

**REAKCJA MITSUNOBU
– MECHANIZM I ZASTOSOWANIE**

**MITSUNOBU REACTION
– MECHANISM AND APPLICATION**

**Joanna D. Kitkowska*, Żaneta A. Tabaczyńska,
Marcin Dramiński**

*Katedra i Zakład Chemii Ogólnej, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
ul. Dębowa 3, 85-626 Bydgoszcz
e-mail: j.kitkowska@cm.umk.pl

Abstract

Wprowadzenie

1. Mechanizm reakcji Mitsunobu
2. Zastosowanie reakcji Mitsunobu
 - 2.1. Tworzenie wiązań węgiel–tlen
 - 2.1.1. Synteza pochodnych estrowych
 - 2.1.2. Otrzymywanie laktonów
 - 2.1.3. Synteza eterów
 - 2.2. Tworzenie wiązania węgiel–azot
 - 2.2.1. Synteza amin
 - 2.2.2. Synteza azydków
 - 2.2.3. Tworzenie wiązania *N*-glikozydowego
 - 2.3. Tworzenie wiązania węgiel–siarka
 - 2.4. Synteza pochodnych halogenowych
 - 2.5. Tworzenie wiązania węgiel–węgiel

Piśmiennictwo cytowane



Dr inż. Joanna Kitkowska w roku 2002 ukończyła studia na Wydziale Technologii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego w Bydgoszczy. W tym samym roku rozpoczęła studia doktoranckie w Collegium Medicum w Bydgoszczy. Jej praca doktorska dotyczyła nienukleozydowych pochodnych pirymidynowych. W roku 2007 obroniła pracę doktorską i otrzymała tytuł doktora. Aktualnie pracuje w Katedrze i Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Jej zainteresowania skupiają się głównie na syntezie organicznej pochodnych pirymidynowych, jako potencjalnych inhibitorów kinazy tymidynowej.



Dr Żaneta Tabaczyńska – absolwentka analityki medycznej na Akademii Medycznej w Bydgoszczy i studiów doktoranckich w Katedrze Chemii Ogólnej Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu. W 2009 roku obroniła pracę doktorską, której tematem były reakcje fotochemiczne pochodnych zasad pirymidynowych, co znajduje się w jej kręgu zainteresowań do dziś.



Prof. dr hab. Marcin Dramiński – kieruje pracą w Zakładzie Chemii Ogólnej Collegium Medicum. Interesuje się chemią i stereochemią syntez związanych z analogami nukleozydów pirymidynowych oraz zajmuje się dydaktyką przedkliniczną dla studentów medycyny i kierunków pokrewnych.

ABSTRACT

The Mitsunobu reaction has been known since 1967, but the research on its modifications as well as on the introduction of new reagents, productivity, improvement and methods of post-reaction mixture separation is still being conducted. The original reaction was used to obtain esters by condensation of carboxylic acids and alcohols using triphenylphosphine and DEAD mixture. This reaction allows formation of not only carbon-oxygen bond, but also carbon-carbon, carbon-nitrogen, and carbon-sulphur to be synthesized. The Mitsunobu reaction is widely applied in organic synthesis as a way of inversion of configuration of secondary alcohols or of aryl ethers synthesis. Numerous studies bring the accounts of using this reaction for the synthesis of steroids, carbohydrates, nucleosides, as well as alkaloids and other heterocyclic compounds containing nitrogen. The popularity of this reaction lies in its stereoselectivity and compatibility with a wide range of functional groups as well as in its moderate requirements considering reaction conditions. However, an isolation of a desirable product from the used up or surplus reagents still causes a lot of difficulties.

Keywords: Mitsunobu reaction, condensation, configuration inversion, stereoselectivity

Słowa kluczowe: reakcja Mitsunobu, kondensacja, inwersja konfiguracji, stereoselektywność

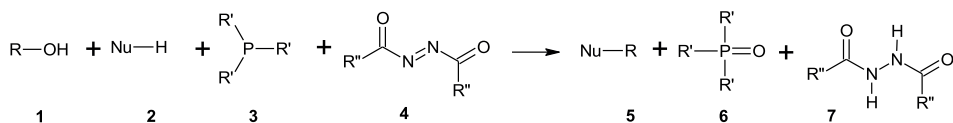
WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ADDP	- 1,1'-(azodikarbonylo)dipiperydyna
AZT	- azydotymidyna, zydowudyna
CMMP	- fosforan cyjanometylenotrimetylu
DBAD	- azodikarboksylan di- <i>tert</i> -butylu
DCC	- 1,3-dicykloheksylokarbodiimid
DEAD	- azodikarboksylan dietylu
DHTD	- 4,7-dimetylo-3,5,7-heksahydro-1,2,4,7-tetrazocyno-3,8-dion
DIAD	- azodikarboksylan diizopropylu
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	- dimetyloformamid
DNAD	- azodikarboksylan bis-(5-norboranen-2-ylometylu)
DPPA	- azydek estru difenylowego kwasu fosforowego
dUTP _{paza}	- deoksyurydyno 5'-trifosforan nukleotydohydrolazy
FDEAD	- fluorowany azodikarboksylan dietylu
HCMV	- wirus cytomegalii (ang. <i>human cytomegalovirus</i>)
HCV	- wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	- wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HMPA	- triamid heksametylofosforu
HSV	- wirus opryszczki typu 1
PPh ₃	- trifenylofosfina
TBDMS	- grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TBDPS	- grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TCEAD	- azodikarboksylan bis-(2,2,2-trichloroetylu)
THF	- tetrahydrofuran
TK HSV 1	- kinaza wirusa opryszczki typu 1
TMAD	- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloazodikarboksyamid
TsOH	- kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy

WPROWADZENIE

W 1967 Oyo Mitsunobu przedstawił nową metodę otrzymywania estru w wyniku kondensacji kwasu karboksylowego i alkoholu, przy wykorzystaniu mieszaniny trifenylfosfiny i azodikarboksylanu dietylu (DEAD) [1]. Zaobserwował, że w wyniku dehydratacji, mieszanina fosfiny i DEAD tworzy w roztworze *in situ* reaktywny produkt pośredni - betainę, która jest zdolna do deprotonowania kwasowego pronukleofila, jak również do aktywacji alkoholowego elektrofila (Schemat 1). Odnotował także, że gdy substratami były alkohole drugorzędowe, reakcja estryfikacji prowadziła do inwersji konfiguracji takiego alkoholu. Metoda ta szybko znalazła szerokie zastosowanie w syntezie organicznej, a użycie tej betainy znane jest obecnie jako „reakcja Mitsunobu” [2–4]. Do dziś reakcja ta doczekała się wielu modyfikacji, głównie w zakresie używanych reagentów [4–14] i stosowanych katalizatorów [15].

W oryginalnej reakcji Mitsunobu alkohol reaguje z kwasowym reagentem HX w obecności azodikarboksylanu dialkilu (4) lub azodikarboksamidu (Schemat 1) i triarylowej lub trialkilowej fosfiny (3) (powszechnie trifenyl- lub tributylfosfiny, R¹ = Ph lub Bu). Oprócz produktu 5, który zawiera nowo utworzone wiązanie C–O, C–N, C–S, C–X lub C–C, tworzą się także: tlenek fosfiny (6) i ester lub amid kwasu hydrazynodikarboksylowego (7) [5].



Schemat 1. Reakcja Mitsunobu. 4 R¹ = EtO (DEAD); *i*PrO (DIAD); *t*BuO (DBAD); 5-norbornen-2-ylometyloksy (DNAD); CF₃(CF₂)₇(CH₂)₂O (FDEAD); Me₂N (TMAD); C(CH₂)₃N (ADDP) [5]

Scheme 1. Mitsunobu reaction. 4 R¹ = EtO (DEAD); *i*PrO (DIAD); *t*BuO (DBAD); 5-norbornen-2-ylometyloxy (DNAD); CF₃(CF₂)₇(CH₂)₂O (FDEAD); Me₂N (TMAD); C(CH₂)₃N (ADDP) [5]

Reakcja ta zachodzi generalnie w łagodnych, neutralnych warunkach, z tego względu układ ten może być wykorzystany w syntezie i transformacji różnych klas naturalnych produktów [3]. Reakcja Mitsunobu jest szeroko stosowana w syntezie organicznej celem inwersji konfiguracji alkoholi drugorzędowych lub w syntezie arylowych eterów. Wiele opracowań przedstawia również jej zastosowanie w syntezie steroidów, węglowodanów i nukleozydów, alkaloidów i wielu układów heterocyklicznych zawierających azot [3, 14, 16]. Reakcja zawdzięcza swoją popularność przede wszystkim stereoselektywności i kompatybilności z szerokim zakresem grup funkcyjnych oraz temu, że przebiega ona w umiarkowanych warunkach. Jednakże wyodrębnienie pożądanego produktu ze zużytych i nadmiarowych reagentów nadal przysparza wiele trudności [5].

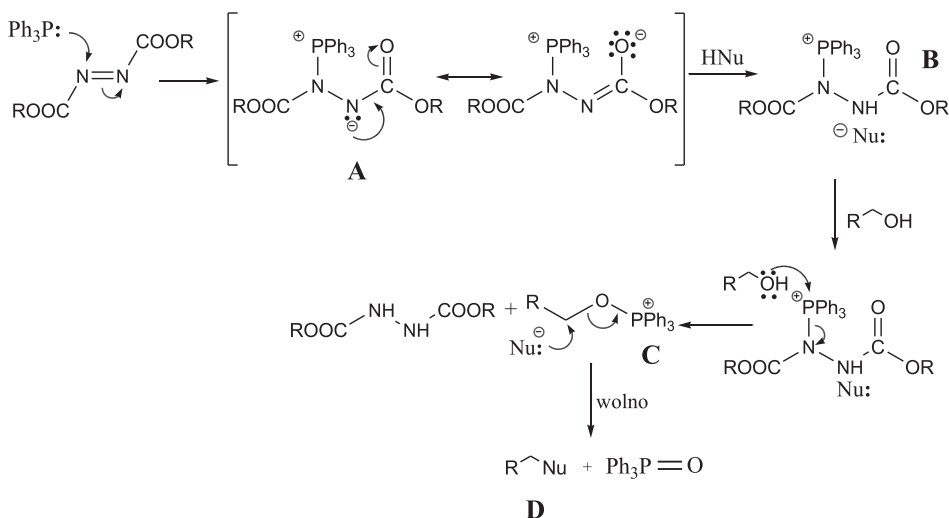
1. MECHANIZM REAKCJI MITSUNOBU

Bezpośrednia reakcja między czynnikiem nukleofilowym a alkoholem jest niemożliwa, ponieważ grupa $-OH$ jest bardzo złą grupą opuszczającą. W reakcji Mitsunobu grupę hydroksylową alkoholu aktywuje się, przekształcając ją w sól alkoksyfosfoniową pod wpływem trifenylfosfiny i azodikarboksylationu dietylu (DEAD) lub diizopropylu (DIAD) [17].

Mechanizm reakcji Mitsunobu był tematem wielu opracowań, głównie skupiających się nad identycznością produktów pośrednich i pełnionej przez nie roli [3, 12, 18–22]. Ustalono, że kluczowym pośrednim etapem tej reakcji jest tworzenie soli alkoksyfosfoniowej [16].

Reakcję Mitsunobu można prowadzić w kilku wariantach. Najczęściej stosowany polega na dodaniu odczynnika pronukleofilowego na samym początku do mieszaniny pozostałych substratów [17]. Taka reakcja (Schemat 2) przebiega w kilku etapach:

- addycja trifenylfosfiny do azodikarboksylationu dialkilu dająca czwartorzędową sól fosfoniową o strukturze betajny (**A**);
- transfer protonu z cząsteczki kwasu ($Nu-H$) do centrum anionowego betajny (**A**) generujący jego anion;
- tworzenie soli alkoksyfosfoniowej (**C**) w reakcji alkoholu z kationem soli (**B**) (reakcja przebiega wolno-wymiana ligandów na atomie fosforu);
- dealkilacja soli **C** przez anion nukleofilowy z utworzeniem tlenku trifenylfosfiny oraz produktu podstawienia [3, 17].

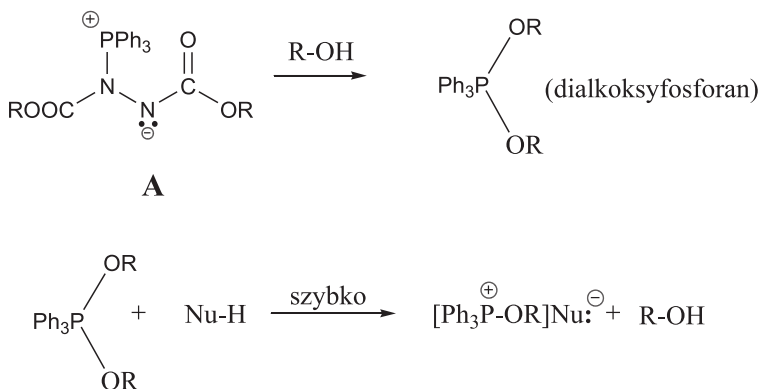


Schemat 2. Mechanizm reakcji Mitsunobu [17, 23]

Scheme 2. Mitsunobu reaction mechanism [17, 23]

Siłą napędową tej reakcji jest układ redoks, a dokładniej utworzenie wiązania P=O o wysokiej energii ($E_{\text{p=O}} \sim 120\text{--}150$ kcal/mol). W układzie tym trifenylfosfina jest utleniana do tlenku trifenylfosfiny a azodikarboksylan dietylu jest redukowany do hydrazynodikarboksylanu dietylu [3, 17].

Inną wersją mechanizmu Mitsunobu jest wariant Zbirala (Schemat 3), gdzie kwasowy komponent (Nu-H) dodaje się na końcu, czyli do utworzonego wcześniej dialkoksyfosforanu. Reakcja ta przebiega szybko, a uwolniona cząsteczka alkoholu (R-OH) reaguje według wspomnianego już wcześniej mechanizmu [17].



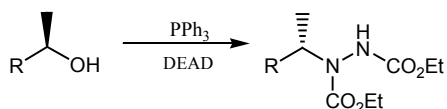
Schemat 3. Mechanizm reakcji Mitsunobu – wariant Zbirala [17]

Scheme 3. Mitsunobu reaction mechanism – Zbiral's wariant [17]

Reakcja Mitsunobu, jak już wspomniano, zachodzi w umiarkowanych, neutralnych warunkach (w temperaturze pokojowej lub poniżej) w bezwodnych i aprotycznych rozpuszczalnikach takich jak eter i tetrahydrofuran (stosuje się również chlorek metylenu, toluen, octan etylu, acetonitryl i DMF) z użyciem 1–1,5 molowej ilości zarówno trifenylfosfiny jak i azodikarboksylanu dialkilu. Zależnie od struktury reagentów czas reakcji waha się od 30 minut do 12 godzin. Jego przedłużanie w temperaturze pokojowej nie wpływa znacznie na podwyższenie wydajności oczekiwanych produktów [3].

Reakcja Mitsunobu zachodzi dla różnych grup funkcyjnych z tym, że wartość pK_a czynnika pronukleofilowego musi być niższa niż pK_a powstającej betainy (~ 13). Jeśli alkohol o niskiej reaktywności jest tylko nieznacznie rozpuszczalny w użytym rozpuszczalniku, roztwór azodikarboksylanu dietylu (lub DEAD i kwasowy komponent) jest dodawany przez okres 1–1,5 h, aby znieść niepożądaną reakcję uboczną, jaką w tym przypadku jest kondensacja kwasowego komponentu. Również użycie triamidu heksametylofosforowego jako rozpuszczalnika może w niektórych przypadkach prowadzić do wzrostu wydajności produktu [3].

W przypadku, gdy w mieszaninie reakcyjnej nie ma pronukleofila lub, gdy beta-ina nie jest zdolna do wychwycenia protonu prekursora nukleofilowego ($\text{pK}_a > 13$), część hydrazyny reaguje z alkoholowym substratem, jak pokazano na Schemacie 4 [4].



Schemat 4. Reakcja alkoholu z Ph_3P i DEAD, gdy $\text{pK}_a > 13$ [4]

Scheme 4. Reaction of alcohol with Ph_3P i DEAD, when $\text{pK}_a > 13$ [4]

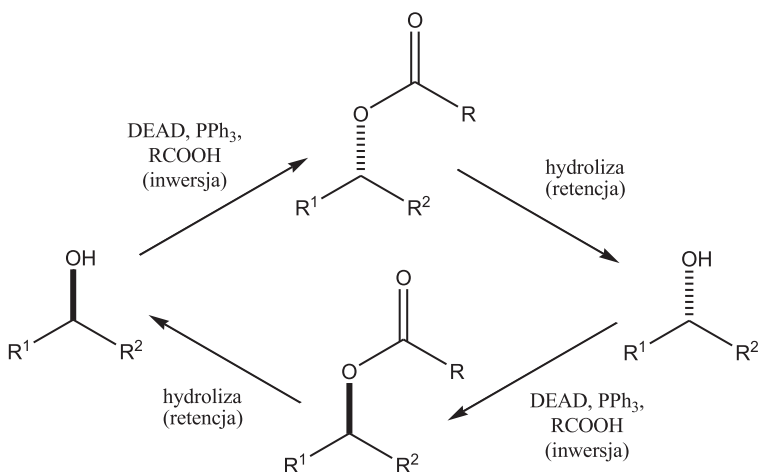
2. ZASTOSOWANIE REAKCJI MITSUNOBU

Reakcję Mitsunobu charakteryzuje duża uniwersalność w zakresie wyboru odczynnika pronukleofilowego i w konsekwencji produktu reakcji. Najpowszechniej stosowane przekształcenia realizowane za pomocą reakcji Mitsunobu zestawiono poniżej.

2.1. TWORZENIE WIĄZAŃ WĘGIEL-TLEN

2.1.1. Synteza pochodnych estrowych

Jednym z najczęstszych zastosowań reakcji Mitsunobu jest wykorzystanie jej w epimeryzacji optycznie czynnych estrów drugorzędowych alkoholi. Reakcja ta zachodzi przez konwersję alkoholu drugorzędowego w ester, a następnie przez hydrolizę estru (Schemat 5).



Schemat 5. Konwersja alkoholu drugorzędowego [23]

Scheme 5. Conversion of secondary alcohol [23]

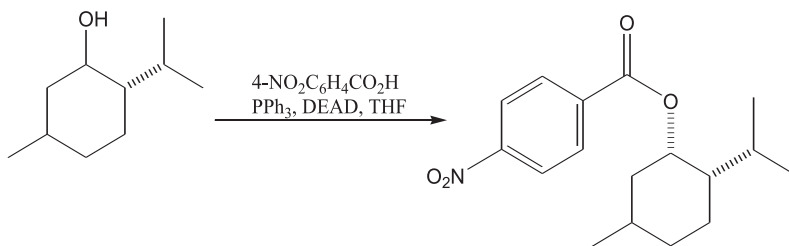
W procedurze tej optycznie czynny alkohol reaguje z kwasem karboksylowym w obecności tryfenylofosfiny i DEAD w temperaturze pokojowej. Ważną rolę odgrywa tu natura anionów otrzymywanych z kwasowych komponentów i struktura alkoholi. Estry otrzymywane są z wydajnością 34–90% (Tab. 1) [3].

Tabela 1. Estryfikacja alkoholi [3]
Table 1. Alcohol esteryfication [3]

H-X + R-OH + DEAD + PPh ₃ → R-X + (C ₂ H ₅ O-CO-NH) ₂ + Ph ₃ P=O		
H-X	R-OH	Wydajność [%]
H-OOC-C ₄ H _{9,n}	H ₂ C=CH-CH ₂ -OH	35
H-OOC-C ₄ H _{9,n}	C ₂ H ₅ -OH	34
H-OOC-C ₄ H _{9,n}	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -OH	43
H-OOC-C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CH ₂ -OH	85
H-OOC-C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ -OH	85
H-OOC-C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -OH	90
H-OOC-C ₆ H ₅	(S)-(+)-C ₆ H ₁₃ -CH(CH ₃)-OH	20
H-OOC-C ₆ H ₅	H ₂ C=CH-CHD-OH	92

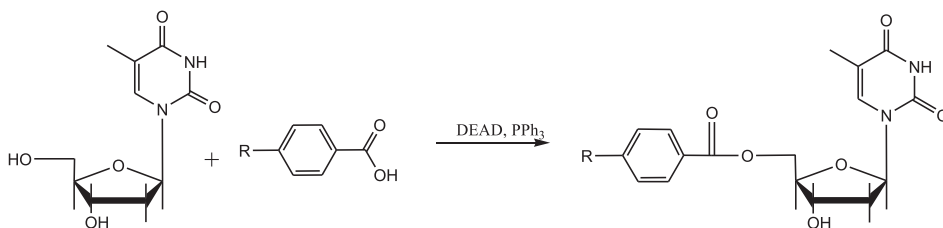
Najczęściej stosowanymi kwasami w tej reakcji są kwas octowy i benzoesowy, chociaż dają one niską wydajność z osłoniętymi alkoholami drugorzędowymi. Używane są także: kwas mrówkowy lub monochlorooctowy. W większości przypadków moc kwasu nie jest czynnikiem determinującym przebieg reakcji, ale dla przestrzennie osłoniętych alkoholi preferowane są mocne kwasy (z niską wartością pK_a). Kiedy alkohol jest przestrzennie rozbudowany, wyższa kwasowość pronukleofila podnosi wydajność inwertowanych produktów. Jeżeli ester nie jest docelowym produktem syntezy, wymagana jest jego hydroliza. W przypadku związków wrażliwych na działanie kwasów lub zasad, jako odczynnik nukleofilowy reakcji Mitsunobu, można stosować kwas 2-karboksypirydynowy, którego estry hydrolizowane są w tych warunkach z wysoką wydajnością [13, 21].

Dodge i współpracownicy w reakcji Mitsunobu z osłoniętymi alkoholami drugorzędowymi zastosowali kwas 4-nitrobenzoesowy (zamiast benzoesowego lub octowego). W wyniku tej procedury zwiększyła się znacząco wydajność inwertowanych produktów (dla mentolu wyniosła 65–75% – Schemat 6) [24].



Schemat 6. Wykorzystanie kwasu 4-nitrobenzoesowego w inwersji przestrzennie osłoniętych alkoholi [24]
Scheme 6. The use of 4-nitrobenzoic acid in inversion of secondary alcohols [24]

Rekcja Mitsunobu znalazła również zastosowanie w estryfikacji nukleozydów [25, 26]. Reakcji poddawano tymidynę [25] oraz urydynę i adenozyne [26]. W pierwszym przypadku przeprowadzano acylowanie grupy hydroksylowej przy atomie węgla 5', otrzymując 5'-*O*-benzoilotymidynę z wydajnością 55%, produktem ubocznym była 3',5'-di-*O*-benzoilotymidyna. Natomiast w reakcji tymidyny z kwasem benzoesowym w warunkach Mitsunobu otrzymano 5'-*O*-benzoilotymidynę z wydajnością 78%. Także w tym przypadku produktem ubocznym była 3',5'-di-*O*-benzoilotymidyna (Schemat 7) [25]. W reakcji tej używano triamidu heksametylofosforowego jako rozpuszczalnika (HMPA), który poprawiał wydajność reakcji i redukował powstawanie produktu ubocznego. W podobnych warunkach uzyskano także 5'-*O*-*p*-nitrobenzoilo- i 5'-*p*-metoksybenzoilowe pochodne z dużą wydajnością [25].



Schemat 7. Acylowanie grupy 5'-hydroksylowej tymidyny[25]

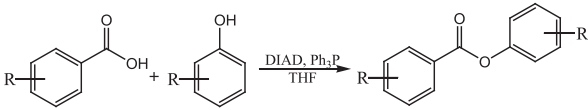
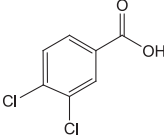
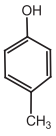
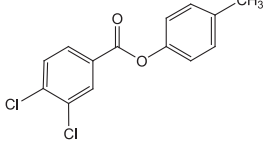
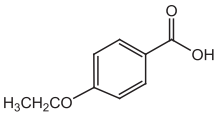
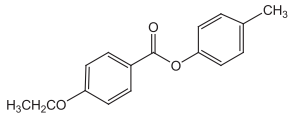
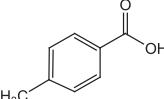

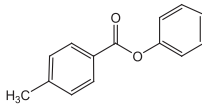
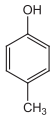
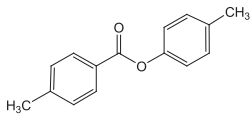
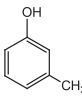
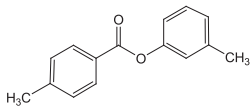
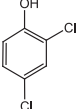
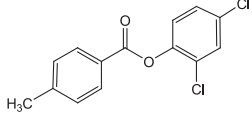
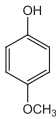
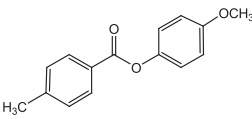
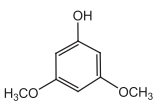
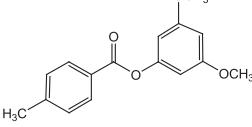
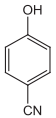
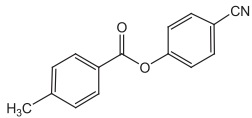
Scheme 7. Acylation of 5'-hydroxyl group of thymidine [25]

Reakcję Mitsunobu stosowano również w celu połączenia kwasów benzoesowych z fenolami [26]. W wyniku przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, że najskuteczniejszym rozpuszczalnikiem w tej reakcji jest THF, a optymalną temperaturą 65°C. Otrzymano w ten sposób wiele ciekawych estrów, które przedstawiono w Tabeli 2. Warto zaznaczyć, że wspomniana metoda estryfikacji okazała się skuteczniejsza, niż powszechnie stosowana reakcja – z użyciem 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP) w obecności 1,3-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) [26].

Tabela 2. Otrzymywanie estrów fenylowych w reakcji Mitsunobu [26]

Table 2. Preparation of phenyl ester in Mitsunobu reaction [26]

Kwas benzoesowy	Fenol	Produkt	Wydajność [%]
			92

			
Kwas benzoesowy	Fenol	Produkt	Wydajność [%]
			71
			82
			89
			99
			74
			45
			79
			81
			69

Reakcji z azodiakarboksylianem dietylu i trifenylofosfiną ulegają także diole. W reakcji tej alkohole posiadające dwie grupy hydroksylowe o różnej rzędowości tworzą estry tylko z pierwszorzędową grupą hydroksylową. W tych warunkach reagują także diole posiadające dwie pierwszorzędowe lub dwie drugorzędowe grupy, dając w efekcie monoestry (Tab. 3) [3].

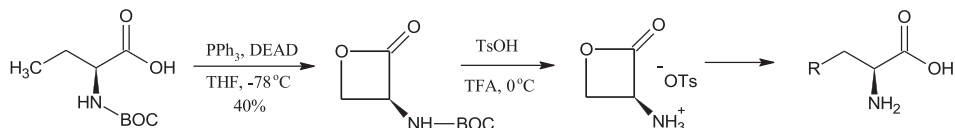
Tabela 3. Estryfikacja dioli [3]
Table 3. Esterification of diols [3]

$\begin{array}{ccc} \text{R}^1 & & \text{R}^2 \\ & \diagdown & / \\ & \text{CH} & - (\text{CH}_2)_n - & \text{CH} \\ & / & & \backslash \\ \text{X}^1\text{O} & & & \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{DEAD, PPh}_3} \begin{array}{ccc} \text{R}^1 & & \text{R}^2 \\ & \diagdown & / \\ & \text{CH} & - (\text{CH}_2)_n - & \text{CH} \\ & / & & \backslash \\ \text{X}^2\text{O} & & & \text{O}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$					
n	R ¹	R ²	X ¹	X ²	Wydajność [%]
1	H	H	H	H/COC ₆ H ₅	65/12
2	H	H	H	H/COC ₆ H ₅	66/15
1	CH ₃	H	H	H/COC ₆ H ₅	70/7
1	CH ₃	H	COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	63
0	ClCH ₂	H	H	H/COC ₆ H ₅	47/7
0	ClCH ₂	H	COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	81
0	C ₆ H ₅	H	H	H/COC ₆ H ₅	47/5
0	CH ₃	CH ₃	H	H	8
1	CH ₃	CH ₃	H	H/COC ₆ H ₅	57/20
2	CH ₃	CH ₃	COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	75
0	-(CH ₂) ₄ -	(<i>cis</i>)	H	H (<i>trans</i>)	22
0	-(CH ₂) ₄ -	(<i>trans</i>)	COC ₆ H ₅	COC ₆ H ₅ (<i>cis</i>)	60

2.1.2. Otrzymywanie laktonów

Protokół Mitsunobu został rozszerzony również o warianty wewnątrzcząsteczkowe, dostarczające dogodną drogę syntezy laktonów zarówno o małych, jak i bardzo dużych pierścieniach [4, 14, 17, 23].

Vederas i współpracownicy wykazali, że właściwie zabezpieczona L-seryna może być przekształcona w (S)-3-amino-2-oksetanon w dwóch etapach, dając cenny prekursor strukturalnie różnorodnych aminokwasów (Schemat 8) [4].



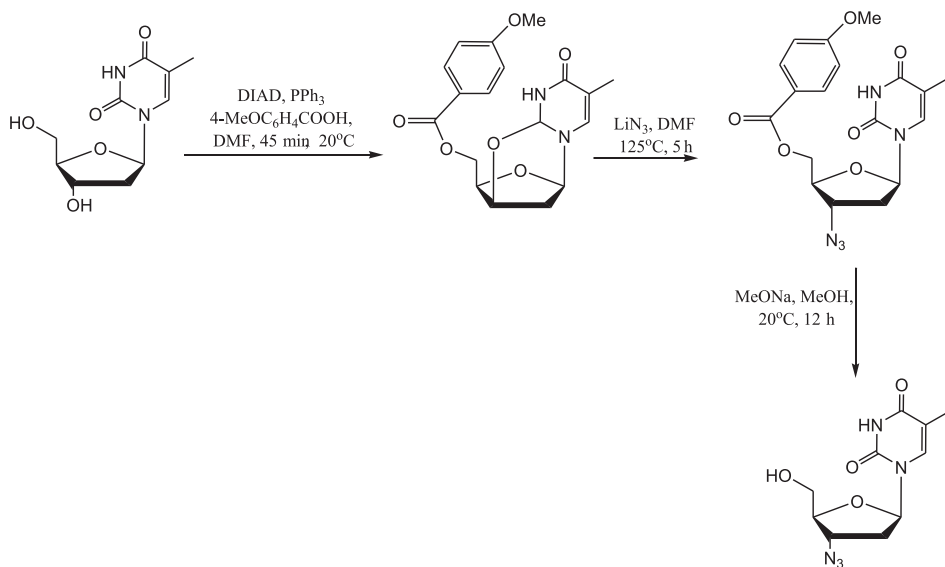
Schemat 8. Przekształcenie zabezpieczonej L-seryny w odpowiedni aminokwas [4]

Scheme 8. Transformation of protected L-serine into the corresponding amino acid [4]

2.1.3. Synteza eterów

Zdolność do tworzenia wiązania estrowego w warunkach Mitsunobu sugeruje, że może być tworzony także inny rodzaj wiązania C–O. Tworzenie alifatycznych eterów jest niestety utrudnione, ponieważ produkt pośredni – betaina nie jest wystarczająco zasadowa, by skutecznie deprotonować słabo kwasową grupę hydroksylową. Możliwe jest natomiast tworzenie eterów cyklicznych dzięki wewnątrzcząsteczkowej kondensacji [13].

Także w przypadku deoksynukleozydów możliwe są takie wewnątrzcząsteczkowe przemiany. W reakcji Mitsunobu tymidyna przekształcana jest w cykliczną pochodną, która dalej służy do syntezy AZT (Schemat 9) [23]. Reakcję otrzymywania z adenozyiny i guanozyiny odpowiedniego N³,5'-cyklicznego nukleozydu jako głównego produktu aryłacji grupy 5'-hydroksylowej, opisał także Juni Kiura [27, 28].



Schemat 9. Otrzymywanie AZT [23]

Scheme 9. Synthesis of AZT [23]

Bittner i Manhas opublikowali natomiast wykorzystanie azodiakarbonylu dietylu i tryfenylofosfiny w syntezie eterów alkilowo-arylowych z fenoli i alkoholi. Przykłady podano w Tabeli 4 [3]. Tworzenie takich eterów zachodzi dobrze dzięki wyższej kwasowości protonu w fenolu. Podobną syntezę wykorzystującą *N*-zabezpieczone aminoalkohole z tryfenylofosfiną związaną z nośniku polimerowym, opisał Lizarzaburu (Tab. 5) [21].

Tabela 4. Alkilowanie fenoli [3]

Table 4. Alkylation of phenols [3]

X	R	Wydajność [%]
H	CH ₃	98
H	C ₂ H ₅	90
4-HO	CH ₃	92
3-HO	CH ₃	89
4-H ₃ CO	CH ₃	98
4-Cl	CH ₃	91
4-Br	C ₂ H ₅	90
4-O ₂ N	CH ₃	88
4-O ₂ N	t-C ₄ H ₉	52

Tabela 5. Synteza eterów arylowych z aminoalkoholi przy użyciu polimerowej trifenylofosfiny. Metoda A: trifenylofosfina związana z polistyrenem + DEAD + roztwór *N*-Boc-aminoalkoholu i fenolu. Metoda B różni się tylko dodaniem trietyloaminy do mieszaniny aminoalkoholu i fenolu [29]Table 5. Synthesis of aryl ethers from amino alcohol with the use of polymer triphenylphosphine. Method A: triphenylphosphine on polystyrene + DEAD + *N*-Boc-amino alcohol and phenol solution. Method B differs in triethylamine adding to amino alcohol and phenol solution [29]

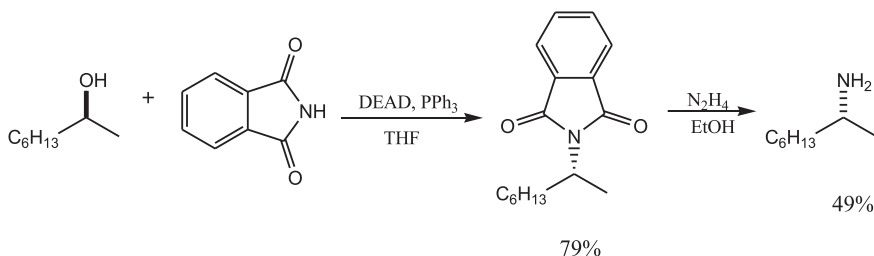
Aminoalkohol	Fenol	Metoda	Konwersja %
1	5	A	72
1	6	A	64
2	5	A	68
2	6	A	98
3	5	B	61
3	6	B	75
4	5	B	75
4	6	B	99

2.2. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL-AZOT

Synteza wiązania węgiel-tlen nie jest jedynym zastosowaniem reakcji Mitsunobu. Na uwagę zasługuje także tworzenie wiązania węgiel-azot, szczególnie w syntezie pochodnych nukleozydów, azydków, amin czy imidów.

2.2.1. Synteza amin

Już w 1972, Mitsunobu opublikował, metodę syntezy amin z alkoholi przez ftalimid i następującą potem redukcję z hydrazyną (Schemat 10) [30]. Zastosowanie ftalimidu znalazło później szerokie zastosowanie w chemii Mitsunobu.



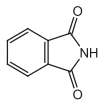


Schemat 10. Synteza amin z ftalimidem jako substratem w warunkach Mitsunobu [30]

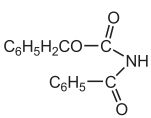
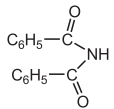
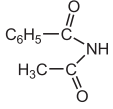
Scheme 10. Synthesis of amines from phthalimide under Mitsunobu conditions [30]

Cykliczne i acykliczne imidy są odpowiednio kwasowymi reagentami, dzięki czemu reakcja alkilowania z układem azodikarboksylan dietylu/trifenylfosfina zachodzi z dobrą wydajnością (Tab. 6).

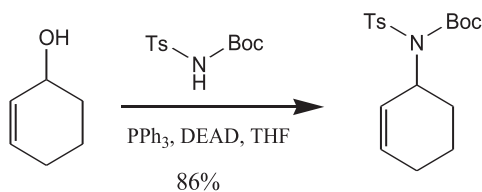
Tabela 6. Otrzymywanie *N*-alkilimidów [3]

Table 6. Synthesis of *N*-alkylimide [3]

Imid	Alkohol	Wydajność [%]
	C_2H_5-OH	91
	$n-C_3H_7-OH$	83
	$n-C_4H_9OH$	81
	$(\pm) C_2H_5-CH(CH_3)-OH$	75
	$i-C_3H_7-OH$	83
	$n-C_4H_9OH$	76
	$n-C_3H_7-OH$	66
	$i-C_3H_7-OH$	73

Imid	Alkohol	Wydajność [%]
	<i>n</i> -C ₃ H ₇ -OH	66
	<i>n</i> -C ₄ H ₉ OH	68
	C ₆ H ₅ CH ₂ -OH	35
	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -OH	85
	(±) C ₂ H ₅ -CH(CH ₃)-OH	82
	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -OH	74
	<i>i</i> -C ₃ H ₇ -OH	90

W 1989 Weinreb i współpracownicy wykazali, że zabezpieczone sulfonamidy mogą również ulegać reakcji Mitsunobu, dostarczając różnorodnych amin trzeciorzędowych (Schemat 11) [4].

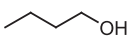

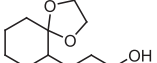
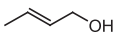
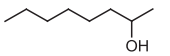
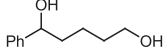


Schemat 11. Reakcja sulfonoamidów według procedury Mitsunobu [4]

Scheme 11. Reaction of sulphonamide according to Mitsunobu procedure [4]

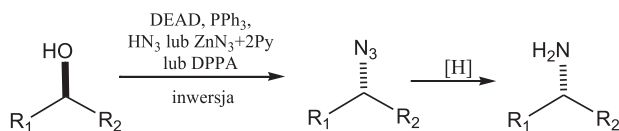
Tetsuto Tsunoda wykazał natomiast, że *p*-toluenosulfonamid, znany z tworzenia fosfino imidów, może być alkilowany w obecności cyjanometylenotributylofosforanu (CMMP) dając z doskonałą wydajnością *N*-podstawiony sulfonamid. Reakcja ta może być zastosowana do syntezy symetrycznych i niesymetrycznych *N,N*-dwupodstawionych amidów. Kiedy połączono tą reakcję z desulfuryzacją, otrzymano nową dogodną metodę tworzenia amin pierwszo- i drugorzędowych, (Tab. 7) [31].

Tabela 7. Reakcja *p*-toluenosulfonamidu z alkoholami w obecności CMMP [31]
 Table 7. Reaction of *p*-toluenesulphonamide with alcohols in the presence of CMMP [31]

$\text{TsN}=\text{PPh}_3 \xleftarrow{(\text{EtOOCN})_2-\text{PPh}_3} \text{ROH} + \text{TsNH}_2 \xrightarrow{\text{NCHC}=\text{PBU}_3} \text{TsNHR} + \text{TsNR}_2$							
R-OH	Temp. (°C)	Wydajność (%)		R-OH	Temp. (°C)	Wydajność (%)	
		1	2			1	2
	temp. pok.	93	0		temp. pok.	70	22
	temp. pok.	88	0		temp. pok.	78	12
	80	89	0		100	0	46

2.2.2. Synteza azydków

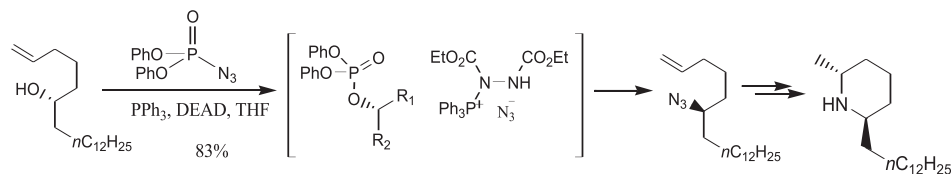
Inną drogą przeprowadzenia bezpośredniego aminowania alkoholu w reakcji Mitsunobu, jest wykorzystanie właściwości azydku. Aminy otrzymywane są wówczas przez redukcję Staudingera odpowiednich azydków. Azydki otrzymywane są z doskonałą wydajnością w warunkach reakcji Mitsunobu, głównie w reakcji z kwasem azotowodorowym (HN_3) [13]. Najczęściej wykorzystywanymi w tej przemianie nukleofilami są oprócz wspomnianego kwasu, azydek cynku w kompleksie z pirydyną lub azydek estru difenylowego kwasu fosforowego (DPPA) (Schemat 12) [23].



Schemat 12. Synteza azydków [23]

Scheme 12. Synthesis of azides [23]

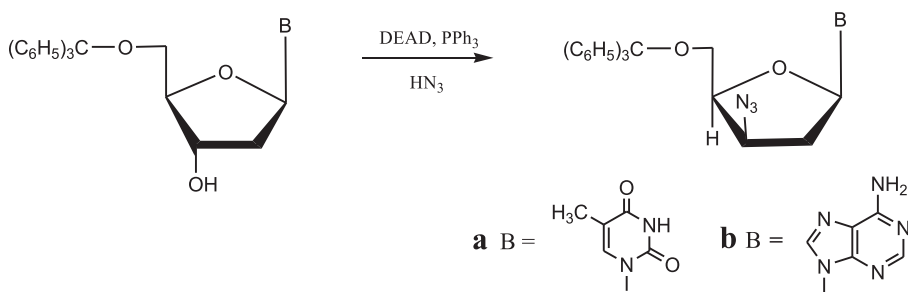
Taber i Decker, zaprezentowali reakcję alkoholu z azydkiem, zachodzącą z dobrą wydajnością w obecności difenylfosorylu (DPPA). Alkohol ulega tu przekształceniu w azydek o przeciwnej konfiguracji (Schemat 13) [4].



Schemat 13. Zastosowanie DPPA w syntezie azydków z inwersją konfiguracji [4]

Scheme 13. Application of DPPA in azides synthesis with inversion of configuration [4]

Grupę azydkową wprowadzić można także w miejsce grupy hydroksylowej cukru w nukleozydach. Loibner i Zbiral opisali, że reakcja kwasu azotowodorowego z nukleozydami przebiega łatwo z inwersją konfiguracji. Na przykład 5'-*O*-trytylo-tymidyna lub 5'-*O*-trytylodeoksyadenozyna reaguje dając związek **a** lub **b** z wydajnością odpowiednio 90% i 65% (Schemat 14) [3].

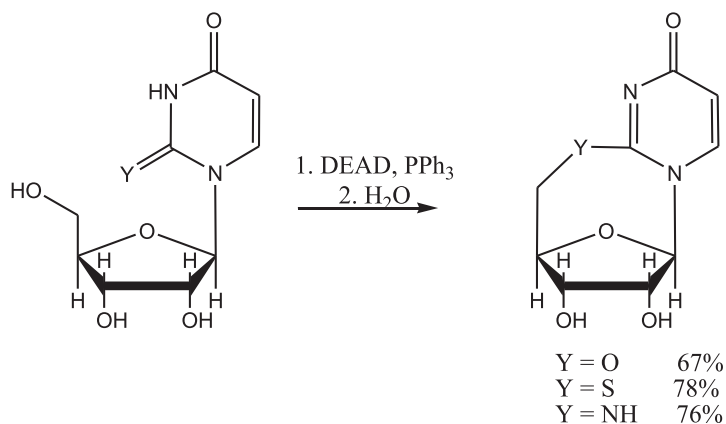


Schemat 14. Reakcja Mitsunobu nukleozydów z kwasem azotowodorowym [3]

Scheme 14. Mitsunobu reaction of nucleosides with hydrazoic acid [3]

Ponieważ grupa azydkowa może być szybko przekształcona w grupę aminową, reakcja ta stanowi dogodną i skuteczną metodę otrzymywania aminonukleozydów i aminocukrów [3].

W reakcji Mitsunobu nukleozydy 2',3'-*O*-alkilidenopirymidynowe mogą być przekształcane w odpowiednie cykliczne nukleozydy, na przykład 2',3'-*O*-alkilideno pochodne *O*², 5'-cyklourydyny, *N*²,5'-cykloizocytydyny, *N*⁴-benzoilo-*O*²,5'-cyklo-cytydyny, i *S*²,5'-cyklo-2-tiourydyny. Shibuya opisywał między innymi dogodną metodę otrzymywania niezabezpieczonych nukleozydów cyklopirymidynowych, w której urydyna, izocytydyna, lub 2-tiourydyna reagowała z DEAD i Ph₃P, a następnie ulegała hydrolizie dając z dobrą wydajnością odpowiednie cykliczne nukleozydy (Schemat 15) [3].

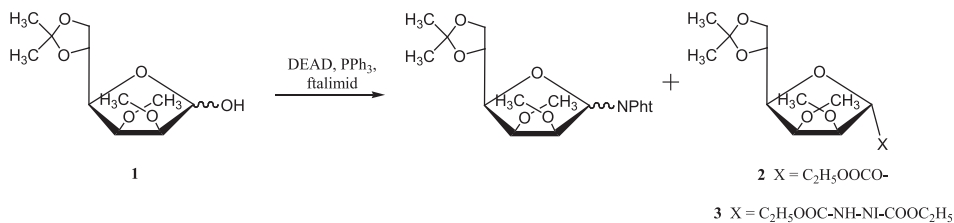


Schemat 15. Synteza cyklicznych nukleozydów w warunkach Mitsunobu [3]

Scheme 15. Synthesis of cyclic nucleosides under Mitsunobu conditions [3]

2.2.3. Tworzenie wiązania *N*-glikozydowego

Począwszy od odkrycia syntezy Mitsunobu obserwowano wiele reakcji, w wyniku których otrzymywano wiązanie *N*-glikozydowe. W 1981 roku Mitsunobu zebrał i opublikował [3] wiele takich syntez. Między innymi reakcją Jurczaka przedstawioną na Schemacie 16, w której otrzymano zarówno α - jak i β -*N*-glikozydy z odpowiednio 5% i 25% wydajnością, wraz z ~2% ilością pochodnych 2 i 3. W podobny sposób otrzymano także kilka *N*-glikozyloftalimidów. Zamiast DEAD można także użyć azodikarboksylationu dibutyli, który zwiększa wydajność produktów (40–80%) [3].

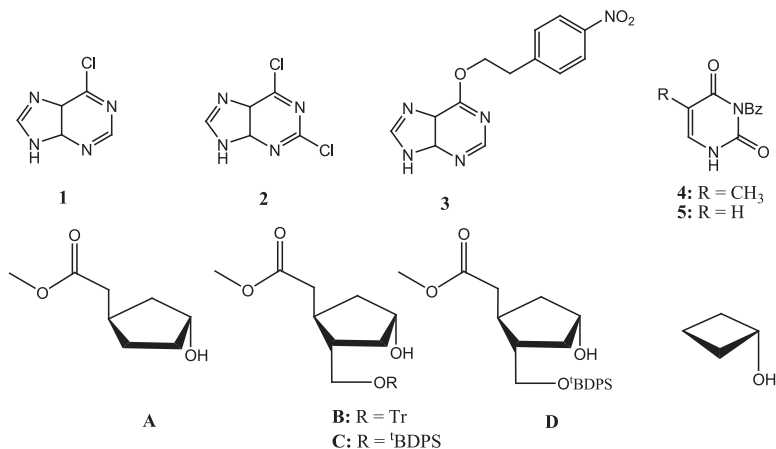
Schemat 16. Synteza α - i β -*N*-glikozydów [3]Scheme 16. Synthesis of α - i β -*N*-glucosides [3]

Natomiast Szarek opisał syntezę purynowych nukleozydów aldoz i ketoz, w której zabezpieczone cukry, posiadające wolną, anomeryczną grupę hydroksylową reagowały z 6-chloropuryną, DEAD i difenylometylofosfiną (Tab. 8) [3].

Tabela 8. Otrzymywanie nukleozydów purynowych. *R*-zasada purynowa [3]
 Table 8. Preparation of purine nucleosides. *R*-purine base [3]

Struktura	Substrat		Produkt	
	Konfiguracja	Konfiguracja	Konfiguracja	Wydajność [%]
	A	β		66
	A	β α		34 37
	A	β α		63 16

Tworzenie nukleozydów i ich analogów używając protokołu Mitsunobu staje się coraz bardziej popularne. Wiele pozycji literaturowych opisuje między innymi otrzymywanie za pośrednictwem tej metody karbocyklicznych analogów nukleozydów [32–36]. Według Jenny [32] powodzenie reakcji Mitsunobu zależy od struktury zasady nukleozydowej działającej w reakcji jako nukleofil oraz od warunków reakcji, natomiast nie zależy w znacznym stopniu od struktury alkoholu. Wydajności i uzyskane związki przedstawione są na Schemacie 17 i Tabeli 9 [32, 33].



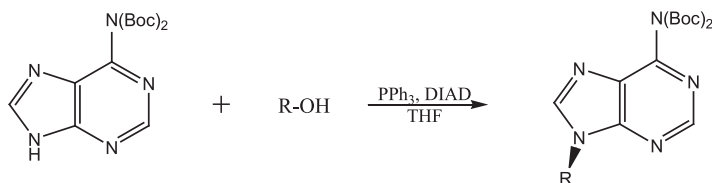
Schemat 17. Synteza nukleozydów karbocyklicznych [32, 33]
 Scheme 17. Synthesis of carbocyclic nucleosides [32, 33]

Tabela 9. Synteza nukleozydów karbocyklicznych [32, 33]
 Table 9. Synthesis of carbocyclic nucleosides [32, 33]

Pierścień karbocykliczny	Pochodna zasady nukleozydowej	Czas reakcji [h]	T [°C]	Wydajność [%]
A	1	18	25	80
A	2	96	-20	81
A	3	18	25	69
A	4	18	-50	52
A	5	18	-50	47
B	3	18	25	71
C	1	18	25	78
D	1	18	25	44
E	3	18	25	53

Metodę syntezy Mitsunobu wykorzystano również do otrzymania innych karbocyklicznych nukleozydów, między innymi karbocyklicznych *L*-2'-deoksynukleozydów, czy *D*- i *L*- karbocyklicznych 4'-fluoro-2',3'-dideoksynukleozydów [34].

Yin i Li opisali metodę Mitsunobu zmodyfikowaną na potrzeby syntezy karbocyklicznych pochodnych adeniny [36]. Adenina jest słabym substratem w reakcji Mitsunobu prowadzącej do nukleozydów karbocyklicznych, jednakże odpowiednio zabezpieczona ulega pomyślnie tej reakcji (Schemat 18). Jest to wynikiem wzrostu rozpuszczalności adeniny i zmniejszenia konkurencyjności nukleofilowej grupy aminowej wolnej adeniny [36].

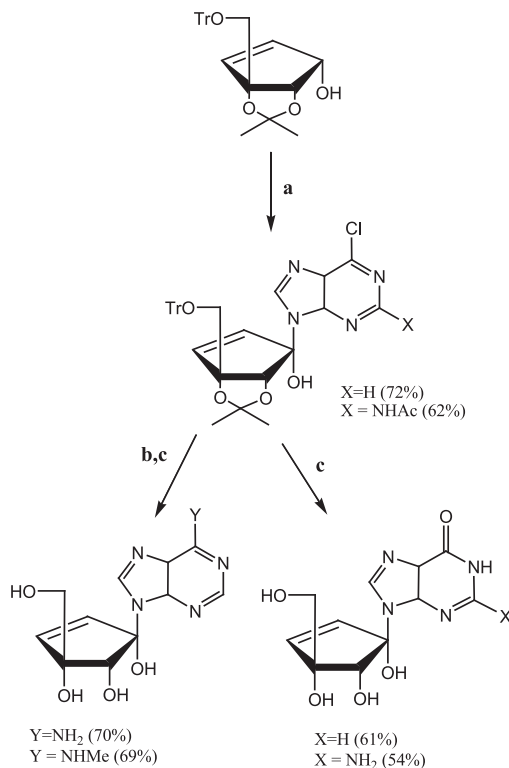


Schemat 18. Reakcja zabezpieczonej adeniny z alkoholem w warunkach Mitsunobu [36]

Scheme 18. Reaction of protected adenine with alcohol under Mitsunobu conditions [36]

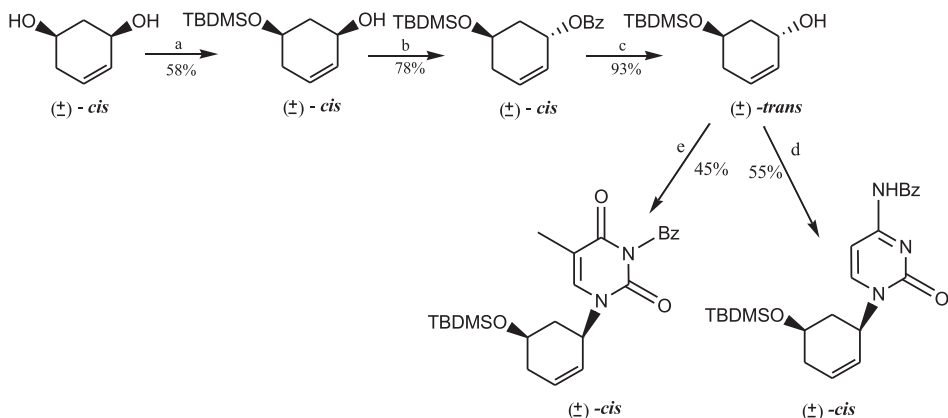
Reakcję Mitsunobu wykorzystano także do otrzymania innych karbocyklicznych nukleozydów, jak na przykład selektywnych agonistów receptora A_3 adenyliny [36]. Reakcję prowadzono z 6-chloropuryną, PPh_3 i DEAD w THF, otrzymując z dobrą wydajnością odpowiednie analogi nukleozydów (Schemat 19) [37].

Barral i współpracownicy opisali, syntezę izomerów *cis*, które były pomyślnie otrzymane przy użyciu dwóch kolejnych reakcji Mitsunobu obejmujących inwersję konfiguracji i kondensację cukier–zasada [29]. W reakcji Mitsunobu otrzymano także (\pm) *cis*-podstawione cykloheksenylo i cykloheksanylo pochodne nukleozydów (Schemat 20) [38].



Schemat 19. Synteza karbocyklicznych analogów nukleozydów. Odczynniki: (a) 6-chloropuryny, Ph_3P , DEAD, THF; (b) NH_3 lub 40% $MeNH_2$, MeOH; (c) 3N HCl, THF [37]

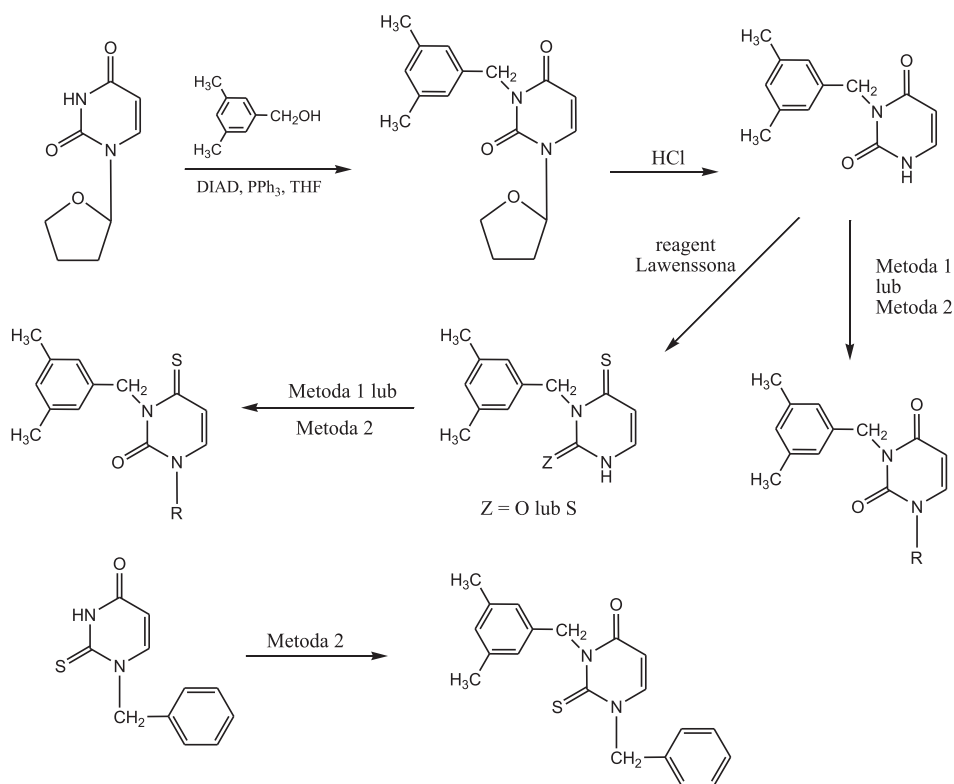
Scheme 19. Synthesis of carbocyclic nucleosides analogues. Reagents: (a) 6-chloropurine, Ph_3P , DEAD, THF; (b) NH_3 or 40% $MeNH_2$, MeOH; (c) 3N HCl, THF [37]



Schemat 20. Reagenty: a) TBDMSCl, imidazol, DMF; b) DEAD, PPh_3 , BzOH, THF; c) $NH_3/MeOH$, NaOH 2N; d) N^4 -benzoylcytosyna, DEAD, PPh_3 , THF; e) N^3 -benzoylotymina, DEAD, PPh_3 , THF [38]

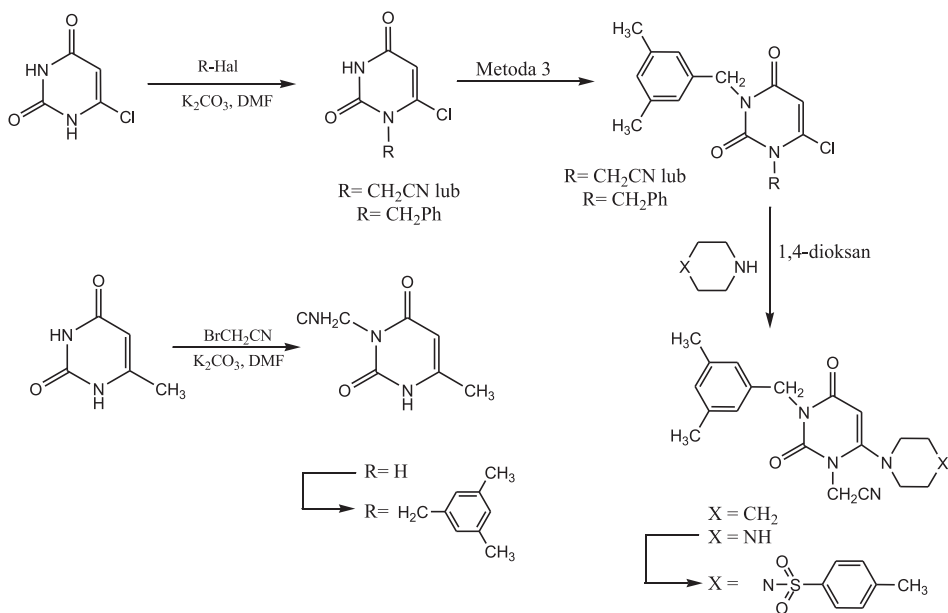
Scheme 20. Reagents: a) TBDMSCl, imidazole, DMF; b) DEAD, PPh_3 , BzOH, THF; c) $NH_3/MeOH$, NaOH 2N; d) N^4 -benzoylcytosine, DEAD, PPh_3 , THF; e) N^3 -benzoylthymine, DEAD, PPh_3 , THF [38]

Synteza wiązania nukleozydowego wykorzystywana była dla wielu celów, między innymi do otrzymywania nukleozydów 1,5-anhydroheksitolowych, pochodnych 5-jodouracylu, 5-etylouracylu, wykazujących wysoką i selektywną aktywność inhibitorową względem kinazy tymidynowej HSV-1 i HSV-2 [39]. Również inne związki, jak seria acyklicznych analogów nukleozydów 5'-O-trytylotymidyny, przedstawione już wcześniej jako skuteczne inhibitory tego enzymu również syntetyzowane były tą metodą [40, 41]. W reakcji Mitsunobu otrzymano także acykliczne pochodne uracylu, które okazały się skutecznymi inhibitorami dUTPazy (deoksyurydno 5'-trifosforan nukleotydohydrolazy) *Plasmodium falciparum* [39]. Procedura Mitsunobu stała się także dogodną metodą syntezy wielu związków wykazujących właściwości przeciwwirusowe, szczególnie poszukiwanych przeciw wirusom HIV-1 i HCMV – pochodnych 3-(3,5-dimetylobenzyl) uracylu, podstawionych w pozycji N-1 pierścienia pirymidynowego (Schemat 21) [42].



Schemat 21. Synteza pochodnych 3-(3,5-dimetylobenzyl)uracylu. Metoda 1: R-Hal, K_2CO_3 , DMF; Metoda 2: R-OH, reagenty Mitsunobu, Metoda 3: $HOCH_2C_6H_3Me_2-3,5$, azobis(*N,N*-dimetyloformamid), PPh_3 , THF [42]

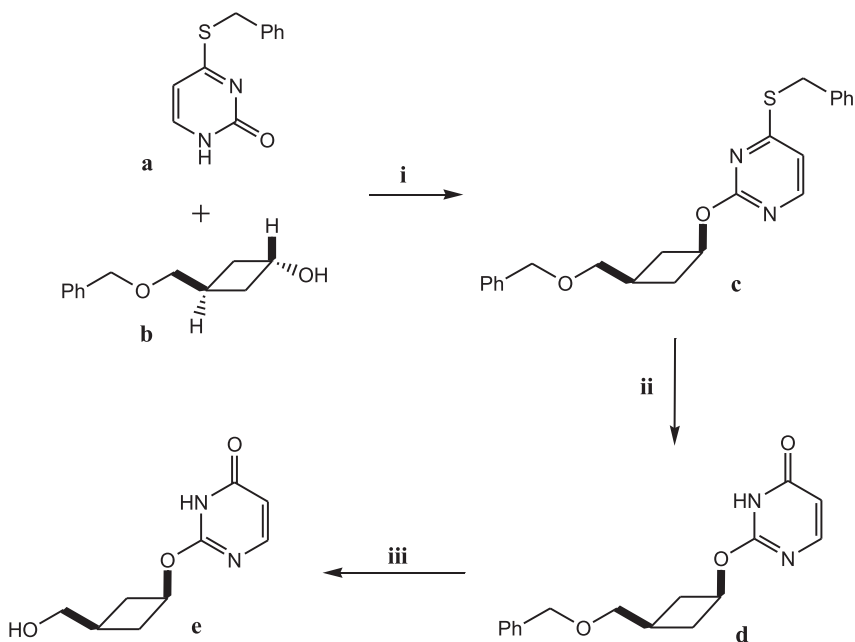
Scheme 21. Synthesis of 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives. Method 1: R-Hal, K_2CO_3 , DMF; Method 2: R-OH, Mitsunobu reagents, Method 3: $HOCH_2C_6H_3Me_2-3,5$, azobis(*N,N*-dimethylformamide), PPh_3 , THF [42]



Schemat 21. Ciąg dalszy

Scheme 21. Continuation

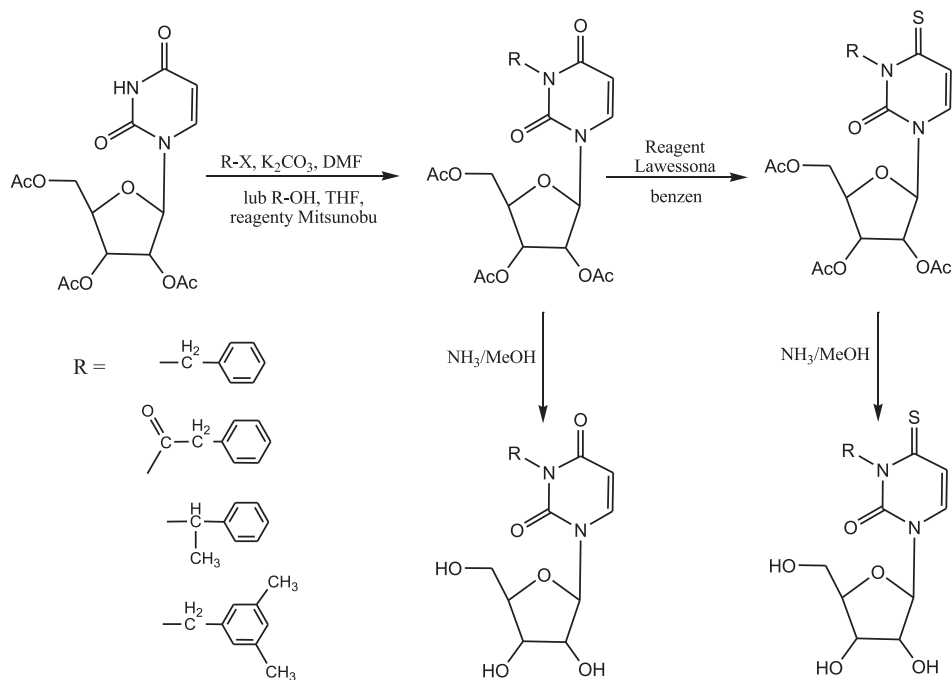
Reakcja Mitsunobu znalazła również zastosowanie w chemii nukleozydów. W 1998 roku Frieden i współpracownicy opublikowali na przykład reakcję, w której *trans*-3-(benzoiłometylo)cyklobutan-1-ol (**b**) reagował z pochodną pirymidynową (**a**) w pozycji O-2 dając związek **c**, który następnie był przekształcany z dobrą wydajnością w 2-[*cis*-3-(hydroksymetylo)-cyklobutoksy]pirymidyn-4(3H)-on (**e**) (Schemat 22) [43].



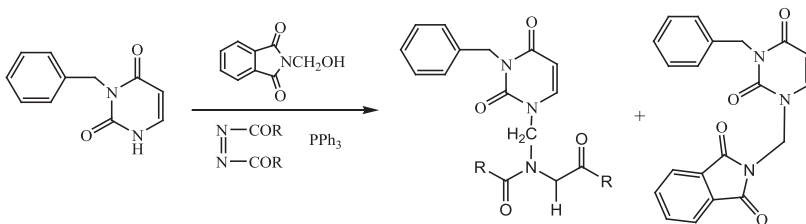
Schemat 22. Odczynniki: i, DEAD, Ph₃P, THF; ii, (a) [2-(HO₃C)C₆H₄CO₂]₂Mg, EtOH; (b) MeC(=O)C(=NOH)Me, (Me₂N)₂C=NH, MeCN; iii, 10% Pd/C, HCO₂H, Mech [43]

Scheme 22. Reagents: i, DEAD, Ph₃P, THF; ii, (a) [2-(HO₃C)C₆H₄CO₂]₂Mg, EtOH; (b) MeC(=O)C(=NOH)Me, (Me₂N)₂C=NH, MeCN; iii, 10% Pd/C, HCO₂H, Mech [43]

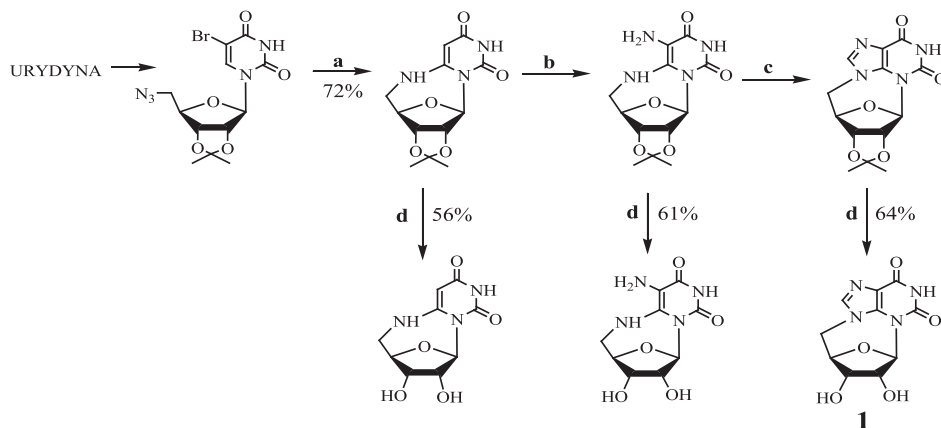
W literaturze przedstawiono także syntezę hipnotycznie aktywnych 4-tioanalogów *N*³-podstawionych urydyn wykorzystującą warunki reakcji Mitsunobu. Reakcją pośrednią do ich otrzymywania była przebiegająca z dobrą wydajnością kondensacja tri-*O*-acetylourydyny z (±)-1-fenyletanołem lub alkoholem 3,5-dimetylobenzylowym (Schemat 23) [44].

Schemat 23. Synteza hipnotycznie aktywnych 4-tio analogów N^3 -podstawionych urydyn [44]Scheme 23. Synthesis of hypnotic N^3 -substituted uridine 4-tio analogues [44]

W reakcji N^3 -benzylouracylu i N -hydroksymetyloftalimidu z reagentami Mitsunobu otrzymywano także hydrazylometylouracyle. Kozai, Takaoka i Maruyama [45] opisali, że w wyniku reakcji pochodnej uracylu z N -hydroksymetyloftalimidem powstają dwa związki: pochodna 1-hydrazylometylowa (2) i/lub produkt kondensacji, N -(3-benzyl-2,4-dioksa-1,2,3,3-tetrahydropirydyn-1-yl)metyloftalimid (3) (Schemat 24) [45]. Można zatem otrzymać zamiast oczekiwanego produktu kondensacji prawie wyłącznie pochodną hydrazylouracylu.

Schemat 24. Otrzymywanie hydrazylometylouracyli w reakcji Mitsunobu. (TMAD, $R=NMe_2$, DIAD, $R=OPr-i$) [45]Scheme 24. Preparation of hydrazilmethyluracil in Mitsunobu reaction. (TMAD, $R=NMe_2$, DIAD, $R=OPr-i$) [45]

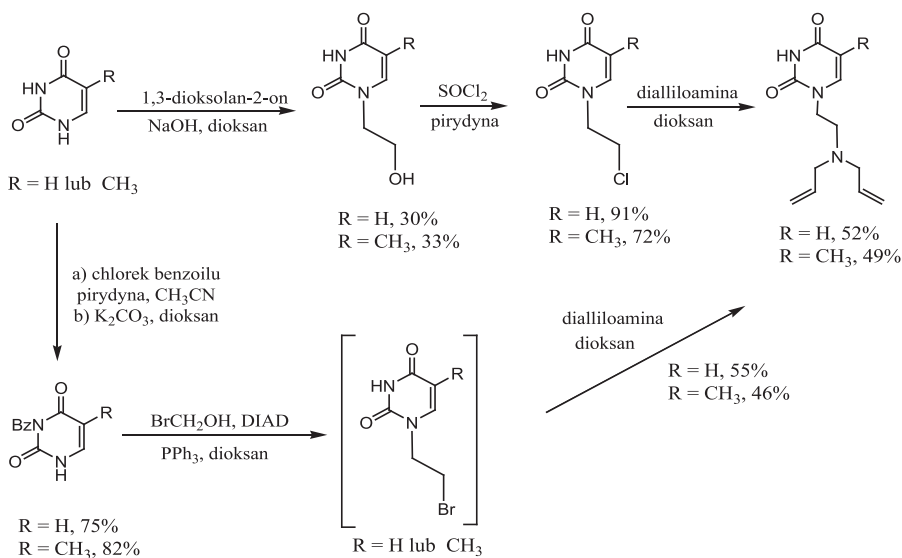
W wyniku reakcji Mitsunobu można otrzymać także anhydronukleozydy lub nukleozydy cykliczne, w których zasada nukleozydowa jest dodatkowo połączona z resztą cukrową. Chun, opisał syntezę 5',9-anhydro-*izo* ksantozyny (**1**) i jej izomerów pozycyjnych, 3,5'-anhydro-ksantozyny (**2**) jako potencjalnych leków przeciw HCV (Schemat 25) [46].



Schemat 25. Reagenty: (a) PPh_3 , THF, NH_4OH ; (b) 1. NaNO_2 , HCl, THF- H_2O , 2. NaHCO_3 , 3. Zn, HCl, MeOH, 4. NaHCO_3 ; (c) octan dietoksymetylu, DMF; (d) HCl, H_2O [46]

Scheme 25. Reagents: (a) PPh_3 , THF, NH_4OH ; (b) 1. NaNO_2 , HCl, THF- H_2O , 2. NaHCO_3 , 3. Zn, HCl, MeOH, 4. NaHCO_3 ; (c) octan dietoxymethyl acetate, DMF; (d) HCl, H_2O [46]

Shatila i Bouhadir przeprowadzili porównanie dwóch prostych dróg otrzymania zasad nukleozydowych podstawionych grupą dialliloaminoetylenową [47]. Za pomocą dwóch różnych procedur zsyntetyzowali trzy pirymidynowe i jedną purynową zasadę z grupą 2-alliloaminoetylenową. Pierwsza metoda obejmowała reakcję zasady nukleozydowej z cyklicznym węglanem etylenu (1,3-dioksoolan-2-onem), a następnie prowadziła przez chlorowanie i podstawienie nukleofilowe dialliloaminą, podczas gdy druga procedura przebiegała przez zabezpieczenie pierścienia heterocyklicznego, reakcję Mitsunobu i nukleofilowe podstawienie dialliloaminą oraz końcowe usunięcie grup zabezpieczających z produktu (Schemat 26). Wydajności uracylowych i tyminowych pochodnych były większe ponad trzykrotnie w reakcji Mitsunobu, z kolei pochodne cytozyny były otrzymywane z porównywalną wydajnością w obu procedurach. Natomiast pochodne adeniny otrzymano z wyższą wydajnością w reakcji przebiegającej zgodnie z pierwszą metodą [47].



Schemat 26. Porównanie metod syntezy wiązania C-N pochodnych dialiloaminoetylenowych zasad nukleozydowych [47]

Scheme 26. Comparison of methods for C-N bond formation of diallylaminoethylene nucleoside bases [47]

Możliwe jest także tworzenie wiązania podwójnego między węglem a azotem według procedury Mitsunobu. Nukleofile zasad azotowych generowane ze związków karbonylowych przy pomocy azodikarboksyłanu dietylu i trifenylofosfiny stanowią bardzo dobre źródło różnorodnych produktów [48]. Przedstawiona przez Otte reakcja jest użytecznym narzędziem syntezy związków zawierających wiązanie C=N (Tab. 10) [48].

Tabela 10. Związki otrzymane z ketonów w warunkach Mitsunobu [48]

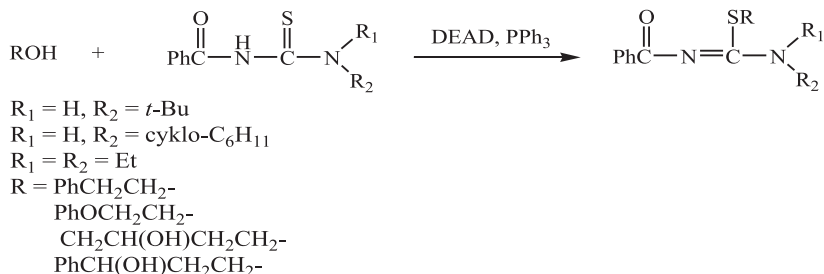
Table 10. Compounds obtained from ketones under Mitsunobu conditions [48]

Keton	Produkt	Wydajność [%]
		R = <i>i</i> -Pr R = Bn 90 71
		R = <i>i</i> -Pr R = Bn 86 83
		R = <i>i</i> -Pr R = Bn 72 55

2.3. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL-SIARKA

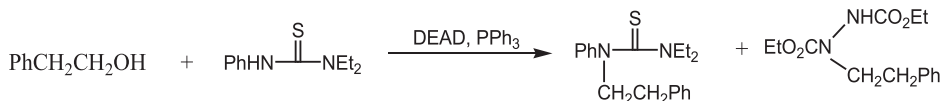
Reakcja Mitsunobu jest szeroko stosowana także w syntezie wiązania C–S. Kwasowymi reagentami w tej reakcji są zwykle kwas tiooctowy i heterocykle zawierające grupę SH–. Aktywowane pronukleofile siarkowe dają w tej reakcji tioestry i tioetery z inwersją konfiguracji.

Nagasawa i Mitsunobu [48] zaprezentowali, między innymi, metodę alkiłowania pochodnych tiomocznika. Alkiłowano nukleofile posiadające grupę tiokarbonylową przy użyciu alkoholi, azodikarboksylanu dietylu i tryfenylofosfiny. Selektywna S-alkilacja miała miejsce w przypadku N-benzoilo-N'-mono- i dwupodstawionych tiomoczników (Schemat 27) a selektywna N-alkilacja zachodziła w reakcji N-fenylo-N',N'-dietylotiomocznika (Schemat 28). Natomiast 1-metoksymetylo-2-tiouracyl dawał produkty zarówno N-alkilacji, jak i S-alkilacji (Schemat 29) [49].



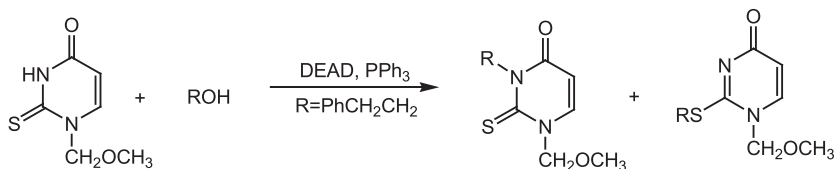
Schemat 27. Selektywne S-alkilowanie N-benzoilo-N'-mono- i dwupodstawionych tiomoczników [49]

Scheme 27. Selective S-alkylation of N-benzoyl-N'-mono and disubstituted thioureas [49]



Schemat 28. Selektywne N-alkilacja N-fenylo-N',N'-dietylotiomocznika [49]

Scheme 28. Selective N-alkylation of N-phenyl-N',N'-diethylthiourea [49]



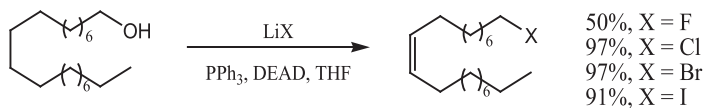
THF	64%	18%
DMF	64%	19%
THF-DMF (4:1)	60%	17%
benzen-DMF(4:1)	66%	18%

Schemat 29. Reakcja 1-metoksymetylo-2-tiouracylu w warunkach Mitsunobu [49]

Scheme 29. Reaction of 1-metoxymethyl-2-thiourea under Mitsunobu conditions [49]

2.4. SYNTEZA POCHODNYCH HALOGENOWYCH

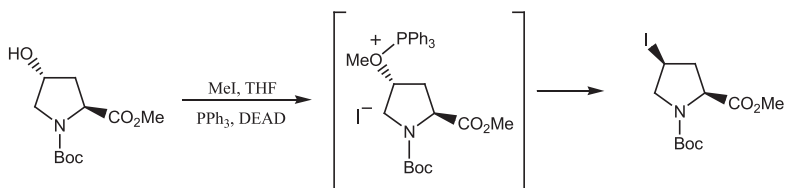
Podstawienie alkoholu halogenkiem według protokołu Mitsunobu nie jest szeroko opisywane w literaturze. Jedną z nielicznych metod takich syntez opracował Falck. Wykazał on, że związki posiadające grupę hydroksylową mogą ulegać substytucji dając alkilowane halogenki z równoczesną dehydrogenacją (Schemat 30) [4].



Schemat 30. Otrzymywanie alkilowych halogenków metodą Mitsunobu [4]

Scheme 30. Synthesis of alkyl halides with Mitsunobu's method [4]

Joullié i współpracownicy pokazali natomiast, że pochodne proliny dają z dobrą wydajnością epimeryczny jodek w dwuetapowej reakcji (Schemat 31) [4]. Deprotonacja 4-hydroksyproliny betainą Mitsunobu ułatwia przyłączenia jodometanu. Pozostała tryfenylofosfina aktywuje otrzymany eter, następnie zachodzi podstawienie jodu z inwersją konfiguracji. Jodek ten został otrzymany jako kluczowy produkt pośredni w syntezie naturalnych morskich produktów (astyn) [4].



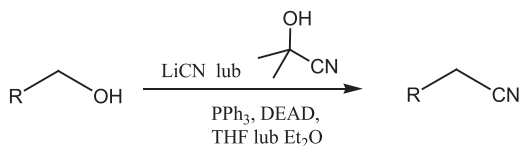
Schemat 31. Synteza jodku pochodnej proliny z inwersją konfiguracji [4]

Scheme 31. Synthesis of iodide proline derivative with inversion of configuration [4]

2.5. TWORZENIE WIĄZANIA WĘGIEL-WĘGIEL

Utworzenia wiązania C–C w warunkach Mitsunobu jest możliwe pod warunkiem niskiej wartości pK_a pronukleofila, co w większości przypadków ogranicza zakres węglowych pochodnych do 1,3-podstawionych związków metylenowych o $pK_a < 11$. Struktura i wydajność produktów są także silnie uzależnione od reagentów i warunków reakcji [3].

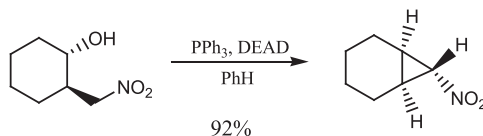
Tworzenie wiązania węgiel–węgiel w reakcji Mitsunobu jest opisane w niewielkiej ilości komunikatów naukowych. Między innymi Falck przedstawił syntezę z zastosowaniem cyjanku litu, który może podstawić alkohol aktywowany przez betainę Mitsunobu, prowadząc do otrzymania nityrylu. Szántay i współpracownicy wykazali natomiast, że cyjanohydryna acetonu wpływa na podstawienie nityrylu w warunkach Mitsunobu, ale ogranicza się to tylko do alkoholi pierwszorzędowych i drugorzędowych bez przeszkód przestrzennych (Schemat 32) [4].



Schemat 32. Wykorzystanie cyjanku litu w reakcji tworzenia wiązania węgiel-węgiel w warunkach Mitsunobu [4]

Scheme 32. The use of lithium cyanide in reaction of carbon-carbon bond creation under Mitsunobu conditions [4]

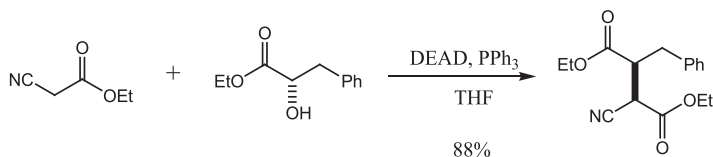
Falck zaprezentował także inne zastosowanie tej metody, w otrzymywaniu α -nitrocyclopropanu (Schemat 33) [4].



Schemat 33. Otrzymywanie α -nitrocyclopropanu według procedury Mitsunobu [4]

Scheme 33. Preparation of α -nitrocyclopropane according to Mitsunobu procedure [4]

Tworzenie wiązania węgiel-węgiel według protokołu Mitsunobu opisał także Kurihura. Prezentowana przez niego synteza przebiegała w obecności typowych reagentów Mitsunobu (DEAD i PPh_3), alkoholu oraz cyanoacetanu etylu i prowadziła do odpowiednich alkilowanych produktów z wydajnością 30–80%. Przykład takiej reakcji przedstawiono na Schemacie 34, gdzie cyanoacetan etylu reaguje z (*S*)-(-)-2-hydroksy-3-fenylpropionianem etylu z doskonałą wydajnością i oczekiwaną inwersją konfiguracji [13, 50]. Niestety, ta sama reakcja z zastosowaniem *n*-propanolu dawała złożoną mieszaninę produktów, włączając mono- i di-alkilowane produkty i alkilowany dietylowy hydrazynodikarboksylan. Stwierdzono wówczas także, że malonian dietylowy nie reagował w tych warunkach [13, 50].

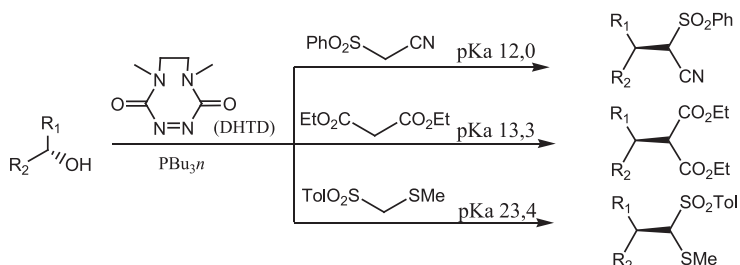


Schemat 34. Reakcja cyanoacetanu etylu z (*S*)-(-)-etylo-2-hydroksy-3-fenylpropionianem w warunkach Mitsunobu [13]

Scheme 34. Reaction of cyanoacetate with (*S*)-(-)-ethyl-2-hydroxy-3-phenylpropanoate under Mitsunobu conditions [13]

W ostatnich latach pojawiło się również wiele ciekawych sposobów tworzenia wiązania węgiel-węgiel z wykorzystaniem reakcji Mitsunobu. Między innymi Tsunoda [51, 52], opisywał reakcję z wykorzystaniem innych reagentów niż standardowy układ DEAD i PPh_3 . Zaobserwował, że połączenie tributylfosfiny

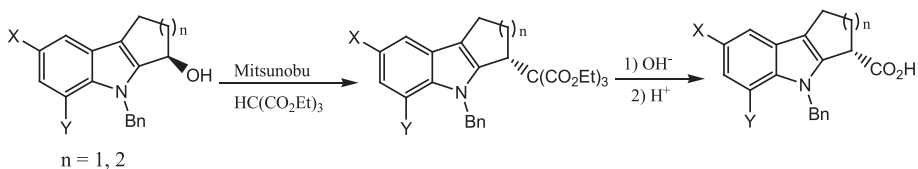
i reagentów azowych 4,7-dimetylo-3,5,7-heksahydro-1,2,4,7-tetraazyno-3,8-dionu (DHTD) było skuteczne dla związków metylenowych z wartościami pK_a powyżej ogólnie akceptowanego poziomu dla pronukleofili w tej przemianie (Schemat 35) [4]. Odkryto, że także malonian dietylu i dwie pochodne sulfonowe ulegają C-alkilowaniu w warunkach Mitsunobu, dając różne pierwszo- i drugorzędowe produkty [4, 6, 53].



Schemat 35. C-alkilowanie malonianu dietylu i nukleofili sulfonowych w warunkach Mitsunobu [4]

Scheme 35. C-alkylation of diethyl malonate and sulphonic nucleophile under Mitsunobu conditions [4]

Szukaniem innych reagentów w syntezie Mitsunobu, dzięki którym tworzenie wiązania C–C byłoby skuteczne, zajął się też Hiller [34]. Jego eksperyment polegał na wykorzystaniu trimetylofosfiny (PMe_3) i azodikarboksyłanu bis(2,2,2-trichloroetylu) (TCEAD) w otrzymywaniu cykloalkilo[b]indoli. Stosowali oni stereoselektywne podstawienie S_N2 alkoholowego substratu (indolu) węglowym nukleofilem uzyskując z dobrą wydajnością zamierzone produkty (Schemat 36) [53].



Schemat 36. Zastosowanie PMe_3 i TCEAD w reakcji otrzymywania cykloalkilo[b]indoli [53]

Scheme 36. The use of PMe_3 and TCEAD in reaction of cycloalkyl[b]indoles obtention [53]

Reakcja Mitsunobu wykorzystywana jest także do syntezy i transformacji wielu naturalnych produktów. Oprócz wspomnianej już syntezy nukleozydów, obejmuje reakcje cukrów, otrzymywanie ftaloiloaminocukrów czy azydocukrów. Wśród związków syntetyzowanych tą metodą wymienić można także makrolidy i steroidy [3]. Jak widać reakcja Mitsunobu jest powszechnie używana i wciąż modyfikowana w celu poszerzenia już i tak ogromnej ilości zastosowań.

PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] Mitsunobu O., Yamada M., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1967, **40**, 2380.
- [2] Mitsunobu O., Eguchi M., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1971, **44**, 3427.
- [3] Mitsunobu O., Synthesis, 1981, 1.
- [4] Herr J.R., Albany Molecular Research, Inc. Technical Reports, 1999, **3**, 1.
- [5] Dembinski R., Eur. J. Org. Chem., 2004, 2763.
- [6] Amos R.A., Emblidge R.W., Havens N., J. Org. Chem., 1983, **48**, 3598.
- [7] Bernard M., Ford W.T., J. Org. Chem., 1983, **48**, 326.
- [8] Wentworth P., Vandersteen A.M., Janda K.D., Chem. Commun., 1997, 759.
- [9] Lipshutz B.H., Blomgren P.A., Organic Lett., 2001, **3**, 1869.
- [10] Lan P., Porco J.A., South M.S., Parlow J., J. Comb. Chem., 2003, **5**, 660.
- [11] Véliz E.A., Beal P.A., Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 3153.
- [12] Swamy K.C.K., Kumar K.P., Kumar N.N.B., J. Org. Chem., 2006, **71**, 1002.
- [13] K. Jantzi, **2001**, plik pdf z: http://medlibrary.org/medwiki/Mitsunobu_reaction.
- [14] Golantsov N.E., Kavachava A.V., Yuravskaya M.A., Chem. Heterocycl. Compd., 2008, **44**, 263.
- [15] Hirose D., Taniguchi T., Ishibashi H., Angew. Chem. Int. Ed., 2013, **52**, 1.
- [16] Simon C., Hosztafi S., Makleit S., J. Heterocyclic Chem., 1997, **34**, 349.
- [17] Zwierzak A., *Zwięzły kurs chemii organicznej*, Wydawnictwo Politechniki Łódzkiej, 2002.
- [18] Grochowski E., Hilton B.D., Kupper R.J., Michejda Ch.J., J. Am. Chem. Soc., 1982, **104**, 6876.
- [19] Varasi M., Walker K.A.M., Maddox M.L., J. Org. Chem., 1987, **52**, 4235.
- [20] Hughes D.L., Reamer R.A., Bergan J.J., Grabowski E.J.J., J. Am. Chem. Soc., 1988, **110**, 6487.
- [21] Camp D., Jankins I.D., J. Org. Chem., 1989, **54**, 3045.
- [22] Camp D., Jankins I.D., J. Org. Chem., 1989, **54**, 3049.
- [23] Gawroński J., Gawrońska K., Kacprzak K., Kwit M., *Współczesna Synteza Organiczna. Wybór eksperymentów*, PWN, Warszawa, 2004.
- [24] Dodge J.A., Nissen J.S., Presnell M., Organic Synthesis, Coll., 1998, **9**, 607.
- [25] Mitsunobu O., Kimura J., Fujisawa Y., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1972, **45**, 245.
- [26] Fitzjarrald V.P., Pgdee R., Tetrahedron Lett., 2007, **48**, 3553.
- [27] Kimura J., Fujisawa Y., Yoshizawa T., Fukuda K., Mitsunobu O., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, **52**, 1191.
- [28] Shimokawa S., Kimura J., Mitsunobu O., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1976, **49**, 3357.
- [29] Lizarzaburu M.E., Shutteleworth S.J., Tetrahedron Lett., 2002, **43**, 2157.
- [30] Mitsunobu O., Wada M., Sano T., J. Am. Chem. Soc., 1972, **94**, 679.
- [31] Tsunoda T., Yamamoto H., Goda K., Ito S., Tetrahedron Lett., 1996, **37**, 2457.
- [32] Jennyl T.F., Previsani N., Benner S.A., Tetrahedron Lett., 1991, **32**, 7029.
- [33] Chong Y., Gumina G., Chu Ch.K., Tetrahedron Asymmetry, 2000, **11**, 4853.
- [34] Choo H., Chong Y., Chu Ch.K., Organic Lett., 2001, **3**, 1471.
- [35] Yin X., Li W., Schneller S.W., Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 9187.
- [36] Lee J.A., Moon H.R., Kim H.O., Kim K.R., Lee K.M., Kim B.T., Hwang K.J., Chun M.W., Jacobson K.A., Jeong L.S., J. Org. Chem., 2005, **70**, 5006.
- [37] Barral K., Halfon P., Pe'pea G., Camploa M., Tetrahedron Lett., 2002, **43**, 81.
- [38] Verheggen I., Van Aerschot A., Van Meervelt L., Rozenski J., Wiebe L., Snoeck R., Hdrei G., Balzarini J., Claes P., De Clercq E., Herdewijn P., J. Med. Chem., 1995, **38**, 826.
- [39] Nguyen C., Ruda G., Schipani A., Kasinathan G., Leal I., Musso-Buendia A., Kaiser M., Brun R., Ruiz-Pérez L.M., Sahlberg B.L., Johansson N.G., Gonzalez-Pacanoska D., Gilbert I.H., J. Med. Chem., 2006, **49**, 4183.

- [40] Hernandez A.I., Balzarini J., Karlsson A., Camarasa M.J., Perez-Perez M.J., *J. Med., Chem.*, **45**, 2002, 4254.
- [41] Hernandez A.I., Familiar O., Negri A., Rodriguez-Barrios F., Gago F., Karlsson A., Camarasa M.J., Balzarini J., Perez-Perez M.J., *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 7766.
- [42] Maruyama T., Kozai S., Demizu Y., Witvrouw M., Pannecouque Ch., Balzarini J., Snoecks R., Andrei G., De Clercq E., *Chem. Pharm. Bull.*, 2006, **54**, 325.
- [43] Frieden M., Giraud M., Reese C.B., Song Q., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1998, **1**, 2827.
- [44] Kozai S., Maruyama T., Kimura T., Yamamoto I., *Chem. Pharm. Bull.*, 2001, **49**, 1185.
- [45] Kozai S., Takaoka S., Maruyama T., *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 2633.
- [46] Chun B.K., Wang P., Hassan A., Du J., Tharnish P.M., Stuyver L.J., Otto M.J., Schinazib R.F., Watanabe K.A., *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 2825.
- [47] Shatila R.S., Bouhadir K.H., *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1767.
- [48] Otte R.D., Sakata T., Guzei I.A., Lee D., *Organic Lett.*, 2005, **7**, 495.
- [49] Nagasawa H., Mitsunobu O., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 2223.
- [50] Kurihara T., Sugizaki M., Kime I., Wada M., Mitsunobu O., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1981, **54**, 2107.
- [51] Tsunoda T., Nagaku M., Bagino Ch., Kawamura Y., Ozaki F., Hioki H., Ito S., *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 2531.
- [52] Tsunoda T., Nagino Ch., Oguri M., Ito S., *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2459.
- [53] Hillier M.C., Marcoux J.F., Zhao D., Grabowski E.J., McKeown A.E., Tillyer R.D., *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 8385.

Praca wpłynęła do Redakcji 11 czerwca 2013