

**D-RYBONO-1,4-LAKTON. CZĘŚĆ I.  
OTRZYMYWANIE I WYBRANE POCHODNE**

**D-RIBONO-1,4-LACTONE. PART I.  
PREPARATION AND SELECED DERIVATIVES**

**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. Synteza D-rybono-1,4-laktonu
2. Wybrane pochodne D-rybono-1,4-laktonu
  - 2.1. Pochodne acetalowe
  - 2.2. Pochodne przy atomie węgla C-5
    - 2.2.1. Pochodne sulfonowe
    - 2.2.2. Pochodne halogenowe
    - 2.2.3. Pochodne azydkowe
  - 2.3. Inne pochodne

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

Sugars are extremely important chiral substrates in organic synthesis. Thanks to the possibility of obtaining them from natural sources, their prices are relatively low which increases their attractiveness. D-Ribono-1,4-lactone is included in these compounds. For years it has enjoyed great interest as a substrate. In the early 1980's two review articles were published in reputable journals [4, 5]. It has been a long time since these articles were published so we have decided to prepare a more up-to-date review article in Polish.

D-Ribono-1,4-lactone can be synthesized in many ways. The most interesting way seems to be the oxidation with  $\text{KMnO}_4$  [9] or molecular  $\text{Br}_2$  [10]. The use of bromine may appear to be harmful to the environment. That is why the search for more environmentally friendly methods is ongoing. However, the new methods are not as sufficiently satisfactory and often more expensive than the conventional, previously named methods. Therefore, the most commonly used method is the oxidation of D-ribose with molecular bromine.

Very important derivatives of D-ribonolactone are acetal derivatives: 2,3-O-isopropylidene [10, 16] and 3,4-O-benzylidene derivatives [17]. They are often the starting materials for further synthesis. In the case of the latter compound the proper structure was determined by crystallography many years after its synthesis [18].

Very important group of derivatives are derivatives modified at C-5: sulphonic [21], fluorine [22], chlorine [23], bromine [16, 24], azide [25] and phosphate [27]. Especially important are 5-bromo-5-deoxy derivatives. Examples of their use for the synthesis of thioalditols and thiosugars are described in the literature.

It is also worth mentioning the possibility of synthesis of 1,2-unsaturated [28–30] and 2,3-unsaturated [31] derivatives.

Presented examples of derivatives prove that using a D-ribono-1,4-lactone a whole range of derivatives extremely useful for further synthesis of more complex compounds can be obtained.

**Keywords:** D-Ribono-1,4-lactone, preparation, selected derivatives

**Słowa kluczowe:** D-Rybono-1,4-lakton, otrzymywanie, wybrane pochodne

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DCM	– dichlorometan
DIBALH	– wodorek diizobutyloglinu
DMF	– dimetyloformamid
DMAP	– 4-dimetyloaminopirydyna
DRB	– 1,4-dideoksy-1,4-imino-D-rybitol
EtOH	– alkohol etylowy
IUPAC	– Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej ( <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i> )
$\text{LiAlH}_4$	– glinowodorek litu
LTBH	– trietyloborowodork litu
MeONa	– metanolan sodu
MsCl	– chlorek mesyłu
$\text{NaBH}_4$	– borowodorek sodu
OMe	– metoksyl
Py	– pirydyna
TBDMS	– <i>t</i> -butylodimetylosilil
TBDMSCl	– chlorek <i>t</i> -butylodimetylosililu
TBDPS	– <i>t</i> -butylodifenylosilil
TBDPSCl	– chlorek <i>t</i> -butylodifenylosililu
TFA	– kwas trifluorooctowy
THF	– tetrahydrofuran
Tol	– toluen
TrCl	– chlorek tritylu (chlorek trifenylometanu)

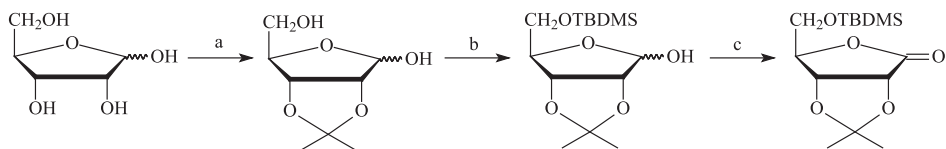
## WPROWADZENIE

D-Rybono-1,4-lakton lub  $\gamma$ -lakton kwasu D-rybonowego znany jest głównie pod pierwszą z nazw choć zgodnie z nomenklaturą IUPAC należałoby go nazwać (3R,4S,5R)-3,4-dihydroksy-5-(hydroksymetylo)dihydrofuran-2(3H)-on. Z oczywistych względów nazwa ta nie znajduje się w powszechnym użytku, tym bardziej, że związek ten pozostaje w centrum zainteresowania nie tylko chemików i biochemików ale także medyków. W literaturze znajdziemy informacje o 5-chloro-5-deoksy-D-rybono-1,4-laktonie jako o produkcie przejściowym w biosyntezie salinosporamidu A [1, 2] czy o samym D-rybono-1,4-laktonie w badaniach zaburzeń metabolizmu u myszy [3]. Jednak w artykule tym skupimy się głównie na znaczeniu tytułowego związku w syntezie chemicznej.

Cukry jako chiralne prekursorzy w syntezie chemicznej od wielu lat stanowią źródło zainteresowania wielu syntetyków. Wynika to m.in. z powodu stosunkowo łatwej ich dostępności. Wśród nich z pewnością należy wymienić D-rybono-1,4-lakton. Łatwo otrzymać go z naturalnie występującej D-rybozy. O jego roli jako prekursora w syntezie chemicznej świadczyć mogą choćby dwa artykuły Chen i Joullie opublikowane w bardzo dobrych czasopismach [4, 5]. Już główny tytuł tych artykułów jest wielce wymowny – Użycie D-rybonolaktanu w syntezie organicznej (*Use of D-Ribonolactone in Organic Synthesis*). Od chwili ich opublikowania na początku lat 80. ubiegłego wieku pojawiło się wiele nowych doniesień o możliwości wykorzystania tego laktonu w syntezie organicznej. Uznaliśmy więc, że warto zebrać i opisać w języku polskim aktualne informacje.

### 1. SYNTEZA D-RYBONO-1,4-LAKTONU

Początkowo tytułowy związek otrzymywano w wyniku utleniania D-arabinozy do kwasu D-arabinowego, który następnie poddawano epimeryzacji i laktonizacji [6]. Udało się też opracować metodę bezpośredniego utleniania D-rybozy do laktonu enzymatycznie [7] lub przy użyciu węgla srebra osadzonego na Celicie [8]. Jednak wszystkie te metody miały tę wadę, że nie nadawały się do syntezy D-rybonolaktanu na większą skalę. Rosnące zapotrzebowanie na ten związek zmusiło syntetyków do opracowania metody bardziej wydajnej i nadającej się do syntezy na większą skalę (500 g). Jedną z nich polega na wykorzystaniu manganianu(VII) potasu do utleniania odpowiednio przygotowanej pochodnej D-rybozy [9].

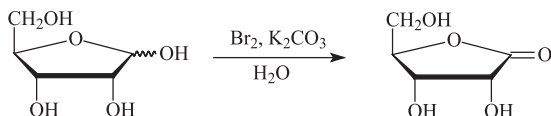


Schemat 1. Utlenianie pochodnej D-rybozy  $\text{KMnO}_4$ : a) aceton/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ , b) TBDMS-Cl/imidazol/DME, c)  $\text{KMnO}_4$ /aceton

Scheme 1. Oxidation of D-ribose derivative with  $\text{KMnO}_4$ : a) acetone/ $\text{H}_2\text{SO}_4$ , b) TBDMS-Cl/imidazole/DME, c)  $\text{KMnO}_4$ /acetone

Metoda ta oprócz tego, że pozwalała uzyskiwać pochodną D-rybono-1,4-laktonu na stosunkowo dużą skalę miała też tę wadę, że wymagała najpierw założenia osłon grup hydroksylowych, a następnie ich usuwania.

Przełom stanowiło wykorzystanie bromu do bezpośredniego utleniania D-rybozy [10].



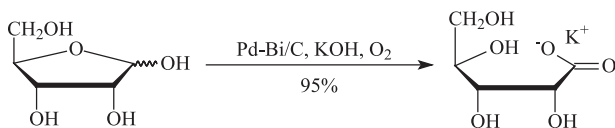
Schemat 2. Utlenianie D-rybozy bromem

Scheme 2. Oxidation of D-ribose with bromine

Metoda ta jest wyjątkowo prosta i wydajna. Rok po jej opracowaniu udało się zwiększyć skalę reakcji ze 100 g do 75 kg [11], co należy uznać za zdecydowany sukces.

Ponieważ brom cząsteczkowy jest stosunkowo toksycznym odczynnikiem, trwają poszukiwania alternatywnego sposobu utleniania, który byłby mniej uciążliwy dla środowiska. Może nim być np. użycie jodu cząsteczkowego. Fusaro i współpracownicy [12] przedstawili wykorzystanie  $\text{I}_2$  do utleniania szeregu pochodnych cukrów. Brak jest doniesień o możliwości otrzymania D-rybono-1,4-laktonu, a wyłącznie jego 2,3-O-izopropylidenu pochodnej. Jednak stosunkowa dobra rozpuszczalność produktu w wodzie prowadzi do dużych strat i niskiej wydajności.

Wykorzystanie katalizatora heterogenicznego Pd-Bi/C przedstawili w swojej pracy Fan i współpracownicy [13].



Schemat 3. Utlenianie D-rybozy w obecności katalizatora Pd-Bi/C

Scheme 3. Oxidation of D-ribose in the presence of Pd-Bi/C catalyst

Otrzymany produkt izolowali w postaci soli potasowej, którą w klasyczny sposób przekształcali w O-izopropylidenu pochodną.

Wykorzystanie  $\text{RhH}(\text{PPh}_3)_4$  jako katalizatora w utlenianiu zaproponowali Isaac i współpracownicy [14] uzyskując oczekiwany lakton z bardzo wysoką wydajnością.

Próbie ograniczenia problemu toksyczności bromu cząsteczkowego stanowi też podejście zaproponowane przez naukowców z Brazylii. Silveira wraz ze współpracownikami [15] opatentowali metodę generowania niewielkich ilości bromu cząsteczkowego *in situ* przy użyciu mieszaniny  $\text{NaBr}$  i  $\text{NaBrO}_3$  w obecności 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , po wkropleniu którego bardzo powoli dodawali 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

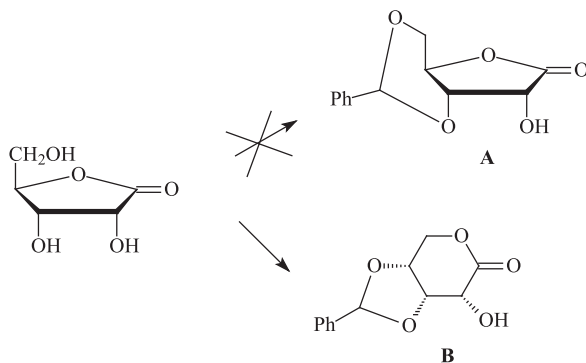
Jednak wszystkie te metody są mniej wygodne w użyciu i nie pozwalają na prowadzenie syntezy na dużą skalę i dlatego też metoda wykorzystująca utlenianie D-rybozy bromem cząsteczkowym pozostanie jeszcze długo metodą podstawową i najchętniej wykorzystywaną.

## 2. WYBRANE POCHODNE D-RYBONO-1,4-LAKTONU

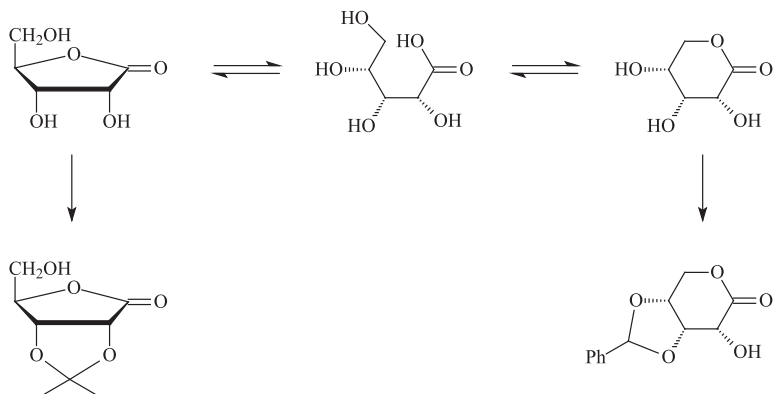
### 2.1. POCHODNE ACETALOWE

2,3-*O*-Izopropylidenowa pochodna D-rybono-1,4-laktonu z pewnością należy do najczęściej wykorzystywanych w syntezie. Ze względu na swoją prostą syntezę i użyteczność syntetycy chętnie sięgają po nią. Opisano wiele metod otrzymywania pochodnej z tą osłoną. Najczęściej do zakładania jej używa się acetonu w środowisku kwaśnym, przy czym w literaturze możemy znaleźć kilka różnych przepisów: w obecności stężonego kwasu siarkowego w temperaturze pokojowej 15 godz. [9] lub w obecności stężonego kwasu siarkowego w temperaturze wrzenia 1,5 godz. [16]. Opisano również użycie 2,2-dimetoksypropanu w obecności kwasu siarkowego [10]. Wspomniane metody są typowe dla zakładania osłony *O*-izopropylidenowej i wszystkie one charakteryzują się prostotą, powtarzalnością i dużą wydajnością.

W roku 1968 Zinner [17] używając benzaldehydu w obecności kwasu solnego otrzymał *O*-benzylidenową pochodną sugerując, że jest to 3,5-*O*-benzylideno-D-rybono-1,4-lakton (Schemat 4, struktura A).

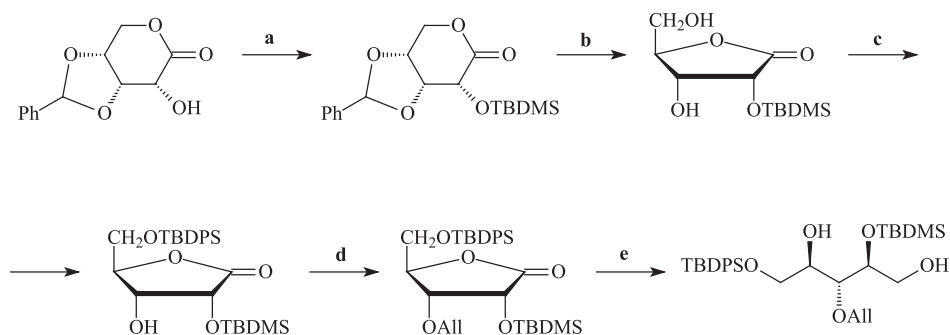
Schemat 4. Reakcja *D*-rybozy z aldehydem benzoesowym w obecności kwasu solnegoScheme 4. Reaction of *D*-ribose with benzaldehyde in the presence of hydrochloric acid

Dopiero w roku 1985 Baggett wraz ze współpracownikami [18] opublikowali wyniki badań krystalograficznych, z których niezbicie wynikało, że otrzymywana tą metodą pochodna to 3,4-*O*-benzylideno-*D*-rybono-1,5-lakton (Schemat 4, struktura B). Przyczynę tej pomyłki dobrze wyjaśnili Han i Joullie [19].

Schemat 5. Tworzenie się acetalowych pochodnych *D*-rybono-1,4-laktonuScheme 5. Formation of acetal derivatives of *D*-ribofuranose-1,4-lactone

Z punktu widzenia dalszej syntezy tworzenie takich acetalu jest bardzo użyteczne. Pochodne *O*-izopropylidenu łatwo dalej się wykorzystać do otrzymywania pochodnych przy atomie węgla C-5 podczas gdy pochodne *O*-benzylidenu świetnie nadają się do modyfikacji grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-2. Bardzo dobry przykład wykorzystania tej możliwości stanowi poniższa synteza [20].





Schemat 6. Synteza pochodnej *D*-rybitolu: a) TBDMSCl//Py/DMAP, b)  $H_2$ /Pd/C, c) TBDPSCl/Py/DMAP, d) (i) AcCl/Py, (ii)  $(PPh_3)_4Pd(0)$ ,  $CH_3CN$ , e)  $NaBH_4/MeOH$

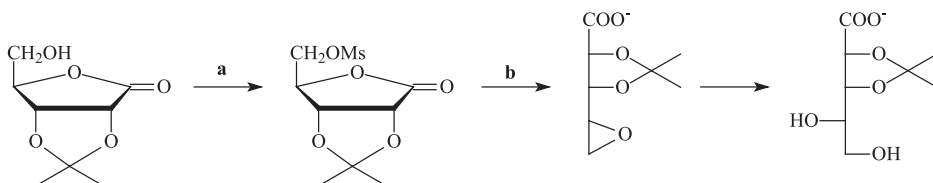
Scheme 6. Synthesis of *D*-ribitol derivative: a) TBDMSCl//Py/DMAP, b)  $H_2$ /Pd/C, c) TBDPSCl/Py/DMAP, d) (i) AcCl/Py, (ii)  $(PPh_3)_4Pd(0)$ ,  $CH_3CN$ , e)  $NaBH_4/MeOH$

## 2.2. POCHODNE PRZY ATOMIE WĘGLA C-5

### 2.2.1. Pochodne sulfonowe

Biorąc pod uwagę możliwości wykorzystania w syntezie organicznej, za najbardziej użyteczne pochodne alkoholi należy uznać ich estry kwasów matanosulfonowego i *p*-toluenosulfonowego. Są one stosunkowo proste do otrzymania, a dzięki łatwości z jaką ulegają substytucji stanowią cenny materiał do dalszych syntez. Podobnie jest z analogicznymi pochodnymi *D*-rybono-1,4-laktanu. Ich synteza została opublikowana w 1958 roku [21]. Otrzymuje się je w postaci krystalicznej i często nadają się do dalszej reakcji bez dodatkowego oczyszczania.

Obok reakcji substytucji międzycząsteczkowej należy wspomnieć o możliwości poddania ich reakcji substytucji wewnątrzcząsteczkowej [16], dzięki której z pochodnej kwasu o konfiguracji *D*-*rybo* otrzymuje się konfigurację *L*-likso. Reakcja przeprowadzona w sondzie spektrometru NMR pozwoliła stwierdzić, że biegnie ona poprzez przejściowo tworzącą się pochodną 4,5-anhydro.

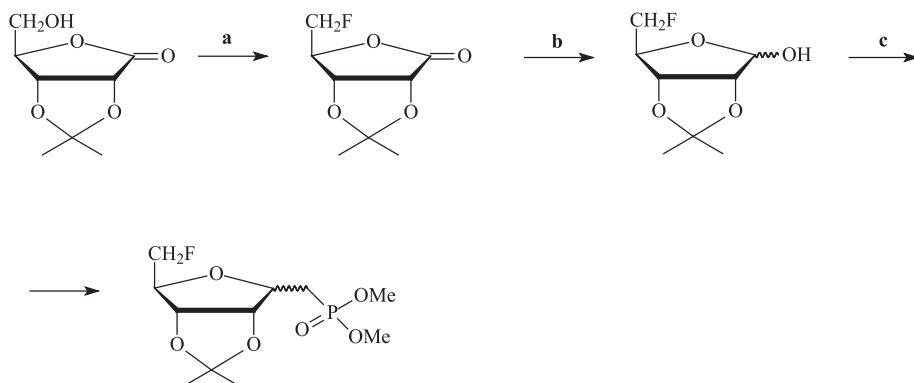


Schemat 7. Otrzymywanie pochodnej kwasu *L*-liksonowego z *D*-rybono-1,4-laktanu: a) MsCl/Py, b) KOH/ $H_2O$

Scheme 7. Synthesis of *L*-lyxonic acid derivatives from *D*-ribo-1,4-lactone: a) MsCl/Py, b) KOH/ $H_2O$

### 2.2.2. Pochodne halogenowe

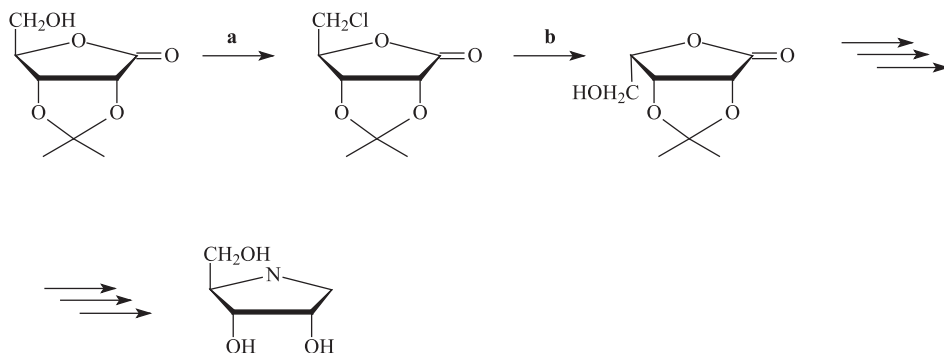
Do innej interesującej grupy pochodnych przy atomie węgla C-5 zaliczyć należy na pewno pochodne halogenowe. W literaturze można znaleźć przykłady otrzymywania różnego typu pochodnych. I tak Nasomjai i współpracownicy [22] przedstawili otrzymywanie 5-deoksy-5-fluoro-D-rybono-1,4-laktonu przy użyciu Deoxo-fluoru™.



Schemat 8. Synteza D-allo,altro-2,5-anhydro-1-deoksy-1-(dimetoksy-fosfinylo)-6-fluoro-3,4-O-isopropylideneheksitolu z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktonu: a) Deoxo-fluor™/DCM, b) DIBALH/Tol, c)  $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]/\text{DCM}/\text{aq NaOH}$

Scheme 8. Synthesis of D-allo,altro-2,5-anhydro-1-deoxy-1-(dimethoxy-phosphinyl)-6-fluoro-3,4-O-isopropylidenehexitol from 2,3-O-isopropylidene-D-ribo-1,4-lactone: a) Deoxo-fluor™/DCM, b) DIBALH/Tol, c)  $\text{CH}_2[\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2]/\text{DCM}/\text{aq NaOH}$

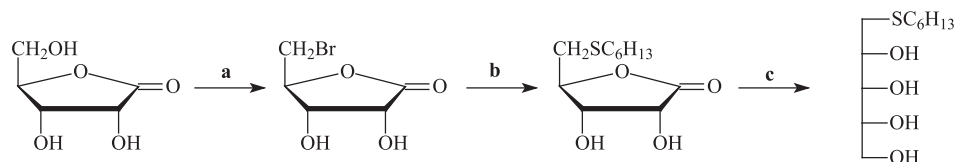
Znacznie ciekawszą pochodną okazuje się być 5-chloro-5-deoksy-2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-lakton, który podobnie jak pochodna mesylowa, został wykorzystany do otrzymania produktu ze zmienioną konfiguracją – 2,3-O-izopropylideno-L-liksono-1,4-laktonu [23]. W tym wypadku autorzy otrzymany produkt w postaci laktonu, użyli dalej do otrzymania 1,4-dideoksy-1,4-imino-D-ribitolu (DRB).



Schemat 9. Synteza DRB z D-rybony-1,4-laktynu: a)  $(\text{COCl})_2/\text{DMF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (b)  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , następnie 3M  $\text{HCl}$

Scheme 9. Synthesis of DRB from D-ribo-1,4-lactone: a)  $(\text{COCl})_2/\text{DMF}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (b)  $\text{KOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , then 3M  $\text{HCl}$

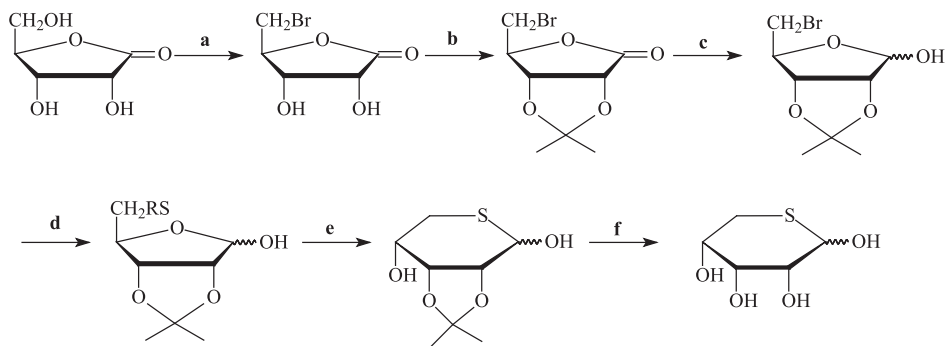
Jednak najchętniej wykorzystywana jest pochodna 5-bromo-5-deoksy. Wynika to oczywiście z łatwości dysocjacji wiązania węgiel brom. Związek ten można otrzymać na różne sposoby choć dwa, ze względu na swoją prostotę zasługują na wymienienie. Pierwszy wykorzystuje reakcję D-rybony-1,4-laktynu z tetrabromometanem w obecności tryfenylofosfiny [16]. Drugi wykorzystuje inny odczynnik, którym jest bromek tionylu [24]. Wśród ciekawych sposobów wykorzystania tej pochodnej powinno się wymienić możliwość ich zastosowania do otrzymania pochodnych tioalditoli [16].



Schemat 10. Synteza 5-S-heksylo-5-tio-D-rybony-1,4-laktynu z D-rybony-1,4-laktynu: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b)  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}/\text{NaH}$ , c)  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$

Scheme 10. Synthesis of 5-S-hexyl-5-thio-D-ribo-1,4-lactone from D-ribo-1,4-lactone: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b)  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{SH}/\text{NaH}$ , c)  $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$

Inny ciekawy sposób wykorzystania 5-bromo-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktynu do syntezy 5-tio-D-rybopiranozy [24] przedstawia Schemat 11.



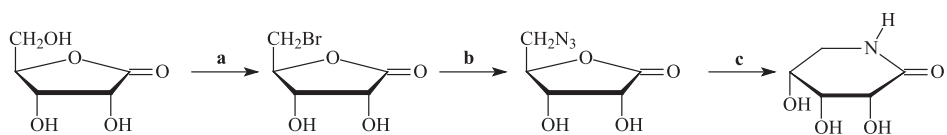
Schemat 11. Schemat syntezy 5-tio-D-rybopiranozy z D-rybony-1,4-laktonu: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b) acetone/ $\text{I}_2$ , c)  $\text{DIBAL-H}/\text{THF}$ , d)  $\text{KSac}/\text{DMF}$ ; e)  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ; f)  $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$

Scheme 11. Scheme of the synthesis of 5-thio-D-ribose from D-ribo-1,4-lactone: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b) acetone/ $\text{I}_2$ , c)  $\text{DIBAL-H}/\text{THF}$ , d)  $\text{KSac}/\text{DMF}$ ; e)  $\text{MeONa}/\text{MeOH}$ ; f)  $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$

### 2.2.3. POCHODNE AZYDKOWE

Obecność grupy aminowej w wielu związkach organicznych determinuje ich aktywność biologiczną, stąd bardzo ważne w syntezie są pochodne zawierające grupę azydkową. Tak też jest w przypadku pochodnych 5-azydo-5-deoksy D-rybony-1,4-laktonu.

Procedura otrzymania 5-azydo-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktonu opisana została przez Bouchez i współpracowników [25] w roku 1997. Wykorzystali oni w syntezie pochodną 5-bromo-5-deoksy uzyskując oczekiwany produkt z dobrą wydajnością. Jednak jak pokazują ich wyniki bezpośrednia redukcja grupy azydkowej nie prowadzi do powstania pochodnej 5-amiono-5-deoksy-D-rybony-1,4-laktonu, a następuje laktamizacja.

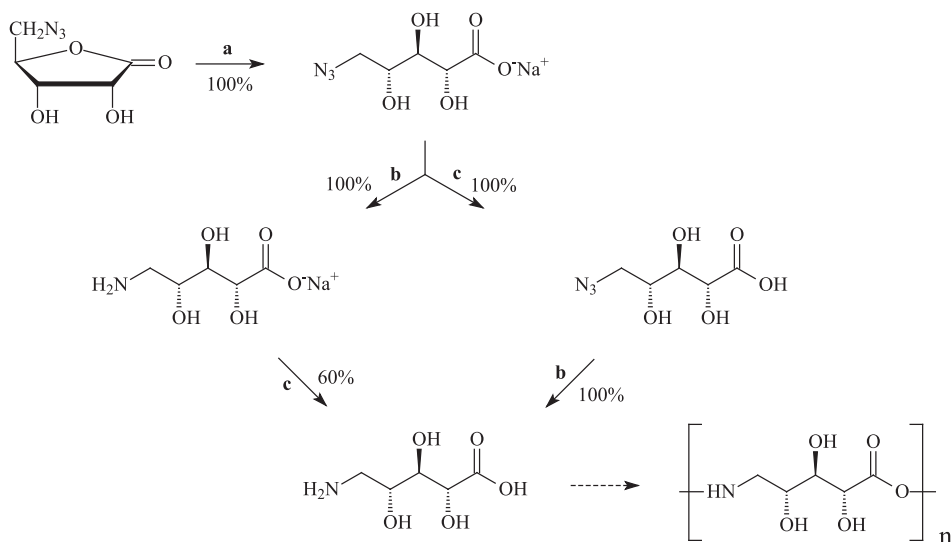


Schemat 12. Synteza 5-amino-5-deoksy-pentanolaktamu z D-rybony-1,4-laktonu: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b)  $\text{LiN}_3/\text{DMF}$ , c)  $\text{H}_2\text{-PdC}/\text{EtOH}$

Scheme 12. Synthesis of 5-amino-5-deoxy-pentanolactam from D-ribo-1,4-lactone: a)  $\text{SOBr}_2/\text{DMF}$ , b)  $\text{LiN}_3/\text{DMF}$ , c)  $\text{H}_2\text{-PdC}/\text{EtOH}$

Obok głównego produktu autorzy zaobserwowali powstawanie niewielkich ilości produktów będących wynikiem epimeryzacji przy atomie węgla C-2.

Co zrobić aby uniknąć następczego tworzenia się laktamu z laktonu zaproponowali francuscy naukowcy w pracy z 2007 roku [26].

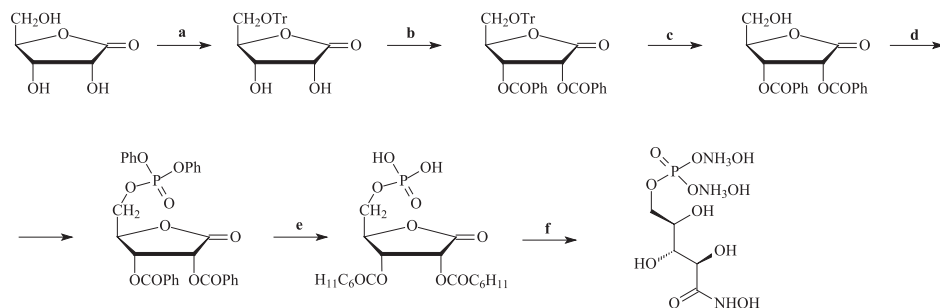


Schemat 13. Synteza kwasu 5-amino-5-deoksy-D-rybonowego: a) NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O, b) H<sub>2</sub>, Pd/C, H<sub>2</sub>O, c) Amberlite IR-120+

Scheme 13. Synthesis of 5-amino-5-deoxy-D-riboic acid: a) NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O, b) H<sub>2</sub>, Pd/C, H<sub>2</sub>O, c) Amberlite IR-120+

Uzyskane w ten sposób aminokwasy cukrowe mogą stanowić świetny materiał do otrzymywania np. biodegradowalnych poliamidów.

Pochodne 5-deoksy-5-fosfo-D-rybozy z oczywistych względów zawsze budziły zainteresowanie syntetyków ale i biochemików. Przykład syntezy takiej pochodnej z wykorzystaniem D-rybono-1,4-laktanu przedstawili Burgos wraz ze współpracownikami [27].



Schemat 14. Schemat syntezy kwasu 5-deoksy-5-fosfo-D-rybonohydroksamowego z D-rybono-1,4-laktanu: (a) TrCl/Py, DMAP, b) PhCOCl/Py, c) H<sub>2</sub>, 15 bar, Pd/C/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, d) (PhO)<sub>2</sub>POCl/Py, e) H<sub>2</sub>, 25 bar, PtO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, f) NH<sub>2</sub>OH(s)/MeOH

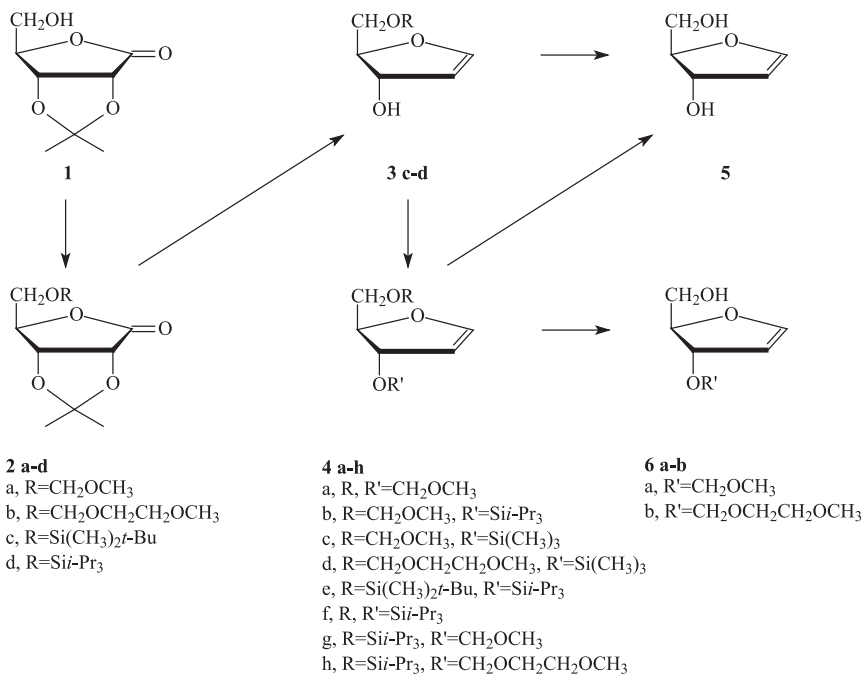
Scheme 14. Synthesis of 5-deoxy-5-phospho-D-ribohydroxamic acid from D-ribo-1,4-lactone: (a) TrCl/Py, DMAP, b) PhCOCl/Py, c) H<sub>2</sub>, 15 bar, Pd/C/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, d) (PhO)<sub>2</sub>POCl/Py, e) H<sub>2</sub>, 25 bar, PtO<sub>2</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, f) NH<sub>2</sub>OH(s)/MeOH

Otrzymany produkt został przebadany jako inhibitor izomerazy D-rybozo-5-fosforanu wykazując obiecujące własności.

### 2.3. INNE POCHODNE

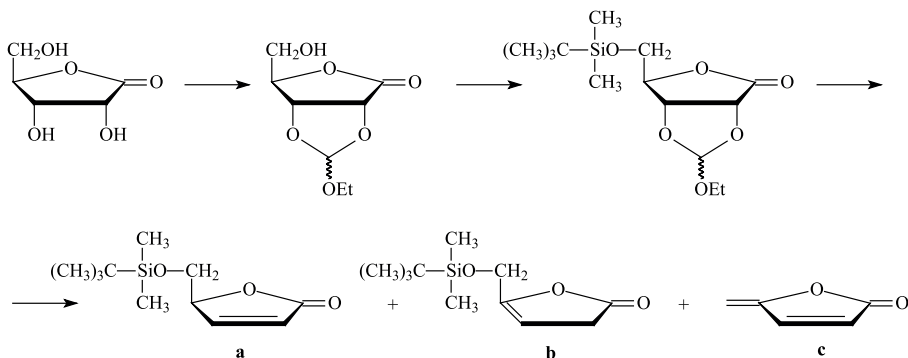
W tym podrozdziale chcielibyśmy przedstawić pochodne, które nie mieszczą się wśród wcześniej omawianych grup, a naszym zdaniem są warte krótkiego omówienia.

Glikale (1,2-nienasycone cukry) należą do jednych z najważniejszych związków w syntezie cukrów. O ile stosunkowo prosto jest otrzymać tego typu pochodne o pierścieniu piranozowym o tyle pochodne furanozowe wymagają szczególnego podejścia. Procedurę otrzymywania takich glikali z 2,3-O-izopropylidenowych pochodnych D-rybono-1,4-laktanu przedstawił Ireland wraz ze współpracownikami [28, 29]. W wyniku tej procedury otrzymuje się glikale z pierścieniem furanozowym i wolną grupą hydroksylową. Wzbogacenie tej procedury o otrzymywanie 3,5-podstawionych glikali przedstawił w 1985 roku Cheng i współpracownicy [30].



Schemat 15. Synteza różnie chronionych rybofuranozglikali z 2,3-O-izopropylideno-D-rybono-1,4-laktanu  
Scheme 15. Synthesis of differentially protected ribofuranoid glycols from 2,3-O-isopropylidene-D-ribo-1,4-lactone

Wśród nienasyconych cukrów, które można otrzymać z D-rybono-1,4-laktanu należy również wspomnieć o 2,3-nienasyconych pochodnych. Ich syntezę przedstawił Okabe i współpracownicy [31].

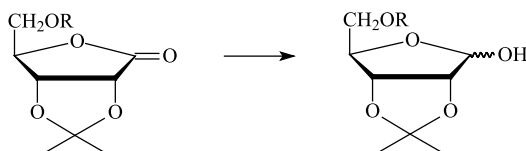


Schemat 16. Synteza 2,3-nienasyconej pochodnej D-rybono-1,4-laktanu. Produkt **a** jest produktem głównym (ok. 45% wydajności)

Scheme 16. Synthesis of 2,3-unsaturated derivative of D-ribofuranose-1,4-lactone. Product **a** is the major product (ca 45% yield)

Otrzymana pochodna została dalej wykorzystana do otrzymania dideoksynukleozydów.

Ważną reakcją, która wykorzystywana jest w syntezie z użyciem D-rybono-1,4-laktanu jest jego redukcja. Najczęściej produktem są pochodne rybitolu. Do redukcji używa się  $\text{LiAlH}_4$  [21] lub  $\text{NaBH}_4$  [24]. Ciekawą alternatywę przedstawił Gonzalez i współpracownicy [32]. Zaproponowali oni użycie do redukcji różnych pochodnych laktanu trietyloborowodoru litu (LTBH), dzięki czemu udało im się otrzymać pochodne D-rybozy z wydajnościami od 30 do 90%.



Schemat 17. Redukcja pochodnych D-rybono-1,4-laktanu LTBH

Scheme 17. Reduction of D-ribofuranose-1,4-lactone with LTBH

## UWAGI KOŃCOWE

W pracy tej staraliśmy się dokonać wyboru metod syntezy D-rybono-1,4-laktanu, które są najwygodniejsze, a przy tym najlepsze z punktu widzenia syntezy laboratoryjnej. Pozwalają one otrzymać ten użyteczny substrat z dobrymi wydajnościami i przy niskich kosztach.

Ponadto, dokonaliśmy wyboru i przedstawiliśmy źródła literaturowe prezentujące syntezy różnych pochodnych tytułowego laktonu. Przy wyborze przyświecała nam idea aby były one z jednej strony użyteczne, a z drugiej stanowiły inspirację przy planowaniu ewentualnych syntez. Oczywiście można było dołączyć jeszcze choćby opis pochodnych acetylowych [33] lub acylowych [34], jednak naszym zdaniem wybrany i przedstawiony w pracy materiał jest optymalny.

## PODZIĘKOWANIA

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

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A.S. Eustáquio, R.P. McGlinchey, Y. Liu, Ch. Hazzard, L.L. Beer, G. Florova, M.M. Alhamadsheh, A. Lechner, A.J. Kale, Y. Kobayashi, K.A. Reynolds, B.S. Moore, PNAS, 2009, **106**, 12295.
- [2] A.J. Kale, R.P. McGlinchey, B.S. Moore, J. Biol. Chem., 2010, **285**, 33710.
- [3] A. Sengupta, A. Basant, S. Ghosh, S. Sharma, H.M. Sonawat, J. Parasitol. Res., 2011, **1**.
- [4] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, Tetrahedron Lett., 1983, **24**, 5027.
- [5] S.-Y. Chen, M.M. Joullié, J. Org. Chem., 1984, **49**, 2168.
- [6] M. Steiger, Helv. Chim. Acta, 1936, **19**, 189.
- [7] R. Weimberg, J. Biol. Chem., 1961, **236**, 629.
- [8] S. Morgenlie, Acta Chem. Scand., 1973, **27**, 2607.
- [9] B. Kaskar, G.L. Heise, R.S. Michalak, B.R. Vishnuvajjala, Synthesis, 1990, **1990(11)**, 1031.
- [10] J.D. Williams, V.P. Kamath, P.E. Morris, L.B. Townsend, Org. Synth., 2005, **82**, 75.
- [11] H. Batra, R.M. Moriarty, R. Penmasta, V. Sharma, G. Stanciu, J.P. Staszewski, S.M. Tuladhar, D.A. Walsh, Org. Process Res. Dev., 2006, **10**, 484.
- [12] M.B. Fusaro, V. Chagnault, S. Josse, D. Postel, Tetrahedron, 2013, **69**, 5880.
- [13] A. Fan, S. Jaenicke, G.-K. Chuah, Org. Biomol. Chem., 2011, **9**, 7720.
- [14] I. Isaac, I. Stasik, D. Beaupère, R. Uzan, Tetrahedron Lett., 1995, **36**, 383.
- [15] G.P. Silveira, C.B. Carvalho, T.S. Ribeiro, Preparação da D-ribonolactona empregando brometo e bromato de sódio. BR Patent 1020130323454, December 12, 2013.
- [16] H. Kold, I. Lundt, Ch. Pedersen, Acta Chem. Scand., 1994, **48**, 675.
- [17] H. Zinner, H. Voigt, J. Voigt, Carbohydr. Res., 1968, **7**, 38.
- [18] N. Baggett, J.G. Buchanan, M.Y. Fatah, C.H. Lachut, K.J. McCullough J.M. Webber, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1985, **24**, 1826.
- [19] S.-Y. Han, M.M. Joullié, Tetrahedron, 1993, **49**, 349.
- [20] D.J. Lefebvre, P. Steunenberg, J.F.G. Vliegthart, J.P. Kamerling, Tetrahedron: Asymmetry, 2005, **16**, 507.
- [21] L. Hough, J.K.N. Jones, D.L. Mitchell, Can. J. Chem. 1958, **36**, 1720.
- [22] P. Nasomjai, D. O'Hagan, A.M.Z. Slawin, Beilstein J. Org. Chem., 2009, **5**, No. 37, doi: 10.3762/bjoc.5.37.
- [23] M. Oba, S. Kawaji, H. Kushima, T. Sano, K. Nishiyama, J. Chem., 2013, Article ID 519415, doi: 10.1155/2013/519415.
- [24] J. Lalot, G. Manier, I. Stasik, G. Demailly, D. Beaupère, Carbohydr. Res., 2001, **335**, 55.
- [25] V. Bouchez, I. Stasik, D. Beaupère, R. Uzan, Tetrahedron Lett., 1997, **38**, 7733.



- 
- [26] C. Falentin, D. Beaupère, G. Demailly, I. Stasik, *Carbohydr. Res.*, 2007, **342**, 2807.
- [27] E. Burgos, A.K. Roos, S.L. Mowbray, L. Salmons, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3691.
- [28] R.E. Ireland, C.S. Wilcox, S. Thaisrivongs, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 786.
- [29] R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, N. Vanier, C.S. Wilcox, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 48.
- [30] J.Ch.-Y. Cheng, U. Hacksell, G.D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2778.
- [31] M. Okabe, R.-Ch. Sun, S.Y.-K. Tam, L.J. Todaro, D.L. Coffen, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4780.
- [32] C. Gonzalez, S. Kavooosi, A. Sanchez, S.F. Wnuk, *Carbohydr. Res.*, 2016, **432**, 17.
- [33] H.M. Cardozo, T.F. Ribeiro, M.M. Sá, D. Sebrão, M.G. Nascimento, G.P. Silveira, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2015, **26**, 755.
- [34] M.M. Sá, G.P. Silveira, M.S. Castilho, F. Pavão, G. Oliva, *ARKIVOC* 2002, (viii), 112.

Praca wpłynęła do Redakcji 26 listopada 2017

