

OSTATNIE POSTĘPY W SYNTEZIE ALKALOIDÓW TROPANOWYCH I POCHODNYCH TROPANU

RECENT ADVANCES IN THE SYNTHESIS OF TROPANE ALKALOIDS AND OTHER TROPANE DERIVATIVES

Katarzyna Sidorowicz*, **Krzysztof Kropiwnicki**,
Ryszard Łażny

*Institut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku,
ul. Ciołkowskiego 1K, 15-245 Białystok
e-mail: k-sidorowicz@wp.pl

Abstract

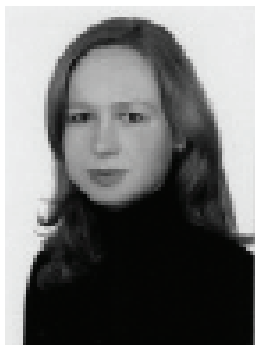
Wykaz stosowanych skrótów

Wstęp

1. Pierwsze historyczne syntezy układu tropanu
2. Syntezy alkaloidów tropanowych i ich pochodnych opublikowane w latach 2000–2015
 - 2.1. Syntezy kokainy
 - 2.2. Metody otrzymywania ferruginy i ferrugininy
 - 2.3. Synteza alkaloidu (–)-Bao Gong Teng A
 - 2.4. Synteza alkaloidu (+)-fisoperuwiny [*physoperuvine*]
 - 2.5. Synteza alkaloidów: (+)-perwilleiny [*pervilleine*] B, (+)-parwilleiny [*parvilleine*] C, (+)-merredisyne [*merredisine*] oraz (+)-waleroidyny [*valeroidine*]
 - 2.6. Synteza alkaloidu parwineostemoniny [*parvineostemonine*]
 - 2.7. Synteza substancji aktywnej leku na chorobę układu oddechowego
 - 2.8. Synteza hederaciny [*hederacine*] A i hederaciny [*hederacine*] B
 - 2.9. Synteza innych pochodnych alkaloidów tropanowych

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane



Mgr Katarzyna Sidorowicz jest absolwentką Uniwersytetu w Białymstoku. Jej praca dyplomowa dotyczyła syntezy i zastosowania chiralnych pochodnych piperazyiny i pirolidyny. Obecnie pracuje na stanowisku asystenta w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku i prowadzi badania strukturalne pochodnych i analogów tropanu.



Mgr Krzysztof Kropiwnicki jest absolwentem Uniwersytetu w Białymstoku. W 2010 roku rozpoczął studia na kierunku Chemia na Wydziale Biologiczno-Chemicznym Uniwersytetu w Białymstoku. Tytuł magistra uzyskał w 2015 rok. Praca magisterska dotyczyła metod syntezy alkaloidów i analogów tropanowych.



Prof. dr hab. Ryszard Łażny jest absolwentem Filii Uniwersytetu Warszawskiego w Białymstoku. Ukończył studia doktoranckie i uzyskał stopień doktora w University of Saskatchewan w Kanadzie. Odbił staże naukowe w Kanadzie i w Niemczech w Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, RWTH-Aachen. Stopień doktora habilitowanego uzyskał w Instytucie Chemii Organicznej PAN w Warszawie. W roku 2014 odebrał tytuł profesora nauk chemicznych. Obecnie pracuje w Instytucie Chemii Uniwersytetu w Białymstoku. Jego główne zainteresowania naukowe to: synteza i zastosowania

w syntezie organicznej związków azotu (pochodnych tropanu i granatanu, chiralnych amin, hydrazonów, triazenów), związków enancjomerycznie czystych, stereochemia oraz metodologia syntezy organicznej na fazie stałej.

ABSTRACT

Tropane alkaloids are a long-known class of compounds possessing an 8-azabicyclo[3.2.1]octane skeleton. Many tropane alkaloids possess biological activity (anticholinergic, anti-Parkinsonian, hypotensive), and as such had a significant influence on medicine and played a notable role in the development of organic chemistry [1]. The most known representatives of biologically active tropane alkaloids are: cocaine, atropine, scopolamine, ecgonine, and Bao Gong Teng A. A number of natural tropane alkaloids are chiral compounds, whose preparation in optically active forms is still a big challenge [2]. The biological activity of enantiomers often differs depending on their configurations.

Alkaloids are a subject of an intensive research: scopus database contains nearly 200 thousand publications with the word „alkaloid”, and almost 4,500 publications with the phrase „tropane alkaloids” (about half of them have appeared in the last ten years). About 55 papers are devoted to stereoselective synthesis of tropane derivatives in 2000-2015. About half of this concerns stereoselective methods.

The organic synthesis of alkaloids has a long history and numerous synthetic approaches to the tropane skeleton have been developed, from the classical synthesis of tropinone by Willstätter at the beginning of the XX century, to more recent developments dealing with asymmetric deprotonation of tropinone with chiral lithium amide bases for the enantioselective synthesis of a range of tropanes [3, 4]. Owing to extensiveness of the field, the current review presents the most interesting, from a synthetic point of view, approaches to tropane derivatives and tropane analogues.

Most of the methods of synthesis are long (often several steps), time- and resource-intensive, and often required elaborate and hardly available starting materials. But there are also notable exceptions, based on the asymmetric deprotonation approach; e.g., from the syntheses of cocaine described in this article, the most efficient one was reported by Lee in 2000 [5]. The concise synthesis (6 steps) gave the unnatural enantiomer of cocaine starting from commercially available tropinone in 78% overall yield. This approach allows to obtain both enantiomers and racemate, by changing type of one reactant only. However, most strategies provide only one enantiomer or racemic mixture of an alkaloid. As can be seen, despite of advances in chemical science, there is no general way to synthesize majority of the representatives of this group of structurally related compounds.

Keywords: synthesis, tropane alkaloids, tropane derivatives, stereoselective synthesis
Słowa kluczowe: synteza, alkaloidy tropanowe, pochodne tropanów, synteza stereoselektywna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ACE-Cl	- chloromrówczan α -chloroetylu
AIBN	- azobis(izobutyronitryl)
CAN	- azotan(V) cerowo(IV)-amonowy
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DEAD	- azodikarboksylan dietylowy
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	- 4-(dimetyloamino)pirydyna
DMDO	- dimetylodioksiran
DME	- 1,2-dimetoksyetan
DMP	- utleniacz Dessa-Martina
DMS	- siarczek dimetylu
DPPA	- azydek difenylofosforylowy
DTBMP	- 2,6-di- <i>tert</i> -butylo-4-metylopirydyna
HMDS	- heksametylodisilazan Li- litu, Na- sodu, K- potasu
IBX	- kwas 2-jodoksybenzoesowy
MIBK	- keton metylo-izobutylowy
Ms	- grupa mesylova, grupa metanosulfonowa
NMO	- <i>N</i> -tlenek- <i>N</i> -metylomorfoliny
phth	- grupa ftalowa
PPTS	- <i>p</i> -toluenosulfonian pirydyniowy
RCM	- metateza zamknięcia pierścienia (ang. <i>Ring Closing Metathesis</i>)
TBAF	- fluorek tetra- <i>n</i> -butuloamoniowy
TBDMS	- grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa (TBS)
Tf	- grupa triflatowa, grupa trifluorometanosulfonowa
ThxBH ₂	- 1,1,2-trimetylopropyloboran
TIPS	- grupa triizopropylosililowa
TMS	- grupa trimetylosililowa
<i>p</i> -tolyl	- grupa 4-metylofenylowa
TPAP	- rutenian(VII) tetrapropyloamoniowy
Troc	- grupa 2,2,2-trichloroetoksykarbonylowa
Ts	- grupa tosylowa, grupa toluenosulfonowa

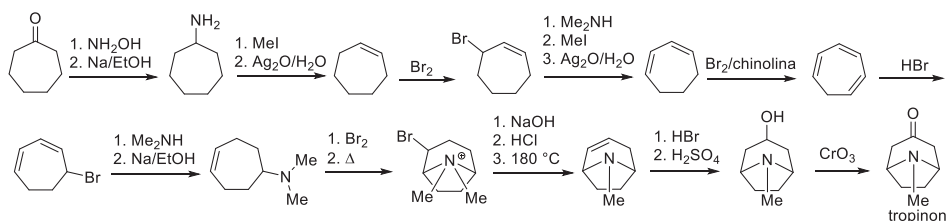
WSTĘP

Jedną z ważniejszych grup związków naturalnych o uznanej aktywności biologicznej stanowią pochodne tropanu, w tym naturalne alkaloidy tropanu [1, 6], których znanymi przedstawicielami, wykazującymi aktywność biologiczną są, m.in. kokaina, atropina, skopolamina, ekgonina i Bao Gong Teng A. Znaczna część znanych alkaloidów tropanowych to związki chiralne, których otrzymywanie w formie optycznie czynnej było i jest aktualnym wyzwaniem [2]. Obecny przegląd laboratoryjnych metod syntezy pochodnych i analogów tropanu obejmuje głównie reprezentatywne osiągnięcia opublikowane w ostatnich 15 latach.

1. PIERWSZE HISTORYCZNE SYNTEZY UKŁADU TROPANU

Alkaloidy tropanowe od ponad 100 lat wywierają wpływ na rozwój nie tylko chemii organicznej, ale także medycyny [1]. Uczonych od zawsze fascynowała budowa naturalnych związków chemicznych oraz ich synteza w laboratorium, która w wielu przypadkach, nawet dziś pozostaje wyzwaniem dla ludzkiej kreatywności. Od dawna poszukiwano nowych sposobów na syntezę pochodnych tropanowych, które mogą posiadać ciekawe właściwości, ale stanowią także wyzwanie syntetyczne. Historycznie reprezentatywnymi celami syntetycznymi są tropinon i kokaina.

Richard Willstätter jako pierwszy wykonał syntezę układu tropanowego na początku XX wieku (Schemat 1).



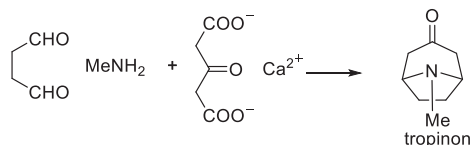
Schemat 1. Historyczna synteza tropinonu wg Willstättera

Scheme 1. Historical synthesis of tropinone carried out by Willstätter

Dokonał tego w kilkunastu etapach, wychodząc z cykloheptanonu i osiągnął wydajność 0,75% [7, 8]. Wykonanie tak długiej i skomplikowanej syntezy w tamtych czasach było prawdziwym dziełem sztuki chemicznej oraz pokazem wytrwałości naukowca.

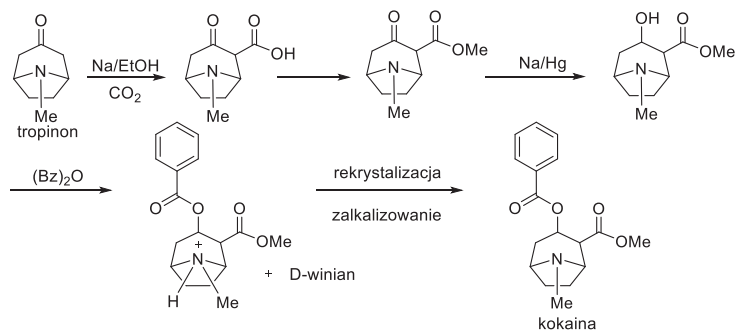
W 1917 roku Robert Robinson opublikował syntezę tropinonu, którą przeprowadził, wykorzystując podwójną reakcję Mannicha i stosunkowo proste substraty (Schemat 2) [9–11]. Uzyskał 17%-ową wydajność – ponad dwudziestokrotnie więcej niż Willstätter w swej syntezie. Po zoptymalizowaniu warunków wydajność syntezy Robinsona wzrosła do ponad 90% [12]. Reakcję tę uznaje się za klasyczny przykład

syntezy totalnej, jest ona imponująca pod względem prostoty, efektywności i zgodności z dzisiejszymi wymogami zielonej chemii.



Schemat 2. Historyczna jednoetapowa synteza tropinonu przeprowadzona przez Robinsona
Scheme 2. Historical one-step synthesis carried out by Robinson

Alkaloid o złej sławie – kokaina została odkryta w połowie XIX wieku w dwóch gatunkach krzewu koka, a po raz pierwszy została wyekstrahowana z rośliny przez Alberta Niemann'a w 1860 roku [1]. W Niemczech chlorowodorek kokainy zaczęto stosować w medycynie w 1884 roku jako składnik środków przeciwbólowych, znieczulających, a także stymulujących ośrodkowy układ nerwowy. Dzięki tym właściwościom kokaina stała się substancją szeroko stosowaną w Europie w różnych lekach, do czasu poznania jej działania uzależniającego. Uznaje się, że Richard Willstätter jako pierwszy zbadał strukturę kokainy i wychodząc z tropinonu opracował warunki syntezy totalnej tego alkaloidu w 1923 roku (Schemat 3) [13]. Synteza ta była dużym osiągnięciem naukowym i przyczyniła się do rozwoju chemii produktów naturalnych.



Schemat 3. Pierwsza synteza kokainy
Scheme 3. The first synthesis of cocaine

W latach 90. XX wieku, jako efektywną strategię syntezy enancjoselektywnej podstawionych tropanów zastosowano asymetryczne deprotonowanie tropinonu i jego analogów. Majewski i Łążny wykazali skuteczność tego podejścia poprzez syntezę kilku alkaloidów [3, 4, 14].

2. SYNTEZY ALKALOIDÓW TROPANOWYCH I ICH POCHODNYCH OPUBLIKOWANE W LATACH 2000–2015

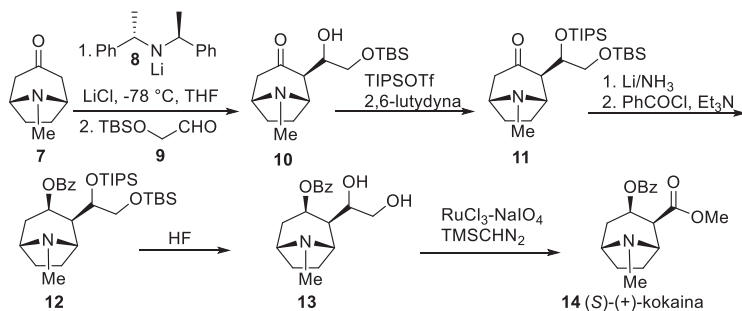
Zakres literaturowy dotyczący alkaloidów tropanowych jest bardzo szeroki. Opublikowano dotychczas około 4,5 tysiąca artykułów (wg bazy Scopus) ze słowami kluczowymi „tropane alkaloids” (alkaloidy tropanowe), wśród których dwie trzecie ukazały się już w XXI wieku. Świadczy to o znacznym zainteresowaniu tą tematyką. W niniejszej pracy zaprezentowano najciekawsze, z syntetycznego punktu widzenia, podejścia do otrzymywania tych alkaloidów.

2.1. SYNTEZY KOKAINY

Na przełomie XIX i XX wieków dość poważnym problemem stało się nadużywanie kokainy, w związku z czym w roku 1914 zabroniono jej sprzedaży, z wyjątkiem niewielkich ilości zapisywanych przez lekarzy w celach leczniczych. W okresie międzywojennym przyjmowanie kokainy stało się modne w kręgach artystów, intelektualistów i pisarzy.

W naszych czasach nadużywanie kokainy nadal pozostaje poważnym problemem społecznym. W związku z czym, uwagę zwrócono na związki będące antagonistami i częściowymi agonistami kokainy, które mogłyby być stosowane w leczeniu uzależnień [5].

Ze względów prawnych rzadko opracowywano syntezy naturalnego enancjomeru (–)-kokainy. W 2000 roku Lee i in. opublikowali metodę enancjoselektywnej i wydajnej syntezy nienaturalnego enancjomeru (S)-(+)-kokainy, która jest nieuzależniającą formą kokainy oraz jej szybko metabolizowanym, częściowym agonistą [5]. Jako substrat wykorzystano znany i handlowo dostępny tropinon (7), który enancjoselektywnie deprotonowano enancjomerycznie czystym amidkiem litu **8** w obecności chlorku litu (Schemat 4) wg metodologii opisaną przez Majewskiego i Łażnego [4, 15]. Do powstałego enolanu dodano aldehyd **9**, otrzymując aldol **10** o konfiguracji na węglu C2 charakterystycznej dla kokainy, który po zabezpieczeniu grupy OH zredukowano diastereoselektywnie do alkoholu za pomocą litu w cieplem amoniaku.



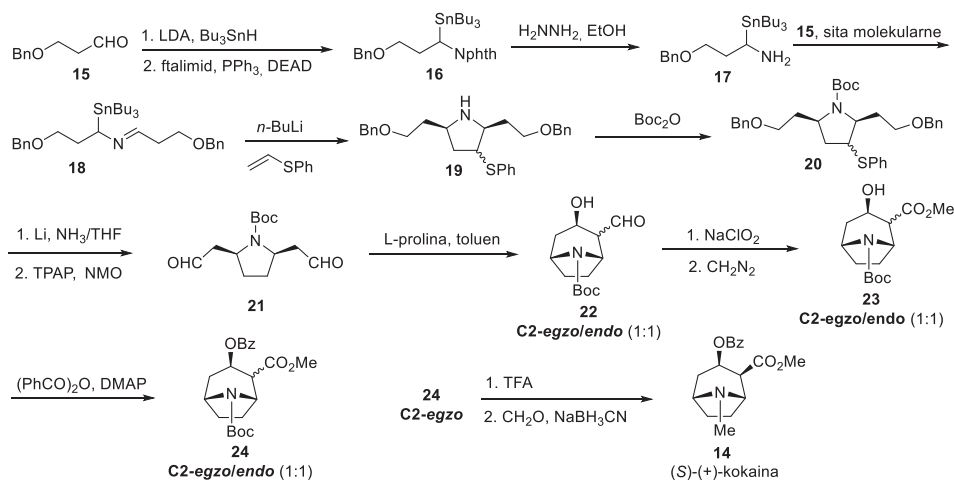
Schemat 4. Enancjoselektywna synteza (*S*)-(+)-kokainy przeprowadzona przez Lee i in.

Scheme 4. Enantioselective synthesis of (*S*)-(+)-cocaine carried out by Lee et al.

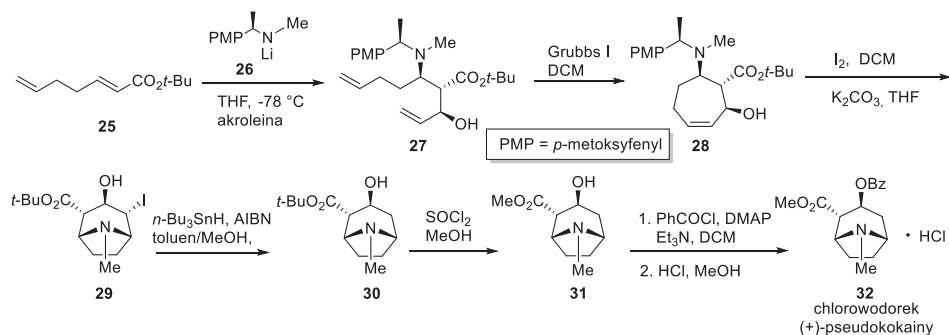
Powstały alkohol o pożądanym konfiguracji poddano estryfikacji chlorkiem benzoilu, a zamaskowane grupy hydroksylowe w esterze **12** uwolniono fluorowodorem. Tak uzyskany diol **13** w jednym etapie utleniono do kwasu karboksylowego przy pomocy RuO_4 i zestryfikowano za pomocą trimetylosililodiazometanu, otrzymując (*S*)-(+)-kokainę (**14**) z ogólną wydajnością wynoszącą 78% i ok. 90%-owym nadmiarem enancjomerycznym.

Opracowana przez zespół Lee metoda syntezy może być wykorzystywana nie tylko do otrzymywania enancjomerycznie czystych analogów kokainy i innych ważnych pod względem medycznym alkaloidów, ale również może być ogólnie użyteczna w syntezie asymetrycznej.

Cztery lata później, w 2004 roku, zespół Mansa zaprezentował inny sposób syntezy (*S*)-(+)-kokainy (**14**) (Schemat 5) [16]. Jednym z kluczowych etapów była cykloadycja [3+2] winylowego tioeteru z litowanym układem azaalilowym połączona z dalszą wewnątrzcząsteczkową organokatalityczną reakcją aldolową prowadzącą w efekcie do desymetryzacji **21**. (*S*)-(+)-Kokainę otrzymano w 14-etapowej syntezie z całkowitą wydajnością wynoszącą 6,5% oraz 86%-owym nadmiarem enancjomerycznym.



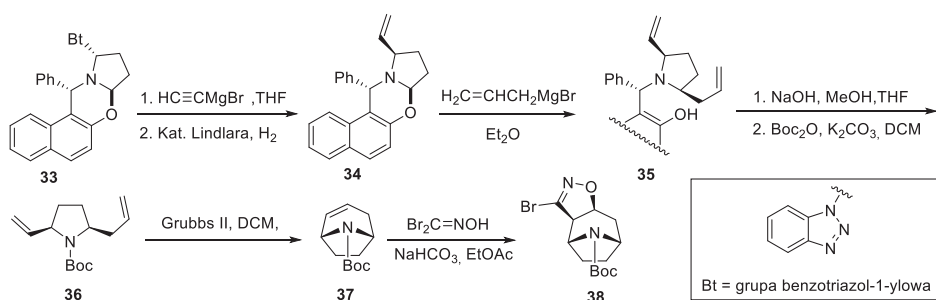
Zespół Brocka przeprowadził stosunkowo krótką i wydajną syntezę asymetryczną (+)-pseudokokainy (Schemat 6), stosując reakcję jodoaminacyjnego zamknięcia pierścienia (ang. *ring-closing iodoamination*) [17]. Jako substratu użyto nienasyconego estru **25**, który w reakcji z chiralnym amidkiem litu **26**, a następnie akroleiną przekształcono w β -aminoester **27**. Na drodze metatezy, otrzymano karbocykl **28**. Działanie jodu spowodowało jodoaminowanie z zamknięciem pierścienia pomiędzy atomem azotu i atomem węgla C4 wraz z odejściem grupy α -metylo-*p*-metoksybenzylowej. Otrzymaną jodopochodną **29** poddano rodnikowej wymianie jodu na wodór. Dwa ostatnie etapy syntezy polegały na estryfikacji estru metylowego **31** chlorkiem benzoilu i utworzeniu chlorowodoru. Całkowita wydajność syntezy wyniosła 31% (dr > 99:1).



Enancjoselektywnej syntezy (*S*)-(+)-kokainy, a także jej analogów podstawionych na węglu C1 podjął się również zespół Davisa w 2010 roku, wykorzystując zablokowaną oksosulfiniminę jako materiał wyjściowy. Wydajność 9-etapowej syntezy wyniosła 25% [18].

Cheng i in. w 2011 roku opracowali metodę syntezy naturalnej (-)-kokainy (**42**), substancji hamującej wychwyt zwrotny dopaminy oraz noradrenaliny i prowadzącej do uzależnień, a także nienaturalnej (-)-ferrugininy (**46**), która jest silnym agonistą acetylocholinergicznym receptorów nikotynowych [19]. Zespół Chenga otrzymał z dobrymi wydajnościami powyższe związki, które ze względu na strukturę chemiczną i właściwości biologiczne są pożądanymi celami syntezy totalnej.

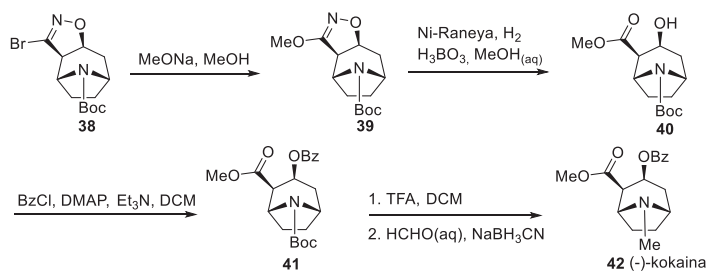
Pierwsza część syntezy obu tych związków jest identyczna i została przedstawiona na Schemacie 7.



Schemat 7. Otrzymywanie związku pośredniego w syntezach (-)-kokainy i (-)-ferrugininy wg Chenga

Scheme 7. Preparation intermediate for the synthesis of (-)-cocaine and (-)-ferruginine according to Cheng

Końcowe transformacje prowadzące do otrzymania (-)-kokainy (**42**) zostały zaprezentowane na Schemacie 8. Wydajność całkowita wg autorów wynosi 55%, wychodząc ze związku **33**.



Schemat 8. Synteza (-)-kokainy wykonana przez zespół Chenga

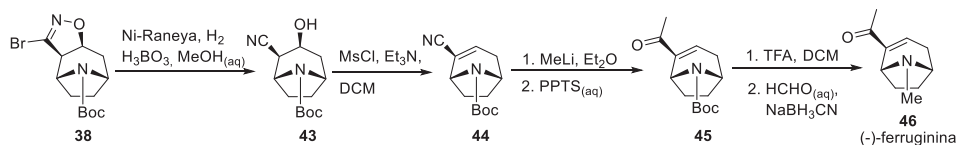
Scheme 8. Synthesis of (-)-cocaine carried out by Cheng et al.

Śród powyższych metod syntezy izomerów kokainy najkrótszą, najbardziej wydajną, a także najbardziej ekonomiczną zaprezentował Lee w 2000 roku. Trzy pozostałe podejścia były dłuższe i bardziej skomplikowane, a przez to mniej wydajne oraz bardziej kosztowne.

2.2. METODY OTRZYMYWANIA FERRUGINY I FERRUGININY

Ferruginina (*ferruginine*) oraz ferrugina (*ferrugine*) są alkaloidami wyizolowanymi z Brown Silky Oak (*Darlingia darlingiana*) i Rose Silky Oak (*Darlingia ferruginea*). Związki te są silnymi agonistami receptorów nikotynowych, a ferrugininę opisano jako czynnik przeciwko chorobie Parkinsona oraz Alzheimerera [20].

Związek **38**, który został wykorzystany jako substrat do syntezy (-)-kokainy (**42**), zastosowano również do syntezy (-)-ferrugininy (**46**) (Schemat 9) [19]. Związek ten poddano wodorowaniu w obecności kwasu borowego i niklu Raneya z utworzeniem β -hydroksynitrylu **43**. Reakcja z chlorkiem mesyłu oraz trietyloaminą spowodowała usunięcie grupy hydroksylowej. Następnie zmetylowano grupę nitrylową metylolem i poddano ją hydrolizie katalizowanej *p*-toluenosulfonianem pirydyniowym (PPTS). Ostatni etap, wymiana grupy Boc na grupę metylową był identyczny jak w syntezie kokainy. Końcowy produkt **46** otrzymano w 9 etapach z całkowitą wydajnością 46% (wychodząc ze związku **33**).

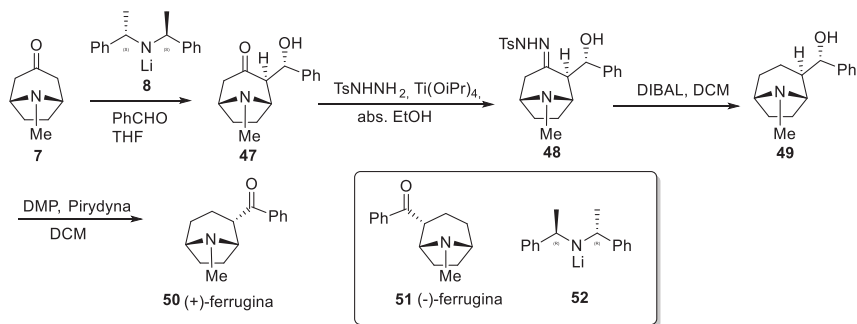


Schemat 9. Synteza (-)-ferrugininy wykonana przez zespół Chenga

Scheme 9. Synthesis of (-)-ferruginine carried out by Cheng

W 2012 roku Armando Córdova ze współpracownikami opublikował pierwszą organokatalityczną asymetryczną syntezę totalną ferrugininy, która obejmowała 6 etapów, a wydajność całkowita wyniosła 19% [21]. Ta sama metodologia daje także możliwość otrzymania metyloekgoniny, kokainy i jej pochodnych podstawionych na węglu C1 [21].

Zespół Łażnego opracował metodę syntezy ferrugininy w formie racemicznej oraz w obu formach enancjomerycznych (Schemat 10) [22, 23] opartą o strategię deprotonowania tropinonu.



Schemat 10. Synteza ferruginy przeprowadzona przez badaczy z Uniwersytetu w Białymstoku
 Scheme 10. Synthesis of ferrugine carried out by researchers from the University of Białystok

Substrat **7** poddano deprotonowaniu amidkiem litu (LDA, **8** lub **52** w celu otrzymania odpowiednio: racematu, (+)- lub (-)-ferruginy), a następnie reakcji z benzaldehydem. Powstały aldol **47** przekształcano w tosylohydrazon **48** przy użyciu izopropanolanu tytanu w bezwodnym etanolu. Redukcja hydrazonu pozwoliła na otrzymanie związku **49**, który na drodze utleniania przekształcony został w alkaloid: (+)-ferruginę (**50**) (wydajność całkowita 18%, ee $\geq 99\%$), (-)-ferruginę (**51**) (wydajność całkowita 18%, ee $\geq 99\%$) lub ich równomolową mieszaninę (wydajność całkowita 35%, tylko izomer *endo*).

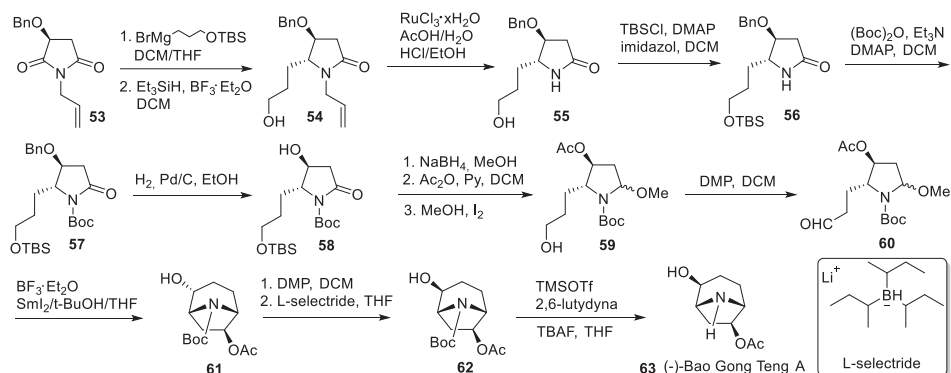
Syntezy ferruginy dokonali również Grainger i współpracownicy w 7 etapach z całkowitą wydajnością 21% [24]. Kluczowym etapem otrzymywania ferruginy była eliminacja Czugaiewa podstawionych ditiokarbaminianem laktamów z utworzeniem α,β - i/lub β,γ -nienasyconych amidów (w zależności od struktury substratu), które po reakcji z fenylolitem i zasadowej izomeryzacji dały pożądany alkaloid.

2.3. SYNTEZA ALKALOIDU (-)-BAO GONG TENG A

Lin wraz ze współpracownikami opracował nową metodę otrzymywania polihydroksylowanego szkieletu tropanu [25]. Zaprezentował ją na przykładzie enancjoselektywnej syntezy alkaloidu (-)-Bao Gong Teng A (**63**) (Schemat 11) wyizolowanego z chińskiej rośliny baogongteng (*Erycibe obtusifolia*), od której wziął swoją nazwę. Związek ten jest wykorzystywany w leczeniu jaskry, wykazuje także działanie obniżające ciśnienie krwi.

Kluczowym etapem syntezy była wewnątrzcząsteczkowa reakcja prowadząca do powstania bicyklicznego szkieletu tropanowego **61**, w wyniku której otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **61** i **62** z wydajnościami odpowiednio 56% i 5% (Schemat 11). Niestety, dominującym okazał się izomer o niepożądanym, tj. odwrotnej w stosunku do produktu naturalnego, konfiguracji grupy hydroksylowej na atomie węgla C5. Zmianę konfiguracji umożliwiło utlenianie grupy hydroksylowej odczynnikami Dessa-Martina, a następnie stereoselektywna redukcja tri-*sec*-butylo-

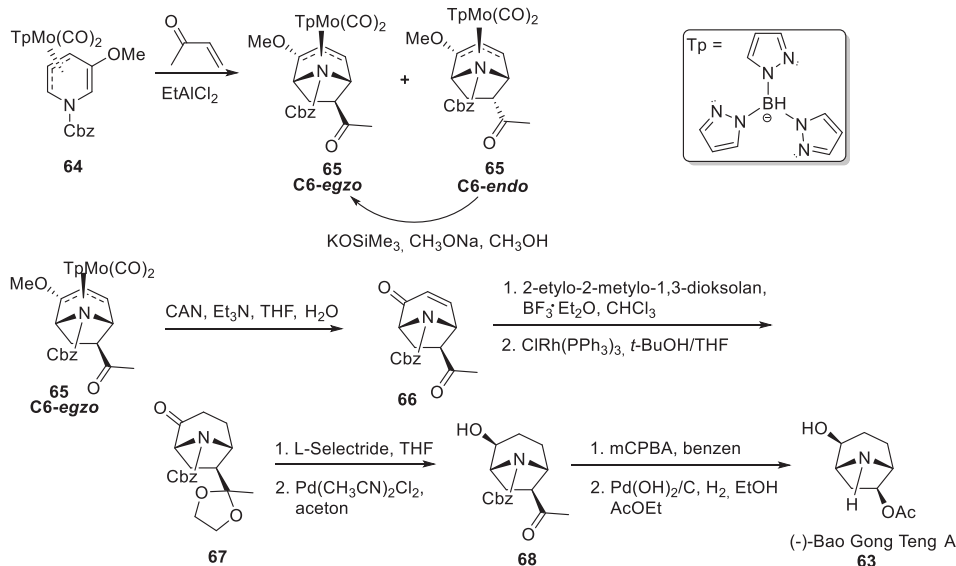
borowodorkiem litu (*L-selectride*). W końcowym etapie usunięto grupę ochronną Boc triflatem trimetylosililu, uzyskując alkaloid (-)-Bao Gong Teng A (**63**) z ogólną wydajnością 7,6%.



Schemat 11. Synteza alkaloidu (-)-Bao Gong Teng A wykonana przez zespół Lin

Scheme 11. Synthesis of (-)-Bao Gong Teng A carried out by Lin et al.

Zhang i Liebeskind zsyntezowali alkaloid (-)-Bao Gong Teng A (**63**), wychodząc z kompleksu metaloorganicznego **64** (Schemat 12) [26], którego reakcja z ketonem metylo-winylowym (cykloadycja [5+2]) prowadziła bezpośrednio do utworzenia szkieletu tropanowego **65** (*egzo/endo* 10:1).



Schemat 12. Synteza alkaloidu (-)-Bao Gong Teng A wykonana przez Zhanga i Liebeskinda

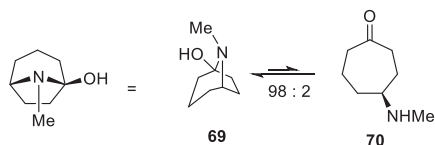
Scheme 12. Synthesis of (-)-Bao Gong Teng A carried out by Zhang and Liebeskind

Ta kluczowa transformacja dawała również niepożądaną izomer *endo*, który poddano zasadowej epimeryzacji do izomeru *egzo*, o konfiguracji odpowiadającej stereochemicznej budowie (-)-Bao Gong Teng A. Kolejnymi etapami były: utlenianie azotanem cerowo-amonowym, zabezpieczenie grupy karbonylowej w związku **66** acetalem oraz uwodornienie wiązania C=C na katalizatorze Wilkinsona. Działaniem wodoru *L-Selectride* zredukowano diastereoselektywnie grupę karbonylową w pierścieniu, a następnie odbezpieczono karbonyl. Otrzymany alkohol **68** poddano reakcji utleniania Baeyera-Villigera, a w końcowym etapie usunięto grupę benzyloksykarbonylową, otrzymując alkaloid (-)-Bao Gong Teng A (**63**) z całkowitą wydajnością 35%, wychodząc ze związku **64**.

Z dwóch zaprezentowanych powyżej metod otrzymywania alkaloidu (-)-Bao Gong Teng A znacznie krótsza i kilkakrotnie bardziej wydajna okazała się synteza Liebieskinda.

2.4. SYNTEZA ALKALOIDU (+)-FISOPERUWINY [*PHYSOPERUVINE*]

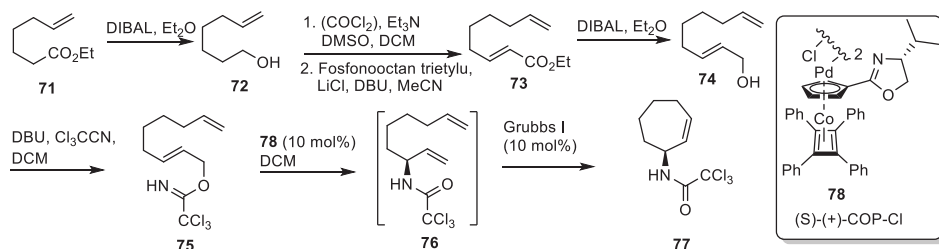
Zaed i in. opracowali nowe podejście do syntezy (+)-fisoperuwiny (Schemat 13), alkaloidu wyizolowanego z *Physalis peruviana* (miechunki jadalnej, inaczej peruwiańskiej) [27, 28], który występuje w dwóch formach tautomerycznych: bicyklicznej **69** (pochodna tropanu) oraz monocyklicznej ((*S*)-4-metyloaminocykloheptanon) (**70**) ze znaczną przewagą struktury tropanu.



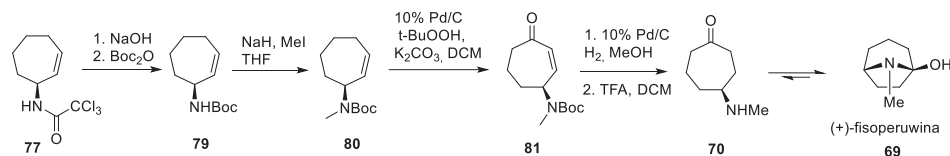
Schemat 13. Tautomeryczne formy alkaloidu (+)-fisoperuwiny [(+)-*physoperuvine*]

Scheme 13. Tautomeric forms of (+)-*physoperuvine*

Decydującym etapem syntezy był tandem reakcji – przegrupowanie Overmana do trichloroacetamidu **76** przy pomocy dostępnego handlowo chiralnego katalizatora **78** i reakcji metatezy z zamknięciem pierścienia (Schemat 14). Otrzymany (*S*)-*N*-cykloheptenylotrichloroacetamid (ee = 84%, **77**) poddano hydrolizie, powstałą aminę zabezpieczono (Boc), otrzymując produkt **79** (Schemat 15). *N*-metylowanie, utlenienie w pozycji alilowej i uwodornienie wiązania podwójnego oraz usunięcie grupy Boc doprowadziło (w sumie po 11 etapach, wydajność całkowita ok. 10%) do produktu **70**, który spontanicznie izomeryzuje do (+)-fisoperuwiny. Alkaloid ten dostępny jest też z tropinonu drogą opisaną przez Majewskiego i Łąznego w obu formach enancjomerycznych, w pięciu etapach (m.in. deprotonowanie i reakcja Whartona), z całkowitą wydajnością 33% [3, 14].



Schemat 14. Synteza kluczowego związku pośredniego na drodze syntezy alkaloidu (+)-fisoperuwiny
 Scheme 14. Synthesis of key intermediate for synthesis of physoperuvine

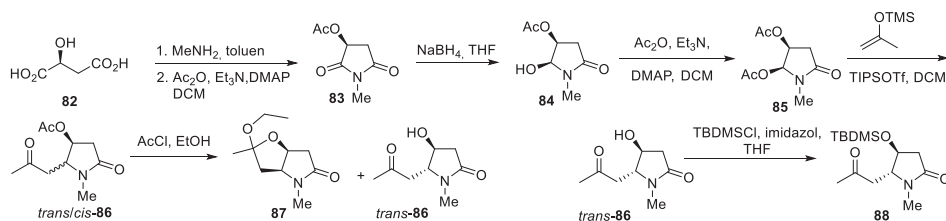


Schemat 15. Druga część syntezy (+)-fisoperuwiny zaprezentowana przez zespół Zaeda
 Scheme 15. The second part of synthesis of (+)-physoperuvine presented by Zaed

2.5. SYNTEZA ALKALOIDÓW: (+)-PERWILLEINY [PERVILLEINE] B, (+)-PARWILLEINY [PARVILLEINE] C, (+)-MERREDISYNY [MERREDISINE] ORAZ (+)-WALEROIDYNY [VALEROIDINE]

Bazując na doświadczeniu zdobytym podczas syntezy alkaloidu (-)-Bao Gong Teng A, Huang i in. podjęli próbę otrzymania kolejnego alkaloidu – (+)-perwilleiny B (**91**) (Schemat 16 i 17) [29]. Alkaloid ten został wyizolowany z *Erythroxylum pervillei* rosnącej na południowym Madagaskarze. Uważa się, że może on być inhibitorem białka MDR (ang. *multidrug resistance*) obecnego w ścianach komórkowych, które chroni komórkę przed przedostawaniem się toksyn do jej wnętrza. Inhibicja tego białka może pozytywnie wpłynąć na skuteczność antybiotyków oraz leków przeciwnowotworowych.

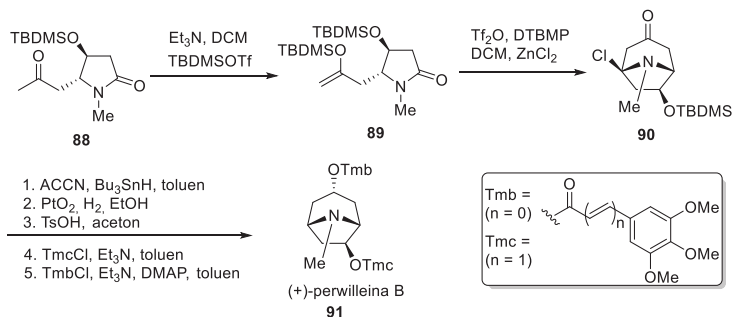
Pierwszym etapem syntezy (+)-perwilleiny B była reakcja kwasu (S)-jabłkowego (**82**) z metyloaminą, dająca hydroksyimid, który następnie zestryfikowano bezwodnikiem octowym, otrzymując **83** (Schemat 16).



Schemat 16. Otrzymywanie ketolaktamu **88** – kluczowego związku pośredniego do syntezy alkaloidu (+)-perwilleiny B

Scheme 16. Preparation of ketolactam **88** – key intermediate for synthesis of pervilleine B

Chemo- i stereoselektywna redukcja jednej grupy karbonylowej imidu dała hydroksylaktam **84**. Acetylowa pochodna **85** w wyniku podstawienia eterem siliowym acetonu utworzyła związek **86** (mieszankę diastereoizomerów), który po etanolizacji tworzył wewnątrzcząsteczkowy acetal tylko z izomerem *cis*, dając **87**. Pozwoliło to na wydzielenie z mieszaniny pożądanego izomeru *trans*-**86**. Grupę hydroksylową w oczyszczonym diastereoizomerze *trans*-**86** zabezpieczono eterem siliowym, otrzymując laktam **88**. W kolejnym etapie (Schemat 17) utworzono siliowy eter enolu **89**, który w wyniku wewnątrzcząsteczkowej reakcji dał bicykliczny układ tropanu **90**.

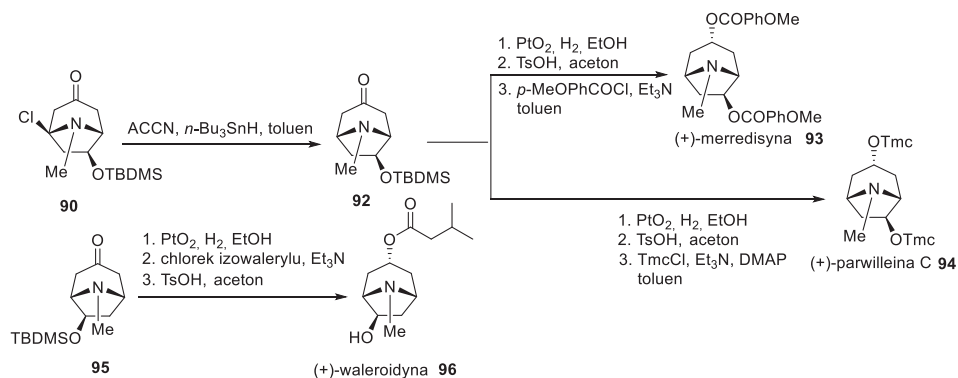


Schemat 17. Synteza alkaloidu (+)-perwilleiny B wg Huang i in.

Scheme 17. Synthesis of (+)-pervilleine B according to Huang et al.

Wolnorodnikowe dehalogenowanie i manipulacja grup funkcyjnych pozwoliły na uzyskanie nienaturalnego alkaloidu (+)-perwilleiny (**91**) z całkowitą wydajnością ok. 13%.

Ci sami autorzy w innej publikacji [30] zaprezentowali możliwość zastosowania powyższej metody do syntezy innych alkaloidów tropanowych (Schemat 18): (+)-merredisyne (**93**, wydajność 66% wychodząc z **90**), (+)-parwilleiny C (**94**, wydajność 72% wychodząc z **90**), oraz (+)-waleroidyny (**96**, wydajność 40% wychodząc z **95**), dla których materiałem wyjściowym był kwas (*R*)-jabłkowy (**82**) (Schemat 16 i 17). Zabezpieczony 6-hydroksytropinon, kluczowy związek pośredni w syntezach alkaloidów tego typu, dostępny jest także w obu formach enancjomerycznych prostszą drogą – przez enancjoselektywne deprotonowania tropinonu i transpozycje 1,4 karbonyłu tropinonu [3, 14].

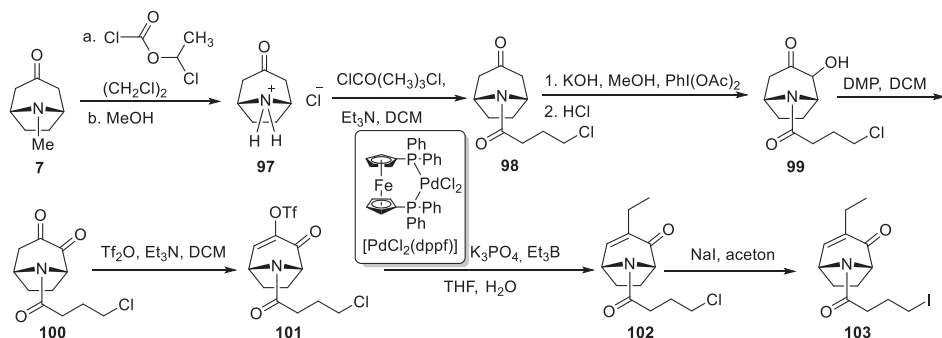


Schemat 18. Finalne przekształcenia prowadzące do alkaloidów (93), (94), (96)

Scheme 18. The final transformations towards alkaloids (93), (94), (96)

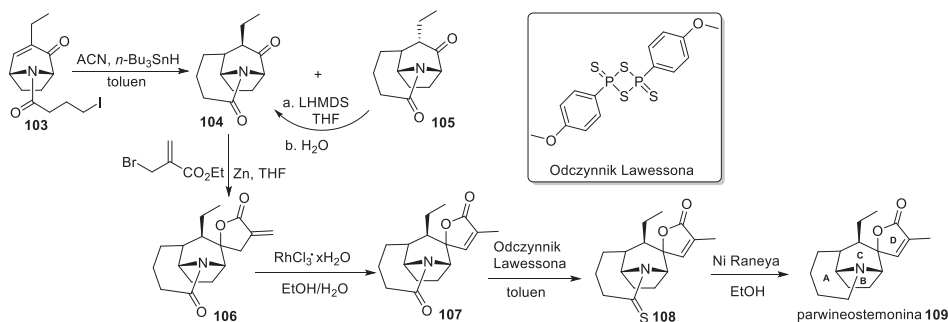
2.6. SYNTEZA ALKALOIDU PARWINEOSTEMONINY [PARWINEOSTEMONINE]

W 2003 roku z rośliny o nazwie gatunkowej *Stemona parviflora* zaliczanej do rodziny *Stemonaceae* wyizolowano alkaloid parwineostemoninę (*parvineostemonine*, **109**), którego molekula zawiera układ tropanu. Korzenie i kłącza roślin tej rodziny są używane w ludowej medycynie wschodniej Azji w leczeniu przypadłości układu oddechowego, a także jako naturalny insektycyd. Te cechy w połączeniu z ciekawą budową sprawiają, iż alkaloid ten jest interesującym celem do syntezy totalnej. Pierwszą taką syntezę przeprowadził zespół Chena w 2012 roku (Schemat 19 i 20) w 11 etapach, uzyskując całkowitą wydajność 9,1% [31]. Jako materiału wyjściowego użyto tropinonu (**7**), którego azabicyklo[3.2.1]oktanowy szkielet stanowi element struktury (pierścienie B i C) docelowego alkaloidu. Kluczową transformacją było utworzenie trzeciego pierścienia (A) w wyniku rodnikowej cyklizacji z użyciem wodoru tributyllocyny oraz 1,1'-azobis(cykloheksanokarbonitrylu) (ACN) jako inicjatora (Schemat 20). W reakcji powstały dwa epimery, jeden z nich – epimer **105** w celu zwiększenia wydajności przekształcono w pożądaną izomer **104**. Czwarty pierścień (D) powstał w reakcji związku **104** ze sproszkowanym cynkiem i (2-bromometylo)akrylanem etylu. Powstały lakton **106** poddano izomeryzacji do **107** i przy pomocy odczynnika Lawessona przekształcono w tioamid **108**, który usunięto za pomocą redukcji, otrzymując ostatecznie docelowy alkaloid **109** z ogólną wydajnością 9,1%.



Schemat 19. Pierwsza część syntezy parvineostemoniny

Scheme 19. The first part of synthesis of parvineostemonine



Schemat 20. Finalna część syntezy parvineostemoniny

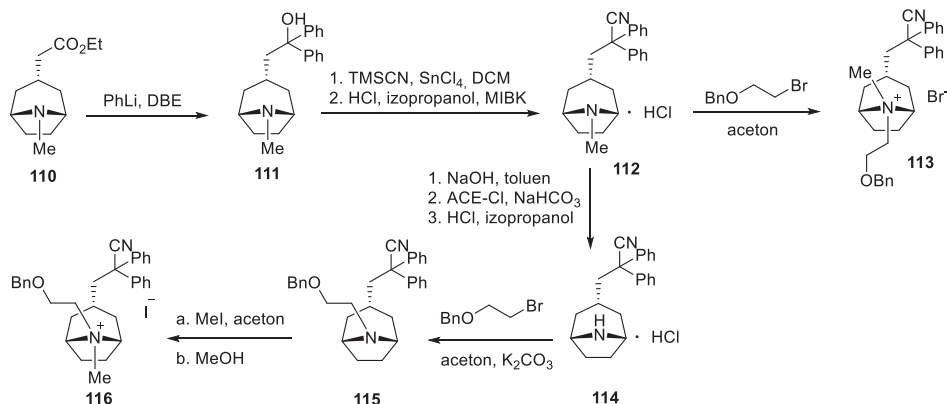
Scheme 20. The final part of synthesis of parvineostemonine

2.7. SYNTEZA SUBSTANCJI AKTYWNEJ LEKU NA CHOROBY UKŁADU ODDECHOWEGO

Układ tropanu występuje nie tylko w związkach chemicznych pochodzenia naturalnego, ale także może być elementem struktury syntetycznych związków wykazujących działanie biologiczne, w tym agrochemikaliów lub substancji aktywnych leków. Przykładem może być substancja **116**, która jest długo działającym, selektywnym i odwracalnym antagonistą receptorów muskarynowych. W firmie GlaxoSmithKline (GSK) trwają badania nad nią, jako potencjalnym lekiem w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc – POChP (ang. *Chronic obstructive pulmonary disease*, COPD). Choroba ta jest jedną z pięciu najczęstszych przyczyn zgonów na świecie, charakteryzuje się postępującym i nieodwracalnym zwężeniem (obturacyją) światła oskrzeli i ograniczeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe [32].

Zespół Roberta Breama z GSK opracował dwie metody syntezy tego potencjalnego leku (Schemat 21 i 22) [33]. Pierwszą ścieżkę syntezy (Schemat 21) rozpoczęto od reakcji estru **110** z fenylolitem. Otrzymany alkohol **111** przekształcono w nityryl, który oczyszczono w postaci chlorowodoru **112**. Próba utworzenia docelowego

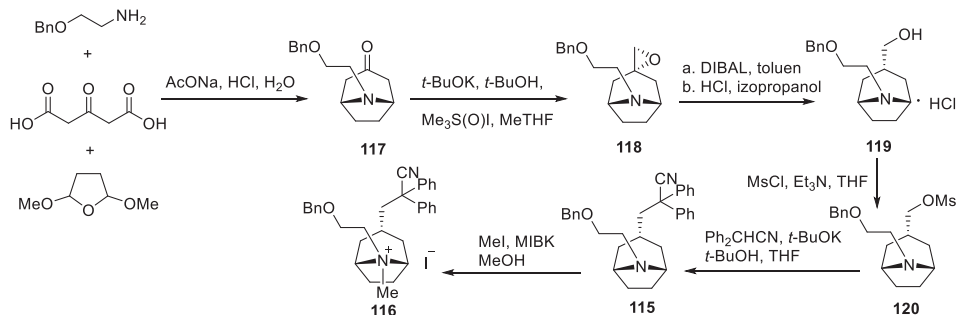
związku **116** przez *N*-alkilowanie **112** nie powiodła się na skutek tworzenia niewłaściwego izomeru **113**. Demetylowanie azotu w związku **112**, a następnie kolejne alkilowania pozwoliły na otrzymanie pożądanego izomeru czwartorzędowej soli amoniowej (**116**) z całkowitą wydajnością 36% (dr > 99.5:0.5).



Schemat 21. Pierwsza droga do substancji aktywnej leku **116**

Scheme 21. The first road to the active substance of drug **116**

Pierwszy etap drugiej metody syntezy potencjalnego leku **116** polegał na otrzymaniu pochodnej nortropinonu **117** sposobem opracowanym przez Robinsona na początku XX wieku (Schemat 22). W kolejnym kroku otrzymano epoksyd **118**, działając odczynnikiem Coreya-Czajkowskiego (jodek trimetylosulfoksoniowy). Otwarcie pierścienia oksiranowego nastąpiło przez redukcję wodorkiem diizobutyloglinowym, a utworzony alkohol wyizolowano z mieszaniny jako chlorowodorek **119**. Docelowy związek **116** otrzymano w reakcji czwartorzędowania pochodnej tropanu **115**, dr 22:1 (wydajność całkowita syntezy na schemacie 22 wynosi 38%).



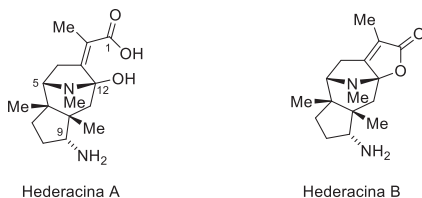
Schemat 22. Drugi sposób otrzymywania substancji aktywnej leku **116**

Scheme 22. The second method of preparation of the active pharmaceutical ingredient **116**

Obie przedstawione powyżej syntezy były projektowane w taki sposób, aby było możliwe przeniesienie ich na skalę przemysłową.

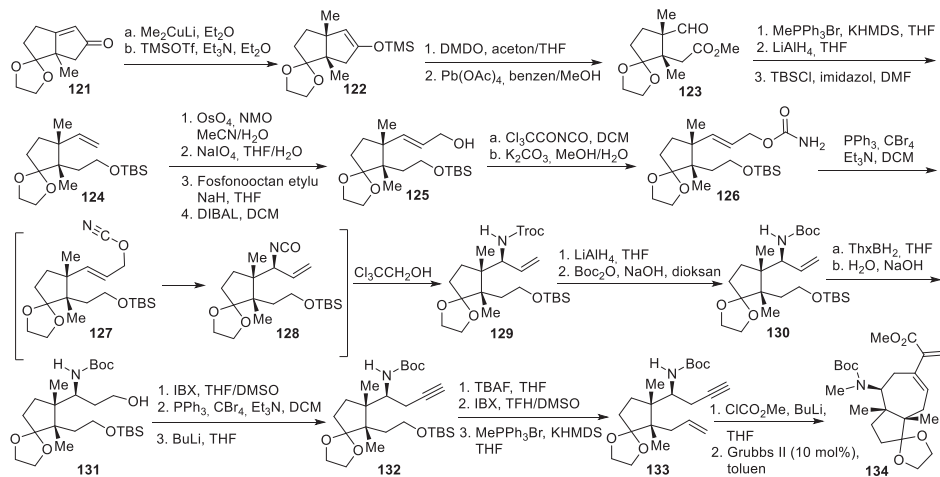
2.8. SYNTEZA HEDERACINY [HEDERACINE] A I HEDERACINY [HEDERACINE] B

Zespół Yamashity podjął próbę syntezy dwóch alkaloidów tropanowych: hederaciny (*hederacine*) A i B (Rys. 1) [34, 35]. Głównym elementem strukturalnym tych związków jest szkielet tropanu – 8-metylo-8-azabicyclo[3.2.1]oktanu połączony z pierścieniem cyklopentanu. Odkryto, że alkaloidy te wyizolowane z Bluszczku kurdybanku (*Glechoma hederacea*) wykazują cytotoksyczne działanie względem komórek nowotworowych jelita grubego. Ich unikalne właściwości i aktywność biologiczna zadecydowały o podjęciu próby syntezy totalnej tych substancji.



Rysunek 1. Struktura hederaciny (*hederacine*) A i hederaciny (*hederacine*) B
 Figure 1. The structure of hederacine A and hederacine B

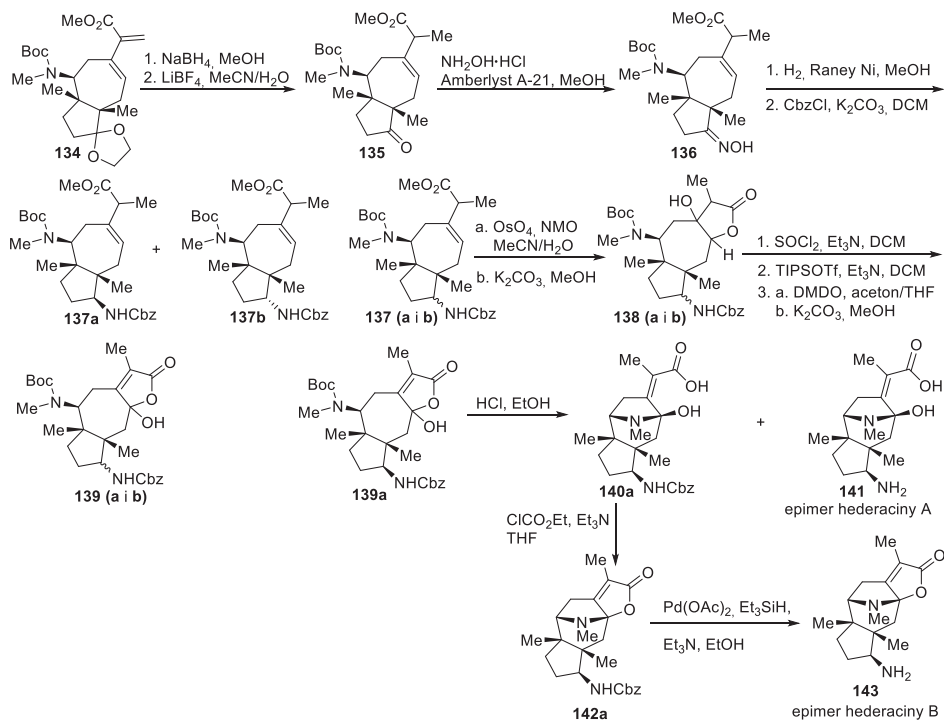
Na Schemacie 23 została przedstawiona synteza 1,3-dienokarboksylanu **134**, kluczowego związku pośredniego na drodze otrzymywania epimerów hederaciny A i B.



Schemat 23. Otrzymywanie związku pośredniego do syntezy epimerów hederaciny A i B
 Scheme 23. Preparation of the intermediate for synthesis of epimers of hederacine A and B

Pierwszym krokiem drugiej części syntezy (Schemat 24) była redukcja wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym związku **134** oraz usunięcie dioksolanowej grupy ochronnej. Uzyskany keton **135** przekształcono w oksym **136**, który po redukcji i zabezpieczeniu powstałej aminy był mieszaniną epimerów **137a** i **137b**. W wyniku utleniania *N*-tlenkiem *N*-metylomorfoliny (NMO) i tetraatlenkiem osmu

wiązania podwójne obu związków uległy dihydroksylacji z utworzeniem laktonu **138** (izomer a i b). Następnie dehydratacja oraz ponowne hydroksylowanie w pozycji g pozwoliły otrzymać dwa izomery związku **139**. Jako związku modelowego do tworzenia hemiaminalu (tworzącego pierścień tropanu) użyto izomeru **139a**, który pod wpływem kwasu utworzył epimer alkaloidu hederacyny A **141** (przeciwna konfiguracja na atomie węgla C9) z wydajnością 20% (wychodząc ze związku **139a**), a także związek **140a**, z którego w wyniku dalszych przekształceń otrzymano epimer hederacyny B (**143**) z wydajnością 55% (wychodząc ze związku **139a**).



Schemat 24. Otrzymywanie epimerów alkaloidów hederacyny A i B

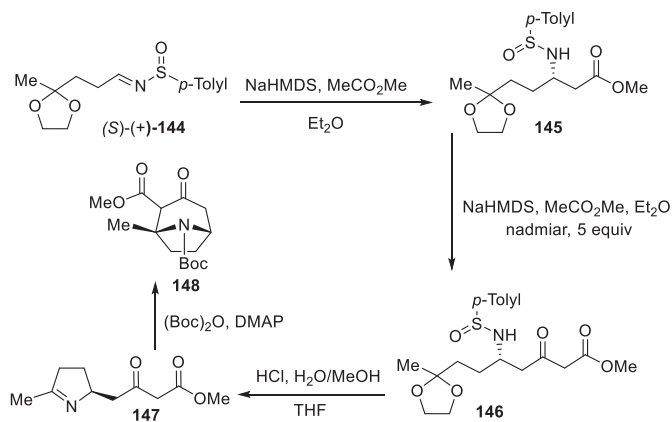
Scheme 24. Preparation of epimers of hederacine A and B

2.9. SYNTEZA INNYCH POCHODNYCH I ANALOGÓW ALKALOIDÓW TROPANOWYCH

Davis i in. zaprezentowali metody syntez podstawionych pochodnych tropinonu, wychodząc z acetalu *N*-sulfinylo- β -imino ketonów (Schemat 25, 26, 27) i stosując wewnątrzcząsteczkową cyklizację Mannicha [36, 37].

Syntezę pochodnej tropinonu **148** z zablokowaną grupą aminową rozpoczęto od reakcji addycji sodowego enolanu octanu metylu do *N*-sulfinyloiminy **144**, uzyskując mieszaninę β -aminoestru **145** i pożądanego produktu reakcji **146**, którą ponownie traktowano nadmiarem enolanu, otrzymując β -ketoester **146** z wydaj-

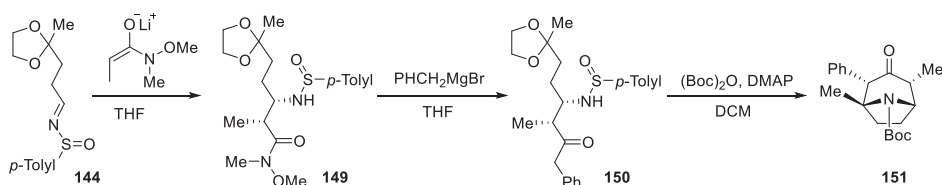
nością 80% (Schemat 25). Hydroliza umożliwiła uzyskanie pochodnej 1-piroliny **147**, która pod wpływem bezwodnika Boc ulegała cyklizacji, tworząc pochodną tropinonu **148** (wydajność całkowita 48%) w postaci mieszaniny epimerów różniących się konfiguracją na atomie węgla C2 w stosunku 70:30 (dominuje izomer z grupą karbometoksylową w pozycji aksjalnej).



Schemat 25. Synteza pochodnej tropinonu **148** przedstawiona przez zespół Davisa

Scheme 25. Synthesis of tropione derivative **148** presented by Davis et al.

Używając tego samego materiału wyjściowego **144**, można również otrzymywać inne podstawione pochodne tropinonu (np. **151**) (Schemat 26).



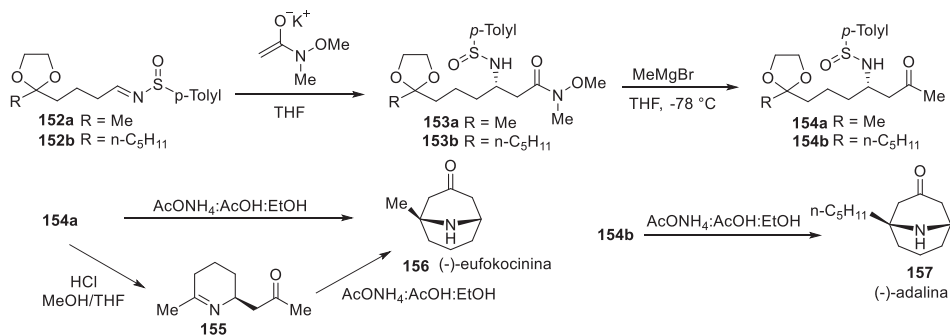
Schemat 26. Synteza pochodnej tropinonu **151** przedstawiona przez zespół Davisa

Scheme 26. Synthesis of tropinone derivative presented by Davis et al.

Wykorzystanie homologów **144** (związki **152a-b**) umożliwiło także syntezę pochodnych granatanonu (9-metylo-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-3-onu) [36], co zostało przedstawione na Schemacie 27. Pochodne granatanonu – adalina (**157**) i eufokocinina (*euphoccocinine*) (**156**) zostały wyizolowane odpowiednio z biedronki dwukropki (*Adalia bipunctata*) i *Euphorbia atoto*, od których pochodzą także ich nazwy. Oba alkaloidy wykazują działanie odstrasżające mrówki i pająki, dzięki czemu są obiecującymi składnikami aktywnymi repelentów.

Reakcja związku **152** z potasowym enolanem *N*-metoksy-*N*-metyloacetamidu prowadziła do powstania odpowiednich amidów Weinreba **153**. Działanie nadmiaru bromku metylomagnezowego umożliwiło otrzymanie ketonów metylowych **154a-b**. Uzyskanie alkaloidów: adaliny (**157**, wydajność całkowita 57%) oraz nienatural-

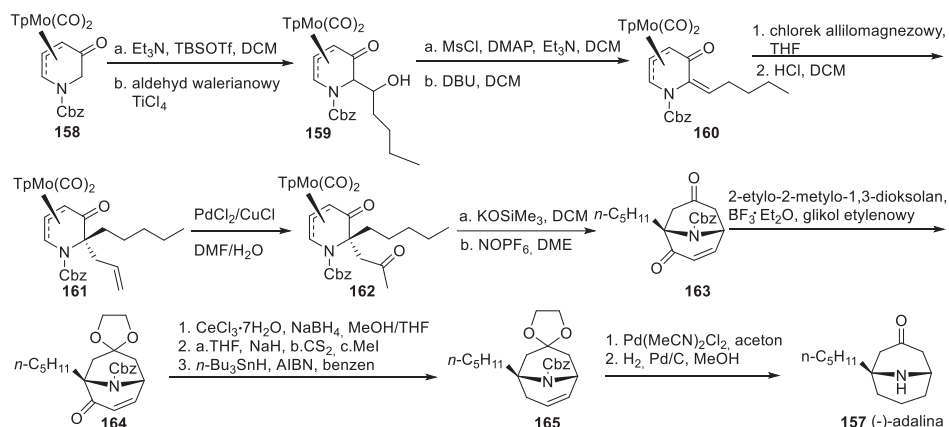
nego izomeru eufokociny (**156**, wydajność całkowita 62%) możliwe było poprzez cyklizację Mannicha. Drugi z wymienionych alkaloidów **156** można otrzymać także z pochodnej tetrahydropirydyny **155** – produktu hydrolizy **154a**.



Schemat 27. Synteza alkaloidów – (-)-eufokociny i (-)-adaliny, pochodnych granatanonu (analogu tropinonu) opracowana przez Davisa

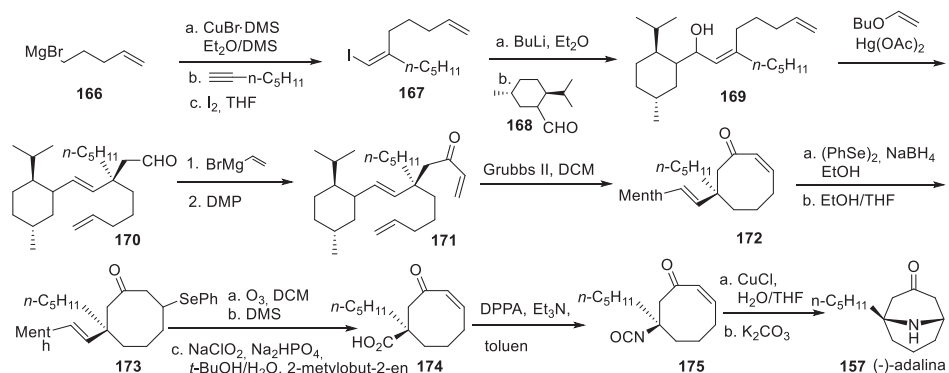
Scheme 27. Synthesis of alkaloids: (-)-euphoccocinin and (-)-adalin, granatanone derivatives, developed by Davis

Zespół Liebeskinda także zsyntezował alkaloid adalinę (**157**) [38], wychodząc z podobnego związku organometalicznego **158**, jak w przypadku alkaloidu Bao Gong Teng A (Schemat 28). Pierwszym etapem była reakcja aldolowa Mukaiyamy. Wygenerowany *in situ* eter siliolowy przereagował z aldehydem walerianowym, a z otrzymanego aldolu **159** wylimitowano grupę hydroksylową, otrzymując enon **160**, który poddano reakcji z chlorkiem allilomagnezowym. Powstały alkohol uległ przegrupowaniu semipinakolinowemu do **161**. Kolejnym krokiem było utlenienie związku **161** w reakcji Wackera. Zastosowany w kolejnym etapie trimetylokrzemian potasu indukował powstanie szkieletu granatanonu **163** (homologu tropinonu), a działanie NOPF_6 spowodowało eliminację atomu molibdenu z jego ligandami. Grupa karbonylowa przy atomie węgla C3 została zabezpieczona w postaci acetalu i tak otrzymany związek **164** poddano redukcji Luche'a i eliminacji powstałej grupy hydroksylowej (rodnikowa redukcja ksantogianu). Wodoroliza pozwoliła na jednoczesne usunięcie grupy ochronnej Cbz oraz redukcję wiązania podwójnego. Naturalny enancjomer adaliny otrzymano z wydajnością całkowitą 12%.



Arbour i in. przedstawili inną metodę syntezy (-)-adaliny (**157**), wykorzystującą pochodną mentolu **168** jako chiralny pomocnik oraz metatetyczne zamknięcie pierścienia i przegrupowanie sigmatropowe [3,3] jako kluczowe reakcje (Schemat 29) [39].

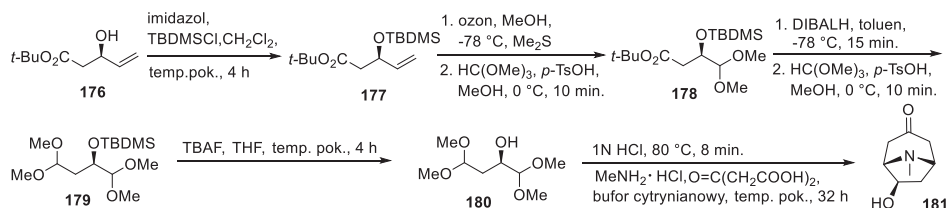
Syntezę alkaloidu adaliny (**157**) rozpoczęto od reakcji bromku pent-4-enylo-magnezowego (**166**) z kompleksem bromku miedzi(I) i siarczku dimetylu (Schemat 29).



Działając na powstały związek miedziorganiczny hept-1-ynem, a później jodem w THF, uzyskano jodek winylu **167**. Reakcja **169** z butylolitem, a następnie z chiralnym aldehydem **168** doprowadziła do alkoholu allylowego **169**. Reakcja z eterem butyloowo-winylowym spowodowała przejściowe powstanie eteru winylowego, który dalej ulegał przegrupowaniu sigmatropowemu [3,3] do aldehydu **170**. Addycja związku Grignarda oraz utlenianie powstałego alkoholu dało α,β -nienasycony

keton **171**, który ulegał metatetycznemu zamknięciu ośmioczłonowego pierścienia do **172**. Zabezpieczenie enonu fenyloselenkiem pozwoliło na selektywną ozonolizę wiązania podwójnego w łańcuchu bocznym. Dalsze reakcje, m.in. utlenianie chlorynem sodu (utlenianie Lindgrena lub Pinnicka) powstałego z ozonolizy alkoholu pozwoliły na otrzymanie kwasu **174**. W wyniku przegrupowania Curtiusa powstał izocyjanian **175**, który poddano hydrolizie, otrzymując (-)-adalinę (**157**) z całkowitą wydajnością 6%.

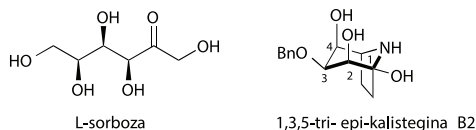
W 2005 roku zespół Polliniego przedstawił 8-etapową syntezę czystego optycznie 6- β -hydroksytropinonu (**181**) (wydajność całkowita 28%) (Schemat 30) [40]. Nowe podejście do otrzymywania hydroksylowanych tropanów wykorzystujące optycznie czynny materiał wyjściowy **176** (otrzymany z enzymatycznego rozdziału kinetycznego) i reakcję Mannicha pozwala na otrzymywanie szkieletów zawierających podstawniki tlenowe (m.in. przy atomach węgla C-3, C-6, C-7), które dość często występuje w związkach naturalnych.



Schemat 30. Synteza 6- β -hydroksytropinonu przeprowadzona przez zespół Polliniego

Scheme 30. Synthesis of 6- β -hydroxytropane carried out by Pollini et al.

W 2008 roku opublikowano syntezę totalną benzylovej pochodnej 1,3,5-tri-*epi*-kalisteginy B₂ – polihydroksylowej pochodnej zawierającej szkielet tropanu – wychodzącą z prostego cukru L-sorbozy (Rys. 2). Droga syntezy obejmowała stereoselektywne alkilowanie nitronu połączone z reakcją metatetycznego zamknięcia pierścienia, co pozwoliło na otrzymanie tricyklicznego związku pośredniego, który z łatwością przekształcono w pożądaný produkt [41].

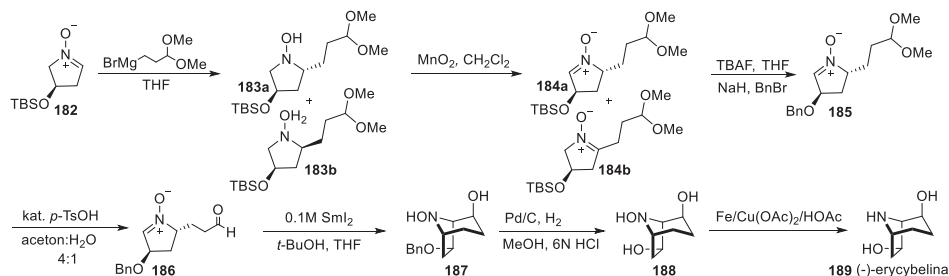


Rysunek 2. Struktura L-sorbozy i 1,3,5-tri-*epi*-kalisteginy B2

Figure 2. The structure of L-sorbose and 1,3,5-tri-*epi*-calystegine B2

W 2011 roku zespół Chu-Yi Yu opublikował syntezę (-)-erycibeliny (*erycibeline*) (**189**), alkaloidu dihydroksynortropanowego wyizolowanego z rośliny *Erycibe elliptilimba* (Schemat 31) [42]. Jako substrat wykorzystano cykliczny nitron **182**, a kluczowym etapem syntezy była indukowana jodkiem samaru(II) reakcja

wewnątrzcząsteczkowego redukcyjnego sprzężenia cyklicznego nitronu z aldehydem. Całkowita wydajność tej 7-etapowej syntezy wyniosła 40%.



Schemat 31. Synteza (-)-erycibeliny przeprowadzona przez zespół Chu-Yi Yu

Scheme 31. Synthesis of (-)-erycibelline carried out by Chu-Yi Yu et al.

PODSUMOWANIE

Alkaloidy są obiektem intensywnych badań – baza Scopus zawiera prawie 200 tys. publikacji, w których występuje słowo „alkaloid”, w latach 1981–2008 ponad 1 tys. rocznie, a od 2009 roku ponad 10 tys. publikacji rocznie. Wyszukując „*tropane alkaloids*” znajdujemy prawie 4,5 tys. publikacji, spośród których ponad połowa ukazała się w ostatnich dziesięciu latach. Część z tych publikacji dotyczy syntezy związków ważnych z praktycznego punktu widzenia. Wśród zaprezentowanych tu ostatnio opublikowanych metod otrzymania podstawionych tropanów i analogów tropanów mało jest syntez prostych i efektywnych. Jako materiałów wyjściowych używano często związków trudno dostępnych o złożonej strukturze. Zazwyczaj syntezy te, jako całość, są mało wydajne, długie (niejednokrotnie kilkanaście etapów), czaso- i kosztochłonne. Są także wyjątki wykorzystujące bardziej efektywne podejście oparte na asymetrycznym deprotonowaniu: Lee otrzymał nienaturalną kokainę w stosunkowo krótkiej (5 etapowej) syntezie z dobrą wydajnością wynoszącą 78%. Takie podejście pozwala otrzymać oba enancjomery i racemat, zmieniając jedynie rodzaj reagenta deprotonującego. Większość strategii jednak pozwala uzyskać tylko jeden enancjomer alkaloidu lub mieszaninę racemiczną. Widać, że mimo postępów nie wypracowano nadal jednej ogólnej drogi syntezy większości przedstawicieli tej grupy strukturalnie spokrewnionych związków.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.J. Humphrey, D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.*, 2001, **18**, 494.
- [2] G.P. Pollini, S. Benetti, C. De Risi, V. Zanirato, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 2434.
- [3] M. Majewski, R. Łazny, *Synlett*, 1996, 785.
- [4] M. Majewski, R. Łazny, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5825.
- [5] J.C. Lee, K. Lee, J.K. Cha, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4773.

- [6] G.A. Cordell, M.L. Quinn-Beattie, N.R. Farnsworth, *Phyther. Res.*, 2001, **15**, 183.
- [7] R. Willstätter, *Annalen.*, 1903, **317**, 204.
- [8] R. Willstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1901, **317**, 307.
- [9] F.F. Blicke, *Organic reactions*, John Wiley and Sons, New York, 1942.
- [10] J.W. Medley, M. Movassaghi, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 10775.
- [11] R. Robinson, *J. Chem. Soc., Trans.*, 1917, **111**, 762.
- [12] C. Schopf, *Angew. Chem.*, 1937, **50**, 779.
- [13] R. Willstätter, W. Müller, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1898, **31**, 2655.
- [14] M. Majewski, R. Lazny, A. Ulaczyk, *Can. J. Chem.*, 1997, **75**, 754.
- [15] M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5465.
- [16] D.M. Mans, W.H. Pearson, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3305.
- [17] E.A. Brock, S.G. Davies, J.A. Lee, P.M. Roberts, J.E. Thomson, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4278.
- [18] F.A. Davis, N. Theddu, R. Edupuganti, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4118.
- [19] G. Cheng, X. Wang, R. Zhu, C. Shao, J. Xu, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 2694.
- [20] W.S. Caldwell, H.M.L. Davies, P.M. Lippiello, U.S. Patent 5,227,385, 1993.
- [21] A. Córdova, S. Lin, A. Tseggai, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1363.
- [22] R. Lazny, M. Sienkiewicz, T. Olenski, Z. Urbanczyk-Lipkowska, P. Kalicki, *Tetrahedron*, **68**, 8236.
- [23] M. Sienkiewicz, U. Wilkaniec, R. Lazny, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 7196.
- [24] S. Ahmed, L.A. Baker, R.S. Grainger, P. Innocenti, C.E. Quevedo, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 8116.
- [25] G.J. Lin, X. Zheng, P.Q. Huang, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 1545.
- [26] Y. Zhang, L.S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 465.
- [27] K. Agata, J. Kusiak, B. Stępień, K. Bergier, E. Kuźniak, *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010, **64**, 665.
- [28] A.M. Zaed, M.D. Swift, A. Sutherland, *Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2678.
- [29] S.-Y. Huang, Z. Chang, S.-C. Tuo, L.-H. Gao, A.-E. Wang, P.-Q. Huang, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 7088.
- [30] Z.Y. Mao, S.Y. Huang, L.H. Gao, A.E. Wang, P.Q. Huang, *Sci. China Chem.*, 2014, **57**, 252.
- [31] Z.-H. Chen, J.-M. Tian, Z.-M. Chen, Y.-Q. Tu, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 2199.
- [32] A.D. Lopez, K. Shibuya, C. Rao, C.D. Mathers, A.L. Hansell, L.S. Held, V. Schmid, S. Buist, *Eur. Respir. J.*, 2006, **27**, 397.
- [33] R.N. Bream, D. Hayes, D.G. Hulcoop, A.J. Whiteman, *Org. Process. Res. Dev.*, 2013, **17**, 641.
- [34] T. Yamashita, M. Yamashita, S. Aoyagi, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 4266.
- [35] M. Yamashita, T. Yamashita, S. Aoyagi, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 2204.
- [36] F.A. Davis, R. Edupuganti, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 848.
- [37] F.A. Davis, N. Theddu, P.M. Gaspari, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1647.
- [38] T.C. Coombs, Y. Zhang, E.C. Garnier-Amblard, L.S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 876.
- [39] M. Arbour, S. Roy, C. Godbout, C. Spino, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 3806.
- [40] G.P. Pollini, C. De Risi, F. Lumento, P. Marchetti, V. Zanirato, *Synlett*, 2005, 164.
- [41] D.L. Re, F. Franco, F. Sánchez-Cantalejo, J.A. Tamayo, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 1984.
- [42] Z.-L. Zhang, S. Nakagawa, A. Kato, Y.-M. Jia, X.-G. Hu, C.-Y. Yu, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 7713.

