

# ANION ALKOKSYALLENOWY W SYNTEZIE ZWIĄZKÓW NATURALNYCH I ICH ANALOGÓW

## ALKOXYALLENE ANION IN THE SYNTHESIS OF NATURAL PRODUCTS AND THEIR ANALOGUES

**Beata Busiak, Greta Utecht, Marcin Jasiński\***

*Wydział Chemii Uniwersytetu Łódzkiego*

*ul. Tamka 12, 91-403 Łódź*

*\*e-mail: mjasinski@uni.lodz.pl*

---

Abstract

Wprowadzenie

1. Alkoksyaleny

2. Reakcje litowanych alkoksyalenów z elektrofilami

2.1. Aldehydy i ketony

2.2. Iminy i nitryle

2.3. Nitrony

2.4. Inne elektrofile

Podsumowanie

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

---

**mgr Beata Busiak**, absolwentka Wydziału Chemii Uniwersytetu Łódzkiego. W 2015 r. uzyskała tytuł magistra chemii za pracę obejmującą wykorzystanie litowanych alkoksyalenów w syntezie pochodnych indolizydyny.

**mgr Greta Utecht**, doktorantka na Wydziale Chemii UŁ od 2014 r. W pracy naukowej zajmuje się syntezą polifunkcjonalizowanych heterocykli azotowych i tlenowych o znaczeniu biologicznym.

**dr Marcin Jasiński**, stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w 2008 r. za pracę nad syntezą i reakcjami *N*-tlenków imidazolu, wykonaną w Zakładzie Związków Heteroorganicznych UŁ pod kierunkiem prof. dr hab. G. Mlostonia, nagrodzoną na ogólnopolskim konkursie 'Sigma-Aldrich-PTChem'. Jako stypendysta Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej odbył staż podoktorski w Freie Universität Berlin (2010–2012), w grupie profesora H.-U. Reissiga; ponadto, przebywał na krótszych stażach badawczych w University of Giessen (Niemcy) oraz Vanderbilt University (USA). Laureat prestiżowego stypendium naukowego Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców (2015). Od 2008 roku jest adiunktem w Katedrze Chemii Organicznej i Stosowanej na Wydziale Chemii UŁ, gdzie prowadzi prace, między innymi, nad wykorzystaniem alkoksyalenów w syntezie organicznej, nowymi reakcjami tioketonów alifatycznych oraz syntezą i badaniem właściwości stabilnych rodników ciekłokrystalicznych.

---

**ABSTRACT**

Among diverse systems containing multiple bonds, cumulenes are recognized as the most reactive derivatives towards both nucleophilic and electrophilic agents, and for this reason, they are considered as important class of substrates for organic synthesis. Over the last three decades alkoxyallenes have been demonstrated as highly useful C<sub>3</sub>-building blocks for the construction of numerous *N*-, *O*-, and *S*-containing heterocycles, including enantiomerically pure compounds. Special attention has been paid to lithiated alkoxyallenes as suitable nucleophiles for the reactions with alkyl halides, strained heterocycles, carbonyl compounds and their derivatives. The presence of the allene unit in the initially formed adducts opens up several possibilities in the preparation of more complex systems. In this review, selected applications of lithiated alkoxyallenes in the synthesis of natural products and their analogues are discussed.

Keywords: alkoxyallenes, nucleophilic addition, organic synthesis, natural products, heterocycles

Słowa kluczowe: alkoxyalleny, addycja nukleofilowa, synteza organiczna, związki naturalne, związki heterocykliczne

---

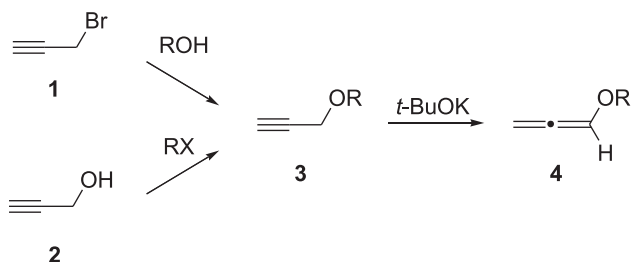
---

## WPROWADZENIE

Wśród różnorodnych połączeń zawierających wiązania wielokrotne, kumuleny wykazują wysoką reaktywność w typowych transformacjach z użyciem odczynników nukleo- oraz elektrofilowych i z tego powodu, stanowią istotną grupę substratów do wykorzystania w syntezie organicznej. W ostatnich dekadach obserwuje się m.in. wyraźny wzrost zainteresowania chemią alkoksyalenów jako łatwo dostępnych, trójwęglowych bloków budulcowych do syntezy *N*-, *O*-, i *S*-heterocykli, w tym pochodnych enancjomerycznie czystych. Szczególnie zainteresowanie wzbudza anion alkoksyalenowy, wysoce reaktywny wobec takich elektrofilów jak halogenki alkilowe, naprężone heterocykle oraz związki karbonylowe i ich pochodne. Unikalne możliwości wykorzystania pierwotnie powstających adduktów związane z obecnością wiązania skumulowanego zademonstrowano w licznych publikacjach dotyczących syntezy bardziej złożonych połączeń. Niniejsze opracowanie, obejmujące przegląd literatury nt. zastosowania litowanych alkoksyalenów w syntezie produktów naturalnych i pokrewnych, ma na celu przybliżenie polskiemu czytelnikowi zagadnień związanych z chemią tytułowych związków.

## 1. ALKOKSYALLENY

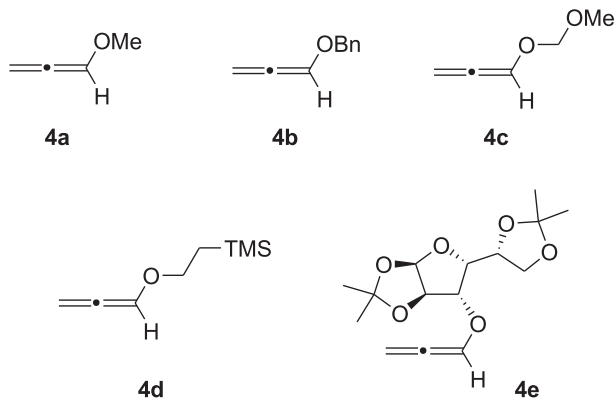
Alkoksyaleny typu **4** najczęściej otrzymuje się jako produkty termodynamiczne izomeryzacji odpowiednich eterów propargilowych **3**, katalizowanej silnymi zasadami, prowadzonej w takich rozpuszczalnikach aprotycznych jak tetrahydrofuran lub toluen. Jak pokazano na Schemacie 1, łatwo dostępne związki wyjściowe **3** przygotowuje się metodą Williamsona, w której wykorzystywany jest handlowo dostępny bromek propargilu (**1**) lub odpowiedni alkohol **2**. Przykładowo, alkilowanie alkoholu pochodnego **2** z użyciem siarczanu dimetylu ( $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ) oraz następcza izomeryzacja w obecności *tert*-butanolanu potasu (*t*-BuOK) prowadzi do pożądanego metoksyallenu (**4a**, Rys. 1) z całkowitą wydajnością 81% [1, 2].



Schemat 1. Synteza alkoksyalenów **4**  
Scheme 1. Synthesis of alkoxyallenes **4**

Oprócz wspomnianego wcześniej metoksyallenu, zwykle stosowanego jako związek modelowy w reakcjach testowych, wśród innych, często wykorzystywanych

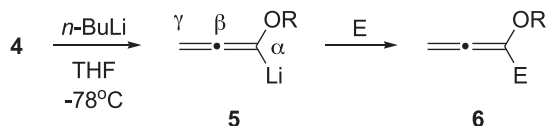
pochodnych, należy wskazać alkoksyaleny **4b-e** przedstawione na Rys. 1, których wybór podyktowany jest możliwością odblokowania grupy hydroksylowej na końcowych etapach syntezy. I tak, obecność ugrupowania benzyłowego w pochodnej **4b** umożliwi deprotekcję w stosunkowo łagodnych warunkach katalitycznego uwodornienia, podczas gdy podstawniki MOM oraz TMSE (związki **4c** i **4d**) są labilne w warunkach kwaśnych [3]. W reakcjach z użyciem prochiralnych substratów stosowane są enancjomerycznie czyste alkoksyaleny, zwykle pochodne terpenów lub węglowodanów, jak np. DAG-allen **4e**, pochodny diacetonoglukozy [4].



Rysunek 1. Wybrane przykłady syntetycznie użytecznych alkoksyalenów  
Figure 1. Selected examples of synthetically useful alkoxyallenes

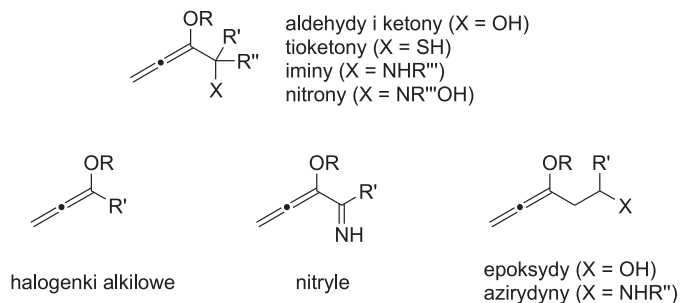
## 2. REAKCJE LITOWANYCH ALKOKSYALLENÓW Z ELEKTROFILAMI

Obecność grupy alkoksylowej w pochodnych typu **4** w istotny sposób wpływa na reaktywność ugrupowania allenowego. Zgodnie z oczekiwaniem atom węgla w pozycji  $\gamma$  wykazuje właściwości elektrofilowe, podczas gdy atom węgla  $\beta$  cechuje reaktywność typowa dla eterów enoli. Podwyższona CH-kwasowość atomu wodoru w pozycji  $\alpha$  umożliwia w reakcjach z mocnymi zasadami, takimi jak związki organolitowe, łatwe odszczepienie protonu prowadząc do reaktywnego anionu alkoksyalenowego (**5**) [5]. Na ogół, wygenerowany *in situ* karboanion **5** reaguje selektywnie (na atomie węgla  $\alpha$ ) z odczynnikami elektrofilowymi w reakcjach podstawienia lub addycji prowadząc do wartościowych allenylowych związków pośrednich typu **6** o szerokich możliwościach wykorzystania w reakcjach następczych.



Schemat 2.  $\alpha$ -Deprotonowanie alkoksyalenów oraz ogólny przebieg reakcji anionu **5** z elektrofilami  
Scheme 2.  $\alpha$ -Deprotonation of alkoxyallenes and the reaction of the anion **5** with electrophiles

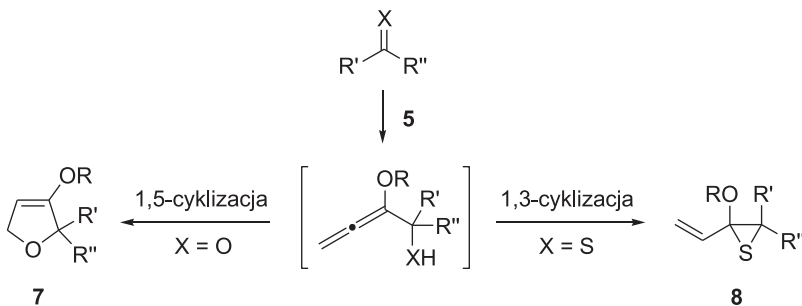
Ogólną strukturę pierwotnych adduktów otrzymywanych w reakcjach anionu alkoksyalenowego z elektrofilami przedstawiono na Rysunku 2. W przypadku addycji **5** do związków karbonylowych i ich pochodnych otrzymuje się odpowiednie produkty allenylowe tj. alkohole [6, 7], tiole [8], aminy [9], iminy [10] oraz hydroksyloaminy [11]. Zgodnie z oczekiwaniem, reakcje anionu **5** z halogenkami alkilowymi prowadzą do 1,1-dipodstawionych allenów [12], podczas gdy w przypadku monopodstawionych heterocykli trójczłonowych takich jak epoksydy i azirydyny zwykle obserwuje się regioselektywne otwarcie pierścienia wskutek ataku litowanego alkoksyalenu na mniej zatłoczony atom węgla [6, 13].



Rysunek 2. Produkty powstające w reakcji litowanych alkoksyalenów z elektrofilami  
 Figure 2. Products formed by addition of lithiated alkoxyallenes onto electrophiles

## 2.1. ALDEHYDY I KETONY

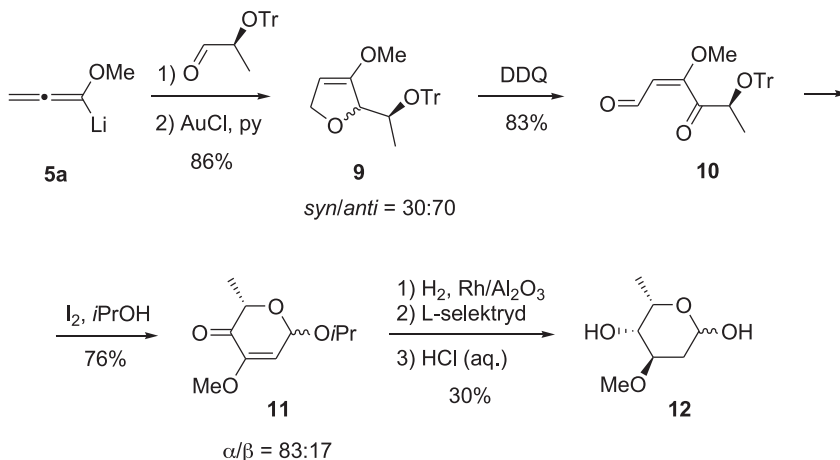
Jak wspomniano, w reakcjach anionu alkoksyalenowego **5** z aldehydami i ketonami powstają odpowiednie alkohole allenylowe, które w szczególnych przypadkach daje się wydzielić i scharakteryzować. Związki tego typu wykazują skłonność do cyklizacji-1,5, zwykle katalizowanej zasadami (np. *t*-BuOK) [6, 14] lub słabymi kwasami Lewisa (np. kompleksem AuCl/pirydyna) [15, 16] prowadząc do pochodnych 3-alkoksy-2,5-dihydrofuranu **7** (Schemat 3). W przypadku niektórych, sterycznie bardziej zatłoczonych ketonów, obserwuje się konkurencyjny scenariusz cyklizacji-1,3 z utworzeniem odpowiednich pochodnych winylooksiiranu [8, 17]. Warto wspomnieć, że analogiczne transformacje z użyciem cykloalifatycznych tioketonów prowadzą na ogół bezpośrednio do pochodnych winyloitiiranu typu **8**, powstających w wyniku autokatalitycznej (kwasowej) 1,3-cyklizacji pierwotnie utworzonych allenylotoli [8].



Schemat 3. Główne kierunki cyklizacji (1,5- vs 1,3-) adduktów pochodnych związków karbonylowych i ich siarkowych analogów

Scheme 3. Main cyclisation routes (1,5- vs 1,3-) of adducts derived from carbonyl compounds and their S-analogues

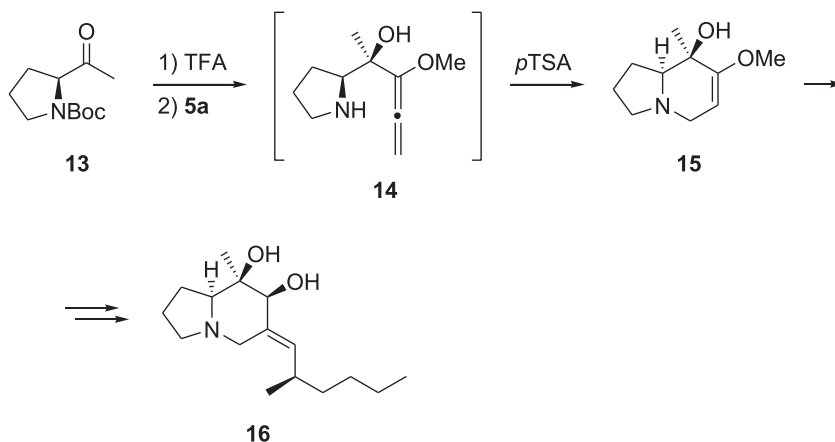
W reakcji litowanego metoksyallenu (**5a**) z enancjomerycznie czystą pochodną aldehydu mlekowego otrzymano addukt, który w wyniku cyklizacji-1,5 indukowanej kompleksem Au(I)/pirydyna prowadził do oczekiwanej pochodnej 2,5-dihydrofuranu **9** (Schemat 4). Skłonność związków typu **9** do utleniającego otwarcia pierścienia prowadzącego do  $\gamma$ -ketoaldehydów wykorzystano w syntezie L-cymarozy (**12**) [18], ważnego fragmentu strukturalnego antybiotyku *heliquinomycin*, związku naturalnego wykazującego właściwości inhibujące wobec helikazy DNA [19]. W wyniku deprotekcji grupy hydroksylowej eteru trytylowego **10** oraz następczych, wysoce stereoselektywnych redukcji ugrupowania eteru enolu ( $\text{H}_2$ , Rh/ $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) oraz grupy karbonylowej (L-selektryd) pochodnej **11** otrzymano w wyniku końcowej hydrolizy kwasowej pożądany produkt **12**. W analogicznym postępowaniu przygotowano trzy kolejne pochodne 2,6-dideoksycukrów szeregu L [18].



Schemat 4. Synteza L-cymarozy (**12**)

Scheme 4. Synthesis of L-cymarose (**12**)

W obecności innych, bardziej nukleofilowych centrów w pierwotnie utworzonym addukcie możliwy jest konkurencyjny scenariusz cyklizacji. Przykładowo, w przypadku addycji litowanego metoksyallenu (**5a**) do świeżo wygenerowanej soli pirolidyniowej uzyskanej z ketonu **13** pochodnego L-proliny, otrzymano addukt **14**, który w obecności katalitycznych ilości kwasu *p*-toluenosulfonowego (*p*-TSA) ulegał regioselektywnej cyklizacji-1,6 do indolizydyny **15** (Schemat 5) [20]. Ten produkt wykorzystano w syntezie totalnej pumiliotoksyny 267A (**16**) oraz innych, strukturalnie podobnych alkaloidów allopumiliotoksynowych pierwotnie wyizolowanych z wydzielin tropikalnych żab z rodziny *Dendrobatidae* [21].

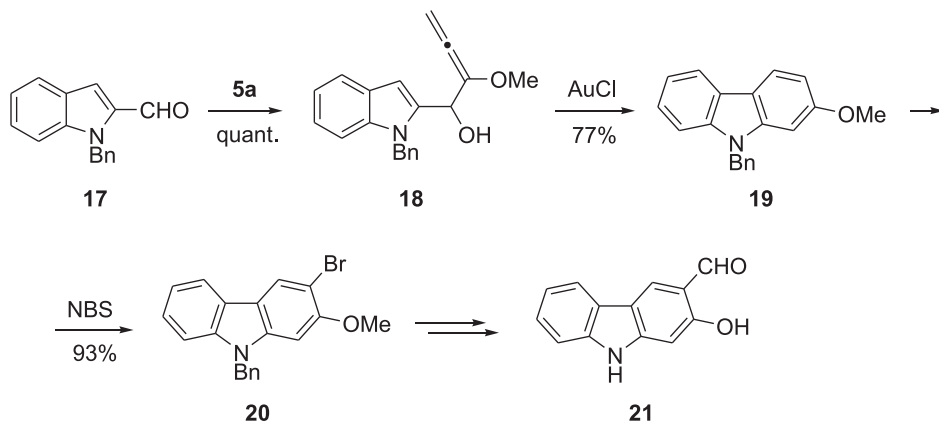


Schemat 5. Synteza alkaloidu indolizydynowego pumiliotoksyny 267A (**16**)

Scheme 5. Synthesis of indolizidine alkaloid pumiliotoxin 267A (**16**)

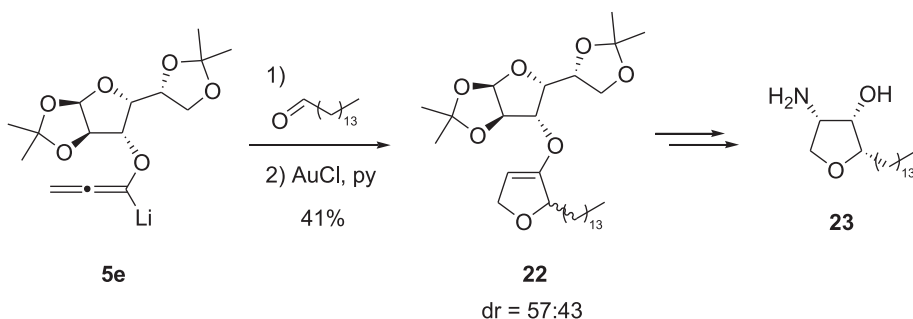
W innym przykładzie obejmującym syntezę naturalnie występujących alkaloidów karbazolowych, jako substrat wybrano 1-benzyl-1*H*-indolo-2-karbaldehyd (**17**), który w wyniku addycji anionu **5a** prowadził do względnie trwałego alkoholu **18** (Schemat 6) [22]. Warto zwrócić uwagę, że aktywacja podstawnika allenowego katalityczną ilością kwasu Lewisa ( $\text{AuCl}$ ) prowadziła wyłącznie do produktu 1,6-cyklizacji, w wyniku substytucji elektrofilowej na wysoce reaktywnym atomie C-3 pierścienia indolowego. W wyniku spontanicznej eliminacji cząsteczki wody, otrzymano pochodną **19**, której następnie, regioselektywne bromowanie prowadzone w standardowych warunkach z użyciem NBS doprowadziło do bromopochodnej **20**. Ten związek wykorzystano jako kluczowy substrat w syntezie alkaloidów karbazolowych, w tym izomukonidyny, klauzyny L, glikozyniny oraz mukonalu (**21**), związku o właściwościach przeciwmalarycznych [23].



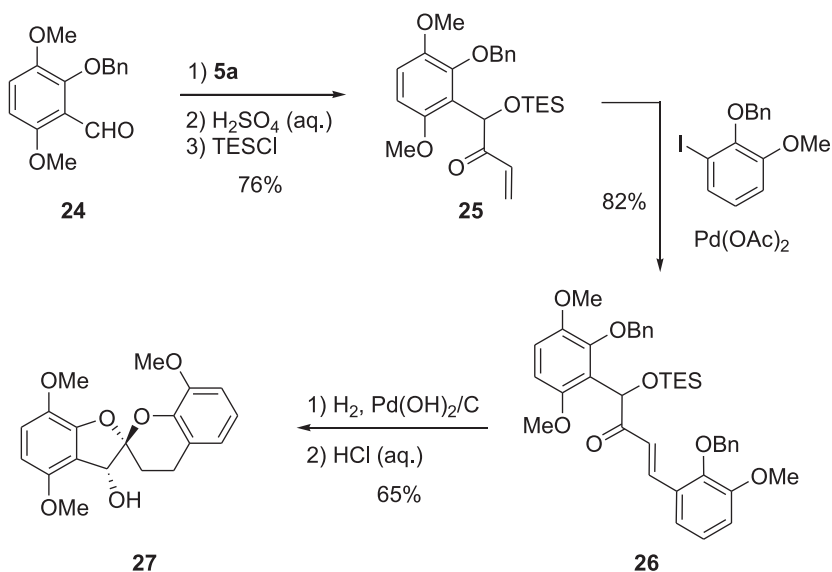


Schemat 6. Synteza związku **20**, kluczowego substratu do syntezy naturalnych alkaloidów karbazolowych  
 Scheme 6. Synthesis of compound **20**, a key precursor for the synthesis of natural carbazole alkaloids

Jak wykazano, reakcje addycji litowanych alkoxyallenów do chiralnych związków karbonylowych prowadzą do diastereomerycznie wzbogaconych (lub niekiedy czystych) produktów. Z drugiej strony, addycje enancjomerycznie czystych alkoxyallenów do prochiralnych substratów z reguły przebiegają z niską stereoselektywnością, co pozwala na przygotowanie stosunkowo łatwych do rozdzielania mieszanin produktów distereomerycznych. Takie postępowanie zaprezentowano w syntezie jaspiny B, związku naturalnego o właściwościach cytotoksycznych [24, 25]. W kluczowym etapie, w wyniku addycji litowanego DAG-allenu (**5e**) do pentadekanalu oraz cyklizacji pierwotnych adduktów otrzymano mieszaninę odpowiednich pochodnych dihydrofuranu **22**, które następnie rozdzielono chromatograficznie. Kolejne transformacje z użyciem obu diastereoizomerów umożliwiły syntezę produktu naturalnego **23** oraz jego trzech stereoisomerów [26].



Schemat 7. Synteza jaspiny B (**23**) z użyciem chiralnej soli litowej **5e**  
 Scheme 7. Synthesis of jaspine B (**23**) using chiral lithium salt **5e**



Schemat 8. Synteza spiroketalu 27

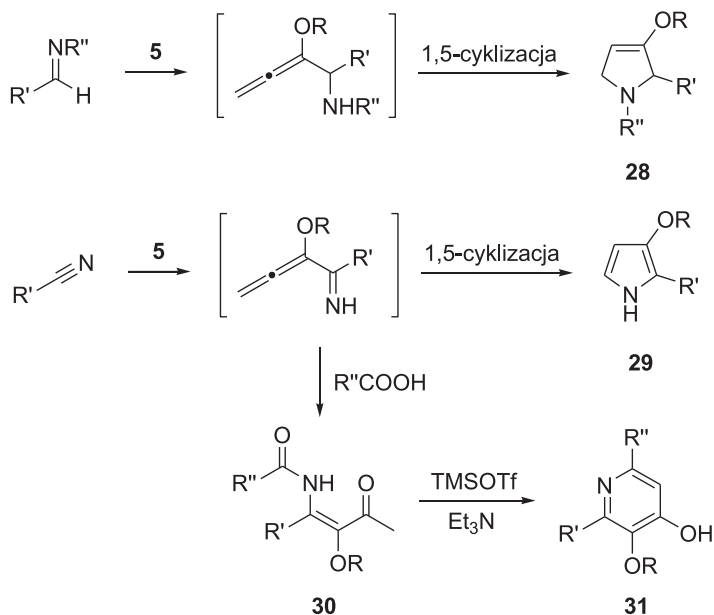
Scheme 8. Synthesis of spiroketal 27

Anion alkoksyalenowy stanowi odpowiednik wielu ważnych syntonów organicznych, co wykazano w syntezie spiroketalu **27** (Schemat 8) [27], w której ugrupowanie alkoksyalenowe zastosowano jako ekwiwalent anionu acylowego [28, 29]. W wyniku hydrolizy kwasowej pierwotnego adduktu utworzonego w reakcji addycji litowanego metoksyalenu (**5a**) do pochodnej benzaldehydu **24** otrzymano enon **25** z dobrą wydajnością 76%. Kolejne transformacje obejmujące reakcję Hecka z użyciem odpowiedniej trójpodstawionej pochodnej jodobenzenu, debenzylowanie w warunkach katalitycznego uwodornienia oraz cyklizację w obecności kwasu Brønsteda umożliwiły syntezę docelowego spiroketalu. Pochodną **27** wskazano jako modelowy substrat do badań nad syntezą analogów rubromycyny [30], wykazujących właściwości antybiotyczne oraz inhibicyjne wobec ludzkiej telomerazy oraz wirusa HIV-1-RT.

## 2.2. IMINY I NITRYLE

Podobny przebieg reakcji jak w przypadku aldehydów i ketonów obserwuje się z użyciem aldimin i nityryli, które w wyniku addycji anionu alkoksyalenowego prowadzą do odpowiednich związków pośrednich łatwo ulegających cyklizacji (spontanicznej lub indukowanej), odpowiednio do pochodnych 2,5-dihdropirolu **28** i pirolu **29** (Schemat 9). Jako szczególnie interesującą i syntetycznie ważną modyfikację reakcji z użyciem nityryli należy wskazać wielokomponentową syntezę polipodstawionych pochodnych pirydyny typu **31** [10]. W prezentowanym podejściu,

wygenerowana *in situ* allenylowa imina wyłapywana jest kwasem karboksylowym prowadząc do *N*-acylowanego enaminonu **30**, który w wyniku aktywacji triflanem trimetylosililowym ulega cyklizacji do tetrapodstawionej pirydyny **31**.

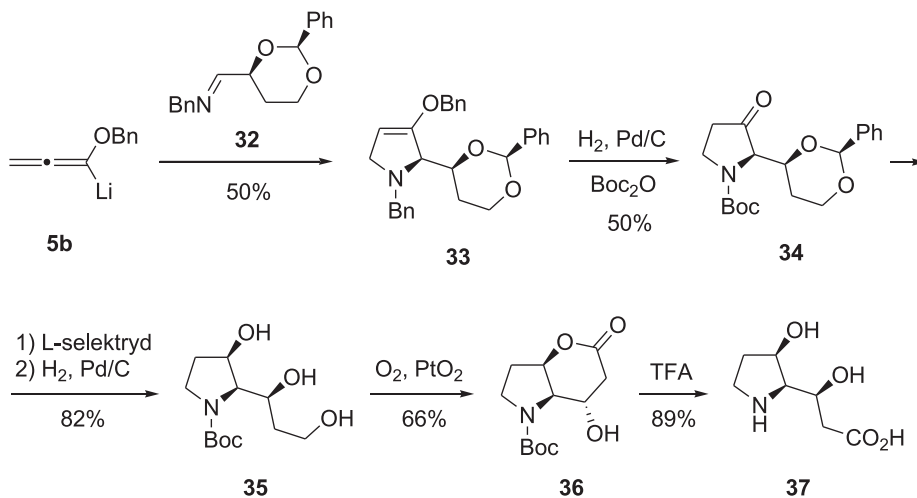


Schemat 9. Anion alkoxyallenowy w syntezie pochodnych (dihydro)pirolu oraz pirydyny

Scheme 9. Lithiated alkoxyallene approach to (dihydro)pyrrole and pyridine derivatives

Na Schemacie 10 przedstawiono wybrany przykład wykorzystania anionu typu **5** oraz chiralnej iminy w syntezie totalnej (–)-detoksyniny (**37**) [31], polihydroksylowanego  $\gamma$ -aminokwasu będącego jednym z głównych metabolitów fermentacji depsiptydów bakterii rodzaju *Streptomyces* [32, 33]. W reakcji litowanego benzyloksyalenu (**5b**) ze świeżo przygotowaną *N*-benzyloiminą **32** pochodną kwasu (*S*)-jabłkowego, otrzymano dihydropirol **33**, podobnie jak w przypadku innych enancjomerycznie czystych imin, z doskonałym nadmiarem diastereomerycznym (*syn:anti* > 97:3) oraz dobrą wydajnością (50%). Związek **33** przekształcono następnie w pochodną pirolidynonu **34** w standardowych warunkach katalitycznego debenzylowania, w atmosferze gazowego wodoru (kat. Pd/C), prowadząc reakcję w obecności diwęglanu di-*tert*-butylu (Boc<sub>2</sub>O) (Schemat 10). W wyniku stereoselektywnej redukcji grupy karbonylowej związku **34** z użyciem sterycznie wymagającego L-selektrydu oraz następczego reduktywnego odblokowania ugrupowania 1,3-dioksolanowego otrzymano triol **35** (82%). Najlepsze wyniki selektywnego utlenienia pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w pochodnej **35** zanotowano z wykorzystaniem gazowego tlenu w obecności dwutlenku platyny otrzymując oczekiwany aldehyd, cyklizujący w warunkach reakcji do laktonu **36**, którego strukturę potwierdzono analizą rentgenograficzną [31]. Otwarcie pierścienia lak-

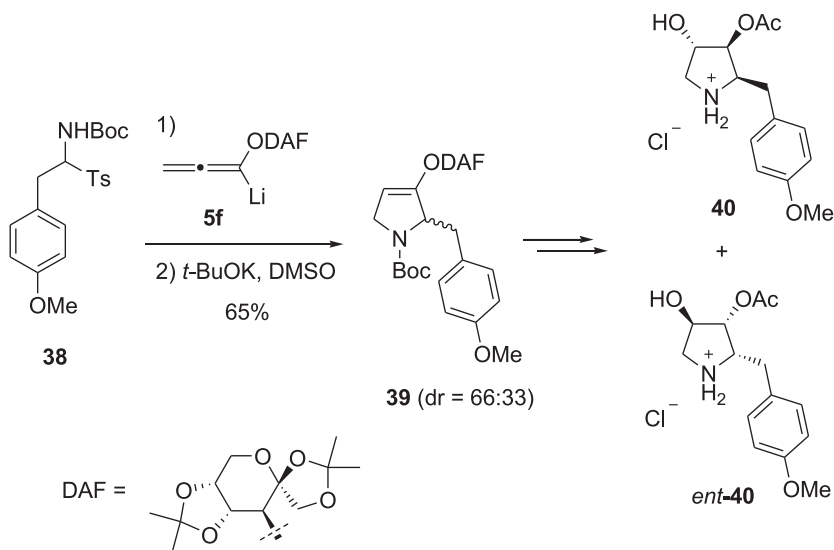
tonowego z równoczesnym usunięciem grupy zabezpieczającej Boc zrealizowano w typowych warunkach z użyciem kwasu trifluoroctowego (TFA) i wydzielono oczekiwany produkt **37** z bardzo dobrą wydajnością całkowitą 12%.



Schemat 10. Synteza (-)-detoksyny (**37**)

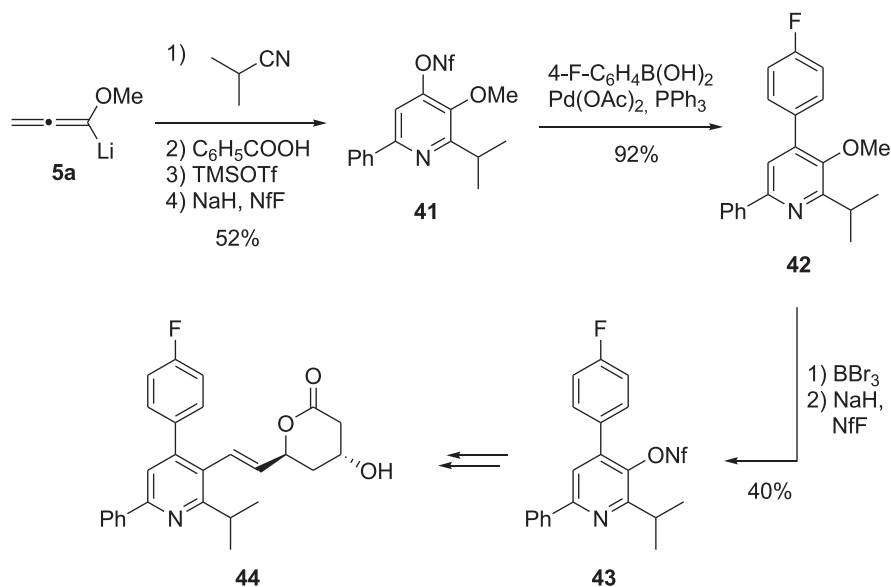
Scheme 10. Synthesis of (-)-detoxinine (**37**)

W innym przykładzie pokazanym na Schemacie 11, jako dogodny prekursor prochiralnej iminy generowanej *in situ* użyto sulfon **38**, który w obecności enancjomerycznie czystego allenu **5f** pochodnego diacetonofruktozy (DAF), prowadził do oczekiwanej pochodnej 2,5-dihidropirolu **39** w postaci mieszaniny diastereoizomerów (*dr* = 2:1) [34]. Produkty rozdzielono metodami chromatograficznymi i wykorzystano do przygotowania obu enancjomerów anizomycyny (**40**), znanego inhibitora syntezy białek wykazującego interesujące właściwości biologiczne [35, 36].



Schemat 11. Wykorzystanie pomocnika chiralnego DAF w syntezie obu enancjomerów anizomycyny (**40**)  
 Scheme 11. Application of chiral auxiliary DAF in the synthesis of both enantiomers of anisomycin (**40**)

Ogólną metodę syntezy polipodstawionych pochodnych pirydyny z użyciem anionu alkoxyallenowego skutecznie zaadoptowano do przygotowania sulfonianu **43** [37], wskazanego jako dogodny blok budulcowy do wykorzystania w syntezie glenwastatyny (**44**), znanego inhibitora biosyntezy cholesterolu [38]. W kluczowym etapie, w trójkomponentowej cyklizacji anionu **5a** z izopropylonitrylem i kwasem benzoesowym oraz następczej aktywacji grupy hydroksylowej w pozycji C4 utworzonego pierścienia heterocyklicznego uzyskano oczekiwany nonaflan **41**. Kolejne etapy syntezy obejmujące sprzężenie **41** z kwasem *p*-fluorofenyloboronowym w standardowych warunkach reakcji Suzuki, demetylowanie eteru **42** w obecności  $\text{BBr}_3$  oraz reakcją odpowiedniego fenolanu z fluorkiem nonafilylu (NfF) doprowadziły do pożądanego produktu **43** z całkowitą wydajnością 19%.

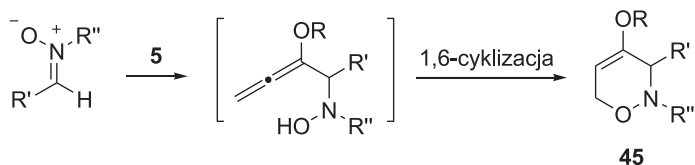


Schemat 12. Formalna synteza totalna glenwastatyny (44)

Scheme 12. Formal total synthesis of glenvastatin (44)

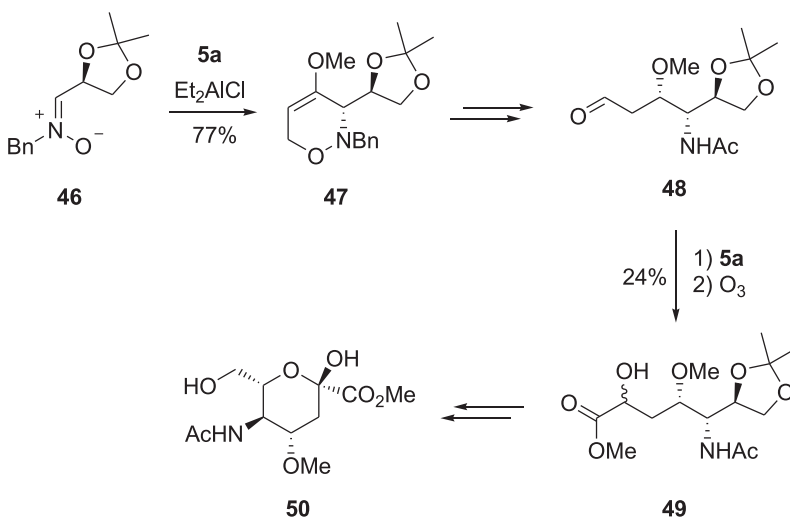
### 2.3. NITRONY

Wśród odczynników elektrofilowych wykorzystywanych w reakcjach z litowanymi alkoksyalenami największym zainteresowaniem cieszą się nitrony, które w wyniku addycji anionu 5 oraz spontanicznej cyklizacji-1,6 pośrednich allenylolohydroksyloamin prowadzą do pochodnych 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oksazyny typu 45 [11]. W ramach tej klasy substratów gruntownie przebadano reakcje nitronów pochodnych węglowodanów i aminokwasów [3, 11, 39], w tym nitronów cyklicznych [40], rolę pomocnika chiralnego obecnego w substracie [41], a także użyteczność *N*-glikozylolohydroksyloamin jako tzw. nitronów zamaskowanych [42] obserwując w większości przypadków wysokie nadmiary diastereomeryczne. Cechą charakterystyczną optycznie czystych pochodnych 45 jest ich unikalna użyteczność związana z obecnością ugrupowania eteru-enolu otwierającego możliwości dalszej, stereoselektywnej funkcjonalizacji w obrębie wiązania podwójnego. Z drugiej strony, relatywnie słabe wiązanie N–O łatwo poddające się chemoselektywnej redukcji otwiera dostęp do odpowiednich  $\delta$ -aminoalkoholi, dogodnych substratów w takich reakcjach następczych jak cyklizacja, utlenianie, acylowanie etc.



Schemat 13. Dwuetapowa reakcja cyklizacji-[3+3] litowanych alkoxyallenów **5** z nitronami  
 Scheme 13. Two-step [3+3]-cyclisation of nitrones and lithiated alkoxyallenes **5**

Jeden z najbardziej spektakularnych przykładów wykorzystania litowanych alkoxyallenów w syntezie związków wielofunkcyjnych przedstawiono na Schemacie 14. W prezentowanym podejściu do związku **50** [43], anion metoksyallenowy (**5a**) wykorzystano dwukrotnie, odpowiednio jako blok budulcowy C<sub>3</sub> i C<sub>1</sub>. W pierwszym etapie omawianej syntezy, w wyniku addycji **5a** do nitronu **46** pochodnego L-gliceraldehydu otrzymano *anti*-1,2-oksazynę **47**, którą przekształcono w aldehyd **48** w sekwencji reakcji obejmujących m.in. stereoselektywną wodorolizę eteru-enolu. W kolejnym etapie anion **5a** wykorzystano jako ekwiwalent grupy metoksykarbonylowej, wprowadzonej na drodze addycji oraz następczej ozonolizy podstawnika allenyowego. Uzyskany  $\alpha$ -hydroksyester **49** użyto następnie do syntezy związku **50**, pochodnej kwasu neuraminowego, którego takie analogi strukturalne jak oseltamiwir (Tamiflu) i zanamiwir stosowane są w terapii przeciwgrypowej jako selektywne inhibitory neuraminidazy [44].

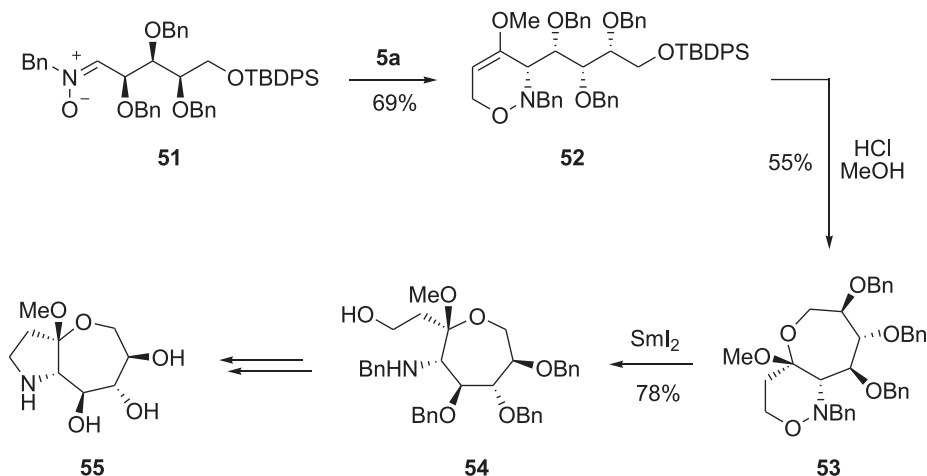


Schemat 14. Synteza analogu kwasu neuraminowego **50**

Scheme 14. Synthesis of neuraminic acid analogue **50**

Obecność zamaskowanych grup hydroksylowych w 3,6-dihydro-2*H*-1,2-oksazynach pochodnych węglowodanów, w połączeniu z ugrupowaniem eteru enolu otwiera nowe możliwości w syntezie heterocykli tlenowych np. w reakcjach cykli-

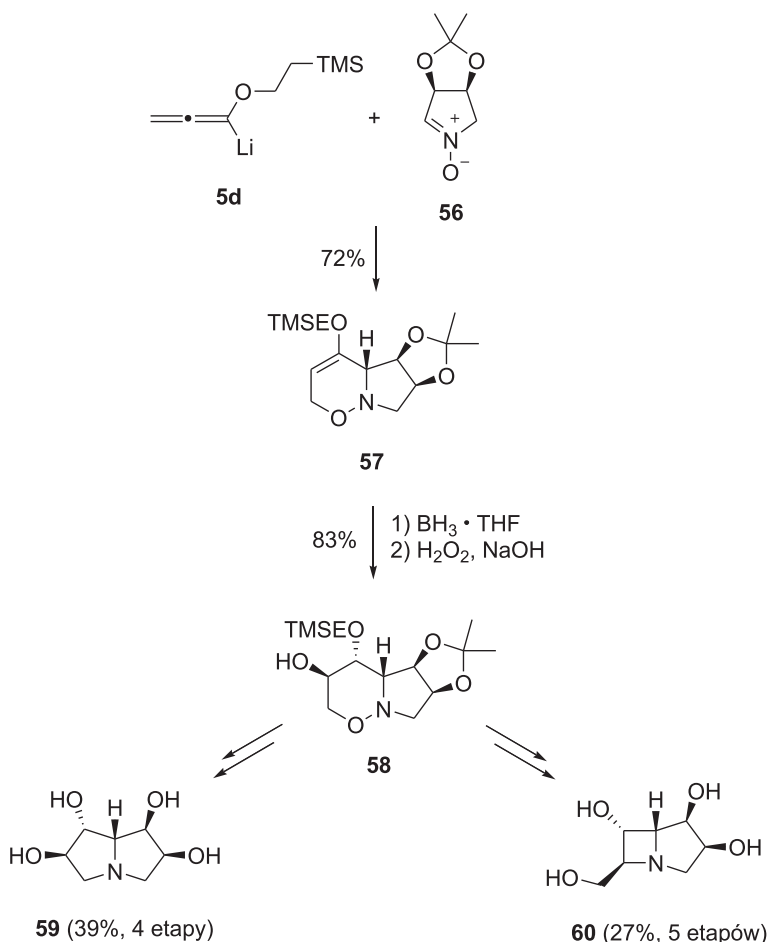
zacji indukowanych kwasem Brønsteda [45]. W jednym z ostatnio opisanych przykładów *syn*-1,2-oksazynę **52** wykorzystano do przygotowania enancjomerycznie czystej pochodnej oksepanopirolidyny **55** (Schemat 15) [46], należącej do szerokiej klasy septanozydów, tj. nienaturalnych 7-członowych węglowodanów o interesujących właściwościach biologicznych [47]. W kluczowym etapie reakcji, 1,2-oksazyna **52** w obecności kwasu (HCl w metanolu) ulega protonowaniu dając odpowiedni karbokation, który wskutek desililowania oraz spontanicznej cyklizacji-1,7 prowadzi do oksepanoidu **53**. Otwarcie pierścienia pochodnej **53** poprzez chemoselektywną redukcję wiązania N–O zrealizowano przy użyciu jodku samaru(II) [48].



Schemat 15. Synteza pirolidynoseptanozydu **55**, pochodnego D-ksylozy  
 Scheme 15. Synthesis of D-xylose-derived pyrrolidinoseptanoside **55**

Zgodnie z oczekiwaniem, reakcje nitronów cyklicznych z anionem alkoksyalloenowym prowadzą do skondensowanych pochodnych 3,6-dihydro-1,2-oksazyny, które w ostatnim czasie wskazano jako dogodne bloki budulcowe do syntezy polihydroksylowanych układów azabicyklicznych m.in. pirolizydyn oraz nowej grupy pochodnych azetydyny, analogów strukturalnych znanych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych (karbapenamów). Przykładowo, w reakcji anionu TMSE-allenu (**5d**) z nitronem **56** pochodnym L-erytrozy, otrzymano 1,2-oksazynę **57**, którą po uprzednim wysoce stereoselektywnym hydroksylowaniu (związek **58**) wykorzystano w syntezie docelowych heterocykli [49]. W zależności od rodzaju oraz kolejności dalszych transformacji (obejmujących blokowanie grup funkcyjnych, reduktywne otwarcie pierścienia 1,2-oksazyny, cyklizację i deprotekcję) otrzymano pochodną pirolizydyny **59** (znany inhibitor amyloglukozydazy grzybów z rodzaju *Rhizopus* [50]) oraz polihydroksylowaną pochodną azabicyclo[3.2.0]heptanu **60** (Schemat 16).

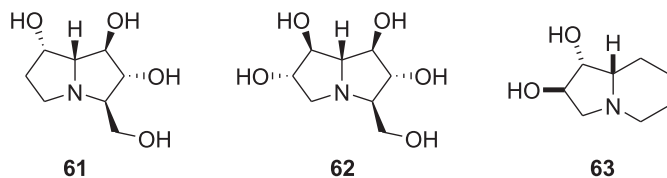




Schemat 16. Synteza polihydroksylowanych związków azabicyklicznych

Scheme 16. Synthesis of polyhydroxylated azabicyclic compounds

Podobną strategię przyjęto w syntezie australiny (**61**) i kazuaryny (**62**) (Rys. 3), biologicznie ważnych iminocukrów należących do grupy naturalnie występujących pochodnych pirrolizydyny, które przygotowano z bardzo dobrymi wydajnościami (odpowiednio, 59% i 84%) wychodząc z łatwo dostępnego pięcioczłonowego nitronu pochodnego *D*-arabinozy oraz litowanego benzyloksyalenu (**5b**) [51]. W analogicznym postępowaniu z użyciem prochiralnego tlenku 2,3,4,5-tetrahydropirydyny otrzymano pochodną indolizydyny, racemiczną 8*a*-*epi*-lentiginozynę (**63**) [52].

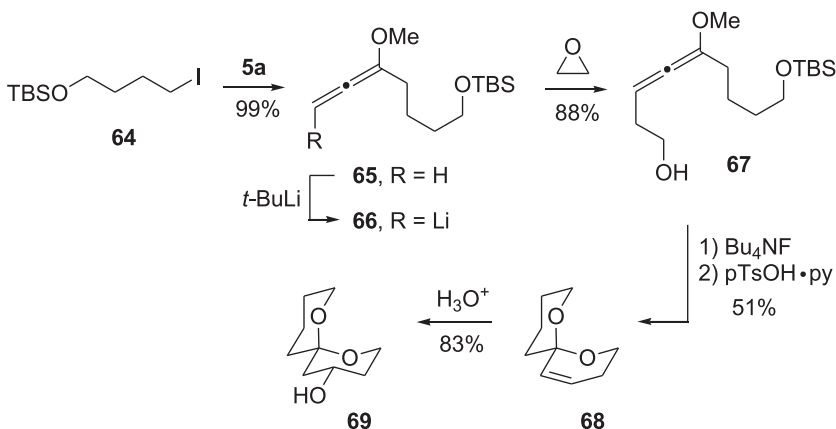


Rysunek 3. Przykładowe pochodne pirolizydyny (**61**, **62**) i indolizydyny (**63**) przygotowane z użyciem litowanych alkoksyalenów i nitronów cyklicznych

Figure 3. Exemplary pyrrolizidine (**61**, **62**) and indolizidine (**63**) derivatives synthesized by the use of cyclic nitrones and lithiated alkoxyallenes

#### 2.4. INNE ELEKTROFILE

1,3-Dipodstawione alkoksyaleny ulegają selektywnemu protonowaniu prowadząc do odpowiednich *Z*-alkenów, co wykorzystano w syntezie serii racemicznych spiroacetalu typu **69**, pochodnych 1,7-dioksa-spiro[5.5]-undekanu, ważnych elementów strukturalnych wielu produktów naturalnych m.in. toksyn grzybów z rodzaju *Talaromyces* [53]. Jak pokazano na Schemacie 17, litowany metoksyallen (**5a**) alkilowano jodkiem **64** otrzymując pochodną **65**, którą najpierw poddano deprotonowaniu w pozycji C3 ugrupowania allenowego a następnie reakcji z oksiranem otrzymując 1,1,3-tripodstawiony alkoksyalen **67**. Kolejne etapy obejmujące desililowanie indukowane anionem fluorkowym, cyklizację otrzymanego diolu w warunkach kwaśnych oraz hydratację alkenu **68** umożliwiły syntezę racemicznego spiroketalu **69**, jednego ze składników feromonu muszki oliwnej (*Bactrocera oleae*) [54].

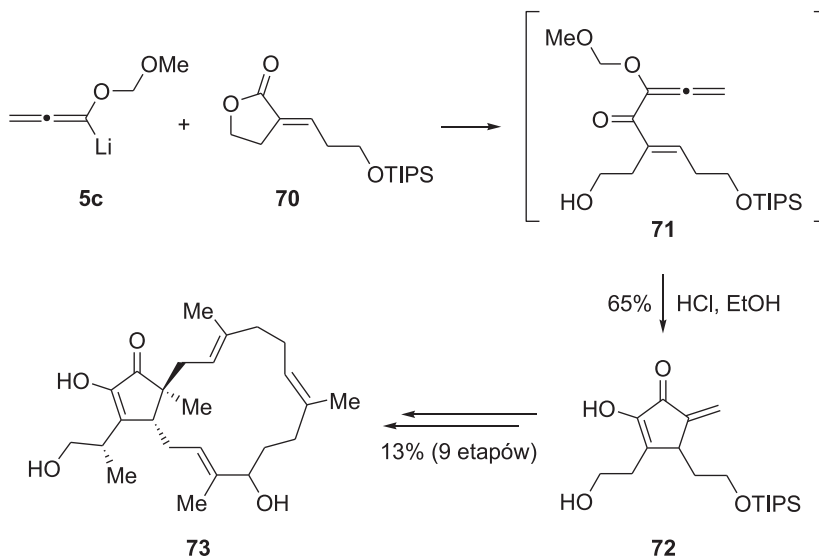


Schemat 17. Synteza feromonu muszki oliwnej **69**

Scheme 17. Synthesis of olive fly pheromone **69**

Terpestacyna (**73**) jest metabolitem wielu grzybów m.in. rodzaju *Arthrinium*, *Bipolaris* i *Fusarium*, wykazującym interesujące właściwości biologiczne, w tym

aktywność przeciwnowotworową [55]. Z tego powodu, sestraterpen **73** oraz jego pochodne stanowią atrakcyjny cel zarówno syntezy totalnej jak i badań biologicznych. W jednym z ostatnio opublikowanych podejść do syntezy terpestacyny wykorzystano litowany alkoxyallen **5c**, który poddano reakcji z laktonem **70** (Schemat 18) [56]. Otrzymany *in situ* addukt **71** w warunkach kwasowych ulegał spontanicznej cyklizacji typu Nazarova prowadząc do pochodnej  $\alpha$ -hydroksycyklopentenonu **72**, kluczowego prekursora docelowego związku naturalnego. W wyniku kolejnych transformacji otrzymano docelowy produkt **73** z bardzo dobrą wydajnością całkowitą 8,5% (po 10-ciu etapach).



Schemat 18. Addycja litowanego MOM-allenu (**5c**) do laktonu **70** oraz następcza cyklizacja Nazarova pierwotnego adduktu w syntezy totalnej ( $\pm$ )-terpestacyny (**73**)

Scheme 18. Addition of lithiated MOM-allene (**5c**) onto lactone **70** followed by Nazarov-type cyclisation of the primary adduct in the total synthesis of ( $\pm$ )-terpestacin (**73**)

## PODSUMOWANIE

Alkoxyalleny w reakcji z silnymi zasadami ulegają selektywnemu deprotonowaniu w pozycji  $\alpha$  prowadząc do odpowiednich anionów typu **5**, wysoce reaktywnych wobec odczynników elektrofilowych. Po ponad czterech dekadach od pionierskich prac Arensa i współpracowników [5, 6], można zaobserwować wyraźny renesans zainteresowania tą klasą połączeń jako łatwo dostępnych substratów użytecznych m.in. w syntezie polifunkcjonalizowanych heterocykli azotowych i tlenowych. W niniejszym opracowaniu omówiono główne kierunki reakcji litowanych alkoxyallenów z użyciem halogenków alkilowych oraz związków karbonylowych i ich pochodnych, w tym aldehydów, ketonów, laktonów, nitronów, imin i nitryli,

także w reakcjach wielokomponentowych. Wybrane przykłady obejmujące syntezę związków naturalnych i ich analogów jednoznacznie potwierdzają unikalny potencjał syntetyczny anionów **5** jako trójwęglowych bloków budulcowych (C<sub>3</sub>), wykorzystywanych również jako syntony innych istotnych grup funkcyjnych, takich jak anion acylowy oraz grupa metoksykarbonylowa.

## PODZIĘKOWANIE

Praca naukowa finansowana w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego pod nazwą „Juventus Plus” w latach 2015-2017, nr projektu IP2014 017173.

## PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.*, 1955, 596.
- [2] R. Zimmer, *Synthesis*, 1993, 165.
- [3] M. Helms, W. Schade, R. Pulz, T. Watanabe, A. Al-Harrasi, L. Fišera, I. Hlobilová, G. Zahn, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 1003.
- [4] A. Hausherr, B. Orschel, S. Scherer, H.-U. Reissig, *Synthesis*, 2001, 1377.
- [5] S. Hoff, L. Brandsma, J.F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1968, **87**, 916.
- [6] S. Hoff, L. Brandsma, J.F. Arens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1969, **88**, 609.
- [7] D. Gange, P. Magnus, *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, **100**, 7746.
- [8] M. Jasiński, G. Młostoń, M. Stolarski, W. Costa, M. Domínguez, H.-U. Reissig, *Chem. Asian J.*, 2014, **9**, 2641.
- [9] M. Okala Amombo, A. Hausherr, H.-U. Reissig, *Synlett*, 1999, 1871.
- [10] O. Flögel, J. Dash, I. Brüdgam, H. Hartl, H.-U. Reissig, *Chem.–Eur. J.*, 2004, **10**, 4283.
- [11] W. Schade, H.-U. Reissig, *Synlett*, 1999, 632.
- [12] Y. Fall, G. Gomez, C. Fernandez, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 8307.
- [13] V. Prisyazhnyuk, M. Jachan, I. Brüdgam, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2009, **74**, 1069.
- [14] S. Hormuth, H.-U. Reissig, *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 67.
- [15] M. Brasholz, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, **46**, 1634; *Angew. Chem.*, 2007, **119**, 1659.
- [16] M. Brasholz, B. Dugovič, H.-U. Reissig, *Synthesis*, 2010, 3855.
- [17] P. Magnus, P. Albaugh-Robertson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 804.
- [18] M. Brasholz, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 3595.
- [19] M. Chino, K. Nishikawa, A. Yamada, M. Ohsono, T. Sawa, F. Hanaoka, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, 1998, **51**, 480.
- [20] L.E. Overman, S.W. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 5360.
- [21] M.W. Edwards, J.W. Daly, C.W. Myers, *J. Nat. Prod.*, 1988, **51**, 1188.
- [22] Y. Qiu, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 1666.
- [23] T. Thongthoom, U. Songsiang, C. Phaosiri, C. Yenjai, *Arch. Pharm. Res.*, 2010, **33**, 675.
- [24] H. Yoo, Y.S. Lee, S. Lee, S. Kim, T.-Y. Kim, *Phytother. Res.*, 2012, **26**, 1927.
- [25] Y. Yoshimitsu, S. Oishi, J. Miyagaki, S. Inuki, H. Ohno, N. Fujii, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 5402.

- [26] V.M. Schmiedel, S. Stefani, H.-U. Reissig, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 2564.
- [27] S. Sörgel, C. Azap, H.-U. Reissig, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4875.
- [28] J.-P. Surivet, J. Goré, J.-M. Vatele, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 14877.
- [29] I. Hanna, T. Prangé, R. Zeghdoudi, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 7013.
- [30] M. Wilsdorf, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 4332; *Angew. Chem.*, 2014, **126**, 4420.
- [31] O. Flögel, M. G. Okala Amombo, H.-U. Reissig, G. Zahn, I. Brüdgam, H. Hartl, *Chem.-Eur. J.*, 2003, **9**, 1405.
- [32] H. Yonehara, H. Seto, S. Aizawa, T. Hidaka, A. Shimazu, N. Otake, *J. Antibiot.*, 1968, **21**, 369.
- [33] T. Ogita, H. Seto, N. Otake, H. Yonehara, *Agric. Biol. Chem.*, 1981, **45**, 2605.
- [34] S. Kaden, M. Brockmann, H.-U. Reissig, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1826.
- [35] T. Kameyama, Y. Hosoya, H. Naganawa, Y. Okami, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, 1993, **46**, 1300.
- [36] A.E. Power, D.J. Berlau, J.L. McGaugh, O. Steward, *Learn. Mem.*, 2006, **13**, 27.
- [37] T. Lechel, J. Dash, C. Eidamshaus, I. Brüdgam, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 3007.
- [38] G. Beck, K. Kessler, E. Baader, W. Bartmann, A. Bergmann, E. Granzer, H. Jendralla, B. von Kerekjarto, R. Krause, E. Paulus, W. Schubert, G. Wess, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 52.
- [39] A. Al-Harrasi, H.-U. Reissig, *Synlett*, 2005, 1152.
- [40] R. Pulz, S. Cicchi, A. Brandi, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 1153.
- [41] M. Jasiński, D. Lentz, H.-U. Reissig, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **6**, 662.
- [42] M. Jasiński, D. Lentz, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2012, 3304.
- [43] B. Bressel, H.-U. Reissig, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 527.
- [44] A. Moscona, *N. Engl. J. Med.*, 2005, **353**, 1363.
- [45] B. Bressel, B. Egart, A. Al-Harrasi, R. Pulz, H.-U. Reissig, I. Brüdgam, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 467.
- [46] M. Jasiński, G. Utecht, A. Fruziński, H.-U. Reissig, *Synthesis*, 2016, **48**, 893.
- [47] Z. Pakulski, *Polish J. Chem.*, 2006, **80**, 1293.
- [48] M. Jasiński, T. Watanabe, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 605.
- [49] M. Jasiński, E. Moreno-Clavijo, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 442.
- [50] A.T. Carmona, J. Fuentes, P. Vogel, I. Robina, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 323.
- [51] C. Parmeggiani, F. Cardona, L. Giusti, H.-U. Reissig, A. Goti, *Chem. Eur. J.*, 2013, **19**, 10595.
- [52] B. Busiak, *Praca magisterska, Uniwersytet Łódzki*, 2015.
- [53] R. Whitby, P. Kocieński, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 906.
- [54] M.T. Fletcher, B.E. Mazomenos, J.H. Georgakopoulos, M.A. Konstantopoulou, B.J. Wood, J.J. De Voss, W. Kitching, *Chem. Commun.*, 2002, 1302.
- [55] H.J. Jung, J.S. Shim, J. Lee, Y. M. Song, K.C. Park, S.H. Choi, N.D. Kim, J.H. Yoon, P.T. Mungai, P. T. Schumacker, H.J. Kwon, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 11584.
- [56] G.O. Berger, M.A. Tius, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 6473.

Praca wpłynęła do Redakcji 9 grudnia 2015

