

Maciej Cieplak



***„Synteza długołańcuchowych związków
polihydroksylowych poprzez selektywne
połączenie cukrów prostych”***

#-21-6

K-c 132

K-c-132

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.343/13



90000000185670

**Praca wykonana w Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2007-2012 pod kierownictwem Profesora Sławomira Jarosza**

Warszawa 2012



B. Orig. 343 / 13

*Dziękuję mojemu promotorowi,
Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi
za wybór interesującej tematyki badawczej
oraz wszechstronną pomoc podczas realizacji
niniejszej rozprawy doktorskiej.
Dziękuję mojej Rodzinie za wsparcie i miłość.
A także Koleżankom i Kolegom z Zespołu IV
za okazaną pomoc i atmosferę w pracy.*

Spis treści

1. Wstęp.....	7
2. Wstęp literaturowy	9
2.1. CUKRY WYŻSZE	9
2.2. METODY SYNTEZY CUKRÓW WYŻSZYCH	10
2.2.1. Przedłużanie łańcucha węglowego cukrów prostych	11
2.2.1.1. Przedłużanie łańcucha węglowego węglowodanów o jeden atom węgla.....	11
2.2.1.2. Przedłużanie łańcucha węglowego o dwa atomy węgla.....	12
2.2.2. Dobudowywanie łańcucha cukrowego z nie-cukrowych elementów.....	16
2.2.2.1. Furan jako prekursor tetrazol.....	16
2.2.2.2. Zastosowanie reakcji hetero Dielsa-Aldera.....	19
2.2.2.3. Zastosowanie 7-oksanobornan-2-onu jako odpowiednika pentozy.....	21
2.2.3. Łączenie dwóch podjednostek cukrowych.....	23
2.2.3.1. Synteza cukrów wyższych poprzez reakcje aldehydów z czynnikami nukleofilowymi np. reakcją aldolową, nitroaldolową itp.	23
2.2.3.2. Zastosowanie reakcji pochodnych acetylenowych z aldehydami cukrowymi.....	29
2.2.3.3. Zastosowanie związków cynoorganicznych w syntezie cukrów wyższych	31
2.2.3.4. Sprzęganie jednostek cukrowych w reakcjach dipolarnej cykloaddycji, metatezy i innych	37
2.2.3.5. Sprzęganie jednostek cukrowych w reakcjach typu Wittiga.....	42
2.3. ORGANOKATALIZA W SYNTEZIE CUKRÓW	48
2.3.1. Reakcja Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta	48
2.3.2. Międzyzwiązkowa reakcja aldolowa. Opracowanie koncepcji „organokatalizy”	49
2.3.2.1. Mechanizm katalizowanej proliną reakcji aldolowej.....	50
2.3.2.2. Zastosowanie reakcji aldolowej w warunkach „organokatalizy” w syntezie cukrów prostych	51
2.3.2.3. Zastosowanie reakcji aldolowej w warunkach „organokatalizy” w syntezie cukrów wyższych	53
3. Badania własne.....	56
3.1. WSTĘP	56
3.2. SYNTEZA ZABEZPIECZONEGO, DWUNASTOWĘGLOWEGO CUKRU WYŻSZEGO ORAZ JEGO DAJSZA FUNKCJONALIZACJA.	57
3.2.1. Synteza szkieletu węglowego dwunastowęglowego cukru wyższego	57
3.2.2. Funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego podjednostki cukrowe – selektywna redukcja grupy karbonylowej.....	58
3.2.3. Przypisanie konfiguracji absolutnej alkoholu 3.13	58
3.2.4. Funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego podjednostki cukrowe – utlenienie wiązania podwójnego.....	59
3.2.5. Selektywna hydroliza grupy zabezpieczającej pozycję C11-C12	61
3.2.6. Zastosowanie aldehydu 3.21 w syntezie cukrów wyższych o bardzo długich łańcuchach (22 atomy węgla).....	63
3.2.7. Wyjaśnienie mechanizmu hydrolizy grupy benzylowej w warunkach zasadowych	66
3.2.8. Próby dalszej funkcjonalizacji związków 3.20-3.22	73
3.3. OPRACOWANIE NOWEJ, ALTERNATYWNEJ METODY SYNTEZY CUKRÓW WYŻSZYCH	74
3.3.1. Reakcje modelowe.....	75
3.3.2. Optymalizacja warunków prowadzenia reakcji aldolowej katalizowanej proliną.....	76
3.3.3. Określenie konfiguracji absolutnej głównego produktu reakcji aldolowej - związku 3.47a	77

3.3.4. Określenie konfiguracji absolutnej związku 3.47b	78
3.3.5. Dalsza optymalizacja warunków prowadzenia reakcji aldolowej w warunkach organokatalizy	79
3.3.6. Selektywna redukcja grupy karbonylowej w pozycji C-2	80
3.3.7. Próby przyłączenia „drugiej podjednostki cukrowej” w warunkach organokatalizy	82
3.3.8. Próby wprowadzenia grup blokujących grupę hydroksylową w pozycji C-4	82
3.3.9. Dalsze próby przyłączenia drugiej podjednostki cukrowej w reakcji aldolowej	85
3.4. PODSUMOWANIE	89
4. Część eksperymentalna	90
4.1. UWAGI OGÓLNE	90
4.2. PRZEPISY OGÓLNE	91
4.3. PRZEPISY SZCZEGÓŁOWE	92
5. Wykaz skrótów	114
6. Suplement	115
7. Spis cytowanej literatury	116

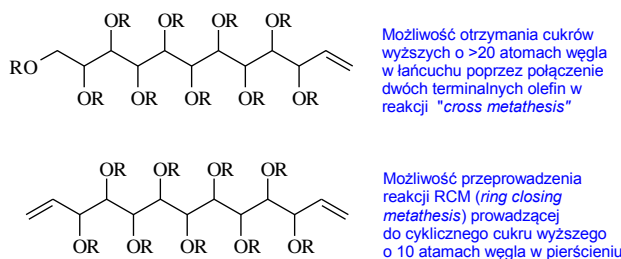
1. Wstęp

Cukry wyższe można podzielić na trzy główne grupy: C-disacharydy, wyższe dialdozy oraz wyższe alditole. Chociaż cukry wyższe rzadko występują w przyrodzie, to jednak niektóre z nich stanowią istotny fragment antybiotyków takich jak hikizymycyna¹ lub tunikamycyna,² zawierających 11-węglowy szkielet monosacharydu. Tego typu związki (szczególnie C-glikozydy) są mimetykami mono- i oligosacharydów i mogą być stosowane np. jako „sondy” (ang. *probes*) rozpoznawania węglowodanów w organizmach żywych.³ O ile chemia C-glikozydów jest obecnie dość dobrze poznana,⁴ o tyle doniesienia literaturowe na temat wyższych alditoli (>12 atomów węgla), zarówno ich syntezy, jak i właściwości są raczej sporadyczne.

Cukry wyższe zawierają liczne centra stereogeniczne o ściśle określonej konfiguracji. Dlatego synteza związków tego typu jest problematyczna i stanowi duże wyzwanie. Wymaga ona stosowania reakcji charakteryzujących się nie tylko wysoką wydajnością, ale także wysoką chemo-, regio- i stereoselektywnością.

Natomiast zupełnie nieznanymi są polihydroksylowe karbocykliczne związki o dużych pierścieniach (> 10 atomów węgla) i łańcuchach dłuższych niż 20 atomów węgla. Mogą one posiadać bardzo interesujące właściwości biologiczne np. można je traktować jako mimetyki di- i oligosacharydów, czy też mogą one być strukturami wiodącymi nowych antybiotyków makrolidowych. Potencjalnie takie związki mogą też stanowić chiralne receptory rozpoznania chemicznego.

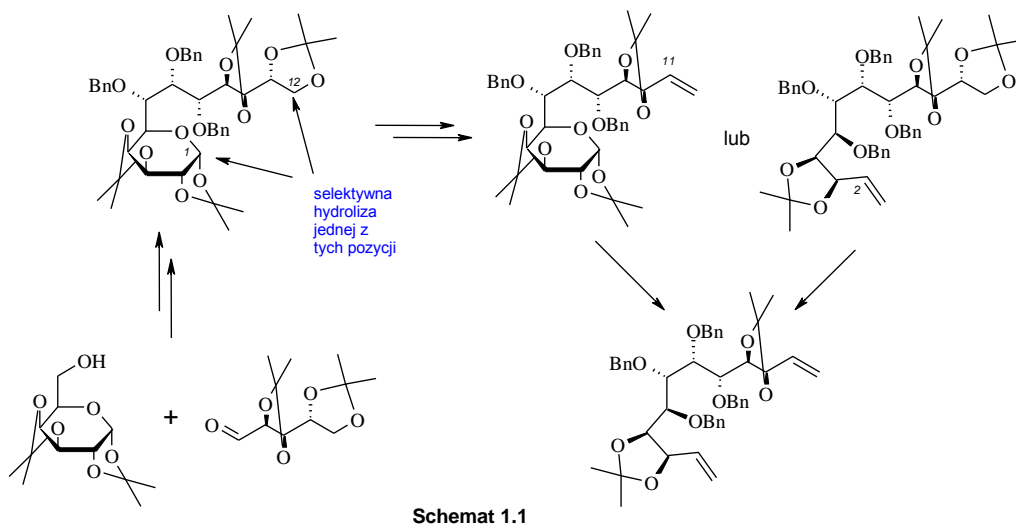
Przykładowo, ich syntezę można by zrealizować poprzez cyklizację sfunkcjonalizowanych cukrów wyższych o 10 – 13 atomach węgla w łańcuchu posiadających np. grupy olefinowe w obu pozycjach terminalnych.



Rysunek 1.1

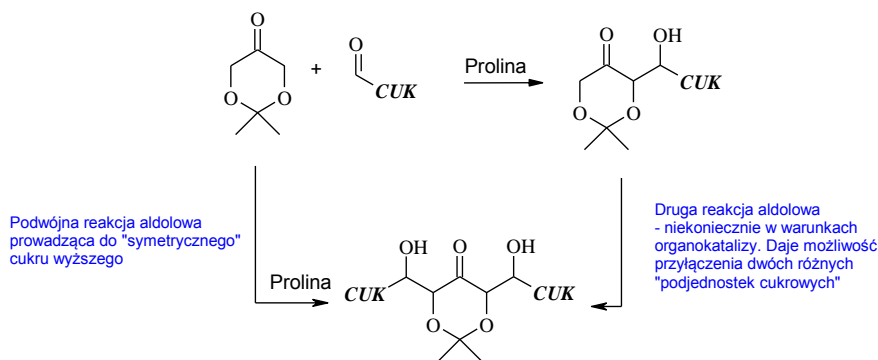
W mojej pracy podjąłem się opracowania metodologii syntezy prekursorów związków przedstawionych na Rysunku 1.1. Kluczowym zadaniem było dobranie odpowiednich grup blokujących grupy hydroksylowe w otrzymanym cukrze wyższym. Grupy te powinny pozwolić na łatwe, wydajne i selektywne odbezpieczenie jednej lub obydwu pozycji terminalnych. O ile stereoselektywna synteza 10-13 węglowych cukrów wyższych, z naturalnych cukrów prostych, została już opracowana w Zespole IV IChO PAN (patrz Wstęp Literaturowy: *Rozdział 2.2.3.5.* str. 42), o tyle synteza analogów o dużo

dłuższych łańcuchach jest nadal bardzo słabo rozpoznana. Proponowana strategia syntezy tych prekursorów jest przedstawiona w Schemacie 1.1.



Postanowiłem zastosować jako grupy blokujące grupy izopropylidenu. Grupy te są stabilne w warunkach zasadowych, redukujących i utleniających. Hydroliza w warunkach lekko kwaśnych powinna prowadzić do selektywnego odblokowania pozycji C1-C2 (grupy znajdujące się w pozycji anomerycznej są zazwyczaj bardziej reaktywne) lub obydwu pozycji terminalnych na raz.

W przypadku wystąpienia problemów z wprowadzeniem funkcji olefinowej w pozycji terminalnej selektywnie otrzymanego cukru wyższego (wcześniejsze badania w Zespole sugerowały takie niebezpieczeństwo) można by zastosować alternatywne podejście przedstawione w schemacie 1.2.



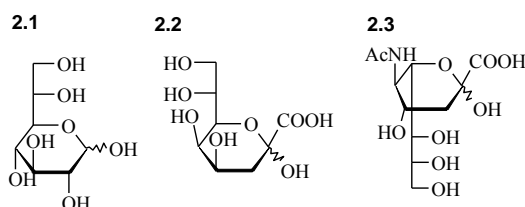
Stereoselektywna reakcja aldolowa katalizowana proliną powinna pozwolić na łączenie dwóch podjednostek cukrowych poprzez trójwęglowy mostek w bardzo łagodnych warunkach. Mogłoby to pozwolić ewentualnie na wprowadzenie pożądanych grup funkcyjnych na wcześniejszych etapach syntezy – jeszcze w pojedynczych podjednostkach cukrowych. Zdecydowanie skróciłoby to i uprościłoby ścieżkę syntezy związków przedstawionych na Rysunku 1.1.

2. Wstęp literaturowy

2.1. Cukry wyższe

Terminem „cukry wyższe” określa się cukry zawierające więcej niż sześć atomów węgla w łańcuchu. Są to: heptozy, oktozy oraz nonozy, których najważniejszymi przedstawicielami są:

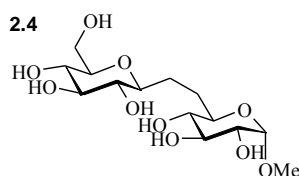
- *L-glicero-D-manno-heptoza*⁵ (**2.1**) wchodzi w skład lipopolisacharydów części rdzeniowej bakterii Gram-ujemnych,
- kwas 3-deoksy-*D-manno-oktulonowy*,⁶ KDO (**2.2**) będący istotnym składnikiem licznych lipopolisacharydów,
- kwas N-acetylneuraminowy,⁷ Neu5Ac (**2.3**), który odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów między komórkami zwierzęcymi.



Rysunek 2.1

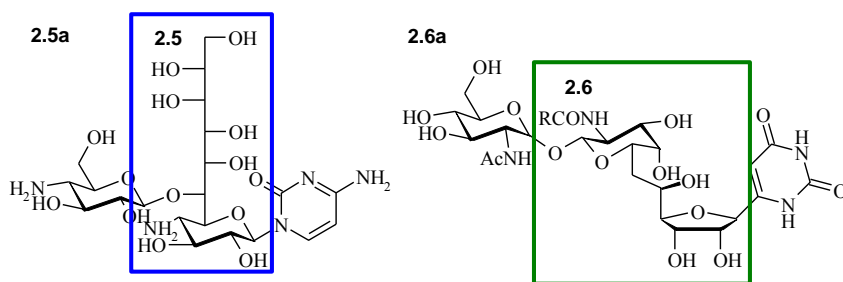
Dokładny ich opis przekracza tematykę i zakres tej dysertacji; czytelnika zainteresowanego problemem syntezy i właściwości tych „średnich” z punktu widzenia mojej pracy cukrów, odsyłam do licznych znakomitych opracowań przeglądowych.⁸

W części literaturowej skupię się na innego typu cukrach wyższych, zawierających dziesięć lub więcej atomów węgla w łańcuchu. Nie będą omawiane także tzw. C-glikozydy, mimo że są one także cukrami wyższymi, gdyż nie można przekształcić ich w formy łańcuchowe bez naruszenia wiązania łączącego oba monosacharydy, a metodologia syntezy tej klasy związków jest już doskonale opracowana (np.: synteza C-gentobiozy **2.4** Sinaÿ'a⁹ z 1983 r.).



Rysunek 2.2

Cukry wyższe o długich łańcuchach (>10) bardzo rzadko występują w przyrodzie. Znane są tylko dwa takie monosacharydy: hikoamina **2.5** i tunikamina **2.6**. Stanowią one istotne fragmenty antybiotyków: hikizymycyny¹ **2.5a** i tunikamycyny² **2.6a**. Tunikamycyny posiadają także właściwości przeciwnowotworowe.



Rysunek 2.3

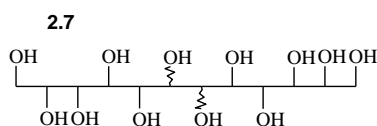
Moja rozprawa dotyczy właśnie syntezy monosacharydów łańcuchowych o więcej niż dziewięciu atomach węgla w łańcuchu. Dlatego też, w dalszych rozdziałach, ograniczę pojęcie „cukrów wyższych” do tylko takich związków.

2.2. Metody syntezy cukrów wyższych

Synteza cukrów wyższych jest bardzo trudnym wyzwaniem, głównie ze względu na obecność licznych centrów stereogenicznych o ściśle określonej konfiguracji. Często też metody, doskonale sprawdzone w syntezie „normalnych” cukrów, nie znajdują zastosowania przy otrzymywaniu cukrów wyższych. Należy zatem opracować oryginalne, wydajne i selektywne sposoby otrzymywania tych skomplikowanych połączeń. Także różnicowanie licznych grup hydroksylowych w takich pochodnych, doskonale znane i wręcz standardowe w chemii cukrów „normalnych”, jest w przypadku wyższych analogów (> 10 atomów węgla) dużym wyzwaniem.

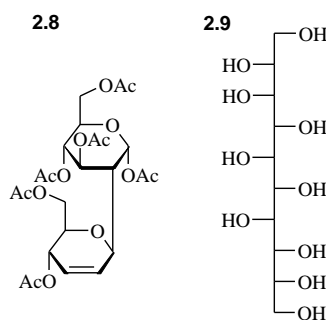
O tym, jak trudne jest to zadanie świadczy fakt, iż pierwsza praca dotycząca w pełni zaplanowanej, stereoselektywnej syntezy cukru wyższego ukazała się dopiero w drugiej połowie lat siedemdziesiątych ubiegłego wieku.¹⁰ Wcześniej ukazywały się tylko nieliczne doniesienia dotyczące ich otrzymywania lub wyizolowania; często były to produkty uboczne powstające w innych procesach.

Pierwszą nierozgałęzioną, pochodną łańcuchową tego typu - dodecitol **2.7** - opisał Wolfrom w 1951 r.¹¹ W procesie produkcji mannitolu na skalę przemysłową,¹² której kluczowym etapem była elektrowydredukcja **D**-glukozy, wyizolowano w niewielkiej ilości (jako produkt uboczny) dodecitol **2.7**.



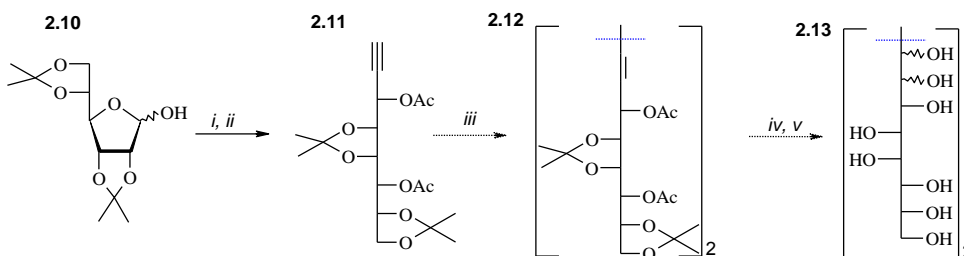
Rysunek 2.4

W roku 1969 r. Ferrier i Prasad opisali związek **2.8**, będący produktem dimeryzacji 3,4,6-tri-*O*-acetylo-**D**-glukalu.¹³ Dwa lata później Whistler otrzymał, jako produkt uboczny fotolizy penta-*O*-acetylo-aldehydo-**D**-glukozy, dodecitol **2.9**.¹⁴



Rysunek 2.5

W tym samym roku Roy i Chilton otrzymali diastereoizomeryczną mieszaninę heksadecitoli **2.13**. 2,3:5,6-Di-*O*-izopropylideno-*D*-mannoza **2.10** w reakcji z chlorkiem magnezowo-propargilowym dała produkt **2.11**, który następnie został poddany dimeryzacji i redukcji do dienu **2.12**. Jego epoksydowanie i następcza hydroliza doprowadziła do mieszaniny heksadecitoli z ogólną wydajnością 17%.¹⁵



Schemat 2.1 *i*. CIMgCCH; *ii*. Ac₂O, Py; *iii*. CuCl, Py; *iv*. epoksydowanie; *v*. hydroliza

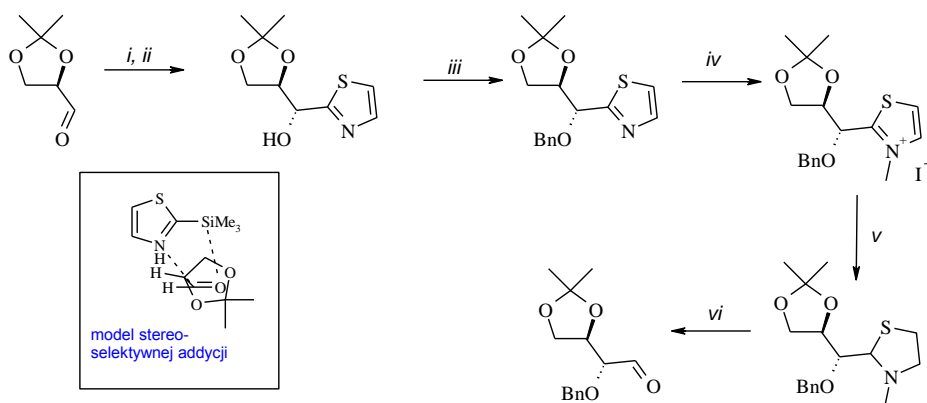
2.2.1. Przedłużanie łańcucha węglowego cukrów prostych

Najprostszą strategią syntezy cukrów wyższych wydaje się być iteratywne przedłużanie łańcucha węglowego cukrów prostych o jeden, dwa, trzy itd. atomy węgla. Takie podejście zwykle doskonale sprawdza się w syntezie heptoz, oktoz czy nonoz.

2.2.1.1. Przedłużanie łańcucha węglowego węglowodanów o jeden atom węgla

Już pod koniec dziewiętnastego wieku Fisher i Kiliani opracowali „metodę cyjanohydrynową” przedłużania łańcucha węglowodanowego. W 1886 roku Kiliani wykazał, że w wyniku reakcji aldozy z cyjanowodorem powstają dwie izomeryczne cyjanohydryny, które można zhydrolizować do mieszaniny odpowiednich kwasów glukonowych.¹⁶ Trzy lata później Fisher opublikował metodę redukcji laktonów tych kwasów do aldoz, dłuższych o jeden atom węgla.¹⁷ Stosując tę metodologię był on w stanie wydłużyć łańcuch cukru do dziewięciu atomów węgla.¹⁸ Nie było jednak możliwe określenie konfiguracji produktów zawierających więcej niż siedem atomów węgla.

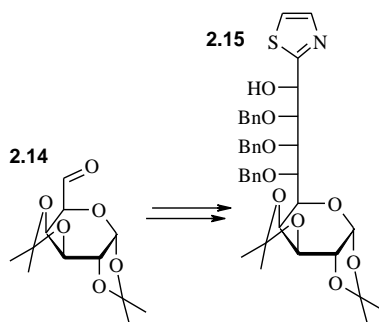
Sto lat później Dondoni opracował wysoce stereoselektywną, trój etapową metodę przedłużania łańcucha węglowego cukru o jeden atom węgla.¹⁹



Schemat 2.2 *i.* 2-trimetylosililotiazol, CH_2Cl_2 ; *ii.* $\text{n-Bu}_4\text{NF}$, THF;
iii. PhCH_2Br , $\text{n-Bu}_4\text{NI}$, NaOH , THF; *iv.* CH_3I , MeCN;
v. NaBH_4 , MeOH; *vi.* HgCl_2 , MeCN/ H_2O 4:1

Pierwszy etap, atak anionu 2-trimetylosililotiazolu na grupę karbonylową, przebiega z bardzo wysoką diastereoselektywnością (> 95% diastereoizomeru *anti*), co badacze tłumaczą przyłączeniem zgodnym z modelem Felkina-Anha.²⁰ Kolejne etapy to: zabezpieczenie nowo powstałej grupy hydroksylowej i przekształcenie grupy tiazolowej w grupę karbonylową.

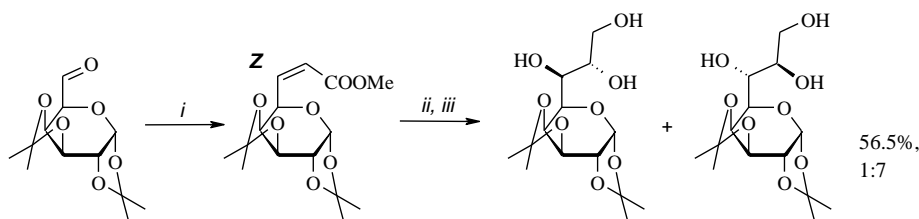
Startując z diacetonu-dialdogalaktozy (**2.14**), po czterokrotnym powtórzeniu wyżej opisaney sekwencji, otrzymano dziesięciowęglowy analog cukru wyższego **2.15**. Niestety, w ostatnim etapie selektywność reakcji przyłączania gwałtownie spadła (stosunek izomerów wyniósł 7:3).



Schemat 2.3

2.2.1.2. Przedłużanie łańcucha węglowego o dwa atomy węgla

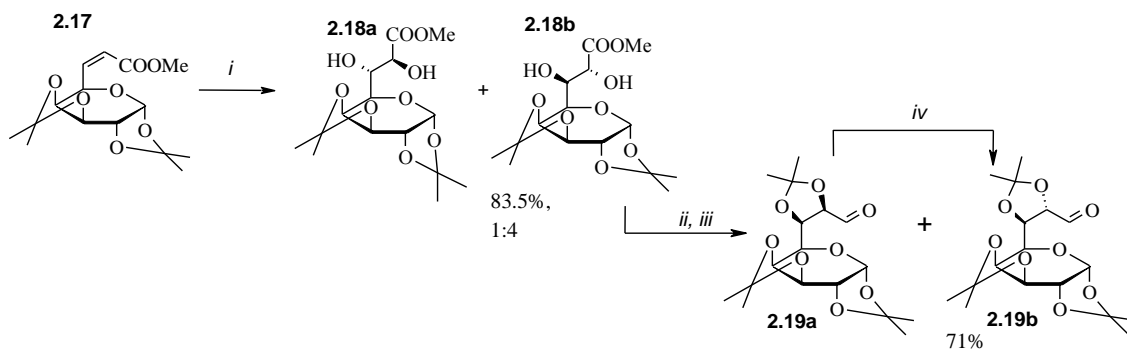
W latach 80-tych XX wieku Brimacombe²¹ opracował dogodną metodę syntezy cukrów wyższych poprzez przedłużanie łańcucha węglowego cukru o dwa atomy węgla w reakcji Wittiga (Schemat 2.4).



Schemat 2.4 *i.* $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOOMe}$ (**2.16**); *ii.* LiAlH_4 ; *iii.* OsO_4

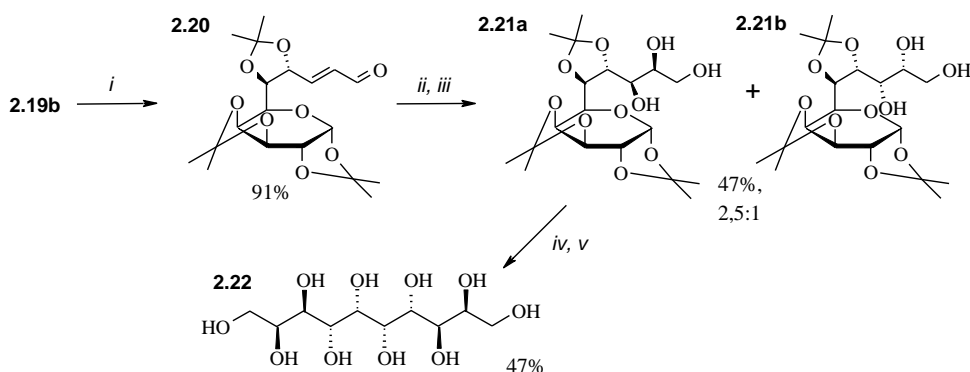
Poddał on pochodną **2.14** reakcji z ylidem (fosforanem) **2.16**, co doprowadziło do olefiny o konfiguracji **Z**. Kolejne reakcje to: redukcja grupy estrowej i *cis*-dihydroksylacja czterotlenkiem osmu, prowadząca do mieszaniny dwóch izomerycznych trioli w stosunku 7:1. Selektyność *cis*-dihydroksylacji można zazwyczaj przewidywać na podstawie empirycznej reguły opracowanej przez Kishi'ego,²² jednak w tym przypadku zaobserwowana selektyność była odwrotna od przewidywanej (produkt 'anti-Kishi').

Synteza jeszcze wyższych analogów oparta była o aldehyd **2.19**. Został on otrzymany z nienasyconego estru **2.17** na drodze przedstawionych poniżej przemian.



W przypadku utleniania (*cis*-dihydroksylacji) olefiny **2.17** selektyność znacznie spadała. Grupy hydroksylowe diolu **2.18b** zostały zabezpieczone w formie acetalu. Następnie jeden z izomerów (**2.18b**) został poddany częściowej redukcji. Niestety, podczas reakcji uległ on częściowej izomeryzacji. W wyniku tej reakcji badacze otrzymali mieszaninę aldehydów **2.19** a mniej trwały izomer (**2.19a**) został poddany epimeryzacji do trwalszego aldehydu **2.19b**.²³

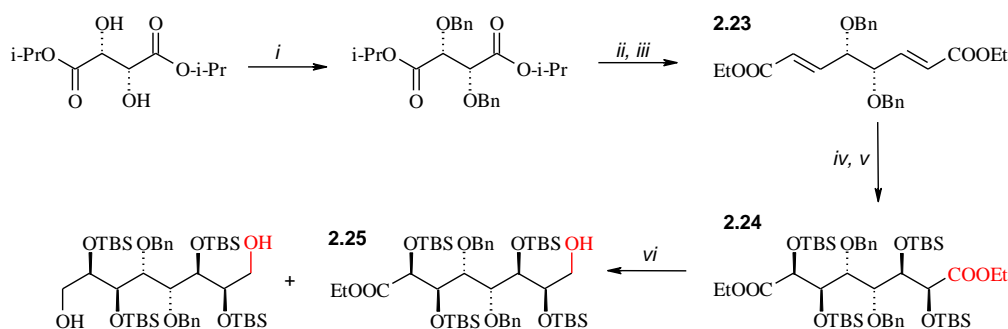
Aldehyd **2.19b** został przekształcony, w wyniku reakcji Wittiga, w olefinę o konfiguracji *E* (**2.20**). Redukcja terminalnej grupy aldehydowej dała alkohol allilowy, który poddano *cis*-dihydroksylacji. Selektyność tej reakcji była jednak dość niska (stosunek izomerów 2,5:1); w jej wyniku otrzymano mieszaninę dwóch trioli **2.21**. Główny izomer został następnie przekształcony w **L-galakto-D-galakto-dodecitol** **2.22** z wydajnością 47%.



Metodologię polegającą na przedłużaniu łańcucha węglowego o dwa atomy węgla w reakcji typu Wittiga i późniejszej *cis*-dihydroksylacji zastosowali także Ikemoto i

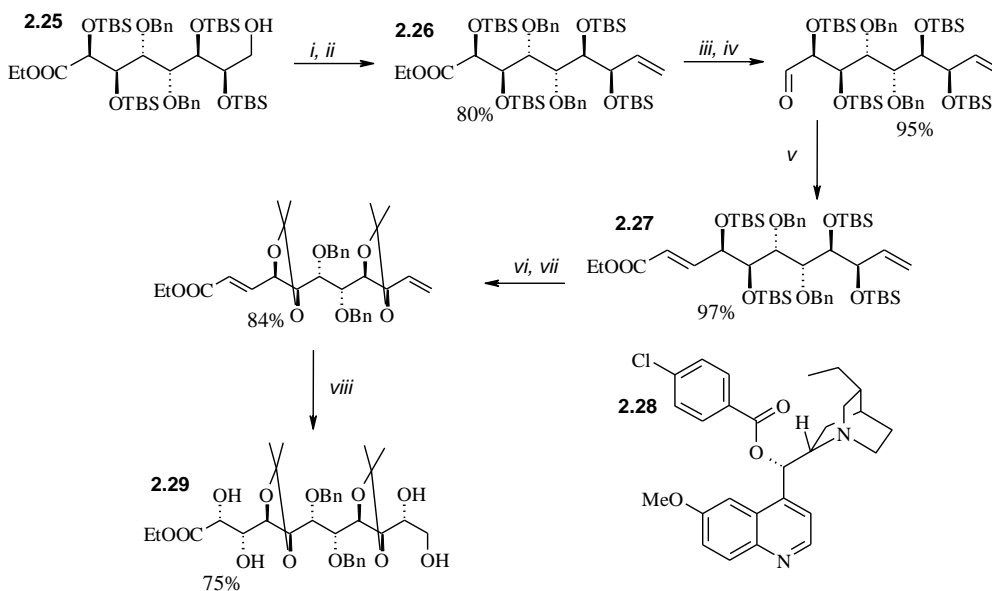


Schreiber. Prowadzili oni syntezę w sposób „dwukierunkowy” przedłużając łańcuch cukru z dwóch stron jednocześnie,²⁴ co pozwoliło na zmniejszenie liczby kroków syntetycznych o połowę.



Schemat 2.7 *i.* NaH, BnBr; *ii.* DIBAL-H; *iii.* (EtO)₂POCHLiCOOEt; *iv.* OsO₄, NMO; *v.* TBSOTf, 2,6-lutydyna, *vi.* DIBAL-H

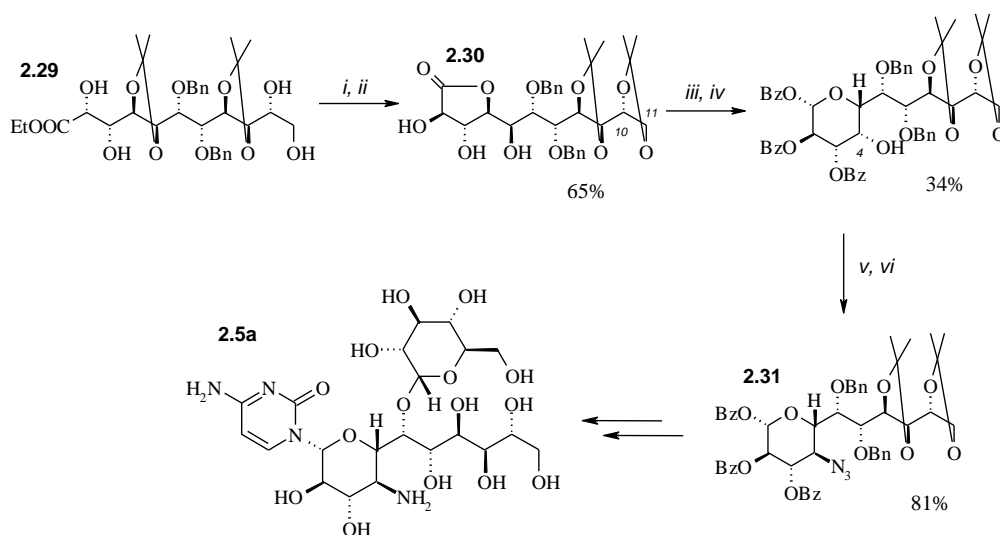
Wolne grupy hydroksylowe diestru diizopropylowego kwasu L-(+)-winowego zabezpieczono w postaci eterów benzytowych, a grupy estrowe zredukowano do karbonylowych i poddano reakcji Hornera-Wadswortha-Emmons'a (HWE), co doprowadziło do diolefiny **2.23** o konfiguracji *E* obu wiązań podwójnych. Katalityczna *cis*-dihydroksylacja czterotlenkiem osmu²⁵ prowadziła do dwóch stereoizomerycznych tetraoli, z których ten zgodny z regułą Kischiego²² powstawał w zdecydowanej przewadze. Po zabezpieczeniu funkcji alkoholowych w postaci eterów sililowych, związek **2.24** poddano semiredukcji homotopowych grup estrowych, co doprowadziło do alkoholu **2.25**. Ten związek został następnie wykorzystany przez Ikemoto i Schreibera w syntezie totalnej hikizymycyny.²⁶



Schemat 2.8 *i.* utl. Swerna; *ii.* odcz. Tebbe; *iii.* DIBAL-H; *iv.* utl. Swerna; *v.* (EtO)₂POCHLiCOOEt; *vi.* *n*-Bu₄NF; *vii.* aceton, H₂SO₄; *viii.* OsO₄, NMO

Po utlenieniu terminalnej grupy hydroksylowej metodą Swerna,²⁷ powstały aldehyd został przekształcony w olefinę **2.26** przy użyciu odczynnika Tebbe'go ($\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\text{ClAlMe}_2$).²⁸ Drugi koniec cząsteczki został przedłużony o dwa atomy węgla do związku **2.27**, w sposób opisany powyżej. Jednakże wprowadzenie grup hydroksylowych do związku **2.27** w sposób selektywny okazało się niemożliwe. Niezbędna była zamiana grup zabezpieczających funkcje hydroksylowe sąsiadujące z utlenianymi wiązaniami podwójnymi. Etery silylowe zostały zastąpione funkcjami izopropylidenowymi, co w konsekwencji dało oczekiwany produkt *cis*-dihydroksylacji jednak z niską selektywnością. Dopiero dodatek *p*-chlorobenzoesanu dihydrochinoliny **2.28** pozwolił podnieść wydajność oczekiwanego diastereoizomeru **2.29** z 54% do 75%. Strategia tej „dwukierunkowej” syntezy pozwoliła autorom otrzymać łańcuchowy analog hikoزامiny **2.29** w jedenastu etapach. Aby otrzymać hikoزامinę, a docelowo w hikizymycynę, należało zbudować pierścień piranozowy oraz wprowadzić funkcję aminową w pozycji C-4.

Zostało to zrealizowane poprzez laktonizację związku **2.29**, a następnie selektywne zabezpieczenie grup hydroksylowych w pozycjach C-10 i C-11 oraz redukcję i benzoilowanie laktonu **2.30**. Na tym etapie utworzony został pierścień tetrahydropiranu z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-4. Po aktywacji tej grupy (poprzez przekształcenie jej w ester kwasu triflowego) poddano ją wymianie na azydek w reakcji $\text{S}_{\text{N}}2$, co doprowadziło do związku **2.31** posiadającego już wszystkie potrzebne elementy strukturalne i właściwe centra stereogeniczne. Na drodze kilku kolejnych przejść syntetycznych ta pochodna została przekształcona w hikizymycynę **2.5a**.



Schemat 2.9 *i.* kw. trifluorooctowy, MeOH; *ii.* aceton, H_2SO_4 ; *iii.* DIBAL-H; *iv.* BzCl; *v.* Tf_2O , Py, CH_2Cl_2 ; *vi.* $n\text{-Bu}_4\text{NN}_3$

Strategia syntezy polegająca na wielokrotnym wydłużaniu łańcucha węglowego cukrów wymaga stosowania bardzo wydajnych i wysoce selektywnych metod. Podejście to doskonale się sprawdza w syntezie dość „krótkich” cukrów wyższych. W przypadku cukrów zawierających więcej niż dziewięć atomów węgla w łańcuchu synteza jest zbyt pracochłonna i za mało wydajna, by mogła znaleźć szersze zastosowanie. W 1912 r.

Philippe, który metodą Kilianiego-Fishera otrzymał dekozę z heksozy, tak opisywał towarzyszące jej trudności:²⁹

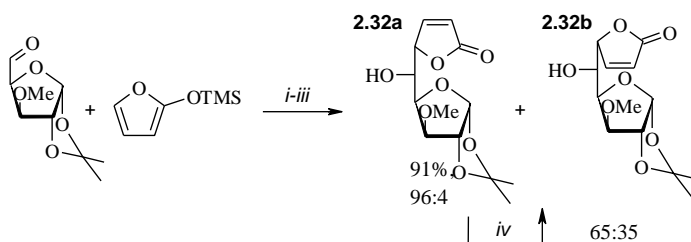
„Wstępna obróbka przeznaczonych do transformacji 12 kg glukozy w 7-, 8- i 9-cio węglowe pochodne, wliczając w to 260 g nonozy, wymagała 4 L HCN, 300 kg amalgamatu i trwała całe 3 lata.”

2.2.2. Dobudowywanie łańcucha cukrowego z nie-cukrowych elementów

Inną możliwą strategią jest dołączenie cztero- lub pięciowęglowego (nie-cukrowego) fragmentu, a następnie przekształcenie go w łańcuch cukrowy.

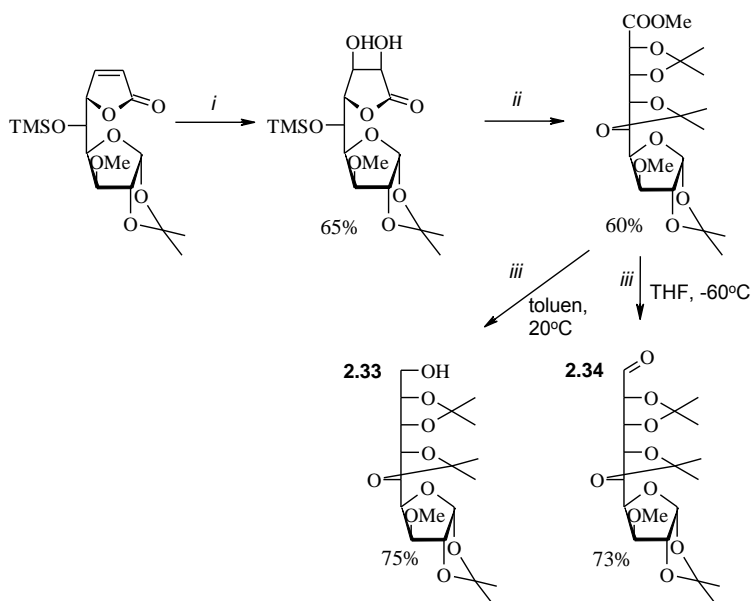
2.2.2.1. Furan jako prekursor tetroz

W latach 80-tych Zamojski i wsp. po raz pierwszy zastosowali furan jako prekursor „fragmentu tetrozowy” w syntezie heptoz.³⁰ W 1990 roku Casiraghi zastosował tę metodologię w syntezie cukrów wyższych o dłuższych łańcuchach.³¹ Przyłączenie trimetylosililoksyfuranu do ulozy dało mieszaninę dwóch adduktów z wysoką wydajnością, w stosunku 96:4. Powstawał głównie produkt **2.32a**. Epimeryzacja w warunkach zasadowych daje dostęp także do związku **2.32b**.



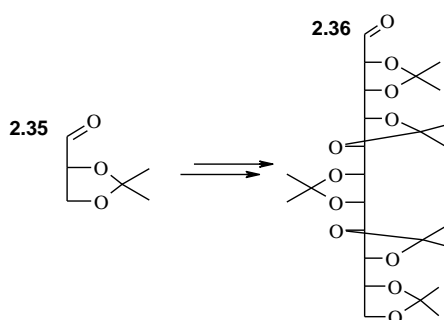
Schemat 2.10 *i.* $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 ; *ii.* $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$; *iii.* kw. cytrynowy, MeOH; *iv.* Et_3N

Funkcjonalizacja dołączonego fragmentu polegała na selektywnym (*anti*) utlenianiu wiązania podwójnego metodą opracowaną przez Mukaiyamę.³² Następnie w reakcji z 2,2'-dimetoksypropanem w obecności kwasu *p*-toluenosulfonowego nastąpiło równoczesne usunięcie grupy trimetylosililowej, otwarcie laktonu i zabezpieczenie czterech grup hydroksylowych w postaci acetały izopropylidenowych. Terminalną grupę estrową można, dobierając odpowiednio warunki, zredukować do aldehydu **2.33** lub alkoholu **2.34**.



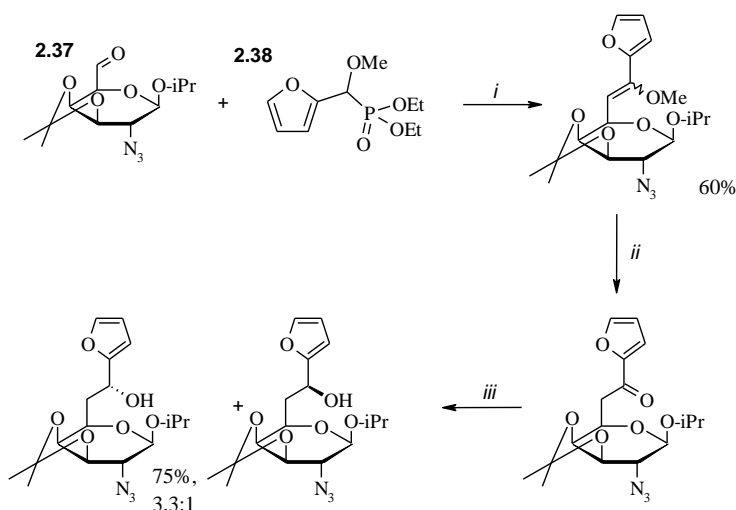
Schemat 2.11 *i.* KMnO_4 , dicykloheksylo-18-c-6; CH_2Cl_2 ;
ii. DMP, kw. *p*-toluenosulfonowy; *iii.* DIBAL-H

Startując z aldehydu 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-glicerynowego **2.35** i powtarzając dwukrotnie opisaną powyżej sekwencję reakcji Casiraghi otrzymał 2,3;4,5;6,7;8,9;10,11-*O*-penta-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-*L*-talo-undekozę **2.36** z całkowitą wydajnością 8.5%.³³



Schemat 2.12

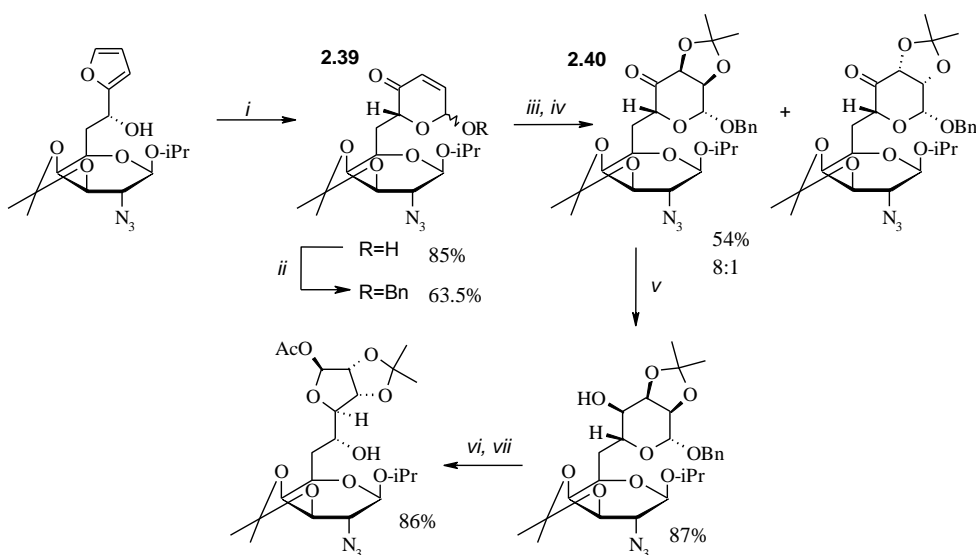
W 1992 r. Ramza i Zamojski użyli pierścienia furanowego jako prekursor fragmentu cukrowego w syntezie tunikaminy **2.6**.³⁴ Reakcja aldehydu **2.37** z fosfonianem **2.38** dała mieszaninę dwóch izomerycznych enoli o konfiguracji *E* i *Z*, z wydajnością 60%. Hydroliza enoli i selektywna redukcja grupy karbonylowej pozwoliła uzyskać mieszaninę dwóch stereoizomerycznych alkoholi w stosunku 3.3:1. W przewadze powstawał produkt o oczekiwanej konfiguracji *R*.



Schemat 2.13 *i*. LDA; *ii*. PPTS, THF, temp. wrzenia; *iii*. K-selektрид, THF, -78°C

Następnie należało przekształcić przyłączony pierścień furanowy we fragment cukrowy. W tym celu zaadaptowano metodologię opracowaną wcześniej przez Achmatowicza w syntezie cukrów prostych z pochodnych furanu.³⁵

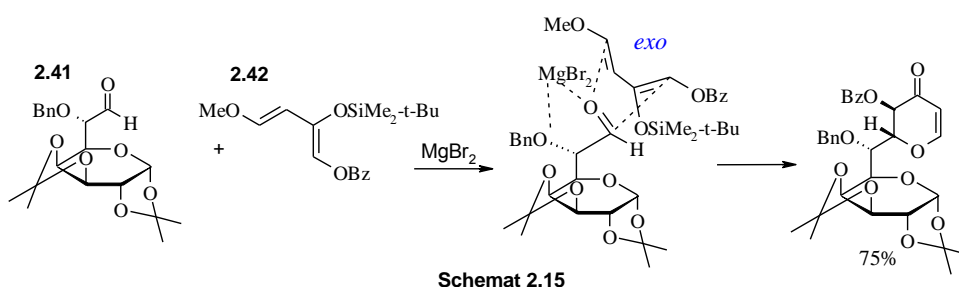
Pierwotny (nie trwały) produkt utleniania Clauson–Kaasa³⁶ **2.39** przekształcono w glikozyd [na drodze reakcji z bromkiem benzylu w obecności tlenku srebra (I)], który następnie poddano *cis*-dihydroksylacji wiązania podwójnego metodą Brauna,³⁷ co pozwoliło z wysoką selektywnością wprowadzić dwie grupy hydroksylowe w pozycje C-9 i C-10. Ostatnie centrum stereogeniczne zostało wprowadzone poprzez wysoce selektywną redukcję ketonu **2.40** borowodorkiem sodu. Otrzymany produkt został przeprowadzony w zabezpieczoną tunikaminę **2.6b**; sumaryczna wydajność całej syntezy wynosiła 5.4%.



Schemat 2.14 *i*. Br₂, MeCN/H₂O; *ii*. Ag₂O, BnBr, CH₂Cl₂; *iii*. OsO₄(kat.), AgClO₃; *iv*. DMP, PTSA; *v*. NaBH₄; *vi*. H₂, Pd/C; *vii*. Ac₂O, Et₃N

2.2.2.2. Zastosowanie reakcji hetero Dielsa-Aldera

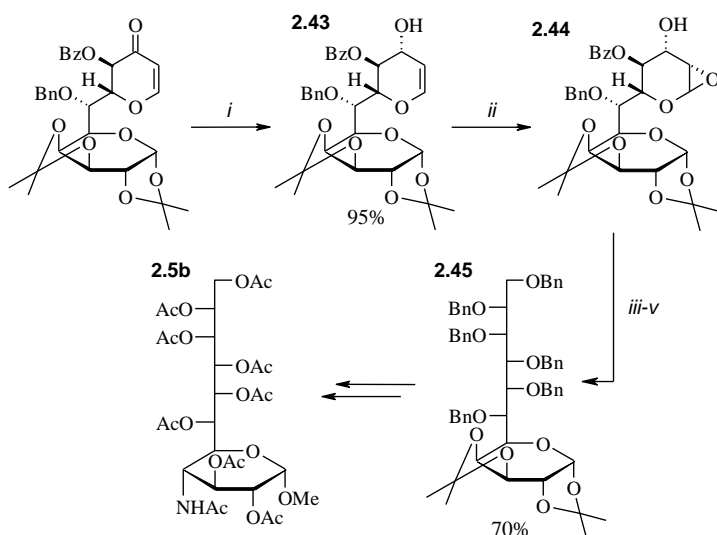
W roku 1985 Danishefsky zaproponował nową, dogodną metodę syntezy cukrów wyższych. Zastosował on metodologię zbliżoną do tej pierwotnie opracowanej przez Zamojskiego i wsp. w totalnej syntezie cukrów prostych.³⁸ Polegała ona na dobudowywaniu (w reakcji hetero Dielsa-Aldera) do szkieletu cukrowego dodatkowego pierścienia dehydropiranozy, który następnie należało przekształcić we fragment cukrowy. Metodologię tę Danishefsky zastosował w totalnej syntezie hikoزامiny **2.5**.³⁹ Kluczowym jej etapem była reakcja aldehydu **2.41** z dienem **2.42** w obecności kwasu Lewisa ($MgBr_2$).



Schemat 2.15

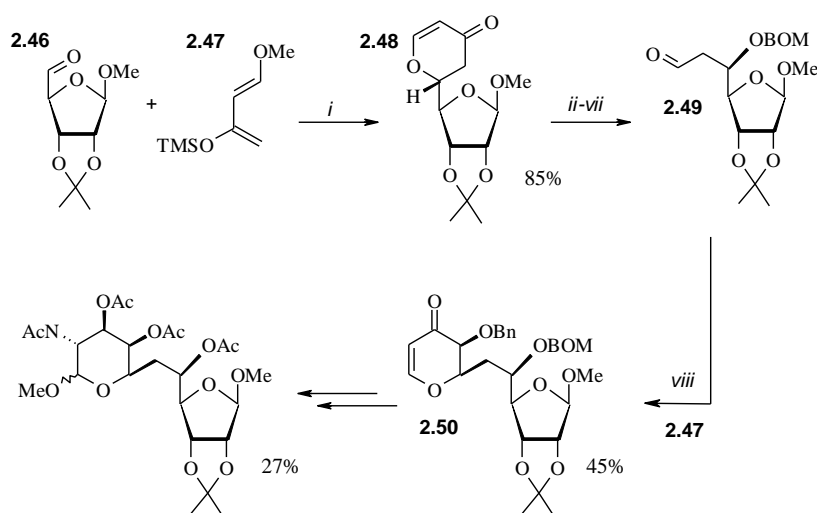
Zastosowanie bromku magnezu pozwalało na kontrolę stereoselektywności tej reakcji na dwa sposoby. Chelatowanie kationu magnezowego przez atomy tlenu grupy karbonylowej i eteru benzyłowego w pozycji C-6 powoduje, że podejście dienu **2.42** do grupy karbonylowej następuje od strony *si*. W reakcji tej preferowany jest stan przejściowy reakcji *exo*. Dzięki temu uzyskano pożądaną konfigurację (*R*) w pozycji C-8.

Funkcjonalizacja dobudowanego fragmentu cząsteczki polegała na redukcji grupy karbonylowej borowodorkiem sodu w obecności chlorku ceru (III) do alkoholu **2.43**. W reakcji tej powstał jeden izomer, w którym wszystkie podstawniki są wyłącznie w pozycjach ekwatorialnych. Selektywne epoksydowanie pozwoliło wprowadzić pozostałe dwie funkcje tlenowe do cząsteczki. Zgodnie z regułą opracowaną przez Henbesta⁴⁰ epoksydowy atom tlenu był wprowadzony w relacji *cis* do wolnej grupy hydroksylowej. Usunięcie grup blokujących i następcza redukcja wodorkiem litowoglinowym pozwoliły przekształcić związek **2.44** w układ łańcuchowy **2.45**, który następnie został zabezpieczony grupami benzyłowymi. Układ ten został następnie, w prosty sposób, przekształcony w peracetylowaną hikoزامinę **2.5b**.



Schemat 2.16 *i.* NaBH₄, CeCl₃; *ii.* PhCOOOH; *iii.* K₂CO₃, MeOH; *iv.* LiAlH₄; *v.* BnBr, NaH, DMF

Podobne podejście Danishefsky zaprezentował także podczas syntezy totalnej tunikaminouracylu **2.6c**.⁴¹



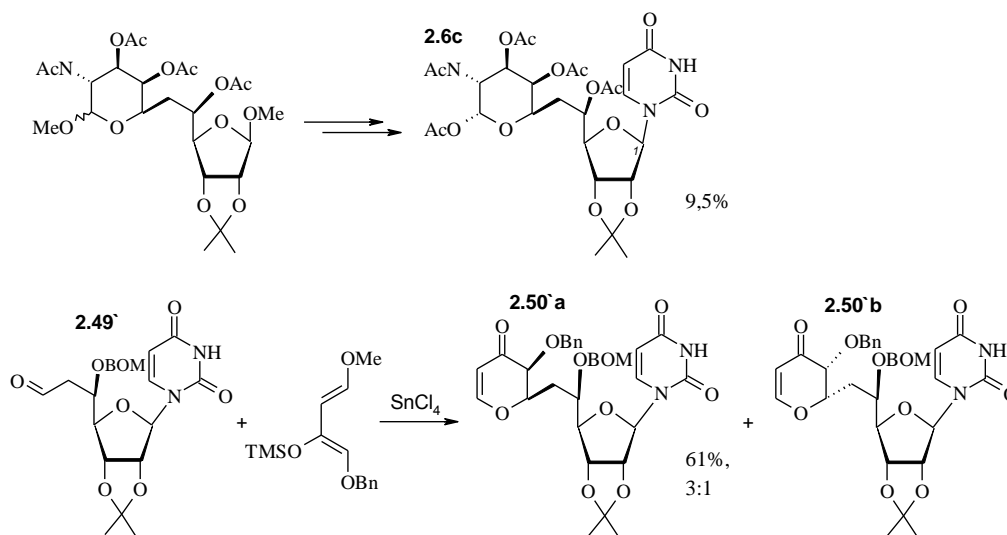
Schemat 2.17 *i.* Eu(fod)₃; *ii.* O₃; *iii.* H₂O₂; *iv.* CH₂N₂; *v.* BnOCH₂Cl, DIPEA; *vi.* LiAlH₄; *vii.* PCC; *viii.* Ce(OAc)₃, BF₃·OEt₂

Kluczowym etapem tej syntezy była reakcja aldehydu **2.49** z dienem **2.47** katalizowana kwasami Lewisa [Ce(OAc)₃ lub BF₃·OEt₂]. W reakcji powstawał oczekiwany produkt z ok. 45% wydajnością. Dobudowany w ten sposób pierścień sześcioczłonowy musiał być następnie przekształcony we fragment „galaktozowy”. Badacze przekształcili związek **2.50** w odpowiednio zabezpieczoną tunikaminę na drodze dziewięcioetapowej syntezy z wydajnością 27%.

Także dwuwęglowy mostek o właściwej konfiguracji grupy hydroksylowej, łączący obydwa pierścienie tunikaminy, został wytworzony w reakcji Dielsa-Aldera katalizowanej kwasem Lewisa. Reakcja aldehydu **2.46** z dienem **2.47** była wysoce

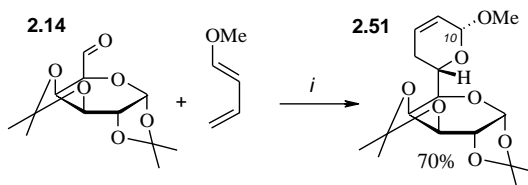
selektywna i wydajna. Produkt **2.48** został wydzielony jako jedyny diastereoizomer z wydajnością 85%.

W prowadzenie w pozycji C-1, obecnego w tunikamycynie uracylu, okazało się bardzo trudne. Wyjątkowo niska wydajność tego procesu skłoniła Danishefskiego do wprowadzenia uracylu już na samym początku syntezy. Niestety, zamiana grupy metoksyowej w aldehydzie **2.49** na uracylową spowodowała znaczny spadek selektywności reakcji Dielsa-Aldera – kluczowego etapu całej syntezy.⁴²



Schemat 2.18

Do reakcji hetero Dielsa-Aldera z udziałem aldehydów cukrowych zastosowano także technikę wysokich ciśnień. Jurczak i wsp. przeprowadzili w 1984 r. reakcję aldehydu **2.14** z 1-metoksybutadienem.⁴³

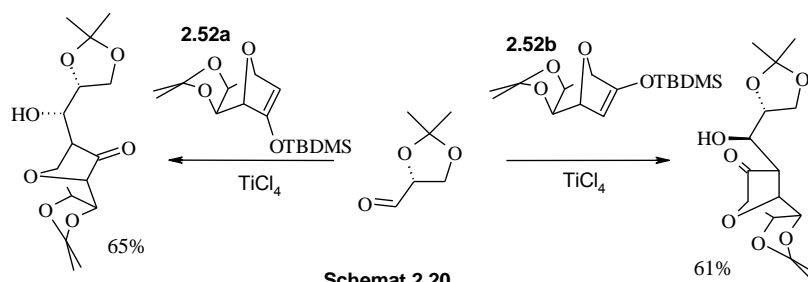


Schemat 2.19 *i*. 20 kbar, 53°C, CH₂Cl₂

Reakcja ta pod ciśnieniem 20 kbar przebiegała z dość wysoką wydajnością oraz znakomitą selektywnością; otrzymano tylko jeden produkt: **2.51**, którego stereochemia była konsekwencją stanu przejściowego *endo*.

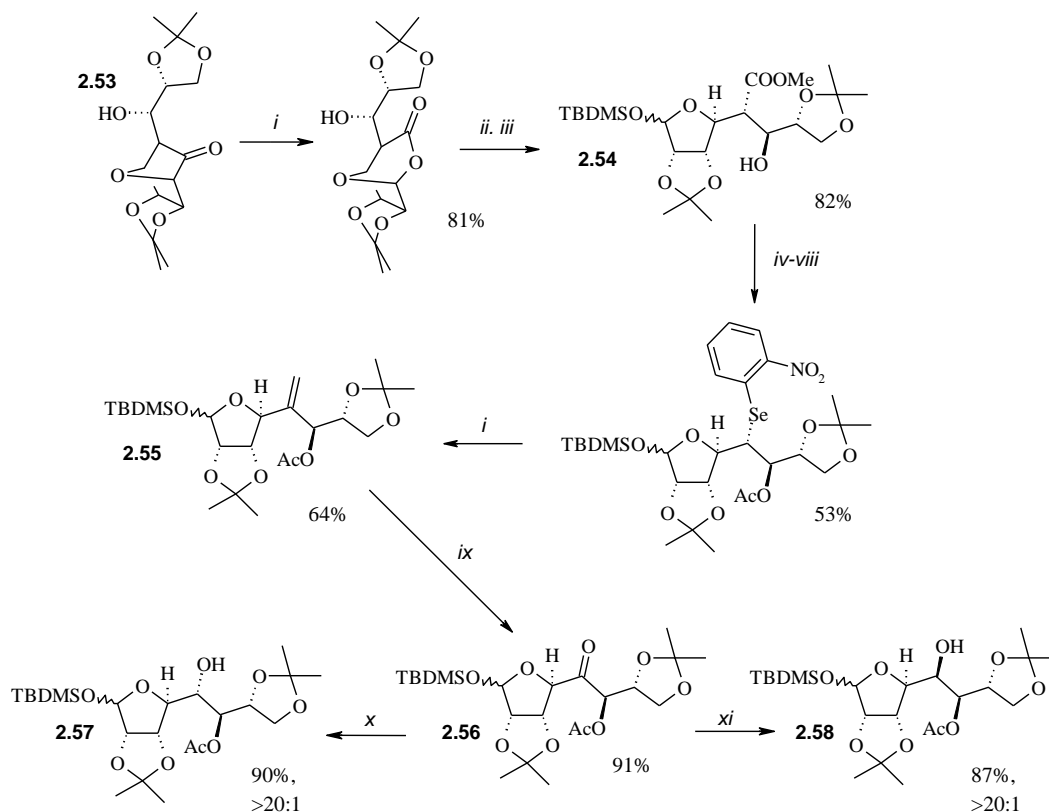
2.2.2.3. Zastosowanie 7-oksanobornan-2-onu jako odpowiednika pentozy

Jeganathan i Vogel zaproponowali zastosowanie 7-oksanobornan-2-onu jako „ukrytego” fragmentu pentozy w syntezie cukrów wyższych. Enole, wytworzone z łatwo dostępnych (-) i (+) 7-oksanobornan-2-onów **2.52**, poddane zostały reakcji aldolowej z aldehydem (*R*)-2,3-*O*-izopropylidenoglicerynowym katalizowanej chlorkiem tytanu (IV).⁴⁴



Reakcje te przebiegały z dość dobrą wydajnością i ze znakomitą stereoselektywnością. W obydwu przypadkach zaobserwowano powstawanie tylko jednego z czterech możliwych diastereoizomerów. Następnie przyłączony fragment został przekształcony we fragment cukrowy.

Reakcja Baeyera-Villigera⁴⁵ a następnie hydroliza laktonu pozwoliły na przekształcenie układu bicyklicznego związku **2.53** w furanozę. Niezbędne było jeszcze usunięcie „rozgałęzienia” łańcucha cukrowego. Grupa estrowa związku **2.54** została, na drodze czteroetapowej syntezy, przekształcona w grupę metylenową, a wiązanie podwójne olefiny **2.55** poddano ozonolizie. Autorzy opracowali następnie dwie wydajne i bardzo selektywne metody redukcji ketonu **2.56**. Jedna prowadziła do **D-erythro-D-talo-oktozy 2.57**. Druga zaś do **D-erythro-L-allo-oktozy 2.58**.



Schemat 2.21 *i.* *m*-CPBA; *ii.* K₂CO₃, MeOH; *iii.* 2,6-luitydyna, *t*-BuMe₂SiOSO₂CF₃; *iv.* LiAlH₄; *vii.* *o*-NO₂PhSeCN, Bu₃P; *viii.* Ac₂O, pirydyna, DMAP; *ix.* O₃; *x.* L-Selectride; *xi.* *t*-Bu₂AlH

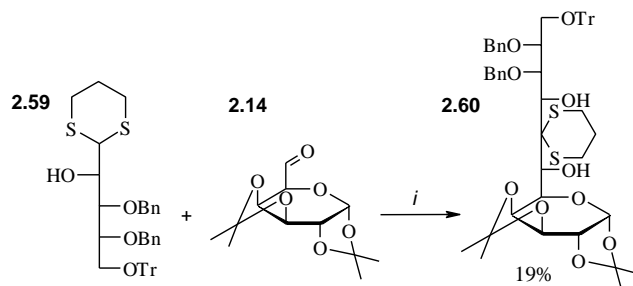
2.2.3. Łączenie dwóch podjednostek cukrowych

Dobudowywanie do cząsteczki cukru znacznego fragmentu nie-cukrowego w jednym etapie, a następnie jego funkcjonalizacja, jest znacznie efektywniejszym podejściem niż iteratywne przedłużanie łańcucha węglowego cukrów prostych. Wciąż jednak taka strategia syntezy jest bardzo wymagająca. Funkcjonalizacja dobudowanego fragmentu wymaga rozwiązania licznych problemów stereochemicznych. Wydajna i selektywna synteza wymaga bardzo sprawnego operowania licznymi grupami zabezpieczającymi.⁴⁶ Wadą tego podejścia jest także to, iż opracowana metodologia pozwala zazwyczaj na syntezę tylko bardzo ograniczonej liczby stereoizomerów danego cukru wyższego.

O wiele skuteczniejszą strategią syntezy jest sprzężanie dwóch podjednostek cukrowych. W tym przypadku syntezy są zwykle o wiele bardziej wydajne i mniej pracochłonne. Większość centrów stereogenicznych produktu jest już zawarta w substratach, a ewentualnej funkcjonalizacji poddawać trzeba tylko niewielki fragment cząsteczki. Opracowane metodologie syntezy są zazwyczaj dość uniwersalne. Dobierając odpowiednio pary początkowych cukrów prostych można, stosując tę samą metodologię, zrealizować syntezę całego szeregu cukrów wyższych.

2.2.3.1. Synteza cukrów wyższych poprzez reakcje aldehydów z czynnikami nukleofilowymi np. reakcję aldolową, nitroaldolową itp.

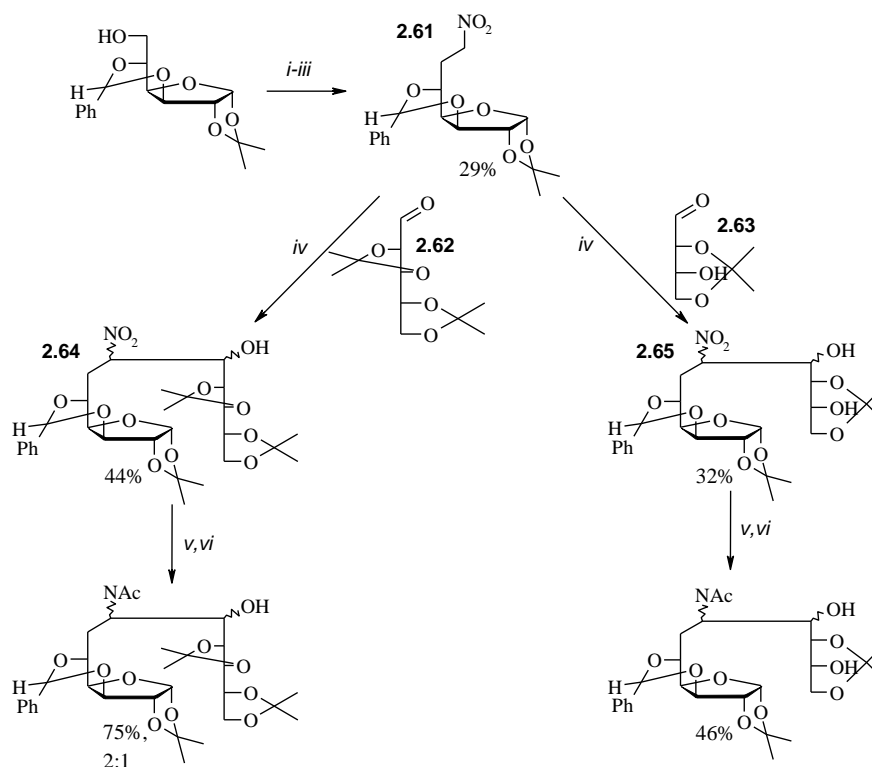
Zaprezentowana w 1976 r. synteza dekozy **2.60** była pierwszym przykładem w pełni zaplanowanej i zrealizowanej w sposób stereoselektywny syntezy cukru wyższego.¹⁰



Schemat 2.22 *i. n*-BuLi

Tioacetal **2.59** został poddany deprotonowaniu w dwóch pozycjach w obecności nadmiaru zasady. Autorzy pozostawili w substracie jedną grupę hydroksylową niezabezpieczoną, aby uniknąć niepożądanego reakcji β -eliminacji. Uzyskany dianion poddano reakcji z aldehydem cukrowym **2.14**, w wyniku której otrzymano tylko jeden diastereoizomer **2.60**, choć z bardzo umiarkowaną wydajnością (19%).

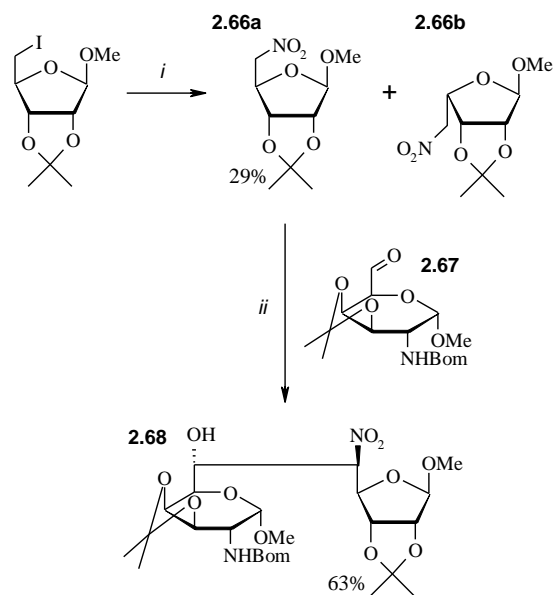
Pięć lat później, Suami, Fukuda i Sasai postanowili zastosować reakcję nitroaldolową do sprzężania dwóch jednostek cukrowych. Wcześniej, podobna metodologia była stosowana do przedłużania cukrów o jeden lub dwa atomy węgla.⁴⁷ W tym przypadku autorzy postanowili przeprowadzić reakcję 3,5-*O*-benzylideno-6,7-dideoksy-1,2-*O*-izopropylideno-7-nitro- α -D-*gluko*-heptofuranozy **2.61** z dwoma aldehydami cukrowymi: 2,3:4,5-*O*-izopropylideno-D-arabinozą **2.62** oraz 2,4-*O*-etylideno-D-erytrozą **2.63**.⁴⁸



Schemat 2.23 i. DMSO, DCC; ii. MeNO₂; MeONa; iii. Ac₂O, pirydyna;
iv. MeONa; v. H₂, Ra-Ni; vi. Ac₂O, MeOH

W reakcji nitrozwiązku **2.61** z aldehydem **2.62** powstała mieszanina dwóch izomerycznych produktów **2.64** w stosunku 2:1 z wydajnością 44%. W przypadku reakcji z aldehydem **2.63** także zaobserwowano powstawanie dwóch produktów; autorom udało się wydzielić jeden z nich (**2.65**) z wydajnością 32%. Niestety nie udało się przypisać konfiguracji nowo utworzonym centrom stereogenicznym w żadnym z otrzymanych produktów.

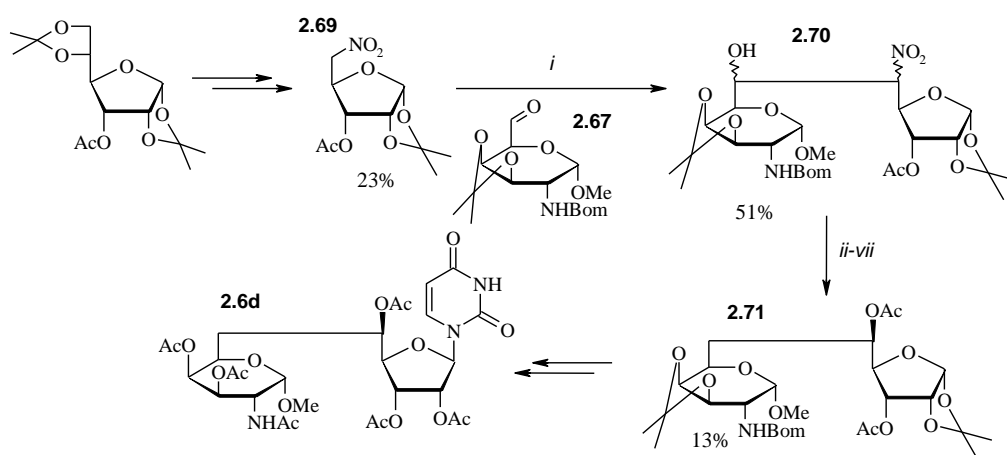
Gdy badacze zastosowali nitrozwiązek **2.66**, który nie posiadał łącznika metylenowego między grupą nitrową, a resztą cukrową, napotkali na poważny problem związany z epimeryzacją tego związku w warunkach zasadowych.⁴⁹ Związki **2.66a** i **2.66b** można było rozdzielić chromatograficznie, ale znacznie obniżyło to wydajność syntezy. Pożądany epimer otrzymano z odpowiedniego jodku z wydajnością wynoszącą tylko 29%.



Schemat 2.24 *i*. NaNO₂, DMF; *ii*. KF/Bu₄NCl, toluen

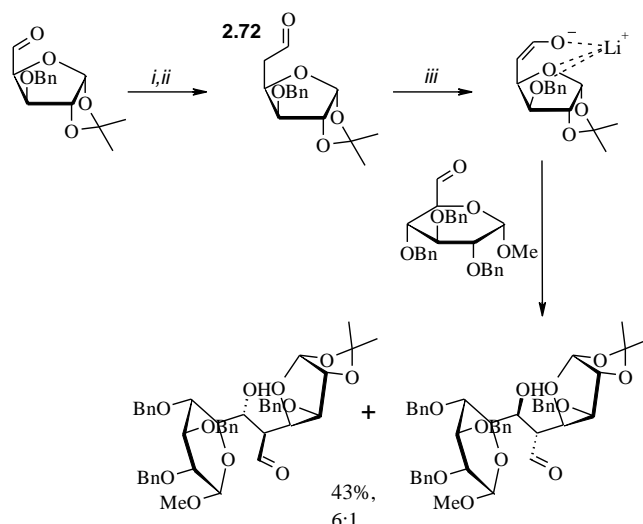
Następny etap syntezy, reakcja nitroaldolowa z aldehydem **2.67**, okazał się bardzo wrażliwy na rodzaj zastosowanej zasady. Gdy reakcję przeprowadzono w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego, otrzymano cukier wyższy **2.68** jako pojedynczy diastereoizomer.

Ostatecznie Suami i wsp. zastosowali tę metodologię w syntezie peracylowanego tunikaminouracylu **2.6d**.⁵⁰ W reakcji nitrozwiązku **2.69** z aldehydem **2.67** otrzymali oni cukier wyższy **2.70** z wydajnością 51%, który następnie poddano funkcjonalizacji do odpowiedniego prekursora (**2.71**) tunikaminouracylu.



Schemat 2.25 *i*. KF, MeCN; *ii*. Ac₂O, pirydyna, chloroform; *iii*. NaBH₄; *iv*. KMNO₄, *tert*-butanolan sodu; *v*. NaBH₄; *vi*. MeONa; *vii*. Ac₂O, pirydyna

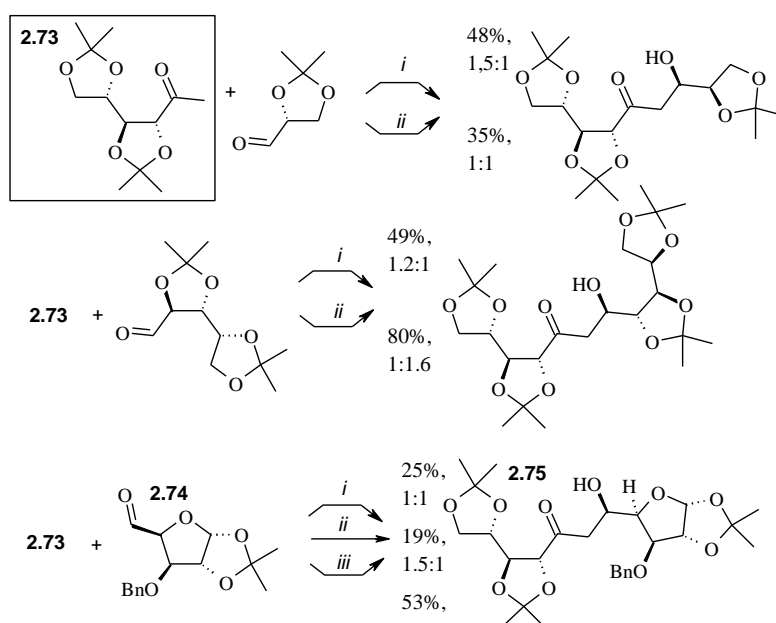
W syntezie cukrów wyższych została także zastosowana reakcja aldolowa.



Schemat 2.26 *i.* $\text{Ph}_3\text{PCH}=\text{CH-OMe}$; *ii.* hydroliza; *iii.* LiHMDS

Jarosz i Fraser-Reid przekształcili aldehyd **2.72** w enolan przy pomocy silnej, nienukleofilowej zasady – heksametylodisilazanu litowego. Następnie przeprowadzili reakcję uzyskanego enolanu z aldehydem cukrowym otrzymując mieszaninę dwóch *erythro* aldoli.⁵¹

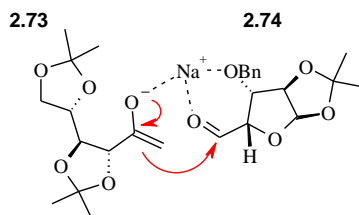
Haines i Lamb poddali reakcji 1-deoksy-3,4;5,6-*O*-diizopropylideno- *L*-fruktozę **2.73** z szeregiem aldehydów cukrowch.⁵²



Schemat 2.27 *i.* LiHMDS, *ii.* Bu_2BOTf , Et_3N ; *iii.* NaHMDS

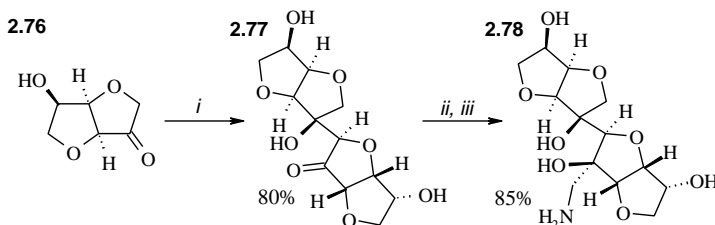
Przeprowadzenie bezpośredniej reakcji aldolowej nie powiodło się. Dopiero wytworzenie *in situ* stabilnych enoli pozwoliło na uzyskanie oczekiwanych produktów, z dość niskimi jednak wydajnościami oraz selektywnością. Tylko w jednym przypadku, gdy w reakcji z aldehydem **2.74** jako zasadę zastosowano heksametylodisilazan sodowy, reakcja przebiegała w sposób selektywny. Otrzymano produkt **2.75** jako pojedynczy diastereoizomer z wydajnością 53%. Na tej podstawie autorzy postulowali stan przejściowy

reakcji, w którym jon sodowy jest chelatowany przez atomy tlenu: zarówno enolanu, jak i grup karbonylowej oraz *O*-benzylowej aldehydu **2.74** (Rysunek 2.6).



Rysunek 2.6 Proponowany mechanizm reakcji ketonu **2.73** z aldehydem **2.74**.

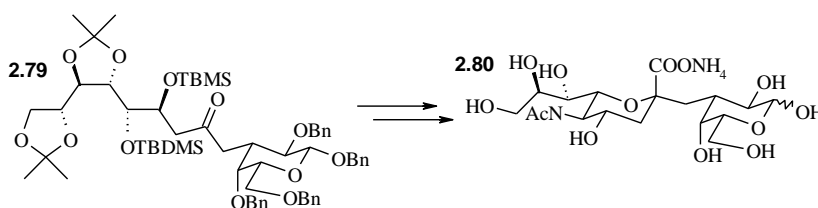
Reakcję aldolową w syntezie cukrów wyższych zastosowali także Liu i wsp. Otrzymali oni dwunastowęglowy, niezabezpieczony cukier wyższy **2.77** poprzez homologację ketocukru **2.76** w obecności trietyloaminy.⁵³



Schemat 2.28 *i.* Et₃N, MeOH, temp. wrzenia; *ii.* CH₃NO₂, Et₃N; *iii.* H₂, Pd/C, MeOH

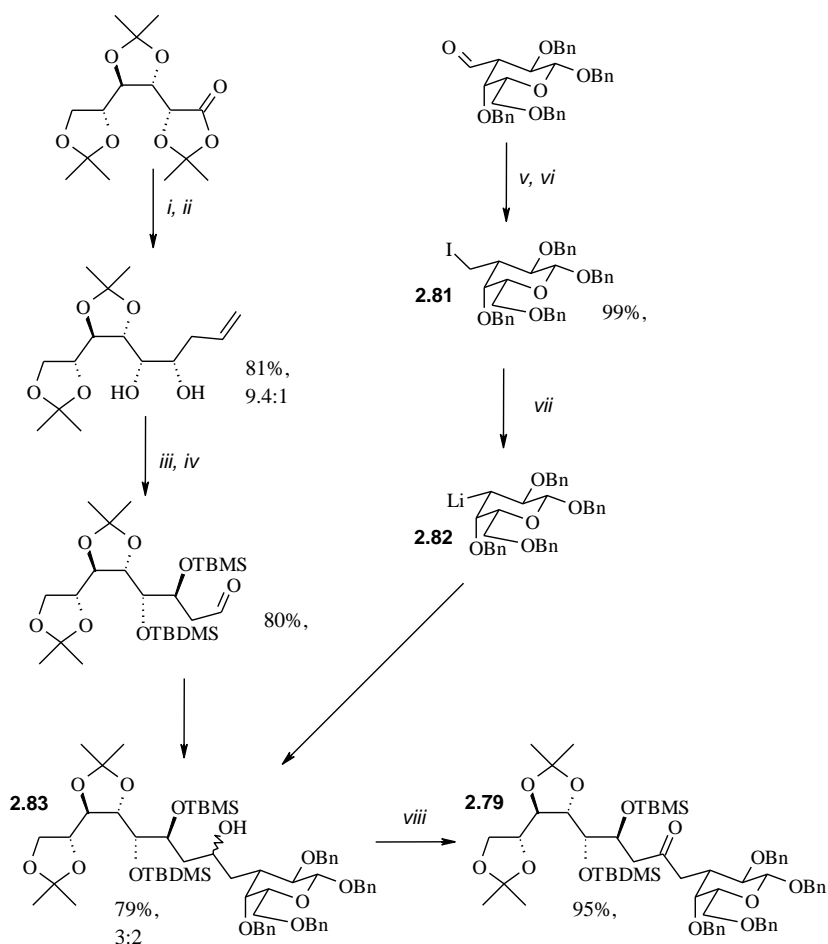
W wyniku tego procesu powstał tylko jeden, krystaliczny produkt z wydajnością 80%, którego konfigurację określono poprzez analizę rentgenostrukturalną. Wysoka wydajność oraz selektywność zwróciły uwagę badaczy na niezwykle dużą reaktywność grupy karbonylowej związku **2.76** oraz na silne przesłanianie strony *si* tej grupy przez jej otoczenie. Autorzy przypuszczali, że podobne właściwości wykazuje także grupa karbonylowa obecna w produkcie **2.77**. Pozwoliłoby to na dalszą funkcjonalizację tego cukru wyższego. Teza ta została potwierdzona między innymi poprzez przeprowadzenie związku **2.77** w trzynastowęglowy wyższy aminocukier **2.78**. Przyłączenie nitrometanu do grupy karbonylowej przebiegało z doskonałą diastereoselektywnością; powstał tylko jeden produkt. Późniejsza redukcja grupy nitrowej prowadziła do wyższego aminocukru z wydajnością 85%.

W 2001 roku Schmidt i wsp. zaproponowali syntezę cukru wyższego **2.79** jako prekursora *C*-glikozydu **2.80**.⁵⁴



Schemat 2.29

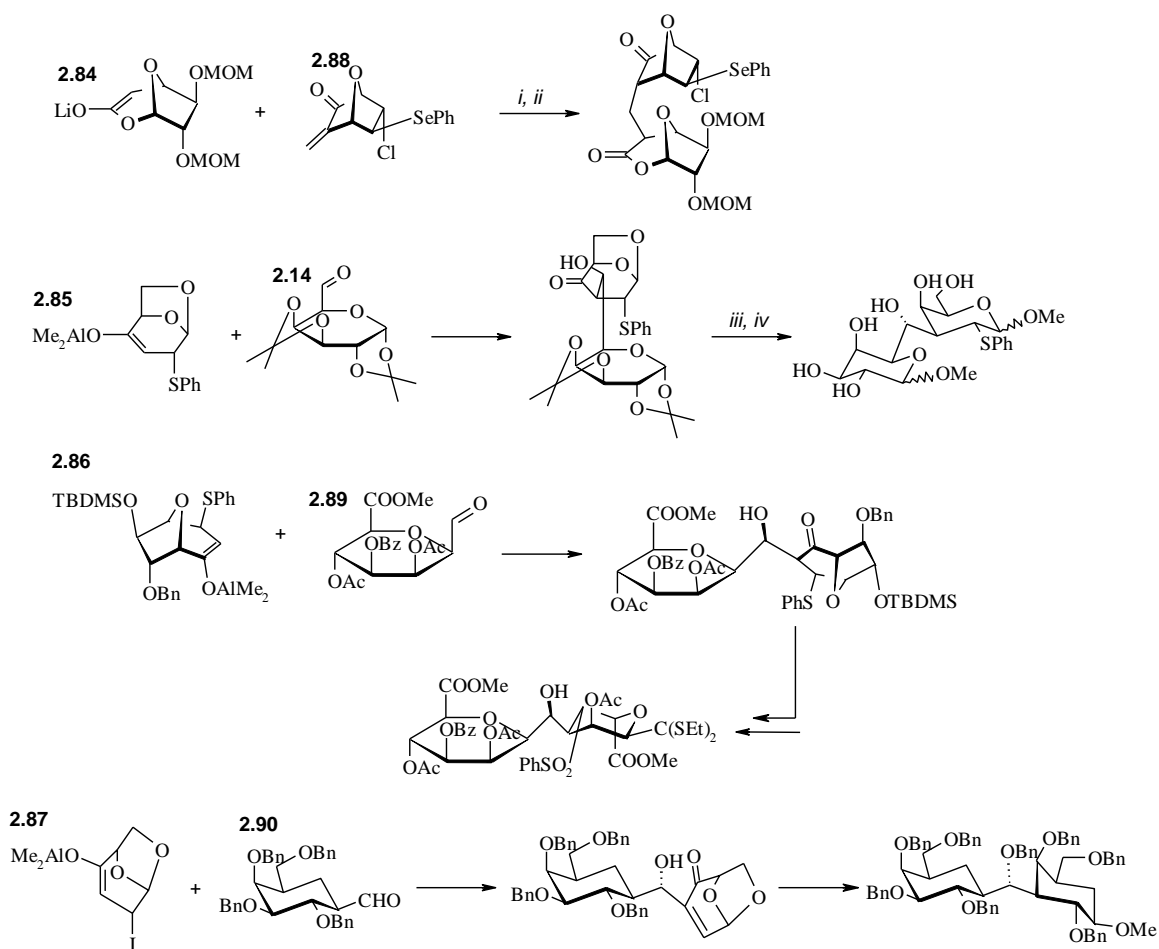
Cukier wyższy **2.79** został otrzymany w następujący sposób.



Schemat 2.30 *i.* $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$; *ii.* $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$; *iii.* TBDMSOTF, Et_3N ; *iv.* O_3 ; *v.* NaBH_4 ; *vi.* I_2 , Ph_3P , imidazol; *vii.* BuLi ; *viii.* utlenianie

Jodek **2.81** został przekształcony *in situ* w związek litoorganiczny **2.82** i następnie poddany reakcji z aldehydem **2.83**. Reakcja przebiegała z wysoką wydajnością, lecz była mało selektywna. Mieszanina epimerycznych alkoholi została utleniona metodą Dess-Martina⁵⁵ do ketonu **2.79**, który został poddany dalszym przemianom.

W latach dziewięćdziesiątych i dwutysięcznych, Vogel i wsp. przeprowadzili szereg reakcji enolanów **2.84-2.87** z ułożami (**2.14**, **2.89**, **2.90**) jak też z akceptorem Michaela **2.88**.⁵⁶

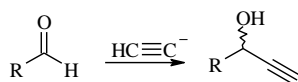


Schemat 2.31 *i.* THF; *ii.* AcOH; *iii.* DIBAL-H; *iv.* kw. toluenosulfonyl, MeOH

Otrzymali oni w ten sposób szereg prekursorów cukrów wyższych, z których część została przekształcona w bicykliczne cukry wyższe o dwunastu atomach węgla.

2.2.3.2. Zastosowanie reakcji pochodnych acetylenowych z aldehydami cukrowymi

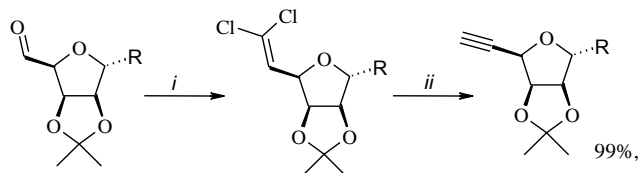
Pochodne acetylenowe cukrów prostych można w prosty sposób otrzymać z odpowiednich aldehydów.



Schemat 2.32

Reakcje aldehydów cukrowych z anionem acetylenowym dają mieszaniny epimerycznych alkoholi propargilowych. Wadą tej metodologii jest niska selektywność tej reakcji.⁵⁷

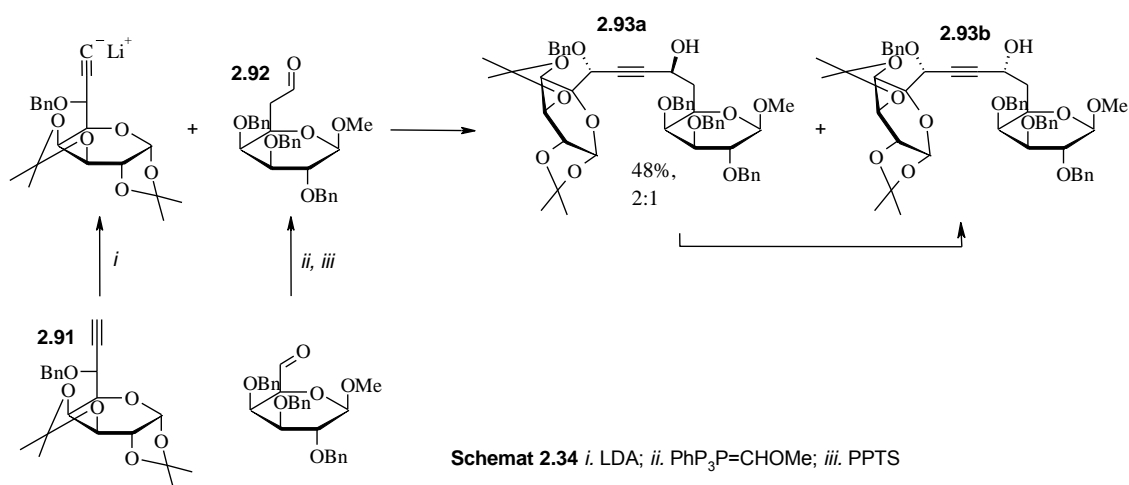
Komplementarne podejście zaprezentowali Corey i wsp. podczas syntezy totalnej Aplazmomycy.⁵⁸ Polegało ono na przeprowadzeniu grupy aldehydowej w dichlorowco-metylenową w reakcji Appel'a,⁵⁹ a następnie przekształceniu jej w grupę acetylenową pod wpływem *n*-butylolitu.



Schemat 2.33 *i.* CBrCl₃, (MeN)₃P; *ii.* *n*-BuLi

W tym przypadku łańcuch węglowy zostaje przedłużony tylko o jeden atom. Niestety znaczną wadą są dosyć niskie wydajności uzyskiwane zazwyczaj w tego typu procesach.⁶⁰

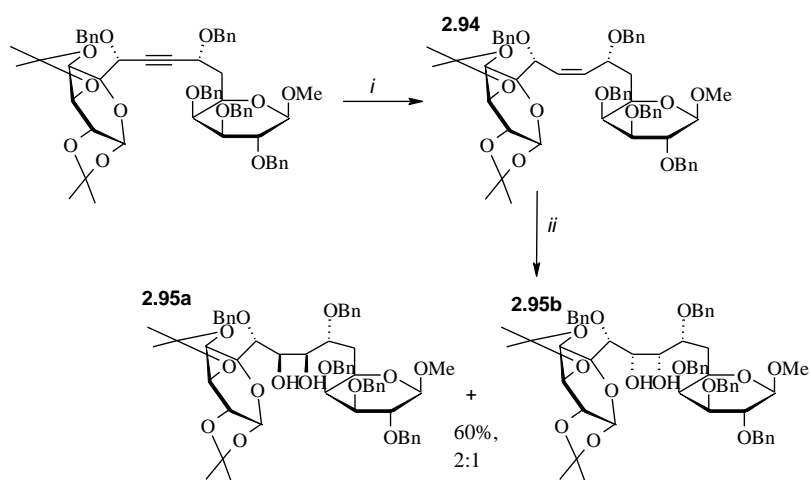
Takie pochodne acetylenowe można następnie aktywować na dwa różne sposoby. Jednym jest wygenerowanie anionu i poddanie go reakcji z odpowiednim aldehydem.⁶¹



Schemat 2.34 *i.* LDA; *ii.* PhP₃P=CHOMe; *iii.* PPTS

Anion wygenerowany z acetyleny 2.91 reagował z aldehydem 2.92 dając, z dość niską wydajnością, dwa izomeryczne produkty 2.93. Główny produkt o konfiguracji 7*S* został przekształcony w pożądaną (w dalszej syntezie) alkohol o konfiguracji 7*R* (2.93b).

Związek ten należało poddać dalszej funkcjonalizacji.

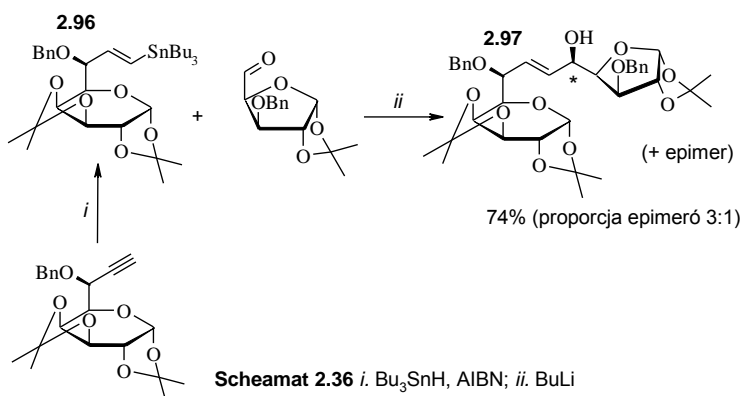


Schemat 2.35 *i.* H₂, Pd/BaSO₄; *ii.* OsO₄, Py

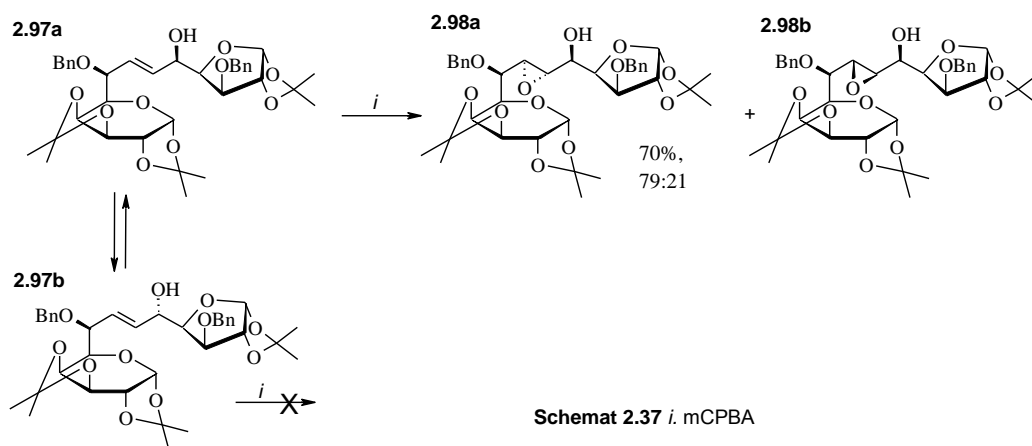
Grupa hydroksylowa została zabezpieczona w postaci eteru benzyłowego, a wiązanie potrójne zredukowane do podwójnego o konfiguracji *Z*. Następnie olefinę **2.94** poddano *cis*-dihydroksylacji. Zgodnie z regułą Kishi'ego głównym produktem tej reakcji powinien być związek **2.95a**. Niestety selektywność reakcji była niewielka i oprócz oczekiwanego produktu powstawała znaczna ilość drugiego diastereoizomeru **2.95b**.

2.2.3.3. Zastosowanie związków cynoorganicznych w syntezie cukrów wyższych

Inną dogodną metodą aktywacji pochodnych acetylenowych jest częściowa redukcja wiązania potrójnego wodorkiem tributylcynowym. W jej wyniku powstają pochodne cynoorganiczne (głównie) o konfiguracji *E* wiązania podwójnego.⁶²



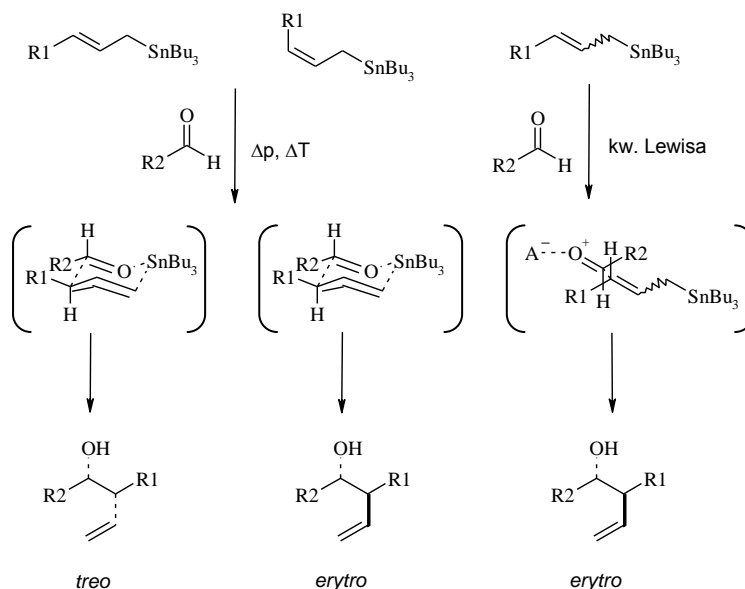
Związek **2.96** pod wpływem butylolitu ulegał transmetalacji (z zachowaniem konfiguracji) a następnie reagował z aldehydem **2.27** dając mieszaninę dwóch izomerycznych alkoholi allilowych **2.97**. Związki te łatwo było przekształcić jeden w drugi w reakcji Mitsunobu.⁶³ Odpowiednia funkcjonalizacja tych alkoholi powinna dać łatwy dostęp do kilku izomerycznych cukrów wyższych.



Niestety, realizacja tych złożeń okazała się niemożliwa. Uzyskane wcześniej alkohole allilowe nie ulegały epoksydowaniu w warunkach reakcji Sharplessa. Związek **2.97a** reagował jednak z kwasem *meta*-chloronadbenzoesowym dając mieszaninę dwóch epoksydów **2.98** w stosunku 79:21. Drugi alkohol allilowy **2.97b** w tych warunkach nie

reagował wcale. Także regioselektywne otwarcie pierścieni oksiranowych nastąpiło wielu problemów.⁶⁴

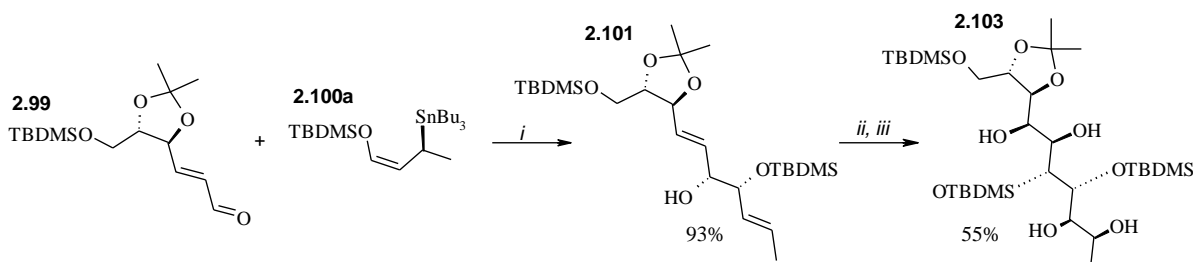
Nie tylko winylowe związki cynoorganiczne znalazły zastosowanie w syntezie cukrów. Związki allilocynowe reagują z aldehydami dając alkohole homoallilowe. Reakcje te są prowadzone pod wysokim ciśnieniem i w wysokiej temperaturze,^{65,66} w warunkach rodnikowych^{64,67} lub są katalizowane kwasami Lewisa.^{68,69}



Schemat 2.38

W przypadku reakcji prowadzonych pod zwiększonym ciśnieniem, substraty o konfiguracji *E* wiązania podwójnego dają produkty o względnej konfiguracji *treo*, a izomery *Z* dają produkty o konfiguracji *erytro*. W przypadku reakcji katalizowanych kwasami Lewisa w obydwu przypadkach powstają produkty *erytro*.

Związki γ -silyloksy allilocynowe ulegają, w obecności kwasów Lewisa, wysoce stereoselektywnej reakcji (S_E2') z aldehydami.⁷⁰

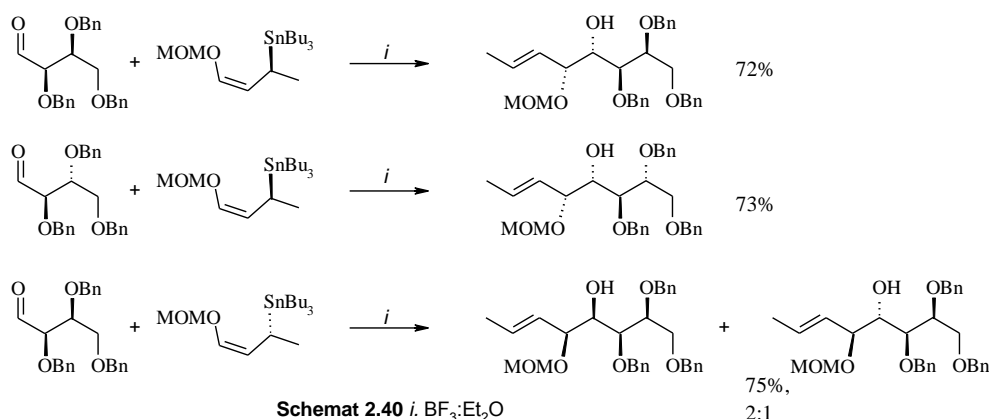


Schemat 2.39 i. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; ii. TBDMSOTf ; iii. OsO_4 , NMO

I tak, w reakcji aldehydu **2.99** ze związkiem allilocynowym **2.100a** katalizowanej eteratem trifluorku boru powstaje z wysoką wydajnością diolefina **2.101**. Konfiguracja produktu tej reakcji jest zdeterminowana przez konfigurację absolutną związku allilocynowego **2.100**. Gdy substratem reakcji jest enancjomer *S* powstaje produkt

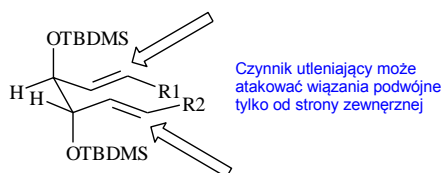
o konfiguracji *R,R* nowo utworzonych centrów stereogenicznych. W przypadku reakcji drugiego enancjomeru powstaje produkt o przeciwnej konfiguracji *S,S*.⁷¹

O ile konfiguracja nowego centrum stereogenicznego generowanego z części allilicydowej jest zdeterminowana przez mechanizm reakcji, o tyle przewidywanie czy reakcja zajdzie od strony *re* czy *si* grupy aldehydowej jest znacznie trudniejsze. Marshall i wsp. sprawdzili, jaki jest wpływ podstawników obecnych w aldehydzie na selektywność tej reakcji.⁷²



Badacze stwierdzili brak wpływu podstawnika w pozycji β na przebieg reakcji oraz niewielki wpływ podstawnika w pozycji α . Gdy grupa *O*-benzylowa, znajdująca się w tej pozycji, była w relacji *anti* do tworzącej się grupy hydroksylowej, powstawał tylko jeden produkt. W przypadku relacji *syn* stereoselektywność reakcji spadała. Powstawały dwa produkty, lecz wciąż przeważał produkt o relacji *syn* nowo utworzonych centrów asymetrycznych.

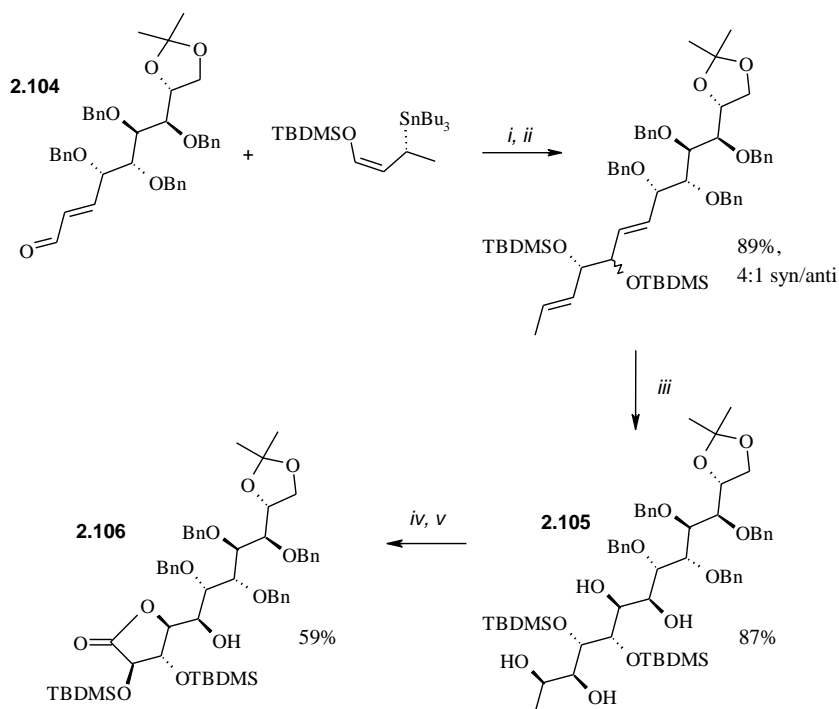
Następnie opracowali oni metodologię pozwalającą na stereoselektywne przekształcanie diolefin **2.102** w układy polihydroksylowe. Osiągnięto to poprzez zabezpieczenie wolnych grupy hydroksylowych jako eterów silylowych i *cis*-dihydroksylację. Reakcja przebiegała z bardzo wysoką selektywnością, dając tylko jeden produkt **2.103**. Niezwykle wysoką selektywność tej reakcji autorzy tłumaczą ułożeniem przestrzennym substratu.⁷¹



Rysunek 2.7 Ułożenie przestrzenne diolefiny **2.102**

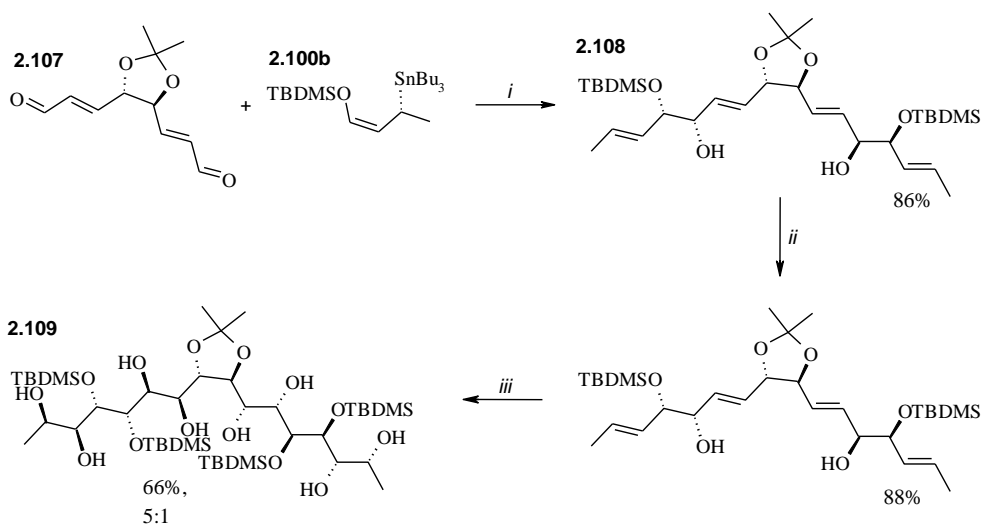
Wiązania podwójne znajdują się bardzo blisko siebie i są ułożone równoległe. Czynnik utleniający może podejść do nich tylko od strony zewnętrznej.

Startując z dziewięciowęglowego aldehydu **2.104** Marshall i Beaudoin otrzymali trzynastowęglowy deoksycukier **2.105**, który został następnie przeprowadzony w dwunastowęglowy lakton **2.106**⁷³



Schemat 2.41 *i.* $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; *ii.* TBDMSTf; *iii.* OsO_4 , NMO; *iv.* H_5IO_6 ; *v.* PCC

Marshall i wsp. postanowili także sprawdzić, czy opracowana przez nich metodologia pozwoli na dobudowanie fragmentów cukrowych na dwóch końcach łańcucha równocześnie.⁷¹

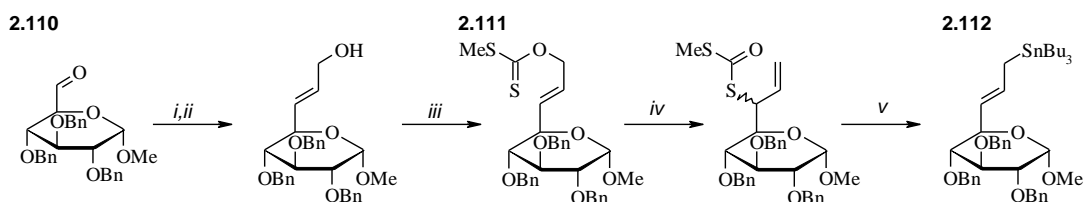


Schemat 2.42 *i.* $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; *ii.* TBDMSTf; *iii.* OsO_4 ; NMO

Dialdehyd **2.107** w reakcji ze związkiem allilocynowym **2.100b** został przekształcony w tetraolefinę **2.108** z wydajnością 86%. Mimo że do cząsteczki wprowadzono cztery nowe centra stereogeniczne, otrzymano tylko jeden diastereoizomer produktu! Po zabezpieczeniu wolnych grup hydroksylowych jako eterów *tert*-butyloдимetylosililowych, związek ten został poddany *cis*-dihydroksylacji dając produkt **2.109** z wydajnością 55% oraz izomeryczne produkty uboczne z sumaryczną wydajnością 11%.

Należy zwrócić uwagę na niezwykle selektywność tej reakcji, gdyż w jednym etapie do cząsteczki zostało wprowadzonych aż osiem nowych centrów stereogenicznych.

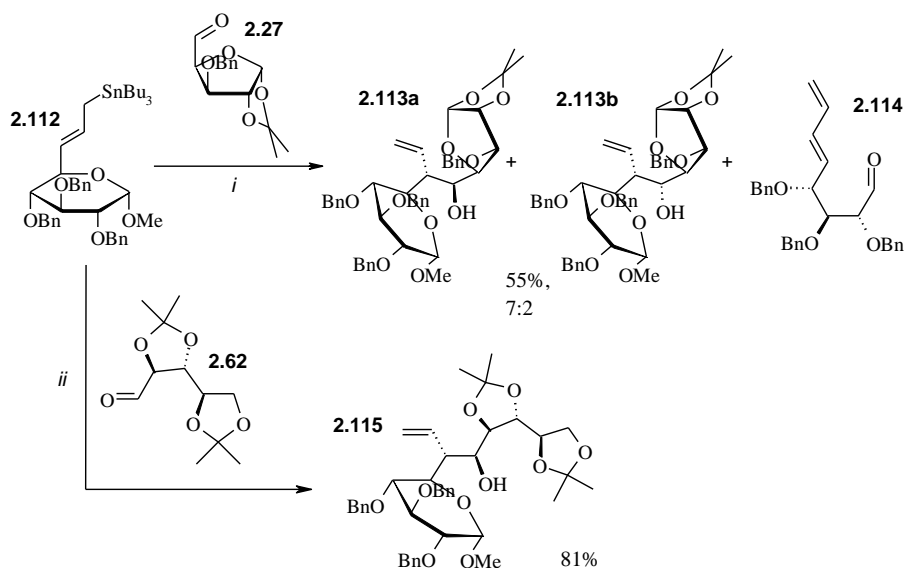
Reakcje związków allilocynowych z aldehydami, ze względu na wysoką wydajność i selektywność, mogą służyć także sprzężeniu dwóch jednostek cukrowych. Kluczowym dla tego podejścia było opracowanie wydajnej metody syntezy allilocynowych pochodnych cukrów.⁷⁴



Schemat 2.43 *i.* $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COOMe}$; *ii.* DIBAL-H; *iii.* NaH; CS_2 , MeI; *iv.* 110°C ; *v.* Bu_3SnH

Jarosz i wsp. zastosowali metodę przekształcania alkoholi allilowych w pochodne allilocynowe opracowaną przez Ueno.⁷⁵ Aldehyd **2.110** został przekształcony w alkohol allilowy, a następnie odpowiedni ksantogean **2.111**. Ten ostatni ulegał termicznemu [3,3] przegrupowaniu do mieszaniny epimerycznych tiowęganów, które – pod wpływem wodoru tributylcynowego – ulegały reakcji $\text{S}_{\text{R}}2'$ dając oczekiwaną pochodną allilocynową **2.112** z wydajnością sumaryczną 45%.

Fraser-Reid i Jarosz przeprowadzili reakcję związku allilocynowego **2.112** z aldehydem cukrowym **2.27**.⁷⁶

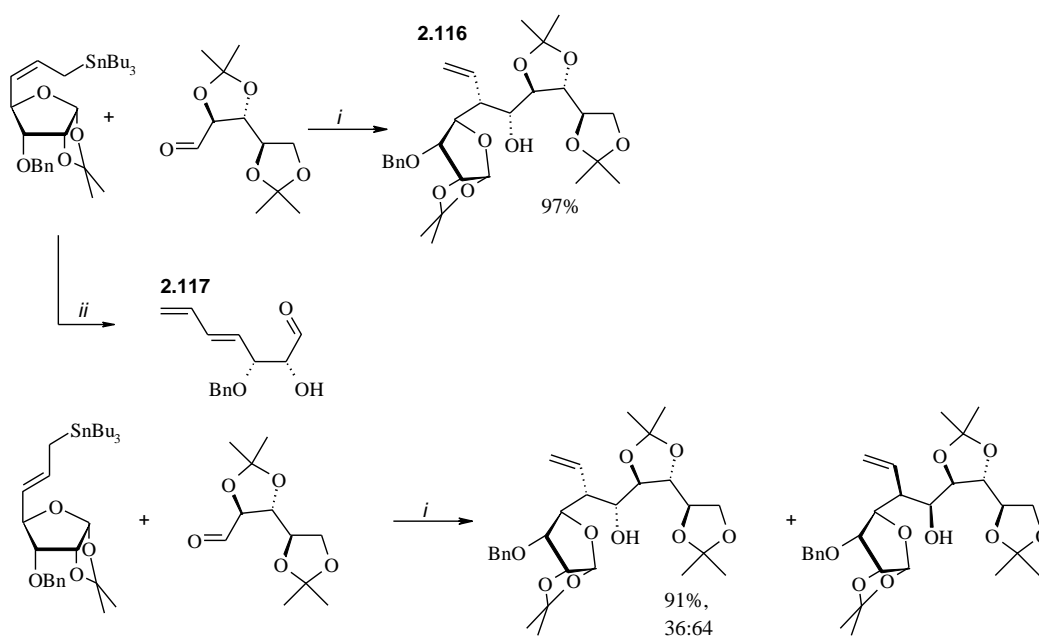


Schemat 2.44 *i.* TiCl_4 ; *ii.* $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$

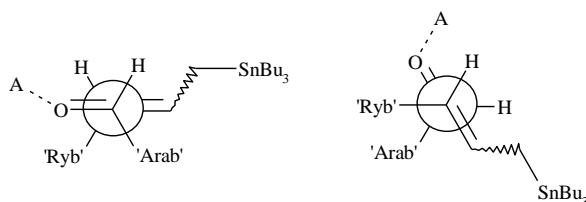
W jej wyniku powstała mieszanina dwóch undekoz **2.113a** i **2.113b** z wydajnością 55%. Przyczyną tej raczej niskiej wydajności był katalizowany kwasem Lewisa rozkład substratu **2.112** do dienu **2.114**. Próby optymalizacji tego typu procesów wykazały, iż trudno jest uniknąć tej niepożądaney reakcji.^{76,77} Dopiero zastosowanie eteratu trifluorku

boru jako katalizatora pozwoliło otrzymać pożądane produkty w sposób wydajny; przykładowo w reakcji pochodnej allilocynowej **2.112** z 2,3:4,5-*O*-diizopropylarabinozą **2.62** powstawał jako jedyny produkt związek **2.115** z wydajnością 81%.⁷⁸

W przypadku allilostannanów zawierających pierścień furanozowy, rozkład substratów był tak szybki, iż oczekiwanych produktów w ogóle nie zaobserwowano.⁷⁸ Dopiero zastosowanie techniki wysokociśnieniowej pozwoliło uzyskać oczekiwany produkt **2.116** z wydajnością 97%. Zgodnie z modelem przedstawionym na Schemacie 2.38 badacze spodziewali się otrzymać produkty o konfiguracji *erythro*. Ku ich zaskoczeniu, w tym przypadku powstał tylko jeden produkt o konfiguracji *treo*. Reakcja związku allilocynowego o konfiguracji *E* dała mieszaninę dwóch *treo* alkoholi. Świadczy to o tym, że substraty nie tworzą cyklicznego stanu przejściowego o konformacji krzesłowej (Rysunek 2.8). Grupy aldehydowa i winylowa układają się względem siebie synklinalnie tworząc w obydwu przypadkach addukty *treo*.⁷⁹

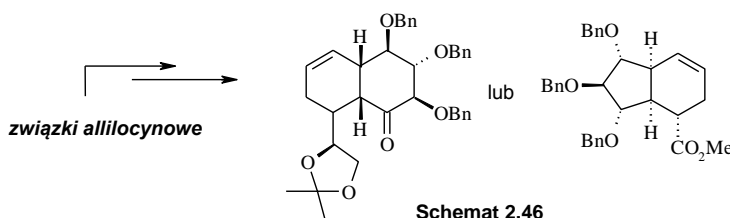


Schemat 2.45 *i.* 13 kbar, 57°C; *ii.* Et₂O:BF₃



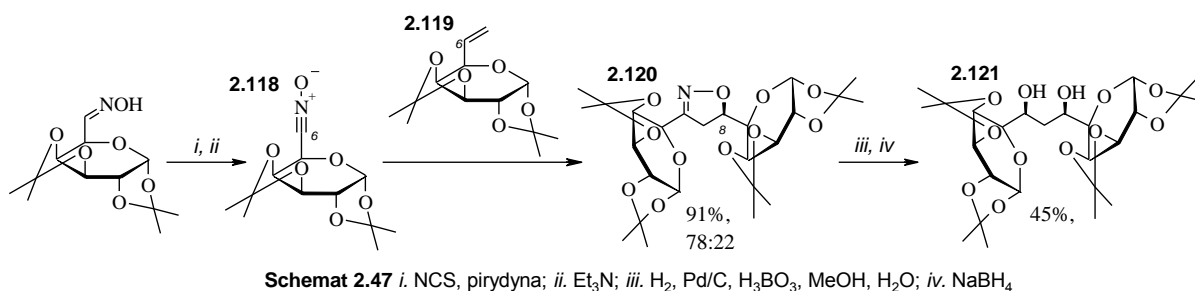
Rysunek 2.8

Produkty powstające w wyniku rozkładu związków allilocynowych, takie jak **2.114** i **2.117**, okazały się niezwykle cennymi substratami w syntezie polihydroksylowych układów karba-bicyklicznych.^{77,78} Przykładowe struktury takich związków przedstawiłem na Schemacie 2.46.



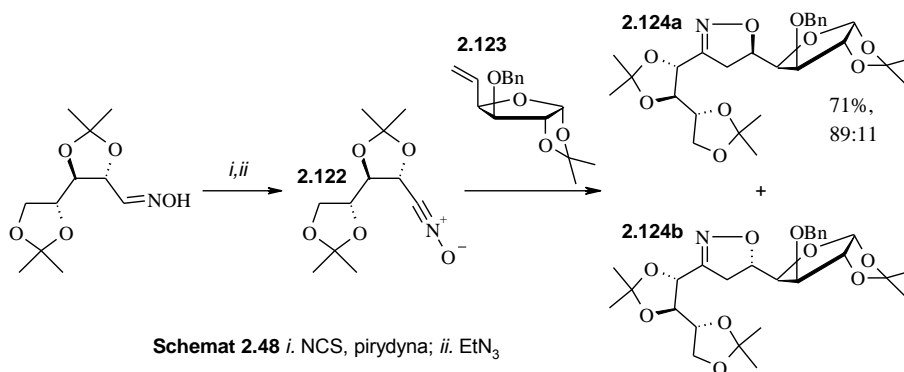
2.2.3.4. Sprzężanie jednostek cukrowych w reakcjach dipolarnej cykloaddycji, metatezy i innych

W 1994 roku Paton i Young zaproponowali zastosowanie [1,3]-dipolarnej cykloaddycji w syntezie cukrów wyższych. Zaproponowana przez nich metodologia pozwala na łączenie terminalnych atomów dwóch jednostek cukrowych, dzięki czemu daje ona łatwy dostęp do wyższych dialdoz.⁸⁰



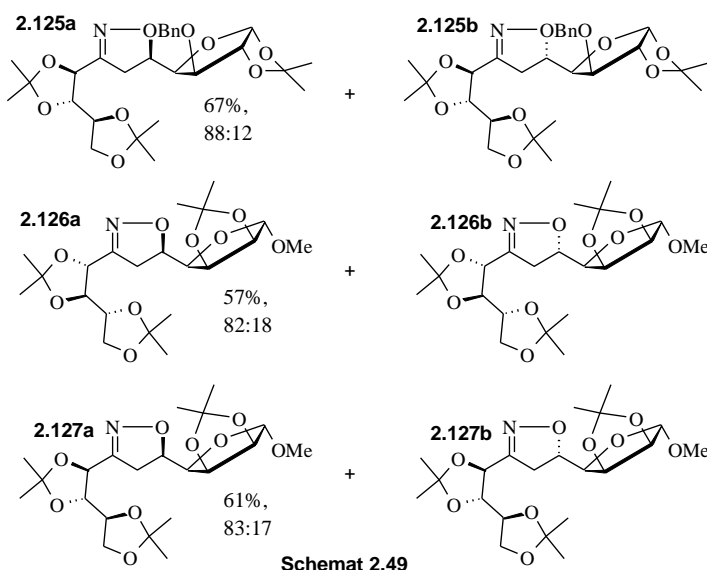
Wygenerowany *in situ* z odpowiedniego oksymu tlenku nitrylu **2.118** reagował z olefiną, **2.119** dając mieszaninę dwóch izooksazolin **2.120** z wydajnością 91% w przeliczeniu na olefinę. Wydajność, liczona względem tlenku nitrylu, wynosiła jedynie 40%, gdyż w reakcji powstawały także produkty jego dimeryzacji. Reakcja odznaczała się bardzo wysoką regioselektywnością i dość wysoką diastereoselektywnością. Powstawały w niej dwa diastereoizomeryczne produkty w stosunku 78:22, będące epimerami w pozycji C-8 (możliwe regioizomery produktu nie były obserwowane). Główny diastereoizomer (wydzielony przez krystalizację) przeprowadzono w wyższą deoksytridekodialdozę **2.121**.

Tę samą metodologię zastosował Paton w syntezie zabezpieczonych undeko-deoksyaldoz.⁸¹

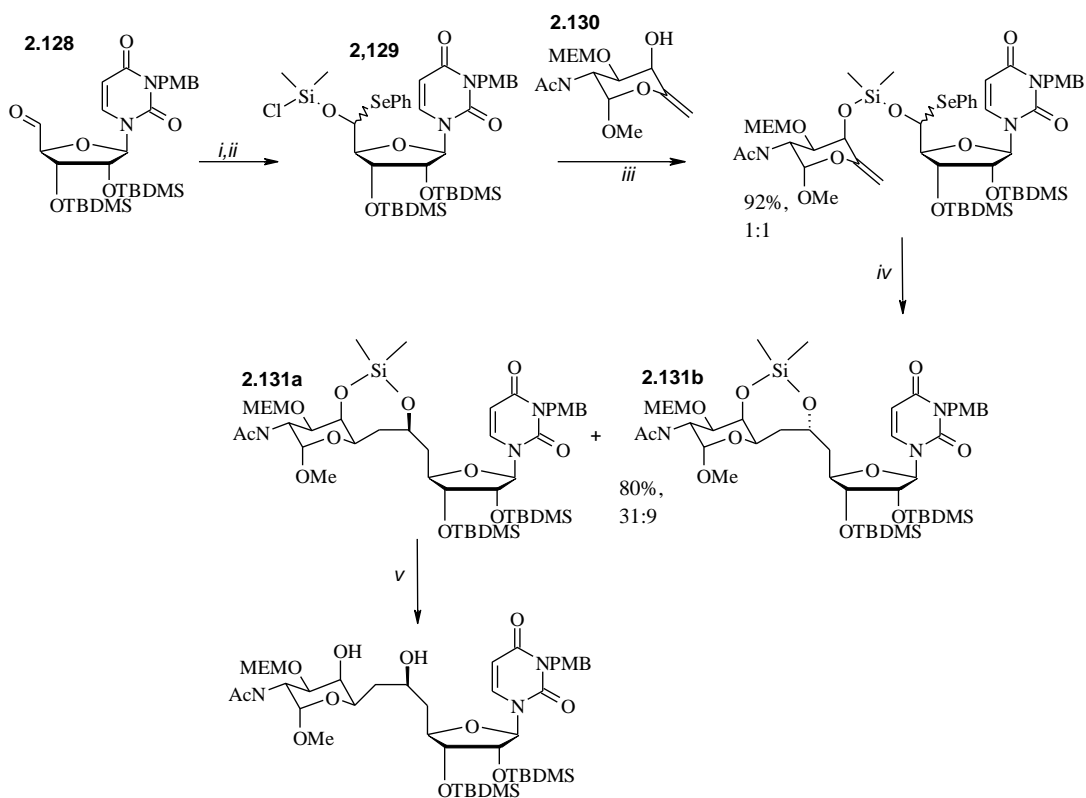


W reakcji tej powstawały dwie izomeryczne izooksazoliny **2.124** w stosunku 89:11, z wydajnością 71%. W tym przypadku badacze zastosowali nadmiar olefiny **2.123**. Podobnie jak poprzednio, także i w tym przypadku otrzymano znaczną ilość produktów dimeryzacji tlenku nitrylu **2.122**.

W identyczny sposób otrzymane zostały, także trzy inne pary epimerycznych izooksazolin **2.125-2.127**.



Meyers i wsp. zaproponowali zastosowanie reduktywnego sprzężenia selenoacetalu z alkoholami allilowymi w totalnej syntezie tunikaminy **2.6** i jej pochodnych. Kluczowymi etapami dla tego podejścia były przekształcenie aldehydu cukrowego **2.128** w selenohemiactal **2.129**, połączenie go mostkiem siliowym z cukrowym alkoholem allilowym **2.130**, a następnie wewnątrzcząsteczkowe, reduktywne sprzężenie.⁸²



Schemat 2.50 *i.* PhSeH, pirydyna; *ii.* Me₂SiCl₂; *iii.* Py; *iv.* Bu₃SnH, AIBN, MeCN; *v.* KF:H₂O, MeOH

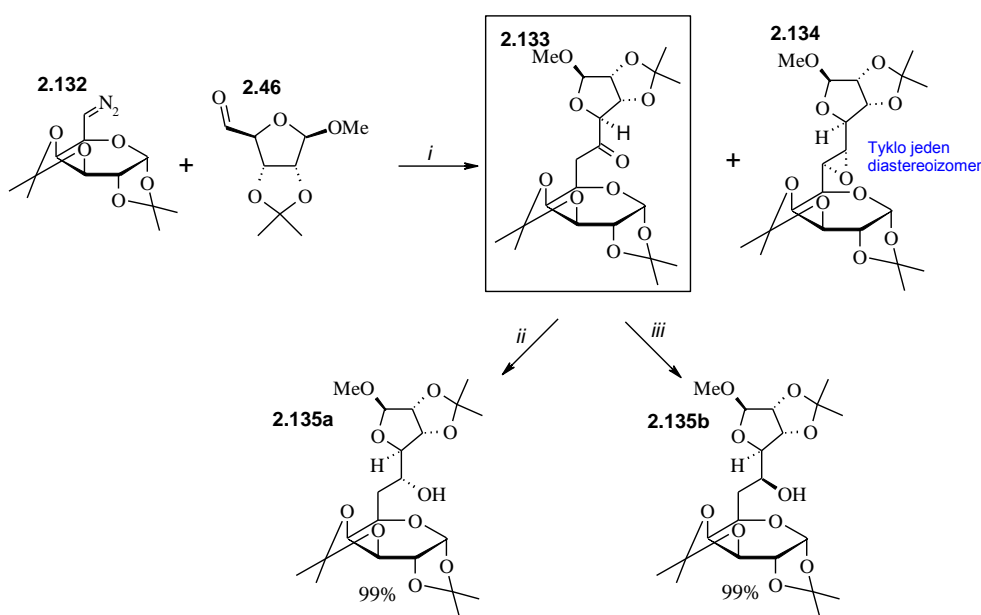
Podczas wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji utworzone zostały dwa nowe centra stereogeniczne. Zgodnie z przewidywaniami, w pozycji C-7 atom wodoru przyłączył się tylko od strony aksjalnej. Swoje przypuszczenia badacze oparli na dwóch przesłankach. W reakcjach rodników glikozytowych preferowane jest tworzenie się wiązań aksjalnych.⁸³ Co więcej, ułożenie wodoru w pozycji ekwatorialnej prowadziłoby do powstania znacznych naprężeń w nowo utworzonym pierścieniu.

Większe wyzwanie stanowiło uzyskanie produktu o właściwej konfiguracji w pozycji C-5. Autorzy przebadali szereg warunków prowadzenia reakcji i zaobserwowali znaczny wpływ zastosowanego rozpuszczalnika na wydajność i selektywność procesu.

- W rozpuszczalnikach aprotonowych wydajności reakcji były wysokie (>70%).
- Przy zastosowaniu rozpuszczalników protonowych, takich jak metanol, wydajność spadała do 40%.
- Charakter zastosowanego rozpuszczalnika miał znaczny wpływ także na stereoselektywność reakcji. W rozpuszczalnikach niepolarnych (toluen, THF) preferowany był izomer niepożądany **2.131b**.
- Zastosowanie polarnego rozpuszczalnika, acetonitrylu, pozwoliło na uzyskanie oczekiwanego produktu **2.131a** z wysoką wydajnością i dość dobrą selektywnością.

- ♦ Reakcja jest bardzo czuła na zastosowane grupy zabezpieczające. Zabezpieczenie pozycji C-2/C-3 ugrupowaniem izopropylidenowym, zamiast rozbudowanych przestrzennie, eterów *tert*-butylo-dimetylosililowych spowodowało, że oczekiwany produkt cyklizacji nie powstawał; selenoacetal ulegał redukcji, zamiast oczekiwanej wewnątrz cząsteczkowej cyklizacji.

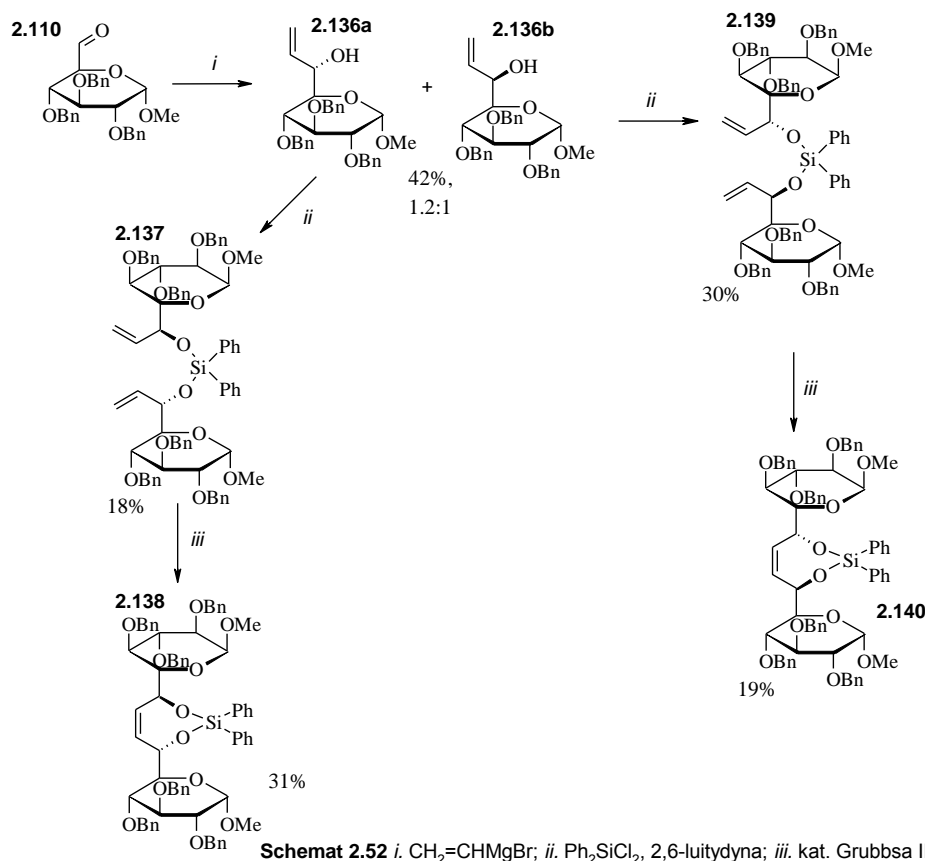
Sarabia-Garcia i wsp. zastosowali reakcję diazocukru **2.132** z aldehydem **2.46** w totalnej syntezie prekursorów tunikaminy.⁸⁴



Schemat 2.51 *i*. Et₂O - 82%, 1:1; lub CH₃Cl - 73% 3:1; *ii*. K-Selectride; *iii*. Zn(BH₄)₂

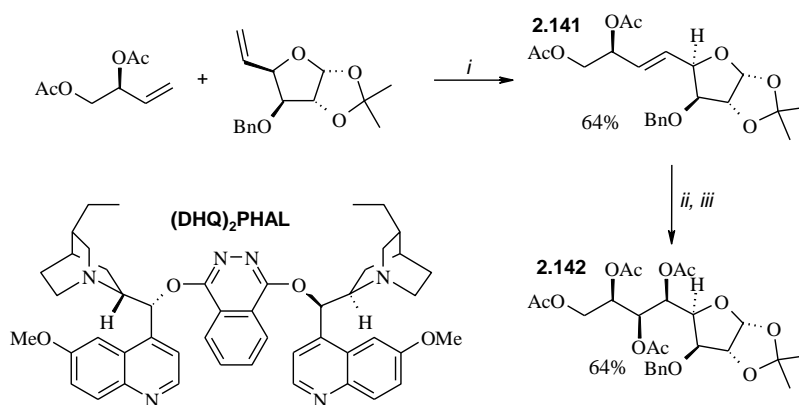
W tej reakcji powstawała, z wysoką wydajnością, mieszanina dwóch produktów: ketonu **2.133** i epoksydu **2.134** (tylko jeden izomer). Wzajemna proporcja powstających produktów silnie zależała od charakteru rozpuszczalnika, w którym przebiegała reakcja. Im bardziej polarny był rozpuszczalnik, tym bardziej preferowanym produktem był keton. Badacze opracowali także dwie wydajne metody redukcji tego ketonu, pozwalające otrzymać alkohole **2.135** o konfiguracji *S* jak i *R* jako pojedyncze produkty.⁸⁵

W 2000 roku Lobbel i Koll zaproponowali syntezę cukrów wyższych z zastosowaniem reakcji metatezy.⁸⁶ Pozwala ona na skuteczne łączenie ze sobą dużych wysoce sfunkcjonalizowanych cząsteczek. Wadą tego podejścia jest fakt, że reakcja metatezy jest zazwyczaj mało selektywna i w jej wyniku powstają mieszaniny olefin o konfiguracji *E* i *Z*. Ten problem autorzy rozwiązali stosując metodologię opracowaną wcześniej przez Evansa i Murthy'ego.⁸⁷



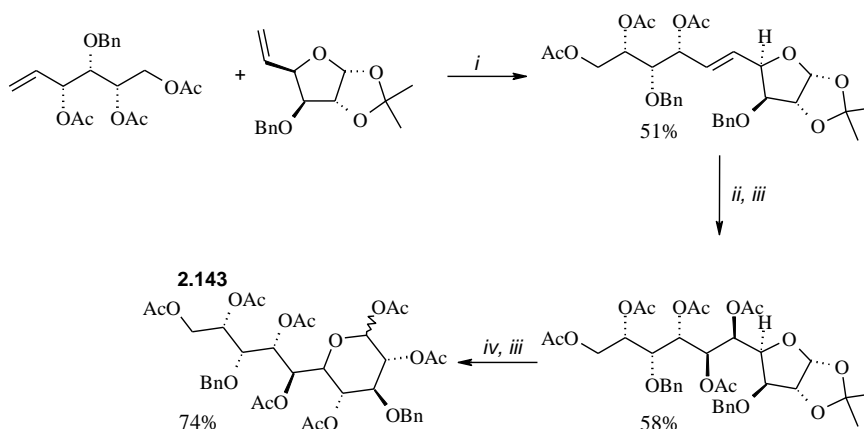
Badacze przekształcili aldehyd **2.110** w dwa izomeryczne cukrowe alkohole allilowe **2.136**. Każdy z nich podali reakcji z dichlorkiem difenylosililowym, otrzymując odpowiednio dwie C-2 symetryczne diolefiny **2.137** i **2.139**. Następnie w reakcji metatezy autorzy otrzymali olefiny **2.138** i **2.140**. Połączenie substratów mostkiem sililowym sprawia, iż reagujące ze sobą wiązania podwójne znajdują się blisko siebie. Umożliwia to sprzężenie nawet mało aktywnych, rozbudowanych przestrzennie olefin. Ponadto, w reakcji jest zamykany pierścień siedmioczłonowy, dzięki czemu reakcja jest bardzo selektywna i powstają tylko olefiny o konfiguracji Z. Tak utworzone wiązanie podwójne można łatwo poddać stereoselektywnej *cis*-dihydroksylacji.⁸⁷

Także Jana, Mandal i Bhattacharjya w 2011 roku zastosowali w syntezie cukrów wyższych sprzężenie terminalnych olefin cukrowych w reakcji metatezy.⁸⁸



Schemat 2.53 *i.* kat. Grubbsa, benzen; *ii.* (DHQ)₂PHAL, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, K₂OsO₄;
iii. Ac₂O, Py, DMAP

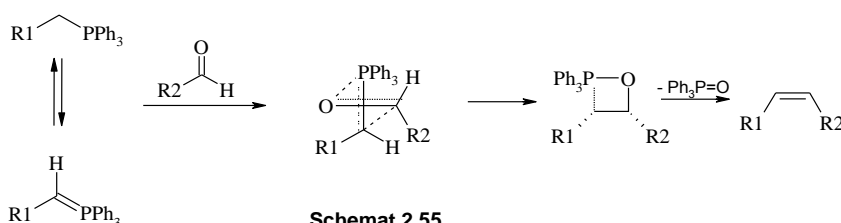
Reakcja metatezy prowadzona w benzenie w obecności katalizatora Grubbs'a drugiej generacji⁸⁹ prowadziła do olefiny **2.141** o konfiguracji *E*. Następnie, w celu przekształcenia w cukier wyższy, wiązanie podwójne olefiny zostało poddane *cis*-dihydroksylacji metodą Sharplessa;⁹⁰ w obecności chiralnego ligandu [(DHQ)₂PHAL] powstawał tylko jeden produkt **2.142**. Autorzy zastosowali tę metodologię do syntezy szeregu cukrów wyższych, między innymi wyższej aldopiranozy **2.143**.



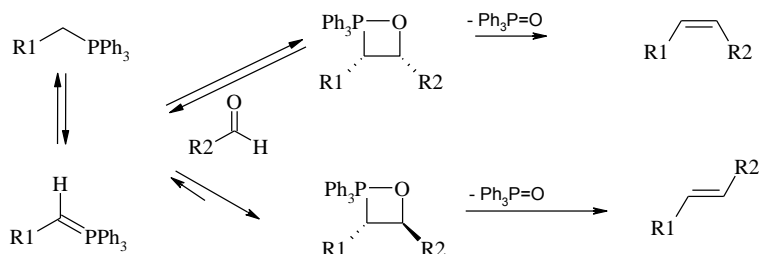
Schemat 2.54 *i.* kat. Grubbsa, benzen; *ii.* (DHQ)₂PHAL, K₂CO₃, K₃Fe(CN)₆, K₂OsO₄;
iii. Ac₂O, Py, DMAP; *iv.* H₂SO₄

2.2.3.5. Sprzężenie jednostek cukrowych w reakcjach typu Wittiga

Bardzo wydajną metodą sprzężania dwóch fragmentów są reakcje ylidów fosforowych z aldehydami (reakcje typu Wittiga).



W reakcji tej, wygenerowany *in situ* ylid fosforowy reaguje z aldehydem, tworząc cykliczny związek przejściowy o konfiguracji *cis*. Posiada on wyższą energię niż związek przejściowy o konfiguracji *trans*, lecz eliminacja tlenku fosforyny jest tak szybka, iż przegrupowanie nie jest możliwe i w reakcji powstaje wyłącznie olefina o konfiguracji *Z*.

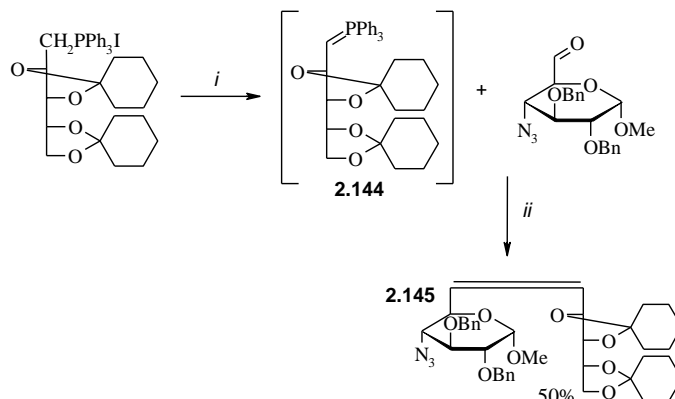


Schemat 2.56

W przypadku ylidów często powstaje mieszanina olefin *E* i *Z*. Związek przejściowy o konfiguracji *cis* powstaje szybciej, ale również szybciej się rozpada z powrotem do substratów. Korzystniejszy energetycznie związek o konfiguracji *trans* powstaje wolniej, gdyż jego utworzenie wymaga takiego ułożenia w przestrzeni substratów, w którym duże podstawniki (*R1* i *R2*) znajdują się blisko siebie. Zdecydowanie wolniejsza jest także reakcja odwrotna. Ponadto eliminacja tlenku fosforyny z produktu *trans* jest szybsza, co dodatkowo przesuwa równowagę na jego korzyść. Im lepiej stabilizowany jest stan przejściowy, tym więcej ma on czasu na przegrupowanie do korzystniejszego termodynamicznie stanu o konfiguracji *trans*, co skutkuje wzrostem udziału produktu o konfiguracji *E*. Czynnikiem stabilizującym stan przejściowy są zarówno warunki prowadzenia reakcji – rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika, obniżenie temperatury czy obecność w środowisku reakcji jonów litu – jak i sama struktura reagujących ylidów.

Ylidy wygenerowane z fosfonianów – wariant Hornera-Wadswortha-Emmonsa są także bardziej nukleofilowe, dzięki czemu wydajności reakcji są wyższe.⁹¹

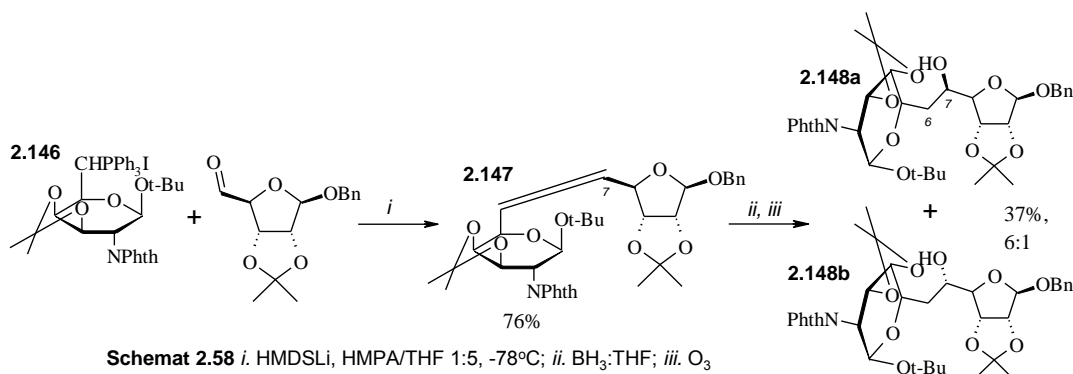
Po raz pierwszy reakcję ylidów fosforowych zawierających fragment cukrowy z aldehydami przeprowadzili Secrist i Barnes. Była ona kluczowym etapem w totalnej syntezie hikoزامiny **2.5**.⁹²



Schemat 2.57 *i.* *n*-BuLi, THF/HMPA 2:1, 30s, -65°C;
ii. -10°C, 1h

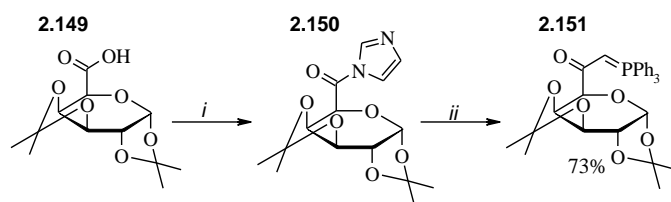
Autorzy przeprowadzając tę reakcję napotkali na liczne problemy. W ylidzie **2.144** cząstkowy ładunek ujemny był zlokalizowany na atomie węgla C-1 sąsiadującym z grupą alkoksylową; ylid ten ulegał przez to bardzo szybkiemu rozkładowi. Dopiero optymalizacja warunków prowadzenia reakcji i ściśle przestrzeganie opracowanej procedury pozwoliły na otrzymanie, z umiarkowaną wydajnością (50%) oczekiwanego produktu **2.145** o konfiguracji Z.

Karpiesiuk i Banaszek zastosowali podobną metodologię w syntezie totalnej tunikaminy.⁹³

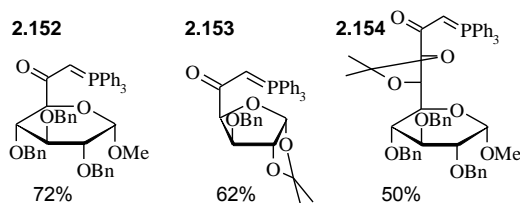


Również w tym przypadku reakcja Wittiga nastęrczyła wielu problemów. Nie dość, że autorzy musieli uniknąć niepożądanego reakcji β -eliminacji w fosforanie **2.146**, to jeszcze grupa ftalimidowa zabezpieczająca funkcję aminową była wrażliwa na warunki zasadowe. Powolne wkraplanie heksametylodisilazanu litowego (łagodniejszej zasady niż stosowany zazwyczaj butylolit) pozwoliło uzyskać produkt, olefinę o konfiguracji Z, z dość wysoką wydajnością. Następnie, aby przekształcić olefinę **2.147** w tunikaminę, należało wprowadzić funkcję tlenową w pozycji C-7. Sekwencja składająca się z hydroborowania i utleniania dała mieszaninę dwóch izomerycznych alkoholi **2.148**; w przewadze powstawał izomer o pożądanej konfiguracji R. W reakcji tej powstawał także (z wydajnością 17%) regioizomer związku **2.148** posiadający grupę hydroksylową w pozycji C-6.

Rozwiązaniem problemów, jakich dostarczała ta metodologia, było zastosowanie stabilizowanych ylidów fosforowych, które ze względu na swą strukturę nie mogą ulegać β -eliminacji. Metodę otrzymywania takich ylidów opracowali Jarosz, Mootoo i Fraser-Reid.⁹⁴

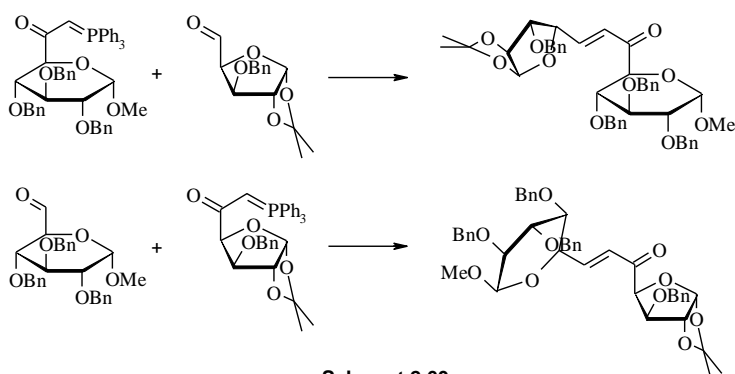


Kwas 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranonowy **2.149** w reakcji z *N,N*-karbonylo-diimidazolem, został przekształcony w aktywny imidazolid **2.150**, a następnie w ylid fosforowy **2.151**. Metodologia ta pozwoliła na syntezę wielu stabilizowanych cukrowych ylidów fosforowych. Związki **2.152-2.154** (Rysunek 2.8) udało się wydzielić z bardzo wysokimi, jak na tego typu procesy, wydajnościami.^{95,96}



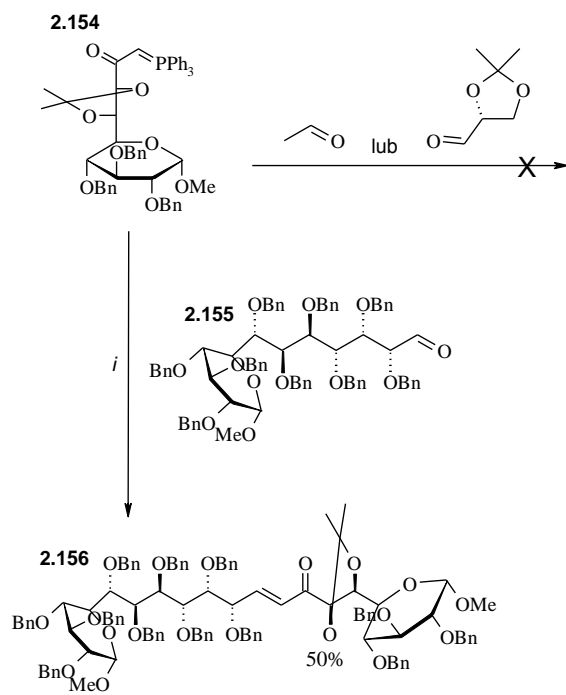
Rysunek 2.8

Ylidy te reagowały z aldehydami cukrowymi, dając również z wysokimi wydajnościami, odpowiednie enony o konfiguracji *E*.^{94,95,97}



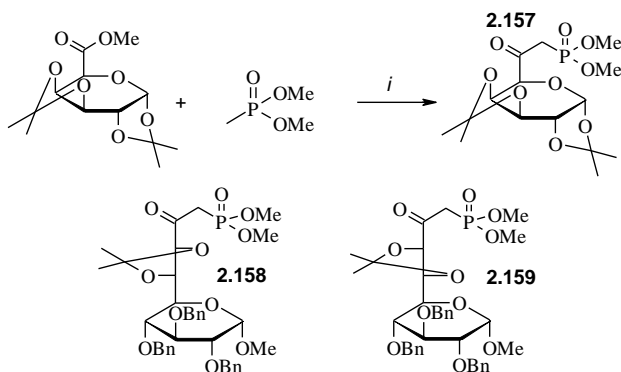
Schemat 2.60

Wyjątkiem był tylko ylid **2.154**, który z niewyjaśnionych przyczyn był nieaktywny. Nie reagował nawet z najprostszymi aldehydami, takimi jak aldehyd octowy czy *D*-glicerynowy. Dopiero zastosowanie techniki wysokociśnieniowej pozwoliło uzyskać oczekiwane produkty.⁹⁶



Ylid **2.154** reagował z aldehydem **2.155** dopiero pod ciśnieniem 12 kbar dając enon **2.156** z wydajnością 50%.

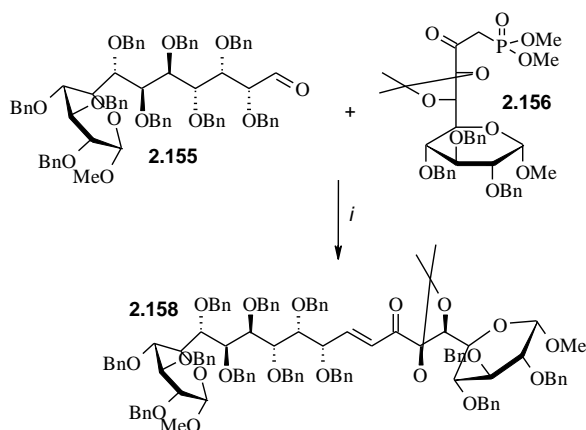
Alternatywnym rozwiązaniem było zastosowanie fosfonianów (np. **2.157-2.159**) zamiast fosforanów.^{96,98,99} Fosfoniany te można otrzymać (z bardzo wysokimi wydajnościami) w reakcji estrów odpowiednich kwasów uronowych z anionem dimetylo-metylofosfonianowym.



Schemat 2.62 *i*, BuLi

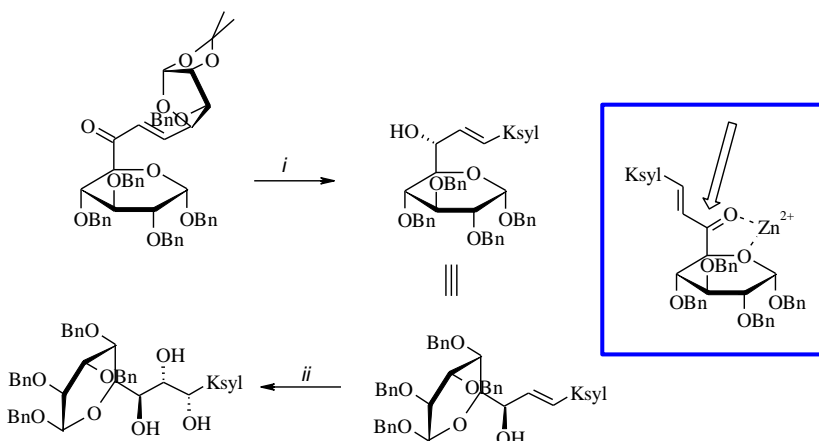
Generowane z nich ylidy są bardziej aktywne niż odpowiednie fosforany ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}$), a proces ten można przeprowadzić w łagodnych warunkach.

W wyniku reakcji aldehydów cukrowych z ylidami, generowanymi *in situ* z fosfonianów, powstają głównie enony o konfiguracji *E* np. enon **2.156**.



Schemat 2.63 *i.* toluen, K_2CO_3 , 18-c-6

Aby przekształcić enony, otrzymane w wyniku reakcji typu Wittiga, w cukry wyższe, niezbędna była funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego dwie podjednostki cukrowe.



Schemat 2.64 *i.* $Zn(BH_4)_2$; *ii.* OsO_4

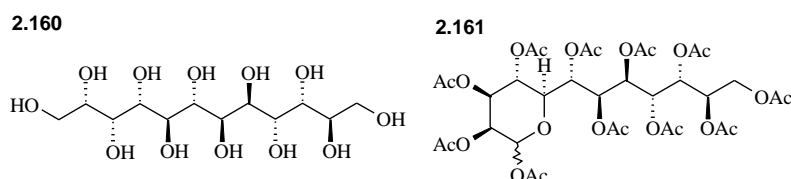
Jarosz i wsp. opracowali metodę selektywnej konwersji enonów do alkoholi allilowych.⁹⁷ W wyniku redukcji borowodorkiem cynku (II) powstawały wyłącznie produkty o konfiguracji *R*. Jon cynku kompleksował tlen karbonylowy oraz piranozowy, dzięki czemu czynnik redukujący mógł zaatakować grupę karbonylową tylko z jednej strony. Gdy karbonylowy atom węgla nie sąsiadował z pierścieniem cukrowym, reakcja ta była nieselektywna. Powstający kompleks był mniej usztywniony i w jej wyniku powstawała mieszanina izomerycznych alkoholi allilowych w stosunku 1:1.⁹⁹ Otrzymane tak alkohole o konfiguracji *R* łatwo można przekształcić w izomeryczne alkohole o konfiguracji *S* w reakcji Mitsunobu.⁶³

Następny etap stanowiło utlenienie wiązania podwójnego alkoholu allilowego prowadzące do triolu. Właściwa względna konfiguracja grupy hydroksylowej oraz funkcji tlenowej po drugiej stronie wiązania podwójnego powodowała, iż *cis*-dihydroksylacja tego wiązania zachodziła selektywnie. Powstawała mieszanina dwóch izomerycznych

produktów o konfiguracji *syn* nowo utworzonych centrów asymetrycznych, w której przeważał produkt zgodny z regułą Kishi'ego.¹⁰⁰

Dostęp do pozostałych dwóch diastereoizomerów powinna dać reakcja epoksydowania wiązania podwójnego; regioselektywne otwarcie pierścieni oksiranowych powinno prowadzić do produktów o konfiguracji *anti*. Niestety to podejście nie dało oczekiwanych rezultatów.⁶²

Opracowana powyżej metodologia posłużyła do syntezy licznych cukrów wyższych takich jak np. dodocitol **2.160**¹⁰¹ czy peracetylo-*D-erythro-L-manno-D-manno*-dodekoza **2.161**¹⁰².

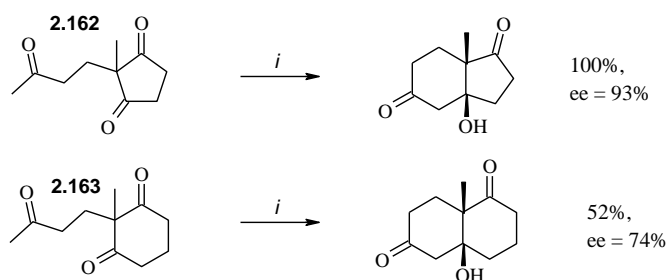


Rysunek 2.9

2.3. Organokataliza w syntezie cukrów

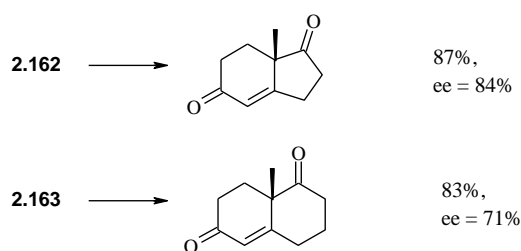
2.3.1. Reakcja Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta

Po raz pierwszy stereoselektywna reakcja aldolowa, katalizowana optycznie czystą prolina, została zrealizowana w roku 1971, jednocześnie przez dwa zespoły. Hajos i Parrish opatentowali metodę selektywnej, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji triketonów **2.162** i **2.163** z wysoką wydajnością i bardzo wysoką enancjoselektywnością.¹⁰³



Schemat 2.65 i. (S)-Prolina, DMF, t.pok.

W tym samym roku Eder, Sauer i Wiechert opatentowali metodę przeprowadzania wewnątrzcząsteczkowej kondensacji aldolowej katalizowanej (S)-proliną z dodatkiem kwasu nadchlorowego jako ko-katalizatora. W tym przypadku wydajności także były wysokie, lecz czystość optyczna otrzymanych produktów była niższa.¹⁰⁴

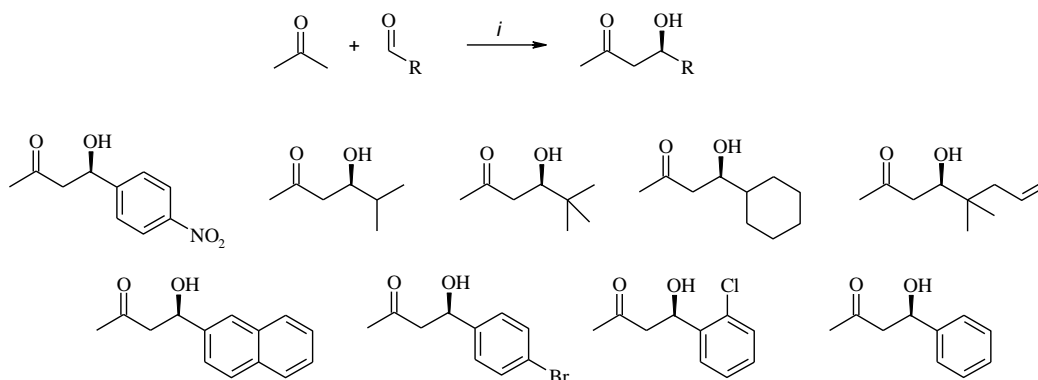


Schemat 2.66 *i.* (S)-Prolina, HClO₄, MeCN, 80°C

Przez następne cztery dekady prolina znalazła zastosowanie w syntezie układów steroidowych¹⁰⁵ oraz innych produktów naturalnych.¹⁰⁶ Pojawiły się też nieliczne próby wykorzystania jako chiralnych katalizatorów innych aminokwasów.¹⁰⁷ Wszystkie te zastosowania nie wykraczały jednak poza reakcję Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta.

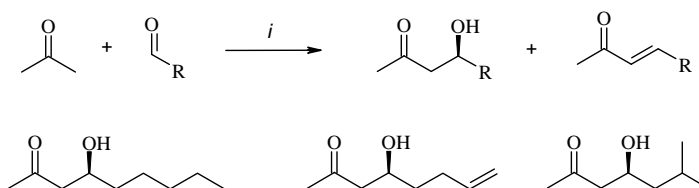
2.3.2. Międzycząsteczkowa reakcja aldolowa. Opracowanie koncepcji „organokatalizy”

Katalizowana prolina reakcja aldolowa została „ponownie odkryta” w 2000 roku przez List’a, Lehrner’a i Barbas’a.¹⁰⁸ Reakcja acetonu z aldehydami: aromatycznymi i α -podstawionymi alifatycznymi dawała oczekiwane produkty z wysokimi wydajnościami i enancjoselektywnościami.



Schemat 2.67 *i.* (S)-Prolina, DMSO, t.pok.

W przypadku niepostawionych aldehydów, dopiero zmiana rozpuszczalnika na aceton lub chloroform pozwoliła na otrzymanie pożądaných produktów. Niestety, w tym przypadku uzyskane wydajności i selektywności były niskie. Procesowi temu towarzyszyła też uboczna reakcja β -eliminacji.^{108,109}

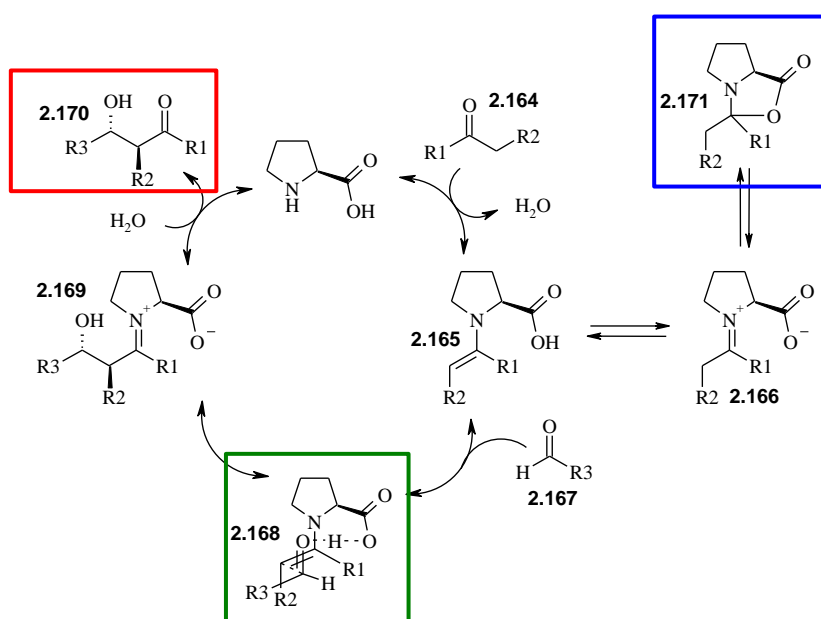


Schemat 2.68 *i.* (S)-Prolina, aceton lub CHCl₃, t.pok.

Praca ta, wraz z pracami MacMillana dotyczącymi asymetrycznej katalizy z zastosowaniem drugorzędowych amin,¹¹⁰ jest uznawana za początek nowego trendu w chemii organicznej nazywanego „organokatalizą”. Asymetryczna synteza z zastosowaniem chiralnych aminokwasów, amin czy kwasów Brønsteda jako katalizatorów cieszy się obecnie bardzo dużym zainteresowaniem. Liczba prac, które się ukazały do tej pory na ten temat jest zbyt duża, by je nawet w skrócie przybliżyć. Odsyłam więc czytelnika do licznych artykułów przeglądowych dotyczących tego tematu.¹¹¹

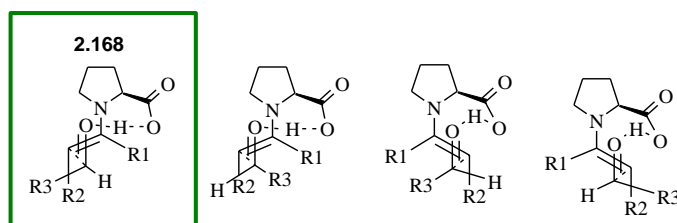
2.3.2.1. Mechanizm katalizowanej prolina reakcji aldolowej

List, Lehrner i Barbas zaproponowali następujący mechanizm reakcji:¹⁰⁸



Schemat 2.69

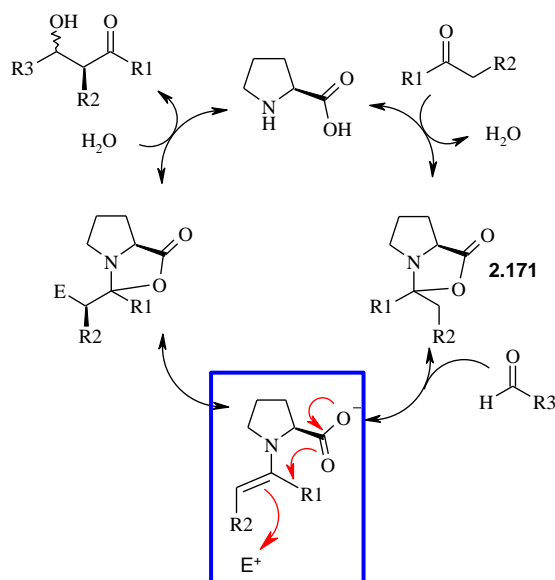
Przewiduje on utworzenie (z ketonu **2.164** i proliny) iminy **2.165** oraz - będącej z nią w równowadze - enaminy **2.166**. Kolejnymi etapami są: przyłączenie aldehydu **2.167** i hydroliza iminy **2.168** z utworzeniem aldolu **2.169**. Grupa karboksylowa proliny wiąże się wiązaniem wodorowym z atomem tlenu grupy karbonylowej aldehydu, wymuszając odpowiednie ułożenie substratów. Rysunek 2.10 przedstawia cztery możliwe stany przejściowe, prowadzące do czterech diastereoizomerycznych produktów; najkorzystniejszy energetycznie jest stan przejściowy **2.168**.



Rysunek 2.10 Struktury stanów przejściowych reakcji aldolowej, katalizowanej przez L-prolinę, prowadzące do czterech izomerycznych produktów. Preferowany stan przejściowy **2.168** prowadzi do produktu o konfiguracji *anti* (S,S)

Istnienie, w stanie przejściowym, wiązania wodorowego pomiędzy grupą karboksylową prolina a atomem tlenu grupy karbonylowej aldehydu zostało potwierdzone przez prace teoretyczne Houka.¹¹² Wykazał on również, że to wiązanie obniża znacznie energię stanu przejściowego. Dlatego też prolina jest nazywana „katalizatorem dwufunkcyjnym”. Aktywuje ona substraty reakcji zarówno jako zasada Lewisa jak i kwas Brønsteda, naśladując w ten sposób działanie aldolaz I typu.¹¹³

W 2007 roku Seebach i Eschenmoser zaobserwowali obecność oksazyliidenonów **2.171** w mieszaninie reakcyjnej. Na tej podstawie zaproponowali następujący mechanizm reakcji:¹¹⁴



Schemat 2.70

Model ten posiada jednak dość poważne wady. Nie tłumaczy wystarczająco wysokiej stereoselektywności reakcji, a także bezwzględnie wymaga obecności grupy karbonylowej w cząsteczce katalizatora; nie da się go zastosować dla innych „organokatalizatorów”, które są równie skuteczne jak prolina, lecz nie posiadają w swojej strukturze grupy karbonylowej.¹¹⁰ Prawdopodobnie oksazylideny te powstają w procesie ubocznym (Schemat 2.69). Proces ten „zatrzuwa” katalizator i powoduje, że trzeba stosować prolinę w dość dużych jak na katalizator ilościach (0.3-0.5 równoważnika).

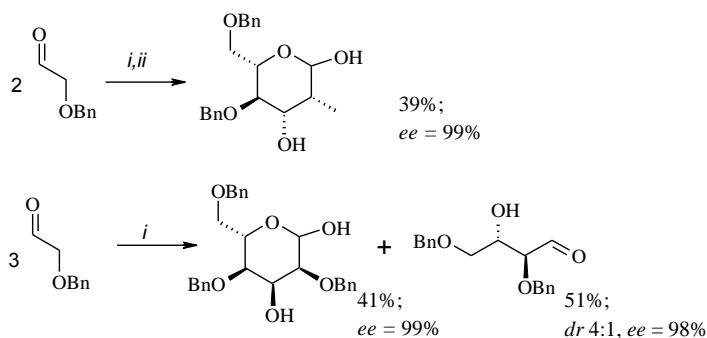
2.3.2.2. Zastosowanie reakcji aldolowej w warunkach „organokatalizy”

w syntezie cukrów prostych

Reakcja aldolowa w warunkach organokatalizy szybko znalazła zastosowanie w syntezie cukrów prostych.¹¹⁵ Badacze zaproponowali dwie strategie syntezy. Iteratywne sprzężanie α -podstawionych aldehydów prowadzi do aldoz, ketozy zaś można otrzymywać przez przyłączanie aldehydów do dihydroksyacetonu lub jego pochodnych.

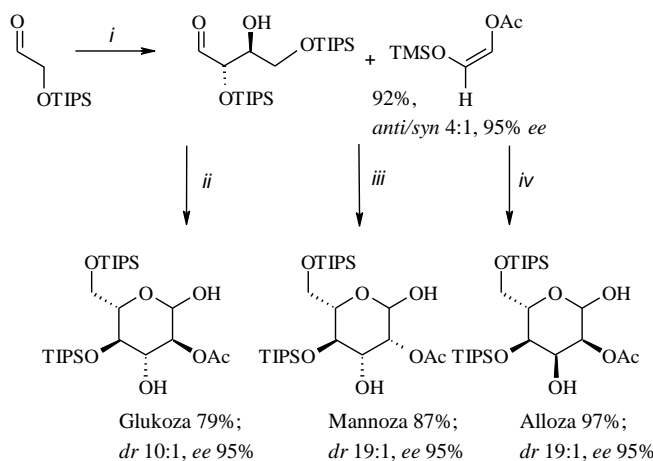
Już w 2002 roku Barbas i Cordova opublikowali pierwsze prace dotyczące sprzężania zabezpieczonych α -hydroksy-aldehydów.¹¹⁶ Przyłączenie drugiego aldehydu, w celu

otrzymania heksoz, okazało się zadaniem trudnym. Oczekiwane produkty powstawały z wysoką selektywnością, lecz wydajności reakcji były niskie.¹¹⁷



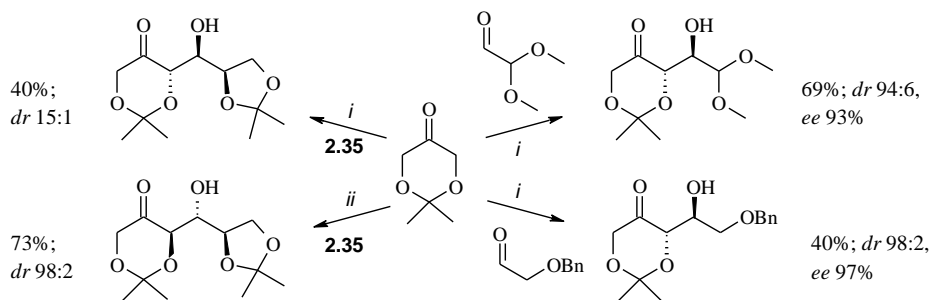
Schemat 2.71 *i.* (S)-prolina, DMF; *ii.* CH₃CH₂CHO, (R)-prolina, DMF

Efektywne przeprowadzenie syntezy zazwyczaj wymaga zastosowania, w przypadku drugiego przyłączenia, innego podejścia niż bezpośrednia reakcja aldolowa, np. reakcji Mukayamy.¹¹⁸



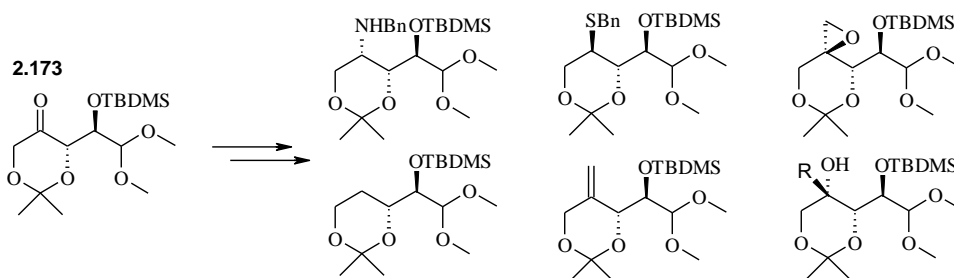
Schemat 2.72 *i.* (S)-prolina, DMF; *ii.* MgBr₂, Et₂O; *iii.* MgBr₂, DCM; *iv.* TiCl₄

W 2005 roku Enders i Gondal zaprezentowali inną strategię syntezy. Przeprowadzili reakcję 2,2-dimetyloksan-5-onu (**2.172**) (dihydroksyacetonu zabezpieczonego grupą izopropylidenową) z szeregiem aldehydów, otrzymując odpowiednio zabezpieczone ketozy o konfiguracji *anti* nowo utworzonych centrów stereogenicznych.¹¹⁹ W przypadku reakcji z aldehydem 2,3-izopropylideno-D-glicerynowym (**2.35**) widoczny jest silny wpływ struktury substratu na wydajność i selektywność reakcji.



Schemat 2.73 *i.* (S)-prolina, DMF; *ii.* (R)-prolina, DMF

Otrzymane w ten sposób zabezpieczone cukry proste można poddać dalszej funkcjonalizacji. Opracowanych zostało kilka metod stereoselektywnej redukcji grupy karbonylowej.¹²⁰ W 2007 roku Enders i Gondal zaprezentowali cały szereg metod modyfikacji grupy karbonylowej w otrzymanej wcześniej 4-*O*-(*tert*-butyloдимetylosililo)-*D*-erythro-pento-4-ulozie **2.173**.¹²¹ Została ona poddana reduktywnemu aminowaniu, reakcji Grignarda, deoksygenacji Bartona-McCombie oraz olefinowaniu odczynnikami Wittiga. Została także w sposób stereoselektywny przekształcona w grupę azydkową, tioeterową i epoksydową.



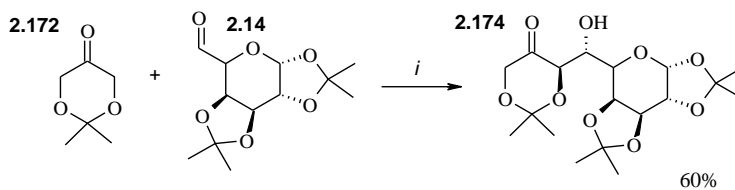
Schemat 2.74

2.3.2.3. Zastosowanie reakcji aldolowej w warunkach „organokatalizy”

w syntezie cukrów wyższych

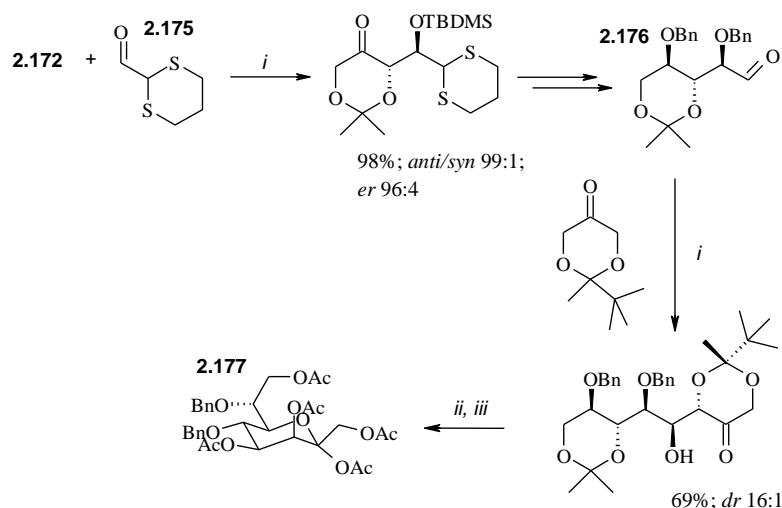
Stereoselektywna reakcja aldolowa katalizowana proliną znalazła także zastosowanie w syntezie cukrów wyższych.

W 2006 roku Barbas i wsp. przeprowadzili reakcję 2,2-dimetylo-dioksan-5-onu (**2.172**) z aldehydem „diacetonogalaktozowym” **2.14** w obecności nienaturalnej (*R*)-proliny jako katalizatora. W jej wyniku otrzymali z wydajnością 60% dziewięciowęglowy cukier wyższy **2.174** jako pojedynczy diastereoizomer.¹²²



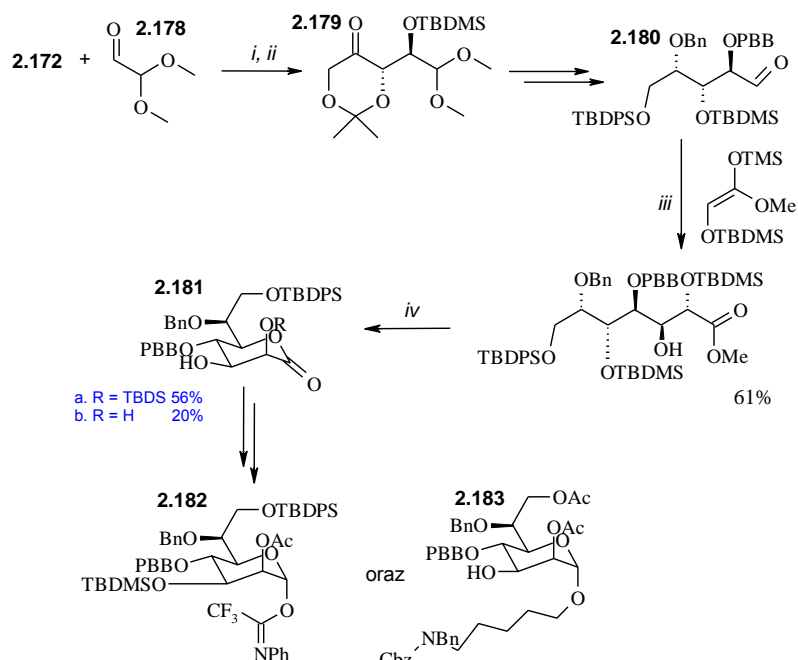
Schemat 2.75 *i*. (*R*)-prolina, DMF, temp. pok., 72h

W roku 2007, Majewski i wsp. przeprowadzili reakcję ketonu **2.172** z selektywnie zabezpieczonym aldehydem szczawiowym **2.175** w obecności (*S*)-proliny i bromku litu. Reakcja przebiegła z wysoką wydajnością i stereoselektywnością. Otrzymany produkt został następnie przekształcony w aldehyd **2.176**. W kolejnej reakcji aldolowej przyłączona została druga cząsteczka zabezpieczonego dihydroksyacetonu. W tym przypadku niezbędne było wprowadzenie dodatkowej zawady przestrzennej (grupy *tert*-butylowej) w cząsteczce substratu. W wyniku powyższej sekwencji reakcji otrzymano addukt, który łatwo został przeprowadzony w odpowiednio zabezpieczoną (+)-*D*-glicero-*D*-manno- α -okt-2-ulozę **2.177**.¹²³



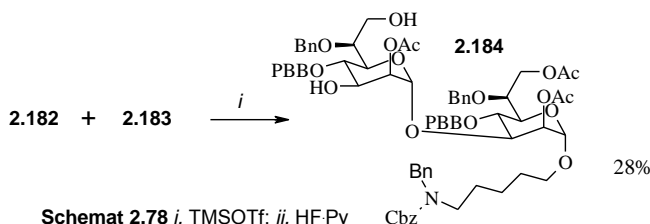
Schemat 2.76 *i.* (S) prolina, DMSO, LiBr; *ii.* HCl, THF; *iii.* AcONa, Ac₂O

W 2010 roku Seeberger i wsp.¹²⁴ podjęli się syntezy disacharydu **2.184** – najważniejszego fragmentu lipopolisacharydu wchodzącego w skład ściany komórkowej pałeczki dżumy (*Yersinia pestis*).¹²⁵ Kluczowym etapem była synteza prekursora obydwu podjednostek cukrowych L-glicero-D-manno-hepto-lakonu **2.181**. Pierwszym etapem tej syntezy była reakcja odpowiednio zabezpieczonych: dihydroksyacetonu **2.172** i aldehydu szczawiowego **2.178** katalizowana (S)-proliną. Następnie otrzymany aldol **2.179** został w kilku etapach przekształcony w aldehyd **2.180**, który następnie przedłużono o dwa atomy węgla w reakcji Mukaiyamy. Reakcja przebiegła z niezbyt wysoką wydajnością, ale w jej wyniku otrzymano tylko jeden diastereoizomer. Po przeprowadzeniu hydrolizy w warunkach kwaśnych autorzy otrzymali mieszaninę laktonów **2.181**.

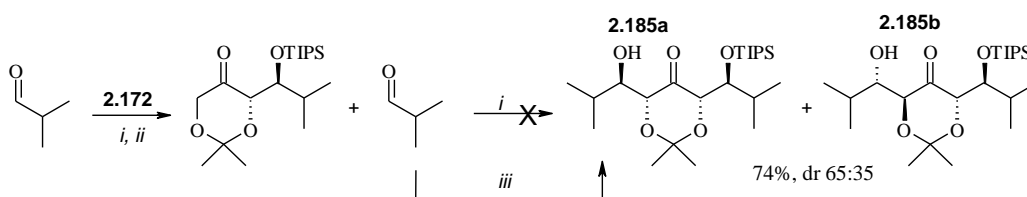


Schemat 2.77 *i.* (S) prolina; *ii.* TBDMSCl, imidazol; *iii.* MgBr₂·Et₂O; *iv.* kw. trifluoroctowy

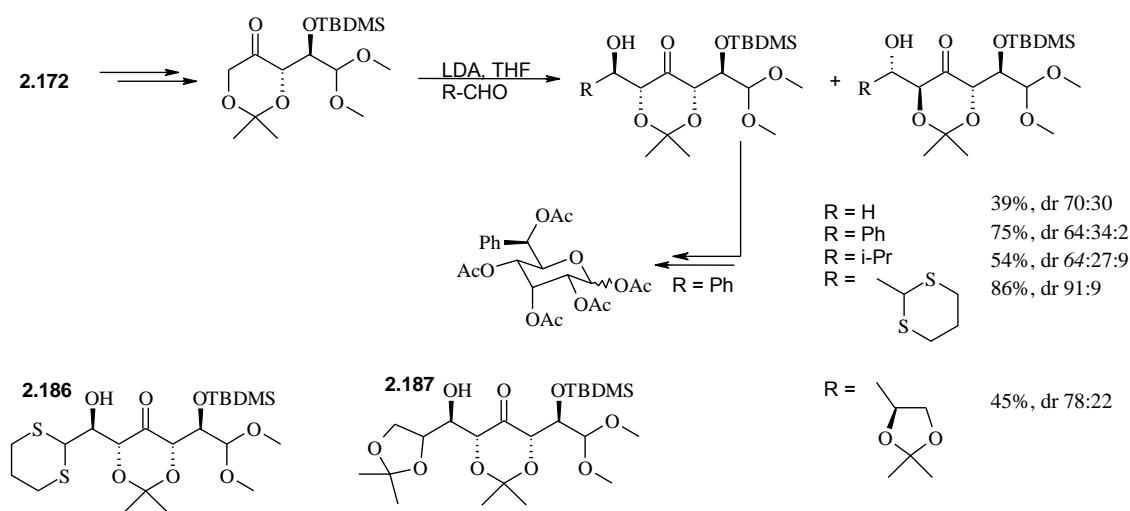
Obydwa laktony (**2.181a/b**) zostały następnie przekształcone w bloki budulcowe **2.182** i **2.183**, które zostały użyte do syntezy disacharydu **2.184** zawierającego dwie jednostki *L-glicero-D-manno-heptozy*.



W 2009 roku Majewski i Niewczas próbowali przeprowadzić „podwójną” reakcję aldolową w warunkach organokatalizy. O ile pierwsza reakcja ketonu **2.172** z aldehydem izobutylovym w obecności (*S*)-proliny nie sprawiała większych problemów, to przyłączenie drugiego aldehydu było już zadaniem trudnym. Badacze przetestowali szereg warunków, lecz próba ponownego przyłączenia aldehydu w obecności proliny jako katalizatora nie powiodła się. Dopiero zastosowanie LDA jako zasady pozwoliło otrzymać produkt „drugiego” przyłączenia **2.185** z dość wysoką wydajnością i zadowalającą stereoselektywnością.¹²⁶



Opracowaną metodologię zastosowali oni następnie w modelowych syntezach kilku zabezpieczonych cukrów prostych (Schemat 2.80), w tym dwóch prekursorów cukrów wyższych **2.186** i **2.187**.

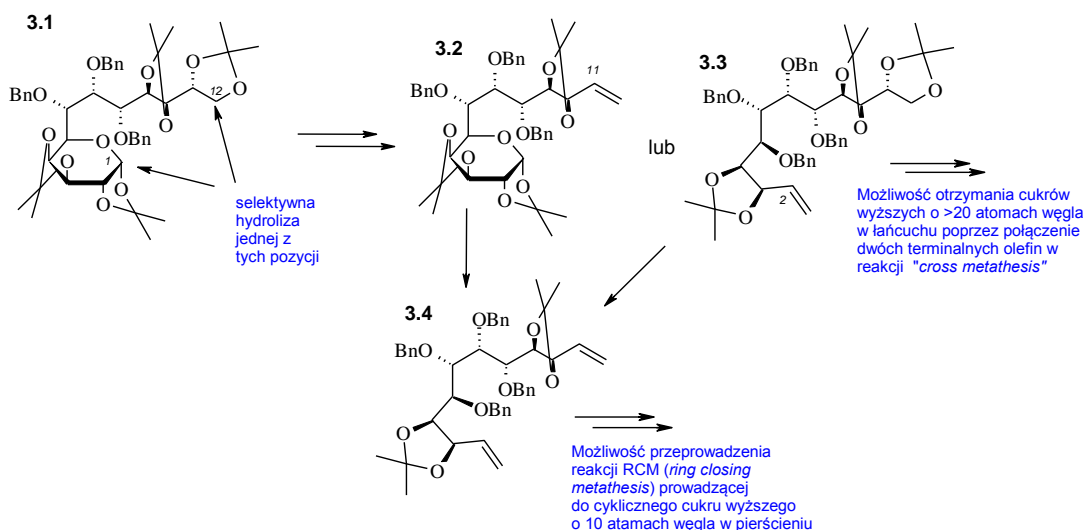


3. Badania własne

3.1. Wstęp

Celem mojej pracy była synteza dwunastowęglowego cukru wyższego, który można by przekształcić pochodną nienasyconą, posiadającą wiązanie podwójne w dowolnej pozycji terminalnej cząsteczki (C1 bądź C12). Wydawało się, że najbardziej odpowiednią pochodną powinien być związek **3.1**. Hydroliza terminalnego ugrupowania C11-C12 powinna dać (w wyniku kilku następczych przemian) olefinę **3.2**, podczas gdy hydroliza bloku C1-C2 prowadziłyby do innej olefiny **3.3**.

Pozwoliłoby to na dobudowanie różnych fragmentów (np. łańcucha polihydroksylowego) z obu końców (np. na drodze reakcji „*cross metathesis*”). Inną możliwością jest konwersja obu olefin w tę samą di-olefinę (**3.4**), która mogłaby być substratem w syntezie polihydroksylowych związków cyklicznych o dużych pierścieniach (na drodze reakcji RCM – „*ring closing metathesis*”).



Schemat 3.1

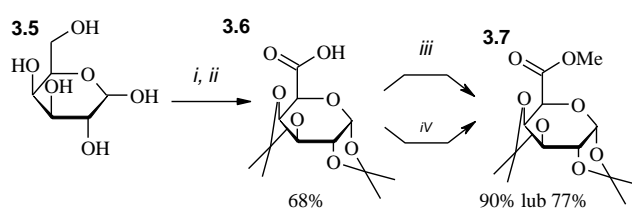
Wybrane przeze mnie bloki izopropylidenowe są trwałe zarówno w środowisku zasadowym, jak i w obecności czynników utleniających, natomiast łatwo ulegają hydrolizie w warunkach kwaśnych. Odpowiedni dobór warunków hydrolizy powinien pozwolić na selektywne usunięcie tych bloków z jednej lub obydwu pozycji terminalnych.

3.2. Synteza zabezpieczonego, dwunastowęglowego cukru wyższego oraz jego dalsza funkcjonalizacja.

3.2.1. Synteza szkieletu węglowego dwunastowęglowego cukru wyższego

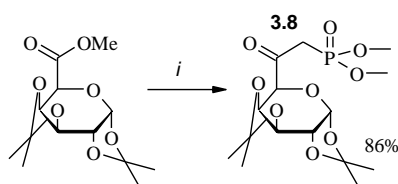
Dwunastowęglowy cukier wyższy **3.1** otrzymałem zgodnie z metodologią opracowaną w Zespole IV IChO PAN.¹²⁷ Pierwszym zadaniem było przygotowanie materiałów wyjściowych. Galaktozę **3.5** oraz γ -glukolakton **3.6** przekształciłem w prekursory cukru wyższego: fosfonian **3.8** oraz aldehyd **3.11** (Schematy 3.3 - 3.5).

Reakcja **D**-galaktozy (**3.5**) z acetonem w obecności kwasu siarkowego dała z wysoką wydajnością 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -**D**-galaktozę.¹²⁸ Utlenienie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej odczynnikami Jonesa¹²⁹ pozwoliło przekształcić ten alkohol w kwas **3.6**.



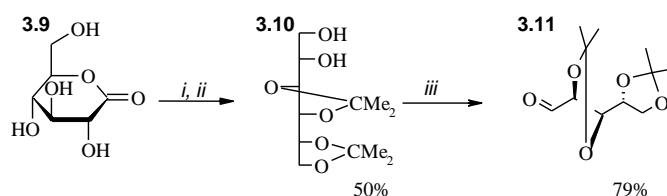
Schemat 3.2 *i.* aceton, CuSO_4 , H_2SO_4 ; *ii.* CrO_3 , H_2SO_4 ; *iii.* CH_2N_2 ; *iv.* CH_3I , K_2CO_3

Po estryfikacji grupy karboksylowej w związku **3.6** diazometanem, otrzymałem ester metylowy **3.7** z ilościową wydajnością. Silnie wybuchowe oraz rakotwórcze właściwości diazometanu¹³⁰ skłoniły mnie jednak do zaproponowania alternatywnej metody estryfikacji kwasu **3.6**. Reakcja z jodkiem metylu w obecności zasady (K_2CO_3)¹³¹ dała oczekiwany produkt. Wydajność tej reakcji była nieco niższa (77%), lecz wciąż akceptowalna na tym etapie syntezy. Następnie ester **3.7** został przekształcony w fosfonian **3.8** zgodnie z metodą opracowaną przez Yonemitsu.¹³²



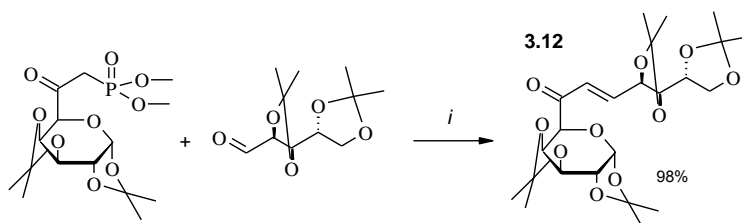
Schemat 3.3 *i.* $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})_2$, THF, BuLi

Drugi substrat w syntezie cukru wyższego **3.1**, 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinozę **3.11**,¹³³ otrzymałem z sumaryczną wydajnością 40% z γ -glukolaktynu **3.9** według znanej metodologii (Schemat 3).¹³⁴



Schemat 3.4 *i.* aceton, $\text{H}^{(+)}$; *ii.* LiAlH_4 ; *iii.* NaIO_4

Kluczowym etapem syntezy było połączenie obydwu prekursorów w reakcji Hornera-Wadswortha-Emmons'a (HWE).⁹⁶ Reakcja przebiegała w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego z wysoką wydajnością (98%). Jedynym wydzielonym produktem był α,β -nienasycony enon **3.12** o konfiguracji *E*, na co wskazywała duża stała sprzężenia pomiędzy protonami olefinowymi wynosząca 15.8 Hz.

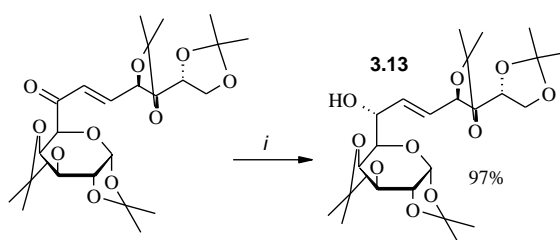


Schemat 3.5 *i.* K_2CO_3 , 18-c-6, toluen

Kolejnym krokiem była funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego podjednostki cukrowe.

3.2.2. Funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego podjednostki cukrowe – selektywna redukcja grupy karbonylowej

α,β -Nienasycony keton **3.12** został selektywnie zredukowany, przy pomocy borowodorku cynku, do alkoholu **3.13**.⁹⁷ Zgodnie z oczekiwaniami w reakcji tej powstawał tylko jeden diastereoizomer (Schemat 3.6).

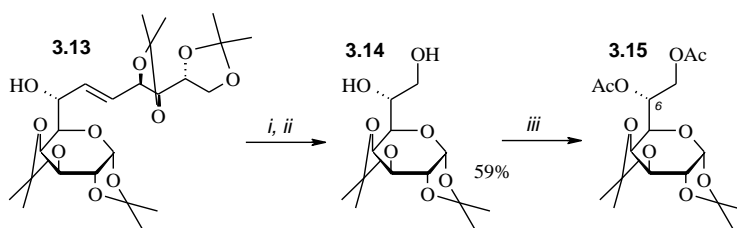


Schemat 3.6 *i.* $Zn(BH_4)_2$, eter dietylowy

3.2.3. Przypisanie konfiguracji absolutnej alkoholu **3.13**

Na podstawie postulowanego mechanizmu redukcji borowodorkiem cynku (patrz Część Literaturowa str. 47) mogłem przypuszczać, że otrzymany alkohol posiadał konfigurację *R* na nowo utworzonym centrum stereogenicznym.

Aby mieć pewność, że założenie to jest poprawne, musiałem oznaczyć konfigurację nowo powstałego centrum poprzez korelację chemiczną. Alkohol **3.13** przekształciłem w 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno-**D**-glicero- α -**D**-galakto-heptozę **3.14** a następnie w jej dioctan **3.15** (Schemat 3.7).



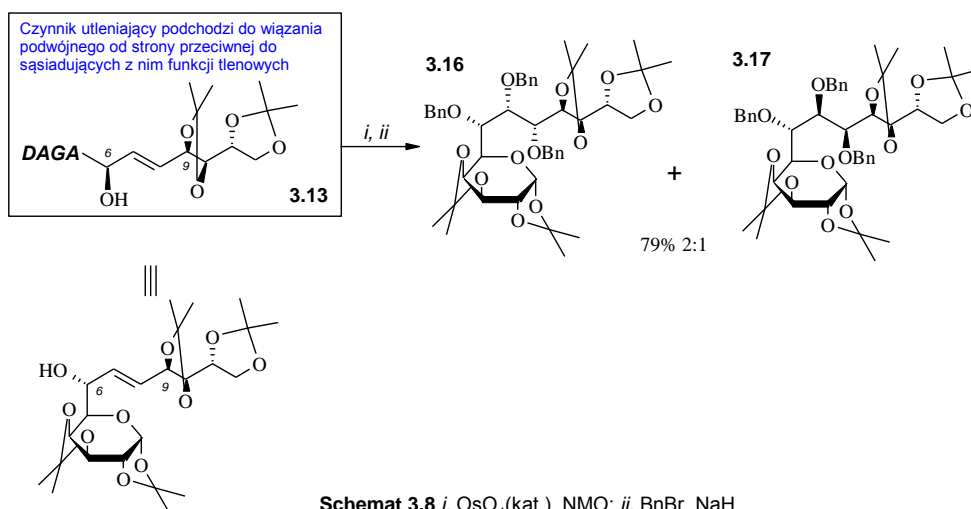
Schemat 3.7 *i.* O₃; *ii.* NaBH₄; *iii.* Ac₂O, pirydyna

Zarówno diocetan **3.15** o konfiguracji *R* na centrum C-6 jak i jego izomer o przeciwnej konfiguracji w pozycji C-6 są związkami znanymi. Przesunięcia chemiczne sygnałów protonów znajdujących się w pozycji H-6 w widmie ¹H NMR obu epimerów znacznie się różnią. Sygnały te stanowią multiplety o przesunięciach chemicznych: $\delta = 5.15$ dla izomeru *R* oraz 5.32 dla epimeru *S*.¹³⁵

Obecność w widmie ¹H NMR multipletu o przesunięciu chemicznym 5.18-5.11 ppm stanowi dowód, iż postulowana wcześniej konfiguracja C-6(*R*) alkoholu **3.13** jest prawidłowa.

3.2.4. Funkcjonalizacja trójwęglowego mostka łączącego podjednostki cukrowe – utlenienie wiązania podwójnego

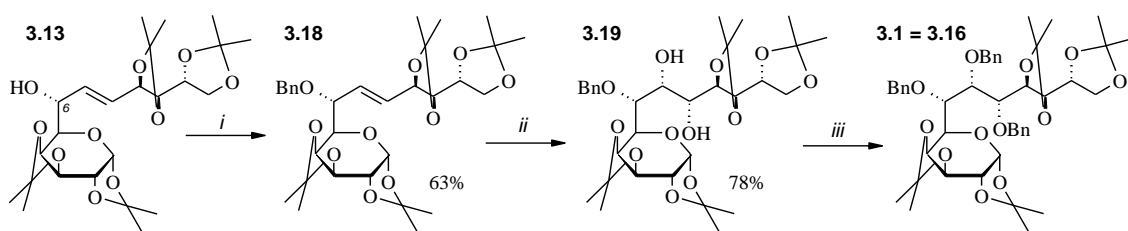
Następnym etapem funkcjonalizacji wprowadzonego fragmentu było utlenienie wiązania podwójnego w pozycji C-7,C-8. Zarówno obecność grup hydroksylowej w pozycji C-6, jak i eterowej w pozycji C-9 o konfiguracji *R* powinny sprawić, że w wyniku *cis*-dihydroksylacji powstanie, zgodnie z regułą Kishi'ego,²² triol o konfiguracji *7R,8R*, jako produkt główny (Schemat 3.8).



Schemat 3.8 *i.* OsO₄(kat.), NMO; *ii.* BnBr, NaH

Niestety, reakcja ta okazała się mało selektywna. W wyniku *cis*-dihydroksylacji powstała mieszanina dwóch izomerycznych trioli w stosunku 2:1. Po zabezpieczeniu wszystkich grup hydroksylowych w postaci eterów benzytowych (**3.16** i **3.17**), związki te rozdzielę chromatograficznie.

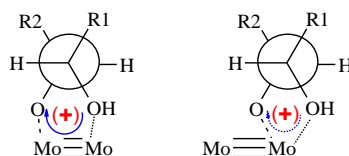
Rozwiązaniem tego problemu było wprowadzenie dodatkowej zawady sterycznej w pozycji C-6. Przekształcenie alkoholu **3.13** w odpowiedni eter benzylowy pozwoliło znacznie poprawić selektywność *cis*-dihydroksylacji.



Schemat 3.9 *i.* BnBr, NaH; *ii.* OsO₄(kat.), NMO; *iii.* BnCl, TEBACl, toluen, 50% NaOH_(aq)

Katalityczna *cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego w **3.18** dała tylko jeden produkt, diol **3.19**. Następnie grupy hydroksylowe diolu zabezpieczyłem w postaci eterów benzylowych (**3.1**). W tym przypadku reakcja benzylowania, prowadzona w warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego, była bardziej wydajna niż w obecności wodoru sodu jako zasady. Otrzymany w pełni zabezpieczony cukier wyższy **3.1** był tożsamy z przeważającym izomerem **3.16** otrzymanym w poprzedniej próbie.

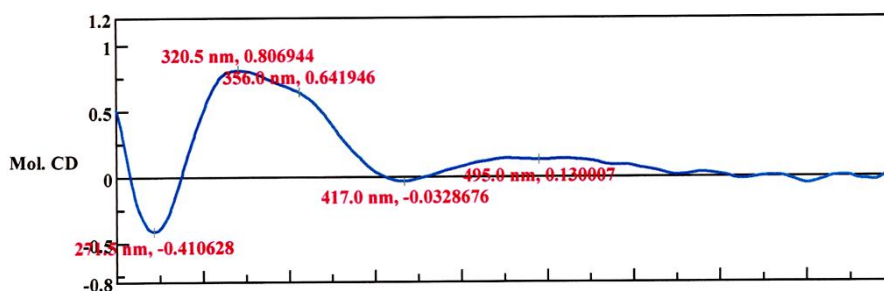
Najprostszą i najbardziej dogodną metodą wyznaczenia konfiguracji absolutnej optycznie czynnego diolu (o względnej konfiguracji *treo*) jest zastosowanie spektroskopii dichroizmu kołowego (CD). Wykonanie widm CD, wygenerowanego *in situ* kompleksu diolu z tetraoctanem dimolibdenu, pozwala na przypisanie konfiguracji zgodnie z regułą opracowaną dla *treo* dioli (Rys. 3.1).¹³⁶



Rysunek 3.1. Możliwe struktury kompleksów *treo* dioli z tetraoctanem dimolibdenu

Po utworzeniu kompleksów, swobodna rotacja wiązania HR₁(OH)C-C(OH)R₂H zostaje ograniczona. W przypadku obydwu możliwych struktur kompleksów, cząsteczka diolu przyjmuje konformację synklinalną, w której duże objętościowo podstawniki R₁ i R₂ znajdują się po przeciwnej stronie obydwu grup hydroksylowych. Gdy znak kąta torsyjnego wiązania (HO)-C-C-(OH) jest dodatni, to znak efektu Cottona przy długości fali ok. 300 nm jest także dodatni. Identyczna zasada obowiązuje dla drugiego izomeru optycznego. Ujemny znak efektu Cottona świadczy o ujemnym znaku kąta torsyjnego, co pozwala w sposób jednoznaczny przypisać konfigurację absolutną na obydwu centrach stereogenicznych diolu.

Wyniki pomiarów CD dla kompleksu diolu **3.19** są przedstawione na poniżej (Rys. 3.2 oraz Tab. 3.1):



Rysunek 3.2. Widmo CD kompleksu diolu **3.19** z tetraoctanem dimolibdenu.

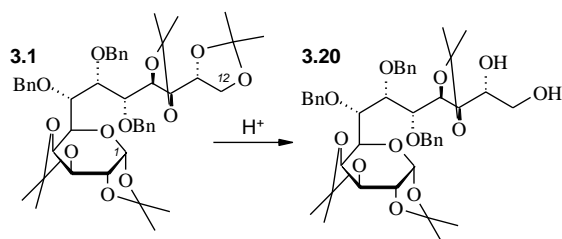
Tabela 3.1. Wyniki pomiaru widma CD kompleksu diolu **3.19** z tetraoctanem dimolibdenu

λ_{\max} ($\Delta\epsilon'$)	λ_{\max} ($\Delta\epsilon'$)	Znak efektu Cottona	konfiguracja
271 (-0.4106)	320 (+0.8069)	+	7(R), 8(R)

Dodatni znak efektu Cottona w widmie CD kompleksu badanego związku **3.19** oznacza, że konfiguracja absolutna nowych centrów stereogenicznych tj. C-7,8 (związanych z wprowadzonymi w wyniku *cis*-dihydroksylacji grupami hydroksylowymi) wynosi 7*R*,8*R*, a więc jest zgodna z przewidywaniami reguły Kishi'ego.²²

3.2.5. Selektywna hydroliza grupy zabezpieczającej pozycję C11-C12

Dalsze zastosowanie w syntezie w pełni zabezpieczonego cukru wyższego **3.1** wymagało opracowania metody selektywnego usuwania wybranej grupy zabezpieczającej.



Schemat 3.10

Najbardziej labilna powinna być grupa zabezpieczająca pozycję anomeryczną cukru wyższego **3.1** (C-1,C-2). W wyniku przeprowadzonych eksperymentów wykazałem jednak, iż z czterech grup izopropylidenowych obecnych w cząsteczce, najszybciej w warunkach kwaśnych ulega hydrolizie grupa znajdująca się w terminalnej pozycji C-11,C12.

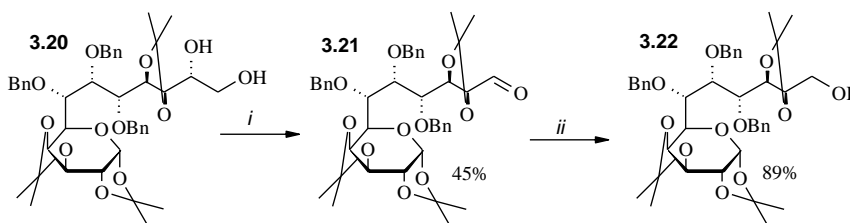
Tabela 3.2. Optymalizacja warunków hydrolizy związku 3.1

Rozpuszczalnik	Warunki prowadzenia reakcji	Wydajność
H ₂ O/THF 1:3	PPTS _(kat) , temp. pok.	- ^a
H ₂ O/THF 1:3	CH ₃ COOH _(kat) , temp. pok.	- ^a
H ₂ O/THF 1:3	H ₂ SO ₄ (<0,1%), temp. pok.	37 % (C11-C12)
H₂O/THF 1:3	H₂SO₄ (0,46%), temp. pok., 10 dni	50 (70) % (C11-C12)
H ₂ O/THF 1:3	H ₂ SO ₄ (0,46%), temp. pok., 14 dni	- ^b
H ₂ O/THF 1:3	H ₂ SO ₄ (0,5%), temp. pok.	- ^b
H ₂ O/THF 1:3	H ₂ SO ₄ (0,46%), 30°C	- ^b
H ₂ O/THF 1:3	H ₂ SO ₄ (0,46%), temp. wrzenia	- ^c
MeOH	PTS _(kat) , temp. pok.	- ^c

a – reakcja nie przebiega, odzyskałem nieprzereagowany substrat; b – powstający produkt ulega powolnemu rozkładowi; c – następuje szybki rozkład substratu.

Przeprowadziłem optymalizację warunków prowadzenia tej reakcji (Tabela 3.2). W wyniku tej reakcji otrzymałem oczekiwany produkt z wydajnością 50% oraz nieprzereagowany substrat. Następnie rozdzieliłem je przy pomocy chromatografii kolumnowej i wydzielony substrat poddałem ponownie hydrolizie w tych samych warunkach. W tym przypadku także odzyskałem niewielką ilość nieprzereagowanego substratu, lecz nie poddałem go dalszej hydrolizie ze względów ekonomicznych. Łączna wydajność otrzymanego produktu **3.20** wyniosła 70%. Gdy reakcję prowadziłem dłużej, w wyższej temperaturze lub przy wyższym stężeniu kwasu siarkowego obserwowałem na płycie TLC pojawienie się dodatkowych plamek, będących produktami powolnego rozkładu produktu.

Następnie przekształciłem diol **3.20** w aldehyd **3.21** poprzez rozcięcie nadjodanem sodu.



Schemat 3.11 *i*. NaJO₄, silica gel, CH₂Cl₂, H₂O, 30°C; *ii*. NaBH₄

Diol **3.20** był wyjątkowo mało reaktywny. Dopiero zastosowanie nadjodanu sodu immobilizowanego na żelu krzemionkowym oraz prowadzenie reakcji w lekko podwyższonej temperaturze pozwoliło mi uzyskać (po trzech dniach) oczekiwany aldehyd z umiarkowaną wydajnością (45%).

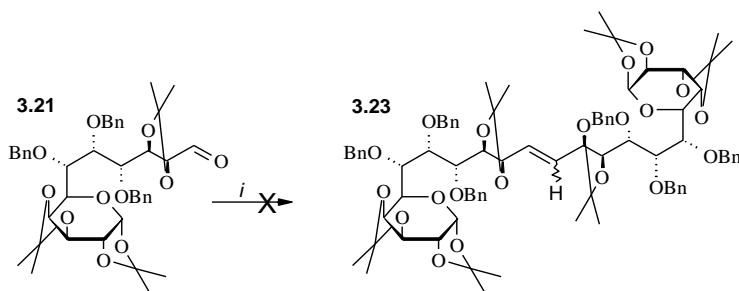
Potwierdzenie struktury aldehydu było **3.21** trudne. Widmo masowe tego związku nie wykazywało pików jonów molekularnych a widma NMR były zupełnie nieczytelne. Dlatego

też poddałem ten aldehyd redukcji i scharakteryzowałem w postaci alkoholu **3.22** (patrz Część Eksperymentalna, Charakterystyka Związku **3.22** str. 99).

Otrzymane związki **3.20-3.22** stanowiły (potencjalnie) doskonały materiał wyjściowy do dalszej funkcjonalizacji szkieletu cukru wyższego.

3.2.6. Zastosowanie aldehydu **3.21** w syntezie cukrów wyższych o bardzo długich łańcuchach (22 atomy węgla)

Aldehyd **3.21** powinien być znakomitym prekursorem w syntezie C₂₂-cukru **3.23**. Niestety, sprzęganie ze sobą dwóch cząsteczek aldehydu **3.21** w reakcji McMurry'ego¹³⁷ nie powiodło się.



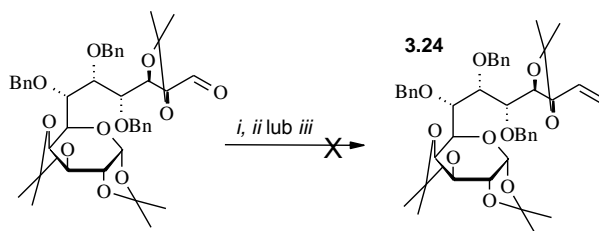
Schemat 3.12 *i*. Ti⁰, THF

Tabela 3.3. Próby sprzęgania dwóch cząsteczek aldehydu **3.21** w reakcji McMurry'ego

Warunki prowadzenia reakcji	Temperatura	Wydajność
Zn, TiCl ₄ , THF	temp. pok.	-
Zn-Cu, TiCl ₄ , THF	temp. pok.	-
Li, naftalen, TiCl ₄ , THF	temp. pok.	-
Zn, TiCl ₄ , THF	temp. wrz.	substrat ulega rozkładowi
Zn-Cu, TiCl ₄ , THF	temp. wrz.	substrat ulega rozkładowi
Li, naftalen, TiCl ₄ , THF	temp. wrz.	substrat ulega rozkładowi

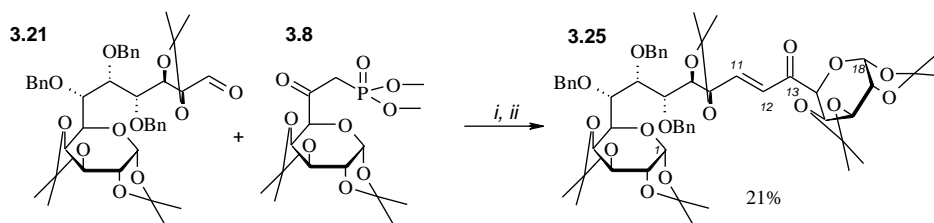
Przetestowałem szereg metod generowania *in situ* aktywnego tytanu (0)^{138,139} (Tabela 3.3). W temperaturze pokojowej reakcja w ogóle nie przebiegała, natomiast w temperaturze podwyższonej substrat ulegał rozkładowi.

Alternatywą dla tej metody syntezy mogło być przeprowadzenie aldehydu **3.21** w olefinę **3.24**, a następnie reakcja metatezy krzyżowej.



Schemat 3.13 *i.* $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$, BuLi; *ii.* $\text{CH}_3\text{PO}(\text{OMe})_2$, BuLi; *iii.* odcz. Tebbe'go

Niestety, przeprowadzenie reakcji aldehydu **3.21** z prostymi odczynnikami Wittiga, Hornera-Wadworth'a-Emons'a czy Tebbe'go nie powiodło się. Duża zawada steryczna w sąsiedztwie grupy karbonylowej powoduje, że reakcja jest zbyt powolna by mogła dać produkt z dobrymi wydajnościami. Dlatego też oczekiwany produkt **3.24** powstaje tylko w śladowych ilościach (detekcja MS). Potwierdzeniem tej tezy jest fakt, że udało mi się wprowadzić aldehyd **3.21** w reakcję ze stabilizowanym ylidem fosforowym wygenerowanym z fosfonianu **3.8**. W jej wyniku otrzymałem z dość umiarkowaną wydajnością (21%) osiemnastowęglowy związek **3.25**, który można przeprowadzić w odpowiedni cukier wyższy.



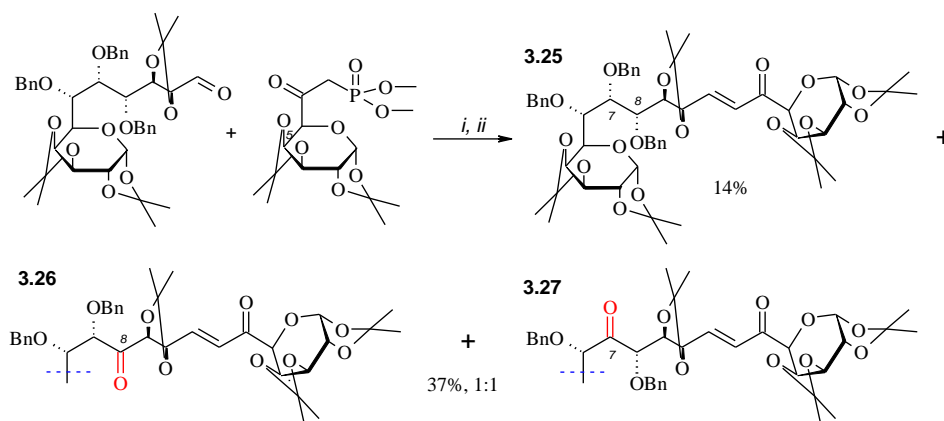
Schemat 3.14 *i.* K_2CO_3 , 18-c-6, toluen, 2 dni; *ii.* odc. Jonesa

Strukturę produktu **3.25** przypisałem na podstawie:

- Widma masowego, w którym widoczny jest pik o masie 995 Da ($\text{C}_{54}\text{H}_{68}\text{O}_{16}\text{Na}$).
- Obecności sygnałów pochodzących od jednej grupy karbonylowej (196.0 ppm) oraz od wiązania podwójnego (144.1 ppm i 126.0 ppm) w widmie ^{13}C NMR, a także dwóch sygnałów pochodzących od anomerycznych atomów węgla C-1 i C-18 (96.4 ppm i 96.2 ppm).
- W widmie ^1H NMR widoczne były także dwa sygnały pochodzące od protonów anomerycznych (5.65 ppm i 5.51 ppm) oraz od dwóch protonów wchodzących w skład wiązania podwójnego (6.94 ppm oraz 6.90 ppm) sąsiadującego z elektronoakceptorową grupą karbonylową.
- Duża stała sprzężenia wynosząca 15.7 Hz między protonami wiązania podwójnego, świadczy o tym, że jest to wiązanie o konfiguracji *E*.

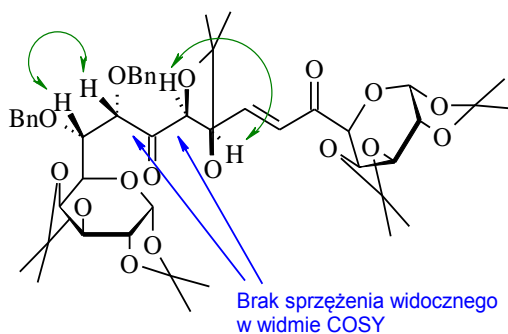
Gdy reakcję tę prowadziłem dłużej, wydajność produktu **3.25** spadła do 14%. Jednakże powstawały również (z wydajnością 37%) dwa izomeryczne produkty uboczne **3.26** i **3.27** w stosunku ilościowym 1:1, które rozdzieliłem przy pomocy preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

Masa związków **3.26** i **3.27** była mniejsza o 92 Daltony od masy oczekiwanego produktu. Widmo ^{13}C NMR związku **3.26** wykazało brak jednej grupy benzylowej (były widoczne tylko dwa sygnały czwartorzędowych atomów grup benzylowych o przesunięciach chemicznych: 138.1 ppm oraz 138.0 ppm) oraz obecność dwóch grup karbonylowych (210.4 ppm i 195.9 ppm). Sugeruje to, iż związek ten powstał w wyniku hydrolizy jednej z grup benzylowych. Następnie uwolniona grupa hydroksylowa została utleniona do grupy karbonylowej podczas przerobu w warunkach utleniających (Schemat **3.15**).



Schemat 3.15 *i.* K_2CO_3 , 18-c-6, toluen, 4 dni; *ii.* odcz. Jonesa

Dokładna struktura tego związku została określona na podstawie widma dwuwymiarowego COSY. Wyraźna korelacja pomiędzy sygnałami protonów H-6 i H-7 oraz H-9 i H-10, a także brak w obydwu przypadkach takiej korelacji z kolejnym protonem wyraźnie wskazuje, iż grupa ketonowa znajduje się w pozycji C-8.



Rysunek 3.3 Sprzężenia pomiędzy protonami związku **3.26** znajdującymi się w pozycjach H6 – H10

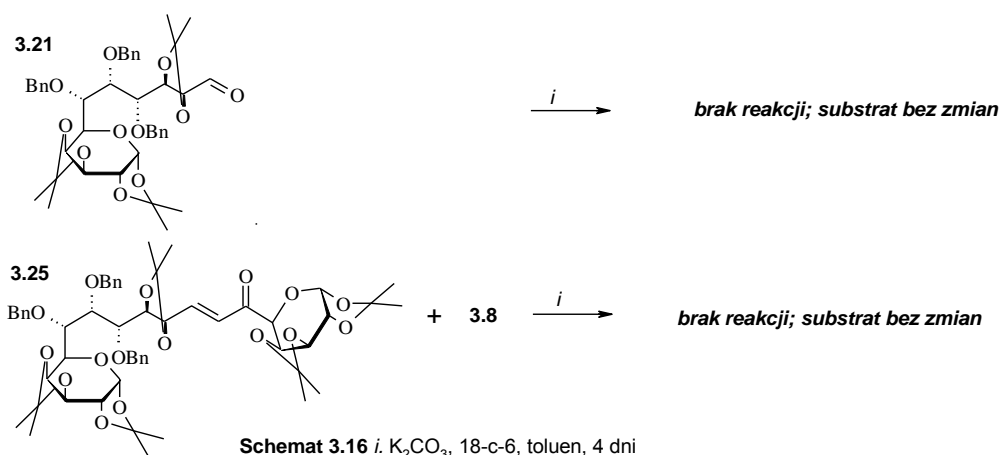
W analogiczny sposób przypisana została struktura drugiego produktu ubocznego **3.27**. Widmo ^{13}C NMR związku **3.27** także wykazało brak jednej grupy benzylowej (były widoczne tylko dwa sygnały czwartorzędowych atomów grup benzylowych o przesunięciach chemicznych: 138.5 ppm oraz 138.0 ppm) oraz obecność dwóch grup karbonylowych (212.2 ppm i 196.1 ppm). Sugeruje to, iż produkt ten jest regioizomerem związku **3.26**. Również w tym przypadku do określenia dokładnej struktury związku niezbędna była analiza dwuwymiarowego widma COSY. Wyraźna korelacja pomiędzy sygnałami protonów H-5 i H-6 oraz H-8 i H-9, a także brak w obydwu przypadkach takiej

korelacji z kolejnym protonem wyraźnie wskazuje, iż grupa ketonowa znajduje się w pozycji C-7.

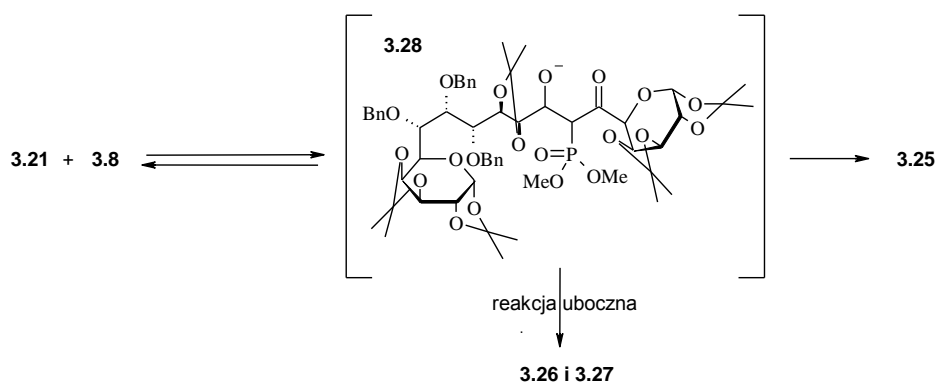
3.2.7. Wyjaśnienie mechanizmu hydrolizy grupy benzylowej w warunkach zasadowych

Reakcja, w której powstały związki **3.26** i **3.27** jest pierwszym znanym przypadkiem hydrolizy grupy benzylowej w warunkach zasadowych. Aby móc zaproponować mechanizm tej reakcji musiałem wyjaśnić, na którym etapie ona zachodzi.

Zarówno aldehyd **3.21** jak i enon **3.25** są w warunkach prowadzenia reakcji stabilne.

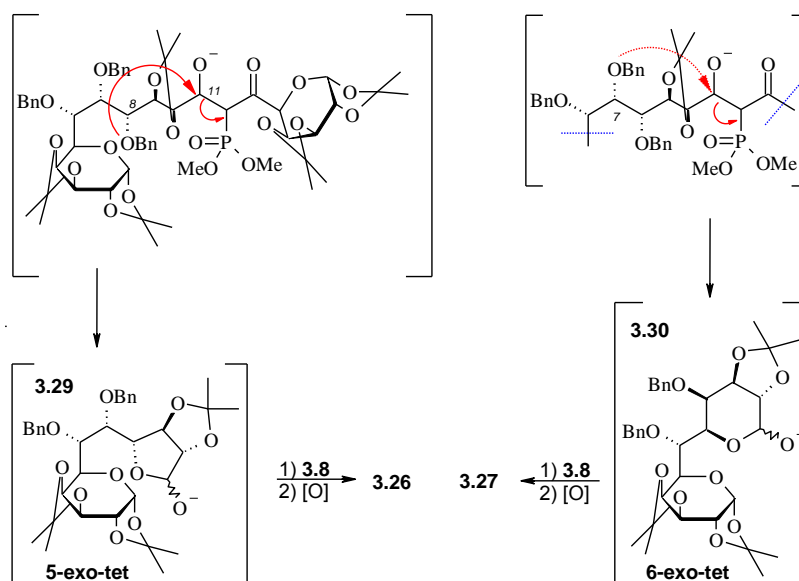


Oznacza to, że tej przemianie ulega związek przejściowy reakcji – addukt **3.28**. Zazwyczaj addukty tego typu ulegają szybkiej eliminacji do odpowiednich olefin. W tym przypadku eliminacja ta jest jednak tak powolna, że w pewnym stopniu zdążą zajść procesy niepożądane.



Prawdopodobnie następuje eliminacja anionu **3.8** poprzedzona atakiem atomu tlenu grupy benzyloksylowej znajdującej się w pozycji C-7 lub C-8. Następuje cyklizacja (odpowiednio 5-*exo*-tet i 6-*exo*-tet)¹⁴⁰ do hemiacetali **3.29** i **3.30**. Ponowny atak ylidu **3.8** powoduje otwarcie tych hemiacetali na powrót do formy łańcuchowej.¹⁴¹

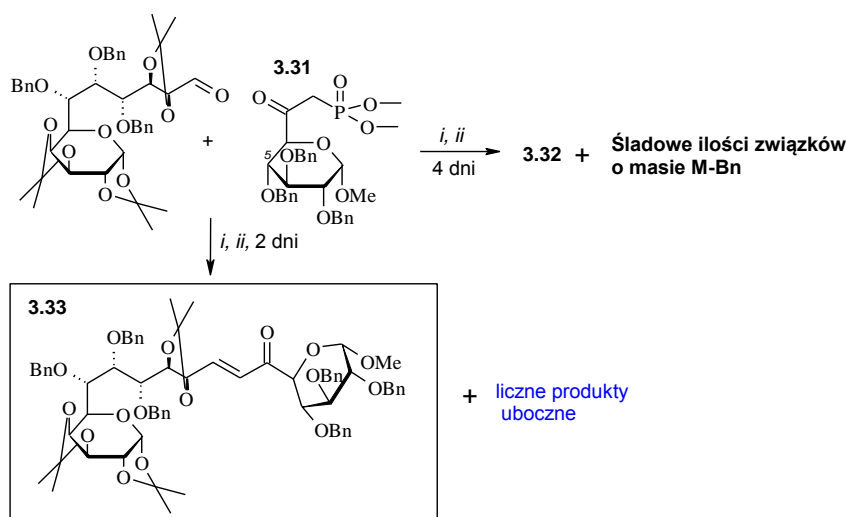
Jest to pierwszy i jak na razie jedyny przykład hydrolizy eteru benzyłowego w warunkach zasadowych, opisany w literaturze.



Schemat 3.18

Stabilność alkoholu **3.22** (wywodzącego się z aldehydu **3.21**) w warunkach zasadowych pozwala także wykluczyć atak nukleofilowy anionu hydroksylowego znajdującego się w pozycji C-11 na pozycje C-7 i C-8.

Aby udowodnić, iż nie jest to jednostkowy przypadek, wprowadziłem aldehyd **3.21** także w reakcję z ylidem wygenerowanym z fosfonianu **3.31**.



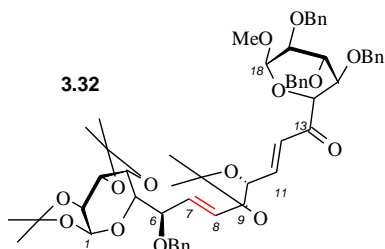
Schemat 3.19 *i.* K_2CO_3 , 18-c-6, toluen; *ii.* odcz. Jonesa

Gdy reakcję prowadziłem 4 dni, otrzymałem tylko jeden produkt **3.32** (patrz schemat 3.19) o masie 962 Da, mniejszej o 214 Da od masy oczekiwanego produktu **3.33**. Związek ten był zanieczyszczony śladowymi ilościami produktów hydrolizy grup benzyłowych (**3.39** i **3.40**) - na co wskazywało widmo MS (prawdopodobnie w pozycjach C-7 i C-8), powstałych zgodnie z mechanizmem opisanym powyżej (Schemat 3.18).

Rozwiązanie struktury związku **3.32** nie było zadaniem łatwym. Wymagało dokładnej analizy widm wykonanych technikami NMR.

- Widmo ^{13}C NMR wykazało brak dwóch grup benzylowych (były widoczne tylko cztery sygnały od czwartorzędowych atomów węgla grup benzylowych o przesunięciach chemicznych δ : 138.6 ppm, 138.3 ppm, 138.0 ppm, 137.9 ppm) oraz obecność tylko jednej grupy karbonylowej (195.0 ppm).
- W widmie ^1H NMR widoczne były sygnały pochodzące od dwóch różnych protonów anomerycznych (5.45 ppm i 4.63 ppm), natomiast w widmie ^{13}C NMR widoczne były odpowiednie sygnały anomerycznych atomów węgla (98.8 ppm, 96.3 ppm). W obydwu widmach obecne były także sygnały pochodzące od grupy metoksyowej glikozydu metylowego (odpowiednio: 3.4 ppm oraz 55.8 ppm). Oznaczało to, że związek **3.32** na pewno jest produktem sprzęgania aldehydu **3.21** oraz fosfonianu **3.31**.
- Obecność w widmach ^1H i ^{13}C NMR mocno przesuniętych w stronę niskich pól sygnałów pochodzących od wiązania podwójnego (odpowiednio: 6.91 ppm, 6.65 ppm oraz 142.6 ppm, 127.1 ppm), którego protony wykazują stałą sprzężenia 15.7 Hz, stanowiła silny dowód na obecność enonowego mostka (o geometrii *E*) łączącego obydwie podjednostki cukrowe.
- Silna korelacja widoczna w widmie dwuwymiarowym COSY pomiędzy jednym z protonów wiązania podwójnego oraz protonem w pozycji H-10 świadczy o tym, iż wiązanie to znajduje się w pozycji C-11:C-12, a brak takiej korelacji z pozycją C-13 świadczy o obecności w tym miejscu grupy karbonylowej.
- W widmie ^1H NMR znajduje się także multiplet (5.79-5.75 ppm) pochodzący od dwóch protonów. Wyrażna korelacja, w widmie HSQC tych protonów do dwóch sygnałów węglowych znajdujących się w obszarze charakterystycznym dla wiązań podwójnych (133.6 ppm, 129.3 ppm) oznacza, iż ten multiplet składa się z dwóch sygnałów pochodzących od protonów wchodzących w skład wiązania podwójnego o konfiguracji *E* ($J = 15.6$ Hz).
- Korelacje pomiędzy sygnałami protonów wiązania podwójnego a sygnałami protonów H-6 i H-9, obecne w widmie COSY, pozwoliły mi „umieścić” wiązanie podwójne w pozycji C-7:C-8.

Na tej podstawie można zaproponować dla otrzymanego w tej reakcji produktu strukturę **3.32**:



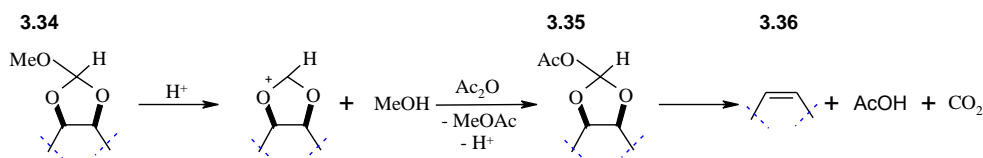
Rysunek 3.4

Związek ten powstał prawdopodobnie w wyniku:

- ♦ hydrolizy jednej z grup benzytowych, poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację, według mechanizmu opisanego powyżej, do acetalu **3.29** i **3.30** (analogicznie do tego przedstawionego na Schemacie 3.18)
- ♦ następczego, wspomaganego przez fosfonian **3.31**, odejścia „funkcji tlenowej” oraz kolejnej sąsiadującej grupy benzyłowej.

Eliminacja ta nie zachodzi na etapie cyklicznych acetalu, gdyż byłaby ona obserwowana także w poprzedniej reakcji (Schemat 3.15). Proces ten nie jest eliminacją zgodną z mechanizmem E₂, gdyż prowadziłaby ona do olefiny o konfiguracji Z. Nie jest też eliminacją E₁ w warunkach kwaśnych, w tym przypadku bowiem, powstałaby mieszanina dwóch olefin E i Z.

Jedną z klasycznych reakcji przekształcania wicynalnych dioli w olefiny jest reakcja eliminacji ortoestrów (pochodnych tych dioli) w obecności bezwodnika octowego oraz katalitycznej ilości kwasu.¹⁴²



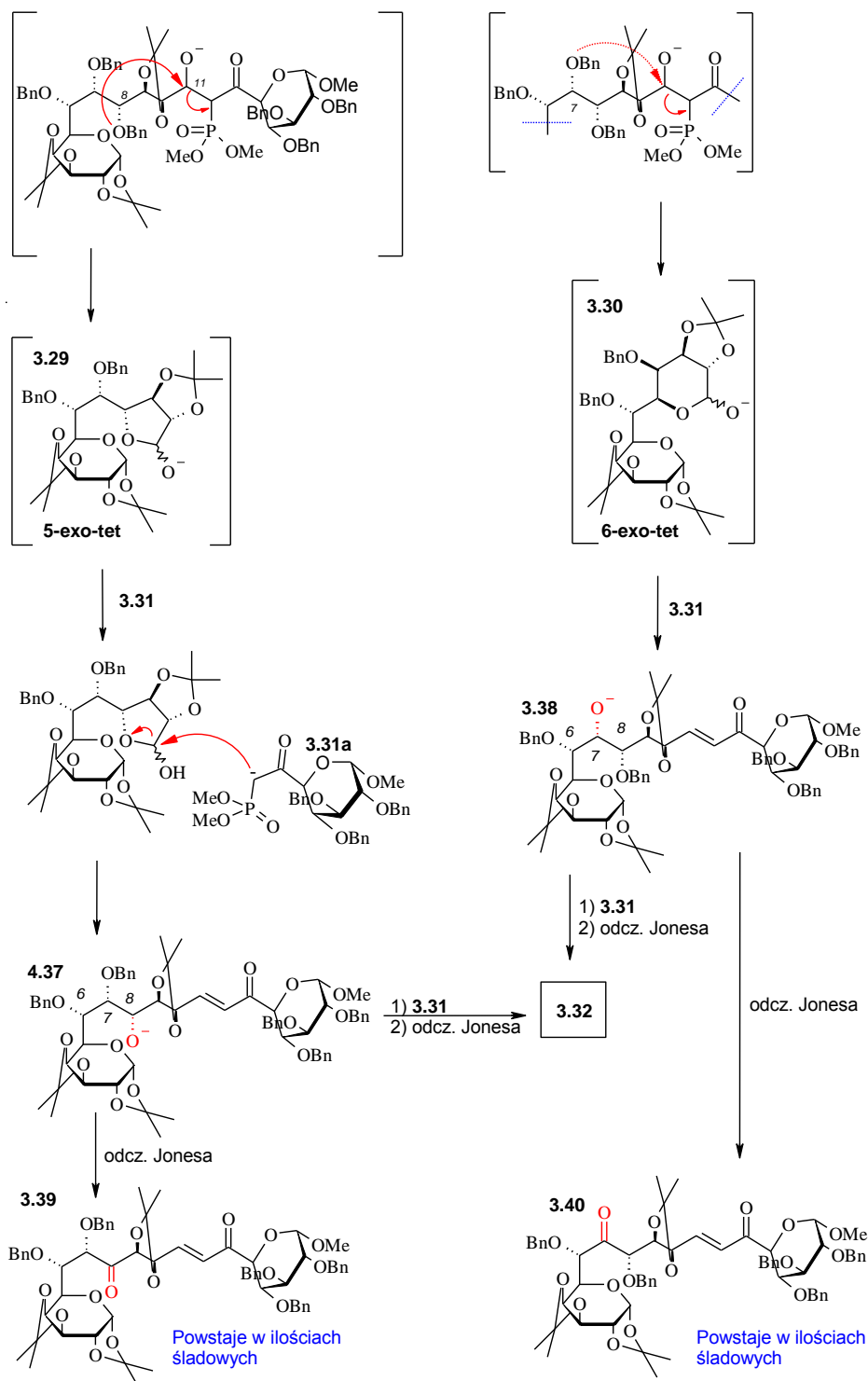
Schemat 3.20

W reakcji tej, pod wpływem kwasu octowego i jego bezwodnika, grupa ortoestrowa w **3.34** przekształca się w odpowiedni ortobezwodnik (**3.35**). Następnie związek ten ulega *syn* eliminacji do olefiny **3.36** z utworzeniem kwasu octowego i dwutlenku węgla. Formalnie proces ten można rozpatrywać jako utlenianie grupy ortoestrowej do dwutlenku węgla.

Spróbowałem zatem zaadaptować (przynajmniej częściowo) mechanizm tego procesu do wyjaśnienia powstawania produktu **3.32** w opisaney powyżej przeze mnie reakcji. Propozycja tego mechanizmu jest przedstawiona na Schematach 3.21-3.25.

Budowa produktów **3.39** oraz **3.40** (postulowanych jako produkty utleniania związków pośrednich) została zaproponowana wyłącznie na podstawie widm MS oraz poprzez analogię z produktami powstającymi w reakcjach opisanych powyżej (Schematy 3.15 i 3.18).

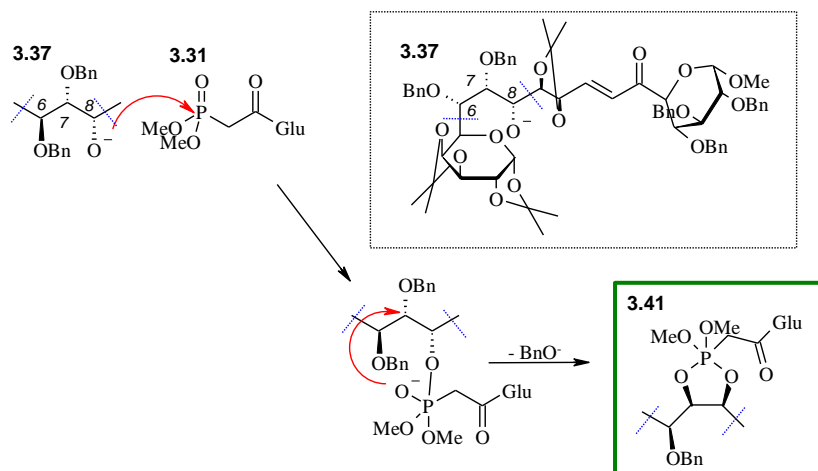
Te (hipotetyczne) związki pośrednie mogą, w wyniku przemian przedstawionych w poniższych schematach, ulec przekształceniu w dien **3.32**.



Schemat 3.21

- W wyniku 'normalnej' reakcji ylidu 3.31 z aldehydem 3.21 powstaje odpowiedni produkt, który poprzez eliminację grupy benzylowej (analogicznie jak w Schemacie 3.18) daje hemiacetale (w postaci jonowej) 3.29 i 3.30. Te związki reagują dalej z ylidem 3.31 dając enony 3.37 i 3.38. Ich utleniający przerób prowadzi do diketonów 3.39 i 3.40 (ich struktura – jak zaznaczono nie jest w pełni potwierdzona).

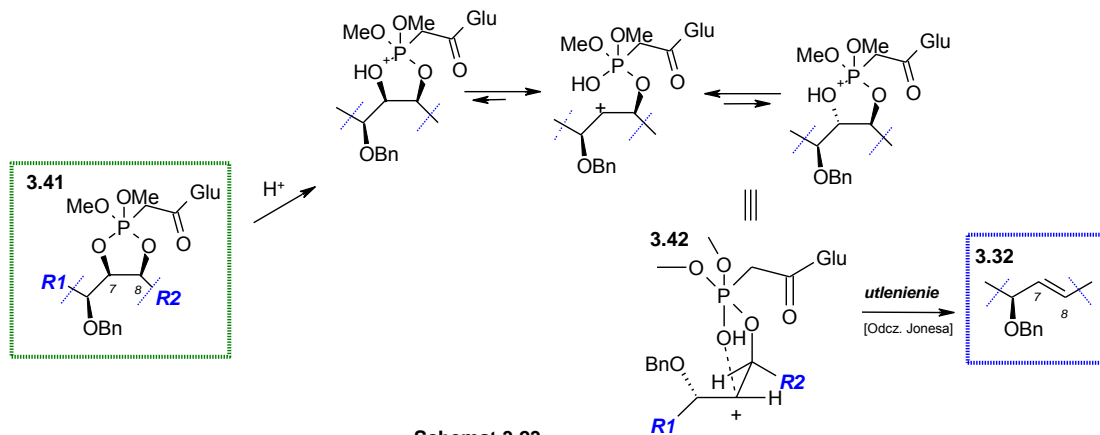
- Związki **3.37** i **3.38** mogą (zanim ulegną utlenieniu przy przerobieniu) reagować z kolejną cząsteczką ylidu **3.31** co przedstawia Schemat 3.22.



Schemat 3.22

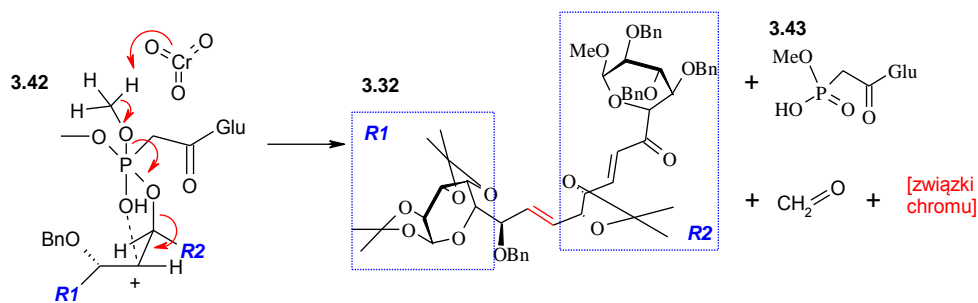
Prawdopodobnie w wyniku ataku anionu tlenowego z pozycji C-8 na atom fosforu w **3.31**, a następnie podstawienia (S_N2) sąsiedniej grupy benzyloxy, powstaje cykliczny ortofosfonian **3.41**.

Następnie, w wyniku działania odczynnika Jonesa (warunki kwaśne) ortofosfonian może ulec protonowaniu i otwarciu do karbokationu **3.42**. Kation ten byłby na tyle stabilizowany przez wolną parę elektronową atomu tlenu z grupy ortofosfonianowej, że mógłby on przyjąć taką konformację, w której rozbudowane sterycznie fragmenty cząsteczki znajdują się daleko od siebie.



Schemat 3.23

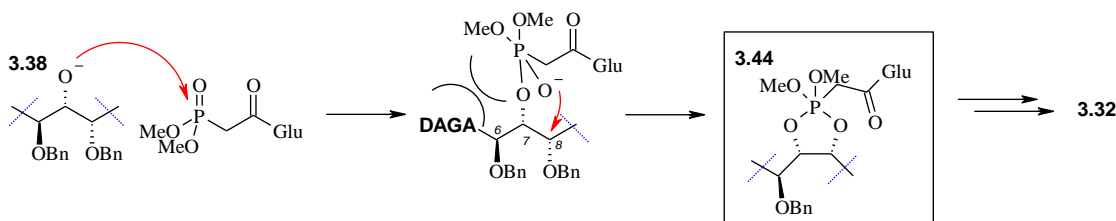
Prawdopodobny mechanizm eliminacji grupy ortofosforowej w warunkach utleniających przedstawiłem na Schemacie 3.24. Jest on zaproponowany na podstawie mechanizmu przekształcenia wicynalnych dioli w olefiny poprzez ortoestry (patrz Schemat 3.20).



Schemat 3.24

Atak odcz. Jonesa na grupę ortofosfonianową kationu **3.42** prowadziły do powstania olefiny **3.32**, aldehydu mrówkowego i fosfonianu **3.43**, którego śladowe ilości są widoczne w widmie MS olefiny ($m/z = 571 [M+H^+]$). Powstanie analogicznego (do **3.42**) karbokationu w pozycji C-8 prowadziły do identycznych produktów.

W przypadku enonu **3.38** ewentualnemu podstawieniu może ulegać tylko grupa benzykowa znajdująca się w pozycji C-8. Atom węgla znajdujący się w pozycji C-6 jest osłaniany przez rozbudowany sterycznie fragment diacetonogalaktozy. Podstawienie to prowadziły do ortofosfonianu **3.44**, który reagowałby w sposób analogiczny do przedstawionego powyżej.



Schemat 3.25

Reakcji tej nie obserwowałem w przypadku, gdy zastosowałem fosfonian **3.8**, gdyż duża zawada steryczna, jaką stanowi „skierowana w górę” grupa izopropylidenowa w pozycji C4:C5 fragmentu diacetonogalaktozy, częściowo zasłania grupę fosfonianową i sprawia, że związek ten jest zdecydowanie mniej podatny na atak nukleofilowy.

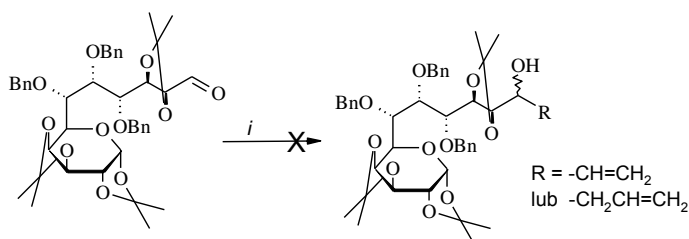
Gdy reakcję (Schemat 3.19) prowadziłem krócej - 2 dni - otrzymałem niewielką ilość (11%) oczekiwanego produktu **3.33** oraz liczne produkty uboczne, które wydzieliłem chromatograficznie. Strukturę związku **3.33** przypisałem na podstawie widm 1H i ^{13}C NMR.

- W widmie węglowym widoczne były sygnały drugorzędowych atomów węgla wszystkich sześciu grup benzykowych (138.9 ppm, 138.8 ppm, 138.8 ppm, 138.6 ppm, 138.0 ppm, 137.9 ppm) oraz jeden sygnał pochodzący od karbonyłowego atomu węgla (194.8 ppm).
- Wyraźnie widoczne były sygnały od jednego wiązania podwójnego (6.97 ppm, 6.62 ppm; $J = 15.6$ Hz oraz 145.1 ppm, 127.2 ppm) o konfiguracji *E*. Znaczne przesunięcie tych sygnałów w stronę niższych pól oznaczało, iż wiązanie podwójne sąsiadowało z silnie elektrono-akceptorową grupą (w tym przypadku grupą karbonylową).

- W widmach ^1H i ^{13}C NMR widoczne były także charakterystyczne sygnały pochodzące od wyraźnie różniących się między sobą protonów i anomerycznych atomów węgla podjednostek: galaktozy (4.66 ppm i 96.2 ppm) i glukozy (4.61 ppm i 98.7 ppm).

3.2.8. Próby dalszej funkcjonalizacji związków 3.20-3.22

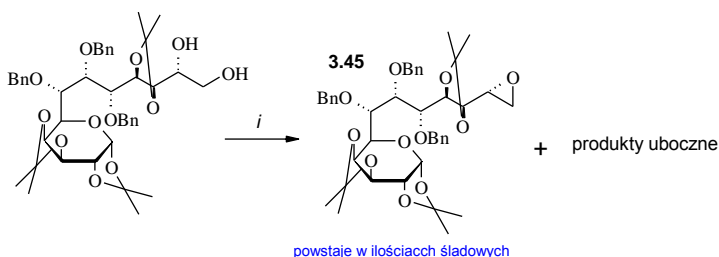
Brak możliwości bezpośredniego olefinowania aldehydu **3.21** skłonił mnie do wypróbowania innych metod wprowadzania wiązań podwójnych. Taką przemianę można zrealizować poprzez reakcję tegoż aldehydu z odpowiednim odczynnikiem Grignarda (chlorkiem winylo- lub allilomagnezowym). Ewentualnie odczynniki te można zastosować do otwarcia pierścienia epoksydu **3.45** i w ten sposób wprowadzić wiązanie podwójne do cząsteczki. Dodanie jedno- lub dwuwęglowego łącznika/separatora oddzielającego wiązanie podwójne od funkcji tlenowej powinno korzystnie wpłynąć na wydajność planowanej w przyszłości reakcji metatezy, gdyż reakcja ta jest wrażliwa na obecność zawad sterycznych w pobliżu reagującego fragmentu cząsteczki.¹⁴³



Schemat 3.26 i. RMgCl

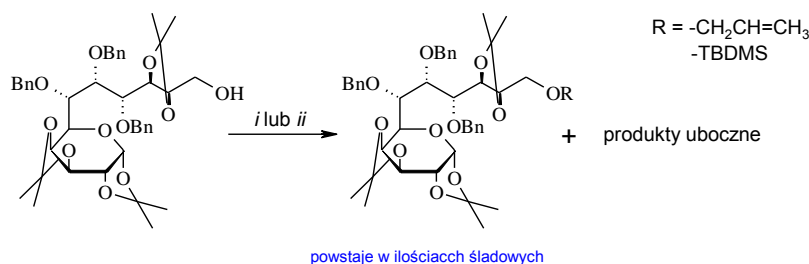
Niestety w tym przypadku aldehyd **3.21** także okazał się nieaktywny. Z chlorkami winylo- i allilomagnezowym nie reagował on wcale.

Nie powiodła się także synteza epoksydu **3.45** poprzez odwodnienie diolu **3.20** w reakcji Mitsunobu; oczekiwany produkt wydzielilem z wydajnością tylko w śladowych ilościach ($m/z = 755$ [M+Na⁺]). W reakcji tej powstają liczne produkty uboczne.



Schemat 3.27 i. Ph₃P, DIAD, THF

Także próby zabezpieczenia terminalnej grupy hydroksylowej alkoholu **3.22** pod postacią eterów: allilowego i *tert*-butylo-dimetylosililowego nie powiodły się. Oczekiwane produkty powstawały tylko w śladowych ilościach ($m/z = 783.3$ [M+Na⁺] dla reakcji allilowania oraz $m/z = 857.5$ [M+Na⁺] dla reakcji silylowania) i towarzyszyły im liczne produkty uboczne, których nie dało się oddzielić metodami chromatograficznymi.



Schemar 3.28 i. bromek allilu, NaH; ii. TBDMSCl, Et₃N, imidazol

Widma masowe mieszanin poreakcyjnych, zarówno w przypadku odwadniania diolu **3.20** do epoksydu, jak i zabezpieczania alkoholu **3.22**, wskazują na obecność licznych produktów ubocznych, a w tym związków o masach o 90 Da mniejszych niż oczekiwane produkty:

- ♦ ($m/z = 665.5$ [$642 + \text{Na}^+$]) dla reakcji odwodnienia **3.20** (Schemat 3.27)
- ♦ ($m/z = 693.7$ [$670 + \text{Na}^+$]) dla reakcji allilowania alkoholu **3.22** (Schemat 3.28)
- ♦ ($m/z = 767.5$ [$744 + \text{Na}^+$]) dla reakcji silylowania alkoholu **3.22** (Schemat 3.28)

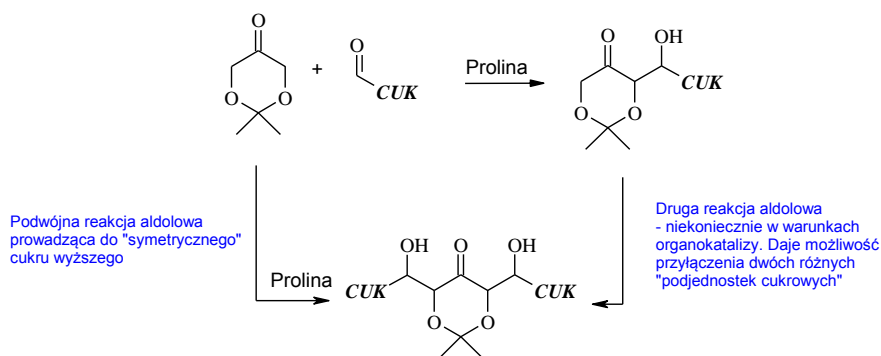
Sugeruje to, że także w tym przypadku doszło do hydrolizy zabezpieczających grup benzylowych. Niestety, nie udało mi się w pełni scharakteryzować tych produktów ubocznych.

3.3. Opracowanie nowej, alternatywnej metody syntezy cukrów wyższych

W poprzednim rozdziale (3.2.) zaprezentowałem wydajną syntezę w pełni zabezpieczonego cukru wyższego **3.1**. Udało mi się także selektywnie odbezpieczyć jedną pozycję terminalną. Niestety dalsza funkcjonalizacja tego układu nie powiodła się.

Metodologia, przy pomocy której otrzymałem ten produkt, wymaga zastosowania warunków redukujących lub utleniających, lub silnie zasadowych, przez co nie jest możliwe wprowadzanie dowolnych, a tym bardziej wrażliwych, grup funkcyjnych we wczesnych etapach syntezy, co byłoby korzystne.

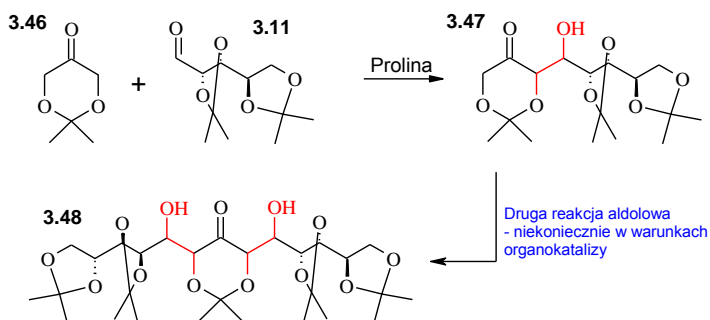
Skloniło mnie to do opracowania nowej metody sprzęgania podjednostek cukrowych, w łagodnych warunkach. Zastosowanie reakcji aldolowej katalizowanej proliną powinno pozwolić na połączenie dwóch aldehydów cukrowych przy pomocy odpowiednio zabezpieczonego dihydroksyacetonu **3.46** jako trójwęglowego mostka. Podejście to powinno pozwolić na wprowadzenie pożądanych grup funkcyjnych (np. terminalnych wiązań podwójnych) jeszcze na etapie pojedynczych podjednostek cukrowych. Kluczowe etapy tej ścieżki syntezy przebiegają w bardzo łagodnych warunkach, a otrzymany w ich wyniku produkt praktycznie nie wymaga dalszej funkcjonalizacji.



Schemat 3.29

Przypadki wystąpienia produktów „podwójnej” reakcji aldolowej aldehydów z acetonem, jako produktów ubocznych „normalnej” kondensacji aldolowej, ze znaczącymi wydajnościami są znane. Donosili o nich Peng i wsp. w reakcjach katalizowanych piperidyną w obecności fenoli¹⁴⁴ czy Cheng i wsp. w reakcjach w obecności katalizatorów typu FIL - (Functionalized Ionic Liquids; sfunkcjonalizowane ciecze jonowe),¹⁴⁵ czy wreszcie Gryko i Lipski, którzy zaobserwowali tego typu produkty w reakcji aldehydu benzoesowego z acetonem w warunkach organokatalizy.¹⁴⁶ Także Majewski i Nowak¹⁴⁷ oraz Enders i wsp.¹⁴⁸ zaprezentowali przykłady sekwencji dwóch wysoce stereoselektywnych pośrednich reakcji aldolowych z udziałem 2,2-dimetyldioksan-5-onu **3.46**. Stanowiło to silną przesłankę, iż zaproponowana przeze mnie synteza ma duże szanse powodzenia.

Jako reakcje modelowe służące do przetestowania tej ścieżki syntezy, zastosowałem sprzężenie dwóch cząsteczek 2,3:4,5-diacetonoarabinozy **3.11** z 2,2-dimetyldioksan-5-onem **3.46**.

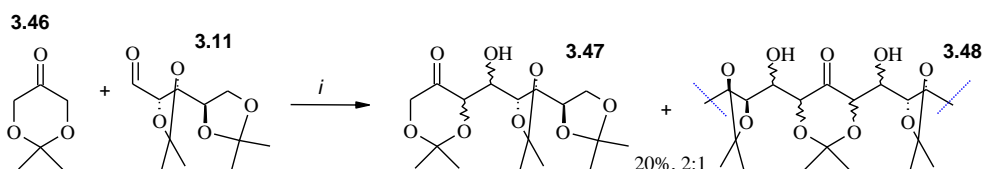


Schemat 3.30

W wyniku selektywnej reakcji aldolowej powinien powstawać aldol **3.47**, prawdopodobnie o konfiguracji *anti*. Przyłączenie kolejnej cząsteczki aldehydu **3.11** powinno następować „z drugiej strony” i skutkować powstaniem liniowego cukru wyższego **3.48**.

3.3.1. Reakcje modelowe

W wyniku próbnej reakcji równomolowej ilości aldehydu **3.11** z 2,2-dimetyldioksan-5-onem **3.46** katalizowanej L-proliną, otrzymałem mieszaninę związków: **3.47** i **3.48** z wydajnością 20% w stosunku 2/1.

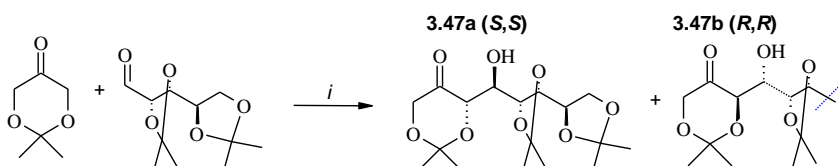


Schemat 3.31 *i*. (S)-Prolina, temp. pok., DMF

Zastosowanie nadmiaru jednego z substratów powinno przesunąć równowagę reakcji albo w stronę produktu pojedynczego przyłączenia, lub podwójnego. Niestety, reakcja ta była mało selektywna i w jej wyniku powstała mieszanina licznych diastereoizomerów obydwu produktów. Rozdzielenie tej mieszaniny nie było możliwe.

3.3.2. Optymalizacja warunków prowadzenia reakcji aldolowej katalizowanej proliną

Niska selektywność oraz wydajność skłoniły mnie do przeprowadzenia optymalizacji warunków prowadzenia reakcji (Tabela 3.4). Proces ten prowadziłem w obniżonej temperaturze w różnych rozpuszczalnikach, w obecności dodatków takich jak PPTS – słaby kwas Brønsteda – czy LiBr, ZnCl₂ – kwasy Lewisa.



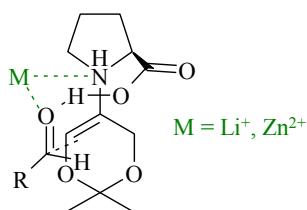
Schemat 3.32 *i*. (S)-Prolina, 0°C, argon

Tabela 3.4. Optymalizacja warunków prowadzenia reakcji aldolowej

Rozpuszczalnik	Dodatek	Wydajność	(S,S)/[(R,R)+syn]
DMSO	-	27%	1,4/1 ^a
DMSO	PPTS	30%	1/1,08 ^a
DMSO	LiBr	76%	7/1 (de = 76%)
DMSO	ZnCl ₂	50%	5/1 (de = 67%)
THF	-	28%	1,2/1 ^a
THF	PPTS	31%	1,6/1 ^a
THF	LiBr	0%	-
DMF	LiBr	30%	2,6/1 ^a

^a Zaobserwowałem powstawanie niewielkich ilości (2-3%) dodatkowych produktów o tej samej masie, co pozwala stwierdzić iż były to izomery o konfiguracji *syn*.

Podczas tej optymalizacji zaobserwowałem znaczący wpływ zarówno rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika jak i dodatku kwasu Lewisa (LiBr, ZnCl₂). Niewielki wpływ kwasu Brønsteda (PPTS) świadczy o tym, iż przyczyną niskiej wydajności nie była obecność zanieczyszczeń o charakterze zasadowym w rozpuszczalniku.¹⁴⁹ Prawdopodobnie kwasy Lewisa biorą udział w reakcji stabilizując jej stan przejściowy. Zapropionowaną przeze mnie strukturę stanu przejściowego przedstawia Rysunek 3.5.

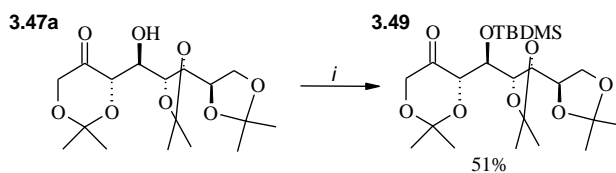


Rysunek 3.5 Proponowana struktura stanu przejściowego reakcji aldolowej katalizowanej proliną w obecności kwasów Lewisa

W wyniku zoptymalizowanej reakcji udało mi się otrzymać mieszaninę tylko dwóch izomerycznych aldoli **3.47a** i **3.47b** z wydajnością 76%, w stosunku ilościowym 7:1, które rozdzieliłem przy pomocy metod chromatograficznych. Konfigurację głównego izomeru określono za pomocą analizy rentgenostrukturalnej. Jak było do przewidzenia,^{108,112} powstawał produkt o względnej konfiguracji *anti*. Gdy reakcja była prowadzona w obniżonej temperaturze nie zaobserwowałem w ogóle powstawania produktu podwójnego przyłączenia **3.48**.

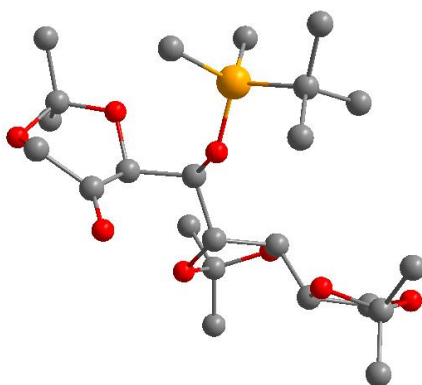
3.3.3. Określenie konfiguracji absolutnej głównego produktu reakcji aldolowej - związku **3.47a**

Związek **3.47a** przekształciłem w eter *tert*-butylodimetylosililowy **3.49**.



Schemat 3.33 *i*. TBDMSCl, Et₃N, imidazol

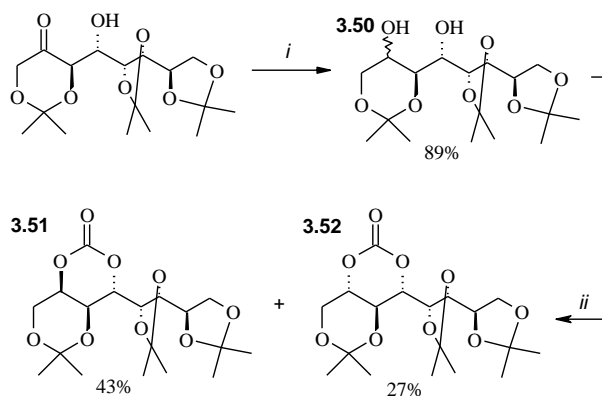
Związek ten był przezroczystym olejem, który podczas przechowywania w lodówce krystalizował. Po rekrystalizacji z układu heksan/octan etylu otrzymałem monokryształy o kształcie prostopadłościanów o rozmiarach 0.5-5 mm. Struktura tego produktu, o konfiguracji (3*S*,4*S*) nowo utworzonych centrów stereogenicznych, jest przedstawiona na Rysunku 3.6.



Rysunek 3.6 Struktura rentgenograficzna związku **3.49**

3.3.4. Określenie konfiguracji absolutnej związku 3.47b

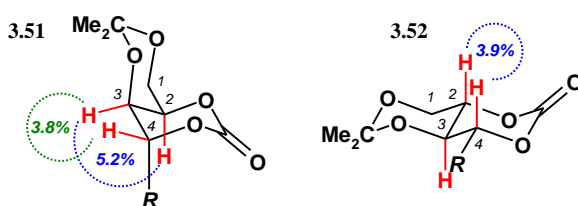
Po wydzieleniu z mieszaniny reakcyjnej związek **3.47b** był przezroczysty olejem, który krystalizował podczas przechowywania w lodówce. Jednakże, pomimo licznych prób krystalizacji, nie udało mi się otrzymać monokryształu tego związku, dla którego można by wykonać analizę rentgenograficzną. Musiałem zastosować zatem inną metodę określenia konfiguracji absolutnej tego związku. Aldol **3.47b** mógł posiadać konfigurację *anti* – jeden możliwy izomer (*3R,4R*) - lub *syn* – dwa możliwe izomery (*3R,4S* lub *3S,4R*). Dlatego też postanowiłem zastosować techniki NMR do określenia konfiguracji względnej tego związku.



Schemat 3.34 i. NaBH₄; ii. trifosgen

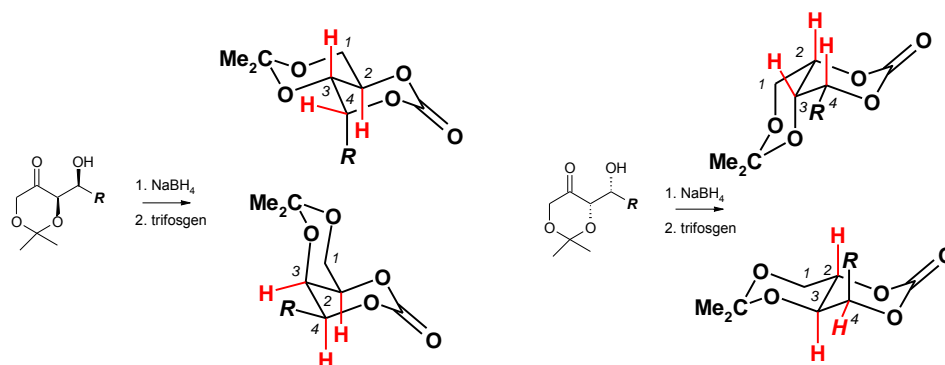
Zredukowałem związek **3.47b** do mieszaniny dwóch dioli (**3.50**), które następnie dość łatwo przekształciłem w cykliczne węglany (**3.51** i **3.52**) i rozdzieliłem metodami chromatograficznymi.

Zmierzone wartości efektów n.O.e. występujące pomiędzy protonami w pozycji H-2, H-3, H-4 obu tych węglanów, pozwoliły mi odpowiednio przypisać tym związkom konfigurację względną *syn*, *anti* oraz *anti*, *anti* (Rysunek 3.7).



Rysunek 3.7 Zmierzone wartości efektów n.O.e. dla węglanów **3.51** i **3.52**

Pary węglanów, które powstałyby z ewentualnych *syn* aldoli przedstawia Rysunek 3.8. Każdy z tych dwóch aldoli dałby parę węglanów o konfiguracji względnej *syn*, *syn* oraz *anti*, *syn*.



Rysunek 3.8 Ułożenie przestrzenne protonów H-2, H-3 i H-4 w węglanach, które powstałyby z aldoli o konfiguracji *syn*

W tym przypadku, oczywiście, techniki NMR pozwoliłyby tylko na ustalenie konfiguracji względnej obu węglanów. Nie dałyby one żadnej informacji o konfiguracji absolutnej. W przypadku węglanów o konfiguracji względnej *syn*, *syn* widoczne jednak by były silne efekty n.O.e. pomiędzy wszystkimi protonami pozycji H-2, H-3, H-4. Fakt, iż nie zaobserwowałem takich efektów w węglanach **3.51**, ani **3.52** oznacza, iż postulowana, na podstawie wyniku reakcji z (*R*)-proliną (patrz rozdział **3.3.5.**), konfiguracja (*3R,4R*) związku **3.47b** była prawidłowa.¹⁵⁰

3.3.5. Dalsza optymalizacja warunków prowadzenia reakcji aldolowej w warunkach organokatalizy

Przeprowadziłem także reakcję z innymi niż (*S*)-prolina organokatalizatorami (Tabela 3.5).

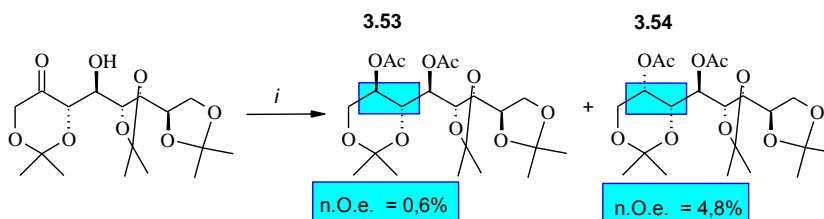
Tabela 3.5 Zastosowanie różnych aminokwasów jako katalizatorów reakcji aldolowej

Aminokwas	Wydajność	(<i>S,S</i>)/(<i>R,R</i>)
(<i>S</i>) Prolina	76%	7/1 (<i>de</i> = 76%)
(<i>R</i>) Prolina	55,2%	1/24 (<i>de</i> = 92%)
(<i>S</i>) <i>O</i> - <i>tert</i> -butylotreonina	0%	-
(<i>S</i>) <i>trans</i> -hydroksyprolina	29,9%	4,3/1

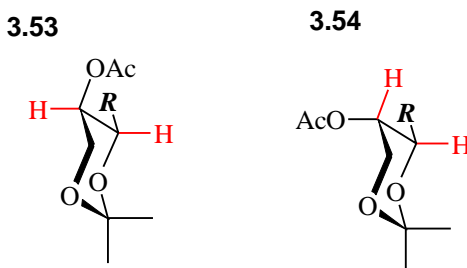
- (*S*) *trans*-hydroksyprolina okazała się być mniej skuteczna niż (*S*)-prolina. Zarówno wydajność reakcji jak i selektywność katalizowanej (*S*) *trans*-hydroksyproliną była zdecydowanie niższa.
- (*S*) *O*-*tert*-butylotreonina - aminokwas zawierający pierwszorzędową grupę aminową – preferuje powstawanie produktu o konfiguracji *syn*. Niestety okazała się ona być zbyt silną zasadą. Powstający w reakcji produkt ulega natychmiastowej β -eliminacji.
- W reakcji katalizowanej nienaturalną (*R*) proliną powstaje mieszanina tych samych diastereoizomerów co w reakcji z naturalną (*S*) proliną. Wydajność tej reakcji jest nieco niższa (55%) lecz jej selektywność jest znakomita – stosunek izomerów wynosi 24/1, z tym że w tym przypadku preferowany jest izomer **3.47b**. Sam ten fakt stanowił istotną przesłankę, iż związek ten także posiada konfigurację względną *anti* (określenie struktury związku **3.47b** jest przedstawione w rozdziale **3.3.4.**)

3.3.6. Selektowna redukcja grupy karbonylowej w pozycji C-2

Stereoselektowna redukcja grupy karbonylowej w otrzymanych powyżej związkach **3.47a** i **b** powinna dać łatwy dostęp do odpowiednio zabezpieczonych oktytoli. W Tabeli 3.8 przedstawiłem wyniki redukcji grupy karbonylowej aldolu **4.47a** wobec różnych odczynników redukujących. W reakcji tej powstają dwa diole, które przekształciłem w dioctany **3.53** i **3.54** a następnie rozdzieliłem chromatograficznie. Konfigurację obydwu produktów przypisałem na podstawie wartości efektów n.O.e zmierzonych dla protonów znajdujących się w pozycjach H-2 i H-3.



Schemat 3.35 i. Redukcja; ii. Ac₂O, Py



Rysunek 3.9 Ułożenie przestrzenne protonów H-2 i H-3 w dioctanach **3.53** oraz **3.54**

Tabela 3.6 Stereoselektowna redukcja aldoli **3.47**

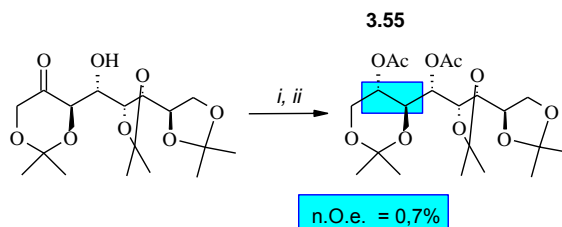
Substrat	Odczynnik redukujący	Główny izomer	wydajność (%)	selektywność
3.47a	NaBH ₄	<i>S</i> (3.54)	43	4:1
3.47a	NaBH ₃ CN	<i>R</i> (3.53)	65	3,5:1
3.47a	Zn(BH ₄) ₂ (0°C)	<i>R</i> (3.53)	87	5:1
3.47a	Zn(BH ₄) ₂ (-20°C)	<i>R</i> (3.53)	90	5:1
3.47a	Zn(BH ₄) ₂ (-78°C)	<i>R</i> (3.53)	86	5:1
3.47a	L-Selekryd	<i>R</i> (3.53)	26	1,5:1
3.47b	NaBH ₄	-	89	1:1
3.47b	Zn(BH ₄) ₂	<i>S</i> (4.55)	87	>25:1

Najlepszy wynik uzyskałem stosując jako reduktor borowodorek cynku. Produkt powstaje z wysoką wydajnością 87% i dość dobrą selektywnością – stosunek izomerów wynosi 5:1. Preferowanym w tej reakcji izomerem jest związek **3.53**. Nie zaobserwowałem wpływu temperatury na wydajność, ani selektywność tej reakcji.

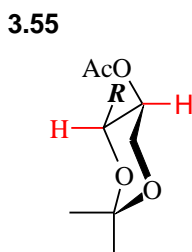
W przypadku redukcji borowodorkiem sodu następuje odwrócenie selektywności reakcji. Jako główny produkt powstaje związek o konfiguracji *S* nowo utworzonego

centrum asymetrycznego (**3.54**). Ponadto reakcja ta biegnie bardzo wolno; po upływie pięciu dni uzyskałem produkt z wydajnością 43%.

W przypadku redukcji związku **3.47b** borowodorek cynku okazał się być bardzo selektywnym odczynnikiem redukującym. W wyniku reakcji otrzymałem z wysoką wydajnością tylko jeden izomer diolu **3.50**. W celu określenia konfiguracji wiązek ten przekształciłem w odpowiedni diocetan (Schemat **3.46**).



Schemat 3.36 i. Redukcja; ii. Ac₂O, Py

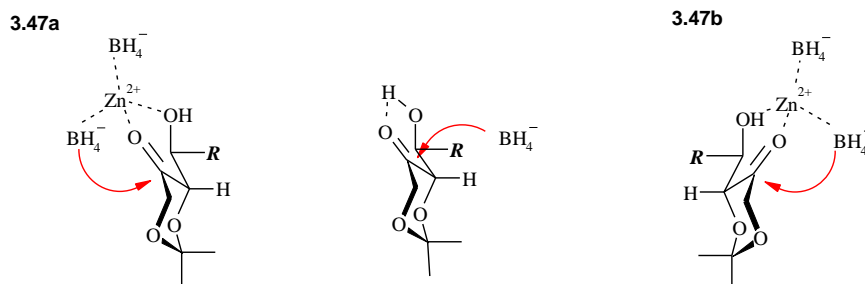


Rysunek 3.10 Ułożenie przestrzenne protonów H-2 i H-3 w diocetanie **3.55**

Brak efektu n.O.e. między protonami w pozycjach H-2;H-3 diocetanu **3.55** świadczy o tym, że w reakcji powstaje izomer o konfiguracji *S*

Wysoką stereoselektywność redukcji aldolu **3.47a** z borowodorkiem cynku wytłumaczyć można kompleksowaniem jonu cynku przez tlen karbonylowy i wolną grupę hydroksylową. Kompleksowanie to usztywnia cząsteczkę i wymusza podejście anionu borowodorowego od strony *si* (*re* w przypadku aldolu **3.47b**).

W przypadku redukcji borowodorkiem sodu atak czynnika redukującego na grupę karbonylową związku **3.47a** następuje głównie od mniej zatłoczonej strony *re*. Związek **3.47b** musi przyjmować taką konformację, w której obydwie strony *re* i *si* są równie łatwo dostępne gdyż w wyniku jego redukcji otrzymałem równomolową mieszaninę obydwu możliwych dioli **3.50**.

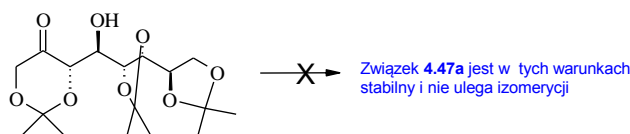


Rysunek 3.11 Proponowany mechanizm stereoselektywnej redukcji aldoli **3.47a** i **b**

3.3.7. Próby przyłączenia „drugiej podjednostki cukrowej” w warunkach organokatalizy

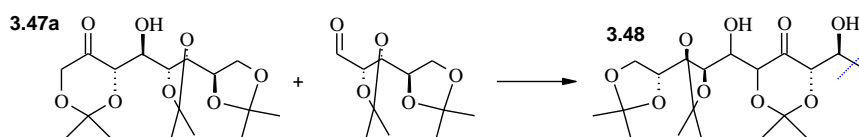
Kolejnym etapem moich badań była próba przeprowadzenia drugiej reakcji aldolowej w celu przyłączenia kolejnej „podjednostki cukrowej” i otrzymania trzynastowęglowego cukru wyższego **3.48**

Zanim jednak wykonałem tę próbę wykazałem, iż związek ten nie ulega izomeryzacji w warunkach reakcji. Po pięciu dniach mieszania związku **3.47a** w obecności proliny oraz bromku litu w temperaturze pokojowej, odzyskałem wyłącznie nieprzereagowany substrat z praktycznie ilościową wydajnością.



Schemat 3.37 i. (S)-prolina, LiBr, DMSO, tem. pok., 5 dni

Następnie przeprowadziłem reakcję tego związku (z aldehydem **3.11** (Tabela 3.7)).



Schemat 3.38

Tabela 3.7 Próby przyłączenia „drugiej podjednostki cukrowej” w reakcji aldolowej

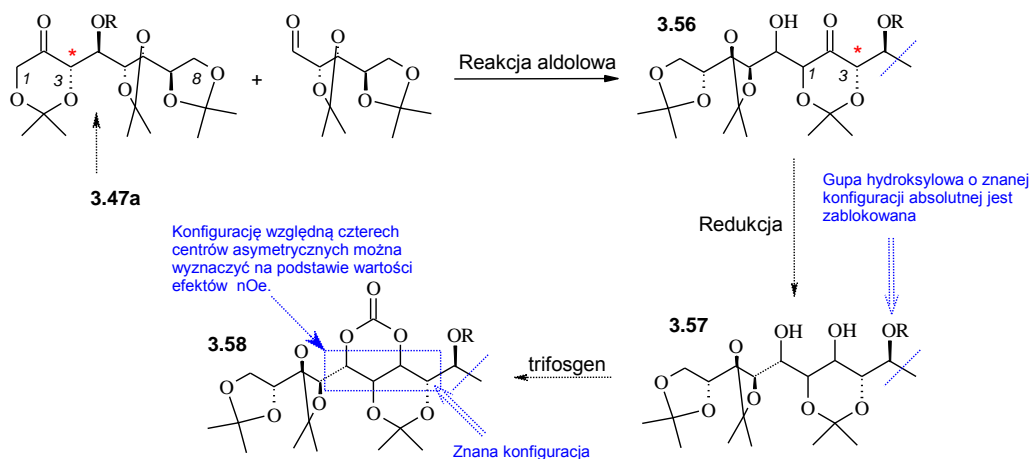
Warunki reakcji	wydajność (%)	selektywność
(S)-prolina, LiBr, 4°C, 30 dni	0	-
(R)-prolina, LiBr, 4°C, 30 dni	0	-
(S)-prolina, LiBr, r.t, 4 dni	47	Skomplikowana mieszanina izomerów

Gdy reakcję prowadziłem w obniżonej temperaturze (4°C) nie zaobserwowałem powstawania nawet śladowych ilości związku **3.48**. Natomiast w reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej otrzymałem oczekiwany produkt (wg analizy MS) z wydajnością 47%, jako mieszaninę izomerów, których nie byłem w stanie rozdzielić.

3.3.8. Próby wprowadzenia grup blokujących grupę hydroksylową w pozycji C-4

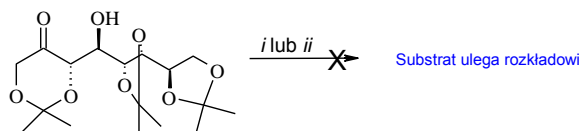
Trudności związane z rozdzieleniem i identyfikacją produktów reakcji aldolowej skłoniły mnie do zablokowania wolnej grupy hydroksylowej związku **3.47a**. W tym wypadku w reakcji aldolowej otrzymałbym związek **3.56** z selektywnie zabezpieczoną grupą hydroksylową we fragmencie, który pochodzi z substratu. Redukcja grupy karbonylowej i przekształcenie ewentualnych dioli **3.57** w cykliczne węglany **3.58** powinno umożliwić określenie konfiguracji względnej wszystkich nowo utworzonych centrów stereogenicznych. Ponieważ konfiguracja absolutna centrum C3 substratu (ozn.* w Schemacie 3.39) jest znana, to wzajemna relacja stereochemiczna pomiędzy nim

a nowo utworzonym centrum przy C1 w produkcji pozwoliłaby na jednoznaczne określenie struktury „podwójnego” aldolu.



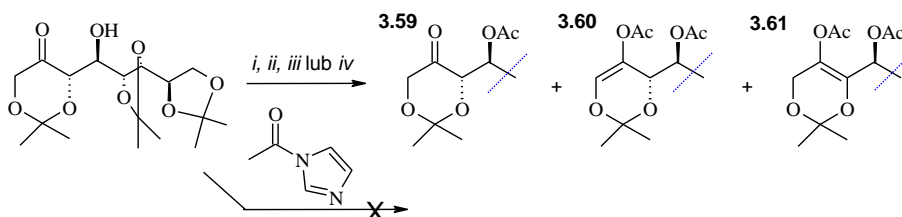
Schemat 3.39

Zastosowałem już eter tert-butyloдимetylosililowy (Schemat 3.33). Podjąłem także próbę wprowadzenia innych grup blokujących, co pozwoliłoby dobrać najodpowiedniejszy sposób zabezpieczania grupy hydroksylowej dla tej ścieżki syntezy. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej w postaci eteru benzyłowego nie powiodło się. Warunki prowadzenia reakcji były zbyt silnie zasadowe i substrat ulegał rozkładowi.



Schemat 3.40 *i*. BnBr, NaH, DMF; *ii*. BnCl, PTC

Także nie powiodła się próba acetylowania.



Schemat 3.41 *i*. Ac₂O, Py, DMAP; *ii*. Ac₂O, Py; *iii*. Ac₂O, Py, DIPEA; *iv*. AcCl, imidazol

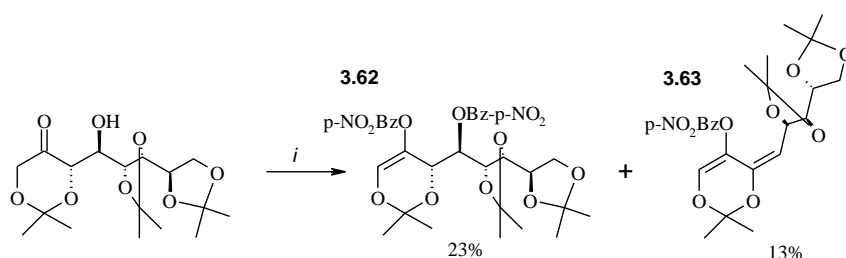
W reakcji związku **3.47a** z bezwodnikiem octowym w obecności pirydyny i DMAP-u (4-dimetyloamino pirydyny) powstała mieszanina oczekiwanego produktu **3.59** oraz dwóch estrów enoli **3.60** i **3.61**. Rozdzielenie tej mieszaniny metodami chromatograficznymi nie było możliwe.

- Strukturę związków **3.59** - **3.61** zaproponowałem na podstawie widm MS (obecność dwóch sygnałów odpowiadających masom 425 Da [402+Na⁺] i 467 Da [444+Na⁺]) oraz widma ¹H i ¹³C NMR uzyskanej mieszaniny. W widmie protonowym widocznych było pięć sygnałów (2.27 ppm, 2.19 ppm, 2.17 ppm, 2.08 ppm i 2.05 ppm) pochodzących od grup metylowych, a widmie węglowym

pięć sygnałów (169.9 ppm, 169.8 ppm, 169.5 ppm, 168.9 ppm) pochodzących od karbonylowych (octanowych) atomów węgla. W widmie protonowym widoczny był także charakterystyczny dla estru enolu sygnał – dublet 5.71 ppm. W widmie węglowym widoczne zaś były cztery sygnały pochodzące od dwóch estrów enoli (143.8 ppm, 138.2 ppm, 136.2 ppm i 128.1 ppm).

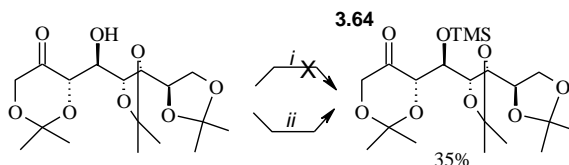
- ♦ Przeprowadzenie tej reakcji w obecności silniejszej zasady (N,N-diizopropylloetyloaminy) powinno prowadzić głównie do preferowanego kinetycznie estru enolu **3.60**. Niestety w tym przypadku także powstała mieszanina wszystkich trzech produktów.
- ♦ Także zastosowanie aktywniejszego odczynnika acylującego, chlorku acetylu, w obecności słabej zasady (imidazolu) prowadziło do mieszaniny produktów. Natomiast octan imidazolu – bardzo łagodny odczynnik acylujący – w tej reakcji był nieaktywny.

Podczas zabezpieczania aldolu **3.47a** pod postacią estru *p*-nitrobenzoesowego nie uzyskałem pożądanego produktu. Otrzymałem natomiast, jako produkty, dwa estry enoli **3.62** oraz **3.63**, które można było rozdzielić przy pomocy metod chromatograficznych. O tym, że nie są to oczekiwane produkty świadczyła przede wszystkim obecność sygnałów charakterystycznych dla estrów enoli w widmach ^1H i ^{13}C NMR tych związków (patrz Część Eksperymentalna; Charakterystyka związków: **3.62** i **3.63**, str. 109).



Schemat 3.42 *i*. chlorek kw. *p*-nitrobenzoesowego, Et₃N, CH₂Cl₂

Podjąłem także próbę otrzymania eteru silylowego **3.64**. Reakcja z chlorkiem trimetylosilowym okazała się nieskuteczna. Dopiero w reakcji z heksametylodisilazaniem, katalizowanej chlorkiem trimetylosilowym, otrzymałem oczekiwany produkt z wydajnością 37%.

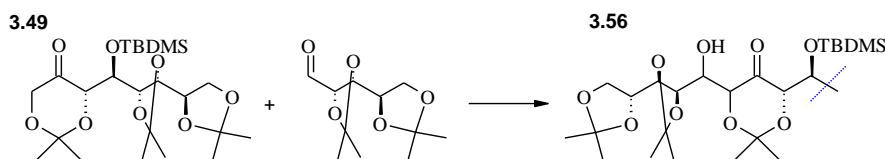


Schemat 3.43 *i*. TMSCl, imidazol; *ii*. HMDS, TMSCl_(kat.)

Związek ten okazał się być nietrwały i uległ rozkładowi w ciągu trzech dni po wydzieleniu. Niska trwałość związku **3.59** powoduje, iż stosowanie go w dalszej syntezie byłoby niepraktyczne.

3.3.9. Dalsze próby przyłączenia drugiej podjednostki cukrowej w reakcji aldolowej

Dysponując odpowiednio zabezpieczonym aldehydem **3.49** podjąłem dalsze próby selektywnego przyłączenia drugiej podjednostki cukrowej.

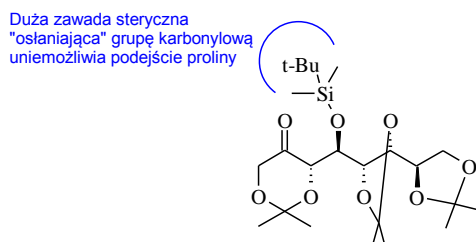


Schemat 3.44

Tabela 3.8 Próby przyłączenia drugiej podjednostki cukrowej w reakcji aldolowej

Warunki reakcji	wydajność (%)
(<i>S</i>)-prolina, LiBr, 4°C, 30 dni	0
(<i>R</i>)-prolina, LiBr, 4°C, 30 dni	0
(<i>S</i>)-prolina, LiBr, r.t, 10 dni	0
LDA, 15 min	16.5% + 24.5% produktu eliminacji 3.65
50% NaOH _(aq) , TEBACl, toluen, 2 dni	Rozkład substratu
K ₂ CO ₃ , 18-c-6, toluen, 2 dni	Rozkład substratu

W pierwszej kolejności podjąłem próbę przeprowadzenia reakcji związku **3.49** z aldehydem **3.11** w zoptymalizowanych warunkach organokatalizy. Gdy reakcje prowadziłem w obniżonej temperaturze nie zaobserwowałem powstawania produktu nawet po upływie trzydziestu dni. W temperaturze pokojowej związek ten także nie reagował. Prawdopodobnie eter *tert*-butylodimetylosililowy w pozycji C-4 stanowi zbyt dużą zawadę steryczną i zasłania, jak parasol, grupę karbonylową w pozycji C-2, co uniemożliwia przyłączenie cząsteczki proliny i utworzenie kompleksu aktywnego (Rysunek 3.12).

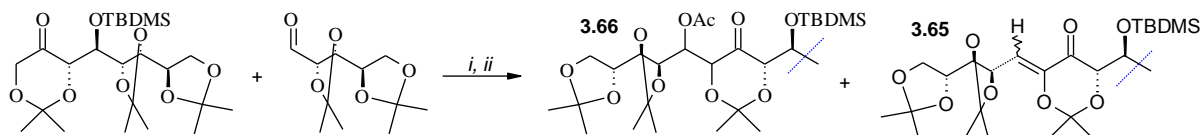


Rysunek 3.12

Łatwość z jaką związek **3.47a** ulega enolizacji skłoniła mnie do podjęcia próby przeprowadzenia pośredniej reakcji aldolowej. W obecności LDA jako zasady reakcja adolowa była wysoce selektywna. Otrzymałem aldol **3.56** (patrz Tabela 3.8) jako jeden izomer. Niestety wydajność tej reakcji była niska i wynosiła tylko 16.5%. Oprócz oczekiwanego produktu w reakcji powstaje, z wydajnością 24.5%, produkt **3.65**. Masa niższa o 18 Da od

oczekiwanej oraz obecność sygnału 6.22 ppm (dublet) w widmie ^1H NMR oznacza, iż związek **3.65** jest produktem eliminacji cząsteczki wody ze związku **3.56**.

Kluczową kwestią było teraz ustalenie, kiedy ta eliminacja zachodzi. Jeśli podczas przerobu reakcji, to wygaszenie reakcji bezwodnikiem octowym powinno pozwolić na zabezpieczenie tej grupy hydroksylowej jako estru **3.66** i wydzielenie oczekiwanego produktu z dość wysoką wydajnością.

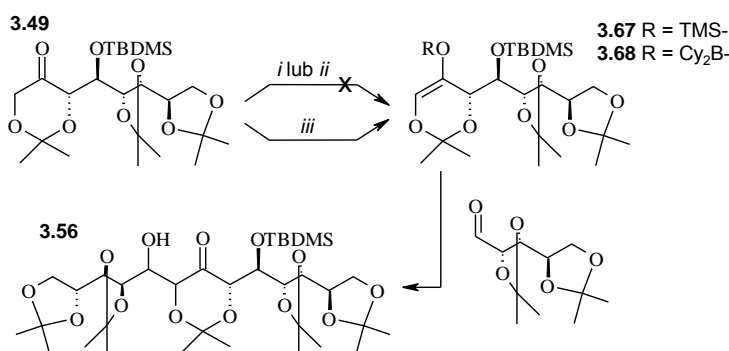


Schemat 3.45 i. LDA, THF; ii. Ac_2O

Niestety w przypadku reakcji wygaszonej bezwodnikiem octowym także otrzymałem mieszaninę produktów, a głównym produktem tej reakcji był związek **3.65**. Oznacza to, iż eliminacja grupy hydroksylowej następuje już w środowisku reakcji, w silnie zasadowych warunkach (LDA).

W łagodniejszych warunkach zasadowych (PTC) związek **3.49** nie ulegał deprotonowaniu w pozycji C-1. W warunkach tych obserwowałem jedynie powolny jego rozkład (Tabela 3.8).

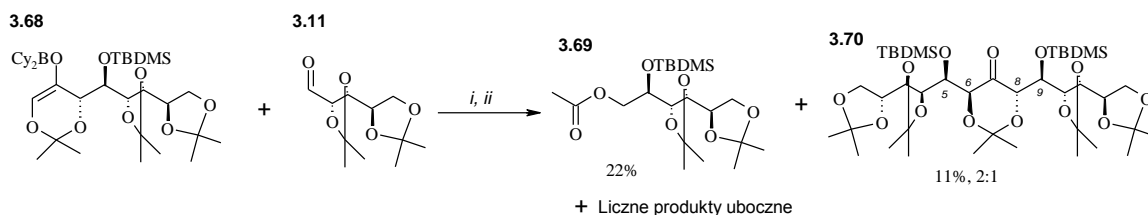
Rozwiązaniem tego problemu mogło być przeprowadzenie pośredniej reakcji aldolowej.



Schemat 3.46 i. Et_3N , TMSCl; ii. LDA, TMSCl; iii. Cy_2BCl , Et_3N

Wariant reakcji aldolowej, opracowany przez Mukaiyamę,¹⁵¹ w tym przypadku okazał się być nieskuteczny. Generowany w pierwszym etapie reakcji trimetylosililowy eter enolu **3.67** nie powstawał w ogóle. Zarówno, gdy prowadziłem reakcję w warunkach klasycznych (Et_3N , TMSCl), jak i w obecności silniejszej zasady (LDA), w obydwu przypadkach odzyskałem nieprzereagowany substrat.

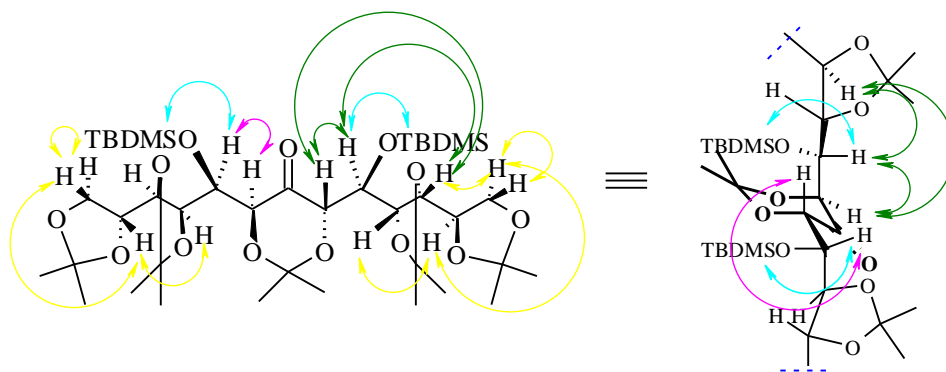
Zastąpienie chlorku trimetylosililowego chlorkiem dicykloheksyloboronowym¹⁵² pozwoliło mi wygenerować *in situ* oczekiwany eter enolu **3.68**. Związek ten poddałem natychmiast reakcji z aldehydem **3.11**. W reakcji tej nie uzyskałem jednak oczekiwanego cukru wyższego **3.56**. Głównymi produktami reakcji były octan **3.69** i dwa izomery cukru wyższego posiadającego dwie grupy *tert*-butylodimetylosililoksyłowe. Jednemu z nich udało się przypisać strukturę **3.70**.



Schemat 3.47 i. Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C ii. H₂O₂, MeOH, bufor fosforanowy pH = 7

Budowę związku **3.70** określono na podstawie widm ¹H i ¹³C NMR oraz dwuwymiarowego widma NOESY. W widmie ¹³C NMR zaobserwowano podwojone sygnały pochodzące dwu od dwóch grup silylowych (niestety nie udało się ustalić, w jaki sposób powstały aldol uległ silylowaniu!) oraz 13 sygnałów pochodzących od szkieletu węglowego cukru wyższego co wskazywało na powstanie cukru C13. Brak oddziaływania między protonami H-6 i H-8 oznacza, iż znajdują się one w relacji *anti*, co pozwala przypisać centrum w pozycji C-6 konfigurację *S*. Gdyby proton w pozycji H-5 znajdował się także w relacji *anti* do protonu H-6, cząsteczka posiadałaby konfigurację 5*S*, 6*S*, 8*S*, 9*S* i była by ona symetryczna. Wtedy widma ¹H NMR i ¹³C NMR by się znacznie uproszczyły i widoczna by była na nich tylko "połowa" cząsteczki. Jako że w widmach udało się zaobserwować wszystkie sygnały (patrz Cz. Eksperymentalna; charakterystyka związku **3.70a**; strona 112), z całkowitą pewnością produktowi **3.70a** można przypisać konfigurację 5*R*, 6*S*, 8*S*, 9*S*.

Obecność lub brak sygnałów w widmie NOESY pozwoliła na dokładne określenie wzajemnego, przestrzennego ułożenia oraz konformacji wszystkich fragmentów cząsteczki związku **3.70a** niezbędnych do określenia jego konfiguracji (Rysunek 3.13).



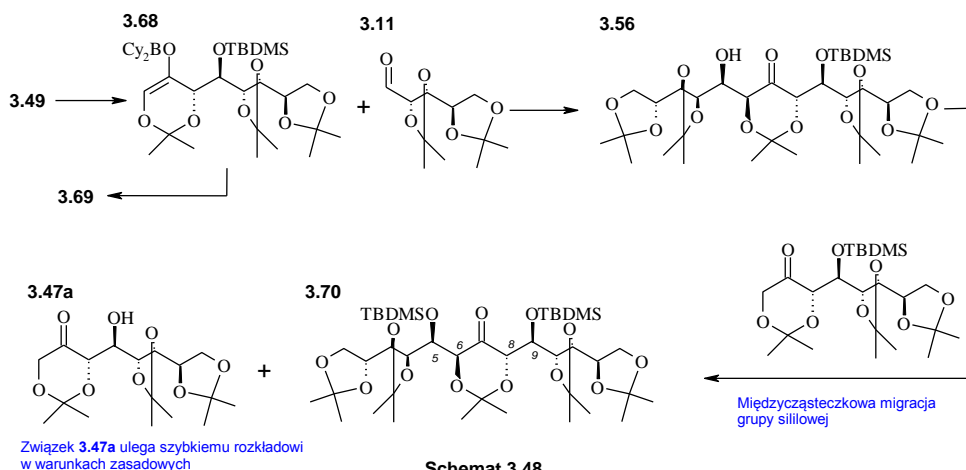
Rysunek 3.13 Efekty n.O.e. zaobserwowane w widmie NOESY związku **3.70**

W widmie NMR: NOESY widoczne są także sygnały odpowiadające oddziaływaniu zarówno protonu H-5 jak i protonu H-9 z protonami grup metylowych należących do eterów *tert*-butyldimetylosilylowych. Stanowi to dodatkowy dowód, oprócz widma masowego związku ($m/z = 841$ Da [$M+Na^+$]) na to, iż cząsteczka ta, rzeczywiście posiada dwie tego typu grupy blokujące.

Drugi izomer - związek **3.70b** również nie jest związkiem symetrycznym, zatem z powodów opisanych powyżej, z całą pewnością można stwierdzić, iż posiada on

konfigurację *R* na centrum C-6. Niestety, nie jestem w stanie określić konfiguracji na węglu w pozycji C-5.

Związek **3.70** jest produktem międzycząsteczkowej migracji grupy silylowej na powstający w wyniku reakcji aldolowej związek **3.56**. Gdy reakcję tę prowadziłem w nieco wyższej temperaturze (temperaturze pokojowej) udział związku **3.70** i produktów jego hydrolizy nie wzrósł, ale w mieszaninie reakcyjnej obecna była niewielka ilość związku **3.56b**. Oznacza to, iż źródłem migrującej grupy silylowej są cząsteczki substratu **3.49**.



Gdy reakcja jest prowadzona w wyższej temperaturze (temp. pok.) substrat reaguje szybciej i zostaje całkowicie zużyty zanim powstający w reakcji związek **3.56** zdąży całkowicie przereagować do związku **3.70**. Dlatego też, w tym przypadku, pewne ilości **3.56** pozostały w mieszaninie reakcyjnej.

Wraz ze zmianą temperatury, zmianie ulega także selektywność reakcji. W temperaturze pokojowej preferowanym izomerem związku **3.70** jest izomer **3.70b**.

O ile strukturę związku **3.69** można dość łatwo przypisać na podstawie widm MS oraz ^1H i ^{13}C NMR (patrz Część Eksperymentalna, Charakterystyka związku **3.69**; strona 112), o tyle, na podstawie posiadanych danych, nie byłem w stanie, w sposób racjonalny wyjaśnić, w jaki sposób on powstaje.

3.4. Podsumowanie

- W swojej pracy zrealizowałem stereoselektywną, wysoce wydajną syntezę w pełni zabezpieczonego cukru wyższego **3.1**.
- Opracowałem metodę regioselektywnej hydrolizy grup blokujących pozycji C-11/C-12 w cukrze wyższym **3.1**; diol **3.20** otrzymałem z dość wysoką wydajnością 70%. Sumaryczna wydajność dziesięcioetapowej syntezy wynosiła 17%.
- Nie powiodły się, niestety, próby dalszej funkcjonalizacji diolu **3.20** oraz otrzymanych z niego: aldehydu **3.21** i alkoholu **3.22**. Związki te okazały się być wyjątkowo nieaktywne.
- Podczas prowadzenia reakcji aldehydu **3.21** z fosfonianem **3.8**, oprócz oczekiwanego produktu **3.25**, otrzymałem dwa produkty uboczne: **3.26** i **3.27**, będące produktami hydrolizy eterów benzytowych blokujących grupy hydroksylowe. Ich struktury zostały potwierdzone w sposób niebudzący wątpliwości. Zaproponowałem mechanizm reakcji hydrolizy bloków benzytowych w warunkach zasadowych (jest to przedmiotem publikacji¹⁴¹).
- Zoptymalizowałem warunki prowadzenia reakcji aldolowej w warunkach organokatalizy, co pozwoliło mi otrzymać, w zależności od użytego katalizatora, jeden z dwóch możliwych anti-aldoli (**3.47a** lub **3.47b**).¹⁵⁰
- Zaproponowałem także nowe podejście do syntezy cukrów wyższych polegające na podwójnej reakcji aldolowej 2,2-dimetylodioskan-5-onu z odpowiednimi ułożami.
- Podjąłem się także badania nad przyłączeniem drugiej podjednostki cukrowej do otrzymanego wcześniej cukru wyższego **3.47a**. Uzyskane wyniki sugerują, iż przeprowadzenie takiej reakcji jest możliwe, choć wyniki uzyskane na wybranym przeze mnie modelu nie są w pełni zadowalające.

4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Widma ^1H - i ^{13}C NMR zostały wykonane przy pomocy spektrometrów Varian-NMR-vnmrs 600 wyposażonego w sondę 600 MHz PFG Auto XID (1H/15N-31P 5 mm), Varian-NMR-vnmrs 500 wyposażonego w sondę 500 MHz PFG Auto XDB (1H-19F/15N-31P 5 mm), Bruker DRX 500V, Varian Mercury 400 BB, Varian Gemini 200 Dual, wobec Me_4Si jako wzorca wewnętrznego w CDCl_3 (chyba, że w przepisie szczegółowym podałem inaczej). Przypisania sygnałów atomów dokonałem na podstawie widm korelacyjnych: ^1H - ^1H (COSY) i ^1H - ^{13}C (HSQC). Sygnały pochodzące od pierścieni aromatycznych grup benzytowych oraz grup izopropylidenowych w opisach widm protonowych pomiąłem. Nie opisywałem także sygnałów pochodzących od pierścieni aromatycznych w widmach węglowych, gdyż sygnały te nakładają się na siebie i nie wnoszą istotnej informacji dotyczącej struktury cząsteczek. Opisałem za to, w widmach węglowych ^{13}C NMR, sygnały pochodzące od czwartorzędowych atomów węgla wchodzących w skład tych pierścieni oraz wszystkie sygnały od węgli wchodzących w skład grup izopropylidenowych.

Konfiguracje względne cząsteczek zostały przypisane (jeśli było to konieczne) na podstawie eksperymentów NOESY z zastosowaniem standartowej sekwencji Varian (ChemPack 4.1).

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

Analiza elementarna (C,H,N) 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 DIP-360 w kuwecie 100 mm dla stężeń ok. 1 g/100 cm^3 w CHCl_3 , dla linii D lampy sodowej ($\lambda = 589 \text{ nm}$) w temperaturze pokojowej (chyba, że oznaczono inaczej).

Do rozdziałów chromatograficznych stosowany był żel krzemionkowy 60 firmy Merck (70-230, 230-400 lub 400-600 mesh). Chromatografia cienkowarstwowa TLC wykonywana była za pomocą płytek z żelem 60 F254 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 był destylowany bezpośrednio przed reakcją odpowiednio z: wodoru wapnia i potasu. Pirydyna była suszona za pomocą KOH. Eter dietylowy i toluen suszone były przy pomocy metalicznego sodu. DMF (firmy ROTH) był używany bez dodatkowego osuszania. Jeśli było to wskazane, w reakcjach stosowane były bezwodne rozpuszczalniki (DMSO, THF) z firmy Aldrich,

przechowywane w atmosferze gazu obojętnego nad sitami molekularnymi. Jako gaz obojętny, w reakcjach stosowany był argon.

4.2. Przepisy ogólne

Reakcja acetylowania (przepis A)

Reakcje acetylowania prowadzone były w standardowych warunkach. 1 mmol alkoholu rozpuszczałem w mieszaninie bezwodnika octowego (5.9 mL) z pirydyną (11.8 mL). Dodawałem DMAP (20 mg) jako katalizator i całość mieszałem przez 2-18 h w temperaturze pokojowej. Produkt oczyszczałem techniką chromatografii kolumnowej.

Utlenianie alkoholi 1-rzędowych do kwasów metodą Jonesa (przepis B)

Do odpowiedniego alkoholu (10 mmol) rozpuszczonego w acetonie (65 mL) dodawałem kroplami intensywnie mieszając odczynnik Jonesa [14 g CrO_3 rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego (12.2 mL stężonego H_2SO_4 w 100 mL wody)]. Mieszanina reakcyjna miała kolor brunatny, który w miarę postępu reakcji przechodził w barwę zielono-niebieską. Odczynnik Jonesa wkraplałem do momentu, aż roztwór przestał się odbarwiać i do stwierdzenia zaniku substratu (TLC: heksan/octan etylu 1:1) oraz powstania nowego, bardziej polarnego produktu. Dodałem 10 ml *izo*-propanolu w celu rozłożenia nadmiaru odczynnika utleniającego. Po upływie 15 min (mieszanina reakcyjna przyjmuje barwę zielono-niebieską) odsączyłem osad na celicie. Do przesącza dodałem toluen (150 mL) i odparowałem aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Warstwę organiczną przemyłem wodą (2x25 mL) oraz solanką (25 mL). Do warstwy wodnej dodałem 1-2 ml kwasu siarkowego, a następnie ekstrahowałem ją eterem dietylowym (2x10 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i odparowałem rozpuszczalnik.

Redukcja ketonów i aldehydów do alkoholi przy pomocy borowodoru sodu (przepis C)

Do roztworu odpowiedniego aldehydu lub ketonu (0.1 mmol) w suchym eterze dietylowym (10 mL) dodałem borowodorek sodu (30 mg). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Następnie dodałem wodę (5 mL) i octan etylu (5 mL) i rozdzieliłem fazy i warstwę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym (2x5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x5 mL), solanką (5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem.

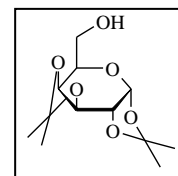
Redukcja ketonów do alkoholi przy pomocy borowodoru cynku (przepis D)

Do schłodzonego do 0 °C roztworu ketonu (1 mmol) w suchym eterze dietylowym (20 mL) dodałem borowodorek cynku (1.2 mL, 0.5M roztworu w suchym eterze). Reakcję prowadziłem w obniżonej temperaturze przez 2.5 h. Następnie rozcieńczyłem mieszaninę octanem etylu (10 mL) i nadmiar odczynnika redukującego rozłożyłem wodą (5 mL). Po upływie 15 min dodałem rozcieńczony (5%) kwas siarkowy (2 mL). Oddzieliłem fazę organiczną, przemyłem ją wodą (3x2 mL), solanką (2 mL), wysuszyłem i zatężyłem pod

zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymane produkty oczyściłem za pomocą chromatografii kolumnowej.

4.3. Przepisy szczegółowe

1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktoza¹⁵³



Metoda A

Do zawiesiny D-galaktozy (10 g, 55.5 mmol) w acetonie (200 mL) zawierającym siarczan miedzi (II) (20 g, 126 mmol) wkropliłem powoli kwas siarkowy (1 mL) i całość silnie mieszałem w temperaturze pokojowej przez 18 h. Po odsączeniu osadu dodałem wodę (100 mL) i toluen (400 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem dwukrotnie toluenem (2x50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem dwukrotnie wodą (2x50 mL), solanką (50 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem diacetonogalaktozę jako bezbarwny olej z wydajnością 75% (10.91g, 42 mmol)

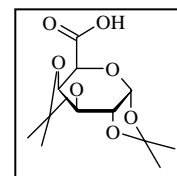
Metoda B

Chlorek cynku (II) (74 g, 54.4 mmol) rozpuściłem w acetonie (750 mL) i powoli wkropliłem kwas siarkowy (3 mL). Mieszałem aż cały chlorek cynku się rozpuścił (15 min), a następnie dodałem galaktozę (64 g, 355.5 mmol) i kontynuowałem mieszanie w temperaturze pokojowej przez 4h. Dodałem ostrożnie węglan sodu (90 g) i wodę (250 mL). Odsączyłem osad, dodałem toluen (250 mL) i zatężyłem mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem (odparowanie acetonu). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem dwukrotnie eterem dietylowym (2x50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x50 mL), solanką (50 mL), wysuszyłem i odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 8:1 do 4:1) jako bezbarwny olej z wydajnością 72% (66.8 g, 257 mmol)

¹H NMR (200MHz) δ : 5.57 (d, 1H, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, H-1), 4.63 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7.9$ Hz, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, H-3), 4.34 (dd, H-2), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1.6$ Hz, H-4), 3.91-3.82 (m, 2H, H-5, H-6), 3.75 (m, 1H, H-6'), 2.17 (s, OH), 1.54-1.34 (4s, CMe₂); ¹³C NMR δ : 109.4, 108.6 (-CMe₂), 96.2 (C-1), 71.6, 70.7, 70.6, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 62.3 (C-6), 26.0, 25.9, 24.9, 24.3 (4xCMe₂)

Kwas diacetonogalaktouronowy (3.6)¹⁵⁴

1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktozę (21.1g, 81 mmol) utleniłem według przepisu B. W wyniku utleniania otrzymałem związek 3.6 z wydajnością 90% (20 g, 73 mmol), jako bezbarwny olej, który po dokładnym wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem krystalizował dając biały osad.



^1H NMR (200MHz) δ : 5.65 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, H-1), 4.69 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 7.7$ Hz, H-3), 4.62 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, H-4), 4.47 (d, H-5), 4.39 (dd, H-2), 1.53-1.35 (4s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 110.1, 109.6 ($-\text{CMe}_2$), 96.3 (C-1), 71.5, 70.6, 70.5, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 26.0, 25.9, 24.8, 24.3 (4x CMe_2)

Ester metylowy kwasu diacetonogalakturnowego (**3.7**)¹⁵⁵

Metoda 1

Rozpuściłem kwas diacetonogalakturnowy **3.6** (20g, 73 mmol) w mieszaninie metanol-woda (2:1, 50 mL). Następnie powoli, ostrożnie wkraplałem żółty roztwór eterowy diazometanu, który podczas reakcji się odbarwiał. Gdy uzyskałem trwałe żółte zabarwienie mieszaniny reakcyjnej, dodałem kwas octowy (0.5 mL) aby rozłożyć nadmiar diazometanu. Zawartość kolby odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość oczyściłem chromatograficznie stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 8:1 do 4:1. Produkt **3.7** wydzieliłem jako bezbarwny olej z wydajnością 90% (18.24 g, 65.4 mmol)

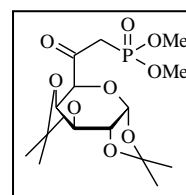
Metoda 2

Rozpuściłem kwas **3.6** (16.5 g, 60 mmol) w DMF (110 mL). Dodałem jodek metylu (9 mL, 20.52 g, 144 mmol) i bezwodny węgiel potasu (17 g) i całość intensywnie mieszałem przez 2 dni. Po upływie tego czasu odsączyłem osad na celicie i do przesączu dodałem wodę (100 mL). Fazę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym (4x50 mL). Uzyskaną fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem uzyskując czerwony olej z wydajnością 77% (13.33 g, 46.3 mmol).

^1H NMR (200 MHz) δ : 5.61 (d, $J_{1,2} = 5.1$ Hz, H-1), 4.61 (dd, $J_{2,3} = 2.5$ Hz, $J_{3,4} = 7.7$ Hz H-3), 4.52 (dd, $J_{4,5} = 2.2$ Hz, H-4), 4.39 (d, H-5), 4.32 (dd, H-2), 3.76 (MeO), 1.46, 1.39, 1.28, 1.28 (4xs, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 170.9 ($-\text{COOMe}$), 109.6, 108.7 ($-\text{CMe}_2$), 96.3 (C-1), 71.0, 70.6, 70.4, 65.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 63.4 ($-\text{COOMe}$), 26.0, 25.9, 24.9, 24.5 (4x CMe_2).

Fosfonian **3.8**¹⁵⁶

Roztwór dimetylo metylofosfonianu [(MeO)₂POCH₃] (0.98 mL, 1.12 g, 9 mmol) w suchym THF (12 mL), pod argonem, schłodziłem do -78°C. Dodałem butylolit (3.6 mL, 2.5 M, 9 mmol) i mieszałem, w tej samej temperaturze, przez 30 min. Roztwór przybrał intensywną żółtą barwę. Dodałem roztwór estru metylowego **3.7** (1.55 g, 5.38 mmol) w THF (9 mL) i po 20 min usunąłem łaźnię chłodzącą. Reakcję prowadziłem przez 18 h w atmosferze gazu obojętnego. Następnie dodałem octan etylu (25 mL) i wodę (25 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x5 mL), solanką (5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) uzyskałem produkt **3.8** jako bezbarwny olej z wydajnością 47% (960 mg, 2.53



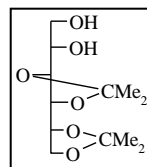
mmol) oraz nieprzereagowany substrat (1.12 g), który ponownie poddałem reakcji w tych samych warunkach. Produkt **3.8** otrzymałem z sumaryczną wydajnością 86% (1.76 g, 4.63 mmol).

$[\alpha]_D = -106.7$ (lit. $[\alpha]_D = -126.3$); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ : 5.66 (d, $J_{1,2} = 4.9$ Hz, H-1), 4.58 (dd, $J_{2,3} = 2.2$ Hz, $J_{3,4} = 7.7$ Hz H-3), 4.52 (dd, $J_{4,5} = 1.9$ Hz, H-4), 4.29 (dd, H-2), 4.26 (d, H-5), 3.79-3.65 (m, 6H, $J_{\text{OMe-P}} = 11.2$ Hz, MeO), 3.57 (dd, $J_{7,7'} = 15.2$ Hz, $J_{\text{H7,P}} = 20.4$ Hz, H-7), 3.01 (dd, $J_{\text{H7',P}} = 21.7$ Hz, H-7') 1.46, 1.37, 1.28, 1.23 (4xs, CMe_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 109.7, 109.1 (2x CMe_2), 96.3 (C-1), 73.51, 73.50, 73.49, 72.2, 70.5, 70.3 (C-2, C-3, C-4, C-5, 2xMeO), 38.8 (C-7), 25.9, 25.8, 24.8, 24.1, 25 (4x CMe_2).

Anal. obl. dla: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_9\text{P}$: C, 47.37; H, 6.63. ozn.: C, 47.48; H, 6.69%.

3,4:4,6-di-*O*-izopropylideno-D-gluko-heksitol (**3.10**)

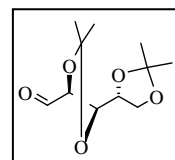
Do zawiesiny chlorku cynku (II) (92g, 456 mmol) w acetonie (500 mL) powoli wkropliłem kwas siarkowy (1 mL). Mieszałem, aż cały chlorek cynku się rozpuścił (15 min), a następnie dodałem γ -glukolakton **3.9** (42 g, 236 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 18 h. Po upływie tego czasu dodałem toluen (500 mL), wodę (250 mL) i solankę (250 mL). Fazy rozdzieliłem. Warstwę organiczną przemyłem solanką (3x50 mL), wysuszyłem i odparowałem. Uzyskałem brązowy syrop. Po krystalizacji z metanolu uzyskałem białe kryształy z wydajnością 52% (38.78 g, 123 mmol)



Uzyskany wcześniej osad (18 g, 57 mmol) rozpuściłem w suchym THF (350 mL). Schłodziłem do 0°C i powoli dodałem LiAlH_4 (6.4 g, 170 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 18 h. Następnie schłodziłem mieszaninę reakcyjną do -78°C i powoli wkraplałem roztwór KHSO_4 aż do rozpuszczenia osadu (50 mL). Pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Dodałem octan etylu (250 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem trzykrotnie eterem dietylowym (3x25 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem trzykrotnie wodą (2x25 mL), solanką (25 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) uzyskałem 3,4:4,6-di-*O*-izopropylideno-D-gluko-heksitol **3.10** jako bezbarwny olej z wydajnością 97.16% (14.5 g, 55.3 mmol)

2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinoza (**3.11**)¹⁵⁷

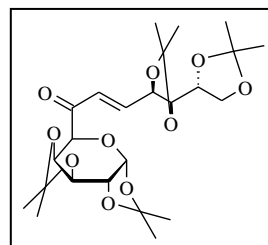
Rozpuściłem nadjodan sodu (30g, 140 mmol) w mieszaninie w wodzie (120 mL). Następnie dodałem eter dietylowy (200 mL) i 3,4:4,6-di-*O*-izopropylideno-D-gluko-heksitol **3.10** (13.69 g, 52.2 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej. Po upływie 2 godzin rozdzieliłem fazy. Fazę organiczną przemyłem wodą (2x25 mL), solanką (25 mL), wysuszyłem i odparowałem



od zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskałem 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinoza **3.11** z wydajnością 79% (9.37 g, 40.7 mmol), jako bezbarwny olej.

^1H NMR (400 MHz) δ : 9.74 (d, $J_{1,2} = 1$ Hz, H-1), 4.39 (dd, $J_{2,3} = 6.2$ Hz, H-2), 4.17 (m, 2H, H-4, H-5), 4.06 (dd, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, H-3), 3.96 (dd, $J_{4,5} = 4.1$ Hz, $J_{5,5'} = 8.4$ Hz, H-5'), 1.46, 1.41, 1.36, 1.34 (4xs, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 199.8 (C-1), 111.8, 110 (2x CMe_2), 83.2 (C-2), 77.7, 76.4 (C-3, C-4), 66.4 (C-5), 26.9, 26.7, 26.2, 25 (4x CMe_2).

1,2,3,4,9,10,11,12-tetra-*O*-izopropylideno-7,8-dideoksy-7,8-didehydro-*D*-arabino- α -*D*-galakto-dodeka-7(*E*)-eno-1,5-piranozo-6-uloza (3.12)

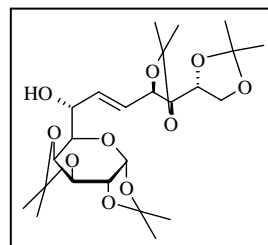


Do roztworu aldehydu **3.11** (0.58 g, 2 mmol) i fosforanu **3.8** (0.8 g, 2.1 mmol) w suchym toluenie (60 mL) dodałem węglan potasu (0.59 g) i katalityczną ilość eteru koronowego 18-c-6 (ok. 10 mg). Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszałem w temperaturze pokojowej, aż do pełnego zaniku aldehydu (48 h). Przebieg reakcji kontrolowałem przy pomocy chromatografii TLC. Następnie dodałem wodę (100 mL) i octan etylu (100 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem dwukrotnie eterem dietylowym (2x50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem dwukrotnie wodą (2x50 mL), solanką (50 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt **3.12** wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako bezbarwny olej z wydajnością 98% (980 mg, 2 mmol)

$[\alpha]_{\text{D}} - 90.1$; ^1H NMR (500 MHz) δ : 7.02 (dd, $J_{7,8} = 15.8$ Hz, $J_{8,9} = 4.4$ Hz, H-8), 6.90 (dd, $J_{7,9} = 1.6$ Hz, H-7), 5.67 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, H-1), 4.65 (dd, $J_{3,4} = 7.8$ Hz, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, H-3), 4.62 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, H-4), 4.58 (ddd, $J_{9,10} = 7.6$ Hz, H-9), 4.37 (dd, H-2), 4.33 (d, H-5), 4.15-4.05 (m, 1H, H-11), 3.97-3.91 (m, 2H, H-12', 12), 3.72 (dd, $J_{9,10} = J_{10,11} = 7.6$ Hz, H-10), 1.57-1.30 (8xs, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 196.4 (C-6), 144.0 (C-8), 124.8 (C-7), 110.3, 109.8, 109.7, 108.9 (4x CMe_2), 96.5 (C-1), 81.1, (C-10), 79.3 (C-9), 73.3 (C-5), 72.4 (C-4), 70.7 (C-3), 70.4 (C-2), 67.4 (C-11+12), 27.0, 26.7, 26.3, 26.0, 25.9, 25.2, 24.8, 24.3 (8x CMe_2).

Anal. obl. dla: $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_{10} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 58.41; H, 7.56. ozn.: C, 58.51; H, 7.62%.

1,2,3,4,9,10,11,12-tetra-*O*-isopropylideno-7,8-dideoksy-7,8-didehydro-*D*-gluko- α -*D*-galakto-dodeka-7(*E*)-eno-1,5-piranoza (3.13)



Enon **3.12** (11.68 g, 24 mmol) został zredukowany borowodorkiem cynku zgodnie z przepisem *D*. W wyniku reakcji otrzymałem produkt **3.13** jako bezbarwny olej z wydajnością 97% (11.35 g, 23 mmol)

$[\alpha]_{\text{D}} - 29.4$; ^1H NMR (500 MHz) δ : 6.01 (ddd, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, $J_{7,8} = 15.6$ Hz, $J_{7,9} = 0.9$ Hz, H-7), 6.93 (ddd, $J_{6,8} = 1.4$ Hz, $J_{8,9} = 6.0$ Hz, H-8), 5.56 (d, $J_{1,2} = 5.0$ Hz, H-1), 4.61 (dd, $J_{2,3} = 2.4$ Hz, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, H-3), 4.47 (dd, $J_{4,5} = 2.0$ Hz, H-4), 4.42 (m, 1H, H-9), 4.38

(m, 1H, H-6), 4.31 (dd, 1H, H-2), 4.16-4.05 (m, 2H, H-11,12'), 3.93 (dd, $J_{11,12} = 5.4$ Hz, $J_{12,12'} = 8.5$ Hz, H-12), 3.76 (dd, $J_{10,11} = 7.7$ Hz, H-10), 3.7 (dd, $J_{5,6} = 6.7$ Hz, H-5), 1.74 (1H, OH) 1.50-1.32 (8xs, CMe₂); ¹³C NMR δ: 132.6 (C-7), 129.6 (C-8), 109.6, 109.5, 109.4, 108.6 (4xCMe₂), 96.5 (C-1), 81.1 (C-10), 79.5 (C-9), 76.5 (C-11), 71.4 (C-6), 71.3 (C-4), 70.8 (C-3), 70.5 (C-2), 69.2 (C-5), 66.82 (C-12), 26.98, 26.94, 26.6, 26.0, 25.9, 25.3, 24.9, 24.3 (8xCMe₂).

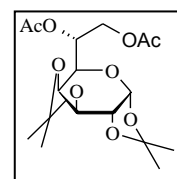
Anal. obl. dla: C₂₄H₃₈O₁₀: C, 59.49; H, 7.87. ozn.: C, 59.32; H, 8.15%.

Oznaczenie konfiguracji nowo utworzonego centrum stereogenicznego (w pozycji C-6) w alkoholu allilowym **3.13**

Alkohol allilowy **3.13** (101 mg, 0.2 mmol) rozpuściłem w chlorku metylenu (20 mL) z niewielkim dodatkiem metanolu (1 mL). Przez schłodzoną do -78 °C mieszaninę reakcyjną przepuszczałem ozon (5% mieszaninę z tlenem) aż do osiągnięcia intensywnej szafirowo-niebieskiej barwy (ok. 5 min.). Nadmiar ozonu rozłożyłem poprzez dodatek siarczku dimetylu (4 eq.). Po upływie 24 h otrzymaną mieszaninę poddałem redukcji borowodorkiem sodu zgodnie z przepisem C. Po rozdeleniu otrzymanej mieszaniny produktów uzyskałem pożądaną heptozę **3.14** z wydajnością 59% (36 mg, 0.12 mmol).

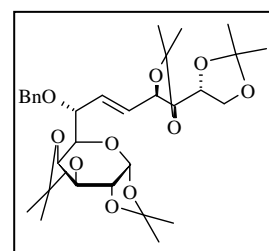
Związek ten zgodnie z przepisem A przekształciłem w jego dioctan **3.15**

¹H NMR (200MHz) δ: 5.51 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, H-1), 5.18-5.11 (m, 1H, H-6), 4.63 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.6$ Hz, $J_{3,4} = 9.6$ Hz, H-3), 4.57 (dd, 1H, $J_{6,7} = 2.2$ Hz, H-7), 4.33 (dd, 1H, H-2), 4.27 (dd, 1H, $J_{4,5} = 2$ Hz, H-4), 4.21 (dd, 1H, $J_{7,7'} = 10.6$ Hz, H-7'), 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6} = 9$ Hz, H-5), 2.05, 2.06 (2s, OAc), 1.56-1.32(4s,CMe₂).



1,2,3,4,9,10,11,12-tetra-O-izopropylideno-6-O-benzylo-7,8-dideoksy-7,8-didehydro-D-gluko-α-D-galakto-dodeka-7(E)-eno-1,5-piranoza (**3.18**)

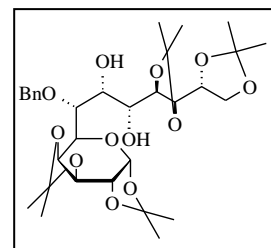
Do roztworu alkoholu allilowego **3.13** (11.35g, 23 mmol) w DMF (500 mL) dodałem imidazol (100 mg) oraz ostrożnie (porcjami) nadmiar wodoru sodu (2 g, 60% zawiesiny w oleju mineralnym). Całość mieszałem w temperaturze pokojowej przez 30 min., a następnie schłodziłem do 0 °C. Ostrożnie wkropliłem bromek benzylu (5 mL, 42 mmol) i kontynuowałem mieszanie w temperaturze pokojowej przez dwa dni. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem eterem dietylowym (500 mL). Nadmiar wodoru sodu rozłożyłem metanolem (100 mL), a następnie wodą (250 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x100 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (100 mL), solanką (100 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt **3.18** wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako żółto-brązowy olej z wydajnością 63.5% (8.56 g, 15 mmol)



$[\alpha]_D = -23.8$; $^1\text{H NMR } \delta$: 5.9-5.81 (m, 2H, H-7,8), 5.46 (d, $J_{1,2} = 4.9$ Hz, H-1), 4.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.57 (dd, $J_{2,3} = 2.2$ Hz, $J_{3,4} = 8$ Hz, H-3), 4.51 (dd, $J_{4,5} = 1.7$ Hz, H-4), 4.45 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.41 (dd, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{6,7} = 5.0$ Hz, H-6), 4.25 (dd, H-2), 4.18 (dd, $J_{11,12} = 6.1$ Hz, H-11), 4.05 (m, 2H, H-9, 12'), 3.93 (dd, $J_{12,12'} = 8.5$ Hz, H-12), 3.77 (dd, H-5), 3.69 (dd, $J_{10,11} = 9.2$ Hz, H-10), 1.47-1.29 (8s, CMe_2); $^{13}\text{C NMR } \delta$: 131.9, 131.4 (C-8 + C-7), 109.5, 108.8, 108.4 ($4 \times \text{CMe}_2$), 96.3 (C-1), 81.3 (C-5), 79.1 (C-6), 77.2 (C-9), 76.0 (C-11), 71.3, 70.9 (C-2), 70.7 (C-3), 70.4 (C-4), 69.52 (C-5), 68.1, 66.3 (C-12), 38.7, 30.6, 30.4, 28.9, and 26.99, 26.95, 26.5, 26.1, 26.0, 25.2, 25, 24.3 ($8 \times \text{CMe}_2$),

Anal. obl. dla: $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$: C, 64.57; H, 7.69. ozn.: C, 64.47; H, 7.72%.

1,2,3,4,9,10,11,12-tetra-*O*-izopropylideno-6-*O*-benzylo-7,8-dihydroksy-D-manno-D-erythro- α -D-galakto-dodeka-1,5-piranoza (3.19)

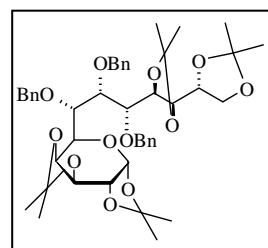


Do roztworu zabezpieczonego alkoholu allilowego **3.18** (152 mg, 0.26 mmol) w mieszaninie THF (5 mL), wody (0.5 mL) i *tert*-butanolu (0.5 mL) dodałem namiar N-tlenku 4-*N*-morfoliny (100 mg) oraz katalityczną ilość czterotlenku osmu (ok. 5 mL 2%-ego roztworu w *tert*-butanolu). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 10 dni. Po upływie tego czasu dodałem roztwór nasycony NaHSO_3 (1 mL), aby zredukować czterotlenek osmu, wciąż obecny w środowisku reakcji. Po upływie 30 min. Mieszaninę rozcieńczyłem toluenem (15 mL), odsączyłem czarny osad i zatężyłem przesącz do objętości ok. 1/5. Uzyskaną pozostałość rozpuściłem w octanie etylu (25 mL) i przemyłem wodą (10 mL), solanką (10 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako żółto-brązowy olej (70 mg). Nieprzereagowany substrat poddałem ponownie utlenieniu. Produkt **3.19** uzyskałem z sumaryczną wydajnością 78% (125 mg, 0.22 mmol).

Anal. obl. dla: $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$: C, 60.97; H, 7.59. ozn.: C, 60.91; H, 7.71%.

Konfiguracja nowoutworzonych centrów stereogenicznych została wyznaczona przy pomocy spektroskopii dichroizmu kołowego. Wykonane zostało widmo CD wytworzonego *in situ* kompleksu diolu **3.19** z tetraoctanem dimolibdenu (Rysunek 3.2; str. 61). Pozytywny znak efektu Cottona przy długości fali 320 nm (Tabela 3.1; str. 61) świadczy o tym, że diol ten posiada konfigurację 7*R*, 8*R*.

1,2,3,4,9,10,11,12-tetra-*O*-izopropylideno-6,7,8-tri-*O*-benzylo-D-manno-D-erythro- α -D-galakto-dodeka-1,5-piranoza (3.1)



Do roztworu diolu **3.19** (2.6 g, 4.5 mmol) w toluenie (180 mL) dodałem 50% roztwór wodny wodorotlenku sodu (140 mL), bromek benzyłu (4.8 mL, 42 mmol) i katalityczną ilość Bu_4NCl (ok. 20 mg). Mieszanina reakcyjna była bardzo intensywnie mieszana w

temperaturze pokojowej przez dwa dni. Po upływie tego czasu rozcieńczyłem ja toluenem (500 mL) i wodą (250 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x50 mL), solanką (50 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem produkt jako żółto-brązowy olej (8.5 g) Surowy produkt **3.1**, zanieczyszczony chlorkiem benzylu stosowałem do dalszych reakcji bez oczyszczania.

W celu wykonania analiz oczyściłem niewielką ilość produktu przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 5:1) jako żółty olej.

$[\alpha]_D = -26.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ : 5.49 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, H-1), 4.95 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.82-4.66 (m, 4H, PhCH_2O), 4.62-4.58 (2H, H-3 + PhCH_2O), 4.51 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 8.14$ Hz, H-4), 4.35-4.23 (m, 3H, H-2, 5, 8), 4.18 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 13.0$ Hz, H-9), 4.14-3.93 (m, 6H, H-6, 7, 9, 10, 12, 12'), 1.46-1.26 (8s, CMe_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 109.5, 109.2, 108.8, 108.7 (4x CMe_2), 96.2 (C-1), 81.4 (C-7), 80.1 (C-9), 79.4 (C-10), 78.2, 77.7, 77.2 (C-6,8,11), 75.5, 74.9, 72.8 (3x PhCH_2O), 71.1 (C-4), 70.9 (C-2), 70.7 (C-3), 66.5 (C-5), 66.3 (C-12), 27.3, 27.2, 26.6, 26.1, 25.8, 25.5, 25.2, 24.4 (8x CMe_2).

Anal. obl. dla: $\text{C}_{45}\text{H}_{58}\text{O}_{12}$: C, 68.34; H, 7.39. ozn.: C, 68.45%; H, 7.49%.

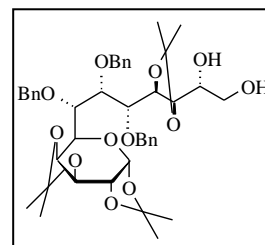
Cis-dihydroksylacja niezabezpieczonego alkoholu allilowego 3.13

Alkohol allilowy **3.13** (150 mg, 0.31 mmol) poddałem *cis*-dihydroksylacji w identyczny sposób jak związek **3.18**. Produkty wydzieliłem jako mieszaninę przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako żółty olej z wydajnością 79% (127 mg, 0.245 mmol).

Otrzymałą mieszaninę produktów poddałem benzylowaniu. W wyniku tej reakcji otrzymałem mieszaninę dwóch izomerycznych związków w stosunku 2:1 (proporcje tę wyznaczyłem na podstawie integracji sygnałów protonów znajdujących się w pozycji H-1 o przesunięciach chemicznych $\delta = 5.30$ ppm i 5.14 ppm w widmie $^1\text{H NMR}$). Główny otrzymany izomer **3.16** był tożsamy ze związkiem **3.1**.

1,2,3,4,9,10-tri-O-izopropylideno-6,7,8-tri-O-benzyl-11,12-dihydroksy-D-manno-D-ertro- α -D-galakto-dodeka-1,5-piranoza (3.20)

Nieoczyszczony związek **3.1** (8.5 g) rozpuściłem w mieszaninie THF (600 mL) i wody (200 mL). Dodałem kwas siarkowy (1.9 mL). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 10 dni. Następnie dodałem toluen (400 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem nasyconym roztworem NaHCO_3 (3x50 mL), wodą (2x50 mL), solanką (50 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzieliłem przy pomocy



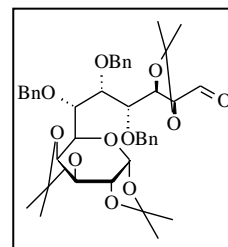
chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako bezbarwny olej z wydajnością 49% (1.61 g). Nieprzereagowany substrat poddałem ponownie hydrolizie w tych samych warunkach. Dzięki temu otrzymałem produkt **3.20** z sumaryczną wydajnością 70% (2.31g, 3.08 mmol) względem diolu **3.19**.

$[\alpha]_D = -55.9$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ : 5.53 (d, $J_{1,2} = 4.8$, H-1), 5.12 (d, $J = 11.1$, 1H, PhCH_2O), 4.86 (d, $J = 11.3$, 1H, PhCH_2O), 4.78 (d, $J = 11.3$, 1H, PhCH_2O), 4.71 - 4.52 (m, 5H, H-3, H-4, $3\times\text{PhCH}_2\text{O}$), 4.35 (dd, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, $J_{5,6} = 9.4$ Hz, H-5), 4.29 (dd, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, H-2), 4.23 - 4.18 (m, 2H, H-6, H-8), 4.04 (d, $J_{6,7} = J_{7,8} = 7.8$ Hz, H-7), 3.96 - 3.86 (m, 2H, H-9, H-10), 3.71 (dd, $J_{12,12'} = 3.6$ Hz, $J_{12,12''} = 11.4$ Hz, H-12), 3.65-3.55 (m, 3H, H-11,12'), 2.38-2.23 (m), 1.7 (-OH) 1.47-1.27 (6s, CMe_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 109.8, 108.8, 108.6 ($3\times\text{CMe}_2$), 96.1 (C-1), 82.6 (C-7), 81.4 (C-9), 80.2 (C-10), 77.8 and 76.0 (C-6,8), 75.5, 75.2, 72.8 ($3\times\text{PhCH}_2\text{O}$), 73.0 (C-11), 71.0 (C-4), 70.8 (C-2), 70.6 (C-3), 66.8 (C-5), 63.2 (C-12), 27.1, 26.5, 26.1, 25.8, 25.1, 24.3 ($6\times\text{CMe}_2$).

Anal. obl. dla: $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_{12}$: C, 67.18; H, 7.25. ozn.: C, 67.33%; H, 7.57%.

Synteza aldehydu **3.21**

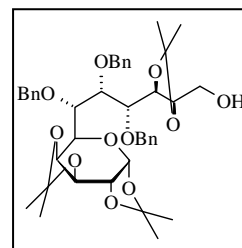
Do zawieszonego w chlorku metylenu (3.2 mL) silika-żelu (400 mg, 70-230 mesh) dodałem roztwór wodny nadjodanu sodu (55.6 mg w 0.4 mL). Uzyskaną zawiesinę intensywnie mieszałem przez 15 min. Następnie dodałem roztwór diolu **4.13** (157 mg, 0.21 mmol) w chlorku metylenu (0.4 mL). Reakcję prowadziłem przez 4 dni w temperaturze 30 °C a następnie odsączyłem nadjodan immobilizowany na żelu. Osad przemyłem octanem etylu (5 mL). Po zateżeniu przesączy uzyskałem aldehyd **3.21** z wydajnością 45% (68.5 mg, 0.09 mmol). Uzyskany aldehyd stosowałem w dalszych reakcjach bez dodatkowego oczyszczania.



Aldehyd **3.21** scharakteryzowałem w postaci alkoholu **3.22**.

1,2,3,4,9,10-tri-*O*-izopropylideno-6,7,8-tri-*O*-benzylo-11-hydroksy-D-xylo-D-erythro- α -D-galakto-undeko-1,5-piranoza (**3.22**)

Aldehyd **3.21** (65 mg, 0.09 mmol) poddałem redukcji borowodorkiem sodu zgodnie z procedurą C. W jej wyniku otrzymałem alkohol **3.22** z wydajnością 89% (57.9 mg, 0.08 mmol) jako bezbarwny olej.

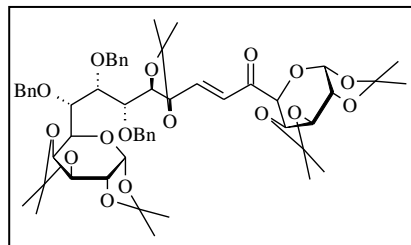


$[\alpha]_D = -35$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz) δ : 5.5 (d, $J_{1,2} = 4.8$ Hz, H-1), 4.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.7 - 4.57 (m, 4H, H-3, $3\times\text{PhCH}_2\text{O}$), 4.5 (dd, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{4,5} = 1.5$ Hz, H-4), 4.28 (dd, $J_{5,6} = 9.8$ Hz, H-5), 4.26 (dd, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, H-2), 4.18 (dd, $J_{6,7} = J_{7,8} = 7.1$ Hz, H-7), 4.12 (dd, H-6), 4.04 (m, 1H, H-10), 3.97 (dd, $J_{8,9} = 7.2$ Hz, H-8), 3.92 (dd, $J_{9,10} = 7.2$ Hz, H-9), 3.72 (dd, $J_{10,11} = 1.8$ Hz, $J_{11,11'} = 11.7$ Hz, H-11), 3.61 (dd, $J_{10,11''} = 4.8$ Hz, H-11'), 1.44-1.27 (6s, CMe_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 109.1, 108.8, 108.7 ($3\times\text{CMe}_2$), 96.1 (C-1), 82.0 (C-8), 79.9

(C-10), 78.8 (C-7 + C-9), 77.7 (C-6), 75.3, 74.7, 72.9 (3xPhCH₂O), 71.0 (C-4), 70.8 (C-7), 70.7 (C-3), 66.6 (C-2), 63.4 (C-11), 27.2, 26.8, 26.1, 25.8, 25.1, 24.4 (6xCMe₂).

ESI-MS: *m/z* obl. dla: C₄₁H₅₂O₁₁Na: 743.34018. ozn.: 743.33829.

Reakcja aldehydu 3.21 z fosfonianem 3.8 - 1,2,3,4,9,10,15,16,17,18-penta-*O*-izopropylideno-6,7,8-tri-*O*-benzylo-11,12-dideoksy-11,12-didehydro- α -D-galakto-D-ksylo-D-erytro- α -D-galakto-oktadeka-1,5;14,18-dipirano-13-uloza (3.25)



Do roztworu aldehydu **3.21** (50 mg, 0.07 mmol) i fosfonianu **3.8** (30.7 mg, 0.08 mmol) w suchym toluenie (2 mL) dodałem bezwodny węglan potasu (20 mg) oraz katalityczną ilość eteru koronowego 18-c-6 (ok. 0.5 mg). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 2 dni. Po upływie tego czasu mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem octanem etylu (5 mL) i wodą (5 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem octanem etylu (2x5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x5 mL), solanką (5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem.

Aby usunąć nieprzereagowany aldehyd, otrzymaną mieszaninę poddałem utlenianiu wobec odczynnika Jonesa (przepis **B**). Produkt **3.25** wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako bezbarwny olej z wydajnością 21 % (14.2 mg, 0.015 mmol).

$[\alpha]_D = -47.2$; ¹H NMR (500 MHz) δ : 6.94 (dd, $J_{10,11} = 5.5$ Hz, $J_{11,12} = 15.7$ Hz, H-11), 6.9 (d, H-12), 5.65 (d, $J_{1,2} = 4.95$ Hz, H-1), 5.10 (d, $J_{1,2} = 4.95$, H-18), 4.87 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.76 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.72 - 4.65 (m, 2H, H-10, PhCH₂O), 4.64 - 4.55 (m, 4H, H-3, H-16, H-15, PhCH₂O) 4.52 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.48 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8$ Hz, $J_{4,5} = 1.6$ Hz, H-4), 4.35 (dd, $J_{2,3} = 2.6$ Hz, H-2), 4.31 - 4.28 (m, 3H, H-5, H-8, H-14), 4.26 (dd, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, H-2'), 4.0 (dd, 1H, $J_{9,10} = 4.5$ Hz, $J_{8,9} = 8$ Hz, H-9), 3.96 (dd, 1H, $J_{5,6} = J_{6,7} = 9.3$ Hz, H-6), 3.93 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8.4$ Hz, H-7), 1.48-1.28 (10s, CMe₂); ¹³C NMR δ : 196.0 (C-13), 144.1 (C-11), 139.1 (PhCH₂ quat. C-atom), 139 (2xPhCH₂ quat. C-atom), 126.0 (C-12), 109.7, 109.5, 108.9, 108.8, 108.7 (5x CMe₂), 96.4 (C1), 96.2 (C-18), 81.9 (C-9), 81.5 (C-7), 78.6 (C-8), 77.6 (C-6), 77 (C-10), 75.6, 74.9 (2xPhCH₂O), 73.3 (C-14), 72.8 (PhCH₂O), 72.2 (C-15), 71.1 (C-4), 70.8 (C-17), 70.68, 70.65 (C-3, C-16), 70.4 (C-2), 66.3 (C-5), 26.95, 26.78, 26.07, 25.98, 25.79, 25.7, 25.1, 24.8, 24.4, 24.1 (10x CMe₂).

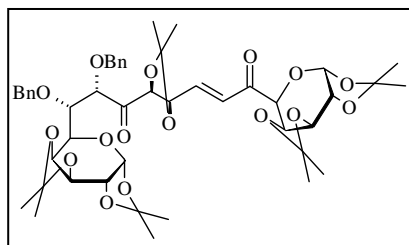
ESI-MS; *m/z* obl. dla: C₅₄H₆₈O₁₆Na: 995.43996. ozn.: 995.44143.

Gdy reakcję aldehydu **3.21** (100 mg, 0.14 mmol) z fosfonianem **3.8** (61 mg, 0.16 mmol) prowadziłem dłużej (4 dni) otrzymałem trzy produkty: oczekiwany enon **3.25** z wydajnością 14% (18.9 mg, 0.019 mmol) oraz mieszaninę dwóch izomerycznych związków **3.26** i **3.27** w stosunku 1:1, z wydajnością 37% (45.3 mg, 0.051 mmol).

Proporcje izomerów wyznaczyłem na podstawie integracji sygnałów protonów anomerycznych (H-1) o przesunięciach chemicznych $\delta = 5.63$ ppm i 5.67 ppm.

Produkty te rozdzieliłem chromatograficznie stosując płytę preparatywną TLC (PLC Silica gel 60 F₂₅₄, 0.5 mm, eluent: heksan – octan etylu 9:1).

1,2,3,4,9,10,15,16,17,18-penta-*O*-izopropylideno-6,7-di-*O*-benzylo-11,12-dideoksy-11,12-didehydro- α -D-galakto-D-*treo*-L-*treo*- α -D-galakto-oktadeka-1,5;14,18-dipirano-8,13-diuloza (3.26)

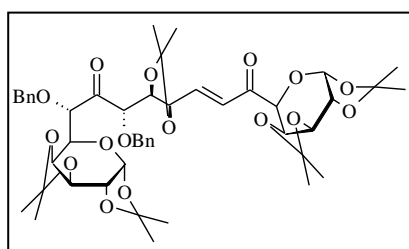


$[\alpha]_D = -17.8$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ : 7.1 (dd, $J_{10,11} = 4.3$ Hz, $J_{11,12} = 15.8$, H-11), 6.84 (dd, $J_{10,12} = 1.6$ Hz, H-12), 5.67 (d, $J_{1,2} = 5.1$ Hz, H-1), 5.48 (d, $J_{17,18} = 5.1$ Hz, H-18), 4.88 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.75 (m, $J_{9,10} = 9.5$ Hz, H-10), 4.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.68 – 4.56 (m, 5H, H-3, H-16, H-7, 2xPhCH₂O), 4.43 (dd, 1H, $J_{15,16} = 1.7$ Hz, $J_{14,15} = 8.2$ Hz, H-15), 4.38 – 4.35 (m, 2H, $J_{2,3} = 2.2$ Hz, H-14, H-2), 4.33 – 4.28 (m, $J_{16,17} = 2.4$ Hz, H-17), 4.14 (dd, 1H, $J_{4,5} = 2$ Hz, $J_{5,6} = 9.7$ Hz, H-5), 4.03 – 3.97 (m, 2H, $J_{6,7} = 7.1$ Hz, H-9, H-6) 3.89 (dd, 1H, $J_{3,4} = 10.2$ Hz, H-4), 1.49-1.26 (10s, CMe₂); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 212.2 (C-8), 196.1 (C-13), 145.8 (C-11), 138.5 (IV rząd. PhCH₂O), 138.0 (IV rząd. PhCH₂O), 123.2 (C-12), 110.0, 109.8, 109.1, 108.8, 108.7 (5x CMe₂), 96.5 (C-1), 96.3 (C-18), 80.2, 80.0, 79.5, 79.0, 75.5, 73.7, 73.2, 72.3, 70.7, 70.6, 70.5, 70.4, 70.3, 66.7, 27.1, 27.0, 26.05, 25.97, 25.89, 25.85, 24.9, 24.8, 24.5, 24.3 (10xCMe₂).

m/z została zmierzona dla mieszaniny związków **3.26** i **3.27**. W widmie widoczny był tylko jeden sygnał.

ESI-MS: obl. dla: C₄₇H₆₀O₁₆Na: 903.37736. ozn.: 903.38171.

1,2,3,4,9,10,15,16,17,18-penta-*O*-izopropylideno-6,8-di-*O*-benzylo-11,12-dideoksy-11,12-didehydro- α -D-galakto-D-*ksylo*-D-*glicero*- α -D-galakto-oktadeka-1,5;14,18-dipirano-7,13-diuloza (3.27)

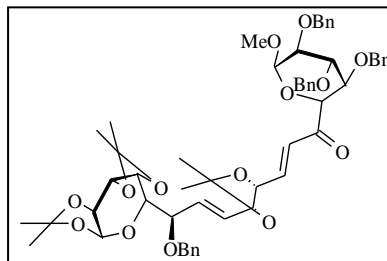


$[\alpha]_D = -13.6$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ : 7.0 (dd, $J_{10,11} = 4.3$ Hz, $J_{11,12} = 15.8$ Hz, H-11), 6.82 (dd, $J_{10,12} = 1.6$ Hz, H-12), 5.63 (d, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, H-1), 5.49 (d, $J_{17,18} = 5$ Hz, H-18), 4.75 (d, $J_{5,6} = 9.4$ Hz, H-6), 4.72 – 4.68 (m, 1H, H-10), 4.65 – 4.6 (m, 3H, H-3, H-16, 1xPhCH₂O), 4.59 (d, 1H, H-8), 4.58-4.55 (m, 2H, H-15, 1xPhCH₂O), 4.47 (dd, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{4,5} = 1.3$ Hz, H-4), 4.42-4.39 (m, 2H, 2xPhCH₂O) 4.36 (dd, $J_{2,3} = 2.3$ Hz, H-2), 4.33 (d, $J_{14,15} = 2.2$ Hz, H-14), 4.3 (dd, $J_{16,17} = 2.4$ Hz, H-17), 4.09 (dd, H-5), 3.87 (dd, $J_{8,9} = 8$ Hz, $J_{9,10} = 6.6$ Hz, H-9), 1.49-1.28 (10s, CMe₂); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 210.4 (C-7), 195.9 (C-13), 144.3 (C-11), 138.06 (IV rząd. PhCH₂O), 138.01 (IV rząd. PhCH₂O), 124.8 (C-12), 111.1, 109.8, 109.2, 109.1, 108.9 (5xCMe₂), 96.4 (C-1), 96.0 (C-18), 84.2, 80.2, 80.0, 79.2, 73.4 (PhCH₂O),

72.4 (PhCH₂O), 72.2, 72.0, 70.7, 70.7,70.41, 70.38, 70.32, 69.8, 26.90, 26.88, 26.03, 26.02, 25.98, 25.8, 25.0, 24.8, 24.4, 24.3 (10xCM₂).

Wartość *m/z* została zmierzona dla mieszaniny związków **3.26** i **3.27** (patrz charakterystyka związku **3.26**)

Reakcja aldehydu 3.21 z fosfonianem 3.31 - 1,2,3,4,9,10-tri-*O*-izopropylideno-6,15,16,17-tetra-*O*-benzylo-18-*O*-metylo-7,8,11,12-tetradeksy-7,8,11,12-tetradehydro- α -D-gluko-D-*treo*-D-glicero- α -D-galakto-oktadeka-7(*Z*),11(*E*)-1,5;14,18-dipirano-13-uloza (3.32)



Do roztworu aldehydu **3.21** (105 mg, 0.15 mmol) i fosfonianu **3.31** (100 mg, 0.17 mmol) w suchym toluenie (5,5 mL) dodałem bezwodny węglan potasu (55 mg) oraz katalityczną ilość eteru koronowego 18-c-6 (ok. 1 mg). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 4 dni. Następnie do mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłem octanem etylu (10 mL) i wodą (10 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem octanem etylu (2x10 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x10 mL), solanką (10 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem.

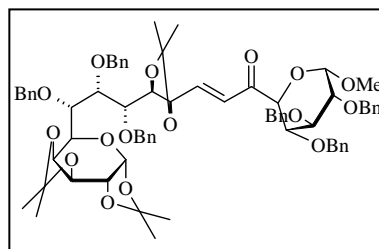
Aby usunąć nieprzereagowany aldehyd, otrzymaną mieszaninę poddałem utlenianiu wobec odczynnika Jonesa (przepis **B**). Produkt **3.32** wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako bezbarwny olej z wydajnością 19.7 % (28.5 mg, 0.03 mmol).

¹H NMR (500 MHz) δ : 6.91 (dd, 1H, $J_{10,11} = 4.5$, $J_{11,12} = 15.7$ Hz, H-11), 6.65 (dd, 1H, $J_{10,12} = 1.5$ Hz, H-12), 5.77 (2xddd, 2H, $J_{7,8} = 15.7$ Hz, H-7, H-8), 5.45 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.9$ Hz, H-1), 4.97 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4.84-4.76 (m, 3H, 3xPhCH₂O), 4.66 – 4.53 (m, 5H, H-3, H-18, 3xPhCH₂O), 4.51-4.46 (m, 2H, H-4, PhCH₂O), 4.37 (d, 1H, $J_{13,14} = 9.8$ Hz, H-14), 4.25 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2.2$ Hz, H-2), 4.21-4.17 (m, 1H, H-10), 4.10 - 4.02 (m, 3H, H-6, H-9, H-16), 3.68-3.63 (m, 2H, H-5, H-15), 3.56 (dd, 1H, $J_{16,17} = 9.7$ Hz, $J_{17,18} = 3.5$ Hz, H-17), 3.4 (s, 3H, -OMe), 1.48-1.28 (10s, CM₂); ¹³C NMR δ : 195.0 (C-13), 142.6 (C-11), 138.6, 138.3, 138.0, 137.9 (4x IV rząd. PhCH₂O), 133.6, 129.3 (C-7, C-8), 127.1 (C-12), 109.9, 108.9, 108.7 (3x CM₂), 98.8 (C-18), 96.3 (C-1), 81.8 (C-16), 81.1 (C-9), 80.2 (C-10), 79.5 (C-15), 79.4 (C-17), 76.8 (C-6), 75.9, 74.9, 73.6 (3xPhCH₂O), 73.1 (C-14), 71.7 (PhCH₂O), 70.9 (C-2), 70.7 (C-3), 70.3 (C-4), 69.3 (C-5), 55.8 (MeO), 27.0, 26.7, 2x26.0, 25.0, 24.4 (6x CM₂).

ESI-MS: *m/z* obl. dla: C₅₆H₆₆O₄₆Na: 985.4350. ozn.: 985.4344

Gdy reakcję aldehydu **3.21** (45 mg, 0.07 mmol) z fosfonianem **3.31** (40 mg, 0.1 mmol) prowadziłem krócej (2 dni), otrzymałem skomplikowaną mieszaninę produktów. Produkty te rozdzieliłem chromatograficznie stosując płytę preparatywną TLC (PLC Silica gel 60 F₂₅₄, 0.5 mm, eluent: heksan – octan etylu 6:1). Oczekiwany enon **3.33** wyodrębniłem z wydajnością 11% (9.5 mg, 0.008 mmol).

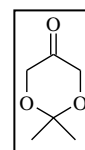
1,2,3,4,9,10-tri-*O*-izopropylideno-6,7,8,15,16,17-heksa-*O*-benzylo-11,12-dideoksy-11,12-didehydro- α -D-gluko-D-ksylo-D-erytro- α -D-galacto-oktadeka-7(*E*)-1,5;14,18-dipirano-13-uloza (3.33)



^1H NMR (500 MHz) δ : 6.97 (dd, 1H, $J_{10,11} = 4.2$ Hz, $J_{11,12} = 15.6$ Hz, H-11), 6.62 (dd, 1H, $J_{10,12} = 1.4$ Hz, H-12), 5.49 (d, 1H, $J_{1,2} = 4.9$ Hz, H-1), 4.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.89 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.84-4.71 (m, 4H, $4 \times \text{PhCH}_2\text{O}$), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, PhCH_2O), 4.64 – 4.57 (m, 3H, H-3, H-18, PhCH_2O), 4.57-4.53 (m, 2H, H-10, PhCH_2O), 4.53-4.47 (m, 2H, H-4, PhCH_2O), 4.30-4.26 (m, 2H, H-5, H-14), 4.26-4.22 (m, 1H, H-2), 4.02 (dd, 1H, $J_{15,16} = J_{16,17} = 9.3$ Hz, H-16), 3.98 (m, 1H, H-6), 3.93-3.88 (m, 2H, H-7, H-9), 3.67 - 3.61 (m, 2H, H-8, H-15), 3.49 (dd, 1H, $J_{17,18} = 3.6$ Hz, $J_{16,17} = 9.6$ Hz, H-17), 3.31 (s, 3H, -OMe), 1.41-1.25 (10s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 194.8 (C-13), 145.1 (C-11), 138.9, 138.8, 138.8, 138.6, 138.0, 137.9 (6x IV rzęd. PhCH_2O), 127.2 (C-12), 109.7, 108.9, 108.7 (3x CMe_2), 98.7 (C-18), 96.2 (C-1), 81.8 (C-16), 81.7, 81.5 (C-7, C-9), 79.3 (C-17), 79.2 (C-8), 78.8 (C-15), 77.6, 77.5 (C-6, C-10), 75.8, 75.4, 75.0, 74.9, 73.5 (5x PhCH_2O), 73.0, 73.0 (C-14, PhCH_2O), 71.0 (C-4), 70.8 (C-2), 70.7 (C-3), 66.4 (C-5), 55.7 (MeO), 26.8, 26.8, 26.1, 25.7, 25.1, 24.3 (6x CMe_2).

ESI-MS: $m/z = 1199.7$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$

2,2-dimetylo-dioksan-5-on (3.46)¹⁵⁸



Rozpuściłem chlorowodorek tri(hydroksymetyleno)metyloaminy (20.18 g, 107.3 mmol) w DMF (600 mL). Dodałem kwas *para*-toluenosulfonowy (14 g, 81.4 mmol) i dimetoksypropan (246 mL, 889 g, 8.54 mol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 18 h. Następnie dodałem trietyloaminę (14 mL) i po 10 min odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuściłem w mieszaninie octanu etylu (800 mL) i trietyloaminy (50 mL). Nierozpuszczony osad odsączyłem. Przesącz odparowałem uzyskując 44g białego osadu, który poddałem dalszym przemianom bez oczyszczania.

Osad ten rozpuściłem w wodzie (120 mL). Schłodziłem kolbę do 0°C. Dodałem kwaśny fosforan potasu (16.1 g) i powoli (30 min.) 0.5 M roztwór nadjodanu sodu (25.7 g w 240 mL wody). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 5 h. Następnie mieszaninę poreakcyjną ekstrahowałem trzykrotnie chlorkiem metylenu (3x25 mL). Fazę organiczną przemyłem solanką (25 mL), wysuszyłem i odparowałem. Uzyskałem żółtą ciecz, którą oczyściłem przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (zebrałem frakcję wrzącą w temperaturze 60-61°C przy ciśnieniu 28 mbar). Uzyskałem 2,2-dimetylo-dioksan-5-on (3.46) jako bezbarwną ciecz z wydajnością 96% (13.44 g, 103.4 mmol).

Reakcja 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-D-arabinozy (3.11) z 2,2-dimetylodioksan-5-onem (3.46)

Reakcja z (*S*)-proliną.

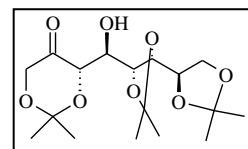
Do kolby zawierającej (*S*)-prolinę (1.7 g, 14 mmol) i bromek litu (4.3 g, 49 mmol) dodałem 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-D-arabinozę (3.11; 6.68 g, 29 mmol) i 2,2-dimetylodioksan-5-on (3.46; 13.4 g, 100 mmol) rozpuszczone w suchym DMSO (30 mL). Kolbę przedmuchałem argonem, szczelnie zamknąłem i przechowywałem w lodówce (4°C) przez 4 dni. Następnie do zawiesiny reakcyjnej dodałem roztwór nasycony chlorku amonu (5 mL). Po 15 min. dodałem octan etylu (30 mL) i wodę (10 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x10 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x10 mL), solanką (10 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkty wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) w tym przypadku niezbędne było zastosowanie żelu 400-600 mesh. Otrzymałem dwa produkty z wydajnościami odpowiednio 66% (6.9 g, 19.2 mmol) – 3.47a (bezbarwny olej) i 9.3 % (0.98 g, 2.7 mmol) – 3.47b (biały osad).

Reakcja z (*R*)-proliną.

Gdy w analogicznych warunkach przeprowadziłem reakcję 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-D-arabinozy (3.11; 1.2 g, 5.2 mmol) stosując jako katalizator (*R*)-prolinę otrzymałem te same produkty z wydajnościami odpowiednio 2.2% (41 mg, 0.11 mmol) – 3.47a i 53% (997 mg, 2.8 mmol) – 3.47b.

1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-uloza (3.47a)

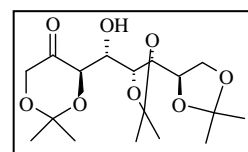
$[\alpha]_D = -74.3$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.53 (m, H-3), 4.33 (dd, $J_{1,1'} = 16$ Hz, $J_{1,3} = 1.5$ Hz, H-1), 4.21-4.17 (m, 2H, H-8, H-7), 4.13 (dd, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, $J_{4,5} = 8.3$ Hz, H-4), 4.09 - 4.05 (m, 1H, H-6), 4.01 (dd, $J_{7,8'} = 5.1$ Hz, $J_{8,8'} = 8.7$ Hz, H-8'), 3.93 (dd, $J_{1',3} = 0.5$ Hz, H-1'), 3.75 (dd, $J_{5,6} = 7.3$ Hz, H-5), 2.17 (s, OH), 1.51-1.3 (6s, CMe_2); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 206.9 (C-2), 110.3, 109.7, 100.5 (3x CMe_2), 81.3 (C-5), 79.4 (C-7), 76.7 (C-3), 76.3 (C-6), 73.1 (C-4), 67.9 (C-8), 67 (C-1), 26.8, 26.4, 26.3, 25.2, 24.8, 23.2 (6x CMe_2).



ESI-MS: $m/z = 383.2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Anal. obl. dla: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_8 + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 55.27; H, 7.91. ozn.: C, 55.31%; H, 7.88%.

1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-gulo-okt-2-uloza (3.47b)

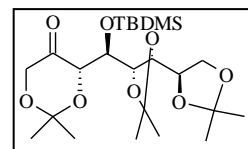
$[\alpha]_D = 99.6$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.42 (dd, $J_{1,3} = 1.5$ Hz, $J_{3,4} = 8.4$ Hz, H-3), 4.30 (dd, $J_{1,1'} = 17.4$ Hz, H-1), 4.19 (dd, $J_{4,5} = 2.1$ Hz, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, H-5), 4.14-4.11 (m, 2H, H-8, H-6), 4.08-4.05 (m, 2H, H-1', H-7), 4.02 (dd, H-4), 3.99 (dd, $J_{7,8'} = 4.5$ Hz, $J_{8,8'} = 7.5$



Hz, H-8'), 2.19 (s, OH), 1.48-1.34 (6s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 211.6 (C-2), 109.7, 109.2, 101.4 (3x CMe_2), 78.4 (C-5), 77.3 (C-7), 75.8 (C-6), 72.9 (C-3), 68.4 (C-4), 67.8 (C-8), 66.6 (C-1), 27.1, 26.7, 26.6, 25.4, 23.6, 23.4 (6x CMe_2).

ESI-MS: $m/z = 383.2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$; Anal. obl. dla: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_8 + \text{H}_2\text{O}$: C, 53.96; H, 7.99. ozn.: C, 54.24%; H, 7.91%.

4-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-uloza (3.49)



Do roztworu alkoholu **3.47a** (1.01 g, 2.8 mmol) w suchym DMF (10 mL) dodałem TBDMS-Cl (850 mg, 5.6 mmol) i imidazol (0.6g, 8.8 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej. Po upływie 2 dni dodałem nasycony roztwór chlorku amonu (5 mL). Po 15 min. dodałem octan etylu (20 mL) i wodę (20 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem octanem etylu (3x5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x5 mL), solanką (5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako przezroczysty olej z wydajnością 43% (568 mg, 1.2 mmol). Nieprzereagowany substrat poddałem ponownie tej samej reakcji. Sumaryczna wydajność produktu wyniosła 51% (615 mg, 1.3 mmol).

Uzyskany olej po trzech dniach przechowywania w lodowce (4°C) tworzył przezroczyste kryształy. Osad ten przekryształizowałem z układu octan etylu – heksan w celu uzyskania monokryształów.

$[\alpha]_D = -93.1$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.41 (s, H-3), 4.31-4.27 (m, 2H, H-1, H-7), 4.19 (dd, $J_{5,6} = 5.9$ Hz, $J_{6,7} = 4.2$ Hz, H-6), 4.17 (dd, $J_{4,3} = 1.6$ Hz, $J_{4,5} = 8.9$ Hz, H-4), 4.1 (dd, H-5), 4.05 (dd, $J_{7,8} = 6.6$ Hz, $J_{8,8'} = 7.8$ Hz, H-8), 3.93 (dd, $J_{7,8'} = 7.8$ Hz, H-8'), 3.87 (d, $J_{1,1'} = 15.6$ Hz, H-1'), 1.49-1.28 (6s, CMe_2), 0.89 (s, SiMe_2 -*tert*-Bu), 0.15, 0.14 (2s, SiMe_2 -*tert*-Bu); ^{13}C NMR δ : 205.9 (C-2), 110.5, 109.3, 100.5 (3x CMe_2), 79.7 (C-6), 77.5 (C-3), 77.3 (C-5), 76.2 (C-7), 75 (C-4), 67 (C-1), 64.9 (C-8), 27.6, 27.1, 26.3, 25.8, 25.3, 24.7, 23.2 (6x $\text{CMe}_2 + \text{SiMe}_2$ -*tert*-Bu), 18.1 (SiMe_2 -*tert*-Bu), -4.2, -4.4 (2x SiMe_2 -*tert*-Bu).

ESI-MS: m/z obl. dla: $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{SiNa}$: 497.25412. ozn.: 497.25455 Anal. Elem. obl. dla: $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{Si} + \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 57.12; H, 8.96. ozn.: C, 57.50%; H, 8.97%.

Dane krystalograficzne dla związku **3.49** są dostępne na stronie: The Cambridge Crystallographic Data Centre: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, pod numerem CCDC 886500. Do pomiarów użyty został bezbarwny kryształ o rozmiarach ok. 0.20 x 0.14 x 0.09 mm. Zostały one wykonane przy pomocy dyfraktometru Bruker Kappa CCD z monochromatyczną lampą grafitową Mo $\text{K}\alpha$ 10 w temperaturze 100K.

Układ krystalograficzny: rombowy Grupa przestrzenna $P2_12_12_1$

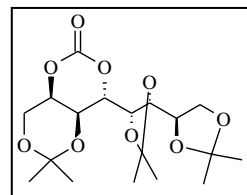
Wymiary komórki elementarnej: $a = 7.2309$ (1) Å; $b = 14.4666$ (3) Å; $c = 24.3601$ (5) Å; $V = 2548.23$ (8) Å³; $Z = 4$.

Określenie konfiguracji absolutnej związku 3.47b – synteza węglanów 3.51 i 3.52

Związek **3.47b** (96 mg, 0.27 mmol) zredukowałem borowodorkiem do mieszaniny alkoholi **3.50** według przepisu C. W wyniku tej reakcji uzyskałem, pod postacią przezroczystego oleju, mieszaninę dwóch alkoholi w stosunku 1:1 (proporcja określona na podstawie wysokości sygnałów w widmie ^{13}C NMR) z wydajnością 89% (85.2 mg, 0.24 mmol). Rozdzielenie produktów metodami chromatograficznymi nie było możliwe.

Tę mieszaninę (70 mg, 0.19 mmol) rozpuściłem w suchym chlorku metylenu (1.5 mL) i schłodziłem do -78°C . Następnie dodałem pirydynę (0.08 mL), trietyloaminę (0.012 mL), suche sita molekularne 4A i trifosgen (290 mg, 0.97 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze -78°C . Po upływie 40 min. zakończyłem reakcję dodając roztwór nasycony chlorku sodu (0.5 mL). Następnie dodałem octan etylu (5 mL) i wodę (1 mL). Fazę organiczną oddzieliłem, a następnie przemyłem roztworem nasyconym CuSO_4 (3 mL), wodą (2x3 mL) oraz solanką (3 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkty wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 7:1 do 4:1) jako przezroczyste oleje z wydajnością odpowiednio 43% (32 mg, 0.082 mmol) – **3.51** i 26% (19 mg, 0.049 mmol) – **3.52**

2,4-węglan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-erythro-L-galaktoktitolu (**3.51**)

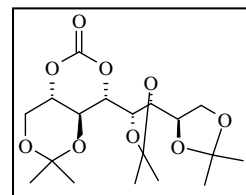


$[\alpha]_D = 25.2$; ^1H NMR (600 MHz, C_6H_6) δ : 4.71 (s, H-4), 4.26 (dd, $J_{5,6} = J_{6,7} = 8.3$ Hz, H-6), 4.22 (m, H-2), 3.94 (dd, $J_{7,8} = 5.6$ Hz, $J_{8,8'} = 7.3$ Hz, H-8), 3.88 - 3.85 (m, 2H, H-7, H-8'), 3.71 (d, 1H, H-5), 3.67 (dd, $J_{1,2} = 1.9$ Hz, H-1), 3.63 (m, H-3), 3.29 (dd, $J_{1,1'} = 13.3$ Hz, $J_{1',2} = 1.8$ Hz, H-1'), 1.40-0.96 (6s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 147 (-CO-), 111.4, 110.3, 98.9 (3x CMe_2), 81 (C-5), 78.5 (C-4), 77.7 (C-7), 77.7 (C-6), 70.3 (C-2), 68.2 (C-8), 63.6 (C-3), 61.5 (C-1), 29.1, 27.4, 26.6, 26.3, 23.4, 18.4 (6x CMe_2).

n.O.e. H-2:H-3 = 5.2%; H3-H4 = 3.8%

Anal. obl. dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9$: C, 55.66; H, 7.27. ozn.: C, 55.40%; H, 7.23%.

2,4-węglan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-erythro-L-taloktitolu (**3.52**)



$[\alpha]_D = 24.3$; ^1H NMR (600 MHz, C_6H_6) δ : 4.52 (dd, $J_{4,3} = 9.2$ Hz, $J_{4,5} = 0.7$ Hz, H-4), 4.37 (dd, $J_{5,6} = J_{6,7} = 8.2$ Hz, H-6), 4.24 (dd, H-5), 4.11 (dd, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.2$ Hz, H-3), 3.93 - 3.88 (m, 3H, H-7, H-8, H-8'), 3.54 (dd, $J_{1,1'} = 10.6$ Hz, $J_{1,2} = 5.3$ Hz, H-1), 3.46 (m, 1H, H-2), 3.32 (dd, $J_{1,1'} = J_{1',2} = 10.6$ Hz, H-1'), 1.54 - 1.05 (6s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 146.8 (-CO-), 110.3, 109.7, 100.1 (3x CMe_2), 79.5

(C-4), 78 (C-5), 77.3 (C-7), 75.5 (C-6), 69.1 (C-2), 67.7 (C-8), 64.8 (C-3), 60.56 (C-1), 28.4, 27.2, 26.4, 26.2, 24.9, 18.4 (6x CMe_2).

n.O.e. H-2:H-4 = 3.9%

Anal. obl. dla: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9 + 1\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 52.04; H, 7.52. ozn.: C, 52.05%; H, 7.25%.

Redukcja 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy 3.47a

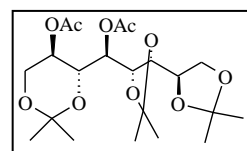
Metoda 1

Przeprowadziłem redukcję 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy (96 mg, 0,266 mmol) borowodorkiem sodu zgodnie z przepisem **C**. Reakcję prowadziłem 4 dni. W jej wyniku otrzymałem mieszaninę dwóch alkoholi, których rozdzielenie metodami chromatograficznymi nie było możliwe, z wydajnością 43% (42 mg, 0.116 mmol). Stosunek izomerów, oszacowany na podstawie integracji sygnałów w widmie ^{13}C NMR, wynosił 4:1. Dirole te zostały poddane acetylowaniu (przepis **A**) rozdzielone chromatograficznie i scharakteryzowane jako dioctany **3.53** i **3.54**. Przeważającym izomerem był związek **3.54**.

Metoda 2

Przeprowadziłem także redukcję 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy (107 mg, 0,297 mmol) borowodorkiem sodu zgodnie z przepisem **D**. W tym przypadku otrzymałem mieszaninę izomerycznych produktów z wydajnością 87% (94.3 mg, 0.26 mmol). Stosunek izomerów wynosił 5:1, a głównym produktem wydzielonym po acetylowaniu był związek **3.53**.

2,4 dioctan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-manno-*L*-erytro-oktitolu 3.53

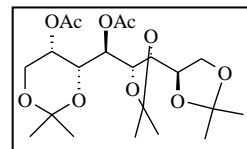


$[\alpha]_{\text{D}} = -13.3$; ^1H NMR (600 MHz) δ : 5.25 (dd, $J_{3,4} = 5$ Hz, $J_{4,5} = 6.1$ Hz, H-4), 5.08 (m, H-2), 4.20 (dd, $J_{2,3} = 8.2$ Hz, H-3), 4.12-4.09 (m, 2H, H-5, H-8), 4.06 (dd, $J_{5,6} = 7.9$ Hz, $J_{6,7} = 5.8$ Hz, H-6), 4.02 – 3.98 (m, 2H, H-1, H-7), 3.93 (dd, $J_{7,8} = 5.7$ Hz, $J_{8,8'} = 8.2$ Hz, H-8'), 3.59 (dd, $J_{1,1'} = 12.5$ Hz, $J_{1',2} = 4.4$ Hz, H-1'), 2.08 (s, 3H, CH_3COO), 2.07 (s, 3H, CH_3COO), 1.45 - 1.36 (6s, CMe_2); ^{13}C NMR δ : 170, 169.8 (2x CH_3COO), 109.8, 109.7, 100 (3x CMe_2), 79.2 (C-7), 78.3 (C-5), 76.8 (C-6), 72.5 (C-4), 69.5 (C-3), 68.5 (C-2), 67 (C-8), 62.3 (C-1), 27.3, 27.3, 26.5, 26, 25.6, 21.7, 21, 21 (6x $\text{CMe}_2 + 2x\text{CH}_3\text{COO}$).

n.O.e. H-2:H-3 < 1%

ESI-MS: m/z obl. dla: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{Na}$: 469.2050 ozn.: 469.2055

2,4 diocetan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-manno-*L*-treo-oktitolu 3.54



$[\alpha]_D = -14.7$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz) δ : 5.47 (dd, $J_{3,4} = 9.7$ Hz, $J_{4,5} = 1.1$ Hz, H-4), 4.71 (m, 1H, H-2), 4.49 (dd, $J_{2,3} = 1.8$ Hz, H-3), 4.2-4.04 (m, 5H, H-1, H-5, H-6, H-7, H-8), 4.0 (dd, $J_{7,8} = 4.9$ Hz, $J_{8,8'} = 8.3$ Hz, H-8'), 3.86 (dd, $J_{1,1'} = 13.4$ Hz, $J_{1,2} = 2.7$ Hz, H-1'), 2.01 (s, 3H, CH₃COO), 2.0 (s, 3H, CH₃COO), 1.55- 1.35 (6s, CMe₂);

n.O.e. H-2:H-3 = 4.6%

ESI-MS: m/z obl. dla: C₂₁H₃₄O₁₀Na: 469.20442 ozn.: 469.20619

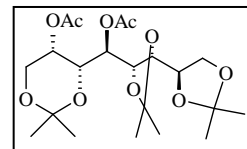
Redukcja 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-gulo-okt-2-ulozy 3.47b - 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-erythro-*L*-talo-oktitol (3.55)

Przeprowadziłem redukcję borowodorkiem cynku 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-gulo-okt-2-ulozy **3.47b** (282 mg, 0.78 mmol) zgodnie z przepisem *D*. W wyniku reakcji otrzymałem, jako jedyny produkt, z wydajnością 87% (246 mg, 0.68 mmol), związek **3.50** – berbarwny olej.

$[\alpha]$ 14.8; Anal. Elem. obl. dla: C₁₇H₃₀O₈: C, 56.34; H, 8.34. ozn.: C, 56.14%; H, 8.33%.

W celu określenia konfiguracji związek ten został przekształcony w diocetan **3.55** zgodnie z przepisem *A*.

Diocetan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-erythro-*L*-talo-oktitolu (3.55)



$[\alpha]_D = 40.4$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz) δ : 5.23 (dd, $J_{2,3} = 2$ Hz, $J_{3,4} = 7$ Hz, H-3), 5.08 (m, H-2), 4.25 (dd, $J_{4,5} = 2$ Hz, H-4), 4.12 (dd, $J_{7,8} = 5.7$ Hz, $J_{8,8'} = 8.2$ Hz, H-8', H-8), 4.9-4.06 (m, 2H, H-5, H-6), 3.97 (dd, $J_{1,1'} = 12.5$ Hz, $J_{1,2} = 5$ Hz, H-1), 3.93 (dd, $J_{7,8} = 5.5$ Hz, H-8'), 3.66 (dd, 2H, H-7), 3.59 (dd, $J_{1,2} = 3$ Hz, H-1'), 2.08 (s, 3H, CH₃COO), 2.05 (s, 3H, CH₃COO), 1.44-1.34 (6s, CMe₂); $^{13}\text{C NMR}$ δ : 170, 170 (2xCH₃C=O), 109.9, 109.7, 100.3 (3xCMe₂), 78 (C-4), 77.3 (C-7), 76.9 (C-5), 71.5 (C-3), 70.3 (C-2), 69.3 (C-6), 67.3 (C-8), 62.6 (C-1), 27.3, 26.5, 26.4, 25.2, 25.1, 22.3, 21, 20.8 (6xCMe₂ + 2xCH₃COO).

n.O.e. H-2:H-3 < 1%

Anal. obl. dla: C₂₁H₃₄O₁₀: C, 56.49; H, 7.68. ozn.: C, 56.32%; H, 7.48%.

Acetylowanie 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy 3.47a

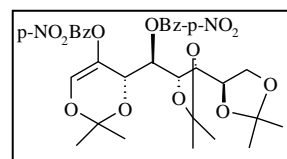
Przeprowadziłem reakcję 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy **3.47a** (250 mg, 0.69 mmol) według przepisu *A*. W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę (173.5 mg), której nie można było rozdzielić metodami chromatograficznymi, trzech związków **3.59**, **3.60** i **3.61**. Ich stosunek (wyznaczony na podstawie intensywności

sygnałów grup CH₃COO- w widmie ¹H NMR mieszaniny) wynosił 1(3.59) do 1.5 oraz 3 (3.60, 3.61).

Reakcja 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy 3.47a z chlorkiem kwasu *para*-nitrobenzoesowego

Do roztworu 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozy 3.47a (100 mg, 0.27 mmol) w suchym chlorku metylenu (3 mL) dodałem chlorek kwasu *para*-nitrobenzoesowego (104 mg, 0.62 mmol) i trietyloaminę (0.14 mL, 102 mg, 1 mmol). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej, aż do zaniku substratu (4 dni). Reakcję przerwałem dodając roztwór nasycony NH₄Cl (1 mL). Następnie dodałem octan etylu (5 mL) i wodę (2 mL). Oddzieliłem fazę wodną i ekstrahowałem trzykrotnie eterem (3x2 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem solanką (2 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 7:1 do 4:1) wydzieliłem dwa produkty z wydajnościami odpowiednio 23% (41 mg, 0.062 mmol) – 3.62 i 13% (15 mg, 0.035 mmol) – 3.63

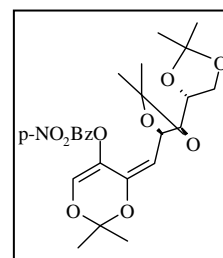
Bi-*p*-nitrobenzoesan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-1,2-didehydro-*D*-glicero-*D*-talo-oktitolu (3.62)



$[\alpha]_D = 13.2$; ¹H NMR (600 MHz) δ : 6.73 (d, $J_{1,3} = 1$ Hz, H-1), 5.70 (dd, $J_{3,4} = 4.1$ Hz, $J_{4,5} = 7$ Hz, H-4), 5.02 (dd, H-3), 4.30 (dd, $J_{4,5} = J_{5,6} = 7.3$ Hz, H-5), 4.07 - 4.01 (m, 2H, H-6, H-8), 3.97 (m, 1H, H-7), 3.86 (dd, $J_{7,8} = 6.1$ Hz, $J_{8,8'} = 8.5$ Hz, H-8'), 1.72-0.99 (6s, CMe₂); ¹³C NMR δ : 163.8, 163.7 (2x -COO-), 150.8, 150.7 (2x IV rząd., -Ph-NO₂), 136.4 (C-1), 135.3, 134.3 (2x IV rząd. -Ph-), 130.93, 130.87 (2x I rząd. -Ph-), 128.6 (C-2), 123.5, 123.4 (2x I rząd. -Ph-), 109.9, 109.7, 100.7 (3xCMe₂), 80.6 (C-6), 78.9 (C-5), 77.3 (C-7), 73.8 (C-4), 67.6 (C-3), 67.2 (C-8), 27.2, 27, 26.8, 26.2, 25.3, 20.7 (6xCMe₂).

ESI-MS: $m/z = 514.2$ [M + Na]⁺; Anal. obl. dla: C₃₁H₃₄O₁₄N₂ + 2 H₂O: C, 53.60; H, 5.51; N, 4.03. ozn.: C, 53.65%; H, 5.65%; N, 3.66%.

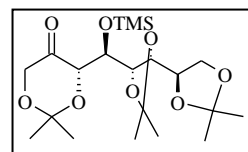
p-Nitrobenzoesan 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-4-deoksy-1,2;3,4-teradehydro-*D*-arabino-oktitolu (3.63)



$[\alpha]_D = -1.7$; ¹H NMR (600 MHz) δ : 6.7 (s, H-1), 4.81 (dd, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.5$ Hz, H-5), 4.65 (d, H-4), 4.19 - 4.14 (m, 1H, H-7), 4.04 (dd, $J_{7,8} = 6.4$ Hz, $J_{8,8'} = 8.2$ Hz, H-8), 3.92 (dd, $J_{7,8'} = 5.8$ Hz, H-8'), 3.72 (dd, $J_{6,7} = 5.6$ Hz, H-6), 1.69 - 1.32 (6s, CMe₂); ¹³C NMR δ : 163.0 (-COO-), 151 (IV rząd., -Ph-NO₂), 143.4 (C-3), 136.6 (C-1), 133.9 (IV rząd. -Ph-), 131.3 (I rząd. -Ph-), 127.5 (C-2), 123.8 (I rząd. -Ph-), 109.4, 109.2, 102.8 (3xCMe₂), 100.6 (C-4), 80.9 (C-6), 75.7 (C-7), 72 (C-5), 65.9 (C-8), 27.2, 26.9, 26.6, 25.3, 24.7, 23.7 (6xCMe₂).

ESI-MS: $m/z = 681.2 [M + Na]^+$; Anal. obl. dla: $C_{24}H_{29}O_{10}N + 2 H_2O$: C, 54.64; H, 6.31; N, 2.66. ozn.: C, 54.55%; H, 6.28%; N, 2.41%.

4-*O*-(trimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-uloza (3.64)



Do roztworu 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-ulozy **3.47a** (500 mg, 1.38 mmol) w suchym THF (1.8 mL) dodałem heksadimetylosilazan (0.42 mL, 323 mg, 2 mmol) i chlorek trimetylosilowy (0.05 mL). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej do całkowitego zaniku substratu. Po upływie 2 dni dodałem nasycony roztwór chlorku amonu (0.5 mL). Po 15 min. dodałem octan etylu (5 mL) i wodę (5 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem octanem etylu (3x2.5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x2.5 mL), solanką (2.5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 4:1) jako przezroczysty olej z wydajnością 35.4% (210 mg, 0.48 mmol). Uzyskany produkt był nietrwały i rozłożył się po trzech dniach przechowywania w lodowce (4°C).

1H NMR (200 MHz) δ : 4.43-4.40 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.13-3.85 (m, 7H), 1.49 - 1.30 (6s, CMe_2), 0.17 (s, $OSiMe_3$); ^{13}C NMR δ : 205.9 (-CO-), 110.3, 109.3, 100.4 (3x CMe_2), 80.2, 77.2, 77.2, 76.2, 75.31, 67.1, 64.9 (C-1, C-3 – C-8), 27.4, 27.1, 26.4, 25.4, 24.9, 23.15 (6x CMe_2), 0.4 ($OSiMe_3$)

Reakcja 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-ulozy (3.47a) z 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinozą (3.11)

Do kolby zawierającej (*S*)-prolinę (48 mg, 0.42 mmol) i bromek litu (120 mg, 1.3 mmol) dodałem 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-D-arabinozę (**3.11**; 580 mg, 2.5 mmol) i 1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-ulozę (**3.47a**; 400 mg, 1.1 mmol) rozpuszczone w suchym DMSO (0.84 mL). Reakcję prowadziłem pod argonem, w temperaturze pokojowej przez 10 dni. Następnie do zawiesiny reakcyjnej dodałem roztwór nasycony chlorku amonu (0.5 mL). Po 15 min. dodałem octan etylu (5 mL) i wodę (1 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem eterem dietylowym (3x0.5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x0.5 mL), solanką (0.5 mL), wysuszyłem i odparowałem od zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymałem produkt **3.48** (307 mg, 0.44 mmol) z wydajnością 47%, jako mieszaninę izomerów, których nie byłem w stanie rozdzielić.

Związek 3.48

ESI-MS: m/z obl. dla: $C_{28}H_{46}O_{13}Na$: 613.28306 ozn.: 613.28315

Reakcja 4-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-uloży (3.49) z 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinozą (3.11)

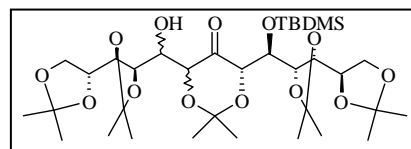
Metoda 1

Do schłodzonego do $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, suchego THF (9 mL) dodałem 1.8 M roztwór LDA (0.2 mL, 0.36 mmol) oraz 4-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-talo-okt-2-ulożę **3.49** (57 mg, 0.12 mmol) rozpuszczoną w THF (0.75 mL). Roztwór mieszałem pod argonem, w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 40 min. Następnie dodałem 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinozę **3.11** (70 mg, 0.3 mmol). Reakcję prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ przez 10 min. Dodałem nasycony roztwór chlorku amonu (0.5 mL). Po 10 min. dodałem octan etylu (20 mL) i wodę (10 mL). Fazę wodną oddzieliłem i ekstrahowałem octanem etylu (3x2.5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x2.5 mL), solanką (2.5 mL), wysuszyłem i odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 9:1 do 6:1) wydzieliłem jako przezroczysty olej mieszaninę dwóch produktów **3.56** i **3.65** z wydajnością 41% (35.1 mg, 0.049 mmol). Stosunek ilościowy produktów, oszacowany na podstawie integracji sygnałów w widmie ^1H NMR, wynosił 1:1.5, a dominującym związkiem był **3.65**.

Produkty te rozdzieliłem chromatograficznie stosując płytę preparatywną TLC (PLC Silica gel 60 F₂₅₄, 0.5 mm, eluent: heksan – octan etylu 6:1).

3.56a (jeden izomer o nieprzypisanej konfiguracji)

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.0$; ^1H NMR (400 MHz) δ : 4.56 (m, 1H, H5), 4.47-4.42 (m, 3H), 4.36-4.31 (m, 3H), 4.26-4.19 (m, 4H), 4.10-4.00 (m, 3H), 1.71-1.40 (10s, CMe₂), 0.30, 0.29 (2s, *t*-BuMe₂SiO-) 0.15 (s, 9H, *t*-BuMe₂SiO-)

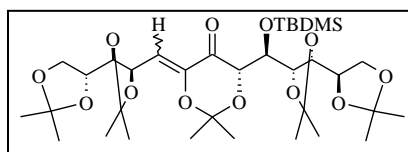


ESI-MS: m/z obl. dla: C₃₄H₆₀O₁₃SiNa: 727.36954.

ozn.: 727.37246

3.65 (jeden izomer o nieprzypisanej konfiguracji)

$[\alpha]_{\text{D}} = 9.6$; ^1H NMR (400 MHz) δ : 6.62 (d, $J_{4,5} = 1.5$ Hz, H5), 4.82 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 4.36 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 3H), 4.07 - 4.03, 1.75-1.40 (10s, CMe₂), 0.28, 0.26 (2s, *t*-BuMe₂SiO-) 0.15 (s, 9H, *t*-BuMe₂SiO-)



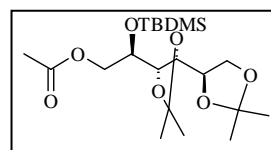
ESI-MS: m/z obl. dla: C₃₄H₅₈O₁₂SiNa: 709.35898 ozn.: 709.35740

Metoda 2

Do kolby zawierającej, schłodzony do temperatury $0\text{ }^{\circ}\text{C}$., suchy chlorek metylenu (10 mL) dodałem pod argonem trietyloaminę (0.28 mL) i 0.5 M roztwór chlorku dicykloheksylo boronowego (Cy₂BCl, 2.8 mL, 1.4 mmol). Roztwór mieszałem przez 5

minut. Dodałem 4-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozę **3.49** (440 mg, 1.2 mmol) rozpuszczoną w chlorku metylenu (1.5 mL). Po upływie 15 minut dodałem 2,3:4,5-di-*O*-izopropylideno-arabinozę **3.11** (600 mg, 2.6 mmol) rozpuszczoną w chlorku metylenu (1.5 mL). Reakcję prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego, w temperaturze 0°C przez 12 godzin. Następnie dodałem bufor fosforanowy pH=7 (24 mL). Rozdzieliłem fazy i fazę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym (3x5 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem dwukrotnie solanką (2x2.5 mL), odparowałem i uzyskaną pozostałość rozpuściłem w metanolu (25 mL). Roztwór schłodziłem do temperatury 0°C dodałem bufor fosforanowy pH = 7 (6.4 mL) i 30% roztwór wody utlenionej (6.4 mL). Po 3 godzinach mieszania w obniżonej temperaturze dodałem eter dietylowy (200 mL). Oddzieloną fazę organiczną przemyłem dwukrotnie nasyconym roztworem NaHCO₃ (2x 10 mL) i solanką (10 mL). Do uzyskanej w ten sposób fazy organicznej dodałem siarczek dimetylu (0.2 mL) i pozostawiłem ją na noc nad środkiem suszącym. Następnie odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Przy pomocy chromatografii kolumnowej (stosując gradient rozpuszczalników heksan – octan etylu, 20:1 do 6:1, żel 400-600 mesh) wydzieliłem jako przezroczyste oleje następujące produkty: **3.69** (107.2 mg, 0.26 mmol, 22%), oraz dwa izomery związku **3.70**: **3.70a** (62 mg, 0.08 mmol, 7%), oraz **3.70b** (36 mg, 0.044 mmol, 3.7%) zanieczyszczony śladowymi ilościami pozostałych izomerów związku **3.70** (>1%).

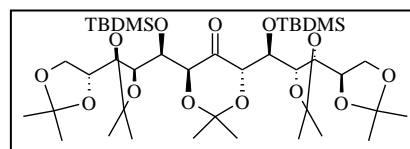
Octan 3,4:5,6-di-*O*-izopropylideno-2-*tert*-butylo-dimetylosililo-*D*-glicero-*D*-talo-heptitolu



$[\alpha]_D = 17.8$; ¹H NMR (600 MHz, C₆H₆) δ : 4.33 (dd, $J_{1,1'} = 11.2$ Hz, $J_{1,2} = 4.7$ Hz, H-1), 4.28 (dd, $J_{1',2} = 6.6$ Hz, H-1'), 4.06-4.04 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.98 (dd, $J_{5,6} = 5.8$ Hz, $J_{6,6'} = 7.9$ Hz, H-6), 3.92 (dd, $J_{2,3} = 12.8$ Hz, $J_{3,4} = 6.3$ Hz, H-3), 3.87 (dd, $J_{5,6'} = 6.3$ Hz, H-6'), 1.61 (s, 3H, CH₃COO), 1.38, 1.36, 1.25, 1.17 (4s, CMe₂); 0.96 (s, 9H, SiMe₂-*tert*-Bu), 0.13, 0.10 (2s, 2x3H, SiMe₂-*tert*-Bu); ¹³C NMR δ : 169.4 (CH₃COO), 109.5, 109.4, (2xCMe₂), 81.6, 77.5, 77.4, 70.4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 68.1 (C-6), 66.2 (C-1), 27.2, 26.7, 26.3, 25.7, 24.9 (4xCMe₂ + SiMe₂-*tert*-Bu), 20.1 (CH₃COO), 18.1 (SiMe₂-*tert*-Bu), -4.5, -4.7 (2xSiMe₂-*tert*-Bu).

ESI-MS: m/z obl. dla: C₂₀H₃₈O₇SiNa: 441.2284 ozn.: 441.2278

5,9-*O*-di(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,2:3,4:6,8:10,11:12,13-penta-*O*-izopropylideno-*D*-arabino-*D*-treo-*D*-erythro-*D*-lisko-trideka-7-uloza (3.70a**)**

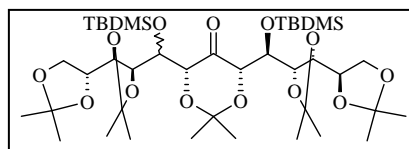


$[\alpha]_D = 21.9$; ¹H NMR (600 MHz, C₆H₆) δ : 4.83 (dd, $J_{5,6} = 6.2$ Hz, $J_{6,8} = 1.1$ Hz, H-6), 4.81 (dd, $J_{8,9} = 2.8$ Hz, H-8), 4.72 (dd, $J_{9,10} = J_{10,11} = 7.3$ Hz, H-10), 4.57 (dd, $J_{3,4} = 6.2$ Hz, $J_{4,5} = 4.0$ Hz, H-4), 4.54 (dd, H-5), 4.38 (dd, $J_{2,3} = 7.9$ Hz, H-3), 4.21 (dd, H-9), 4.18 (dd, $J_{1,2} = J_{1',2} = 6.3$ Hz, H-2), 4.15-4.08 (m, 2H, H-1, H-12), 4.04-3.99 (m, 2H, H-1', H-13), 3.96 (dd, $J_{12,13} = 7.1$ Hz, $J_{13,13'} = 8.4$ Hz, H-13'), 3.83 (dd, $J_{11,12} = 7.3$ Hz, H-11), 1.53-

1.20 (10s, CMe_2); 1.06, 1.03 (2s, 2x9H, $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), 0.29, 0.27, 0.24, 0.19 (4s, 4x3H, $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$); ^{13}C NMR δ : 207.04 (CO), 109.6, 109.5, 108.3, 108.2, 101.2 (5x CMe_2), 81.2 (C-4), 81.1 (C-10), 78.8 (C-11), 77.7 (C-3), 77.0 (C-2), 76.9 (C-12), 75.5 (C-8), 74.3 (C-9), 74.3 (C-6), 70.0 (C-5), 67.7 (C-13), 67.3 (C-1), 27.4, 26.9, 26.7, 26.5, 26.0, 26.0, 25.8, 25.5, 25.4, 25.3, 23.9, 23.8 (10x CMe_2 + 2x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), 18.4, 18.3 (2x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), -4.1, -4.3, -4.3, -4.7 (4x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$).

ESI-MS: m/z obl. dla: $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{O}_{13}\text{SiNa}$: 841.4566 ozn.: 841.4573

5,9-*O*-di(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,2:3,4:6,8:10,11:12,13-penta-*O*-izopropylidenotrideka-7-uloza (3.70b) – izomer o nie przypisanej konfiguracji

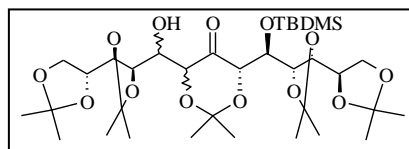


^1H NMR (600 MHz, C_6H_6) δ : 4.79 (dd, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, $J_{6,8} = 0.9$ Hz, H-6), 4.73 (dd, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, $J_{4,5} = 2.6$ Hz H-4), 4.47 (szeroki s, H-8), 4.42-4.37 (m, 1 H, H-10), 4.37-4.36 (m, 1H, H-9), 4.32 (dd, $J_{5,6} = 7.6$ Hz, H-5), 4.26 (dd, $J_{2,3} = J_{3,4}$, H-3), 4.16-4.10 (m, H-2), 4.05-4.02 (m, 2H, H-1, H-13), 4.00-3.86 (m, 3H, H-1', H-12, H-13'), 3.73 (dd, $J_{10,11} = 17.1$ Hz, $J_{11,12} = 6.4$ Hz, H-11), 1.51-1.17 (10s, CMe_2); 1.02, 0.90 (2s, 2x9H, $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), 0.18, 0.15, 0.07, 0.06 (4s, 4x3H, $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$); ^{13}C NMR δ : 205.1 (CO), 110.6, 109.6, 109.5, 109.2, 101.3 (5x CMe_2), 81.2 (C-4), 80.5 (C-10), 78.2 (C-8), 77.4 (C-3), 76.6 (C-9), 73.2 (C-6), 70.9 (C-5), 68.1 (C-12), 67.6 (C-13), 66.7 (C-11), 65.0 (C-1), 27.6, 27.1, 27.0, 26.4, 26.3, 25.9, 25.7, 25.6, 25.1, 25.0, 24.0, 23.6 (10x CMe_2 + 2x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), 18.4, 17.8 (2x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$), -3.7, -4.2, -4.6, -4.8 (4x $\text{SiMe}_2\text{-tert-Bu}$).

ESI-MS: m/z obl. dla: $\text{C}_{40}\text{H}_{74}\text{O}_{13}\text{SiNa}$: 841.4566 ozn.: 841.4539

Gdy reakcję przeprowadziłem w temperaturze pokojowej z 110 mg 4-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1,3:5,6:7,8-tri-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-talo-okt-2-ulozę **3.49** (0.3 mmol) otrzymałem następujące produkty: **3.69** (24 mg, 0.06 mmol, 20%), **3.70a** (2 mg, 0.003 mmol, 1%), **3.70b** (22 mg, 0.029 mmol, 9.7%), **3.56b** o nieprzypisanej konfiguracji względnej (10.9 mg, 0.015 mmol, 5%) oraz liczne produkty jego rozkładu (5.8 mg, 0.008 mmol, 3%) – hydrolizy grup izopropylidenu [$m/z = M - 40$ Da i $M - 80$ Da].

Aldol 3.56b (jeden izomer o nieprzypisanej konfiguracji)



$[\alpha]_D = 15.8$; ^1H NMR (400 MHz) δ : 4.55 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 1.1$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 4.5$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = J' = 5.7$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 3H), 4.10-4.04 (m, 4H), 3.98 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 1.47-1.26 (10s, CMe_2), 0.9 (s, 9H, $t\text{-BuMe}_2\text{SiO-}$), 0.11, 0.04 (2s, $t\text{-BuMe}_2\text{SiO-}$)

ESI-MS: m/z obl. dla: $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{O}_{13}\text{SiNa}$: 727.3701. ozn.: 727.3698

5. Wykaz skrótów

Cp	Cyklopentyl
Cy	Cykloheksyl
DAGA	1,2:3,4-Diacetonogalaktoza
HMDS	Heksametylodisilazan
PPB	Grupa <i>para</i> -bromobenzylowa
PTC	Kataliza przeniesienia międzyfazowego
TBDMS	Grupa <i>tert</i> -butylo-dimetylosililowa
TBDPS	Grupa <i>tert</i> -butylo-difenylosililowa
TIPS	Grupa tri- <i>izo</i> -propylosililowa
TMS	Grupa trimetylosililowa
TMSOTf	Tryflan trimetylosililowy

6. Suplement

Jestem współautorem następujących publikacji:

- M. A. Potopnyk, P. Cmoch, M. Cieplak, A. Gajewska, S. Jarosz; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2011**, 22, 780-786
- M. Cieplak, S. Jarosz; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2011**, 22, 1757–1762
- M. Cieplak, M. Ceborska, P. Cmoch, S. Jarosz; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1213–1217

Z czego dwie ostatnie dotyczą wyników badań prezentowanych w tej rozprawie.

Wyniki te były także prezentowane na następujących konferencjach krajowych i zagranicznych:

- *16th European Carbohydrate Symposium* Sorrento, Włochy, 2011
- *12th Tetrahedron Symposium* Sitges, Hiszpania, 2011
- *15th European Carbohydrate Symposium* Wiedeń, Austria, 2009
- *10th Tetrahedron Symposium* Paryż, Francja, 2009
- *Microsymposium on Asymmetric Synthesis* Warszawa, 2011
- *IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej* Warszawa, 2011
- *VII Warszawskie Seminarium Doktorantów ChemSession`10* Warszawa, 2010
- *BaltChem 2009, International Young Chemists` Conference* Warszawa, 2009
- *VI Warszawskie Seminarium Doktorantów ChemSession`09* Warszawa, 2009
- *V Warszawskie Seminarium Doktorantów ChemSession`08* Warszawa, 2008
- *6th International Congress of Young Chemists "YoungChem 2008"* Kraków, 2008

Badania były finansowane z następujących źródeł:

N N204 092635 pt.: „Polihydroksylowe związki o długich łańcuchach i ich karbocykliczne analogi: synteza i właściwości”

N N204 178 438 pt.: „Stereoselektywna, katalizowana proliną, synteza związków polihydroksylowych o długich łańcuchach oraz dużych pierścieniach karbocyklicznych”

7. Spis cytowanej literatury

- ¹ K. Uchida, Y. Ichikawa, T. Schimauchi, A. Ischikura, J. Ozaki; *Antibiot.*, **1971**, *24*, 259-262
- ² A. Takatsuki, A. Arima, G. Tamura; *Antibiot.*, **1971**, *24*, 215-223
- ³ L. Liu, M. McKee, M. H. D. Postema, *Curr. Org. Chem.*, **2001**, *5*, 1133-1167; R. W. Denton, X. Cheng, K.A. Tony, A. Dilhas, J. J. Hernández, A. Canales, J. Jiménez-Barbero, D.R. Mootoo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 645-654
- ⁴ M. H. D. Postema, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599; M. H. D. Postema, D. Calimente, *Glycochemistry: Principles, Synthesis & Applications, C-Glycoside Synthesis: Recent Developments and Current Trends*, Marcel Dekker (**2000**: P.G. Wang C. Bertozzi, Ed.), rozdział 4, str. 77; S. Jarosz, A. Zamojski, *Curr. Org. Chem.*, **2003**, *7*, 13-33; C. Taillefumier, Y. Chapleur, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263-292; Z. Juhasz, K. Micskei, E. Gal, L. Somsak, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 7351-7353; O. Arjona, A.M. Gomez, J. Cristobal Lopez, J. Plumet; *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 1919-2036
- ⁵ K. Dziewiszek, A. Zamojski; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1569-1572; K. Dziewiszek, A. Banaszek, A. Zamojski, *Studies in Natural Products Chemistry* (Atta-ur-Rahman Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1989**, *Vol. 4*, p. 195; A. Zamyatina, S. Gronow, M. Puchberger, A. Graziani, A. Hofinger, P. Kosma; *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 2571- 2589; Y. Rosenfeld, Y. Shai; *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **2006**, *1758*, 1513 – 1522
- ⁶ F.M. Unger; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1981**, *38*, 323-388; T.J. Wyckoff, C.R. Raetz, J.E. Jackman; *Trends Microbiol.*, **1998**, *6*, 154-159; N. Bräuer, A. Kirschning, E. Schaumann; *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2729-2732; C.R. Raetz, C. Whitfield; *Annu. Rev. Biochem.*, **2002**, *71*, 635-700; L. Cipolla, L. Gabrielli, D. Bini, L. Russo, N. Shaikh; *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1618-1629; M. Seveno, E. Seveno-Carpentier, A. Voxeur, L. Menu-Bouaouiche, C. Rihouey, F. Delmas, C. Chevalier, A. Driouich, P. Lerouge; *Glycobiology*, **2010**, *20*, 617-628; L. Yi, M. S. Velasquez, T. P. Holler, R. W. Woodard; *Anal. Aiochem.*, **2011**, *15*, 416, 152-158; A. Adibekian, P. Stallforth, M.-L. Hecht, D.B. Werz, P. Gagneux, P.H. Seeberger; *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 337-344; M. Audry, C. Jeanneau, A. Imberty, A. Harduin-Lepers, P. Delannoy, C. Breton, *Glycobiology*, **2011**, *21*, 716-726
- ⁷ R. Schauer; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1982**, *40*, 131-234; R.A. Dwek, A.C. Lellouch, M.R. Wormald; *J. Anat.*, **1995**, *187*, 279-292; M.R. Wormald, P.M. Rudd, D.J. Harvey, S.C. Chang, I.G. Scragg, R.A. Dwek; *Biochemistry*, **1997**, *36*, 1370-1380; I. Maru, J. Ohnishi, Y. Ohta, Y. Tsukada; *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *93*, 258-265; M.E. Tanner; *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 216-228; C. Breton, L. Snajdrova, C. Jeanneau, J. Koca, A. Imberty; *Glycobiology*, **2006**, *16*, 29R-37R; Y. Kaneko, F. Nimmerjahn, J.V. Ravetch; *Science* **2006**, *313*, 670-673
- ⁸ A. Zamojski, S. Jarosz; *Polish J. Chem.*, **1992**, *66*, 525-585; H.J.M. Gijzen, L. Qiao, W. Fitz, C.H. Wong; *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 443-473; Z. Gyorgydeak, I. Pelyvas, *Monosaccharide sugars: chemical synthesis by chain elongation, degradation and epimerization.*, **1998**, Academic Press; C.H. Wong; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3508 – 3533; T. Angata, A. Varki; *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 439-469; T.K. Ritter, L.S. Li, Y.L. Wu; *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 447; C.J. Hamilton; *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 365-385; A. Dondoni, A. Marra; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2557-2599; C.C. Chen, D. Ress, R.J. Linhardt; *Glycomimetics: Modern Synthetic Methodologies*, **2005**, ACS Symposium Series A. Dondoni, A. Marra; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2557-2599
- ⁹ D. Rouzaud, P. Sinaÿ; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1353-1354;
- ¹⁰ H. Paulsen, K. Roden, V. Sinwell, W. Koebernick; *Angew. Chem.*, **1976**, *88*, 477; H. Paulsen, K. Roden,; V. Sinwell, P. Luger; *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 2009-2027
- ¹¹ M.L. Wolfrom, W.W. Binkley, C.C. Spencer, B.W. Lew; *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 3357-3358

-
- ¹² H.J. Creighton; *U.S. Patent* 1,990,582 (1935); H.J. Creighton; *Trans. Electrochem. Soc.*, **1939**, 75, 289-307
- ¹³ R.J. Ferrier, N. Prasad; *J. Chem. Soc. C.*, **1969**, 581-586
- ¹⁴ R.L. Whistler, K.S. Ong; *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2575-2576
- ¹⁵ R.B. Roy, W.S. Chilton; *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3242-3243
- ¹⁶ H. Kiliani; *Chem. Ber.*, **1886**, 19, 767-772
- ¹⁷ E. Fisher; *Chem. Ber.*, **1889**, 22, 2204-2205; J.O. Defferari, R. Muchnik de Lederkremer; *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 2558
- ¹⁸ E. Fisher; *Liebigs Ann. Chem.*, **1892**, 270, 64-107
- ¹⁹ A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 693; A. Dondoni; *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 3366-3385
- ²⁰ M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent; *Tetrahedron Lett.*; **1968**, 2199-2204. N.T. Anh; *Top. Curr. Chem.*, **1980**, 88, 145-162
- ²¹ J.S. Brimacombe, R. Hanna, A.K.M.S. Kabir, F. Bennett, I.D. Taylor; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1986**, 815-821; J.S. Brimacombe; *Studies in Natural Products Chemistry* (Atta-ur-Rahman Ed.) Elsevier, Amsterdam, **1989**, 4, 157
- ²² J.K. Cha, W.J. Christ, Y. Kishi; *Tetrahedron*, **1984**, 40, 2247-2255
- ²³ J.S. Brimacombe, R. Hanna, A.K.M.S. Kabir; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **1986**, 823-828
- ²⁴ N. Ikemoto, S.L.J. Schreiber; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9657-9659
- ²⁵ V. VanRheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 23, 1973-1976
- ²⁶ N. Ikemoto, S.L.J. Schreiber; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2524-2544
- ²⁷ K. Omura, D. Swern; *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651-1660
- ²⁸ F.N. Tebbe, G.W. Parshall, G.S. Reddy; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 3611-3613
- ²⁹ H. Philippe; *Ann. Chim. Phys.* **1912**, 26, 289-419,
- ³⁰ O. Achmatowicz Jr., P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski; *Tetrahedron*, **1971**, 27, 1973-1996; K. Dziewiszek, M. Chmielewski, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*, **1982**, 104, C1 - C3; B. Grzeszczyk, K. Dziewiszek, S. Jarosz, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*, **1985**, 145, 145 - 151; K. Dziewiszek, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*, **1986**, 150, 163 - 172;
- ³¹ G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu; *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2565-2567
- ³² T. Mukaiyama, F. Tabusa, K. Suzuki; *Chem. Lett.* **1983**, 173-174
- ³³ G. Casiraghi, L. Colombo; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2135-2139
- ³⁴ J. Ramza, A. Zamojski; *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6123-6134; J. Ramza, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*; **1992**, 228, 205-216
- ³⁵ O. Achmatowicz, G. Gryniewicz; *Carbohydr. Res.*, 1977, 54, 193-198
- ³⁶ J. Jurczak, S. Pikul; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3039-3040; P. Nedenskov, N. Emling, J.T. Nielsen, N. Clauson-Kaas; *Acta Chem. Scand.*, **1995**, 9, 17
- ³⁷ G. Braun; *J. Am. Chem. Soc.*, **1929**, 51, 228-248
- ³⁸ J. Jurczak, A. Zamojski; *Tetrahedron*, **1972**, 28, 1505-1516; A. Banaszek, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*, **1972**, 25, 453-463
- ³⁹ S. Danishefsky, C. Maring; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7762-7764; S. Danishefsky, C. Maring; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2193-2204

-
- ⁴⁰ H.B. Henbest, R.A.L. Wilson; *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1958-1965
- ⁴¹ S. Danishefsky, M. Barbachyn; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7761-7764
- ⁴² S. Danishefsky, S.L. DeNinno, S.C.Boisvert, M. Barbachyn; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, *111*, 5810-5818
- ⁴³ J. Jurczak, T. Bauer, S. Jarosz; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4809-4812; J. Jurczak, T. Bauer, S. Jarosz; *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6477-6486
- ⁴⁴ Y. Chen, P. Vogel; *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4917-4920; S. Jeganathan, P. Vogel; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 993-995
- ⁴⁵ A. Baeyer, V. Villiger; *Chem. Ber.*, **1899**, *32*, 3625-3633; A. Baeyer, V. Villiger; *Chem. Ber.*, **1900**, *33*, 858-864
- ⁴⁶ S.J. Danishefsky, S.L. DeNinno, S. Chen, L. Boisvert, M. Barbachyn; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5810-5818
- ⁴⁷ T Suami, S. Ogawa; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 194-200; G.B. Howarth, D.G. Lance, W.A. Szarek, J.K.N. Jones; *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 75-79; J.C. Sowden; *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 3325; J.C. Sowden, D.R. Strobach; *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2532-2533
- ⁴⁸ Y. Fukuda, H. Sasai, T Suami; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 1830-1833
- ⁴⁹ T. Suami, Y. Fukuda, Y. Yamamoto, Y. Saito, M. Ito, S. Ohba; *J. Carbohydr. Chem.*, **1982**, *1*, 9-19
- ⁵⁰ T. Suami, H. Sasai, K. Matsuno; *Chem. Lett.*, **1983**, 819-822;
- ⁵¹ S. Jarosz; B. Fraser-Reid; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2359-2362
- ⁵² A.H. Haines, A.J. Lamb; *Carbohydrate Research*, **1999**, *321*, 197-213,
- ⁵³ H.M Liu, F.W. Liu, X.P. Song, J.Y. Zhang, L. Yan; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 3230-3236
- ⁵⁴ W. Notz, C. Hartel, B. Waldscheck, R.R. Schmidt; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4250-4260
- ⁵⁵ D.B. Dess, J.C. Martin; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4156-4158; D.B. Dess, J.C. Martin; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277-7287
- ⁵⁶ E. Frorott, C. Marquis, P. Vogel; *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 2023-2026; Y.-H. Zhu, P. Vogel; *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 31-34; P. Gerber, P. Vogel; *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3165-3168; R. Demange, L. Awad, P. Vogel; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3573-3585
- ⁵⁷ D. Horton, J.H. Tsai; *Carbohydr. Res.*, **1979**, *75*, 151-174; R. Hems, D. Horton, M. Nakadate; *Carbohydr. Res.*, **1972**, *25*, 205-216
- ⁵⁸ E.J. Corey, D.H. Hua, D.Ch. Pan, D.R. Deardorff; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6816-6820
- ⁵⁹ R. Appel; *Angewandte Chem. Int. Ed.*, **1975**, *14*, 801-811
- ⁶⁰ S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1992**, *224*, 73-81; S. Jarosz; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1193-1196
- ⁶¹ J.W. Krajewski, P. Gluziński, S. Jarosz, A. Zamojski, A. Bleidelis, A. Mishnyov, A. Kemme; *Carbohydr. Res.*, **1985**, *142*, 183-195
- ⁶² S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1987**, *166*, 211-217
- ⁶³ S. Jarosz, A. Głodek, A. Zamojski; *Carbohydr. Res.*, **1987**, *163*, 289-296
- ⁶⁴ S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1988**, *183*, 217-225
- ⁶⁵ Y. Yamamoto, N. Asao; *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2207-2293

- ⁶⁶ Y. Yamamoto; *Aldrichimica Acta*, **1987**, *20*, 45-49; Y. Yamamoto, K. Maruyama; *Heterocycles*, **1982**, *18*, 357-386; Y. Yamamoto; *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 243-249; C. Servens, M. Pereyre; *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *35*, C20-C22
- ⁶⁷ G.E. Keck, E.J. Enholm, D.F. Kachensky; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1867-1870
- ⁶⁸ J.A. Marshall; *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 31-47; R.W. Hoffmann; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *18*, 357; G.E. Keck, D.E. Abbott, E.P. Boden, E.J. Enholm; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3927-3930; Y. Yamamoto, H. Nemoto, R. Kikuchi, H. Komatsu, I. Suzuki; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8598-8599; H. Miyake, K. Yamamura; *Chem. Lett.*, **1992**, 2221; Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama; *Tetrahedron*, **1984**, *12*, 2239-2246
- ⁶⁹ S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1715-1723
- ⁷⁰ J.A. Marshall, G.S. Welmaker; *Synlett*, **1992**, 637;
- ⁷¹ J.A. Marshall, S. Beaudoin, K. Lewinski; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5876-5877
- ⁷² J.A. Marshall, B.M. Seletsky, G.P. Luke; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3413-3420
- ⁷³ J.A. Marshall, S. Beaudoin; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6614-6619
- ⁷⁴ E. Kozłowska, S. Jarosz; *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, *13*, 889-898
- ⁷⁵ Y. Ueno; H. Sano; M. Okawara; *Synthesis*, **1980**, 1011-1013; S.V. Mortlock, E.J. Thomas; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2479-2482
- ⁷⁶ S. Jarosz, B. Fraser-Reid; *J. Org. Chem.*, **1989**, *50*, 4011-4013
- ⁷⁷ S. Jarosz; A. Gawel; *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, *16*, 3415-3432
- ⁷⁸ S. Jarosz; S. Skóra; K. Szewczyk; Z. Ciunik; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1895-1905
- ⁷⁹ S. Jarosz; K. Szewczyk; A. Gawel; R. Luboradzki; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1719-1727
- ⁸⁰ R.M. Paton, A.A. Young; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 993-994
- ⁸¹ R.O. Gould, K.E. McGhie, R.M. Paton; *Carbohydrate Research*, **1999**, *322*, 1-13
- ⁸² A.G. Myers, D.Y. Gin, D.H. Rogers; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2036-2038; A.G. Myers, D.Y. Gin, D.H. Rogers; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4691-4118
- ⁸³ B. Giese, J. Dupuis; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 622-623; R.M. Adlington, J.E. Baldwin, A. Basak, R.P. Kozyrod; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 944-945; F. Baumberger, A. Vasella; *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 2210-2222; J. Dupuis, B. Giese, D. Ruegge, H. Fischer, H.G. Korth, R. Sustmann; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 896-898; H.G. Korth, R. Sustmann, J. Dupuis, B. Giese; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1453-1459.
- ⁸⁴ F. Sarabia-Garcia, F.J. Lopez-Herrera, M.S. Pino Gonzalez; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5491-5500
- ⁸⁵ F. Sarabia-Garcia, F.J. Lopez-Herrera; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4757-4768
- ⁸⁶ M. Lobbel, P. Köll; *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 393-396
- ⁸⁷ P.A. Evans, V.S. Murthy; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6768-6769
- ⁸⁸ P.K. Jana, S.B. Mandal, A. Bhattacharjya; *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 6767-6771
- ⁸⁹ H.E. Blackwell, D.J. O'Leary, A.K. Chatterjee, R.A. Washenfelder, D.A. Bussmann, R.H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 58-71; A.K. Chatterjee, T.L. Choi, D.P. Sanders, R.H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11360-11370
- ⁹⁰ H.C. Kolb, M.S. VanNieuwenhze, K.B. Sharpless; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; H.C. Kolb, P.G. Andersson, K.B. Sharpless; *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1278-1291

-
- ⁹¹ J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers; *Chemia Organiczna*, **2010**, WNT, Warszawa
- ⁹² J.A. Secrist III, K.D. Barnes; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4526-4528; J.A. Secrist III, K.D. Barnes, Sh.R. Wu; *Trends Carbohydr. Chem.*, **1989**, *386*, 93
- ⁹³ W. Karpiesiuk, A. Banaszek; *Carbohydr. Res.*, **1997**, *299*, 245-252
- ⁹⁴ S. Jarosz, D. Mootoo, B. Fraser-Reid; *Carbohydr. Res.*, **1986**, *147*, 59-68
- ⁹⁵ S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1992**, *224*, 73-81;
- ⁹⁶ S. Jarosz; *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7655-7658; S. Jarosz, P. Sałański, M. Mach; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2583-2594
- ⁹⁷ S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1988**, *183*, 201-207
- ⁹⁸ K. Narkunan; M. Nararajan; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6386-6390;
- ⁹⁹ S. Jarosz, S. Skóra, A. Stefanowicz, M. Mach, J. Frelek; *J. Carbohydr. Chem.*, **1999**, *18*, 961-974
- ¹⁰⁰ S. Jarosz; *Carbohydr. Res.*, **1988**, *183*, 209-215
- ¹⁰¹ S. Jarosz, M. Mach; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3943-3948
- ¹⁰² S. Jarosz, S. Skóra, I. Kościółowska; *Carbohydrate Research*. **2003**, *338*, 407-413
- ¹⁰³ Z.G. Hajos, D.R. Parrish; *DE 2102623*, **1971**; Z.G. Hajos, D.R. Parrish; *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615 - 1621
- ¹⁰⁴ U. Deer, G. Sauer, R. Wiechert; *DE 2014757*, **1971**; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert; *Angew. Chem.*, **1971**, *83*, 492 - 493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496 - 497.
- ¹⁰⁵ J. Gutzwiller, P. Buchschacher, A. Fürst, *Synthesis* **1977**, *53*; S. Terashima, S. Sato, K. Koga; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3469; S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 635; S. Kwiatkowska, A. Syed, C.P. Brock, D.S. Watt; *Synthesis* **1989**, 818; J.C. Blazejewski; *J. Fluorine Chem.* **1990**, *46*, 515; N. Ramamurthi, S. Swaminathan; *Indian J. Chem., Sect. B* **1990**, *29*, 401; A. Przeździecka; W. Stephanenko, J. Wicha; *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1589; D. Rajagopal, R. Narayanan, S. Swaminathan; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4887.
- ¹⁰⁶ S.J. Danishefsky, J.J. Masters, W.B. Young, J.T. Link, L.B. Snyder, T.V. Magee, D.K. Jung, R.C.A. Isaacs, W.G. Bornmann, C.A. Alaimo, C.A. Coburn, M.J.D. Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843
- ¹⁰⁷ S.J. Danishefsky, P. Cain; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4975; C. Agami, F. Meynier, C. Puchot; *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1031; K. Kondo, T. Yamano, K. Takemoto, *Makromol. Chem.* **1985**, *186*, 1781; S.G. Davies, R.L. Sheppard, A.D. Smith, J.E. Thomson, *Chem. Commun.* **2005**, 3802.
- ¹⁰⁸ B. List, R.A. Lerner, C.F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395
- ¹⁰⁹ B. List, P. Pojarliev, C. Castello. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573
- ¹¹⁰ K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244
- ¹¹¹ S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List; *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471-5569; M.J. Gaunt, C.C.C. Johansson, A. McNally, N.T. Vo; *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8-27; A. Dondoni, A. Massi; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4638 - 4660; P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6138 - 6171; B.M. Trost, C. S. Brindle; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1600-1632; P.H. Cheong, C.Y. Legault, J.M. Um, N. Celebi-Olcum, K.N. Houk; *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5042-5137
- ¹¹² P. H.-Y. Cheong, C.Y. Legault, J.M. Um, N. Celebi-Olcum, K.N. Houk; *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 5042-5137

- ¹¹³ C. F. Barbas; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2008**, *47*, 42–47
- ¹¹⁴ D. Seebach, A.K. Beck, D.M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A.M. Treasurywala, R. Hobi; *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425.
- ¹¹⁵ U. Kazmaier; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2186–2188; J. Młynarski, B. Gut; *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 587–596
- ¹¹⁶ A. Cordova, W. Notz, C.F. Barbas III, *Chem. Commun.*, **2002**, 3024–3025; N.S. Chowdari, D.B. Ramachary, A. Cordova, C.F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9591–9595.
- ¹¹⁷ J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Cordova; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1343–1345; A. Cordova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sunden, M. Engqvist, E. Reyes; *Chem.–Eur. J.*, **2005**, *11*, 4772–4784
- ¹¹⁸ A.B. Northrup, I.K. Mangion, F. Hetteche, D.W.C. MacMillan; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2152–2154; A.B. Northrup, D.W.C. MacMillan; *Science*, **2004**, *305*, 1752–1755
- ¹¹⁹ D. Enders, C. Grondal; *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1210–1212
- ¹²⁰ J.T. Suri, D.B. Ramachary, C.F. Barbas III, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1383–1385; C. Grondal, D. Enders; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 329–337
- ¹²¹ C. Grondal, D. Enders; *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 694 – 702
- ¹²² J.T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C.F. Barbas III; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822–3828
- ¹²³ N. Palyam, I. Niewczas, M. Majewski; *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 9195–9198
- ¹²⁴ T. Ohara, A. Adibekian, D. Esposito, P. Stallforthab, P.H. Seeberger; *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4106–4108
- ¹²⁵ E.V. Vinogradov, B. Lindner, N.A. Kocharova, S. N. Senchenkova, Y.A. Knirel, O. Holst, T.A. Gremyakova, R.Z. Shaikhutdinova, A.P. Anisimov, *Carbohydr. Res.*, **2002**, *337*, 775–777; Y.A. Knirel, B. Lindner, E.V. Vinogradov, N.A. Kocharova, S.N. Senchenkova, R.Z. Shaikhutdinova, S.V. Dentovskaya, N.K. Fursova, I.V. Bakhteeva, G.M. Titareva, S.V. Balakhonov, O. Holst, T.A. Gremyakova, G.B. Pier, A.P. Anisimov, *Biochemistry*, **2005**, *44*, 1731–1743
- ¹²⁶ I. Niewczas, M. Majewski; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 33–37
- ¹²⁷ S. Jarosz, M. Mach, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1853
- ¹²⁸ Yu. A. Zhdanov, E. Alexeev, V. G. Alexeeva; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1972**, *27*, 227–299; H. Zinner, E. Wittenburg, G. Rembarz; *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1614–1617; S. Jarosz, A. Zamojski, *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, *12*, 1223–1228
- ¹²⁹ K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones, B.C.L. Weedon; *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39–45
- ¹³⁰ A. Vogel; *Preparatyka Organiczna*, WNT, Warszawa, **1984**
- ¹³¹ L.J. van den Bos, B.A. Duivenvoorden, M.C. de Koning, D.V. Filippov, H.S. Overkleef, G.A. van der Marel; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 116–124
- ¹³² Y. Ojikawa, T. Tanaka, O. Yonemitsu; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3647; K. Horita, S. Nagato, Y. Ojikawa, O. Yonemitsu; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3253–3256; S. Jarosz, P. Sałański, M. Mach; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2583–2594
- ¹³³ Y.A. Zhdanov, E. Alexeev, V.G. Alexeeva; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1972**, *27*, 227–299; H. Zinner, E. Wittenburg, G. Rembarz; *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1614–1617.
- ¹³⁴ S. Jarosz, A. Zamojski; *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, *12*, 1223–1228
- ¹³⁵ S. Jarosz; *Polish J. Chem.*, **1992**, *66*, 1853–1858

- ¹³⁶ J. Frelek, G. Snatzke; *Fresenius' J. Anal. Chem.*, **1983**, *316*, 261-264; J. Frelek, M. Geiger, W. Voelter; *Curr. Org. Chem.*, **1998**, *2*, 197; S. Jarosz, M. Mach, J. Frelek; *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 693-715
- ¹³⁷ T. Mukaiyama, T. Sato, and J. Hanna; *Chem. Lett.*, **1973**, 1041-1044; S. Tyrlik, I. Wolochowicz; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2147-2148; J.E. McMurry, M.P. Fleming; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4708-4709.
- ¹³⁸ J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees, L.R. Krepski; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3255-3266
- ¹³⁹ A.V. Kavaliunas, A. Taylor, R.D. Rieke; *Organometallics*, **1983**, *2*, 377-383
- ¹⁴⁰ J.E. Baldwin; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- ¹⁴¹ M. Cieplak, S. Jarosz; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2011**, *22*, 1757-1762
- ¹⁴² J.S. Josan, F.W. Eatwood; *Carbohydr. Research*, **1968**, *7*, 161-166; M. Ando, H. Ohhara, K. Takase; *Chem. Lett.*, **1986**, 879-882
- ¹⁴³ A.K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1360-1370
- ¹⁴⁴ C. Ji, Y. Peng, C. Huang, N. Wang, Z. Luo, Y. Jiang; *J. Mol. Cat. A: Chemical*, **2006**, *246*, 136-139
- ¹⁴⁵ S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, Jin-Pei Cheng; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1923-1930
- ¹⁴⁶ R. Lipski, D. Gyko; *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3864-3876
- ¹⁴⁷ M. Majewski, P. Nowak; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5152-5160
- ¹⁴⁸ D. Enders, S.J. Ince, M. Bonnekessel, J. Runsink, G. Raabe; *Synlett*, **2002**, 962-966; D. Enders, S.J. Ince; *Synthesis*, **2002**, *5*, 619-624
- ¹⁴⁹ M. Majewski, I. Niewczas, N. Palyam; *Synlett*, **2006**, 2387-2390
- ¹⁵⁰ M. Cieplak, M. Ceborska, P. Cmoch, S. Jarosz; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1213-1217
- ¹⁵¹ T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno; *Chem. Lett.*, **1973**, *2*, 1011-1014; T. Mukaiyama, S. Kobayashi; *Org. React.*, **1994**, *46*, 1-103
- ¹⁵² M. Majewski, P. Nowak; *Synlett*, **1999**, *9*, 1447-1449; M. Majewski, P. Nowak; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5152-5160;
- ¹⁵³ S. Hanessian; *Preparative Carbohydrate Chemistry*, **1997**, Marcel Dekker INC., New York.
- ¹⁵⁴ L. Huang, N. Teumelsan, X. Huang; *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 5246 - 5252
- ¹⁵⁵ A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark; *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4164-4167
- ¹⁵⁶ K. Narkunan, M. Nagarajan; *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6386-6390
- ¹⁵⁷ A. T. Khan, S. Ali, R. S. Basha, Md. M. Khan, M. Lal; *Carbohydr. Res.*, **2011**, *364*, 2629-2632
- ¹⁵⁸ D. C. Forbes, D. G. Ene, M. P. Doyle, *Synthesis*, **1998**, 879-882,

B. Orig. 343/13



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.343/13



90000000185670