



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Franko Pahović

SINTEZA I BIOLOŠKA AKTIVNOST KARBAŠEĆERA

Kemijski seminar I

Doktorski studij Kemija, smjer: Organska kemija

Prema radu: A. Zorin, L. Klenk, T. Mack, H. P. Deigner, M. S. Schmidt, *Top. Curr. Chem.*
380 (2022)

Zagreb, 2025. godina

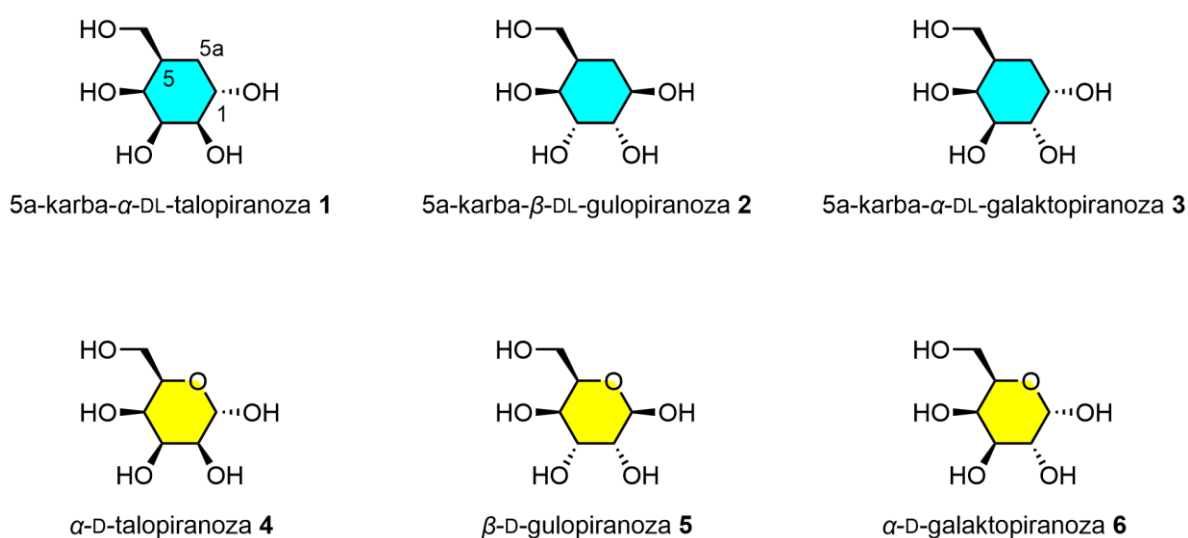
Sadržaj

§ 1. UVOD	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	2
2.1. Biološki značaj karbašćera.....	2
2.2. Sinteza karbapiranoza	4
2.2.1. Sinteza iz neugljikohidratnih prekursora	4
2.2.2. Sinteza iz ugljikohidratnih prekursora.....	8
2.3. Sinteza karbafuranoza	11
2.3.1. Sinteza iz neugljikohidratnih prekursora	11
2.3.2. Sinteza iz ugljikohidratnih prekursora.....	14
2.4. Zaključak	16
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XVII

§ 1. UVOD

Kemija ugljikohidrata kao važna podskupina organske kemije povezana je s raznim područjima prirodnih znanosti poput biokemije, farmacije i medicine. Ugljikohidrati su skupina biološki aktivnih spojeva koji posjeduju širok raspon funkcija u živim organizmima poput skladištenja energije, prijenosa signala unutar stanice te međustanične komunikacije. Bolesti poput dijabetesa, raznih vrsta karcinoma i upalnih procesa povezane su s metabolizmom ugljikohidrata te pronalazak strukturno sličnih spojeva s poboljšanom biološkom aktivnošću danas je od iznimne važnosti. Takvi derivati koji nalikuju ugljikohidratima nazivaju se ugljikohidratni mimetici, a među poznatijima izdvajaju se karbašećeri.¹

Karbašećeri su derivati monosaharida kod kojih je endociklički kisik zamijenjen metilenskom skupinom. Navedenu definiciju predložio je američki kemičar G. E. McCasland čija je grupa sintetizirala prvi takav racemični spoj, 5a-karba- α -DL-talopiranozu **1**. Uz navedeni karbašećer u istom laboratoriju sintetizirani su i 5a-karba- β -DL-gulopiranoza **2** te 5a-karba- α -DL-galaktopiranoza **3** (Slika 1), a vrijedno je spomenuti da je potonji kasnije izoliran iz fermentacijske juhe bakterija *Streptomyces* sp. MA-4145.^{2,3}

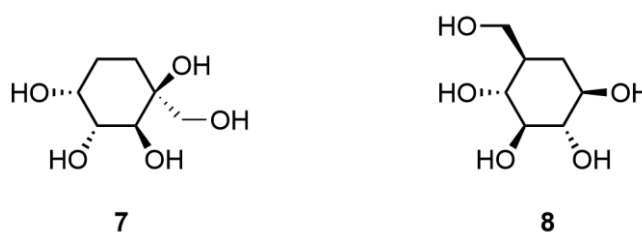


Slika 1. Usporedba racemičnih karbapiranoza (prikazani samo D-enantiomeri) sintetiziranih od strane G. E. McCasland-a i sur. s odgovarajućim "pravim" šećerima.²

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

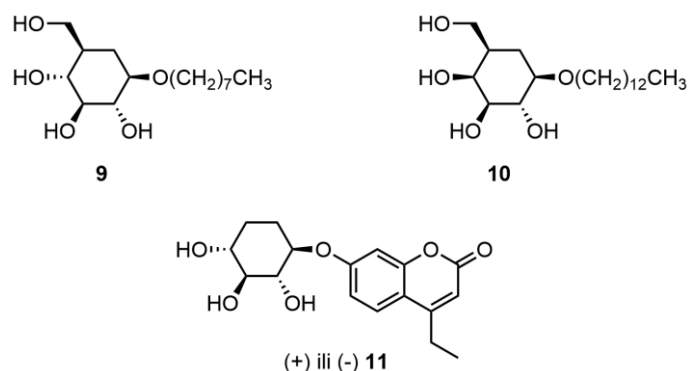
2.1. Biološki značaj karbašćera

McCasland je 1966. godine iznio pretpostavku da bi karbašćeri zbog strukture sličnosti s "pravim" šećerima mogli biti prihvaćeni u aktivno mjesto enzima čiji su prirodni supstrati upravo takvi spojevi i tako inhibirati rast malignih i patogenih stanica. U tom kontekstu zanimljiva je činjenica da se 6a-karba- β -DL-fruktopiranoza **7** pokazala jednako slatka kao i D-fruktoza. Isto tako utvrđeno je da ljudi ne mogu okusom razlikovati 5a-karba- β -DL-glukopiranozu **8** od D-glukoze (Slika 2).²



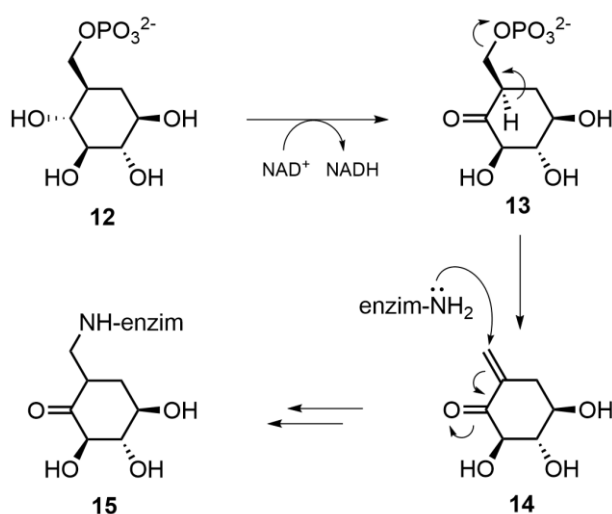
Slika 2. Racemični karbašćeri **7** i **8** (prikazani samo D-enantiomeri).²

Inhibicija glukozom stimuliranog oslobađanja inzulina proučavana je korištenjem 5a-karba- β -DL-glukopiranozu **8** kao potencijalnog inhibitora glukokinaze, enzima koji katalizira fosforilaciju glukoze pri čemu nastaje glukoza-6-fosfat. Pokazalo se da karbašćer **8** osim što inhibira oslobađanje inzulina također smanjuje aktivnost glukokinaze u Langerhansovim otočićima.⁴ Osim nesupstituiranih karbašćera, alkilni O-glikozidi karbašćera **9** i **10** dobre su početnice (engl. *primers*) za biokombinatornu glikozilaciju. Unos karbaglikozida u B16 stanice mišjeg melanoma rezultiralo je β -galaktozilacijom i sijalilacijom galaktoznih rezidua. Nastali glikozilirani konjugati posjeduju glikan sličan onom u gangliozidu GM3 što pokazuje da su karbašćeri korisne građivne jedinice (engl. *building blocks*) u biokombinatornoj sintezi.⁵ Zanimljive biološke aktivnosti posjeduju također i arilni O-glikozidi karbašćera poput kumarinskih konjugata (+)-**11** i (-)-**11** za koje je utvrđen značajan potencijal kao oralnih antitrombotika (Slika 3).⁶



Slika 3. O-glikozidi karbašecera.^{5,6}

Osim glukokinazama, derivati karbašćera smanjuju aktivnost raznim drugim enzimima pa tako primjerice 5a-karba- β -D-glukopiranoza-6-fosfat **12** pokazao je sposobnost inhibicije 2-deoksi-scilo-sintaze (DOIS), ključnog enzima u biosintezi aminoglikozidnih antibiotika koji sadrže 2-deoksistreptaminsku podjedinicu. Spoj **12** je ireverzibilni inhibitor koji se temelji na mehanizmu (engl. *mechanism-based inhibitor*), a njegov predloženi mehanizam inhibicije prikazan je na Slici 3. Nakon oksidacije C₄ pozicije uz NAD⁺ slijedi eliminacija fosfatne skupine pri čemu dobivamo α,β -nezasićeni ciklohensanon **14** koji je u sljedećem reakcijskom koraku sklon Michaelovoj adiciji nukleofilnih rezidua (Lys-141) u aktivnom mjestu enzima što rezultira nastankom kovalentne veze (Shema 1).²



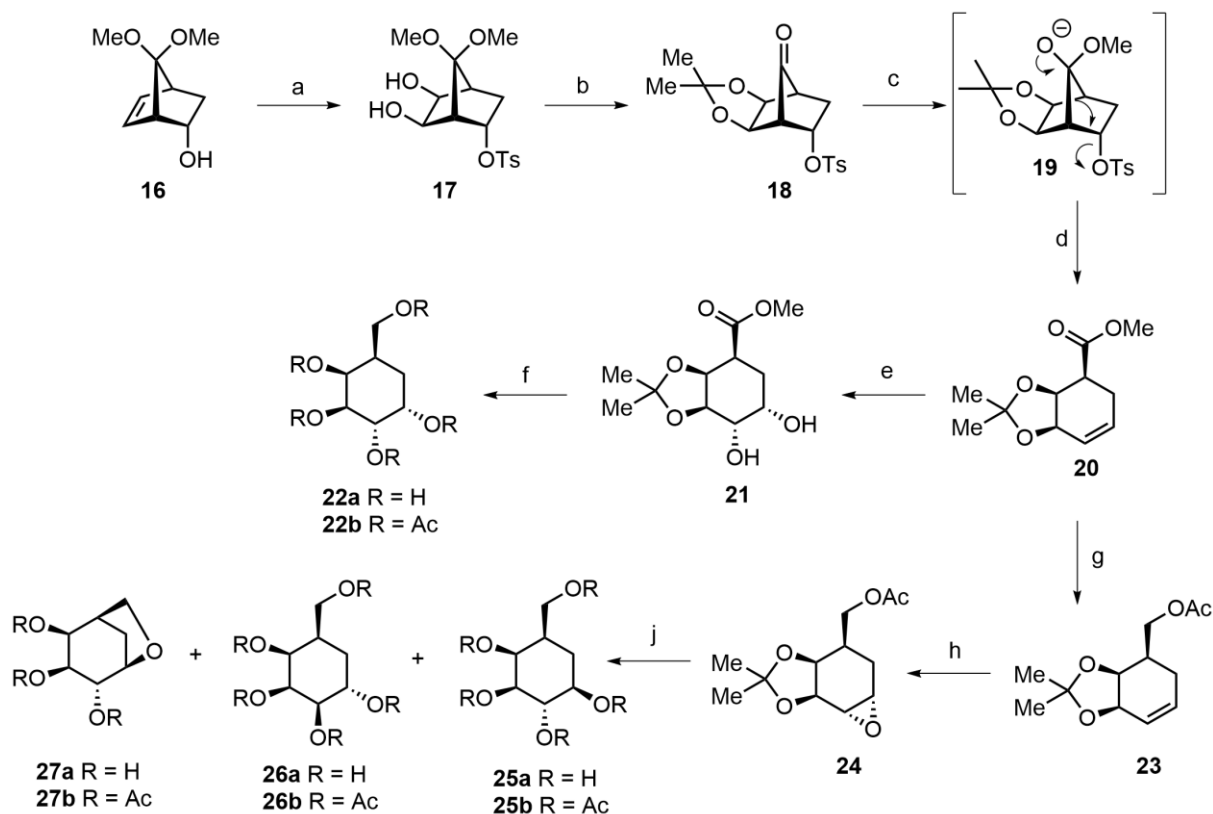
Shema 1. Predloženi mehanizam inhibicije DOIS-a.

2.2. Sinteza karbapiranoza

2.2.1. Sinteza iz neugljikohidratnih prekursora

Postoje nekoliko različitih pristupa u sintezi karbapiranoza iz prekursora koji ne pripadaju skupini ugljikohidrata, bilo da kao produkte dobivamo racemične ili enantiomerno čiste karbašćere. Najčešće metode sinteze uključuju norbornenske i aromatske početne spojeve.

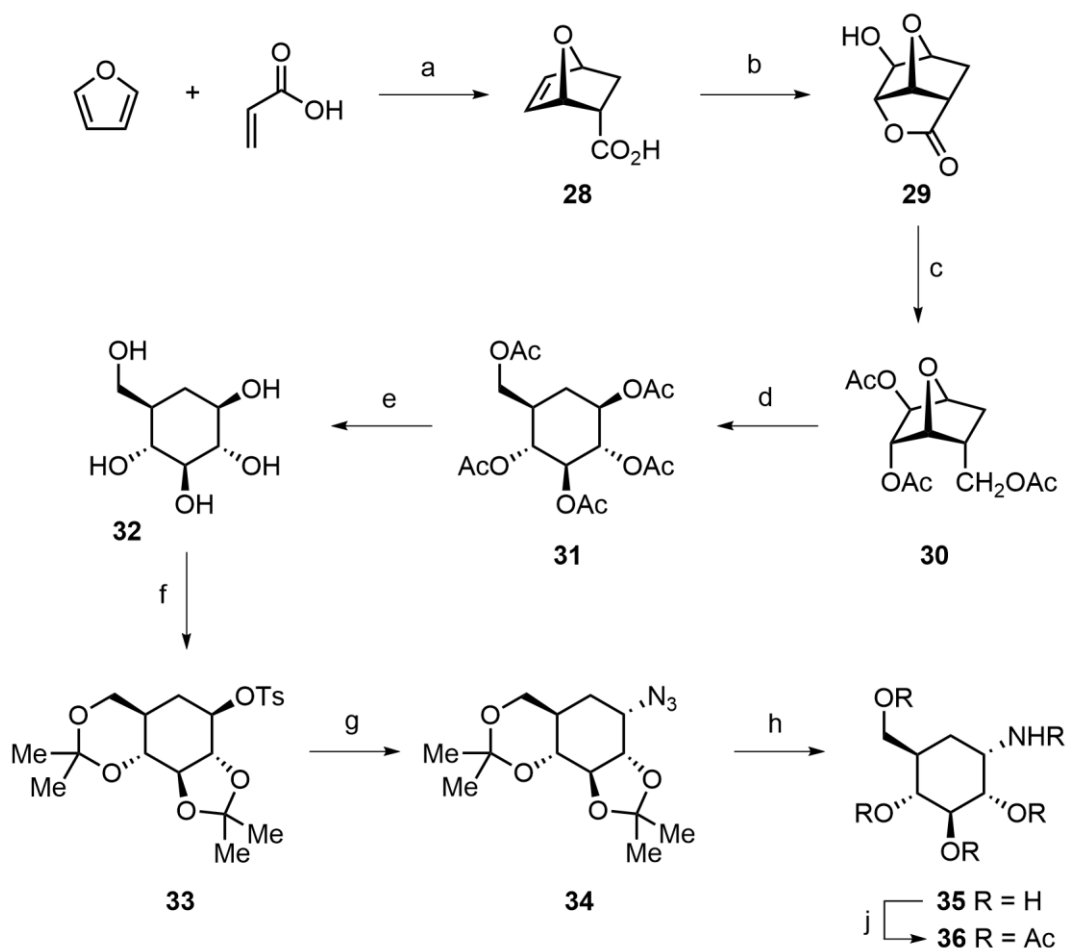
Za konstrukciju karbašćernog prstena iz norbornenskih derivata potrebna je fragmentacija bicikličkog sustava takvih spojeva. Metha i sur. su stereo i regioselektivnom fragmentacijom norbornenskog derivata **18** uspjeli sintetizirati visoko funkcionalizirani cikloheksen **20** koji im je poslužio kao prekursor u sintezi više različitih karbapiranoza (Shema 2). Sinteza norbornena **18** započinje tosilitranjem slobodne hidroksilne skupine bicikličkog alkohola **16** s ciljem transformacije hidroksilne funkcionalnosti u dobru izlazeću skupinu. U istom koraku provedena je i katalitička cis-dihidroksilacija dvostruke veze uz osmijev tetroksid kao oksidans i *N*-metilmorfolin-*N*-oksid kao kooksidans pri čemu dobivamo spoj **17**. Daljnjom zaštitom vicinalnog diola u obliku izopropilidena te cijepanjem dimetoksi-acetala dobiven je norbornen **18** koji predstavlja dobar supstrat za fragmentaciju Grobovog tipa. Nukleofilnom adicijom metoksidnog aniona na keton **18** nastaje nestabilni tetraedarski međuprodukt **19** koji β -eliminacijom tosilata prelazi u cikloheksenski metilni ester **20**, ključan prekursor u sintezi karbašćera. Na stereoselektivnost dihidroksilacije derivata **20** u sljedećem koraku utječe usmjerenje acetonidne i esterske funkcijske skupine pri čemu se osmilacija odvija sa suprotne strane od navedenih funkcionalnosti nakon čega dobivamo diol **21**. Uzastopnim koracima redukcije estera, uklanjanja acetalne zaštite i završne peracetilacije nastaje karba- α -D-galaktoza pentaacetat **22b**. Cikloheksen **20** podvrgnut je i drugačijem slijedu transformacija pa je tako metilni ester najprije reduciran i zatim zaštićen u obliku acetata te dobivamo derivat **23**. Epoksidacija se u sljedećem koraku odvija stereoselektivno sa sterički manje zahtjevne strane dvostruke veze pri čemu nastaje epoksid **24**. Kiselinom kataliziranim otvaranjem epoksida i uklanjanjem preostalog acetonide nastaje smjesa karba- β -D-galaktoze **25a**, karba- α -D-taloze **26a** i bicikličkog etera **27a** u omjeru 5:2:3, koji su radi jednostavnijeg pročišćavanja i karakterizacije prevedeni u peracetilirane oblike **25b**, **26b** i **27b**.^{1,7}



Shema 2. Reagensi i uvjeti: (a) i. TsCl, py, DMAP, DCM, rt, 90 %; ii. OsO₄, NMMO, Me₂CO:H₂O (4:1), rt, 2 dana, 84 %; (b) Amberlit-15, aq. Me₂CO, rt, 90 %; (c,d) NaOMe, MeOH, rt, 3 h, 70 %; (e) OsO₄, NMMO, 30 h, 95 %; (f) i. LAH, THF, rt, 88 %; ii. Amberlit-15, aq. MeOH, 3 h; iii. Ac₂O, py, 20 h, 74 % (kroz dva koraka); (g) i. LAH, THF, 0-5 °C, 1 h, 90 %; ii. Ac₂O, DMAP, DCM, 95 %; (h) MCPBA, Na₂CO₃, DCM, 6 h, 65 %; (j) i. kat. HClO₄ (70 %), H₂O, 30 h; ii. Ac₂O, py, 67 % (kroz dva koraka).^{1,7}

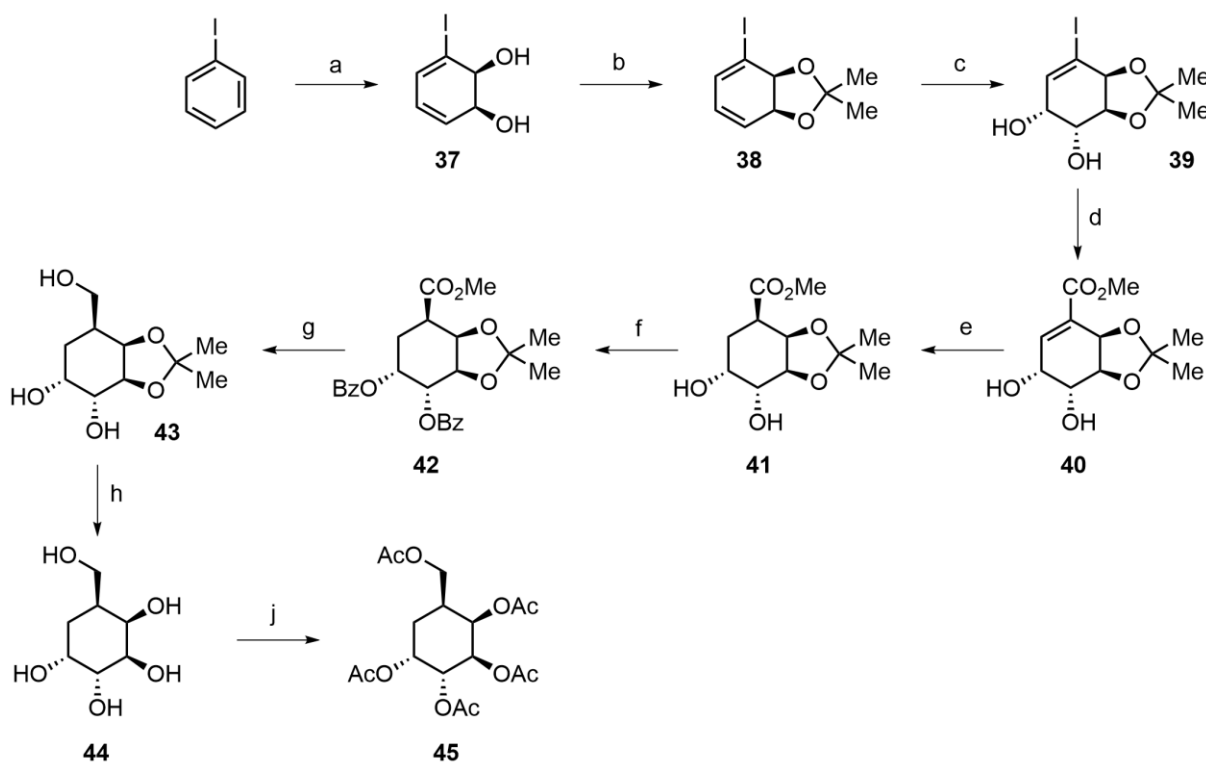
Za stereoselektivnu pripravu šesteročlanih prstenova iz konjugiranog diena i odgovarajućeg dienofila od iznimne je važnosti Diels-Alderova reakcija koja se često primjenjuje u sintezi raznih prirodnih spojeva. Suami i sur. objavili su sintetski put pripreve karba-β-DL-glukoze koji se temelji na Diels-Alderovoj cikloadicijskoj reakciji furana i akrilne kiseline (Shema 3). Produkt takve reakcije je oksanorbornen **28** koji u uvjetima katalitičkog hidrogeniranja i daljnje oksigenacije uz vodikov peroksid prelazi u međuprodukt **29**. Redukcijom uz LiAlH₄ cijepa se laktonski prsten spoja **29**, a nastale slobodne hidroksilne skupine zatim su prevedene u acetatne estere dajući drivat **30**. U kiselim uvjetima dolazi do otvaranja tetrahidrofuranskog prstena što rezultira nastankom potpuno zaštićenog karbašećera **31** koji se u sljedećem koraku Zemplénovom transesterifikacijom konačno prevodi u

karba- β -DL-glukozu **32**. Nastali produkt može se u jednom koraku prevesti u tosilat **33** koji koji zatim nukleofilnom supstitucijom daje azid **34**. Redukcija azida predstavlja jednu od najčešćih metoda uvođenja aminske funkcionalnosti u molekulu pa je tako redukcijom uz *Raney* nikal dobivena racemična smjesa prirodnog aminokarbašećera **35**, poznatijeg kao validamin.^{1,8}



Shema 3. Reagensi i uvjeti: (a) hidrokinon, N₂, 105 dana, 45 %; (b) i. EtOAc, Pd-C, H₂, 30 min; ii. HCO₂H (95 %), H₂O₂ (30 %), 45 °C, 5 min, 76 % (kroz dva koraka); (c) i. LAH, THF, 5 °C, 15 min, ii. Ac₂O, py, Al₂O₃, CHCl₃, 69 %; (d) AcOH, H₂SO₄, 22 h, Ac₂O, 20 %, (e) NaOMe, 70 °C, 1 h, Amberlit IR-120(H⁺), 97 %; (f) i. 2,2-DMP, DMF, *p*-TSA, 60 °C, 3 h; ii. NaHCO₃, *p*-TsCl, 2 dana; (g) NaN₃, DMF, 2 h, 67 % (kroz dva koraka); (h) i. EtOH, *Raney* Ni, H₂, 18 h; ii. HCl, 80 °C, 1 h, IRA-400(OH⁻); (j) Ac₂O, py, 2 dana, 28 % (kroz dva koraka).^{1,8}

Drugu važnu skupinu prekursora u sintezi karbašećera predstavljaju monosupstituirani benzeni kao primjerice toluen, metil-benzoat i jodbenzen. Boyd i sur. opisali su sintezu karba- α -L-galaktopiranoze **44** iz (1*S*,2*S*)-*cis*-dihidrodiola **37** (Shema 4). Početni diol lako se pripravlja iz jodbenzena asimetričnom enzimskom dihidroksilacijom koristeći mutant toluen dioksigenaze *Pseudomonas putida*. Slobodne hidroksilne skupine se u sljedećem koraku zaštićuju u obliku acetonida **38** koji se zatim Upjohn dihidroksilacijom prevodi u derivat **39**. Uvođenje metilnog estera provodi se u atmosferi ugljikova monoksida uz paladijev(II) acetat kao katalizator. U uvjetima katalitičkog hidrogeniranja dolazi do redukcije dvostruke veze α,β -nezasićenog estera te dobivamo smjesu spoja **41** i njegovog odgovarajućeg epimera. Kako bi se olakšala separacija epimera, hidroksili su derivatizirani u svoje benzoatne analoge pri čemu je izoliran spoj **42**. Tri esterske skupine su u sljedećem koraku reducirane te je dobiven acetonidni triol **43**. Diolna zaštita uklonjena u kiselim uvjetima uz trifluoroctenu kiselinu nakon čega je nezaštićena karba- α -L-galaktopiranoze **44** prevedena u odgovarajući peracetilirani oblik **45**.^{1,9}

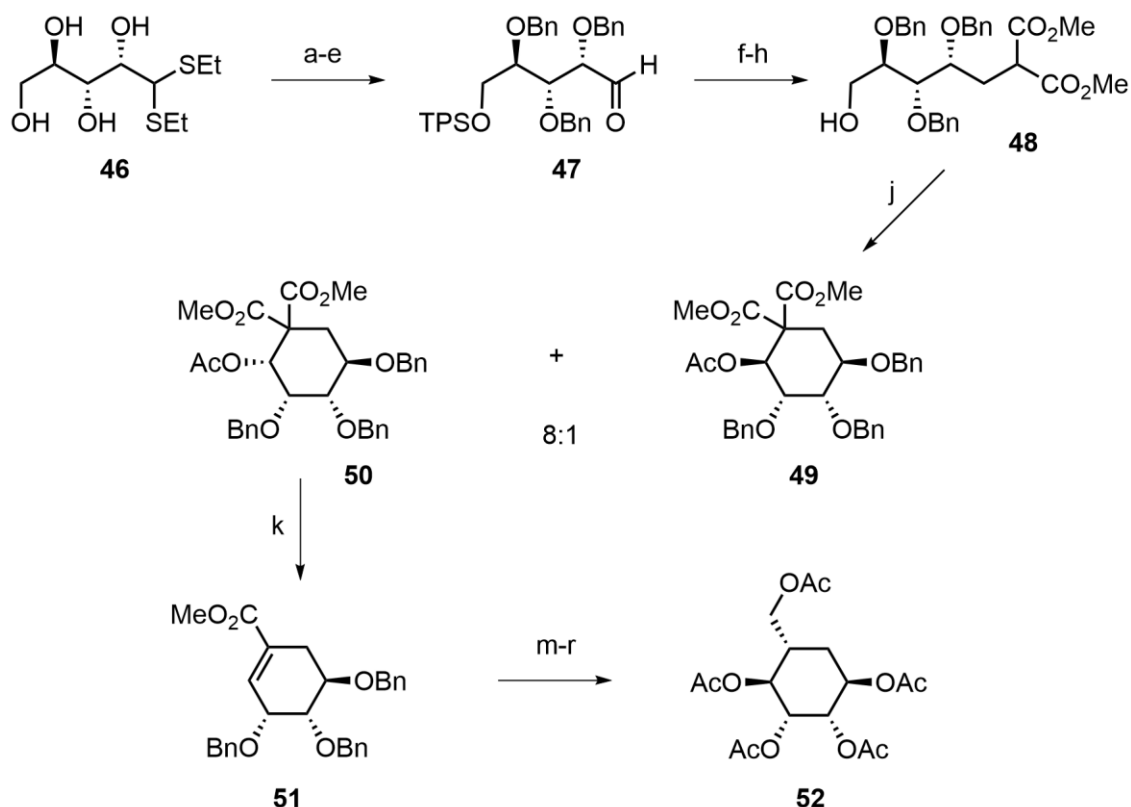


Shema 4. Reagensi i uvjeti: (a) *Pseudomonas putida*; (b) 2,2-DMP, 98 %; (c) OsO₄, Me₂CO, H₂O, 87 %; (d) Pd(OAc)₂, CO, NaOAc, MeOH, 81 %; (e) Rh/Al₂O₃, H₂, 65 %; (f) BzCl, py, 86 %; (g) LAH, 76 %; (h) TFA, 81 %; (j) Ac₂O, py, 84 %.^{1,9}

2.2.2. Sinteza iz ugljikohidratnih prekursora

Iako ih u građi prstena dijeli jedino metilenska skupina u odnosu na endociklički kisik ugljikohidrata, sinteza karbašćera polazeći od ugljikohidratnih početnih spojeva nije jednostavna. Dva glavna izazova predstavljaju korak homologacije, jer karbašćer sadrži jedan ugljikov atom više od roditeljskog ugljikohidrata, i reakcija ciklizacije. Prednost uporabe ugljikohidrata kao prekursora u odnosu na prethodno navedene metode uključuje činjenicu da saharidni prsten već sadrži hidroksilne skupine definirane kiralnosti te stoga korištenje raznih metoda hidroksilacija nije potrebno. Najčešće vrste ciklizacijskih reakcija kojima se formira karbašćerni skelet uključuju intramolekulsku nukleofilnu adiciju stabiliziranih karbaniona poput malonata i nitroalkana na aldehid ili keton.²

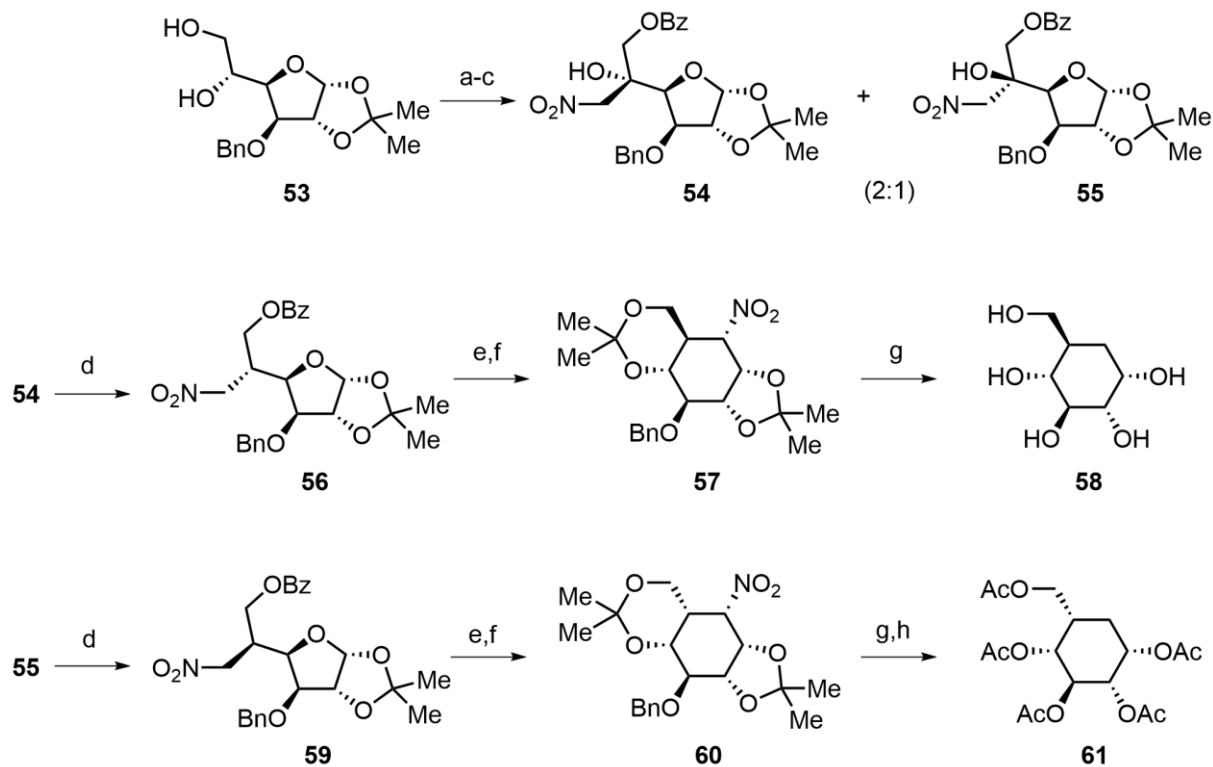
Tadano i sur. sintetizirali su karba- α -L-manopiranozu pentaacetat **52** metodom nukleofilne ciklizacije koristeći dimetil-malonat kao karbanionski prekursor (Shema 5). Sinteza započinje iz dietil ditioacetala D-arabinoze **46** zaštitom primarne hidroksilne skupine u obliku tritilnog etera. U sljedećim koracima uvedene su benzilne zaštite na preostale sekundarne hidroksile da bi se zatim uzastopnim uklanjanjem tritila, odnosno uvođenjem trifenilsililne zaštitne i regeneriranjem aldehidne funkcijske skupine dobio intermedijer **47**. Knoevenagelova kondenzacija dietil-malonata i aldehida **47** predstavlja ključan korak uvođenja dodatnog ugljikovog atoma u strukturu. Nakon toga katalitičkim hidrogeniranjem i fluoridom potaknutom desililacijom dolazimo do spoja **48** koji nakon oksidacije uz PCC ciklizira te nastaje smjesa bogato funkcionaliziranih cikloheksana **49** i **50**. U nastavku sinteze malonat **50** prevodi se u metil-šikimat **51** metodom Krapchove dekarboksilacije koja je popraćena β -eliminacijom acetoksi skupine. Kemoselektivnom redukcijom metilnog estera uz DIBAL-H do primarnog alkohola te anti-Markovnikovljevom hidroksilacijom preostale dvostruke veze dobivamo parcijalno benziliranu karba- α -L-manopiranozu koja se nakon acetiliranja, uklanjanja benzila Birchovom redukcijom te konačnom peracetilacijom prevodi u pentaacetat **52**.¹⁰



Shema 5. Reagensi i uvjeti: (a) TrCl , py , DMAP ; (b) BnBr , NaH ; (c) $p\text{-TsOH}$, MeOH ; (d) TPSCl , imidazol, DMF ; (e) HgCl_2 , CaCO_3 ; (f) dimetil-malonat, py , Ac_2O ; (g) H_2 , Raney-Ni , EtOH , NaH ; (h) TBAF , THF , 37 % iz **46**; (j) i. PCC ; ii. Ac_2O , py , 53 %; (k) DMSO , NaCl , 170°C , 46 %; (m) DIBAL-H , 93 %; (n) i. B_2H_6 ; ii. H_2O_2 , NaOH ; (o) Ac_2O , py ; (p) Na , $\text{NH}_3(\text{l})$; (r) Ac_2O , py , 66 % iz **51**.¹⁰

Kitagawa i sur. razvili su metodu ciklizacije nitrošećera u svrhu enantioselektivne sinteze karbapiranoza. Pripravili su karba- α -D-glukopiranozu **58** i karba- β -L-idopiranozu pentaacetat **61** polazeći od zaštićene α -D-glukofuranoze **53** (Shema 6). Sintaza započinje zaštitom primarnog alkohola u obliku benzoatnog estera nakon čega Swernovom oksidacijom nastaje keton koji kondenzacijom s nitrometanom daje smjesu nitrofuranoza **54** i **55**. Nakon pročišćavanja, diastereomeri se podvrgavaju reakcijama deoksigenacije te su izolirani derivati **56** i **59**. U sljedećem koraku slijedi uklanjanje acetonida u kiselom mediju pri čemu dolazi do nastanka hemiacetala koji je u ravnoteži s otvorenom formom šećera. Nakon deprotoniranja α -položaja u odnosu na nitro skupinu nastaje nitronat koji intramolekulski napada aldehidnu skupinu otvorene forme pri čemu dolazi do zatvaranja šesteročlanog prstena. Transesterifikacijom benzoatnog estera i uvođenjem nove acetonidne funkcionalnosti nastaju spojevi **57** i **60**. Na kraju radikalnom denitracijom i uklanjanjem preostalih zaštita dobivena je

nesupstituirana karba- α -D-glukopiranoza **58**, odnosno karba- β -L-idopiranoza pentaacetat **61** nakon acetiliranja.¹¹

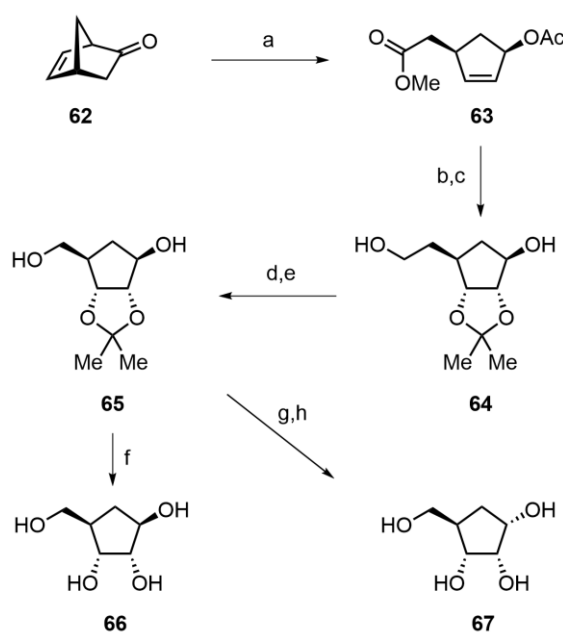


Shema 6. Reagensi i uvjeti: (a) BzCl, py, DCM; (b) (COCl)₂, TEA, DMSO; (c) MeNO₂, NaH, 15-kruna-5, DMF, 61 % iz **53**; (d) Ac₂O, TsOH, NaBH₄, EtOH, 69 %; (e) 80 % AcOH_(aq), 80 °C; (f) i. KF, 18-kruna-6, DMF; ii. NaOMe/MeOH; iii. 2,2-DMP, TsOH, CuSO₄, 60 % iz **54**, 62 % iz **55**; (g) i. n-Bu₃SnH, AIBN, PhH, 80 °C; ii. AcOH_(aq); iii. Na, NH₃(l), 30 % iz **57**; (h) Ac₂O, py, 20 % iz **60**.¹¹

2.3. Sinteza karbafuranoza

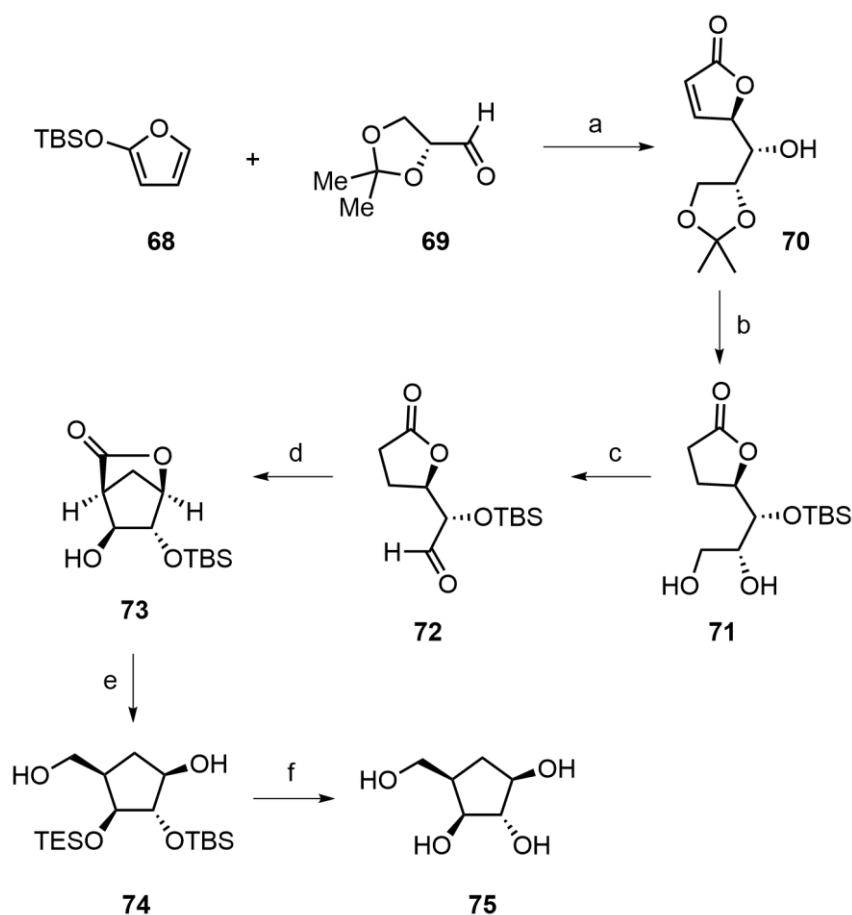
2.3.1. Sinteza iz neugljikohidratnih prekursora

Griengl i sur. publicirali su 1990. godine prvu sintezu karbafuranoza iz neugljikohidratnih prekursora u kojoj je korišten norbornenski keton **62** kao polazni spoj te na taj način pripravljene su karba- β - i α -karbaribofuranoze **66** i **67** (Shema 7). U prvom koraku provedena je Baeyer-Villigerova reakcija u lužnatim uvjetima pri čemu dolazi do transformacije ketonskog prstena u laktonsku varijantu koja hidrolizom, odnosno metiliranjem prelazi u derivat **63**. Selektivnom dihidroksilacijom nastaje diol koji je preveden u acetonid prije redukcije estera. Bromiranjem primarne hidroksilne skupine i eliminacijom nastalog bromida nastaje alken koji se zatim oksidira do aldehida čijom redukcijom dobivamo zaštićenu karba- β -D-ribofuranozu **65**. Uklanjanje acetonida uz BCl_3 predstavlja kraj sinteze nezaštićenog β -anomera **66**, a inverzija konfiguracije sekundarne hidroksilne skupine derivata **65** u svrhu priprave α -anomera **67** postignuta je njenom uzastopnom oksidacijom i stereoselektivnom redukcijom.¹²



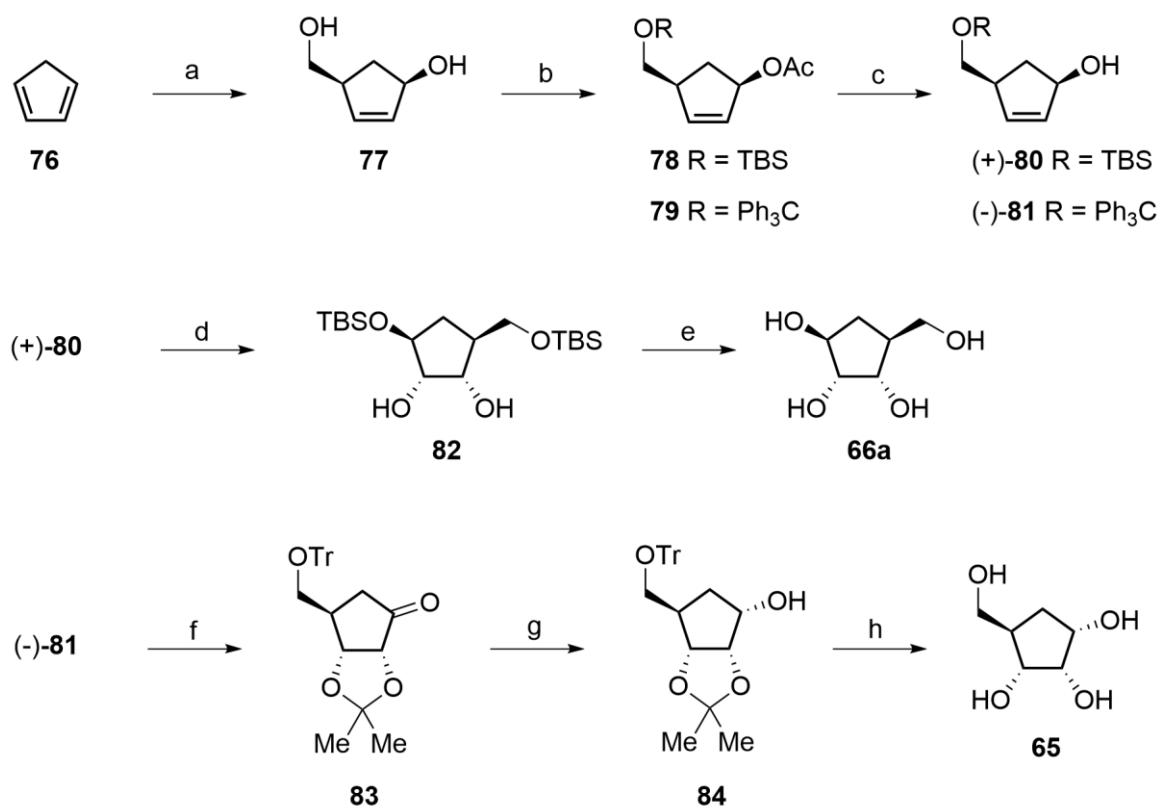
Shema 7. Reagensi i uvjeti: (a) i. H_2O_2 , NaOH , H_2O , Et_2O ; ii. MeI , DMF ; iii. Ac_2O , py , DMAP , DCM , 71 %; (b) i. OsO_4 , NMMO , acetone ; ii. 2,2-DMP, $p\text{-TsOH}$, 77 %; (c) LAH , Et_2O , 0 °C, 97 %; (d) i. Ph_3P , Br_2 , TEA ; ii. 2-nitrofenilselenocijanat, NaBH_4 , EtOH ; iii. H_2O_2 , THF ; iv. Ac_2O , py , DMAP , DCM , 61 %; (e) i. OsO_4 , NaIO_4 , H_2O , Et_2O ; ii. LAH , Et_2O , 88 %; (f) BCl_3 , DCM , -78 °C, 95 %; (g) i. TrCl , py , DMAP , DCM ; ii. PDC , 77 %; (h) i. NaBH_4 , MeOH ; ii. BCl_3 , DCM , -78 °C, 58 %.¹²

Casiraghi i sur. prerdstavili su sinteze različitih karbafuranoza u enantiomerno čistom obliku polazeći od 2-sililoksi diena s furanskom, pirolnom ili tiofenskom jezgrom. Sinteza karba- β -D-ksilofuranoze **75** bazirana na adiciji furanskog ferivata **68** na zaštićeni D-gliceraldehid **69** (Shema 8). U prvom koraku dolazi do nastanka diastereomerne smjese u kojoj prevladava *syn-anti*-butenolid **70**. Nakon separacije navedenog alkohola provodi se hidrogeniranje dvostruke veze, transformacija sekundarnog hidroksila u sililni eter i uklanjanje acetoniidne zaštite pri čemu dobivamo diol **71**. Nakon cijepanja vicinalnog diola perjodatom nastaje aldehid **72**, ključan prekursor za daljnju intramolekulsku aldolnu reakciju u kojoj nastaje *cis*-biciklički lakton **73**. Kroz sljedeća dva koraka zaštitiom sekundarnog alkohola, redukcijom laktonske funkcijske skupine te uklanjanjem preostalih zaštita dobivena je nezaštićena karbafuranoza **75**.¹³



Shema 8. Reagensi i uvjeti: (a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -80°C , 75 %; (b) i. H_2 , Pd-C, 91%; ii. $\text{AcOH}_{(\text{aq})}$, 50°C , 96 %; iii. TBSCl, py, imidazol, 45°C , 70 %; (c) NaIO_4 , 85 %; (d) LDA, THF, -80°C , 50 %; (e) i. TESOTf, DMAP, py, 95 %; ii. LAH, THF, $80\text{--}85^\circ\text{C}$; (f) $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, THF, MeOH, 100 %.¹³

Roberts i sur. koristeći metodu enzimski katalizirane esterifikacije uspjeli su prevesti ciklopentadien kao jeftin polazni materijal u karba- β -L-ribofuranozu **66a**, odnosno karba- α -D-ribofuranozu **65** (Shema 9). Sinteza započinje Prinsovom reakcijom kojom nastaje racemični diol ($\pm$)-**77** čija se primarna hidroksilna skupina u sljedećem koraku prevodi u sililni, odnosno tritilni eter, a sekundarni alkohol zaštiti se u obliku acetata. Nadalje, enzimski kataliziranom reakcijom dobivneni su optički čisti ciklopentenoli (+)-**80** i (-)-**81**. Zaštitom slobodne hidroksilne skupine spoja (+)-**80** i stereoselektivnom dihidroksilacijom dvostruke veze dobiven je diol **82** koji je nakon uklanjanja silila, acetilacije te deacetilacije preveden u karba- β -L-ribofuranozu **66a**. Na sličan način je tritilirani alkohol (-)-**81** kroz nekoliko koraka preveden u keton **83** koji stereoselektivnom redukcijom prelazi u zaštićeni alkohol **84**. U uklanjanja zaštita u kiselim uvjetima dobiva se karba- α -D-ribofuranozu **65**.²

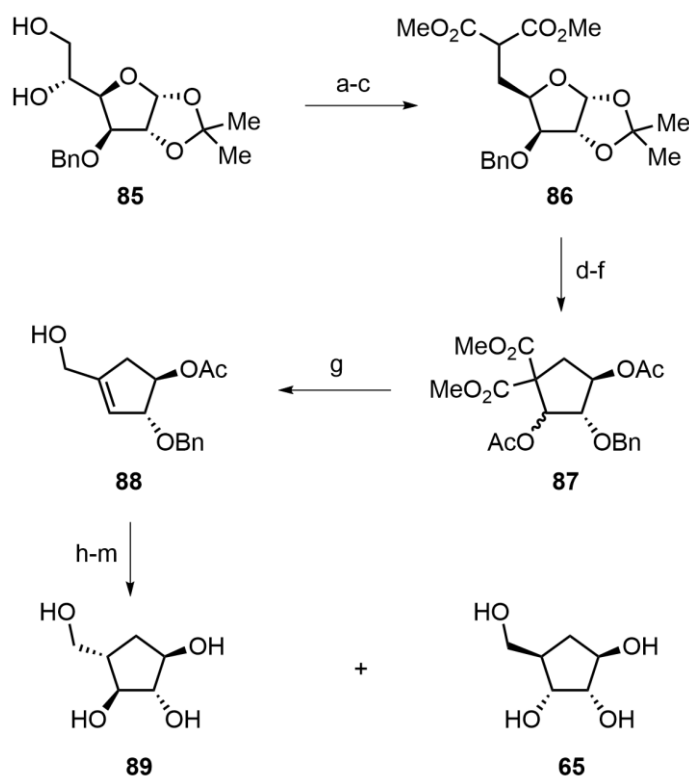


Shema 9. Reagensi: (a) HCHO, HCOOH; (b) i. TBSCl ili TrCl; ii. Ac₂O; (c) *Pseudomonas fluorescens* lipaza, (+)-**80** (42 %, > 95 % ee), (-)-**81** (46 %, 95.5 % ee); d) i. TBSCl; ii. OsO₄, NMMO; (e) i. TBAF; ii. Ac₂O, 99 %; iii. NaOMe, 90 %; (f) i. Ac₂O; ii. OsO₄, NMMO; iii. 2,2-DMP; iv. NaOMe; v. PCC; (g) NaBH₄; (h) i. AcOH_(aq); ii. Amberlit (H⁺).²

2.3.2. Sinteza iz ugljikohidratnih prekursora

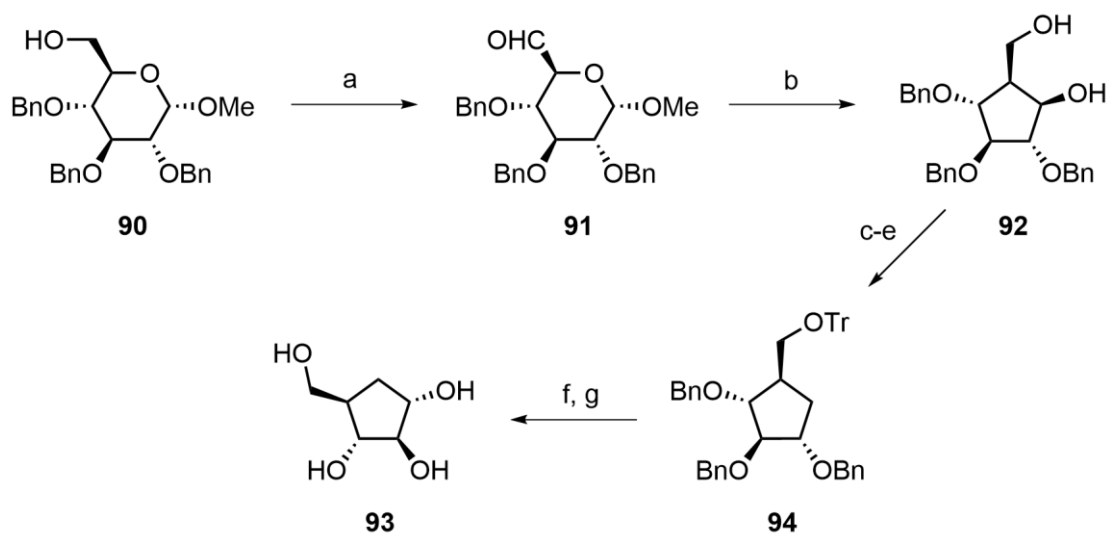
Za pripravu karbafuranoza iz ugljikohidratnih prekursora, slično kao i kod sinteze karbapiranoza ključan je korak ciklizacije, ali ne nužno i korak homologacije ukoliko sinteza započinje iz C6 šećernih prekursora.

Tadano i sur. opisali su pristup sintezi karba- α -L-arabinofuranoze **89** i karba- β -D-ribofuranose **65** iz D-glukoznog derivata **85** (Shema 10). Knoevenaglovom kondenzacijom i 1,4-konjugiranom redukcijom dobivamo saharid **86** s produženim bočnim lancem. Acetonidna zaštita navedenog saharida uklonjena je kiselom hidrolizom nakon čega je nastali glikol pocijepan perjodatom do aldehidnog analoga koji zatim stupa u intramolekulsku aldolnu reakciju dajući smjesu acetata **87**. Krapchovom dekarboksilacijom te redukcijom estera nastaje intermedijer **88** koji hidroboriranjem uz oksidativnu obradu daje smjesu alkohola koji su pročišćeni nakon deacetilacije. Konačnim debenziliranjem dobivamo smjesu nezaštićenih karbafuranoza **89** i **65**.¹⁴



Shema 10. Reagensi: (a) NaIO_4 , MeOH; (b) dimetil-malonat, py, Ac_2O ; (c) NaBH_4 , 41 %; (d) 12 M HCl; (e) NaIO_4 ; (f) Ac_2O , py, 30 %; (g) DMSO, NaCl, 65 %; (h) DIBAL-H, 93 %; (j) i. $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$; ii. H_2O_2 , NaOH; (k) NaOMe; (m) Pd-C, H_2 , 63 %.¹⁴

Sinay i sur. objavili su sintezu karba- α -D-arabinofuranoze **93** metodom stereoselektivne kontrakcije aldehidopitanoza uz samarijev(II) jodid (Shema 11). U prvom koraku provedena je oksidacija primarne hidroksilne skupine u Swernovim uvjetima nakon čega je dobiven aldehid **91**. Navedeni derivat metodom kontrakcije prstena transformiran je u ciklopropanski diol **92** koji zatim uzastopnom tritilacijom primarnog i radikalskom deoksigenacijom sekundarnog hidroksila prelazi u spoj **94**. U zadnjem koraku kiselom hidrolizom, odnosno hidrogenolizom dobivena je nezaštićena karbafuranoza **93**.²



Shema 11. Reagensi: (a) DMSO, (COCl)₂, TEA; (b) SmI₂, THF, HMPA, *t*-BuOH, 46 % iz **90**; (c) TrCl, py; (d) NaH, CS₂, MeI; (e) *n*-Bu₃SnH, AIBN; (f) AcOH, H₂O; (g) H₂, Pd, 81 % iz **92**.²

2.4. Zaključak

Već je pet desetljeća prošlo otkako su McCasland i sur. predstavili prvu sintezu karbašćera, odnosno otkad je skovan termina za takvu vrstu ugljikohidratnih analoga. Još u to vrijeme pretpostavljalo se da bi karbašćeri zbog svojih strukturnih karakteristika mogli oponašati prirodne ugljikohidrate u interakcijama s enzimima. Nekoliko godina kasnije predviđanje je potkrijepljeno izolacijom karbašćera iz prirodnih izvora. Laboratorijsku pripravu karbašćera ugrubo možemo podijeliti na sintezu iz neugljikohidratnih te na sintezu iz ugljikohidratnih početnih spojeva. Oba metodološka pravca nerijetko zahtijevaju velik broj koraka pa je tako pronalazak novih sintetskih postupaka kojima bi se priprava ovakvih spojeva pojednostavila od iznimne važnosti za buduća istraživanja.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. A. Zorin, L. Klenk, T. Mack, H.-P. Deigner, M. S. Schmidt, *Top. Curr. Chem.* **380**, (2022).
2. O. Arjona, A. M. Gómez, J. C. López, J. Plumet, *Chem. Rev.* **107**, (2007) 1919–2036.
3. T. Suami, S. Ogawa, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **48**, (1990) 21–90.
4. I. Miwa, H. Hara, J. Okuda, T. Suami, S. Ogawa, *Biochem. Int.* **11**, (1985) 809–16.
5. S. Ogawa, H. Aoyama, T. Sato, *Carbohydr. Res.* **337**, (2002) 1979–1992.
6. V. Jeanneret, P. Vogel, P. Renaut, J. Millet, J. Theveniaux, V. Barberousse, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, (1998) 1687–1688.
7. G. Mehta, N. Mohal, S. Lakshminath, *Tetrahedron. Lett.* **41**, (2000) 3505–3508.
8. T. Suami, S. Ogawa, K. Nakamoto, I. Kasahara, *Carbohydr. Res.* **58**, (1977) 240–244.
9. D. R. Boyd, N. D. Sharma, N. M. Llamas, J. F. Malone, C. R. O'Dowd, C. C. R. Allen, *Org. Biomol. Chem.* **3**, (2005) 1953.
10. K. Tadano, H. Maeda, M. Hoshino, Y. Iimura, T. Suami, *J. Org. Chem.* **52**, (1987) 1946–1956.
11. M. Yoshikawa, B. C. Cha, T. Nakae, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **36**, (1988) 3714–3717.
12. C. Marschner, G. Penn, H. Griengl, *Tetrahedron Lett* **31**, (1990) 2873–2874.
13. G. Rassu, L. Auzzas, L. Pinna, L. Battistini, F. Zanardi, L. Marzocchi, D. Acquotti, G. Casiraghi, *J. Org. Chem.* **65**, (2000) 6307–6318.
14. K. Tadano, K. Hakuba, H. Kimura, S. Ogawa, *J. Org. Chem.* **54**, (1989) 276–279.