

Anna Gawęł

***Fosfonowe i fosfinowe pochodne sacharozy.
Synteza i właściwości.***

A-21-6
K-C-132
K-C-130

*Praca wykonana w Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN w latach
2003-2010 pod kierownictwem Profesora **Sławomira Jarosza.***

Warszawa 2010

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.319/10



90000000053955



B. Org. 319/10

*Serdecznie dziękuję mojemu promotorowi;
Panu Profesorowi **Sławomirowi Jaroszowi**
za wybór interesującej tematyki badawczej oraz
wszechstronną pomoc podczas realizacji niniejszej
rozprawy doktorskiej.*

Dziękuję wszystkim koleżankom i kolegom z Zespołu IV – po „starszeństwie”, gdyż nie dam rady wszystkim podziękować w jednej linijce jednocześnie.

Pani Izie Kościółowskiej za niewyczerpane pokłady destylowanych rozpuszczalników oraz za nieustannie wyciągniętą pomocną dłoń, nie tylko gdy szkło było już na wyczerpaniu; **Panu Zbyszkowi Pakulskiemu „Wielebnemu”** za wspaniałe poczucie humoru, za inżyniera, za szczerość i za to, że jest twardzielem o wielkim sercu; **Arkowi Listkowskiemu** za serdeczne uszczypliwości na każdą okazję oraz nienaganne prowadzenie dzienników laboratoryjnych; **Agnieszce Gajewskiej** za pocieszające „oj tam”, wielką determinację i to, że jest wspaniałą mamą Agatki i Kingi; **Bartkowi Boryczko** za bezinteresowną pomoc niesioną wszystkim będącym w potrzebie; **Bartkowi Lewandowskiemu** za prawdę o życiu; **Marcinowi Nowgródzkiemu** za rower, pukanie do drzwi i jedyny w swoim rodzaju sposób przygotowywania kawy z „mlekiem prosto od krowy”; **Ani Błońskiej** za szczerą, dziecięcą wręcz radość, uśmiech oraz niewinność, za którą skrywa się wojownicza samurajka; **Ani Osuch-Kwiatkowskiej „Krystalinie”** za temperament, za nożyczki, za znajomość języka wielorybiego, beczkę soli i za wsparcie w trudnych chwilach; **Maćkowi Cieplakowi „Ciepłemu”** za ćwiczenie mojej woli przy pomocy gorącego kubka - kisielu i za Trójkę umilającą pracę w labie; **Marcie Magdycz „Kołaczkowi”** za zaraźliwy optymizm, maszynkę oraz wspólne tematy z zakresu budownictwa i wykończenia wnętrza; **Kasi Górskiej „Pacynce”** za serdeczny uśmiech i pełne optymizmu patrzenie w przyszłość; **Mykhaylowi Potopnykowi** za „dobrożyczliwość”; dziękuję także **Wszystkim** tym, których spotkałam w Zespole IV, a których tutaj nie wymieniłam, za wspólnie spędzone chwile.

Dziękuję **Pracownikom serwisowym**, zwłaszcza Pracownikom spektrometrii mas, analizy elementarnej, protonowego rezonansu jądrowego i spektroskopii w podczerwieni oraz **Pracownikom administracyjnym** IChO PAN za wszelką okazaną pomoc.

I would like to thank **Cristobal López** and **Ana Gómez** for their friendly cordiality, support and glycol chemistry, and also **Cristobal's Team** for exceptional kindness.

*Grzesiowi, ukochanemu mężowi
i Anetce, bratniej duszy...*

Nawet
Nawet jeśli tam nie będzie spodziewanych braw
Nawet jeśli nas nie czeka dionizyjski bal
Nawet jeśli w piekła-nieba tle
Ani dobrze będzie, ani źle
Sen o życiu będzie życiem w śnie
Nawet jeśli się okaże że tam nie ma mnie

Nawet jeśli marnie się zasłuży anioł stróż
Nawet jeśli Psychopompos nie przeniesie dusz
Nawet jeśli tam się skończy czas
I nie będzie ostatecznych spraw
Sny o życiu będą życiem w snach
Nawet jeśli się okaże że tam nie ma nas

... będę zawsze kochał Cię

Nawet jeśli tam nie będzie spodziewanych braw
Nawet jeśli nas nie czeka dionizyjski bal
Nawet jeśli się nie spełnią sny
Żaden Charon ani nawet Styks
Sen o życiu będzie sam się śnić
Nawet jeśli się okaże że tam nie ma nic...

... będę zawsze kochał

Grzegorz Turnau

Spis treści

Spis treści	11
Wykaz skrótów	13
1. Wstęp.....	15
2. Część literaturowa - właściwości i reakcje sacharozy	21
2.1. Właściwości fizykochemiczne sacharozy.....	21
2.2. Chemiczna i enzymatyczna synteza sacharozy	23
2.3. Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy	27
2.3.1. Etery.....	28
2.3.2. Estry	33
2.3.3. Acetale	40
2.3.4. Inne pochodne	42
2.4. Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych częściowo zabezpieczonej sacharozy	46
2.4.1. Synteza sacharozy z zabezpieczonymi drugorzędowymi grupami	46
2.4.2. Etery.....	49
2.4.3. Estry	52
2.4.4. Inne pochodne	54
2.5. Pochodne makrocycliczne sacharozy.....	56
2.6. Podsumowanie części literaturowej.....	61
3. Badania własne	63
3.1. Wybór związków wyjściowych do syntez	64
3.1.1. Synteza 1,1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy	65
3.2. Synteza fosfonianów sacharozy	70
3.2.1. Synteza fosfonianu glukozy - badania modelowe	70
3.2.2. Synteza difosfonianu sacharozy	72
3.2.3. Synteza monofosfonianów sacharozy	79
3.3. Synteza pochodnych fosfinowych sacharozy	85
3.3.1. Synteza difosfinosacharozy.....	86
3.3.2. Próby syntezy receptorów.....	90
3.4. Podsumowanie badań własnych i wnioski końcowe.	96
4. Część eksperymentalna	99
4.1. Uwagi ogólne	99
4.2. Przepisy	100
Suplement	121

Wykaz skrótów

Bn, BnBr, BnCl	benzyl, bromek benzylu, chlorek benzylu
BOM, BOMCl	benzyloksymetyl, chlorek benzyloksymetylu
Bu, <i>n</i>-Bu, <i>t</i>-Bu, Bu₂SnO	butyl, <i>n</i> -butyl, <i>tert</i> -butyl, tlenek dibutylocyny
Bz, BzCl	benzoil, chlorek benzoilu
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCM	dichlorometan
DEAD	azadikarboksylan etylu
DIAD	azadikarboksylan izopropylu
DIPEA	diizopropylloetyloamina
DMAP	N,N-dimetyloaminopirydyna
DMF	N,N-dimetyloformamid
DMP	dimetoksypropan
DMSO	dimetylosulfotlenek
DTBMP	di- <i>t</i> -butylo-4-metylopirydyna
MOM, MOMCl	metoksymetyl, chlorek metoksymetylu
Ms, MsCl	Metanosulfonyl (mesyl), chlorek metanosulfonylu (chlorek mesylu)
NMP	N-metylopirolidon
PivCl	chlorek 2,2-dimetylopropanoilu (piwanoilu)
Py	pirydyna
r.t.	temperatura pokojowa
TBAB, TBAF, TBNI	bromek tetrabutylamoniowy, fluorek tetrabutylamoniowy, jodek tetrabutylamoniowy
TBDPS, TBDPSCI	<i>tert</i> -butylodifenylosilil, chlorek <i>tert</i> -butylodifenylosililowy
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetrametyloetylenodiamina
Tr, TrCl	trifenyloetyl (trytyl), chlorek trifenyloetylu (chlorek trytylu)
Ts, TsCl, <i>p</i>-TsOH	<i>para</i> -toluenosulfonyl (tosyl), chlorek <i>para</i> -toluenosulfonylu (chlorek tosyłu), kwas <i>para</i> -toluenosulfonowy



1. Wstęp

Cukry są związkami szeroko rozprzestrzenionymi w przyrodzie, w różnych formach i postaci. Jednym z powszechnie występujących naturalnych cukrów jest sacharoza znajdująca głównie w trzcinie cukrowej i burakach cukrowych, a także w innych roślinach – głównie w owocach. Jest składnikiem syropu pozyskiwanego z klonów, a nawet miodu produkowanego przez pszczoły. Główną cechą sacharozy jest jej słodycz. Pomimo tego, że wiele znanych cukrów wykazuje tę cechę, to właśnie sacharoza stała się cukrem „komercyjnym”. Ważnym powodem tej popularności sacharozy był zapewne łatwy sposób jej otrzymywania początkowo z trzciny cukrowej, później też z buraków cukrowych, jako bardzo czystego związku.¹ Słowo *sacharoza* pochodzi od słowa *sarkara*, z sanskrytu, oznaczającego *słodki*. Obecnie sacharoza na świecie jest otrzymywana na skalę przemysłową w ilości sięgającej 167 mln ton rocznie, w przeliczeniu na cukier surowy (roczna produkcja w Polsce wynosi ok. 1,4 mln ton). Większość jej produkcji pochodzi z trzciny cukrowej (ok. $\frac{3}{4}$ światowej produkcji) i buraków cukrowych (ok. $\frac{1}{4}$).^{2,3} Niewielka ilość otrzymywana jest również z syropu klonowego. Sacharoza w formie niezmienionej jest konsumowana głównie przez przemysł spożywczy, a w znacznie mniejszym stopniu przez inne gałęzie przemysłu np. przemysł chemiczny, kosmetyczny czy farmaceutyczny. Prowadzone są również badania nad wykorzystaniem sacharozy w transplantologii.⁴ Jednak znaczna ilość tego związku (optycznie czynnego i otrzymywanego w czystej postaci) pozostaje niewykorzystana. Stąd rozwój badań nad wykorzystaniem sacharozy w przemyśle i syntezie organicznej zarówno w formie niezmienionej, jak i w postaci pochodnych. Wykorzystanie sacharozy polegające na jej degradacji, skupia się wokół produkcji biopaliw,⁵ wodoru,^{6,7,8} fruktooligosacharydów^{9,10,11} (FOS - wykorzystywanych

¹ J.F. Robyt *Essential of carbohydrate chemistry*, Springer **1998**, str. 4-5.

² Główny Urząd Statystyczny, *Mały Rocznik Statystyczny Polski 2009*, Zakład Wydawnictw Statystycznych **2009**, str. 347, 511.

³ International Sugar Organization, *ISO Sugar Year Book 2008*, ISBN 978-92-990045-1-7, **2009**, str. ii.

⁴ J.P. Rodrigues, F.H. Paraguassu-Braga, L. Carvalho, E. Abdelhay, L.F. Bouzas, L.C. Posto *Cryobiology*, **56**, **2008**, 144-151.

⁵ O.J. Sanchez, C.A. Cardona *Biores. Technol.*, **2008**, *99*, 5270-5295.

⁶ Ch.-Ch. Chen, H.-P. Chen, J.-H. Wu, Ch.-Y. Lin *Int. J. Hyd. Energy*, **2008**, *33*, 1573-1578.

⁷ D.W. Penfold, L.E. Macaskie, *Biotechnol. Lett.*, **2004**, *26*, 1879-1883.

⁸ J. Woodward, M. Orr *Biotechnol. Prog.*, **1998**, *14*, 897-902

⁹ M.J. Mabel, P.T. Sangeetha, K. Platel, K. Srinivasan, S.G. Prapulla *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 56-66.

¹⁰ A.A. Markosyan, L.A. Abelyan, M.O. Adamyan, Z.D. Ekazhev, Zh.I. Akopyan, V.A. Abelyan *Appl. Biochem. Microbiol.*, **2007**, *43*, 383-389.

¹¹ I. Ghazi, L. Fernandez-Arrojo, A. Gomez de Segura, M. Alcalde, F.J. Plou, A. Ballesteros *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, *54*, 2964-2968.

coraz szerzej w przemyśle spożywczym) czy izomaltulozy (do produkcji gumy ksantanowej).¹² Sacharozę wykorzystuje się również do produkcji materiałów porowatych np. pianek węglowych,^{13,14} nanorurek,¹⁵ nanopudrów,¹⁶ nośników katalizatorów,^{17,18,19} papieru,²⁰ jak również baterii,²¹ gdzie sacharoza stanowi czynnik chelatujący oraz źródło węgla (całkowita degradacja tego dwucukru). Ciekawostką zastosowania sacharozy pochodzącej z biomasy jest wykorzystanie jej jako źródła energii dla robotów.²²

Z punktu widzenia chemika organika bardzo ciekawe wydają się badania związane z wykorzystaniem tego disacharydu w syntezie organicznej, w których nie ulega on degradacji i gdzie w pełni można wykorzystać dużą liczbę centrów stereogenicznych obecnych w jego cząsteczce. W tej grupie badań nad wykorzystaniem sacharozy znajduje swoje miejsce chemia związków naturalnych (pochodnych sacharozy często spotykanych w przyrodzie, głównie w postaci estrów posiadających między innymi właściwości antybakteryjne, czy też hamujące replikację wirusa HIV).^{23,24} Innym sposobem wykorzystania potencjału tego disacharydu jest chemia zajmująca się funkcjonalizacją obecnych w sacharozie grup hydroksylowych. Przykładem tego typu badań prowadzących do zsyntezowania jej użytecznych pochodnych może być np. otrzymywanie związków powierzchniowoczynnych,²⁵ substancji słodzącej – sukralozy (tj. 4,1',6'-trichlorotrizezoksyalaktosacharozy)²⁶ czy tłuszczu dietetycznego – Olestry (tzw. oktaacylosacharozy).²⁷ Na świecie prowadzone są również badania nad otrzymywaniem bardziej wyrafinowanych pochodnych sacharozy. W tego rodzaju badania zaangażowany jest również zespół prof. Sławomira Jarosza w Instytucie Chemii Organicznej PAN. Badania te skupiły się w ostatnim okresie na syntezie receptorów makrocyklicznych zawierających

¹² Suddeutsche Zucker-Aktiengesellschaft *German Patentschrift No.* 1049800, **1959**.

¹³ K. Prabhakaran, P.K. Singh, N.M. Gokhale, S.C. Sharma *J. Mater. Sci.*, **2007**, *42*, 3894-3900.

¹⁴ Y. Oda, K. Fukuyama, K. Nishikawa, S. Namba, H. Yoshitake, T. Tatsumi *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 3860-3866.

¹⁵ Z. Yang, Y. Xia, R. Mokaya *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 3877-3884.

¹⁶ C. Suci, A.C. Hoffmann, P. Kosinski *J. Mater. Process. Technol.*, **2008**, *202*, 316-320.

¹⁷ W.-Y. Lou, M.-H. Zong, Zh.-Q. Duan *Bioresour. Technol.*, **2008**, *99*, 8752-8758.

¹⁸ H. Wang, J. Huang, J. Zhu, H. Zhang, X. Zhao *J. Alloys and Comp.*, **2009**, *472* (1-2), L1-L5.

¹⁹ J. Zhu, J. Huang, H. Wang, Sh. Zhang, H. Zhang, X. Zhao *Appl. Surf. Sci.*, **2008**, *254*, 6687-6692.

²⁰ T.Y.A. Fahmy, F. Mobarak, *Carbohydr. Polym.*, **2008**, *72*, 751-755.

²¹ Y. Wang, F. Su, C.D. Wood, J.-Y. Lee, X.-S. Zhao *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2008**, *47*, 2294-2300.

²² Ch. Melhuish, I. Ieropoulos, J. Greenman, I. Horsfield *Auton. Robot.*, **2008**, *21*, 187-198.

²³ S.P.B. Ovenden, J. Yu, J. Bernays, S.-S. Wan, L.J. Christophidis, G. Sberna, R.M. Tait, H.G. Wildman, D. Lebellier, J. Lowther, N.G. Walsh, B.M. Meurer-Grimes, *J. Nat. Prod.*, **2005**, *68*, 282-284.

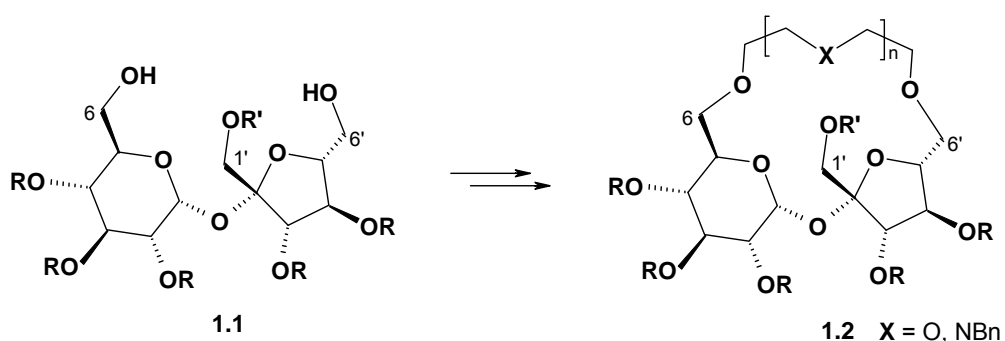
²⁴ J.-Q. Cutrone, S. Huang, J. Trimble, H. Li, P.-F. Lin, M. Alam, S.E. Klohr, K.F. Kadow *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 196-199.

²⁵ N. Villandier, I. Adam, F. Jerome, J. Barrault, R. Pierre, A. Bouchu, J. Fitremann, Y. Queneau, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *259*, 67-77

²⁶ L. Hough, S.P. Phandis *Carbohydr. Res.*, **1975**, *44*, C12-C13.

²⁷ F.H. Mattson, R.A. Volpenhein *J. Lipid Res.*, **1972**, *13*, 325-328.

w swojej strukturze szkielet sacharozowy. Wstępne badania nad możliwością otrzymania tego typu związków zostały przeprowadzone przez Macha, który zbadał możliwość selektywnej funkcjonalizacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy oraz przeprowadził reakcje łączenia pozycji C-6 i C-6' sacharozy przy pomocy prostych łączników alkilowych.²⁸ Otrzymane przez niego wyniki zostały następnie rozszerzone przez Listkowskiego, który otrzymał grupę makrocyklicznych receptorów **1.2**, w których pozycje C-6 i C-6' zostały połączone łańcuchem polieterowym, bądź łącznikiem, w którym jeden atom tlenu został zastąpiony atomem azotu (Schemat 1).^{29,30}



Schemat 1

Związki te zdolne były kompleksować, z umiarkowanymi stałymi kompleksowania, proste kationy metali (Li^+ , Na^+ , K^+) oraz kation amoniowy. Dalsze badania nad syntezą receptorów makrocyklicznych zostały przeprowadzone przez Lewandowskiego, który skupił swoje wysiłki nad możliwością wprowadzenia większej liczby atomów azotu do struktury związku makrocyklicznego na bazie sacharozy (**1.2**).^{31,32,33} Otrzymał on szereg receptorów, których własności kompleksujące okazały się zdecydowanie lepsze od związków otrzymanych przez Listkowskiego. Głównym sukcesem Lewandowskiego była synteza receptora makrocyklicznego na bazie sacharozy, zawierającego w swojej strukturze atomy azotu (**1.2** X=N-Bn, n=2) i wykazującego enancjoselektywne kompleksowanie α -fenyloetyloaminy. Wyniki uzyskane w zespole prof. Jarosza, dotyczące syntezy receptorów makrocyklicznych, zostaną przeze mnie omówione szerzej we wstępie literaturowym.

Moje badania, dotyczące funkcjonalizacji sacharozy wydają się być naturalnie ukierunkowane na zbadanie możliwości otrzymania pochodnych sacharozy zawierających

²⁸ S. Jarosz, M. Mach *Pol. J. Chem.*, **1999**, 73, 981-988.

²⁹ S. Jarosz, A. Listkowski *J. Carbohydr. Res.*, **2003**, 22, 753-763.

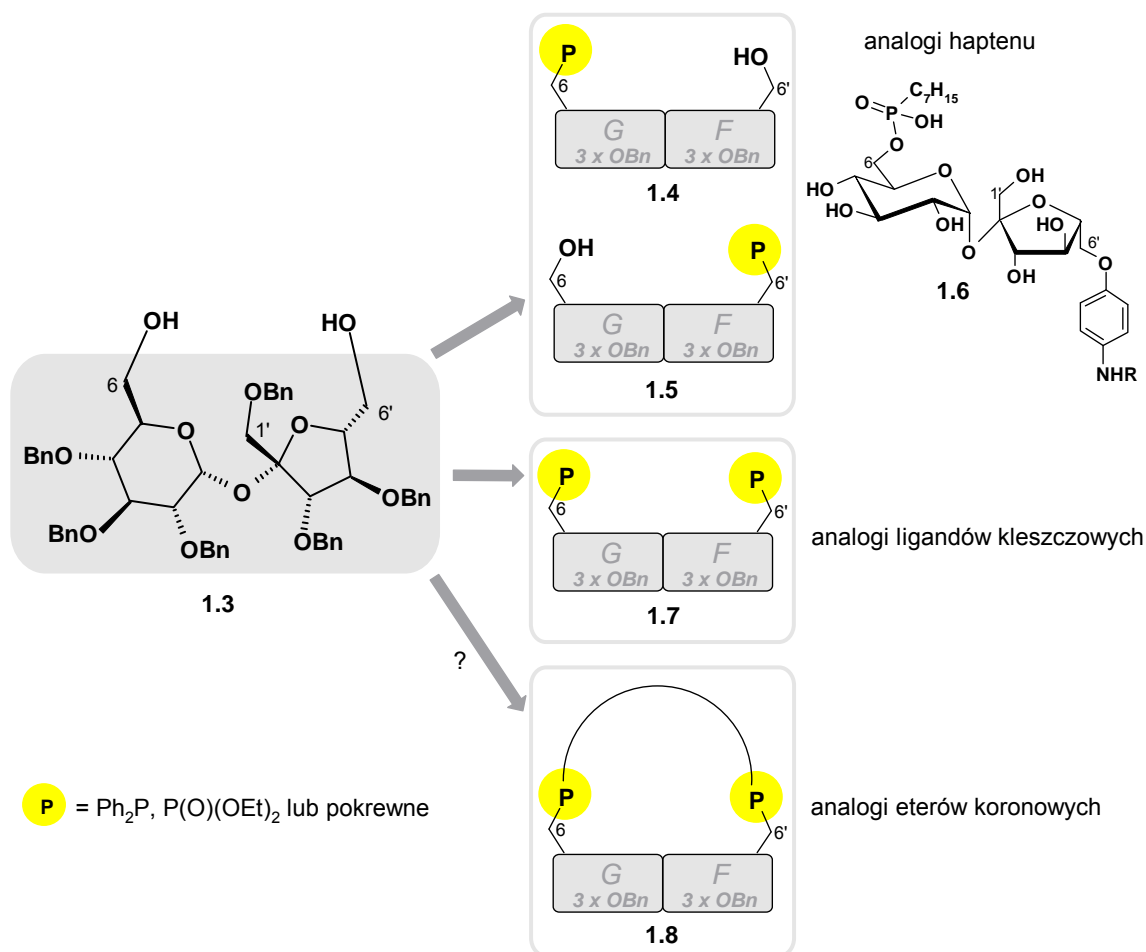
³⁰ S. Jarosz, A. Listkowski *Can. J. Chem.*, **2006**, 84, 492-496.

³¹ S. Jarosz, A. Listkowski, B. Lewandowski, C. Ciunik, A. Brzuszkiewicz *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8485-8492.

³² B. Lewandowski, S. Jarosz *Chem. Commun.*, **2008**, 6399-6401.

³³ S. Jarosz, B. Lewandowski *Carbohydr. Res.*, **2008**, 5, 965-969

funkcje fosfonowe i fosfinowe, które powinny umożliwić otrzymanie receptorów makrocyklicznych posiadających w swojej strukturze „kolejny” po tlenie i azocie heteroatom – fosfor (Schemat 2).



Schemat 2

Postanowiłam więc wprowadzić atom fosforu zarówno w pozycji C-6 (**1.4**) jak i C-6' (**1.5**) w postaci funkcji fosfonowych. Tak otrzymane pochodne wpisują się dodatkowo w nurt badań nad syntezą szczepionek z wykorzystaniem haptenu,^{*} ponieważ pochodna **1.4** mogłaby posłużyć do syntezy analogów haptenu **1.6**,³⁴ w których atom fosforu łączyłby się z resztą sacharozową bezpośrednio, nie zaś poprzez atom tlenu. Pochodna **1.5**, w której funkcja fosfonowa połączona byłaby z resztą fruktozową sacharozy stanowiłaby natomiast

* *hapten* – greco. *haptein* oznacza „przymocować się”; hapten łatwo ulega połączeniu z cząsteczką-nośnikiem (zwykle białkiem) za pomocą wiązania kowalencyjnego, tworząc kompleks stymulujący produkcję przeciwciał (samodzielny hapten nie ma takich właściwości). Kompleks ten jest zdolny do wywołania reakcji immunologicznej, w następstwie czego hapten może łączyć się specyficznie z przeciwciałami wytworzonymi przeciw niemu i w ten sposób wywoływać reakcję immunologiczną. Hapteny są wykorzystywane do tworzenia syntetycznych szczepionek (W.H. Taliaferro, J. Humphrey Ed. *Advances in Immunology vol.2*, Academic Press Inc., New York **1965**)

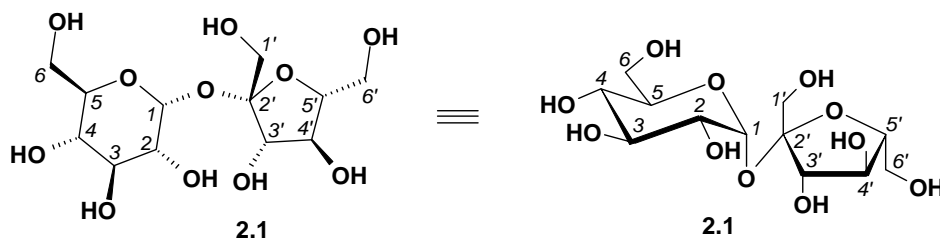
³⁴ M.-Ch. Scherrmann, A. Boutboul, B. Estramareix, A.-S. Hoffmann, A. Lubineau *Carbohydr. Res.*, **2001**, *334*, 295-307.

dotatkowo regioizomeryczny analog związku **1.6**. Wprowadzenie funkcji fosfinowych w pozycjach C-6 i C-6' prowadzioby do otrzymania analogów ligandów kleszczowych **1.7**. Przetestowanie możliwości otrzymywania pochodnych sacharozy posiadających w pozycjach C-6 i/lub C-6' funkcje fosforowe otwieraoby dalej drogę do syntezy analogów eterów koronowych **1.8** zawierających w swojej strukturze zarówno jeden atom fosforu (z wykorzystaniem pochodnych **1.4** i **1.5**) jak również dwa atomy fosforu (funkcjonalizując pochodną **1.8**).

2. Część literaturowa - właściwości i reakcje sacharozy

2.1. Właściwości fizykochemiczne sacharozy

Sacharoza, czyli β -D-fruktofuranozyl- α -D-glukopiranozyd **2.1** (Rys. 1) pełni w przyrodzie funkcję zapasową (magazynowanie energii dla metabolizmu) oraz stanowi źródło węgla w biosyntezie (np. w hodowli tkanek roślinnych³⁵ czy też w hodowli bakterii³⁶).



Rys.1

Wykazuje siłę słodzącą ponad sześć razy większą od laktozy, zaś niewiele mniejszą od fruktozy.³⁷ Czysty związek występuje w postaci krystalicznej,³⁸ bądź też jako bezpostaciowe, szkliste ciało stałe.³⁹ Temperatura topnienia krystalicznej sacharozy wynosi 184°C, zaś jej skręcalność właściwa $[\alpha]_D = 66,7$.⁴⁰ Sacharoza zbudowana jest z dwóch jednostek cukrowych (fruktozy i glukozy), połączonych wiązaniem glikozydowym pomiędzy atomami węgla C-1 i C-2'.⁴¹ Jest cukrem nieredukującym⁴² ze względu na to, że oba anomeryczne atomy węgla są zaangażowane w tworzenie wiązania glikozydowego. Analizując strukturę chemiczną sacharozy zauważa się jej wielofunkcyjność tj. obecność ośmiu wolnych grup hydroksylowych (trzech pierwszorzędowych przy atomach węgla C-1', C-6 i C-6', oraz pięciu drugorzędowych przy pozostałych atomach węgla), a także dwóch anomerycznych atomów węgla (C-1 i C-2').⁴³ Obecne w cząsteczce wiązanie glikozydowe bardzo łatwo ulega hydrolizie w warunkach kwaśnych (w obecności rozcieńczonych kwasów nieorganicznych i organicznych),⁴⁴ pod wpływem wielu enzymów

³⁵ S.S. Bhojwani, M.K. Razdan *Plant tissue culture : theory and practice*, Elsevier Science B.V. **1996**, str. 47.

³⁶ G.M. Garrity *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology 2nd Ed Vol.2.*, Springer Science + Business Media Inc. **2005**, str. 17.

³⁷ T. Ishikawa, A. Karnkowska, J. Lilpop, J. Urbański „Enzymy wokół nas”, Szkoła Festiwalu Nauki str. 7 (http://www.sfn.edu.pl/unesco_kity/skrypt_enzymy.pdf).

³⁸ J.C. Hanson, L.C. Sieker, L.H. Jansen *Acta Cryst. B*, **1973**, 29, 797-808.

³⁹ F.G. Wiechmann, *J. Phys. Chem.*, **1896**, 1, 69-74.

⁴⁰ J.E.T. Corrie, G.H. Green, E. Ritchie, W.C. Taylor *Aust. J. Chem.*, **1970**, 23, 133-145.

⁴¹ P.M. Colins (Ed.) *Carbohydrates*, Chapman and Hall Ltd **1987**, str. 466.

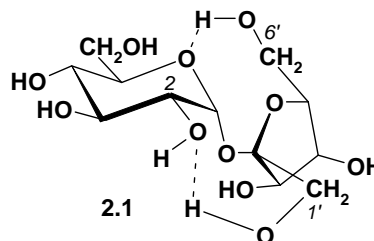
⁴² J.F. Robyt, *Essential of carbohydrate chemistry*, Springer **1998**, str. 70-71.

⁴³ Y. Queneau, S. Jarosz, J. Fittreman, B. Lewandowski *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, **2007**, 61, 217-292.

⁴⁴ C.B. Purves, C.S. Hudson *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 56, 1973-1977.

(głównie fosforylaza sacharozowej,⁴⁵ czy inwertazy,^{46,47} która powoduje hydrolizę sacharozy do glukozy i fruktozy), a nawet w obecności pięciotlenku wanadu.⁴⁸ Z tego względu praca z sacharozą w porównaniu z np. trehalozą (której wiązanie glikozydowe wykazuje dużo większą odporność na hydrolizę)⁴⁹ jest znacznie bardziej wymagająca.

Sacharoza w postaci krystalicznej posiada aż siedem grup hydroksylowych związanych wiązaniami wodorowymi⁵⁰ (z wodą, międzycząsteczkowymi oraz wewnątrzcząsteczkowymi), przy czym znaczący wpływ na konformację cząsteczki mają dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe przedstawione na Rys. 2.⁵¹



Rys. 2

Disacharyd ten wykazuje bardzo dobrą rozpuszczalność tylko w wodzie (67,1% wag. w temp. 20°C)⁵² niestety, jego rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych jest znacznie niższa (najlepsza dla rozpuszczalników polarnych, aprotycznych tj. DMF, DMSO, pirydyny). Należy zwrócić uwagę zarówno na wysoką toksyczność tych rozpuszczalników (DMF, pirydyna) jak również ich wysoką temperaturę wrzenia (DMF, DMSO), co nie pozostaje bez znaczenia w przypadku prowadzenia reakcji chemicznych zwłaszcza w większej (kilkadziesiąt gramów) skali. Wydawać by się mogło, że ominięcie stosowania rozpuszczalników toksycznych czy wysokowrzących przy jednoczesnym zachowaniu homogenicznego środowiska reakcji mogło zostać osiągnięte poprzez zastosowanie układów woda – rozpuszczalnik organiczny (w znacznym stopniu mieszający się z wodą). Niestety, niewielki nawet dodatek takich rozpuszczalników jak etanol czy glikol etylenowy lub propylenowy powoduje drastyczne obniżenie rozpuszczalności sacharozy w wodzie.^{53,54} Ta ograniczona ilość rozpuszczalników organicznych zdolnych do rozpuszczenia sacharozy w rozsądnych ilościach znacząco utrudnia nie tylko wykorzystanie tego cukru w syntezie organicznej, ale również prowadzenie badań jego struktury (badania konformacyjne sacharozy prowadzone są głównie w roztworach wodnych bądź w DMSO).

⁴⁵ R. Weimberg, M. Doudoroff *J. Bacteriol.*, **1954**, *68*, 381–388.

⁴⁶ C.S. Hudson *J. Am. Chem. Soc.*, **1914**, *36*, 1566–1571.

⁴⁷ T. Ishikawa, A. Karnkowska, J. Lilpop, J. Urbański „Enzymy wokół nas”, Szkoła Festiwalu Nauki str. 9 (http://www.sfn.edu.pl/unesco_kity/skrypt_enzymy.pdf).

⁴⁸ H. Iloukhani, S. Azizian, N. Samadani *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2001**, *72*, 239–244.

⁴⁹ R. Wolfenden, Y. Yuan *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7548–7549.

⁵⁰ G.M. Brown, H.A. Levy *Acta Crystallogr. B*, **1973**, *29*, 790–797.

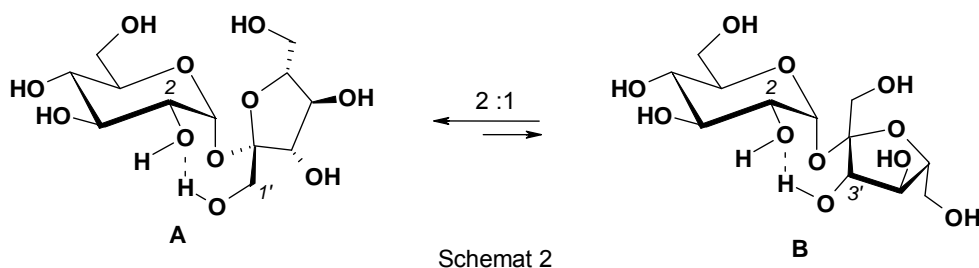
⁵¹ R. Khan *Pure & Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 833–844.

⁵² H. Stephen, T. Stephen *Solubilities of Organic and Inorganic compounds*, Macmillan, New York **1963**.

⁵³ M.W. Fey, C.M. Weil, J.B. Segur *Industr. Eng. Chem.*, **1951**, *43*, 1435–1436.

⁵⁴ A. Bouchard, G.W. Hofland, G.-J. Witkamp *J. Chem. Eng. Data*, **2007**, *52*, 1838–1842.

Dzięki studiom nad konformacją sacharozy^{55,56,57,58,59} udało się wykazać, że w roztworze (w polarnych rozpuszczalnikach aprotycznych np. DMF, DMSO) sacharoza przyjmuje dwie będące w równowadze konformacje (Schemat 2).



W roztworach wodnych sacharoza tworzy hydraty. W roku 1949 Young i Jones wydzielili dwa krystaliczne hydraty, które zidentyfikowali jako hemipentahydrat ($C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 2,5 H_2O$) i hemiheptahydrat ($C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3,5 H_2O$).⁶⁰ Bardziej współczesne badania dotyczące składu wodnego roztworu sacharozy przeprowadzone przez Maxa i Chapados wykazały, że w wodnym roztworze sacharozy można odnaleźć obok niezwiązanych cząsteczek wody również penta- i dihydraty sacharozy będące w równowadze.⁶¹

Oprócz tego, że sacharoza jest zdolna do wiązania cząsteczek wody (tworzenie hydratów) poprzez wiązania wodorowe, sama może być „wiązana”. Parfenyuk i inn. przeprowadzili badania nad kompleksowaniem cząsteczki sacharozy przez eter koronowy.⁶² Do badań wykorzystali wodny roztwór sacharozy oraz standardowy eter koronowy (18-korona-6). Wykazali, że stała kompleksowania sacharozy przez ten eter (gość:gospodarz = 1:1) jest o dwa rzędy wielkości większa od stałych kompleksowania wyznaczonych dla znanych, biologicznie czynnych związków takich jak aminokwasy czy peptydy.

2.2. Chemiczna i enzymatyczna synteza sacharozy

Chemiczna synteza związków naturalnych, zwłaszcza tych łatwo dostępnych, może się wydawać nieuzasadniona z punktu widzenia ekonomii. Jednak dla chemika przeprowadzenie syntezy pozwalającej na otrzymanie związku produkowanego „przez naturę” jest bardzo istotne. W przeszłości chemiczna synteza związków naturalnych

⁵⁵ D.C. McCain, J.L. Markley *Carbohydr. Res.*, **1986**, 73-80.

⁵⁶ J.C. Christofides, D.B. Davies *J. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, 1533-1534.

⁵⁷ F.W. Lichtenthaler, S. Immel, U. Kreis *Carbohydrates as Organic Raw Materials*, vol.1, VCH, Weinheim **1991**, 1-32.

⁵⁸ F.W. Lichtenthaler, S. Immel, P. Pokinskyj *Liebigs Annal.*, **1995**, 1939-1947.

⁵⁹ B. Bernet, A. Vasella *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 2055-2071.

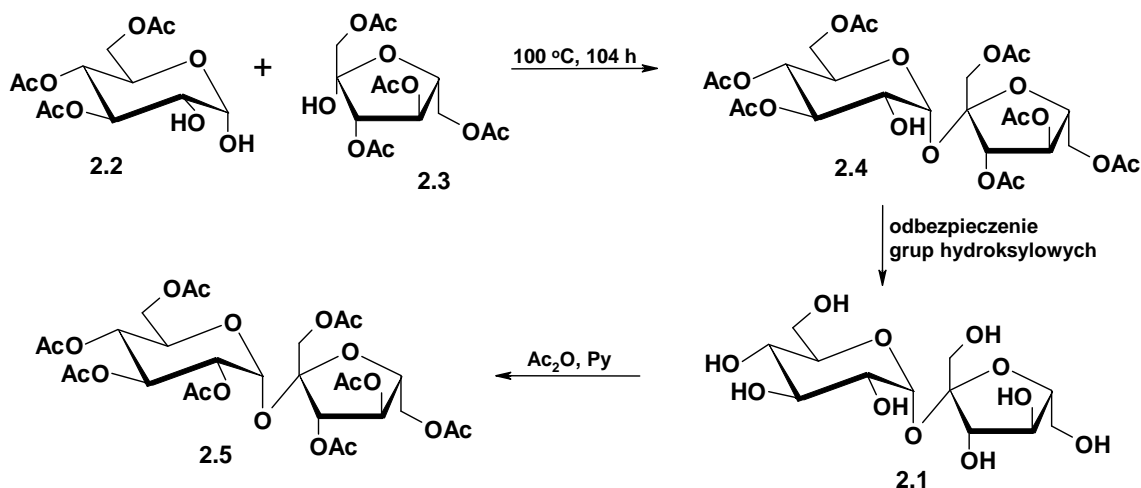
⁶⁰ F.E. Young, F.T. Jones, **1949**, 59, 1334-1350.

⁶¹ J.-J. Max, C. Chapados *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 10681-10688.

⁶² E.V. Parfenyuk, O.I. Davydova, N.Sh. Lebedeva *Russ. J. Coordinat. Chem.*, **2002**, 28, 822-824.

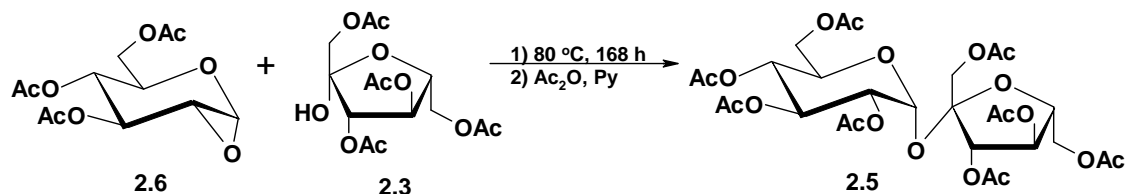
pozwalala chemikowi na weryfikację struktury badanego związku chemicznego. Obecnie w dobie dostępu do bardzo wyszukanych metod analitycznych można w stosunkowo prosty sposób zbadać strukturę chemiczną i przestrzenną nawet rozbudowanych związków chemicznych. Wcale nie zniechęca to jednak naukowców do podejmowania prób syntezy związków naturalnych. Synteza sacharozy stanowiła wyzwanie dla chemików od dawna i na przestrzeni lat pojawiają się kolejne propozycje otrzymywania tego dwucukru.

Historycznie pierwszą była synteza Lemieux i Hubera⁶³ z 1953 roku (Schemat 3). Otrzymali oni w pierwszym etapie heptaacetylową pochodną **2.4**, która została następnie poddana deacetylowaniu. Frakcja odpowiadająca polarności sacharozy została wydzielona chromatograficznie i poddana peracetylowaniu celem jej charakteryzacji. Wydajność reakcji otrzymywania sacharozy ze związków **2.2** i **2.3** wynosząca 5,5% została wyznaczona dla oktaacetylowej pochodnej **2.5**.



Schemat 3

Ci sami autorzy przeprowadzili trzy lata później kolejną chemiczną syntezę sacharozy, będącą modyfikacją wcześniejszej metody. Reagent piranozowy **2.2** z niezabezpieczoną grupą hydroksylową przy anomerycznym atomie węgla został zamieniony na bezwodnik Brigla **2.6** (Schemat 4). Oktaacetylosacharozę **2.5** otrzymali z nieznacznie wyższą wydajnością 8,8%⁶⁴.

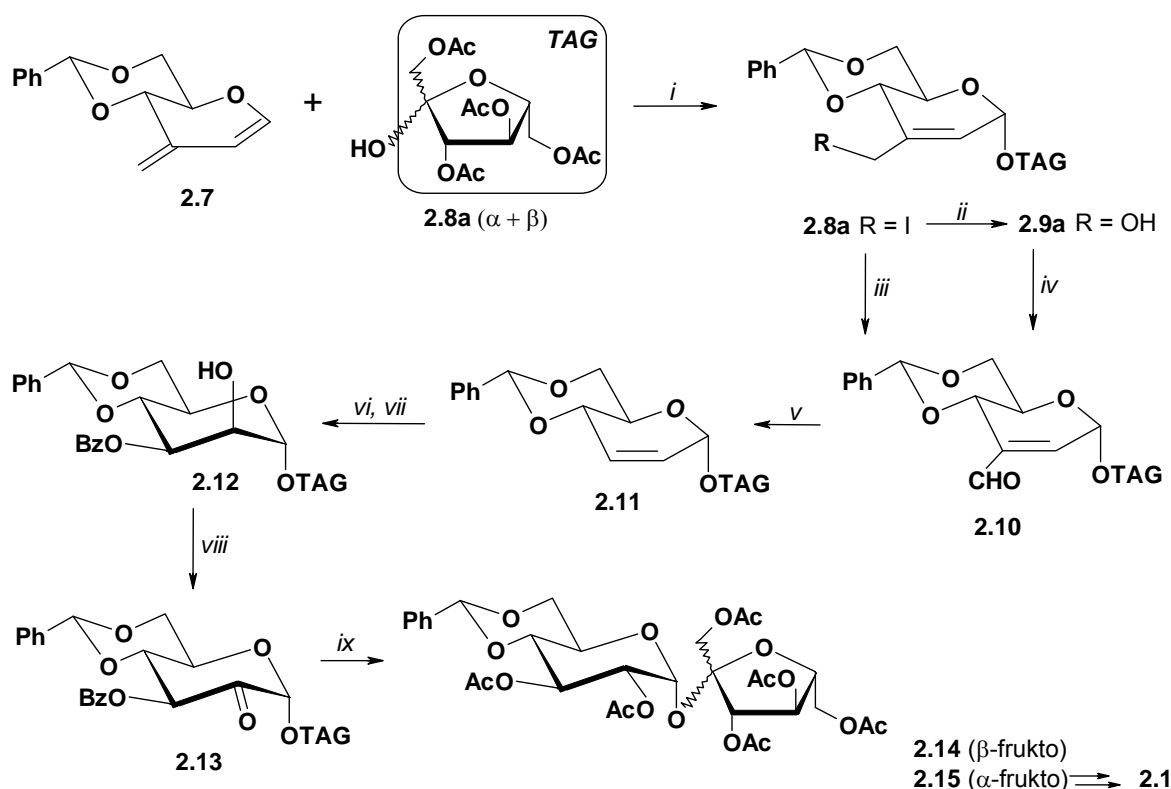


Schemat 4

⁶³ R.U. Lemieux, G. Huber *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 4118.

⁶⁴ R.U. Lemieux, G. Huber *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4117-4119.

Kolejne próby chemicznej syntezy sacharozy zostały podjęte przez szereg badaczy.⁶⁵ Na uwagę zasługuje synteza totalna zaproponowana w 1975 roku przez Iley'a i Fraser-Reida w wariantcie stereoselektywnym (Schemat 5).^{66,67} Przeprowadzili oni reakcję dienu **2.7** z mieszaniną α/β tetraacetylofruktozy **2.3a**, w wyniku której otrzymali mieszaninę pochodnych **2.8a** (α -gluko- α -frukto oraz α -gluko- β -frukto). Kolejne przekształcenia były prowadzone na mieszaninie izomerów α,β -frukto, a w końcowym etapie syntezy autorzy otrzymali mieszaninę pochodnych **2.14** i **2.15**. Znana z literatury⁶⁸ 4,6-*O*-benzylidenoheksaacetylosacharoza mogłaby być łatwo przekształcona w sacharozę **2.1**.



i. $I^+(\text{colloidyne})_2\text{ClO}_4^-$ (45%); *ii.* dioksan/woda, Ag^+ (98%); *iii.* $\text{AgBF}_4/\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$ (80%); *iv.* MnO_2 lub reagent Collinsa (~75%); *v.* $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (79%); *vi.* OsO_4 (84%); *vii.* PhCOCl (75%); *viii.* reagent Collinsa (80%); *ix.* NaBH_4 następnie Ac_2O (87%).

Schemat 5

Innym interesującym podejściem do stereoselektywnej syntezy sacharozy jest zaproponowane przez Barretta i współpracowników w 1990 roku reduktywne glikozydowanie (Schemat 6).⁶⁹

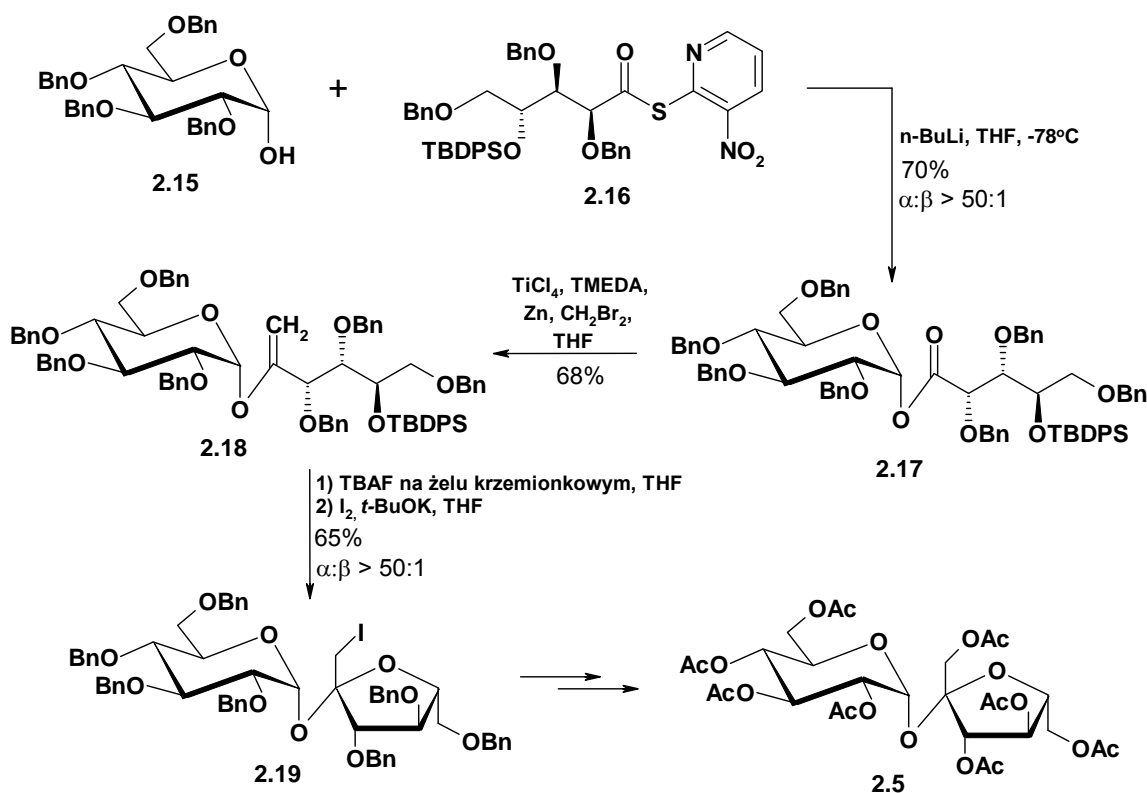
⁶⁵ R.K. Ness, H.G. Fletcher *Carbohydr. Res.*, **1971**, *17*, 465-470.

⁶⁶ D.E. Iley, B. Fraser-Reid *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2563-2565.

⁶⁷ B. Fraser-Reid, D.E. Iley *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 645-652.

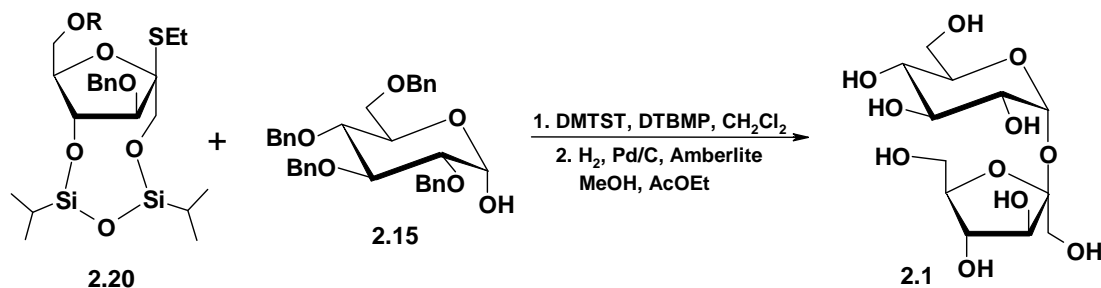
⁶⁸ W.A. Szarek, A. Zamojski, K.N. Tiwari, E.R. Ison *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827-3830.

⁶⁹ A.G.M. Barrett, B.C.B. Bezuidenhoudt, L.M. Malcher *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5196-5197.



Schemat 6

Najnowszą jest jednak stereoselektywna synteza przedstawiona przez Oscarsona i Sehgelmeble w 2000 roku (Schemat 7).⁷⁰



Schemat 7

Autorom udało się otrzymać sacharozę z 80% wydajnością (niestety, wydajność ta dotyczy ostatniego etapu syntezy tj. tworzenia wiązania glikozydowego), ponadto autorzy nie podają wydajności dla wszystkich pozostałych etapów syntezy, ani wydajności totalnej. Obok prób otrzymania sacharozy na drodze syntez chemicznych pojawiło się wiele metod enzymatycznych jej syntezy.

Autorzy - prawdopodobnie pierwszej pewnej - enzymatycznej syntezy sacharozy,⁷¹ wykorzystali fosforylazę wyizolowaną z *Pseudomonas saccharophila* do przeprowadzenia reakcji soli potasowej 1-fosforanu glukozy z fruktozą.

⁷⁰ S. Oscarson, F.W. Sehgelmeble *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 8869-8872.

⁷¹ W.Z. Hassid, M. Doudoroff, H.A. Barker *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1416-1419.

2.3. Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy

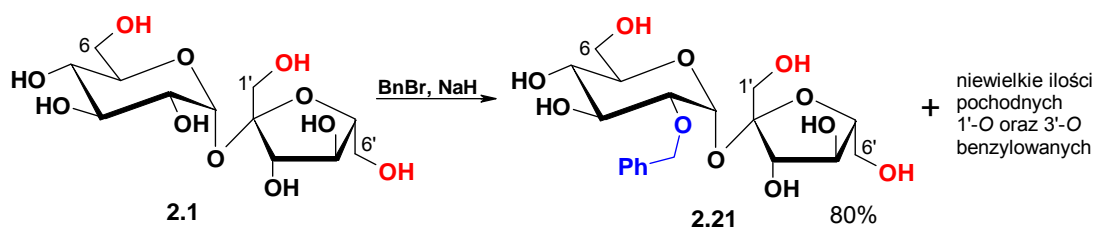
Zróznicowanie obecnych w sacharozie grup hydroksylowych nie jest zadaniem prostym. Ich względna reaktywność jest uzależniona od wielu czynników (rzędowości, dostępności, efektów elektronowych, wpływu efektu anomerycznego), których sumaryczny wpływ jest bardzo trudny do przewidzenia w przypadku tak skomplikowanej cząsteczki. Dlatego selektywne funkcjonalizowanie dowolnie wybranej grupy hydroksylowej sacharozy, bez naruszania innych obecnych w cząsteczce grup hydroksylowych, nie jest możliwe. Jednak wykorzystanie nawet niewielkich różnic w reaktywności poszczególnych grup hydroksylowych oraz typowych dla chemii cukrów przekształceń polegających na naprzemiennym blokowaniu i odbezpieczaniu zespołów grup hydroksylowych daje wiele możliwości pośredniego selektywnego funkcjonalizowania niektórych z obecnych w sacharozie grup hydroksylowych.

W moich badaniach dotyczących syntezy pochodnych sacharozy skupiłam się na funkcjonalizacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych. W związku z powyższym przegląd obecnego stanu wiedzy w zakresie funkcjonalizacji sacharozy ograniczę do selektywnego przekształcania w toku reakcji chemicznych tylko tych grup. Ze względu na rozległość tematu ograniczę się do wybranych przykładów, dających pogląd na charakter przedstawianej przeze mnie tematyki. Pokażę, że możliwe jest rozróżnienie na drodze reakcji chemicznych nie tylko grup pierwszo i drugorzędowych, ale też poszczególnych grup pierwszorzędowych (6-OH, 1'-OH, 6'-OH).

Funkcjonalizację pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy można przeprowadzać zarówno na niezabezpieczonej sacharozie, jak i na pochodnych sacharozy, w których grupy niektóre grupy hydroksylowe zostały częściowo zabezpieczone.

2.3.1. Etery

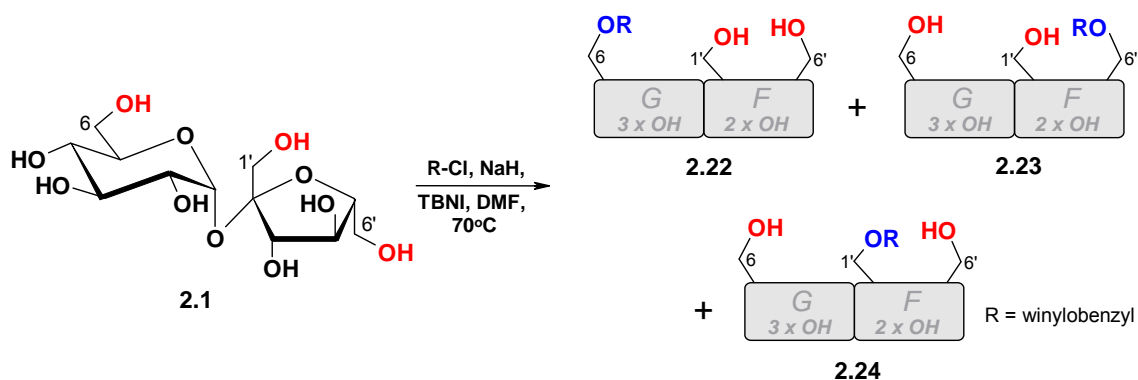
Etery sacharozy wykazują dużą stabilność chemiczną, zaś powstające produkty reakcji są produktami kinetycznymi, zatem ich powstawanie pozwala wnioskować na temat względnej reaktywności obecnych w sacharozie grup hydroksylowych. Zastosowanie niezbyt rozbudowanych czynników alkilujących nie pozawala na selektywne zabezpieczenie tylko pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Użycie bromku benzylu, jako czynnika alkilującego (Schemat 8),⁵⁸ prowadzi do otrzymania 2-*O*-benzylosacharozy **2.21** jako produktu głównego, oraz niewielkich ilości eterów w pozycjach 1'-OH oraz 3'-OH. Eksperyment ten potwierdza, że najbardziej reaktywną grupą hydroksylową sacharozy jest grupa 2-OH. Posiada ona najbardziej kwaśny atom wodoru ze względu na bliskie sąsiedztwo aż dwóch atomów tlenu (efekt indukcyjny). Pozostałe grupy hydroksylowe (1'-OH oraz 3'-OH) biorą udział w tworzeniu wewnątrzcząsteczkowych wiązań wodorowych w sacharozie, w roztworze (patrz Schemat 2) i właśnie tym wiązaniom zawdzięczają one zwiększoną reaktywność.



Schemat 8

Ciekawym wyjątkiem zabezpieczenia tylko pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy przy użyciu stosunkowo niedużego odczynnika alkilującego jest reakcja sacharozy z chlorkiem winylobenzylowym. Udało się selektywnie zabezpieczyć tylko pierwszorzędowe grupy hydroksylowe sacharozy i otrzymać mieszaninę eterów monowinylobenzylowych (Schemat 9), jednak trudno jest wytłumaczyć taką regioselektywność tej reakcji.⁷²

⁷² C.C. Crucho, K.T. Petrova, R.C. Pinto, M.T.Barros *Molecules*, **2008**, *13*, 762-770.



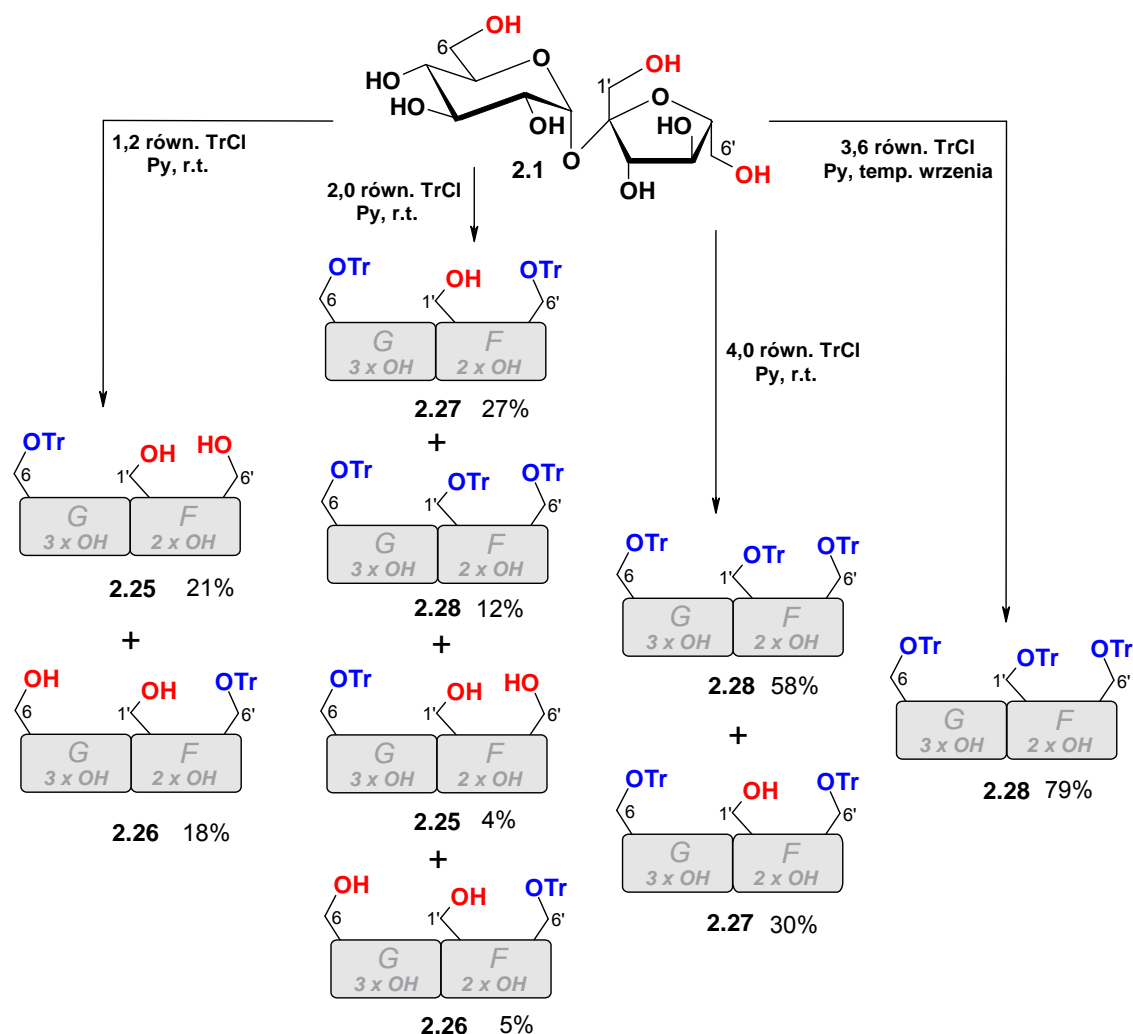
Poza powyższym wyjątkiem, zmiana kierunku reakcji z generalnej tendencji do alkilowania najbardziej reaktywnej grupy hydroksylowej 2-OH jest możliwa dzięki zastosowaniu bardziej rozbudowanych czynników elektrofilowych, których dostęp do drugorzędowych grup hydroksylowych będzie, ze względu na zawadę steryczną, znacznie utrudniony.

Przykładem bloku tego typu może być grupa trytylowa. Reakcje przeprowadzone z chlorkiem trytylu, w zależności od zastosowanych warunków reakcji, pozwalają na sterowanie wzajemnymi proporcjami powstających produktów trytylowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych w sacharozie (Schemat 10).^{73,74,75}

⁷³ T. Otake *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199.

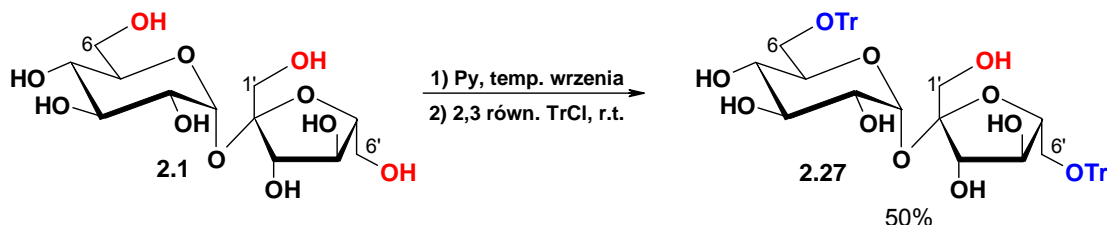
⁷⁴ L. Hough, K.S. Mufti, R. Khan *Carbohydr. Res.*, **1972**, *21*, 144-147.

⁷⁵ T. Otake *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895-2898.



Schemat 10

Niestety, w przypadku prowadzenia reakcji trytylowania, obok problemu jej regioselektywności, należało rozwiązać również problem heterogeniczności środowiska reakcji (ze względu na niską rozpuszczalność sacharozy w rozpuszczalnikach organicznych). Dlatego Mach⁷⁶ do reakcji trytylowania sacharozy użył jej przesyconego roztworu w pirydynie (rozpuszczał on sacharozę w pirydynie na gorąco), dzięki czemu uzyskał warunki homogeniczne.



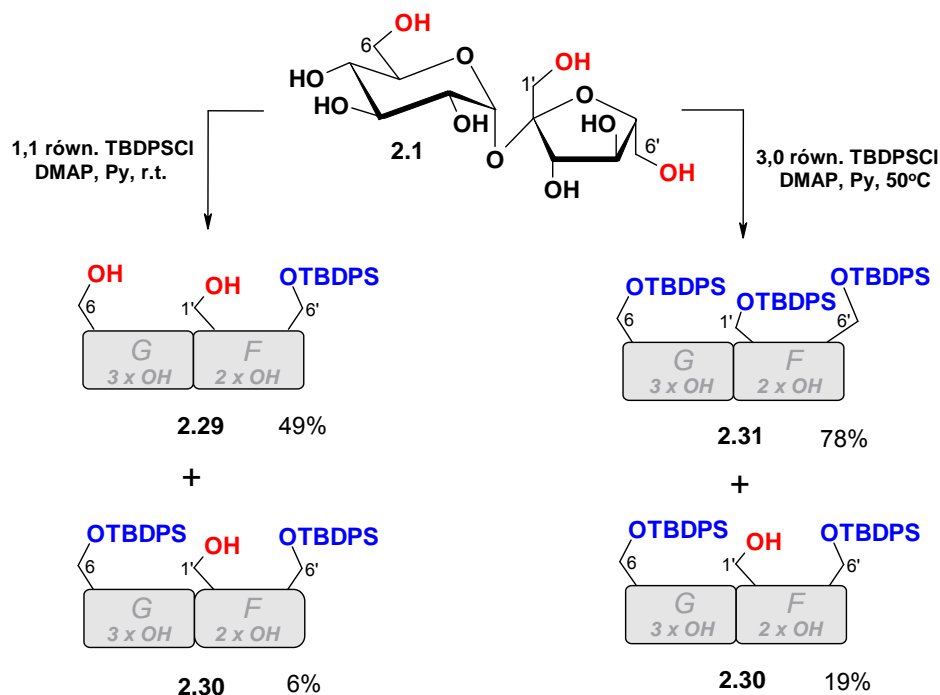
Schemat 11

Wydajność dipodstawionej pochodnej **2.27**, jaką uzyskał przy zastosowaniu 2,3 równoważnika chlorku trytylu (Schemat 10) była zdecydowanie wyższa od wydajności

⁷⁶ M. Mach, S. Jarosz, A. Listkowski *J. Carbohydr. Chem.*, **2001**, *20*, 485-493.

analogicznej reakcji przeprowadzonej w warunkach heterogenicznych z 2,0 równoważnikami chlorku trytylu (patrz Schemat 11).

Alternatywą dla pochodnych trytylowych są rozbudowane przestrzennie etery silylowe (Schemat 12). Należy jednak pamiętać o znacznie wyższej cenie chlorosilanów w porównaniu z chlorkiem trytylu. Odpowiedni dobór warunków reakcji i ilości odczynnika silylującego pozwala na otrzymywanie mono- (**2.29**), di- (**2.30**) i tripodstawionych (**2.31**) pochodnych.^{77,78}



Schemat 12

Również sterycznie nieco mniej rozbudowany chlorek trimetylosilylowy może być wykorzystany do selektywnego zabezpieczenia tylko pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, dając analogiczną do związku **2.31** trójpodstawioną pochodną.⁷⁹

Ze schematów przedstawionych powyżej wynika, że zróżnicowanie wszystkich pierwszorzędowych grup hydroksylowych niezabezpieczonej sacharozy nie jest łatwym zadaniem. Stosunkowo prosto można jednocześnie zabezpieczyć wszystkie trzy pierwszorzędowe grupy hydroksylowe, wykorzystując w tym celu zarówno chlorek trytylu jak i chlorosilany (związki **2.28** i **2.31**). Trudności pojawiają się natomiast w przypadku, gdy chcemy otrzymać pochodne mono- i dipodstawione. Selektywne otrzymanie pochodnej monopodstawionej (6'-OH) jest możliwe tylko w przypadku reakcji z chlorosilanem

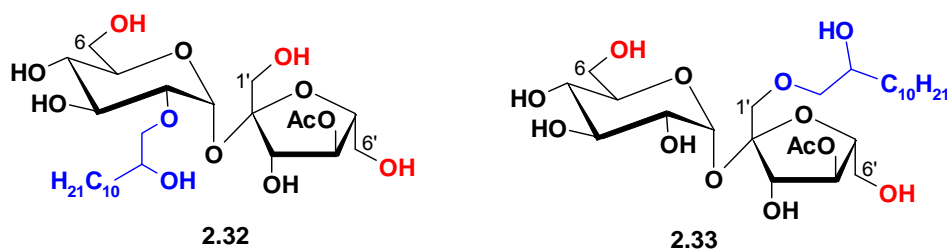
⁷⁷ F. Franke, R.D. Guthrie *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 1285-1290.

⁷⁸ H. Karl, C.K. Lee, R. Khan *Carbohydr. Res.*, **1982**, *101*, 31-38.

⁷⁹ M.-H. Gouy, M. Danel, M. Gayral, A. Bouchu, Y. Queneau *Carbohydr. Res.*, **2007**, *342*, 2303-2308.

(użycie chlorku trytylu prowadzi do mieszaniny dwóch monopodstawionych pochodnych). Taki wynik reakcji jest dość zaskakujący, ponieważ w przypadku zwykłych reakcji *O*-alkilowania, preferencyjnie ulega jej grupa 6-OH. Zastosowanie chlorosilanów spowodowało natomiast niespodziewanie preferencyjne *O*-silylowanie grupy 6'-OH. Bardzo istotną zaletą tej reakcji jest dodatkowo fakt, że w przypadku zastosowania 1 równoważnika chlorosilanu nie obserwuje się właściwe powstawania di- i tri-*O*-silylowanych pochodnych (w przypadku *O*-alkilowania z użyciem 1 równoważnika innego czynnika alkilującego, poza preferencyjną reakcją grupy 6-OH, obserwuje się dodatkowo powstawanie również pochodnych di- i tri-*O*-alkilowanych). W przypadku syntezy pochodnych dipodstawionych (w pozycjach C-6 i C-6'), użycie chlorku trytylu (tańszego) pozwala na uzyskanie zdecydowanie większej wydajności reakcji. Niestety, metoda ta nie jest pozbawiona niedogodności, ponieważ wymaga użycia nadmiaru chlorku trytylu, w wyniku czego obok pożądanego pochodnego dipodstawionego w reakcji tworzy się znaczna ilość pochodnego tritrytylowanego, w której oprócz pozycji C-6 i C-6' zablokowana została również pozycja C-1'. Jednak pomimo niezbyt wysokich wydajności, jest to jak dotąd najdogodniejsza i najwydajniejsza metoda blokowania pozycji C-6 i C-6' w sacharozie.

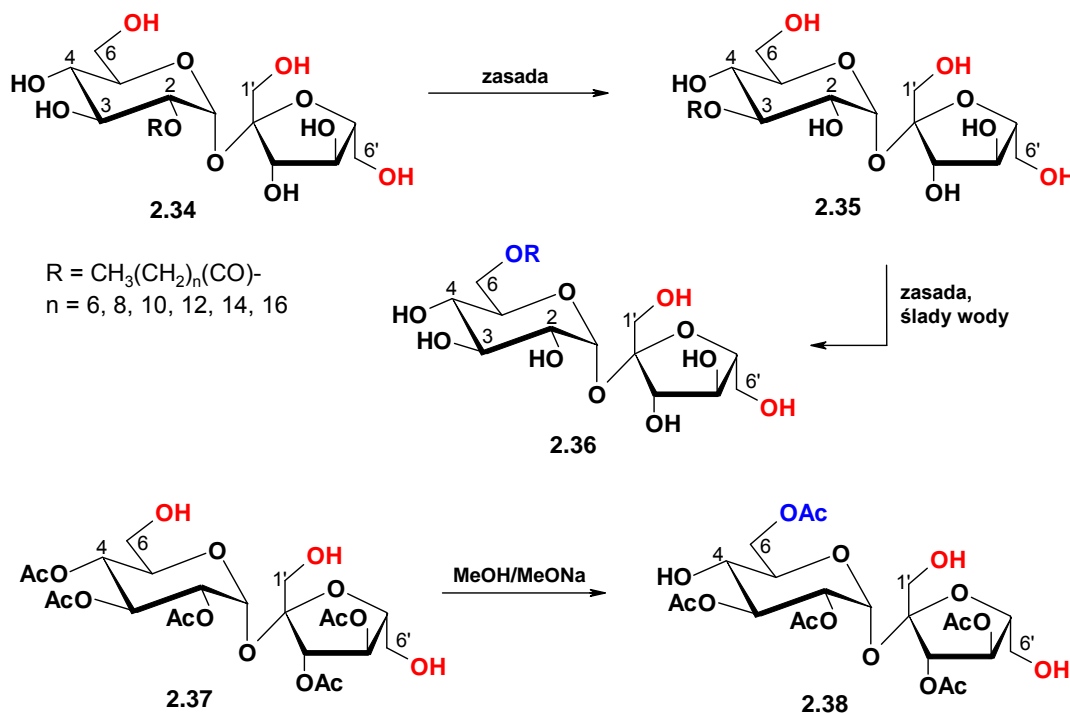
Inną, bardzo użyteczną grupę pochodnych eterowych sacharozy, stanowią amfifilowe etery hydroksyalkilowe, wykorzystywane np. jako surfaktanty czy ciekłe kryształy.²⁵ Otrzymuje się je w reakcji sacharozy z terminalnymi epoksydami węglowodorów o długich łańcuchach (np. epoksydowymi analogami kwasów tłuszczowych), bądź też z prostymi oksiranami. Reakcje prowadzone są w obecności zasady, w DMSO lub DMSO z dodatkiem wody, a nawet w czystej wodzie. W przypadku prowadzenia reakcji w wodzie stosuje się czwartorzędowe aminy jako katalizatory przeniesienia fazowego (reakcja jest heterogeniczna ze względu na nierozpuszczalne w wodzie długołańcuchowe epoksydy). Regioselektywność tego typu reakcji jest jednak niewielka, przy czym najłatwiej reakcji ulegają grupy hydroksylowe przy atomach C-2, C-1'. Przykładem tego typu eterów są pochodne otrzymane w reakcji z tlenkiem 1,2-dodecyli (Rys. 3).



Rys. 3

2.3.2. Estry

Kolejną grupą pochodnych sacharozy, jakie można otrzymać poprzez funkcjonalizację pierwszorzędowych grup hydroksylowych, są jej estry. Związki te wykazują jednak znacznie mniejszą stabilność chemiczną w porównaniu z omówionymi wcześniej eterami. Częstym zjawiskiem obserwowanym w przypadku estrów sacharozy jest wewnątrzcząsteczkowa transestryfikacja (Schemat 13). Migracja grupy acylowej w sacharozie z pozycji C-2 do C-3 następuje szybko w obecności katalitycznych ilości zasady (BuLi, Et₃N lub DBU), natomiast migracja grupy acylowej z C-3 do C-6 jest mniej uprzywilejowana, jednak przyspiesza ją obecność wody w środowisku reakcji.⁸⁰ Migracja z C-4 do C-6 następuje natomiast poprzez utworzenie cyklicznego acetalu.⁸¹ Dlatego transestryfikacja w zasadzie uniemożliwia oszacowanie w reakcji estryfikacji względnej reaktywności grup hydroksylowych w sacharozie.



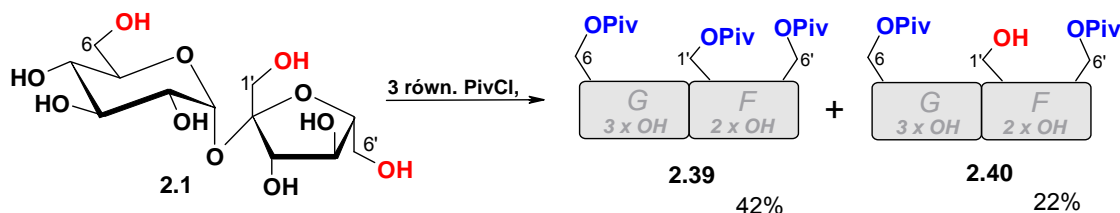
Schemat 13

Ze względu na obecność wiązania glikozydowego (bardzo łatwo ulegającego hydrolizie w warunkach kwaśnych) reakcje estryfikacji sacharozy prowadzi się zwykle w warunkach zasadowych. W ich wyniku otrzymuje się mieszaniny regioizomerycznych estrów, głównie pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Można tutaj zaobserwować podobną

⁸⁰ V. Molinier, K. Wiśniewski, A. Bouchu, J. Fitremann, Y. Queneau *J. Carbohydr. Chem.*, **2003**, 22, 657-669.

⁸¹ G.G. McKeown, L.D. Hayward *Can. J. Chem.*, **1957**, 35, 992-997.

regioselektywność, jak w przypadku reakcji eteryfikacji. Pierwszorzędowe grupy hydroksylowe ulegają estryfikacji jako pierwsze, pod warunkiem zastosowania wystarczająco rozbudowanych sterycznie czynników acylujących (np. chlorek piwaloilu, Schemat 14), zaś względna reaktywność tych grup hydroksylowych jest następująca: 6-OH > 6'-OH >> 1'-OH.⁸²



Schemat 14

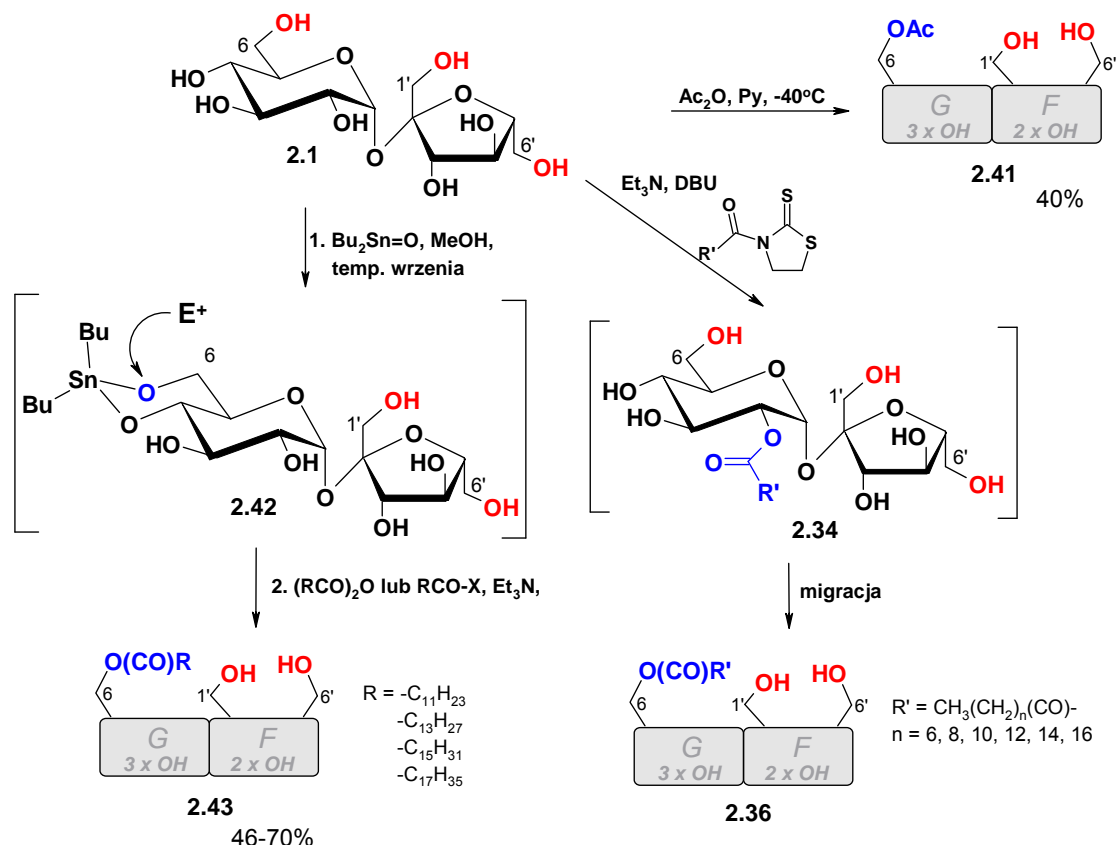
Zmiana rozpuszczalnika organicznego na wodę oraz zastosowanie niezbyt rozbudowanego przestrzennie czynnika acylującego (np. chlorku oktanoilu,⁸³ chlorku benzoilu⁸²), charakteryzuje się natomiast nieco inną względną reaktywnością pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy tj. 6-OH > 1'-OH > 6'-OH. W przypadku prowadzenia reakcji z wykorzystaniem enzymów (głównie proteaz i lipaz) reakcji estryfikacji ulega preferencyjnie grupa 1'-OH.⁸⁴

Jakkolwiek reakcje estryfikacji można zatrzymać na etapie monoestrów, to ich wydajności (podobnie jak w przypadku monoeterowych pochodnych sacharozy) są umiarkowane lub niskie. Przyczyną tak niskich wydajności może być dalsza estryfikacja powstałych monoestrów do di- i tripodstawionych pochodnych (analogicznie jak w przypadku otrzymywania pochodnych eterowych). Poprawę wydajności otrzymywania związków monopodstawionych (w pozycji C-6) można uzyskać na kilka sposobów (Schemat 15).

⁸² D.M. Clode, D. McHale, J.B. Sheridan, G.G. Birch, E.B. Rathbone *Carbohydr. Res.*, **1985**, 139, 141-146.

⁸³ F.C. Braga, C.A.M. Abreu, N.M.L. Filho, Y. Queneau, G. Descotes *React. Kinet. Catal. Lett.*, **2002**, 1, 91-102.

⁸⁴ P. Potier, A. Bouchu, J. Gagnaire, Y. Queneau *Tetrahedron: Asymm.*, **2001**, 12, 2409-2419.



Schemat 15

Jednym z nich jest znaczne obniżenie temperatury prowadzenia reakcji, pozwalające na otrzymywanie głównie monoestru **2.41** nawet z tak nierozbudowanym sterycznie podstawnikiem, jakim jest grupa acylowa.⁵¹ Należy tu zauważyć, że przeprowadzenie tej samej reakcji z bezwodnikiem octowym w temperaturze pokojowej prowadzi do otrzymania peracetylowanej sacharozy.⁸⁵ Innym sposobem przesunięcia kierunku reakcji w stronę monoestru jest względne zwiększenie reaktywności jednej grupy hydroksylowej względem pozostałych. W tym celu można wykorzystać tworzenie *acetalu*** sacharozy z tlenkiem dibutylocyny **2.42** (w pierwszym etapie reakcji) aktywującej grupę 6-OH na atak elektrofila.⁸⁶ Jeszcze innym sposobem może okazać się wykorzystanie wewnątrzcząsteczkowej reakcji transestryfikacji (zwykle niepożądaney) w celu otrzymania monoestrów **2.36**.⁸⁰

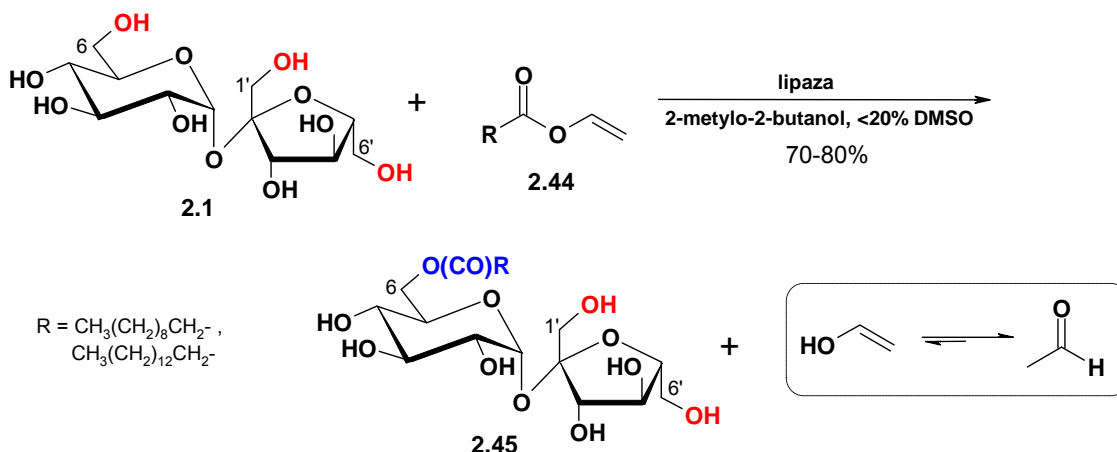
Ogólne zwiększenie wydajności reakcji estryfikacji jest możliwe natomiast poprzez użycie znacznego nadmiaru jednego z reagentów, bądź usuwanie jednego z produktów reakcji z mieszaniny reakcyjnej. Przykładem tego drugiego rozwiązania jest reakcja transestryfikacji przedstawiona w Schemacie 16. Siłą napędową procesu jest

⁸⁵ A. DeBruyn, M. Anteunis, G. Verhegge *Carbohydr. Res.*, **1975**, *42*, 157-161.

** *acetal* pisany kursywą oznacza związek cynowy lub inny, będący analogiem klasycznego acetalu.

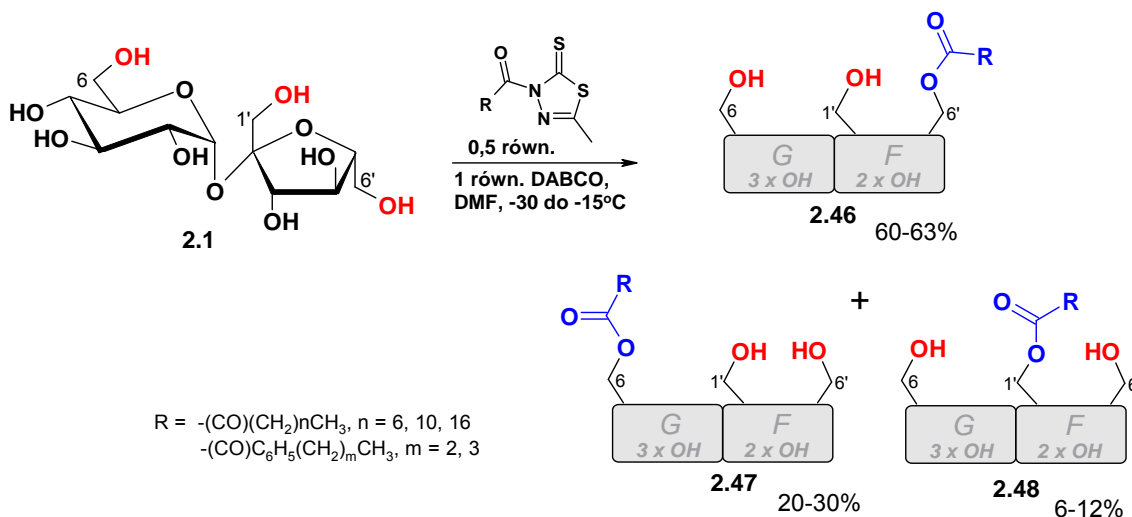
⁸⁶ I.R. Vlahov, P.I. Vlahova, R.J. Linhardt *J. Carbohydr. Chem.*, **1997**, *16*, 1-10.

tautomeryzacja powstającego alkoholu winylowego do trwalszego aldehydu, która powoduje przesunięcie równowagi reakcji na korzyść estru **2.45**.⁸⁷



Schemat 16

Oprócz selektywnego otrzymywania monoestrów grupy 6-OH (najbardziej reaktywnej) i 1'-OH (preferowej w reakcjach enzymatycznych), można również otrzymać pochodne grupy 6'-OH, choć estryfikacja tej pozycji przysparza najwięcej trudności (Schemat 17).⁸⁸



Schemat 17

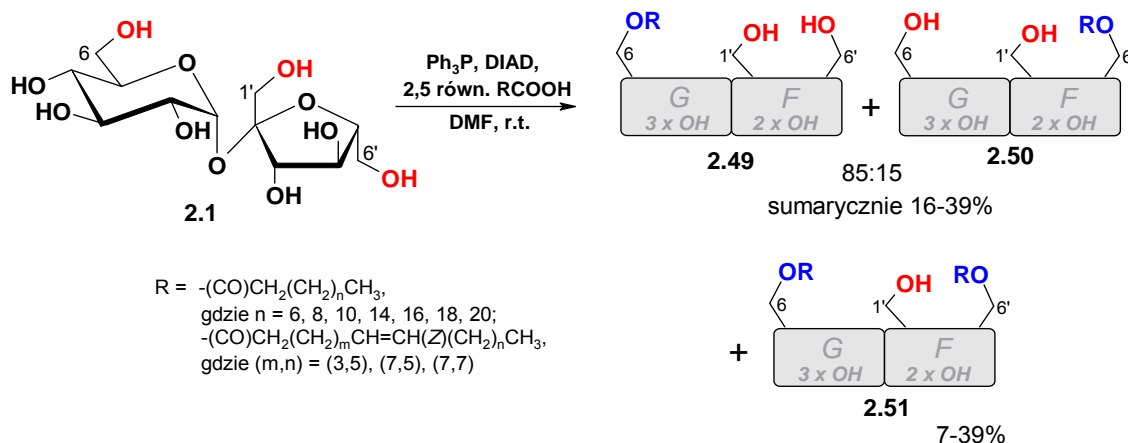
Wśród reakcji estryfikacji prowadzących do otrzymywania regioizomerycznych monoestrów sacharozy ważną grupę stanowią estry kwasów tłuszczowych, zarówno nienasyconych jak i nasyconych, ze względu na przemysłowe wykorzystanie tych pochodnych (głównie jako emulsyfikatorów, konserwantów oraz detergentów).⁸⁹ Do ich syntezy wykorzystuje się reakcję Mitsunobu (Schemat 18), w wyniku której powstaje

⁸⁷ M. Ferrer, M. A. Cruces, M. Bernabe, A. Ballesteros, F.J. Plou *Biotechnol. Bioeng.*, **1999**, 65, 10-16.

⁸⁸ C. Chauvin, D. Plusquellec *Tetrahedron: Lett.*, **1991**, 32, 3495-3498.

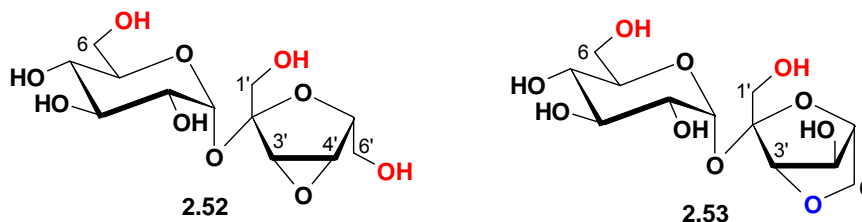
⁸⁹ T. Polat, R.J. Linhardt *J. Surf. Deterg.*, **2001**, 4, 415-421.

mieszanina monoestrów, w jednakowej proporcji regioizomerycznych związków typu **2.49** i **2.50**, ze zdecydowanym nadmiarem **2.49**, pochodnych bardziej reaktywnej grupy 6-OH.⁹⁰



Schemat 18

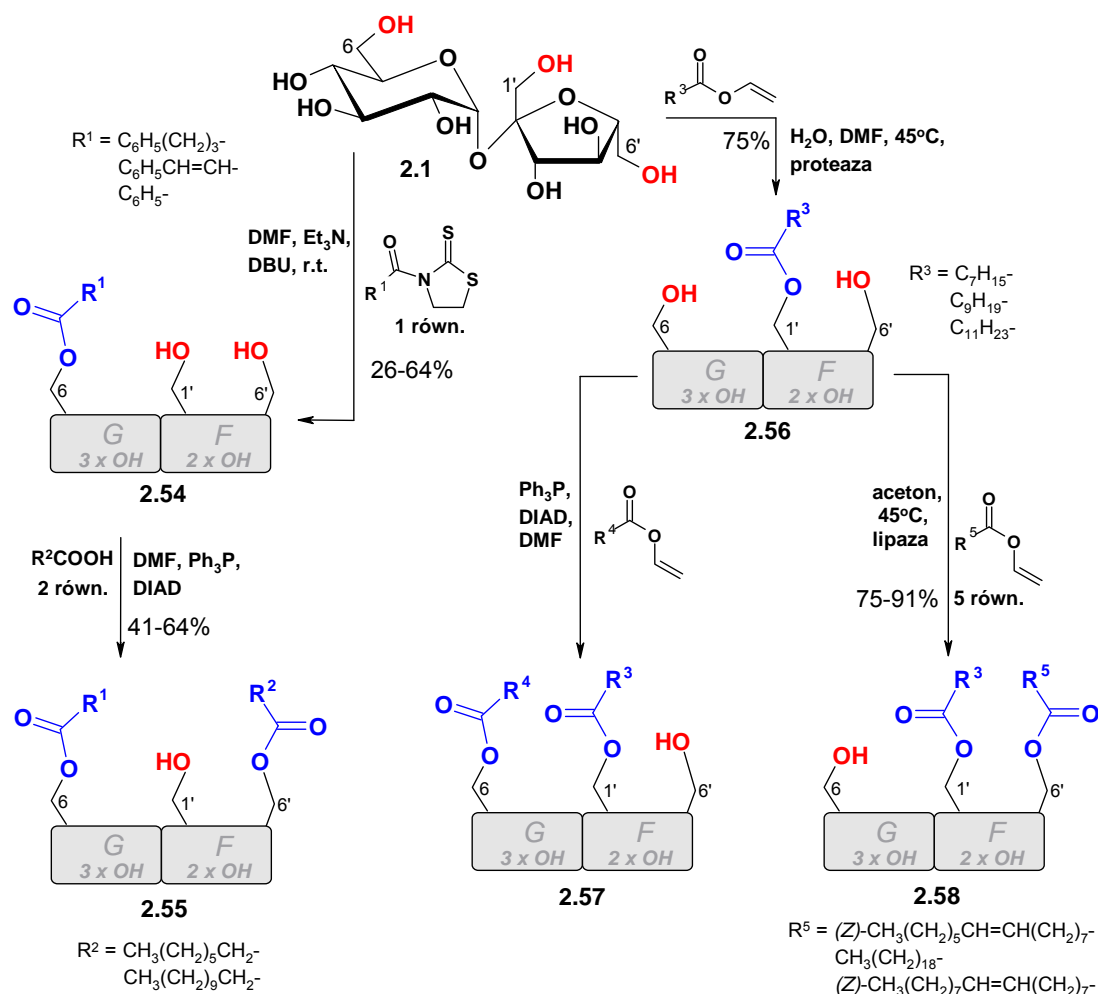
Dodatkowo, w powyższej reakcji powstawać mogą produkty anhydro **2.52** i **2.53** jeśli do reakcji użyje się mniej reaktywnego kwasu karboksylowego (Rys. 4).



Rys. 4

Kolejną grupą estrów, jaka należy rozważyć są pochodne dipodstawione. Ich bezpośrednie i selektywne otrzymywanie jest bardzo trudne do zrealizowania, dlatego związki te otrzymuje się zwykle dwuetapowo (Schemat 19).

⁹⁰ V. Molinier, J. Fitremann, A. Bouchu, Y. Queneau *Tetrahedron: Asymm.*, **2004**, *15*, 1753-1762.



Schemat 19

Wykorzystanie metod chemicznych⁹¹ bądź chemicznych w połączeniu z enzymatycznymi,^{92,84,93} pozwala na otrzymanie wszystkich trzech regioizomerycznych estrów.

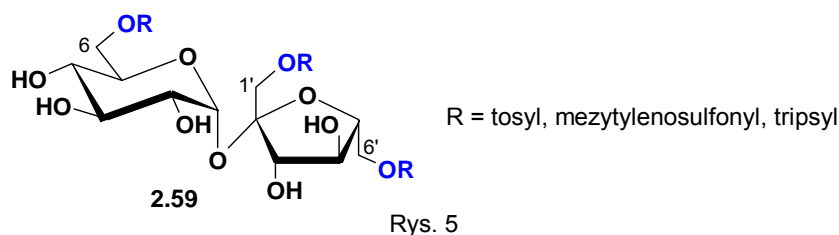
Jak wynika z przedstawionych w powyższych schematach metod estryfikacji niezabezpieczonej sacharozy, stosunkowo łatwo można otrzymać wszystkie regioizomeryczne monoestry sacharozy, jak również wszystkie możliwe regioizomery pochodnych dipodstawionych. Taka możliwość dość precyzyjnego sterowania reakcją chemiczną dla otrzymywania wybranych pochodnych sprawia, że reakcje estryfikacji pomimo szeregu wad (mała stabilność chemiczna produktów, odwracalność reakcji, wewnątrzcząsteczkowa transestryfikacja) stanowią wartościowy sposób różnicowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy i są dobrym uzupełnieniem dla reakcji estryfikacji, w przypadku których możliwości selektywnego otrzymywania wybranych pochodnych były ograniczone.

⁹¹ K. Baczko, C. Nugier-Chauvin, J. Banoub, P. Thibault, D. Plusquellec *Carbohydr. Res.*, **1995**, 269, 79-88.

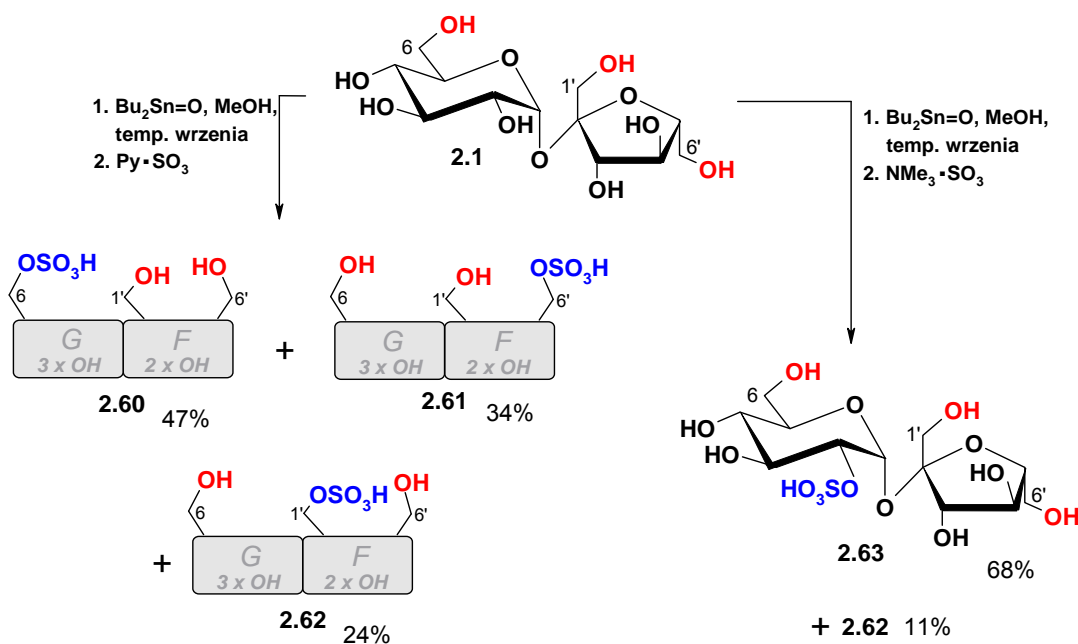
⁹² Y. Queneau, S. Chambert, C. Besset, R. Cheaib *Carbohydr. Res.*, **2008**, 343, 1999-2009.

⁹³ P. Potier, A. Bouchu, G. Descotes, Y. Queneau *Synthesis*, **2001**, 1, 458-462.

Poza estrami kwasów karboksylowych znane są również estry innych kwasów organicznych lub nieorganicznych, głównie pochodne trójpodstawione (Rys. 5).^{94,95,96}



Ciekawym przykładem otrzymywania estrów kwasów nieorganicznych jest synteza siarczanów sacharozy wykorzystująca aktywację grupy 6-OH poprzez tworzenie *acetalu*, który następnie poddawany był reakcji z odpowiednim kompleksem trójtlenku siarki.⁹⁷ W przypadku zastosowania kompleksu trójtlenku siarki z pirydyną, otrzymano mieszaninę monoestrów pierwszorzędowych grup hydroksylowych, z przewagą związku **2.60**. W przypadku zastosowania nieco innej soli tj. kompleksu trójtlenku siarki z trimetyloaminą nieoczekiwanie estryfikacji ulegała preferencyjnie grupa 2-OH (związek **2.63**) z dobrą wydajnością, przy jednoczesnym zupełnym braku związku **2.60** (6-mono) w mieszaninie poreakcyjnej (Schemat 20).



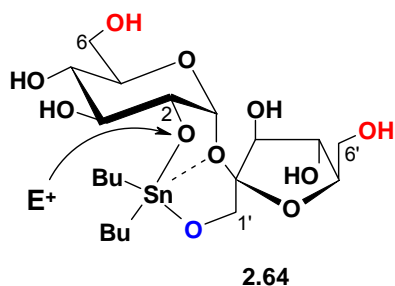
Taki nieoczekiwany przebieg reakcji autorzy tłumaczą nie tylko wrażliwością reakcji na zastosowany odczynnik siarczanujący, ale postulują również tworzenie się *acetalu* **2.64** (Rys. 6), dodatkowo aktywującego reaktywną grupę 2-OH.

⁹⁴ R. Khan *Carbohydr. Res.*, **1972**, 22, 441-445.

⁹⁵ J.M. Ballard, L. Hough, S.P. Phadnis, A.C. Richardson *Carbohydr. Res.*, **1980**, 83, 138-141.

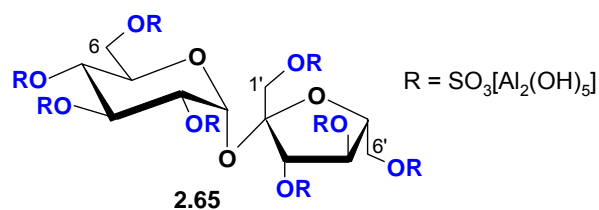
⁹⁶ D.H. Ball, F.H. Bissett, R. C. Chalk *Carbohydr. Res.*, **1977**, 55, 149-163.

⁹⁷ H.G. Bazin, T. Polat, R.J. Linhardt *Carbohydr. Res.*, **1998**, 309, 189-205.



Rys. 6

Ponadto, wśród siarczanów sacharozy na uwagę zasługuje również zasadowa sól glinowa oktasiarczanu sacharozy (sukralfat), mimo że nie stanowi ona przykładu selektywnej funkcjonalizacji grup hydroksylowych sacharozy. Związek ten (Rys. 7) jest wykorzystywany w leczeniu choroby wrzodowej żołądka (w Polsce znajduje się na liście leków refundowanych przez NFZ).⁹⁸



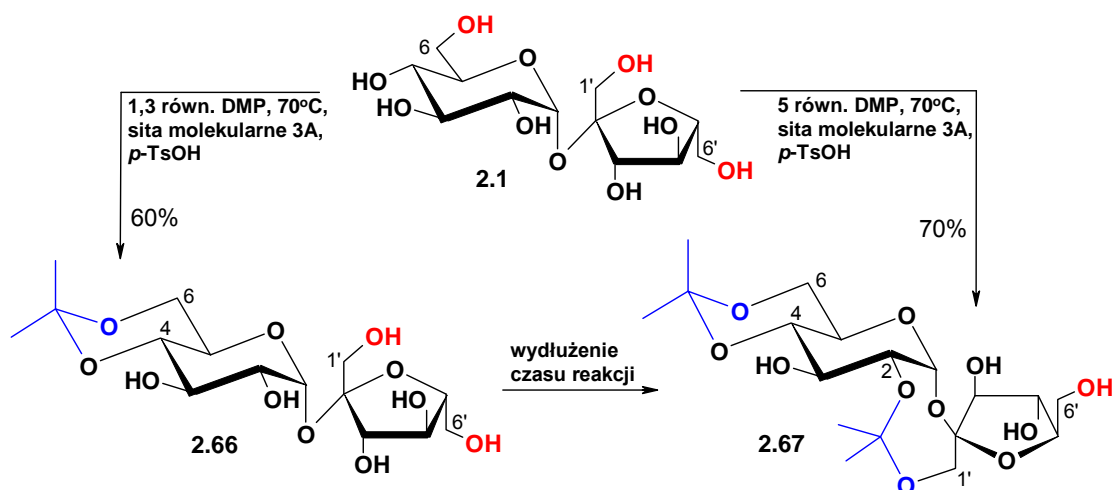
Rys. 7

2.3.3. Acetale

Podobnie jak w przypadku otrzymywania wcześniej przedstawianych pochodnych sacharozy, reakcje tworzenia jej acetalu są ograniczone wrażliwością wiązania glikozydowego na hydrolizę w warunkach kwaśnych. Dlatego wybór reagentów karbonylowych jest zawężony do jedynie najbardziej reaktywnych związków, zdolnych do reagowania z sacharozą w takich warunkach, które pozwalają na zachowanie niezmiennego jej szkieletu. W reakcji z acetonem lub 2,2-dimetoksypropanem sacharoza tworzy mono- oraz diacetale (Schemat 21).⁹⁹

⁹⁸ Minister Zdrowia, *Informator o lekach refundowanych*, Warszawa marzec 2009, str.9.

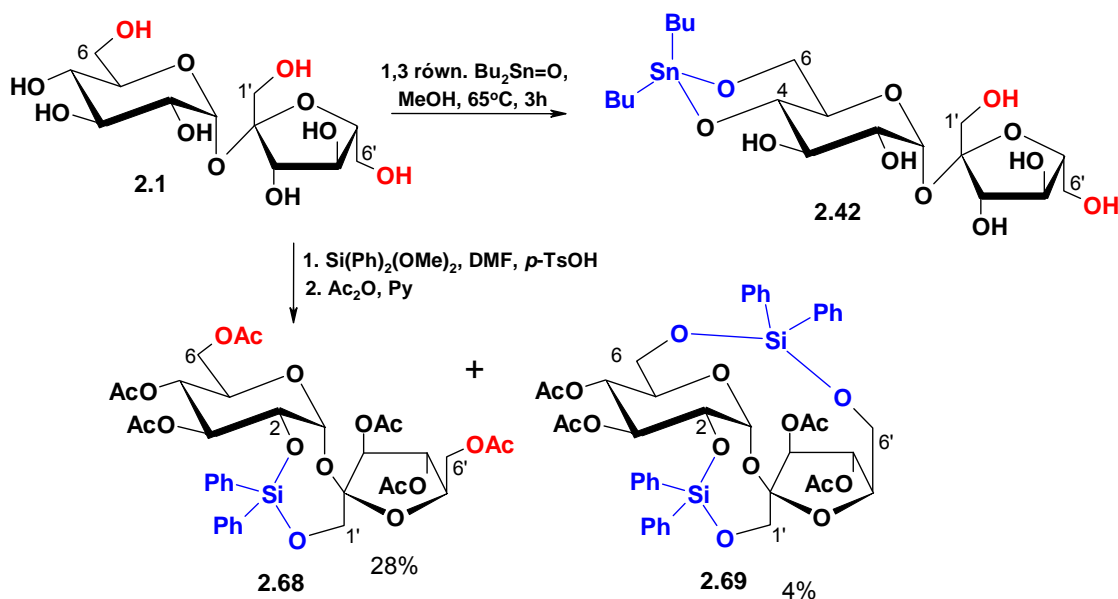
⁹⁹ S. Caronnel, C. Fayet, J. Gelas *Carbohydr. Res.*, 1999, 319, 63-73.



Schemat 21

Produktem reakcji z 1,3 równoważnika 2,2-dimetoksypropanu jest sześcioczłonowy cykliczny acetal **2.66** utworzony przez grupy hydroksylowe 6-OH i 4-OH, natomiast wydłużenie czasu reakcji (bądź zastosowanie 5 równ. 2,2-dimetoksypropanu) prowadzi do utworzenia drugiego acetalu w obrębie cząsteczki sacharozy (**2.67**).¹⁰⁰

Oprócz standardowych acetalu karbonylowych sacharozy znane są również sililowe¹⁰¹ oraz, wspomniane wcześniej, cynoorganiczne^{102,86} analogi acetalu (Schemat 22). *Acetale* sililowe stanowią istotne uzupełnienie dla pochodnych karbonylowych i cynoorganicznych. Odmienne (oraz nieoczekiwane) głównym i otrzymywanym bezpośrednio w reakcji z difenyldimetoksylianem jest *acetal* **2.68** z udziałem grup 1'-OH i 2-OH, zaś powstający w reakcji, w niewielkiej ilości *diacetal* **2.69** tworzący jest przez grupy 6-OH i 6'-OH.



Schemat 22

¹⁰⁰ E. Fanton, J. Gelas, D. Horton, H. Karl, R. Khan, C.-K. Lee, G. Patel *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4057-4060.

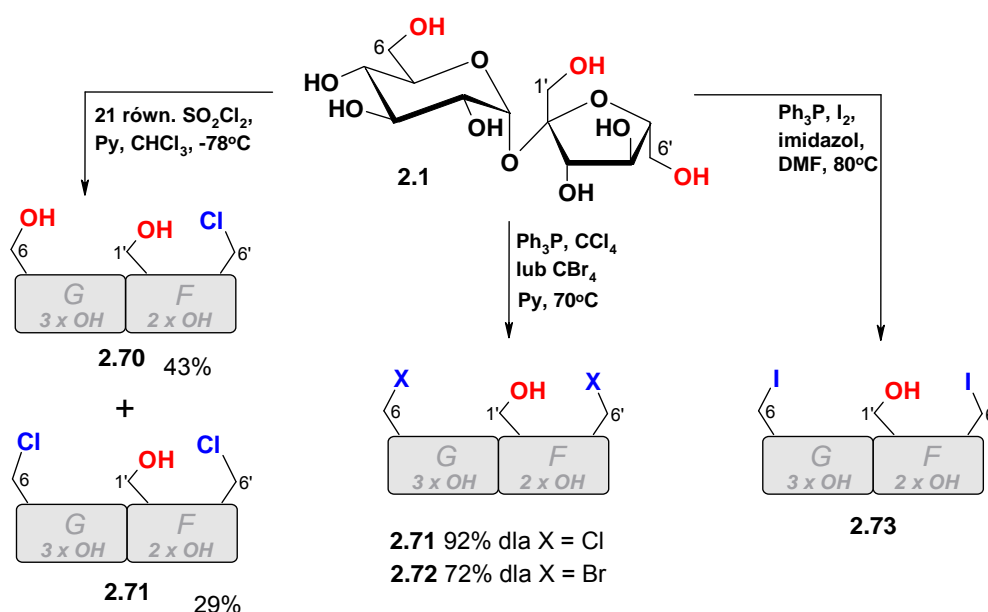
¹⁰¹ M. Jenner, R. Khan *J. C. S. Chem. Comm.*, **1980**, 50-51.

¹⁰² A.J. Crowe, P.J. Smith *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *110*, C57-C59.

Tworzenie acetalowych pochodnych sacharozy celem różnicowania jej grup hydroksylowych umożliwia zablokowanie wszystkich trzech pierwszorzędowych grup hydroksylowymi tj. 6-OH, 1'-OH oraz 6'-OH (*diacetal* **2.69**) lub zablokowanie dwóch z nich tj. 6-OH i 1'-OH (*diacetal* **2.67**). W przypadku otrzymywania monoacetalu możliwe jest selektywne blokowanie tylko dwóch z trzech pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy tj. grupy 6-OH (związki **2.66** i **2.42**) lub grupy 1'-OH (*acetal* **2.68**).

2.3.4. Inne pochodne

Podstawienie pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy przez atomy inne niż atom tlenu jest kolejnym bardzo użytecznym narzędziem pozwalającym na różnicowanie tych grup. Ponadto, otrzymywane pochodne mogą stanowić dogodne związki wyjściowe do dalszej funkcjonalizacji sacharozy. W zależności od zastosowanych reagentów i warunków reakcji można zrealizować niektóre z możliwych podstawień grup hydroksylowych halogenowcami (Schemat 23).



Schemat 23

Zastosowanie chlorku sulfurylu w niskiej temperaturze (-78°C) pozwala na otrzymanie 6'-chloro-6'-dezoksysacharozy (**2.70**), jako głównego produktu reakcji (ta sama reakcja przeprowadzona w temperaturze pokojowej dawała skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną).¹⁰³ Należy również zwrócić uwagę na preferencyjną substytucję grupy 6'-OH,

¹⁰³ J.M. Ballard, L. Hough, A.C. Richardson, P.H. Fairclough *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1973**, 1524-1528.

odmiennie niż to miało miejsce w przypadku reakcji eteryfikacji i estryfikacji, w których to grupa 6-OH wykazywała większą reaktywność. 6,6'-Dichloro-6,6'-didezoksacharozę (**2.71**) można natomiast otrzymać z bardzo dobrą wydajnością stosując reakcję Appela.¹⁰⁴ W analogiczny sposób można otrzymywać pochodną dibromopodstawioną (**2.72**). Dijodopodstawioną pochodną (**2.73**) można natomiast otrzymać w reakcji z trifenylofosfiną i jodem.^{105,106,107} Na uwagę zasługuje tutaj regioselektywność otrzymywania pochodnych dipodstawionych, ponieważ substytucji chlorowcami ulegają tylko najbardziej reaktywne pierwszorzędowe grupy hydroksylowe: 6-OH i 6'-OH.

Utlenianie pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, choć nie jest zadaniem łatwym i prowadzi zwykle do powstania mieszaniny produktów, może być w pewnym stopniu kontrolowane. Odpowiednio dobrane warunki pozwalają na względnie selektywne prowadzenie reakcji, przy czym najtrudniej spośród pierwszorzędowych grup hydroksylowych utlenieniu ulega 1'-OH (Schemat 24). Edye wraz ze współpracownikami wykazał, że na przebieg reakcji ma znaczący wpływ wartość pH, natomiast nie obserwował on znaczącego wpływu temperatury na selektywność reakcji.¹⁰⁸ W przypadku prowadzenia reakcji w pH=7 utlenieniu ulegały tylko grupy 6-OH i 6'-OH, dając mieszaninę dwóch kwasów mono (**2.75** i **2.76**) oraz jednego dikarboksyłowego (**2.74**). W przypadku przeprowadzenia analogicznej reakcji w pH=9 utlenieniu ulegała dodatkowo grupa 1'-OH, ponadto następowało również dalsze utlenianie monokarboksyłowych pochodnych. W wyniku reakcji powstawała skomplikowana mieszanina o następującej proporcji produktów: **2.76** (C-6) : **2.75** (C-6') : **2.74** (6,6') : **2.78** (1') : **2.77** (6,1') = 5 : 4,2 : 3 : 2 : 1 (niestety autorzy nie podali sumarycznej wydajności).¹⁰⁹

¹⁰⁴ L. Hough, K.S. Mufti *Carbohydr. Res.*, **1972**, 25, 497-503.

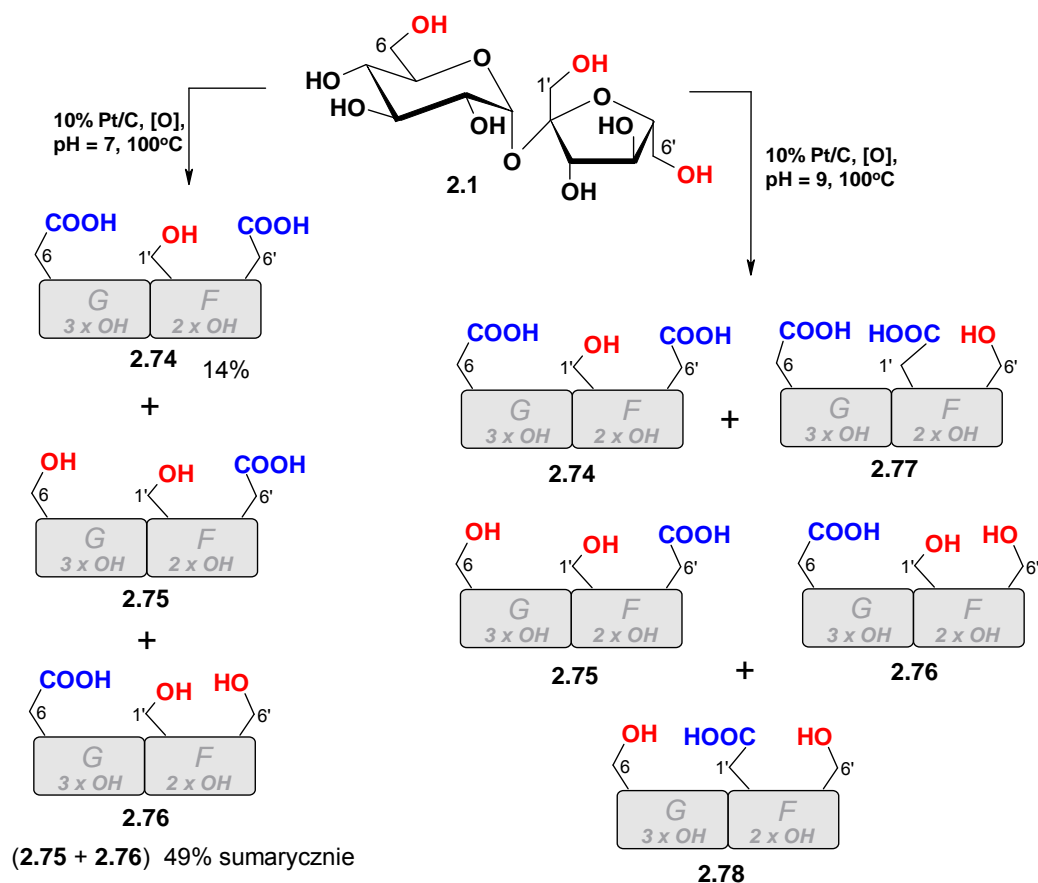
¹⁰⁵ A.K.M. Anissuzzaman, R.L. Whistler *Carbohydr. Res.*, **1978**, 61, 511-518.

¹⁰⁶ A.K.M. Anissuzzaman, R.L. Whistler *Carbohydr. Res.*, **1980**, 78, 185.

¹⁰⁷ P.J. Garegg, B. Samulesson *J. C. S. Chem. Comm.*, **1979**, 978-980.

¹⁰⁸ L.A. Edye, G.V. Meehan, G.N. Richards, *J. Carbohydr. Res.*, **1991**, 10, 11-23.

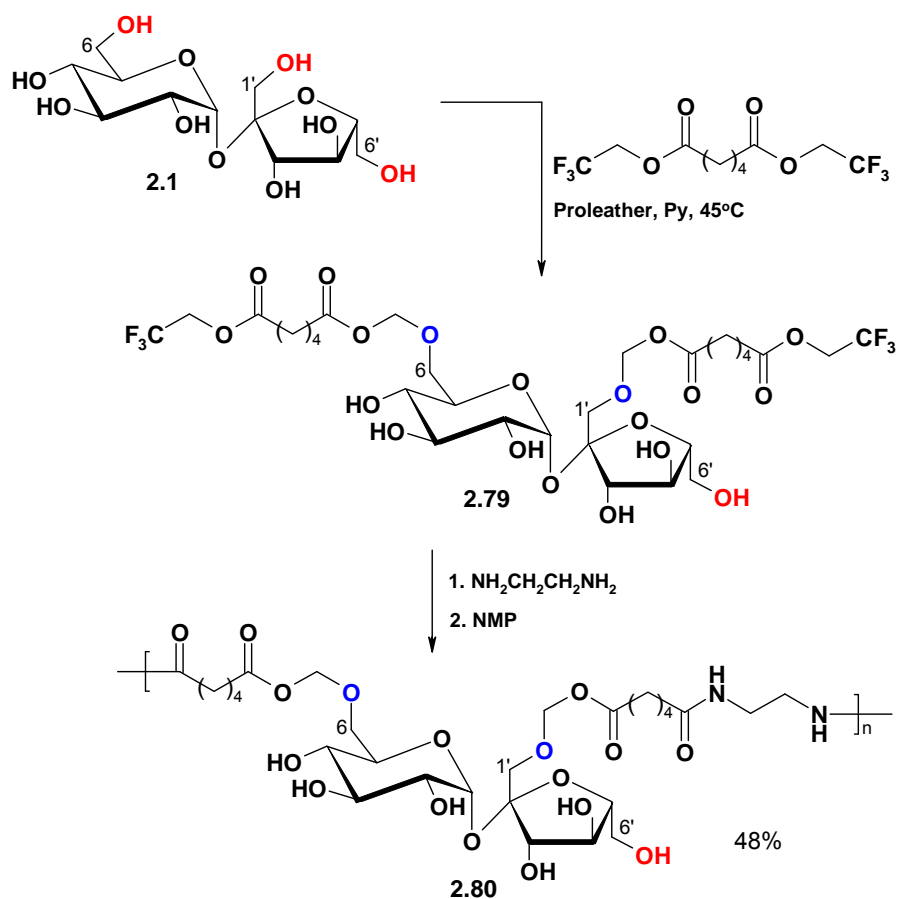
¹⁰⁹ L.A. Edye, G.V. Meehan, G.N. Richards, *J. Carbohydr. Res.*, **1994**, 13, 273-283.



Schemat 24

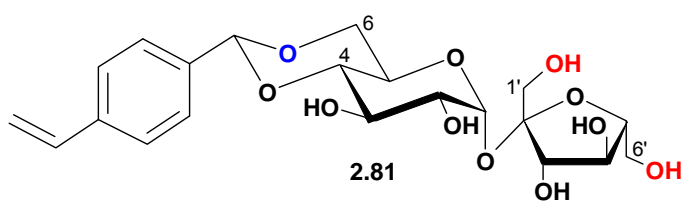
Poza tworzeniem pochodnych chlorowcowych i karboksylowych sacharozy interesującymi jej pochodnymi są monomery. W 1991 roku została opublikowana synteza polimerów z sacharozy odpowiednio sfunkcjonalizowanej w pozycjach C-6 i C-1' (Schemat 25).¹¹⁰ Polimery z wbudowanym w łańcuch polimerowy szkieletem sacharozy cieszą się coraz większym zainteresowaniem ze względu na potencjalną biodegradowalność tego typu tworzyw.

¹¹⁰ D.R. Patil, J.S. Dordick, D. Rentwisch *Macromolecules*, **1991**, 24, 3462-3463.



Schemat 25

Podjęte zostały również próby otrzymania kopolimerów związku **2.81** ze styrenem (Rys.8). Autorom udało się z powodzeniem przeprowadzić reakcję, w której proporcja styrenu do związku **2.81** wynosiła 83:17. Otrzymali oni z 55% wydajnością kopolimer, który zachował identyczną proporcję poszczególnych merów do tej, jaka była w mieszaninie wyjściowej.¹¹¹



Rys.8

¹¹¹ E. Fanton, C. Fayet, J. Gelas *Carbohydr. Res.*, **1992**, 226, 337-343.

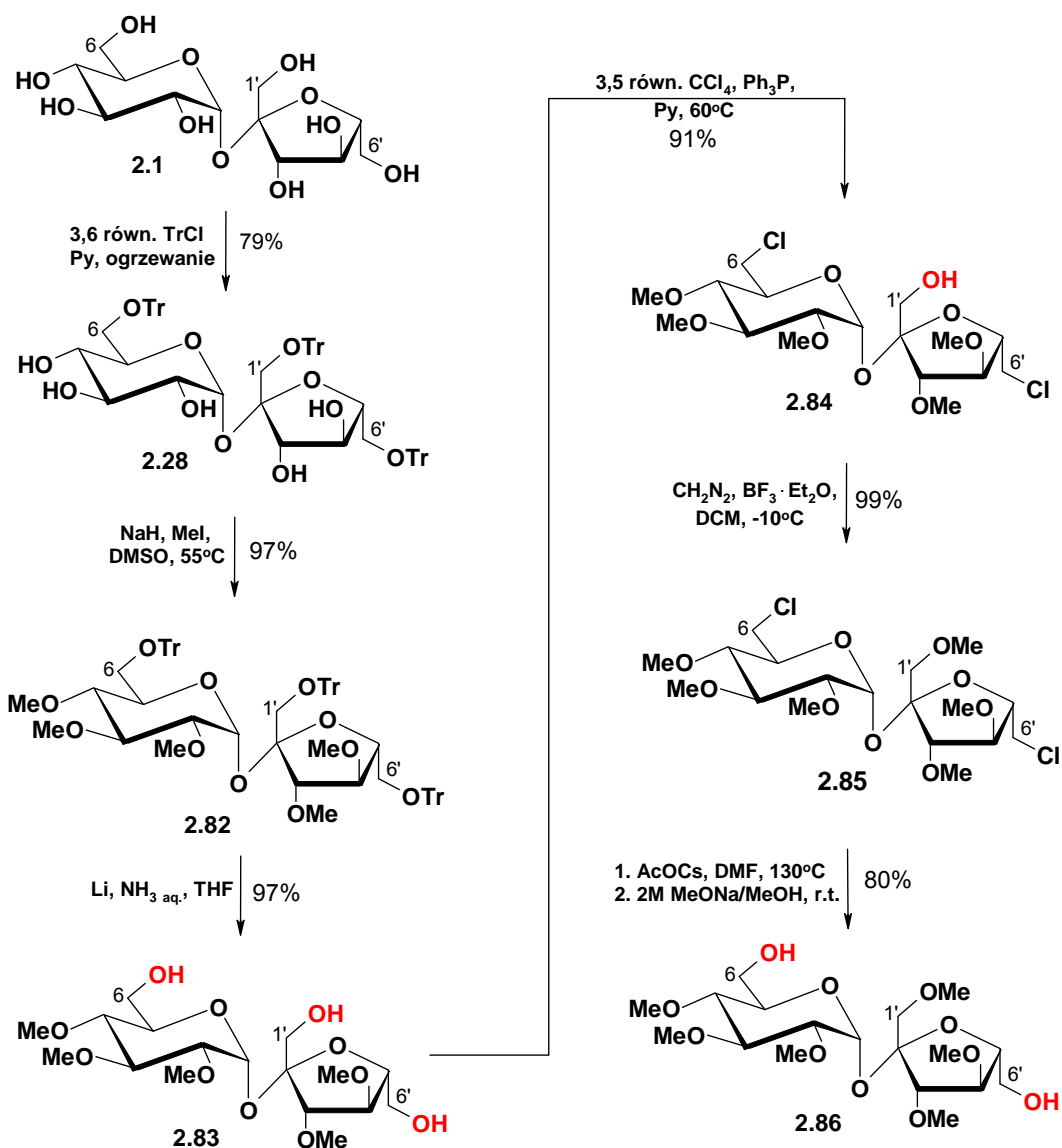
2.4. Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych częściowo zabezpieczonej sacharozy

Reakcje funkcjonalizacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych przedstawione dotychczas, dotyczyły wariantu przemian prowadzonych na sacharozie posiadającej wszystkie osiem grup hydroksylowych wolnych. Druga część tego krótkiego przeglądu będzie natomiast dotyczyła reakcji prowadzonych na sacharozie z częściowo zabezpieczonymi grupami hydroksylowymi. Wariant ten tylko z pozoru wydaje się łatwiejszy od poprzedniego, ponieważ takie wstępne „przygotowanie” sacharozy powinno ułatwić selektywne funkcjonalizowanie jej pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Synteza sacharozy z zablokowanymi tylko drugorzędowymi grupami hydroksylowymi może zostać przeprowadzona następująco. Najpierw należy zabezpieczyć wszystkie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe (np. metodami opisanymi w rozdziale 2.3), a następnie zablokować drugorzędowe grupy hydroksylowe. Bloki zabezpieczające grupy pierwszorzędowe i drugorzędowe należy dobrać tak, aby możliwe było dalsze selektywne odbezpieczenie grup pierwszorzędowych z jednoczesnym zachowaniem zabezpieczeń grup drugorzędowych. Podczas wyboru grup zabezpieczających należy dodatkowo zwrócić uwagę na wrażliwość wiązania glikozydowego sacharozy na hydrolizę oraz na późniejszą możliwość odbezpieczenia również drugorzędowych grup hydroksylowych po przeprowadzeniu zaplanowanych przekształceń jej grup pierwszorzędowych.

2.4.1. Synteza sacharozy z zabezpieczonymi drugorzędowymi grupami

Względnie łatwo można zsyntezować pochodne sacharozy z zabezpieczonymi wszystkimi drugorzędowymi grupami hydroksylowymi w postaci eterów metylowych. Penta-*O*-metylosacharozę (**2.83**) otrzymuje się poprzez zabezpieczenie wszystkich pierwszorzędowych grup hydroksylowych w postaci eterów trytylowych (**2.28**), następnie przeprowadzeniu *O*-alkilowania pozostałych grup hydroksylowych sacharozy (pochodna **2.82**) oraz odbezpieczeniu grup pierwszorzędowych. Tak otrzymany związek **2.83** można następnie dalej przekształcić w hekso-*O*-metylosacharozę (**2.86**), posiadającą wolne tylko dwie grupy hydroksylowe w pozycjach 6 i 6' ¹¹² (Schemat 26).

¹¹² G.W. O'Donnell, N.G. Richards, *Aust. J. Chem.*, **1972**, 25, 407-412.



Schemat 26

Pochodna **2.83** posiada jednak zasadniczą wadę. Próby usunięcia zastosowanych w niej zabezpieczeń metylowych byłyby jednoznaczne z hydrolizą wiązania glikozydowego w sacharozie. Dlatego, mimo że związek ten nadawał się do przeprowadzenia badań modelowych różnicowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, należało zaprojektować nową pochodną, w której zabezpieczenia drugorzędowych grup hydroksylowych mogłyby zostać usunięte po przeprowadzeniu transformacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Doskonałym rozwiązaniem okazały się bloki benzylove. Otrzymywanie tego typu pochodnych sacharozy zostało opracowane w zespole prof. Jarosza (Schemat 27). Możliwe jest otrzymanie penta-*O*-benzylosacharozy^{113,114,115,116}

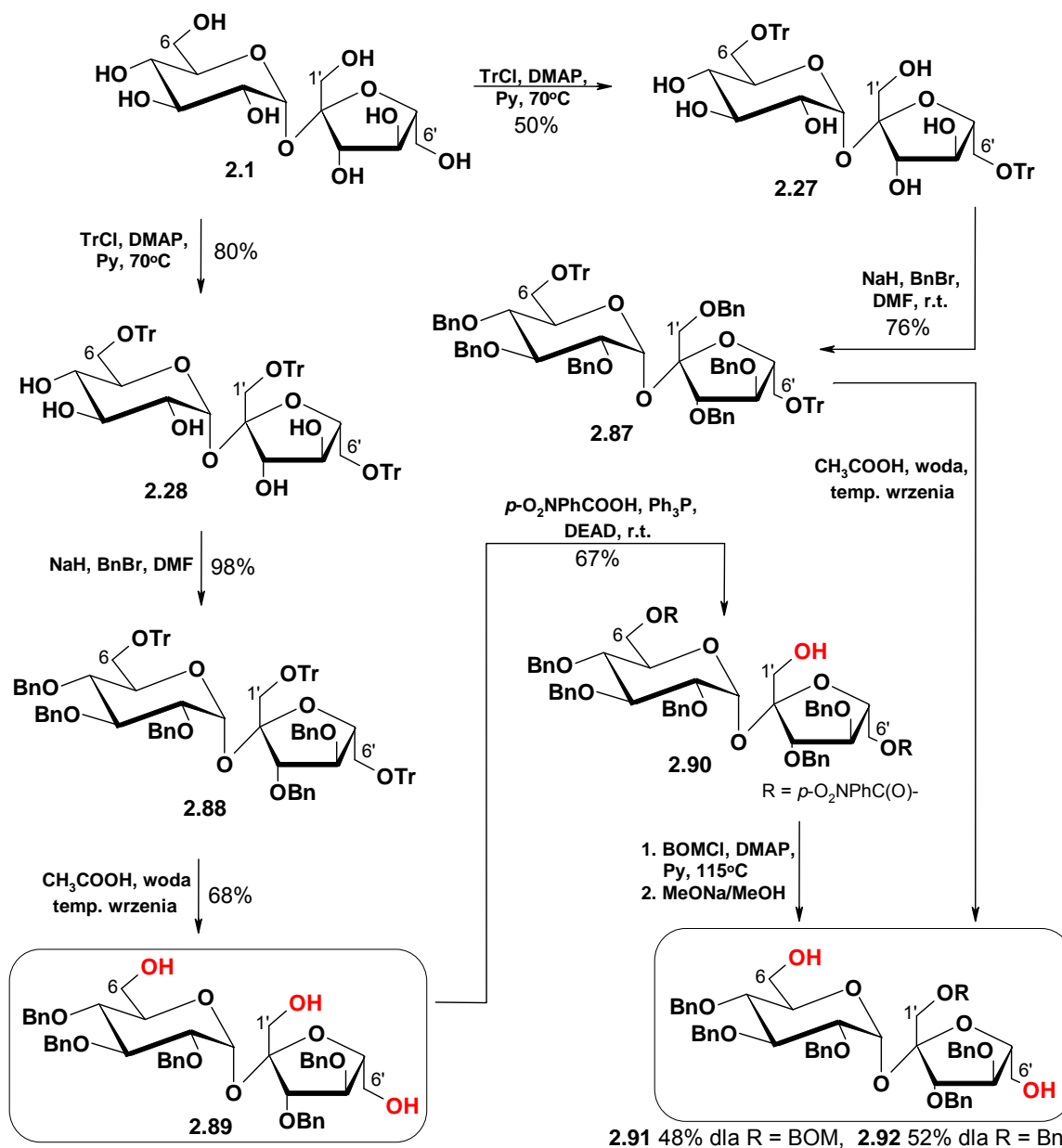
¹¹³ S. Jarosz, I. Kościółowska, Polski Patent PL 177187 B1, **1999**.

¹¹⁴ *Chem. Abstr.*, **2001**, 134, 81070.

¹¹⁵ S. Jarosz, *J. Carbohydr. Res.*, **1996**, 15, 73-79.

¹¹⁶ M. Mach, *Praca doktorska*, **2000**, Instytut Chemii Organicznej PAN.

2.89 (posiadającej niezabezpieczone pierwszorzędowe grupy hydroksylowe) oraz związków **2.91** i **2.92**, w których pozostały tylko dwie niezabezpieczone grupy hydroksylowe w pozycjach 6 i 6'.^{117,118,29}



Schemat 27

Etery benzytowe są względnie odporne na różne warunki prowadzenia reakcji, co pozwala na dość swobodne przeprowadzanie wielu transformacji pozostałych niezabezpieczonych grup hydroksylowych sacharozy. Dodatkową zaletą bloków benzytowych (oraz znaczącą przewagą nad blokami metylowymi) jest łatwość ich usuwania w łagodnych warunkach (wodoroliza), bez naruszenia wiązania glikozydowego w sacharozie.

¹¹⁷ S. Jarosz, M. Mach, *J. Carbohydr. Res.*, **1997**, *16*, 1111-1122.

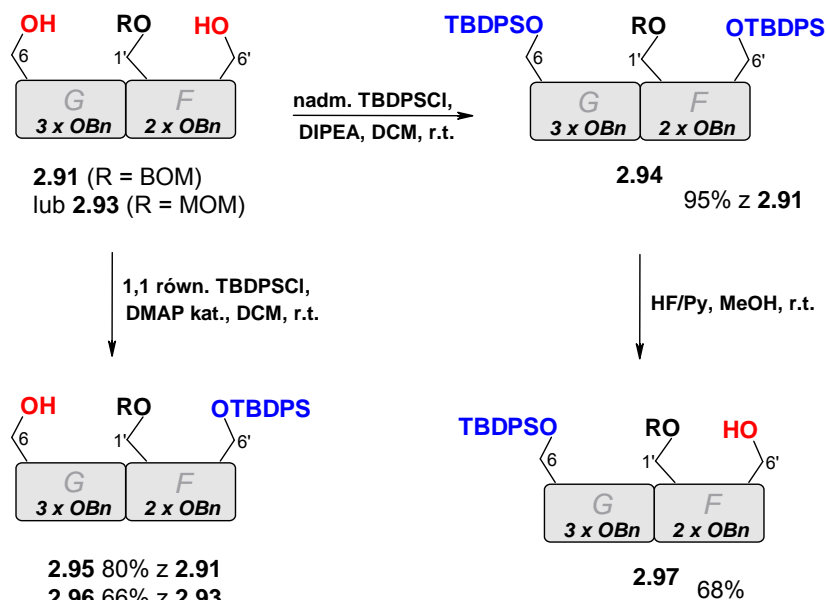
¹¹⁸ S. Jarosz, M. Mach, J. Frelek, *J. Carbohydr. Res.*, **2000**, *19*, 693-715.

2.4.2. Etery

W poprzednim rozdziale (omawiającym reakcje prowadzone na sacharozie niezabezpieczonej) głównym problemem związanym z tworzeniem jej eterów była duża reaktywność grupy 2-OH, oraz obecność wszystkich grup hydroksylowych niezabezpieczonych. W reakcjach eteryfikacji opisanych w tym rozdziale grupa 2-OH została zablokowana, a ponadto zabezpieczone zostały również pozostałe drugorzędowe grupy hydroksylowe.

Syntezę eterowych pochodnych wybranych pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, można przeprowadzić nie tylko poprzez selektywne blokowanie jednej z nich, ale również poprzez selektywne odblokowywanie jednej lub dwóch z nich (w przypadku gdy wszystkie trzy są zabezpieczone tym samym blokiem). Bardzo dobrym przykładem takiego właśnie podejścia jest selektywne zdejmowanie zabezpieczeń siliolowych.

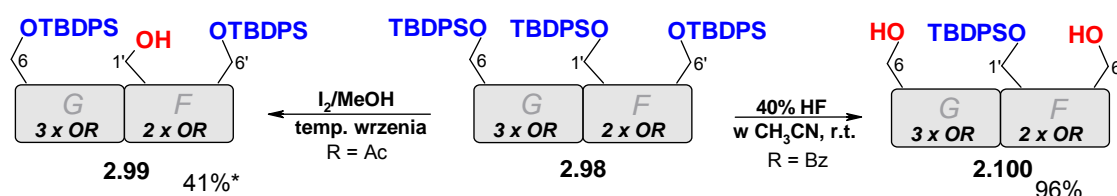
Monoetery siliolowe sacharozy w pozycjach C-6 lub C-6' można otrzymać wykorzystując różnicę reaktywności znajdujących się tam grup hydroksylowych wobec odczynników siliujących. W Schemacie 28 przedstawione zostały reakcje otrzymywania odpowiednich monosiliolowych eterów sacharozy z pochodnych **2.91** i **2.93**, w których grupa 1'-OH została dodatkowo wcześniej zabezpieczona.



Schemat 28

Użycie tylko 1 równoważnika chlorosilanu pozwala na selektywne zablokowanie grupy 6'-OH, natomiast ta sama reakcja przeprowadzona z nadmiarem odczynnika siliującego prowadzi do zabezpieczenia obu wolnych grup hydroksylowych (związek **2.94**). Różnica reaktywności grup 6-OH i 6'-OH wobec chlorosilanów, może zostać wykorzystana

następnie celem selektywnego odbezpieczenia tylko jednej, bardziej reaktywnej grupy 6'-OH,¹¹⁸ w wyniku czego można otrzymać wybraną *niesymetryczną* pochodną sacharozy wychodząc ze związku **2.91** lub **2.93**. Przekształcenia sililowych pochodnych sacharozy przedstawione powyżej stanowią bardzo interesujące przykłady wykorzystania tylko jednego bloku zabezpieczającego do różnicowania chemicznego pierwszorzędowych grup hydroksylowych tego disacharydu. Nie obserwowano podobnych właściwości innych pochodnych sacharozy, w których wszystkie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe zostały zabezpieczone taką samą grupą zabezpieczającą. Jedyne podobne doniesienie literaturowe dotyczy również selektywnego usuwania bloków sililowych w pochodnej, której wszystkie pierwszorzędowe grupy hydroksylowe zostały zablokowane takim samym blokiem sililowym (Schemat 29).



* wydajność dwuetapowej syntezy z 6,1',6'-tri-O-sililoksacharozy, która w pierwszym etapie została poddana arylowaniu drugorzędowych grup hydroksylowych

Schemat 29

W zależności od zastosowanych warunków reakcji, możliwe jest więc selektywne odbezpieczenie tylko grupy 1'-OH (pod wpływem kwasu mrówkowego powstającego *in situ* (z metanolu i jodu), związek **2.99**)¹¹⁹ bądź grup 6-OH i 6'-OH (z użyciem roztworu kwasu fluorowodorowego, związek **2.100**) z zachowaniem zabezpieczenia grupy 1'-OH.¹²⁰ Metoda wykorzystująca kwas mrówkowy generowany *in situ* do hydrolizy zabezpieczeń acetalowych została opracowana przez Szarka i współpracowników.⁶⁸

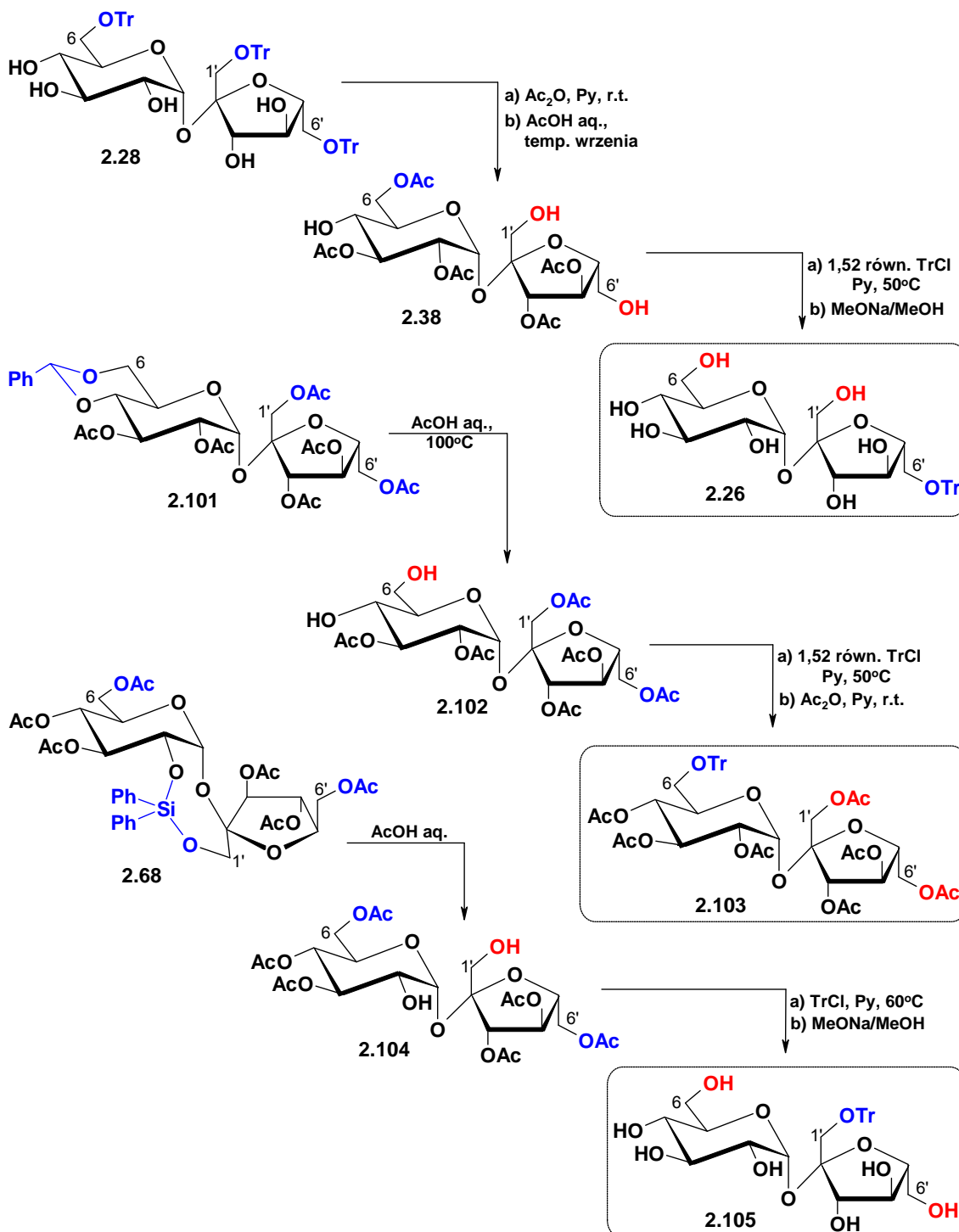
Poza otrzymywaniem niektórych eterów sililowych przedstawionym powyżej, możliwe jest otrzymanie wszystkich regioizomerycznych trytylowych monoestrów sacharozy (Schemat 30).¹²¹ Ich synteza wymaga jednak połączenia wcześniej opisanych reakcji tworzenia eterów pierwszorzędowych grup hydroksylowych niezabezpieczonej sacharozy z reakcjami tworzenia acetalu, bądź wykorzystania migracji grup acylowych i stanowi raczej pośrednią metodę otrzymywania tych pochodnych, niż sposób różnicowania grup hydroksylowych. Większość reakcji chemicznych, dotyczących funkcjonalizowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych częściowo zabezpieczonej sacharozy, opiera się głównie na metodach

¹¹⁹ M.T. Barros, Ch.D. Maycock, F. Sineriz, Ch. Thomassigny *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6511-6516.

¹²⁰ M.T. Barros, Ch.D. Maycock, Ch. Thomassigny *Carbohydr. Res.*, **2000**, 328, 419-423.

¹²¹ R. Khan, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1976**, 33, 235-294.

wykorzystywanych do różnicowania tych grup hydroksylowych w sacharozie niezabezpieczonej.



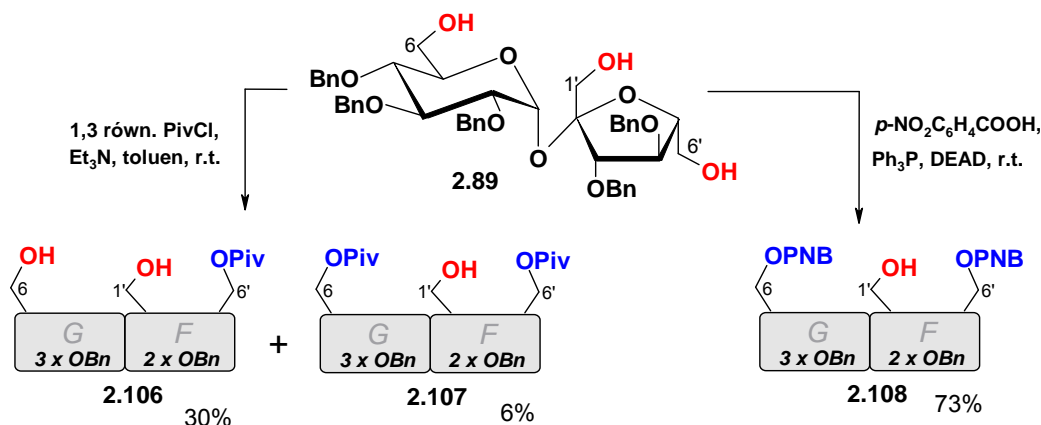
Schemat 30

Związek **2.26** został otrzymany z łatwo dostępnej pochodnej **2.28**, która poddana została następnie arylowaniu oraz detrytylowaniu w warunkach kwaśnych, w których zachodziła następcza migracja grupy acetylowej z pozycji C-4 do C-6 (patrz też Schemat 13). Reakcja z chlorkiem trytylu przebiegała preferencyjnie w pozycji C-6' (ponieważ zastosowano

tylko 1,5 równ. TrCl; zaś dostęp odczynnika alkilującego do 1'-OH był sterycznie utrudniony). Pochodna **2.103** została otrzymana ze związku **2.101**, otrzymywanego z powstającego preferencyjnie acetalu 4:6 (porównaj Schemat 21), który następnie poddano acetylowaniu. Usunięcie zabezpieczenia acetalowego ze związku **2.102** udostępniło grupę 6-OH (ze względu na rozmiar podstawnika trytylowego możliwe było trytylowania tylko pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w tej pochodnej). Trzeci monotrytylowy eter sacharozy **2.105** otrzymano wykorzystując powstawanie *acetalu* silylowego 2:1' (patrz Schemat 22) przeprowadzając transformacje analogiczne, jak w przypadku otrzymywania związku **2.103**.

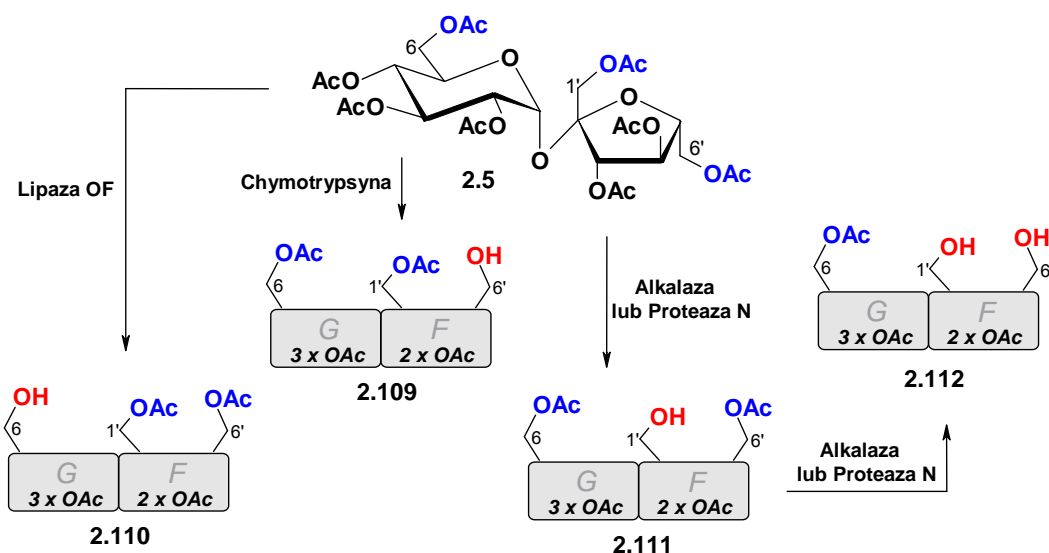
2.4.3. Estry

W przypadku estryfikacji sacharozy z zabezpieczonymi drugorzędowymi grupami hydroksylowymi można zaobserwować powstawanie nieco innych produktów, niż to miało miejsce w przypadku estryfikacji niezabezpieczonej sacharozy. Ta inna regioselektywność może wynikać z utrudnienia dostępu odczynnika acylującego do wolnych grup hydroksylowych ze względu na obecność w cząsteczce sacharozy zabezpieczeń grup drugorzędowych. Przykładem jest reakcja z rozbudowanym sterycznie chlorkiem piwaloilu, w której głównym produktem jest związek z zabezpieczoną tylko jedną pierwszorzędową grupą hydroksylową **2.106**.¹¹⁵ W przypadku analogicznej reakcji estryfikacji prowadzonej na sacharozie niezabezpieczonej głównymi produktami reakcji były pochodne tri- i dipodstawione (patrz Schemat 14, str. 34). Natomiast użycie kwasu *p*-nitrobenzoesowego w warunkach reakcji Mitsunobu (tworzenie się produktu pośredniego z trifenylofosfiną w znacznym stopniu utrudnia podejście czynnika acylującego, ze względu na zawadę steryczną), pozwala na zablokowanie dwóch najbardziej dostępnych sterycznie grup hydroksylowych w pozycjach C-6 i C-6' z dobrą wydajnością (Schemat 31).¹¹⁵



Schemat 31

Poza reakcjami selektywnej estryfikacji można, podobnie jak w przypadku pochodnych eterowych, wykorzystać selektywne odblokowywanie wybranych grup estrowych. (Schemat 32).¹²²



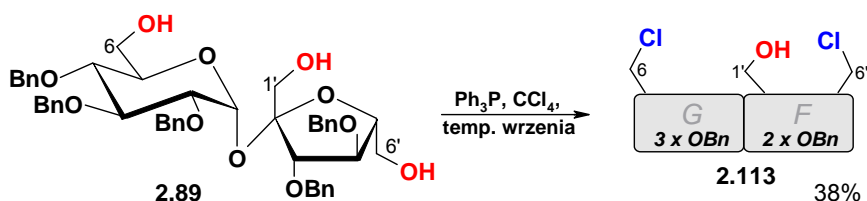
Schemat 32

Selektywna deacetylacja (w zależności od użytego enzymu) pozwoliła na otrzymanie wszystkich regioizomerycznych pochodnych sacharozy z jedną niezabezpieczoną pierwszorzędową grupą hydroksylową (związki **2.109**, **2.110** i **2.111**). Wydłużenie czasu reakcji w obecności Alkalazy lub Proteazy N prowadziło natomiast do odbezpieczenia kolejnej grupy hydroksylowej i otrzymania monoestru **2.112** (z zabezpieczona tylko jedna grupą hydroksylową w pozycji na końcu C-6), komplementarnego do monoestru **2.106** (z zabezpieczona pozycją C-6') otrzymywanego metodami chemicznymi (patrz Schemat 31).

¹²² K.-Y. Chang, S.-H. Wu, K.-T. Wang *Carbohydr. Res.*, **1991**, 222, 121-129.

2.4.4. Inne pochodne

Reakcja substytucji pierwszorzędowych grup hydroksylowych w częściowo zabezpieczonej sacharozie atomami chloru (reakcja Appela) wykazała niemal analogiczną selektywność względem grup 6-OH i 6'-OH (Schemat 33) jak ta sama reakcja przeprowadzona na sacharozie niezabezpieczonej. Substytucja grupy 1'-OH następowała tylko w nieznacznym stopniu. Niestety, wydajność otrzymywania dipodstawionej pochodnej **2.113**¹²³ z sacharozy częściowo zabezpieczonej okazała się niższa (38%) od wydajności analogicznej reakcji przeprowadzonej na sacharozie (91%; patrz Schemat 23, str. 42).



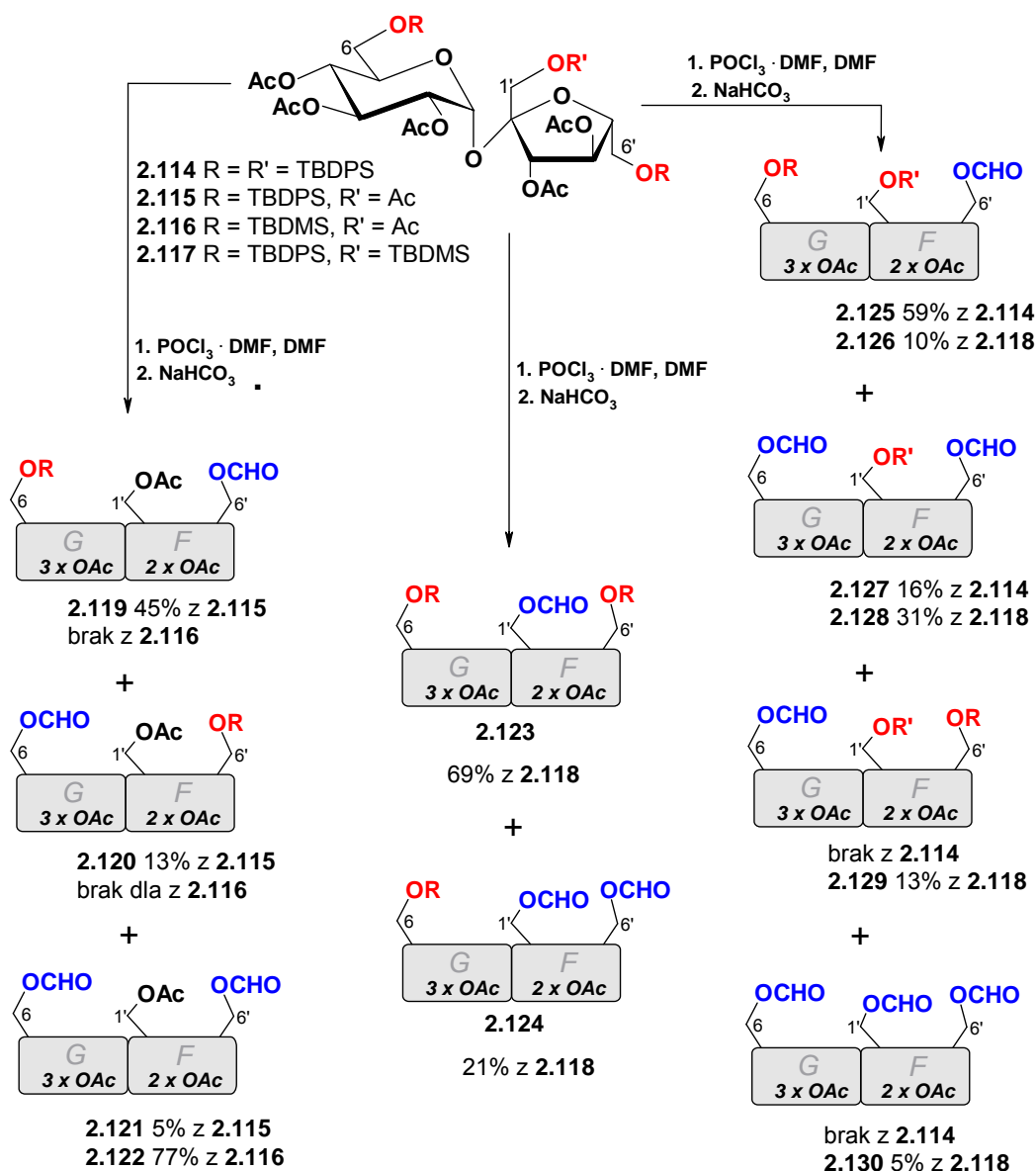
Otrzymywanie pochodnych fluorowych zostało przeprowadzone na pochodnej sacharozy z zabezpieczonymi wszystkimi grupami hydroksylowymi, z wyjątkiem grupy, która miała zostać podstawiona atomem fluoru. 1',2,3,3',4,4',6-Hepta-*O*-benzoilosacharozę poddano reakcji z trifluorosiarczkiem dietyloaminy (DAST), a następnie po zdjęciu wszystkich bloków benzoilowych z produktu tej reakcji otrzymano 6-dezoksy-6-fluorosacharozę, z 11% całkowitą wydajnością liczoną od sacharozy.¹²⁴

Poza reakcjami substytucji w częściowo zabezpieczonej sacharozie, interesujące są reakcje *O*-formylowania jej eterów sililowych (Schemat 34).¹²⁵

¹²³ Z. Ciunik, S. Jarosz *Polish J. Chem.*, **1997**, 71, 207-212.

¹²⁴ S.H. Eklund, J.F. Robyt *Carbohydr. Res.*, **1988**, 177, 253-258.

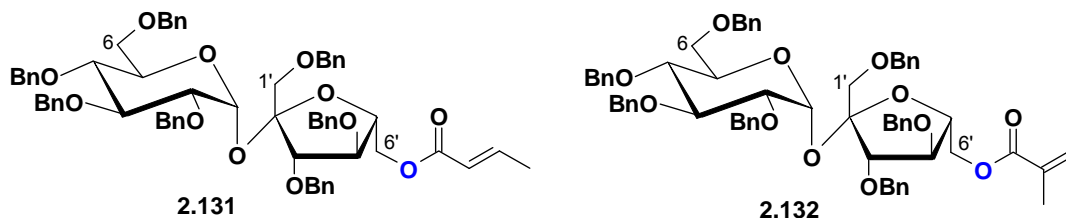
¹²⁵ M.M. Andrade, M.T. Barros *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9235-9243.



Schemat 34

Zostały one przeprowadzone na sacharozie z zablokowanymi wszystkimi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi, lecz przy pomocy różnych grup zabezpieczających. Użyto w nich 1,1 równoważnika POCl₃·DMF i zaobserwowano, iż formylowanie eterów *tert*-butylodifenylsilylowych sacharozy zachodziło preferencyjnie w pozycji 6' w przypadku eterów (45% dla **2.119** oraz 59% dla **2.125**). Pozycja 6 sacharozy ulegała natomiast reakcji w mniejszym stopniu, zaś pozycja 1' nie ulegała formylowaniu w ogóle. W przypadku eterów *tert*-butylodimetylosilylowych reakcja formylowania przebiegała szybciej niż w przypadku pochodnych *tert*-butylodifenylsilylowych, jednak nie stwierdzono istotnej regioselektywności. Autorzy wykorzystali tutaj nie tylko różnice w reaktywności poszczególnych grup hydroksylowych, ale również różnice w reaktywności pochodnych tych grup.

Ponadto, interesujące są badania nad polimerami zawierającymi heptabenzylowaną sacharozę w których pozycja C-6' została odpowiednio sfunkcjonalizowana w postaci estru krotonylowego **2.131** lub metakrylowego **2.132** (Rys. 9). Monomery te zostały poddane kopolimeryzacji ze styrenem lub metakrylanem metylu, w wyniku czego Barros i Petrova zsyntezowały liniowe polimery, w których szkielet sacharozy stanowił rozgałęzienia łańcuchów polimerowych.¹²⁶

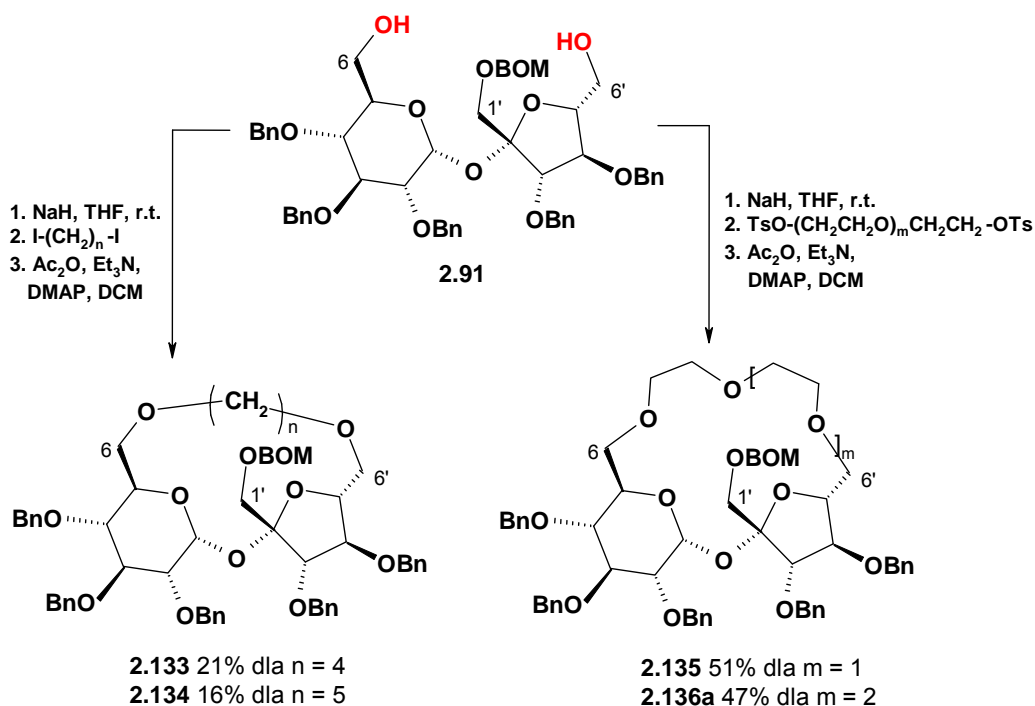


Rys. 9

2.5. Pochodne makrocykliczne sacharozy

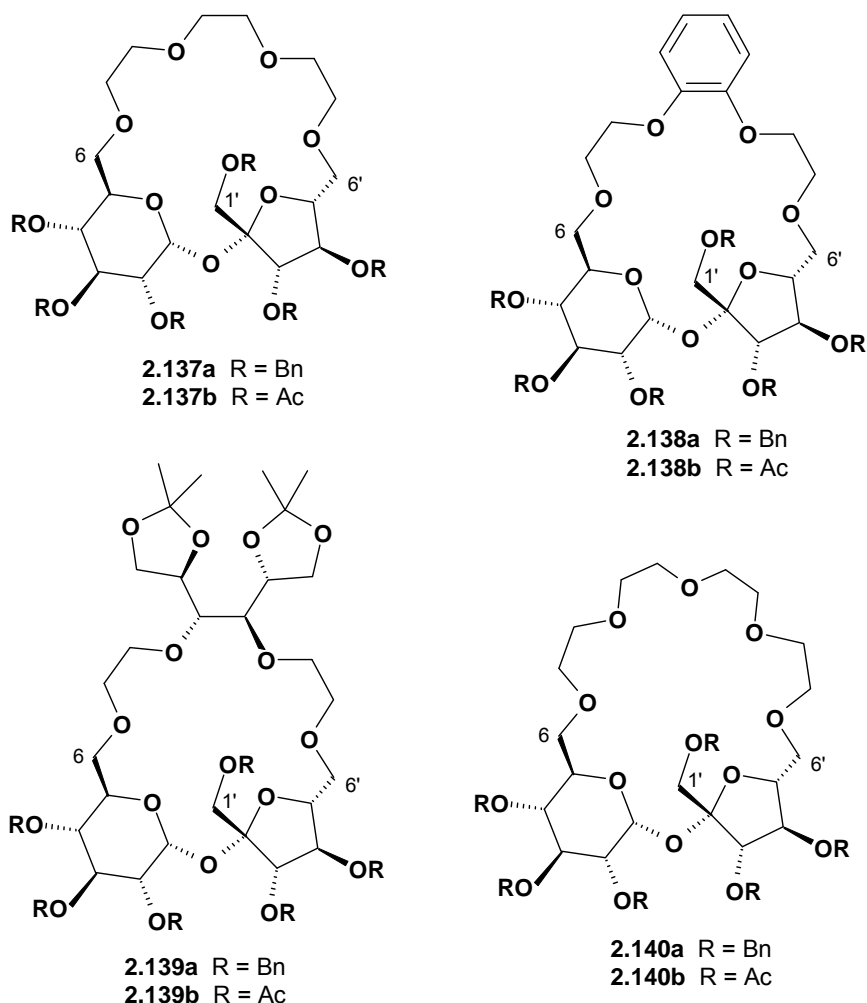
Ostatnią grupą związków otrzymywanych poprzez selektywne przekształcanie pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, o jakiej chciałabym wspomnieć, są receptory będące analogami eterów koronowych (otrzymane poprzez połączenie w cykl końców C-6 i C-6'). Stanowią one bardzo ciekawy przykład funkcjonalizacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych tej optycznie czynnej cząsteczki. Zaburzenie regularnej i asymetrycznej struktury klasycznych eterów koronowych poprzez wbudowanie do nich cząsteczki sacharozy nie tylko wprowadza chiralność do układu (niezbędną w przypadku enancjoróżnicowania), ale również może stanowić element biodegradowalny otrzymanych związków makrocyklicznych. Synteza receptorów makrocyklicznych na bazie sacharozy wymaga połączenia i wykorzystania opisanych przeze mnie wcześniej metod funkcjonalizacji jej pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Pierwsze próby otrzymania związków makrocyklicznych z wykorzystaniem początkowo łączników alkilowych a następnie polieterowych, zostały przeprowadzone przez Macha.¹¹⁶ Do swoich badań wykorzystał on związek **2.91** (Schemat 35).

¹²⁶ M.T. Barros, K.T. Petrova *Europ. Polym. J.*, **2009**, *45*, 295-301.



Schemat 35

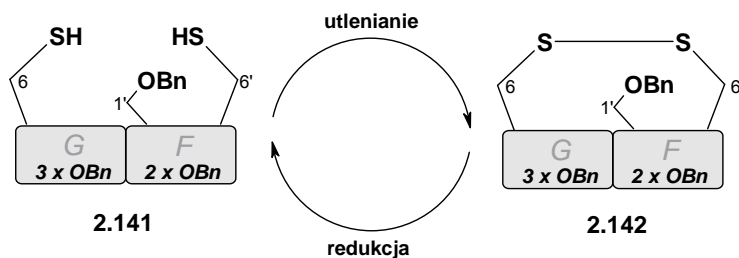
Aktywował on grupy hydroksylowe przy pomocy wodoru sodu. Pierwsze próby konstrukcji związku makrocyklicznego przeprowadził z prostymi diiodoalkilowymi łącznikami. Następnie przeprowadzał reakcję z odpowiednimi ditosylowymi łącznikami polieterowym otrzymując analogi eterów koronowych. Badania te były kontynuowane przez Listkowskiego, który w swojej syntezie wykorzystał heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92**. Otrzymał on szereg tlenowych związków makrocyklicznych, w których jedynymi heteroatomami są atomy tlenu. Niektóre z nich przedstawione są na Rys. 10.⁷⁶ Następnie zdejmował on bloki benzytowe (H₂, Pd/C), a otrzymane receptory z wolnymi grupami hydroksylowymi wydzielął w postaci octanów (Ac₂O, Py). Zsyntezowane przez Listkowskiego analogi eterów koronowych posiadały różnej wielkości lukę zdolną do kompleksowania prostych kationów metali oraz kationu amoniowego (Tabela 1, str. 59).³¹ Zbadał on również wpływ usztywnienia łańcucha polieterowego (związek **2.138a**), oraz dodatkowego elementu chiralności (związek **2.139a**).



Rys. 10

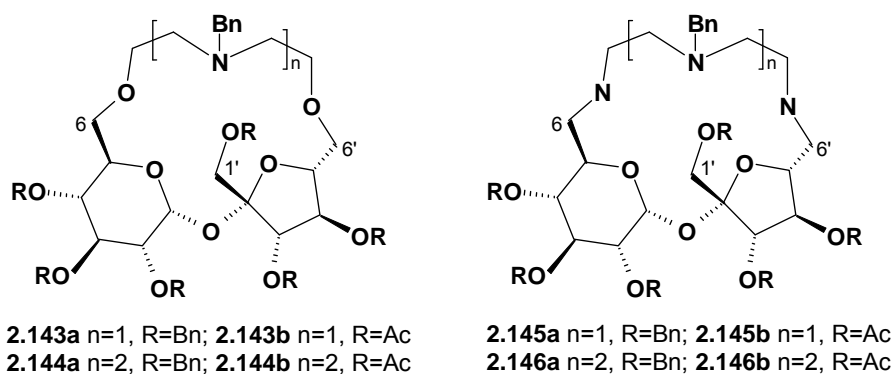
Umiarkowane, lecz zachęcające wyniki uzyskane przez Listkowskiego dla *tlenowych* pochodnych makrocyklicznych, spowodowały dalszy rozwój badań nad receptorami na bazie sacharozy. Wymagały one wzmocnienia własności kompleksujących otrzymywanych związków. Listkowski wprowadził więc kolejny heteroatom do łańcucha polieterowego, czyli azot (posiadający zdecydowanie większe zdolności kompleksujące od tlenu) i otrzymał związki **2.143a** i **2.143b** (Rys. 11, poniżej).³¹ Wprowadzenie tylko jednego atomu azotu do cząsteczki receptora spowodowało znaczny wzrost zdolności kompleksujących otrzymanego związku wobec kationu amoniowego (patrz Tabela 1, str. 59). Obok receptorów zawierających jako heteroatomy atomy tlenu i azotu, Listkowski zsyntezował również związek makrocykliczny **2.142**, zawierający w swej strukturze dwa atomy siarki (mostek siarkowy).¹²⁷ Związek ten wykazywał interesujące własności oksydacyjno-redukcyjne (Schemat 36).

¹²⁷ S. Jarosz, A. Listkowski, B. Lewandowski *Phosph. Sulf. Sil.*, **2009**, 184, 1285-1295.



Schemat 36

Kontynuacją badań zajął się następnie Lewandowski, który otrzymał związki **145a** i **145b** oraz **2.146a** i **2.146b** poprzez wprowadzanie kolejnych atomów azotu do struktury receptorów na bazie sacharozy (Rys. 11).¹²⁸



Rys. 11

Zsyntezowane przez niego związki makrocykliczne wykazały zdecydowanie większą zdolność kompleksowania nie tylko kationów metali, ale również zdolność enancjoróżnicowania chiralnych amin (Tabela 1).³²

Tabela 1. Stałe kompleksowania wybranych związków makrocyklicznych.

Receptor	$K [M^{-1}]$ dla kompleksu gospodarz : gość = 1 : 1			
	KSCN	NH ₄ SCN	S(-) α -fenyloetyloamina	R(+) α -fenyloetyloamina
2.140a	66	25	b.d.	b.d.
2.143a	234	125	b.d.	b.d.
2.144a	88	230 ± 18	945 ± 221	brak kompleksowania
2.145a	b.d.	560 ± 36	1244 ± 192	837 ± 104
2.146a	b.d.	129 ± 10	264 ± 36	brak kompleksowania

Znane dotychczas receptory zdolne do enancjoróżnicowania α -fenyloetyloaminy wykazywały wprawdzie zbliżone wartości stałych kompleksowania do receptorów na bazie

¹²⁸ S. Jarosz, B. Listkowski *Carbohydr. Res.*, **2008**, *343*, 965-969.

sacharozy, jednak makrocykle **2.144a** oraz **2.146a** wykazały selektywność kompleksowania tylko jednego enancjomeru (dla porównania - iloraz K_R/K_S dla najlepszego znanego receptora α -fenyloetyloaminy wynosił 2¹²⁹).

¹²⁹ Y. Turgut, H. Hosgoren *Tetrahedron: Asymm.*, **2003**, *14*, 3815-3818.

2.6. Podsumowanie części literaturowej

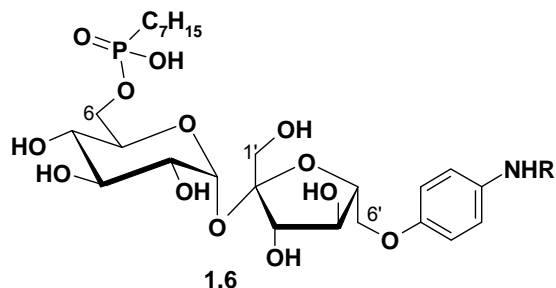
Jak wynika z powyższego krótkiego przeglądu wybranych zagadnień związanych z selektywną funkcjonalizacją pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, chemik syntetyk ma do dyspozycji dość szeroki wachlarz możliwości selektywnego otrzymywania właściwie dowolnie zaplanowanych pochodnych tego disacharydu. Przemiany te wydają się pozornie łatwe, jednak sacharoza - substrat wybrany do prowadzenia tych przemian - narzuca pewne ograniczenia związane z jej właściwościami fizycznymi i chemicznymi (np. niska rozpuszczalność w popularnych rozpuszczalnikach organicznych, obecność wrażliwego na hydrolizę w warunkach kwaśnych wiązania glikozydowego, duża liczba obecnych w cząsteczce *jednakowych* grup funkcyjnych tj. grup hydroksylowych oraz ich zbliżona względna reaktywność chemiczna). Prowadzone na przestrzeni lat badania nad ulepszeniem metod selektywnego funkcjonalizowania wybranych grup hydroksylowych tego cukru pozwoliły na zmniejszenie wpływu opisanych ograniczeń. Dzięki temu możliwe stało się chemiczne rozróżnienie pierwszo- i drugorzędowych grup hydroksylowych, a nawet różnicowanie w obrębie grup pierwszorzędowych. Jak wynika z zaprezentowanych w powyższym przeglądzie wybranych metod funkcjonalizacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych sacharozy, możliwe jest otrzymywanie wielu użytecznych pochodnych. Wśród nich można odnaleźć względnie proste związki chemiczne: np. chlorowcopochodne, etery czy estry jak również pochodne bardziej złożone takie jak receptory makrocycliczne. Badania nad syntezą pochodnych sacharozy wciąż się rozwijają. Świadczy o tym głównie wzrost liczby publikacji dotyczących tematyki sacharozowej w ostatnich latach. Rozwój chemii tego disacharydu jest związany głównie z potencjałem jaki niesie w sobie sacharoza, będąca związkiem nietoksycznym, optycznie czynnym, otrzymywanym ze źródeł odnawialnych, łatwo ulegającym biodegradacji, a przy tych wszystkich zaletach, również obecnym w świecie przyrody w postaci różnych pochodnych, pełniących funkcje regulatorów oraz innych związków niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmów żywych.

3. Badania własne

Związki makrocykliczne, na bazie szkieletu sacharozy, przedstawione w przeglądzie literaturowym, stanowią bardzo interesujące pochodne o własnościach kompleksujących nie tylko wobec prostych kationów metali oraz kationu amoniowego, ale również zdolne do enancjoselektywnego kompleksowania chiralnych amin.

Dotychczasowe badania nad tą grupą związków wykazały ich umiarkowane zdolności kompleksujące w przypadku receptorów typu **1.2** ($X = O$, patrz str. 17) otrzymanych poprzez połączenie końców C-6 i C-6' sacharozy za pomocą łącznika polieterowego. Dalsze badania prowadzone w zespole prof. Jarosza dotyczące syntezy tego typu receptorów wykazały jednak, że wprowadzenie funkcji azotowych do pierścienia makrocyklicznego (**1.2**, $X = N$) spowodowało wzrost zdolności kompleksujących tego typu związków, a ponadto otrzymane pochodne wykazywały enancjoselektywne zdolności kompleksujące wobec chiralnych amin (patrz Tabela 1, str. 59). Dlatego też naturalną ścieżką rozwoju tych badań wydawało się zbadanie możliwości otrzymania pochodnych sacharozy zawierających w swojej strukturze funkcje fosforowe. Badania te mogłyby pozwolić na otrzymanie analogicznych do receptorów „tlenowych” oraz „azotowych”, „fosforowych” pochodnych makrocyklicznych zawierających w swojej strukturze atomy fosforu. Skupiłam się więc na zbadaniu możliwości wprowadzenia fosforowej grupy lub grup funkcyjnych do cząsteczki sacharozy, w pozycjach C-6 i C-6'. Za cel swoich badań obrałam otrzymanie pochodnych fosfonowych i fosfinowych tego disacharydu, gdyż związki posiadające takie grupy funkcyjne (możliwość dalszej funkcjonalizacji)¹³⁰

wydawały się stanowić dogodne pochodne wyjściowe do syntezy „fosforowych” receptorów makrocyklicznych. Dodatkowo, otrzymanie fosforowych pochodnych sacharozy pozwoliłoby na syntezę analogów wspomnianego wcześniej (patrz str. 18) haptenu **1.6** (Rys. 12).³⁴

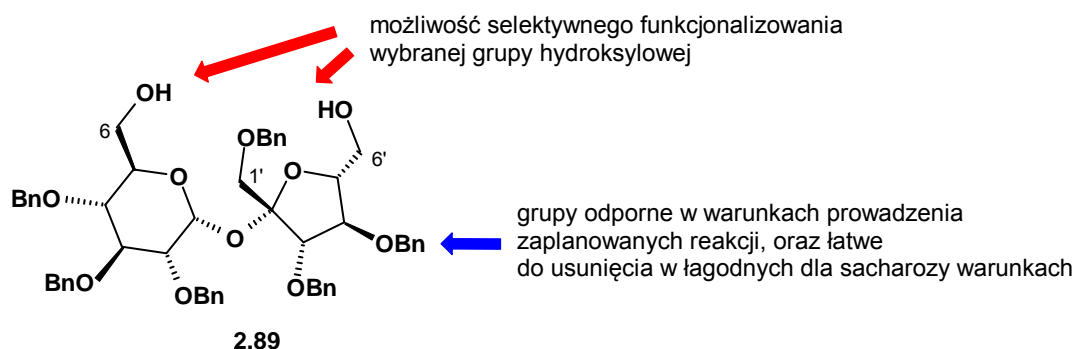


Rys. 12

¹³⁰ J. Drabowicz, P. Kiełbasiński, P. Łyżwa, M. Mikołajczyk, A. Zając *Science of Synthesis*, Ed.: F. Mathey, Thieme **2009**, 42, 679-778.

3.1. Wybór związków wyjściowych do syntez

Jako główny związek wyjściowy do zaplanowanych syntez, mających na celu wprowadzenie funkcji fosforowych do szkieletu sacharozy, została przeze mnie wybrana 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza **2.89** (Rys. 13). Pochodna ta posiada niezabezpieczone terminalne grupy hydroksylowe przy atomach węgla C-6 i C-6' (kluczowe dla dalszej syntezy). Funkcje te mogą być przekształcane w szereg innych grup funkcyjnych poprzez substytucję atomami chlorowców, selektywne blokowanie jednej z nich w postaci eterów silylowych itp. Pozostałe grupy hydroksylowe, które w postaci niezabezpieczonej mogłyby uniemożliwiać selektywne funkcjonalizowanie grup 6-OH i 6'-OH, zostały w związku **2.89** zablokowane w postaci eterów benzylowych.



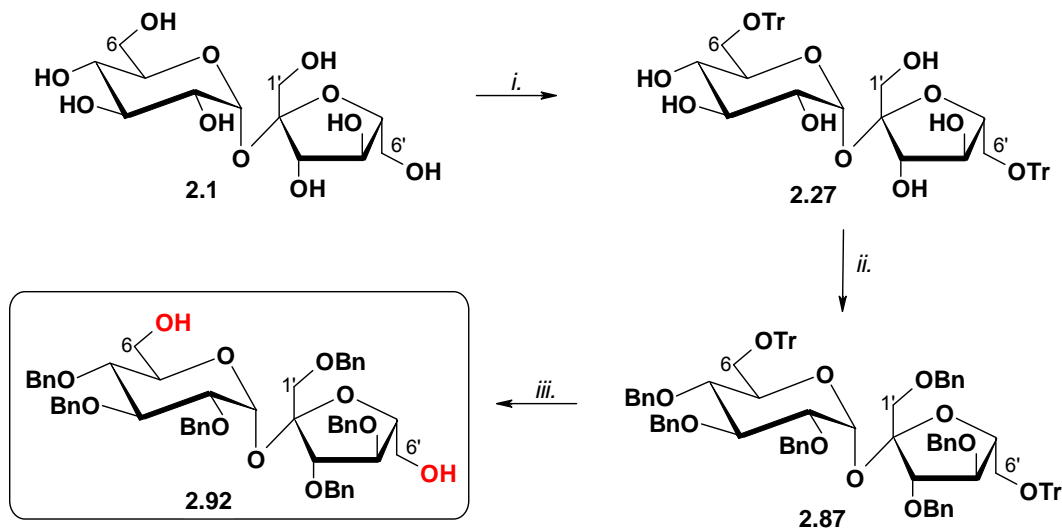
Rys. 13

Wybór właśnie takich grup zabezpieczających nie był przypadkowy i wynikał z wieloletnich badań prowadzonych w zespole prof. Jarosza nad funkcjonalizacją sacharozy (w tym otrzymywaniem pochodnych makrocyklicznych).⁷⁶ Zabezpieczenia benzytowe wykazują stabilność w warunkach zasadowych (podobnie jak wiązanie glikozydowe obecne w sacharozie), oraz są stabilne wobec zaplanowanych do przeprowadzenia w pozycjach C-6 i C-6' przekształceń chemicznych. Dużą zaletą tych bloków jest również łatwość ich usuwania (w warunkach nienaruszających wiązania glikozydowego) pozwalająca na uzyskanie otrzymanych pochodnych sacharozy z sześcioma wolnymi grupami hydroksylowymi. Dodatkowo, badania kompleksowania prostych kationów (Na^+ , K^+ , NH_4^+) przez analogi eterów koronowych na bazie sacharozy wykazały trzykrotnie wyższą stałą kompleksowania w przypadku pochodnych, które posiadały zabezpieczenia benzytowe w obrębie szkieletu sacharozowego względem pochodnych z blokami octanowymi.¹³¹

¹³¹ A. Listkowski *Praca Doktorska*, IChO PAN 2004.

3.1.1. Synteza 1,1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy

Synteza związku **2.92** jest znana.²⁹ W wyniku selektywnego trytylowania sacharozy otrzymuje się 6,6'-*O*-ditrytylosacharozę **2.27** (Schemat 37).

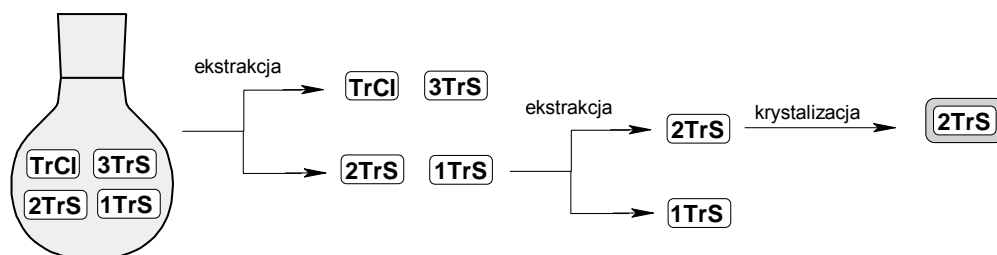


i. TrCl (2.3 równ.), Py, DMAP (kat.), r.t. (51% lub 44%); *ii.* BnBr, NaH, imidazol, DMF, r.t. (93%);
iii. AcOH, woda, toluen, temp. wrzenia (49%).

Schemat 37

Optymalizacja tej reakcji pozwoliła na otrzymywanie związku **2.27** z dobrą wydajnością i regioselektywnością, jednak nie udało się zupełnie wyeliminować powstawania produktów ubocznych tj. pochodnych mono- i tripodstawionych oraz niewielkiej ilości innego dipodstawionego izomeru sacharozy. Dlatego już po pierwszym etapie syntezy związku **2.92** należało oddzielić 6,6'-*O*-trytylosacharozę **2.27** od pozostałych izomerycznych związków. Stosowana dotychczas metoda oczyszczania produktu zakładała wykorzystanie chromatografii kolumnowej. Niestety metoda ta jest bardzo kosztowna z uwagi na używany żel krzemionkowy. Ponadto tego typu metody oczyszczania produktów reakcji nie są preferowane w przypadku ewentualnych aplikacji przemysłowych. W związku z powyższym, postanowiłam opracować nową metodę wydzielania związku **2.27**. W tym celu wykorzystywałam ekstrakcję oraz krystalizację. W mieszaninie poreakcyjnej (otrzymanej w wyniku reakcji sacharozy z chlorkiem trytylu, porównaj Schemat 10, str. 30), obok pożądanej ditrytylo pochodnej sacharozy **2.27** (**2TrS**) obecna była również w niewielkiej ilości izomeryczna ditrytylowana pochodna (z zabezpieczonymi grupami 6-OH i 1'-OH lub 1'-OH i 6-OH), mieszanina związków monopodstawionych (**1TrS**), a także pochodna posiadająca zabezpieczone wszystkie trzy pierwszorzędowe grupy hydroksylowe (**3TrS**), nieprzereagowany chlorek trytylu (**TrCl**) oraz produkty uboczne powstające z niego w warunkach reakcji, np. alkohol trytylowy.

W pierwszym etapie wydzielenia związku **2.27** z tej złożonej mieszaniny produktów reakcji były dwie serie ekstrakcji z wykorzystaniem układu trójskładnikowego: woda, toluen, metanol (Schemat 38). Odpowiednio dobrane przeze mnie proporcje tego dwufazowego układu (patrz część eksperymentalna) pozwoliły mi w pierwszej serii ekstrakcji usunąć z mieszaniny poreakcyjnej składniki mniej polarne (tj. chlorek trytylu oraz 1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozę).



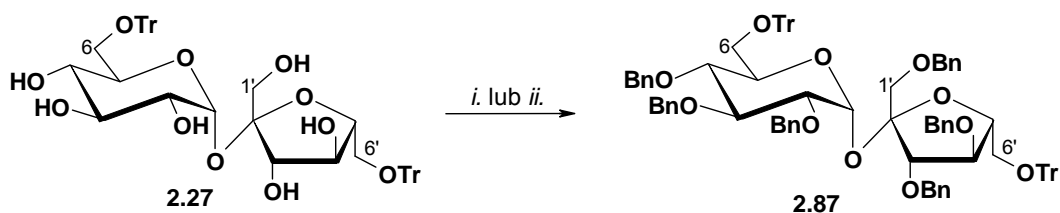
Schemat 38

W drugiej serii ekstrakcji oddzieliłam izomery monotrytylowane od produktu głównego. Niestety, zbyt mała różnica polarności 6,6-di-*O*-trytylosacharozы oraz innej dipodstawionej pochodnej (powstającej w niewielkiej ilości) uniemożliwiła mi ich rozdzielenie na drodze ekstrakcji. Dlatego w drugim etapie wydzielenia związku **2.27** zastosowałam krystalizację takiego wstępnie oczyszczonego (dwie serie ekstrakcji) produktu z otrzymując czystą 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę **2.27** z wydajnością 44%. Wydajność ta była tylko nieznacznie niższa od wydajności produktu oczyszczanego metodą chromatograficzną (51%, patrz część eksperymentalna). Należy jednak zwrócić uwagę na znacznie obniżenie kosztów otrzymywania pochodnej **2.27** w przypadku metody ekstrakcyjnej.

Kolejnym etapem syntezy prowadzącej do otrzymania związku **2.92** była reakcja benzylowania pozostałych sześciu grup hydroksyloowych pochodnej **2.27** (Schemat 37, *ii.*), którą przeprowadziłam w standardowych warunkach.⁷⁶ 6,6'-Di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę otrzymałam z bardzo dobrą wydajnością (93%), jednak podejmując próbę obniżenia kosztów tej reakcji, przeprowadziłam ją również w warunkach dwufazowych^{132,133} z zastosowaniem znacznie tańszego chlorku benzylu (Schemat 39, *i.* oraz *ii.*). W obu przypadkach reakcje te wymagały zastosowania podwyższonej temperatury i niestety w żadnym wariantcie nie udało mi się uzyskać wydajności porównywalnej z bardzo dobrą wydajnością uzyskiwaną w procedurze standardowej (homofazowa reakcja z BnBr).

¹³² M. Mąkosza, M. Fedoryński. *Adv. Catal.*, **1987**, 35, 375-422.

¹³³ M. Mąkosza *Pure Appl. Chem.*, **2000**, 72, 1399-1403.



i. BnCl, KOH, TBAB, DMF, 50°C (24%); *ii.* BnCl, NaOH_{stęż.}, TBAB, DMF, 50°C (39%).

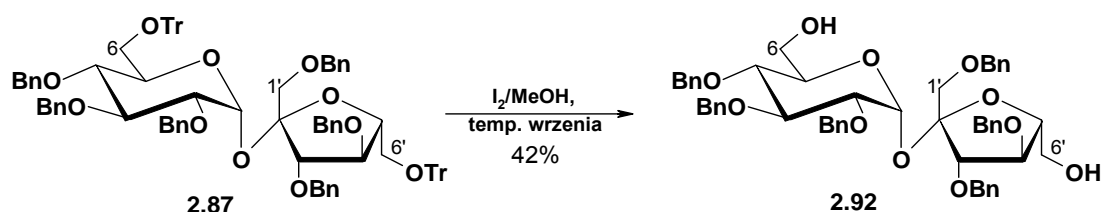
Schemat 39

Dysponując pochodną **2.87** przeprowadziłam następnie reakcję hydrolizy eterów trytylowych w związku **2.87** wykorzystując znaną procedurę⁷⁶ (Schemat 37, *iii.*). Niestety metoda ta wykazywała niezadowalającą powtarzalność, a częstym problemem podczas przeprowadzania tej reakcji była hydroliza wiązania glikozydowego w sacharozie. Dlatego postanowiłam opracować inną metodę pozwalającą na zdejmowanie zabezpieczeń trytylowych, w której wiązanie glikozydowe pozostawałoby nienaruszone, oraz która wykazywałaby jednocześnie dobra powtarzalność. W tym celu przeprowadziłam reakcje z kwasem *p*-toluenosulfonowym¹³⁴ w metanolu z dodatkiem chlorku metylenu (2:1), w temperaturze pokojowej. Do reakcji używałam od 1,0 do 0,1 równ. *p*-TsOH · H₂O na 1,0 równ. ditrytylosacharozy **2.87**. Niestety, na płytkach TLC obserwowałam zanik substratu i pojawianie się tylko produktów hydrolizy wiązania glikozydowego (nie obserwowałam pojawiania się produktu hydrolizy zabezpieczeń trytylowych). Zmniejszenie ilości użytego kwasu *p*-toluenosulfonowego powodowało jedynie znaczące spowolnienie reakcji – substrat pozostawał niezmienny. Kolejnym przetestowanym przeze mnie odczynnikiem stosowanym do hydrolizy zabezpieczeń trytylowych był heksahydrat chlorku żelaza (III).¹³⁵ Reakcje z jego udziałem prowadziłam w chlorku metylenu w różnych temperaturach (od -70°C do r.t.), używając od 2,0 do 0,1 równ. FeCl₃ · 6 H₂O na 1,0 równ. ditrytylosacharozy. Również w tym przypadku głównymi produktami reakcji były produkty hydrolizy wiązania glikozydowego pochodnej **2.87**. W temperaturze pokojowej nie obserwowałam powstawania produktu hydrolizy bloków trytylowych. Najlepszy wynik reakcji z FeCl₃ · 6 H₂O uzyskałam w temperaturze 0°C, gdyż obok produktów hydrolizy wiązania glikozydowego obserwowałam (TLC) pojawianie się również niewielkiej ilości produktu hydrolizy eterów trytylowych, która wzrastała wraz ze zmniejszaniem ilości FeCl₃ · 6 H₂O i była największa dla 0,1 równ. Dalsze obniżanie temperatury powodowało jedynie znaczące spowolnienie reakcji (substrat pozostawał niezmienny). Niestety wobec powstawania głównie produktów hydrolizy wiązania

¹³⁴ A. Ichihara, M. Ubukata, S. Sakamura *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 3473-3476.

¹³⁵ X. Ding, W. Wang, F. Kong *Carbohydr. Res.*, **1997**, 303, 445-448.

glikozydowego przy śladowym udziale pożądanego produktu reakcji porzuciłam dalszą optymalizację powyższych metod. Hydrolizę zabezpieczeń trytylowych udało mi się przeprowadzić z powodzeniem dopiero przy pomocy kwasu mrówkowego generowanego *in situ* jodem z metanolu (Schemat 40). Kwas mrówkowy generowany *in situ* był wcześniej wykorzystany przez Szarka i współpracowników do hydrolizy zabezpieczeń acetalowych i ditioacetalowych w pochodnych cukrowych.⁶⁸ Natomiast Roland i Wahlstrom usuwali w ten sposób zabezpieczenia trytylowe z pierwszorzędowych grup hydroksylowych pochodnych heksoz.¹³⁶

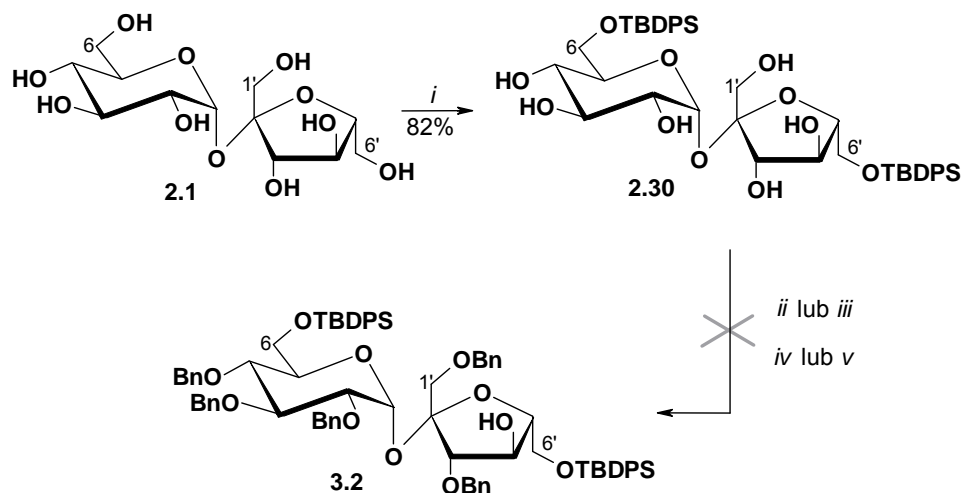


Schemat 40

Reakcja powyższa wymagała starannego monitorowania przebiegu przy pomocy TLC, celem jej natychmiastowego zakończenia po zaobserwowaniu zaniku substratu, ponieważ powstający produkt **2.92**, przetrzymywany zbyt długo w warunkach reakcji, ulegał dalszym przemianom tj. hydrolizie wiązania glikozydowego. Wydajność otrzymywania związku **2.92** była porównywalna z wydajnością prowadzenia detrytylowania w warunkach standardowych (AcOH, toluen, woda), jednak zdecydowaną przewagą opracowanej przeze mnie metody była jej powtarzalność.

Ponieważ całkowita wydajność otrzymywania związku wyjściowego **2.92** z sacharozy przedstawioną powyżej metodą opartą na trytylowaniu, benzyłowaniu i detrytylowaniu sacharozy nie była zbyt wysoka (17%), postanowiłam przetestować możliwość otrzymywania tego związku wykorzystując do zabezpieczenia pierwszorzędowych grup 6-OH i 6'-OH blok *t*-butylodifenylsilylowy. Odczynnik silylujący jest droższy od chlorku trytylu, jednak bardziej selektywny, zaś bloki silylowe mogą być usuwane w warunkach łagodniejszych niż bloki trytylowe (Schemat 41). Związek **2.30** otrzymywałam z wydajnością niemal dwukrotnie wyższą tj. 82% (Schemat 41, *i*), od wydajności otrzymywania analogicznej pochodnej (**2.27**) posiadającej w pozycjach 6-OH i 6'-OH zabezpieczenia trytylowe (patrz Schemat 37, str. 65). Dodatkowo, prowadzenie reakcji otrzymywania pochodnej **2.30** w temperaturze pokojowej nie powodowało obniżenia jej wydajności w porównaniu z literaturową (78%, 70°C).⁷⁸

¹³⁶ J.L. Wahlstrom, R.C. Ronald *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6021–6022.



i. TBDPSCI (2.2 równ.), DMAP kat., Py, r.t. (82%); *ii.* BnBr, NaH, imidazol, DMF, r.t.; *iii.* BnBr, KOH, TBAB, DMF, r.t.; *iv.* BnBr, K₂CO₃, DMF, r.t.; *v.* BnCl, K₂CO₃, DMF, r.t.

Schemat 41

Następnie przeprowadziłam reakcję benzylowania pozostałych wolnych grup hydroksylowych, zdając sobie sprawę z pewnej labilności zabezpieczeń siliowych w warunkach zasadowych.^{137,138} Reakcje benzylowania związku **2.30** przeprowadziłam w małej skali (Schemat 41, *ii.*), monitorując przebieg reakcji przy pomocy TLC. Nie zaobserwowałam jednak powstawania produktu **3.2** (otrzymywanego w alternatywnej syntezie patrz Schemat 52, str. 82), natomiast stwierdziłam zanik substratu i powstawanie skomplikowanej mieszaniny poreakcyjnej. Najprawdopodobniej zastosowanie wodoru sodu powodowało niepożądane usuwanie zabezpieczeń siliowych (dość wrażliwych na działanie silnych zasad) z grup 6-OH i 6'-OH'. Taka hydroliza wiązania O-TBDPS w obecności wodoru sodu była obserwowana wcześniej przez Macha.¹¹⁶ Postanowiłam więc użyć do reakcji nieco słabszej zasady (KOH) i opracowałam warunki reakcji (Schemat 41, *iii.*), w których obserwowałam (TLC) powstawanie związku **3.2**, jednak próby przeprowadzenia tej reakcji w większej niż 10 mg skali zakończyły się niepowodzeniem (otrzymywałam skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną). Wówczas do reakcji użyłam węglan potasu i bromek lub chlorek benzylu (Schemat 41, warunki *iv.* lub *v.*). W reakcjach tych obserwowałam powstawania produkt nieco bardziej polarnego od związku **3.2** (TLC), jednak w jego widmie ¹H-NMR stwierdziłam brak sygnałów charakterystycznych dla pochodnych sacharozy.

¹³⁷ J.S. Davies, L.C. L. Higginbotham, E.J. Tremeer, Ch. Brown, R.C. Treadgold *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3043-3048.

¹³⁸ N. Shimizu, N. Takesue, S. Yasuhara, T. Inazu *Chem. Lett.*, **1993**, 22, 1807-1810.

W związku z powyższym 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** otrzymywałam nadal ulepszoną przeze mnie metodą wykorzystującą zabezpieczenia trytylowe (stabilne w warunkach zasadowych). Dysponując metodologią otrzymywania tego związku przystąpiłam do kolejnych etapów syntezy mającej na celu wprowadzenie na końcach C-6 i C-6' sacharozy funkcji fosforowych.

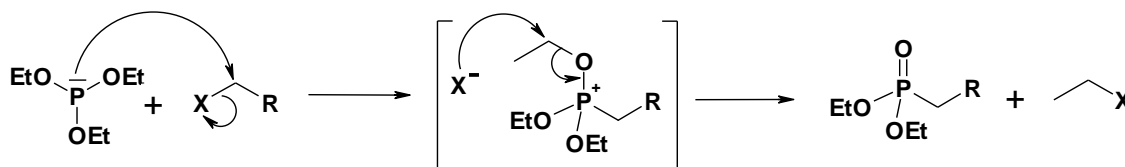
3.2. Synteza fosfonianów sacharozy

Badania swoje rozpoczęłam od opracowania reakcji pozwalających na wprowadzenie funkcji fosforowych w pozycjach C-6 i C-6' sacharozy, ze względu na wiele możliwości przekształcania tych grup funkcyjnych w inne np. redukcji do fosfin, hydrolizy do kwasu itd.

3.2.1. Synteza fosfonianu glukozy - badania modelowe

Ze względu na trudności syntetyczne towarzyszące pracy z sacharozą (patrz rozdział 2.1) postanowiłam przeprowadzić wstępne badania na pochodnej glukozydu metylowego (**3.3**), w której drugorzędowe grupy hydroksylowe (2-OH, 3-OH, 4-OH) zostały zabezpieczone za pomocą bloków benzylowych, zaś pierwszorzędową grupą hydroksylową (6-OH) pozostała niezabezpieczona. Jest ona dobrym związkiem modelowym symulującym jednostkę glukozową sacharozy i można ją otrzymać w łatwy sposób stosując standardowe procedury.¹³⁹

Jedną z najczęściej stosowanych metod wprowadzania funkcji fosforowych jest reakcja Arbuzowa (Schemat 42). Ponieważ w reakcji tej wykorzystuje się halogenki alkilowe,^{140,141} postanowiłam sprawdzić, która chlorowcopochodna (X = Cl, Br czy I) glukozy pozwoli mi na otrzymanie fosfonianu z dobrą wydajnością.



Schemat 42

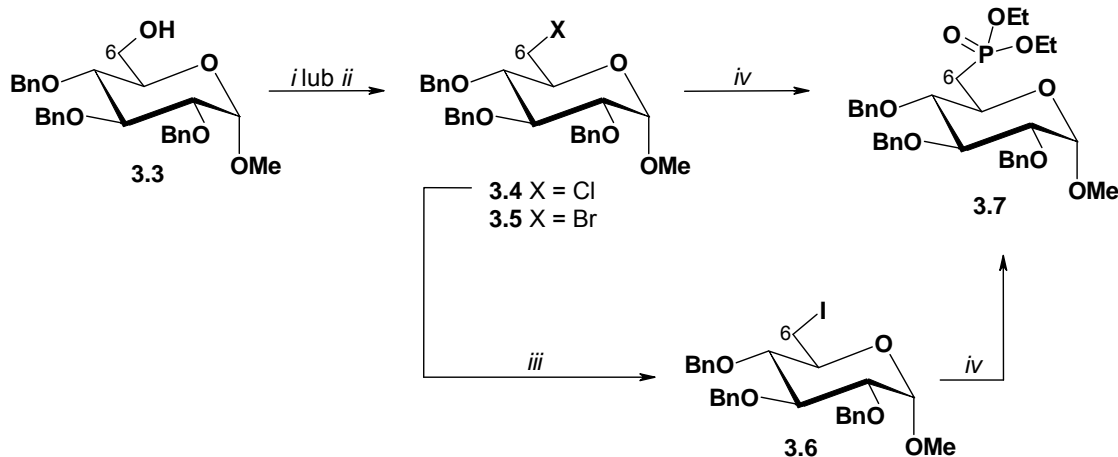
Zsyntezowałam związki modelowe posiadające różne atomy chlorowców w pozycji C-6. Związek **3.4** i **3.5** otrzymałam wykorzystując reakcję Appela, zaś związek **3.6** otrzymałam

¹³⁹ B. Bernet, A. Vasella *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 63, 1990-2016.

¹⁴⁰ A.K. Bhattacharya, G. Thyagarajan *Chem. Rev.*, **1981**, 8, 415-430.

¹⁴¹ T. Laue, A. Plagens *Named organic reactions*, John Wiley & Sons New York **1998**, str. 12.

w wyniku standardowej reakcji substytucji chlorowca atomem jodu, ze związku **3.7**. Otrzymane chlorowcopochodne poddałam w kolejnym etapie reakcji Arbuzova¹⁴² (Schemat 43). Uzyskane dla tych eksperymentów wyniki wykazały, że najkrótszy czas reakcji i najwyższą wydajność otrzymywania związku **3.7** uzyskałam z bromopochodnej **3.5** (48 h, 90%), w przypadku jodopochodnej **3.8** czas reakcji był dłuższy (72 h), a wydajność zdecydowanie niższa (26% po dwóch etapach z chloropochodnej **3.4**). Natomiast, w przypadku związku **3.4** w ogóle nie obserwowałam postępu reakcji (substrat pozostawał niezmieniony – analiza TLC).



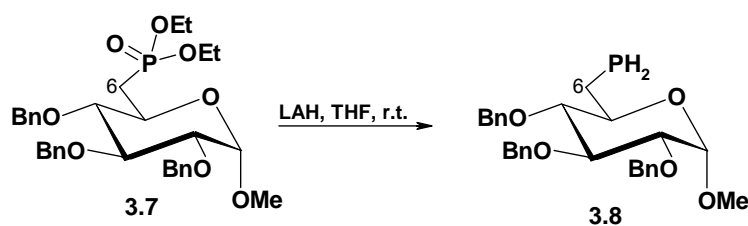
i. CCl₄, Ph₃P, toluen, temp. wrzenia (68%); *ii.* CBr₄, Ph₃P, r.t. (80%); *iii.* KI, DMF, temp. wrzenia; *iv.* (EtO)₃P, temp. wrzenia (95% z **3.5**).

Schemat 43

Na podstawie otrzymanych wyników reakcji modelowych zaplanowałam syntezę fosfonianu sacharozy z jej dibromopochodnej (posiadającej atomy bromu w kluczowych pozycjach C-6 i C-6').

Przeprowadziłam również próbę redukcji modelowego fosfonianu **3.7** (Schemat 44), ponieważ otrzymane w analogiczny sposób pierwszorzędowe fosfiny na końcach C-6 i C-6' sacharozy mogłyby stanowić dobry związek wyjściowy do otrzymania receptorów makrocyclicznych. Dodatkowo, możliwość podstawienia aż dwóch atomów wodoru w pierwszorzędowych fosfinach w pozycjach C-6 i C-6' sacharozy mogłoby w przyszłości pozwolić na zsyntezowanie kryptandu zawierającego w swojej strukturze szkielet tego disacharydu.

¹⁴² C. Pesti, E. Rinaldi, C. Carvellati, F. Dallochio, R. Hardre, L. Salmon, S. Hanau *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 1207-1214 (tylko ze związku **3.7**).



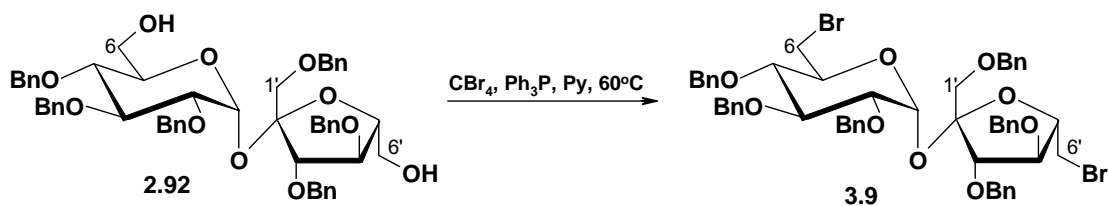
Schemat 44

Dostosowałam więc standardowe warunki redukcji fosfonianów do fosfin,¹⁴³ podnosząc temperaturę z -78°C do temperatury pokojowej, zaś powstawanie produktu monitorowałam przy pomocy TLC oraz spektrometrii masowej. Na płycie TLC obserwowałam zanik substratu, zaś jon molekularny w widmie masowym wydzielonego surowego produktu $M^+ = 503$ odpowiadał masie związku **3.8** ($M + \text{Na}^+ = 480 + 23$). Niestety, próby jego oczyszczenia poprzez chromatografię nie powiodły się. Najprawdopodobniej związek **3.8** - pierwszorzędowa fosfina alifatyczna - bardzo szybko ulegał reakcji utleniania. Ta niestabilność fosfiny **3.8** otrzymanej z fosfonianu prognozowała znaczne utrudnienia w wykorzystaniu analogicznych pochodnych sacharozy, jako prekursorów związków makrocyklicznych. Jednak już sama możliwość wprowadzenia funkcji fosfonowych (bez dalszej ich redukcji do fosfin pierwszorzędowych) pozwoliłoby na otrzymanie bardzo interesujących pochodnych o potencjalnej aktywności biologicznej tj. analogów haptenu **1.6**. Dla otrzymania pochodnych makrocyklicznych sacharozy, zawierających w swojej strukturze atomy fosforu, należało natomiast, zaproponować wprowadzenie w pozycjach C-6 i C-6' innych niż fosfonowe (redukowane do pierwszorzędowych fosfin) funkcji fosforowych.

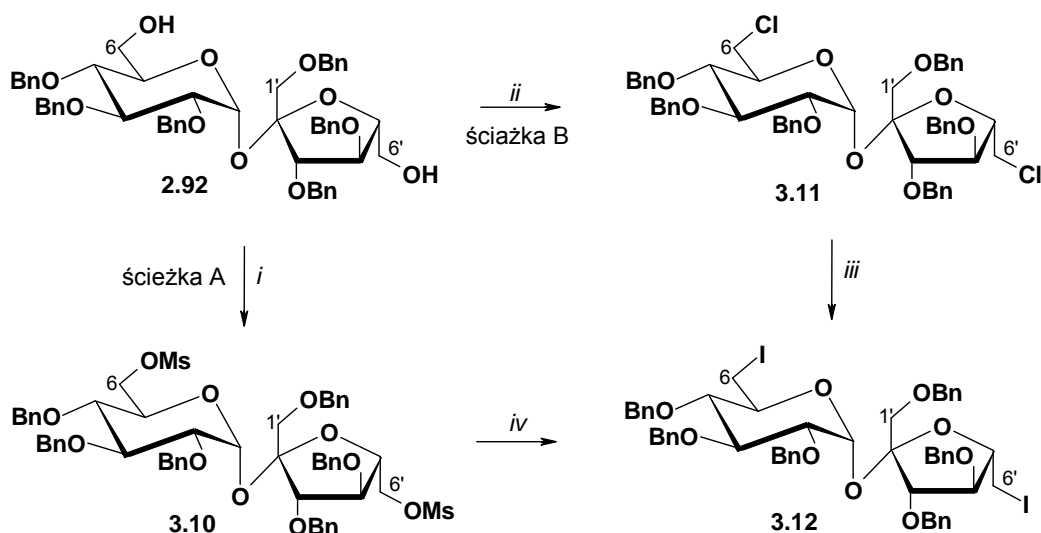
3.2.2. Synteza difosfonianu sacharozy

Po przeprowadzeniu wstępnych badań na pochodnych glukozy przystąpiłam do realizacji analogicznych przekształceń sacharozy. Pochodną **2.92** poddałam więc reakcji Appela z tetrabromometanem, otrzymując 6,6'-dibromo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosachrozę (Schemat 45), której powstawanie potwierdziłam przy pomocy widm NMR.

¹⁴³ C.J. Smith, V.S. Reddy, K.V. Katti *Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 1365–1370.



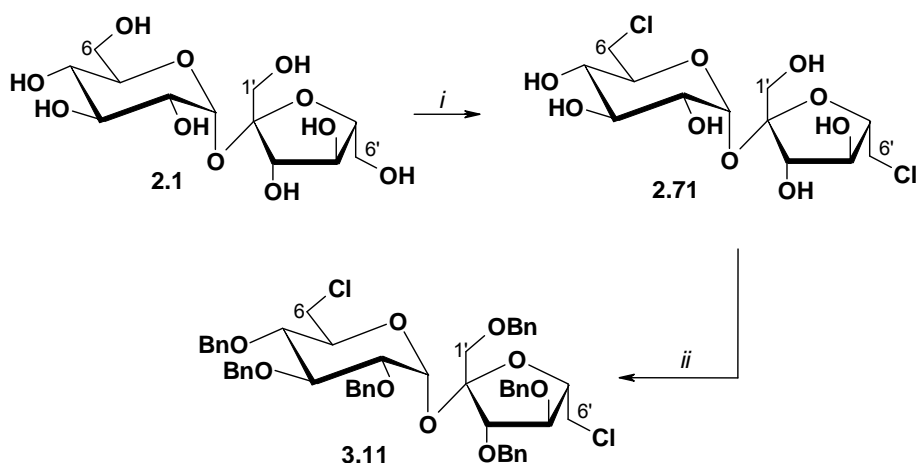
W $^1\text{H-NMR}$ obserwowałam dwa sygnały pochodzące od atomów węgla C-6 i C-6' przy wartościach przesunięcia chemicznego δ : 34,3 i 33,1 ppm leżących w zakresie odpowiadającym przesunięciom chemicznym $-\text{CH}_2-\text{Br}$ typowych związków organicznych. Pochodną **3.9** planowałam następnie przekształcić w difosfonian, stosując procedury opracowane na związku modelowym **3.5**. Niestety okazała się ona wyjątkowo niestabilna i ulegała degradacji w ciągu kilku godzin, najprawdopodobniej w wyniku eliminacji bromowodoru, który z kolei powodował hydrolizę wiązania glikozydowego sacharozy i dalszą degradację związku. Dlatego związek **3.9** okazał się mało użyteczny pod kątem zaplanowanej syntezy. Glukozowa pochodna modelowa **3.4** zawierająca atom chloru w pozycji C-6 w ogóle nie ulegała reakcji Arbuzowa (patrz Schemat 43), należało się więc spodziewać, że również dichloropochodna sacharozy nie będzie ulegała tej reakcji. Dlatego reakcję Arbuzowa zdecydowałam się przeprowadzić na 6,6'-didezoksy-6,6'-dijodo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosachrozie **3.12**, którą otrzymywałam wykorzystując dwie różne metody syntetyczne. W pierwszej z nich (Schemat 46, ścieżka A) pochodną **2.92** poddawałam reakcji mesylowania, zaś w kolejnym etapie grupy mesylowe w związku **3.10** reakcji substytucji atomami jodu. W drugiej (Schemat 46, ścieżka B), pochodną **2.92** poddawałam reakcji Appela otrzymując związek **3.11**, w którym atomy chloru poddawałam substytucji atomami jodu.



i. MsCl, Et₃N, DMAP kat., DCM, r.t.(85%); *ii.* CCl₄, Py, 60°C (42%); *iii.* KI, DMF, 120°C, 72h, 66%;
iv. KI, DMF, 90°C, 36h, 96%.

Schemat 46

Otrzymanie związku **3.12** potwierdziłam na podstawie widma ¹³C-NMR, w którym obserwowałam dwa sygnały pochodzące od atomów węgla C-6 i C-6' przy wartościach przesunięcia chemicznego δ: 6,3 i 9,5 ppm leżących w zakresie odpowiadającym przesunięciom chemicznym –CH₂-I typowych związków organicznych. Dichloropochodną **3.11** otrzymywałam w reakcji Appela ze związku **2.92** z umiarkowaną wydajnością 42% (obserwowałam zanik substratu, jednak oprócz produktu pojawiała się również mieszanina wielu bardziej polarnych od pożądanego produktu związków), lub metodą znacznie dogodniejszą i wydajniejszą tj. dwuetapowo z sacharozy (Schemat 47).



i. CCl₄, Ph₃P, Py, 60°C (72%); *ii.* BnBr, KOH, TBAB, DMF, r.t. (54%).

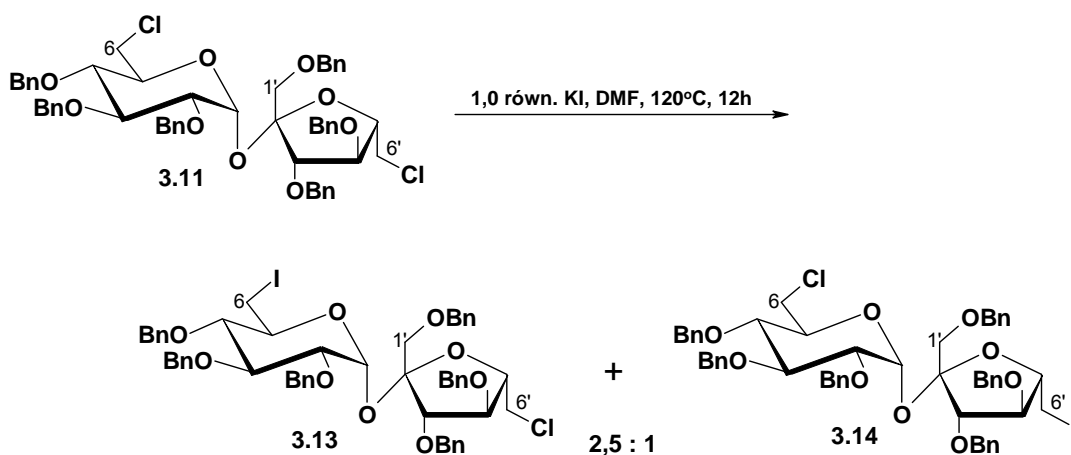
Schemat 47

W pierwszym etapie przeprowadzałam selektywną substytucję pierwszorzędowych grup hydroksylowych atomami chloru w pozycjach 6-OH i 6'-OH (również z wykorzystaniem

reakcji Appela) otrzymując z dobrą wydajnością (72%) związek **2.71**,^{105,144} który w kolejnym etapie poddawałam reakcji benzylowania¹³¹ w warunkach dwufazowych, otrzymując 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksysacharozę **3.11** z wydajnością 54%.

Synteza diiodopochodnej **3.12** z mesylanu **3.10** (Schemat 46, *iii.*) przebiegała z dobrą wydajnością (96%). Należy tutaj zauważyć, że mesylan ten otrzymywałam w czterech etapach z sacharozy, podczas gdy dichloropochodną **3.11** można otrzymać z sacharozy w dwóch etapach (Schemat 47), jednak wydajność otrzymywania związku **3.12** z **3.11** (66%) jest niższa. Sumaryczne wydajności otrzymywania związku **3.12** z sacharozy ścieżką A lub B są jednak zbliżone.

Dodatkowo podczas otrzymywania diiodopochodnej **3.12** ze związku **3.11** (Schemat 46, ścieżka B) zaobserwowałam, że atom chloru w reszcie glukozowej (przy atomie C-6) ulega reakcji substytucji jodem szybciej od atomu chloru w reszcie fruktozowej (C-6'). Przeprowadzenie tej samej reakcji z 1 równoważnikiem jodku potasu prowadziło do otrzymania mieszaniny monopodstawionych pochodnych (Schemat 48).

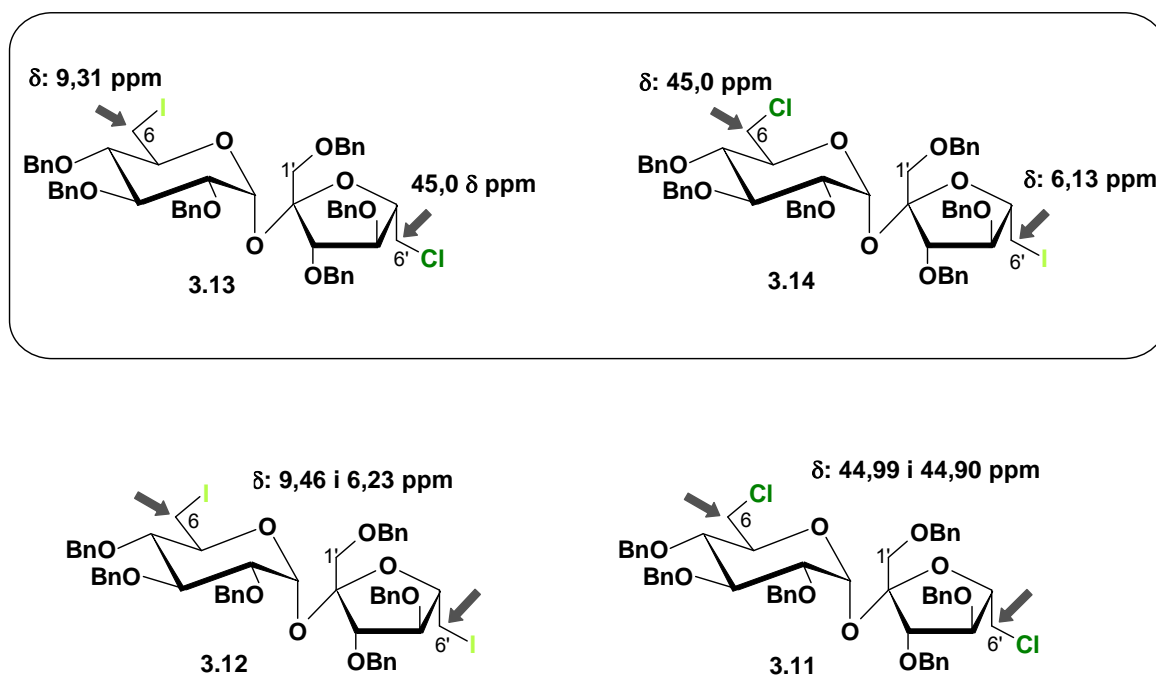


Schemat 48

Niestety oba regioizomery posiadały polarność tak bardzo zbliżoną do siebie, że ich rozdzielenie okazało się niemożliwe, nawet z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). W widmie masowym obserwowałam jon molekularny $M^+ = 1033$, który odpowiadał masie związku [M ($C_{54}H_{56}ClIO_9$) + $Na^+ = 1010 + 23$]. Na podstawie widm korelacyjnych NMR (1H - 1H oraz 1H - ^{13}C) otrzymanych dla mieszaniny produktów **3.13** i **3.14**, a także na podstawie widm czystej dichloro- (**3.13**) i diiodopochodnej **3.14** (otrzymanej w reakcji z nadmiarem KI), mogłam przypisać charakterystyczne sygnały pochodzące od poszczególnych związków oraz określić wzajemną proporcję izomerów w mieszaninie. W widmie ^{13}C NMR (Rys. 14) odnalazłam

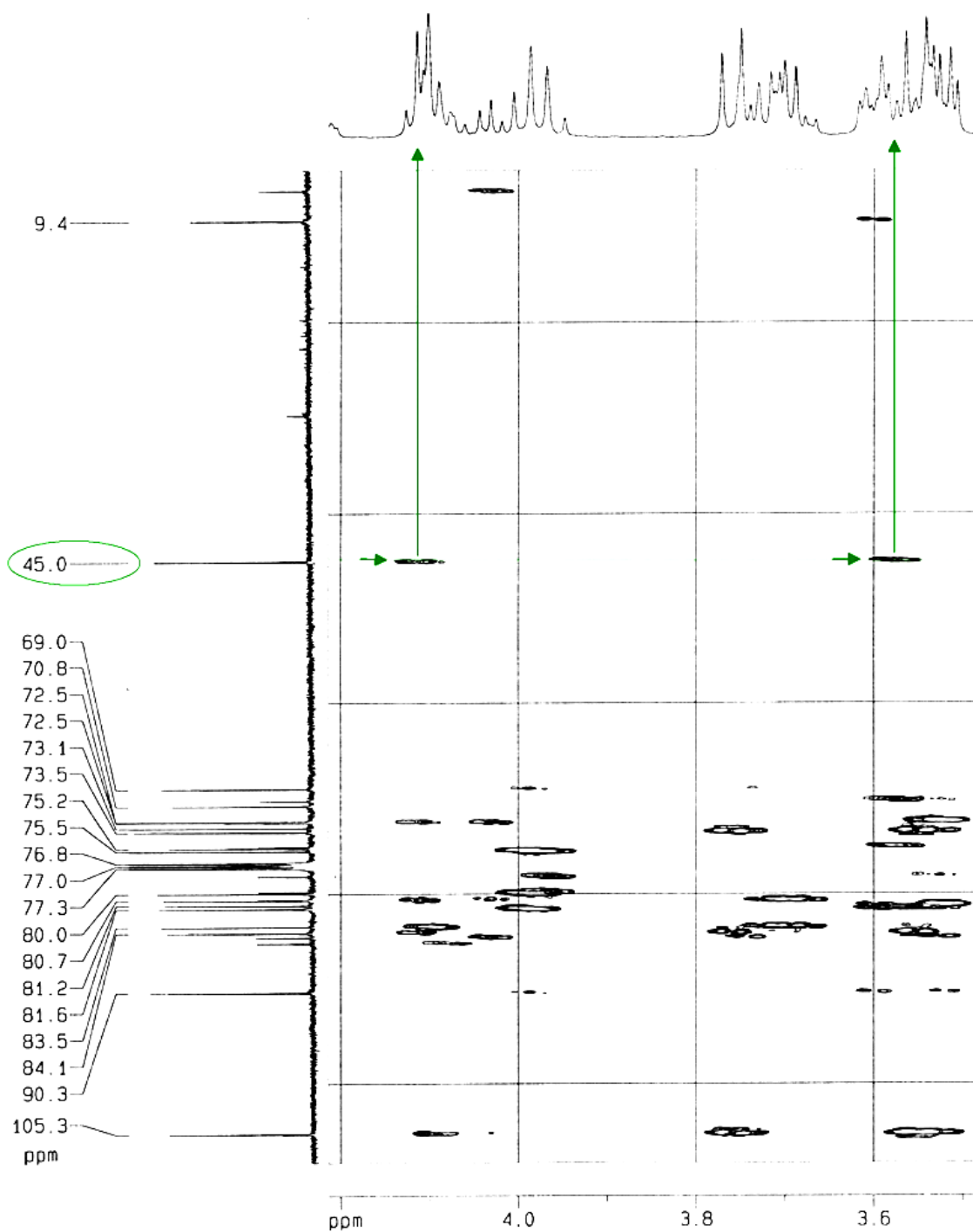
¹⁴⁴ R.L. Whistler, A.K.M. Anisuzzaman: *Methods Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227-231.

trzy sygnały w zakresie przesunięć chemicznych odpowiadających typowym chlorowcowym pochodnym alkilowym. Sygnały δ : 6,13 oraz 9,31 ppm przypisałam atomom węgla C-6 i C-6' połączonych z atomami jodu ($-\text{CH}_2\text{-I}$). Sygnał δ : 9,31 ppm pochodził od $-\text{CH}_2\text{-I}$ produktu głównego, zaś sygnał przy δ : 6,13 ppm od $-\text{CH}_2\text{-I}$ produktu ubocznego. Zbliżone wartości przesunięć chemicznych dla atomów węgla $-\text{CH}_2\text{-I}$ (δ : 9,46 i 6,23 ppm) obserwowałam również w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ diiodopochodnej **3.12** (patrz Rys.14).



Rys. 14

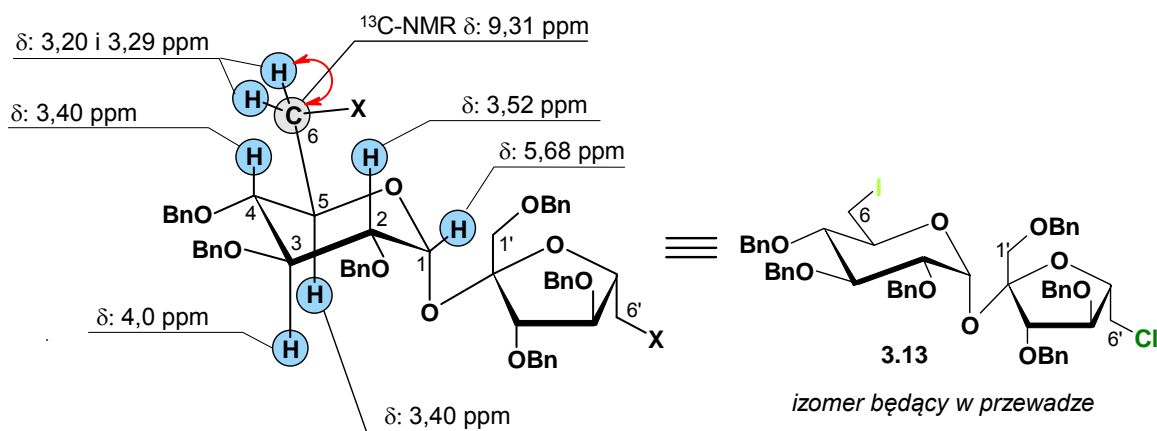
Pojedynczy sygnał przy δ : 45 ppm w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ przypisałam natomiast do atomów C-6 i C-6' ($-\text{CH}_2\text{-Cl}$) w produktach mieszaniny, ponieważ korelował on z dwoma multipletami w widmie $^1\text{H-NMR}$ w zakresach wartości przesunięć chemicznych δ : 3,54 – 3,61 oraz 4,07-4,14 ppm. Świadczy to o nakładaniu się sygnałów $-\text{CH}_2\text{-Cl}$ w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ pochodzących zarówno od związku **3.13** jak i **3.14** (Rys.15). Analogiczne wartości przesunięć chemicznych tj. δ : ~45 ppm obserwowałam dla atomów C-6 i C-6' dichloropochodnej **3.11**.



Rys.15

Dodatkowo, w widmie $^1\text{H-NMR}$, w zakresie charakterystycznym dla atomu H-1 pochodnych sacharozy, odnalazłam dwa sygnały przy δ : 5,68 ppm (d, 1H, $J = 3,6$ Hz) oraz δ : 5,64 ppm (d, 1H, $J = 3,5$ Hz), pochodzące do atomów H-1 obu izomerów. Na podstawie integracji tych sygnałów wyznaczyłam proporcję izomerów w mieszaninie wynoszącą 2,5 : 1. Po jednoznacznym stwierdzeniu, że skład mieszaniny stanowią związki **3.13** i **3.14** podjęłam próbę określenia struktury izomeru będącego w przewodzie. Na podstawie

dwuwymiarowych widm korelacyjnych stwierdziłam (Rys. 16), że dublet H-1 (δ : 5,68 ppm) korelował z multipletem H-2 (δ : 3,52 ppm), ten z kolei korelował z multipletem H-3 (δ : 4,0 ppm).

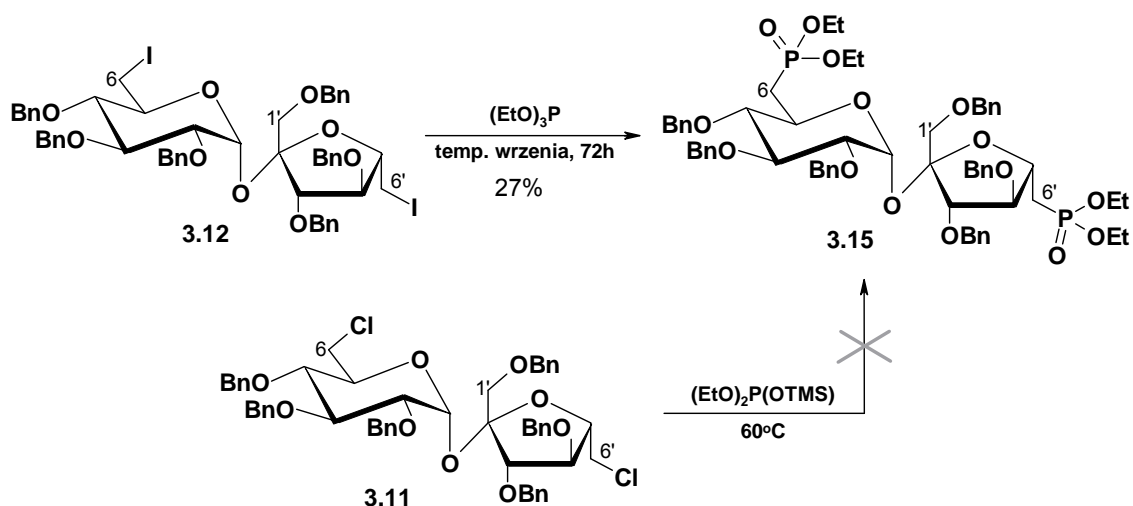


Rys. 16

Multiplet odpowiadający atomowi wodoru H-3 korelował z multipletem H-4 (δ : 3,40 ppm), który z kolei korelował z multipletem H-5 w tym samym zakresie przesunięć chemicznych. Multiplet odpowiadający atomowi wodoru H-5 korelował z sygnałami wodoru przy atomie węgla C-6, które okazały się nierównocenne magnetycznie i dały w widmie protonowym dwa dublety dubletów H_a-6 (dd, 1H, $J_{6a,4} = 3,9$ Hz, $J_{6b,6a} = 10,9$ Hz, δ : 3,29 ppm) i H_b-6 (dd, 1H, $J_{6b,4} = 2,81$ Hz, $J_{6b,6a} = 10,9$ Hz, δ : 3,20 ppm). Ponadto dublety te korelowały z sygnałem C-6 (-CH₂-I) przy δ : 9,31 ppm w widmie ¹³C-NMR. Uzyskane dane jednoznacznie potwierdziły, że głównym izomerem mieszaniny był związek **3.13**.

Kontynuując syntezę difosfonowej pochodnej sacharozy, diiodopochodną **3.12** poddałam reakcji Arbuzova otrzymując difosfonian **3.15** z niską wydajnością 24% (Schemat 49), podobnie jak w przypadku związku modelowego **3.7** (patrz Schemat 43) reaktywność jodków alkilowych w reakcji Arbuzova, w tego typu pochodnych (glukoza, sacharoza) jest niska. Przeprowadziłam również próbę wykorzystania fosforynu dietylo(trimetylo)sililowego¹⁴⁵ w reakcji z dichloropochodną sacharozy **3.11** (Schemat 49). Niestety pomimo wydłużonego czasu prowadzenia reakcji (72 h) oraz podwyższonej temperatury produkt **3.15** nie powstawał, zaś substrat **3.11** pozostawał niezmienny.

¹⁴⁵ T.Kh. Gazizov, Yu.I. Sudarev, I.Kh. Shakirov, V.N. Smirnov, A.N. Pudovik *Zhurnal Obshchei Khimii*, **1982**, 52, 769-776.



Schemat 49

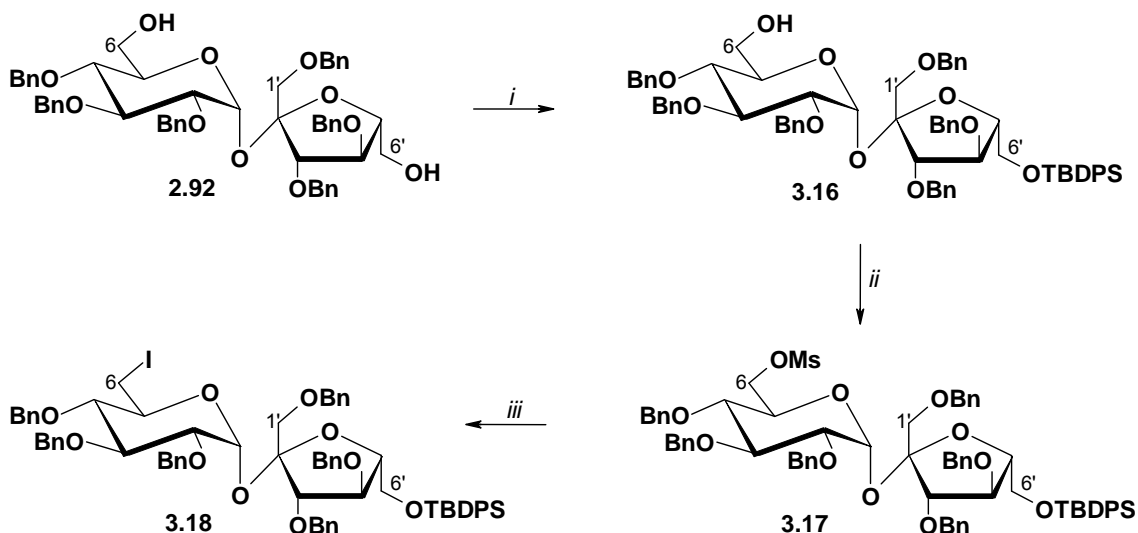
Otrzymanie związku **3.15** potwierdziłam przy pomocy widma ^{31}P -NMR, w którym obserwowałam obecność dwóch singletów przy wartościach przesunięcia chemicznego δ : 29,10 i 29,81 ppm, tj. w zakresie przesunięć chemicznych typowych fosfonianów.

3.2.3. Synteza monofosfonianów sacharozy

Zakończona sukcesem synteza difosfonianu sacharozy **3.15** pozwoliła na podjęcie syntezy związków będących analogami haptenu **1.6** (patrz Rys. 12, str. 63),¹⁴⁶ które posiadałyby tylko jedną funkcję fosfonową na końcu C-6 lub C-6' sacharozy.

Próby te zostały podjęte ze względu na potencjalnie interesujące właściwości zaplanowanych pochodnych, w których atom fosforu łączyłby się bezpośrednio z resztą cukrową - a nie, jak to jest w przypadku związku **1.6** - poprzez atom tlenu. W tym celu należało zróżnicować wolne grupy hydroksylowe pochodnej **2.92** (Schemat 50). Uzyskałam to poprzez selektywne silylowanie jednej z jego wolnych grup hydroksylowych według standardowych procedur³⁰ otrzymując związek **3.16** z dobrą wydajnością (62%).

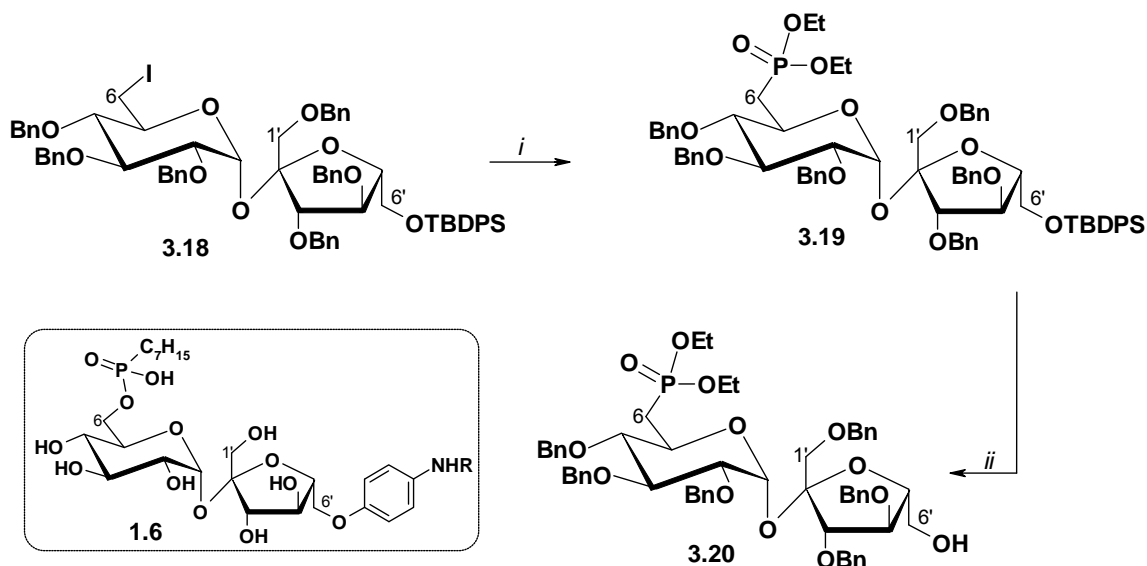
¹⁴⁶ N.C. Payne, D.W. Stephan *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 15-21.



i. TBDPSCI (2 równ.), DIPEA, DMAP, DCM, r.t. (62%); *ii.* MsCl, Et₃N, DMAP kat., DCM, r.t. (87%);
iii. KI, DMF, temp. wrzenia (89%).

Schemat 50

Produkt ten następnie poddałam reakcji mesylowania otrzymując pochodną **3.17**, w której grupę mesylową, w kolejnym etapie syntezy, poddałam substytucji jonem jodkowym (analogicznie, jak to miało miejsce w przypadku otrzymywania pochodnej „symetrycznych” tj. związku **3.12** z **3.10**, Schemat 46). Sygnał w widmie ¹³C-NMR przy wartości δ: 10,28 ppm pochodzący od atomu węgla –CH₂-I potwierdził otrzymanie przede mną związku **3.18**. Pochodna tą poddałam następnie reakcji Arbuzova (Schemat 51). Otrzymanie związku **3.19** potwierdziłam przy pomocy widma ³¹P-NMR, w którym obserwowałam singlet przy 29,91 δ ppm. Następnie odblokowałam grupę hydroksylową 6'-OH, stosując jony fluorkowe i otrzymałam, z dość dobrą wydajnością, pochodną **3.20** [w widmie ¹³C-NMR obserwowałam brak charakterystycznego sygnału pochodzącego od grupy *tert*-butylowej –C(CH₃)₃ przy δ: 26,86 ppm]. Związek **3.20** jest bezpośrednim analogiem haptenu **1.6** (Schemat 51).

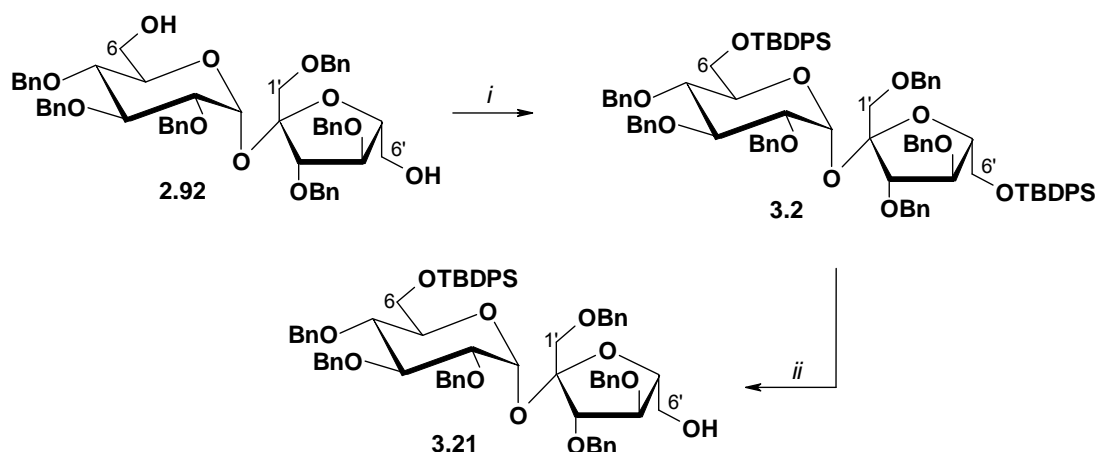


i. (EtO)₃P, temp. wrzenia (86%); *ii.* TBAF, THF, r.t. (74%).

Schemat 51

Wolna grupa hydroksylowa reszty fruktozowej może umożliwić otrzymanie całej gamy analogów związku **1.6** (odpowiednia funkcjonalizacja grupy 6'-OH), w których atom fosforu został bezpośrednio połączony z atomem węgla C-6 reszty glukozowej. Możliwość wprowadzania różnych podstawników w pozycji C-6' pochodnej **3.20** może dodatkowo pozwolić na sterowanie właściwościami otrzymywanych pochodnych. Ponieważ celem przeprowadzonej syntezy było zbadanie możliwości otrzymania fosfonowych analogów haptenu **1.6**, nie zaś zbadanie wpływu podstawników w pozycji C-6', w związku **3.20**, funkcjonalizacja grupy 6'-OH nie była dalej przede mną prowadzona.

W podobny sposób została otrzymana regioizomeryczna pochodna związku **3.20** posiadająca grupę fosfonową w pozycji C-6', zaś wolną grupę hydroksylową w pozycji C-6. W pierwszym etapie syntezy przeprowadziłam reakcję silylowania obu wolnych grup hydroksylowych związku **2.92** (Schemat 52). W widmie ¹³C-NMR obserwowałam pojawienie się dwóch sygnałów przy δ: 26,97 i 26,56 ppm pochodzących od grup –C(CH₃)₃. Następnie selektywnie odblokowałam tylko jedną grupę hydroksylową tj. grupę 6'-OH, otrzymując pochodną **3.21**.



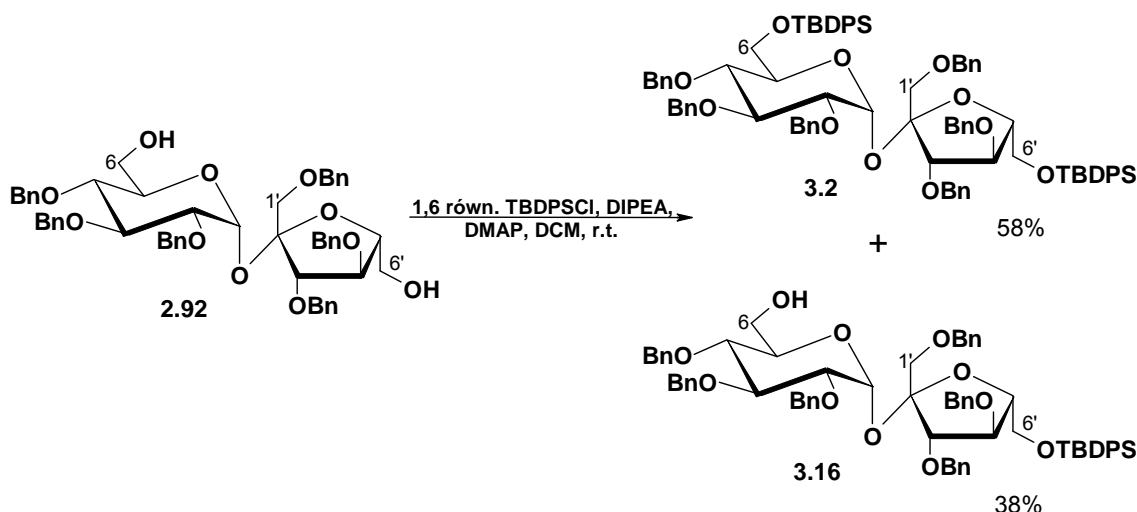
i. TBDPSCI (2,5 równ.), DIPEA, DMAP, DCM, r.t. (80%); *ii.* TBAF, THF, r.t. (58%).

Schemat 52

Skład pierwiastkowy związku **3.21** był identyczny ze składem pierwiastkowym monosililowej pochodnej **3.18**, jednak oba związki zdecydowanie różniły się polarnością (TLC). Posiadały także odmienne wartości przesunięć chemicznych charakterystycznych sygnałów w widach NMR. Dla pochodnej **3.21** posiadającej grupę sililową w pozycji C-6, sygnał pochodzący od atomu wodoru 1-H w widmie $^1\text{H-NMR}$ znajdował się przy δ : 5,57 ppm (d;1-H; $J = 3,4$ Hz), zaś sygnał pochodzący od grupy $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ znajdował się w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ przy δ : 26,96 ppm. W przypadku pochodnej **3.16** posiadającej zabezpieczenie sililowe w pozycji C-6', sygnał pochodzący od atomu 1-H znajdował się przy δ : 5,90 ppm (d;1-H; $J = 3,8$ Hz) w widmie $^1\text{H-NMR}$, zaś sygnał pochodzący od grupy $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ przy δ : 26,86 ppm w widmie $^{13}\text{C-NMR}$.

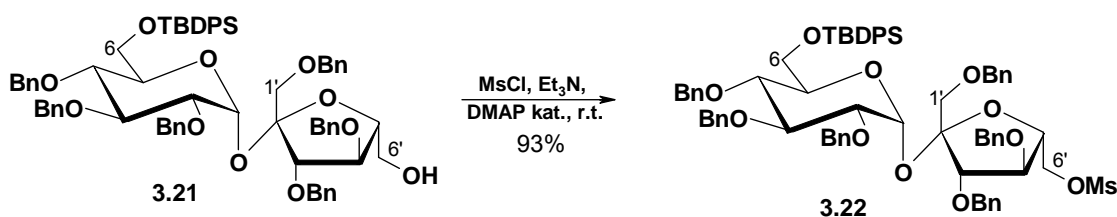
Niestety obok produktu monodesililowania związku **3.2** w reakcji powstawał również produkt całkowitego desililowania tj. pochodna posiadająca wolne grupy hydroksylowe w pozycjach C-6 i C-6', co w znacznej mierze wpływało na zmniejszenie wydajności pożądanego produktu reakcji.

W przypadku konieczności zsyntezowania zarówno mono-6' jak i disililowej (6,6') pochodnej sacharozy **3.2** możliwe jest otrzymanie obu związków w jednej reakcji chemicznej. Użycie 1,6 równoważnika chlorku *t*-butylodifenylosililowego prowadzi do powstania obu związków z zadowalającą wydajnością każdego z nich (Schemat 53). Przeprowadzenie reakcji desililowania związku **3.2** prowadzi do otrzymania drugiego monosililowego regioizomerycznego eteru **3.21**.



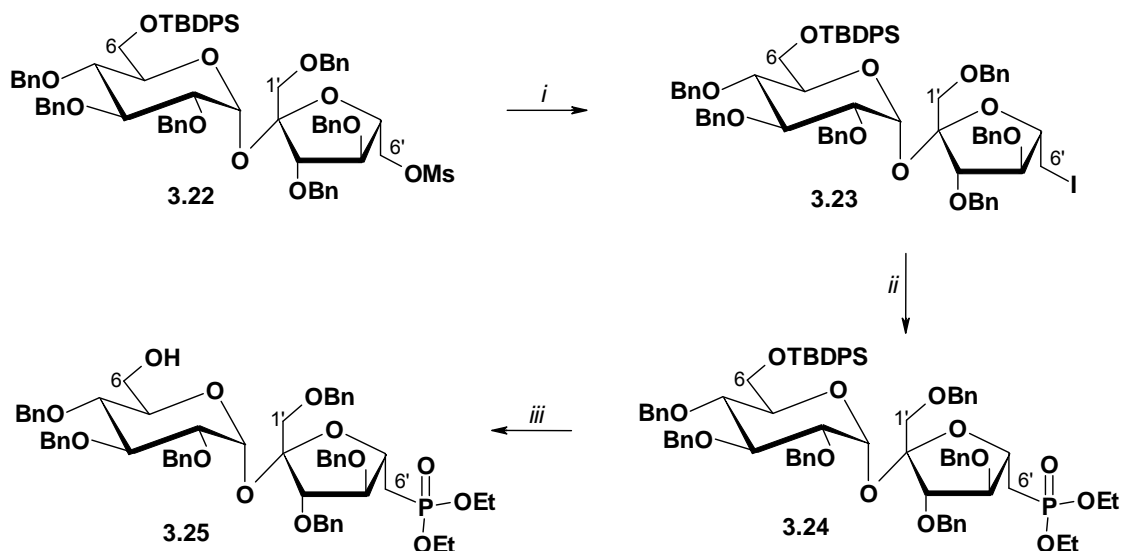
Schemat 53

W kolejnym etapie syntezy mającej na celu wprowadzenie funkcji fosfonowej na końcu C-6' sacharozy, przeprowadziłam reakcję mesylowania związku **3.21** (Schemat 54). Otrzymanie produktu potwierdziłam pojawieniem się w widmie $^1\text{H-NMR}$ charakterystycznego sygnału przy δ : 2,76 ppm (s, 3H) pochodzącego od atomów wodoru grupy mesylowej $-\text{O-S(O)}_2\text{CH}_3$.



Schemat 54

Następnie, grupę mesylową w związku **3.22** poddałam reakcji substytucji jonem jodkowym (Schemat 55), otrzymując pochodną **3.23** z wydajnością 44% (w widmie $^{13}\text{C-NMR}$ obserwowałam charakterystyczny sygnał przy δ : 6,42 ppm pochodzący od atomu węgla $-\text{CH}_2\text{I}$). W dalszym etapie syntezy na związku **3.23** przeprowadziłam reakcję Arbuzova, w wyniku której otrzymałam związek **3.24** z wydajnością 56% (w widmie $^{31}\text{P-NMR}$ obserwowałam pojawienie się sygnału tu przy δ : 33,28 ppm).



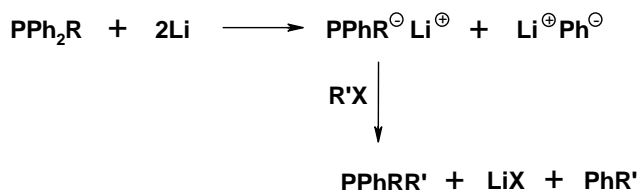
i. KI, DMF, temp. wrzenia (44%); *(EtO)₃P*, temp. wrzenia (56%); *iii.* TBAF, THF, KOH, MeOH, r.t. (ślady).

Schemat 55

W kolejnym etapie podjęłam próbę odbezpieczenia grupy 6-OH, stosując standardowe warunki (trójhydrat fluorku tetrabutylamoniowego, THF) wykorzystane przeze mnie wcześniej do usuwania bloku silylowego ze związku **3.19**. Spodziewałam się większej trwałości eteru silylowego w pozycji 6, ponieważ właśnie jego większą trwałość wykorzystywałam wcześniej w reakcji otrzymywania pochodnej **3.21** (powstającej w wyniku monodesililowania związku **3.2** w tych samych warunkach i w r.t.; patrz Schemat 52, str. 82). Niestety, ani wydłużenie czasu reakcji do 72 h ani prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia THF nie powodowało zdejmowania zabezpieczenia silylowego grupy 6-OH. Podobnie zastosowanie układu (TBAF/CH₃COOH, THF, r.t.) zakończyło się niepowodzeniem. Podjęłam również próbę usunięcia eteru silylowego przy pomocy wodorotlenku potasu w metanolu, zdając sobie sprawę z ryzyka hydrolizy estru fosfonowego obecnego w pochodnej **3.24**, w warunkach reakcji, jednak nie tylko nie obserwowałam (TLC) hydrolizy estru fosfonowego ale również nie następowało desililowanie grupy 6-OH, nawet po podwyższeniu temperatury prowadzenia reakcji do 60°C. Śladowe ilości związku **3.25** otrzymałam dopiero stosując trójhydrat fluorku tetrabutylamoniowego z dodatkiem KOH i metanolu. W widmie masowym obserwowałam pojawienie się jonu molekularnego odpowiadającego masie związku **3.25** m/z : 1025 [$M(C_{58}H_{67}O_{13}P) + Na^+$].

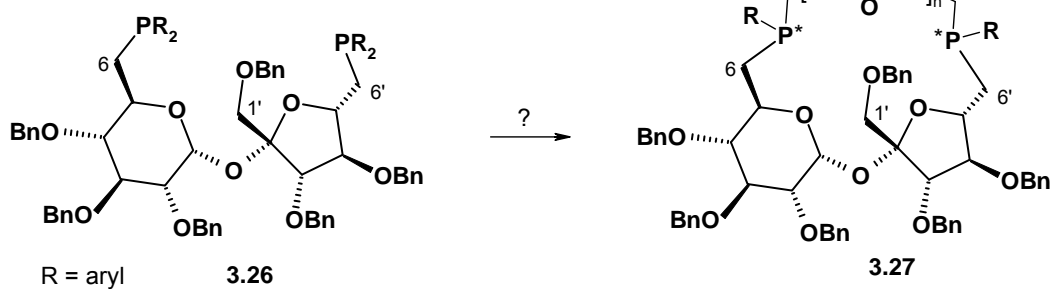
3.3. Synteza pochodnych fosfinowych sacharozy

Zachęcona sukcesem w otrzymywaniu pochodnych fosfonowych sacharozy postanowiłam przeprowadzić próby wprowadzenia grup fosfinowych w pozycjach C-6 i C-6'. Podjęłam próbę otrzymania diarylowych pochodnych fosfinowych, ze względu na to, że fosfiny alkilowo-arylowe pod wpływem metalicznego sodu lub litu tworzą aniony fosfinowe, przy czym obserwowane jest rozrywanie wiązania P-aryl, zaś wiązanie P-alkil nie ulega rozerwaniu (Schemat 56).¹⁴⁶



Schemat 56

Otrzymanie pochodnych fosfinowych sacharozy (**3.26**) w pozycjach C-6 i C-6' oraz dalsze wykorzystanie szczególnej właściwości takiej pochodnej sacharozy tj. fosfiny arylo-alkilowej (rozrywanie wiązania P-aryl pod wpływem metalicznego sodu) powinno umożliwić połączenie tych pozycji terminalnych np. łącznikiem polieterowym utworzeniem związku makrocyklicznego **3.27** (Schemat 57). Receptor taki zawierałby w swojej strukturze dwa atomy fosforu.

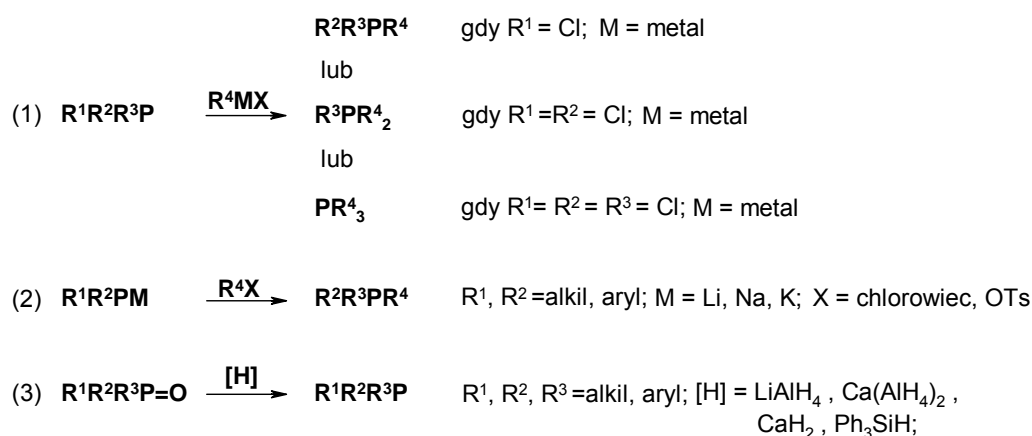


Schemat 57

Prawdopodobnym jest, że tego typu związki wykazywałyby jeszcze lepsze właściwości kompleksujące, od tych opisanych w części literaturowej, dla receptorów na bazie sacharozy zawierających jako jedyne heteroatomy, atomy tlenu i/lub azotu. Wprowadzenie do struktury związku makrocyklicznego atomów fosforu wiąże się jednak z dużą trudnością stereochemiczną (nie występuje ona w przypadku receptorów „tlenowych”, oraz związków, w których niektóre atomy tlenu zostały zastąpione atomami azotu). Atom fosforu posiadający trzy różne podstawniki stanowi centrum stereogeniczne. W odróżnieniu od chiralnych amin, chiralne fosfiny są konfiguracyjnie trwałe i nie ulegają racemizacji

w normalnych warunkach, a ich enancjomery mogą być rozdzielone. Podobnie, chiralne oraz konfiguracyjnie stabilne są tlenki fosfin posiadające trzy różne podstawniki przy atomie fosforu. W przypadku otrzymania związku makrocyklicznego na bazie sacharozy, w którym w pozycjach C-6 i C-6' znajdowałyby się trzeciorzędowe grupy fosfinowe połączone mostkiem polieterowym, wszystkie trzy podstawniki przy atomach fosforu byłyby różne. To z kolei implikowałoby powstawanie 4 możliwych stereoizomerów.

Próby wprowadzenia funkcji fosforowych do szkieletu sacharozowego rozpoczęłam od otrzymania difosfin sacharozy w pozycjach 6 i 6'. Można wyróżnić trzy podstawowe metody otrzymywania trzeciorzędowych fosfin (Schemat 58).^{147,148} Pierwsza z nich polega na reakcji związku metaloorganicznego z halogenkiem fosfiny bądź z fosfiną posiadającą dobrą grupę odchodzącą. Druga, to reakcja fosfidów metali z elektrofilami organicznymi. Trzecia natomiast polega na redukcji tlenków lub siarczków fosfin.



Schemat 58

3.3.1. Synteza difosfinosacharozy

Do swoich badań wybrałam drugą metodę tj. reakcję fosfidów metali, głównie z alkiłowymi halogenkami^{146,149} bądź tosyłanami¹⁵⁰ [Schemat 58, (2)]. Postanowiłam więc przeprowadzić reakcję odpowiedniego fosfidu metalu z 6,6'-dichloro-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozą (**3.11**). Pochodną tę otrzymałam z sacharozy w dwuetapowej syntezie (Schemat 47, str. 74). Ze względu na zaplanowane dalsze przekształcenia (mające doprowadzić do otrzymania związku makrocyklicznego) postanowiłam do reakcji wykorzystać diarylowy fosfid metalu. Do jego wygenerowania wykorzystałam difenylo-

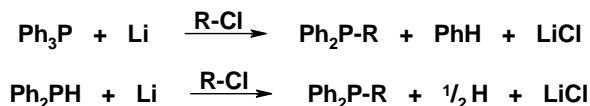
¹⁴⁷ Ed. P.J. Murphy *Organophosphorus reagents. A practical approach in chemistry.*, Oxford University Press **2004**, str. 18.

¹⁴⁸ M.T. Honaker, J.M. Hovland, R.N. Salvatore *Curr. Org. Synth.*, **2007**, *4*, 31-45.

¹⁴⁹ A. Hessler, S. Kucken, O. Stelzer, W.S. Sheldrick *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *553*, 39-52.

¹⁵⁰ P. O'Brien, S. Warren *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1996**, *1*, 2567 – 2573.

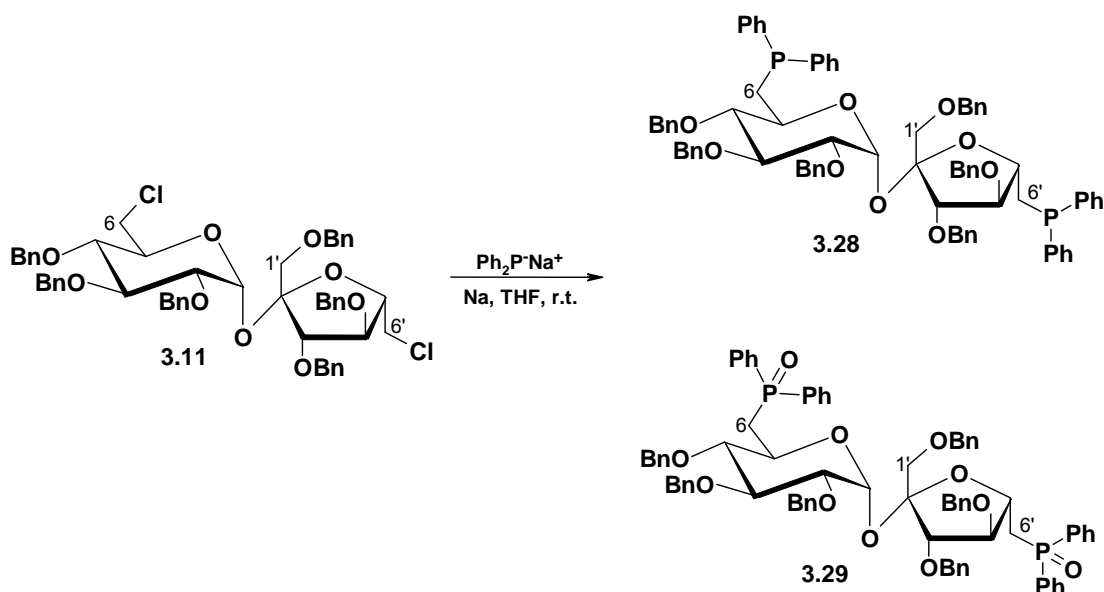
i tryfenylofosfinę, głównie ze względu na ich dostępność. Dodatkowo, spodziewałam się większej stabilności otrzymanych z nich diaryloalkilowych fosfin oraz ich mniejszej podatności na utlenianie (w porównaniu z fosfinami alkilowymi). Zastosowałam opisane w literaturze metody generowania anionu fosfiniowego (Schemat 59).¹⁴⁶



Schemat 59

Pierwsze próby przeprowadziłam z udziałem difenylofosfiny, spodziewając się większej łatwości generowania anionu fosfiniowego z tego związku. Fosfid generowałam metalicznym sodem oraz przestrzegałam warunków beztlenowych prowadzenia reakcji (celem zapobieżenia ewentualnemu utlenianiu się otrzymanego fosfidu).

Po wygenerowaniu anionu (charakterystyczna zmiana barwy mieszaniny reakcyjnej z bezbarwnej na ciemno cegląstą) poddawałam go reakcji z 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksysacharozą **3.11** (Schemat 60).

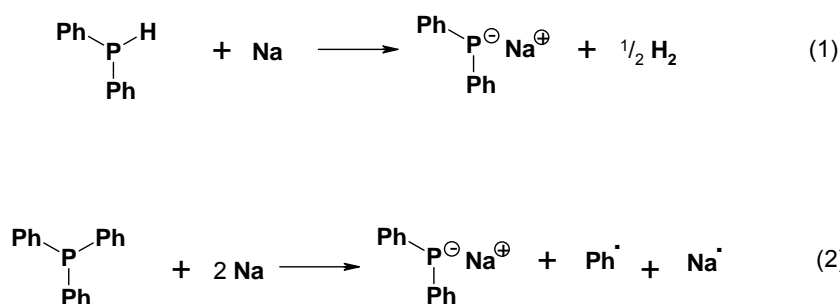


Schemat 60

Niestety, głównym, wydzielonym produktem reakcji dichloropochodnej **3.11** z difenylofosfidem sodu (generowany z Ph_2PH) był ditlenek 6,6'-didezoksy-6,6'-bis(difenylofosfinylo)sacharozy **3.29**. Kontrola TLC przebiegu reakcji wskazywała na powstawanie produktu o polarności zbliżonej do substratu (powstawanie difosfiny **3.28**). Po stwierdzeniu przereagowania substratu (TLC) i wykonaniu ekstrakcji toluen/woda, głównym, wydzielonym produktem reakcji był jednak związek o znacznie większej polarności od substratu (TLC) tj. ditlenek **3.29**. Przeprowadziłam również reakcje,

w których anion fosfoniowy generowałam z trifenylofosfiny. Wtedy jako główny, wydzielony produkt reakcji otrzymywałam 6,6'-didezoksy-6,6'-bis(difenylofosfinylo)-sacharozę **3.28**. Otrzymanie fosfiny bądź tlenku fosfiny potwierdzałam przy pomocy widm jądrowego rezonansu magnetycznego izotopu fosforu ^{31}P . Sygnały pochodzące od atomów fosforu w fosfinach posiadają zwykle ujemne wartości przesunięć chemicznych (np. Ph_3P δ : -6 ppm, Ph_2PH δ : -41 ppm, Me_3P δ : -62 ppm), natomiast sygnały pochodzące od tlenków fosfin pojawiają się zwykle przy dodatnich wartościach przesunięć chemicznych (np. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ δ : 29 ppm, $\text{Et}_3\text{P}=\text{O}$ δ : 48 ppm).¹⁵¹ W widmie ^{31}P -NMR związku **3.28** obserwowałam pojawienie się dwóch sygnałów przy δ : -22,10 i -24,83 ppm, natomiast w widmie pochodnej **3.29** obserwowałam dwa sygnały przy δ : 29,27 i 28,39 ppm.

W obu przypadkach (generowania anionu fosfoniowego z di- oraz trifenylofosfiny) głównym produktem obecnym w mieszaninie reakcyjnej była difosfina **3.28**. Jednak nieoczekiwany okazał się wpływ substratu z jakiego generowałam fosfinę na rodzaj wydzielanego produktu. W przypadku reakcji prowadzonej z fosfidem generowanym z difenylofosfiny produkt reakcji (fosfina **3.28**) ulegał utlenieniu w trakcie standardowego przerobu (ekstrakcja toluen/woda), natomiast w przypadku użycia trifenylofosfiny do generowania fosfidu utlenianie związku **3.28** następowało tylko w niewielkim stopniu. Wytlumaczenie zaobserwowanych przeze mnie różnic w otrzymywanych produktach (difosfina lub jej ditlenek) nie jest oczywiste. Jediną różnicą w przypadku przeprowadzania obu reakcji była użyta do generowania anionu fosfina (Schemat 61).



Schemat 61

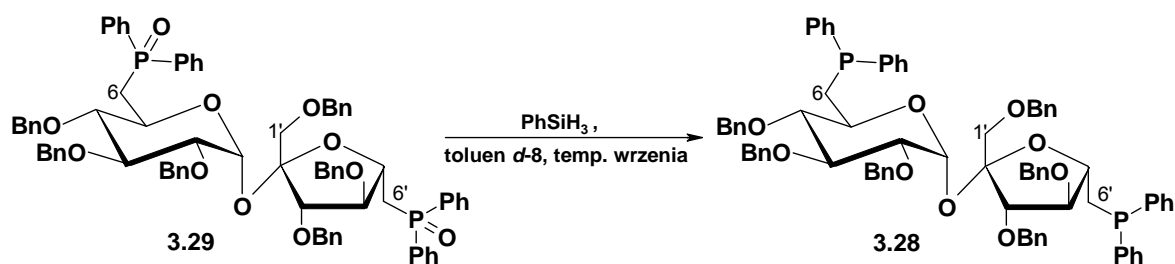
W pierwszej reakcji użycie difenylofosfiny powodowało wytworzenie gazowego wodoru, który natychmiast się ulatniał, natomiast w drugiej reakcji, powstający w wyniku generowania anionu difenylofosfoniowego, dość *miękki* rodnik fenylowy pozostawał w mieszaninie reakcyjnej. Być może rodnik ten mógł wyłapywać tlen atmosferyczny, na

¹⁵¹ L.D. Quin, A.J. Williams *Practical Interpretation of P-31NMR Spectra And Computer-Assisted Structure Verification*, Advanced Chemistry Development, 2004 Toronto, str. 61 i 71.

którego ekspozycję była wystawiana mieszanina reakcyjna w podczas jej przerobu, zapobiegając w ten sposób utlenieniu produktu reakcji.

Jednak nawet w przypadku wydzielenia surowej fosfiny jako produktu głównego, dalsze oczyszczanie metodami chromatograficznymi było utrudnione ze względu na bardzo duże powinowactwo do tlenu i szybkie jej utlenianie. Nie spodziewałam się takich trudności podczas wydzielenia tego typu fosfiny diarylowo-alkilowej, ponieważ doniesienia literaturowe sugerują, że jedynie fosfiny pierwszorzędowe oraz alifatyczne łatwo ulegają utlenieniu, natomiast fosfiny aromatyczne wykazują względnie dużą stabilność.¹⁵² Przykładem takiej stabilności może być również popularna trifenylofosfina (jeden z reagentów w przeprowadzanej reakcji), którą można przechowywać przez długi czas, bez szczególnego zabezpieczenia jej przed dostępem tlenu.

W związku z trudnościami w operowaniu (oczyszczanie, przechowywanie) fosfiną **3.28** oraz na powstawanie w reakcji jej otrzymywania również pewnej ilości tlenku fosfiny (**3.29**) nawet w przypadku reakcji z fosfidem generowanym z trifenylofosfiny, postanowiłam taką mieszaninę związków (fosfinę z dodatkiem jej tlenku) poddać reakcji utlenienia. Oczekiwałam, że tlenek **3.29** będzie można łatwo zredukować z powrotem do fosfiny **3.28** bezpośrednio przed przeprowadzaniem kolejnych reakcji z jej wykorzystaniem. W związku z tym przeprowadziłam próbę redukcji związku **3.29** w małej skali wykorzystując jako odczynnik redukujący popularny w redukcji tlenków fosfin fenylosilan¹⁵³ (Schemat 62).



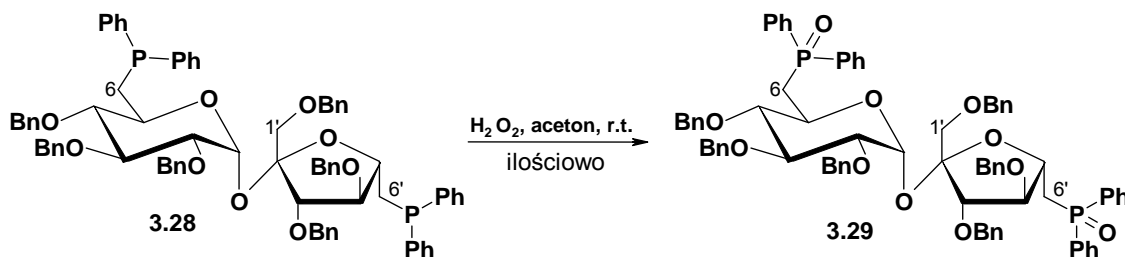
Schemat 62

Testową reakcję prowadziłam w deuterowanym toluenie, ponieważ postęp reakcji monitorowałam przy pomocy NMR. W widmie ³¹P-NMR wykonanym po 3h prowadzenia reakcji obserwowałam pojawienie się sygnałów przy ujemnych wartościach przesunięć chemicznych w zakresie przesunięć chemicznych odpowiadających fosfinie **3.28**. Dysponując przetestowaną metodą redukcji tlenków fosfin przeprowadziłam reakcję

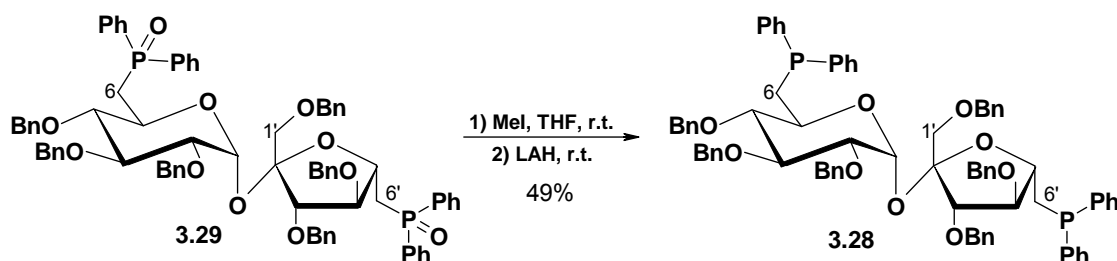
¹⁵² H.M. Colquhoun, D.J. Thompson, M.V. Twigg *Carbonylation: Direct synthesis of carbonyl compounds*, Plenum Press, **1991**, str. 45.

¹⁵³ Z. Pakulski, O.M. Demchuk, J. Frelek, R. Luboradzki, K.M. Pietrusiewicz *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, *18*, 3913-3918.

utlenienia fosfiny **3.28** w warunkach standardowo stosowanych do otrzymywania tlenków fosfin,¹⁵⁴ otrzymując pochodną **3.29** (Schemat 63).



Następnie, tak otrzymany tlenek fosfiny poddałam (przetestowanej wcześniej w małej skali, patrz Schemat 62) reakcji redukcji fenylosilanem. Tym razem do reakcji użyłam jednak toluenu niedeuterowanego. Reakcja ta, przeprowadzona w większej skali (4 g) nie dała jednak zadowalających wyników, ponieważ obserwowałam tylko nieznaczny jej postęp. Postanowiłam więc przeprowadzić próbę redukcji tlenku fosfiny **3.29** przy pomocy innych odczynników. W tym celu wykorzystałam glinowodorek litu (LAH). Początkowo przeprowadziłam reakcję w warunkach standardowych (LAH, THF, r.t.)¹⁵⁵ Niestety zakończyła się ona niepowodzeniem, jednak jej modyfikacja poprzez zastosowanie w pierwszym etapie reakcji dodatku jodku metylu (aktywującego tlenek fosfiny)¹⁵⁶ i następnego zastosowanie glinowodoru litu doprowadziło do otrzymania fosfiny **3.28** z wydajnością 49% (Schemat 64).



3.3.2. Próby syntezy receptorów

Pomimo trudności napotkanych podczas wprowadzania grup fosfinowych w pozycjach C-6 i C-6' sacharozy, w postaci nieutlenionej, podjęłam próbę otrzymania związku makrocyklicznego w oparciu o zsyntezowany przeze mnie związek **3.28**. Postanowiłam w tym celu wykorzystać omówioną wcześniej właściwość fosfin alkilowo-arylowych, w których pod wpływem metalicznego sodu lub litu ulega rozerwaniu wiązanie P-aryl, zaś

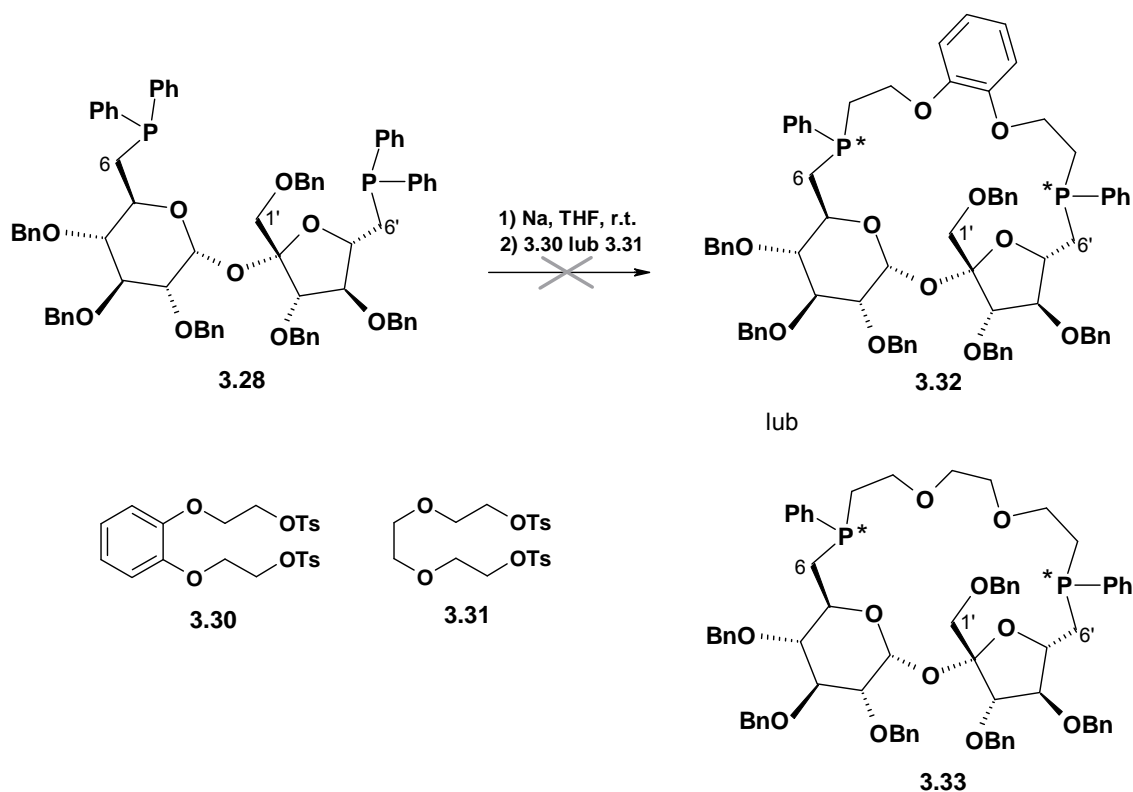
¹⁵⁴ K.J. Stanger, J.W. Wiench, M. Pruski, R.J. Angelici *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2003**, *195*, 63-82.

¹⁵⁵ US Patent 4727193

¹⁵⁶ T. Imamoto, Sh.-ichi Kikuchi, T. Miura, Y. Wada *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 87-90.

wiązanie P-alkil zostaje zachowane. Podjęłam więc próby wygenerowania fosfidu ze związku **3.28**, zdając sobie sprawę z trudności jednoczesnego wygenerowania fosfidów na obu końcach (6 i 6') sacharozy. Wygenerowany fosfid postanowiłam następnie poddać reakcji z odpowiednimi łącznikami polieterowymi (Schemat 65). W reakcjach otrzymywania trzeciorzędowych fosfin można wykorzystywać zarówno pochodne chlorowcowe jak i tosyłowe. W reakcji otrzymywania pochodnych makrocyklicznych postanowiłam wykorzystać odpowiednie tosyłany (**3.30** i **3.31**), używane wcześniej w zespole prof. Jarosza do syntezy „tlenowych” związków makrocyklicznych. Tosylany te można łatwo otrzymać stosując standardowe procedury.^{76,29}

Zdawałam sobie również sprawę z tego, że podstawienie pierścieni arylowych w difosfinie **3.28** spowodowałyby powstanie dwóch nowych centrów stereogenicznych na atomach fosforu w otrzymanych pochodnych makrocyklicznych (**3.32** i **3.33**). W wyniku tego możliwe byłoby powstanie czterech diastereoizomerycznych produktów. Oczekiwałam jednak, że tworzenie tak skomplikowanej pod względem geometrycznym oraz pod względem oddziaływań stereoelektronowych cząsteczki, może faworyzować tworzenie głównie jednego lub dwóch spośród czterech możliwych diastereoizomerów.

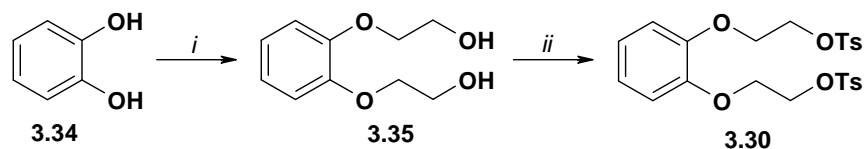


Anion fosfiniowy generowałam z difosfiny **3.28** przy pomocy metalicznego sodu użytego w ilości stechiometrycznej (Schemat 65). Spodziewałam się, że obecne w mieszaninie reakcyjnej kationy sodowe mogłyby posłużyć dodatkowo jako templaty. Dobrze znane są

przykłady wykorzystania kationów metali jako templatów w syntezie receptorów makrocyklicznych,^{157,158,159} jak również wiadomo, że analogiczne do planowanych receptorów **3.32** i **3.33** pochodne „tlenowe” wykazywały największą stałą kompleksowania właśnie wobec kationów sodu (patrz Tabela 1, str. 59). Świadczy to o najlepszym dopasowaniu kationu sodowego do receptorów tej wielkości.

Wizualnym znakiem powstawania anionu fosfoniowego było pojawienie się charakterystycznego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej (ceglasto czerwonego), jednak nawet wydłużenie czasu reakcji do 48 h nie powodowało całkowitego przereagowania użytego do reakcji sodu. Należy tutaj zwrócić uwagę na fakt, że nie obserwowałam zdejmowania zabezpieczeń benzytowych z grup hydroksylowych w warunkach prowadzenia reakcji, mimo że sól metaliczny w ciekłym amoniaku jest używany właśnie do usuwania tych bloków. Zakończenie reakcji z odpowiednim ditosylanem (**3.30** lub **3.31**) stwierdzałam w momencie odbarwienia się mieszaniny reakcyjnej (zaniku wygenerowanego anionu fosfoniowego).

Tosylan **3.30** otrzymałam zgodnie z procedurą literaturową, z rezorcyny (Schemat 66).¹⁶⁰



i. NaOH_{aq.}, Cl-CH₂CH₂-OH, 70°C; *ii.* TsCl, Et₃N, DCM (25% po dwóch etapach).

Schemat 66

W reakcjach przeprowadzonych z tym związkiem nie udało mi się jednak otrzymać produktu makrocyklicznego. Przebieg reakcji monitorowałam wykorzystując spektrometrię mas, lecz w złożonym widmie masowym mieszaniny reakcyjnej nie obserwowałam ani sygnałów pochodzących od jonów molekularnych spodziewanego związku makrocyklicznego **3.32**, ani sygnałów, które mogłabym przypisać do pośrednich produktów reakcji tj. związków, w których reakcji z anionem fosfoniowym uległa tylko jedna grupa tosylowa.

Ponieważ cząsteczka tosylanu **3.30**, zawierająca w swojej strukturze sztywny pierścień fenylowy, wykazuje ograniczoną swobodę konformacyjną, która z kolei mogła niekorzystnie wpłynąć na przebieg reakcji, postanowiłam przeprowadzić kolejne próby makrocyklizacji z użyciem tosylanu **3.31**, o znacznie większej swobodzie konformacyjnej.

¹⁵⁷ N.V. Gerbeleu, V.B. Arion, J. Burgess *Template synthesis of macrocyclic compounds*, Wiley VCH **1994**.

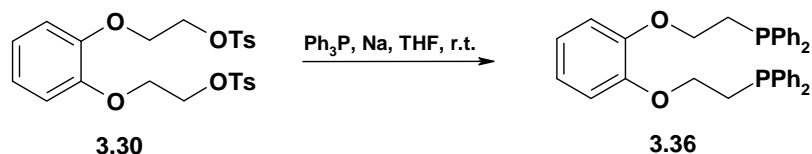
¹⁵⁸ C.A. Schalley, F. Vogtle, K.H. Dotz *Templates in chemistry I*, Springer-Verlag **2004**.

¹⁵⁹ C.A. Schalley, F. Vogtle, K.H. Dotz *Templates in chemistry II*, Springer-Verlag **2005**.

¹⁶⁰ J.A. Valderrama, H. Leiva, R. Tapia *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 737-749.

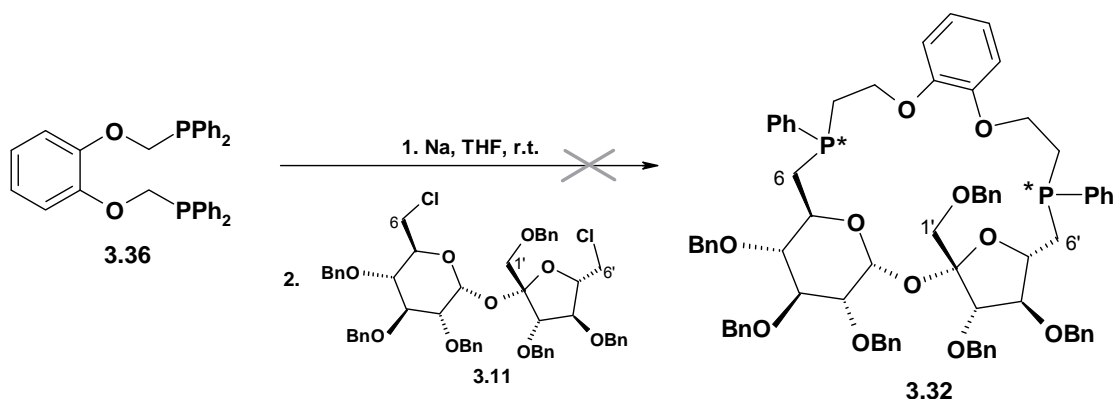
Związek ten można łatwo otrzymać w standardowej reakcji tosylowania glikolu trietylenowego. Niestety, również reakcje przeprowadzone ze związkim **3.31** nie doprowadziły do otrzymania związku makrocyklicznego.

W związku z napotkanymi trudnościami w otrzymaniu pochodnych makrocyklicznych ze związku **3.28** oraz łączników polieterowych zakończonych funkcjami tosyłowymi, postanowiłam zmienić przypisanie kluczowych dla syntezy grup funkcyjnych. W tym celu otrzymałam łącznik polieterowy zakończony funkcją fosfinową z pochodnej **3.30** wykorzystując reakcję z difenylofosfidem sodu (Schemat 67).



Schemat 67

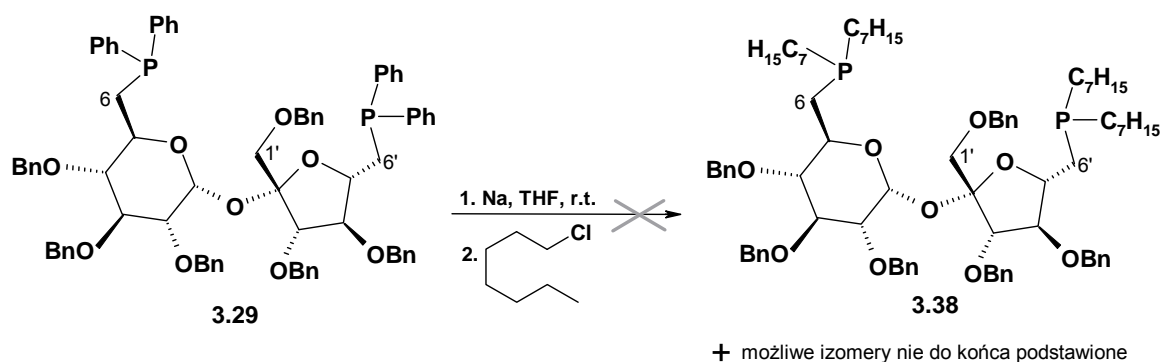
Następnie przy pomocy metalicznego sodu ze związku **3.36** generowałam aniony fosfoniowe i poddawałam je reakcji z dichloropochodną sacharozy **3.11** (Schemat 68).



Schemat 68

Również i te próby otrzymania pochodnych makrocyklicznych zakończyły się niepowodzeniem. Otrzymywałam skomplikowaną mieszaninę poreakcyjną, zaś w jej widmie masowym nie odnalazłam sygnałów odpowiadających jonowi molekularnemu związku **3.32** ani takich, które mogłabym przypisać do związków, w których reakcji z anionem fosfoniowym uległa tylko jedna grupa tosyłowa.

W związku z napotkanymi trudnościami w otrzymaniu pochodnych makrocyklicznych, postanowiłam sprawdzić możliwość substytucji pierścienia fenyłowego w difosfinie **3.28** prostym, łańcuchowym podstawnikiem alkilowym (n-chloroheptanem), stosując analogiczną, jak w przypadku powyższych prób makrocyklizacji, procedurę (Schemat 69).



Schemat 69

Niestety, również ta reakcja nie doprowadziła do otrzymania planowanych produktów (kombinacji mono- i dipodstawionych pochodnych na obu końcach 6 i 6').

Ponieważ w żadnej z przeprowadzonych przeze mnie reakcji nie udało mi się postawić pierścienia fenyłowego w fosfinie podstawnikiem alkilowym (zarówno alkilotosylanem jak i alkilochlorowcem), dlatego postanowiłam sprawdzić, czy problem z przeprowadzeniem reakcji nie powstaje na etapie generowania anionu fosfinowego z fosfiny. Wprawdzie w każdym przypadku obserwowałam pojawienie się, charakterystycznego dla generowania anionów fosfinowych, czerwonego zabarwienia mieszaniny reakcyjnej, jednak przeprowadziłam próbę mającą na celu potwierdzenie odrywania podstawnika fenyłowego od fosfiny. W tym celu po wykonaniu procedury generowania anionu ze związku **3.28** (w sposób standardowo przeze mnie stosowany tj. sodem metalicznym w tetrahydrofuranie, w temperaturze pokojowej) dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę. W widmie masowym mieszaniny poreakcyjnej obserwowałam liczne sygnały, których masy odpowiadały kwasom fosfonowym, jednak nie obserwowałam pików pochodzących od pochodnych zawierających przynajmniej jeden pierścień aromatyczny przy atomie fosforu. Może to świadczyć o dużej łatwości odrywania podstawników fenyłowych z difosfiny **3.28**. Najprawdopodobniej w trakcie przeprowadzania prób otrzymania związków makrocyklicznych, po oderwaniu pierwszego podstawnika fenyłowego w fosfinie następowało oderwanie kolejnego, w wyniku czego otrzymywałam złożoną mieszaninę poreakcyjną i nie mogłam potwierdzić powstawania pochodnej makrocyklicznej. Dlatego należało porzucić tę ścieżkę syntetyczną.

Pomimo tego, że nie udało mi się otrzymać receptorów makrocyklicznych na bazie sacharozy zawierających w swojej strukturze atomów fosforu, przeprowadzone badania okazały się bardzo interesujące ze względu na otrzymanie difosfinowej pochodnej **3.28**. Właściwości kompleksujące fosfin zarówno w związkach makrocyklicznych,¹⁶¹ jak

¹⁶¹ A.-M. Caminade, J.P. Majoral *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 1183–1213.

również w związkach acyklicznych¹⁶² są dobrze znane. Szeroko wykorzystywane w syntezie asymetrycznej są zwłaszcza ligandy katalizatorów tj. BINAP lub jego pochodne.^{163,164,165,166,167} Nadmiary enancjomeryczne otrzymywane w reakcjach z wykorzystaniem tego typu ligandów są zwykle bardzo wysokie, dlatego oczekiwanie lepszych wyników w przypadku zastosowania fosfinowych pochodnych sacharozy wymagałoby dużej dozy optymizmu. Pomimo tego, sposobność zbadania w przyszłości przydatności fosfinowych pochodnych sacharozy, jako ligandów np. w reakcji asymetrycznej redukcji mogłaby być bardzo interesująca.

¹⁶² X. Xie, T.Y. Zhang, Zh. Zhang *J. Org. Chem.*, **2006**, 6522-6529.

¹⁶³ A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 7932-7934.

¹⁶⁴ S. Akutagawa *Appl. Catal. A: General*, **1995**, 128, 171-207.

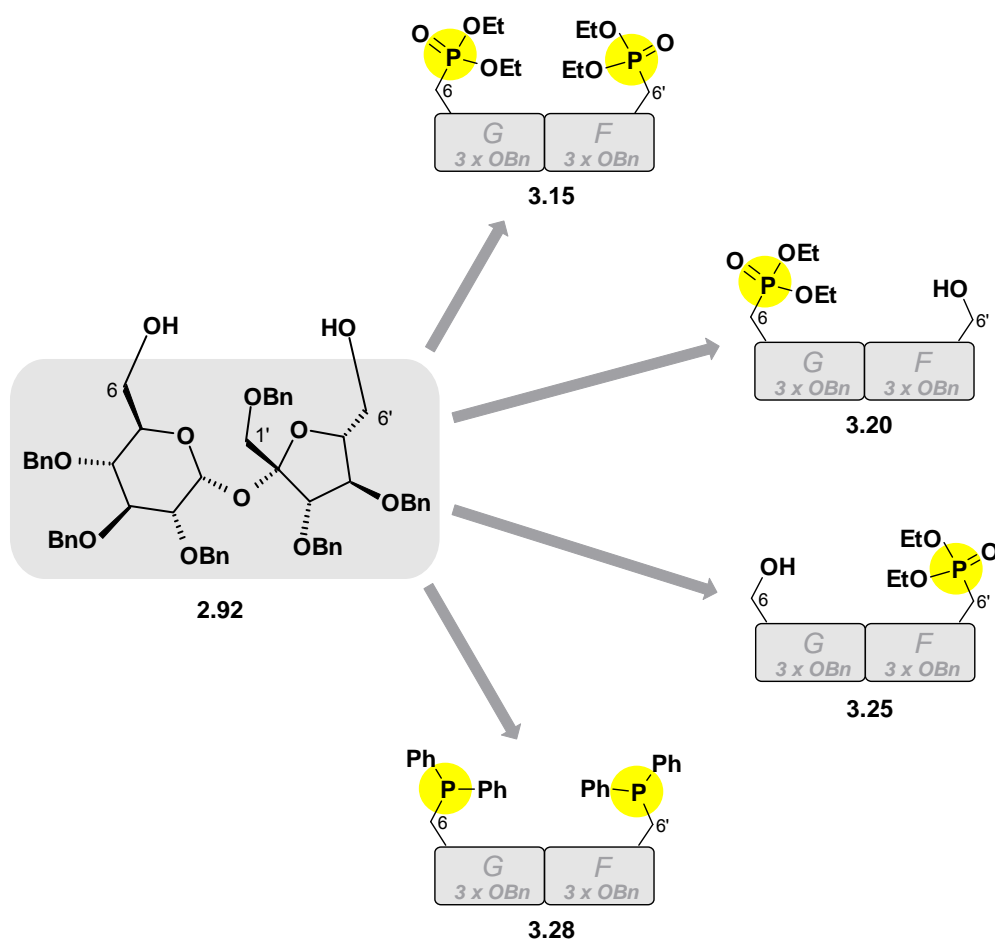
¹⁶⁵ T. Ohkuma, M. Koizumi, K. Muniz, G. Hilt, Ch. Kabuto, R. Noyori *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6508-6509.

¹⁶⁶ N. Arshad, J. Hashim, C. O. Kappe *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4755-4758.

¹⁶⁷ J.M. Hopkins, S.A. Dalrymple, M. Parvez, B.A. Keay *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3765-3768.

3.4. Podsumowanie badań własnych i wnioski końcowe.

W trakcie wykonywania pracy doktorskiej otrzymałam zaplanowane pochodne sacharozy posiadające funkcje fosfinowe oraz fosfonowe (Schemat 71). Zsyntezowałam pochodne posiadające grupy fosfonowe w pozycji C-6 lub C-6' opracowując selektywne blokowanie jednej wybranej grupy hydroksylowej związku **2.92** z wykorzystaniem eterów silylowych. Pochodne **3.20** i **3.25** stanowią analogi haptenu **1.6** w których atom fosforu został bezpośrednio połączony atomem węgla reszty cukrowej. Związki te dodatkowo posiadają wolną grupę hydroksylową w pozycji C-6 lub C-6', która poprzez odpowiednią funkcjonalizację mogłaby pozwolić na sterowanie właściwościami otrzymywanych analogów haptenu **1.6**.



Pochodna **3.15**, posiadająca dwie funkcje fosfonowe w pozycjach C-6 i C-6' stanowi dogodny związek wyjściowy do dalszych badań nad pochodnymi sacharozy posiadającymi funkcje fosforowe, ponieważ grupy fosfonowe mogłyby zostać poddane różnym przekształceniom na drodze reakcji chemicznych. Zsyntezowałam również pochodną

difosfinową **3.28** posiadającą grupy fosfinowe w pozycjach C-6 i C-6'. Ze względu na charakter badań dotyczących pochodnych sacharozy prowadzonych w zespole prof. Jarosza (skupiających się głównie na syntezie receptorów makrocyklicznych) podjęłam próby wykorzystania difosfiny **3.28** w syntezie związków makrocyklicznych. Niestety, pomimo doniesień literaturowych stanowiących przesłanki o dużym prawdopodobieństwie zaplanowanych przeze mnie przekształceń mających na celu otrzymanie pochodnych makrocyklicznych, próby te zakończyły się niepowodzeniem. Uzyskane przeze mnie wyniki mogą jednak stanowić punkt wyjścia do dalszych badań nad wykorzystaniem pochodnych sacharozy posiadających funkcje fosforowe w pozycjach C-6 i C-6' w syntezie receptorów makrocyklicznych posiadających w swojej strukturze atomy fosforu.

4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Widma ^1H - , ^{13}C - i ^{31}P -NMR zostały wykonane za pomocą spektrometrów Bruker 500, Varian Merkury 400 i Varian-NMR-vnmrs600, wobec Me_4Si jako wzorca wewnętrznego w CDCl_3 jako rozpuszczalniku. Przypisania sygnałów konkretnych atomów dokonano na podstawie widm korelacyjnych: ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C oraz techniki DEPT 135° . W opisach większości widm pominięto sygnały protonów i węgla pierścieni aromatycznych z wyjątkiem sygnałów pochodzących od czwartorzędowych atomów węgla wchodzących w skład pierścieni. W opisie widm NMR ze względu na nakładanie się większości sygnałów w zakresie δ : 3,3 – 5,0 ppm, pochodzących od kilkudziesięciu protonów, podawano jedynie możliwe do interpretacji sygnały.

Oznaczenie masy (m/z) wykonano przy pomocy spektrometru mas ESI-MS Mariner (PerSeptive Biosystems) wykorzystując technikę ESI-MS.

Analiza elementarna C, Cl, H, S wykonana została w pracowni analizy elementarnej Instytutu Chemii Organicznej PAN, w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240 lub Vario EL III elementar.

Wartości skręcalności właściwych oznaczono przy pomocy polarymetru Jasco P-1020 lub Jasco P-2000 w kuwecie 100 mm dla stężeń $\sim 1 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$ w CHCl_3 , dla linii D lampy sodowej w temperaturze pokojowej (chyba, że oznaczono inaczej).

Do rozdziałów chromatograficznych stosowany był żel krzemionkowy 60 firmy Merck o wielkości ziaren 0,063-0,200 mm. Chromatografia cienkowarstwowa TLC wykonywana była za pomocą płytek z żelem 60 F_{254} firmy Merck naniesionym na folię aluminiową. Jako wywoływacz do analizy TLC stosowany był roztwór 10 g siarczanu ceru i 20 g kwasu molibdenowego w kwasie siarkowym (150 mL stężonego kwasu siarkowego w 800 mL wody).

Bezwodny chlorek metylenu i THF destylowany był bezpośrednio przed reakcją odpowiednio z nad wodoru wapnia i potasu. Pirydyna suszona była za pomocą KOH. DMF (firmy ROTH) był używany bez dodatkowego osuszania. Jako gaz obojętny stosowany był argon.

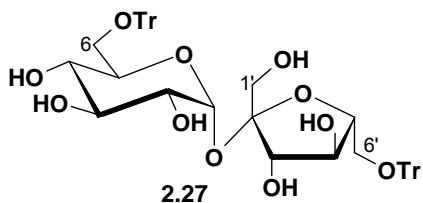
Do suszenia roztworów po reakcji i ekstrakcji używany był bezwodny siarczan magnezu lub sodu. Następnie, środek suszący był odsączany i przemywany na lejku. Rozpuszczalniki organiczne z przesączu były odparowywane pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszanina poreaekcyjna była rozdzielana chromatograficznie, lub w niektórych

przypadkach surowy produkt (bez doczyszczania chromatograficznego) był używany w kolejnych etapach syntezy.

Tylko niewielka liczba związków została otrzymana w postaci krystalicznej. Brak podanej temperatury topnienia związku oznacza, iż został otrzymany w postaci oleju.

4.2. Przepisy

6,6'-di-*O*-trytylosacharoza (2.27)



Sacharozę (2.1) (10 g; 29 mmol) rozpuściłam na ciepło (ogrzewając do wrzenia) w pirydynie (170 mL). Następnie, po ochłodzeniu roztworu do temperatury pokojowej dodałam chlorek trytylu (19 g; 68 mmol)

i DMAP (kat.). Przebieg reakcji kontrolowałam przy pomocy TLC (octan etylu : aceton : woda = 45:5:3). Po upływie 72 h przerwałam reakcję, ponieważ po tym czasie proporcja ditrytylowanej sacharozy do pozostałych izomerów (pochodnych mono- i tritrytylowych) była najkorzystniejsza. Nadmiar pirydyny odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując brązowy syrop, który następnie rozpuściłam w octanie etylu (200 mL). Fazę organiczną przemyłam następnie wodą (3x200 mL) i zatężyłam uzyskując gęsty syrop koloru miodowego. Następnie przeprowadziłam dwie serie ekstrakcji:

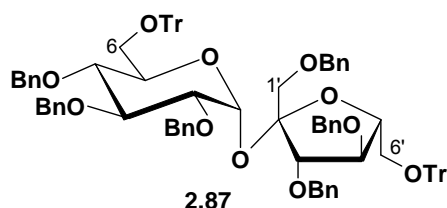
1) miodowy syrop rozpuściłam w toluenie (200 mL) i do takiego roztworu dodałam metanol (100 mL) oraz wodę destylowaną (100 mL) uzyskując dwufazowy układ (toluen : metanol : woda = 2:1:1). Układ ten wytrząsnęłam, a następnie rozdzieliłam fazy. Zebrałam warstwę górną (toluenową, zawierającą di- i tritrytylowe pochodne), zaś warstwę dolną (wodno-metanolową, zawierającą głównie monotrytylowe pochodne sacharozy) wylałam. Następnie do zebranej warstwy toluenowej dodałam metanol (100 mL) oraz wodę (100 mL) i ponownie wytrząsnęłam. Zebrałam warstwę górną (toluenową) odrzucając warstwę dolną (wodno-metanolową). Czynności te (dodanie metanolu i wody, wytrząsanie, rozdział faz) powtórzyłam jeszcze dwa razy. W ten sposób oddzieliłam z mieszaniny produktów reakcji większość monotrytylowych pochodnych sacharozy. Fazę toluenową zatężyłam uzyskując żółtą piankę.

2) żółtą piankę rozpuściłam w toluenie (90 mL) i do takiego roztworu dodałam metanol (130 mL) oraz wodę destylowaną (40 mL) uzyskując dwufazowy układ (toluen : metanol : woda = 2,25:3,25:1), który wytrząsałam. Następnie zebrałam warstwę górną (metanolowo-wodną, zawierającą głównie ditrytylosacharozę), zaś warstwę dolną (toluenową) zawróciłam do rozdzielacza i ponownie dodałam metanol (130 mL) oraz wodę destylowaną

(40 mL), wytrząsnęłam i rozdzieliłam fazy. Czynności te (zawrócenie do rozdzielacza warstwy dolnej, dodanie metanolu i wody, wytrząsanie, rozdział faz) powtórzyłam jeszcze dwa razy. Połączone górne warstwy (metanolowo-wodne) zatężyłam uzyskując kremową piankę. Pianka ta zawierała głównie ditrytylosacharozę (**2.27**) oraz niewielką ilość innej pochodnej ditrytylowej. Piankę otrzymaną po ekstrakcji rozpuściłam w niewielkiej ilości metanolu i w wyniku krystalizacji otrzymałam 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (**2.27**) (10,6 g; 13 mmol; 44%).

$[\alpha]_D = 39,5$; t.t. = 125°C (lit. t.t. = 125-126°C);⁷⁵ MS *m/z* obl. dla C₅₀H₅₀O₁₁Na (M+Na): 849,3245; ozn.: 849,3287; **Analiza** obl. dla C₅₀H₅₀O₁₁ [%]: C 72,62; H 6,09; ozn.: C 72,36; H 6,30.

6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (**2.87**).



Metoda A: Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. 6,6'-Di-*O*-trytylosacharozę **2.27** (52,8 g; 64 mmol) i rozpuściłam w DMF (250 mL). Następnie dodałam imidazol (kat.) oraz wodorek sodu (60% w oleju mineralnym; 20,5g; 0,51 mol), w kilku porcjach. Po 30 min od zakończenia dodawania wodoru sodu, wkropliłam powoli bromek benzylu (50 mL; 0,42 mol) jednocześnie chłodząc mieszaninę reakcyjną (łaznia: woda z lodem). Reakcję prowadziłam dalej w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie, dodałam niewielką ilość metanolu (20 mL), a później wodę (w celu rozłożenia nadmiaru wodoru sodu). Mieszaninę reakcyjną podzieliłam między octan etylu (500 mL) i wodę (300 mL), następnie fazę organiczną przemyłam wodą (300 mL) i solanką (100 mL), oraz ją osuszyłam. Produkt wydzieliłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 5:1). Otrzymałam 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**2.87**) (81g; 60 mmol; 93%).

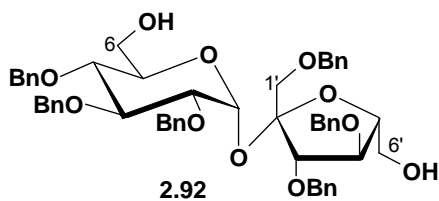
$[\alpha]_D = 19,4$ (lit. $[\alpha]_D = 20,6$);⁷⁶ MS *m/z* obl. dla C₉₂H₈₆O₁₁Na (M+Na): 1389,6062; ozn.: 1389,5965; **Analiza** obl. dla C₉₂H₈₆O₁₁ [%]: C 80,79; H 6,34; ozn.: C 80,69; H 6,52.

Metoda B: W kolbie umieściłam 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (**2.27**) (1 g; 1,2 mmol), dodałam stężony roztwór wodorotlenku sodu (10 mL) oraz chlorek metylenu (5 mL). Następnie dodałam chlorek benzylu (2,75 mL; 23,7 mmol) oraz katalityczną ilość bromku tetrabutylamoniowego. Ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 50°C i utrzymywałam w tej temperaturze, intensywnie mieszając, przez 10 h. Następnie ochłodziłam ją do temperatury

pokojoyej, stężony wodorotlenek rozcieńczyłam wodą destylowaną (20 mL) jednocześnie chłodząc mieszaninę reakcyjną (łaźnia: woda z lodem). Następnie, dodałam octan etylu (150 mL) i wytrząsnęłam. Fazę organiczną przemyłam następnie kilkakrotnie wodą do uzyskania pH neutralnego, osuszyłam ją i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 8:1) otrzymałam 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.87** (650 mg; 0,48 mmol; 39%).

Metoda C: W kolbie zaopatrzonej w rurkę z żelem absorbującym wilgoć umieściłam 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę **2.27** (1 g; 1,2 mmol) i dodałam sproszkowany wodorotlenek potasu (1,4 g; 25 mmol), DMF (10 mL) oraz katalityczną ilość bromku tetrabutylamonowego. Następnie, dodałam chlorek benzylu (2,75 mL; 23,7 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzałam do 50°C i utrzymywałam w tej temperaturze, intensywnie mieszając, przez 20 h. Po tym czasie ochłodziłam ją do temperatury pokojowej, dodałam wodę destylowaną (100 mL) i wykonałam ekstrakcję produktu octanem etylu (4x70 mL). Zebrane fazy organiczne przemyłam wodą (100 mL), a następnie osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 9:1) otrzymałam 6,6'-di-*O*-trytylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.87** (400 mg; 0,29 mmol; 24%).

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (**2.92**)

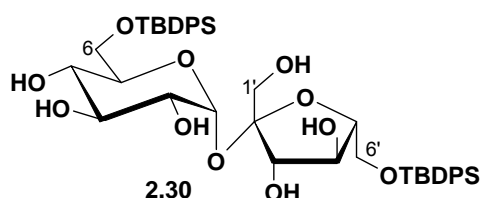


Metoda A: 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę **2.87** (10 g; 7,3 mmol) rozpuściłam w toluenie (30 mL), dodałam wodę destylowaną (6,5 mL) oraz lodowaty kwas octowy (80 mL). Następnie mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszałam i ogrzewałam do uzyskania klarownego roztworu (substrat rozpuszcza się na ciepło w kwasie octowym), i dalej utrzymywałam ją w tej temperaturze przez 2,5 h kontrolując przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po przereagowaniu całego substratu ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i zobojętniłam obecny w niej kwas octowy przy pomocy 30% roztworu wodorotlenku sodu. Dodałam do mieszaniny poreakcyjnej octan etylu (100mL) i rozdzieliłam fazy. Warstwę organiczną przemyłam wodą (2x50 mL), osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 1:1) otrzymałam 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (3 g; 3,4 mmol; 49 %).

$[\alpha]_D = 41,2$ (lit. $[\alpha]_D = 40,8$);⁷⁶ **MS** *m/z*: 905 $[M(C_{92}H_{86}O_{11}) + Na^+]$.

Metoda B: 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę (**2.87**) (4,11 g; 3 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (20 mL), a następnie dodałam roztwór jodu (1,91 g; 15 mmol) w metanolu (50 mL). Ogrzałam mieszaninę reakcyjną do wrzenia, a postęp reakcji kontrolowałam przy pomocy TLC. Po 3 h stwierdziłam brak substratu (TLC) i zakończyłam reakcję, ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i dodałam do niej wodny roztwór tiosiarczanu sodu (do odbarwienia się mieszaniny reakcyjnej). Wykonałam ekstrakcję produktu octanem etylu (300 mL) z mieszaniny poreakcyjnej, a następnie fazę organiczną przemyłam 20% roztworem wodorotlenku sodu (do uzyskania pH neutralnego), osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 1,5:1) otrzymałam 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (1,09 g; 1,2 mmol; 42 %).

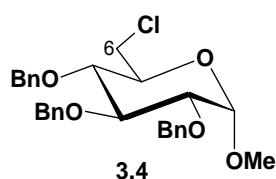
6,6'-di-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)sacharoza (**2.30**)



Sacharozę **2.1** (1 g; 3 mmol) rozpuściłam na ciepło (ogrzewając do wrzenia) w pirydyynie (15 mL), a następnie roztwór ochłodziłam do temperatury pokojowej i dodałam do niego DMAP (kat.) oraz chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (1,66 mL; 6,4 mmol). Po 24 h zaobserwowałam zanik substratu (TLC octan etylu : metanol : woda = 45:5:3) i powstanie jednego produktu. Dodałam do mieszaniny reakcyjnej octan etylu (50 mL) i przemyłam wodą (3x20 mL). Fazę organiczną osuszyłam i zatężyłam. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu : metanol = od 1:0 do 10:1). Otrzymałam 6,6'-di-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)sacharozę **2.30** w postaci białego proszku (1,96 g; 2,4 mmol; 82%).

$[\alpha]_D = 27,2$ (lit. $[\alpha]_D = 26,0$; MeOH);⁷⁸ t.t. = 211°C (lit. t.t. = 212-213°C kryst. z Et₂O);⁷⁸ MS *m/z* obl. dla C₉₂H₈₆O₁₁Na (M+Na): 841,3410; ozn.: 841,3378; **Analiza** obl. dla C₄₄H₅₈O₁₁Si₂ [%]: C 64,52; H 7,14; ozn.: 64,52; H 7,22.

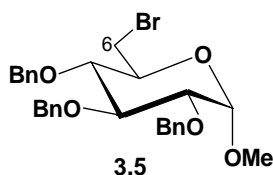
6-chloro-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy (**3.4**)



2,3,4-Tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.3** (1 g; 2,2 mmol) rozpuściłam w toluenie (10 mL), dodałam do roztworu trifenylofosfinę (0,7 g; 2,7 mmol) oraz tetrachlorek węgla (10 mL; 0,1 mol). Następnie ogrzałam mieszaninę reakcyjną do wrzenia i utrzymywałam ją w tej temperaturze przez 6 h. Po tym czasie ją zatężyłam, a produkt

oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 8:1) uzyskując 6-chloro-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.4** (0,7 g; 1,4 mmol; 68%).¹⁶⁸

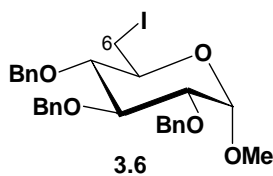
6-bromo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy (3.5)



2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.3** (1 g; 2,2 mmol) rozpuściłam w toluenie (10 mL), dodałam do roztworu trifenylofosfinę (0,7 g; 2,7 mmol) oraz tetrabromometan (0,83 g; 2,5 mmol). Po 48 h prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej

zatrężyłam mieszaninę reakcyjną, a produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 8:1) uzyskując 6-bromo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.5** (0,9 g; 1,7 mmol; 80%).¹⁶⁹

6-jodo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy (3.6).



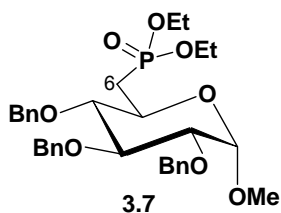
6-Chloro-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.4** (0,7 g; 1,4 mmol) rozpuściłam w DMF (10 mL), dodałam jodek potasu (nadm.) i ogrzałam mieszaninę reakcyjną do wrzenia.

Utrzymywałam ją w tej temperaturze przez 4 h (postęp reakcji kontrolowałam przy pomocy TLC). Po tym czasie cały substrat przereagował i powstał tylko jeden produkt. Dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę (10 mL) i przy pomocy octanu etylu (30 mL) wykonałam ekstrakcję produktu. Fazę organiczną osuszyłam i zatrężyłam otrzymując czysty (TLC) 6-jodo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.6**.¹⁷⁰ Jednak nie oznaczyłam jego wydajności ze względu na zanieczyszczenie jodem. Taki surowy, nieoczyszczony związek był wykorzystywany w kolejnych reakcjach.

¹⁶⁸ C. Limousin, A. Olesker, J. Cléophax, A. Petit, A. Loupy, G. Lukacs *Carbohydr. Res.*, **1998**, 312, 23-31.

¹⁶⁹ R.C. Bernotas, B. Ganem *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1123-1126.

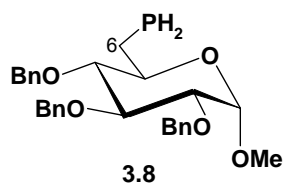
¹⁷⁰ N. Sakairi, H. Kuzuhara *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5327-5330.

6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy**(3.7)**

Z bromku 3.5: Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie umieściłam 6-bromo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.5** (0,66 g; 1,2 mmol) oraz P(OEt)₃ (3 mL; 17,5 mmol). Reakcję prowadziłam bez dodatku rozpuszczalnika, we wrzeniu przez 48 h. Następnie odparowałam nadmiar P(OEt)₃ pod zmniejszonym ciśnieniem i wykonałam chromatografię kolumnową (heksan : octan etylu = 2:1), otrzymując 6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.7** (0,7 g; 1,2 mmol; 95%).

[α]_D = 31,5; MS *m/z*: 607 [M(C₃₂H₄₁O₈P) + Na⁺]; **Analiza** obl. dla C₃₂H₄₁O₈P · 1,5 H₂O [%]: C 62,84; H 6,92; ozn.: C 63,11; H 7,14; ³¹P-NMR (500 MHz) δ : 30,4.

Z jodku 3.6: Surowy 6-jodo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.6** [otrzymany z 6-chloro-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozydu metylowego **3.4** (0,7 g; 1,4 mmol)] poddałam reakcji w atmosferze gazu obojętnego z P(OEt)₃ (3 mL; 17,5 mmol) bez dodatku rozpuszczalnika. Reakcję prowadziłam we wrzeniu przez 72 h, następnie odparowałam nadmiar P(OEt)₃ pod zmniejszonym ciśnieniem. Po oczyszczeniu produktu przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 1:1) otrzymałam (po dwóch etapach reakcji, z pochodnej **3.4**), 6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.7** (0,211 g; 0,4 mmol; 26%).

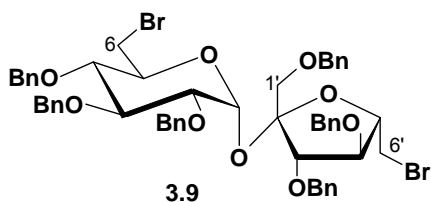
6-fosfanylo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy (3.8)

Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. 6-(Dimetoksyfosforylo)-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.7** (0,1 g; 0,2 mmol) rozpuściłam w THF (10 mL), następnie dodałam LAH (40 mg; 1,1 mmol) i dalej prowadziłam reakcję w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie obserwowałam zanik substratu (TLC) i pojawienie się tylko jednego produktu. Dodałam wodę destylowaną (20 mL) celem rozłożenia nadmiaru LAH, a następnie produkt reakcji ekstrahowałam octanem etylu (3x20 mL). Po osuszeniu i zatężeniu faz organicznych otrzymałam surowy 6-fosfanylo-6-dezoksy-2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy **3.8** (50 mg; 0,1

mmol). Niestety związek ten szybko uległ utlenieniu do skomplikowanej mieszaniny związków, dlatego został scharakteryzowany tylko przy pomocy widma masowego.

MS m/z : 503 [$M(C_{26}H_{33}O_5P) + Na^+$].

6,6'-dibromo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.9)

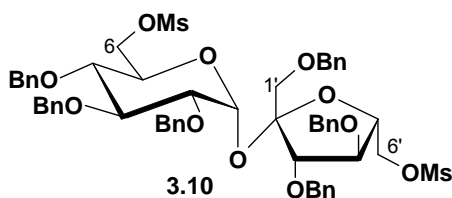


1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (0,2 g; 0,2 mmol) rozpuściłam w pirydynie (5 mL), dodałam trifenylofosfinę (0,24 mg; 0,9 mmol) oraz tetrabromometan (0,3 g; 0,9 mmol). Ogrzałam mieszaninę

reakcyjną do 60°C i utrzymywałam w tej temperaturze przez 2 h. Po tym czasie obserwowałam zanik substratu i pojawienie się jednego produktu (TLC). Dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę destylowaną (10 mL) i octanem etylu (3x20 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Następnie, połączone fazy organiczne osuszyłam, zatężyłam i wykonałam chromatografię kolumnową (heksan : octan etylu = 5:1) otrzymując 6,6'-dibromo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.8** (0,22 g; 0,2 mmol; 96%).

$[\alpha]_D = 35,2$; **MS** m/z obl. dla $C_{54}H_{56}O_9NaBr_2$ ($M+Na$): 1029,2183; ozn.: 1029,2198; **1H -NMR** (500 MHz) δ : 5,7 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz, H-1); **^{13}C -NMR** δ : 138,6; 138,3; 138,1; 138,0; 137,73; 137,71 (6 x C_{quat} . O- CH_2 -Ph); 105,3 (C-2'); 90,4; 84,23; 84,21; 81,4; 80,4; 79,8; 79,4 69,6 (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4, C-5); 75,5; 75,1; 73,5; 73,1; 72,5; 72,4; 70,7 (6 x O- CH_2 -Ph, C-1'); 34,3; 33,1 (C-6', C-6).

6,6'-di-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharoza (3.10)



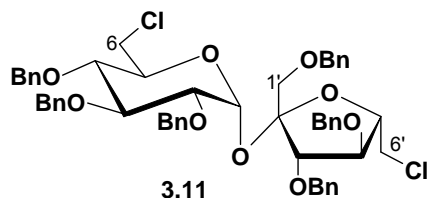
1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (0,2 g; 0,2 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (8 mL), dodałam trietyloaminę (0,1 mL; 1,4 mmol) oraz DMAP (kat.). Następnie, wkropliłam chlorek mesyłu (0,1 mL; 1,2 mmol), jednocześnie chłodząc miesza-

ninę reakcyjną (łaźnia: woda z lodem). Reakcję prowadziłam dalej w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie dodałam wodę destylowaną (20 mL) i octanem etylu (3x30 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : ocetan etylu = od 5:1 do

2:1) otrzymałam 6,6'-di-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.10** (0,2 g; 0,2 mmol; 85%).

$[\alpha]_D = 38,0$ (lit. $[\alpha]_D = 39,0$);²⁹ MS *m/z*: 1039 $[M(C_{56}H_{62}O_{15}S_2) + H^+]$.

6,6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.11)



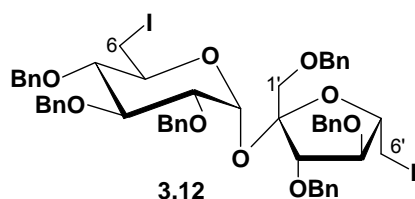
Metoda A: 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (28 mg; 0,03 mmol) rozpuściłam w pirydynie (3 mL), dodałam czterochlorek węgla (0,04 mL; 0,4 mmol) oraz trifenylofosfinę (32 mg; 0,1 mmol).

Następnie, ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 60°C i utrzymywałam w tej temperaturze przez 10 h. Po tym czasie zatężyłam mieszaninę reakcyjną, dodałam wodę destylowaną (5 mL) i przy pomocy octanu etylu (3x10 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Zebrane fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Po oczyszczeniu produktu przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 5:1) otrzymałam 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.11** (23 mg; 0,02 mmol; 42%).

$[\alpha]_D = 31,1$ (lit. $[\alpha]_D = 32,0$);²⁹ MS *m/z* obl. dla $C_{54}H_{56}O_9Cl_2Na$ (M+Na): 941,3194; ozn. 941,3150; **Analiza** obl. dla $C_{54}H_{56}O_9Cl_2$ [%]: C 70,50; H 6,14; Cl 7,71; ozn.: C 70,56; H 6,03; Cl 7,82.

Metoda B: W kolbie zaopatrzonej w rurkę z żelem absorbującym wilgoć rozpuściłam 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.71** (5g; 13 mmol) w DMF (75 mL) i dodałam sproszkowany wodorotlenek potasu (7,3 g; 0,13 mol), bromek tetrabutylamonowy (kat.) oraz bromek benzyli (16,2 mL; 0,14 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 h. Następnie, dodałam wodę destylowaną (150 mL) i eterem dietylowym (3x100 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Zebrane fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Wykonałam chromatografię kolumnową (heksan : octan etylu = 5:1) i otrzymałam 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.11** (6,5g; 7 mmol; 54%).

6,6'-dijodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.12)



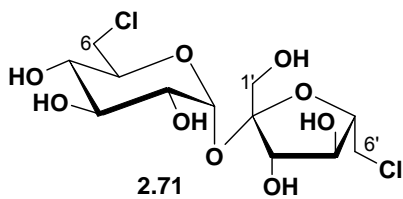
Metoda A z mesylanu: W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, w atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 6,6'-di-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.10** (0,11 g; 0,1 mmol) w DMF

(5 mL). Następnie dodałam jodek potasu (nadm.) i ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 90°C. Reakcję prowadziłam w tej temperaturze przez 36 h. Po tym czasie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, dodałam wodę destylowaną (15 mL) i wykonałam ekstrakcję produktu eterem dietylowym (6x15 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zateżyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 8:1) otrzymałam 6,6'-dijodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.12** (0,11 g; 0,1 mmol; 96%).

$[\alpha]_D = 25,3$ ($c = 0,69$); **MS** m/z obl. dla $C_{54}H_{56}O_9NaI_2$ ($M+Na$): 1125,1906; ozn.: 1125,1913; **Analiza** obl. dla $C_{54}H_{56}O_9I_2$ [%]: C 58,81; H 5,12; ozn.: C 58,67; H 5,27; **1H -NMR** (500 MHz) δ : 5,64 (d; 1H; $J = 3,6$ Hz; H-1); **^{13}C -NMR** δ : 138,6; 138,4; 138,1; 138,0; 137,8 podwójnej intensywności (6 x C_{quat} . O- CH_2 -*Ph*); 105,3 (C-2'); 90,3; 85,2; 84,6; 81,6; 81,2; 80,6; 80,0; 69,0 (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4, C-5); 75,5; 75,2; 73,5; 73,1; 72,5; 70,8 (6 x O- CH_2 -*Ph*, C-1'); 9,5 i 6,3 (C-6', C-6).

Metoda B z dichloropochodnej: W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i rurkę z żelzem absorbującym wilgoć rozpuściłam 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.11** (2,11 g; 2,3 mmol) w DMF (20 mL) i dodałam jodek potasu (nadm.). Następnie, ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 120°C i prowadziłam dalej reakcję w tej temperaturze przez 72 h. Następnie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, dodałam wodę destylowaną (30 mL) i wykonałam ekstrakcję produktu eterem dietylowym (3x50 mL). Połączone frakcje organiczne osuszyłam i zateżyłam. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 8:1), otrzymując 6,6'-dijodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.12** (1,66 g; 1,5 mmol; 66%).

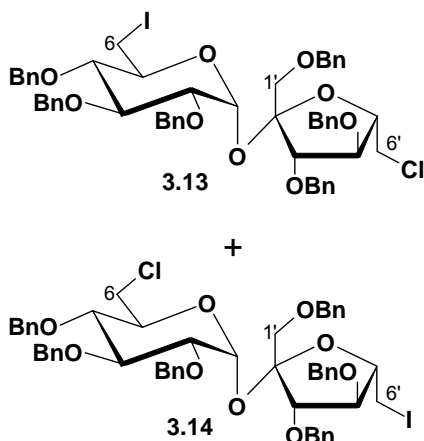
6,6'-dichloro-6,6'-didezoksysacharoza (2.71)



Sacharozę **2.1** (10 g; 29 mmol) rozpuściłam na ciepło (ogrzewając do wrzenia) w pirydynie (400 mL), następnie roztwór ochłodziłam do temperatury 40°C, dodałam trifenylofosfinę (53 g; 0,20 mol), tetrachlorometan (17,5 mL; 0,18 mol) i ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 60°C. Reakcję prowadziłam w tej temperaturze przez 5 h. Po tym czasie przerwałam ogrzewanie, dodałam do mieszaniny reakcyjnej metanol (100 mL) oraz wodę (200 mL) i po 1 h intensywnego mieszania w temperaturze pokojowej zateżyłam mieszaninę reakcyjną uzyskując gęsty syrop, który

następnie rozpuściłam w metanolu i dodałam żel krzemionkowy (200 mL). Odparowałam na wyparce metanol uzyskując żel z naniesioną na nim mieszaniną poreakcyjną. Wykonałam następnie chromatografię kolumnową (octan etylu : metanol = 10:1) otrzymując 6,6'-dichloro-6,6'-didezoksysacharozę **2.71** (8 g; 21 mmol; 72%).¹⁴⁴

6-jodo-6'-chloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.13) oraz 6-chloro-6'-jodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.14).



6,6'-Dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **3.11** (0,6 g; 0,65 mmol) rozpuściłam w DMF (7,5 mL) i dodałam jodek potasu (0,11 g; 0,65 mmol). Następnie, ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 120°C i utrzymywałam w tej temperaturze przez 12 h. Po tym czasie ochłodziłam ją do temperatury pokojowej, dodałam wodę destylowaną (15 mL) i wykonałam ekstrakcję produktu eterem dietylowym (3x15 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam

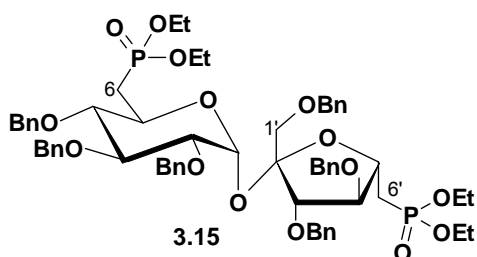
i zatężyłam. Surowy produkt rozpuściłam w toluenie i wykonałam sączenie przez żel krzemionkowy. Ponieważ różnica polarności dichloropochodnej **3.11** i diiodopochodnej **3.12** jest znikoma, tym bardziej wydzielenie monopodstawionych produktów reakcji nie było możliwe z zastosowaniem chromatografii kolumnowej. W tym celu wykorzystałam HPLC (kolumna C18; heksan : octan etylu = 10:1). Mieszanina składała się z 3 frakcji (A, B, C), których proporcje wynosiły A : B : C = 5,1:5,0:1. **Frakcja A**: czas retencji 9,75 min (po analizie MS i NMR: diiodopochodna **3.12**; 0,21 g; 0,20 mmol; 29%). **Frakcja B**: czas retencji 11,32 min (mieszanina pochodnych **3.13** i **3.14**; sumarycznie dla obu izomerów 0,21 g; 0,21 mmol; 32%). Na podstawie analizy widm NMR przypisana została struktura izomeru dominującego we frakcji B tj. 6-jodo-6'-chloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy **3.13**. Na podstawie proporcji izomerów frakcji B, określonej na podstawie pól powierzchni sygnałów H-1 w ¹H-NMR obu związków (wynoszącej 2,5:1) została obliczona wydajność dla 6-jodo-6'-chloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy **3.13** (150 mg; 0,15 mmol; 23%) oraz dla 6-chloro-6'-jodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozy **3.14** (60 mg; 0,06 mmol; 9%).

MS *m/z*: 1033 [M(C₅₄H₅₆O₉ClI) + Na⁺]; **¹H-NMR** (500 MHz) δ: 5,68 (d; 1H; J_{1,2} = 3,6 Hz; H-1) dla **9**; 5,65 (d; 1H; J_{1,2} = 3,5 Hz; H-1) dla **10**; **¹³C-NMR** δ: 105,3 i 105,2

(C-2' pochodnej **9** i C-2' pochodnej **10**); 90,3 (C-1 związku **9** i C-1 związku **10**); 45,0 (C-6' związku **9** i C-6' związku **10**); 9,32 (o zdecydowanie większej intensywności C-6' związku **9**); i 6,15 (mniejszej intensywności C-6' związku **10**).

Frakcja C: czas retencji 13,06 min (po analizie MS i NMR: nieprzereagowany substrat - dichloropochodna **3.11**; 42 mg, 0,04 mmol; 7%).

6,6'-bis-(dietoksyfosforylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.15).

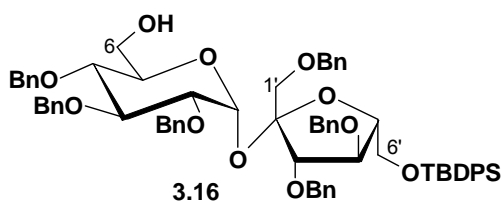


W kolbie umieściłam 6,6'-dijodo-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **3.12** (1,5 g; 1,4 mmol) oraz fosforyn trójetylowy (7 mL; 41 mmol). Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego bez dodatku rozpuszczalnika, w temp.

wrzenia przez 72 h. Po tym czasie odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar $P(OEt)_3$ i oczyściłam produkt przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 2:1). Otrzymałam 6,6'-bis(dietoksyfosforylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **3.15** (0,37 g; 0,33 mmol; 24%).

$[\alpha]_D = 21,7$; **MS** m/z obl. dla $C_{62}H_{76}O_{15}P_2Na$ ($M+Na$): 1145,455; ozn.: 1145,4537; **Analiza** obl. dla $C_{62}H_{76}O_{15}P_2 \cdot 0,5 H_2O$ [%]: C 65,77; H 6,85; ozn.: C 65,77; H 6,57; **1H -NMR** (500 MHz) δ : 5,65 (d; 1H; $J = 3,5$ Hz; H-1); **^{31}P -NMR** δ : 29,81; 29,10; **^{13}C -NMR** δ : 138,7; 138,6; 138,3; 138,23; 138,21; 138,1 (6 x C_{quat} . O- CH_2 -Ph); 105,3 (C-2'); 90,3; 85,9 (d; $J_{CP} = 12,2$ Hz); 84,0 (d; $J_{CP} = 1,9$ Hz); 81,6; 81,0 (d; $J_{CP} = 9,4$ Hz); 80,0; 76,1 (d; $J_{CP} = 3,4$ Hz); 67,0 (d; $J_{CP} = 7,0$ Hz) (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4, C-5); 75,3; 74,7; 73,3; 73,0; 72,7; 72,3; 70,9 (6 x O- CH_2 -Ph, C-1'); 61,7 (d; $J_{CP} = 6,2$ Hz); 61,5 (d; $J_{CP} = 6,2$ Hz); 61,4 (d; $J_{CP} = 6,2$ Hz); 61,2 (d; $J_{CP} = 6,0$ Hz); 31,9 (d; $J_{CP} = 139$ Hz); 27,8 (d; $J_{CP} = 142$ Hz) (4 x P-O CH_2 - CH_3 , C-6, C-6'); 32,2; 16,4 (m, 4 x P-O CH_2 - CH_3).

6'-O-(tert-butylodifenylsilylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.16)



Metoda A: W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **2.92** (0,5 g; 0,57 mmol) w chlorku metylenu (15 mL), a następnie dodałam DMAP (kat.),

diizopropylowoaminy (0,2 mL; 1,2 mmol) i wkrapliłam chlorek *tert*-butylodifenyl-

siliowy (0,3 mL; 1,2 mmol). Po zakończeniu dodawania TBDPSCI prowadziłam reakcję przez 24 h w temperaturze pokojowej, po czym dodałam wodę destylowaną (20 mL) i rozdzieliłam utworzone fazy. Fazę organiczną zebrałam, zaś wodną przemyłam octanem etylu (3x20 mL). Połączone frakcje organiczne osuszyłam i zatężyłam. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = od 5:1 do 3:1) otrzymując 6'-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.16** (0,39 g; 0,35 mmol; 62%).

$[\alpha]_D = 29,0$ (lit. $[\alpha]_D = 26,2$);³⁰ **MS** *m/z* obl. dla C₇₀H₇₆O₁₁SiNa (M+Na): 1143,5049; ozn.: 1143,5034; **¹H-NMR** (500 MHz) δ : 5,9 (d; 1H; *J* = 3,8 Hz; H-1).

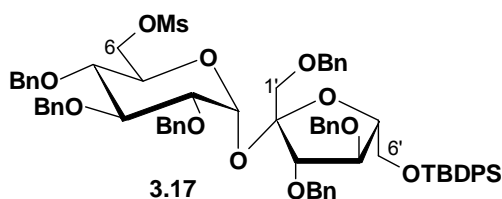
Metoda B: Analogiczna do metody A, pozwalająca otrzymać w jednej reakcji zarówno 6'-monopodstawioną pochodną **3.16** oraz 6,6'-dipodstawioną pochodną **3.2**.

Do reakcji użyłam 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (1 g; 1,1 mmol), DMAP (kat.), DIPEA (0,43 mL; 2,5 mmol), TBDPSCI (0,47 mL; 1,6 mmol). Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 5:1 do 3:1) otrzymałam 6'-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.16** (0,49 g; 0,4 mmol; 38%) oraz 6,6'-di-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.2** (0,9 g; 0,7 mmol; 58%).

Dla 6,6'-di-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.2**:

$[\alpha]_D = 26,0$; **MS** *m/z*: 1383 [M(C₈₆H₉₄O₁₁Si₂) + Na⁺]; **Analiza** obl. dla: C₈₆H₉₄O₁₁Si₂ · H₂O [%]: C 74,97; H 7,02; ozn.: C 75,10; H 7,31; **¹H-NMR** (500 MHz) δ 5,90 (d; 1H; *J*_{1,2} = 3,5 Hz; H-1); **¹³C-NMR** δ : 138,99; 138,95; 138,7; 138,3; 138,04 i 137,96 (6 x C_{quat.} O-CH₂-Ph); 133,7; 133,4; 133,4; 133,1 (4 x C_{quat.} Si-Ph); 104,5 (C-2'); 89,6 (C-1); 84,3; 82,2; 82,1; 80,7; 80,5; 77,2; 71,6 (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,7; 74,7; 73,5; 73,2; 72,6; 72,0; 71,8 (6 x O-CH₂-Ph, C-1'); 64,6; 62,3 (C-6, C6'); 27,0 i 26,6 [C(CH₃)₃]; 19,3 i 19,2 [C(CH₃)₃].

6-*O*-mesylo-6'-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (3.17)



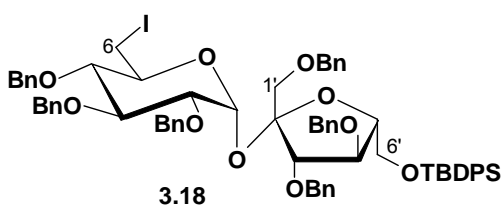
W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 6'-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.16** (1,08 g; 1 mmol) w chlorku metylenu (20 mL),

dodałam DMAP (kat.) i trietyloaminę (0,5 mL; 3,6 mmol). Następnie, wkropiłam chlorek

mesylu (0,2 mL; 2,6 mmol) jednocześnie chłodząc mieszaninę reakcyjną (łaźnia: woda z lodem). Reakcję prowadziłam dalej w temperaturze pokojowej przez 16 h, po czym dodałam wodę destylowaną (20 mL) i podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Fazę organiczną zebrałam, zaś wodną przemyłam octanem etylu (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zateżyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 5:1) otrzymałam 6-*O*-mesylo-6'-*O*-(*tert*-butylodifentlosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.17** (1,01 g; 0,8 mmol; 87%).

$[\alpha]_D = 35,0$; **MS** *m/z*. obl. dla $C_{71}H_{78}O_{13}SiNa$ (M+Na): 1221,4825; ozn.: 1221,4882; **Analiza** obl. dla $C_{71}H_{78}O_{13}SSi$ [%]: C 71,09; H 6,55; S 2,67; ozn.: C 70,98; H 6,60; S 2,80; **1H -NMR** (500 MHz) δ : 5,90 (d, 1H, $J_{1,2} = 3,7$ Hz, H-1); 4,08 (dt, 1H, $J_{5,4} = 10,2$ Hz, $J_{5,6} = 2,4$ Hz; H-5); 3,91 (d; 2H; H-6); 3,89 (dd; 1H; $J_{3,2} = 9,4$ Hz; $J_{3,4} = 9,0$ Hz; H-3); 3,47 (dd; 1H; H-4); 3,42 (dd; 1H; H-2); 2,68 (s; 3H; SO_2CH_3); 1,05 [s; 9H; $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -NMR** δ : 138,8; 138,3; 138,2 podwójnej intensywności; 137,9 i 137,8 (6 x $C_{quat. O-CH_2-Ph}$); 133,2 i 132,9 (2 x $C_{quat. Si-Ph}$); 104,3 (C-2'); 88,8; 84,0; 81,8; 81,0; 80,6; 79,9; 76,8 68,9 (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4, C-5); 75,5; 74,8; 73,5; 73,4; 72,7; 72,1; 72,0; 68,3; 63,8 (6 x $O-CH_2-Ph$, C-1', C-6, C6'); 36,9 (SO_2CH_3); 26,9 [$C(CH_3)_3$]; 19,2 [$C(CH_3)_3$].

6-jodo-6-dezoksy-6'-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.18**)

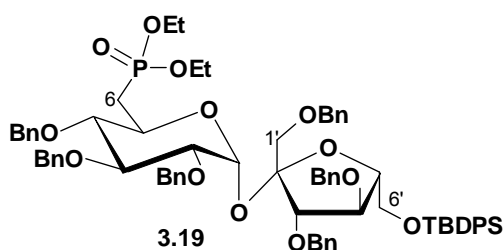


W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i rurkę z żelalem absorbującym wilgoć rozpuściłam w DMF (10 mL) 6-*O*-mesylo-6'-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.17** (0,79 g; 0,66 mmol) i dodałam KI (nadm.). Reakcję prowadziłam w 120°C przez 72 h. Następnie, ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, dodałam wodę destylowaną (10 mL) i produkt ekstrahowałam eterem dietylowym (3x40 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zateżyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 6:1) otrzymałam 6-jodo-6-dezoksy-6'-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.18** (0,72 g; 0,58 mmol; 89%).

$[\alpha]_D = 30,4$; **MS** *m/z*. obl dla $C_{70}H_{75}O_{10}NaSiI$ (M+Na): 1253,4066; ozn.: 1253,4064; **Analiza** obl. dla $C_{70}H_{75}IO_{10}Si$ [%]: C 68,28; H 6,14; I 10,31; ozn.: C 68,42; H 6,37; I 10,36;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ : 5,83 (d; 1H; $J = 3,4$ Hz; H-1); $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 138,8; 138,7; 138,4; 138,2 i 137,9 podwójnej intensywności (6 x $\text{C}_{\text{quat.}} -\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 133,3 i 132,9 (2 x $\text{C}_{\text{quat.}} \text{Si-Ph}$); 104,2 (C-2'); 88,8; 83,9; 81,54; 81,51; 80,9; 80,6; 80,2; 68,4 (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4, C-5); 75,5; 75,0; 73,5; 73,4; 72,6; 72,1 podwójnej intensywności i 63,8 (6 x O-CH₂-Ph, C-1', C-6'); 27,0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 19,2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 10,3 (C-6).

6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-6'-O-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.19)

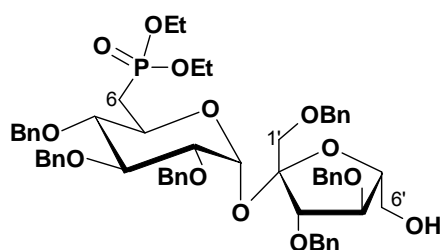


Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie umieściłam 6-jodo-6-dezoksy-6'-O-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **3.18** (0,59g; 0,48 mmol), oraz nadmiar $\text{P}(\text{OEt})_3$ (5

mL). Reakcję prowadziłam bez dodatku rozpuszczalnika w temperaturze wrzenia przez 72 h. Następnie, odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar $\text{P}(\text{OEt})_3$ i oczyściłam produkt przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 3:1). Otrzymałam 6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-6'-O-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę **3.19** (0,51 g; 0,41 mmol; 86%).

$[\alpha]_{\text{D}} = 24,3$; **MS** m/z obl. dla $\text{C}_{74}\text{H}_{85}\text{O}_{13}\text{NaSiP}$ (M+Na): 1263.5389; ozn.: 1263.5396; **Analiza** obl. dla $\text{C}_{74}\text{H}_{85}\text{O}_{13}\text{PSi} \cdot \text{H}_2\text{O}$ [%]: C 70,56; H 6,96; ozn.: C 70,13; H 7,33; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ : 5,67 (d; 1H; $J_{1,2} = 3,6$ Hz; H-1); 3,82-3,92 (m; 4H; P-O-CH₂-CH₃); $^{31}\text{P-NMR}$ δ : 29,91; $^{13}\text{C-NMR}$ δ : 138,8; 138,7; 138,42; 138,40; 138,21 i 138,18 (6 x $\text{C}_{\text{quat.}} \text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 133,5 i 133,3 (2 x $\text{C}_{\text{quat.}} \text{Si-Ph}$); 105,0 (C-2'); 90,5 (C-1); 84,5; 83,7 i 81,9 66,8 (d; $J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz) (C-3', C-4', C-5, C-5'); 81,7 (C-3); 80,9 (d; $J_{\text{CP}} = 9,1$ Hz; C-4); 80,1 (C-2); 75,3; 74,7; 73,4; 73,2; 72,4; 72,2; 70,5 (6 x O-CH₂-Ph, C-1'); 66,0; 61,3 (d, $J_{\text{CP}} = 6,1$ Hz); 61,2 (d; $J_{\text{CP}} = 6,2$ Hz) (2 x P-O-CH₂-CH₃, C-6, C-6'); 28,5 (d; $J_{\text{CP}} = 98,7$ Hz) i 23,4 (d; $J_{\text{CP}} = 99,2$ Hz; 2 x P-O-CH₂-CH₃); 26,9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 19,2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

6-(dietoksyfosforylo)-6-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharoza (3.20)

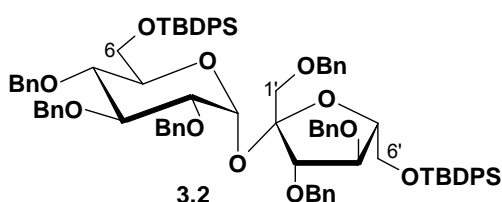


6-(dime-toksyfosforylo)-6-dezoksy-6'-O-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylosacharozę (**3.19**) (0,24 g; 0,20 mmol) rozpuściłam w THF (5 mL) i dodałam trójhydrat fluorku tetrabutylamoniowego

(75 mg; 0,24 mmol). Następnie, ogrzałam mieszaninę reakcyjną do 60°C i prowadziłam dalej reakcję w tej temperaturze przez 6 h. Po tym czasie ochłodziłam mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i zatężyłam ją. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = od 3:1 do 1:1). Otrzymałam 6-(dietoksyfosorylo)-6-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.20** (146 mg; 0,14 mmol; 74%).

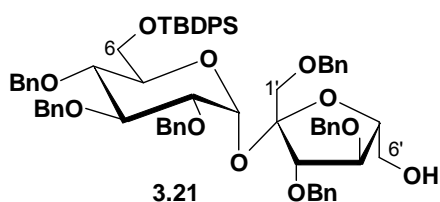
$[\alpha]_D = 29,7$ ($c = 0,35$); **MS** m/z obl. dla $C_{58}H_{67}O_{13}NaP$ ($M+Na$): 1025.4212; ozn.: 1025.4160; **Analiza** obl. dla: $C_{58}H_{67}O_{13}P \cdot 2 H_2O$ [%]: C 67,01; H 6,89; ozn.: C 66,75; H 6,88; **1H -NMR** (500 MHz) δ 5,59 (d; 1H; $J_{1,2}$ 3,4 Hz; H-1); **^{31}P -NMR** δ : 29,89; **^{13}C -NMR** δ : 138,7; 138,6; 138,4; 138,3; 138,1 i 137,7 (6 x C_{quat} . O- CH_2 -Ph); 104,2 (C-2'); 90,8 (C-1); 84,4; 81,5; 81,4; 81,3; 81,2; 79,9 i 67,2 (d; $J_{CP} = 6,6$ Hz) (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,3; 74,8; 73,5; 72,9; 72,7; 72,5; 70,5; 62,3; 61,6 (m) (6 x O- CH_2 -Ph, C-1', C-6, C-6', 2 x P-O- CH_2 - CH_3); 16,4 (m) (2 x P-O- CH_2 - CH_3).

6,6'-di-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (**3.2**)



Metoda A: W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.92** (5 g; 5,7 mmol) w chlorku metylenu (18 mL), dodałam DMAP (kat.) oraz diizopropylodiaminę (2 mL; 11,7 mmol). Następnie, wkropliłam chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (3 mL; 11,6 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 12 h, po czym dodałam wodę destylowaną (15 mL) i podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Fazę organiczną zebrałam, a wodną przemyłam octanem etylu (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = od 5:1 do 3:1) otrzymałam 6,6'-di-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozę **3.2** (6,2 g; 4,6 mmol; 80%) oraz niewielką ilość, powstającą jako produkt uboczny reakcji, 6'-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **3.16** (1,14 g; 1,0 mmol; 18%).

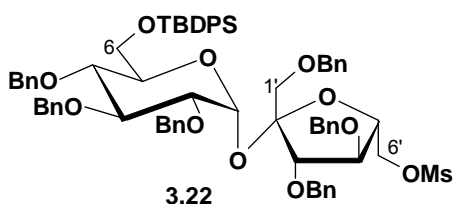
Metoda B: patrz metoda B otrzymywania 6'-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**3.16**).

6-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.21)

6,6'-di-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.2** (2,84 g; 2,1 mmol) rozpuściłam w THF (20 mL) i dodałam trójhydrat fluorku tetrabutylamoniowego (1 g; 3,2 mmol).

Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 36 h, a następnie dodałam wodę destylowaną (20 mL) i podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Fazę organiczną zebrałam, zaś wodą przemyłam octanem etylu (3x20 mL). Połączone frakcje organiczne osuszyłam i zatężyłam. Wykonałam kolumnę chromatograficzną (heksan : octan etylu = 8:1) otrzymując 6-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.21** (1,36 g; 1,2 mmol; 66%).

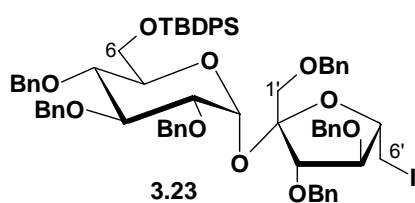
$[\alpha]_D = 29,8$; **MS** *m/z* obl. dla $C_{70}H_{76}O_{11}NaSi$ (M+Na): 1143,5049; ozn.: 1143,5105; **Analiza** obl. dla $C_{70}H_{76}O_{11}Si$ [%]: C 74,97; H 6,83; ozn.: C 74,94; H 6,74; **¹H-NMR** (500 MHz) δ : 5,57 (d; 1H; $J_{1,2} = 3,4$ Hz; H-1); 1,07 [s, 9H, C(CH₃)₃]; **¹³C-NMR** δ : 138,7; 138,5; 138,3; 138,25; 138,15; 137,8 (6 x C_{quat.} O-CH₂-Ph); 133,6 i 133,2 (2 x C_{quat.} Si-Ph), 103,9 (C-2'); 91,2 (C-1); 83,6; 81,7; 81,3; 80,0; 79,9; 77,2; 72,6; (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,7; 75,0; 73,5; 73,2; 72,9; 72,5; 71,1 (6 x O-CH₂-Ph, C-1'), 62,0; 61,6 (C-6, C6'); 26,9 [C(CH₃)₃]; 19,3 [C(CH₃)₃].

6-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-6'-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.22)

W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 6-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.21**) (1,2 g, 1,1 mmol) w chlorku metylenu (20 mL), dodałam DMAP (kat.) i trietyloaminę (0,5 mL; 3,6 mmol). Następnie, wkropliłam chlorek mesylu (0,2 mL; 2,6 mmol) jednocześnie chłodząc mieszaninę reakcyjną (łaźnia: woda z lodem). Reakcję prowadziłam dalej w temperaturze pokojowej przez 16 h, po czym dodałam wodę destylowaną (20 mL) i podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Fazę organiczną zebrałam, zaś wodną przemyłam octanem etylu (3x20 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 5:1 do 3:1) 6-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-6'-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.22**) (1,2 g; 1,0 mmol; 93%).

$[\alpha]_D = 29,1$ ($c = 0,82$); **MS** m/z obl. dla $C_{71}H_{78}O_{13}NaSSi$ ($M+Na$): 1221,4825; ozn.: 1221,4725; **Analiza** obl. dla $C_{71}H_{78}O_{13}Si \cdot H_2O$ [%]: C 70,04; H 6,62; ozn.: C 70,16; H 6,37; **1H -NMR** (600 MHz) δ 5,75 (d; 1H; $J_{1,2} = 3,0$ Hz; H-1); 2,76 (s, 3H, $S(O)_2CH_3$); **^{13}C -NMR** δ : 138,8; 138,6; 138,4; 137,74; 137,66; 137,6 (6 x $C_{quat. O-CH_2-Ph}$), 133,5 i 133,3 (2 x $C_{quat. Si-Ph}$); 105,0 (C-2'); 90,5 (C-1); 83,9; 82,0; 81,9; 80,1; 78,2; 77,3; 72,0 (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,8; 74,9; 73,4; 73,1; 72,64; 72,59; 70,7; 69,9 (6 x $O-CH_2-Ph$, C-1', C-6'), 62,6 (C-6); 37,3 ($S(O)_2CH_3$).

6-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-6'-dezoksy-6'-jodo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.23)

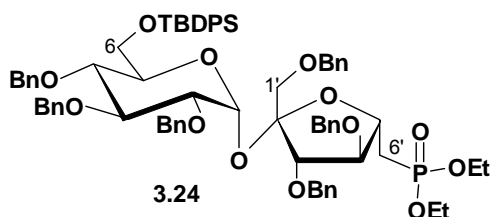


W kolbce zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną oraz rurkę z żelom absorbuującym wilgoć rozpuściłam 6-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-6'-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.22** (1,07 g; 0,9 mmol) w DMF

(10 mL). Reakcje prowadziłam w temperaturze 120°C przez 72 h. Następnie, ochłodziłam mieszaninę reakcyjną, dodałam wodę destylowaną (20 mL) i całość przemyłam eterem dietylowym (3x40 mL). Fazy organiczne zebrałam, osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = od 10:1 do 8:1) otrzymałam 6-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-6'-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.24** (0,48 g; 0,4 mmol; 44%).

$[\alpha]_D = 21,5$; **MS** m/z obl. dla $C_{70}H_{75}O_{10}NaSiI$ ($M+Na$): 1253,4066; ozn.: 1253,4025; **Analiza** obl. dla $C_{70}H_{75}IO_{10}Si$ [%]: C 68,28; H 6,14; ozn.: C 68,39; H 6,05; **1H -NMR** (600 MHz) δ : 5,64 (d; 1H; $J_{1,2} = 3,5$ Hz; H-1); 1,07 [s, 9H, $C(CH_3)_3$]; **^{13}C -NMR** δ : 138,79; 138,75; 138,4; 138,0; 137,9; 137,8 (6 x $C_{quat. O-CH_2-Ph}$); 133,6 i 133,3 (2 x $C_{quat. Si-Ph}$); 104,8 (C-2'); 90,3 (C-1); 85,3; 84,5; 81,9; 80,4; 80,3; 77,4; 72,0 (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,7; 74,9; 73,3; 72,83; 72,76; 72,4; 71,1; 62,6 (6 x $O-CH_2-Ph$, C-1', C-6); 26,9 [$C(CH_3)_3$]; 19,3 [$C(CH_3)_3$]; 6,4 (C-6').

6-*O*-(*tert*-butyłodifenylosililo)-6'-(dietoksyfosforylo)-6'-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.25)

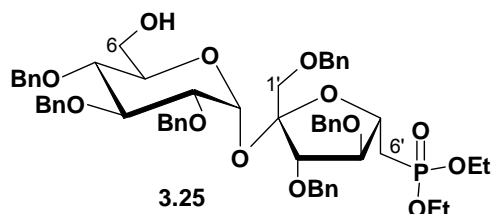


Reakcję prowadziłam w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie umieściłam 6-*O*-(*tert*-butyłodifenylosililo)-6'-*O*-mesylo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.24**) (0,40 g; 0,32 mmol), oraz nadmiar P(OEt)₃ (5 mL). Reakcję

proceedziłam bez dodatku rozpuszczalnika w temperaturze wrzenia przez 72 h. Następnie, odparowałam pod zmniejszonym ciśnieniem nadmiar P(OEt)₃ i oczyściłam produkt przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 3:1). Otrzymałam 6-*O*-(*tert*-butyłodifenylosililo)-6'-(dietoksyfosforylo)-6'-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.25**) (0,18 g; 0,14 mmol; 45%).

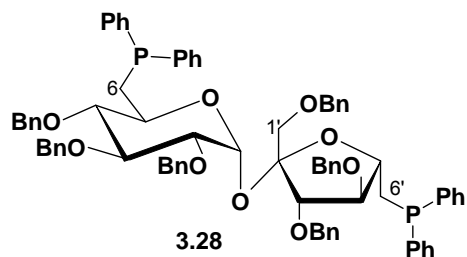
[α]_D = 28,2; MS *m/z* obl. dla C₇₄H₈₅O₁₃NaSiP (M+Na): 1263,5389; ozn.: 1263,5441; Analiza obl. dla C₇₄H₈₅O₁₃SiP · 2 H₂O [%]: C 69,57; H 7,02; ozn.: C 69,38; H 7,02; ¹H-NMR (500 MHz) δ 5,68 (d; 1H; J_{1,2} = 3,3 Hz; H-1); ³¹P-NMR δ : 28,9; ¹³C-NMR δ : 138,9; 138,8; 138,4; 138,10; 138,06; 138,0 (6 x C_{quat.} O-CH₂-Ph), 133,6 i 133,3 (2 x C_{quat.} Si-Ph); 104,9 (C-2'); 90,0 (C-1); 85,6 (d; J_{CP} = 12,5 Hz); 83,7; 82,1; 80,3; 77,4; 75,5; 71,9 (C-3', C-4', C-5', C-3, C-4, C-2, C-5); 75,7; 74,8; 73,4; 72,8; 72,5; 72,3; 71,6; 62,6; 61,7 (d; J_{CP} = 6,1 Hz); 61,4 (d; J_{CP} = 5,6 Hz) (6 x O-CH₂-Ph, C-1', C-6', C-6, 2 x P-O-CH₂-CH₃); 26,9 [C(CH₃)₃]; 19,3 [C(CH₃)₃]; 16,4 (m) (2 x P-O-CH₂-CH₃).

6'-(dietoksyfosforylo)-6'-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.25)



Reakcję przeprowadziłam w analogiczny sposób do otrzymywania związku **3.20** używając do reakcji 6-*O*-(*tert*-butyłodifenylosililo)-6'-(dietoksyfosforylo)-6'-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.24** (0,14 g; 0,11 mmol), jednak substrat pozostawał niezmienny. Dopiero dodatek KOH i metanolu pozwolił na otrzymanie śladowych ilości 6'-(dietoksyfosforylo)-6'-dezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.25** wykrytych przy pomocy spektrometrii masowej.

MS *m/z*: 1025 [M(C₅₈H₆₇O₁₃P) + Na⁺].

6,6'-bis-(difenylfosfanylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza**(3.28)****Metoda A:** Generowanie difenylfosfidu sodu.

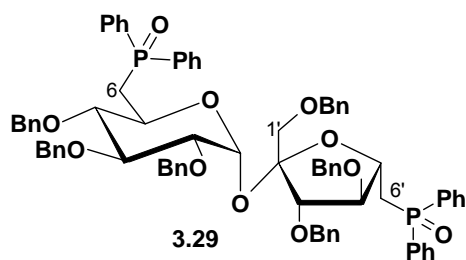
W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam trifenylofosfinę (0,86 g; 3,3 mmol) w THF (25 mL) i dodałam metaliczny sód w postaci cienkich, świeżo skrojonych płatków (0,15 g; 6,5 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 h (wizualnym znakiem tworzenia się fosfidu było pojawienie się ceglastej barwy mieszaniny reakcyjnej, która po 24 h przybrała barwę ciemno brunatną). Reakcja fosfidu z dichlorosacharozą 3.11. W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 6'-dichloro-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.11** (1 g; 1,1 mmol) w THF (5 mL), a następnie dodałam świeżo przygotowany dienylofosfid sodu. Reakcję prowadziłam dalej w temperaturze pokojowej przez 48 h (do czasu znacznego odbarwienia się mieszaniny reakcyjnej; kontrola przebiegu przy pomocy TLC była znacznie utrudniona ze względu na bardzo zbliżone do siebie polarnośći substratu i produktu). Następnie, dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę destylowaną (15 mL) oraz toluen (50 mL) i podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Frakcję organiczną przemyłam wodą destylowaną (10 mL) i solanką (10 mL), zaś fazę wodną poddałam ekstrakcji octanem etylu (3x30 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Po wykonaniu chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = od 4:1 do 3:1) otrzymałam 6,6'-bis(difenylfosfanylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.28** (0,39 g; 0,32 mmol; 29%)

MS m/z 1219 [$M(C_{78}H_{76}O_9P_2) + H^+$]; **1H -NMR** (400 MHz): δ 5,51 (d; 1H; $J = 3.3$ Hz; H-1); **^{31}P -NMR** δ : -22,1; -24,8; **^{13}C -NMR**: 138,8; 138,7; 138,5; 138,4; 138,3; 138,1 (6 x C_{quat} . O- CH_2 -Ph); 104,4 (C-2'); 89,6; 86,6 (m); 84,2; 82,8 (d; $J_{CP} = 9,4$ Hz); 81,7; 80,2 i 78,6 (d; $J_{CP} = 16,3$ Hz) (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4); 75,4; 74,9; 73,2; 72,5 (m); 72,4; 71,4 i 65,8 (C-1', 6 x O- CH_2 -Ph); 69,4 (d, $J_{CP} = 13,7$ Hz, C-5); 34,2 (m) i 32,4 (d; $J_{CP} = 14,6$ Hz, C-6' i C-6).

Metoda B (redukcja tlenku fosforyny): W atmosferze gazu obojętnego rozpuściłam 6,6'-bis(difenylfosfanylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę (**3.30**) (185 mg; 0,15 mmol) w THF (5 mL). Dodałam do mieszaniny reakcyjnej jodek metylu (0,03 mL; 0,48 mmol) i następnie po upływie 10 min LAH (45 mg; 1,2 mmol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie dodałam do mieszaniny

reakcyjnej metanol (1 mL) oraz wodę destylowaną (10 mL) i octan etylu (20 mL). Podzieliłam mieszaninę reakcyjną między dwie fazy. Fazę organiczną zebrałam, zaś fazę wodną poddałam dalszej ekstrakcji octanem etylu (2x20 mL). Połączone frazy organiczne osuszyłam i zateżyłam. Po wykonaniu sączenia przez żel krzemionkowy otrzymałam 6,6'-bis(difenylofosfinylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **3.28** (88 mg; 0,07 mmol; 49%).

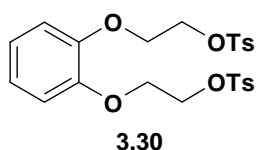
6,6'-bis-(difenylofosfinoilo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (3.29)



Przeprowadziłam reakcję analogiczną do reakcji otrzymywania difosfiny **3.28** (wychodząc z 0,2 g **3.11**), w wyniku której otrzymałam mieszaninę difosfiny **2.28** oraz ditlenku difosfiny **2.29**. Po przesączeniu mieszaniny przez żel krzemionkowy i zateżaniu, rozpuściłam pozostałość w acetonie (3 mL) i dodałam 30% roztwór nadtlenu wodoru (0,2 mL). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej 24 h. Po tym czasie dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę destylowaną (5 mL) i wykonałam ekstrakcję produktu reakcji przy pomocy octanu etylu (3x15 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zateżyłam. Otrzymana w ten sposób 6,6'-bis(difenylofosfanylo)-6,6'-didezoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza **3.28** nie wymagała oczyszczania chromatograficznego. Reakcja przebiegła ilościowo.

$[\alpha]_D = 3,6$; **Analiza** obl. dla $C_{78}H_{76}O_{11}P_2$ [%]: C 74,86; H 6,12; ozn.: C 74,88; H 6,14; 1H -NMR (400 MHz) δ : 5,04 (d; 1H; $J = 3,3$ Hz; H-1); ^{31}P -NMR δ : 29,27; 28,40; ^{13}C -NMR δ : 138,60 podwójnej intensywności; 138,57; 138,4; 138,2; 138,0 (6 x C_{quat} . O- CH_2 -Ph); 105,1 (C-2'); 89,9; 85,9 (d; $J_{CP} = 8,6$ Hz); 83,8; 81,9 (d; $J_{CP} = 9,4$ Hz); 81,3; 79,9 i 75,7 (d; $J_{CP} = 2,5$ Hz) (C-1, C-3', C-4', C-5', C-2, C-3, C-4); 75,2; 74,7; 73,3; 72,4; 72,3; 72,1 i 70,7 (6 x O- CH_2 -Ph, C-1'); 67,0 (d; $J_{CP} = 5,1$ Hz; C-5); 35,3 (d; $J_{CP} = 69,4$ Hz) i 32,0 (d; $J_{CP} = 72,8$ Hz; C-6'; C-6).

1,2-bis-(2-tosyloksyetyloksy)benzen (3.30)



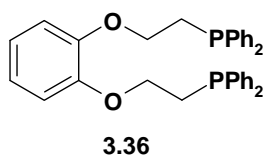
Katechol **3.34** (2 g; 0,02 mol) rozpuściłam wodzie destylowanej (50 mL) z dodatkiem wodorotlenku sodu (1,46 g; 0,04 mol) i następnie dodałam 2-chloroetanol (4 g; 0,05 mol). Reakcję prowadziłam

w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej dodałam kwas solny (5% roztwór wodny) do uzyskania odczynu obojętnego, a następnie przy pomocy octanu etylu (3x50 mL) ekstrahowałam produkt. Fazy organiczne zebrałam, osuszyłam i zatężyłam.

Surowy produkt reakcji rozpuściłam następnie w chlorku metylenu (30 mL), dodałam trietyloaminę (3 mL; 0,02 mol) oraz chlorek tosyłu (7,9 g; 0,04 mol). Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 48 h. Następnie dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę destylowaną (30 mL) i przy pomocy octanu etylu (3 x 60 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan = 3:2 do 2:1) otrzymując 1,2-bis-(2-tosyloksy)benzen **3.30** (2,3 g; 4 mmol) z wydajnością 25%.

t.t. = 95-96°C (lit. t.t. = 96-97°C)¹⁷¹

1,2-bis-(2-difenylofosfanyloetoksy)benzen (**3.36**)



W pierwszym etapie reakcji generowałam difenylofosfid sodu (patrz otrzymanie **3.28**, **Metoda A**) z trifenylofosfiny (20 mg; 0,11 mmol) a następnie poddawałam go reakcji w atmosferze gazu

obojętnego z tosyłanem **3.30** (20 mg, 0,04 mmol) w temperaturze pokojowej. Reakcję prowadziłam przez 24 h. Następnie dodałam do mieszaniny reakcyjnej wodę destylowaną (3 mL) i przy pomocy octanu etylu (3x5 mL) ekstrahowałam produkt reakcji. Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam. Produkt oczyściłam przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan : octan etylu = 1:1 do 0:1) otrzymując 1,2-bis-(2-difenylofosfanyloetoksy)benzen **3.36** (14 mg; 0,03 mmol) z wydajnością 67%.

MS *m/z* obl. dla C₃₄H₃₂O₂NaP₂ (M+Na): 589,1668; ozn.: 589,1670; **¹H-NMR** (500 MHz) δ: 2,82 (m, 1H, O-CH₂-CH₂-PPh₂); 2,28 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-PPh₂); **³¹P-NMR** δ: 31,4 (d; *J*_{PC} = 0,12 MHz); **¹³C-NMR** δ: 62,6 (O-CH₂-CH₂-PPh₂); 30,2 (d; *J*_{CP} = 0,56 MHz)

¹⁷¹ H. Jatzke, R.R. Schmidt *Lieb. Ann. Chem.*, **1991**, 7, 753-758.

Suplement

Wyniki otrzymane w niniejszej pracy były prezentowane na następujących konferencjach:

- 14th European Carbohydrate Symposium „Eurocarb 14”
(Niemcy, Lubeka, **2007**)
- VIII Tetrahedron Symposium „Challenges in Organic Chemistry”
(Niemcy, Berlin, **2007**)
- 13th European Carbohydrate Symposium „Eurocarb 13”
(Słowacja, Bratysława, **2005**)

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.319/10



90000000053955