

REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – OD KLASYCZNYCH METOD DO NOWOCZESNYCH ROZWIĄZAŃ

RAUHUT-CURRIER REACTION – FROM CLASSICAL METHODS TO MODERN SOLUTIONS

Gabriela Całka-Kuc^{1*},
Piotr Banachowicz²

¹*Katedra Chemii Biomedycznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

²*Instytut Chemii Organicznej, Polska Akademia Nauk
ul. Kasprzaka 44/52, 01-224 Warszawa
e-mail: gabriela.calka-kuc@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Reakcja Rauhuta-Currier – wariant międzycząsteczkowy
 - 1.1. Katalizatory fosfinowe
 - 1.2. Katalizatory aminowe
 2. Reakcja RC – nienancjoselektywny wariant wewnątrzcząsteczkowy
 - 2.1. Przegląd katalizatorów
 3. Wariant enancjoselektywny
 - 3.1. Reakcja wewnątrzcząsteczkowa – przegląd katalizatorów
 - 3.2. Asymetryczny wariant międzycząsteczkowy
 4. Reakcja RC w syntezie związków naturalnych
- Piśmiennictwo cytowane
-

Dr Gabriela Calka-Kuc – ukończyła studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego, gdzie zdobyła stopień doktora nauk chemicznych. Jej praca doktorska dotyczyła opracowania nowych katalizatorów na bazie związków selenu i wykorzystania ich w syntezie asymetrycznej. Obecnie jest adiunktem w Katedrze Chemii Biomedycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie specjalizuje się w projektowaniu i syntezie peptydów jako potencjalnych inhibitorów w terapiach nowotworowych.



 <https://orcid.org/0000-0002-9128-9529>

Dr Piotr Banachowicz – ukończył studia Chemiczne na Uniwersytecie Jagiellońskim, gdzie obronił również pracę doktorską w temacie zastosowania nukleofilowych związków selenu do inicjowania tandemowych reakcji i wykorzystania ich w syntezie totalnej związków naturalnych. W 2021 roku odbył staż naukowy na Uniwersytecie w Perugii kontynuując tematykę związaną z chemią selenoorganiczną. Następnie po ukończeniu doktoratu przeniósł się do zespołu Funkcjonalnych Materiałów Organicznych na Uniwersytecie Jagiellońskim, gdzie rozpoczął pracę z materiałami organicznymi o zdefiniowanych właściwościach rodnikowych. Od 2023 roku odbywa staż podoktorski w Instytucie Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk, gdzie zajmuje się fotokataliczną funkcjonalizacją pochodnych układów heterocyklicznych.



 <https://orcid.org/0000-0003-4158-0403>

ABSTRACT

The formation of carbon-carbon bonds is a fundamental aspect of organic synthesis, serving as a key step in the construction of complex molecules with biological and pharmaceutical significance. In recent years, chemists have focused on developing new methods that not only expand the scope of available reactions but also enable control over stereoselectivity, which is particularly important in the context of asymmetric synthesis. One reaction that has gained increasing attention in this field is the Rauhut-Currier (RC) reaction.

The RC reaction, based on conjugate addition, allows the creation of new carbon-carbon bonds through the reaction between α,β -unsaturated compounds containing carbonyl groups. Although its mechanism was described several decades ago, modern research is centered on discovering new catalysts, both organic and metallic, that enable the reaction to proceed more efficiently and selectively. The development of organocatalysis plays a crucial role here, as it allows the reaction to be conducted under milder conditions, while simultaneously increasing the yield and enantioselectivity.

This review presents the latest advancements in the field of the Rauhut-Currier reaction, with a particular focus on the development of enantioselective variants of the reaction and the research into new catalysts. Furthermore, its application in the synthesis of natural products and pharmaceutically important compounds is discussed, highlighting the growing role of this reaction in modern organic synthesis.

Keywords: Rauhut-Currier reaction, chiral catalysts, asymmetric synthesis, organocatalysis, carbon-carbon bond formation

Słowa kluczowe: Reakcja Rauhuta-Currier, chiralne katalizatory, synteza asymetryczna, organokataliza, tworzenie wiązania węgiel-węgiel

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

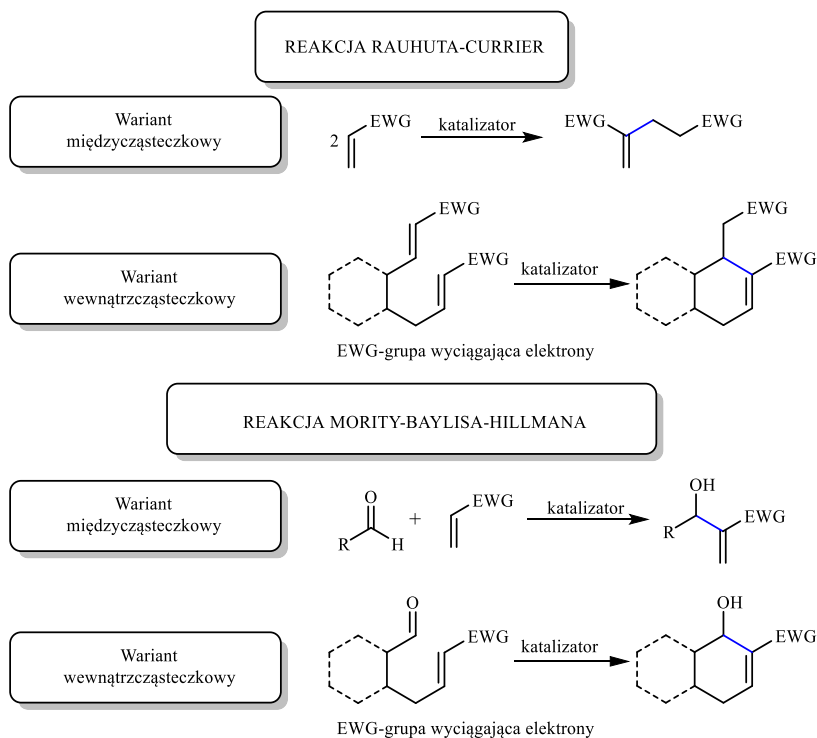
Ac	– grupa acetylowa
ACN	– acetonitryl
AcOEt	– octan etylu
AcOMeCys	– ester metylowy <i>N</i> -acetylo- <i>L</i> -cysteiny
Ar	– grupa arylowa
BINOL	– 1,1'-bi-2,2'-naftol
Bu	– grupa butylowa
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	– 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCM	– dichlorometan
DMF	– <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMAP	– 4-(dimetyloamino)pirydyna
<i>ee</i>	– (ang. <i>enantiomeric excess</i>) nadmiar enancjomeryczny
Et	– grupa etylowa
Et ₂ O	– eter dietylowy
ekw.	– ekwiwalent
EWG	– grupa wyciągająca elektrony
<i>i</i> Bu	– grupa izobutyłowa
Me	– grupa metylowa
<i>n</i> Bu	– grupa <i>n</i> -butylowa
<i>n</i> BuSeLi	– <i>n</i> -butyloselenolan litu
NMM	– <i>N</i> -metylomorfolina
Ph	– grupa fenylowa
Py	– pirydyna
RC	– reakcja Rauhuta-Currier
RT	– temperatura pokojowa
<i>t</i> Bu	– grupa <i>tert</i> -butylowa
THF	– tetrahydrofuran

WPROWADZENIE

Tworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel jest jednym z najbardziej rozbudowanych i opisywanych aspektów chemii organicznej. Znane dotąd reakcje są poszerzane o nowe typy substratów, katalizatorów i warianty enancjoselektywne, które umożliwiają otrzymanie jednego z dwóch możliwych produktów.

Jedną z takich reakcji badanych do dnia dzisiejszego pod kątem nowych możliwości eksperymentalnych jest reakcja Rauhuta-Currier (RC). Poniższy przegląd dotyczy charakterystyki najnowszych osiągnięć w zakresie jej stosowalności, z naciskiem na rozwój organokatalizy i wariantów enancjoselektywnych.

Tytułowa reakcja, odkryta w latach 70., zyskała na znaczeniu jako rozszerzenie reakcji Mority-Baylisa-Hillmana (MBH) [1-3]. Jej oryginalny przebieg dotyczył kondensacji α,β -nienasyconych związków w obecności nukleofilowego katalizatora. Reakcja ta jest jednym z przykładów reakcji tandemowej [4-6], w skład której wchodzi dwie następujące po sobie addycje Michaela. Otrzymanie produktów końcowych może przebiegać na drodze dwóch wariantów – wewnątrz- i międzycząsteczkowego. Reakcja MBH różni się od reakcji RC rodzajem stosowanych substratów, ponieważ oprócz α,β -nienasyconego związku angażuje również aldehyd, bądź keton. Jako produkt tej reakcji tworzy się alkohol allilowy (Rysunek 1).



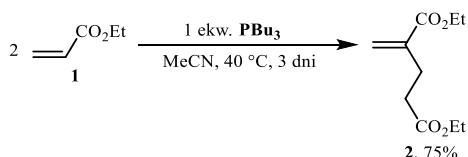
Rysunek 1. Dwa warianty reakcji Rauhuta-Currier i Mority-Baylisa-Hillmana

Figure 1. Two variants of the Rauhut-Currier and Morita-Baylis-Hillman reactions

1. REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – WARIANT MIĘDZYCZĄSTECZKOWY

1.1. KATALIZATORY FOSFINOWE

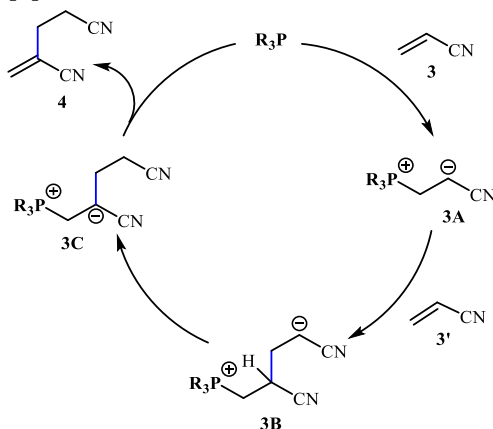
Pionierska reakcja Rauhuta-Currier (RC), nazwana na cześć jej odkrywców, została po raz pierwszy opisana w 1963 roku [7]. W reakcji tej, przy użyciu tributylfosfiny jako katalizatora, przeprowadzono dimeryzację akrylanu etylu (**1**), otrzymując ester dietylowy kwasu 2-metylenoglutaryowego (**2**) z wydajnością 75% (Schemat 1).



Schemat 1. Pionierska reakcja RC z wykorzystaniem PBU₃

Scheme 1. Pioneering RC reaction using PBU₃

Mechanizm reakcji niezależnie od siebie zaproponowali Baizer i Anderson w 1965 roku, opisując dimeryzację akrylonitrylu (**3**) katalizowaną III-rzędową fosfiną (Schemat 2) [8].



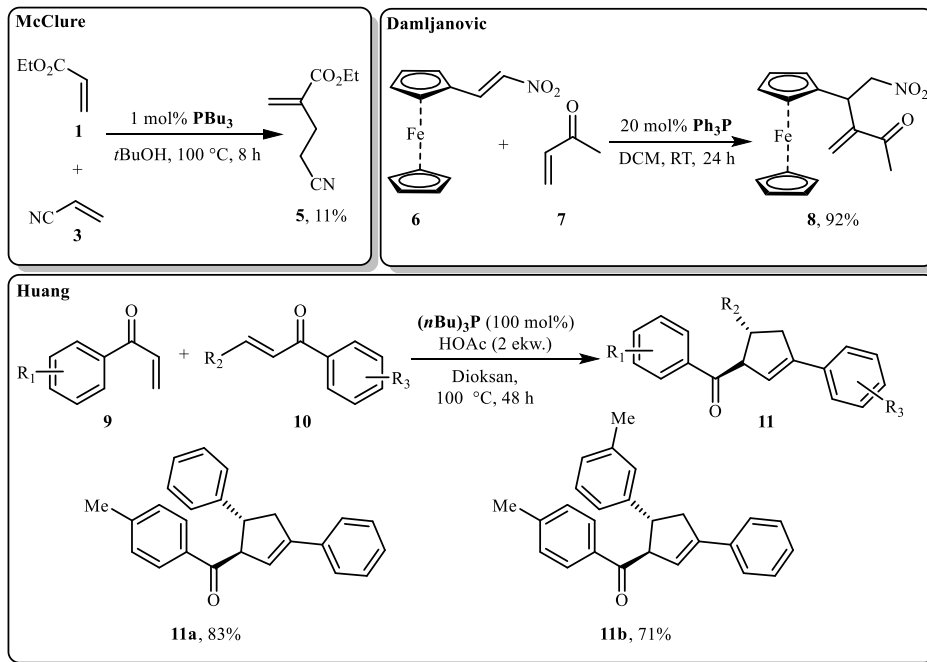
Schemat 2. Mechanizm reakcji RC katalizowany III-rz. fosfiną

Scheme 2. Tertiary phosphine-catalyzed RC reaction mechanism

Mechanizm ten zakłada utworzenie jonu obojnaczego (**3A**) poprzez addycję III-rzędowej fosfiny do wiązania podwójnego akrylonitrylu (**3**). Następnie zachodzi reakcja addycji Michaela, w której druga cząsteczka akrylonitrylu (akceptor Michaela, (**3'**)) łączy się z wcześniej utworzonym donorem Michaela.

W produkcie przejściowym (**3B**) następuje przeniesienie protonu i odłączenie fosfiny, co prowadzi do powstania produktu końcowego (**4**).

Zastosowanie tributylofosfiny opisali również McClure [9] (w kondensacji krzyżowej akrylonitrylu (**3**) z akrylanem etylu (**1**)) i Huang [10] (w reakcji chalkonów z ketonem winylowym (**9**)). Użycie trifenylfosfiny jako katalizatora zaproponował Damljanović [11] w reakcji pochodnej ferrocenu (**6**) (zawierającej α,β -nienasycony fragment nitrowiązku) i ketonu metyloowo-winylowego (**7**) prowadzącej do otrzymania produktu RC (**8**) z 92% wydajnością (Rysunek 2).

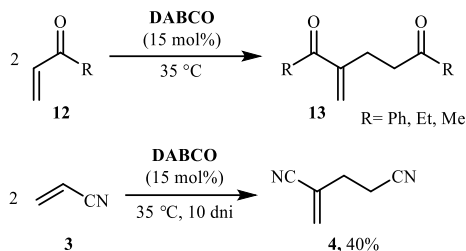


Rysunek 2. Przykłady reakcji RC z wykorzystaniem III-rzędowych fosfin

Figure 2. Examples of RC reactions using tertiary phosphines

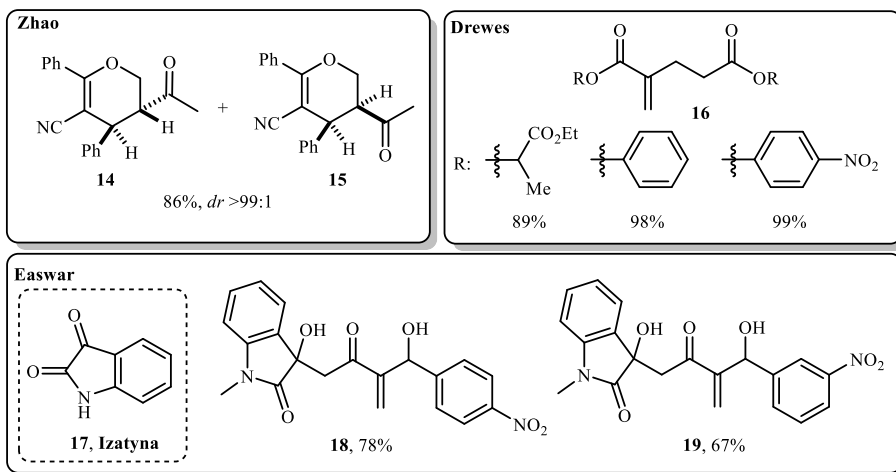
1.2. KATALIZATORY AMINOWE

W trakcie rozwoju badań nad wewnątrzcząsteczkowym wariantem reakcji Rauhuta-Currier w miejsce fosfin jako katalizatory zaczęto stosować III-rzędowe aminy. Basavaiah [12] po raz pierwszy opisał wykorzystanie DABCO – przedstawiając reakcję pomiędzy kilkoma α,β -nienasyconymi ketonami i akrylonitrylem (**3**) (Schemat 3). Reakcja ta prowadzona była jednak w dość długim czasie – aż 10 dni.



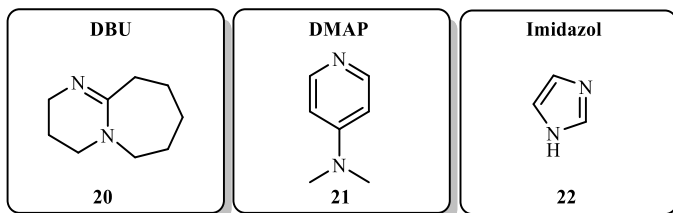
Schemat 3. Reakcja katalizowana DABCO opisana przez Basavaiah
 Scheme 3. DABCO-catalysed reaction described by Basavaiah

Katalizator ten wykorzystał również Zhao [13], który zauważył, że zastosowanie tych samych warunków z wykorzystaniem III-rz. fosfin prowadzi do pogorszenia wyników. Drewes [14] zastosował DABCO w dimeryzacji pochodnych akrylanu, podobnie jak Easwar [15] – w reakcji izatyny (17) z pochodnymi benzaldehydu otrzymując mieszaniny racemiczne produktów (Rysunek 3).



Rysunek 3. Przykłady produktów RC otrzymanych z wykorzystaniem DABCO jako katalizatora
 Figure 3. Examples of RC products obtained using DABCO as a catalyst

Oprócz III-rzędowych fosfin i DABCO w reakcji RC stosowano również inne nukleofilowe katalizatory – DBU (20) [16], DMAP (21) [17], czy imidazol (22) [18] (Rysunek 4).

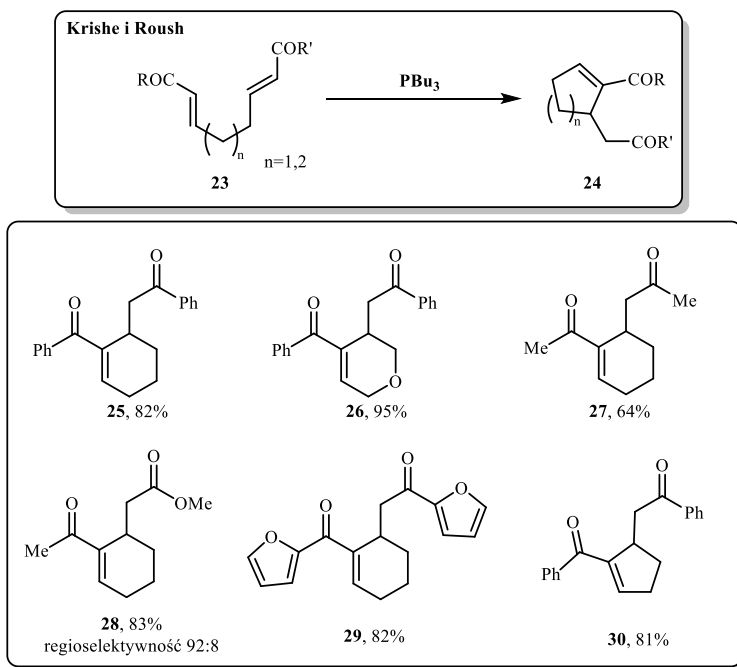


Rysunek 4. Przykłady innych katalizatorów stosowanych w reakcji RC
 Figure 4. Examples of other catalysts used in the RC reaction

2. REAKCJA RAUHUTA-CURRIER – WARIANT WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWY

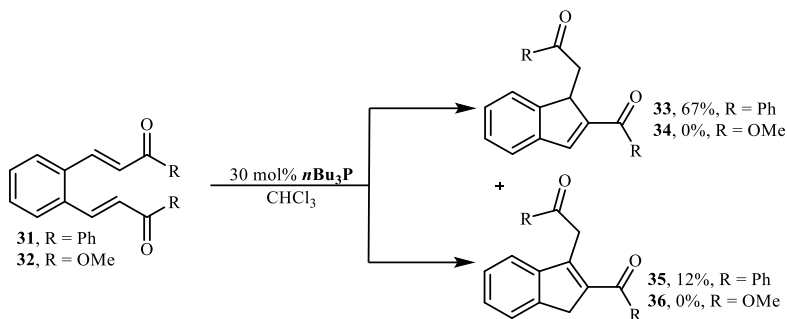
2.1. PRZEGLĄD KATALIZATORÓW

Reakcja Rauhuta-Currier może zachodzić nie tylko pomiędzy dwiema różnymi cząsteczkami/cząsteczkami tego samego związku (wariant międzycząsteczkowy), lecz także wewnątrz jednej molekuly. Pierwsze przykłady wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC zostały niezależnie opisane przez Krische [19] i Rousha [20], którzy w swoich badaniach użyli (podobnie jak pionierzy tytułowej reakcji) III-rzędowych fosfin. Dzięki temu udało im się uzyskać mieszaniny racemiczne pięcio- i sześcioczłonowych pierścieni z serii α,β -nienasyconych bisenonów. Produkty te zawierały w swojej strukturze dwa ugrupowania diketonowe. Autorzy zaobserwowali również, że stosowanie znanych dotąd katalizatorów, takich jak DABCO, DMAP, czy DBU nie prowadzi do uzyskania pożądanych produktów (Rysunek 5).



Rysunek 5. Pierwszy przykład wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC i przykładowe produkty
Figure 5. First example of an intramolecular RC reaction and obtained products

Tributylofosfinę wykorzystał również Murphy [21], który oprócz substratów testowanych przez wspomnianych wcześniej autorów przeprowadził cyklizację związków **31** i **32** (Schemat 4).

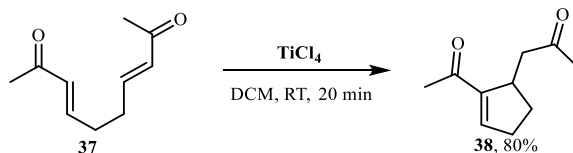


Schemat 4. Reakcja opisana przez Murphy'ego

Scheme 4. Reaction described by Murphy

Podczas prowadzonych badań autor zaobserwował, że związek z dwoma ugrupowaniami estrowymi (**32**) pozostaje całkowicie niereaktywny, a reakcji RC z dobrą wydajnością ulegają wyłącznie bisenony (jak na przykład substrat **31**).

Inny katalizator zaproponował Christmann [22], przeprowadzając cyklizację związku **37** w obecności czterochlorku tytanu (Schemat 5).



Schemat 5. Cyklizacja bisenonu z wykorzystaniem TiCl_4

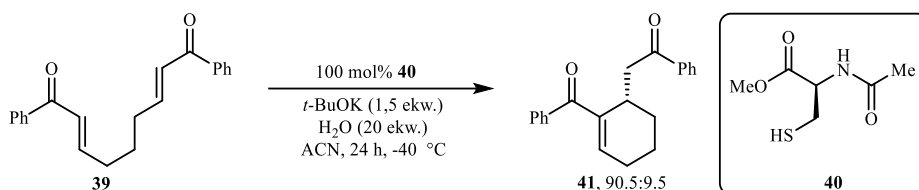
Scheme 5. Cyclization with TiCl_4

3. WARIANT ENANCJOSELEKTYWNY

Organokataliza to dziedzina chemii, w której małowczątkowe związki organiczne pełnią rolę katalizatorów, umożliwiając reakcje bez udziału metali, czy enzymów. Procesy te stanowią skuteczną alternatywę dla tradycyjnych metod katalitycznych. Asymetryczna synteza, mająca na celu uzyskanie związków o aktywności optycznej, opiera się na reakcjach katalizowanych chiralnymi związkami. Często zamiast katalizatora wykorzystuje się chiralny ligand, który mimo, że często nie bierze bezpośredniego udziału w reakcji, wpływa na selektywność procesu. Organokataliza jest atrakcyjna dla zielonej chemii, jak również chemii medycznej, ponieważ eliminuje potrzebę stosowania toksycznych i drogich metali oraz minimalizuje produkcję szkodliwych produktów ubocznych. Co więcej, umożliwia stereoselektywną syntezę, co jest kluczowe w produkcji leków [23-25].

3.1. REAKCJA WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA PRZEGLĄD KATALIZATORÓW

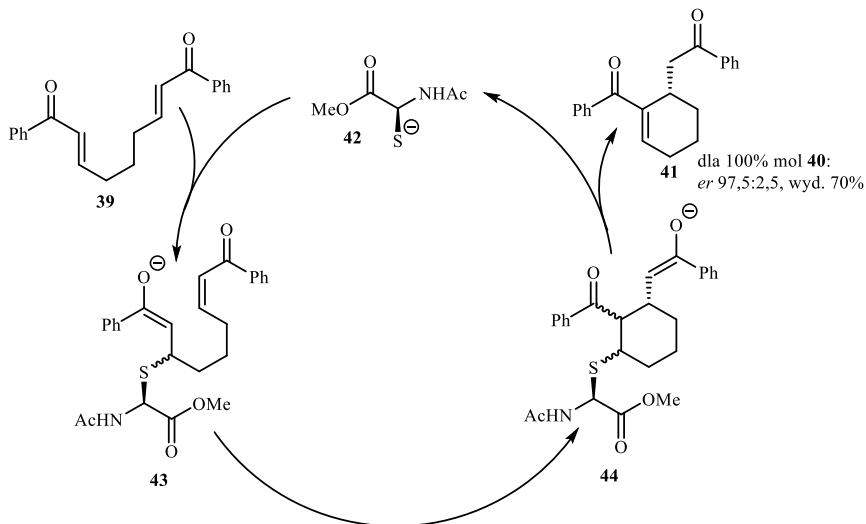
Scott Miller [26-29] bez wątplenia zasługuje na miano pioniera w dziedzinie asymetrycznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji Rauhuta-Currier. Czterdzieści lat po opublikowaniu dimeryzacji alkenów przez tytułowych autorów, przedstawił on pierwszy enancjoselektywny przykład cyklizacji bisenonów z wykorzystaniem pochodnych cysteiny (Schemat 6). W trakcie prowadzonych badań, okazało się, że najwyższy nadmiar enancjomeryczny uzyskano dla estru metylowego acetylocysteiny (**40**), którego początkowo wykorzystano w ilości stechiometrycznej względem cyklizowanego substratu.



Schemat 6. Pierwszy przykład enancjoselektywnej reakcji RC

Scheme 6. First example of enantioselective RC reaction

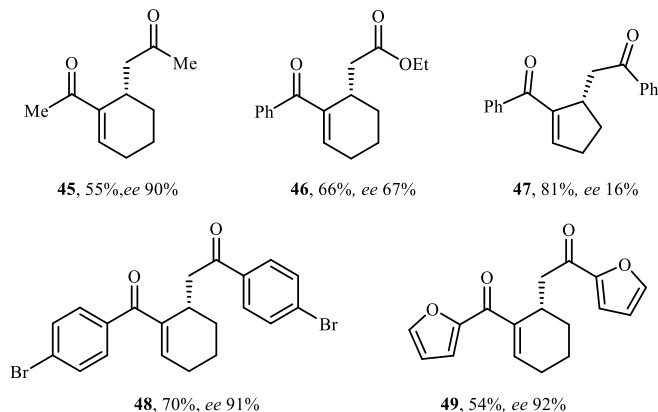
Autor zaproponował również mechanizm przeprowadzonej reakcji, a związek **40** wykorzystał do dalszych badań (Schemat 7).



Schemat 7. Mechanizm enancjoselektywnej reakcji RC zaproponowany przez Millera

Scheme 7. The mechanism of enantioselective RC reactions proposed by Miller

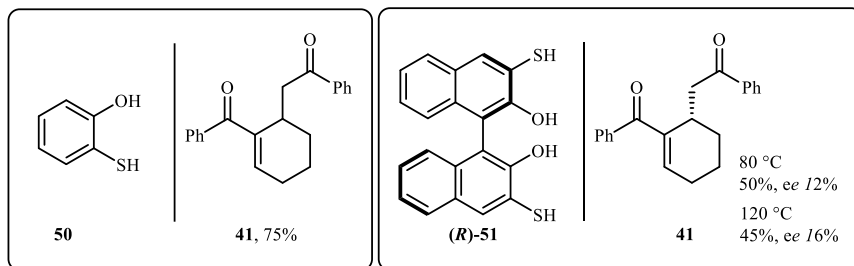
Zmniejszenie ilości estru cysteiny z 100 mol% do 10 mol% wyraźnie obniżyło wydajność reakcji. Ponadto, zaobserwowano, że zwiększenie ilości *tert*-butanolanu potasu z 1,5 do 6 ekwiwaleńców oraz dodanie 20 ekwiwaleńców wody znacząco wpłynęło na wzrost nadmiaru enancjomerycznego. To umożliwiło autorowi otrzymanie szeregu innych produktów (Rysunek 6).



Rysunek 6. Przykładowe produkty otrzymane w reakcji RC z pochodną cysteiny

Figure 6. Products obtained in RC reaction with a cysteine derivative

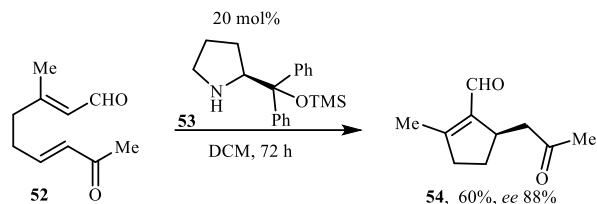
Ten sam autor kontynuując badania nad reakcją RC wykorzystał również inne katalizatory, przeprowadzając ponownie cyklizację związku **39** oraz jego pochodnych. Przykładowe wyniki zaprezentowano na rysunku 7.



Rysunek 7. Inne katalizatory testowane przez Millera wraz z przykładowymi wynikami

Figure 7. Examples of other catalysts tested by Miller and sample results

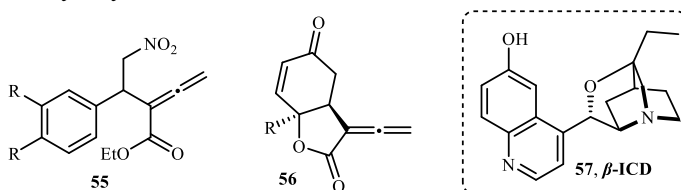
Christmann, o którego badaniach wspomniano już wcześniej, przedstawił również przykład zastosowania pochodnej proliny, tym razem w wariacie wewnątrzcząsteczkowym [30]. Zastosowanie 20%-molowych katalizatora **53** pozwoliło na otrzymanie produktu z dobrą wydajnością i 88% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 8).



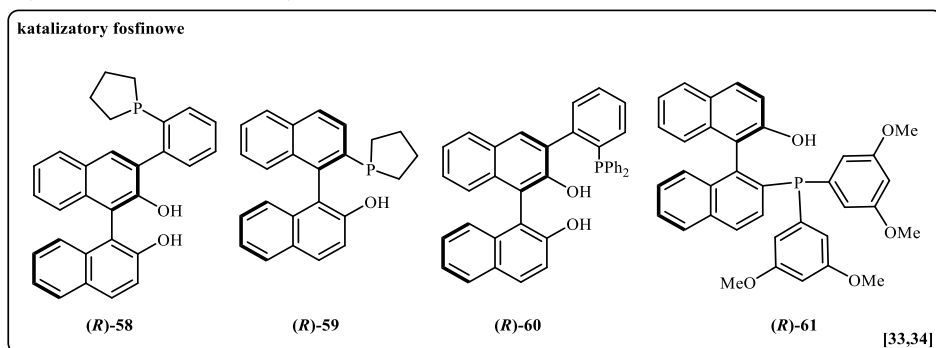
Schemat 8. Przykład reakcji z wykorzystaniem chiralnej pochodnej proliny

Scheme 8. An example of a reaction using a chiral proline derivative

Sasai [31] i Lu [32] w reakcjach RC allenów wykorzystali β -izokupreidynę (**57**), która w porównaniu do niereaktywnych w badanych reakcjach III-rzędowych fosfin, czy amin okazała się być skutecznym katalizatorem (Rysunek 8). Produkty końcowe otrzymano z nadmiarami enancjomerycznymi w przedziale 34%-59% i wydajnościami wyższymi, niż 80%.

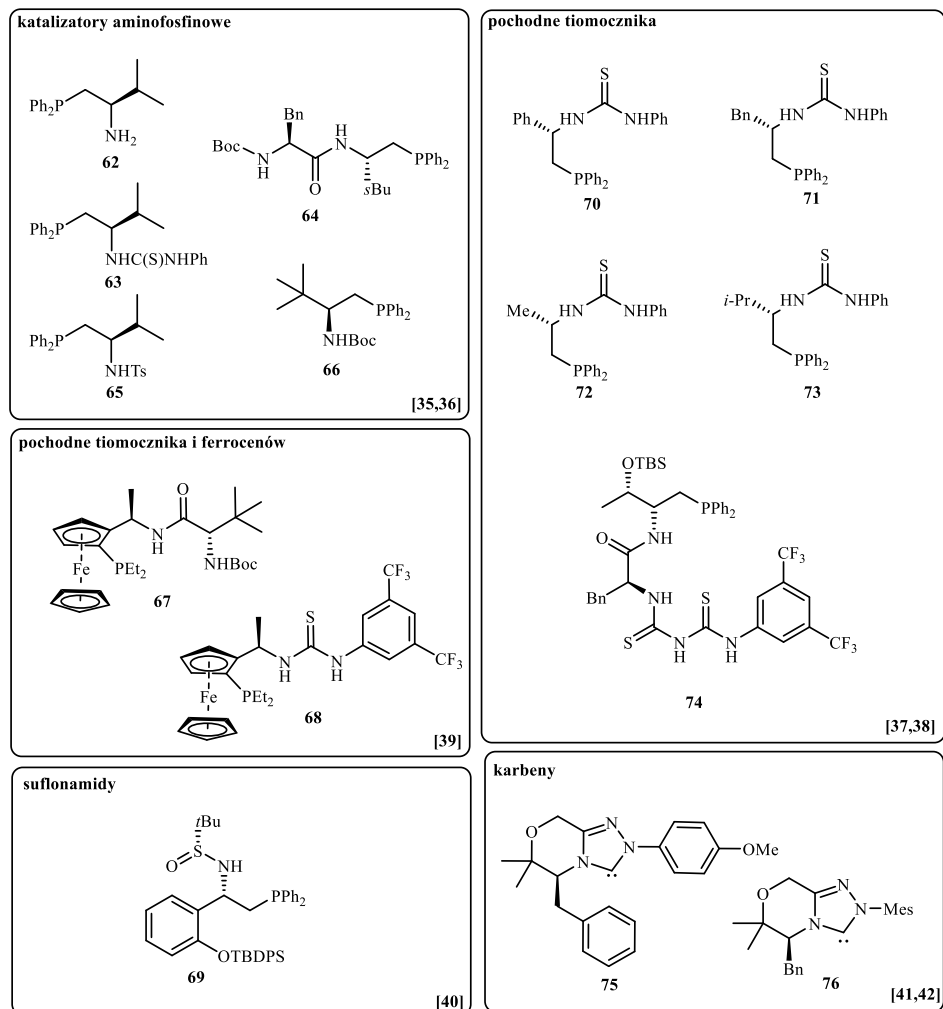
Rysunek 8. Produkty otrzymane przez Sasai i Lu z wykorzystaniem β -izokupreidynyFigure 8. Products obtained by Sasai and Lu using β -isocupreidine

Jak w większości reakcji chemicznych, tak również w enancjoselektywnym wariacie reakcji Rauhuta-Currier, na przestrzeni kilkudziesięciu lat szereg chiralnych katalizatorów uległ znacznemu powiększeniu. Oprócz stosowanych dotąd związków zaprezentowano na przykład pochodne BINOLu i fosfin, które ze względu na swoją budowę cechują się tak zwaną chiralnością osiową. Stosowano również inne związki – chiralne aminofosfiny, pochodne tiomocznika, sulfonamidów czy karbenów [33-42] (Rysunek 9 i 10).



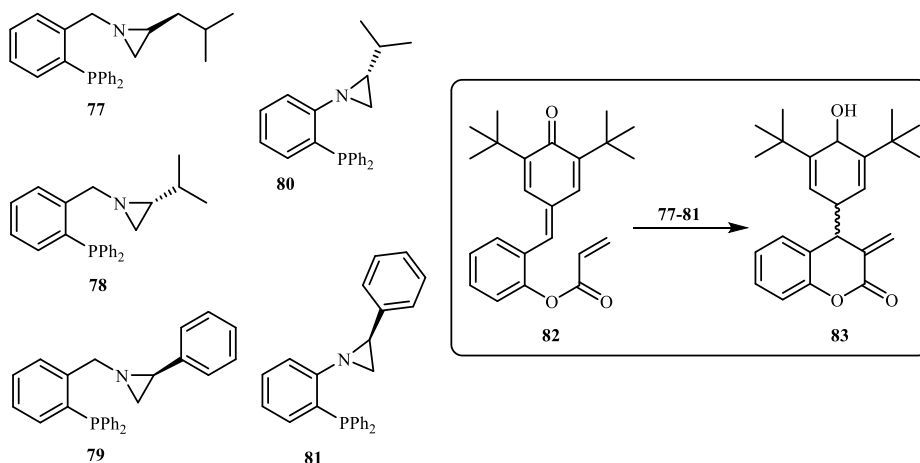
Rysunek 9. Przykład chiralnych katalizatorów fosfinowych

Figure 9. Example of chiral phosphine catalysts



Rysunek 10. Przykład chiralnych katalizatorów stosowanych w wewnątrzcząsteczkowej reakcji RC
 Figure 10. Example of chiral catalysts used in the intramolecular RC reaction

W ciągu ostatnich dwóch lat ukazało się kilka prac w których wykorzystano inne, niż dotąd poznawane i opisywane katalizatory. Mowa jest tutaj na przykład o fosfinowych pochodnych azyrydyny wykorzystanych w reakcji chinonu [43] (Rysunek 11).

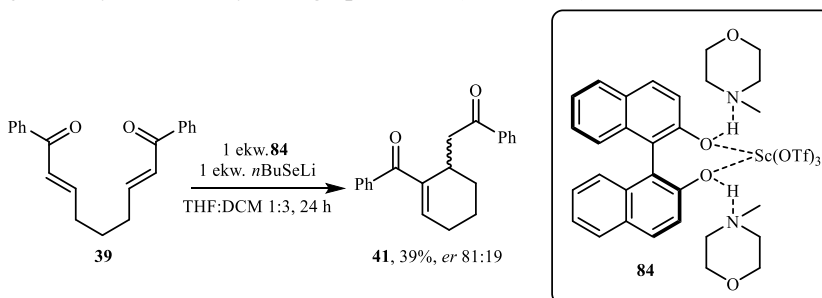


Rysunek 11. Przykłady chiralnych azyrydyn testowanych w reakcji RC chinonu 82

Figure 11. Chiral aziridines tested in the quinone 82 cyclization reaction

Ciekawym przykładem katalizatorów są selenolany litu, które ze względu na swoją lotność, szybkość utleniania, czy nieprzyjemny zapach wydawałyby się być związkami trudnymi w manipulacji. Ich zastosowanie i prostotę aplikacji przedstawili Kepler i Comasetto we wspomnianej wcześniej reakcji MBH. Zastosowanie techniki *one pot* (z ang. w jednym naczyniu) pozwoliło na przeprowadzenie reakcji w zamkniętym zestawie i doprowadziło do otrzymania serii produktów z dobrymi wydajnościami [44,45].

Selenolany litu wykorzystano również w enancjoselektywnej reakcji RC z użyciem kompleksu BINOLu i tryfluanu skandu (III) [46]. Zastosowanie *n*-butyloselenolanu litu w obecności 1 ekwiwalenta wody doprowadziło do cyklizacji wcześniej wspomnianego substratu **39** z umiarkowaną wydajnością i nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 82%. Autorzy zauważyli, że obecność wody wprawdzie obniżyła wydajność, ale jednocześnie znacznie poprawiła enancjoselektywność otrzymanego produktu (Schemat 9).



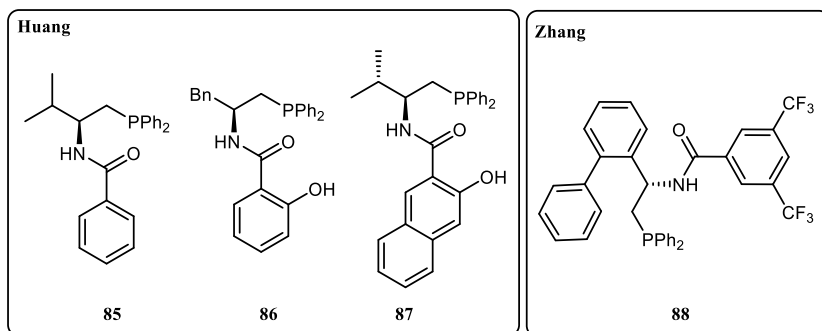
Schemat 9. Reakcja RC z wykorzystaniem selenolanu litu i kompleksu BINOLu

Scheme 9. RC reaction using lithium selenolate and BINOL complex

3.2. ASYMETRYCZNY WARIANT MIĘDZYCZĄSTECZKOWY

Z uwagi na to, że reakcja wewnątrzcząsteczkowa zachodzi między dwiema grupami funkcyjnymi tej samej cząsteczki, proces pomiędzy dwoma oddzielnymi molekułami jest znacznie wolniejszy. Niemniej jednak, w literaturze można znaleźć przykłady zastosowań chiralnych katalizatorów w międzycząsteczkowym wariacie reakcji Rauhuta-Currier, które z powodzeniem wykorzystywane są również w jej wersji wewnątrzcząsteczkowej.

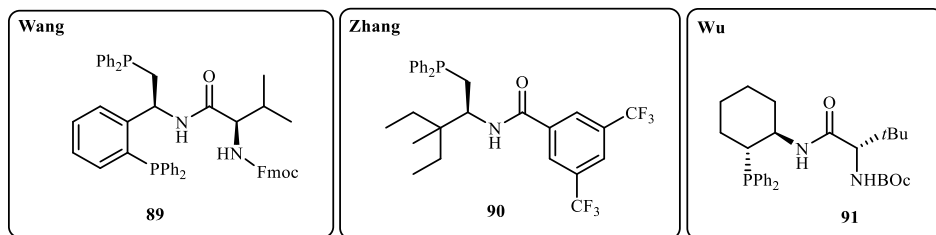
W 2015 roku Huang i jego zespół przeprowadzili badania nad aktywnością kilku różnych wielofunkcyjnych katalizatorów [47]. Związki te zawierały w swojej strukturze zasadę Lewisa (R-PPh₂), fragment amidowy oraz grupę fenolową. Podobne katalizatory wykorzystał Zhang, który opisał reakcję ketonu metylo-winyloowego z różnymi fluorowanymi α,β -nienasyconymi związkami [48]. Przy zastosowaniu 10 mol% katalizatora **85** uzyskano produkty z bardzo dobrymi rezultatami (Rysunek 12).



Rysunek 12. Przykład chiralnych katalizatorów zaproponowanych przez Huang i Zhanga

Figure 12. Example of chiral catalysts used by Huang and Zhang

Badania nad chiralnymi aminofosfinami zainspirowały również Wang [49] do zbadania innego typu akceptora Michaela – pochodnych 2-winylopirydyny oraz Zhang [50] i Wu [51] w reakcji pochodnych chinonu z ketonem metylo-winylowym (Rysunek 13).



Rysunek 13. Katalizatory zaproponowane przez Wang, Zhang i Wu

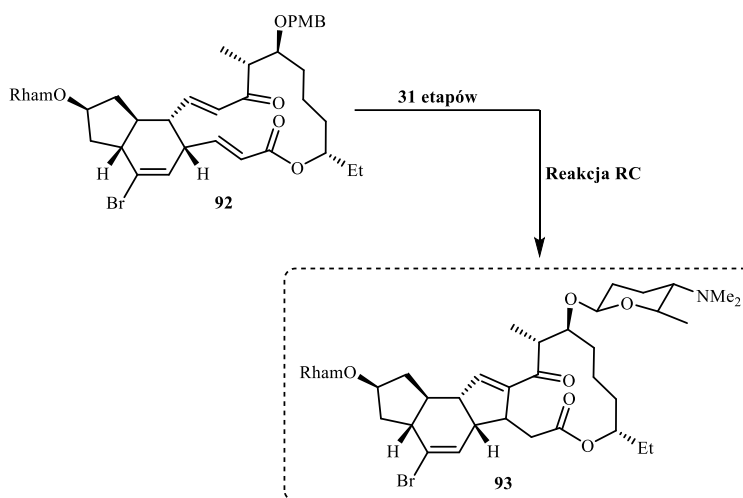
Figure 13. Example of chiral catalysts used by Wang, Zhang and Wu

4. REAKCJA RC W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW NATURALNYCH

Uniwersalność danej metody jest kluczowa z punktu widzenia jej użyteczności, zwłaszcza w przypadku związków, dla których nie opracowano dotychczas efektywnych procedur syntezy. Szczególnym wyzwaniem są także cząsteczki o aktywności biologicznej, gdzie zastosowanie nowych metod często przynosi istotne korzyści ekonomiczne. Wyzwanie to stanowi znaczący problem badawczy dla wielu chemików syntetyków.

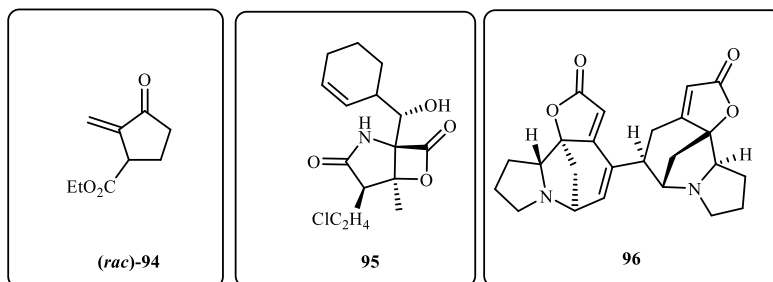
Do tej pory opublikowano kilka interesujących prac dotyczących wykorzystania reakcji Rauhuta-Currier w syntezie związków naturalnych.

Pionier jej wewnątrzcząsteczkowego wariantu, Roush, opublikował ścieżkę syntezy 12-członowego makrolaktonu Spinozyny A (**93**), obejmującą 31 etapów. Produkt końcowy otrzymał z całkowitą wydajnością równą 3% [52]. Związek ten znajduje zastosowanie jako insektycyd (Schemat 10).



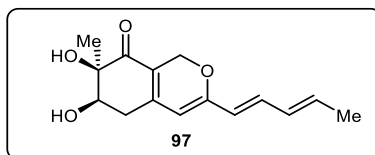
Schemat 10. Wykorzystanie reakcji RC w syntezie Spinosyn A
Scheme 10. Use of the RC reaction in the synthesis of Spinosyn A

Amri wykorzystał reakcję RC do otrzymania estru metylowego sarkomycyny (**94**), wykazującego działanie przeciwnowotworowe na komórki rakowe jelita grubego [53]. Corey opracował syntezę Salinosporamidu A (**95**), charakteryzującego się wysoką aktywnością przeciwko wielu liniom komórek nowotworowych [54]. Jeon i Han przeprowadzili pierwszą totalną syntezę (12 etapów) jednego z alkaloidów Securinega - Flueggeanine C (**96**) wykazującą obiecującą aktywność w leczeniu ostrej białaczki szpikowej oraz znajdującą zastosowanie w terapiach anty-HIV [55-57] (Rysunek 13).



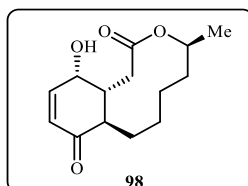
Rysunek 13. Przykłady związków naturalnych otrzymanych za pomocą reakcji RC
 Figure 13. Examples of natural compounds obtained using the RC reaction

Sorensen i jego zespół [58] opracowali metodę otrzymywania (+)-harzifilonu (**97**), który jest inhibitorem HIV-1 Rev. Zastosowanie łagodnych warunków reakcji (chloroform, temperatura pokojowa) oraz III-rzędowego katalizatora DABCO pozwoliło im uzyskać produkt z 70% wydajnością (Rysunek 14).



Rysunek 14. Wzór (+)-harzifilonu
 Figure 14. Structure of (+)-harziphilone

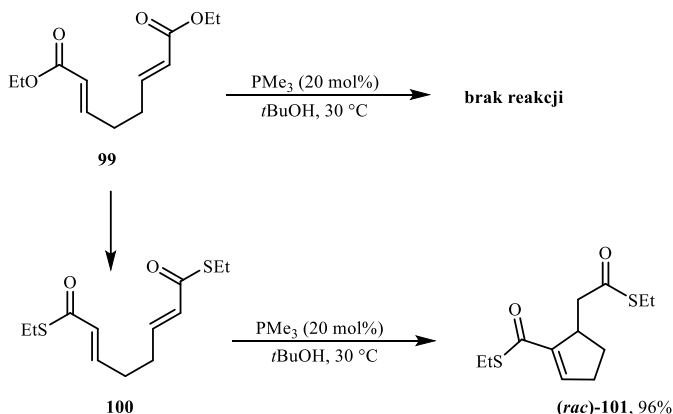
Miller [59], który rozpoczął badania nad asymetrycznym wariantem reakcji Rauhuta-Currier, opublikował pracę opisującą ścieżkę syntetyczną dla Sch 642305 (**98**), związku wyizolowanego z *Penicillium verrucosum*, który hamuje bakteryjną prymazę DNA (Rysunek 15). Autor uzyskał oczekiwany produkt z 86% wydajnością, stosując tributylfosfinę jako nukleofil.



Rysunek 15. Wzór Sch 642305
 Figure 15. Structure of Sch 642305

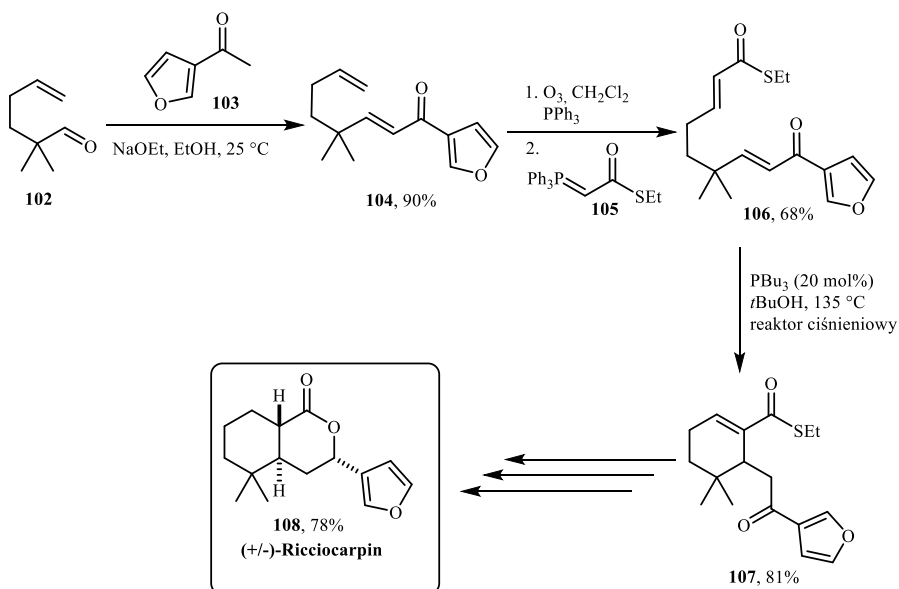
Krische, autor reakcji wewnątrzcząsteczkowej z wykorzystaniem PBU_3 podczas prowadzonych badań, podobnie jak inni autorzy, napotkał ograniczenie w reakcji RC – substraty z dwoma ugrupowaniami diestrowymi nie ulegały cyklizacji w zależności od zastosowania różnych warunków i katalizatorów.

Autor zaproponował rozwiązanie tego problemu – wymianę grup estrowych na tioestrowe. Dzięki temu otrzymał produkt reakcji RC z 96% wydajnością (Schemat 11) [60].



Schemat 11. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja RC zaproponowana przez Krische
 Scheme 11. Intramolecular RC reaction proposed by Krische

Nie bez powodu Krische przedstawił rozwiązanie powyższego problemu – stanowiło ono bowiem niewątpliwą pomoc podczas kilkuetapowej syntezy Ricciocarpin A (**108**), otrzymanego z 78% wydajnością. (Schemat 12). Związek ten wykazuje właściwości przeciwdrobnoustrojowe.



Schemat 12. Synteza Ricciocarpin A zaproponowana przez Krische
 Scheme 12. Synthesis of Ricciocarpin A proposed by Krische

Reakcja Rauhuta-Currier (RC) stanowi istotny element współczesnej syntezy organicznej, pozwalając na tworzenie nowych wiązań C-C w wyniku sprzężonej addycji Michaela pomiędzy dwoma α,β -nienasyconymi fragmentami. Proces ten obejmuje zarówno wewnątrzcząsteczkowe, jak i międzycząsteczkowe warianty, co umożliwia różnorodne zastosowania w budowie bardziej złożonych struktur organicznych. Od czasu jej odkrycia była szeroko badana, szczególnie w kontekście opracowania enancjoselektywnych wariantów, co otworzyło nowe możliwości w syntezie związków biologicznie aktywnych.

Niewątpliwie tytułowa reakcja wyróżnia się na tle innych metod prowadzących do tworzenia się nowego wiązania węgiel-węgiel. Może być ona katalizowana zarówno przez niechiralne aminy i fosfiny, jak i chiralne organokatalizatory (np. pochodne tiomocznika lub związki fosforowe). Ten dualizm pozwala na elastyczność w projektowaniu reakcji i wprowadza możliwość wyboru różnych warunków. Wiele opisanych przykładów pokazuje, że reakcję można również prowadzić w wysoce kontrolowany stereoselektywny sposób, co pozwala na uzyskanie produktów o wysokiej enancjoselektywności. Jest to duża zaleta w porównaniu do wielu innych reakcji C-C, które często wymagają bardziej złożonych systemów katalitycznych lub wieloetapowych strategii do osiągnięcia podobnego poziomu kontroli stereochemicznej. Stosunkowo łagodne warunki czynią ją bardziej ekologiczną w porównaniu do wielu innych reakcji C-C, które wymagają stosowania wysokich temperatur, mocnych zasad lub kwasów, czy metali przejściowych. To wszystko sprawia, że jest ona bardzo przydatnym narzędziem w syntezie organicznej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1968, **41**, 2815.
- [2] A. B. Baylis, M.E.D. Hillman, German Patent 2155113, 1972.
- [3] Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 6659.
- [4] N. Skrzypczak, K. Pyta, W. Bohusz, A. Leśniewska, M. Gdaniec, P. Ruskowski, W. Schilf, F. Bartl, P. Przybylski, *J. Org. Chem.*, 2023, **88**, 9469.
- [5] D. Łowicki, P. Przybylski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, **235**, 114303.
- [6] P. Banachowicz, Sz. Buda, J. Młynarski, *Org. Chem.*, 2018, **83**, 11269.
- [7] M. Rauhut, H. Currier, US Patent 3074999, 1963, 2.
- [8] M. Baizer, J. Anderson, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1357.
- [9] J. D. McClure, *J. Org. Chem.*, 1970, **9**, 3045.
- [10] Y. Q. Li, G. D. Xu, Z. Z. Huang, *Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 2487.
- [11] D. Stevanović, J. Bugarinović, M. Pešić, A. Todosijević, G. A. Bogdanović, I. Damljanović, *RSC Adv.*, 2021, **11**, 36208.
- [12] D. Basavaiah, V. Gowriswarl, T. K. Bharathi, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4591.
- [13] W. Liu, J. Zhou, C. Zheng, X. Chen, H. Xiao, Y. Yang, Y. Guo, G. Zhao, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 1768.
- [14] S. E. Drewes, N. D. Emslie, N. Karodia, *Synth. Commun.*, 1990, **20**, 1915.

- [15] A. K. Jha, H. Inani, S. Easwar, *Results Chem.*, 2022, **4**, 1.
- [16] I. Hwu, G. Hakimelahi, T. Ghoul, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **33**, 6469.
- [17] N. Bania, B. Mondal, S. Ghosh, S. C. Pan, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 4304.
- [18] P. Shanbhag, P. R. Nareddy, M. Dadwal, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4867.
- [19] F. S. A. Frank, D. J. Mergott, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2404.
- [20] L. C. Wang, A. L. Luis, K. Agapiou, H. Y. Jang, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2402.
- [21] P. M. Brown, N. Käppel, P. J. Murphy, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1100.
- [22] E. Marqués-López, R. P. Herrera, T. Marks, W. C. Jacobs, D. Könnig, R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4116.
- [23] S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178.
- [24] V. d. G. Oliveira, M. F. d. C. Cardoso, L. d. S. M. Forezi, *Catalysts*, 2018, **8**, 605.
- [25] E. Reyes, L. Prieto, A. Milelli, *Molecules*, 2023, **28**, 271.
- [26] C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 5784.
- [27] S. Osuna, A. Dermenci, S. J. Miller, K. N. Houk, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 14245.
- [28] C. Aroyan, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 256.
- [29] P. S. Selig, S. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2148.
- [30] E. Marqués-López, R.P. Herrera, T. Marks, W.C. Jacobs, M. Christmann, *Synthesis*, 2013, **45**, 1016.
- [31] S. Takizawa, M. Sako, K. Kishi, M. Shigenobu, G. Vo-Thanh, H. Sasai, *Chem. Pharm. Bull.*, 2017, **65**, 997.
- [32] W. Yao, X. Dou, S. Wen, J. Wu, J. J. Vittal, Y. Lu, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 1.
- [33] X. N. Zhang, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 6271.
- [34] F. I. Hu, Y. Wei, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2014, **356**, 736.
- [35] S. Takizawa, T. M. N. Nguyen, A. Grossmann, D. Enders, H. Sasai, *Angew. Chem.*, 2012, **51**, 5423.
- [36] R. J. H. Scanes, O. Grossmann, A. Grossmann, D. R. Spring, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 2462.
- [37] J. J. Gong, T. Z. Li, K. Pan, X. Y. Wu, *Chem. Comm.*, 2011, **47**, 1491.
- [38] K. Li, Z. Jin, W. L. Chan, Y. Lu, *ACS Catal.*, 2018, **8**, 8810.
- [39] X. Zhou, H. Nie, X. Liu, X. Long, R. Jiang, W. Chen, *Catal. Commun.*, 2019, **121**, 78.
- [40] X. Su, W. Zhou, Y. Li, J. Zhang, *Angew. Chem.*, 2015, **127**, 6978.
- [41] S. Bae, C. Zhang, R. M. Gillard, D. W. Lupton, *Angew. Chem.*, 2019, **58**, 13370.
- [42] V. Pitchumani, M. Breugst, D. W. Lupton, *Org. Lett.*, 2021, **23**, 9413.
- [43] A. Buchcic-Szychowska, S. Leśniak, M. Rachwalski, *Symmetry*, 2022, **14**, 1631.
- [44] A. F. Keppler, R. A. Gariani, D. G. Lopes, J. Comasseto, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2181.
- [45] J. Comasseto, P. A. Gariani, J. L. Princival, A. A. dos Santos, F. K. Zinn, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 2929.
- [46] G. Całka-Kuc, S. Buda, *AppliedChem*, 2022, **2**, 59.
- [47] X. Dong, L. Liang, E. Li, Y. Huang, *Angew. Chem.*, 2015, **54**, 1621.
- [48] M. Tao, W. Zhou, J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 3347.
- [49] C. Qin, Y. Liu, Y. Yu, Y. Fu, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 1304.
- [50] S. Li, Y. Liu, B. Huang, T. Zhou, H. Tao, Y. Xiao, L. Liu, J. Zhang, *ACS Catal.*, 2017, **7**, 2805.
- [51] T. C. Kang, L. P. Wu, Q. W. Yu, X. Y. Wu, *Chem. Eur. J.*, 2017, **23**, 6509.
- [52] D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *PNAS*, 2004, **101**, 11955.
- [53] H. Amri, M. Rambaud, J. Villieras, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 7381.
- [54] L. R. Reddy, P. Saravanan, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 6230.
- [55] S. Jeon, S. Han, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 6302.
- [56] S. Jeon, J. Park, S. Han, *Synlett*, 2017, **28**, 2353.

- [57] J. Park, S. Jeon, G. Kang, J. Lee, M. H. Baik, S. Han, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 1398.
- [58] L. M. Stark, K. Pekari, E. J. Sorensen, K. C. Nicolaou, *PNAS*, 2004, **101**, 12064.
- [59] A. Dermenci, P. S. Selig, R. A. Domaal, K. A. Spasov, K. S. Anderson, S. Miller, *J. Chem. Sci.*, 2011, **2**, 1568.
- [60] K. Agapiou, M. Krische, *J. Org. Lett.*, 2003, **5**, 1737.

Praca wpłynęła do Redakcji 7 października 2024 r.