

**SYNTEZA γ -LAKTONÓW
Z PODSTAWNIKAMI AROMATYCZNYMI**
SYNTHESIS OF γ -LACTONES WITH AROMATIC
SUBSTITUENTS

Andrzej Skrobiszewski*, Witold Gładkowski

*Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, Katedra Chemii
ul. C.K. Norwida 25/27, 50-375 Wrocław
e-mail: andrzej.skrobiszewski@gmail.com

Abstract

Wprowadzenie

1. Synteza racemicznych γ -laktonów
 - 1.1. Synteza α -benzylideno- γ -laktonów z octanów Baylisa-Hillmana
 - 1.2. Synteza analogów kwasów parakoinowych
 - 1.3. Zastosowanie reakcji Suzuki-Miyaury
 - 1.4. Otrzymywanie laktonów w reakcji ylidów z olefinami
 - 1.5. Synteza laktonów z wykorzystaniem reakcji ozonolizy
 - 1.6. Otrzymywanie laktonów z pochodnych kwasu bursztynowego
 - 1.7. Synteza laktonów z aldehydów aromatycznych z wykorzystaniem kondensacji aldolowej i przegrupowania Claisena
2. Synteza optycznie czynnych γ -laktonów
 - 2.1. Synteza laktonów z chiralnych prekursorów
 - 2.2. Zastosowanie chiralnych katalizatorów chemicznych
 - 2.3. Otrzymywanie laktonów z wykorzystaniem enzymów
 - 2.4. Procesy biotransformacji z użyciem całych komórek drobnoustrojów

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Publikacja współfinansowana ze środków Unii Europejskiej
w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

mgr inż. Andrzej Skrobiszewski jest absolwentem kierunku biotechnologia na Wydziału Nauk o Żywności Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. W 2010 roku rozpoczął studia doktoranckie w dziedzinie biotechnologii, które realizuje w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Prowadzi badania w zakresie syntezy oraz biotransformacji γ -laktonów z podstawnikiem fenylowym za pomocą całych komórek drobnoustrojów oraz komercyjnie dostępnych preparatów enzymatycznych.

dr inż. Witold Gładkowski w roku 2001 ukończył Wydział Technologii Żywności i Żywienia Człowieka Akademii Rolniczej we Wrocławiu. W roku 2006 ukończył Studium Doktoranckie na Wydziale Nauk o Żywności uzyskując stopień doktora nauk biologicznych w zakresie biotechnologii. Od 2006 roku jest adiunktem w Katedrze Chemii Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu. Jego zainteresowania naukowe obejmują syntezę i optycznie czynnych laktonów z pierścieniem aromatycznym, enzymatyczne modyfikacje fosfolipidów oraz identyfikację związków organicznych metodami spektroskopowymi.

ABSTRACT

Biological activities of lactones are predominantly determined by different substituents on a lactone ring. γ -Lactones with aromatic substituents have interesting biological activities and serve as useful intermediates in the synthesis of many natural and synthetic products. Pulvinic and vulpinic acids exhibit antimicrobial, antioxidant and anticancer activity [1–3]. Paraconic acids have anticancer and antibacterial activity [4, 5]. The interesting biological activities *i.a.* antileukemic, anti-HIV and cytostatic, have been found for dibenzyl- γ -lactones [8].

This review covers some examples of synthetic and biotechnological methods leading to either racemic or optically active γ -lactones with aromatic substituents. The racemic α -benzylidene lactones can be produced from Baylis-Hillman acetates [9]. The multicomponent synthesis of the paraconic acid analogs is performed by a fourfold metallation-conjugate addition-aldol addition-intramolecular transesterification sequence [4]. Suzuki-Miyaura reaction is the key step in the synthesis of asymmetric pulvinic acids [1]. Some other examples of synthetic strategies involving the reactivity of ylides, vicinal dianions, ozonolysis or Claisen rearrangement are also presented [10–13].

Production of optically active γ -lactones with aromatic substituents involves application of biotechnological and chemical methods. The first one includes using commercially available enzymes [16, 17] or whole cells of microorganisms [18–20]. Chemical methods involve application of chiral starting materials like malic acid esters or the derivatives of succinic acid [14, 15] or chiral catalysts like BINAP-Rh or Ru complexes [7].

Keywords: γ -lactones, aromatic rings, Suzuki-Miyaura reaction, enzymatic hydrolysis and acetylation, microbial reduction of a carbonyl group, diastereoselective alkylation, enantioselective hydrogenation of olefinic substrates

Słowa kluczowe: γ -laktony, pierścienie aromatyczne, reakcja Suzuki-Miyaura, enzymatyczna estryfikacja i hydroliza, mikrobiologiczna redukcja grupy karbonylowej, diastereoselektywne alkilowanie, enancjoselektywne uwodornienie podwójnego wiązania

WPROWADZENIE

γ -Laktony są szeroko rozpowszechnione w naturze. Biologiczna aktywność tej grupy związków jest w dużym stopniu związana z obecnością różnych podstawników w pierścieniu laktonowym. Przykładem są kwasy pulwinowe i wulpinowe (estry metylowe kwasów pulwinowych), które wykazują aktywność antymikrobiologiczną, antyoksydacyjną oraz antynowotworową. Związki te są α,β -nienasyconymi γ -laktonami posiadającymi grupę hydroksylową w pozycji β oraz grupę karboksylową przyłączoną za pomocą grupy metylenowej w pozycji γ pięcioczłonowego pierścienia laktonowego [1–3]. Inną grupą związków należących do γ -laktonów są kwasy parakoinowe, posiadające grupę karboksylową w β -pozycji w stosunku do grupy karbonylowej pierścienia laktonowego. Kwasy parakoinowe wykazują przede wszystkim aktywność antynowotworową oraz przeciwbakteryjną [4, 5]. Z kolei α -metyleno- γ -laktony są znane ze swoich właściwości cytotoksycznych [6]. γ -Laktony stosuje się również jako syntony w syntezie związków posiadających aktywność biologiczną oraz farmakologiczną [4, 5, 7].

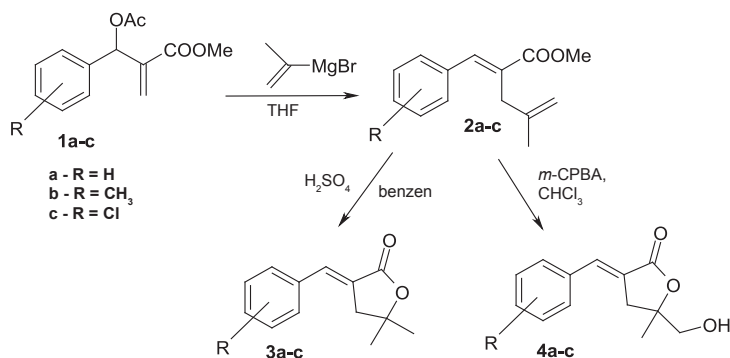
W ostatnich latach uwagę naukowców przyciągnęły γ -laktony posiadające w swojej strukturze podstawniki aromatyczne. Najszersze spektrum właściwości biologicznych posiadają dibenzyllo- γ -laktony, które cechują się aktywnością przeciwnowotworową, anti-HIV, przeciwzapalną, antibakteryjną oraz grzybobójczą [8].

Właściwości biologiczne omawianych połączeń wzbudziły zainteresowanie chemików i zaowocowały opracowaniem licznych metod syntezy tych związków.

1. SYNTEZA RACEMICZNYCH γ -LAKTONÓW

1.1. SYNTEZA α -BENZYLIDENO- γ -LAKTONÓW Z OCTANÓW BAYLISA-HILLMANA

Jedną z powszechnie wykorzystywanych reakcji w syntezie racemicznych laktonów z pierścieniem aromatycznym jest addycja związku Grignarda do octanów Baylisa–Hillmana **1a-c**. Otrzymane w jej wyniku estry **2a-c** poddaje się następnie laktonizacji w środowisku kwaśnym (H_2SO_4) w temperaturze pokojowej, uzyskując α -benzylideno γ -laktony **3a-c** z wydajnością 70–76%. Z kolei reakcja estrów **2a-c** z kwasem *m*-chloronadbenzoesowym (*m*-CPBA) w chloroformie umożliwia otrzymanie α -benzylideno- δ -hydroksy- γ -laktonów **4a-c** (wydajność 56–84%) (Schemat 1) [9]. W drugiej z omawianych reakcji niekiedy konieczny jest dodatek katalitycznych ilości kwasu trifluoroctowego.

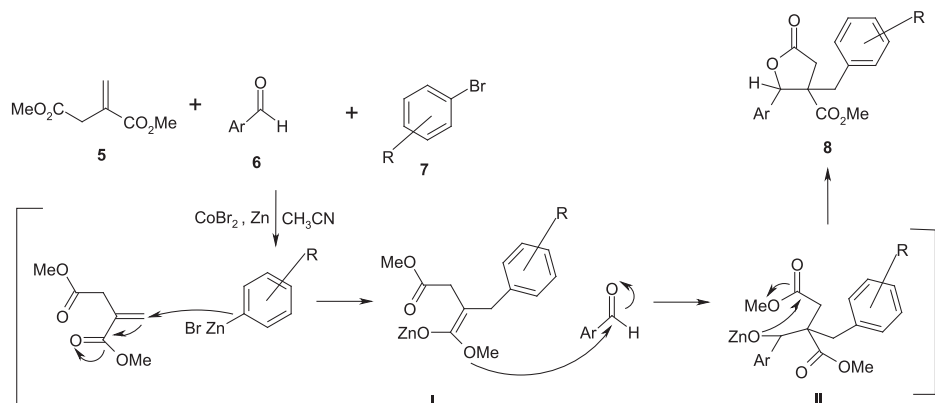


Schemat 1. Synteza γ -laktonów z podstawnikiem aromatycznym **3a-c** oraz **4a-c** z octanów Baylisa–Hillmana **1a-c** (adaptowano z pracy [9])

Scheme 1. Synthesis of aromatic lactones **3a-c** and **4a-c** from Baylis–Hillman acetates **1a-c** (adapted from Ref. [9])

1.2. SYNTEZA ANALOGÓW KWASÓW PARAKOINOWYCH

Floch i in. [4] opracowali syntezę 4,5-dipodstawionych- γ -laktonów, które są analogami kwasów parakoinowych. W jednoetapowym procesie diester metylowy kwasu itakonowego **5**, aromatyczny aldehyd **6** oraz bromek arylowy **7** reagują w obecności katalizatora (Schemat 2). Reakcja bromku **7** z cynkiem powoduje wytworzenie *in situ* związku metaloorganicznego o właściwościach nukleofilowych, który następnie ulega addycji typu 1,4 do podwójnego wiązania w cząsteczce związku pełniącego rolę akceptora Michaela – czyli kwasu itakonowego (**5**). Powstały w trakcie reakcji enolan **I** reaguje z aldehydem **6** tworząc alkohol **II**, którego cyklizacja prowadzi do utworzenia laktonu **8**. W wyniku opisanej procedury otrzymano laktony z różnymi podstawnikami z pierścieniu aromatycznym z wydajnościami 41–99% (Schemat 2) [4].

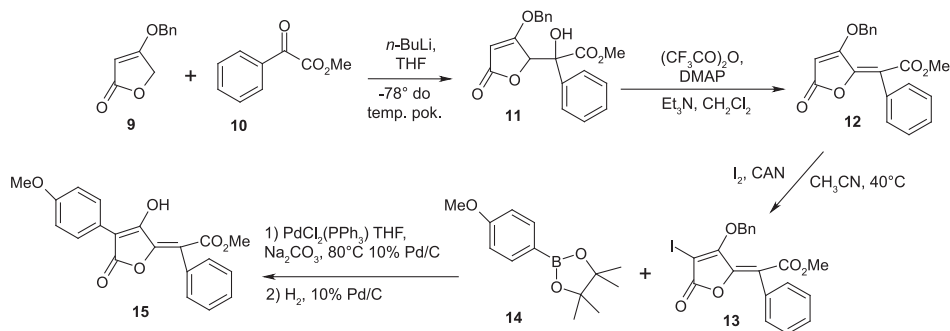


Schemat 2. Jednoetapowa synteza 4,5-dipodstawionego- γ -laktonu **8** (adaptowano z pracy [4])

Scheme 2. One-pot synthesis of 4,5-disubstituted- γ -lactone **8** (adapted from Ref. [4])

1.3. ZASTOSOWANIE REAKCJI SUZUKI-MIYAURY

W literaturze jest wiele opracowanych metod syntezy tzw. „symetrycznych” kwasów pulwinowych i wulpinowych posiadających w pozycjach 4 i 5 pierścienia γ -laktonegotakiesamepodstawnikiaromatyczne. Bourdeauxiin. [1] otrzymali „niesymetryczne” analogi tych związków na drodze kilkietapowej syntezy przedstawionej na Schemacie 3. Pierwszym kluczowym etapem była reakcja benzylovej pochodnej kwasu tetranowego (**9**) z α -fenylo- α -oksooctanem metylu w obecności *n*-butylolitu w temperaturze -78°C . Umożliwiło to powstanie związku **11**, z którego po dehydratacji w obecności 4-(*N,N*-dimetyloamino)pirydyny (DMAP) otrzymywano γ -laktone **12** zawierający fragment typowy dla kwasów pulwinowych i wulpinowych. Drugim etapem syntezy było wprowadzenie atomu jodu w pozycję α w stosunku do grupy karbonylovej pięcioczłonowego pierścienia laktonegowo w reakcji przeprowadzonej przy udziale azotanu cerowo-amonowego (CAN). Powstała jodopochodna **13** przereagowała z arylovej pochodną estru kwasu boronowego w obecności katalizatora palladowego $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. Reakcja ta, zwana reakcją Suzuki-Miyaura, umożliwiła wprowadzenie podstawnika aromatycznego w pozycję α pierścienia laktonegowo **15** z wydajnością 71%. Ostatnim etapem syntezy było usunięcie grupy benzylovej w wyniku wodorolizy przeprowadzonej przy udziale katalizatora palladowego na węglu aktywnym. Produktem syntezy były „niesymetryczne” kwasy wulpinowe (np. związek **15**, Schemat 3) z różnymi podstawnikami aromatycznymi, z których w wyniku hydrolizy można również uzyskać odpowiednie kwasy pulwinowe.



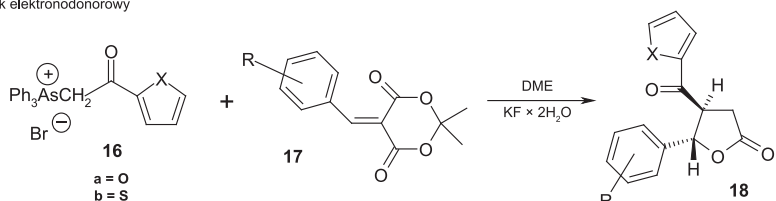
Schemat 3. Synteza kwasu wulpinowego **15** z wykorzystaniem reakcji Suzuki-Miyaura jako jednego z kluczowych etapów syntezy (adaptowano z pracy [1])

Scheme 3. Synthesis of vulpinic acid **15** by Suzuki-Miyaura reaction as one of key steps in the synthetic route (adapted from Ref. [1])

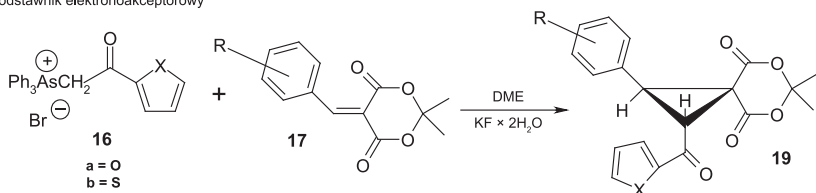
1.4. OTRZYMYWANIE LAKTONÓW W REAKCJI YLIDÓW Z OLEFINAMI

Wu i in. [10] opracowali jednoetapową syntezę β,γ -dipodstawionych γ -laktonów z olefin oraz ylidów tworzących się *in situ* pod wpływem reakcji silnej zasady z bromkiem 2-furoilometylotrifenylloarsenu **16a** lub bromkiem 2-tiofuroilometylotrifenylloarsenu **16b**. Przebieg reakcji w znacznym stopniu zależał od rodzaju podstawnika w pierścieniu aromatycznym. Jeśli zastosowano olefiny z podstawnikami znacząco zwiększającymi gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym, otrzymywano *trans*- β,γ -dipodstawione- γ -laktony (**18**) z wydajnością 74–90% (Schemat 4). Natomiast zastosowanie w tej samej reakcji olefin z podstawnikami słabo aktywującymi lub zmniejszającymi gęstość elektronową w pierścieniu aromatycznym powodowało powstanie produktów z pierścieniem cyklopropanu o konfiguracji *trans* (**19**). W reakcji w układzie aceton/woda w temperaturze 60°C związki te ulegały przekształceniu do pożądaných laktonów (**18**) [10].

R – podstawnik elektronodonorowy



R – podstawnik elektroakceptorowy

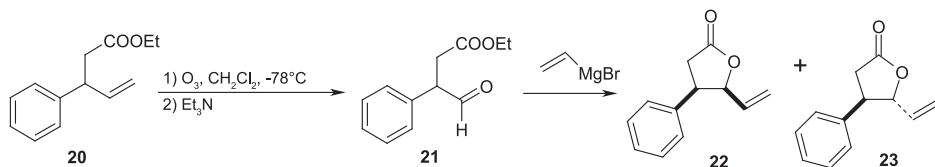


Schemat 4. Synteza β,γ -dwupodstawionych- γ -laktonów **18** z wykorzystaniem reakcji olefin **17** i ylidów **16** (adaptowano z pracy [10])

Scheme 4. Synthesis of β,γ -disubstituted γ -lactones **18** from olefins **17** and ylides **16** (adapted from Ref. [10])

1.5. SYNTEZA LAKTONÓW Z WYKORZYSTANIEM REAKCJI OZONOLIZY

Hon i in. [11] zaproponowali syntezę β -fenylo- γ -winylo- γ -laktonów **22**, **23** z γ,δ -nienasyconego estru **20**, który poddano ozonolizie. Otrzymany aldehyd **21** reagował następnie z odczynnikami Grignarda, w wyniku czego powstawała mieszanina diastereoizomerów *cis* i *trans* γ -laktonów **22**, **23**, którą rozdzielono za pomocą chromatografii kolumnowej (Schemat 5) [11].

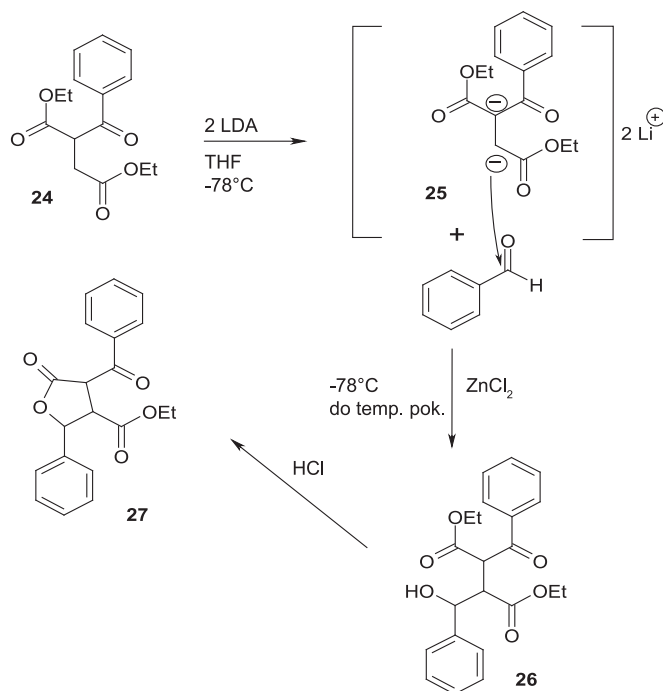


Schemat 5. Synteza β -fenylo- γ -winylo- γ -laktonów **22**, **23** z γ,δ -nienasyconego estru **20** (adaptowano z pracy [11])

Scheme 5. Synthesis of β -phenyl- γ -vinyl- γ -lactones **22**, **23** from γ,δ -unsaturated ester **20** (adapted from Ref. [11])

1.6. OTRZYMYWANIE LAKTONÓW Z POCHODNYCH KWASU BURSZTYNOWEGO

Pohmaktor i in. [12] opracowali syntezę α,β,γ -tripodstawionego- γ -laktonu **27** z estru dietylowego pochodnej kwasu bursztynowego **24** posiadającego grupę benzoilową w pozycji α w stosunku do jednej z grup estrowych [12]. W wyniku działania silnej zasady organicznej, diizopropylamidku litu (LDA) otrzymano wicylnalny dianion **25**. Reakcja otrzymanego dianionu z benzaldehydem w obecności $ZnCl_2$ prowadziła do powstania β -hydroksypochoodnej **26**. Reakcja jest wysoce regioselektywna, addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej benzaldehydu ulega jedynie β -karboanion (Schemat 6). Dehydratacja hydroksyestru **26** za pomocą HCl prowadzi do uzyskania α,β,γ -tripodstawionego laktonu **27** z wydajnością 60%. Opracowana synteza umożliwia otrzymanie wielu α -arylideno- γ -laktonów różniących się podstawnikiem aromatycznym w pozycjach α oraz γ [12].

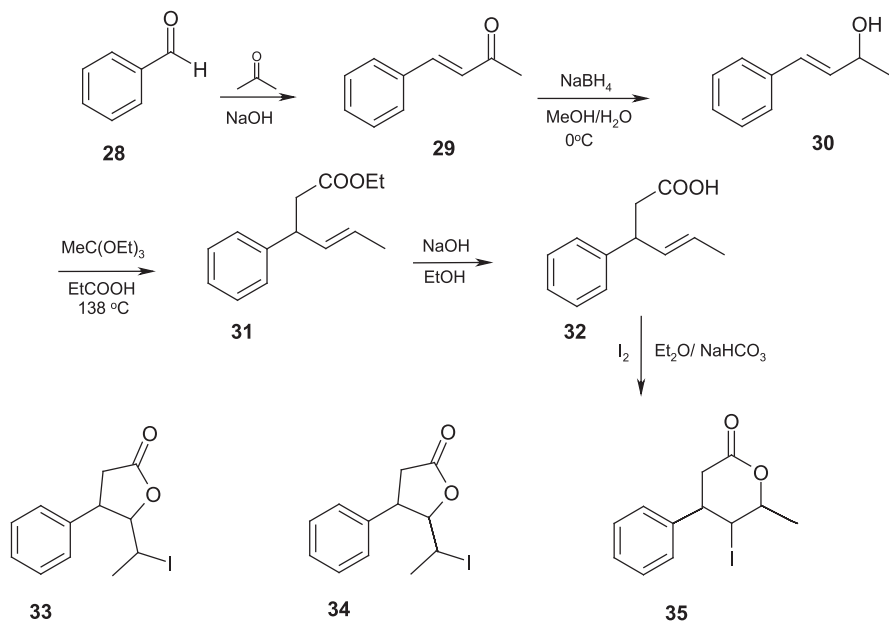


Schemat 6. Synteza α,β,γ -tripodstawionego- γ -laktonu **27** z wycinalnego dianionu **25** (adaptowano z pracy [12])

Scheme 6. Synthesis of α,β,γ -trisubstituted- γ -lactone **27** from vicinal dianions of **25** (adapted from Ref. [12])

1.7. SYNTEZA LAKTONÓW Z ALDEHYDÓW AROMATYCZNYCH Z WYKORZYSTANIEM KONDENSACJI ALDOLOWEJ I PRZEGRUPOWANIA CLAISENA

Laktony z pierścieniem aromatycznym można również uzyskać w pięcioetapowej syntezie z benzaldehydu lub jego pochodnych. Pierwszym etapem jest krzyżowa kondensacja aldehydu aromatycznego **28** z acetonem. Powstały α,β -nienasycony keton **29** jest redukowany do alkoholu allilowego **30**, z którego po przegrupowaniu Johnsona Claisena z udziałem ortoocctanu trietylowego i hydrolizie utworzonego estru otrzymuje się γ,δ -nienasycony kwas **32**. Ostatnim etapem jest jodolaktonizacja wukładzieeterdietylowy/wodorowęglansodu, prowadząca do otrzymania mieszaniny γ i δ -laktonów (**33–35**) (Schemat 7). Z kwasu można również otrzymać chloro- i bromolaktony, stosując jako reagenty odpowiednio *N*-bromoimid kwasu bursztynowego (NBS) i *N*-chloroimid kwasu bursztynowego (NCS). W opisany sposób zostały otrzymane halogenolaktony z aldehydu anyżowego [13].



Schemat 7. Synteza jodolaktonów z aldehydów aromatycznych wykorzystująca reakcję kondensacji aromatycznego prekursora z acetonem

Scheme 7. Synthesis of iodolactones from aromatic aldehydes started by condensation of an aromatic precursor with acetone

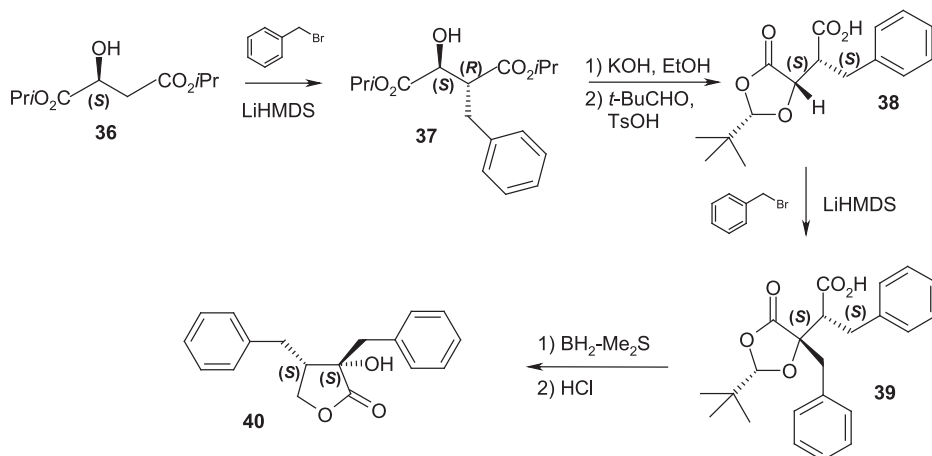
2. SYNTEZA OPTYCZNIE CZYNNYCH γ -LAKTONÓW

Ze względu na wielokrotnie udokumentowaną prawidłowość, iż aktywność biologiczna związków zależy od konfiguracji centrów chiralności obecnych w cząsteczce, wciąż opracowywane są metody otrzymania laktonów z pierścieniem aromatycznym w postaci optycznie czystych stereoisomerów. Metody te można podzielić na trzy rodzaje. W pierwszej z nich substratem w syntezie jest chiralny prekursor natomiast dwie pozostałe zakładają transfer chiralności do cząsteczki w wyniku działania chiralnych katalizatorów chemicznych lub biokatalizatorów w postaci enzymów zawartych w organizmach żywych lub stosowanych w postaci wyodrębnionych preparatów.

2.1. SYNTEZA LAKTONÓW Z CHIRALNYCH PREKURSORÓW

Przykładem pierwszej z metod jest synteza optycznie czynnych α -hydroksy- α,β -diarylo- γ -laktonów z komercyjnie dostępnych estrów kwasu jabłkowego (Schemat 8). Kluczowym etapem jest tej syntezy jest stereoselektywne alkilowanie substratów w pozycjach C-2 oraz C-3 z wykorzystaniem amidku

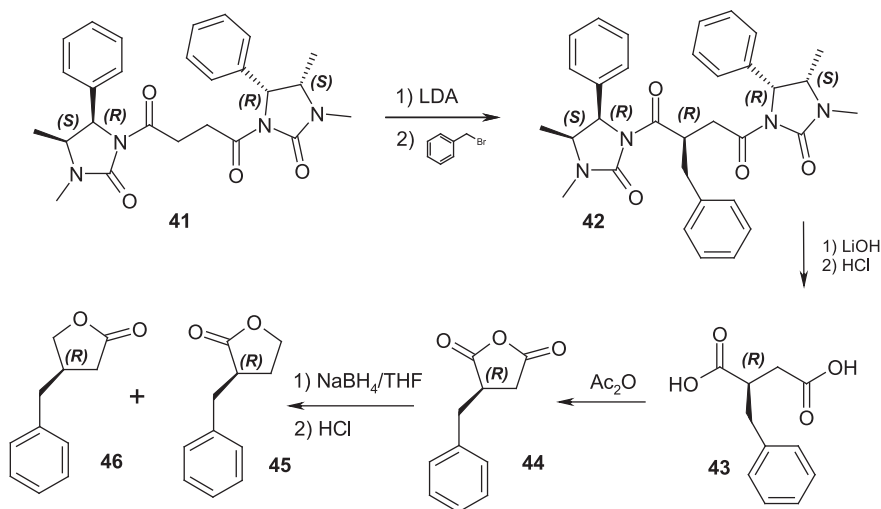
N,N-bis(trimetylosililo)litu (LiHMDS). Wydajność prowadzonej reakcji zależała głównie od rodzaju zastosowanego substratu. Ester metylowy ulegał reakcji wolniej oraz z mniejszą selektywnością niż ester izopropylowy kwasu jabłkowego (**36**). Otrzymaną alkilową pochodną estru izopropylowego kwasu jabłkowego (**37**) poddano hydrolizie. Uzyskano dikarboksyłową pochodną, którą w następnym etapie przeprowadzono w *cis*-1,3-dioksolan-4-on (**38**). Związek **38** ponownie alkilowano diastereoselektywnie w pozycji C-2 według tej samej procedury. Otrzymany produkt **39** został następnie przekształcony w optycznie czynny α -hydroksy- α,β -difenylo- γ -lakton (**40**) w wyniku redukcji kompleksem boranu z siarczkiem dimetylowym ($\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$) i laktonizacji indukowanej jonami H^+ (Schemat 8). Opracowana metoda syntezy umożliwia otrzymanie optycznie czynnych α -hydroksy- α,β -diarylo- γ -laktonów zawierających różne podstawniki aromatyczne w pierścieniu laktonowym [14].



Schemat 8. Synteza enancjomerycznie wzbogaconych α -hydroksy- α,β -difenylo- γ -laktonu (**40**) w wyniku stereoselektywnego alkilowania estru kwasu jabłkowego (**36**) (adaptowano z pracy [14])

Scheme 8. Synthesis optically enriched α -hydroxy- α,β -diphenyl- γ -lactone (**40**) by stereoselective alkylation at C-2 and C-3 position of malic acid ester (**36**) (adapted from Ref. [14])

Reakcja alkilowania została również zastosowana przez Pohmaktora i in. [15] do otrzymania optycznie czynnych α - oraz β -benzylo- γ -laktonów (**45**, **46**) (Schemat 9). W wyniku diastereoselektywnego alkilowania chiralnej pochodnej kwasu bursztynowego **41** uzyskano związek **42** o konfiguracji *R* nowego powstałego centrum stereogenego. Jego hydroliza doprowadziła do otrzymania enancjomerycznie wzbogaconej pochodnej kwasu bursztynowego (**43**), która następnie została przekształcona w bezwodnik **44**. Redukcja bezwodnika **44** prowadziła do powstania optycznie czynnych α - oraz β -benzylo- γ -laktonów (**45**, **46**) [15].

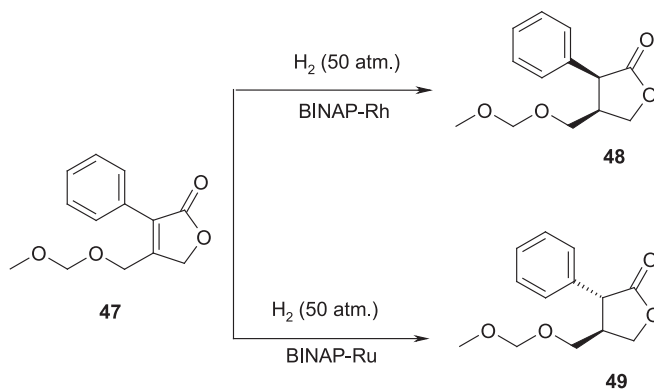


Schemat 9. Synteza (*R*)- α - oraz β -benzyl- γ -laktonów (**45**, **46**) z chiralnej pochodnej kwasu bursztynowego (**41**) (adaptowano z pracy [15])

Scheme 9. Synthesis of (*R*)- α and β -benzyl- γ -lactones (**45**, **46**) from chiral succinic acid derivative (**41**) (adapted from Ref. [15])

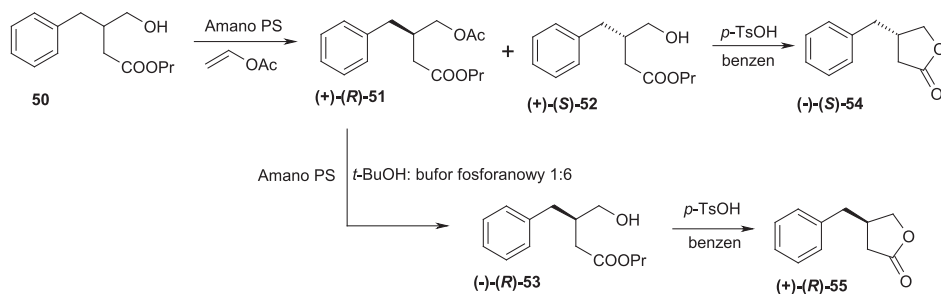
2.2. ZASTOSOWANIE CHIRALNYCH KATALIZATORÓW CHEMICZNYCH

Przykładem zastosowania chiralnych katalizatorów chemicznych w syntezie laktonów z pierścieniem aromatycznym jest enancjoselektywne uwodornienie substratów olefinowych z udziałem chiralnych kompleksów 2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyłu z rodem (BINAP-Rh) oraz rutenem (BINAP-Ru) prowadzące do otrzymania optycznie czynnych związków o aktywności biologicznej. Stosując tą metodę Donate i in. [7] zaproponowali syntezę enancjomerycznie wzbogaconych α -fenylo- γ -laktonów **48**, **49** z α,β -nienasyconego- γ -laktonu **47** z podstawnikiem fenylowym w pozycji α . Asymetryczne uwodornienie laktonu **47** za pomocą BINAP-Rh doprowadziło do otrzymania *cis*- γ -laktonu **48**, z kolei zastosowanie BINAP-Ru skutkowało utworzeniem *trans*-izomeru **49** (Schemat 10) [7].

Schemat 10. Enancjoselektywne uwodornienie α,β -nienasyconego- γ -laktonu **47** (adaptowano z pracy [7])Scheme 10. Enantioselective hydrogenation of α,β -unsaturated- γ -lactone **47** (adapted from Ref. [7])

2.3. OTRZYMYWANIE LAKTONÓW Z WYKORZYSTANIEM ENZYMÓW

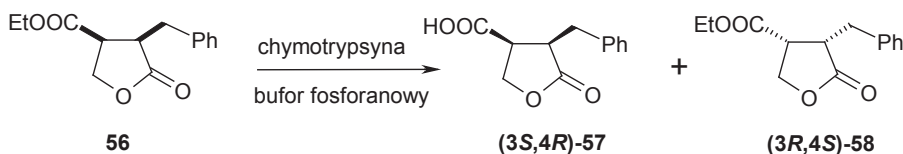
Stosunkowo najliczniej w literaturze opisane są metody otrzymywania optycznie czynnych laktonów z podstawnikiem aromatycznym z wykorzystaniem procesów biotransformacji. Caro i in. [16] zaproponowali chemoenzymatyczną syntezę obu enancjomerów β -benzylo- γ -laktonu (**54**, **55**) z zastosowaniem lipaz. W pierwszym etapie została przeprowadzona enzymatyczna transestryfikacja racemicznego β -benzylo- γ -hydroksy estru **50** z wykorzystaniem octanu winylu jako rozpuszczalnika oraz dawcy grupy acylowej. Najlepszy wynik osiągnięto stosując jako biokatalizator lipazę z *Pseudomonas cepacia* (Amano PS). Otrzymano nieprzereagowany (S)-(+)- γ -hydroksyester **52** (ee = 94%) oraz octan jego drugiego enancjomeru **51** z nadmiarem enancjomerycznym 69% (Schemat 11). W celu zwiększenia nadmiaru enancjomerycznego octanu **51** przeprowadzono jego hydrolizę przy udziale lipazy Amano PS, uzyskując (R)-(-)- γ -hydroksyester **53** z nadmiarem enancjomerycznym 96%. Optycznie czyste γ -hydroksyestry **52**, **53** poddano następnie laktonizacji przy udziale kwasu *p*-toluenosulfonowego w benzenie, otrzymując enancjomerycznie wzbogacone β -benzylo- γ -laktony **54**, **55** (ee odpowiednio 94 i 96%) [16].



Schemat 11. Kinetyczny rozdział racemicznego γ -hydroksyestru **50** przy użyciu lipazy Amano PS oraz synteza optycznie czystych β -benzyl- γ -laktonów **54**, **55** (adaptowano z pracy [16])

Scheme 11. Kinetic resolution of racemic γ -hydroxy ester **50** by lipase Amano PS and synthesis of optically pure β -benzyl- γ -lactones **54**, **55** (adapted from Ref. [16])

Jedną z metod prowadzących do otrzymania optycznie czynnych γ -laktonów jest enzymatyczny rozdział mieszanin racemicznych tych związków. Berti i in. [17] otrzymali optycznie wzbogacone kwasy parakoinowe posiadające podstawnik α -benzylowy w pozycji α pierścienia γ -laktonowego. Do enancjoselektywnej hydrolyzy estrów etylowych γ -laktonu **56** zastosowano komercyjnie dostępne enzymy. Największą enancjoselektywnością charakteryzowały się α -chymotrypsyna (α -CT) oraz lipaza z trzustki wieprzowej (PPL). Otrzymano $(-)$ -(3*S*,4*R*)- γ -lakton **57** z grupą karboksylową w pozycji β (ee > 99%, E > 200) (Schemat 12). Na uwagę zasługuje również fakt, iż zadowalający wynik enzymatycznej hydrolyzy *trans* izomeru laktonu **56** uzyskano jedynie przy zastosowaniu α -CT jako biokatalizatora. Otrzymano $(-)$ - γ -lakton z nadmiarem enancjomerycznym > 92% a enancjoselektywność reakcji wynosiła 29. W obu przypadkach stopień konwersji oraz nadmiar enancjomeryczny nieprzereagowanych estrów był niski [17].

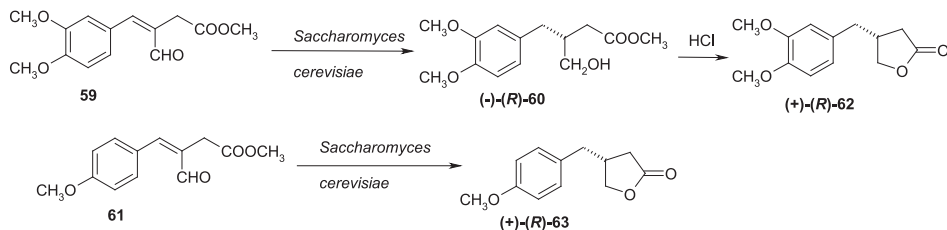


Schemat 12. Enancjoselektywna hydrolyza estru etylowego kwasu α -benzylu parakoinowego **56** (adaptowano z pracy [17])

Scheme 12. Enantioselective hydrolysis of ethyl ester of α -benzyl paraconic acid **56** (adapted from Ref. [17])

2.4. PROCESY BIOTRANSFORMACJI Z UŻYCIEM CAŁYCH KOMÓREK DROBNOUSTROJÓW

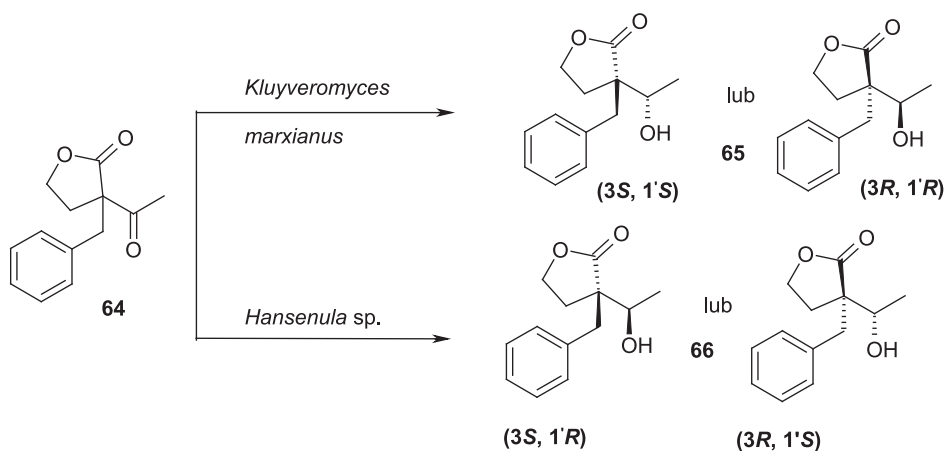
Optycznie czynne γ -laktony z podstawnikiem aromatycznym mogą zostać otrzymane w wyniku biotransformacji z udziałem całych komórek drobnoustrojów. Koul i in. [18] zredukowali α,β -nienasycone aldehydy **59**, **61** za pomocą całych komórek drożdży piekarskich *Saccharomyces cerevisiae* (Schemat 13). Zauważono, iż jeśli do reakcji zastosowano aldehyd zawierający podstawnik 3,4-dimetyksyfenylowy (**59**), wyizolowano enanjomerycznie wzbogacony hydroksyester **60** będący produktem redukcji wiązania podwójnego oraz grupy karbonylowej. Jego laktonizacja w środowisku kwaśnym umożliwiła otrzymanie optycznie czynnego β -benzylo- γ -laktonu **62** (ee = 47%). Z kolei redukcja aldehydu z podstawnikiem *para*-metoksyfenylowym (**61**) za pomocą tego samego biokatalizatora prowadziła bezpośrednio do powstania enanjomerycznie wzbogaconego β -benzylo- γ -laktonu **63** (ee = 46%). W tym przypadku nie wyizolowano produktu pośredniego transformacji czyli optycznie czynnego alkoholu, co świadczy o tym, że reakcje redukcji, hydrolizy i laktonizacji zachodzą z bardzo dużą szybkością [18].



Schemat 13. Synteza enanjomerycznie wzbogaconych β -benzylo- γ -laktonów **62**, **63** z α,β -nienasyconych aldehydów **59**, **61** (adaptowano z pracy [18])

Scheme 13. Synthesis of enantiomerically enriched β -benzyl- γ -lactones **62**, **63** from α,β -unsaturated aldehydes **59**, **61** by baker's yeast (adapted from Ref. [18])

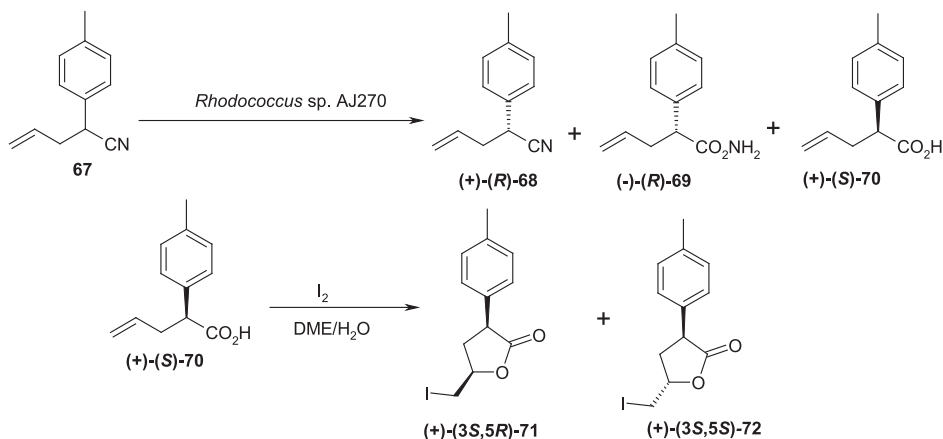
Ribeiro i in. [19] zredukowali grupę karbonylową α -benzylo- α -acetylo- γ -laktonu **64** za pomocą całych komórek drożdży oraz grzybów strzępkowych. Stereospecyficzność prowadzonej reakcji zależała od rodzaju zastosowanego mikroorganizmu. Jeśli jako biokatalizatora użyto szczepów *Geotrichum candidum*, *Kluyveromyces marxianus* lub *Aspergillus niger*, obserwowano powstawanie hydroksylaktonu *anti* (**65**). Z kolei użycie *Hansenula* sp. jako biokatalizatora powodowało powstawanie stereoisomeru *syn* (**66**) (Schemat 14) [19].



Schemat 14. Mikrobiologiczna redukcja α -benzyl- α -acetyl- γ -laktonu **64** (adaptowano z pracy [19])

Scheme 14. Microbial reduction of α -benzyl- α -acetyl- γ -lactone **64** (adapted from Ref. [19])

Mikrobiologiczna hydroliza 2-fenyl-4-pentenitryli stosowana jest do otrzymywania optycznie czynnych kwasów karboksylowych, które mogą być bezpośrednimi prekursorami γ -laktonów. Wang i Zhao [20] przeprowadzili biotransformacje 2-fenyl-4-pentenitryli z różnymi podstawnikami w pierścieniu aromatycznym. Jednym z nich był 2-(4'-metylofenyl)-4-pentenitryl **67**. Mikrobiologiczna hydroliza nitrylu **67** za pomocą całych komórek szczepu *Rhodococcus* sp. AJ270 posiadającego enzymy hydratazę nitrylową oraz amidazę, prowadziła do otrzymania amidu **69** oraz kwasu **70** z nadmiarami enancjomerycznymi wynoszącymi odpowiednio 97 i 99% (Schemat 15). (*S*)-(+)-Kwas **70** poddano jodolaktonizacji otrzymując optycznie czynne δ -jodo- γ -laktony **71**, **72** [20].



Schemat 15. Hydroliza nitrilu **67** przy udziale *Rhodococcus* sp. AJ270 oraz laktonizacja enanjomerycznie czystego kwasu **70** (adaptowano z pracy [20])

Scheme 15. Hydrolysis of nitrile **67** conducted by *Rhodococcus* sp. AJ270 followed by lactonization of enantiomerically enriched acid **70** (adapted from Ref. [20])

UWAGI KOŃCOWE

Przytoczone przykłady ilustrują różne strategie syntezy laktonów zawierających pierścień aromatyczny. Synteza tej grupy połączeń cieszy się wzrastającym zainteresowaniem chemików ze względu na fakt, iż obecność podstawników aromatycznych zwiększa lipofilowość omawianej grupy związków. Może to mieć szczególne znaczenie w przypadku związków o aktywności antynowotworowej, z uwagi na ich ułatwiony transport do docelowych komórek. Przedmiotem szczególnego zainteresowania jest też synteza tych związków w postaci pojedynczych enancjomerów o ściśle zdefiniowanych centrach chiralności.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] Y. Bourdreux, E. Bodio, C. Willis, C. Billaud, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 8930.
- [2] R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reisser, *Top. Curr. Chem.*, 2005, **243**, 43.
- [3] B. Nadal, S.A.-L. Thetiot-Laurent, S. Pin, J.-P. Renault, D. Cressier, G. Rima, A. Le Roux, S. Meunier, A. Wagner, C. Lion, T. Le Gall, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 7931.
- [4] C. Le Floch, C. Bughin, E. Le Gall, E. Léonel, T. Martens, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 5456.
- [5] C. Le Floch, E. Le Gall, E. Léonel, T. Martens, T. Cresteil, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 7054.
- [6] Ł. Albrecht, J. Wojciechowski, A. Albrecht, W. M. Wolf, A. Janecka, K. Studzian, U. Krajewska, M. Różalski, T. Janecki, H. Krawczyk, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 710.
- [7] P.M. Donato, D. Frederico, R. da Silva, M.G. Constantino, G. Del Ponte, P.S. Bonatto, *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, **14**, 3253.

- [8] B.H. Alizadeh, A. Foroumadi, S. Emami, M. Khoobi, F. Panah, S.K. Ardestani, A. Shafiee, *Eur. J. Med. Chem.* 2010, **45**, 5979.
- [9] S. GowriSankar, C.G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6949.
- [10] X. Wu, W. Cao, H. Zhang, J. Chen, H. Jiang, H. Deng, M. Shao, J. Zhang, H. Chen, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 10331.
- [11] Y.-S. Hon, H.-F. Chen, C.-Y. Kao, C.-Z. Luo, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 8468.
- [12] M. Pohmakotr, L. Sampaongoen, A. Issaree, P. Tuchinda, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 6717.
- [13] M. Mazur, W. Gładkowski, C. Wawrzeńczyk, *Przem. Chem.*, 2011, **90**, 918.
- [14] M. Sefkow, A. Kelling, U. Schilde, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **42**, 5101.
- [15] M. Pohmakotr, D. Soorukram, P. Tuchinda, S. Prabpai, P. Kongsaree, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4315.
- [16] Y. Caro, C.F. Masaguer, E. Raviña, *Tetrahedron Asymmetry*, 2001, **12**, 1723.
- [17] F. Berti, C. Forzato, G. Furlan, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, E. Zangrando, *Tetrahedron Asymmetry*, 2009, **20**, 313.
- [18] S. Koul, B. Singh, S.C. Taneja, G.N. Quazi, *Tetrahedron*, 2003, **56**, 3487.
- [19] J.B. Riberio, L.M.A. Sousa, C.A.M. Fraga, S.G.F. Leite, M.C.K.V. Ramos, F.R. de Aquino Neto, L.C.S. Aguiar, R. O.M.A de Souza, O.A.C. Antunes, *Catal. Commun.*, 2008, **9**, 1782.
- [20] M.-X. Wang, S.-M. Zhao, *Tetrahedron Asymmetry*, 2002, **13**, 1695.

Praca wpłynęła do Redakcji 19 lipca 2013