

**D-RYBONO-1,4-LAKTON. CZĘŚĆ II.
WYKORZYSTANIE W SYNTEZIE ORGANICZNEJ
– WYBRANE REAKCJE**

**D-RIBONO-1,4-LACTONE. PART II.
USE IN ORGANIC SYNTHESIS
– SELECTED REACTIONS**

**Janusz Madaj*, Justyna Samaszko-Fiertek, Rafał Ślusarz,
Barbara Dmochowska**

*Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk
e-mail: janusz.madaj@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Wybrane syntezy

- 1.1. Lineatyna
- 1.2. Neplanocyna A
- 1.3. 6-(α,β -D-rybofuranozyl)-2-bromopirydyna
- 1.4. Citreoviridin
- 1.5. Cukrowe yneny
- 1.6. Kalikotomina
- 1.7. Kwas szkimowy
- 1.8. Synteza hydroksylaktamów na nośniku stałym
- 1.9. (+)-Neplanocyna F
- 1.10. 4-Deazaformycyna A
- 1.11. 2,3-Azyrydino- γ -laktony
- 1.12. Neplanocyna B
- 1.13. (+)-Varitriol

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. Janusz Madaj, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997–8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

Dr Justyna Samaszko-Fiertek w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: badania mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

Dr Rafał Ślusarz ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych.

Dr Barbara Dmochowska w roku 1994 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N-D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

ABSTRACT

There are many examples of syntheses with D-ribo-1,4-lactone as a substrate. Among all, its biggest advantage is undoubtedly its accessibility. It can be synthesized on a large scale from naturally available raw materials. Its characteristic feature is the stable configuration of individual carbon atoms in multiple reaction conditions. Very important is the presence of a carbonyl moiety, allowing for a variety of additions which is crucial for carbon-carbon bond formation, the most difficult synthesis in organic chemistry.

In this article we present selected examples of articles that were published after 1984. In this year, the second article describing the Use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis [36] was published. After this time many articles describing the use of the entitled lactone as a substrate in organic synthesis were published. We thought it would be worthwhile to present in Polish a selection of them. C-Glycosides and nucleoside analogs are a particularly important type of synthesized products. Examples of their synthesis are presented in this work, namely, neplanocin A [5], B [31] and F [24], citreovirdin [14], 2-bromopyridin α - and β -D-ribofuranosides [10], 4-deazafornicin A [27] and varitriol [33].

Keywords: D-ribo-1,4-lactone, C-glycosides, nucleosides analogs, neplanocin

Słowa kluczowe: D-rybono-1,4-lakton, C-glikozydy, analogi nukleozydów, neplanocyna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac ₂ O	- bezwodnik kwasu octowego
ButOH	- alkohol tert-butyłowy
CAN	- azotan(V) ceru
mCPBA	- kwas 3-chloronadbenzoesowy
DEAD	- azodikarboksylan dietylu
DIBALH	- wodorek diizobutyloglinu
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
MeI	- jodek metylu
MeOH	- metanol
NaOMe	- metanolan sodu
PMePh ₂	- metylodifenylofosfina
Pr ⁱ NEt ₂	- dietyloizopropylamina
Py	- pirydyna
TFA	- kwas trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran

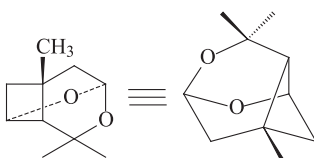
WPROWADZENIE

D-Rybono-1,4-lakton dzięki swoim możliwościom wykorzystania w syntezie organicznej od lat stanowi obiekt zainteresowań chemików syntetyków. Do jego zalet należy niewątpliwie łatwa dostępność. Można go syntezować na dużą skalę z naturalnie dostępnych surowców. Istotną jego cechą jest też określona i stabilna w warunkach wielu reakcji konfiguracja poszczególnych atomów węgla. Nie bez znaczenia jest też obecność ugrupowania karbonylowego, pozwalającego w prosty sposób przeprowadzać szereg różnego rodzaju addycji umożliwiających m.in. na tworzenie wiązania węgiel-węgiel, należącego w syntezie organicznej do najtrudniejszych. Wszystko to sprawia, że literatura fachowa bogata jest w opisy syntez wykorzystujących ten substrat. Wybrane przykłady, które pojawiły się po roku 1984 zawarliśmy w tej pracy.

1. WYBRANE SYNTEZY

1.1. LINEATYNA

Hormon (feromon, ektohormon) to substancja wykorzystywana w komunikacji zapachowej pomiędzy organizmami tego samego gatunku, wywołującymi zmianę w zachowaniach seksualnych lub społecznych [1]. Lineatyna (ang. *lineatin*) czyli (1*R*)-1,3,3-trimetylo-4,6-dioksatrycyklo[3.3.1.0^{2,7}]nonan jest feromonem wydzielanym przez samicę żuka drwalnika paskowanego (*Trypodendron lineatum*). Jest on odpowiedzialny za rozległe szkody w lasach iglastych Europy i Ameryki Północnej. Pierwszy raz hormon ten został wyizolowany przez MacConnella w 1977 roku [2].

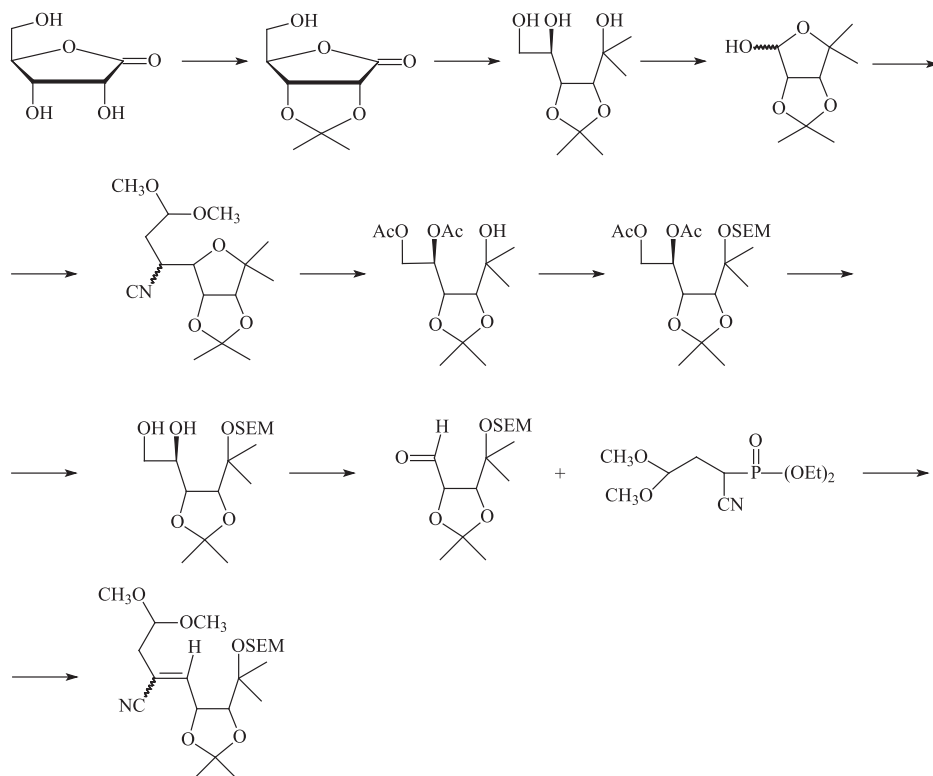


(+)-Lineatyna

Schemat 1. Struktura (+)-lineatyny
Scheme 1. Structure of (+)-lineatin

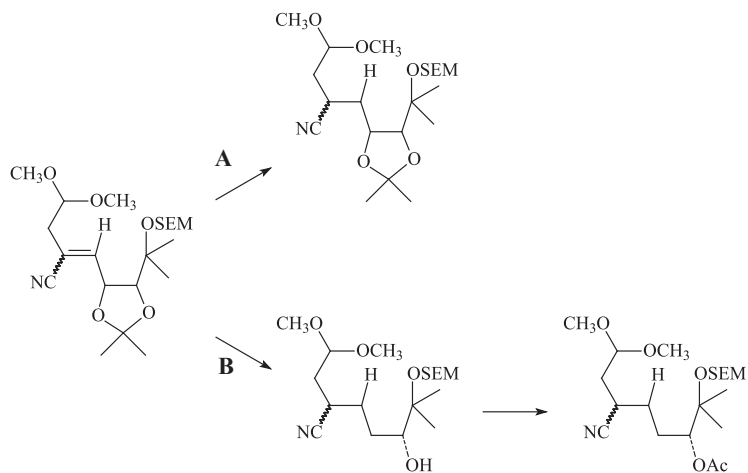
Ponieważ jest on stosowany jako atraktant w pułapkach wykorzystywanych do zwalczania tego żuka, przez co jego synteza znalazła się w centrum zainteresowań chemików. Pierwszą syntezę mieszaniny racemicznej tego związku zaproponował w 1980 roku Slessor wraz ze współpracownikami [3]. Jednak badania wykazały, że jako feromon działa wyłącznie enancjomer (+). Ciekawą propozycję syntezy z D-rybono-1,4-laktanu czystego enancjomerycznie tego produktu zaproponowali

Kandil i Slessor [4]. Ich synteza przebiegała w 16 etapach i prowadziła do (+)-lineatyny z wydajnością całkowitą 2,7%. Synteza składa się z kilku etapów. W pierwszym substratem był D-rybony-1,4-lakton, który poprzez pochodną izopropylidynową i reakcje ze związkami Grignarda ostatecznie prowadził do α,β -nienasyconego nitrilu (Schemat 2).



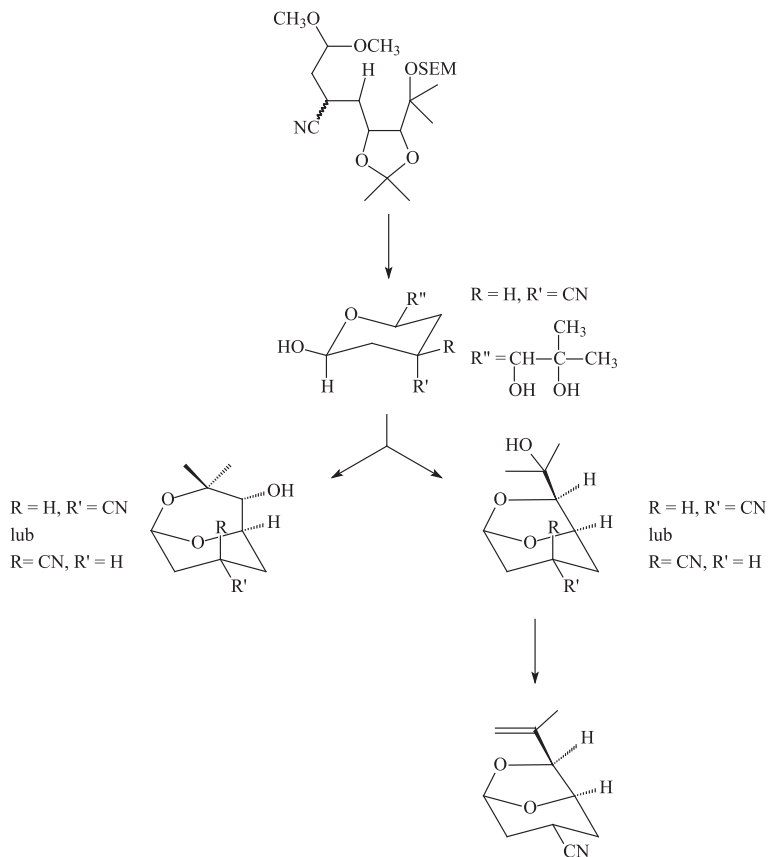
Schemat 2. Przebieg syntezy prowadzącej do produktu przejściowego, którym jest α,β -nienasycony nitril
 Scheme 2. The course of synthesis leading to the transition product, which is α,β -unsaturated nitrile

Związek ten poddany został katalitycznemu uwodornieniu w obecności palladu osadzonego na węglu aktywnym w wyniku czego udało się otrzymać nasycony nitril (Schemat 3, ścieżka A), który wykorzystany został do dalszej syntezy.



Schemat 3. Redukcja enonitrylu

Scheme 3. Reduction of ene nitrile



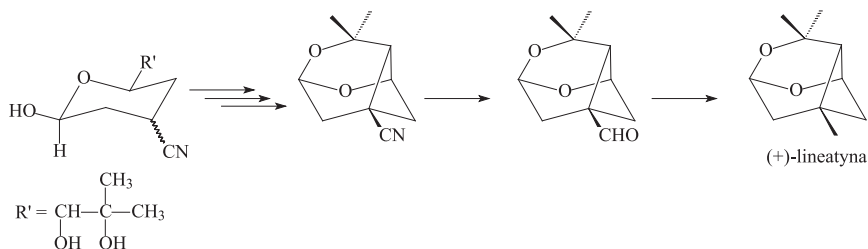
Schemat 4. Kwasowo katalizowana cyklizacja nasyconego nitrylu

Scheme 4. Acid-catalyzed cyclization of saturated nitrile

Hydroliza, a następnie wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja z udziałem grup hydroksylowych anomerycznej i drugorzędowej prowadzi do powstania pochodnej 6,8-dioksabicyklo[3.2.1]octanu, która po reakcji z chlorkiem matanosulfonylu i tryetyloaminą (Schemat 4) prowadzi do otrzymania odpowiedniej olefiny.

Aby otrzymać odpowiedni 2,9-dioksabicyklo[3.3.1]nonan drugorzędowa grupa hydroksylowa w triolu musi zostać odpowiednio zablokowana osłoną tert-butylo-dimetylosililową. Wprowadzenie, na drugorzędową grupę hydroksylową podstawnika terminalnego, osłony mesylowej, a następnie cyklizacja prowadzi do nityrylu o pożądanej budowie (w celu uproszczenia pominięto ten etap na Schemacie 5), a w ostateczności do (+)-lineatyny. Struktura i właściwości otrzymanego produktu były identyczne ze związkiem naturalnym.

Synteza ta stanowi dobry przykład wykorzystania zdefiniowanej konfiguracji poszczególnych atomów węgla w D-rybono-1,4-laktonie.

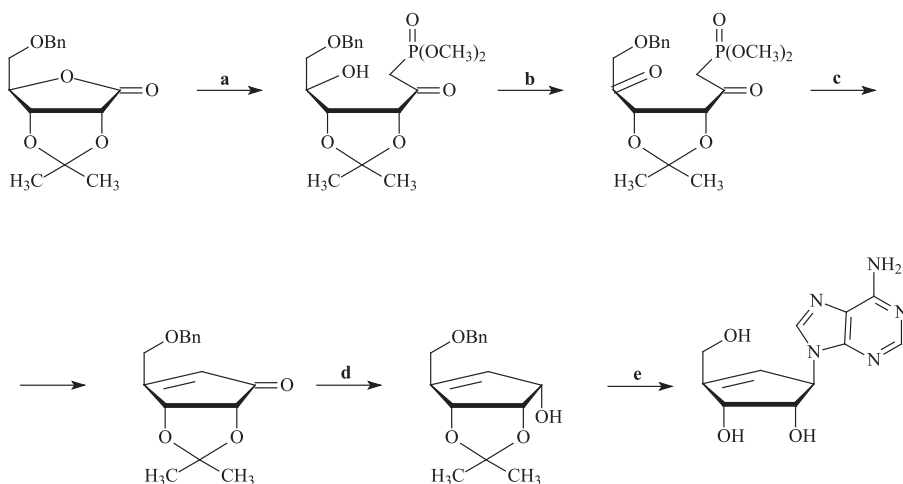


Schemat 5. Cyklizacja 2,9 prowadząca do otrzymania (+)-lineatyny

Scheme 5. 2,9 Cyclization leading to obtaining (+)-lineatin

1.2. NEPLANOCYNA A

Neplanocyna A [5] [nazwa nomenklaturowa (1*S*,2*R*,5*R*)-5-(6-aminopuryno-9-yl)-3-(hydroksymetylo)cyklopent-3-en-1,2-diol)] wyizolowana z *Ampullariella regularis*, jest naturalnie występującym karbocyklicznym nukleozydem wykazującym silne działanie przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe. Choć sama neplanocyna A nie jest praktycznie stosowana jako lek, jest dobrym źródłem do opracowania bardziej skutecznych i mniej toksycznych środków terapeutycznych [6]. Ciekawą metodę syntezy neplanocyny A z D-rybono-1,4-laktonu przedstawili Lim i Marquez (Schemat 6) [7]. Poddali oni izopropylidenową pochodną rybonolaktanu działaniu dimetylometylofosfonianu litu a następnie metanolanu sodu w metanolu uzyskując odpowiedni ketofosfonian. Jego utlenianie odczynnikami Collinsa [8] prowadzi do powstania diketonu, który łatwo ulega wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji w wyniku czego powstaje nienasycony produkt przejściowy. Poddany on został regioselektywnej redukcji otrzymując produkt zawierający w strukturze fragment alkoholu allilowego. Kondensacja tej pochodnej z 6-chloropuryną pozwoliła otrzymać chiralnie czystą neplanocynę A.

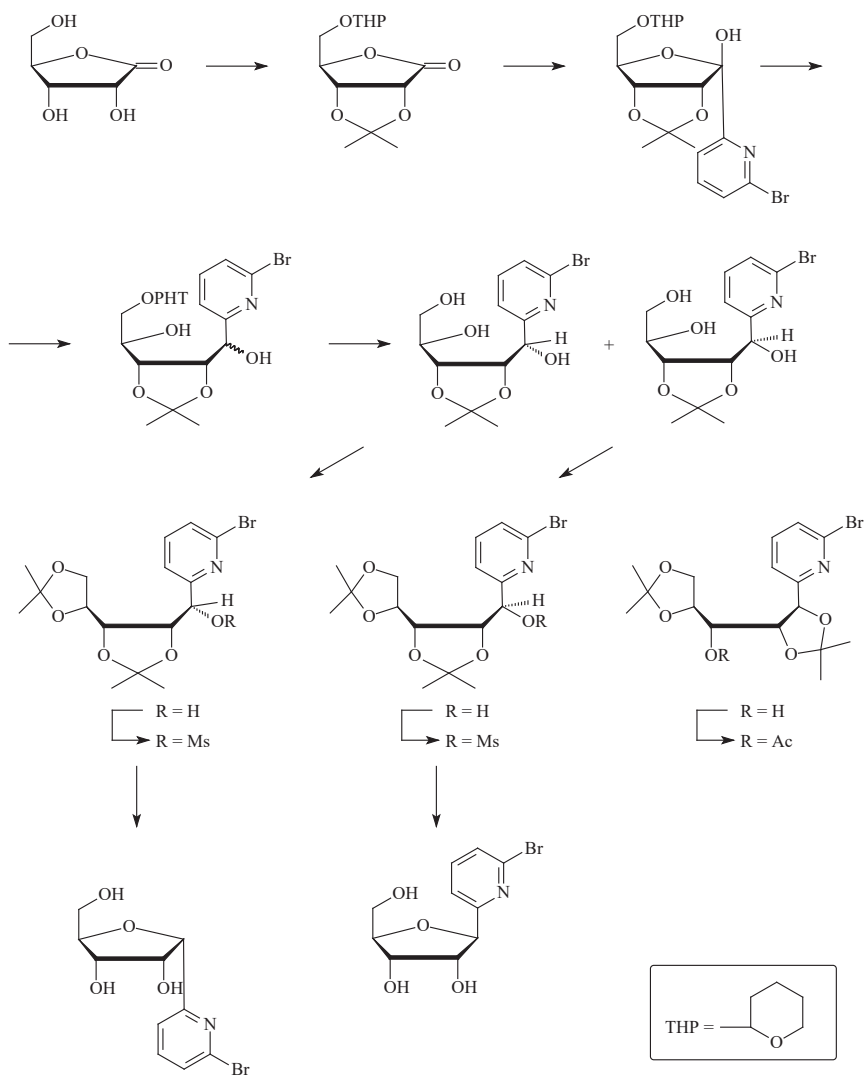


Schemat 6. Synteza neplanocyny A z pochodnej D-rybono-1,4-laktonu: (a) (i) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; (ii) NaOMe ; (b) CrO_3 , Py ; (c) K_2CO_3 , 18-korona-6; (d) NaBH_4 , CeCl_3 ; (e) (i) $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$; (ii) 6-chloropuryna, NaH ; (iii) NH_3/MeOH ; (iv) BCl_3

Scheme 6. Synthesis of Neplanocin A from D-ribo-1,4-lactone: (a) (i) $\text{LiCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$; (ii) NaOMe ; (b) CrO_3 , Py ; (c) K_2CO_3 , 18-crown-6; (d) NaBH_4 , CeCl_3 ; (e) (i) $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$; (ii) 6-chloropurine, NaH ; (iii) NH_3/MeOH ; (iv) BCl_3

1.3. 6-(α,β -D-RYBOFURANOZYLO)-2-BROMOPYRIDYNA

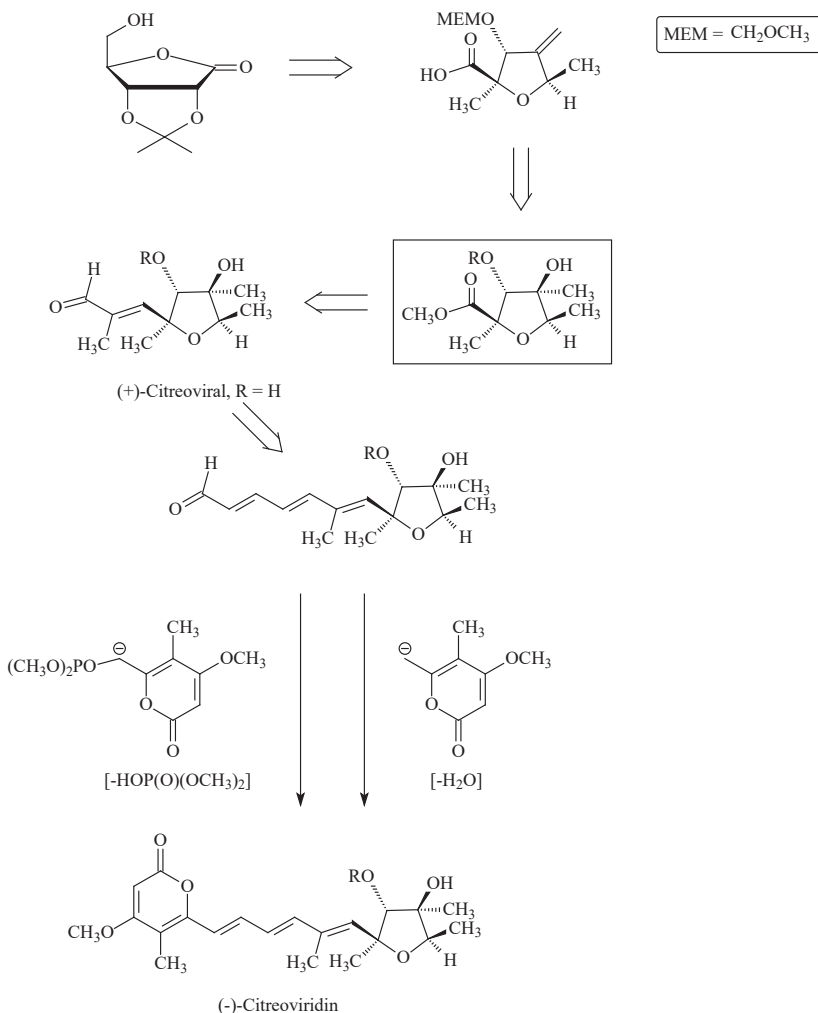
Laktyny cukrowe często wykorzystywane są do syntezy C-glikozydów. Przykład syntezy 1-(pirydyno-2-ylo)-2,3,5,6-di-O-izopropylideno- α -L-gulofuranozy z 2,3,5,6-di-O-izopropylideno-L-gulonolaktonu i 2-litopirydyny zaproponowali Ogura i Takahashi [9]. Opracowaną przez Japończyków metodę wykorzystali Kabat ze współpracownikami [10] dla D-rybono-1,4-laktonu. Przebieg przeprowadzonej przez nich syntezy przedstawia Schemat 7. Wyjściowy lakton przekształcili oni w znany w literaturze [11] 2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)-D-rybono-1,4-lakton, który otrzymali w postaci mieszaniny diastereoizomerów. Mieszaniny tej nie rozdzielali tylko poddali reakcji z 2-litopirydyną uzyskując mieszaninę diastereoizomerów 1-(2-bromopirydyno-6-ylo)-2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)-D-rybofuranozy. Jeden z diastereoizomerów, 1-(2-bromopirydyno-6-ylo)-2,3-O-izopropylideno-5-O-(tetrahydropirano-2-ylo)- β -D-rybofuranozę udało się otrzymać w postaci krystalicznej. Redukcja tej krystalicznej pochodnej D-rybozy prowadziła do mieszaniny diastereoizomerów o stosunku konfiguracji 4:1 *allo/alto*. Przed rozdzieleniem chromatograficznym usunęli oni jeszcze osłonę grupy terminalnej. Poszczególne izomery o konfiguracji *alto* i *allo* zostały poddane izopropylidenu, a następnie mesylowaniu. Tak uzyskane pochodne pod wpływem kwasu trifluoroctowego ulegały jednoczesnemu de-O-izopropylidenu i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, w wyniku czego otrzymali oni zaplanowane C-glikozydy.



Schemat 7. Synteza α - i β -D-rybofuranozydów 2-bromopirydyny
 Scheme 7. Synthesis of 2-bromopyridine α - and β -D-ribofuranosides

1.4. CITREOVIRIDIN

Citreoviridin {6-[(1*E*,3*E*,5*E*,7*E*)-8-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dihydroksy-2,4,5-trimetylooksolan-2-yl]-7-metylocta-1,3,5,7-tetraenylo]-4-metoksy-5-metylopyran-2-on} podobnie jak aurovertin i asteltoksyna jest polienowym potencjalnym inhibitorem mitochondrialnego enzymu F_1F_0 -ATPazy (EC 3.6.1.3) [12, 13].



Schemat 8. Schemat przedstawiający strategię syntezy (-)-citroviridinu i (+)-citroviralu
 Scheme 8. Scheme presenting synthetic strategy of (-)-citroviridin and of (+)-citroviral

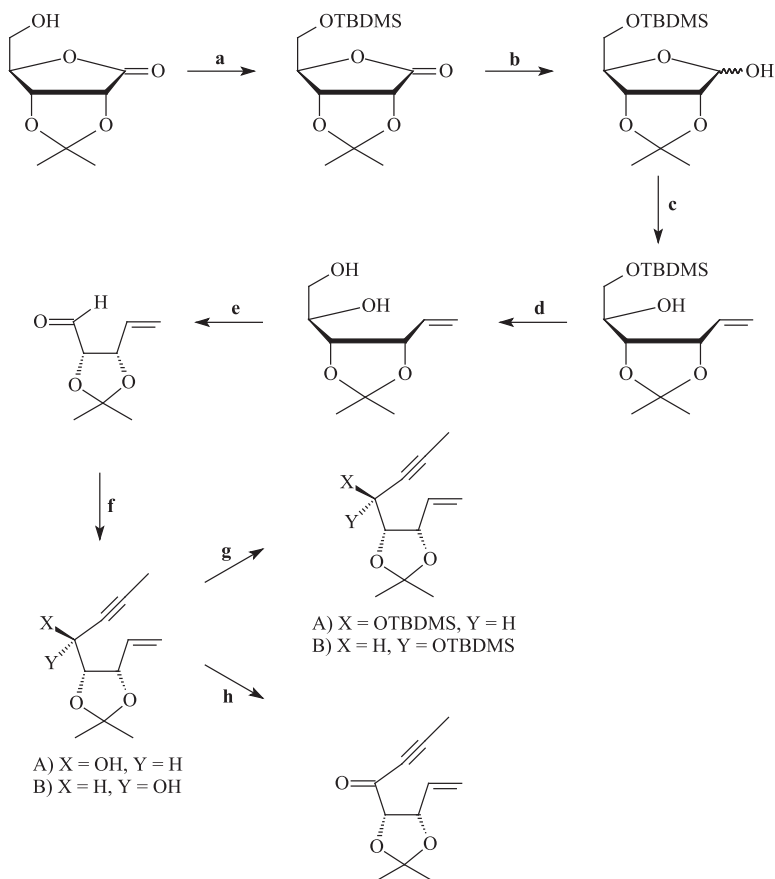
Suh i Wilcox [14] zaproponowali syntezę (-)-citroviridinu i (+)-citroviralu, wychodząc nie jak w innych opublikowanych syntezach z acyklicznego substratu, lecz z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu. Początkowe etapy reakcji można by podzielić na: a) otrzymanie 5-deoksy pochodnej, b) stereoselektywne dialkylowanie w pozycji C-1, c) założenie odpowiednich osłon na grupy hydroksylowe przy atomach węgla C-2 i C-3, d) przemiana w alkohol trzeciorzędowy przy atomie węgla C-3 o odpowiedniej konfiguracji. W ten sposób otrzymali związek przejściowy (związek w ramce na Schemacie 8), który wykorzystali w dalszej syntezie. Przemiana tego związku w (+)-citroviral przebiegała poprzez bicykliczny lakton i laktol, który w wyniku reakcji z odpowiednim ylidem prowadził do otrzymania

nienasyconego estru. Redukcja tego estru wodorkiem diizobutyloglinu (DIBALH) prowadziła do powstania pochodnej alkoholu allilowego, który utleniony dichromianem pirydyniowym pozwoliła otrzymać α,β -nienasycony aldehyd. Oczekiwany (+)-citreooviral został otrzymany ostatecznie w wyniku hydrolizy rozcieńczonym kwasem solnym.

Dalsze cztery etapy pozwoliły otrzymać z niego (-)-citreooviridin. Co warte podkreślenia autorzy stwierdzili, że otrzymany produkt zanieczyszczony był związkiem, który tworzył się w wyniku fotoizomeryzacji. Udało im się stwierdzić, że ulega jej zarówno produkt naturalny jak i syntetyczny. Jako zaletę wybranej drogi syntezy autorzy podkreślali łatwość dostępu substratu jakim był 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-lakton oraz to, że konfiguracja jego atomów była stabilna i dobrze poznana.

1.5. CUKROWE YNENY

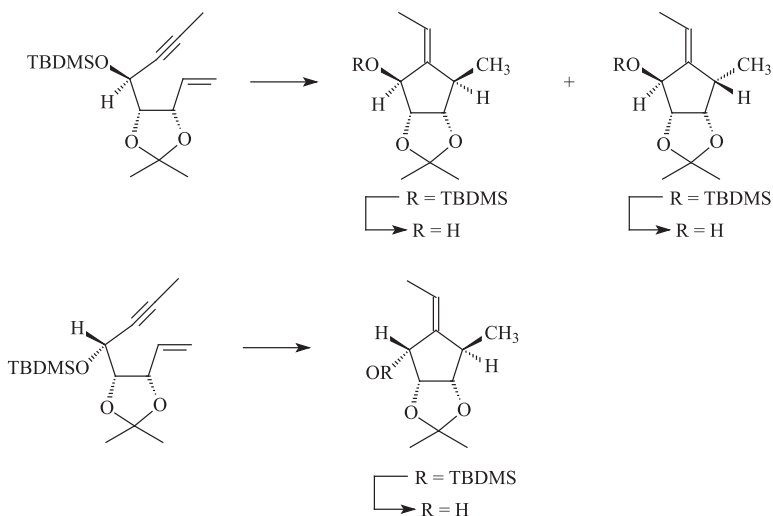
Yneny to grupa związków zawierających w swojej strukturze wiązanie potrójne (yn) i podwójne (en) pomiędzy atomami węgla. Pracami nad tą grupą związków zajmowali się pracownicy firmy DuPont. W 1988 roku opublikowali oni pracę nad stereoselektywną cyklizacją 1,6- i 1,7-ynenów w obecności związków metaloorganicznych [15]. Syntezę cukrowego yneny, którą przeprowadzili przedstawia Schemat 9.



Schemat 9. Procedura otrzymywania cukrowego yneny. a) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; b) DIBALH; c) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}^-$; d) Bu_3NF ; e) NaIO_4 , Bu^tOH , H_2O ; f) $\text{Me}\equiv\text{M}$; g) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; h) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Pr^iNEt_2

Scheme 9. Procedure of obtaining of sugar enynes. a) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; b) DIBALH; c) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}^-$; d) Bu_3NF ; e) NaIO_4 , Bu^tOH , H_2O ; f) $\text{Me}\equiv\text{M}$; g) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, DMF, imidazol; h) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMSO, Pr^iNEt_2

Jako substratu użyli łatwo dostępnego 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu. Po założeniu na grupę C-5-OH osłony tert-butyłodimetylosililowej poddali go redukcji wodorkiem (DIBALH) otrzymując pochodną D-rybozy. W dalszym etapie przekształcili ją w enol, a następnie endiol. Jego utlenianie jodanem(VII) sodu prowadziło do powstania odpowiedniego aldehydu, który poddali oni reakcji z różnymi związkami metaloorganicznymi. Najlepsze rezultaty uzyskali używając propynylo litu. Tak otrzymany ynen poddali cyklizacji (Schemat 10).



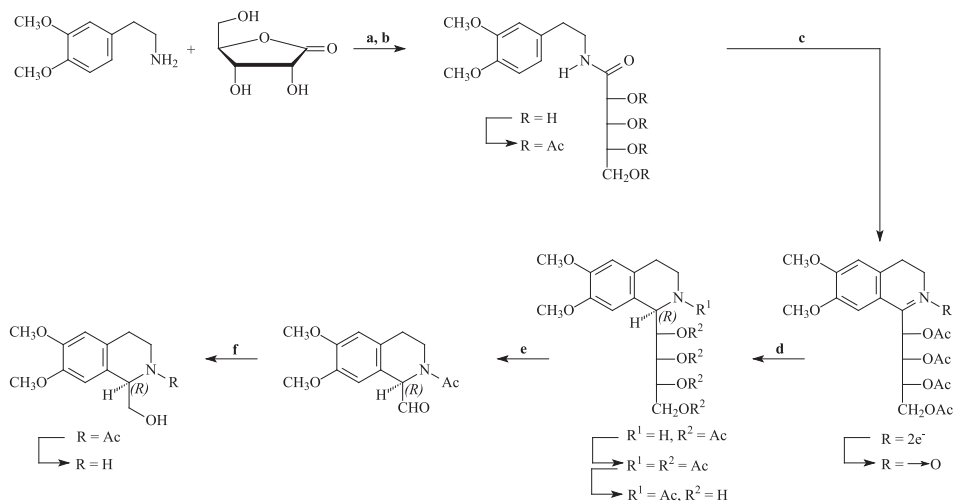
Schemat 10. Cyklizacja cukrowego ynenu katalizowana związkami tytanu (ścieżka A) lub cyrkonu (ścieżka B):
 a) Cp_2ZrCl_2 , Mg, HgCl_2 ; b) Cp_2TiCl_2 , PMePh_2 , Na(Hg)

Scheme 10. Cyclization of sugar enynes catalyzed titanium (path A) or zirconium (path B) salts: a) Cp_2ZrCl_2 , Mg, HgCl_2 ; b) Cp_2TiCl_2 , PMePh_2 , Na(Hg)

Jako katalizatorów w procesie cyklizacji użyli Cp_2ZrCl_2 [dichlorku bis(cyklopentadienyl)cyrkonu(IV)] lub Cp_2TiCl_2 [dichlorku bis(cyklopentadienyl)tytanu(IV)].

1.6. KALIKOTOMINA

Kalikotomina podobnie jak salsolidyna, karnegina i *N*-metyloheliamina to proste alkaloidy izochinolinowe wykazujące znaczącą aktywność biologiczną. Oddziałują one na centralny układ nerwowy, obniżają ciśnienie krwi. Spotykane są jako wtórne metabolity otrzymywane z *L*-tyrozyny w czasie jej przemiany przez mózgową hydroksylazę tyrozynową u osób cierpiących na chorobę Parkinsona, jak również u alkoholików. Znane są również jako inhibitory mitochondrialnej oksydazy monoaminowej typu A. Metodę syntezy kalikotominy przy użyciu *D*-rybono-1,4-laktanu przedstawił Czarnocki [16] (Schemat 11).



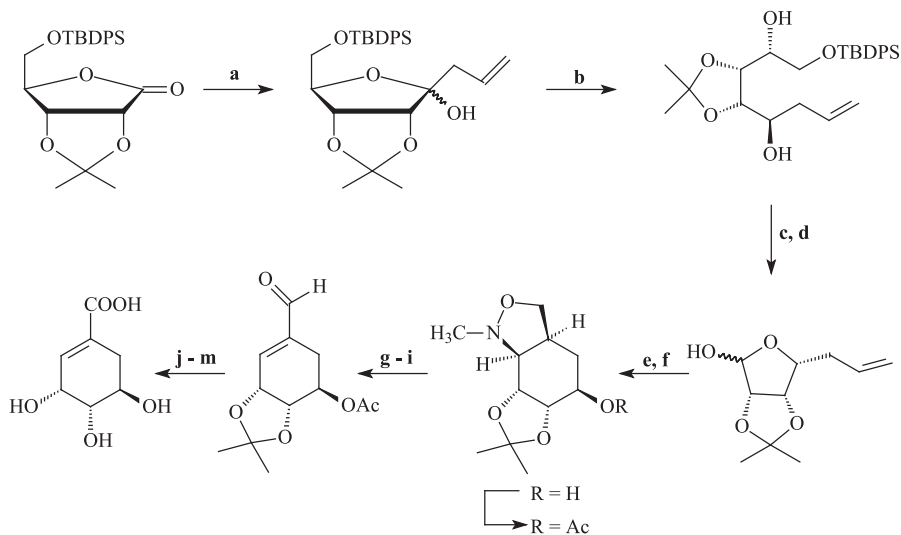
Schemat 11. Synteza kalikotominy przeprowadzona przez Czarnockiego: a) dioksan/ogrzewanie, b) Ac₂O/Py, c) PCl₅/CH₂Cl₂, d) H₂/PtO₂ a następnie AcOH/HCl, e) NaIO₄, f) NaBH₄

Scheme 11. Synthesis of calycotomine reported by Czarnocki: a) dioxane/heating, b) Ac₂O/Py, c) PCl₅/CH₂Cl₂, d) H₂/PtO₂ next AcOH/HCl, e) NaIO₄, f) NaBH₄

W pierwszym etapie poddał on D-rybonyl-1,4-lakton kondensacji z homowetratrylaminą [2-(3,4-dimetoksyfenyl)etyloamina], a otrzymany produkt dalszemu O-acetylowaniu. Uzyskana pochodna w wyniku cyklizacji metodą Bischler-Napieralskiego [17] prowadziła do otrzymania odpowiedniej 3,4-dihydroizochinolinyl. Dalsze utlenianie *m*CPBA (kwas 3-chloronadbenzoesowy) pozwoliło otrzymać stabilny nitron, którego redukcja prowadziła głównie do produktu o konfiguracji (*R*) atomu węgla (z 94% nadmiarem enancjomerycznym). Deacetylowanie i utlenianie jodanem(VII) sodu prowadziło do odpowiedniego aldehydu. Jego redukcja i *N*-deacetylowanie pozwoliło otrzymać oczekiwaną czystą enancjomerycznie kalikotominy.

1.7. KWAS SZIKIMOWY

(-)-Kwas szikimowy [kwas (3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroksycyклоheks-1-enekarboksylowy] jest kluczowym biosyntetycznym produktem przejściowym, od którego pochodzi nazwa szlaku, w którym powstają w organizmach żywych m.in. aromatyczne aminokwasy [18]. W literaturze znanych jest kilka przykładów jego syntezy z produktów cukrowych [19]. Ciekawą syntezę tego kwasu z D-rybonyl-1,4-laktanu przedstawił Jiang wraz ze współpracownikami [20].



Schemat 12. Synteza kwasu szikimowego z *D*-rybony-1,4-laktonu: a) allilMgCl, b) DIBALH, c) TBAF (fluorek terta-*n*-butyloamoniowy) d) NaIO₄, e) MeNHOH (*N*-metylohydroksyloamina)/HCl, f) ogrzewanie w toluenie, g) Ac₂O/DMAP, h) H₂/Pd(OH)₂/C, i) MeI/K₂CO₃, j) DMSO/(COCl)₂ następnie Et₃N, k) NaClO₂/H₂O₂/NaH₂PO₄, l) K₂CO₃, m) TFA

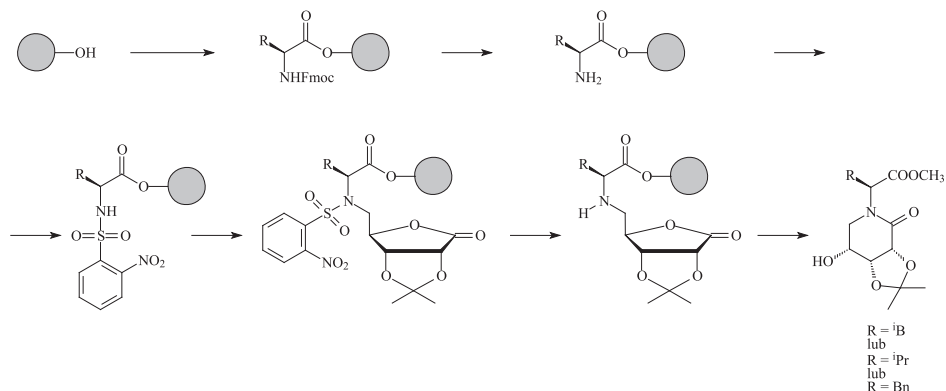
Scheme 12. Synthesis of shikimic acid from *D*-ribo-1,4-lactone: a) allylMgCl, b) DIBALH, c) TBAF (terta-*n*-butylammonium fluoride) d) NaIO₄, e) MeNHOH (*N*-metylohydroksyloamina)/HCl, f) reflux in toluene, g) Ac₂O/DMAP, h) H₂/Pd(OH)₂/C, i) MeI/K₂CO₃, j) DMSO/(COCl)₂ next Et₃N, k) NaClO₂/H₂O₂/NaH₂PO₄, l) K₂CO₃, m) TFA

Jako substratu użyli oni 5-*O*-tert-butyldifenylosililo-2,3-*O*-izopropylideno-*D*-rybony-1,4-laktonu, który po reakcji z chlorkiem allilomagnezu poddany został redukcji przy użyciu DIBALH, w wyniku czego otrzymano związek z wolną anemeryczną grupą hydroksylową. Dalsza reakcja z *N*-metylohydroksyloaminą, a następnie ogrzewanie prowadziło do powstania odpowiedniej izooksazolidyny, która to po acetylowaniu została w kilku krokach przekształcona w α,β -nienasycony aldehyd. Jego utlenianie z użyciem NaClO₂ i H₂O₂, deacetylowanie i hydroliza kwasowa prowadziły do powstania (-)-kwasu szikimowego z bardzo dobrą wydajnością.

1.8. SYNTEZA HYDROKSYLAKTAMÓW NA NOŚNIKU STAŁYM

Ciekawy przykład wykorzystania *D*-rybony-1,4-laktonu do syntezy hydroksylaktamów na nośniku stałym przedstawili Fornis i współpracownicy (Schemat 13) [21]. Do syntezy wykorzystali oni metodę opisaną przez Liskampa [22]. Fmoc-chronione aminokwasy przyłączali do TentaGelu® wykorzystując reakcje typ Mitsunobu [23]. Po przyłączeniu do żywicy i usunięciu osłon uzyskane aminy poddali standardowemu sulfonowaniu. Otrzymane sulfonamidy, w wyniku *N*-alkilowania *D*-rybony-1,4-laktone w obecności DEAD (azodikarboksylan dietylu) i PPh₃, prowadziły do uzyskania trzyczłonowych sulfonamidów, które pod wpływem tiofe-

nolu zostały przekształcone w drugorzędowe aminy. Działając na nie octanem sodu w metanolu uzyskali oczekiwane hydroksylaktamy.

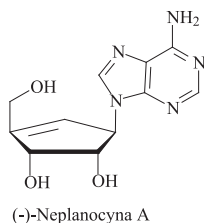


Schemat 13. Synteza na nośniku stałym hydroksylaktamu z *D*-rybono-1,4-laktonu i Fmoc-Leu lub Fmoc-Val, lub Fmoc-Phe

Scheme 13. Solid phase synthesis of hydroxylactams from *D*-ribo-1,4-lactone and Fmoc-Leu or Fmoc-Val or Fmoc-Phe

1.9. (+)-NEPLANOCYNA F

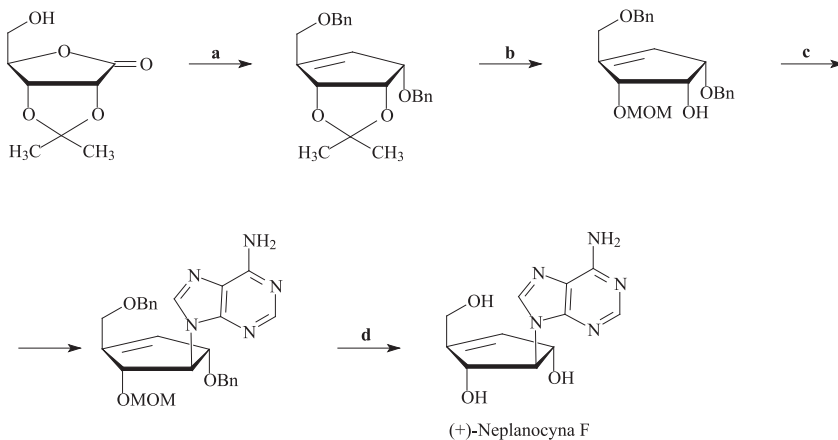
Neplanocyna F jest analogiem naturalnie występującego karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A.



Rysunek 1. Struktura neplanocyny A
Figure 1. The structure of neplanocin A

Synteza (+)-neplanocyny [24], analogu nie występującego naturalnie, została przedstawiona na Schemacie 14. *D*-Rybono-1,4-lakton przekształcony został w odpowiednią pochodną cykloheksenu, która po benzyloowaniu pozwoliła otrzymać eter dibenzylowy. W wyniku działania kwasu octowego usunięto osłonę izopropylidenowa, a następnie grupa hydroksylowa w pozycji allilowej została selektywnie osłonięta grupą metoksymetylową (MOM). Do tak powstałego produktu przyłączono 6-chloropurynę w warunkach reakcji Mitsunobu. Osłony grup hydroksylowych usunięto w ciągu reakcji z TFA, następnie NH_3/MeOH i ostatecznie BCl_3 w chlorku metylenu, co pozwoliło autorom otrzymać oczekiwaną (+)-neplano-

cybę F. Warto tutaj dodać, że synteza czystej enancjomerycznie (-)-neplanocyny została opublikowana kilka lat później [25].

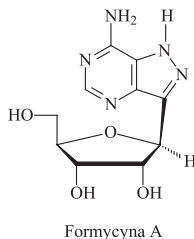


Schemat 14. Synteza (+)-neplanocyny F z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) ref [26], b) (i) 60% AcOH, (ii) trime-tyloortomrówczan, CH_2Cl_2 , CAN, (iii) DIBAL, c) 6-chloropuryna, DEAD, PPh_3 , THF, rt, 16h; d) (i) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , (ii) MeOH/ NH_3 , (iii) BCl_3 , CH_2Cl_2 , (iv) MeOH

Scheme 14. Synthesis of (+)-neplanocin F from *D*-ribo-1,4-lactone: a) ref [26]; b) (i) 60% AcOH, (ii) tri-methyl orthoformate, CH_2Cl_2 , CAN, (iii) DIBAL, c) 6-chloropurine, DEAD, PPh_3 , THF, rt, 16h; d) (i) CF_3COOH , CH_2Cl_2 , (ii) MeOH/ NH_3 , (iii) BCl_3 , CH_2Cl_2 , (iv) MeOH

1.10. 4-DEAZAFORMYCYNA A

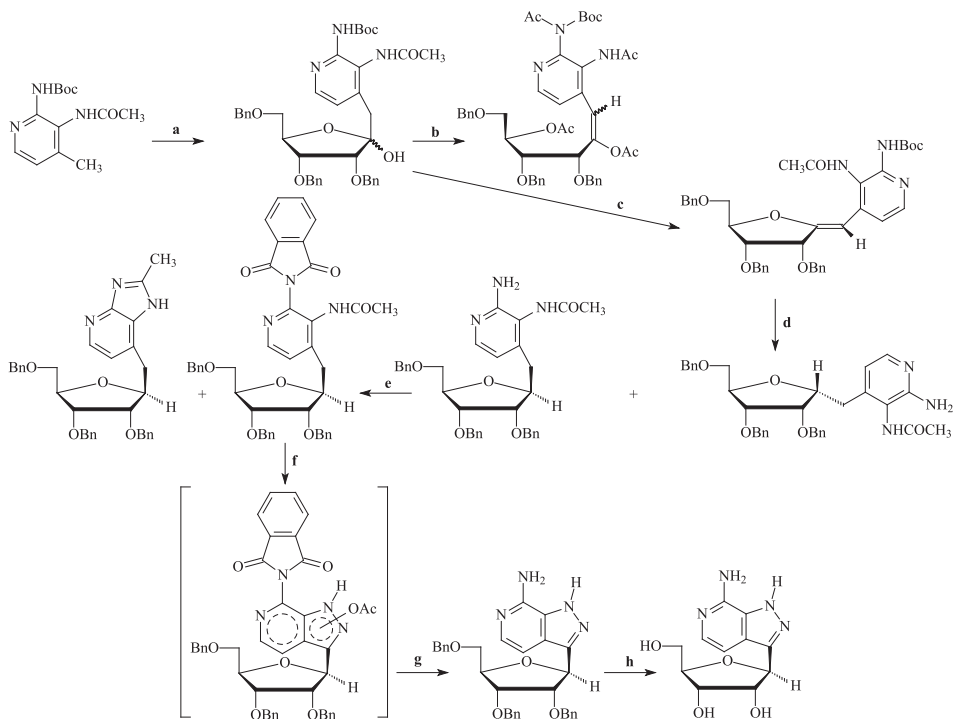
Formycyna A jest antybiotykiem nukleozydowym po raz pierwszy wyizolowa-nym w 1964 roku z *Nocardia interferoma*.



Rysunek 2. Struktura formycyny A
Figure 2. The structure of formycyn A

Schemat syntezy 4-deazaformycyny opracowanej przez Townsenda i współpra-cowników [27] przedstawia Schemat 15. Jako substratu użyli oni aminopirydyny z osłoną Boc grupy aminowej, którą poddali działaniu butylolitu. Wygenerowany w ten sposób anion atakował karbonylowy atom węgla 2,3,5-tri-*O*-benzylo-*D*-rybono-1,4-laktonu w wyniku czego powstawał hemiacetal o stosunku izomeru α/β 8:1. Główny anomer został wyizolowany dzięki rozdzielaniu chromatograficz-

nemu na żelu krzemionkowym. Poddany działaniu eteratu trifluoroboru prowadził do otrzymania odpowiedniej olefiny. Jej redukcja pozwoliła uzyskać acetamid *N*-[2-amino-4-(2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -*D*-rybofuranozyl)metylopirydyno-3-yl]. Produkt ten posiadał wolną grupę aminową, która została zabezpieczona bezwodnikiem ftalowym. Obok pochodnej ftalimidowej w dużych ilościach (około 35%) powstawał również produkt uboczny będący pochodną 2-metyloimidazolu. Ogrzewanie głównego produktu z azotanem(III) izoamylu w obecności bezwodnika kwasu octowego prowadziło do powstania odpowiednich 1- i 2-acetylopirazolo[3,4-*c*] pirydyn. Osłony ftalimidowa i acetylowa zostały usunięte pod wpływem metanolewego roztworu amoniaku. Dalsze de-*O*-benzylowanie pozwoliło otrzymać oczekiwaną 7-amino-3-(β -*D*-rybofuranozyl)pirazolo[3,4-*c*]pirydynę (4-deazaformycynę).

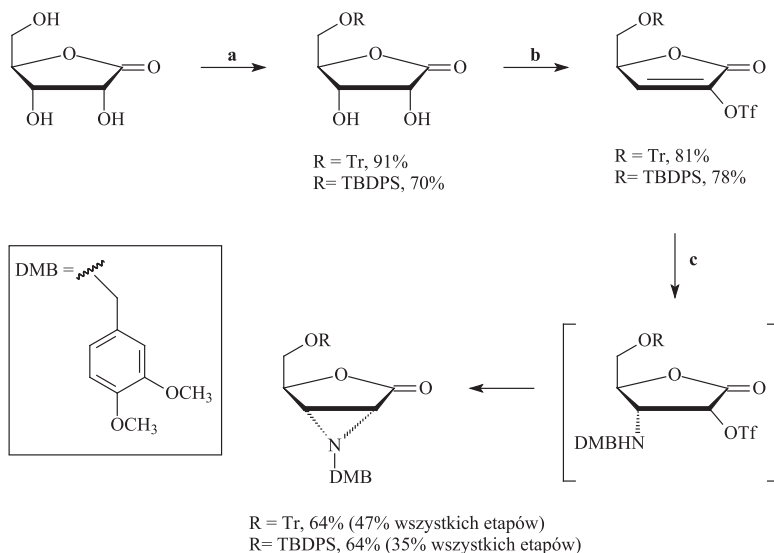


Schemat 15. Otrzymywanie 4-deazaformycyny A: a) (i) *n*-BuLi, THF, (ii) 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-rybony-1,4-lakton, THF, b) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, c) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, d) CF₃CO₂H, Et₃SiH, CH₂Cl₂, e) bezwodnik ftalowy, toluen, f) AcOK, Ac₂O, azotan(III) izoamylu, C₆H₆, g) CH₃ONa/CH₃OH, h) BCl₃, CH₂Cl₂

Scheme 15. Preparation of 4-deazaformicin A: a) (i) *n*-BuLi, THF, (ii) 2,3,5-tri-*O*-benzyl-*D*-ribony-1,4-lactone, THF, b) Ac₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, c) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, d) CF₃CO₂H, Et₃SiH, CH₂Cl₂, e) phthalic anhydride, toluene, f) AcOK, Ac₂O, isoamyl nitrite, C₆H₆, g) CH₃ONa/CH₃OH, h) BCl₃, CH₂Cl₂

1.11. 2,3-AZYRYDYNO- γ -LAKTONY

2,3-Azyrydino- γ -laktony mogą być użyte do syntezy pochodnych α -i β -aminokwasów [28, 29]. Syntezę takiego laktonu z *D*-rybono-1,4-laktonu [30] przedstawia Schemat 16. Przeprowadzona została ona przy wykorzystaniu dwóch rodzajów grup osłonowych terminalnej grypy hydroksylowej trifenylometanowej i tert-butylodifenylosililowej, przy czym wyższe wydajności uzyskano w przypadku tej drugiej. Tak zabezpieczone pochodne poddane zostały działaniu bezwodnika kwasu trifluorometanosulfonowego w wyniku czego powstawały odpowiednie nienasycone triflany. Odpowiednie azyrydyny powstawały w wyniku 1,4-addycji typu Michaela 3,4-dimetoksybenzylaminy (DMBNH₂).



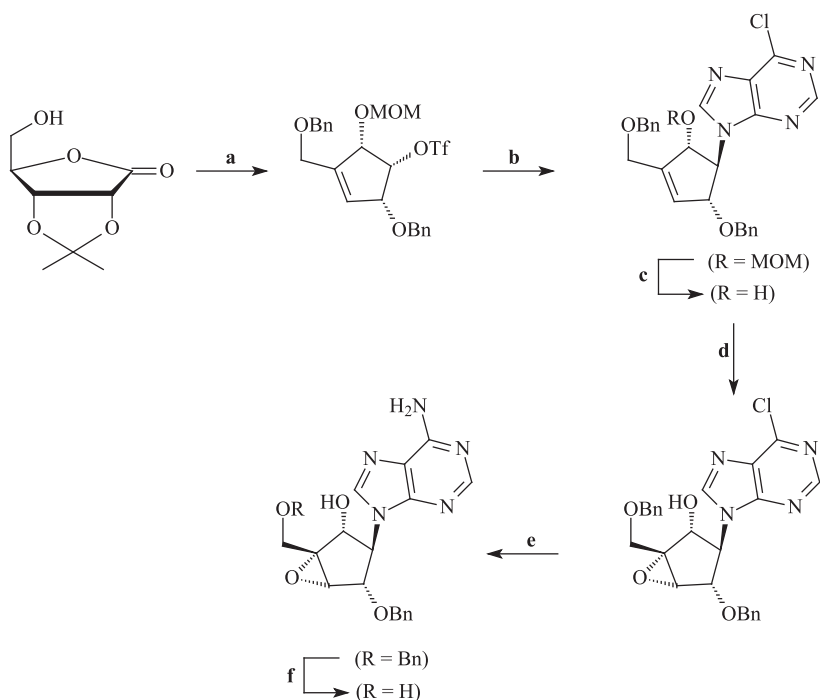
Schemat 16. Synteza 2,3-azyrydino- γ -laktonu z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) TrCl lub TBDPSCl, b) Tf₂O, c) DMBNH₂

Scheme 16. Synthesis of 2,3-aziridino- γ -lactone from *D*-ribo-1,4-lactone: a) TrCl or TBDPSCl, b) Tf₂O, c) DMBNH₂

1.12. NEPLANOCYNA B

Neplanocyna B podobnie jak wcześniej wspomniana neplanocyna F jest analogiem naturalnie występującego karbocyklicznego nukleozydu neplanocyny A. Jej syntezę z *D*-rybono-1,4-laktonu [31] przedstawia Schemat 17. Syntezę rozpoczęto od przygotowania nienasyconej karbocyklicznej pochodnej zabezpieczonej odpowiednimi grupami ochronnymi. Do jej przygotowania z *D*-rybono-1,4-laktonu wykorzystano zamieszczony w literaturze opis [25]. W otrzymanej w ten sposób pochodnej grupa *O*-trifililowa podstawiona została 6-chloropuryną w obecności węglańka potasu i odpowiedniego eteru koronowego. Następnie selektywnie

została usunięta grupa metoksymetylowa (MOM). Taki produkt poddany został epoksydacji kwasem *m*-chloroperbenzoesowym (*m*-CPBA). Działając metanolem w roztworze amoniaku autorzy wymienili atom chloru na grupę aminową po czym usunęli grupy benzytowe na drodze wodorolizy uzyskując oczekiwaną (-)-neplanocynę B.



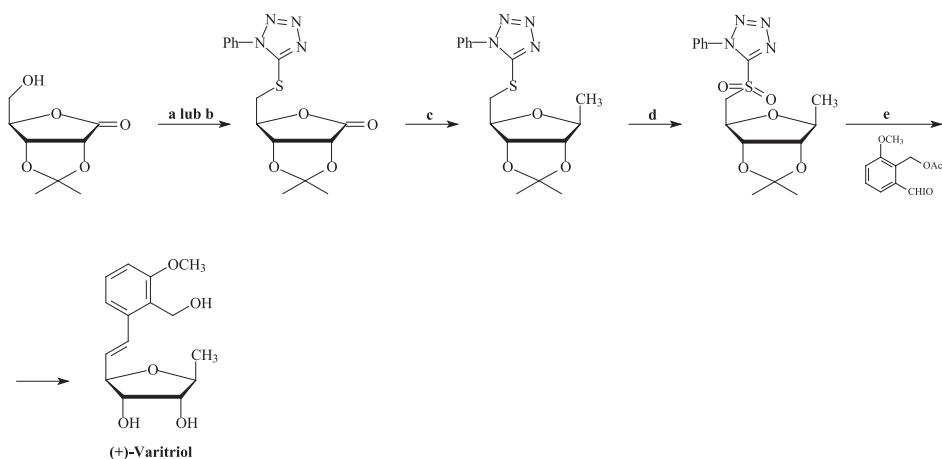
Schemat 17. Synteza (-)-neplanocyny B z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) ref. [25], b) K_2CO_3 , eter 18-korona-6, DMF, c) TFA (18%)/ CH_2Cl_2 , d) *m*-CPBA/ CH_2Cl_2 , e) $NH_3/MeOH$, f) najlepszy wynik HCO_2NH_4 (10 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux

Scheme 17. Synthesis of (-)-neplanocin B from *D*-ribofuranose-1,4-lactone: a) ref. [25], b) K_2CO_3 , 18-crown-6 ether, DMF, c) TFA (18%)/ CH_2Cl_2 , d) *m*-CPBA/ CH_2Cl_2 , e) $NH_3/MeOH$, f) best result HCO_2NH_4 (10 eq.), 10% Pd/C, MeOH, reflux

1.13. (+)-VARITRIOL

W 2002 roku Barrero i współpracownicy [32] ogłosili, że udało im się otrzymać (+)-varitriol i określić strukturę. Wyizolowali go ze szczepu morskiego grzyba *Emericella Variecolor* (nazwanego M75-2), pobranego z gąbek zebranych w wenezuelskich wodach Morza Karaibskiego. Jak później stwierdzono, ta naturalnie występująca substancja wykazuje silną cytotoksyczność w stosunku do różnych linii komórkowych nowotworów. To sprawiło, że znalazł się on w centrum zainteresowania wielu chemików.

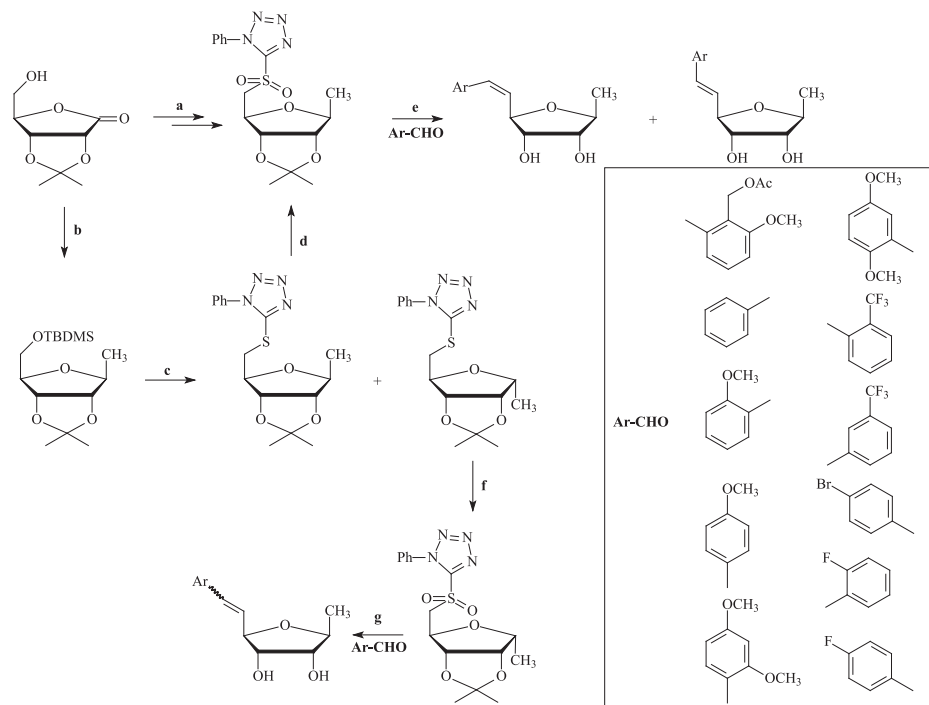
Ciekawą i prostą metodę otrzymywania (+)-varitriolu z *D*-rybono-1,4-laktonu zaproponował Gracza i współpracownicy [33]. Terminalną grupę hydroksylową poddali oni w warunkach reakcji Mitsunobu substytucji nukleofilowej 1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolem uzyskując odpowiedni sulfid. Ten sam produkt udało im się również otrzymać na drodze mesylowania, a następnie reakcji z odpowiednim tiolanem. Kluczowym etapem reakcji było wprowadzenie do laktonu w pozycję C-1 grupy *exo*-metylowej. Udało się tego dokonać w trzech etapach: redukcji laktonu do laktolu, acetylowaniu i ostatecznie reakcji z trimetyloglinem. W ten sposób uzyskali odpowiednio metylowany produkt. Został on poddany utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności molibdenianu(VI) amonu w wyniku czego powstał odpowiedni sulfid. Jego olefinowanie aromatycznym aldehydem prowadziło do nienasyconej pochodnej, która po deacetylowaniu dała oczekiwany (+)-varitriol.



Schemat 18. Synteza (+)-varitriolu z *D*-rybono-1,4-laktonu: a) PTSH (1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiol), PPh₃, DIAD (azodikarboksylan diizopropylu), THF, b) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, ii) KSPT (1-fenyl-1*H*-tetrazolo-5-tiolan), DMF, c) i) DIBAL, THF, ii) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, iii) Me₃Al, CH₂Cl₂, (70%, 3 etapy) d) Mo(VI)/ H₂O₂, THF, EtOH, e) i) KHMDS (heksametylodisilazan potasu), DME, ii) NaOMe, MeOH, iii) HCl, THF, (64%, 3 etapy)

Scheme 18. Synthesis of (+)-varitriol from *D*-ribo-1,4-lactone: a) PTSH (1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol), PPh₃, DIAD (diisopropyl azodicarboxylate), THF, b) i) MsCl, Py, CH₂Cl₂, ii) KSPT (1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiolate), DMF, c) i) DIBAL, THF, ii) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, iii) Me₃Al, CH₂Cl₂, (70%, 3 steps) d) Mo(VI)/ H₂O₂, THF, EtOH, e) i) KHMDS (hexamethyldisilazane potassium), DME, ii) NaOMe, MeOH, iii) HCl, THF, (64%, 3 steps)

Bazując na swoich doświadczeniach z opracowanej syntezy (+)-varitriolu Gracza wraz ze współpracownikami otrzymali na skale preparatywną bibliotekę analogów varitriolu [34] (Schemat 19).



Schemat 19. Synteza bibliotek analogów varitriolu

Scheme 19. Synthesis of libraries of varitriol analogues

UWAGI KOŃCOWE

W pracy tej przedstawiliśmy, w sposób w miarę możliwości chronologiczny, wybór syntez z użyciem D-rybono-1,4-laktanu, które uznaliśmy za ciekawe, a które zostały opublikowane po roku 1984. Rok ten, w którym ukazał się drugi ważny artykuł [36] dotyczący użycia tego związku w syntezie organicznej, uznaliśmy za graniczny. Oczywiście zadajemy sobie sprawę, że dokonany wybór jest jak najbardziej subiektywny jednak z oczywistych względów nie mógł być inny. Osobom, które ta tematyka zainteresowała, a które chciałyby poszerzyć swoją wiedzę polecamy angielskojęzyczny artykuł przeglądowy z roku 2015 [37].

PODZIĘKOWANIA

Praca współfinansowana z funduszu DS 530-8456-D501-17.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] PAC, 1993, **65**, 2003 (*Glossary for chemists of terms used in toxicology (IUPAC Recommendations 1993)*) on page 2082.
- [2] MacConnell, J.G. Borden, J.H. Silverstein, R.M. Stokkink, E., *J. Chem. Ecol.*, 1977, **3**, 549.
- [3] N.K. Slessor, A.C. Oehlschlager, B.D. Johnston, H.D. Pierce, Jr., S.K. Grewal, L.K.G. Wickremesinghe, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 2290.
- [4] A.A. Kandil, K.N. Slessor, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 5649.
- [5] S. Yaginuma, N. Muto, M. Tsujino, Y. Sudate, M. Hayashi, M. Otani, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 359.
- [6] M. Hayashi, S. Yaginuma, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 675.
- [7] V.E. Marquez, M.I. Lim, C.K.H. Tseng, A. Markovac, M.A. Priest, M.S. Khan, B. Kaskar, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 5709.
- [8] J.C. Collins, W.W. Hess, F.J. Frank, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **9**, 3363.
- [9] H. Ogura, H. Takahashi, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 1374.
- [10] M.M. Kabat, K.W. Pankiewicz, E. Sochacka, K.A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 634.
- [11] H. Ogura, H. Takahashi, T. Itoh, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 72.
- [12] R. Vlegaar, *Pure Appl. Chem.*, 1986, **58**, 1239.
- [13] (a) Y. Hirata, T. Goto, N. Sakabe, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 1825. (b) N. Sakabe, T. Goto, Y. Hirata, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 3077. (c) B. Frank, H. Gehrken, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1980, **19**, 461.
- [14] H. Suh, C. S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 470.
- [15] T.V. RajanBabu, W.A. Nugent, D.F. Taber, P.J. Fagan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 7128.
- [16] Z. Czarnocki, *J. Chem. Res., Synop.*, 1992, 334.
- [17] A. Bishler, B. Napieralski, *Eur. J. I. Chem.*, 1893, **26**, 1903.
- [18] E. Haslam, *Shikimic acid: Metabolism and Metabolites*, John Wiley, Chichester 1993.
- [19] a) M. Yoshikawa, Y. Ikeda, H. Kayakiri, I. Kitagawa, *Heterocycles*, 1982, **17**, 209; b) G.W.J. Fleet, T.K.M. Shing, S.M. Warr, *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1*, 1984, 905; c) S. Mirza, J. Harvey, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4111; d) S. Mirza, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, 1984, **67**, 1562; e) T. Suami, K. Tadamo, Y. Ueno, Y. Iimura, *Chem. Lett.*, 1985, 367.
- [20] S. Jiang, B. Mekki, G. Singh, R.H. Wightman, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5505.
- [21] P. Fornis, M. Rubiralta, A. Díez, *Contributions to Science*, 2001, **2**, 63.
- [22] J.F. Reichwein, R.M.J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 1243.
- [23] D. Fancelli, M.C. Fagnola, D. Severino, A. Bedeschi, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2311.
- [24] M.J. Comin, J. Leitofuter, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 3129.
- [25] S. Rodriguez, D. Edmont, Ch. Mathé, Ch. Périgaud, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 7165.
- [26] M.J. Comin, J.B. Rodriguez, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 4639.
- [27] V.N. Kourafalos, P. Marakos, N. Pouli, L.B. Townsend, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 6466.
- [28] A. Tarrade, P. Dauban, R.H. Dodd, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9521.
- [29] (a) P. Dauban, C. De Saint-Fuscien, R.H. Dodd, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 7589; (b) P. Dauban, C. De Saint-Fuscien, F. Acher, L. Prézeau, I. Brabet, J.-P. Pin, R.H. Dodd, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 129.
- [30] M.S. Valle, A. Tarrade-Matha, P. Dauban, R.H. Dodd, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 419.
- [31] N. Hamon, J.-P. Uttaro, Ch. Mathé, Ch. Périgaud, *Bioorg. Chem.*, 2010, **38**, 275.
- [32] J. Malmstrom, C. Christophersen, A.F. Barrero, J.E. Oltra, J. Justicia, A. Rosales, *J. Nat. Prod.*, 2002, **65**, 364.
- [33] O. Karlubíková, M. Palík, A. Lásíková, T. Gracza, *Synthesis*, 2010, 3449.
- [34] O. Caletková, A. Lásíková, M. Hajdúch, P. Džubák, T. Gracza, *Arkivoc*, 2012, 365.
- [35] S.-Y. Chen, M. M. Joullié, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 5027.

-
- [36] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 2168.
[37] G.P. Silveira, H.M. Cardozo, T.A. Rossa, M.M. Sá, *Curr. Org. Synth.*, 2015, **12**, 584.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 2017

