny.

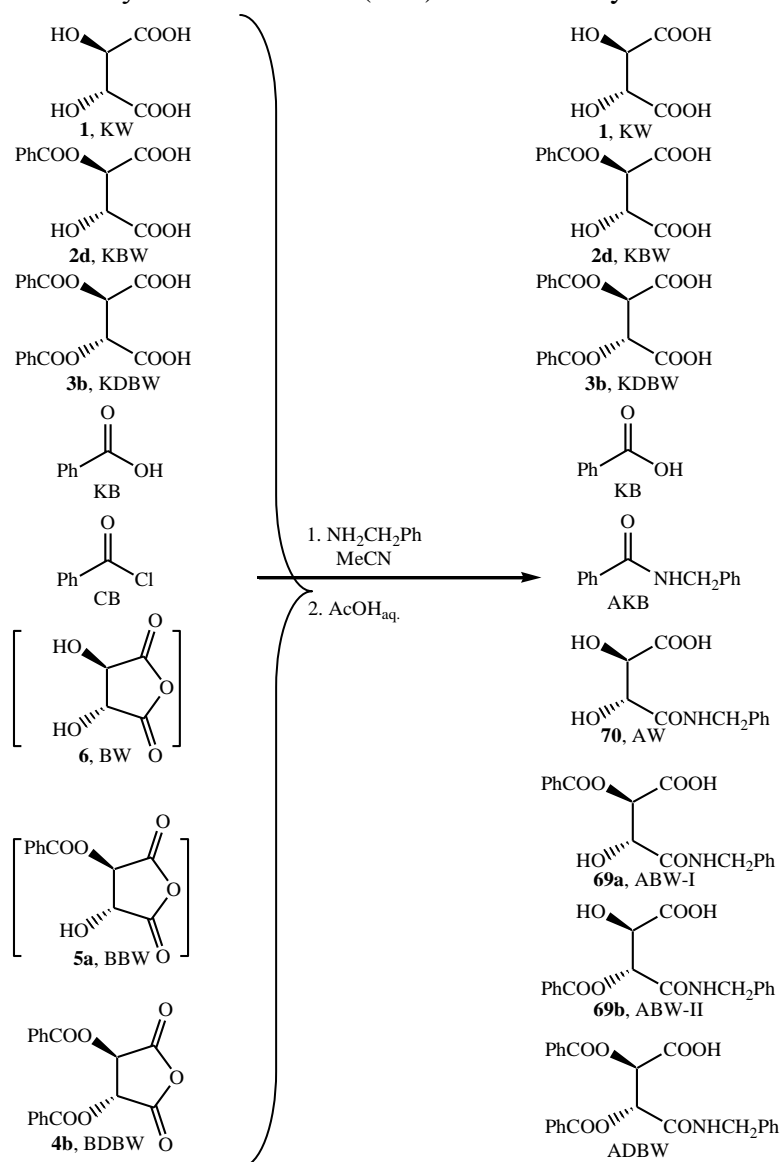
Kluczową sprawą w badaniu acylowania kwasu winowego (**1**, KW) było zatem stworzenie odpowiednich narzędzi analitycznych, gdyż wobec ich braku, wszelkie działania podejmowane byłyby „na ślepo”.

Analiza układu kwas winowy (**1**) – chlorek benzoilu (CB) obejmowała: monitorowanie przebiegu reakcji (HPLC „przez amidy”), analizę składu mieszanin poreakcyjnych, filtratów oraz wydzielonych osadów (HPLC „przez amidy”, LC-MS, GC-MS (BSA)) oraz badanie reaktywności poszczególnych składników mieszaniny reakcyjnej w reakcjach jednostkowych (HPLC „przez amidy”, LC-MS, GC-MS (BSA)). Wiele

informacji uzyskałam również dzięki temu, że na skutek nieoczekiwanego rozpadu dimetoksyetanu (DME), w którym prowadzono reakcje, w układzie pojawił się silny nukleofil – 2-metoksyetanol (**66**), który zadziałał jak „wskaźnik” ubocznych produktów reakcji (rozd. 8.4).

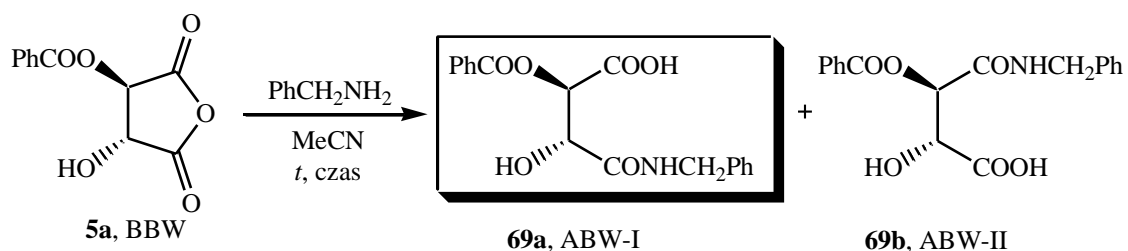
8.3.1. Analiza ilościowa HPLC „przez amidy”

Opracowana i zgłoszona do opatentowania²⁵⁹ metoda polega na derywatywacji próbek benzyloaminą (sch. 8.4), co umożliwia ilościowe oznaczanie wielu polarnych, bardzo podobnych do siebie reagentów: kwasów, bezwodników i samego chlorku acylu występujących podczas acylowania kwasu **1** (KW) chlorkiem acylu.

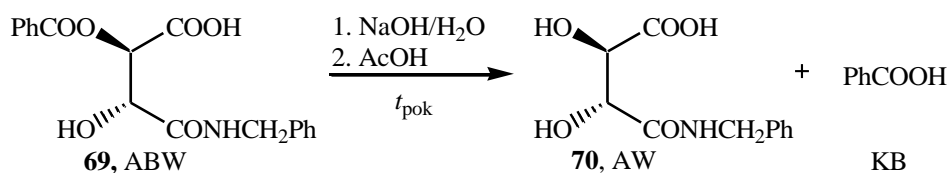


Schemat 8.4. Przemiany zachodzące w próbce złożonej z mieszaniny wzorców pod wpływem benzyloaminy i po zakwaszeniu kwasem octowym (analiza HPLC „przez amidy”)

Szczególnie istotna dla weryfikacji „hipotezy bezwodników” była możliwość śledzenia obecności bezwodników benzoilowinowego (**5a**, BBW) oraz winowego (**6**, BW). Dlatego ważnymi udoskonaleniami metody, które wprowadziłam, były: optymalizacja procedury derywatyzacyjnej BBW prowadząca do otrzymywania w jej wyniku tylko jednego izomerycznego benzyloamidu ABW-I (**69a**) (sch. 8.5) oraz synteza wzorca, do oznaczania BW, *N*-benzyloamidu kwasu winowego (**70**, AW) (sch. 8.6).



Schemat 8.5



Schemat 8.6

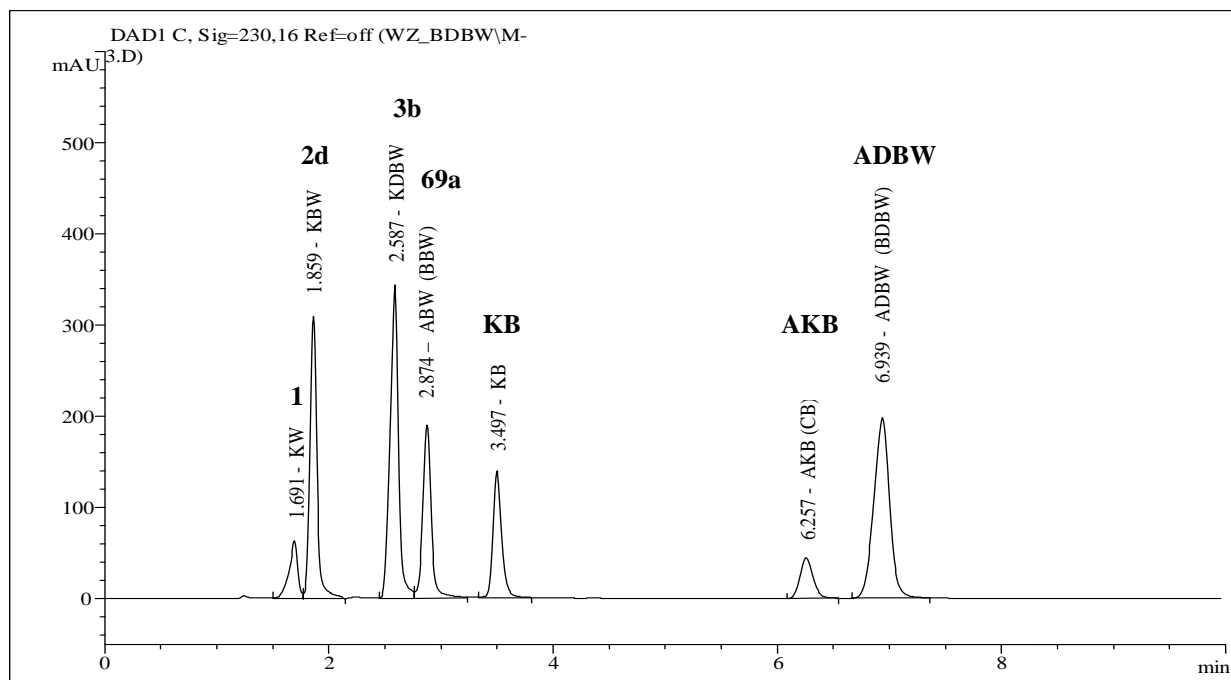
Związki uwzględnione w analizie, których stężenia w większości można było określać z krzywych wzorcowych, wraz z wyznaczonymi czasami retencji, zebrałam w tabeli 8.1. Chromatogram próbki z mieszaniny wzorców związków występujących w monobenzoilowaniu KW, po derywatytacji benzyloaminą pokazano na rysunku 8.1.

Tabela 8.1. Czasy retencji związków oznaczanych w układzie KW–chlorek benzoilu za pomocą HPLC „przez amidy” (rys. 8.1)

	Związek	Czas retencji (min)
1	1 , KW	1,69
2	2d , KBW	1,86
3	70 (AW) (6, BW)^a	2,00
4	3b , KDBW	2,59
5	69a (ABW-I) (5a, BBW)^a	2,88
6	KB	3,50
7	AKB (CB)^a	6,26
8	ADBW (4b, BDBW)^a	6,94

^a oznaczane jako odpowiednie amidy

Widoczne na chromatogramie piki wg czasu retencji to: kwas winowy (**1**, KW), kwas benzoilowinowy (**2d**, KBW), kwas dibenzoilowinowy (**3b**, KDBW), *N*-benzyloamid benzoilowinowy (**69a**, ABW-I) (po derywatywacji bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW)), kwas benzoesowy (KB), *N*-benzyloamid kwasu benzoesowego (AKB) (po derywatywacji chlorku benzoilu), *N*-benzyloamid dibenzoilowinowy (ADBW) (po derywatywacji bezwodnika dibenzoilowinowego (**4b**, BDBW)). Na chromatogramie nie uwzględniono sygnału wzorca *N*-benzyloamidu winowego (**70**).



Rysunek 8.1. Analiza HPLC „przez amidy”. Chromatogram próbki z mieszaniny wzorców kwasów: **1** (KW), **2d** (KBW), **3b** (KDBW), KB oraz amidów: **69a** (ABW-I), AKB, ADBW

8.3.2. Analiza LC-MS

Chcąc poszerzyć informacje o składzie filtratów i osadów pochodzących z monobenzoilowania KW uzyskiwane za pomocą HPLC, wykonałam analizę LC-MS. Niestety, mimo zastosowania takich samych warunków rozdzielania, piki były dużo gorzej rozdzielone a czasy retencji przesunięte w stosunku do analizy HPLC „przez amidy”. Nie udało się więc w sposób bezpośredni przypisać pikom odpowiednich mas.

8.3.3. Analiza GC-MS

Skład mieszanin reakcyjnych (po zatężeniu), filtratów oraz wydzielonych osadów analizowałam wykorzystując również chromatografię gazową z detekcją mas, metoda pozwalała na określenie składu próbek wraz z wyznaczeniem masy każdego związku.. Ponieważ oznaczane związki nie były lotne, rozpuszczoną w DME próbkę derywatywowałam

BSA (*N,O*-bis(trimetylosililo)acetamid). Dla pochodnych kwasu winowego oznaczanych w postaci odpowiednich estrów trimetylosililowych zaobserwowałam ogólne zjawisko polegające na tym, że masa jonu molekularnego była zawsze mniejsza (–15) od masy oczekiwanej. Analiza danych literaturowych potwierdziła dokonane obserwacje.²⁶⁰

Niestety za pomocą GC-MS nie mogłam oznaczać bezwodników oraz chlorków acylów (prawdopodobnie ulegały one rozpadowi na kolumnie).

Drugim ograniczeniem była masa cząsteczkowa analizowanych związków, która nie mogła przekraczać 800 Da. Była to przeszkoda dość istotna, gdyż masa zsililowanych estrów złożonych z dwóch fragmentów kwasu winowego jest duża i przykładowo dla najprostszego winianu kwasu winowego (**68**, WKW) wynosi 714 Da. Podobnie nie było możliwości identyfikowania za pomocą GC-MS produktów oligomerycznych.

Czasy retencji związków, które zidentyfikowano na podstawie widm GC-MS (BSA) zebrałam w tabeli 8.2.

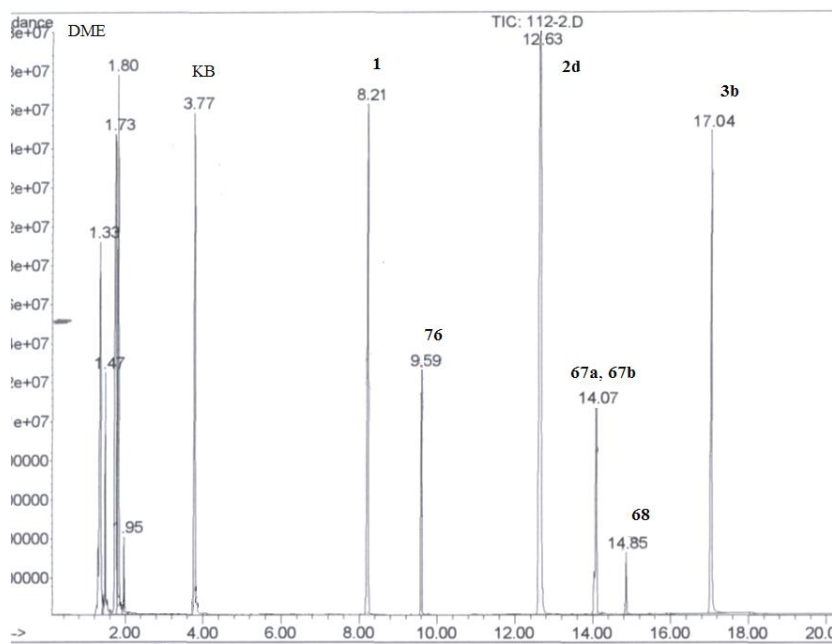
Tabela 8.2. Czasy retencji związków identyfikowanych w układzie KW–chlorek benzoilu za pomocą GC-MS po zsililowaniu BSA (rys. 8.2)

	Związek ^a	M ⁺	Czas retencji (min)
1	KB	194	3,77
2	1 , (KW)	423	8,21
3	76	409	9,59
4	2d , (KBW)	455	12,63
5	67a , 67b	441	14,02; 14,07
6	68 , (WKW)	699	14,85
7	3b , (KDBW)	487	17,04

^a oznaczone jako pochodne trimetylosililowe

Przykładowy chromatogram próbki zatężonej mieszaniny reakcyjnej z benzoilowania kwasu winowego (KW/CB 1:1) po derywatywacji BSA pokazałam na rysunku 8.2.

Widoczne związki jako odpowiednie estry trimetylosililowe według czasu retencji (tab. 8.2) to: tło rozpuszczalników i BSA, kwas benzoesowy (KB), kwas winowy (**1**, KW), ester **76**, kwas benzoilowinowy (**2d**, KBW), estry **67a** i **67b**, winian kwasu winowego (**68**, WKW), kwas dibenzoilowinowy (**3b**, KDBW). Estry **67a**, **67b** i **76** były produktami reakcji ubocznych z 2-metoksyetanołem (**66**) powstającym w układzie z rozpadu DME (rozd. 8.4).

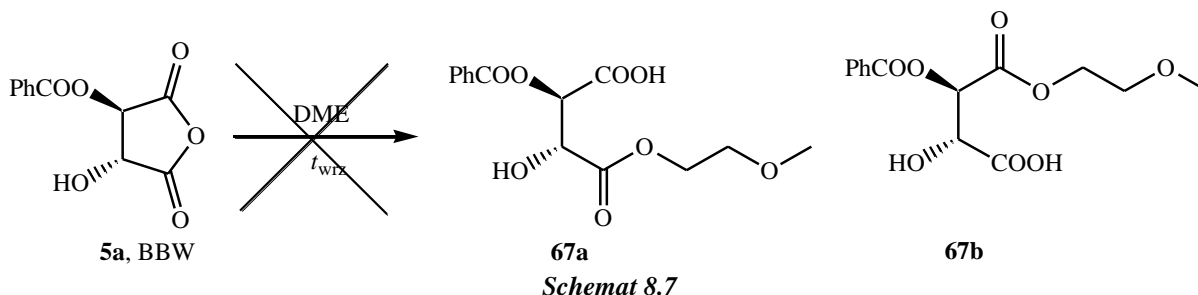


Rysunek 8.2. Chromatogram próbki z mieszaniny reakcyjnej z monobenzoilowania kwasu **1** (KW/CB, 1:1) po zsilowaniu BSA (GC-MS). Kolejne związki wg czasów retencji jako estry trimetylosililowe: KB, **1** (KW), ester **76**, **2d** (KBW), estry **67a** i **b**, **68** (WKW), **3b** (KDBW)

8.4. REAKCJA Z 2-METOKSYETANOLEM

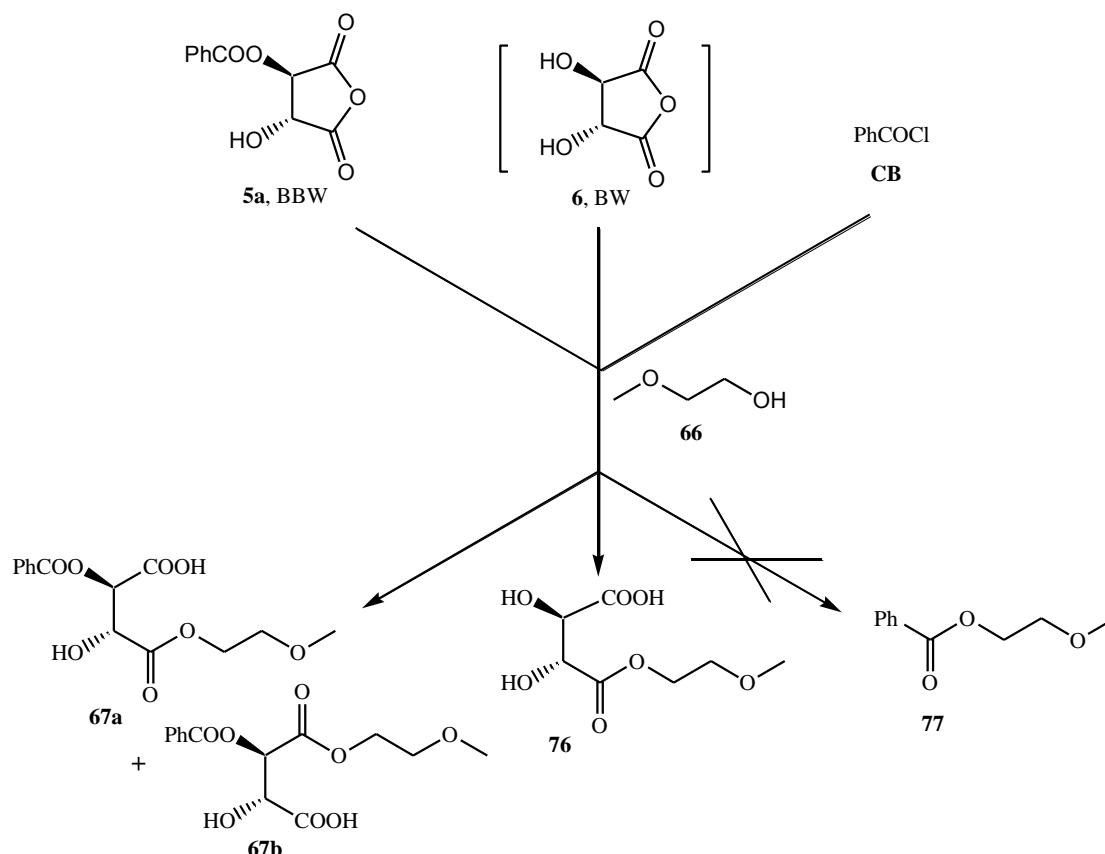
Nieoczekiwanie, podczas monobenzoilowania kwasu winowego (**1**, KW) w dimetoksyetanie (DME) zaobserwowałam rzadkie zjawisko rozpadu wiązania O–Me rozpuszczalnika z utworzeniem 2-metoksyetanolu (**66**),²⁶¹ który jako silny nukleofil bardzo szybko reagował z innymi składnikami mieszaniny reakcyjnej.

Używany DME nie był zanieczyszczony przez **66**, co potwierdziłam za pomocą GC-MS (BSA) oraz ogrzewając bezwodnik benzoilowinowy (**5a**, BBW) w DME i nie stwierdzając obecności produktów reakcji BBW z 2-metoksyetanołem winianów **67a** i **67b** (sch. 8.7).



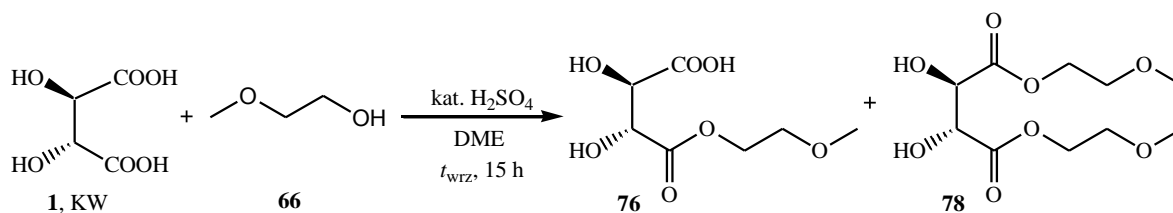
Identyfikując w mieszaninie reakcyjnej z benzoilowania kwasu winowego (KW/CB, 1:1) benzoilowiniany **67a** i **67b** (GC MS (BSA): τ_R 14,02 i 14,07, M^+ 441, rys. 8.2; LC-MS: τ_R 2,46 i 2,77, M^+ 311) oraz winian 2-metoksyetylu (**76**) (GC-MS, τ_R 9,59, M^+ 409, rys. 8.2)

potwierdziłam pośrednio występowanie bezwodników benzoilowinowego (**5a**, BBW) oraz winowego (**6**, BW). Podkreślam, że w warunkach monobenzoilowania nie występował benzoesan 2-metoksyetylu (**77**), nie zachodziła zatem reakcja chlorku benzoilu z 2-metoksyetanolem (**66**). Na tej podstawie wykluczyłam możliwość powstawania winianów **67a,67b,76** w wyniku estryfikacji alkoholem **66** mniej reaktywnych niż chlorek benzoilu kwasów, odpowiednio benzoilowinowego (**2d**, KBW) i winowego (**1**, KW) (rys. 8.3).



Rysunek 8.3. Reakcje 2-metoksyetanolu (**66**) ze składnikami mieszaniny reakcyjnej KW/CB (1:1)

Niezależnie zsyntetyzowałam jako wzorce estry 2-metoksyetylu, benzoilowiniany **67a**, **67b** (z BBW), winian **76** (z KW) oraz benzoesan **77** (z CB). Otrzymanie winianu **76** i benzoesanu **77** wymagało wielogodzinnego ogrzewania odpowiednio kwasu winowego lub chlorku benzoilu z 2-metoksyetanolem (**66**) wobec H_2SO_4 . W reakcji kwasu winowego z **66**, oprócz wodorowinianu 2-metoksyetylu (**76**), powstawał odpowiedni diester (**78**), którego nie obserwowałam w mieszaninie reakcyjnej z monobenzoilowania KW, co jak uważam dodatkowo potwierdza pochodzenie estru **76** od bezwodnika winowego (**6**) (sch. 8.8).



Schemat 8.8

8.5. REAKTYWNOŚĆ WYBRANYCH REAGENTÓW

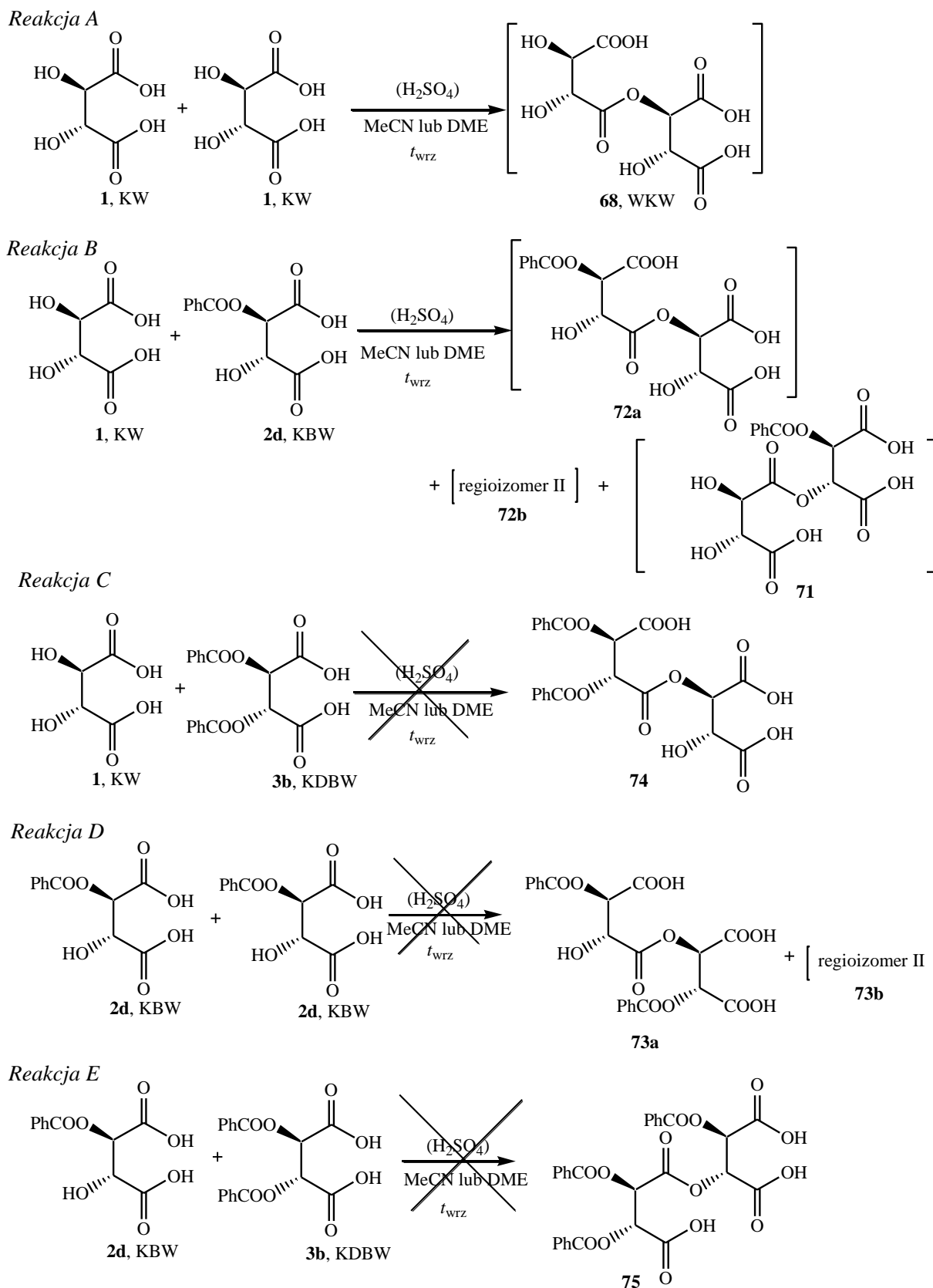
Poszukując produktów ubocznych monobenzoilowania kwasu winowego (**1**) zbadalam podatność poszczególnych reagentów na reakcje wewnątrz- i międzycząsteczkowe. Ogrzewalam poszczególne dwuskładnikowe mieszaniny kwasów, występujących w monobenzoilowaniu KW (sch. 8.9) oraz bezwodnik (**5a**, BBW) z kwasami (sch. 8.10), w DME lub MeCN, w temperaturze od 60 °C do wrzenia, także z dodatkiem H₂SO₄.

Wykazałam, że kwas winowy (KW) ogrzewany we wrzeniu, zarówno w DME, jak i w MeCN, wobec H₂SO₄, ulega reakcji międzycząsteczkowej prawdopodobnie z wytworzeniem liniowego estru, winianu kwasu winowego (**68**, WKW) (sch. 8.9, *Reakcja A*). Na widmie GC-MS (BSA) obecny był pik o czasie retencji τ_R 14,85 min dla jonu molekularnego o masie M^+ 699, który odpowiada masie całkowicie zsililowanego winianu. Na chromatogramie HPLC „przez amidy” widoczny był pik o τ_R 1,98, jak dla benzyloamidu winowego (**70**, AW), który mógłby powstawać z WKW (**68**) podczas derywatywacji benzyloaminą.

W podobnych warunkach, w reakcji kwasu winowego (**1**, KW) z kwasem benzoilowinowym (**2d**, KBW) zaobserwowałam powstawanie estrów (**71,72a,72b**) (sch. 8.9, *Reakcja B*). Analiza GC-MS (BSA) wykazała śladową obecność trzech związków (τ_R 17,98; 18,10 i 18,30) o masie jonu molekularnego M^+ 731, która odpowiada trzem prawdopodobnym strukturom silylowanych estrów KW z KBW (**71,72a,72b**) (sch. 8.1, sch. 8.2) oraz śladową obecność WKW (**68**).

W reakcjach *C*, *D*, *E* nie zaobserwowałam powstawania żadnych produktów, bądź masy powstałych estrów były za duże, aby je zidentyfikować (sch. 8.9).

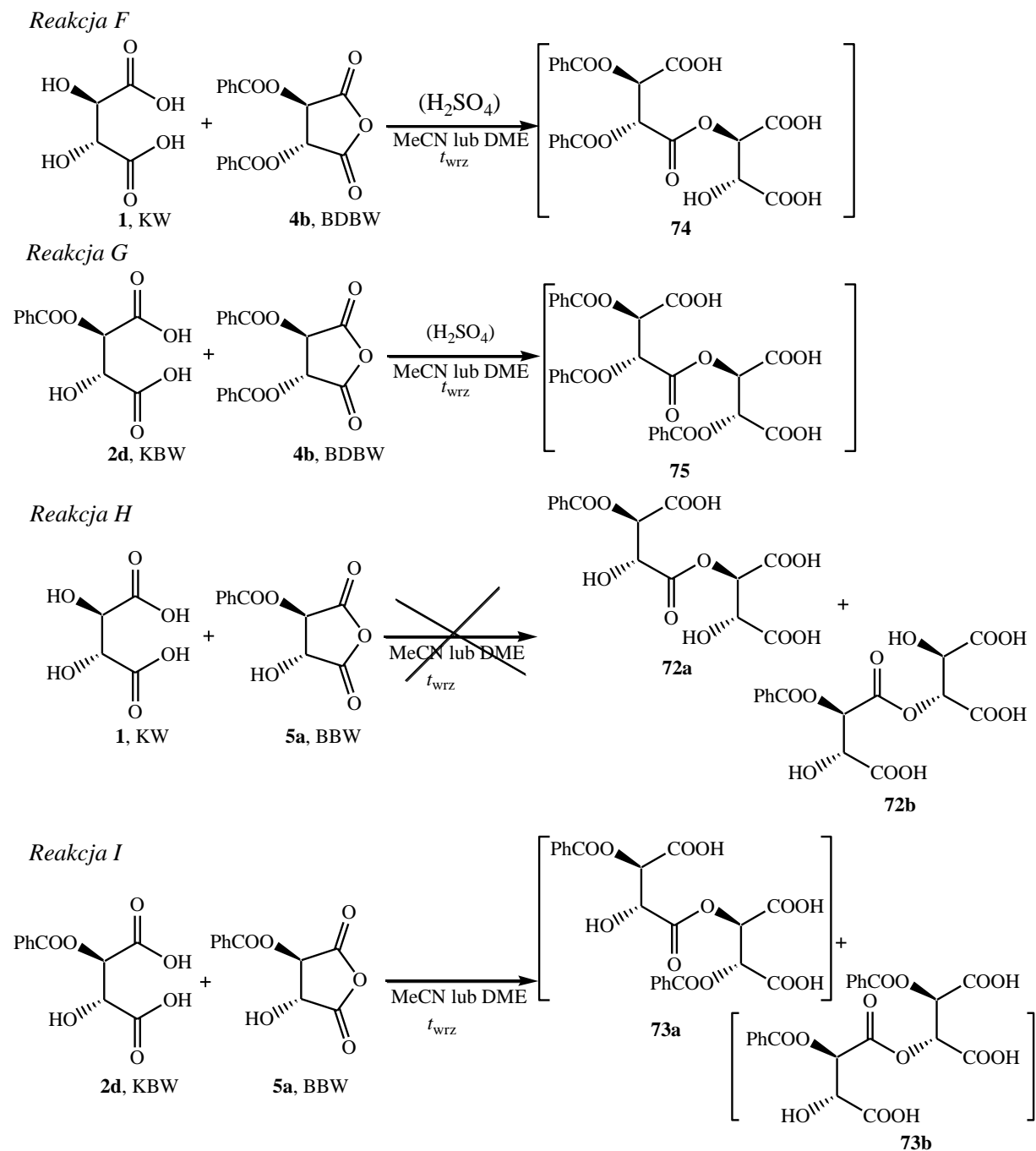
PRACE WŁASNE
Analiza przebiegu acylowania kwasu winowego



Schemat 8.9. Reakcje między kwasami KW, KBW, KDBW

W reakcjach bezwodników BDBW (**4b**) oraz BBW (**5a**) z kwasem winowym (**1**) i benzoilowinowym (**2d**, KBW) (sch. 8.10, *Reakcje F, G, I*) zaobserwowałam (HPLC i LC-MS) powstawanie nieznacznej ilości odpowiednich estrów. Ponadto gdy reagentem był bezwodnik benzoilowinowy (**5a**, BBW) (sch. 8.10, *Reakcje H, I*) powstawało wiele produktów, prawdopodobnie związków o charakterze polimerycznym.

Produkty reakcji między poszczególnymi reagentami (sch. 8.9 i 8.10) nie występowały na chromatogramach z monobenzoilowania KW.



Schemat 8.10. Reakcje między kwasami KW, KBW a bezwodnikami BBW i BDBW

8.6. SKŁAD MIESZANINY REAKCYJNEJ

8.6.1. Bezwodnik *O*-benzoilowinowy

Występowanie bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW) w reakcji kwasu winowego (KW) z chlorkiem benzoilu (CB), w rozpuszczalnikach polarnych, potwierdziłam jednoznacznie w kilku niezależnych eksperymentach. Ostatecznie BBW został wyizolowany z mieszaniny reakcyjnej (KW/CB, 1:2), w pełni scharakteryzowany, a także niezależnie otrzymany z kwasu *O*-benzoilowinowego pod wpływem SOCl₂ (rozd. 7).

Na chromatogramie mieszaniny reakcyjnej widoczny jest wyraźny pik *N*-benzyloamidu winowego, ABW-I, (**69a**) powstałego z BBW w wyniku derywatyzacji benzyloaminą (HPLC „przez amidy”: τ_R 2,8, rys. 8.1).

W mieszaninie reakcyjnej w DME (także w osadzie kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW) zaobserwowałam benzoilowiniany 2-metoksyetylu (**67a,67b**) (rys. 8.3), produkty reakcji BBW z 2-metoksyetanołem (**66**) (pochodzącym z rozkładu DME) (GC MS (BSA): τ_R 14,02 i 14,07, M⁺ 441 (rys. 8.2); LC-MS, τ_R 2,46 i 2,77, M⁺ 311).

8.6.2. Bezwodnik winowy

Bezwodnika winowego (**6**, BW) nie udało mi się otrzymać i scharakteryzować, potwierdziłam natomiast, że występował on jako produkt przejściowy w reakcjach kwasu **1** z chlorkiem benzoilu (CB).

Nie powiodły się próby otrzymania BW w niezależnych reakcjach.

Ogrzewano kwas winowy (**1**, KW) rozpuszczony w DME, we wrzeniu, przez kilka godzin, z równomolową ilością chlorku tionylu (analogicznie do reakcji otrzymywania BBW). Zaobserwowano powstawanie szeregu produktów, z których żadnego nie udało się wydzielić. Odpowiedni pik na chromatogramie (HPLC „przez amidy”) wskazywał na obecność w mieszaninie reakcyjnej m.in. poszukiwanego bezwodnika winowego (**6**, BW) (*N*-benzyloamid kwasu winowego (**70 AW**), τ_R 2,0 min).

W wyniku stopienia KW (**1**), bez rozpuszczalnika, w 170–178 °C otrzymano związek o charakterze polimeru. Wyniki ogrzewania KW zawieszzonego w toluenie, z azeotropowym usuwaniem wody, były niejednoznaczne.

Prawdopodobnie należy przeprowadzić próby otrzymania BW z kwasu winowego odpowiednio zabezpieczonego.

Za najpoważniejszy dowód istnienia cyklicznego bezwodnika winowego (**6**, BW) uważam stwierdzenie obecności w mieszaninach reakcyjnych, w DME, winianu

2-metoksyetylu (**76**) powstałego w wyniku reakcji bezwodnika **6** z 2-metoksyetanołem (**66**) powstałym z rozpadu DME (rozdz. 8.4) (GC MS (BSA): τ_R 9,59, M^+ 409 (rys. 8.2)).

O występowaniu BW jako produktu przejściowego świadczy też obecność winianu kwasu winowego (**68**, WKW), powstałego najprawdopodobniej w wyniku reakcji kwasu winowego (**1**, KW) z bezwodnikiem **6** (sch. 8.1). Nie można tu wykluczyć zachodzenia międzycząsteczkowej estryfikacji kwasu winowego, ale prawdopodobnie zachodzi ona znacznie wolniej niż reakcja kwasu **1** z bezwodnikiem BW.

8.6.3. Winian kwasu winowego

Sygnal winianu kwasu winowego (**68**, WKW) był widoczny na chromatogramie GC-MS (τ_R 14,85, M^+ 699, rys. 8.2). Nie obserwowałam go natomiast na chromatogramie HPLC prawdopodobnie dlatego, że czas retencji benzyloamidu kwasu winowego (**70**, AW) (τ_R 2,0), powstającego zapewne z winianu **68** w trakcie derywatywacji benzyloaminą, pokrywał się z czasem retencji kwasu *O*-benzoilowinowego (**2d**, KBW) (τ_R 1,86) występującym w mieszaninach reakcyjnych w dużym stężeniu.

Winian kwasu winowego (**68**, WKW) zaobserwowałam również w mieszaninie reakcyjnej z reakcji KW z chlorkiem anizolu (GC-MS, τ_R 14,0, M^+ 699).

8.6.4. Kwas benzoesowy

Powstawanie w reakcji monobenzoilowania KW znacznych ilości kwasu benzoesowego, wynika z tworzenia się bezwodników benzoilowinowego (**5a**, BBW) i winowego (**6**, BW), natomiast jak wykazałam, są one bardzo reaktywne i ulegają dalszym przemianom. Tylko niektóre z tych reakcji następczych udało mi się zidentyfikować (powstawanie winianów **67a,67b,76**, oraz winianu kwasu winowego (**68**, WKW)). Prawdopodobnie produktem przemian BW i BBW są trudne do zidentyfikowania mieszaniny oligomerów, stąd zawartość bezwodników w mieszaninach reakcyjnych jest znacznie mniejsza niż kwasu benzoesowego.

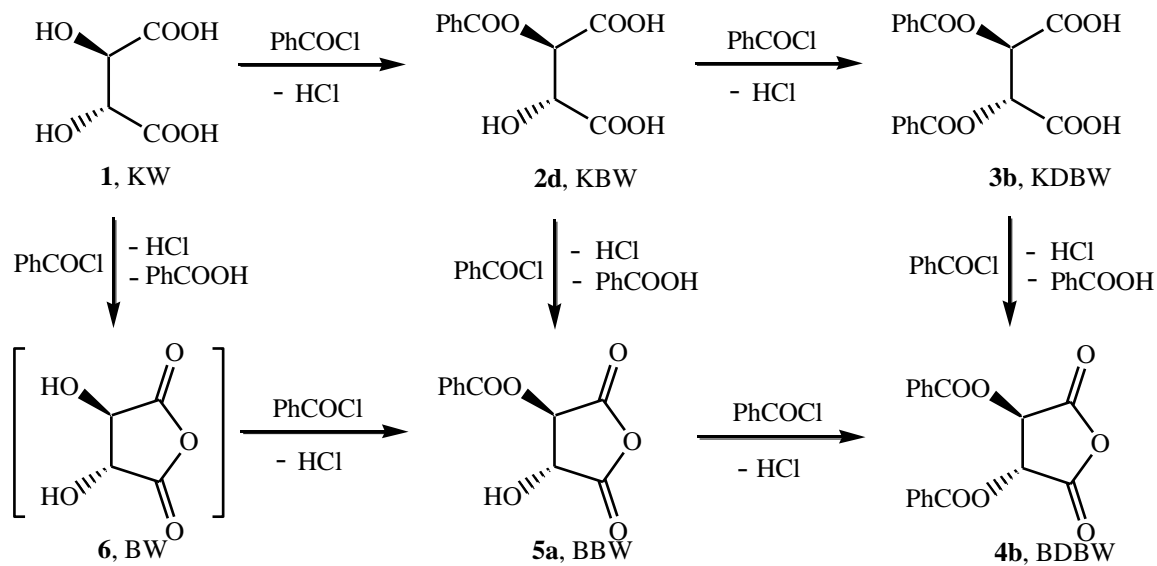
8.7. MECHANIZM BENZOILOWANIA KWASU WINOWEGO

Powstawanie podczas acylowania kwasu winowego (**1**) w rozpuszczalnikach polarnych, bezwodników winowego (**6**, BW) i benzoilowinowego (**5a**, BBW) oraz produktów ich reakcji następczych wyjaśnia stosunkowo niskie wydajności otrzymania kwasu monobenzoilowego oraz powstawanie znacznych ilości kwasu benzoesowego.

Zaobserwowanymi produktami takich reakcji następczych, BBW i BW z 2-metoksyetanolem, były *O*-benzoilowiniany (**67a,b**) i winian 2-metoksyetylu (**76**). Powstawanie reaktywnego BW na pewno jest też przyczyną strat w postaci oligomerów.

Występowanie bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) razem z produktem dwukrotnego acylowania, **3b** (KDBW), świadczy o tym, że po utworzeniu kwasu monobenzoilowinowego (**2d**) następny mol chlorku benzoilu jest zużywany konkurencyjnie na kolejne benzoilowanie jego wolnej grupy hydroksylowej z utworzeniem kwasu dibenzoilowego (KDBW), albo na jego dehydratację połączoną z cyklizacją do bezwodnika BBW. Tak jak przypuszczano podatność grup karboksylowych kwasu KBW na reakcję z acylowym węglem CB jest tak duża, że mogą one konkurować z wolną grupą hydroksylową (sch. 8.11).

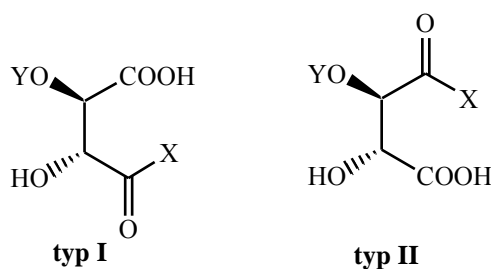
Wydaje się, że mechanizm ten ma charakter ogólny. W reakcji otrzymywania kwasu *O*-anizoilowinowego z kwasu winowego (**1**, KW) i chlorku anizoilu stwierdzono występowanie bezwodnika anizoilowinowego, obserwując powstawanie analogicznych do związków **67a** i **67b**, odpowiednich estrów z 2-metoksyetanolem (**66**). Acylowanie kwasu **1** może biec tam również „przez bezwodniki” o czym świadczy znaczna ilość powstającego ubocznie kwasu anyżowego.



Schemat 8.11

9. OTRZYMYWANIE MONOAMIDÓW I MONOESTRÓW KWASU O-BENZOILOWINOWEGO

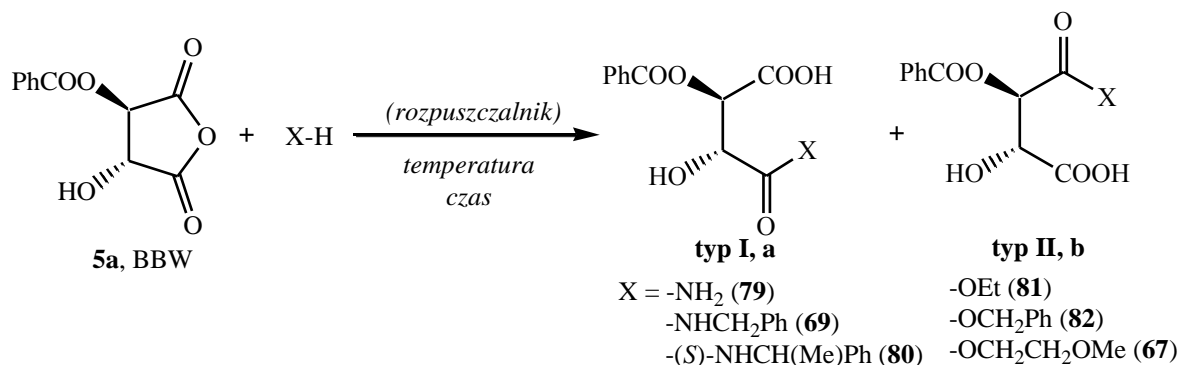
Pochodne kwasu winowego posiadające cztery różne podstawniki przy grupach hydroksy i karboksylowych (ang. *totally differentiated tartaric acid*) (rys. 9.1) są szczególnie atrakcyjne jako bloki budulcowe, ale zarazem wyjątkowo trudne do otrzymania i dość skąpo opisane w literaturze.^{262,263} Dlatego zastosowanie jako substratu monobenzoilowego bezwodnika winowego (**5a**, BBW) dające możliwość prostego otrzymania takich pochodnych, stało się przedmiotem dalszych badań przeprowadzonych w ramach pracy.



Rysunek. 9.1

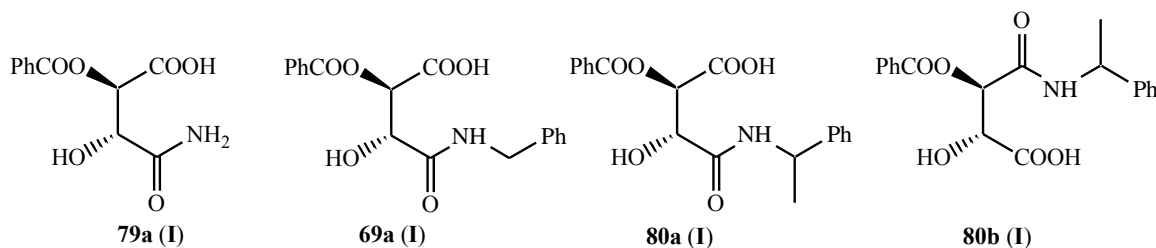
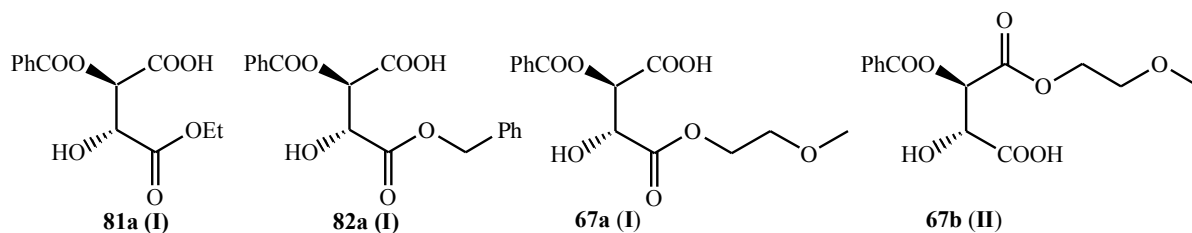
9.1. NUKLEOFILOWE OTWARCIE PIERŚCIENIA BBW

Monoamidy oraz monoestry kwasu *O*-benzoilowinowego (rys. 9.1, Y = PhCO–; X = –NR¹R² lub –OR) można otrzymać w wyniku nukleofilowego otwarcia pierścienia bezwodnika **5a** (BBW), przy czym mogą powstawać dwa regioizomery, produkty reakcji różnych centrów karbonylowych (C2 i C3) (sch. 9.1).



Schemat 9.1

Wykorzystując jako substrat otrzymany wcześniej BBW (rozd. 7) zsyntetyzowałam i w pełni scharakteryzowałam cztery monoamidowe (rys. 9.2) oraz cztery monoestrowe (rys. 9.3) pochodne kwasu benzoilowinowego.²⁶⁴

Rysunek 9.2. Monoamidy *O*-benzoilo-L-winowe (69a, 79a, 80a,b)Rysunek 9.3. Monoestry *O*-benzoilo-L-winowe (67a,b, 81a,82a)

Reakcje prowadzono w MeCN lub DME w temperaturze pokojowej, dodając do rozpuszczonego bezwodnika BBW przynajmniej równomolową ilość nukleofila. Przeprowadzono reakcje z amoniakiem: $\text{NH}_{3\text{aq}}$, aminami: benzyloaminą, (*S*)-2-fenyletyloaminą, (*R*)-2-fenyletyloaminą oraz alkoholami: etanolem, *tert*-butanolem, alkoholem izoamylowym, 2-metoksyetanolem, alkoholem benzylowym a także z pantolaktonem. W reakcjach z alkoholami zmniejszono ilość rozpuszczalnika bądź całkowicie rezygnowano z jego użycia. Przebieg reakcji monitorowano obserwując powstające odpowiednio monoamidy lub monoestry, za pomocą HPLC albo GC-MS po zsilowaniu próbki BSA (tab. 9.1).

Tabela 9.1. Czasy retencji poszczególnych izomerycznych par monoamidów i monoestrów *O*-benzoilowinowych^a

Związek	Czas retencji HPLC RP (min)		Czas retencji GC-MS (min)	
	(a), I	(b), II	(a), I	(b), II
79	1,89	1,67	13,20	12,76
69	2,85	3,03	18,03	17,78
80	3,15	3,40	17,32	16,82
81	2,78	2,87	11,86	11,79
82	4,22	4,61	16,00	16,06
67	2,39	2,55	14,07	14,02

^a czasy retencji pochodnych, których budowę (typ I lub II) określono wydzielając i analizując za pomocą widma HMBC przynajmniej jeden związek z pary izomerów

Osad, który wypadł bezpośrednio lub po zateżeniu z mieszaniny reakcyjnej odfiltrowywano i krystalizowano z MeCN, DME lub MeOH/H₂O. W ten sposób wydzielono monoamidy **69a,79a,80a** oraz monoestry **67a,81a,82a**.

W każdym przypadku z mieszaniny izomerów chętniej krystalizował regioizomer typu **I**. Zdecydowanie trudniej było otrzymać w czystej postaci izomery o strukturze typu **II**, w których wolne grupy hydroksylowa i karboksylowa znajdowały się przy tym samym atomie węgla C2. Prawdopodobnie ze względu na ich większą polarność w porównaniu do regioizomerów **I** trudno było je wyizolować stosując nawet kilkukrotną rekrytalizację czy rozdział na kolumnie chromatograficznej. Dla pochodnych (*S*)-2-feniloetyloaminy (**80**) oraz 2-metoksyetanolu (**67**) wydzielono obydwa izomery: o budowie typu **I** (**67a, 80a**) oraz typu **II** (**67b, 80b**).

Z wyjątkiem pochodnej benzyloamidowej **69** oraz pochodnej (*S*)-2-feniloetyloaminy **80** wszystkie otrzymane związki są związkami nowymi, nie były dotychczas otrzymane i scharakteryzowane.^{197,228}

9.1.1. Regioselektywność otwarcia pierścienia BBW

Zbadałam regioselektywność otwarcia pierścienia bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) różnymi nukleofilami (NH_{3aq}, benzyloamina, (*S*)-2-feniloetyloamina, etanol, 2-metoksyetanol, alkohol benzylowy) określając stosunek ilości powstałych monopochodnych (typ **I**/typ **II**) za pomocą HPLC (tab. 9.2).

Tabela 9.2. Regioselektywność otwarcia bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW)^a

Nr dośw.	Nukleofil X-H X =	Produkt ^b	Izomer I (a) (%) HPLC	Izomer II (b) (%) HPLC
1	NH ₂	79	73	27
2	NHCH ₂ Ph	69	60	40
3	(<i>S</i>)-NHCHMePh	80	39	61
4	OE _t	81	60	40
5	OCH ₂ Ph	82	90	10
6	OCH ₂ CH ₂ OMe	67	70	30

^a Procedura otwarcia BBW (sch. 9.1), warunki: BBW rozpuszczony w MeCN, *t*_{pok}, 1 mol nukleofila, błyskawiczne zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej MeCOOH; ^b Wzory związków rys. 9.2 i 9.3

Nie określiłam stosunku regioizomerów w reakcjach BBW z (*R*)-2-feniloetyloaminą, alkoholem izoamyłowym oraz pantolaktonem, ponieważ prawidłowe przypisanie procentowego udziału powierzchni pików odpowiednim regioizomerom było możliwe tylko

w przypadku, gdy po reakcji z nukleofilem jeden z dwóch utworzonych związków udało się wydzielić, oznaczyć jego strukturę (HMBC) i wyznaczyć jego czas retencji (HPLC) (tab. 9.1).

Wykazałam, że reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia bezwodnika **5a** (BBW) nie jest regioselektywna (tab 9.2). Co prawda, zarówno w reakcji z większością amin, jak i z alkoholami w przewodzie powstawał izomer, w którym dochodziło do ataku nukleofila na węgiel sąsiadujący z węglem związanym z wolną grupą hydroksylową (typ **I**), ale tylko w przypadku reakcji z alkoholem benzylovym (tab. 9.2, dośw. 5) przewaga ta była bardzo znacząca (stosunek regioizomerów **I/II** 90:10). Natomiast w reakcji BBW z (*S*)-fenyloetyloaminą stosunek izomerów był odwrotny (**I/II** 39:61, tab. 9.2, dośw. 3) i w przewodzie powstawał monoamid typu **II**. Reakcja otwarcia bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) przebiega więc inaczej niż w przypadku bezwodnika *O*-acylojabłkowego, gdzie w regioselektywnej reakcji powstają w przeważającej większości tylko izomery utworzone w wyniku ataku nukleofila na karbonylowy atom węgla sąsiadujący z atomem węgla związanym z grupą acylową.^{220,221,265–267}

Próbując zaobserwować wpływ budowy nukleofila na regioselektywność reakcji otwarcia BBW (sch. 9.1) zauważyłam, że im bardziej rozbudowana przestrzennie amina tym chętniej reaguje od tej strony, przy której znajduje się już podstawnik benzoilowy (typ **II**).

Ponadto, moc nukleofila ma zdecydowany wpływ na szybkość reakcji z bezwodnikiem **5a** (BBW). Na przykład reakcja z benzyloaminą jest bardzo szybka i już po 15 min przereagowuje cały BBW (po hydrolizie brak KBW (HPLC)). W przypadku słabych nukleofili (np. alkohole drugorzędowe, alkohol benzylovym) wzrastało znaczenie użycia bezwodnych reagentów, gdyż w trakcie wolnej reakcji (100% konwersji BBW po ok. 24 h) dochodziło do konkurencyjnej reakcji hydrolizy BBW do kwasu benzoilowinowego (KBW).

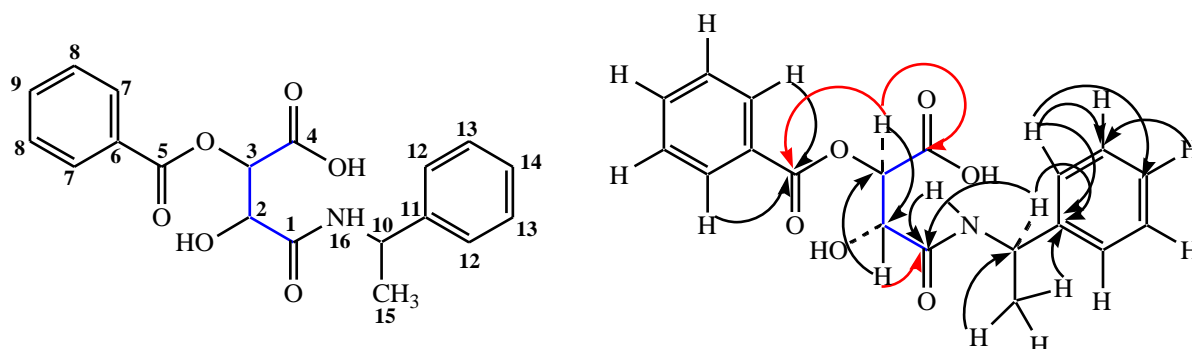
Chociaż bezwodnik benzoilowinowy (**5a**, BBW) nie reagował regioselektywnie z nukleofilami, opracowałam sposób osiągnięcia 100% selektywności całego procesu (rozdz. 9.2).

9.1.2. Określenie struktury monoamidów i monoestrów *O*-benzoilowinowych

Wydzielone monoamidy (**69a,79a,80a,b**) i monoestry (**67a,b,81a,82a**) oczyszczono na drodze rekrytalizacji i scharakteryzowano (¹H NMR, ¹³C NMR, IR, *t*_{top}, α_D²⁵). Ponieważ w oparciu o dane spektralne (¹H NMR, ¹³C NMR, IR) nie można było w sposób jednoznaczny określić ich struktury wykonano dwuwymiarowe widma korelacyjne HMBC (ang. *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*).

Pomiar HMBC wykazuje obecność sprzężeń spinowo-spinowych protonów z atomami węgla, oddalonymi od siebie o dwa lub trzy wiązania. Dzięki temu można było zaobserwować m.in. wzajemne oddziaływania protonów jąder atomów węgla szkieletu kwasu winowego z karbonyłowymi atomami węgla grup benzoilowej, karboksylowej oraz amidowej bądź estrowej. Te sprzężenia były kluczowe dla prawidłowego określenia struktury otrzymanych związków (typ **I** czy typ **II**).

Na rysunku 9.4 przedstawiono identyfikację izomeru **80a** za pomocą techniki HMBC, wszystkie sprzężenia atom węgla – proton zebrano w tabeli 9.3.



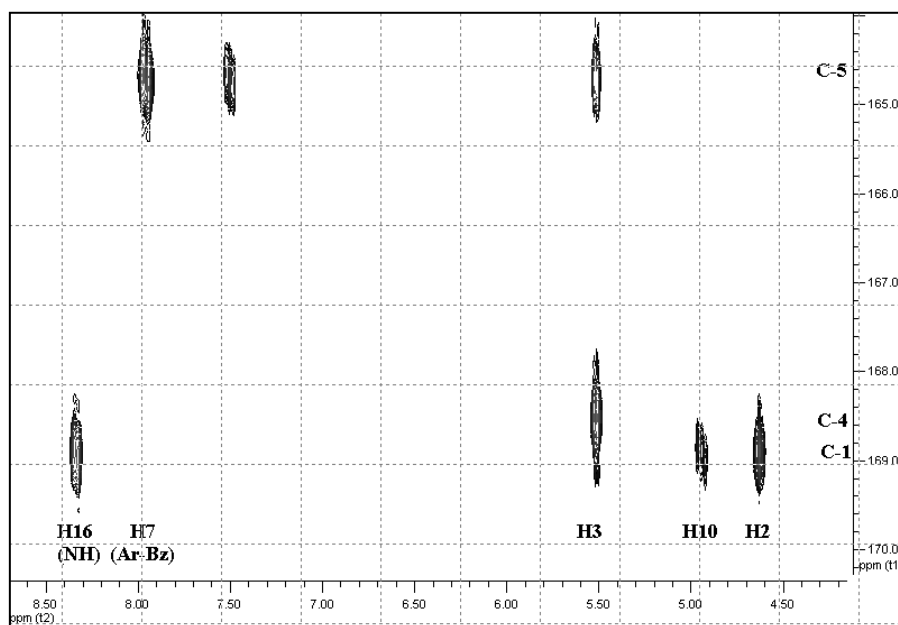
Rysunek 9.4. Struktura i HMBC monoamidu *O*-benzoilowinowego **80a** (dla uproszczenia pokazano sprzężenia tylko jednego z protonów H15 grupy metylowej)

Tabela 9.3. Przesunięcia ^1H NMR, ^{13}C NMR oraz widmo HMBC związku **11a** (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

Nr	^{13}C NMR (ppm)	^1H NMR (ppm)	HMBC
1	169,29	–	2, 10, 16
2	71,30	4,59	3
3	74,05	5,46	2
4	168,90	–	3
5	165,05	–	7, 3
6	133,63	–	7
7	128,68	7,94	8,
8	129,49	7,53	7,9
9	129,00	7,70	8
10	47,85	–	15a,b,c, 12a,b, 16
11	144,09	–	10, 12a,b, 15a,b
12	125,74	7,21 (a)(b)	12a,b
13	126,33	7,01	12a,b, 14a,b
14	127,80	6,88 (a)(b)	13a,b
15	22,16	1,40 (a)(b)(c)	10, 16,15a,b,c

Pierwszym krokiem było przyporządkowanie sygnałów w widmie węglowym ^{13}C NMR trzem węglom grup karbonylowych (rys. 9.5). Widoczne na widmie HMBC sprzężenie atomu węgla o sygnale przy 169,29 ppm z protonem NH grupy amidowej (H16) o przesunięciu 8,01 ppm wskazuje, że jest to węgiel grupy amidowej C-1. Z kolei węgiel dający sygnał przy 165,05 ppm koreluje z protonami pierścienia aromatycznego grupy

benzoilowej przy 7,94 ppm (C-5 z H-7). Wobec czego sygnał węgla przy wartości 168,90 ppm odpowiada karbonylowemu węglowi grupy karboksylowej C-4.



Rysunek 9.5. Fragment widma korelacyjnego HMBC związku **80a** (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

Określenie oddziaływań przestrzennych dla wodorów związanych z węglami C-2 i C-3 szkieletu kwasu winowego pozwoliło określić, że monoamid **80a** ma strukturę typu **I**, w której grupy benzoilowa i amidowa leżą przy różnych atomach węgla (rys. 9.4, kluczowe sprzężenia zaznaczone na czerwono). W widmie HMBC (rys 9.5) widać wyraźnie, że proton H3 przy węglu C-3 sprzęga się zarówno z węglem grupy benzoilowej C-5 jak również z węglem C-4, natomiast proton H2 przy sąsiadującym węglu C-2 koreluje z węglem C-1 grupy amidowej.

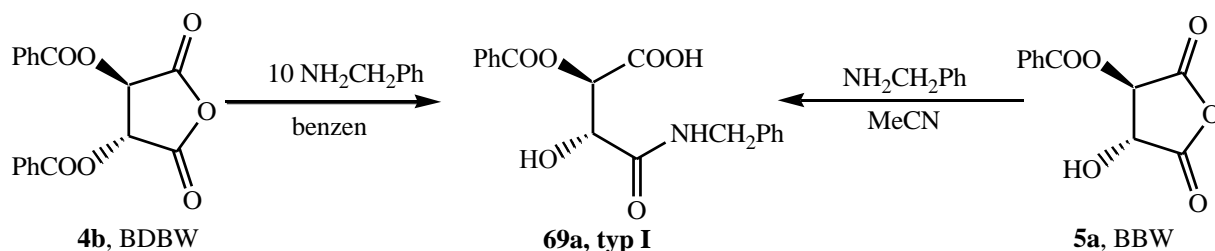
Analizę wykonanych widm HMBC przeprowadziłam dla wszystkich otrzymanych monoamidów i monoestrów, w tym również dla monoamidu **80b** oraz monoestru **67b** potwierdzając, że są to regioizomery typu **II** związków odpowiednio **80a** i **67a**.

9.1.3. Weryfikacja struktury z literaturą

Widma korelacyjne otrzymanych związków pokazujące sprzężenia ^1H - ^{13}C przez dwa i trzy wiązania pozwoliły skorygować dane podane przez Bella,¹⁹⁷ który opisał kilka monoamidów kwasu monoacylowinowego (rozdz. 3). Autor zaproponował dla otrzymanych związków (**69,80**) błędną strukturę typu **II**, w której grupa acylowa i amidowa znajdują się przy tym samym atomie węgla.

W wyniku aminolizy bezwodnika dibenzoilowego (**4b**), przeprowadzonej według procedury Bella,^{197,228} otrzymuje się benzyloamid, analogiczny do wydzielonego w reakcji

BBW (**5a**) z benzyloaminą, którego charakterystyka ($^1\text{H NMR}$, t_{top} , α_{D}^{25}) oraz analiza HPLC i GC-MS wskazują, że jest to związek o strukturze typu **I** (**69a**) (sch. 9.2).



Schemat 9.2

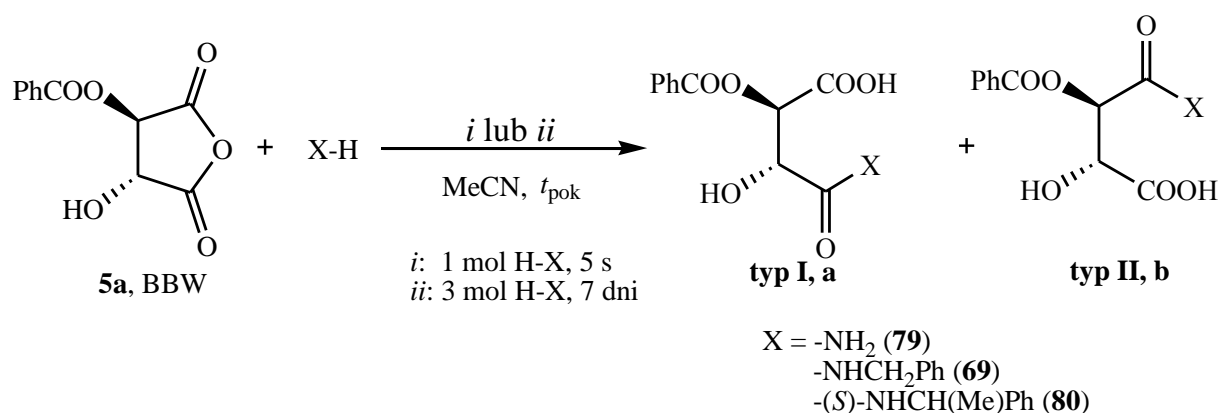
Budowę regioizomeru (typ **I** czy **II**) można ustalić albo w oparciu o metody rentgenograficzne albo wykonując widma korelacyjne. Na badania takie w artykule się nie powołano, co specjalnie nie dziwi zważywszy, że powstał on w latach 80-tych. Biorąc pod uwagę doświadczenia z wydzielaniem obu typów regioizomerów wydaje się, że pozostałe opisane w tym artykule związki też mają budowę typu **I**.

9.2. ZJAWISKO MIGRACJI GRUPY BENZOILOWEJ

W trakcie prób wydzielenia monoamidu **69b** zaobserwowałam, że stosunek ilości regioizomerów powstających w reakcji bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) z benzyloaminą nie jest stały i zmienia się w zależności o warunków reakcji. Zbadałam zjawisko dokładniej, aby ostatecznie je wyjaśnić.

Migracja w monoamidach

W kolbkach miarowych przeprowadziłam otwarcie pierścienia bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) aminami, prowadząc reakcje na dwa sposoby (sch. 9.3, tab. 9.4).



Schemat 9.3

Według pierwszej procedury (sch. 9.3, metoda *i*) reakcję BBW z 1 molem aminy przerywałam błyskawicznie (5 s), zakwaszając mieszaninę reakcyjną kwasem octowym, podczas gdy drugi sposób (metoda *ii*) polegał na reakcji z nadmiarem aminy przez 7 dni. W obydwu przypadkach BBW początkowo był rozpuszczony w MeCN a reakcje prowadziłam w temperaturze pokojowej. Zawartość monoamidów określałam rozpuszczając zawartość kolbek miarowych układzie woda/MeCN/MeCOOH i wykonując w nich bezpośrednio oznaczenie (HPLC „przez amidy”).

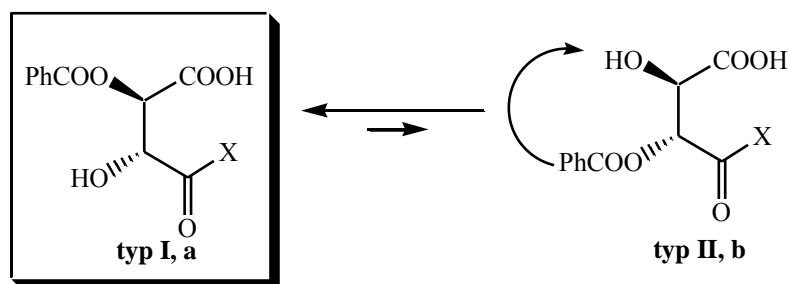
Zaobserwowałam, że stosunek monoamidów **typ I/typ II** otrzymanych według metody *ii* (nadmiar aminy, dłuższy czas reakcji) był inny niż uzyskany bezpośrednio po otwarciu bezwodnika **5a** (metoda *i*) (sch. 9.3, tab. 9.4). Uważam, że zjawisko to było wynikiem przenoszenia grupy benzoilowej między cząsteczkami monoamidów benzoilowinowych, wobec małej ruchliwości grupy amidowej. Jest to spotykane w chemii cukrów, gdzie migracja acylu między wolnymi grupami hydroksylowymi może znacząco utrudnić wybraną drogę syntezy.^{268–270}

Tabela 9.4. Migracja grupy acylowej w monoamidach *O*-benzoilowinowych (reakcja sch. 9.3)

Związek	X	Procedura <i>i</i> ^a		Procedura <i>ii</i> ^b	
		Izomer I (a) (%) HPLC	Izomer II (b) (%) HPLC	Izomer I (a) (%) HPLC	Izomer II (b) (%) HPLC
79	NH ₂	73	27	97	3
69	NHCH ₂ Ph	60	40	100	–
80	(<i>S</i>)-NHCH(Me)Ph	39	61	94	6

^a 1 mol aminy X-H, czas reakcji 5 s; ^b 3 mole aminy X-H, czas reakcji 7 dni.

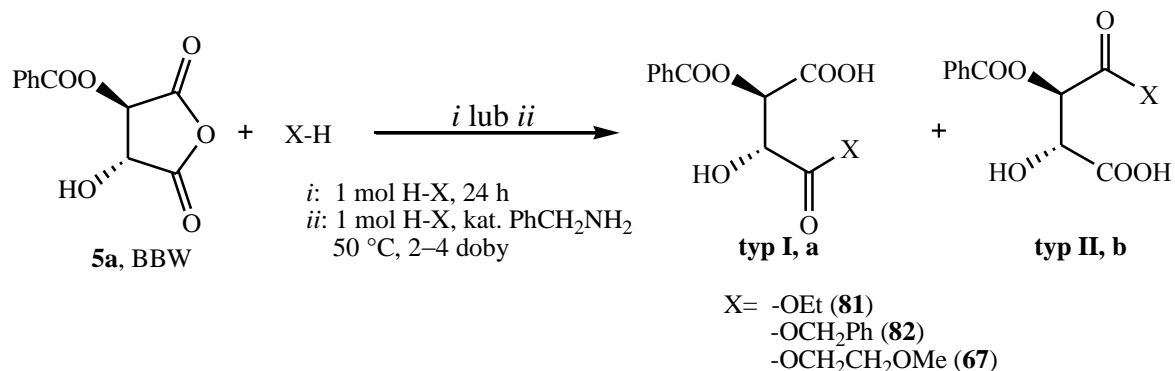
Zaobserwowałam, że w przypadku monoamidów *O*-benzoilowinowych (**69,79,80**) migracja grupy benzoilowej zachodziła w taki sposób, że powstawał w przewodzie izomer o strukturze **I**, w którym grupa benzoilowa i estrowa leżą przy różnych atomach węgla (tab. 9.4, rys. 9.6).



Rysunek 9.6. Równowaga między izomerycznymi monoamidami benzoilowinowymi (**typ I/typ II**)

Migracja w monoestrach

Analogicznie do doświadczenia z aminami, przeprowadziłam otwarcie na dwa sposoby bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) alkoholami (sch. 9.4, tab. 9.5).



Schemat 9.4

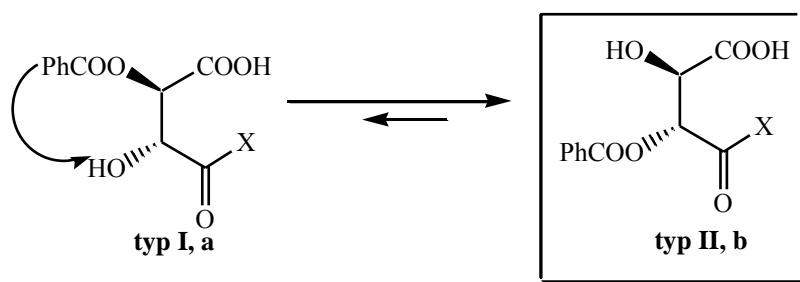
Podobnie jak w przypadku monoamidów zaobserwowałam, że stosunek monoestrów benzoilowinowych **typ I/typ II** otrzymanych według metody *ii* (katalityczny dodatek benzyloaminy, dłuższy czas reakcji, ogrzewanie) był inny niż ten uzyskany zaraz po otwarciu bezwodnika **5a** (metoda *i*) (sch. 9.4, tab. 9.5). Jednak w tym przypadku wzrastała zawartość izomeru **II**.

Tabela 9.5. Migracja grupy acylowej w monoestrach *O*-benzoilowinowych (reakcja sch. 9.4)

Związek	X =	Procedura <i>i</i> ^a		Procedura <i>ii</i> ^b	
		Izomer I (a) (%) HPLC	Izomer II (b) (%) HPLC	Izomer I (a) (%) HPLC	Izomer II (b) (%) HPLC
81	OEt	60	40	40	60
82	OCH ₂ Ph	90	10	48	52
67	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	70	30	49	51

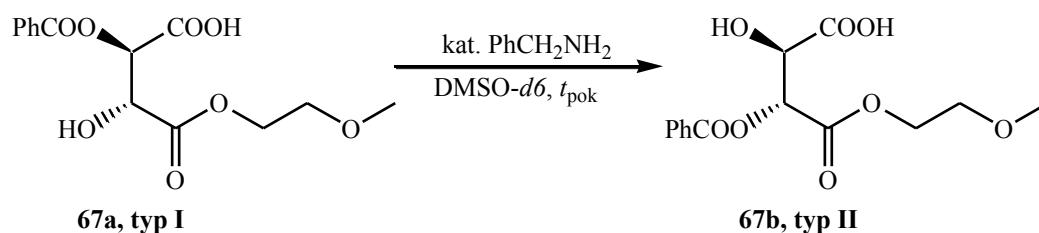
^a Czas reakcji 24 h; ^b Dodatek benzyloaminy, ogrzewanie 50 °C przez 2–4 doby.

Migracja grupy benzoilowej w monoestrach *O*-benzoilowinowych (**81,82,67**) zachodziła więc w taką stronę, że w przewodzie powstawał izomer o strukturze **II**, w którym grupa benzoilowa i amidowa leżą przy tym samym atomie węgla (tab. 9.5, rys. 9.7).

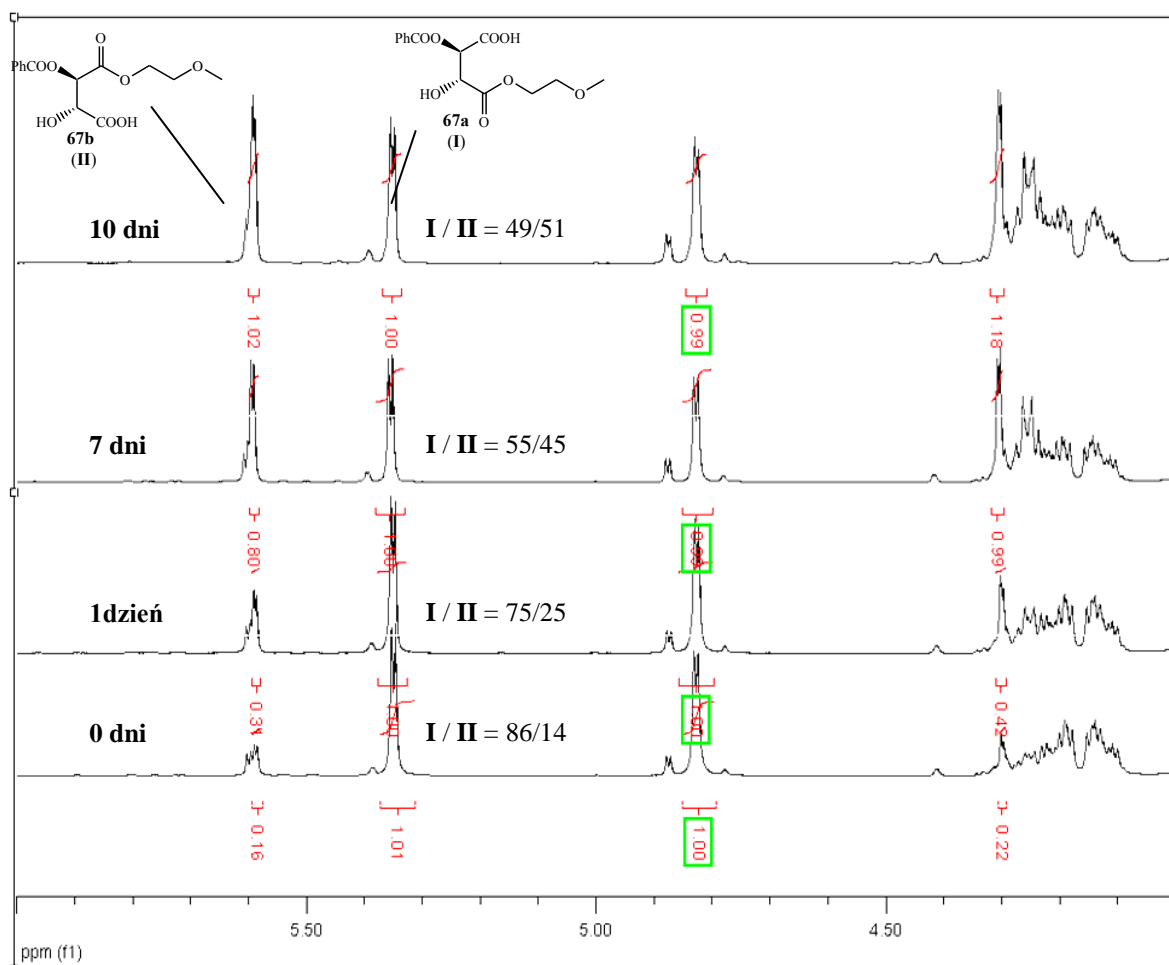


Rysunek 9.7. Równowaga między izomerycznymi monoestrami benzoilowinowymi (**typ I/typ II**)

Zjawisko transformacji monoestru **67a** w regioizomer **67b** potwierdziłam prowadząc przemianę w rozpuszczalniku deuterowanym (DMSO-*d*₆) i obserwując jej przebieg za pomocą spektrometrii ¹H NMR (sch. 9.6, rys. 9.8).



Schemat 9.6



Rysunek 9.8. Zmiany w czasie widma ¹H NMR (DMSO-*d*₆) mieszaniny izomerów **67** z katalitycznym dodatkiem benzyloaminy

Zawartość obu izomerów określałam na podstawie integracji pików o wartości przesunięcia chemicznego 5,35 oraz 5,60 ppm, które odpowiadały protonom odpowiednio 3H (**67a-I**) oraz 2H (**67b-II**), związanym z węglami sąsiadującymi z grupą benzoilową (rys. 9.8).

Wykazałam, że mieszanina izomerów monoestru **67** (I/II = 86/14) pozostawiona z katalitycznym dodatkiem benzyloaminy w temperaturze pokojowej wzbogaca się w izomer

II, uzyskując skład: w ciągu doby **I/II** = 75/25, po 7 dniach **I/II** = 55/45, aż do uzyskania stanu równowagi, po 10 dniach **I/II** = 49/51.

Transformacja indukowana krystalizacją

Badając wpływ warunków (rodzaj rozpuszczalnika, temperatura oraz czas reakcji) na otrzymywanie *N*-benzyloamidu benzoilowinowego (**69**) z bezwodnika **5a** (BBW) i benzyloaminy (sch. 9.1, X = –NHCH₂Ph) zaobserwowałam, że preferencyjna krystalizacja z mieszaniny reakcyjnej benzyloamidu **69a** o strukturze **I** (tab. 9.6, dośw. 1 i 3, MeCN) jest „siłą napędową” przeniesienia grupy benzoilowej i dalszej transformacji izomerów. Wykorzystując ten proces otrzymałam monoamid benzoilowinowy **69a**, z wydajnością 100%.

Zatem transformacja indukowana krystalizacją stwarza szansę na regioselektywne otrzymanie monoamidów oraz monoestrów monobenzoilowinowych. Opracowanie procedur analogicznych do metody otrzymywania **69a** wymaga jednak znalezienia rozpuszczalników, z których odpowiednie monoamidy (**typ I** lub **II**) lub monoestry (**typu I** lub **II**) będą krystalizować, tak aby opuszczając układ wpływały na położenie równowagi, powodując migrację benzoilu i dalszą przemianę izomerów.

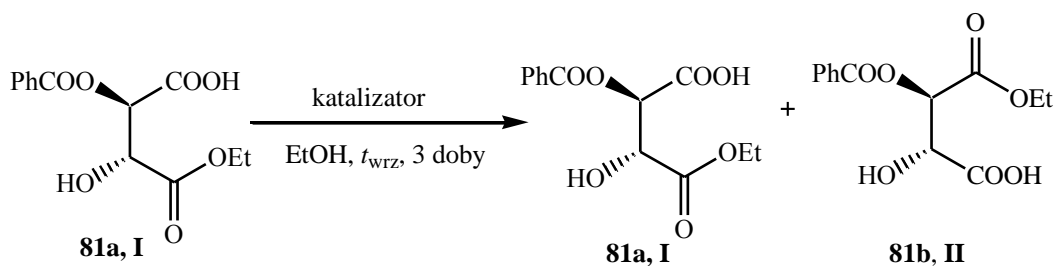
Tabela 9.6. Wpływ krystalizacji jednego z izomerów (**69a**) z mieszaniny reakcyjnej^a na położenie stanu równowagi między izomerami **69a** (**typ I**) i **69b** (**typ II**)

Nr dośw.	Temperatura (°C)	Czas reakcji	MeCN		DMF	
			Izomer I (69a) (%) HPLC	Izomer II (69b) (%) HPLC	Izomer I (69a) (%) HPLC	Izomer II (69b) (%) HPLC
1, 2	80	20 min	100 ^b	0	70	30
3, 4	25	5 dni	100 ^b	0	82	17
5, 6	–	5 s	61	39	69	31
7, 8	–20	20 min	73	27	78	22

^a Reakcja otwarcia BBW 3 molami benzyloaminy (sch. 9.1); ^b krystalizuje z mieszaniny reakcyjnej.

Kontrola procesu transformacji

Zbadałam wpływ środowiska reakcji na ustalenie stanu równowagi między izomerami w roztworze i przebieg transformacji. Ponieważ otrzymanie monoamidu o strukturze typu **II**, w reakcji BBW z benzyloaminą było możliwe jedynie po natychmiastowym zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej podejrzewałam, że do migracji grupy benzoilowej konieczna jest obecność aminy. Eksperyment wykonałam zatem z czystym monoestrem typu **II**, benzoilowinianem etylu (**81a**), aby wykluczyć obecność śladów aminy pozostałej po syntezie monoamidu (sch. 9.7).



Schemat 9.7

Zbadałam wpływ dodatku benzyloaminy, wodnego roztworu amoniaku, kwasu trifluorooctowego i kwasu siarkowego na ustalenie stanu równowagi w roztworze monoestru **81** (sch. 9.7, tab. 9.7).

Tabela 9.7. Wpływ środowiska reakcji na przebieg transformacji **81a** (sch. 9.7)

Nr dośw.	Katalizator (10% _{mol})	Izomer I (%) HPLC	Izomer II (%) HPLC
1	–	100	–
2	NH ₂ CH ₂ Ph	55,5	45,5
3	NH ₃ _{aq}	51,9	48,1
4	CF ₃ COOH	100	–
5	H ₂ SO ₄	100	–

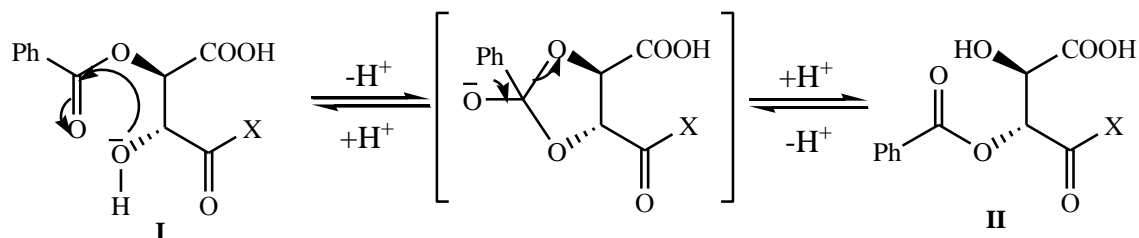
Zaobserwowałam, że w obecności aminy (tab. 9.7, dośw. 2 i 3) w układzie zawierającym na początku wyłącznie regioizomer o strukturze **I** (**81a**) zaczyna pojawiać się izomer typu **II** (**81b**), i jego ilość rośnie aż do ustalenia stanu równowagi. W doświadczeniach, w których nie dodano aminy oraz w środowisku kwaśnym związek **81b** nie powstawał – nie dochodziło do migracji grupy benzoilowej. Wniosek stąd, że przeniesienie acylu jest katalizowane zasadą, przy czym obecność wody nie jest przeszkodą w tym procesie (tab. 9.7, dośw. 3).

Jest to zgodne z danymi podanymi przez Spenglera i współpr.²⁷¹ zajmujących się otrzymywaniem bloków budulcowych z kwasu winowego, którzy zupełnie niedawno zaobserwowali migrację grupy acetylowej w acetylowinianie metylu w wodnym roztworze wodorowęglanu sodu. Autorzy nie badali jednak dokładniej tego zjawiska rezygnując z wybranej drogi syntezy.

Prowadzenie reakcji otrzymywania monoamidów i monoestrów *O*-acylowinowych z bezwodnika benzoilowinowego (**5a**, BBW) w środowisku obojętnym lub kwaśnym bądź szybkie zakwaszenie mieszanki reakcyjnej zapobiega niepożądaną transformacją izomerów.

Mechanizm migracji

Grupa benzoilowa może migrować do wolnej grupy hydroksylowej przez utworzoną przejściowo strukturę pięciocłonową. Prawdopodobnie amina, której katalityczna obecność warunkuje zajście całego procesu, uczestniczy w przeniesieniu protonu. Efekt migracji benzoilu przypomina wewnątrzcząsteczkową transestryfikację.



Schemat 9.8

10. APLIKACJE

10.1. POCHODNE KWASU WINOWEGO JAKO ANIONY W CIECZACH JONOWYCH

We współpracy z Instytutem Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Poznańskiej zbadano możliwość wykorzystania pochodnych kwasu winowego w syntezie cieczy jonowych (ang. *ionic liquids*).

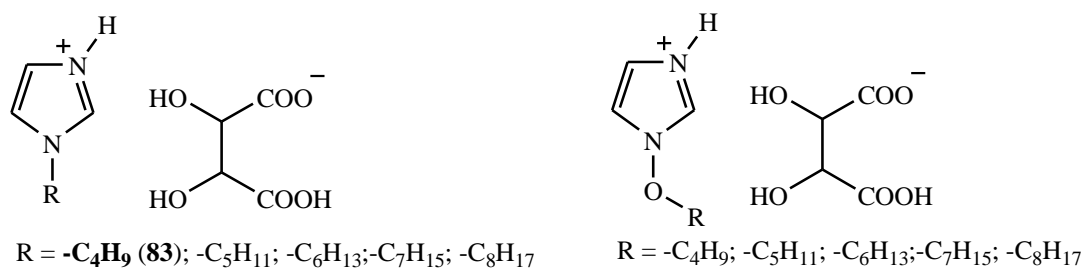
Ciecze jonowe są solami organicznymi, które są ciekłe w temperaturze poniżej 100°C, reprezentującymi nową klasę rozpuszczalników o charakterze jonowym. Niezmiennie ciecze jonowe są albo solami organicznymi bądź mieszaninami składającymi się z przynajmniej jednego komponenta organicznego.^{272,273}

Charakterystyczną cechą tych nowych rozpuszczalników jest fakt, że ich właściwości fizyczne i chemiczne mogą zmieniać się w szerokim zakresie w zależności od budowy kationu oraz anionu. Potencjalnie istnieje możliwość dobrania takich jonów, by uzyskać ciecz jonową o pożądanym specyficznym właściwościach (lepkość, gęstość, mieszalność z wodą i rozpuszczalnikami organicznymi, przewodnictwo, itp.). Ciecze jonowe zaliczane są do tzw. „zielonych rozpuszczalników” ze względu na swoją małą lotność.

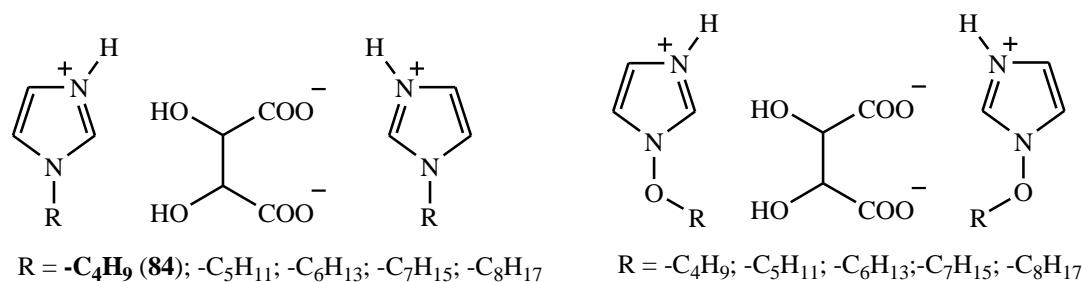
W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie chiralnymi cieczami jonowymi, choć możliwości ich użycia w syntezie asymetrycznej są ciągle w fazie badań, a indukcja asymetrii osiągnięta w ich środowisku na ogół niewielka.²⁷⁴

Zastosowanie kwasu L-winowego (**1**, KW) oraz *O,O'*-dibenzoilo-L-winowego (**3b**, KDBW) jako anionów stwarzało szansę na otrzymanie nowych chiralnych cieczy jonowych.

Przeprowadzono reakcje z kwasem **L-1** stosując równomolową ilość oraz dwukrotny nadmiar *N*-alkilo lub *N*-alkoksyimidazolu w stosunku do kwasu, tworząc w ten sposób szeregi homologiczne soli o strukturach **A** – dla stosunku imidazol/kwas 1:1 (rys. 10.1) oraz **B** – dla stosunku imidazol/kwas 2:1 (rys. 10.2).



Rysunek 10.1. Winiany 1-alkilo- i 1-alkoksyimidazoliowe; **szeregi A**: – kation/anion 1:1



Rysunek 10.2. Winiany 1-alkilo- i 1-alkoksyimidazoliowe; **szeregi B**: kation/anion 2:1

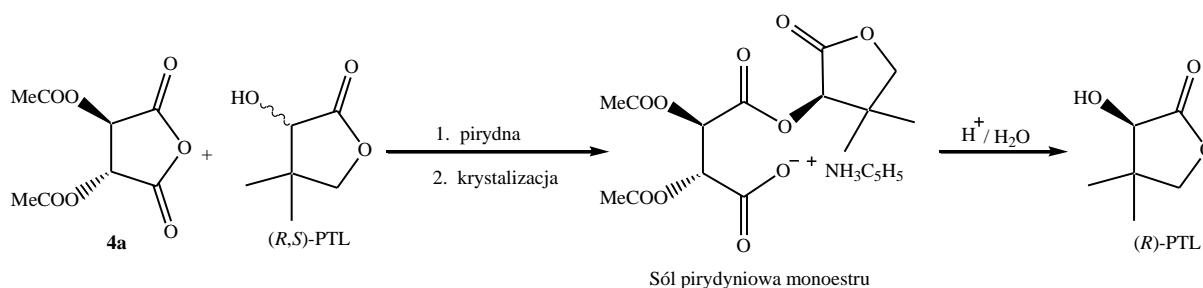
Dla obydwu szeregów produktami o charakterze cieczy były wyłącznie sole z kationem butyloimidazoliowym (R=C₄H₉) i kwasem winowym, L-winian 1-butyloimidazoliowy (1:1) (**83**) i 1-butyloimidazoliowy (2:1) (**84**), pozostałe związki były ciałami stałymi. Strukturę związków potwierdzono wykonując analizę ¹H NMR oraz ESI MS. Zbadano również rozpuszczalność otrzymanych cieczy jonowych. Dla obu tych cieczy jonowych otrzymano również ich enancjomery z kwasu D-winowego. Sposób otrzymywania cieczy jonowych z kwasem **1** i kationem imidazoliowym opatentowano.²⁷⁵ Z kwasem dibenzoilowinowym (**3b**) nie zaobserwowano powstawania cieczy jonowych.

Ciecze jonowe z kwasem winowym jako anionem mogłyby znaleźć zastosowanie na przykład jako medium reakcji rozdzielania mieszanin racemicznych. Na razie barierą ich wykorzystania jako rozpuszczalników stanowi m.in. wysoka cena.

10.2. BEZWODNIKI DIACYLOWINOWE JAKO CZYNNIKI ROZDZIELAJĄCE

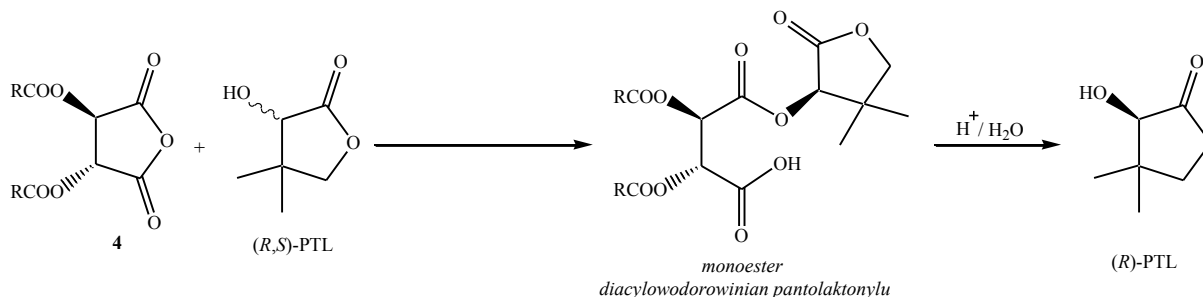
Jedną z aplikacji pochodnych kwasu winowego, które miałam okazję bliżej poznać, było zastosowanie bezwodników diacylowinowych (**4**) jako czynników rozdzielających. Przeprowadzono próbę otrzymania czystego optycznie (*R*)-pantolaktonu (PTL) z wykorzystaniem bezwodników **4**.²⁷⁶

Zbadano procedurę opisaną przez Beutela i Tishlera²⁷⁷ polegającą na rozdziale (*R,S*)-pantolaktonu za pomocą bezwodnika diacetylo-(*R,R*)-winowego (**4a**) i pirydyny metodą „przez sole monoestrów” (sch. 10.1). W tym celu jednak najpierw zoptymalizowano i opatentowano sposób otrzymywania bezwodnika **4a**.²⁷⁸ Próby zoptymalizowania warunków reakcji nie powiodły się. Ostatecznie, zrezygnowano z użycia toksycznego benzenu zastępując go toluenem, ale nie uzyskano poprawy wyników rozdziału. Otrzymano (*R*)-pantolakton z wydajnością ok. 27% na (*R,S*)-PTL (lit. 24%)²⁷⁷ o wysokiej czystości ee>97%. Jednak z uwagi na małą wydajność oraz stratę całego (*S*)-pantolaktonu metoda ta nie ma jednak znaczenia technologicznego.



Schemat 10.1 Rozdział *R,S*-pantolaktonu „przez sole monoestrów”

Podjęto również próbę rozdziału (*R,S*)-pantolaktonu bez użycia pirydyny przez „diastereomeryczne sole monoestrów” (sch. 10.2).



Schemat 10.2 Rozdział *R,S*-pantolaktonu „przez diastereomeryczne monoestry”

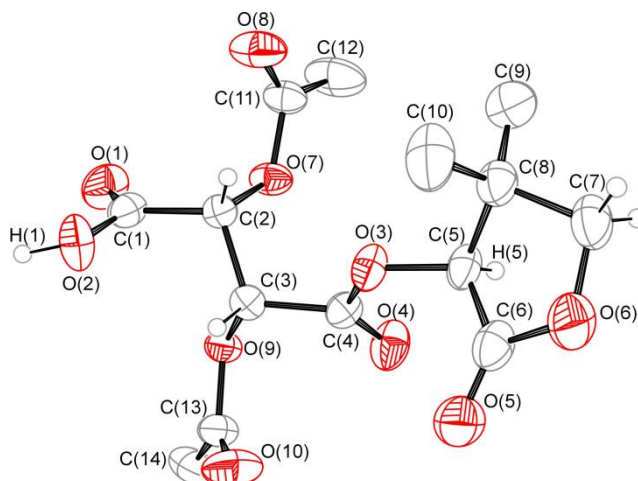
Przeprowadzono próby rozdziału za pomocą bezwodników dibenzoilo- (**4b**), *o*-chlorobenzoilo-, *p*-chlorobenzoilo- i *p*-anizoilowinowego, mając nadzieję na zróżnicowanie rozpuszczalności diastereoizomerów. Niestety, nie uzyskano pozytywnych rezultatów. Otrzymywano pantolakton o niedostatecznym nadmiarze enancjomerycznym, albo jak w przypadku reakcji z **4b** w ogóle nie udało się wydzielić monoestru.

Natomiast, sukcesem tej części prac było wydzielenie i scharakteryzowanie dwóch diastereomerycznych par enancjomerów: diacetylowodorowinianów pantolaktonyłu (tab. 10.1). Otrzymano je w reakcji (*R*)- i (*S*)-PTL z bezwodnikami (*R,R*)- i (*S,S*)-diacetylowinowymi w toluenie (sch. 10.2, etap 1, R=Me). Reakcję przeprowadzono również w reaktorze automatycznym (LabMax) monitorując ją *in situ* za pomocą specjalnej sondy IR (React IR).

Tabela 10.1. Właściwości fizykochemiczne diacetylowodorowinianów pantolaktonyłu

Nazwa estru	Temp. topnienia (°C)	[α] _D ²⁰ (°)	
		Skręcalność (c 6,0, MeOH)	Skręcalność (c 2,0, AcOEt)
<i>O,O'</i> -diacetylo-(<i>R,R</i>)-wodorowinian (<i>R</i>)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-yl	188–189	+1,5	+1,0
<i>O,O'</i> -diacetylo-(<i>S,S</i>)-wodorowinian (<i>S</i>)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-yl	189–190	–0,5	–
<i>O,O'</i> -diacetylo-(<i>R,R</i>)-wodorowinian (<i>S</i>)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-yl	184–185	+10,0	+9,5
<i>O,O'</i> -diacetylo-(<i>S,S</i>)-wodorowinian (<i>R</i>)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-yl	183–184	–7,0	–8,5

Wyhodowano monokryształy *O,O'*-diacetylo-(*R,R*)-wodorowinianu (*S*)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-ylu (octan etylu) oraz drugiego diastereoizomeru, *O,O'*-diacetylo-(*R,R*)-wodorowinianu (*R*)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-ylu (metanol/woda) i określono ich strukturę na podstawie analizy rentgenograficznej. Wyniki badań opublikowano.^{279,280}



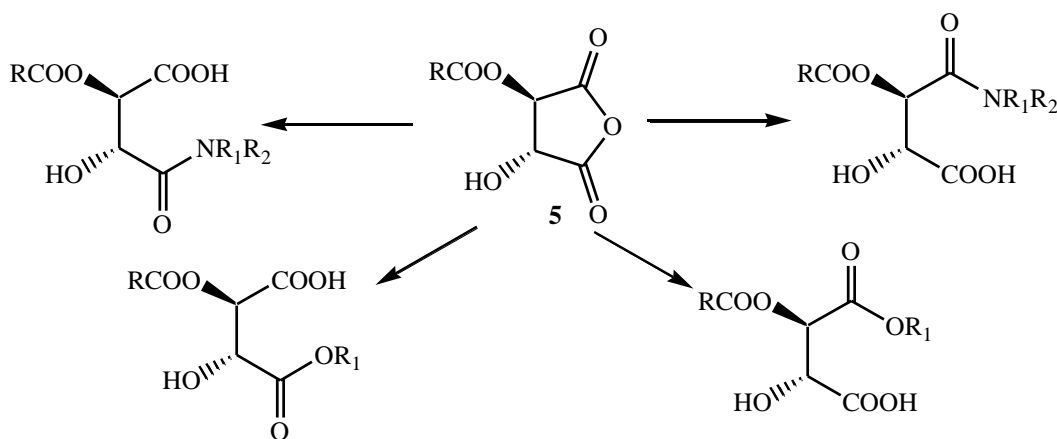
Rysunek 10.3. Struktura *O,O'*-diacetylo-(*R,R*)-wodorowinianu (*S*)-3,3-dimetylobutyrolakton-2-ylu. Atomy węgla i tlenu przedstawiono z 40% prawdopodobieństwem elipsoid drgań anizotropowych. Atomy wodorowe grup metylowych pominięto.

10.3. KWAS BENZOILOWINOWY JAKO CHIRALNY LIGAND W CAB

W Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego PW prowadzone są badania nad wykorzystaniem kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**2d**), innych kwasów *O*-acylowinowych (**2**) oraz nowych pochodnych kwasu winowego w katalizatorach acyloksyboranowych (CAB).

10.4. BEZWODNIK BENZOILOWINOWY JAKO BUDULEC CHIRALNY

Nową pochodną kwasu winowego, otrzymany bezwodnik *O*-benzoilowinowy (**5a**, BBW) można wykorzystać jako chiralny blok budulcowy. Nukleofilowe otwarcie pierścienia BBW jest sposobem na 1,4-desymetryzację i zróżnicowanie grup karboksylowych kwasu winowego (rozd. 9). Jest to droga syntezy pochodnych zawierających szkielet KW z ortogonalnym układem podstawników. W ten sposób można w prosty sposób otrzymać np. monoamidy i monoestry *O*-acylowinowe (rys. 10.4).



Rysunek 10.4. Przykłady wykorzystania bezwodników monoacylowinowych jako bloków budulcowych

CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

11. METODY I MATERIAŁY

Analizy ^1H i ^{13}C NMR wykonywano za pomocą aparatu Mercury 400. Przesunięcia chemiczne podano w ppm względem TMS.

Widma IR rejestrowano spektrofotometrem SPECORD M80.

Na podstawie analizy elementarnej wykonanej aparatem Perkin Elmer, Model PE Serria II CHNS/O potwierdzono czystość nowych związków i wzorców do metod HPLC.

Skręcalność właściwą określono na podstawie pomiaru kąta skręcania płaszczyzny polaryzacji wykonanego polarymetrem PolAAr 32 firmy Optical Activity Ltd.

Temperaturę topnienia oznaczano w aparacie do pomiaru temperatury topnienia Electrothermal IA9300.

Badania rentgenograficzne monokryształów wykonano za pomocą dyfraktometru czterokołowego Siemens P3 z lampą o promieniowaniu $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) w KCNiTCS Wydziału Chemicznego PW.

Do chromatografii cienkowarstwowej (TLC) stosowano płytki aluminiowe firmy Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄), a do rozwijania płytek – eluent benzen/metanol/kwas octowy (5:1:1). W analizie estrów benzyłowych kwasu winowego, benzoilowinowego i diizopropoksybenzoilowinowego używano też układ heksan:eter etylowy:dichlorometan (3:1:5). Jako detektor stosowano lampę UV 254 nm.

Analizy GC-FID wykonywano za pomocą chromatografu gazowego Hewlett Packard HP 6890 z kolumną HP-1 30 m x 0,32 mm x 0,25 μm stosując warunki : temperatura – 100 °C, przyrost 10 °C/min do 320 °C, izoterma 10 min, temp. komory nastrzykowej 250 °C, temperatura detektora 250 °C, gazy: powietrze 400 ml/min, wodór 40 ml/min, hel 1,2 ml/min.

Analizy GC-MS wykonywano za pomocą chromatografu gazowego Hewlett Packard HP 6890 z kolumną HP-5MS 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm stosując warunki: temperatura – 100 °C, przyrost 10 °C/min do 320 °C, izoterma 10 min, temp. komory nastrzykowej 250 °C, hel 1,2 ml/min. Jeśli zachodziła konieczność próbki były derywatyzowane: BSA co zaznaczono w tekście.

Analizy HPLC pochodnych acylowych kwasu winowego wykonywano przy użyciu chromatografu cieczonego HP 1100 Firmy Agilent Technologies z kolumną LiChrospher 100 RP-18 (250 mm x 4 mm x 5 μm) i detektorem UV-Vis. W metodzie „HPLC przez amidy” ,

fazą ruchomą był układ CH₃CN/(AcOH/H₂O (2 ml:1000 ml) pH=3,2) (1:1), zakres detektora: 230 nm, przepływ: 1 ml/min (dla próbek z kwasem winowym) lub układ 70:30 CH₃CN/(AcOH/H₂O (2 ml:1000 ml) pH=3,2) (dla próbek z estrem benzylovym kwasu winowego).

12. PROCEDURY ANALITYCZNE

Derywatywacja i przygotowanie próbki „HPLC przez amidy”

Próbkę mieszaniny reakcyjnej z syntezy monoacylowych pochodnych kwasu winowego, w której w roztworze dimetoksyetanu lub dioksanu znajduje się ok. 0,12 g surowców, pobierano za pomocą ogrzanej strzykawki z metalową igłą przez septę i przenoszono do zważonej 10 mL kolbki miarowej. Po ostygnięciu, kolbkę z próbką ważono i dodawano do niej 3 mL acetonitrylu i 0,2 mL benzyloaminy. Po upływie 5 min dodawano 0,2 mL stężonego kwasu octowego. Następnie dodawano 3 ml roztworu A (AcOH/H₂O (2:1000) mL/mL) i dopełniano do kreski fazą ruchomą, MeCN/A (1:1). Przed nastrzykiem na kolumnę HPLC w zależności od stężenia oznaczanych substancji rozcieńczano próbkę fazą ruchomą. Zawartość oznaczanych składników wyznaczano na podstawie krzywych wzorcowych przygotowanych w tych samych warunkach analizy.

Integrację i następnie zawartość określano na podstawie krzywych wzorcowych.

Derywatywacja i przygotowanie próbki GC-MS (BSA)

Próbkę mieszaniny reakcyjnej z syntezy monoacylowych pochodnych kwasu winowego, w której w roztworze dimetoksyetanu znajduje się ok. 0,05 g surowców pobierano i przenoszono do fiolki (z septą). Próbkę rozpuszczano na zimno bądź po lekkim ogrzaniu w 1mL DME. Następnie dodawano odpowiednią (molowo) ilość BSA (na ogół 200 µL). Próbkę ogrzewano przez 1 h w 50 °C w piecu. Z tak zsililowanej próbki wykonywano nastrzyk na kolumnę.

13. KWASY *O*-ACYLOWINOWE

13.1. SYNTEZA I WYDZIELANIE KWASÓW *O*-ACYLO-L-WINOWYCH

Ogólna procedura otrzymywania kwasów *O*-acylo-L-winowych (2a–d):

W kolbie trój szyjnej (250 mL) z mieszadłem mechanicznym, czaszą grzejącą, czujnikiem temperatury oraz chłodnicą zwrotną połączoną z układem do pochłaniania HCl umieszczono kwas L-winowy (31,5 g, 0,21 mol), chlorek benzoilu* (29,5 g 0,21 mol) oraz DME (120 mL). Reakcję prowadzono we wrzeniu do czasu zaniku wydzielania gazowego HCl, przez ok. 4 h. Po zakończeniu reakcji oddestylowano DME. Surowe osady kwasów **2a** oraz **2b** dwukrotnie rekrytalizowano, najpierw z wody potem z MeCN. Surowy **2c** wydzielono jako olej poprzez ekstrakcję z wody i z eteru dietylowego. Surowy żółty osad **2d** oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (toluen/kwas octowy/metanol 10:2:1).

Kwas *O*-benzoilo-L-winowy (2a). Wydajność 30%; białe kryształy; t_{top} 206–208 °C, (211 °C)¹⁶⁷; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –5,70° (*c* 1,0, MeOH), (–5,8 (MeOH))¹⁶⁷. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 13,24 (s, 1H), 8,05–7,54 (m, 5H), 6,01 (s, 1H), 5,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H,), 4,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Kwas *O*-*p*-anizoilo-L-winowy (2b). Wydajność 12%; białe kryształy; t_{top} 187–193 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –9,9° (*c* 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 7,99 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H) 7,06 (q, *J* = 4,8 Hz, 2H), 5,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H). Anal. Element. (%) obl. dla C₁₂H₁₂O₈: C 50,71, H 4,26; znal.: C 50,53, H 4,49.

Kwas *O*-(2,6-diisopropoksybenzoilo-L-winowy (2c). Wydajność 27%; olej; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –24,7° (*c* 1,0, MeOH), (–28,5° (EtOH))¹⁶³. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 1,20 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, 12H), 4,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 5,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,25 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H),

Kwas *O*-9-antroilo-L-winowy (2d). Wydajność 18%; brązowy proszek; t_{top} 121–124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –41,7° (*c* 1,0, MeOH). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 4,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,54–7,63 (m, 4H), 8,16–7,18 (m, 4H), 8,79 (s, 1H). Anal. Element. (%) obl. dla C₁₉H₁₄O₇: C 64,41, H 3,98; znal.: C 64,00, H 4,00.

* W przypadku syntezy związków **2c** i **2d** do reakcji użyto chlorek acylu wytworzony *in situ* z odpowiedniego kwasu karboksylowego w obecności nadmiaru chlorku tionylu, który przed dodaniem kwasu winowego (**1**) oddestylowano.

13.2. OPTIMALIZACJA OTRZYMYWANIA KWASU *O*-BENZOILO-L-WINOWEGO

Metodyka prowadzenia eksperymentu optymalizacyjnego (rozdz. 6.2.2):

Zmontowano zestaw składający się z kolby trój szyjnej (250 mL), z mieszadłem mechanicznym z uszczelnieniem, termometrem i chłodnicą zwrotną oraz układem do pochłaniania chlorowodoru. Układ pochłaniania chlorowodoru składał się: z bełkotki wypełnionej do określonego poziomu DME (0,5 cm ponad rurkę z HCl) umieszczonej w torionie nad chłodnicą zwrotną oraz naczynia z mieszadłem magnetycznym do pochłaniania HCl wypełnionego roztworem NaOH. Podgrzewano łaźnię olejową do temp 110–120 °C. Do kolby wprowadzano odważone wcześniej substraty w następującej kolejności: DME (104,04 g minus ok. 10 mL), chlorek benzoilu (29,50 g, 0,21 mol) i zmielony w młynku kwas winowy (**1**) (31,50 g, 0,21 mol). Pozostałe 10 mL DME dodawano przez lejek nasypowy w celu zmycia resztek kwasu winowego. Uruchamiano mieszanie (170 obr/min). Podstawiano łaźnię i podłączano do układu kontroli temperatury (nastawa 113 °C). Z mieszaniny reakcyjnej pobierano próbki do analizy HPLC przez septę strzykawką, co godzinę od rozpoczęcia wrzenia. Po zakończeniu wydzielania HCl (zanik bąblowania w bełkotce) pobierano ostatnią próbkę i odstawiano łaźnię. Po zaniku wrzenia wyłączano mieszanie, przenoszono mieszaninę poreakcyjną do kolby wyparkowej okrągłodennej i oddestylowywano DME (*t* 85–90 °C; *p* 670 hPa zmniejszane do 20 hPa). Do zatężonej mieszaniny dodawano MeCN do krystalizacji (mieszanina/MeCN 1,13 g/g). Po dokładnym wymieszaniu i rozpuszczeniu wstawiano do lodówki (10 °C) na 24 h w celu wykrywania produktu. Wykryty osad odsączano na lejku i przemywano zimnym MeCN, a następnie suszono (65 °C 1 h, 85 °C 1 h, 100 °C 1 h).

13.3. REAKCJE JEDNOSTKOWE

Procedura badania reaktywności wybranych składników mieszaniny reakcyjnej kwas winowy (**1**, KW) + chlorek benzoilu (CB) (rozdz. 8.5):

W kolbie okrągłodennej (50 mL) z mieszadłem magnetycznym, chłodnicą oraz czaszą grzejną umieszczano rozpuszczalnik DME bądź MeCN (20 mL) oraz parami po dwa z badanych składników: kwas winowy (KW, **1**), kwas *O*-benzoilo-L-winowy (**2d**, KBW), kwas *O,O'*-dibenzoilo-L-winowy (**3b**, KDBW), bezwodnik *O,O'*-dibenzoilo-L-winowy

(**4b**, BDBW), bezwodnik *O*-benzoilo-L-winowy (**5a**, BBW). Mieszaniny ogrzewano przez kilka dni we wrzeniu, pobierając próbki na HPLC „przez amidy” oraz GC-MS (derywatyżacja rozdz. 12). W przypadku, gdy analiza wykazywała brak postępu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodawano 15%_{mol} stężonego H₂SO₄ i kontynuowano ogrzewanie.

Badano również podatność związków **1–5** na reakcje wewnątrzcząsteczkowe ogrzewając je pojedynczo w podanych powyżej warunkach i analizując skład mieszaniny reakcyjnej (HPLC „przez amidy”, GC-MS).

14. BEZWODNIK KWASU *O*-BENZOILOWINOWEGO

W zaargonowanej kolbie trój szyjnej (250 mL) z mieszadłem mechanicznym, czaszą grzejącą, czujnikiem temperatury oraz chłodnicą zwrotną połączoną z układem do pochłaniania HCl i SO₂ umieszczono 20 g (0,079 mol) kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**2d**, KBW), 36 mL DME oraz 5,7 mL (9,36 g, 0,079 mol) chlorku tionylu. Reakcję prowadzono we wrzeniu do czasu zaniku wydzielania gazowego HCl i SO₂, przez ok. 1,5 h. Po zakończeniu reakcji oddestylowano DME. Surowy produkt rekrystalizowano z DME (–10 °C) otrzymując po wysuszeniu (suszarnia próżniowa 1 h, 100 °C, 25 hPa) 13,9 g bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW).

Bezwodnik *O*-benzoilo-L-winowy (5a**, BBW).** Wydajność 75%; białe kryształy; t_{top} 178–180 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +122,1° (c 1,0, DME_{bezw.}). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ = 8,05–7,58 (m, 5H), 6,92 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,33 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 5,38 (dd, 1H, J = 6,8 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ = 168,86, 165,98, 164,67 (C=O), 134,45, 129,67, 129,11, 127,88 (Ph), 74,73 (CH), 71,64 (CH). IR (KBr, cm^{–1}): ν 3452, 2960, 1884, 1796, 1712. Anal. Element. (%) obl. dla C₁₁H₈O₆: C 55,94, H 3,41; znal: C 55,92, H 3,46.

15. REAKCJE OTWARCIA PIERŚCIENIA BEZWODNIKA O-BENZOILOWINOWEGO

15.1. MONOAMIDY KWASU O-BENZOILOWINOWEGO

Ogólna procedura badania regioselektywności otwarcia pierścienia BBW: W kolbce miarowej analitycznej (10 mL) rozpuszczono 0,12 g bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW) w 3 mL MeCN. Następnie dodano 1 mol nukleofila. Reakcję przerywano dodając stężony MeCOOH (0,4 mL) po ok. 5s. w przypadku reakcji z aminą, bądź po 24 h w przypadku alkoholu. Próbkę rozcieńczano układem (woda/MeCOOH, 200mL:40,5mL). Za pomocą analizy HPLC „przez amidy” określano stosunek regioizomerów typ **I**/typ **II** (tab. 9.1 i 9.2).

Ogólna procedura otrzymywania monoamidów *O*-benzoilo-L-winowych, typu I:

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 5,0 g (0,021 mol) bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW) oraz 80 mL MeCN. Do mieszaniny dodano jednorazowo 4,54 g (0,042 mol) benzyloaminy.* Reakcja otwarcia bezwodnika była prowadzona w temperaturze pokojowej. Po 10 min mieszaninę reakcyjną zakwaszono dodając 10% HCl do pH = 3–4. Z roztworu wydzielał się osad, który odfiltrowano.** Surowy osad **69a** przemyto wodą. Surowe osady **79a** i **80a** rekrystalizowano z układu MeOH/woda. Stosując większy nadmiar benzyloaminy (0,0735 mol) oraz wydłużając czas reakcji do 3 dni, po zakwaszeniu wydzielono *N*-benzyloamid **69a** ilościowo (7,22 g). Produkty suszono w suszarni próżniowej (1 h, 100 °C, 25 hPa).

***N*-Benzyloamid kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, typ I (**69a**).** Wydajność 65 %; białe kryształy; t_{top} 192–194 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +40,9$ ° (c 1,0, EtOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,98 (br), 8,69 (t, 1H), 7,99–7,42 (m, 5H), 6,91–6,82 (m, 5H), 6,42 (br), 5,53 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,43–4,15 (m, 2H). Analiza elementarna (%) obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C 62,97; H 4,99; N 4,08; znal.: C 62,92, H 4,99, N 4,11.

***N*-(2-(*S*)-fenyloetyloamid) kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, typ I (**80a**).** Wydajność 22 %; białe kryształy; t_{top} 204–206 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +29,3$ ° (c 1,0, EtOH). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,38 (br), 8,40 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95–7,49 (m, 5H), 7,22–6,86 (m, 5H), 6,45 (br), 5,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,87–4,93 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ = 169,29; 168,90; 165,05 (C=O); 144,11; 133,65; 129,51; 129,01; 128,70; 127,82; 126,35; 125,75; (ArH) 74,05; 71,30; (CHKW) 47,85 (CHF₂); 22,16 (CH₃). Analiza elementarna (%) obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C 63,86, H 5,36, N 3,92; znal.: C 63,78, H 5,38, N 3,93

Amid kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, typ I (81a). Wydajność 49,8 %; białe kryształy; t_{top} 154–156 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +65,8^\circ$ (c 1,0, EtOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): $\delta = 13,33$ (br), 7,50 (s, 2H), 8,02–7,53 (m, 5H), 6,20 (br), 5,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,48 (s, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 172,63$; 168,99; 135,13; (C=O)133,81; 129,55; 129,14; 128,81; (ArH) 74,04; 71,20 (CH). Analiza elementarna (%) obl. Dla $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_6$: C 52,18, H 4,38, N 5,53; znal.: C 52,19, H 4,52, N 5,55.

* w reakcji z amoniakiem użyto $\text{NH}_{3\text{aq}}$ w ilości 2,2 mL/1mmol BBW. ** Surowy **79a** otrzymano oddestylowując wodę i acetonitryl.

Procedura otrzymywania monoamidów *O*-benzoilo-L-winowych, typu II:

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 8,1 g (0,034 mol) bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (**5a**, BBW) oraz 24 mL MeCN. Do mieszaniny dodano jednorazowo 0,068 mol (*S*)-2-fenyletyloaminy. Reakcja otwarcia bezwodnika była prowadzona w temperaturze 0°C. Po 15 min mieszaninę reakcyjną zakwaszono dodając 10% HCl do pH = 3–4. Z roztworu wydzielił się osad, który odfiltrowano i rekrytalizowano z MeOH/woda (**69a**, typ I, 17%). Z połączonych filtratów wydzieleno II rzut, który odpowiadał monoamidowi **69b**, typ II (14%).

***N*-(2-(*S*)-fenyletyloamid) kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, typ II (80b).**

Wydajność 14 %; białe kryształy; t_{top} 167–172°C $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22,27^\circ$ (c 1,0, EtOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): $\delta = 8,52$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04–7,65 (m, 5H), 7,36–7,20 (m, 5H), 5,47 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,93–4,99 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): $\delta = 172,5$; 165,4; 165,1 (C=O); 144,11; 133,57; 129,73; 129,35; 128,58; 128,15; 126,59; 126,05; (ArH) 75,30; 70,63; (CHKW) 47,86 (CHFEA); 22,15 (CH₃). Analiza elementarna (%) obl. dla $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: C 63,86, H 5,36, N ,92; znal.: C 63,61, H 5,32, N 3,92.

Wszystkie struktury zostały potwierdzone analizą sprzężeń C–H w widmie HMBC.

15.2. MONOESTRY KWASU *O*-BENZOILOWINOWEGO

Ogólna procedura otrzymywania monoestrów kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (typ I):

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 8,35 g (0,035 mol) bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (BBW) oraz 30 mL etanolu. Reakcja otwarcia bezwodnika była prowadzona w temperaturze pokojowej przez około 24 godz. Z roztworu wydzielił się osad estru etylowego kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, który odfiltrowano i przemyto wodą. Produkt suszono w suszarni próżniowej (1 h, 100 °C, 25 hPa). Otrzymano

4,48 g estru etylowego kwasu *O*-benzoilo-L-winowego, typ **I (81a)**. W przypadku otrzymywania **82a** oprócz alkoholu benzyłowego (20 mL) użyto dodatkowo 15 mL acetonitrylu. Jeśli produkt nie krystalizował, mieszaninę reakcyjną zatężano a surowy produkt krystalizowano z układu metanol/woda (**82a**) lub z MeCN (**67a**).

O-benzoilowinian etylu, typ I (81a). Wydajność 32%; białe kryształy; t_{top} 175–178 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +11,1 (c 1,0, EtOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,03–7,53 (m, 5H), 6,24 (br), 5,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 1,04 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 170,43, 168,03, 164,94 (C=O), 133,86, 129,55, 128,80, 128,74, 73,95, 70,33, 60,81, 14,01. Anal. Element. (%) obl. dla $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_7$: C 55,32, H 5,00; znal: C 55,35, H 5,24.

O-benzoilowinian benzylu, typ I (82a). Wydajność 42%; białe kryształy; t_{top} 160–162 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +61,11 (c 1,0, EtOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,97–7,52 (m, 5H), 7,10–7,09 (m, 5H), 6,27 (br), 5,48 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,13 (m, 2H), 4,85 (d, 1H). Anal. Element. (%) obl. dla $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$: C 62,79, H 4,68; znal: C 62,56, H 4,76.

O-benzoilowinian 2-metoksyetylu, typ I (67a). Wydajność 32%; białe kryształy; t_{top} 121–124 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +16,9 (c 1,0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,08 (br), 8,01–7,54 (m, 5H), 6,28 (br), 5,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,77 (br, 1H), 4,22–4,28 (1H), 4,06–4,11 (m, 1H), 3,32–3,43 (m, 2H), 2,99 (s, 3H). Anal. Element. (%) obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$: C 53,85, H 5,16; znal: C 53,48, H 5,28.

Procedura otrzymywania monoestru kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (typ II):

W kolbie okrągłodennej zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne umieszczono 8,35 g (0,0091 mol) bezwodnika *O*-benzoilo-L-winowego (BBW) oraz 6,9 g (0,091 mol) 2-metoksyetanolu (**66**). Po 24 h mieszaninę reakcyjną zatężono, surowy produkt krystalizowano z MeCN (100 mL).

O-benzoilowinian 2-metoksyetylu, typ II (67b). Wydajność 16%; białe kryształy; t_{top} 154–158 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +0,0 (c 1,0, MeOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13,08 (br, 1H), 8,05–7,54 (m, 5H), 6,10 (br, 1H), 5,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 4,18–4,30 (m, 2H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 171,59 (COOH), 166,84 (COOCH₂), 164,98 (COOPh), 134,04 (Ph), 129,63 (Ph), 128,85 (Ph), 128,56 (Ph), 74,06 (CH), 70,14 (CH), 69,50 (CH₂), 64,64 (CH₂), 58,16 (CH₃). Anal. Element. (%) obl. dla $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$: C 53,85, H 5,16; znal: C 53,39, H 5,30.

Powyższe struktury zostały potwierdzone analizą sprzężeń C-H w widmie HMBC.

PODSUMOWANIE

W wyniku przeprowadzonych badań otrzymałam nieopisane do tej pory pochodne kwasu winowego (**1**) oraz ustaliłam, że ten obszar chemii nie jest w pełni poznany, co otwiera drogę do otrzymywania związków o nowych właściwościach.

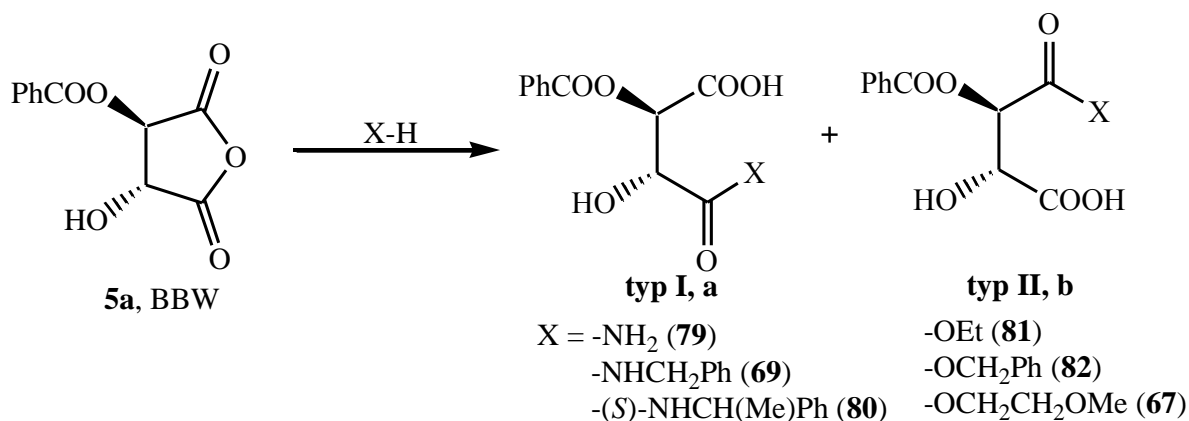
W wyborze tematyki pomocny był przegląd literatury, z którego wynikało, że brak jest potwierdzonych informacji o występowaniu bezwodników monoacylowinowego (**5**) oraz winowego (**6**) a także, że jedną z mniej licznych grup w zbiorze pochodnych kwasu **1** są związki posiadające wszystkie podstawniki zróżnicowane.

Dużą część pracy stanowiły badania przebiegu monoacylowania kwasu winowego (**1**) chlorkiem benzoilu w rozpuszczalniku polarnym (DME). W ich wyniku opracowałam i zoptymalizowałam metodę syntezy kwasów monoacylowinowych, którą zastosowano do otrzymywania (oprócz modelowego kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**L-2d**)) kilku innych kwasów *O*-acylowinowych: *O*-*p*-anizoilo- (**L-2s**), *O*-9-antranoilo, (**L-4t**) oraz *O*-(2,6-diizopropoksy)winowego (**L-4r**) (wyd. 12–30%). Ponadto zaobserwowałam decydujący wpływ rozpuszczalnika na przebieg acylowania oraz potwierdziłam powstawanie bezwodników *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW) i winowego (**6**) jako reaktywnych produktów w trakcie monobenzoilowania kwasu **1**. Zaproponowałam przebieg acylowania kwasu winowego, chlorkiem acylu z utworzeniem bezwodników, jako związków przejściowych. Zaobserwowałam również rzadkie zjawisko rozpadu 1,2-dimetoksyetanu.

Opracowałam i zoptymalizowałam metodę otrzymywania bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW) z kwasu *O*-benzoilo-L-winowego (**L-2d**, KBW) w reakcji z chlorkiem tionylu (wyd. 75%). Strukturę bezwodnika **5a** określono rentgenograficznie.

Następnie wykorzystałam otrzymany bezwodnik monoacylowy jako chiralny budulec, prekursor monoamidów i monoestrów *O*-acylowinowych. W tej części:

Opracowałam metodę otrzymywania monoamidów i monoestrów benzoilowinowych opartą na nukleofilowym otwarciu pierścienia bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**, BBW). Otrzymałam w ten sposób osiem związków (sześć nowych), w tym dwa z wprowadzonym nowym centrum stereogenicznym pochodzącym od (*S*)-fenyloetyloaminy (**80a** i **80b**).



Zbadałam nukleofilowe otwarcie pierścienia bezwodnika monoacylowinowego, na przykładzie BBW (**5a**), nie obserwując regioselektywności reakcji.

Zweryfikowałam dane literaturowe dotyczące *N*-benzylamidu oraz *N*-2-(*S*)-fenyloetylamidu kwasu *O*-benzoilowinowego (**69a** i **80a**) oraz wykorzystałam analizę HMBC do prawidłowego określenia struktury, wcześniej błędnie opisanych związków.

Zaobserwowałam i zanalizowałam zjawisko transformacji regioizomerów w roztworze. Zaproponowałam dla niego mechanizm polegający na wewnątrzcząsteczkowej migracji grupy benzoilowej wobec aminy. Wykorzystałam zjawisko transformacji do ilościowego otrzymywania *N*-benzylamidu benzoilowinowego (**69a**).

Tę część pracy uważam za najcenniejszą. Otrzymanie bezwodnika *O*-benzoilowinowego (**5a**) pozwoliło z jednej strony poszerzyć wiedzę o skomplikowanym mechanizmie benzoilowania kwasu winowego (**1**) a równocześnie otworzyć drogę do 1,4-desymetryzacji kwasu **1**. Za szczególnie ważne uważam otrzymanie i w pełni scharakteryzowanie sześciu nowych pochodnych oraz zweryfikowanie dotychczasowych danych, na podstawie wyników otrzymanych za pomocą nowoczesnych technik spektroskopowych. W ten sposób wzbogaciłam i uaktualniłam wiedzę o mało dotychczas zbadanej grupie monoestrów i monoamidów kwasu monobenzoilowinowego.

Ostatnia część pracy dotyczyła aplikacji pochodnych kwasu winowego. W niej przedstawiłam wyniki eksperymentów, w których zastosowałam kwas winowy jako anion w cieczach jonowych oraz pokazałam próbę zastosowania bezwodników diacylowinowych do rozdziału racemicznego pantolaktanu metodą przez „diastereomeryczne estry”.

Badania literaturowe dotyczące otrzymywania oraz zastosowania kwasu winowego i jego pochodnych acylowych opublikowano w dwóch artykułach przeglądowych:

- 1) L. Synoradzki, P. Ruśkowski, **U. Bernaś**, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. Part 1. Synthesis of Tartaric Acid and of Acyl Tartaric Acids and Anhydrides*, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2005**, 37, 37–63;¹²⁸
- 2) L. Synoradzki, **U. Bernaś**, P. Ruśkowski, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. Part 2. Application of Tartaric Acid and of O-Acyl Tartaric Acids and Anhydrides. Resolution of Racemates*, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2008**, 40, 163–200;⁶

a wyniki badań laboratoryjnych, opisane w niniejszej rozprawie, opublikowano w czterech artykułach:

- 1) J. Zachara, I.D. Madura, **U. Bernaś**, L. Synoradzki, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. Part 3. The O,O'-diacetyl (R,R)-hydrogentartrate ester of (S)-pantolactone*, *Acta Cryst.*, **2007**, E63, o3209;²⁷⁹
- 2) J. Zachara, I.D. Madura, **U. Bernaś**, L. Synoradzki, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. Part 4. The O,O'-diacetyl (R,R)-hydrogentartrate ester of (R)-pantolactone*, **2007**, E63, o3210;²⁸⁰
- 3) **U. Bernaś**, H. Hajmowicz, I. D. Madura, M. Majcher, L. Synoradzki, K. Zawada, *Tartaric acid and its O-acyl derivatives. Part 5. Direct synthesis of monoacyltartaric acids and novel mono(benzoyl)tartaric anhydride: unusual findings in tartaric acid acylation*, *Arkivoc*, **2010**, (xi), 1–12;²⁵⁷
- 4) I.D. Madura, A. Zachara, **U. Bernaś**, H. Hajmowicz, T. Kliś, J. Serwatowski, L. Synoradzki, *Interplay of O–H...O, C–H...O and carbonyl–carbonyl interactions in crystal structures of O-benzoyl-L-tartaric acid and its anhydride*, *J. Mol. Struct.*, **2010**, 984, 75–82;²⁵⁵

sześciu patentach:

- 1) J. Pernak, L. Synoradzki, **U. Bernaś**, *Imidazoliowe ciecze jonowe i sposób wytwarzania imidazoliowych cieczy jonowych*, (P-369616) PL Pat. 203064 (**2009**);²⁷⁵
- 2) **U. Bernaś**, E. Wójcik, L. Synoradzki, H. Hajmowicz, A. Jerzak, *Sposób otrzymywania bezwodnika diacetylowinowego*, (P-378600) PL Pat. 208216 (**2010**);²⁷⁸
- 3) L. Synoradzki, H. Hajmowicz, **U. Bernaś**, A. Jerzak, J. Wisiański, *Sposób otrzymywania kwasu O-acylowinowego przez hydrolizę kwasu O,O'-diacylowinowego*, (P-383262) PL Pat. 209464 (**2010**);²⁵¹
- 4) L. Synoradzki, H. Hajmowicz, **U. Bernaś**, A. Jerzak, J. Wisiański, *Sposób otrzymywania bezwodnika O-benzoilowinowego*, (P-383231) PL Pat. 210107 (**2010**);²⁵⁶
- 5) L. Synoradzki, H. Hajmowicz, **U. Bernaś**, A. Jerzak, J. Wisiański, M. Majcher, *Sposób otrzymywania kwasu O-acylowinowego przez acylowanie kwasu winowego*, (P-383261) PL Pat. 210125 (**2010**);²⁵⁴
- 6) L. Synoradzki, H. Hajmowicz, **U. Bernaś**, A. Jerzak, *Sposób otrzymywania pochodnych kwasu O-acylowinowego*, (P-383801) PL Pat. 210126 (**2010**);²⁶⁴

i w jednym zgłoszeniu patentowym:

H. Hajmowicz, A. Jerzak, L. Synoradzki, **U. Bernaś**, M. Majcher, *Sposób oznaczania kwasów karboksylowych i pochodnych kwasów karboksylowych*, Zgłosz. pat. P-384976 (**2008**).²⁵⁹

Literatura

1. J. Gawroński, K. Gawrońska, *Tartaric and Malic Acids in Synthesis*, Wiley, New York, **1999**.
2. L. Gmelin, H. Watts, *Hand-book of chemistry Vol. XVII*, Cavendish Society, London, **1866**.
3. R. Bentley, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **2003**, *414*, 1.
4. R.A. Sheldon, *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Marcel Dekker Inc., New York, **1993**.
5. Z.S. Derewenda, *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 246.
6. L. Synoradzki, U. Bernaś, P. Ruśkowski, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2008**, *40*, 163.
7. W.E. Robinson Jr., *Antiviral Research*, **1998**, *39*, 101.
8. R. Reinka, P. King, J. Victoria, B. Mcdougall, G. Ma, Y. Mao, M. Reinecke, W. Robinson Jr., *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3669.
9. B. Sperl, M.H.J. Seifert, T. Berg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3305.
10. A. Vanzo, R. Cecotti, U. Vrhovsek, A.M. Torres, F. Mattivi, S. Passamonti, *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, *55*, 1604.
11. G.R. Evans, *Chemistry Today*, **2005**, *23*, 36.
12. E. Fogassy, M. Nógrádi, D. Kozma, G. Egri, E. Pálovics, V. Kiss, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3011.
13. N.A. Valdy, *Innovations in Pharmaceutical Technology*, **2001**, *December*.
14. D. Kozma, E. Fogassy, *Chirality*, **2001**, *13*, 428.
15. E. Székely, B. Simándi, R. Illés, P. Molnár, I. Gebefügi, I. Kmezc, E. Fogassy, *J. Supercrit. Fluids*, **2004**, *31*, 33.
16. S. Keszei, B. Simándi, E. Székely, E. Fogassy, J. Sawinsky, S. Kemeny, *Tetrahedron*, **1999**, *10*, 1275.
17. I. Kmezc, B. Simándi, E. Székely, J. Lovász, E. Fogassy, *Chirality*, **2007**, *19*, 430.
18. P. Thorey, P. Bombicz, I.M. Szilágyi, P. Molnár, G. Bántághi, E. Székely, B. Simándi, L. Párkányi, G. Pokol, J. Madarász, *Thermochimica Acta*, **2010**, *497*, 129.
19. K. Nemák, M. Ács, Z.M. Jászay, D. Kozma, E. Fogassy, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1637.
20. D. Chaplin, N. Johnson, J. Paul, G. Potter, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6777.
21. H.J. Schanz, M.A. Linseis, D.G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, 2763.
22. Y. Hamada, S. Mukai, *Tetrahedron Asymm.*, **1996**, *7*, 2671.
23. J.M. Matthews, A.B. Dyatkin, M. Evangelisto, D.A. Gauthier, L.R. Hecker, W.J. Hoekstra, F. Liu, B.L. Poulter, K.L. Sorgi, B.E. Maryanoff, *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 1259.
24. M. Kojima, S. Azuma, M. Hirotsu, K. Nakajima, M. Nonoyama, Y. Yoshikawa, *Chem. Lett.*, **2000**, 482.
25. J. Wang, K. Liu, G. Sun, J. Bai, J. Wang, *Anal. Chem.*, **2006**, *78*, 901.

Literatura

26. H. Miyazaki, A. Ohta, N. Kawakatsu, Y. Waki, Y. Gogun, T. Shiraiwa, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 536.
27. B.M. Wei, L.J. Jiang, Y.P. Zheng, H.Q. Xu, *Chin. Chem. Lett.*, **2004**, *15*, 411.
28. J.C. Clark, G.H. Phillipps, M.R. Steer, R.L. Baxter, D.J. Camp, A. Coutts, N. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1976**, *1*, 475.
29. T. Shiraiwa, K. Shinjo, H. Kurokawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 3251.
30. H. Xu, L. Jiang, Z. Zhang, B. Wie, *J. Southeast. Univ.*, **2004**, *20*, 59; *Chem. Abstr.*, **142**, 134853.
31. F. Faigl, A. Thurner, F. Farkas, A. Proszeyak, M. Valacchi, *Arkivoc*, **2004**, *7*, 53.
32. W. Aelterman, Y. Lang, B. Willemsens, I. Vervest, S. Leurs, F. De Knaep, *Org. Process Res. Dev.*, **2001**, *5*, 467.
33. P. Wipf, S. Werner, G.H.C. Woo, C.R.J. Stephenson, M.A.A. Walczak, C.M. Coleman, L.A. Twining, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11488.
34. H.J. Schanz, M.A. Linseis, D.G. Gilheany, *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, 2763.
35. E.D. Moher, A.E. Tripp, L.C. Creemer, J.T. Vicenzi, *Org. Process Res. Dev.*, **2004**, *8*, 593.
36. X. Lu, Z. Xu, G. Tang, *Org. Process Res. Dev.*, **2001**, *5*, 184.
37. F.C. Ferreira, N.F. Ghazali, U. Cocchini, A.G. Livingstone, *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, *17*, 1337.
38. A. Goswami, J.M. Howell, E.Y. Hua, K.D. Mirfakhrae, M.C. Soumeillant, S. Swaminathan, X. Qian, F.A. Quiroz, T.C. Vu, X. Wang, B. Zheng, *Org. Process Res. Dev.*, **2001**, *5*, 415.
39. D.D. Kozma, *Handbook of optical resolutions via diastereomeric salt formation*, CRC Press LCC, Boca Raton, **2001**.
40. T. Fujino, H. Sato, *US Patent 20030130313*, **2003**; *Chem. Abstr.*, **136**, 37521.
41. H. Tan, S. Cui, K. Gahm, V. Luu, S.D. Walker, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2011**, *15*, 53.
42. V. Khetani, Y. Luo, S. Ramaswamy, *US Patent 6962997*, **2005**; *Chem. Abstr.*, **130**, 38294.
43. S.I. Kozhushkov, D.S. Yufit, A. de Meijere, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 255.
44. E. Székely, B. Simándi, K. László, E. Fogassy, G. Pokol, I. Kmech, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, *13*, 1429.
45. D. Kozma, C. Novak, K. Tomar, G. Pokol, E. Fogassy, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2000**, *61*, 45.
46. J. Liao, X. Peng, J. Zhang, K. Yu, X. Cui, J. Zhu, J. Deng, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1080.
47. E. Talas, J. Margitfalvi, D. Machytka, M. Czugler, *Tetrahedron: Asymm.*, **1998**, *9*, 4151.
48. G. Evans, J. Henshilwood, J. O'Rourke, *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, *12*, 1663.
49. J. Bálint, G. Egri, V. Kiss, A. Gajáry, Z. Juvancz, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, *12*, 3435.

Literatura

50. T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R.M. Kellogg, Q.B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2349.
51. J.W. Nieuwenhuijzen, R.F.P. Grimbergen, C. Koopman, R.M. Kellogg, T.R. Vries, K. Pouwer, E. van Echten, B. Kaptein, L.A. Hulshof, Q.B. Broxterman, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 4457.
52. J. Nieuwenhuijzen, T.R. Vries, J. Dalmolen, R.M. Kellogg, B. Kaptein, Q.B. Broxterman, *Innovations in Pharmaceutical Technology*, **2005**, *September*.
53. P. Wipf, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1137.
54. S. Muller, M.C. Afraz, R. de Gelder, G.J.A. Ariaans, B. Kaptein, C.B. Broxterman, A. Bruggink, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 1082.
55. I. Markovits, G. Egri, E. Fogassy, *Chirality*, **2002**, *14*, 674.
56. R.M. Kellogg, J. Nieuwenhuijzen, K. Pouwer, T.R. Vries, Q.B. Broxterman, R.F.P. Grimbergen, B. Kaptein, R.M. La Crois, E. de Wever, K. Zwaagstra, A.C. van der Laan, *Synthesis*, **2003**, *10*, 1626.
57. M. Bänziger, E. Küsters, L. La Vecchia, W. Marterer, J. Nozulak, *Org. Process Res. Dev.*, **2003**, *7*, 904.
58. M. Periasamy, M.N. Reddy, S. Answar, *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 1809.
59. T. Gizur, I. Péteri, K. Harsányi, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, *7*, 1589.
60. A. Fujii, Y. Fujima, H. Harada, M. Ikunaka, T. Inoue, S. Kato, K. Matsuyama, *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, *12*, 3235.
61. J. Bálint, I. Markovits, G. Egri, Z. Tuza, L. Parkanyi, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, *12*, 719.
62. P.J. Harrington, E. Lodewijk, *Org. Process Res. Dev.*, **1997**, *1*, 72.
63. R. Ogawa, T. Fujino, N. Hirayama, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *19*, 2458.
64. N.F. Ghazali, D.A. Patterson, A.G. Livingston, *Chem. Commun.*, **2004**, *8*, 962.
65. Y. Dong, R. Li, J. Lu, X. Xu, X. Wang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 8617.
66. I. Kmeecz, B. Simándi, E. Székely, E. Fogassy, *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 1841.
67. D. Kozma, E. Fogassy, *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 4315.
68. R. Sakurai, A. Yuzawa, K. Sakai, N. Hirayama, *Cryst. Growth Des.*, **2006**, *6*, 1606.
69. M. Prashad, D. Har, O. Repic, T.J. Blacklock, P. Giannousis, *Tetrahedron: Asymm.*, **1999**, *10*, 3111.
70. M.M. Gharpure, B.M. Bhawal, P.V. Ranade, R.D. Deshmukh, S.R. Mehta, *WO Patent 2006/043148*, **2006**; *Chem. Abstr.*, **144**, 432695.
71. J. Kim, J.Y. Choi, N.H. Kim, N.K. Lee, *WO Patent 2006/059886*, **2006**; *Chem. Abstr.*, **145**, 45950.
72. A. Kumar, K.D. Vyas, D. Singh, G.D. Mahale, T.B. Nellithanath, S. Nandavadekar, B.G. Jadhav, A.K.N.K. Saxena, M.K. Darji, A. Bhattacharya, A. Lakhera, *WO Patent 2006/046252*, **2006**; *Chem. Abstr.*, **144**, 450510.
73. Z. Huang, H. Zhou, *WO Patent Appl. 2005/118524*, **2005**.

74. M. J. Harris, S. Brown, *WO Patent 2005056539*, **2005**; *Chem. Abstr.*, **143**, 65677.
75. A. Kleeman, J. Engel, *Pharmaceutical Substances 4th Ed.*, Thieme, Stuttgart, **2001**.
76. H. Tobiki, T. Okamoto, H. Akiyama, *U.S. Patent 3927054*, **1975**.
77. J. Zhu, *U.S. Patent 7566793*, **2009**.
78. V. Gore, D. Debashish, G. Maheshkumar, P. Kiran, M. Viraj, W. Sneha, *U.S. Patent 12/935764*, **2009**.
79. R. Szramka, J. Drygas, M. Szulc, *PL390214*, **2011**.
80. H. Takezaki, H. Sato, *JP 2001139528*, **2001**; *Chem. Abstr.*, **134**, 366619.
81. D. Kozma, Z. Böcskei, C. Kassai, K. Simon, E. Fogassy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 753.
82. E. Gorobets, G.-R. Sun, B.M.M. Wheatley, M. Parvez, B.A. Keay, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3597.
83. K. Nemák, M. Ács, Z.M. Jászay, D. Kozma, E. Fogassy, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1637.
84. B. Szczepańska, M. Gdaniec, U. Rychlewska, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1995**, *22*, 211.
85. G. Uray, W. Lindner, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4357.
86. C. Kassai, Z. Juvancz, J. Bálint, E. Fogassy, D. Kozma, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8355.
87. R. Illés, C. Kassai, G. Pokol, E. Fogassy, D. Kozma, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2002**, *68*, 679.
88. H. Simon, K. Marthi, G. Pokol, E. Fogassy, D. Kozma, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2003**, *74*, 155.
89. J. Omelańczuk, A. Karacar, M. Freytag, P.G. Jones, R. Bartsch, M. Mikołajczyk, R. Schmutzler, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, *350*, 583.
90. T. Miura, T. Imamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4833.
91. N.D. Tangellamudi, B. Varghese, G. Sundararajan, *Arkivoc (Gainesville, FL, U. S.)*, **2005**, *11*, 137.
92. H. Xu, Q. Wang, J. Zhu, J. Deng, L. Cun, X. Cui, J. Wu, X. Xu, Y. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4227.
93. H. Simon, K. Marthi, G. Pokol, E. Fogassy, D. Kozma, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2003**, *74*, 155.
94. F. Toda, Y. Tohi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1238.
95. R. Illés, C. Kassai, G. Pokol, J. Madarász, E. Fogassy, D. Kozma, *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2000**, *61*, 745.
96. H. Simon, Z. Vincze, K. Marthi, G. Lévai, G. Pokol, E. Fogassy, *J. Therm. Anal. Cal.*, **2004**, *75*, 787.
97. A. Abiko, *Tetrahedron: Asymm.*, **1995**, *6*, 1295.
98. E. Várkonyi-Schlovicskó, K. Takács, I. Hermech, *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1065.
99. M. Thiverny, E. Demory, B. Baptiste, C. Philouze, P.Y. Chavant, V. Blandin, *Tetrahedron: Asymm.*, **2011**, *22*, 1266.

Literatura

100. B. Nay, J.P. Monti, A. Nuhrich, G. Deffieux, J.M. Mérillon, J. Vercauteren, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9049.
101. C.M. Harris, T.M. Harris, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2559.
102. A. Arnone, G. Broggin, D. Passarella, A. Terraneo, G. Zecchi, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9279.
103. D.R. Brocks, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **2001**, *4*, 15.
104. E.A. Struys, E.E.W. Jansen, N.M. Verhoeven, C. Jakobs, *Clin. Chem.*, **2004**, *50*, 1391.
105. X. Zhang, K. Mashima, K. Koyano, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, H. Takaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2309.
106. W. Lindner, M. Rath, *J. Chromatography*, **1989**, *487*, 375.
107. T. Toyooka, *J. Biochem. Biophys. Methods*, **2002**, *54*, 25.
108. M. Toşa, C. Paizs, C. Majdik, L. Novák, P. Kolonits, F.-D. Irimie, L. Poppe, *Tetrahedron Asymm.*, **2002**, *13*, 211.
109. R. Bhushan, I. Ali, *J. Chromatogr.*, **1987**, *392*, 460.
110. J. Hernández, M. Almaraz, C. Raposo, M. Martín, A. Lithgow, M. Crego, C. Caballero, J. Moran, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7401.
111. Y. Dobashi, S. Hara, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2490.
112. H. He, X. Xu, D. Zhang, J. Chen, *Anal. Chim. Acta*, **2005**, *536*, 15.
113. Y. Dobashi, S. Hara, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4217.
114. R.B. Kaner, C.M. Knobler, H. Guo, *US Patent 6265 615*, **2001**; *Chem. Abstr.* **135**, 123558.
115. Y. Dobashi, S. Hara, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *25*, 329.
116. Y. Dobashi, S. Hara, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3406.
117. L.I. Monser, G.M. Greenway, D.F. Ewing, *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, *7*, 1189.
118. N. Oi, *Chromatography*, **2005**, *26*, 1.
119. J. Oxelbark, P. Gidlund, *Chirality*, **2005**, *17*, 79.
120. S. Allenmark, U. Skogsberg, L. Thunberg, *Tetrahedron Asymm.*, **2000**, *11*, 3527.
121. W. Wang, Q.H. Wang, B.X. Yao, Q.L. Zeng, *J. Chromatogr. A*, **2004**, *1042*, 81.
122. B. Koppenhoefer, H. Allmendinger, B. Peters, *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 991.
123. O. Gyllenhaal, A. Karlsson, *J. Biochem. Biophys. Methods.*, **2002**, *54*, 169.
124. S. Andersson, S. Allenmark, P. Moller, B. Persson, D. Sanchez, *J. Chromatogr. A*, **1996**, *741*, 23.
125. J. Oxelbark, S. Claeson, *Tetrahedron: Asymm.*, **2002**, *13*, 2235.
126. A.K. Ghosh, E.S. Koltun, G. Bilcer, *Synthesis*, **2001**, *9*, 1281.
127. G.M. Coppola, H.F. Schuster, *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*, Wiley-VCH Verlag, **2002**, 313.
128. L. Synoradzki, P. Ruśkowski, U. Bernaś, *Org. Prep. Proc. Int.*, **2005**, *37*, 37.

Literatura

129. L. Synoradzki, *Chemia i technologia bezwodników i kwasów acylowinowych*, OWPW, Warszawa, **2007**.
130. P. Ruśkowski, *Technologia otrzymywania diacylowych pochodnych kwasu winowego*, praca doktorska, Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, Warszawa, **2009**.
131. S. Legrand, H. Luukinen, R. Isaksson, I. Kilpeläinen, M. Lindström, I.A. Nicholls, C.R. Unelius, *Tetrahedron: Asymm.*, **2005**, *16*, 635.
132. M. Markert, I. Buchem, H. Krüger, R. Mahrwald, *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 803.
133. F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *J.Organometalic Chem.*, **2004**, *89*, 326.
134. D. Rejman, R. Pohl, P. Kočalka, M. Masojídková, I. Rosenberg, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3673.
135. K.R. Prasad, K. Penchalaiah, A. Choudhary, P. Anbarasan, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 309.
136. J. McNulty, V. Grunner, J. Mao, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5609.
137. T. Kolasa, M.J. Miller, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3071.
138. A. Guarna, B. Bucelli, F. Machetti, G. Menchi, E.G. Occhiato, D. Scarpi, A. Trabocchi, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 9865.
139. H.J. Bestmann, D. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 99.
140. H.J. Bestmann, D. Roth, *Synlett.*, **1990**, 751.
141. Y.S. Zheng, Y.J. Hu, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5660.
142. M.T. Barros, Ch.D. Maycock, M.R. Ventura *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4097.
143. M.T. Barros, A.J. Burke, J.-D. Lou, C.D. Maycock, J.R. Wahnnon, *J.Org. Chem.*, **2004**, *69*, 7847.
144. M.T. Barros, A.J. Burke, C.D. Maycock, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1583.
145. K.F. Albizati, S. Babu, A. Birchler, J.K. Busse, M. Fugett, A. Grubbs, A. Haddach, M. Pagan, B. Potts, T. Remarchuk, D. Rieger, R. Rodriguez, J. Shanley, R. Szendroi, T. Tibbetts, K. Whitten, B.C. Borer, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6481.
146. S. Svenson, D.A. Tomalia, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2005**, *57*, 2106.
147. B. Buschhaus, W. Bauer, A. Hirsch, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3899.
148. B. Buschhaus, F. Hampel, S. Grimme, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 3530.
149. B. Sinkó, M. Pálfi, S. Béni, J. Kőkösi, K. Takaács-Novák, *Molecules*, **2010**, *15*, 824.
150. L.A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis. Chiral reagents for Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, **2003**, 317.
151. L. Duhamel, J.C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2283.
152. L. Duhamel, J.C. Plaquevent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7415.
153. L. Duhamel, P. Duhamel, J.C. Launey, J.C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chem. Fr. Part 3*, **1984**, 421.
154. L. Duhamel, J.C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2521.
155. L. Duhamel, J.C. Launey, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4209.

156. H. Tohma, S. Takizawa, H. Watanabe, Y. Fukuoka, T. Maegawa, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3519.
157. H. Tohma, S. Takizawa, H. Morioka, T. Maegawa, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, *48*, 445.
158. T. Ikemoto, A. Nishiguchi, H. Ito, H. Tawada, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 5043.
159. H. Ube, S. Fukuchi, M. Terada, *Tetrahedron Asymm.*, **2010**, *21*, 1203.
160. K. Furuta, Y. Miwa, K. Iwanaga, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6254.
161. Y. Hu, K.A. Hamada, D.K. Chalmers, D.P. Annavajjula, D.F. Covey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4550.
162. K. Furuta, Q. Gao, H. Yamamoto, *Org. Synth.*, **1995**, *72*, 86.
163. K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6917.
164. K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1483.
165. Q. Gao, K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 979.
166. Q. Gao, T. Maruyama, M. Mouri, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1951.
167. M. Sato, S. Sunami, Y. Sugita, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 839.
168. K. Ishihara, T. Maruyama, M. Mouri, Q. Gao, K. Furuta, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 3483.
169. K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1041.
170. K. Furuta, T. Maruyama, H. Yamamoto, *Synlett*, **1991**, 439.
171. K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11490.
172. K. Furuta, M. Mouri, H. Yamamoto, *Synlett*, **1991**, 561.
173. M. Sugiura, M. Tokudomi, M. Nakajima, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7799.
174. T. Harada, Y. Izumi, *Chem. Lett.*, **1978**, 1195.
175. D. Jo, J.S. Lee, K.H. Lee, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2004**, *222*, 194.
176. T. Osawa, K. Sawada, T. Harada, O. Takayasu, *Appl. Catal. A: General*, **2004**, *264*, 33.
177. A. Alla, A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra, *Polymer*, **2000**, *41*, 6995.
178. I. Villuendas, I. Molina, C. Regaño, M. Bueno, A. Martínez de Ilarduya, J.A. Galbis, S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 8033.
179. A. Akelah, E.R. Kenawy, D.C. Sherrington, *Eur. Polym. J.*, **1995**, *31*, 903.
180. J.J. Bou, A. Rodríguez-Galán, S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, **1993**, *26*, 5664.
181. R. Marín, A. Martínez de Ilarduya, S. Muñoz-Guerra, *J. Polym. Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2009**, *47*, 2391.
182. Y. Nakayama, R. Yamaguchi, Ch. Tsutsumi, T. Shiono, *Polym. Degrad. and Stab.*, **2008**, *93*, 117.
183. C. Akbay, N.L. Gill, A. Powe, I.M. Warner, *Electrophoresis*, **2005**, *26*, 415.

Literatura

184. Y-K. Han, T.G. Kang, Ch.Y. Joo, E.R. Kim, S.S. Im, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1998**, *19*, 680.
185. Y. Shiabata, A. Takasu, *J. Polym. Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2009**, *47*, 5747.
186. A. Borzacchiello, L. Ambrosio, L. Nicolais, *J. Bioactive and Compatible Polymers*, **2000**, *15*, 60.
187. S. Ujiie, K. Iimura, *Chem. Lett.*, **1989**, *18*, 2217.
188. S. Ujiie, K. Iimura, *Chem. Lett.*, **1990**, *19*, 1031.
189. G. Schliecker, C. Schmidt, S.Fuchs, T. Kissel, *J. Controlled Release*, **2004**, *98*, 11.
190. A. Alla, J. Oxelbark, A. Rodriguez-Galan, S. Munoz-Guerra, *Polymer*, **2005**, *46*, 2854.
191. El-Refaie Kenawy, Fouad I. Abdel-Hay, Lamies Shahada, Abd El-Raheem R. El-Shanshoury, Mohamed H. El-Newehy, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2006**, *102*, 4780.
192. A. Alla, A. Martinez de Ilarduya, S. Muñoz-Guerra, A. Rodriguez-Galan, *Polymer*, **1997**, *38*, 4935.
193. G. Schliecker, C. Schmidt, S. Fuchs, T. Kissel, *J. Controlled Release*, **2004**, *98*, 11.
194. W. Langebeck, O. Herbst, *Chem. Ber.*, **1953**, *86*, 1524.
195. S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, Y. Izumi, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 846.
196. A. Tai, T. Harada, Y. Iraki, S. Murakami, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *57*, 1414.
197. K.H. Bell, *Aust. J. Chem.*, **1987**, *40*, 1723.
198. K. Ishihara, Q. Gao, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10412.
199. K. Tadera, Y. Suzuki, F. Kawai, H. Mitsuda, *Agr. Biol. Chem.*, **1970**, *34*, 517.
200. G. Nuissier, B. Rezzonico, M. Grignon-Dubois, *Food Chemistry*, **2010**, *120*, 783.
201. V.F. Cheyniez, M.W.J. Van Hulst, *J. Agric. Food Chem.*, **1988**, *36*, 10.
202. A. Vanzo, R. Cecotti, U. Vrhovsek, A.M. Torres, F. Mattivi, S. Passamonti, *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, *55*, 1604.
203. U. Vrhovsek, *J. Agric. Food. Chem.*, **1998**, *46*, 4203.
204. M. Innocenti, S. Gallori, C. Giaccherini, F. Ieri, F. Vincieri, N. Mulinacci, *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 6497.
205. M. Anastasiadi, N.G. Chorianopoulos, G.J.E. Nychas, S.A. Haroutounian, *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, *57*, 457.
206. J. Jeong, C. Wu, H. Murthy, E. Hahn, K. Paek, *Biotech. Bioproc. Eng.*, **2009**, *14*, 91.
207. F. Iwasaki, T. Maki, O. Onomura, W. Nakashima, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 996.
208. P.A. Clarke, N.E. Kayaleh, M.A. Smith, J.A. Baker, S.J. Bird, C. Chan, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5226.
209. P. Clarke, R.A. Holton, N.E. Kayaleh, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2687.
210. T. Maki, F. Iwasaki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5601.
211. A. Morcuende, A.S. Valverde, B. Herradón, *Synlett*, **1994**, 89.

Literatura

212. F. Faigl, I. Miskolczi, K. Szathmari, *HU Patent 34720*, **1985**; *Chem. Abstr.*, **104**, 109235.
213. T. Yoshihara, S. Sakamura, *Agric. Biol. Chem.*, **1977**, *41*, 2427.
214. V.L. Singleton, C.F. Timberlake, A.G.H. Lea, *J. Sci. Food Agric.*, **1978**, *29*, 403.
215. V.F. Cheynier, E.K. Trousdale, V.L. Singleton, M.L. Salgues, R. Wylde *J. Agric. Food Chem.*, **1986**, *34*, 217.
216. C.Z. Liu, B.H. Abassi, M. Gao, S.J. Murch, P.K. Saxena, *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *56*, 8456.
217. L. Meng, Y.F. Lozano, E.M. Gaydou, B. Li, *Molecules*, **2009**, *14*, 133.
218. B. Mozetič, I. Tomažič, A. Škvarč, P. Trebše, *Acta Chim. Slov.*, **2006**, *53*, 58.
219. K.S. Bhat, K.N. Dixit, A.S. Rao, *Indian J. Chem. Sect. B*, **1985**, *24*, 509.
220. S.B. Mhaske, N.P. Argade, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9038.
221. S.J. Shiuey, J.J. Partrid, M.R. Uskokovic, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1040.
222. R.L. Shriner, C.L. Furrow Jr., *Org. Synth.*, **1963**, *IV*, 242.
223. L. Tian, L. Yam, N. Zhou, H. Tat, K.E. Uhrich, *Macromolecules*, **2004**, *37*, 538.
224. R.H. Wiley, W.E. Waddey, *Org. Synth.*, **1955**, *III*, 560.
225. W.T. Wiesler, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9205.
226. W.T. Wiesler, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3446.
227. C. Zimmer, T. Platz, N. Cadez, F. Giffhorn, G.W. Kohring, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2006**, *73*, 132.
228. K.H. Bell, *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 399.
229. M. Majcher, *Kwasy O-acylowinowe*, praca magisterska, Warszawa **2008**.
230. B. Baderschneider, P. Winterhalter, *J. Agric. Food Chem.*, **2001**, *49*, 2788.
231. A. Stoll, A. Hofmann, *Helv. Chim. Acta*, **1943**, *26*, 922.
232. Cilag Ltd., *Brit. Patent 772215*, **1957**; *Chem. Abstr.*, **52**, P1216f.
233. L. Vrba, M. Semonský, *Coll. Czechoslov. Chem. Commun.*, **1962**, *27*, 1732.
234. D.A.A. Kidd, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4675.
235. R. Anschütz, A. Pictet, *Ber.*, **1880**, *13*, 1175.
236. N. Huh, C.M. Thompson, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5935.
237. G.P. Liesen, C.N. Sukenik, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 455.
238. S. Nakai, H. Sato, T. Fujino, *JP Patent 6166683*, **1992** (*EP Patent 600714*, **1993**); *Chem. Abstr.*, **121**, 108498.
239. H.J. Lucas, W. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 1653.
240. R.K. Ness, H.G. Fletcher, C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 4759.
241. T. Higuchi, I.H. Pitman, R.B. Paulssen, *J. Pharm. Sci.*, **1968**, *57*, 239.
242. T. Higuchi, H. Uno, I. Shimada, *J. Pharm. Sci.*, **1965**, *54*, 302.

Literatura

243. E. Peynaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 574.
244. K.B. Mishra, S. Dash, B.B. Nayak, *Indian J. Chem. Sect. A*, **2001**, 40 (2), 159.
245. W.S. Denham, H. Woodhouse, *J. Chem. Soc.*, **1913**, 103, 1866.
246. L.E. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1867.
247. M.J. Miller, J.S. Bajwa, P.G. Mattingly, K. Peterson, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4928.
248. P.J. Harvison, D.B. Rutt, C.M. Henesey, *Xenobiotica*, **1996**, 26, 369.
249. M. Tsuda, Y. Muraoka, T. Takeuchi, R. Sekizawa, K. Umwzawa, *J. Antibiot.*, **1996**, 49, 1031.
250. K. Zawada, *Nowe monoacylowe pochodne kwasu winowego*, praca magisterska, Warszawa **2010**.
251. L. Synoradzki, H. Hajmowicz, U. Bernaś, A. Jerzak, J. Wisialski, (P-383262) *PL Pat. 209464*, **2010**.
252. T. Kunitake and Y. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1978**, 51, 1877.
253. Z. Kolodyńska and W. Wieniawski, *Acta Pol. Pharm.*, **1967**, 24, 261; *Chem. Abstr.*, 69, 18800v.
254. L. Synoradzki, H. Hajmowicz, U. Bernaś, A. Jerzak, J. Wisialski, M. Majcher, (P-383261) *PL Pat. 210125*, **2010**.
255. I.D. Madura, J. Zachara, U. Bernaś, H. Hajmowicz, T. Kliś, J. Serwatowski, L. Synoradzki, *J. Molec. Struct.*, **2010**, 984, 75.
256. L. Synoradzki, H. Hajmowicz, U. Bernaś, A. Jerzak, J. Wisialski, (P-383231) *PL Pat. 210107*, **2010**.
257. U. Bernaś, H. Hajmowicz, I. D. Madura, M. Majcher, L. Synoradzki, K. Zawada, *Arkivoc*, **2010**, (xi), 1.
258. M. Kordiš-Krapež, V. Abram, M. Kač, S. Ferjančič, *Food technol. biotechnol.*, **2001**, 39, 93.
259. H. Hajmowicz, A. Jerzak, L. Synoradzki, U. Bernaś, M. Majcher, *Zgłosz. pat. P-384976*, **2008**.
260. G. Petersson, *Org. Mass Spectr.*, **1972**, 6, 565.
261. G.B. Deacon, P.C. Junk, G.J. Moxey, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2008**, 634, 2789.
262. C.C. Wei, S. De Bernardo, J.P. Teng, J. Borgese, M. Weigele *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3462.
263. T. Kolasa, M. Miller *Tetrahedron* **1989**, 45, 3071.
264. L. Synoradzki, H. Hajmowicz, U. Bernaś, A. Jerzak, (P-383801) *PL Pat. 210126*, **2010**.
265. C.M. Krell, D. Seebach *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1207.
266. A.A. Arencibia-Mohar, A. Ariosa-Alvarez, O. Madrazo-Alonso, E. González Abreu, L. Garcia-Imia, G. Sierra- González, V. Verez-Benzomo, *Carbohydrate Research*, **1998**, 306, 163.
267. C.A. Mitsos, A.L. Zografos, O. Igglessi-Markopoulou, *J. Org. Chem.*, **2000**, 31, 51.
268. S. Tomic', V. Petrovic', M. Matanovic, *Carbohydrate Research*, **2003**, 338, 491.

Literatura

269. A. Berces, D.M. Whitfield, T. Nukada. I. Do Santos Z., A. Obuchowska, J.J. Kreepinsky, *Can. J. Chem.*, **2004**, 82,
270. C. Pugh, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1329.
271. J. Spengler, A.I. Fernández-Llamazares, J. Ruiz-Rodriguez, K. Burger, F. Albericio *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5746.
272. P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3772.
273. A. Winkel, P. Reddy, R. Wilhelm, *Synthesis*, **2008**, 7, 999.
274. J. Ding, D.W. Armstrong, *Chirality*, **2005**, 17, 281.
275. J. Pernak, L. Synoradzki, U. Bernaś, (P-369616) *PL Pat.* 203064, **2009**.
276. E. Wójcik, *Rozdział (R,S)-pantolaktonu przy pomocy bezwodników diacylowinowych*, praca magisterska, Warszawa **2005**.
277. R. Beutel, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 9, 1463.
278. U. Bernaś, L. Synoradzki, H. Hajmowicz, A. Jerzak, (P-378600) *PL Pat.* 208216, **2010**.
279. J. Zachara, I.D. Madura, U. Bernaś, L. Synoradzki, *Acta Cryst.* **2007**, E63, o3209.
280. J. Zachara, I.D. Madura, U. Bernaś, L. Synoradzki, *Acta Cryst.* **2007**, E63, o3210.