

Projekt „Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”
realizowany ze środków Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego
POIG.01.01.02-14-102/09

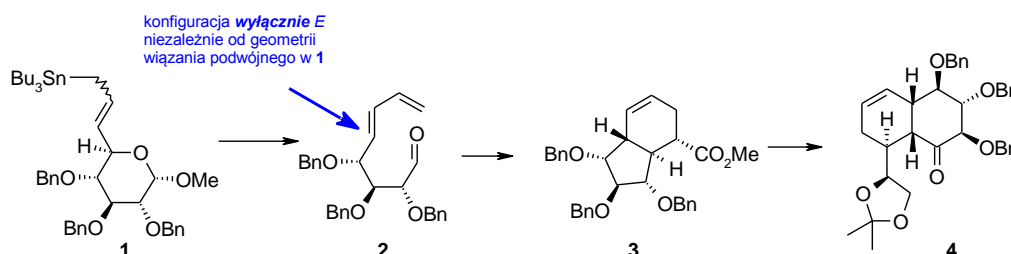
Lider Projektu: Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk

ZADANIE 1. Zastosowanie cukrów prostych w syntezie karbocyklicznych mimetyków oraz badanie ich aktywności antyglikozydazowej

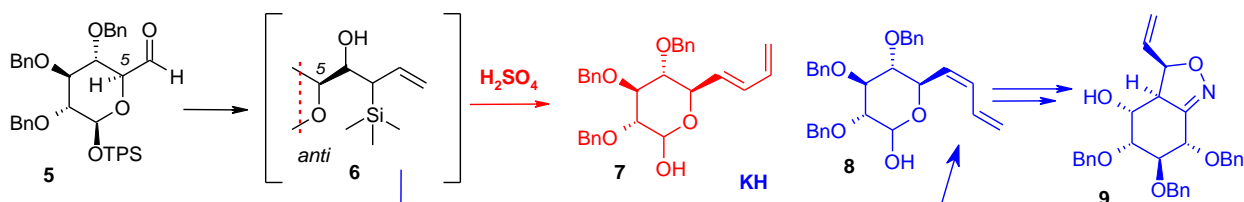
Sławomir Jarosz, *Instytut Chemii Organicznej, PAN*

Jak wykazaliśmy uprzednio, allicynowe pochodne cukrów prostych (np. **1**) są dogodnymi substratami w syntezie optycznie czystych prekursorów bicyklicznych mimetyków węglowodanów: (np. **3** oraz **4**).¹ Kluczowym etapem jest selektywna konwersja związku **1** do dienolaldehydu **2** wywołana kwasem Lewisa (najlepiej ZnCl₂). Wykazaliśmy również, że konfiguracja złącza pierścieni: *trans* (dla **3**) oraz *cis* (dla **4**) wynika z geometrii wewnętrznego wiązania podwójnego dienu **2**.

ogólny schemat syntezy bicyklicznych mimetyków



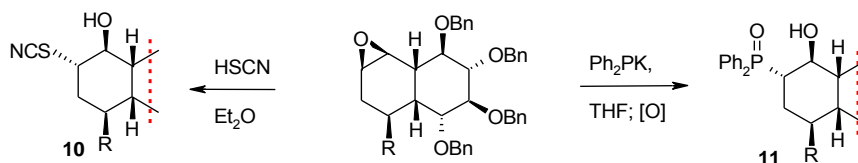
Aby otrzymać bicykliczne związki o ‘odwrotnej’ konfiguracji (*cis*-**3** i *trans*-**4**) należało opracować efektywną metodę syntezy *cis*-dienów pochodnych cukrów prostych. Metodologię syntezy cukrowych dienów o konfiguracji zarówno *Z*- jak i *E*-wewnętrznego wiązania podwójnego przedstawiono poniżej.



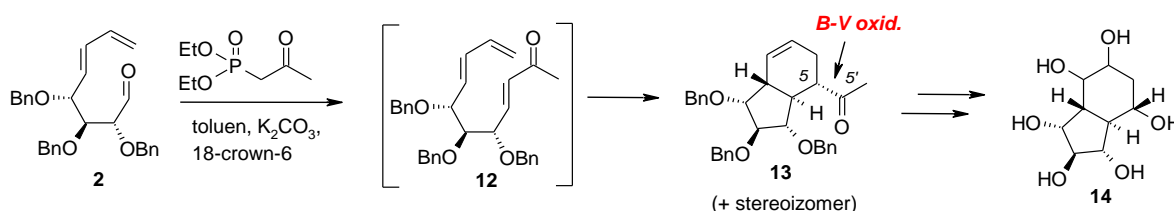
Silylowany glikozyd **5** reagował z 1-bromo-1-(trimetylosililo)-prop-2-enem dając addukt **6** (mieszana dwóch diastereoizomerów o względnej konfiguracji *anti*). Pod wpływem kwasu siarkowego, ulegał on kontrolowanej fragmentacji do dienu **7** o geometrii *E*-wewnętrznego wiązania podwójnego. Natomiast fragmentacja adduktu **6** wywołana wodorkiem potasu doprowadziła do dienu o konfiguracji *Z* (**8**).

Oba te dieny zostały wykorzystane w syntezie polihydroksylowanych związków bicyklicznych.² Przykład takiej syntezy (do związku **9**) pokazano powyżej.

Rozwiązaliśmy również pomyślnie problem funkcjonalizacji układu allilowego (w **3** i **4**). W ubiegłym roku zmodyfikowaliśmy otrzymane wcześniej mimetyki wstawiając grupy fosforowe oraz siarkowe (np. **10** i **11**).³

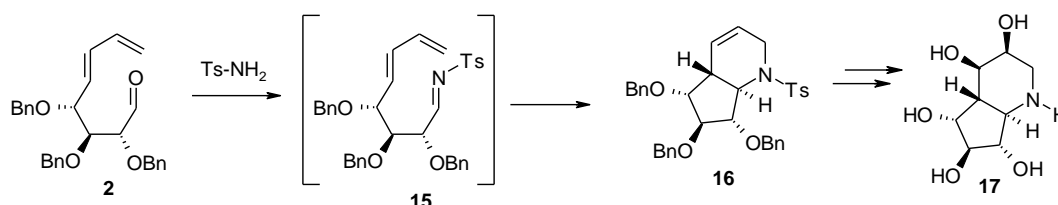


Kolejny pomyślnie rozwiązany przez nas problem dotyczył syntezy w pełni hydroksylowanych analogów poprzez rozcięcie egzocyklicznego wiązania węgiel-węgiel.



Aldehyd **2** reagował z odpowiednim fosfonianem dając addukt **12**, który cyklizował do związku **13**. Utlenianie Baeyera-Villigera powodowało rozcięcie egzocyklicznego wiązania C5-C5'; dalsze transformacje pozwoliły na otrzymanie niezabezpieczonego bicyklicznego związku **14**.

Zaproponowaliśmy również syntezę analogów azotowych.



Reakcja aldehydu **2** z tosyloaminą dała odpowiedni addukt **15**, który uległ wewnątrzcząsteczkowej reakcji Dielsa-Aldera dając bicykliczny związek **16**. Ten produkt przekształcono w polihydroksylową pochodną **17**.⁴

Niestety, związki typu **14** oraz **17** otrzymane przez nas nie wykazały znaczącej aktywności biologicznej.

¹ Przegląd: Jarosz, S. *Curr. Org. Chem.*, **2008**, *12*, 985-994; S. Jarosz A. Gawel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3415-3432.

² G. Witkowski, S. Jarosz, wysłane do druku.

³ M. Nowogródzki, M. Malik, S. Jarosz, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1501-1511.

⁴ M. Magdycz, S. Jarosz, w przygotowaniu do druku.