

**PRACA
DOKTORSKA**

Instytut Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk



A-21-6
K-c-132
K-c-126
K-c-125
K-c-130

Anna Osuch-Kwiatkowska

**Synteza i właściwości pochodnych cukrów wyższych zawierających
więcej niż 10 atomów węgla**

*Praca wykonana w Zespole IV
Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2005-2007 i 2009-2012
pod kierunkiem Profesora Sławomira Jarosza*

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.354/13



90000000186660

Warszawa 2012



B. Org. 354/13

*Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi
wyrażam głęboką wdzięczność za inspirację,
cierpliwość oraz cenne wskazówki i opiekę
podczas wykonywania niniejszej pracy.*

Dziękuję również

*Koleżankom i Kolegom z Zespołu IV,
a w szczególności Pani Izabeli Kościółowskiej,
Ani Gawel i Marcie Magdycz za przyjaźń i
wszelką pomoc*

*oraz mojej Rodzinie – Piotrowi, Mamie i
Ignacemu za wiarę we mnie i ogromne wsparcie.*

Mojej Mamie i Ignacemu

Wyniki badań opisanych w niniejszej pracy zostały zaprezentowane na następujących międzynarodowych i krajowych konferencjach i seminariach:

- *Sugars as renewable materials for the synthesis of compounds of biological interest*, 22-27 września 2006, Klekotki, Polska – „A concise approach to carbocyclic derivatives with large rings” - A. Osuch, S. Jarosz, komunikat ustny
- *10th Tetrahedron Symposium*, 23-26 czerwca 2009, Paryż, Francja – „Stereoselective synthesis of C₁₂ polyhydroxylated compounds from sugar precursors” – A. Osuch, S. Jarosz, poster
- *XXII Conference on Advances in Organic Synthesis*, 8-12 lipca 2009, Karpacz, Polska - „Stereoselective synthesis of C₁₂ polyhydroxylated compounds from sugar precursors” – A. Osuch, S. Jarosz, poster
- *Balticum Organicum Syntheticum*, 23-30 czerwca 2010, Ryga, Łotwa – „Stereoselective approach to C₁₂ carbocyclic derivatives from sugar precursors” – A. Osuch-Kwiatkowska, S. Jarosz, poster
- *18th International Conference on Organic Synthesis*, 1-6 sierpnia 2010, Bergen, Norwegia - „Stereoselective approach to C₁₂ carbocyclic derivatives from sugar precursors” – A. Osuch-Kwiatkowska, S. Jarosz, poster
- *IX Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 6-9 kwietnia 2011, Warszawa, Polska – „Stereoselektywna synteza polihydroksylowych związków karbocyklicznych z cukrów prostych” - A. Osuch-Kwiatkowska, S. Jarosz, poster

Spis treści:

Wykaz stosowanych skrótów	11
I Założenia i cel pracy	13
II Część literaturowa – Łańcuchowe i karbocykliczne związki polihydroksylowe	15
2.1. Wyższe alditole – synteza i znaczenie	15
2.1.1. Cukry wyższe jako źródło wyższych alditoli	16
2.1.2. Metodyka syntezy cukrów wyższych poprzez przedłużanie macierzystego monosacharydu	17
2.1.3. Metodyka syntezy cukrów wyższych poprzez łączenie dwóch jednostek monosacharydowych	26
2.1.3.1. Synteza prekursorów cukrów wyższych z zastosowaniem acetylenów	26
2.1.3.2. Synteza cukrów wyższych na drodze reakcji typu Wittiga	29
2.1.3.3. Inne metody łączenia dwóch jednostek monosacharydowych	37
2.1.4. Inne strategie syntezy cukrów wyższych	41
2.2. Karbocykliczne związki polihydroksylowe	49
2.2.1. Funkcjonalizacje karbocyklicznych substratów	51
2.2.2. Tworzenie pierścieni karbocyklicznych na drodze przegrupowań	56
2.2.3. Reakcje cykloaddycji	63
2.2.4. Karbocyklizacje na drodze reakcji rodnikowych	67
2.2.5. Karbocyklizacje poprzez reakcję metatezy (RCM – ‘ring-closing metathesis’) ...	73
2.2.6. Podsumowanie	81
III Badania własne	83
3.1. Przygotowanie substratów	84
3.2. Synteza 12-węglowego cukru wyższego	85
3.3. Synteza 14-węglowego polihydroksylowego α,ω -dienu	87
3.3.1. Próby wprowadzenia do cząsteczki cukru wiązań podwójnych w dwóch etapach.....	88
3.3.2. Równoczesne wprowadzenie terminalnych wiązań podwójnych do cząsteczki cukru	91
3.4. Reakcje makrocyklizacji	101
3.5. Polihydroksylowy pierścień 12-węglowy	109
3.6. Polihydroksylowy pierścień 18-członowy	112

3.7.	Polihydroksylowe pierścienie 16- i 14-węglowe	120
3.8.	Podsumowanie	125
IV	Część eksperymentalna	127
4.1.	Uwagi ogólne	127
4.2.	Przepisy ogólne	128
4.3.	Przepisy szczegółowe	130
V	Literatura cytowana	157

Wykaz stosowanych skrótów

AE	-	analiza elementarna
AIBN	-	2,2'-azo- <i>bis</i> -izobutyronitryl
aq	-	roztwór wodny
Bn	-	benzyl
BOM	-	benzyloksymetyl
Bz	-	benzoil
CSA	-	kwas kamforosulfonowy
DDQ	-	2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DEAD	-	azodikarboksylan dietylowy
DIBAL	-	wodorek diizobutyloglinowy
(+)-DIPT	-	(+)-winian diizopropylu
DMAP	-	4- <i>N,N</i> -dimetyloaminopirydyna
DME	-	dimetoksyetan
DMP	-	2,2-dimetoksypropan
HMDSL _i	-	bis(trimetylosililo)amidek litu
HMPA	-	heksametyloamid kwasu fosforowego
im ₂ CO	-	karbonylo- <i>N,N'</i> -diimidazol
MOM	-	metoksymetyl
MS (HR-MS)	-	spektrometria mas (wysokorozdzielcza spektrometria mas)
NCS	-	<i>N</i> -chlorosukcynoimid
NMO	-	<i>N</i> -tlenek- <i>N</i> -metylomorfoliny
PCC	-	chlorochromian pirydyny
PDC	-	dichromian pirydyny
PMB	-	<i>p</i> -metoksybenzyl
PPTS	-	<i>p</i> -toluenosulfonian pirydyny
PTC	-	kataliza przeniesienia międzyfazowego
TBS	-	<i>tert</i> -butyloдимetylosilil
Tf	-	trifluorometylosulfonyl
TIBAL	-	triizobutyloglin
Tr	-	trifenylometyl, trytyl

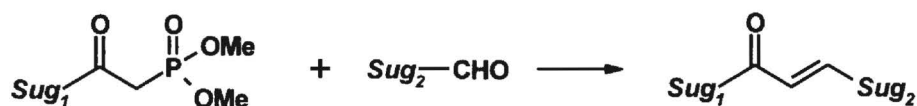
t_R	-	czas retencji
Ts (<i>p</i> -TsOH)	-	<i>p</i> -toluenosulfonyl, tosyl (kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy)
Vin	-	winył

I Założenia i cel pracy

Synteza polihydroksylowych związków karbocyklicznych o 'normalnych' i średnich pierścieniach jest bardzo dobrze poznana i opisana w literaturze. Natomiast układy o dużych pierścieniach, czyli zawierające więcej niż 10 atomów węgla, są w zasadzie zupełnie nieznanne. Opracowanie metodyki pozwalającej na łatwy dostęp do tego typu związków, jest nie tylko intrygującym celem badawczym, ale również otwiera drogę do nowej, niepoznanej jeszcze klasy układów o potencjalnie interesujących właściwościach biologicznych, konformacyjnych i kompleksujących.

Celem niniejszej pracy jest opracowanie warunków syntezy polihydroksylowych związków makrocyklicznych, będących pochodnymi cukrów wyższych.

Cukry wyższe, prekursorzy układów polihydroksylowych zarówno długołańcuchowych, jak i cyklicznych, są bardzo wymagającym obiektem badań. Ich syntezę można realizować na kilku drogach, jednak najkorzystniejsze wydaje się połączenie dwóch odpowiednio aktywowanych jednostek monosacharydowych, co prowadzi bezpośrednio do szkieletu cukru wyższego. W Zespole IV Instytutu Chemii Organicznej PAN opracowano dogodną metodę łączenia dwóch jednostek cukrowych poprzez terminalne atomy węgla na drodze m.in. reakcji Hornera - Wadswortha – Emmonsa (Schemat 1.1.).¹

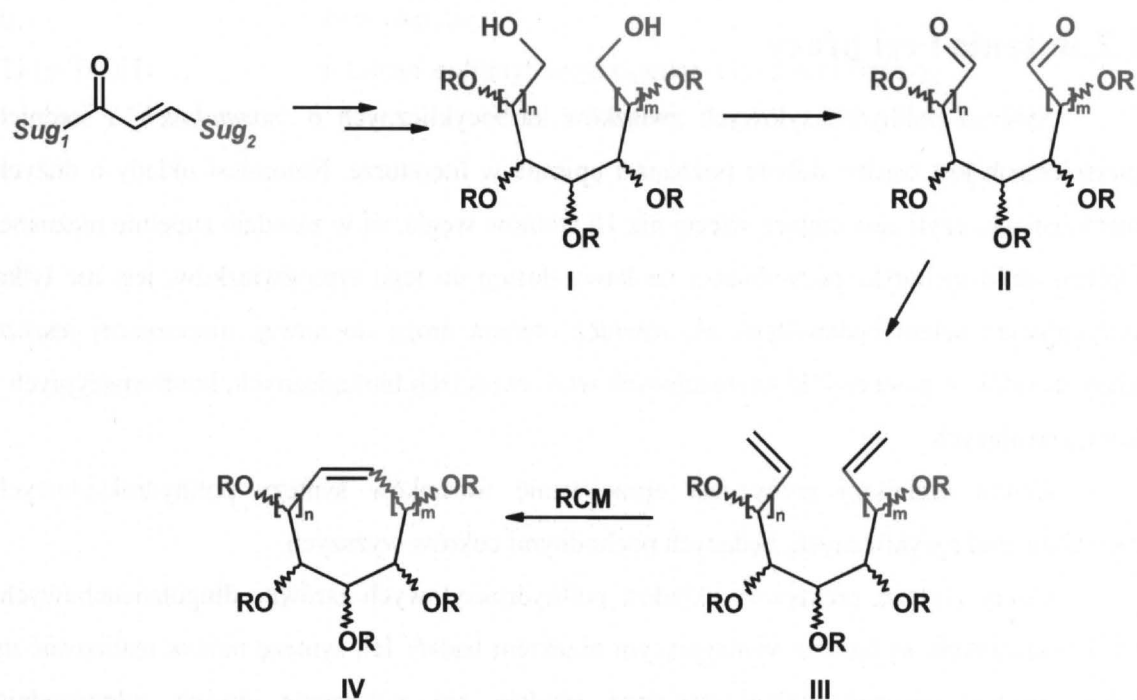


Schemat 1.1.

Uzyskany w ten sposób prekursor wyższej dialdozy, planuję stereoselektywnie przekształcić w wyższy alditol I (Schemat 1.2.), z niezabezpieczonymi terminalnymi grupami hydroksylowymi, co pozwoliłoby na ich funkcjonalizację w kolejnych etapach i otrzymanie pochodnej, umożliwiającej podjęcie prób karbocyklizacji układu polihydroksylowego.

Polihydroksylowe związki karbocykliczne o 'normalnych' i średnich pierścieniach są bardzo często otrzymywane w reakcji 'ring closing metathesis' (RCM). Ponieważ jest ona również znakomitym narzędziem w syntezie dużych pierścieni,² to powinna być stosowalna do proponowanych celów niniejszej pracy. Jednak podejście to wymaga opracowania syntezy odpowiedniego dialdehydu II, a następnie diolefiny III z wyższego alditolu I (Schemat 1.2.).





Schemat 1.2.

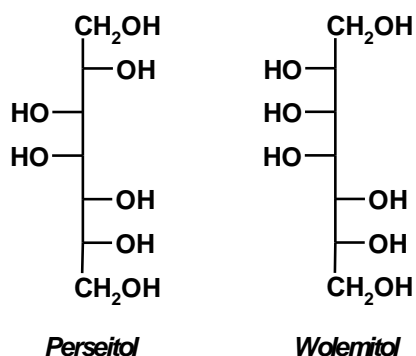
Mając dostęp do polihydroksylowej pochodnej III, planuję przebadać możliwość jej cyklizacji w warunkach RCM do układu IV oraz sprawdzić wpływ katalizatora, rozpuszczalnika, temperatury i stężenia na przebieg reakcji makrocyclizacji.

II Część literaturowa – Łańcuchowe i karbocykliczne związki polihydroksylowe

2.1. Wyższe alditole – synteza i znaczenie

Alditole to łańcuchowe związki wielowodorotlenowe, otrzymywane w wyniku redukcji grupy karbonylowej – aldehydowej lub ketonowej – w cząsteczce monosacharydu.³ W rodzinie alditoli rozróżniamy w zależności od liczby atomów węgla w łańcuchu: tetrytole, pentitole, heksitole itd.

Niższe alditole, a w szczególności pentitole i heksitole są bardzo szeroko rozpowszechnione w naturze. Ich obecność stwierdzono w liściach, owocach i nasionach wielu roślin, otrębach zbożowych, wodorostach, grzybach, trawach i mchach, a także w płynach ustrojowych człowieka i innych ssaków. Pełnią ważne funkcje fizjologiczne oraz znalazły szerokie zastosowanie przede wszystkim w medycynie,³ np. na podstawie obecności D- i L-arabinitolu w moczu człowieka diagnozuje się rzadką chorobę nerek; D-mannitol jest jedynym środkiem przeciwozrętkowym mózgu; wiele anhydroalditoli jest skutecznymi środkami w leczeniu różnych schorzeń, m.in. nowotworowych czy choroby wieńcowej; są również stabilizatorami szczepionek. Ponadto, związki te są także wykorzystywane w przemyśle spożywczym i chemicznym.³



Rysunek 2.1.

Natomiast spośród wyższych alditoli, czyli heptitoli, oktoli, nonitoli itd., w przyrodzie występują w większych ilościach jedynie dwa – perseitol i wolemitol (Rysunek 2.1).^{3,4} Inne związki z tej grupy, okazały się być również szeroko rozpowszechnione w naturze, jednak w zdecydowanie mniejszych ilościach, co nie umniejsza ich znaczenia jako fundamentalnych czynników w metabolizmie roślin i zwierząt.^{4a} Próby ich wyodrębnienia ze źródeł naturalnych (np. oktoli z awokado)^{4b,c} były mozolne i nie zapewniały wystarczającego materiału do badań nad tą klasą związków, bogatą w stereoizomery o ciekawych własnościach biologicznych i konformacyjnych. Dlatego też jedynie droga syntetyczna mogła zapewnić szeroki dostęp do wyższych alditoli i poszerzyć wiedzę na ich temat.

2.1.1. Cukry wyższe jako źródło wyższych alditoli

Kiedy zastanowimy się nad syntetycznym podejściem do otrzymywania wyższych alditoli, pierwszym i oczywistym skojarzeniem są cukry wyższe, których redukcja prowadzi do tych związków. Tak więc ich synteza jest nierozzerwalnie połączona z tą tematyką.

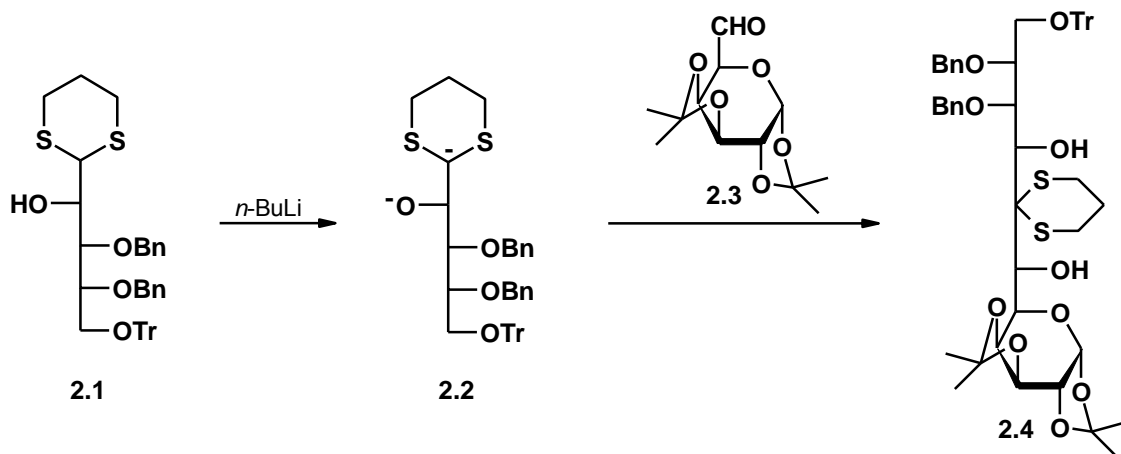
Cukrami wyższymi określa się dosyć różnorodną grupę – od *C*-disacharydów, których ten rozdział nie będzie dotyczył (ponieważ nie można ich przekształcić w formy łańcuchowe bez naruszania wiązania *C*-glikozydowego łączącego oba monosacharydy) poprzez heptozy, oktozy itd., do wyższych dialdoz. Choć cukry wyższe, posiadające więcej niż 10 atomów węgla, rzadko występują w przyrodzie, są one istotnymi składnikami niektórych antybiotyków, takich jak hikizymycyna⁵ lub tunikamycyna,⁶ zawierających 11-węglowy szkielet monosacharydu.

Synteza cukrów wyższych jest bardzo wymagającym wyzwaniem dla chemika organika. Klasyczną już metodę cyjanohydrynową wydłużania łańcucha węglowego aldoz opracowali pod koniec XIX wieku Fischer i Kiliani.³ Jest ona jednak bardzo żmudna, pracochłonna i prowadzi zazwyczaj do mieszaniny stereoizomerów.

Do połowy lat 70 ubiegłego stulecia w literaturze pojawiały się nieliczne doniesienia na temat prób wyizolowania⁴ lub syntezy wyższych cukrów czy alditoli. W 1951 roku Wolfrom i wsp.⁷ otrzymali nierozgałęziony dodecitol poprzez alkaliczną elektrodredukcję *D*-glukozy. Schaffer i Cohen⁸ w 1963 r. zsyntezowali *D*-glicero-*D*-gluko-3-oktulozę w reakcji aldolowej *D*-erytrozy. W kolejnych latach pojawiły się również doniesienia o przedłużaniu łańcucha heksoz poprzez addycję nitrometanu⁹ lub nitroetanu,¹⁰ prowadzącą do izomerycznej mieszaniny adduktów, która po hydrolizie dawała odpowiednie heptozy czy deoksyoktulozy. W 1971 roku Roy i Chilton¹¹ zsyntezowali diastereoizomeryczną mieszaninę heksadecitoli z 2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannozy i acetyleny. Praca ta zbiegła się w czasie z doniesieniami Whistlera¹² na temat fotolizy otwartołańcuchowej penta-*O*-acetylo-*D*-glukozy prowadzącej m.in. do powstania decitolu z wydajnością ok. 2%. We wszystkich tych badaniach trudno się doszukać uniwersalności metody i systematycznego podejścia do syntezy cukrów wyższych, natomiast niektóre obserwacje wydają się być dziełem przypadku, a nie zaplanowanej strategii.

Zupełnie nową metodologię otrzymywania cukrów wyższych zaprezentował w 1976 r. Paulsen.¹³ Jego strategia syntezy opierała się na addycji α -hydroksy-tioacetalu, który mógł być pochodną różnych cukrów prostych (np. odpowiednio zabezpieczonej arabinozy **2.1**) do aldehydów cukrowych. Obecność wolnej grupy hydroksylowej w pozycji α rozwiązywała

problem niepożądanego β -eliminacji podczas deprotonowania tioacetalu. Wygenerowany w ten sposób dianion **2.2** wprowadzono w reakcję np. z pochodną galaktozy **2.3**, uzyskując w tym przypadku diastereoizomerycznie czystą undekozę **2.4** z wydajnością 19% (Schemat 2.1.).



Schemat 2.1.

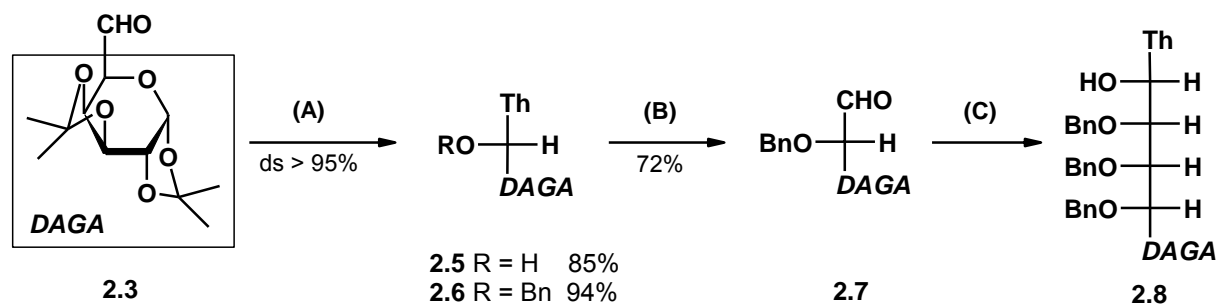
Paulsen wykorzystując tę metodologię otrzymał szereg cukrów wyższych, zbudowanych z 7-11 atomów węgla, jednak z dość umiarkowanymi wydajnościami. Ponadto, addycja α -hydroksy-tioacetalu do aldehydu cukrowego, często biegła z niską stereoselektywnością.

Opracowanie stereokontrolowanej metody syntezy cukrów wyższych wciąż stanowiło duże wyzwanie dla chemików organicznych i udało się je zrealizować dopiero w drugiej połowie lat osiemdziesiątych.

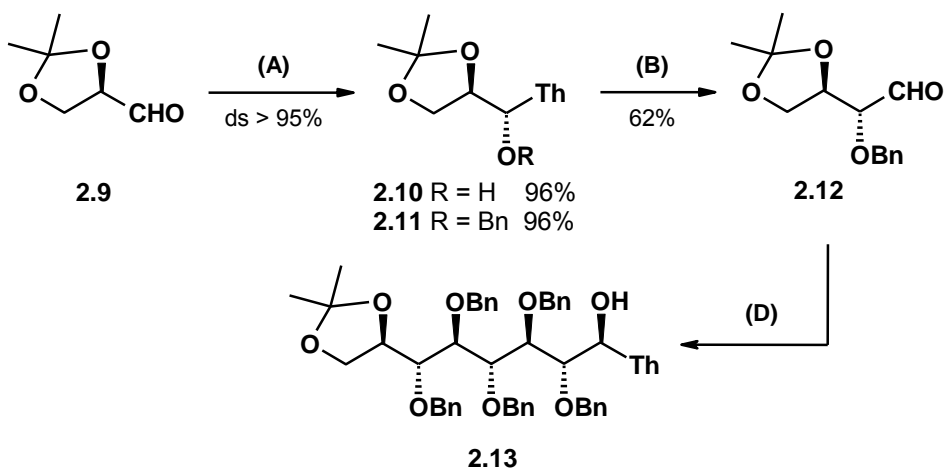
2.1.2. Metodyka syntezy cukrów wyższych poprzez przedłużanie macierzystego monosacharydu

Jedną z pierwszych metod stereoselektywnej syntezy cukrów wyższych, zaprezentował w roku 1989 Dondoni wraz ze wsp.¹⁴ Opracowana metodologia polega na iteracyjnych powtórzeniach wydłużania łańcucha o jeden atom węgla w dwuetapowej sekwencji reakcji (Schemat 2.2.):

- (A) *anti* diastereoselektywnej addycji 2-(trimetylosililo)tiazolu (2-TST) do chiralnego alkoksyaldehydu,
- (B) usunięciu tiazolu (Th) maskującego grupę formylową w uzyskanym addukcie.



A : *i.* 2-TST, CH₂Cl₂, 0°C; 1M *n*-Bu₄NF, THF; *ii.* NaH, BnBr
 B : *iii.* CH₃I, CH₃CN, reflux; *iv.* NaBH₄, CH₃OH, -10°C; *v.* HgCl₂, CH₃CN / H₂O = 4/1
 C : 2 x (A + B) + *i*; D : 4 x (A + B) + *i*



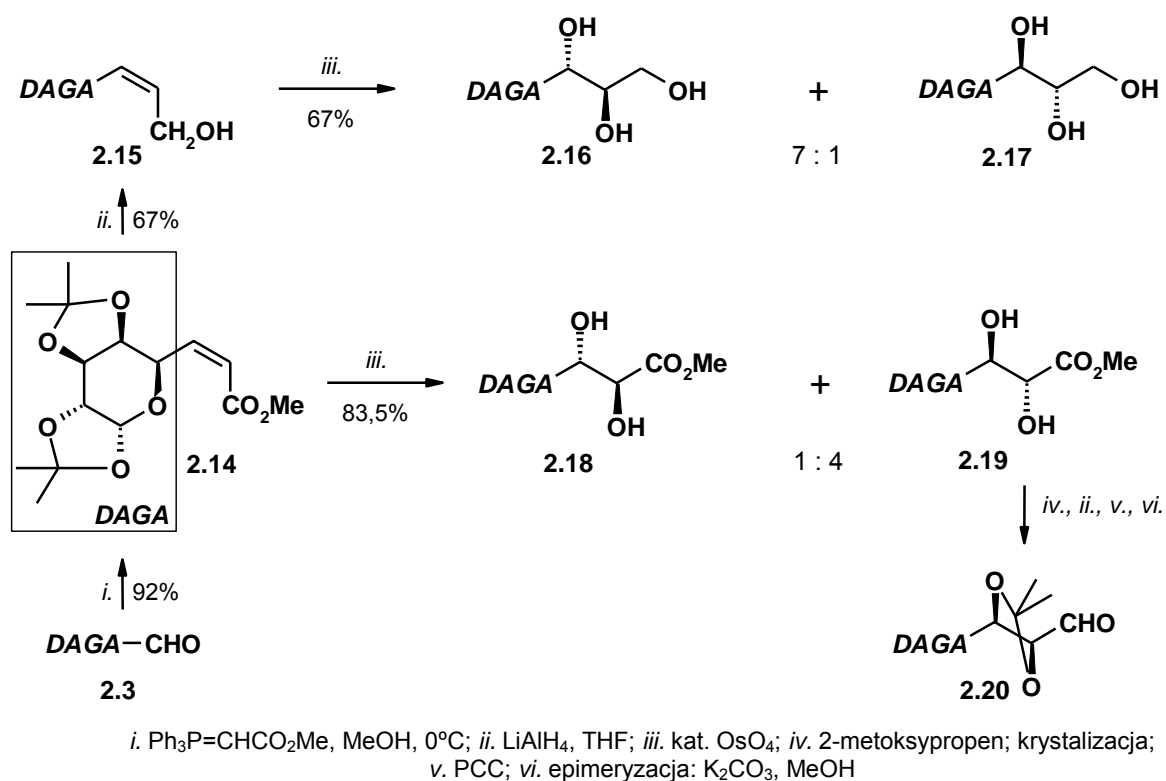
Schemat 2.2.

Opracowaną strategię sprawdzono dla różnych alkoksyaldehydów (m.in. **2.3** i **2.9**, Schemat 2.2.), przekształcając je w odpowiednie tiazolowe pochodne cukrów wyższych **2.8** i **2.13**, pozostawiając możliwość ich dalszej elongacji. Sporym sukcesem zaprezentowanego podejścia było zastosowanie 2-TST, którego addycja okazała się wysoce diastereoselektywna, jak również wydajna i powtarzalna w kolejnych sekwencjach wydłużania łańcucha. Obecnie jednak wydaje się ono zbyt pracochłonne i żmudne, aby można je wykorzystać w syntezie układów o większej liczbie atomów węgla.

W drugiej połowie lat 80-tych również grupa Brimacombe pracowała nad ogólną i dającą możliwość stereokontroli metodą syntezy cukrów wyższych. Zaproponowane podejście zakładało elongację macierzystego monosacharydu o dwa atomy węgla w reakcji Wittiga, a następnie funkcjonalizację otrzymanej olefiny poprzez *cis*-dihydroksylację czterotlenkiem osmu bądź epoksydację (i następnie otwarcie pierścienia). Zgodnie z założeniami, Brimacombe zsyntezował diastereoizomeryczne heptozy, oktozy, nonozy i dekozy, a ich stereochemię potwierdzał przekształcając je w odpowiednie alditole.¹⁵ Strategia ta (podobnie jak w

przypadku metodologii Dondoni'ego) polega na iteratywnych powtórzeniach procedury w celu uzyskania coraz dłuższych łańcuchów polihydroksylowych i zostanie omówiona na wybranych przykładach syntezy 8- i 10-węglowych cukrów wyższych.

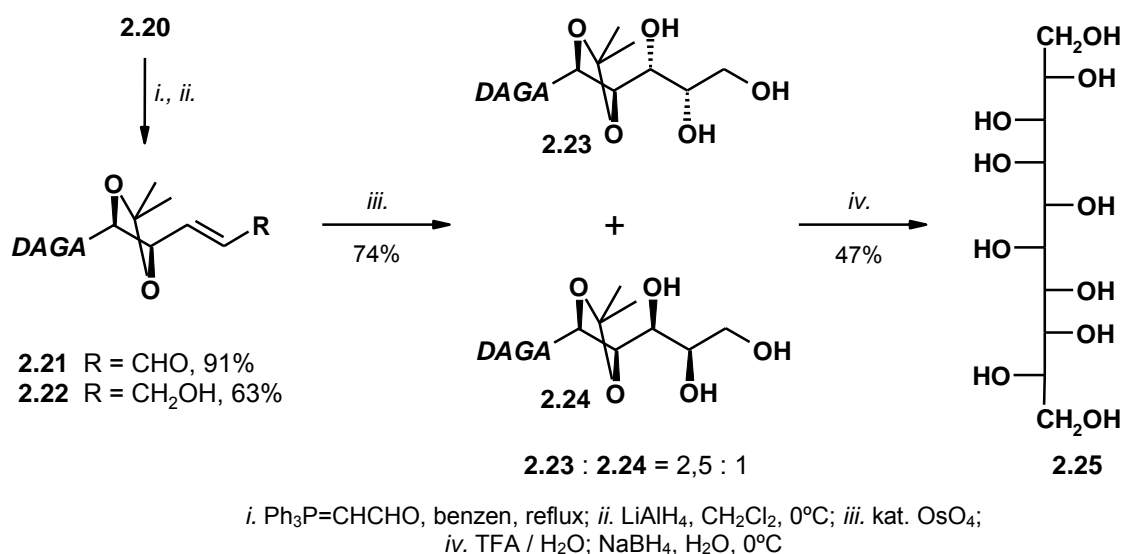
Wychodząc z heksodialdopiranozy **2.3**, Brimacombe otrzymał *Z*-olefinę **2.14**, którą po redukcji funkcji estrowej, poddał *cis*-dihydroksylacji przy użyciu katalitycznej ilości OsO₄. Zgodnie z regułą Kishi'ego¹⁶ (według której, w osmylacji chiralnych alkoholi allylowych, atak OsO₄ na podwójne wiązanie następuje od strony przeciwnej do grupy hydroksylowej lub alkoksylowej), w znacznej przewadze powstał produkt *anti*-addycji **2.16** w stosunku do sąsiadującego atomu tlenu w pierścieniu piranozy (Schemat 2.3).¹⁷



Schemat 2.3.

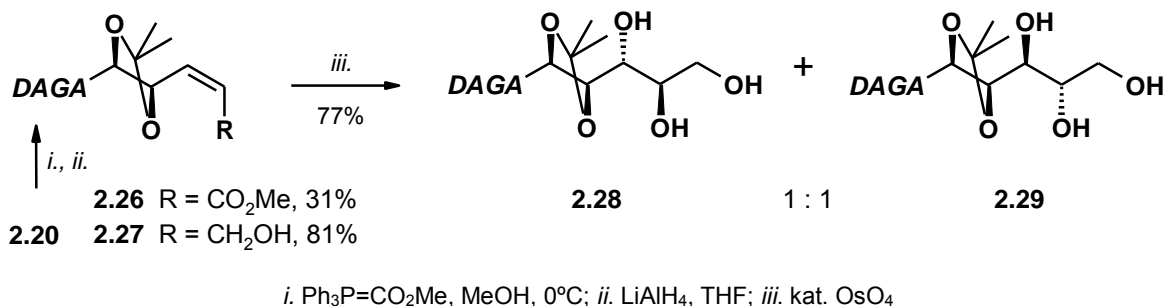
Z-Olefina **2.14** została wykorzystana również w syntezie dekozy, której pierwszym etapem była *cis*-dihydroksylacja. Niestety stereoselektywność reakcji znacznie spadła w porównaniu do **2.15**, a ponadto udało się ustalić, iż główny jej produkt **2.19** jest wyjątkiem od reguły Kishi'ego (Schemat 2.3.). Związek ten w kilku standardowych etapach, m.in. epimeryzacji pochodnej 6,7-*erythro* do stabilniejszej konformacji 6,7-*treo*, przekształcono w aldehyd **2.20**, który następnie poddano podobnej sekwencji reakcji w celu przedłużenia łańcucha węglowego o kolejne dwa atomy (Schemat 2.4.).¹⁸ Pochodną galaktozy przekształcono w reakcji Wittiga tym razem w olefinę *E* **2.21**. Redukcja grupy aldehydowej, a następnie osmylacja dostarczyła mieszaninę

trioli **2.23** i **2.24** z niską stereoselektywnością (2,5:1). W wyniku hydrolizy obu triacetali i redukcji powstałego cukru wyższego, otrzymano *L-galakto-D-galakto*-decitol **2.25**.



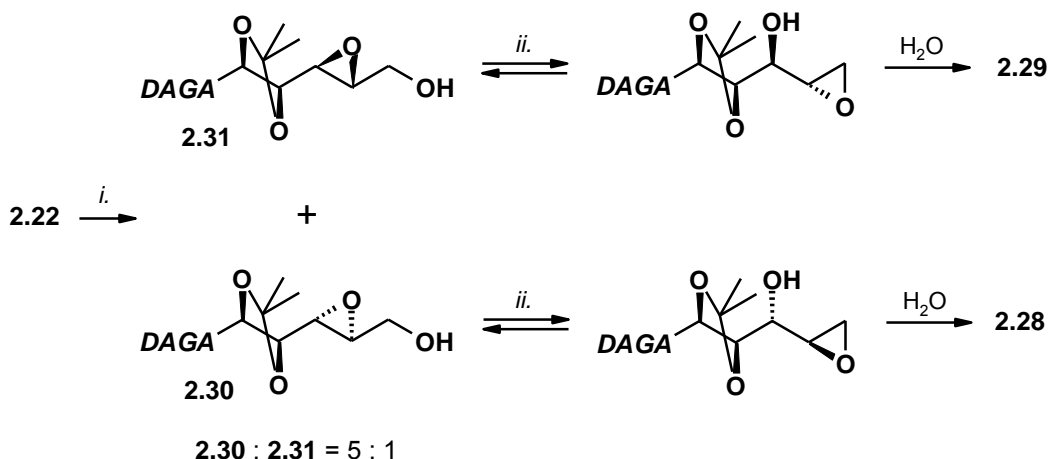
Schemat 2.4.

W celu uzyskania kolejnych diastereoizomerycznych decitoli, postanowiono przekształcić aldehydową pochodną galaktozy **2.20** w olefinę *Z* (Schemat 2.5.).



Schemat 2.5.

Niestety ścieżka ta okazała się być problematyczna od początku, gdyż już reakcja Wittiga przebiegała z niską selektywnością, dając mieszaninę olefin *E/Z*. Natomiast *cis*-dihydroksylacja związku **2.27**, będącego produktem redukcji estru **2.26**, dawała równomolową mieszaninę trioli **2.28** i **2.29**. Wynik ten był tym bardziej zaskakujący, gdyż osmylacja prowadzona na *Z*-olefinach jest zazwyczaj dużo bardziej selektywna. Brimacombe zmuszony był rozpocząć poszukiwania alternatywnej drogi syntezy kolejnych izomerycznych decitoli (Schemat 2.6).

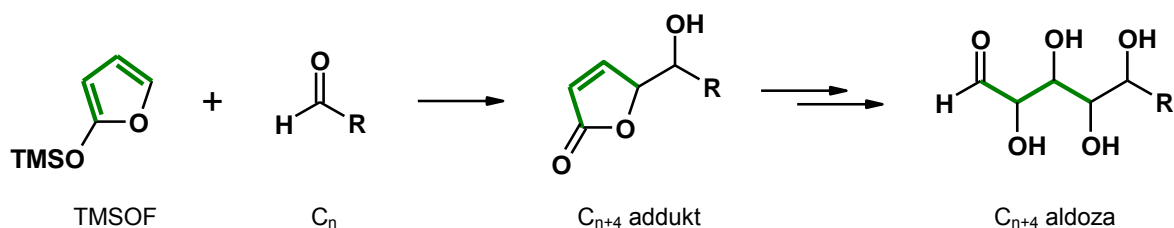


i. $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$, (+)-DIPT, *t*-BuOOH, CH_2Cl_2 , -23°C ; *ii.* 0,5M NaOH, 1,4-dioksan, 70°C

Schemat 2.6.

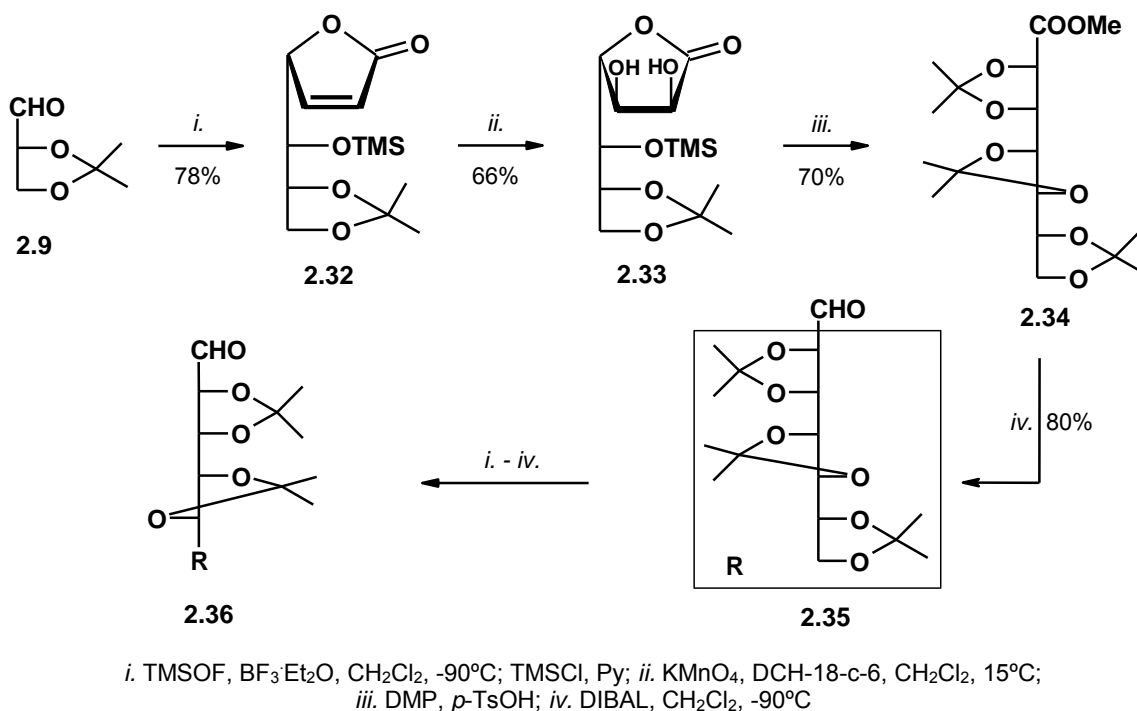
Zrealizował to założenie poprzez epoksydację Sharplessa *E*-olefiny **2.22**, która z dobrą stereoselektywnością (5:1) dostarczyła epoksydy **2.30** i **2.31**.¹⁹ Następnie w wyniku ich zasadowej hydrolizy oraz przegrupowania Payne'a, udało się otrzymać triole **2.28** i **2.29** z lepszymi wydajnościami. Obie wyższe aldozy zostały w kolejnych standardowych reakcjach przekształcone w kolejne diastereoizomeryczne decitole.

Bardzo ciekawe i korzystne podejście do syntezy cukrów wyższych zaprezentował w 1991 roku Casiraghi.²⁰ Zaproponował wydłużanie łańcucha węglowego aż o cztery atomy węgla poprzez addycję 2-(trimetylosiloksy)furanu (TMSOF) do aldehydów cukrowych (C_n). Otrzymany w ten sposób C_{n+4} addukt był następnie przekształcany w wyższą aldozę (Schemat 2.7.).



Schemat 2.7.

Zastosowanie TMSOF jest bardzo korzystne z punktu widzenia syntezy cukrów wyższych, ponieważ jest on ekwiwalentem tetrozy i tworzy z wysoką stereoselektywnością C_{n+4} addukty, będące prekursorami wyższych aldoz. Casiraghi postanowił wykorzystać opracowaną metodologię w syntezie totalnej *D*-glicero-*D*-talo-*L*-talo-undekozy (**2.36**) wychodząc z aldehydu 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-glicerowego (**2.9**) (Schemat 2.8.).



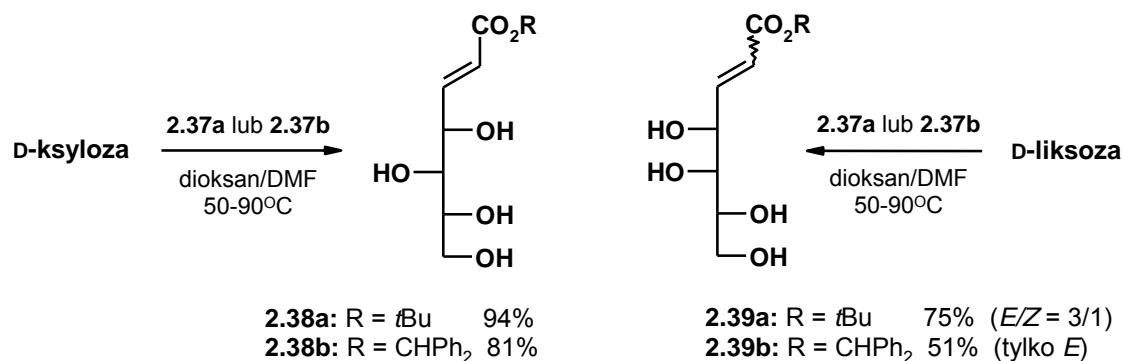
Schemat 2.8.

Addycja TMSOF do aldehydu **2.9** dała, jako główny produkt, z wysoką selektywnością związek **2.32**, który w kolejnych trzech etapach przekształcono w heptozę **2.35**. Powtórzenie sekwencji tych czterech reakcji pozwoliło uzyskać undekozę **2.36** z zachowaniem wysokich wydajności, a jedynie z niewielkim spadkiem selektywności addycji TMSOF. Podobną strategię, wykorzystującą pochodną furanową, zastosowali Dziewiszek i Zamojski w syntezie *L-glicero-D-manno*-heptozy,²¹ wchodzącej w skład lipopolisacharydów części rdzeniowej bakterii Gram-ujemnych.

Kolejnym wyzwaniem w syntezie cukrów wyższych okazało się opracowanie skutecznej metody przedłużania łańcucha węglowego pentoz bądź heksoz z niezabezpieczonymi grupami hydroksylowymi. Pierwsze próby podejmowano już w połowie lat 60-tych ubiegłego stulecia wykorzystując kombinację reakcji Wittiga i *cis*-dihydroksylacji, jednak produkty uzyskiwano z dość niskimi wydajnościami i diastereoselektywnością.²² W 2001 roku Madsen zmodyfikował to podejście, otrzymując z wolnych monosacharydów serię ich wyższych homologów (od C_7 do C_9) z wysokimi wydajnościami i bardzo dobrą diastereoselektywnością w większości przypadków (Schemat 2.9).²³

W reakcji Wittiga wykorzystano stabilizowane fosforany $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2t\text{Bu}$ (**2.37a**) oraz $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CHPh}_2$ (**2.37b**), aby dzięki obecności grup stanowiących zawady przestrzenne, uniknąć niepożądanego ubocznej addycji Michaela²⁴ oraz uzyskiwać produkty z wysoką

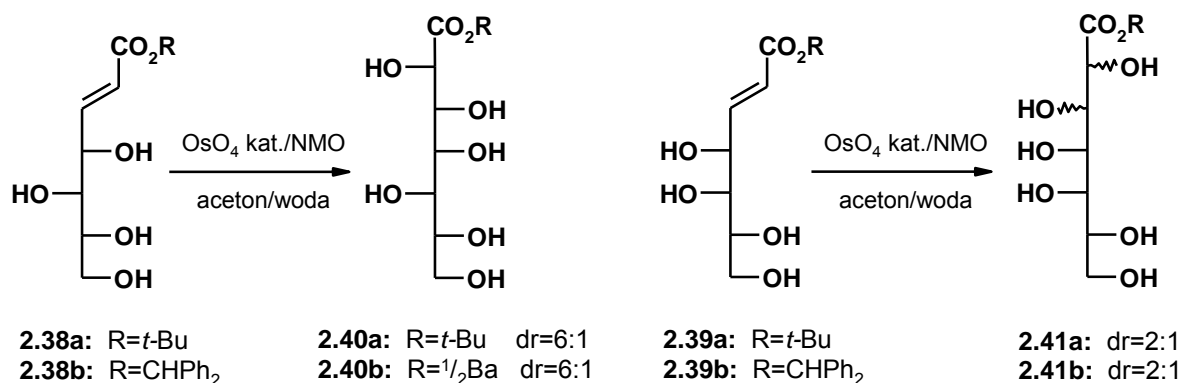
E-selektywnością. Oba ylidy poddano reakcjom z izomerycznymi pentozami, np. *D*-ksylozą i *D*-liksozą (Schemat 2.9.) oraz heksozami, m.in. *D*-glukozą i *D*-mannozą, co pozwoliło zaobserwować zależność między budową substratów a selektywnością procesu i sformułować ogólną regułę.



Schemat 2.9.

Fosforan **2.37b** (Ph₃P=CHCO₂CHPh₂) w reakcjach z aldozami dawał zawsze jako jedyny produkt α,β -nienasycony ester o konfiguracji *E* podwójnego wiązania (np. **2.38b** i **2.39b**, Schemat 2.9.). Natomiast w przypadku ylidu **2.37a** (Ph₃P=CHCO₂*t*Bu), identyczny wynik uzyskiwano jedynie w reakcjach z cukrami o konfiguracji grup hydroksylowych 2,3-*treo* (jak np. *D*-ksyloza), podczas gdy 2,3-*erythro* monosacharydy (jak np. *D*-liksoza) dawały mieszaniny produktów *E/Z* (**2.39a**).

W kolejny kroku rozpoczęto badania nad *cis*-dihydroksylacją otrzymanych w reakcji Wittiga α,β -nienasyconych estrów kwasów aldonowych, przy użyciu katalitycznych ilości OsO₄ w obecności NMO.



Schemat 2.10.

Wszystkie *E*-olefiny posiadające grupy hydroksylowe o konfiguracji *treo* przy podwójnym wiązaniu (jak w przypadku pochodnych *D*-ksylozy **2.38a** i **2.38b**, Schemat 2.10.), w reakcji osmylacji dawały z wysoką diastereoselektywnością (od 5:1 do 8:1) produkty, zgodne z regułą Kishi'ego, które izolowano z wydajnościami rzędu 51-85% w postaci estrów, laktonów lub soli kwasów aldonowych. Z kolei wszystkie *E*-olefiny o konfiguracji *erythro* sąsiadujących grup hydroksylowych (np. pochodne *D*-liksozy **2.39a** i **2.39b**, Schemat 2.10.), reagowały w tych samych warunkach z niską diastereoselektywnością (od 2:1 do 2,5:1) i z tego powodu główne produkty tych reakcji nie były izolowane i charakteryzowane.

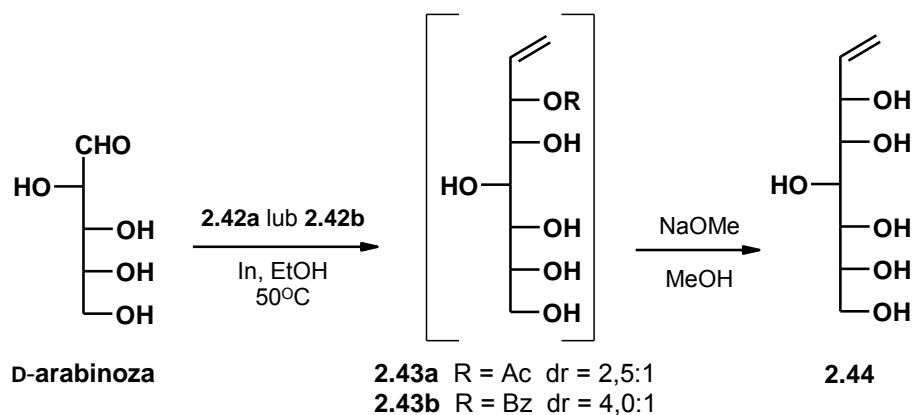
Udało się również przekształcić tę metodologię przedłużania szkieletu węglowego niezabezpieczonych aldoz, w tzw. procedurę 'one-pot', która okazała się być wydajniejszą.²³

Grupa Madsena zachęcona wynikami prac nad elongacją monosacharydów, postanowiła sprawdzić możliwość wydłużania szkieletu węglowego aldoz z wolnymi grupami hydroksylowymi o trzy atomy węgla w jednym etapie. Podstawą nowego projektu była praca Whitesidesa i wsp.,²⁵ dotycząca diastereoselektywnej addycji ekwiwalentu anionu allylowego do niezabezpieczonych pentoz i heksoz w obecności indu bądź cyny, prowadzącej do otrzymania serii wyższych 2-deoksyaldoz. Jednak Madsenowi zależało na syntezie prekursorów związków polihydroksylowych, dlatego też postanowił zbadać reakcję acyloksyallylowania wolnych cukrów prostych, wykorzystując dwa sfunkcjonalizowane reagenty: octan (**2.42a**) oraz benzoesan 3-bromopropenyłu (**2.42b**) (Rysunek 2.2.).²⁶



Rysunek 2.2.

W modelowej reakcji z *D*-arabinozą sprawdzono wpływ rozpuszczalnika i temperatury na jej przebieg oraz przetestowano szereg metali: In, Zn, Sn, Bi, Sb, Mg i Al. Okazało się, iż w tym przypadku w warunkach Barbiera najlepsze rezultaty można osiągnąć przy zastosowaniu indu, jako promotora acyloksyallylowania aldozy. Ujawniły się także różnice w reaktywności reagentów **2.42a** i **2.42b** (Schemat 2.11.). W obu reakcjach otrzymywano tylko dwie z czterech możliwych diastereoizomerycznych pochodnych *D*-arabinozy. Addycja obu reagentów prowadzi do tego samego głównego izomeru **2.44**, jednak w przypadku użycia **2.42b** przebiega ona zdecydowanie bardziej selektywnie, z powodu zawady przestrzennej jaką stanowi grupa benzoilowa.



Schemat 2.11.

Pozostałe trzy pentozy szeregu D również poddano acyloksyallilowaniu w przedstawionych powyżej warunkach, uzyskując w każdym przypadku mieszaniny tylko dwóch diastereoizomerycznych pochodnych z dobrymi wydajnościami 60-85%. Addycje obu reagentów do odpowiedniej pentozy, prowadziły zawsze do otrzymania tego samego głównego produktu i tak jak w przypadku D-arabinozy, były dużo bardziej selektywne z użyciem **2.42b** (dr od 3,5:1 do 8,5:1) niż **2.42a** (dr od 1,5:1 do 4:1).²⁶

Zaproponowaną metodę elongacji monosacharydów postanowiono rozszerzyć na heksozy, co prowadziło do uzyskania pochodnych cukrów wyższych posiadających dziewięć atomów węgla w łańcuchu. Przeprowadzono reakcje z najbardziej dostępnymi przedstawicielami tej grupy: D-galaktozą, D-glukozą i D-mannozą oraz benzoesanem 3-bromopropenyłu (**2.42b**), kierując się przy jego wyborze większą stabilnością oraz selektywnością addycji. W zmodyfikowanych warunkach (dioksan/woda/60°C), wszystkie testowane heksozy reagowały z **2.42b** dając mieszaninę tylko dwóch diastereoizomerycznych produktów z dobrymi wydajnościami (71-90%) oraz selektywnością rzędu 3,5:1.

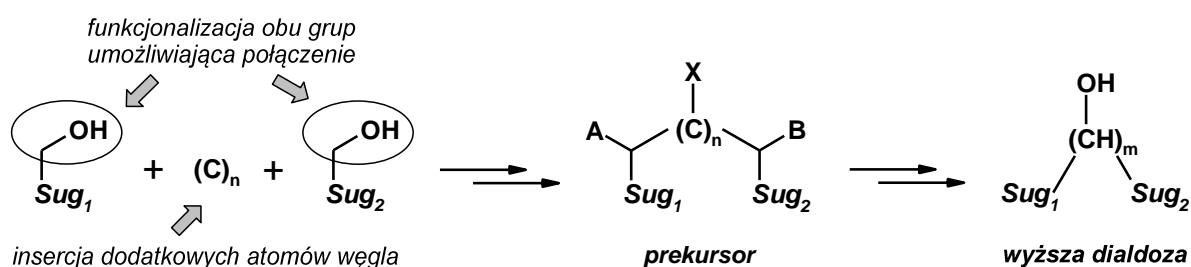
Grupa Madsena opracowała dwie proste i komplementarne procedury przedłużania łańcucha wolnego monosacharydu, pozwalające uniknąć dodatkowych etapów związanych z manipulacją grupami zabezpieczającymi i znacznie skracające ścieżkę syntezy wyższych cukrów oraz alditoli.

Przedstawione w tym rozdziale metody przedłużania cukru macierzystego posiadają wiele zalet, jednak najczęściej pozwalają otrzymać co najwyżej dekozy bądź decitole. W perspektywie syntezy układów bardziej złożonych, których szkielet zbudowany jest z dużo większej liczby atomów węgla, stają się one niepraktyczne i uciążliwe. Z tych względów, łączenie dwóch jednostek monosacharydowych wydaje się być znacznie wygodniejszą, a przede

wszystkim bardziej efektywną drogą otrzymywania związków polihydroksylowych o długich łańcuchach.

2.1.3. Metodyka syntezy cukrów wyższych poprzez łączenie dwóch jednostek monosacharydowych

Koncepcję syntezy cukrów wyższych, zakładającą łączenie dwóch prostych jednostek monosacharydowych poprzez krańcowe atomy węgla, ilustruje Schemat 2.12.



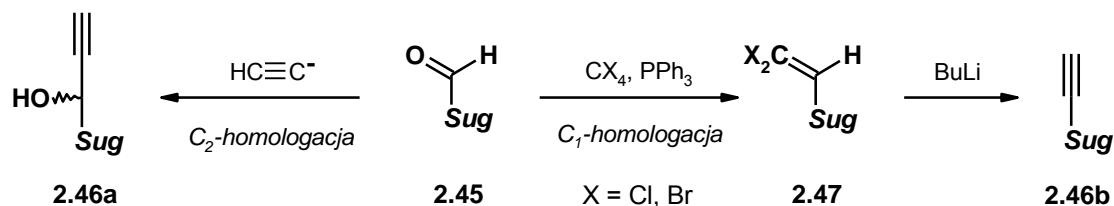
Schemat 2.12.

Dwie odpowiednio aktywowane „cegielki” cukrowe można połączyć bezpośrednio, bądź też wstawiając n -atomów węgla pomiędzy terminalne grupy obu jednostek, a uzyskany w ten sposób prekursor może zostać przekształcony w wyższą dialdozę. Strategia ta daje sporą swobodę w projektowaniu szkieletu nowego cukru wyższego, zarówno pod względem wymaganej liczby atomów węgla, jak i stereochemii, gdyż łączymy cząsteczki o ustalonej konfiguracji.

Strategię tę można realizować wykorzystując kilka metod, a najważniejsze z nich i najbardziej uniwersalne zostaną omówione w tym rozdziale.

2.1.3.1. Synteza prekursorów cukrów wyższych z zastosowaniem acetylenów

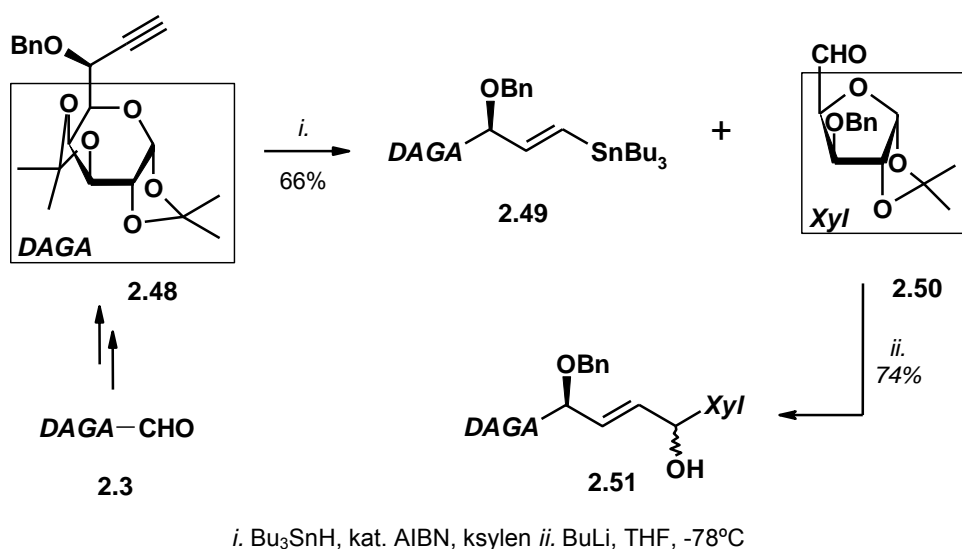
Metodykę syntezy cukrów wyższych polegającą na wykorzystaniu acetylenów, można realizować poprzez C_1 - lub C_2 -homologację wyjściowego monosacharydu (Schemat 2.13.).



Schemat 2.13.

Addycja anionu acetylenowego do aldehydu cukrowego **2.45** prowadzi do uzyskania mieszaniny diastereoizomerycznych alkoholi propargilowych **2.46a**, a więc szkielet węglowy jest wydłużany o dwa dodatkowe atomy.²⁷ Istnieje również możliwość przekształcenia tego samego aldehydu w acetylen cukrowy **2.46b**, bogatszy o jeden atom węgla od związku macierzystego. W reakcji z czterobromkiem lub czterochlorkiem węgla i trifenylofosfiną, aldehyd ulega konwersji do dihalogenoolefiny **2.47**, którą pod wpływem silnej zasady łatwo przekształcić w acetylen.²⁸ Obie metody homologacji zostały z powodzeniem zastosowane w syntezie prekursorów cukrów wyższych.

Przykładem połączenia dwóch cukrów prostych poprzez dwa dodatkowe atomy węgla jest synteza prekursora tridekozy **2.51**, przedstawiona na Schemacie 2.14.

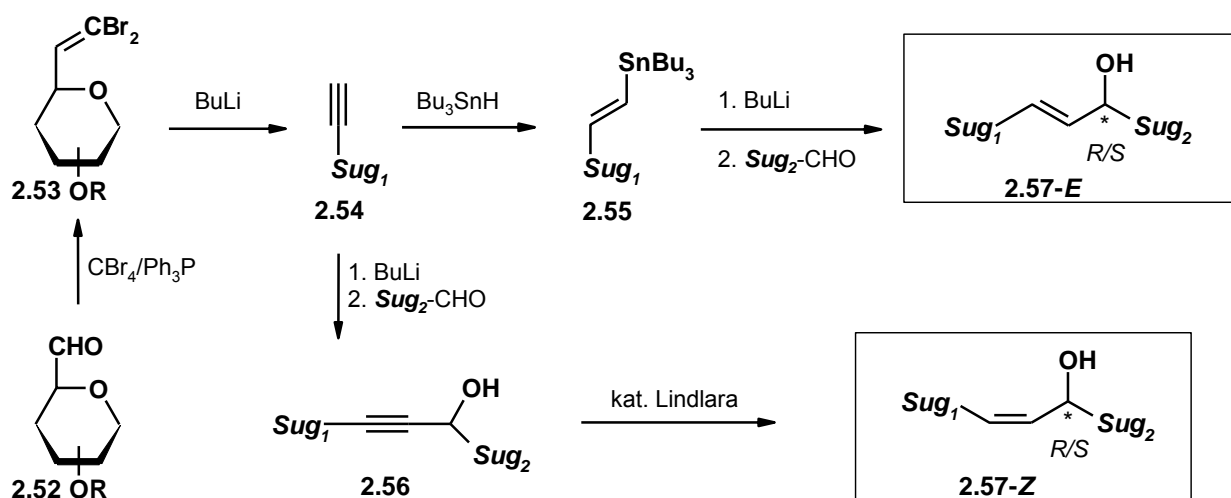


Schemat 2.14.

1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranoz-ulożę (**2.3**) przedłużono o dwa atomy węgla poprzez addycję anionu acetylenowego do grupy karbonyłowej, a wyizolowany jeden z diastereoizomerycznych produktów (*L-glicero*), przekształcono w eter benzyłowy **2.48**.¹ W kolejnym etapie acetylen poddano redukcji wodorkiem tri-*n*-butyllocynowym do *E*-olefiny **2.49**. Wymiana grupy tri-*n*-butyllocynowej na atom litu przebiega z retencją konfiguracji, a powstały anion winylowy reaguje z aldehydem **2.50** dając z dobrą wydajnością alkohol allilowy **2.51** o konfiguracji *E* podwójnego wiązania. Powstaje oczywiście mieszanina diastereoizomerów, ale możliwa jest konwersja jednego izomeru w drugi, czyli **2.51R** w **2.51S** i odwrotnie, poprzez modyfikowaną reakcję Mitsunobu.²⁹ Otrzymujemy zatem układ *E*-alkoholu allilowego o pożądanej konfiguracji na karbinolowym centrum stereogenicznym. Związek ten w wyniku dalszej funkcjonalizacji można przekształcić w cukier wyższy.

Istnieje również możliwość generowania anionu bezpośrednio z acetylenu **2.48**, co w efekcie prowadziło do uzyskania wyższego cukrowego alkoholu propargilowego, lecz wcześniejsze doświadczenia pokazały, iż addycje tego typu przebiegały z dość umiarkowanymi wydajnościami.³⁰

Bardzo użytecznymi blokami budulcowymi są acetylenowe pochodne monosacharydów powstałe na drodze C₁-homologacji (Schemat 2.13.). Metoda ta została wykorzystana już w 1982 roku przez Corey'a podczas pracy nad syntezą totalną Aplazmomycyny.³¹ Z kolei grupie Jarosza¹ udało się opracować ogólną strategię otrzymywania wyższych cukrowych alkoholi allilowych o konfiguracji *E* lub *Z* podwójnego wiązania (Schemat 2.15.).



Schemat 2.15.

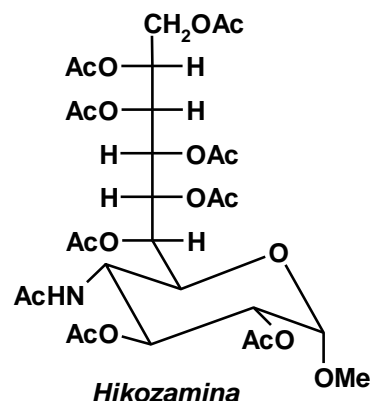
W wyniku przedłużania aldehydu cukrowego **2.52** o jeden atom węgla otrzymano acetylen **2.54** (patrz Schemat 2.13.), który następnie można przekształcić w:

- anion acetylenowy reagujący z aldehydami cukrowymi, co prowadzi do wyższych alkoholi propargilowych **2.56**, które można zredukować do *Z*-olefin **2.57**,
- pochodną winyllocynową **2.55**, która doprowadzi w efekcie do alkoholi allilowych **2.57** o konfiguracji *E*.

Niestety wadą tej metody jest stosunkowo umiarkowana wydajność (40-50%)²⁸ z jaką uzyskuje się kluczowy związek **2.54**. Jednak jej komplementarność z kolejną strategią syntezy prekursorów cukrów wyższych, która zostanie opisana w następnym podrozdziale, znacznie podnosi jej przydatność syntetyczną.

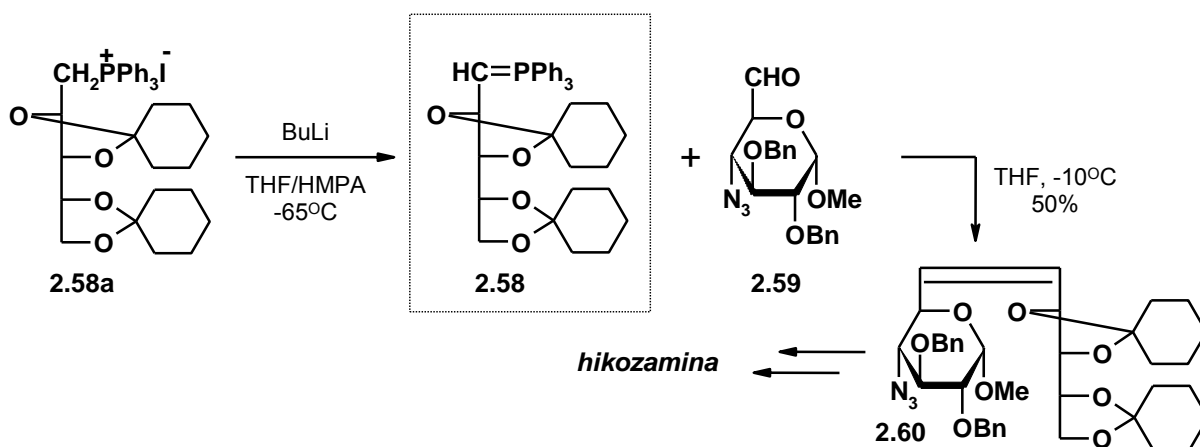
2.1.3.2. Synteza cukrów wyższych na drodze reakcji typu Wittiga

Jedno z pierwszych doniesień na temat wykorzystania metodologii Wittiga w łączeniu dwóch prostych podjednostek cukrowych, pojawiło się w 1980 roku. Secrist i Barnes³² postanowili wykorzystać tę reakcję do otrzymania prekursora peracetylowanej pochodnej hikoزامiny (Rysunek 2.3.), jedenasto węglowego cukru wyższego, będącego istotnym składnikiem antybiotyku – hikizymycyny.



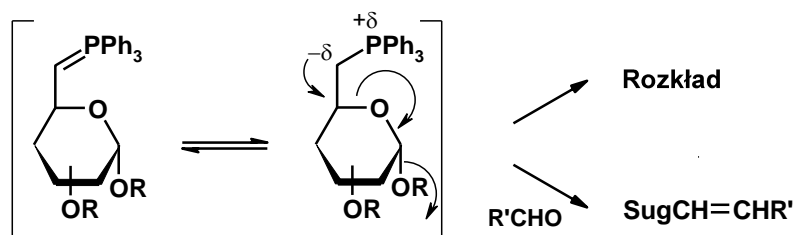
Rysunek 2.3.

D-Arabinitol przekształcono w niestabilizowany ylid **2.58**, który w reakcji z cukrowym aldehydem **2.59**, dawał olefinowy prekursor hikożaminy **2.60** o konfiguracji Z podwójnego wiązania, z dość umiarkowaną wydajnością (Schemat 2.16.).



Schemat 2.16.

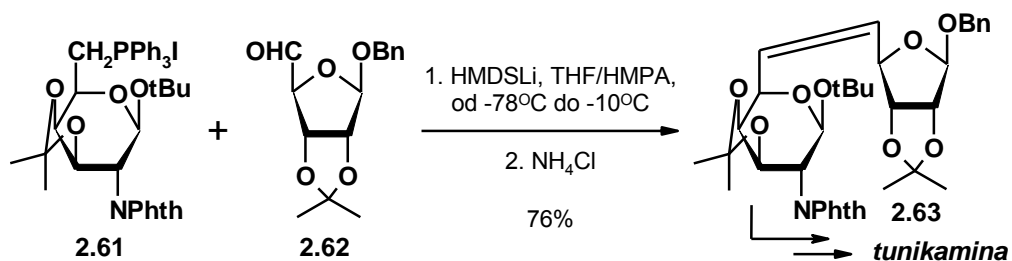
Podstawową trudnością w syntezie olefiny **2.60** był rozpad ylidu **2.58** w wyniku procesu β -eliminacji (Schemat 2.17.).



Schemat 2.17.

Jednak zachowanie bardzo rygorystycznych warunków eksperymentalnych, tzn. generowanie ylidu przez 30 s w ściśle określonej temperaturze, zapobiegło jego rozkładowi i pozwoliło na przeprowadzenie reakcji Wittiga.

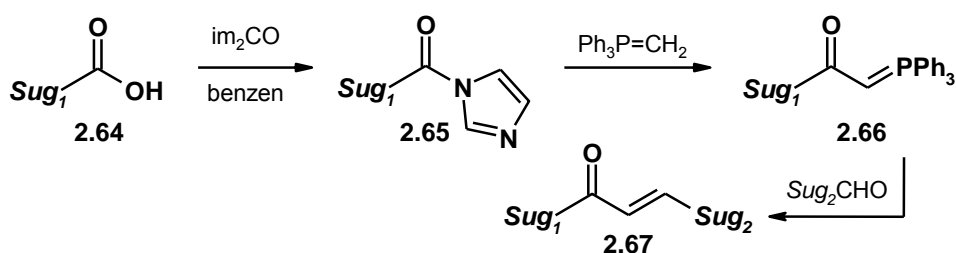
Podobną strategię wykorzystali Banaszek i Karpiesiuk³³ w syntezie pochodnej tunikaminy, 11-węglowego cukru wyższego. W reakcji Wittiga pomiędzy ylidem wygenerowanym z jodku 6-fosfoniowego pochodnej *D*-galaktozaminy **2.61**, a aldehydem **2.62**, uzyskano nienasyconą aminoundekozę **2.63** z dobrą wydajnością (Schemat 2.18.). W celu uniknięcia niepożądanego β -eliminacji oraz hydrolizy zabezpieczającej grupy ftalimidowej, ylid generowano w specjalnie dobranych warunkach i przy użyciu łagodnej zasady. Związek **2.63** w kolejnych etapach przekształcono w tunikaminę.



Schemat 2.18.

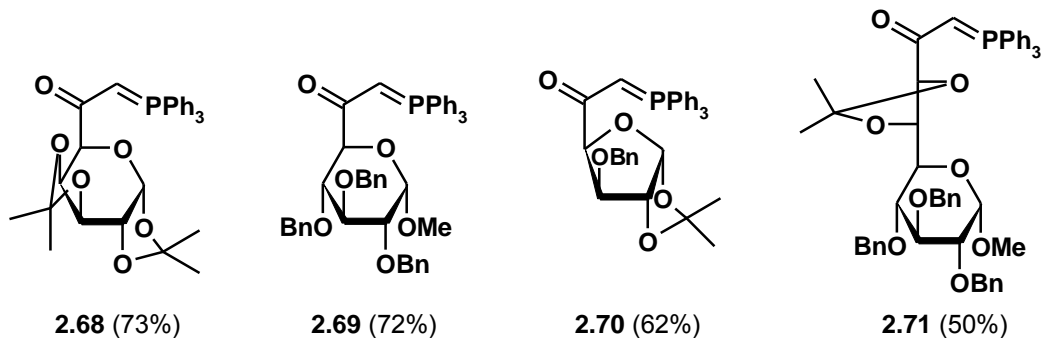
Niebezpieczeństwo β -eliminacji towarzyszące generowaniu ylidu z niestabilizowanej cukrowej soli fosfoniowej, wynika z obecności częściowego ładunku ujemnego na atomie węgla w bezpośrednim sąsiedztwie grupy alkoksylowej (*patrz*: Schemat 2.17.) i zdecydowanie utrudnia stosowanie reakcji Wittiga w łączeniu jednostek monosacharydowych. Problem ten można ominąć poprzez wykorzystanie stabilizowanych fosforanów cukrowych, których budowa uniemożliwia tego typu reakcję uboczną.

Związki te są stosunkowo łatwo dostępne z odpowiednich kwasów uronowych **2.64**, które po przekształceniu w bardzo aktywne imidazolidy **2.65** reagują z $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Otrzymane w ten sposób stabilizowane odczynniki Wittiga typu **2.66** wraz z cukrowymi aldehydami powinny prowadzić do prekursorów cukrów wyższych **2.67** (Schemat 2.19).¹



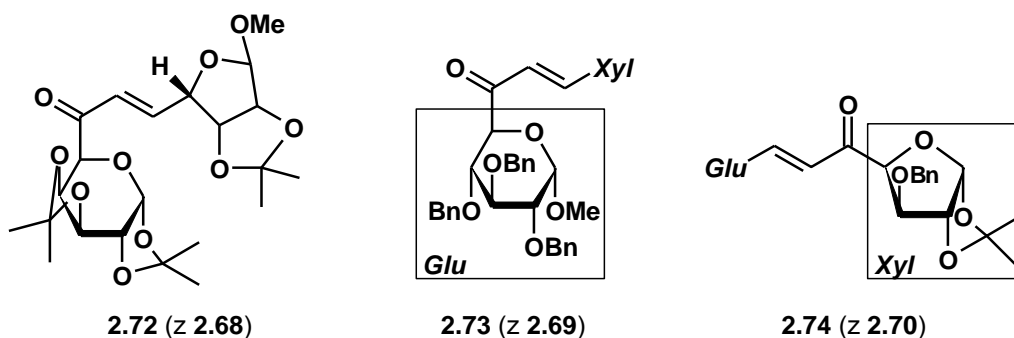
Schemat 2.19.

Otrzymano szereg użytecznych stabilizowanych ylidów cukrowych, takich jak: **2.68**,³⁴ **2.69**,³⁵ **2.70**,³⁶ i **2.71**,³⁷ przedstawionych na Rysunku 2.4. Warto podkreślić, iż pochodne te udało się wyizolować z dość wysokimi wydajnościami, co nie jest zbyt często spotykane w tej klasie związków.



Rysunek 2.4.

Ylidy **2.68-2.70** reagowały łatwo w temperaturze pokojowej bądź nieco podwyższonej, z cukrowymi aldehydami, dając z dobrymi wydajnościami wyższe enony cukrowe, np. **2.72** lub regioizomeryczne **2.73** i **2.74**, wyłącznie o konfiguracji *E* podwójnego wiązania.

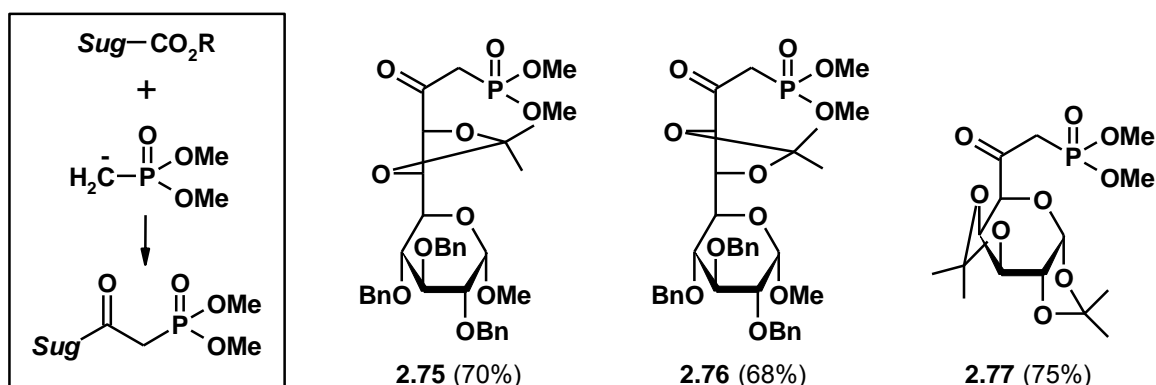


Rysunek 2.5.

Jedynie związek **2.71** okazał się wyjątkowo niereaktywnym odczynnikiem Wittiga i z niewyjaśnionych jak dotąd przyczyn, nie wchodził w reakcję nawet z najprostszymi aldehydami (octowym czy 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-glicerynowym) w standardowych warunkach. Rozwiązaniem tego problemu okazało się zastosowanie techniki wysokociśnieniowej w reakcji Wittiga bądź zastąpienie fosforanu bardziej reaktywnym fosfonianem cukrowym (tzw. procedura Hornera – Wadswortha - Emmonsa).³⁷

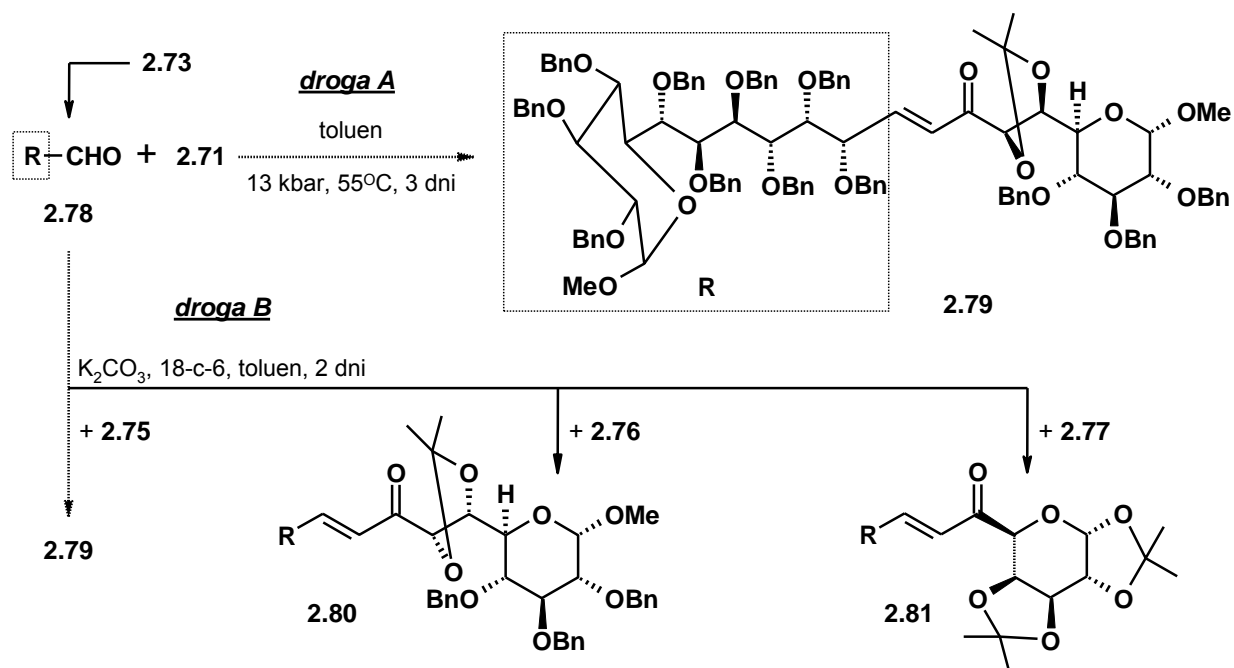
Fosfonianowe pochodne monosacharydów są łatwo dostępne w reakcji anionu dimetylo metylofosfonianowego z odpowiednimi estrami cukrowymi (Rysunek 2.6.).^{37,38} Ważną cechą procedury Hornera – Wadswortha – Emmonsa (HWE) jest to, iż fosfoniany są zazwyczaj

otrzymywane ze znacznie wyższymi wydajnościami oraz charakteryzują się większą reaktywnością względem aldehydów cukrowch, niż odpowiednie fosforany.



Rysunek 2.6.

Udało się otrzymać szereg fosfonianowych pochodnych monosacharydów (Rysunek 2.6.), w tym również związek **2.75**, będący analogiem niereaktywnego fosforanu **2.71** i postanowiono sprawdzić obie procedury, tzn. Wittiga oraz HWE, w syntezie prekursorów wyższych dialdoz C₂₁ i C₁₉ (Schemat 2.20.).³⁷

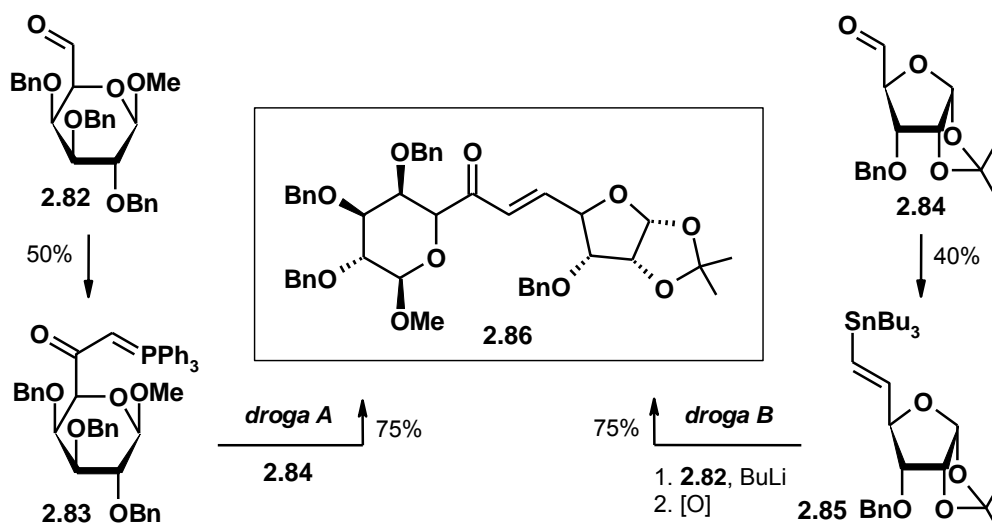


Schemat 2.20.

Aldehyd **2.78** (otrzymany z C₁₂-dialdozy **2.73**) reagował z fosforanem **2.71** dopiero pod ciśnieniem 13 kbar i w temperaturze 55°C, dając prekursor wyższej C₂₁-dialdozy **2.79** (droga A, Schemat 2.20.). Ten sam związek uzyskano w reakcji aldehydu **2.78** z fosfonianem **2.75** w bardzo łagodnych warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (droga B). Zastosowanie

procedury HWE pozwoliło również w dogodny sposób otrzymać inne prekursory polihydroksylowych związków długołańcuchowych: **2.80** i **2.81**.

Jak już wspomniano we wcześniejszym rozdziale 2.1.3.1., strategia syntezy prekursorów cukrów wyższych oparta na pochodnych acetylenowych jest komplementarna z procedurą wykorzystującą reakcje typu Wittiga. Połączenie tych dwóch metod pozwoliło na opracowanie koncepcji ekonomicznej syntezy cukrów wyższych, którą najlepiej ilustruje synteza prekursora **2.86** (Schemat 2.21.). Związek ten zbudowany jest z dwóch „cegiełek” monosacharydowych: *D*-galaktozy i *D*-rybozy, połączonych mostkiem allilowym, co pozwala tak zaplanować syntezę, aby można było ją zacząć od dowolnej strony, tzn. od bardziej dostępnego substratu. Zmienność dróg syntetycznych jest szczególnie ważna w przypadku, gdy jako chiralne syntony muszą być użyte rzadkie cukry proste.²⁸

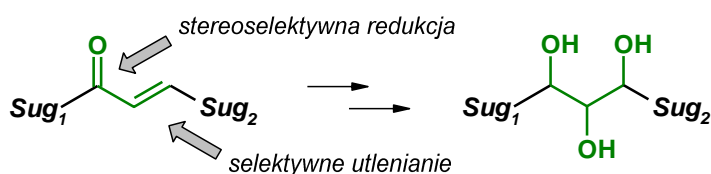


Schemat 2.21.

Droga syntetyczna A prowadzi do związku **2.86** z niską wydajnością w przeliczeniu na pierwszą „cegiełkę” – pochodną galaktozy (**2.82** → **2.83**, 50%), a wysoką w przeliczeniu na drugą jednostkę cukrową, pochodną rybozy **2.84**. Natomiast alternatywna ścieżka syntetyczna B, startująca z aldehydu **2.84** jest niskowydajna w przeliczeniu na rybozę, ale wysokowydajna licząc na pochodną galaktozy **2.82**. Zaczynając zatem ekonomiczną syntezę prekursora cukru wyższego, startujemy od dostępniejszej bądź po prostu tańszej „cegiełki” monosacharydowej, a trudno dostępną jednostkę wprowadzamy dopiero w ostatnim etapie.

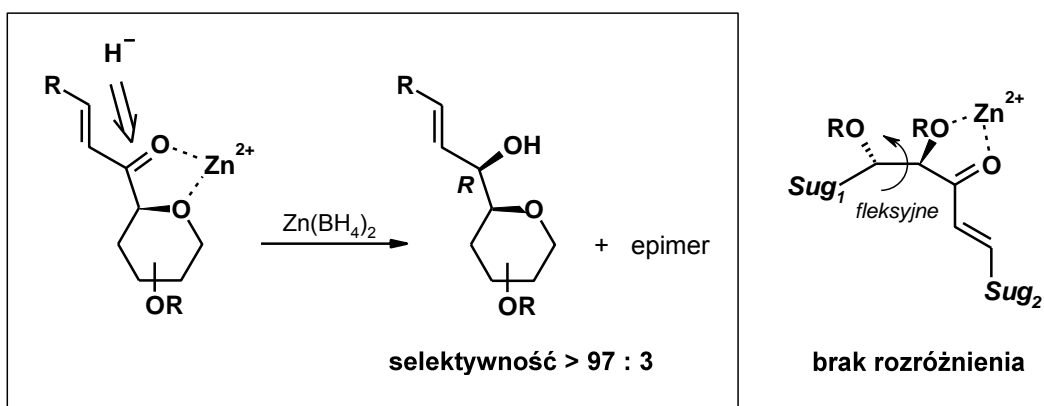
Po opracowaniu dogodnych procedur otrzymywania dowolnych α,β -nienasyconych enonów cukrowych, kolejnym wyzwaniem stało się ich przekształcenie w wyższe cukry bądź alditole poprzez funkcjonalizację mostka allilowego w prekursorach. Problem ten dotyczy

stereoselektywnej redukcji grupy karbonylowej oraz selektywnego utlenienia wiązania podwójnego (Rysunek 2.7.).



Rysunek 2.7.

Jarosz i wsp.³⁵ założyli, iż najlepszą metodą otrzymywania wyższych cukrowych alkoholi allilowych o pożądanej konfiguracji, będzie stereoselektywna redukcja ich bezpośrednich prekursorów. W tym celu należało usztywnić konformację enonu cukrowego, co dzięki lepszemu zróżnicowaniu stron *re* i *si* grupy karbonylowej, wymuszałoby wyższą selektywność redukcji. Cel ten osiągnięto przy użyciu borowodorku cynku, którego zastosowanie do redukcji pochodnych cukrowych szeregu **D**, dostarczało alkohole allilowe o konfiguracji **R** na nowo powstałym centrum stereogenicznym z bardzo wysoką selektywnością (Schemat 2.22.).

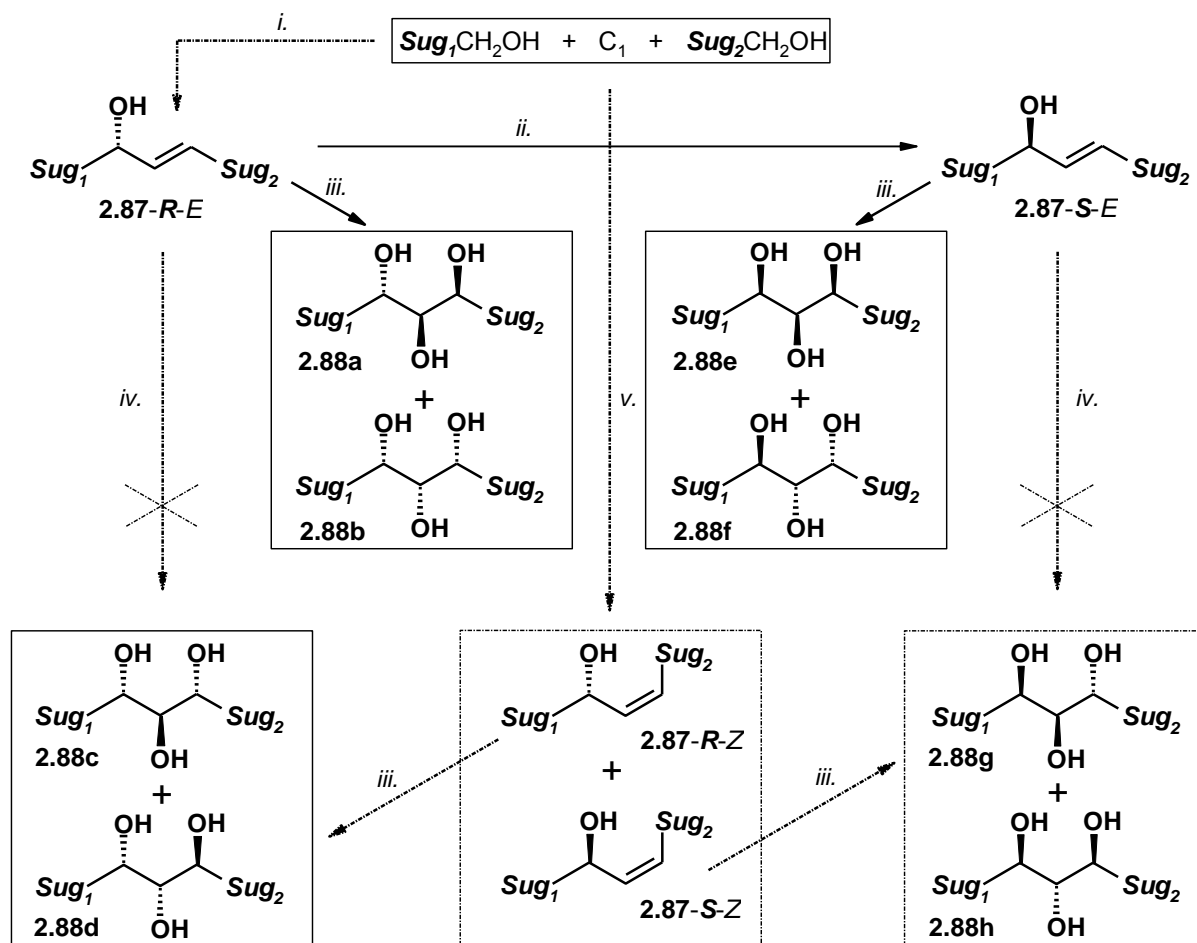


Schemat 2.22.

Wynik ten wytłumaczono kompleksowaniem kationu cynkowego do atomów tlenu: karbonylowego oraz pierścieniowego. Powstały w ten sposób 5-członowy chelat, usztywnia konformację całego układu, wymuszając atak od mniej przestrzennie zatłoczonej strony cząsteczki, spoza pierścienia cukrowego, czyli od strony *si* grupy karbonylowej. Konfiguracja na nowo powstałym centrum stereogenicznym może być odwrócona poprzez reakcję Mitsunobu,²⁹ dając w efekcie izomery **S** wyższych cukrowych alkoholi allilowych. W związkach, w których grupa karbonylowa nie jest bezpośrednio związana z pierścieniem

cukrowym, rozróżnienie jej stron zanika, a redukcja przy użyciu borowodorku cynku prowadzi do mieszaniny stereoizomerycznych produktów w stosunku 1:1 (Schemat 2.22.).³⁸

Kolejnym wyzwaniem stało się opracowanie warunków selektywnego utlenienia podwójnego wiązania alkoholu allilowego, ponieważ jego dihydroksylacja może prowadzić w efekcie do ośmiu stereoizomerycznych trioli **2.88a-2.88h** (Schemat 2.23.).



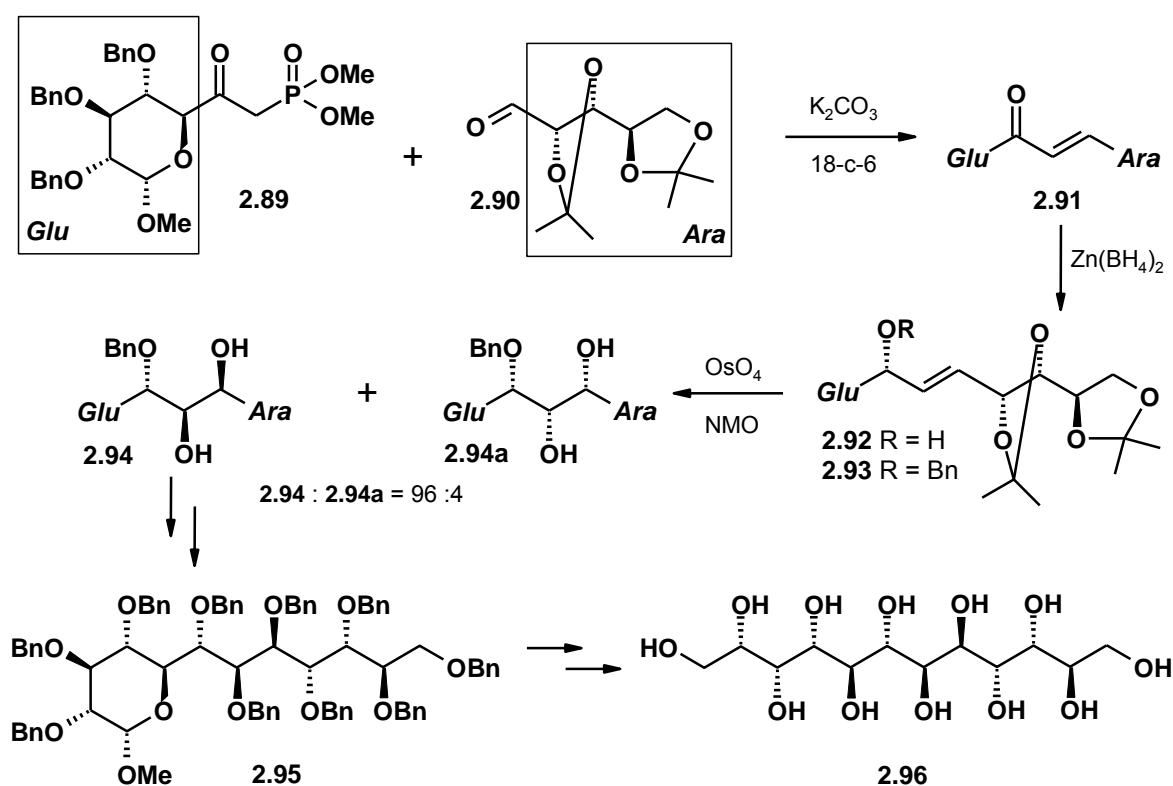
i. reakcja Wittiga i następcza redukcja grupy C=O; *ii.* inwersja Mitsunobu na centrum karbinolowym; *iii.* OsO₄/NMO; *iv.* epoksydacja, a następnie otwarcie pierścienia oksiranowego; *v.* reakcja z anionem acetylenowym, a następnie redukcja wiązania potrójnego kat. Lindlara.

Schemat 2.23.

Połączenie dwóch cukrów prostych według metodologii typu Wittiga dostarczało wyższych enonów cukrowych, które poddane stereoselektywnej redukcji przy użyciu borowodorku cynku, dawały alkohole allilowe typu **2.87-R-E**. Następcza *cis*-dihydroksylacja podwójnego wiązania czterotlenkiem osmu, przebiegała zgodnie z regułą Kishi'ego i dawała triole **2.88a** i **2.88b** w stosunku $\approx 6:1$.³⁹ Pozostałe dwa triole z serii **R** (**2.88c** i **2.88d**), planowano otrzymać przez epoksydację wiązania podwójnego i następcze regioselektywne otwarcie pierścienia oksiranowego, lecz okazało się to w praktyce trudne do przeprowadzenia na alkoholach

allilowych **2.87**, będących pochodnymi wyższych dialdoz.⁴⁰ Z tego powodu triole **2.88c** i **2.88d** zostały syntezowane w alternatywny sposób – osmylacji alkoholi allilowych **2.87-R-Z**, uzyskanych według procedury wykorzystującej acetylenowe pochodne monosacharydów (patrz: rozdział 2.1.3.1.), komplementarnej do metodologii typu Wittiga. Pozostałe cztery triole **2.88e-h** otrzymano w analogiczny sposób z alkoholi allilowych **2.87-S-E** i **2.87-S-Z**, a konfigurację wszystkich stereoizomerów ustalono na podstawie korelacji chemicznych.⁴¹

Opracowaną metodykę otrzymywania cukrów wyższych wykorzystano m.in. w pierwszej stereokontrolowanej syntezie alditolu zawierającego więcej niż 10 atomów węgla w łańcuchu – dodecitolu **2.96** (Schemat 2.24.).⁴²



Schemat 2.24.

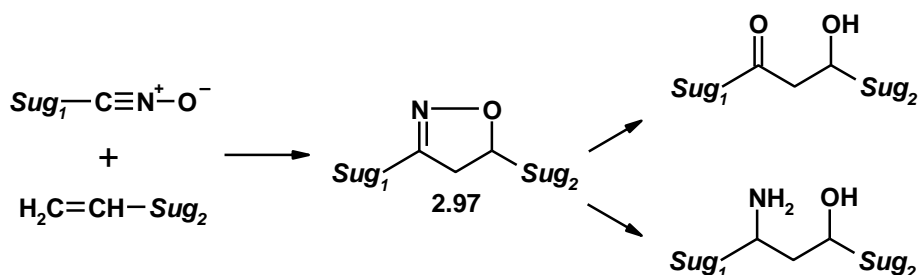
Prekursor cukru wyższego **2.91** otrzymano w wyniku połączenia dwóch „cegiełek” cukrowych: fosfonianu **2.89** o konfiguracji *D*-gluko oraz aldehydu **2.90**, będącego pochodną *D*-arabiny. Produkt reakcji HWE poddano stereoselektywnej redukcji borowodorkiem cynku, uzyskując jako jedyny produkt alkohol allilowy **2.92**. Po zabezpieczeniu grupy hydroksylowej, związek **2.93** przekształcono w triole **2.94** i **2.94a** w warunkach katalitycznej osmylacji. *Cis*-Dihydroksylacja przebiegła zgodnie z regułą Kishi’ego z bardzo wysoką stereoselektywnością (96:4), co związane jest z addytywnością oddziaływań obu kierujących grup alkoksyłowych, znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie wiązania podwójnego. Po zabezpieczeniu grup

hydroksylowych w postaci eterów benzylowych, uzyskano wyższą aldozę **2.95** o 12-węglowym szkielecie. Hydroliza glikozydu metylowego, a następnie redukcja powstałego hemiacetalu oraz odbezpieczenie wszystkich grup hydroksylowych, pozwoliło otrzymać dodecitol **2.96** z sumaryczną wydajnością 25% (po 7 etapach od triolu **2.94**).⁴²

2.1.3.3. Inne metody łączenia dwóch jednostek monosacharydowych

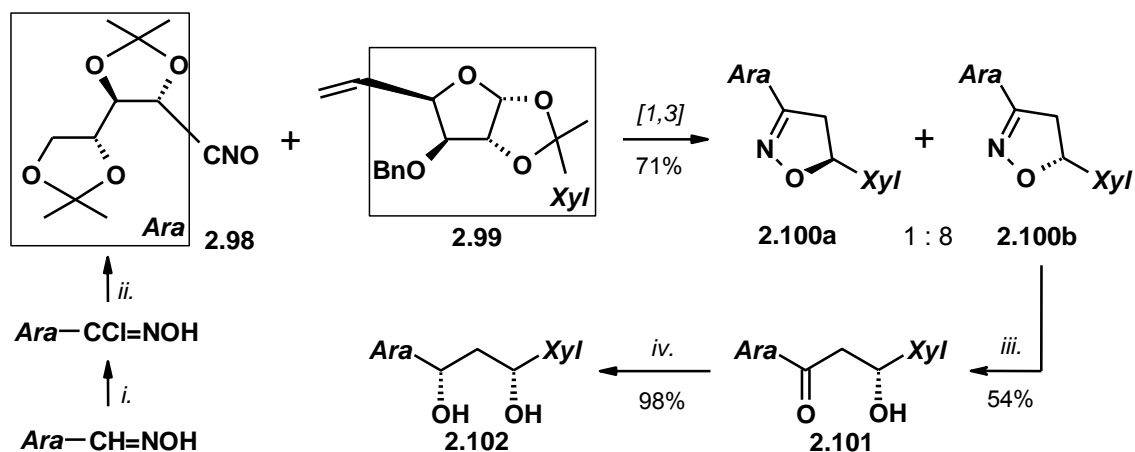
W literaturze można odnaleźć przykłady innych ciekawych rozwiązań syntetycznych pozwalających na łączenie dwóch odpowiednio aktywowanych jednostek monosacharydowych. Jednak mają one zdecydowanie mniejsze zastosowanie w syntezie cukrów wyższych, dlatego też zostaną omówione w tym rozdziale dosyć ogólnie.

Paton i wsp.^{43,44} otrzymali kilka wyższych aldoz na drodze [1,3] dipolarnej cykloaddycji odpowiednich tlenków nitryli do alkenów. Uzyskaną w ten sposób izoksazolinę **2.97**, będącą prekursorem cukru wyższego, można było przekształcić po rozszczepieniu wiązania N-O w β -hydroksyketony bądź γ -aminoalkohole (Schemat 2.25.).



Schemat 2.25.

Odpowiednie cukrowe tlenki nitryli **2.98** były generowane *in situ* w obecności nadmiaru dipolarofila **2.99**, w celu uniknięcia niepożądanych produktów ubocznych, charakterystycznych dla reakcji cykloaddycji tej grupy związków. Jako produkty uzyskiwano diastereoizomeryczne izoksazoliny **2.100a** i **2.100b**, co ilustruje Schemat 2.26. Funkcjonalizacja głównego cykloadduktu oparta była na dwóch kluczowych reakcjach: reduktywnym rozszczepieniu wiązania N-O prowadzącym do β -hydroksyketonu **2.101** oraz następczym przekształceniu go w 1,3-diol **2.102**.⁴⁴



i. NCS, Py, CHCl₃; *ii.* Et₃N, CHCl₃, 0°C; *iii.* H₃BO₃, MeOH/H₂O, Ni-Raney'a; *iv.* L-selektrid, THF, -78°C

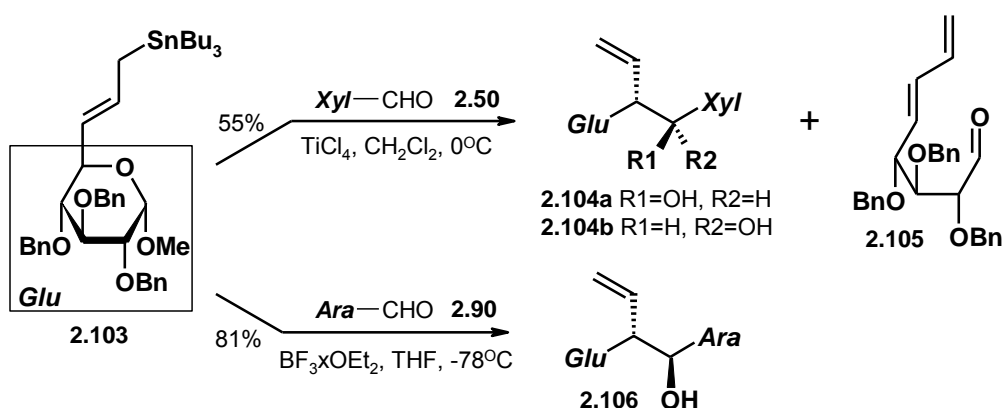
Schemat 2.26.

Warunki redukcji wiązania N-O do β-hydroksyketonu **2.101** należało tak dobrać, aby zminimalizować epimeryzację, reakcję retroaldolową i konkurencyjną redukcję do γ-aminoalkoholu, co udało się osiągnąć katalizując reakcję Ni-Raney'a. Natomiast w redukcji grupy karbonylowej najlepiej sprawdził się L-selektrid, dając tylko jeden diastereoizomer **2.102** z bardzo wysoką wydajnością. Dalsze standardowe przekształcenia 1,3-diolu **2.101** mogą dostarczyć 6-deoksyundekozę.

W syntezie prekursorów wyższych dialdoz zastosowanie znalazły również związki cynoorganiczne, jednak w dość ograniczonym stopniu. Wykorzystano tu fakt, iż reakcje pochodnych allilocynowych z aldehydami są dogodną i wysoce stereoselektywną metodą syntezy alkoholi homoallilowych.⁴⁵

Fraser-Reid i Jarosz⁴⁶ przeprowadzili kondensację allilocynowej pochodnej glukozy **2.103** oraz aldehydu **2.50** katalizowaną tetrachlorkiem tytanu, uzyskując z wydajnością 55% dwie undekozy **2.104a** i **2.104b** w proporcji 7:2 (Schemat 2.27.). Jednak ze względu na rozkład związków organocynowych pod wpływem kwasów Lewisa, np. TiCl₄⁴⁶ czy ZnCl₂,⁴⁷ reakcja piranozowych pochodnych allilocynowych z aldehydami cukrowymi okazała się dość kapryśna i dostarczała, poza oczekiwanym produktem, głównie dienoaldehyd **2.105**.

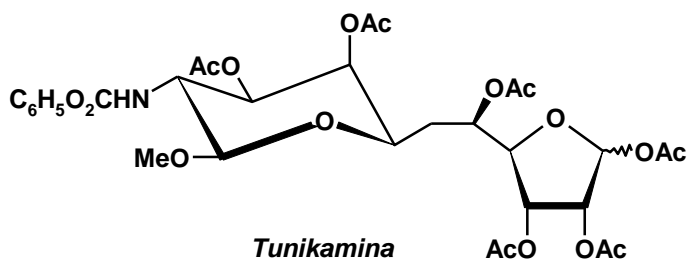
Optymalizacja warunków reakcji pozwoliła na otrzymanie pochodnej cukru wyższego.⁴⁸ Stało się to możliwe, gdy zastosowano jako katalizator eterat trifluoroboru (BF₃ x OEt₂), uzyskując w reakcji sprzęgania pochodnej **2.103** z aldehydem **2.90**, związek **2.106** jako jedyny stereoizomer z wydajnością 81% (Schemat 2.27.).



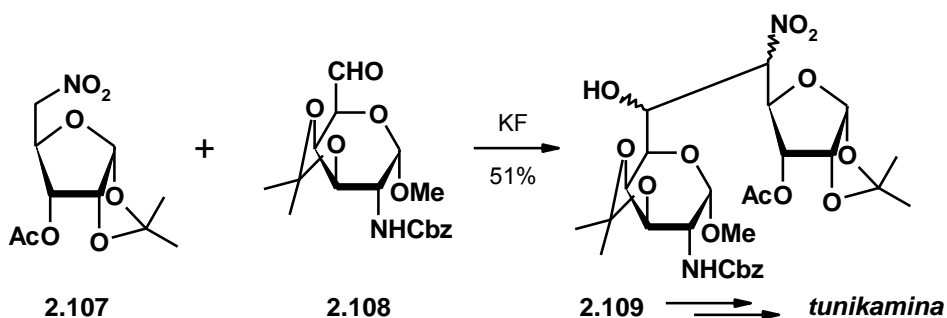
Schemat 2.27.

Dalsze badania wykazały jednak, że reakcja ta przebiega w zupełnie inny sposób dla allilicynowych pochodnych furanozowych.⁴⁸ Rozkład pierścienia furanozy pod wpływem katalizującego reakcję kwasu Lewisa był znacznie szybszy niż oczekiwany proces sprzęgania, który udało się ostatecznie przeprowadzić, ale jedynie pod ciśnieniem 13 kbar i w podwyższonej temperaturze.⁴⁹

W 1983 roku, Saumi i wsp.⁵⁰ wykorzystali reakcję nitroaldolową w syntezie pochodnej tunikaminy (Rysunek 2.8.), wchodzącej w skład ważnego antybiotyku o własnościach antynowotworowych.⁶ Z pochodnej 5-nitro- α -D-rybofuranozy **2.107** przy użyciu jonów fluorkowych generowano anion, który reagował z aldehydem **2.108**, dając z dobrą wydajnością prekursor **2.109**, przekształcany następnie na drodze standardowych przemian w tunikaminę (Schemat 2.28.).

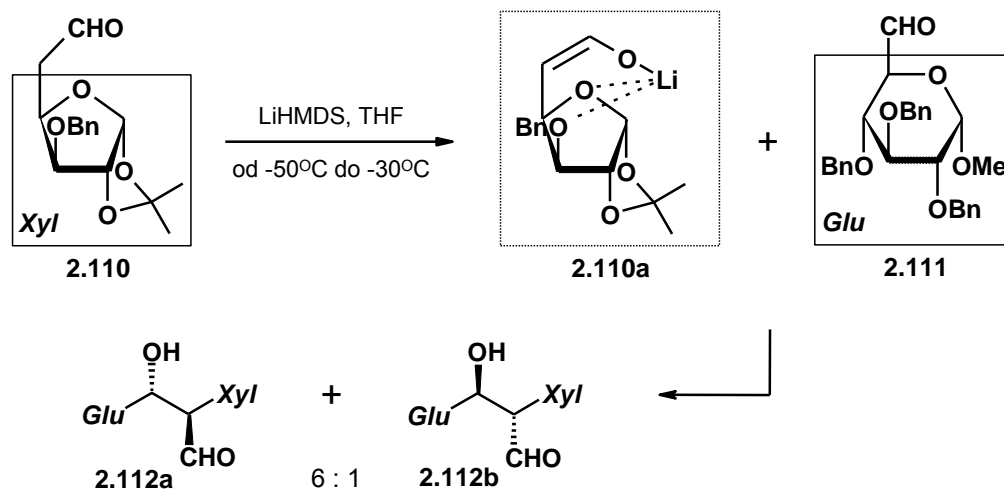


Rysunek 2.8.



Schemat 2.28.

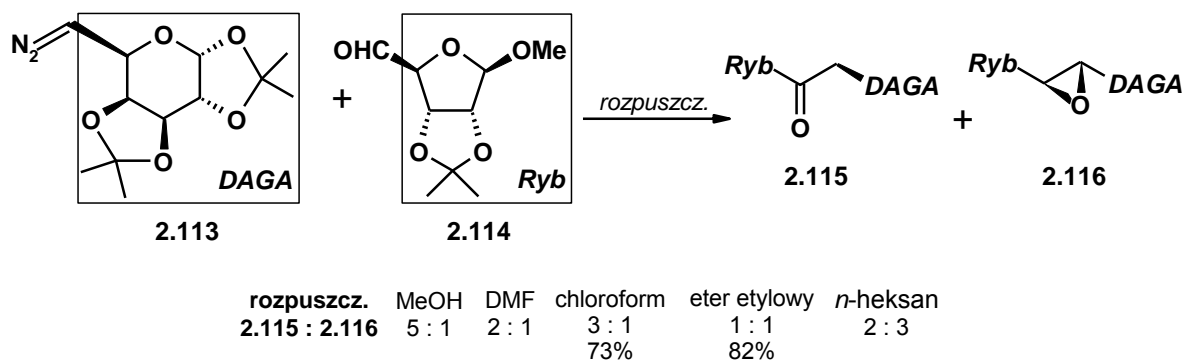
Również reakcja aldolowa znalazła zastosowanie w syntezie prekursorów cukrów wyższych poprzez łączenie dwóch prostych jednostek monosacharydowych (Schemat 2.29).⁵¹ Z aldehydu **2.110** udało się wygenerować jon enolanowy **2.110a** działaniem silnej nienukleofilowej zasady (LiHMDS), mimo potencjalnej możliwości β -eliminacji. Reakcja z aldehydem **2.111** prowadziła do dwóch diastereoizomerycznych aldoli **2.112a** oraz **2.112b** w proporcji 6:1 z ogólną wydajnością 43%. Oba związki posiadały względną konfigurację *erythro*.



Schemat 2.29.

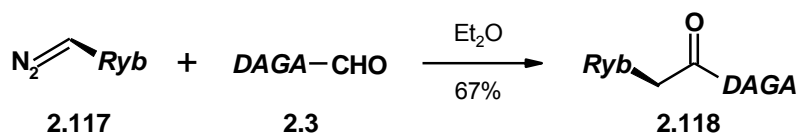
López-Herrera w syntezie analogów tunikaminy (patrz: Rysunek 2.8.) wykorzystał reakcję kondensacji związków diazowych z aldehydami w konstrukcji szkieletu prekursora cukru wyższego.^{52,53}

Diazowa pochodna galaktozy **2.113**, otrzymana z dobrą wydajnością w czterech etapach z odpowiedniego azydku, reagowała z aldehydem **2.114** dając mieszaninę związków: ketonu **2.115** oraz epoksydu **2.116** (Schemat 2.30).⁵² Zaobserwowano, iż w opisanej kondensacji powstaje tylko jeden (z czterech możliwych) epoksyd o konfiguracji *trans*. Przeprowadzono również analizę wpływu polarności rozpuszczalnika na proporcje w jakich powstają oba produkty reakcji. Stwierdzono, że wzrastająca polarność rozpuszczalnika podwyższa stosunek ketonu **2.115** do epoksydu **2.116** (5:1 dla MeOH, Schemat 2.30.). Natomiast użycie niepolarnych rozpuszczalników skutkowało powstawaniem obu produktów w proporcji około 1:1 (eter etylowy, *n*-heksan).



Schemat 2.30.

Zupełnie inne rezultaty osiągnięto w reakcji diazowej pochodnej rybofuranozydu **2.117** z aldehydem **2.3**, uzyskanym z 1,2:3,4-di-*O*-izopropylideno-*D*-galaktopiranozy (Schemat 2.31).⁵³



Schemat 2.31.

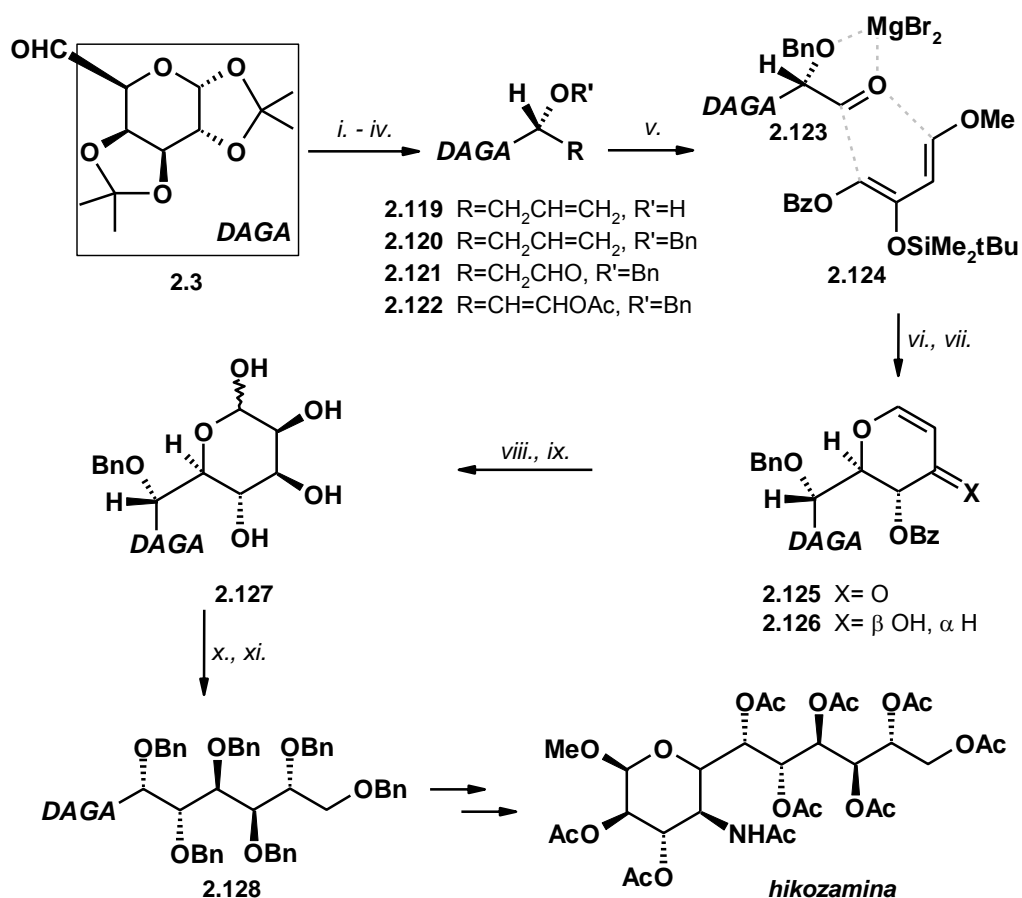
Jako jedyny produkt otrzymywano z dobrą wydajnością keton **2.118** oraz nie zaobserwowano wpływu polarności rozpuszczalnika na przebieg reakcji.

Uzyskane prekursory cukrów wyższych: **2.115**, **2.116** oraz **2.118** przeprowadzono z wysoką stereoselektywnością oraz bardzo wysokimi wydajnościami w analogi tunikaminy, powiększając tę rodzinę związków o potencjalnie ciekawych właściwościach biologicznych.

2.1.4. Inne strategie syntezy cukrów wyższych

Cukry wyższe, jak już wcześniej wspomniano, często są istotnymi składnikami ważnych związków pochodzenia naturalnego. Wyizolowanie, a przede wszystkim wykazanie cennych właściwości biologicznych tego typu pochodnych, w szczególności dwóch antybiotyków – hikizymycyny⁵ oraz tunikamycyny⁶ – zaowocowało rozwojem prac nad ich syntezami totalnymi. Badania te są bardzo istotne również z punktu widzenia chemii cukrów, ponieważ ich kluczowymi etapami są syntezy undekoz, wchodzących w skład antybiotyków – hikozaminy (*patrz*: Rysunek 2.3.) oraz tunikaminy (*patrz*: Rysunek 2.8.), a przedstawione w nich strategie mogą służyć do otrzymania innych polihydroksylowych związków długołańcuchowych.

W 1985 roku Danishefsky i Maring⁵⁴ zaprezentowali syntezę totalną per-*O*-acetylowanej hikoزامiny opartą na reakcji cykloaddycji dienu **2.124** oraz heptodialdozy **2.123** (Schemat 2.32.).

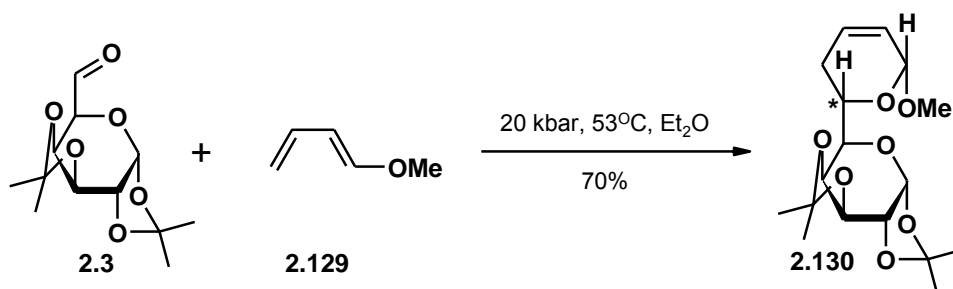


i. CH₂=CHCH₂MgBr, kat. BF₃·Et₂O; 15:1 (**119** główny); *ii.* NaH, BnBr, DMF, 95%; *iii.* O₃, CH₂Cl₂, -78°C; 100%;
iv. Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, E/Z 6:1, 95%; *v.* O₃, CH₂Cl₂/MeOH 1:1, -78°C, 93%; *vi.* MgBr₂, CH₂Cl₂, benzen, 0°C, 75%; *vii.* NaBH₄, EtOH, CeCl₃, -78°C, 95%; *viii.* MCPBA (85%), CH₂Cl₂, 0°C, 94%; *ix.* K₂CO₃, MeOH;
x. LiBH₄, THF, reflux, 96%; *xi.* NaH, BnBr, DMF, 78%.

Schemat 2.32.

Pochodną *D*-galaktozy **2.3**, którą dla podkreślenia totalnego charakteru syntezy, otrzymano również na drodze reakcji hetero Dielsa-Aldera, przekształcono w kolejnych etapach w heptodialdozę **2.123**. Jej cykloaddycję z dienem **2.124** prowadzono w obecności MgBr₂, który kompleksując sąsiadujące atomy tlenu, usztywniał konformację aldehydu, co pozwoliło otrzymać addukt **2.125**, jako jedyny produkt. W kolejnych krokach stereoselektywnie wprowadzono wymagane funkcje tlenowe, a następnie dokonano reduktywnego otwarcia nowo utworzonego pierścienia piranozowego w związku **2.127**. Uzyskaną w ten sposób pochodną **2.128** przekształcono następnie w per-*O*-acetylowaną hikoзамinę. Opracowana strategia syntezy okazała się być zarówno bardzo wydajną, jak i wysoce selektywną drogą otrzymywania tej ważnej undekozy.

Potencjał reakcji hetero Diels-Aldera w tworzeniu prekursorów cukrów wyższych zaobserwował również Jurczak wraz ze wsp.^{55a} Przeprowadzona pod wysokim ciśnieniem cykloadycja sterycznie zatłoczonej 1:2,3:4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranoz-6-ulozy (**2.3**) z 1-metoksybuta-1,3-dienem (**2.129**), przebiegała ze 100% stereoselektywnością dając wyłącznie jeden produkt **2.130**, którego grupa metoksylova znajdowała się w położeniu *cis* względem pierścienia cukrowego (*endo*-addycja, Schemat 2.33.).



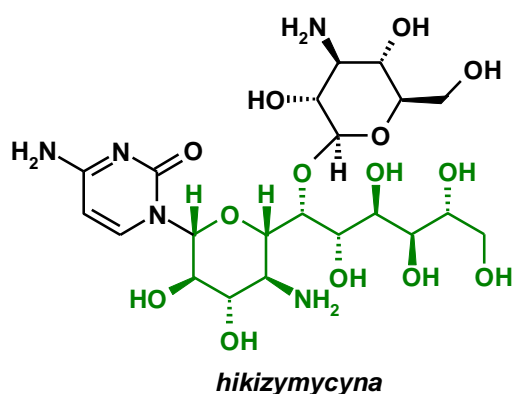
Schemat 2.33.

Obniżenie ciśnienia do 11 kbar oraz zastosowanie 1% katalizatora $\text{Eu}(\text{fod})_3$ spowodowało spadek zarówno wydajności, jak i selektywności reakcji cykloadycji.^{55b}

Schreiber i Ikemoto⁵⁶ jako pierwsi przedstawili syntezę totalną hikizymycyny (Rysunek 2.9.) – ważnego antybiotyku i strukturalnie złożonego przedstawiciela rodziny polihydroksylowych związków naturalnych.⁵ Zbudowany jest on z trzech „cegielek”, z których

najważniejsza to undekoza – hikozamina (zaznaczona zielonym kolorem na Rysunku 2.9.).

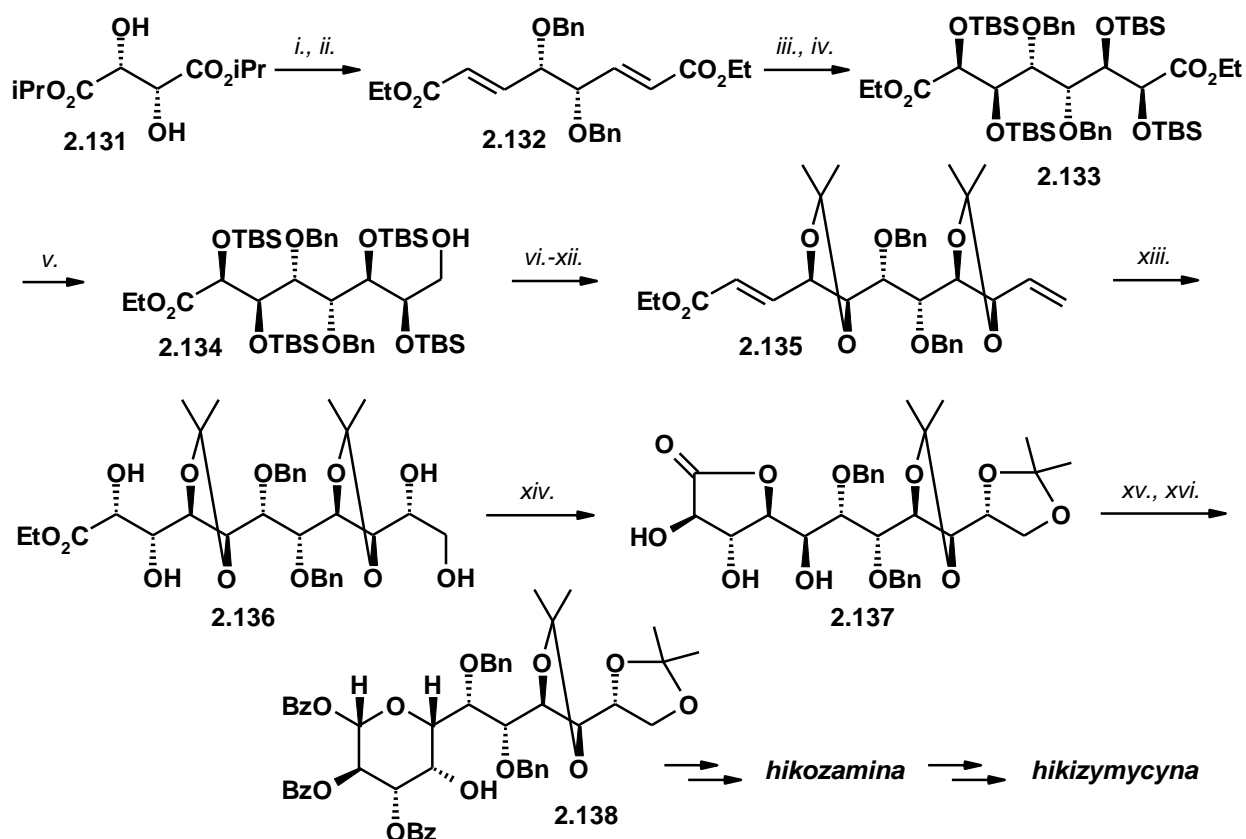
Konstrukcję jedenasto węglowego fragmentu hikoزامiny oparto na strategii „homologacja łańcucha węglowego – osmylacja”, którą efektywnie przeprowadzono w tzw. syntezie dwukierunkowej. Ponieważ etap ten stanowił największe wyzwanie z punktu widzenia całej totalnej syntezy hikizymycyny, został on szczegółowo przedstawiony na Schemacie 2.34. Wyjściowy



Rysunek 2.9.

związek – L(+) winian diizopropylowy **2.131** - dostarczył dwa centra stereogeniczne, które posłużyły jako swoiste „kierunkowskazy” przy wprowadzaniu pozostałych centrów. Wydłużanie łańcucha rozpoczęto od procedury ‘one-pot’ redukcji-homologacji, uzyskując α,β -nienasycony diester **2.132**, który poprzez katalityczną *cis*-dihydroksylację przekształcono w tetraol, zabezpieczony następnie w postaci eterów tetra(*tert*-butylodimetylosililowych) **2.133**.

Związek ten posiada dwie terminalne homotopowe grupy estrowe, z których jedną zredukowano do alkoholu **2.134**, co pozwoliło na dalszą stopniową konstrukcję jedenastowęglowego łańcucha w dwóch kierunkach, która ostatecznie dała polihydroksylowy związek **2.136** z dobrą wydajnością i diastereoselektywnością. Kolejne etapy obejmujące manipulacje grupami zabezpieczającymi, laktonizację oraz redukcję, dały prekursor hikożaminy **2.138**, z powodzeniem wykorzystany w dalszej syntezie totalnej hikożymycyny.



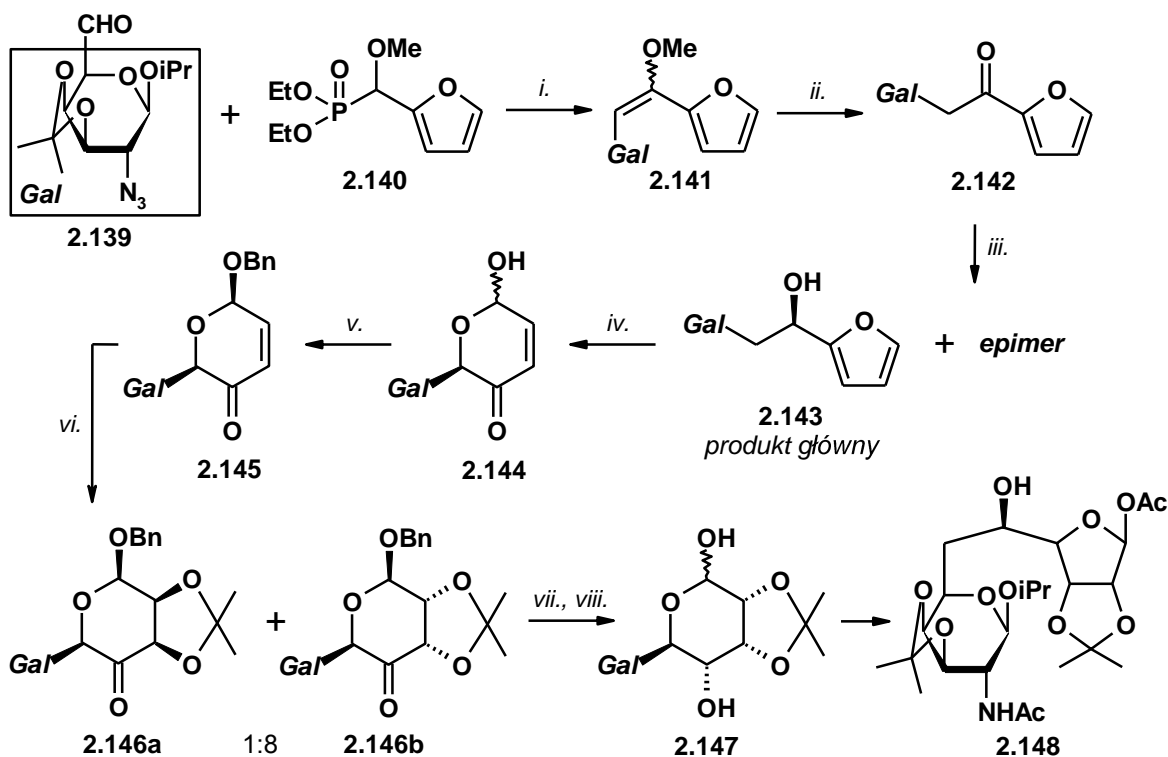
i. NaH, BnBr, NBu₄NI, THF, 53%; *ii.* DIBAL; (EtO)₂POCHLiCO₂Et, CH₂Cl₂, 53%; *iii.* OsO₄, NMO, aceton, H₂O, 71%; *iv.* TBSOTf, 2,6-lutydyna, CH₂Cl₂, 100%; *v.* DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 82%; *vi.* utl. Swerna, 97%; *vii.* olefinacja Tebbego, 82%; *viii.* DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C, 95%; *ix.* utl. Swerna, 98%; *x.* (EtO)₂POCHLiCO₂Et, 97%; *xi.* nBu₄NF, THF, 0°C, 86%; *xii.* aceton, H₂SO₄, 89%; *xiii.* OsO₄, NMO, aceton, H₂O, 75% **2.136**; *xiv.* 1) TFA-MeOH, reflux; 2) 1% TFA-THF, reflux; 3) kat. H₂SO₄, aceton; 65%; *xv.* DIBAL, CH₂Cl₂, -78°C; *xvi.* BzCl; 34% po dwóch etapach.

Schemat 2.34.

Zaprezentowana strategia polegająca na dwukierunkowej syntezie łańcucha okazała się być wszechstronną i efektywną w konstrukcji stereochemicznie złożonych struktur, w szczególności długiłańcuchowych związków polihydroksylowych.^{56b}

W 1992 roku Ramza i Zamojski⁵⁷ opisali syntezę pochodnej drugiej ważnej undekozy – tunikaminy (patrz: Rysunek 2.8.). Zaprezentowana strategia rozpoczynała się od „strony

galaktozaminowej” łańcucha cukrowego i polegała na dobudowaniu części „rybozowej” z niecukrowego prekursora.



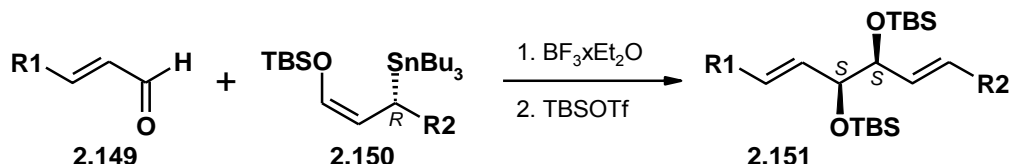
i. LDA, THF, -78°C , 59%; *ii.* *p*-TsOPy, THF/H₂O, reflux, 78%; *iii.* K-selektрид, THF, -78°C , **2.143a** (57%), **2.143b** (18%); *iv.* Br₂, MeCN/H₂O, -10°C , 85%; *v.* Ag₂O, BnBr, CH₂Cl₂, 63,5%; *vi.* a) OsO₄, AgClO₃, THF/H₂O; b) DMP, *p*-TsOH, acetone, **2.146a** (6%), **2.146b** (48%); *vii.* NaBH₄, THF, -78°C , 87%; *viii.* a) Pd/C 5mol%, H₂, EtOH; b) Et₃N, (CH₃CO)₂O, 86%.

Schemat 2.35.

W wyniku reakcji aldehydu **2.139** z anionem wygenerowanym z fosfonianu **2.140**, otrzymano mieszaninę *E* i *Z* enoli **2.141**, którą poddano hydrolizie do ketonu **2.142** (Schemat 2.35.). Redukcja przy użyciu K-selektridu pozwoliła uzyskać alkohol furfurylowy **2.143** o konfiguracji *R*, jako główny produkt. Utlenianie Klauson-Kassa doprowadziło do nietrwałej pochodnej 2-eno-piranoz-4-ulozy **2.144**, której wolną grupę hydroksylową zabezpieczono funkcją benzylową, otrzymując anomer **2.145** jako jedyny produkt reakcji. Następca *cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego metodą Brauna nie była w pełni stereoselektywna i dała mieszaninę dioli **2.146a** i **2.146b** w proporcji 1:8. Ostatnimi etapami syntezy była redukcja grupy karbonylowej, którą udało się przeprowadzić z całkowitą stereokontrolą oraz odbezpieczenie centrum anomerycznego, co doprowadziło do spontanicznej izomeryzacji **2.147** do formy furanozy. W procesie tym jednoczesnej redukcji uległa grupa azydkowa, co ostatecznie pozwoliło otrzymać, jako jedyny produkt, pochodną tunikaminy **2.148** z sumaryczną wydajnością 5.4%.

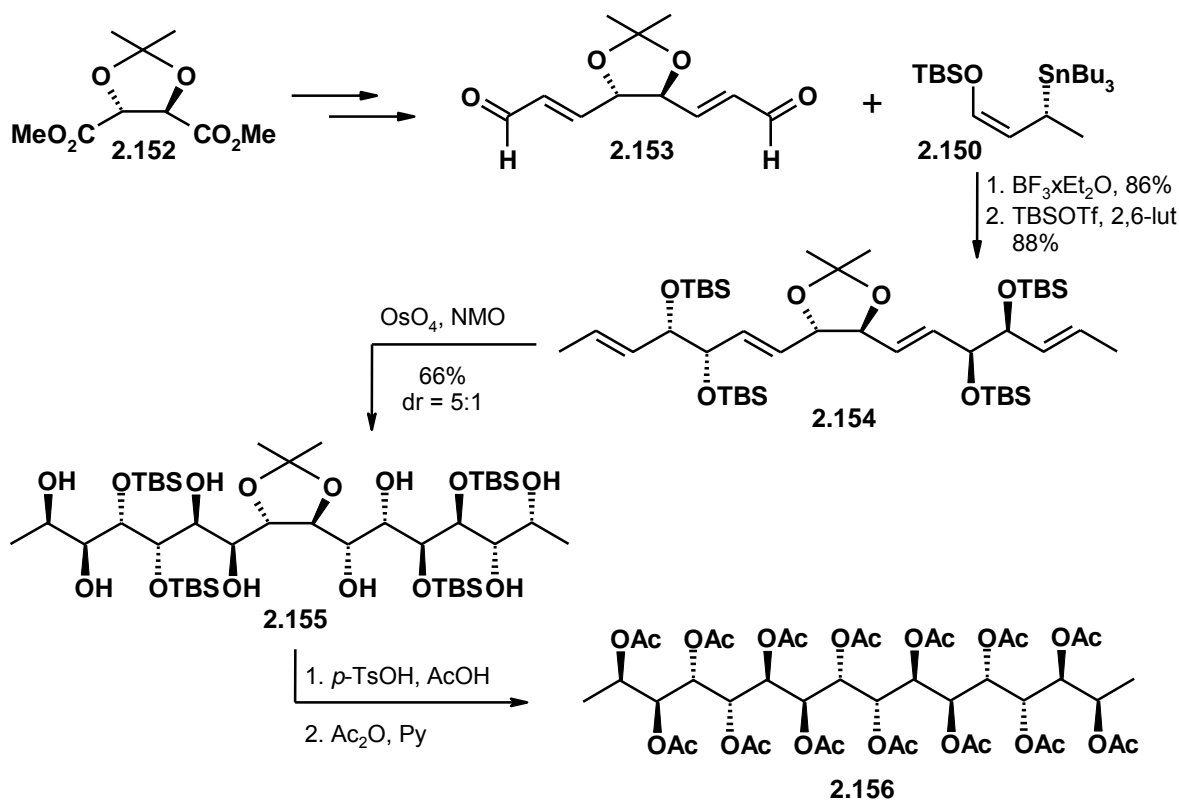
Ciekawe podejście do stereoselektywnej syntezy długołańcuchowych polioli, polegające na sekwencyjnej homologacji enali z użyciem γ -(silyloksy)allilostannanów (związki cyny IV), zaprezentowali Marshall i Beaudoin.⁵⁸ Ich strategia opierała się na dwóch obserwacjach:

- silylowe *syn* dienylowe dietyry **2.151** (Schemat 2.36.) ulegają wysoce *anti* selektywnej hydroksylacji,⁵⁹
- addycja nieracemicznych γ -(silyloksy)allilostannanów typu **2.150** do enali **2.149**, promowana przez BF_3 , prowadzi z łatwością do tego typu związków.⁶⁰



Schemat 2.36.

Zaproponowana strategia została z powodzeniem wykorzystana zarówno w syntezie łańcuchowych związków polihydroksylowych, jak i laktonu **2.137** (patrz: Schemat 2.34.), prekursora hikoزامiny, otrzymanego wcześniej przez Schreibera i Ikemoto.⁵⁶ Postanowiono również sprawdzić możliwość zastosowania tej metodologii w dwukierunkowej syntezie polioli o długich łańcuchach. W tym celu przeprowadzono bis-homologację dienalu **2.153** (Schemat 2.37.).

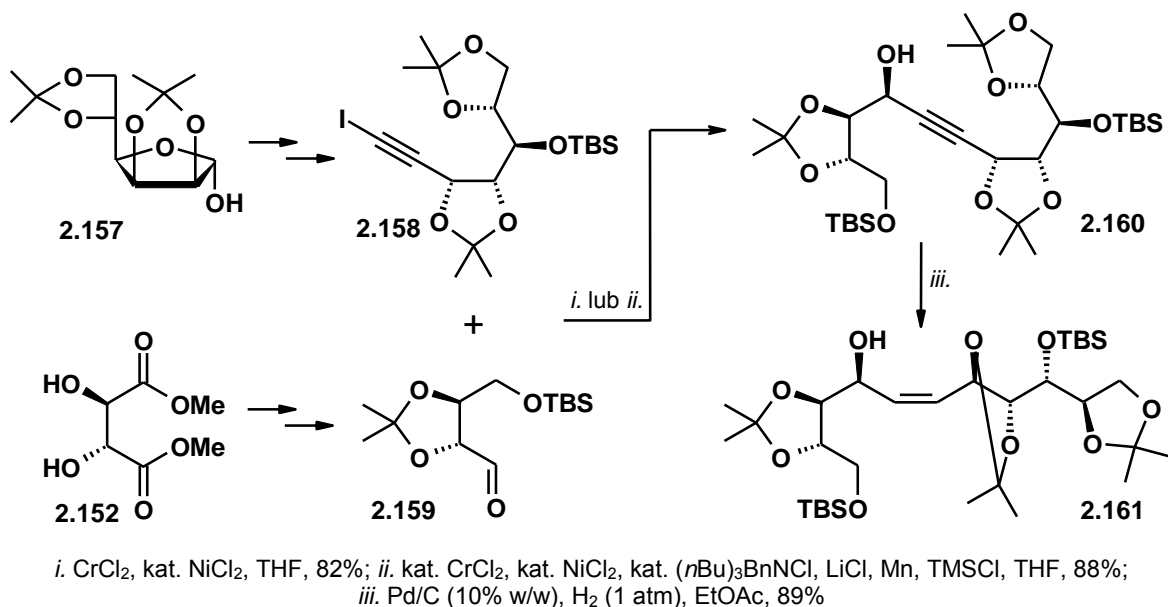


Schemat 2.37.

Związek **2.153** został otrzymany z winianu **2.152** na drodze redukcji grup estrowych do funkcji aldehydowych, następnie reakcji HWE z fosfonianem $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ i powtórnej redukcji.⁶¹ Dwukierunkowe przedłużenie łańcucha dienalu w reakcji z γ -(silyloksy)-allilostannanem **2.150** oraz następcze silylowanie, doprowadziło do tetraenu **2.154**, który w reakcji osmylacji przekształcono w diastereoizomeryczne poliole w stosunku 5:1. Główny izomer **2.155** poddano hydrolizie oraz acetylowaniu *in situ*, otrzymując pochodną **2.156** z czternastoma funkcjami tlenowymi o naprzemiennej konfiguracji: *syn, anti, syn, anti*, itd.

Również Fürstner wraz z Wuchrer opracowali w 2006 roku krótką i wydajną syntezę hikozaaminy.⁶² Po wnikliwej analizie retrosyntetycznej postanowiono wykorzystać reakcję Nozaki-Hiyama-Kishi'ego (NHK) w konstrukcji szkieletu węglowego cukru wyższego. Odpowiednie bloki budulcowe otrzymano w kilku etapach z łatwo dostępnych substratów: jodek **2.158** z di-*O*-izopropylideno-*D*-mannofuranozy **2.157**, a aldehyd **2.159** z winianu dimetylu **2.152**, poprzez jego desymetryzację (Schemat 2.38.).

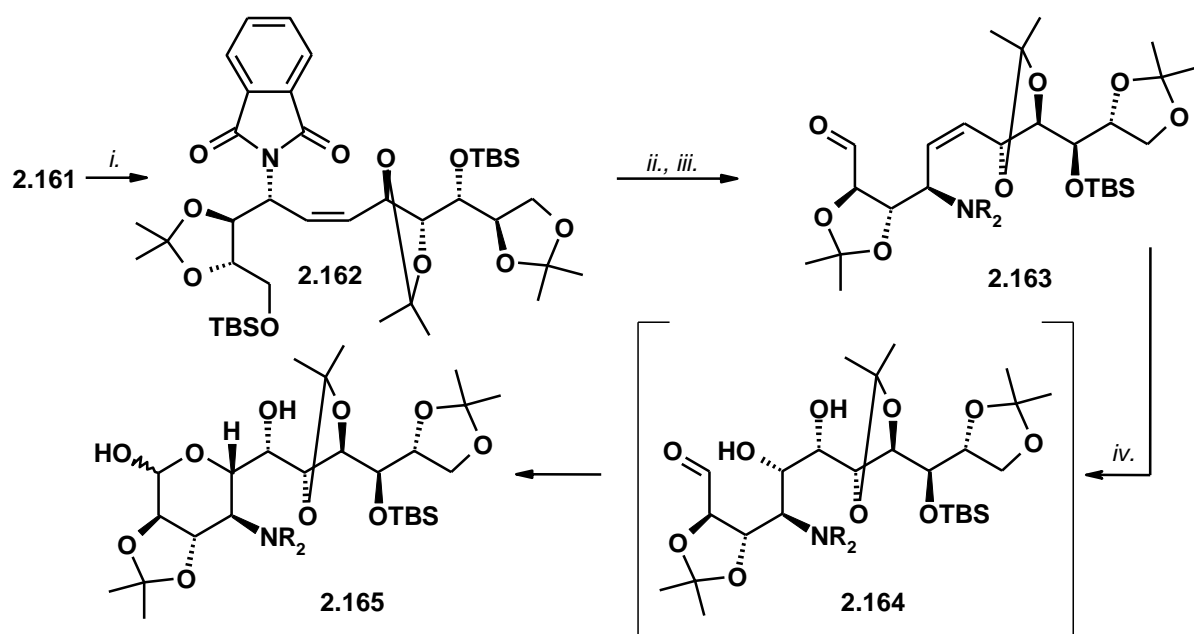
Reakcja NHK wykorzystuje nukleofilowe i zarazem słabo zasadowe własności związków chromoorganicznych (III), które można łatwo otrzymać przez oksydacyjną insercję CrCl_2 do halogenków organicznych, w tym także bromków i jodków alkinylowych. Reagenty te w reakcjach z aldehydami wykazują wysoką chemoselektywność.



Schemat 2.38.

Fürstner i Wuchrer przeprowadzili reakcję NHK w dwóch wariantach (Schemat 2.38., *i.* lub *ii.*). Działając na mieszaninę jodku alkinylowego **2.158** i aldehydu **2.159** nadmiarem CrCl_2 oraz katalityczną ilością NiCl_2 , uzyskano produkt **2.160** z wydajnością 82% oraz znakomitą

diastereoselektywnością >95%. Natomiast stosując modyfikację Kishi'ego (użycie LiCl i $(n\text{Bu})_3\text{BnNCl}$ jako dodatków zwiększających efektywność katalizującej reakcję pary redoks $\text{CrCl}_2/\text{Mn}/\text{TMSCl}$) otrzymano prekursor **2.160** z wydajnością 88% i porównywalną selektywnością (de ~90%). Następna semi-redukcja sterycznie zatłoczonego wiązania potrójnego dała z dobrą wydajnością alken **2.161** o konfiguracji Z, umożliwiającą dalszą funkcjonalizację związku. Po wprowadzeniu funkcji azotowej do struktury cząsteczki (Schemat 2.39.), utleniono pierwszorzędową grupę hydroksylową do aldehydu **2.163**. Dihydroksylację sterycznie zatłoczonego wiązania podwójnego, ze względu na wcześniej napotkane trudności w reakcji z OsO_4 , postanowiono przeprowadzić przy użyciu bardziej reaktywnego RuO_4 w środowisku kwaśnym. W tych warunkach produkt utlenienia **2.164** ulegał spontanicznej cyklizacji, co doprowadziło do piranozy **2.165** z wydajnością 57%.



i. ftalimid, DEAD, Ph_3P , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 62%; *ii.* HFxPy , Py, THF, 0°C , 98%; *iii.* utl. Swerna ($\text{NR}_2 = \text{ftalimido}$), 75%; *iv.* RuCl_3 (5mol%), $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (13mol%), NaIO_4 , MeCN, EtOAc, 57%

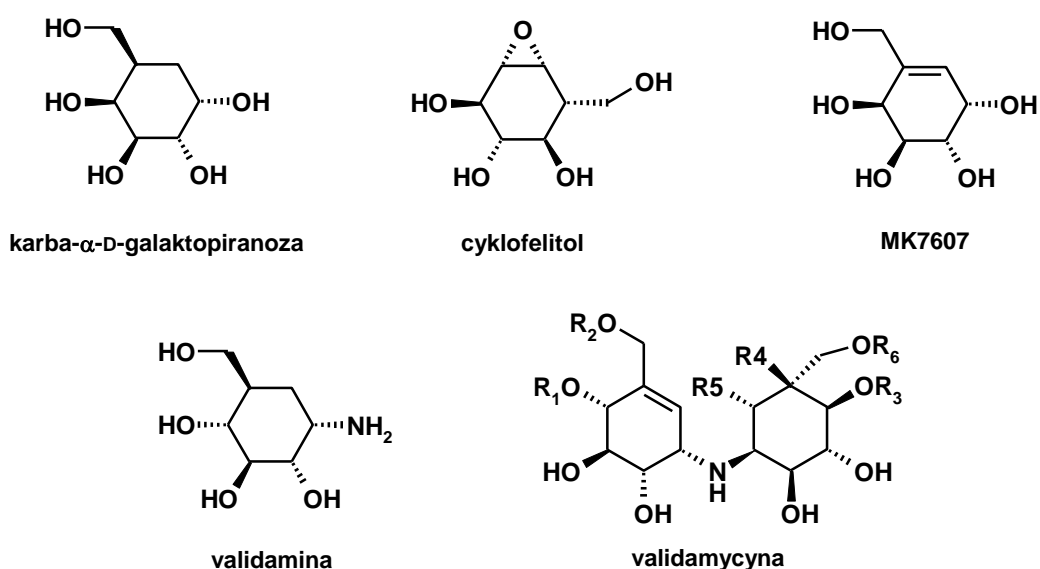
Schemat 2.39.

Omówiona w dużym skrócie synteza totalna, pozwoliła otrzymać hicozaminę **2.165** z ogólną wydajnością 10% dla 10 etapów w liniowej sekwencji reakcji.

Przedstawiony w tym rozdziale bardzo ogólny przegląd metod syntetycznych cukrów wyższych oraz ich pochodnych o długich łańcuchach, pokazuje jakim wyzwaniem dla chemika organika jest planowanie strategii syntezy polihydroksylowego związku wielkocząsteczkowego.

2.2. Karbocykliczne związki polihydroksylowe

Wśród znanych karbocyklicznych związków polihydroksylowych możemy wyróżnić kilka charakterystycznych grup.⁶³ Analogi monosacharydów, w których pierścieniowy atom tlenu został zastąpiony grupą metylenową, nazywamy karbacukrami.^{63c} Karbafuranozy nie występują w postaci wolnej w naturze, ale często wchodzi w skład ważnych produktów naturalnych, przede wszystkim karbanukleozydów.⁶⁴ Również karbapiranozy najczęściej są podjednostkami związków naturalnych, jednak istnieje kilka przykładów ich wyizolowania w postaci wolej ze źródeł naturalnych.

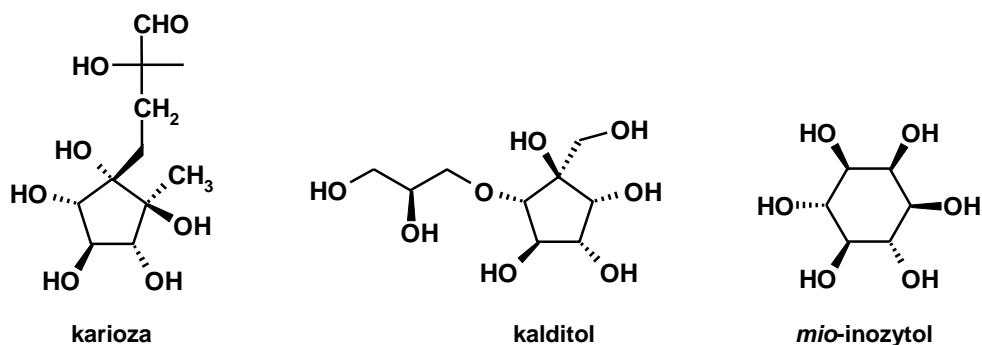


Rysunek 2.10.

Rysunek 2.10. przedstawia znane karbacukry i ich pochodne występujące w przyrodzie i posiadające aktywność biologiczną. Karba-α-D-galaktopiranoza jest jedyną wolną karbapiranozą występującą w naturze i wykazuje aktywność jako antybiotyk przeciwko *Klebsiella pneumonia* MB-1264.⁶⁵ Cyklofelitol oraz MK7607 będące pochodnymi karbacukrów, również wyizolowano ze źródeł naturalnych w postaci wolnej. Cyklofelitol jest silnym inhibitorem β-glukozydaz i wykazuje aktywność przeciw wirusowi HIV,⁶⁶ a związek MK7607 posiada dużą skuteczność chwastobójczą.⁶⁷ Z kolei aminokarbacukry, jak validamina oraz ich pochodne są najczęściej podjednostkami bardziej złożonych molekuł, np. antybiotyków z rodziny validamycyn (8 aktywnych biologicznie związków wyizolowanych w 1970 r.).⁶⁸

Kolejną ważną grupą są cyklitole – związki posiadające identyczny wzór sumaryczny (CH₂O)_n z monosacharydami, jednak odróżniające się od nich pierścieniem karbocyklicznym. Cyklitole pod względem chemicznym przypominają bardziej alditole niż cukry, jednak ich

obecność w roślinach naczyniowych jest bezpośrednio związana z tworzeniem mono-, oligo- i polisacharydów.³ Z grupy pochodnych pentahydroksycyklopentanu, tylko dwa związki występują w przyrodzie: karioza^{69a} i kalditol^{69b} (Rysunek 2.11.), natomiast cykloheksitole - zwane inozytolami - są najbardziej rozpowszechnionymi przedstawicielami tej rodziny w naturze.³



Rysunek 2.11.

Inozytyle oraz ich fosforanowe pochodne są bardzo ważną klasą związków o istotnych właściwościach biologicznych.^{63b} Większość spośród dziewięciu możliwych izomerów jest szeroko rozpowszechniona zarówno w świecie roślin jak i zwierząt. Płyn mózgowo-rdzeniowy człowieka obok D-glukozy, alditoli, anhydroalditoli i innych monosacharydów, zawiera także wolny mio-inozytol (Rysunek 2.11.), zajmujący pod względem stężenia drugie miejsce za glukozą. Znajduje się on także w płazmie i gałce ocznej człowieka.³

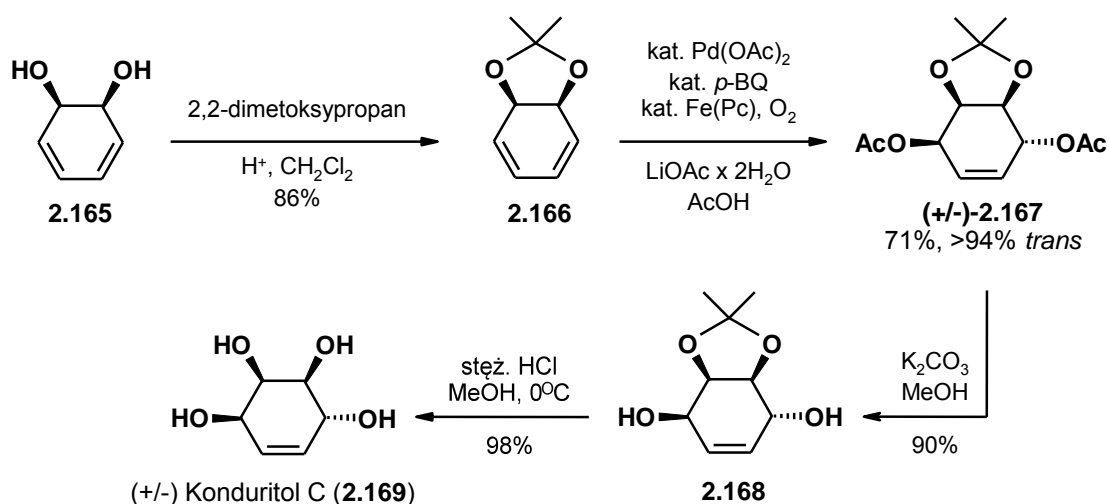
Potencjał biologiczny karbacukrów, cyklitolu oraz ich pochodnych, w znaczący sposób wpłynął na rozwój metod ich syntezy. Chemia karbocyklicznych układów polihydroksylowych o 'normalnych' pierścieniach (5- i 6-węglowych) jest bardzo dobrze poznana i szeroko opisana.⁶³ W ostatnich latach poszukiwania nowych potencjalnych terapeutyków zostały ukierunkowane na syntezę mimetyków cukrowych o średnich pierścieniach, zbudowanych z 7-9 atomów węgla. Natomiast polihydroksylowe związki karbocykliczne o dużych pierścieniach (>10 atomów węgla) są w zasadzie zupełnie nieznanne.

Niniejszy rozdział zostanie głównie poświęcony metodyce syntezy pochodnych karbacukrów oraz cyklitolu o średnich pierścieniach, która w znacznym stopniu bazuje na chemii układów cyklicznych 5- i 6-węglowych.

2.2.1. Funkcjonalizacje karbocyklicznych substratów

Jedną z możliwych strategii otrzymywania polihydroksylowych związków karbocyklicznych polega na wykorzystaniu jako substratów, związków o gotowym już pierścieniu zbudowanym z odpowiedniej liczby atomów węgla i jego dalszej funkcjonalizacji. W przypadku układów 6-węglowych podejście to znalazło dość szerokie zastosowanie w syntezie konduritolu (5-cyklohekseno-1,2,3,4-tetraoli),^{63b} które posiadają istotne właściwości biologiczne – jako antybiotyki czy związki przeciwnowotworowe.⁷⁰

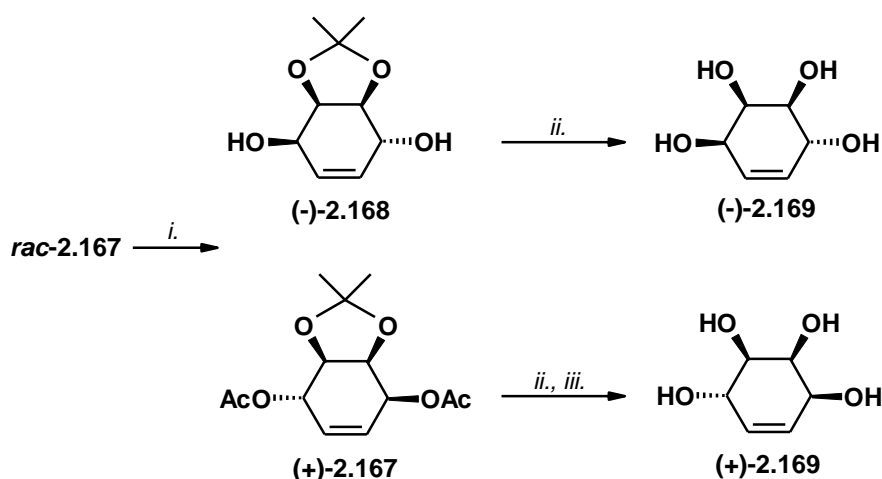
W 1998 r. Bäckvall i Yoshizaki⁷¹ zaprezentowali ciekawą syntezę zarówno (+/-)-, (+)- jak i (-)-konduritolu C **2.169**, wykorzystującą katalizowaną palladem reakcję *trans*-diacetoksylowania (Schemat 2.40.).



Schemat 2.40.

Handlowo dostępny *cis*-1,2-dihydrokatechol **2.165** przekształcono w pochodną **2.166**, której katalizowane palladem 1,4-diacetoksylowanie doprowadziło do związku (+/-)-**2.167**. Pochodną **2.167** o układzie *trans* wprowadzonych grup acetoksylowych, przekształcono w dwóch etapach w (+/-)-konduritol C **2.169** z ogólną wydajnością 54%.

Enancjomerycznie czyste (+)- i (-)-konduritole C otrzymano na drodze enzymatycznej hydrolizy *trans*-dioctanu **2.167** (Schemat 2.41.).

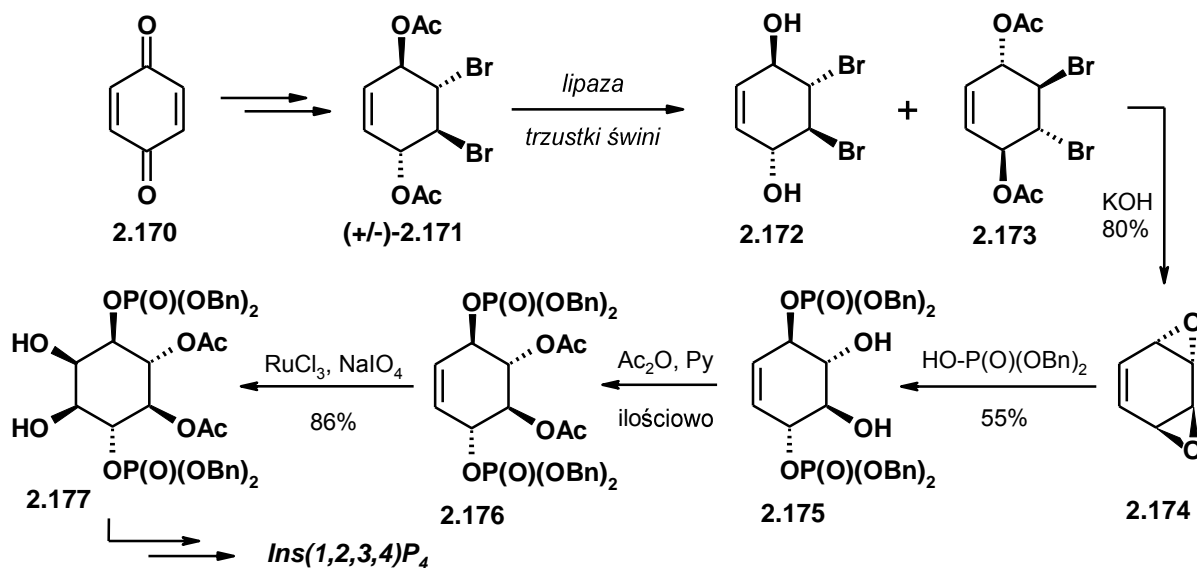


i. lipaza (z *Candida rugosa*), bufor fosforanowy (pH 7,0); *ii.* stęż. HCl, MeOH, 0°C, 98%; *iii.* K₂CO₃, MeOH, 99%.

Schemat 2.41.

Rozdział kinetyczny enancjomerów przy użyciu lipazy z *Candida rugosa* w buforze fosforanowym, okazał się procesem bardzo efektywnym, w którym uzyskano *trans*-diol (-)-**2.168** z 49%, a *trans*-dioctan (+)-**2.167** z 48% wydajnością. W kolejnych prostych przekształceniach otrzymano (-)- oraz (+)-konduritol C **2.169** z nadmiarem enancjomerycznym >99,5% w każdym przypadku.

Podobną strategię wykorzystano w syntezie fosfonianowych enancjomerycznych pochodnych *mio*-inozytolu Ins(1,2,3,4)P₄ i Ins(1,2,3,6)P₄ o znaczącej aktywności biologicznej.⁷²

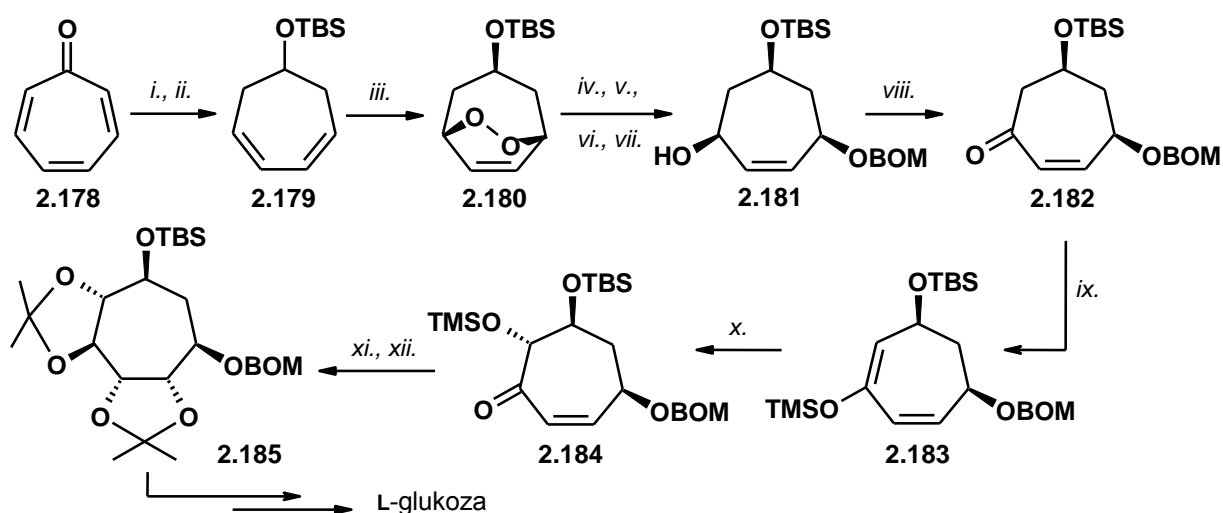


Schemat 2.42.

W tym przypadku jako prekursora karbocyklicznego użyto *p*-benzochinon **2.170** (Schemat 2.42.), który w trzech etapach przekształcono w dibromodioctan (+/-)-**2.171**. Przy użyciu lipazy trzustki świni przeprowadzono rozdział enzymatyczny racemicznego **2.171** uzyskując z dobrymi wydajnościami i świetnymi nadmiarami enancjomerycznymi (>99%) diol **2.172** oraz dioctan **2.173**. Związek **2.173** przekształcono w kolejnych etapach w inozytol **2.177**, będący prekursorem Ins(1,2,3,4)P₄, natomiast jego enancjomer Ins(1,2,3,6)P₄ otrzymano z diolu **2.172**.

Idealnym prekursorem dla polihydroksylowych pochodnych o pierścieniach 7-węglowych jest tropon **2.178**.

Dzięki stopniowej funkcjonalizacji związku **2.178**, uzyskano pochodną **2.185** z sześcioma funkcjami tlenowymi (Schemat 2.43.), którą w kolejnych etapach przekształcono w nienaturalny cukier prosty – L-glukozę.⁷³

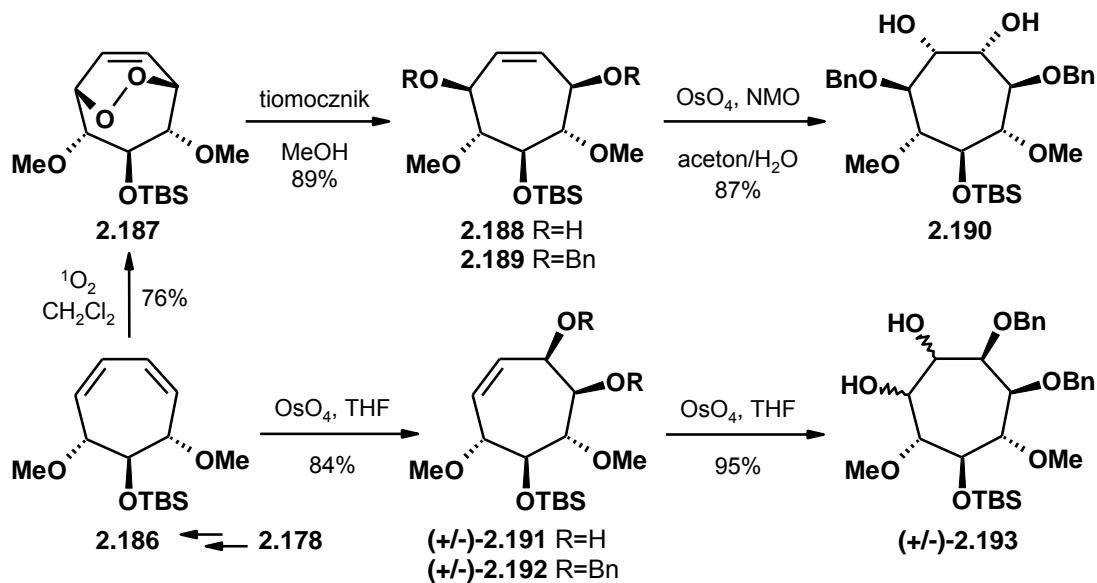


i. NaBH₄, MeOH, 71%; *ii.* TBSCl, imidazol, DMF, 88%; *iii.* ¹O₂, CH₂Cl₂/MeOH, 76%; *iv.* Zn/AcOH, CH₂Cl₂, 98%; *v.* Amano PS-30 lipaza, 50°C, 98%; *vi.* BOMCl, *i*Pr₂EtN, CH₂Cl₂, 84%; *vii.* KOH, MeOH; *viii.* PDC, 4Å MS, CH₂Cl₂, 88%; *ix.* TMSOTf, Et₃N, Et₂O; *x.* MCPBA, pentan; *xi.* a) DIBAL, Et₂O, -78°C; b) DMP, *p*-TsOH, 69%; *xii.* a) OsO₄, NMO, THF/H₂O; b) DMP, *p*-TsOH, 97%.

Schemat 2.43.

Redukcja troponu **2.178** pozwoliła uzyskać alkohol, który zabezpieczono w postaci eteru *tert*-butylodimetylosililowego. Następnie dien **2.179** poddano działaniu tlenu singletowego uzyskując *exo* nadlenek **2.180** jako główny produkt (stosunek *exo/endo*=6:1). Redukcja nadtlenu, następcza enzymatyczna desymetryzacja oraz manipulacje grupami zabezpieczającymi, pozwoliły otrzymać związek **2.181**, którego wolną grupę hydroksylową utleniono do karbonylowej. Enon **2.182** przekształcono w siloksy dien **2.183**, z którego w warunkach utlenienia Rubottoma,⁷⁴ uzyskano pochodną **2.184**. W wyniku dalszych standardowych reakcji otrzymano polihydroksylowy karbocykliczny związek **2.185**.

Inną ciekawą możliwość stereokontrolowanej funkcjonalizacji cykloheptatrienonu **2.178** zaprezentował Pearson wraz ze wsp. (Schemat 2.44.).⁷⁵

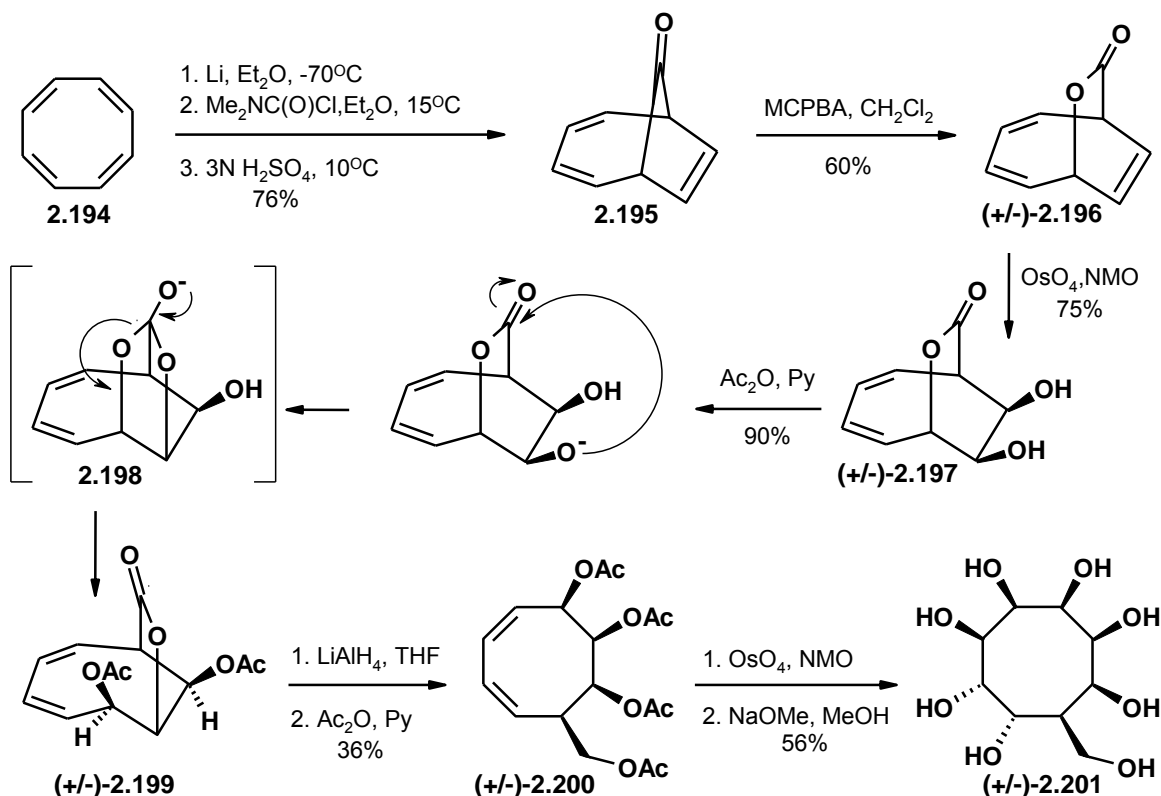


Schemat 2.44.

Triol **2.186**, otrzymany w kilku etapach z troponu **2.178** przy użyciu kompleksu żelaza,^{75a} poddano działaniu singletowego tlenu, którego addycja przebiegła całkowicie stereoselektywnie. Uzyskany nadtlenek **2.187** zredukowano do diolu **2.188**, który następnie zabezpieczono w postaci eterów benzytowych. Katalityczna *cis*-dihydroksylacja związku **2.189** dała jako jedyny produkt polihydroksylową pochodną **2.190**.

W celu uzyskania izomerycznego karbacyklu, triol **2.186** poddano osmylacji w warunkach stechiometrycznych, uzyskując jako jedyny produkt związek (+/-)-**2.191**, będący w zgodzie z regułą Kishiego. Po zabezpieczeniu wolnych grup hydroksylowych w postaci eterów benzytowych, pochodną **2.192** poddano po raz kolejny działaniu OsO_4 . Jednak w tym przypadku reakcja nie biegła już tak stereoselektywnie, dając jako produkt mieszaninę stereoizomerów **2.193** w proporcji 1:1.

Analogicznie do cykloheptatrienonu, również cyklooktatetraen został wykorzystany w syntezie polihydroksylowych związków karbocyklicznych przez Mehtę i wsp.⁷⁶ Schemat 2.45. przedstawia ścieżkę syntetyczną związku **2.201**, która w początkowych etapach przebiega tak samo dla innych pochodnych polihydroksylowych.

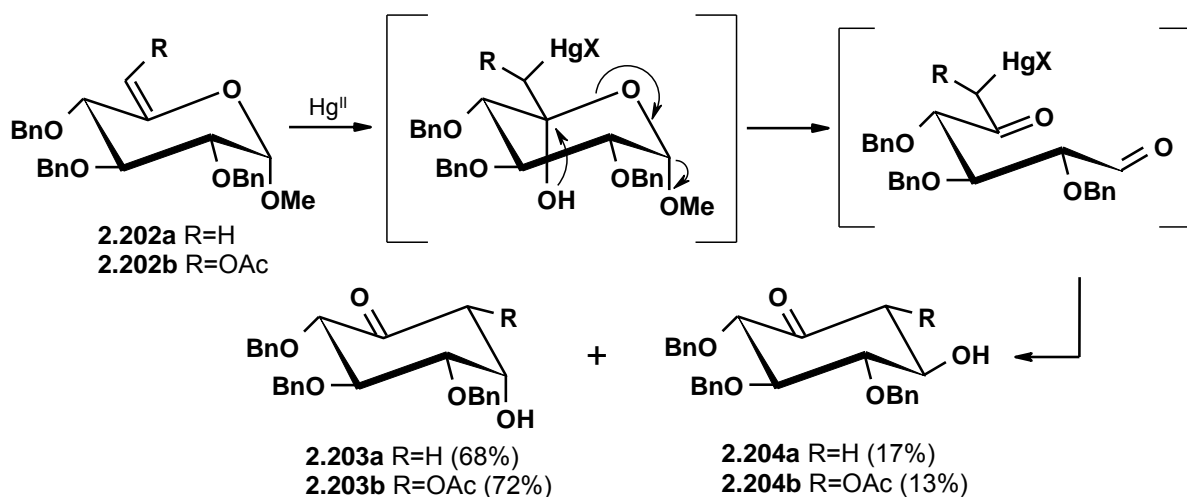


Schemat 2.45.

Mehta wykorzystał fakt, iż cyklooktatetraen **2.194** można z łatwością przekształcić, stosując procedurę 'one-pot', w bicyklo[4.2.1]nona-2,4,7-trien-9-on **2.195**,⁷⁷ który poddany utlenieniu Baeyera-Villigera daje δ-lakton **(+/-)-2.196** (Schemat 2.45.). *Cis*-Dihydroksylacja tego związku przebiegała całkowicie regio- i stereoselektywnie, dzięki czemu uzyskano *exo*-1,2-diol **2.197**. Próba acetylowania tego związku pozwoliła zaobserwować ciekawe przegrupowanie do γ-laktonu **2.199**, które przebiega przez tetraedyczny produkt pośredni **2.198**. Związek **2.199** udało się przekształcić w szereg homologów karbocukrów, a także w pochodną cyklitolu, co przedstawia Schemat 2.45. γ-Lakton **2.199** zredukowano, a wolne grupy hydroksylowe przeprowadzono w octany, otrzymując 1,3-dien **2.200**. Związek ten poddano długotrwałemu działaniu OsO₄, wprowadzając selektywnie dodatkowe cztery funkcje tlenowe, a zasadowa hydroliza pozwoliła otrzymać oktahydroksylową karbocykliczną pochodną **2.201**.

2.2.2. Tworzenie pierścieni kabocyklicznych na drodze przegrupowań

Metody przekształcania pochodnych furanóz oraz piranóz w związki karbocykliczne o 'normalnych' pierścieniach na drodze różnego rodzaju przegrupowań, są dobrze poznane.⁷⁸ Zaliczamy do tej grupy zarówno reakcje promowane np. przez związki cyrkonu bądź samaru, prowadzące do zmniejszenia pierścienia pochodnej cukru prostego, jak też te przemiany, w których wielkość pierścienia nie ulega zmianie. Wśród tych drugich, klasyczną już metodą stało się przegrupowanie Ferriera-II, promowane przez związki rtęci(II).^{79,63a} Reakcja ta jest efektywną drogą otrzymywania różnych 6-członowych karbocykli: inosytoli, aminocyklitoli czy karbacukrów, a jej mechanizm przedstawia Schemat 2.46.:

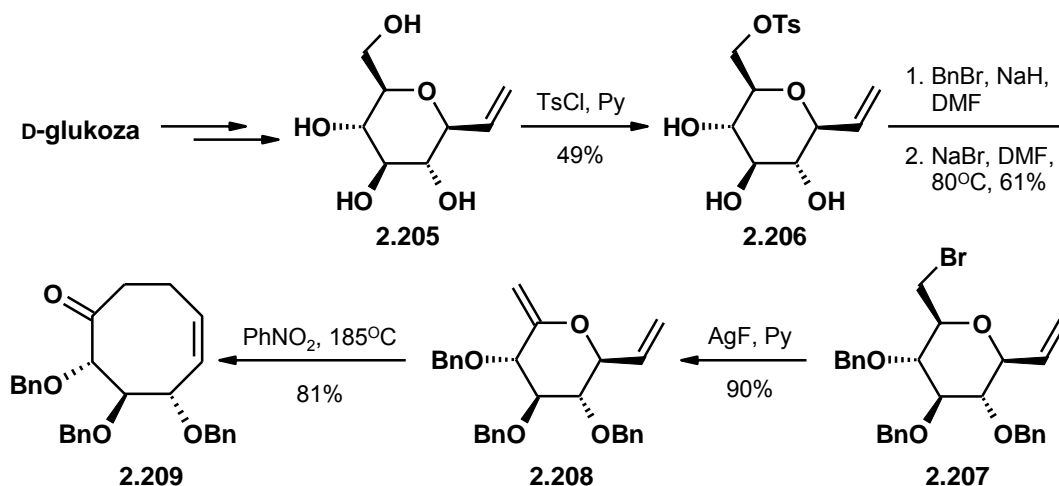


Schemat 2.46.

W przegrupowaniu Ferriera-II następuje atak karboanionowego centrum C6 na elektrofilowe, karbonylowe centrum C1, a stereochemiczny przebieg procesu zależy od konformacji cząsteczki oraz natury chemicznej obecnych podstawników, jak również warunków reakcji.⁷⁸

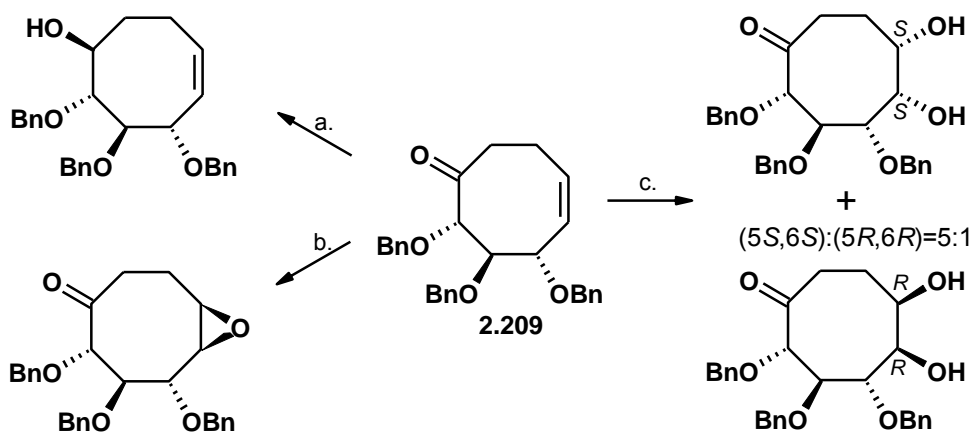
Z kolei w syntezie polihydroksyloanych związków karbocyklicznych o średnich pierścieniach wykorzystano przegrupowania cukrów prostych pozwalających na powiększenie pierścienia substratu.

Thiem i wsp.⁸⁰ zaprezentowali strategię syntezy wysoce sfunkcjonalizowanych cyklooktanonów z cukrów prostych, na drodze przegrupowania Claisena. Należy zaznaczyć, iż konstrukcja 8-członowego pierścienia jest sporym wyzwaniem w chemii organicznej, gdyż układ ten posiada niekorzystne relacje energetyczne, wynikające z naprężeń Pitzera oraz oddziaływań transanularnych.



Schemat 2.47.

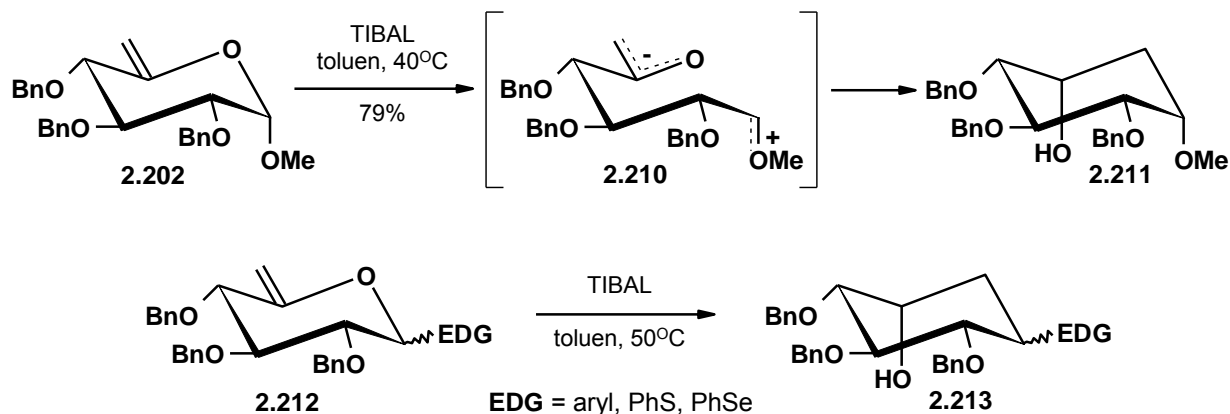
Cukry proste, np. D-glukozę, przekształcano w kilku standardowych etapach w β -C-glikozydy winylowe. Pierwszorzędową grupę hydroksylową glukozydu **2.205** zabezpieczono funkcją tosyłową (Schemat 2.47.). Związek **2.206** po zbenzylowaniu, przekształcono w bromopochodną **2.207**, która pod wpływem fluorku srebra ulegała eliminacji do **2.208**. Ogrzewanie tego związku w nitrobenzenie w temperaturze 185°C pozwoliło otrzymać produkt przegrupowania Claisena **2.209** z bardzo dobrą wydajnością. Znaczącą różnicę zaobserwowano w reaktywności pochodnej mannozy, gdyż wywołanie przegrupowania Claisena w tym przypadku, wymagało dodatkowego naświetlania mikrofalami.^{80b} Cyklooktanon **2.209** poddano kolejnym funkcjonalizacjom, w celu uzyskania jak największej grupy polihydroksylowych pochodnych, z których wybrane przykłady zostały przedstawione na Schemacie 2.48.



a. LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 88%; b. DMD, aceton, 70%; c. OsO_4 , NMO, aceton, $t\text{BuOH}$, 70%.

Schemat 2.48.

W 1997 roku Sinaÿ opisał przegrupowanie, jakiemu ulegał heks-5-enopiranozyd **2.202** pod wpływem $i\text{Bu}_3\text{Al}$ (TIBAL) do karbacukru **2.211** z zachowaniem aglikonu oraz retencją konfiguracji na centrum anomerycznym (Schemat 2.49.).⁸¹



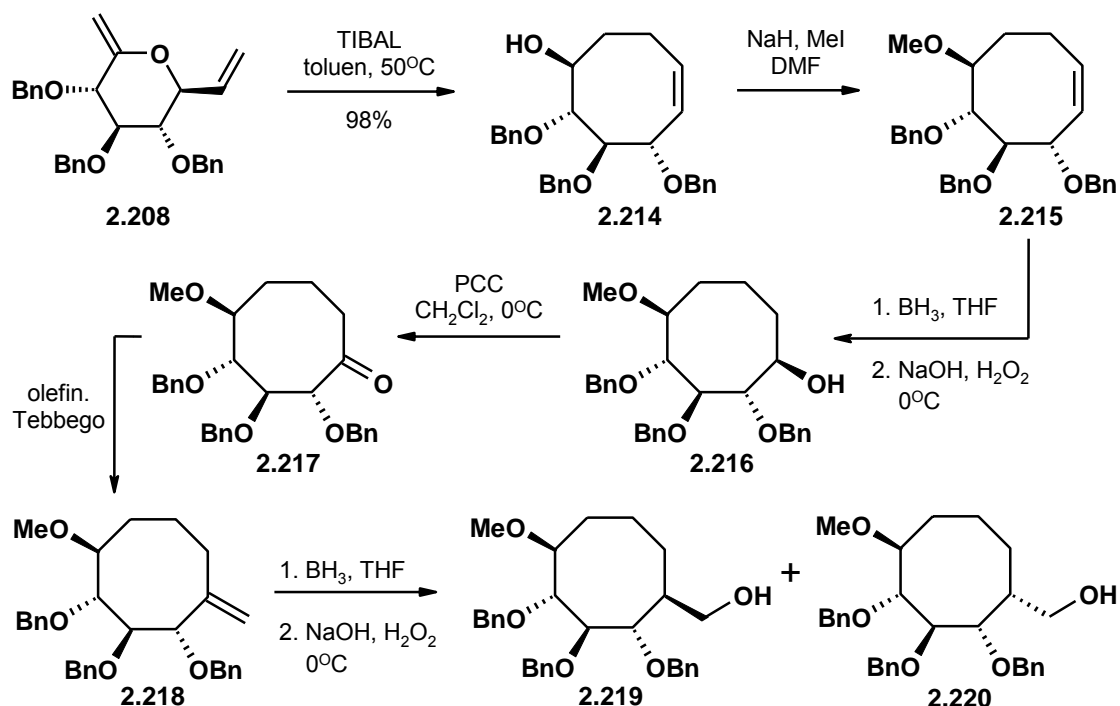
Schemat 2.49.

Postulowany mechanizm opisanej przemiany biegnie poprzez *endo* rozcięcie wiązania glikozydowego z utworzeniem stabilizowanego, karbokationowego produktu pośredniego **2.210**, który po cyklizacji dawał jako główny produkt związek **2.211**. Sprawdzone również możliwość zastąpienia funkcji metoksylowej inną grupą elektronodonorową (EDG), w celu uzyskania pochodnych typu **2.213**. Okazało się, iż pod wpływem TIBAL-u przegrupowaniu ulegają zarówno *S*-, *Se*- oraz *C*-aryloglikozydy typu **2.212**, dając produkty z dobrymi wydajnościami (57-84%).⁸² Każda z przedstawionych reakcji przebiegała z retencją konfiguracji na centrum anomerycznym oraz z zachowaniem funkcji aglikonowych, co stanowi przeciwieństwo dla opisanego wcześniej przegrupowania Ferriera-II, gdzie brak jest tej możliwości (*patrz*: Schemat 2.46.).

Zupełnie inny rezultat osiągnięto w reakcji *C*-winyłowego glikozydu **2.208**, gdyż nie zaobserwowano powstania 6-członowego produktu karbocyklicznego.⁸² Związek **2.208** pod wpływem TIBAL-u ulegał przegrupowaniu Claisena, dając jako produkt polihydroksylową pochodną cyklooktenu **2.214** (Schemat 2.50.) z bardzo wysoką wydajnością, jednak różniący się znacznie od produktu tej przemiany przeprowadzonej w wariantcie termicznym przez Thiema (*patrz*: Schemat 2.47., związek **2.209**). Wynik ten nie był wielkim zaskoczeniem, gdyż już w 1991 roku Paquette wraz ze wsp., zaobserwował przegrupowanie Claisena jakiemu ulegał 2-metyleno-6-winylotetrahydropirano pod wpływem TIBAL-u do 8-węglowych układów pierścieniowych.⁸³

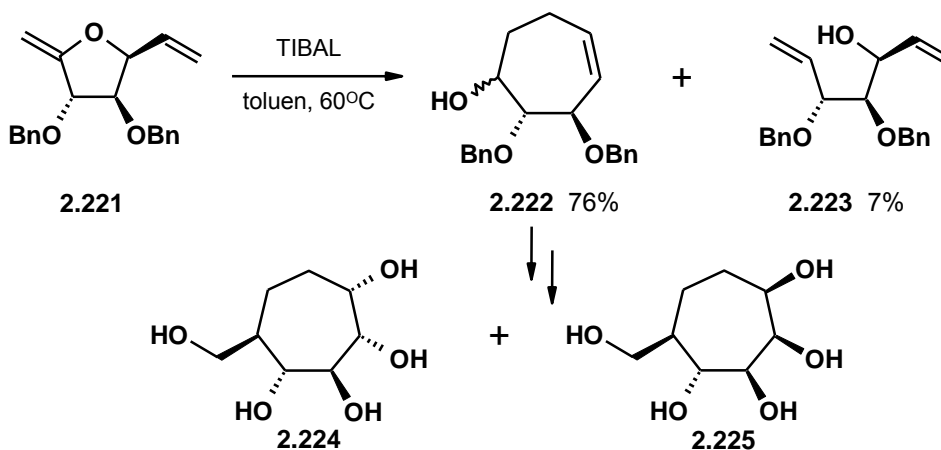
Karbocykl **2.214** (analogiczny z tym otrzymanym przez Thiema, Schemat 2.48.) postanowiono poddać dalszej funkcjonalizacji w celu uzyskania nowych mimetyków cukrowych (Schemat

2.50).⁸⁴ Po zabezpieczeniu wolej grupy hydroksylowej, związek **2.215** poddano hydroborowaniu oraz utlenieniu, uzyskując alkohol **2.216** jako główny izomer. Kolejne reakcje – utlenienie oraz olefinacja Tebbego – pozwoliły otrzymać olefinę **2.218**, którą przekształcono w izomeryczne prekursorsy: *L*-gluko **2.219** oraz *D*-ido **2.220**, nowych mimetyków cukrowch. Dalsze prace doprowadziły do uzyskania kolejnych polihydroksylowych pochodnych cyklooktanowych o konfiguracji *D*-gluko i *L*-ido.^{84b}



Schemat 2.50.

Sinaÿ postanowił również sprawdzić możliwość przekształcania odpowiednich furanozydów w pochodne cykloheptanowe, kolejne potencjalne mimetyki cukrowe.⁸⁵

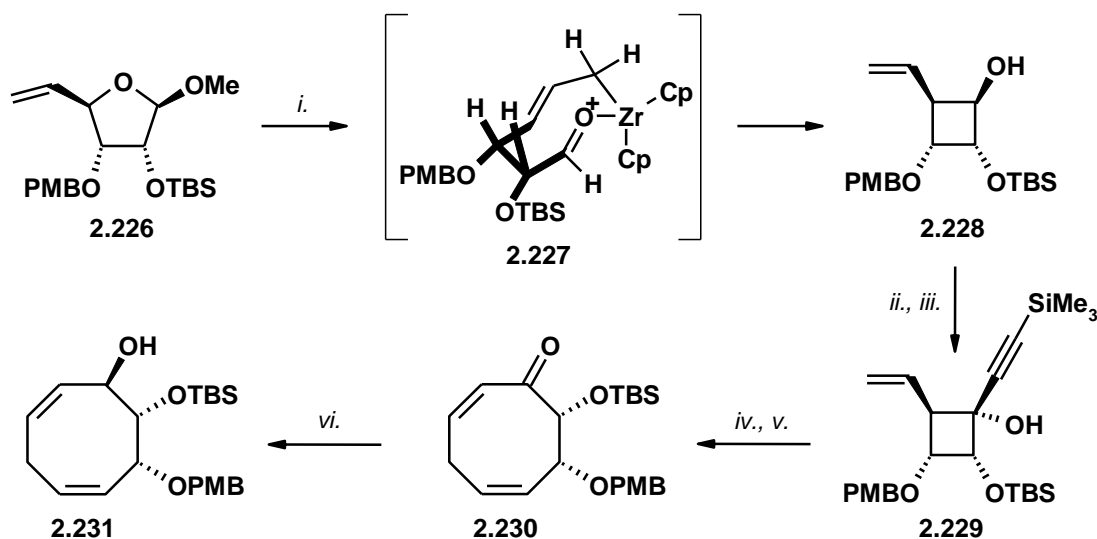


Schemat 2.51.

Otrzymany w kilku etapowej syntezie dien **2.221**, ulegał katalizowanemu TIBAL-em przegrupowaniu Claisena, dając z dobrą wydajnością cyklohepten **2.222**, jednak jako mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 2:1 (Schemat 2.51.). Dodatkowo, jako produkt uboczny reakcji wyizolowano łańcuchowy związek **2.223**, będący rezultatem reduktywnego rozerwania wiązania C4-O, co obserwowano już wcześniej.⁸² Mieszaninę izomerów **2.222** przekształcono w kilku standardowych reakcjach w kolejne, tym razem cykloheptanowe, mimetyki cukrowe **2.224** i **2.225**.

Opracowana przez Sinaÿ'a metodologia syntezy polihydroksylowych układów karbocyklicznych, została z powodzeniem wykorzystana przez van Booma i wsp. do otrzymania bogatego szeregu wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych o pierścieniach 8- i 9-członowych, jak również bicyklicznych.⁸⁶

Paquette i wsp. zaprezentowali zupełnie inną strategię syntezy polihydroksylowych cyklooktanów, której kluczowe etapy polegały na zmniejszeniu pierścienia substratu przy udziale organicznych związków cyrkonu oraz przegrupowaniu [3,3] sigmatropowym.⁸⁷



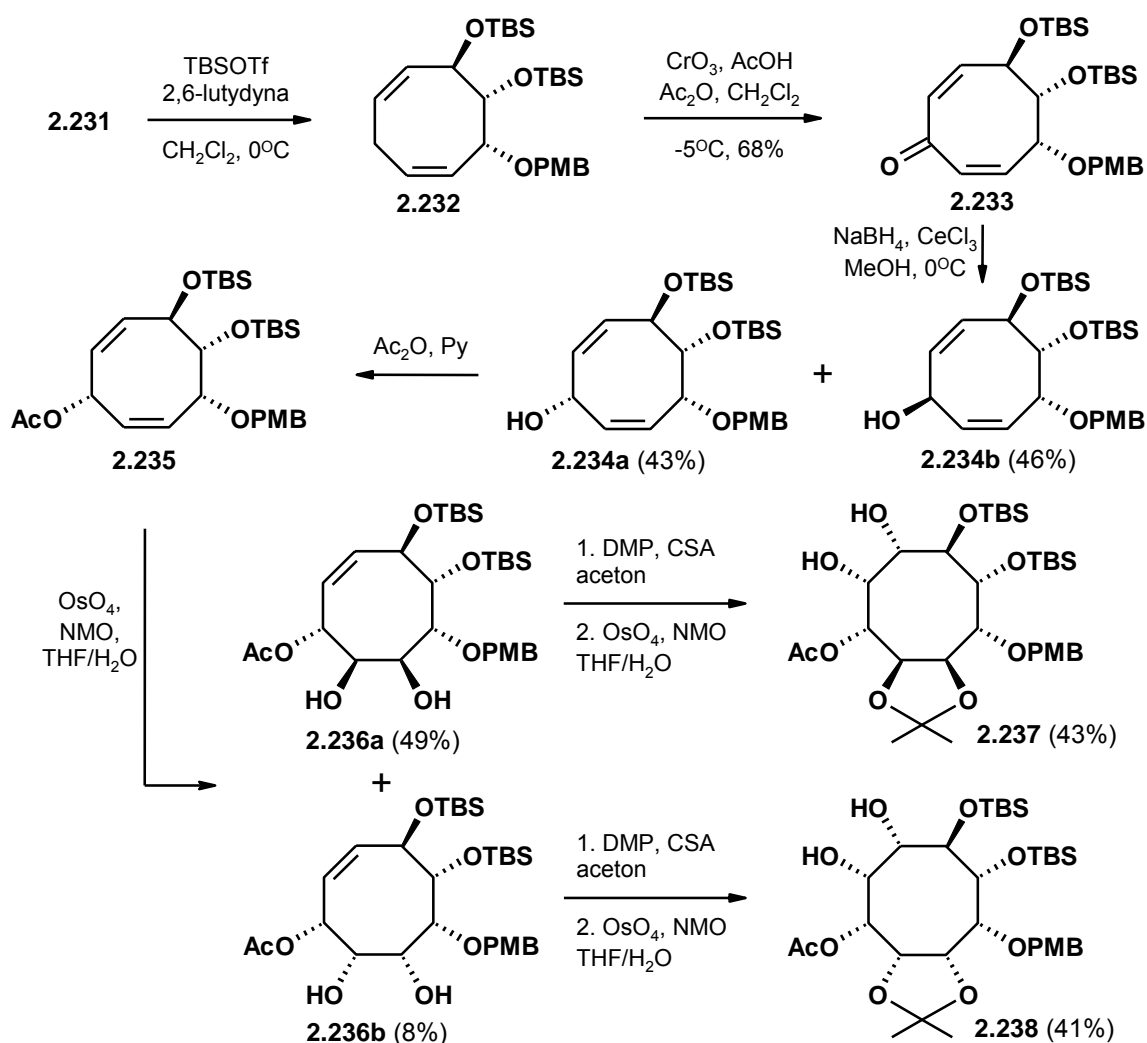
i. Cp_2ZrCl_2 , BuLi, toluen; $\text{BF}_3 \times \text{Et}_2\text{O}$, 65%; *ii.* utlenianie Dess-Martina; *iii.* $\text{BrMg}\equiv\text{SiMe}_3$, THF, 0°C, 65% (po 2 etapach); *iv.* K_2CO_3 , MeOH; *v.* benzen, reflux, 98% (po 2 etapach); *vi.* NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, 86%.

Schemat 2.52.

Winyłową pochodną furanozy **2.226** (Schemat 2.52.) w wyniku sekwencyjnego działania Cp_2Zr oraz eteratu trifluoroboru, przekształcono w cyklobutanol **2.228**. Założono, iż reakcja ta przebiega przez sterycznie mniej zatłoczony stan przejściowy **2.227**, co skutkowało otrzymaniem tylko jednego produktu **2.228**, którego podstawnik winylowy był w położeniu *cis* względem nowo powstałej grupy hydroksylowej. Związek ten poddano utlenianiu Dess-Martina, a następnie reakcji Grignarda z odczynnikiem wygenerowanym z

trimetylosililoacetyleny. Uzyskany z całkowitą diastereokontrolą karbinol **2.229**, w wyniku desililowania oraz termicznego przegrupowania [3,3] sigmatropowego, przekształcono w cyklooktadienon **2.230**. Selektywna redukcja grupy karbonylowej pozwoliła otrzymać związek **2.231**.⁸⁸

Po zabezpieczeniu wolnej grupy hydroksylowej, związek **2.232** utleniono uzyskując keton **2.233** (Schemat 2.53).^{88a} Redukcja grupy karbonylowej prowadziła do mieszaniny diastereoizomerycznych alkoholi, które po rozdzieleniu poddano dalszej funkcjonalizacji.



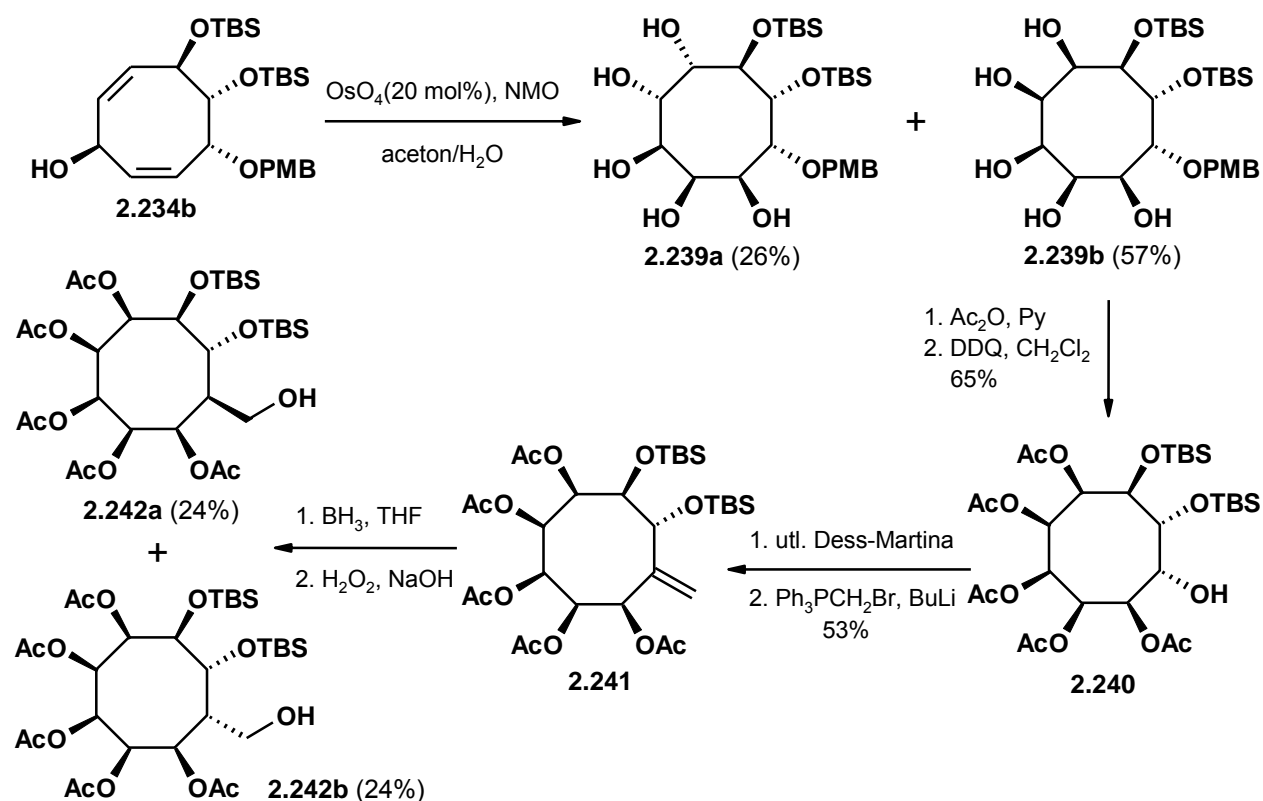
Schemat 2.53.

Diastereoizomer **2.234a** przekształcono w octan, a następnie poddano katalitycznej *cis*-dihydroksylacji uzyskując diole **2.236a** i **2.236b** w proporcji 6:1. W przypadku osmylacji pochodnej związku **2.234b**, obserwowano zdecydowanie niższą selektywność procesu (3,5:1). Otrzymaną mieszaninę izomerów **2.236a** i **2.236b** rozdzielono, a każdy z produktów, po

zabezpieczeniu wolnych grup hydroksylowych, poddano raz jeszcze działaniu OsO_4 , uzyskując 1,2-polihydroksylowe pochodne cyklooktanu **2.237** i **2.238**.

Stosując opisaną powyżej strategię udało się przekształcić związek **2.231** w sześć diastereoizomerycznych cyklooktapolioli typu **2.237** i **2.238**, z których następnie usunięto wszystkie grupy blokujące.

Paquette postanowił również przygotować serię pochodnych karbacukrów o pierścieniach 8-węglowych, potencjalnych inhibitorów glikozydaz.^{88b} Zastosowaną strategię syntezy tych związków ilustruje przykład przedstawiony na Schemacie 2.54.



Schemat 2.54.

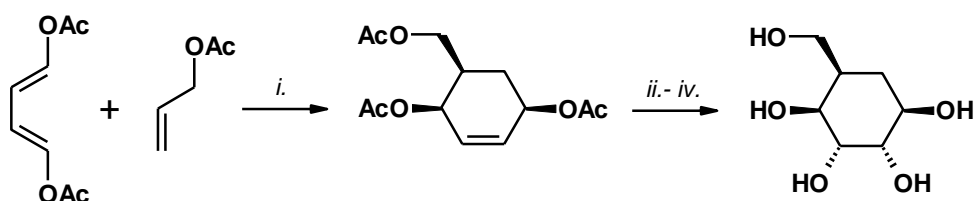
Dien **2.234b** pod wpływem 20 mol% OsO_4 w obecności NMO, przekształcono w mieszaninę diastereoizomerów **2.239a** i **2.239b**, którą dzięki znacznej różnicy polarności, udało się rozdzielić, a każdy ze związków poddać dalszej funkcjonalizacji. W wyniku manipulacji grupami zabezpieczającymi, uzyskano pochodną **2.240** z jedną wolną grupą hydroksylową, co umożliwiło jej homologację o jeden atom węgla w wyniku reakcji: utlenienia Dess-Martina oraz Wittiga. Otrzymaną w ten sposób olefinę **2.241** poddano hydroborowaniu oraz następczemu utlenieniu, uzyskując alkohole **2.242a** i **2.242b**.

Wykorzystując opisaną strategię, przygotowano 8 diastereoizomerycznych pochodnych karbacukrów typu **2.242**. Wszystkie izomery po odbezpieczeniu grup hydroksylowych, jak

również otrzymane wcześniej cyklooktapoliiole typu **2.237** i **2.238** (patrz: Schemat 2.53.), poddano badaniom enzymatycznym. W większości przypadków związki te okazały się umiarkowanymi inhibitorami β -mannozydazy i β -glukozydazy, z kilkoma wyjątkami wykazującymi zdecydowanie wyższą aktywność.^{88b}

2.2.3. Reakcje cykloaddycji

Od 1966 do 1968 roku grupa G. E. McCaslanda przygotowała serię pochodnych, w których pierścieniowy atom tlenu cukrów prostych zastąpiono grupą metylenową, a powstałą w ten sposób nową rodzinę związków nazwano *pseudocukrami*, obecnie znanymi jako karbacukry.⁸⁹ Kluczowym etapem tych pionierskich badań była reakcja cykloaddycji Dielsa-Aldera, pozwalająca stworzyć 6-węglowy pierścień, którego dalsze przekształcenia pozwoliły uzyskać pierwsze karbacukry. Przykładową syntezę przeprowadzoną przez McCaslanda ilustruje Schemat 2.55.

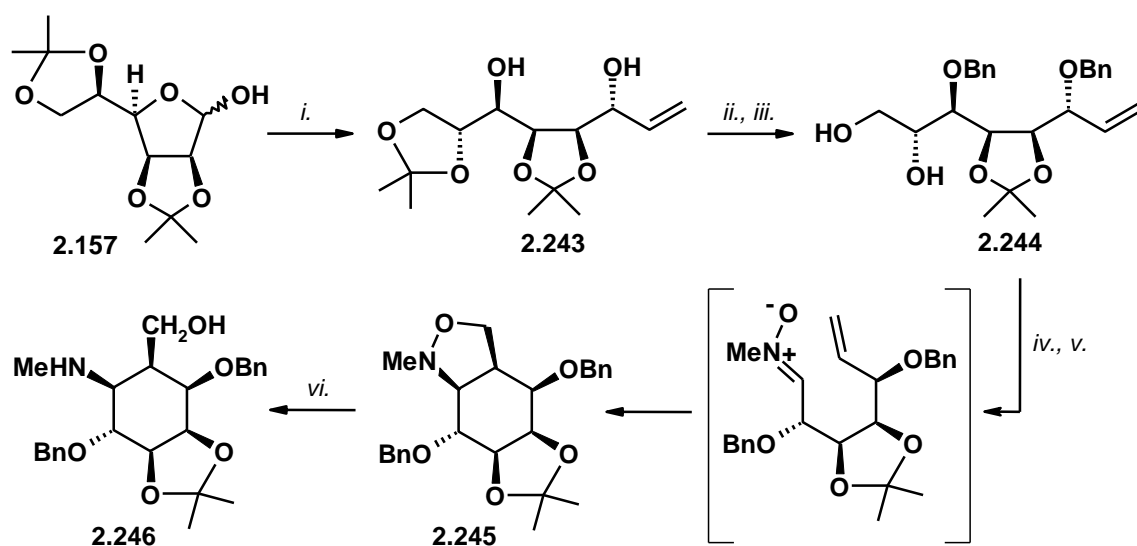


i. 210°C, 70%; *ii.* OsO₄, H₂O₂, *t*BuOH; *iii.* Ac₂O, Py, 38% (po 2 etapach); *iv.* HCl, EtOH, H₂O, reflux, 88%.

Schemat 2.55.

Reakcje cykloaddycji znalazły dość szerokie zastosowanie w syntezie polihydroksylowych związków pierścieniowy, zwłaszcza 6-węglowych.^{63c} Szczególnie wewnątrzcząsteczkowa cykloaddycja nitron-alken (INAC) okazała się skutecznym narzędziem w konstrukcji zarówno *'normalnych'*, jak i średnich pierścieni węglowych.

W 1989 roku Shing przekształcił **D**-rybozę i **D**-mannozę w polihydroksylowe pochodne cyklopentanu i cykloheksanu na drodze INAC.⁹⁰ Schemat 2.56 przedstawia drogę transformacji di-*O*-izopropylideno-**D**-mannofuranozy (**2.157**) w diol **2.244**, który w wyniku rozcięcia nadjodanem sodu oraz natychmiastowej reakcji z *N*-metylohydroksyloaminą, ulegał wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji, dając izoksazolidynę **2.245** jako główny addukt z dobrą diastereoselektywnością i wydajnością. Związek ten z łatwością przekształcono w wysoce sfunkcjonalizowany cykloheksan **2.246**.

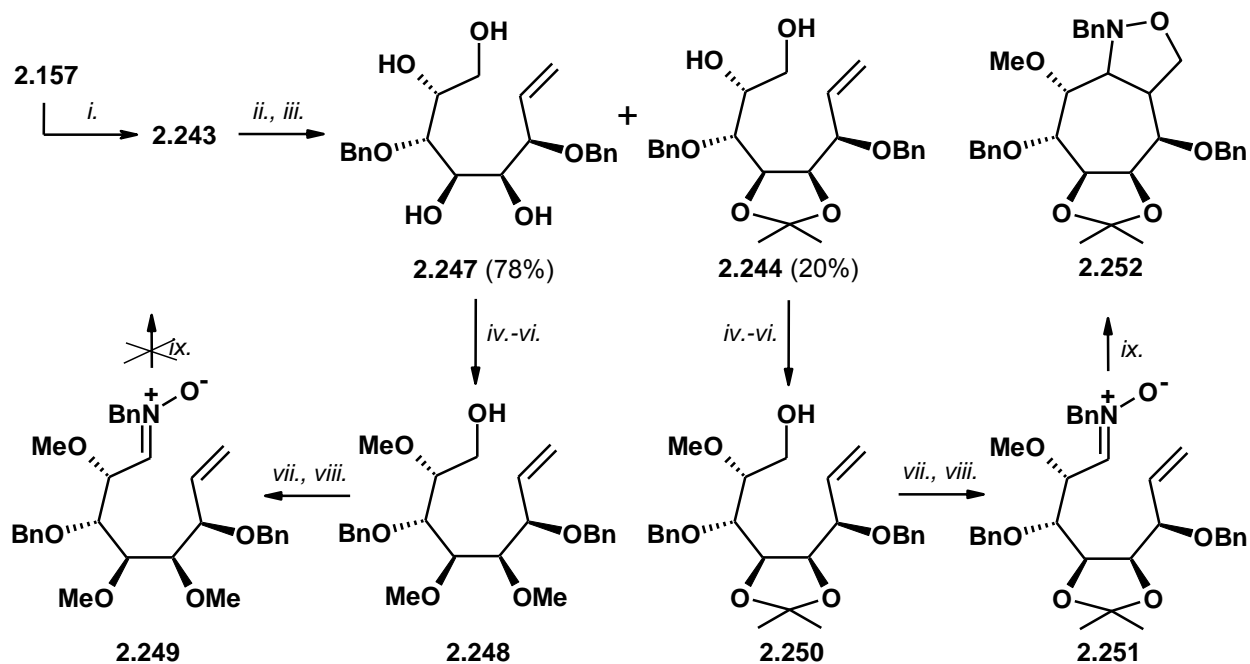


i. CH_2CHMgBr , THF, 93%, dr=5:1; *ii.* BnBr, NaH, THF, 79%; *iii.* aq. AcOH, 64%; *iv.* NaIO_4 , MeOH; *v.* $\text{MeNH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaHCO_3 , EtOH, reflux, 65% (po 2 etapach), dr=6:1; *vi.* $\text{Pd}(\text{OH})_2$, H_2 , EtOH/AcOH, 60%.

Schemat 2.56.

Marco-Contelles i de Opazo podjęli próby transformacji tego samego substratu **2.157** w polihydroksylową pochodną cykloheptanu, również poprzez INAC.⁹¹ Początkowe dwa etapy syntezy pokrywały się z tymi przeprowadzonymi przez Shinga (*patrz:* Schemat 2.56.), natomiast różnica pojawiła się przy hydrolizie zabezpieczeń izopropylidenowych. W nieco zmienionych warunkach reakcji autorzy uzyskali mieszaninę związków **2.244** i **2.247** (Schemat 2.57.). Główny produkt **2.247** przekształcono w pochodną **2.248** z wolną I-rzędową grupą hydroksylową, którą utleniono przy użyciu PCC, a otrzymany aldehyd poddano reakcji z *N*-benzylhydroksyloaminą, uzyskując z bardzo wysoką wydajnością nitron **2.249**. Jednak ku dużemu zaskoczeniu, związek ten w warunkach termolizy, nie ulegał 1,3-cykloaddycji do odpowiedniej izoksazolidyny.

W wyniku tych obserwacji, postanowiono sprawdzić czy sytuacja powtórzy się w przypadku nitronu uzyskanego z pochodnej **2.244**. Związek poddano dokładnie tej samej sekwencji reakcji, uzyskując nitron **2.251** z nieco niższą wydajnością, który jednak w temperaturze 130°C ulegał cykloaddycji, dając mieszaninę izomerycznych izoksazolidyn **2.252** w stosunku 3:2 i z wydajnością 50%. Niestety rozdzielanie obu produktów, a co za tym idzie, ustalenie konfiguracji na nowo utworzonych centrach, okazało się niemożliwe. Wyciągnięto wniosek, iż obecność dodatkowego pierścienia w cząsteczce prekursora **2.251**, miała znaczący wpływ na przebieg reakcji wewnątrzcząsteczkowej, gdyż redukując konformacyjne stopnie swobody stanu przejściowego, faworyzowała karbocyklizację.



i. BrMgCH=CH₂, THF, 75%, dr=4:1; *ii.* BnBr, NaH, THF, 85%; *iii.* AcOH/H₂O=4:1, 55°C; *iv.* ClSi^tBuPh₂, Py, 83-99%;
v. MeI, NaH, THF, 60-74%; *vi.* Bu₄NF, THF, 93-95%; *vii.* PCC, NaOAc, MS 4Å, 85-90%;
viii. NaHCO₃, EtOAc, HONHBn x HCl, 94-65%; *ix.* chlorobenzen, 130°C, 50%, dr=3:2.

Schemat 2.57.

Chociaż Marco-Contelles i de Opazo zauważyli wpływ grupy zabezpieczającej na przebieg reakcji INAC, to nie przeprowadzili dalszych badań nad stereo- i regioselektywnością tego procesu. Natomiast bardzo istotny jest fakt, iż tego typu cykloaddycja może zachodzić według dwóch mechanizmów: *exo* i *endo*, prowadząc do różnych produktów bicyklicznych (Schemat 2.58.).

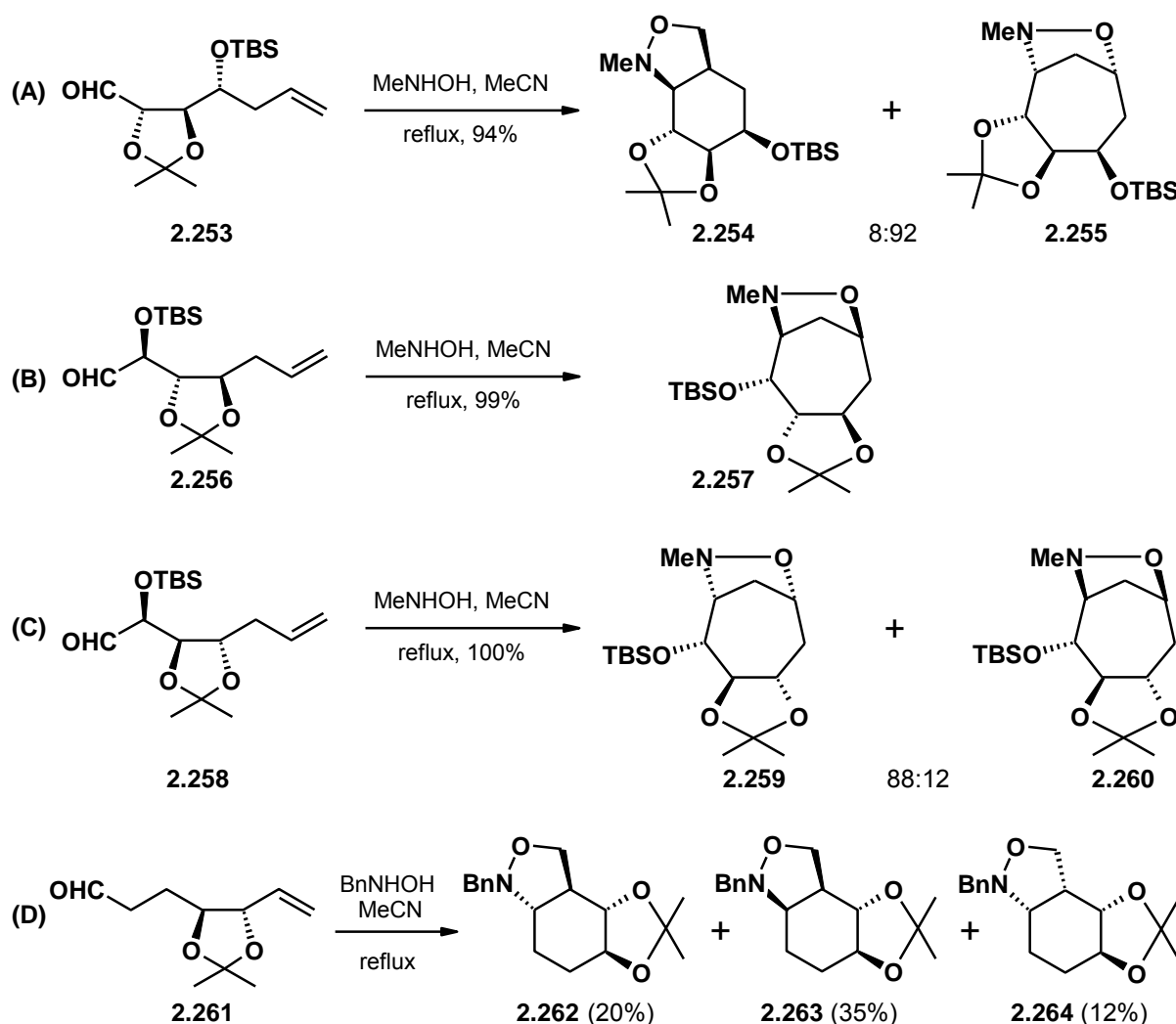


Schemat 2.58.

Shing i Yamada przeprowadzili bardzo wnikliwe badania nad stereo- i regioselektywnością reakcji INAC różnych hepta-6-enozy, otrzymywanych z cukrów prostych, których grupy hydroksylowe zostały zabezpieczone funkcją izopropylidenową.⁹² Bazując na wcześniejszej pracy Shinga⁹⁰ (patrz: Schemat 2.56.), potwierdzili obserwacje, iż hepta-6-enozy posiadające pierścień *cis*-*O*-izopropylidenowy w swej strukturze, ulegają wyłącznie reakcji *exo*-

INAC, dając produkty typu **2.245**.^{92a} Zupełnie inaczej sytuacja wygląda w przypadku pochodnych *trans*.

Autorzy zauważyli, iż na przebieg cykloaddycji nitronów uzyskanych z pochodnych cukrowych, istotny wpływ ma nie tylko konfiguracji pierścienia obecnego w cząsteczce, ale również jego położenie w łańcuchu. I tak reakcje INAC hepta-6-enoz posiadających grupę 2,3-*trans*-*O*-izopropylidenową, np. **2.253** (reakcja **A**, Schemat 2.59.) prowadziły zawsze do mieszaniny produktów *exo* i *endo* – cykloheksanów typu **2.254** oraz cykloheptanów typu **2.255**. Zaobserwowano, że *endo*-selektywność procesu rośnie wraz ze wzrostem rozmiarów grupy 4-OR i dla substratu **2.253** z funkcją -OTBS wynosiła 92:8. Stwierdzono również, iż nowo tworzące się wiązanie C-N jest zawsze *anti* do grupy 3-OR.



Schemat 2.59.

Natomiast cykloaddycje nitronów otrzymanych z pochodnych typu **2.256** oraz **2.258** z pierścieniem 3,4-*trans*-diacetalowym (reakcje **B** i **C**), prowadziły zawsze do produktów *endo* z

bardzo wysokimi wydajnościami. Stereochemia uzyskiwanego jedyne go bądź głównego produktu heterocyklicznego, wydaje się być kontrolowana przez funkcję OR na atomie węgla C3, gdyż nowo utworzone wiązanie C-N w każdym przypadku było *anti* w stosunku do grupy 3-OR. Zauważono również, iż w przypadkach substratów o synergicznej stereochemii grupy 2-OR otrzymywano tylko jeden cykloaddukt typu **2.257** (reakcja **B**), podczas gdy hepta-6-enozy typu **2.258** (reakcja **C**), w tych samych warunkach, dawały mieszaniny diastereoizomerów - **2.259** i **2.260**. Stwierdzono również, iż wraz ze wzrostem grupy 2-OR maleje przewaga głównego produktu **2.259**.

Przeprowadzono też reakcję INAC dla pochodnej 4,5-*trans*-*O*-izopropylidenowej **2.261** (ścieżka **D**), która prowadziła do mieszaniny trzech diastereoizomerycznych produktów *exo* z umiarkowaną wydajnością.

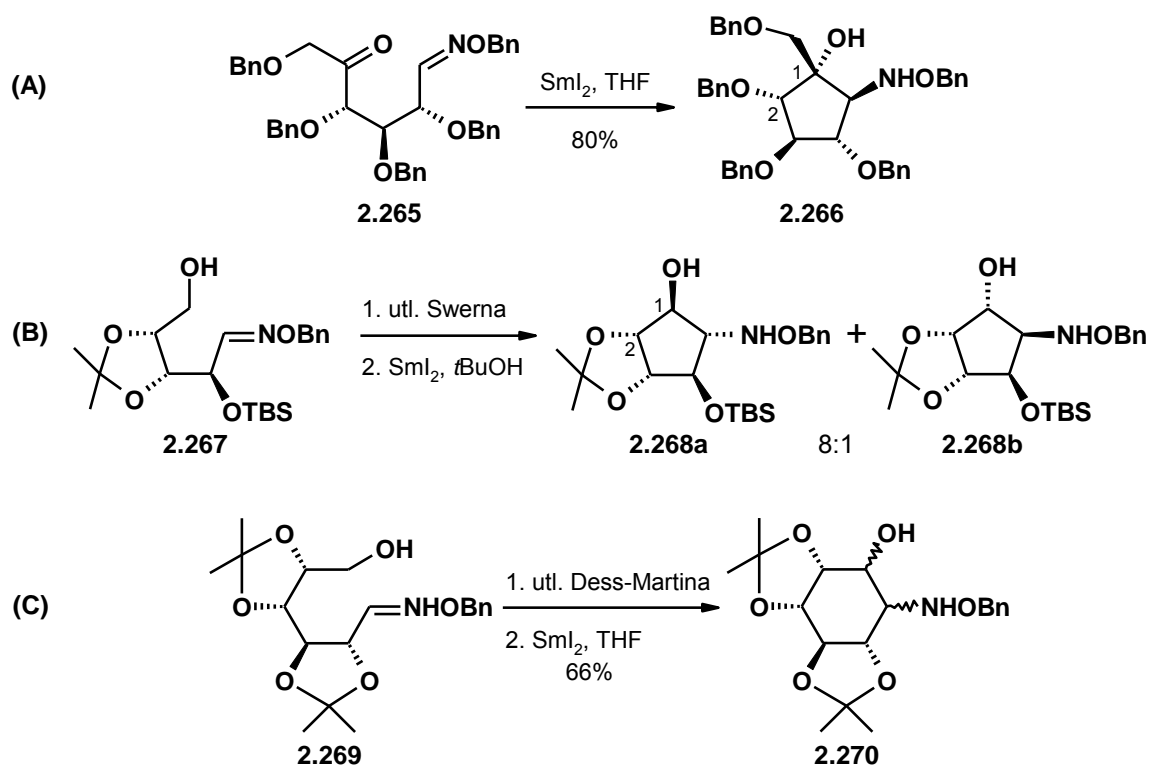
Uzyskane eksperymentalne wyniki regio- oraz stereochemiczne, zostały również poparte teoretycznymi badaniami energii stanów przejściowych każdej z reakcji. Opracowana strategia syntezy różnych izoksazolidyn otwiera łatwy dostęp do wielu związków aktywnych biologicznie, szczególnie aminocykloheptanoli – nowych inhibitorów glikozydaz.^{92b}

2.2.4. Karbocyklizacje na drodze reakcji rodnikowych

Wolnorodnikowe cyklizacje czystych optycznie, łańcuchowych prekursorów uzyskanych z cukrów prostych, okazały się również dogodną metodą syntezy polihydroksylowych związków karbocyklicznych. Ogólnie, strategia ta najczęściej polega na zabezpieczeniu odpowiedniego monosacharydu, następnie otwarciu jego pierścienia i odpowiedniej funkcjonalizacji, która pozwala na przeprowadzenie cyklizacji pod wpływem promotora. Związki, które powszechnie wykorzystuje się jako inicjatory reakcji wolnorodnikowych, to jodek samaru oraz wodorek tributylcynowy, a w zdecydowanie mniejszym stopniu pochodne kobaltu i telluru.^{63c}

Badania Marco-Contelles wykazały, iż SmI₂ jest świetnym promotorem redukcyjnego sprzęgania δ- oraz ε-karbonylooksymów, prowadzącego do aminocyklopentitoli bądź aminocyklitolii.⁹³ Metodę tę zastosowano do wolnorodnikowej cyklizacji ketonowej pochodnej **D**-glukozy **2.265**, uzyskując jako jedyny produkt związek **2.266** z wysoką wydajnością (**A**, Schemat 2.60.). Gdy w tej samej reakcji jako promotora użyto Bu₃SnH, otrzymano mieszaninę dwóch diastereoizomerów z niską selektywnością oraz niższą wydajnością. W tych samych warunkach, działaniu SmI₂ poddano również analogiczne pochodne **D**-mannozy i **D**-galaktozy, co pozwoliło wyciągnąć ogólne wnioski na temat przebiegu cyklizacji. Stwierdzono, iż w

każdym przypadku uzyskiwany główny bądź jedyny produkt reakcji, wykazuje relację *trans* pomiędzy grupą hydroksylową przy C1 a funkcją benzyloksyaminową przy C5.



Schemat 2.60.

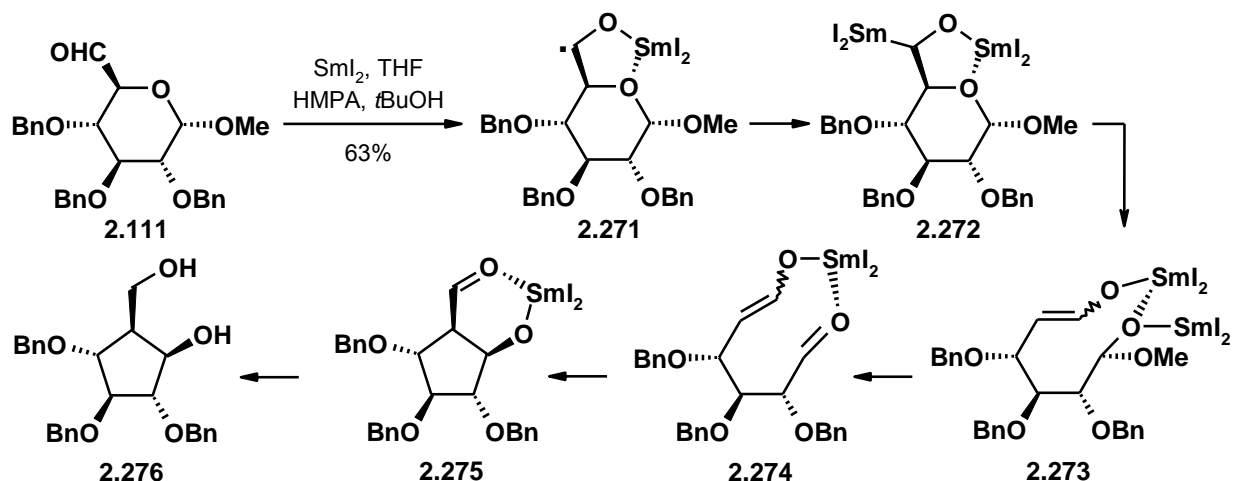
Przetestowano również możliwość wolnorodnikowej cyklizacji przy użyciu SmI_2 , aldehydowych pochodnych cukrów prostych. Przygotowany z *D*-arabinozy alkohol **2.267** (reakcja **B**), poddano w sekwencyjnej procedurze 'one-pot': utlenianiu Swerna, a następnie redukcijnemu sprzęganiu, otrzymując mieszaninę diastereoizomerów **2.268a** i **2.268b**. W wyniku analogicznych reakcji aldehydowych pochodnych *D*-rybozy i *D*-ksylozy, stwierdzono iż w każdym przypadku powstający główny izomer posiadał konfigurację *trans* grup funkcyjnych znajdujących się przy C1/C2 oraz C4/C5.

Kontynuacją badań było przeprowadzenie reakcji sprzęgania pochodnej *D*-glukozy **2.269** (**C**, Schemat 2.60.). Choć cyklizacja przebiegła z dobrą ogólną wydajnością, to prowadziła do mieszaniny trzech aminocyklitolii **2.270** z bardzo niską diastereoselektywnością.

Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, iż jodek samaru jest świetnym promotorem przede wszystkim 5-*exo* wewnątrzcząsteczkowych karbocyklizacji δ -karbonylooksymów, prowadzących do czystych optycznie aminocyklopentitoli z wysoką selektywnością.

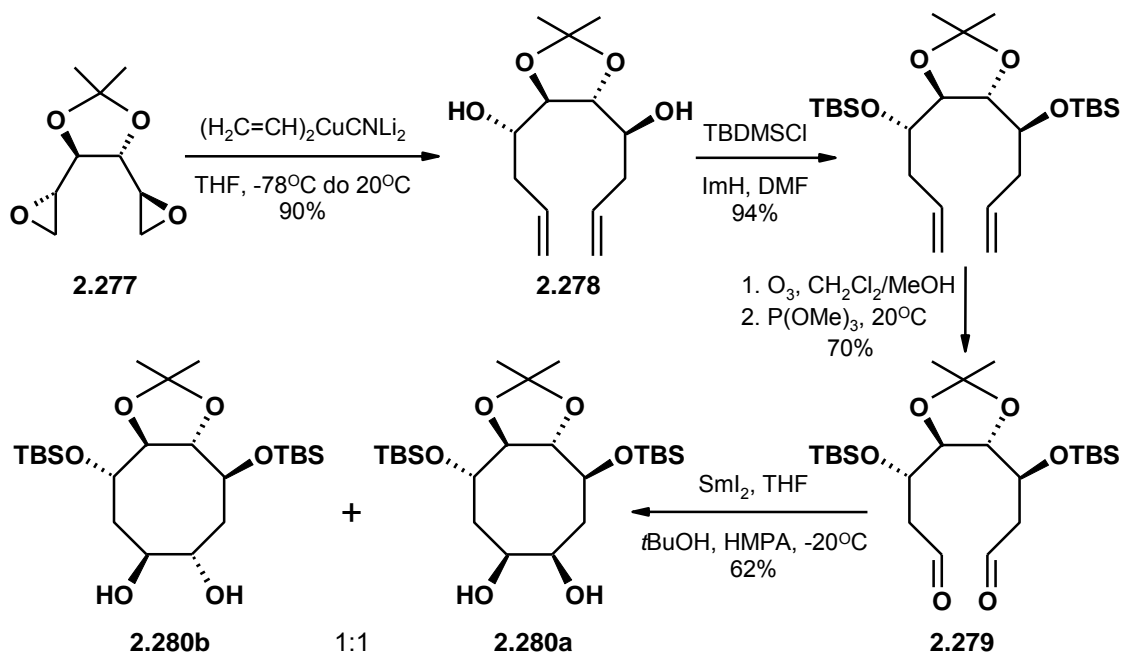
Sinaÿ i wsp.⁹⁴ wykorzystał SmI_2 do stereoselektywnego przekształcania pochodnych aldehydopiranoz w wysoce sfunkcjonalizowane cyklopentany w jednym kroku syntetycznym.

Zaproponowany mechanizm reakcji zakłada, iż pierwszy ekwiwalent SmI_2 redukuje aldehyd **2.111** do **2.271**, a drugi ekwiwalent do **2.272**, który ulega otwarciu pierścienia, a następnie eliminacji grupy metoksyowej, dając produkt przejściowy **2.274** (Schemat 2.61.). Aldolowa cyklizacja **2.274** prowadzi do cyklopentanu **2.275**, którego ostateczna redukcja pozwala otrzymać czysty optycznie związek **2.276**.



Schemat 2.61.

Le Merrer w syntezie cyklooktanoli, zastosował promowane jodkiem samaru pinakolinowe sprzężenie dialdehydu, jako kluczowy etap karbocyklizacji (Schemat 2.62.).⁹⁵



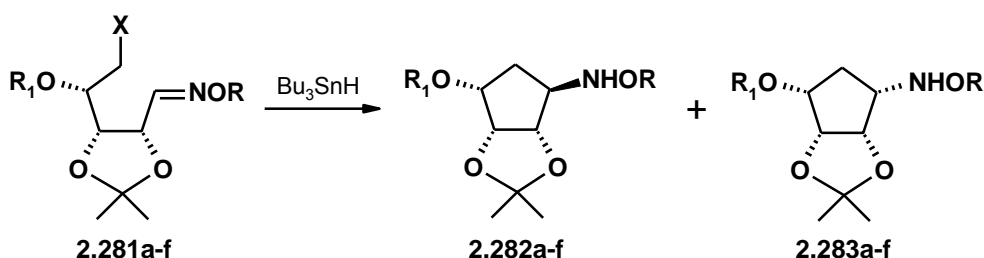
Schemat 2.62.

W wyniku regiospecyficznego otwarcia bis-epoksydu **2.277**, uzyskano dien **2.278**, który w kilku etapach przekształcono w dialdehyd **2.279**. Rodnikowa karbocyklizacja pozwoliła

otrzymać izomeryczne produkty **2.280a** i **2.280b** z dobrą wydajnością, lecz kiepską diastereokontrolą.

Od 1985 roku, kiedy to Wilcox i Thomasco⁹⁶ opisali inicjowaną przez Bu_3SnH rodnikową cyklizację nienasyconych aldoz, jako efektywną i ogólną metodę otrzymywania wysoce sfunkcjonalizowanych cyklopentanów, zainteresowanie tego typu reakcjami stopniowo rosło. Obecnie liczba prac dotyczących syntezy zarówno 5- jak i 6-węglowych pierścieni polihydroksylowych, z wykorzystaniem wodorku tributyllocynowego jako promotora rodnikowej cyklizacji, jest imponująca.^{63c}

Reakcje te znalazły się naturalnie w kręgu zainteresowań grupy Marco-Contelles i zostały z powodzeniem zastosowane w syntezie aminocyklopentitoli oraz pochodnych cyklytoli, ale co najważniejsze, karbocykli o średnich pierścieniach.



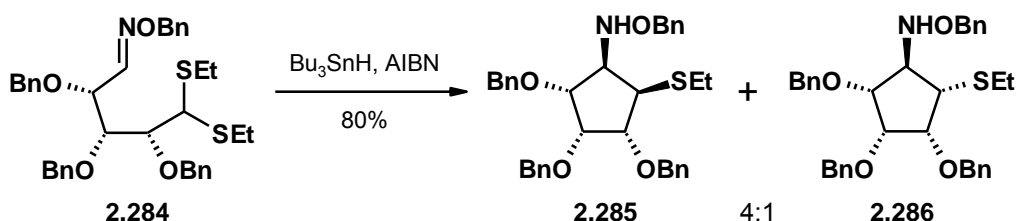
Schemat 2.63.

Wodorek tributyllocynowy okazał się bardzo skutecznym promotorem 5-*exo* rodnikowej cyklizacji m.in. halogenopochodnych oksymów typu **2.281a-f** (Schemat 2.63).⁹³ Wszystkie przeprowadzone reakcje przebiegały z dobrą wydajnością oraz wysoką stereoselektywnością (Tabela 2.1.), faworyzując powstawanie *exo* produktów **2.282a-f**.

2.281	X	R	R₁	2.282/2.283	wydajność
a	Br	Bn	H	100/0	75%
b	Br	Bn	TBS	100/0	53%
c	Br	Bn	Ac	100/0	52%
d	Br	Bn	Bz	89/11	58%
e	Br	Me	Bz	80/20	71%
f	I	Bn	H	100/0	85%

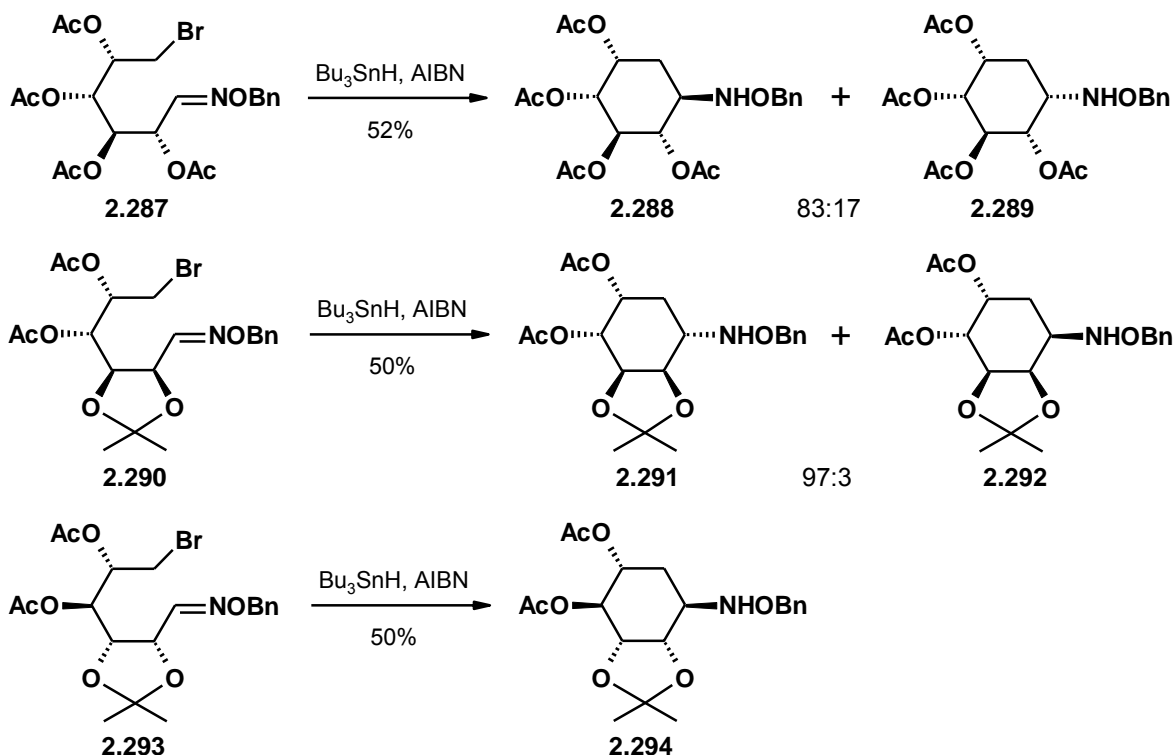
Tabela 2.1.

Sprawdzono również możliwość użycia ditioketali jako prekursorów rodnikowych w tego typu cyklizacjach. W tym celu, otrzymany z *D*-rybozy związek **2.284**, poddano działaniu Bu_3SnH w obecności AIBN-u, uzyskując z wysoką wydajnością oraz umiarkowaną selektywnością, mieszaninę diastereoizomerów **2.285** i **2.286** (Schemat 2.64.).⁹³



Schemat 2.64.

Ciekawe wyniki uzyskano badając 6-*exo* rodnikową reakcję wewnątrzcząsteczkową, prowadzącą do aminocyklitolii.⁹³ Oksymową pochodną *D*-glukozy **2.287** poddano promowanej Bu_3SnH cyklizacji, otrzymując z umiarkowaną wydajnością oraz dobrą stereoselektywnością, mieszaninę związków **2.288** i **2.289** (Schemat 2.65.). Wprowadzenie do cząsteczki prekursora funkcji izopropylidenowej, powodowało wyraźny wzrost diastereoselektywności procesu. W przypadku pochodnej *D*-mannozy **2.290** uzyskano mieszaninę produktów w proporcji 97:3, natomiast substrat o konfiguracji *D*-gulo **2.293**, reagował dając tylko jeden izomer **2.294**.

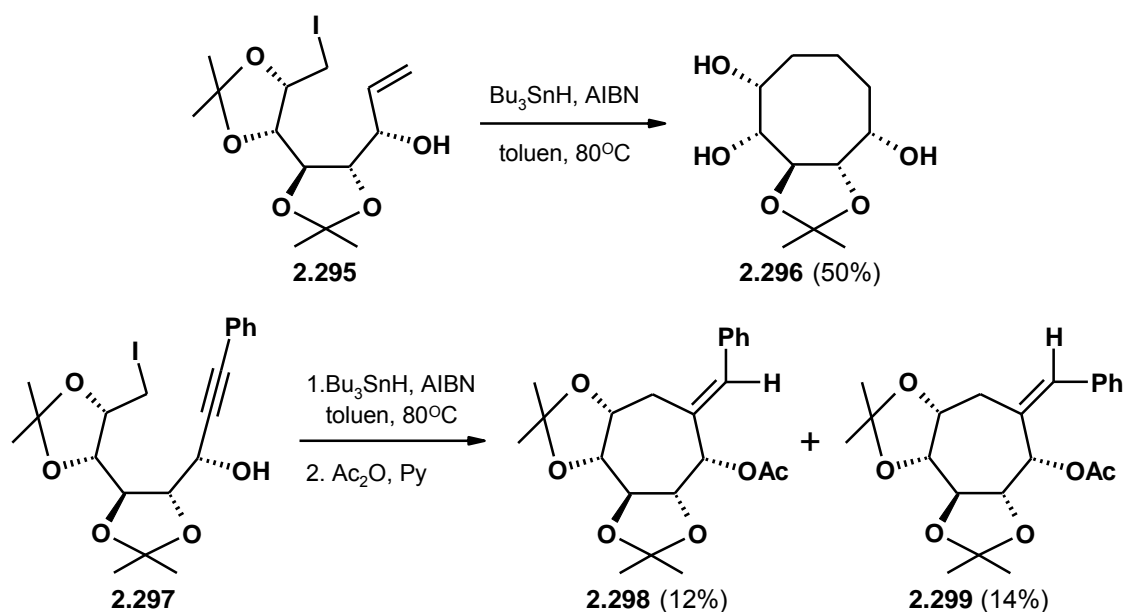


Schemat 2.65.

Grupie Marco-Contelles udało się również opracować rodnikowe cyklizacje prekursorów pochodzących od monosacharydów, prowadzące do polihydroksylowych pierścieni 8- oraz 7-węglowych.⁹⁷

Wewnątrzcząsteczkowa 8-*endo* reakcja rodników alkilowych jest bardzo interesująca, lecz jednocześnie bardzo rzadka, natomiast powszechniejszymi są cyklizacje 7-*endo* i 7-*exo*.^{97a} Pierwsze eksperymenty przeprowadzono na polihydroksylowych prekursorach rodnikowych uzyskanych z **D**-mannozy, jednak ani pod wpływem Bu₃SnH czy też innych promotorów, nie udało się otrzymać produktów cyklicznych. Obserwacje te pozwoliły wyciągnąć wniosek, iż potrzebne są prekursory o bardziej usztywnionej konformacji, która promowałaby skuteczną cyklizację. Przygotowano serię pochodnych **D**-glukozy, w których wolne grupy hydroksylowe zabezpieczono funkcjami izopropylidenowymi.

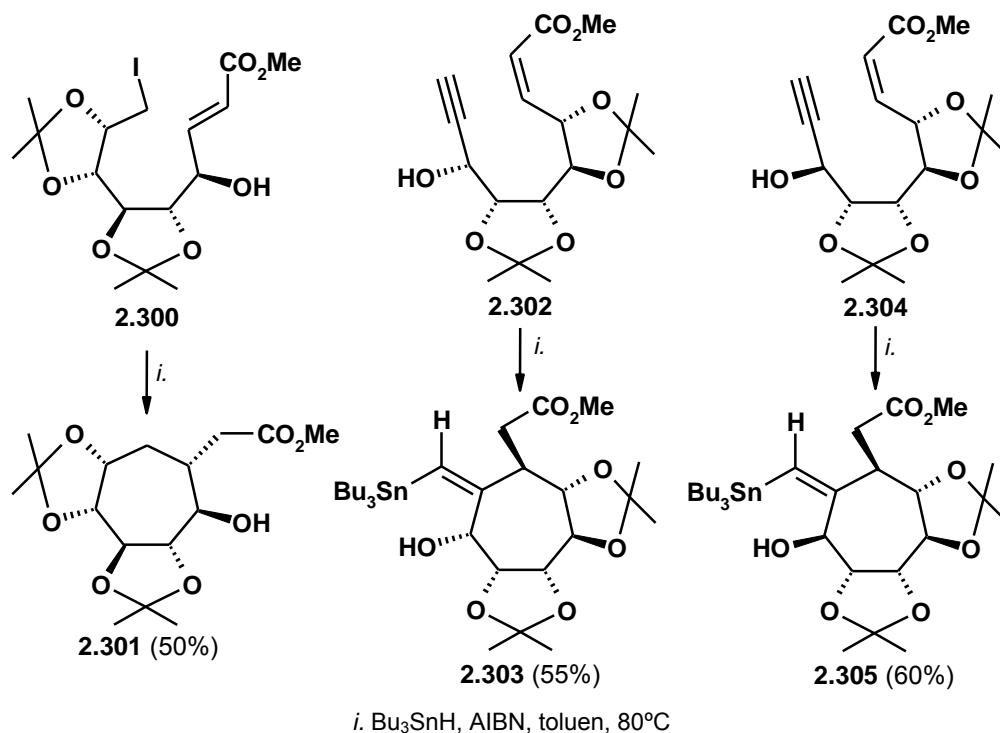
Pierwszy otrzymany z **D**-glukozy prekursor **2.295** poddano w standardowych warunkach reakcji rodnikowej, uzyskując ku zaskoczeniu, produkt cyklizacji 8-*endo* **2.296**, zamiast oczekiwanej 7-*exo* (Schemat 2.66.). Wynik ten utwierdził autorów w przekonaniu o istotnej funkcji kierującej i promującej grup izopropylidenowych, w procesie tworzenia pierścienia.



Schemat 2.66.

W dalszych badaniach postanowiono zmodyfikować prekursory rodnikowe, poprzez wprowadzenie dodatkowego podstawnika w pozycji terminalnej, co w wyniku interakcji sterycznych, promowałoby proces 7-*exo*. Związek **2.297** z terminalną funkcją fenyłową, okazał się odpowiednim substratem, który w obecności Bu₃SnH ulegał reakcji rodnikowej, dając izomeryczne pochodne cykloheptanu **2.298** i **2.299** (Schemat 2.66.). Niestety uzyskane

wydajności procesu były niskie. Dla lepszej kontroli regiochemii oraz efektywności karbocyklizacji, postanowiono wykorzystać lepsze akceptory rodnikowe, α,β -nienasycone estry (Schemat 2.67).^{97b} Wszystkie trzy pochodne w standardowych warunkach ulegały promowanej Bu_3SnH reakcji 7-*exo*, dając selektywnie pojedyncze produkty z wydajnościami 50-60%.



Schemat 2.67.

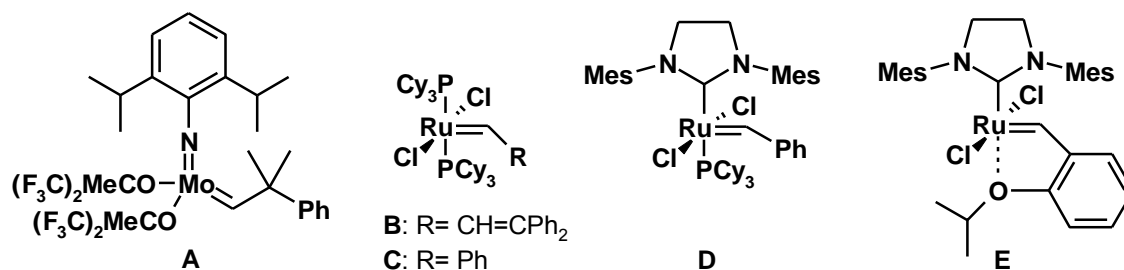
Marco-Contelles i wsp. przeprowadzili po raz pierwszy wolnorodnikową 7-*exo* karbocyklizację łańcuchowych pochodnych cukrowych, uzyskując optycznie czyste polihydroksylowe związki o średnich pierścieniach. Wykazali również, iż proces ten jest niezwykle wrażliwy na warunki konformacyjne, a obecność izopropylidenowych grup zabezpieczających ma ogromny wpływ na efektywność tworzenia pierścienia.

2.2.5. Karbocyklizacje poprzez reakcję metatezy (RCM – ‘ring-closing metathesis’)

Dzięki pionierskim badaniom Chauvina, Grubbsa oraz Schrocka nad mechanizmem i katalizatorami metatezy olefin, które w 2005 zostały uhonorowane Nagrodą Nobla, reakcja ta stała się jednym z najpopularniejszych narzędzi, wykorzystywanym do tworzenia wiązań węgiel-węgiel.⁹⁸ Wśród najważniejszych typów tej reakcji, wyróżniamy: metatezę krzyżową CM (‘cross-metathesis’), zamykania pierścienia RCM (‘ring-closing metathesis’), jak również jego otwierania ROM (‘ring-opening metathesis’) oraz procesy prowadzące do produktów

polimerycznych - ROMP ('ring-opening metathesis polymerization') i ADMET ('acyclic diene metathesis polymerization').

Na początku lat 90-tych ubiegłego wieku opisano dwa nowe kompleksy karbenowe, które okazały się skutecznymi katalizatorami reakcji metatezy wysoce sfunkcjonalizowanych olefin.⁹⁹ Pierwszy z nich, molibdenowy kompleks **A** (Rysunek 2.12.) otrzymany przez Schrocka, okazał się wyjątkowo aktywny, ale jednocześnie wrażliwy na obecność tlenu, wilgoci oraz niektórych polarnych grup funkcyjnych, dlatego też znalazł raczej ograniczone zastosowanie w syntezie.^{99c} Z kolei katalizator rutenowy **B** opracowany przez Grubbsa,^{99b} wykazywał znacznie większą stabilność oraz tolerancję różnych grup funkcyjnych, co wpłynęło na rozwój badań nad wzrostem jego aktywności. W ten sposób uzyskano trzy kolejne kompleksy: **C**, **D** i **E**, które obecnie są dostępne handlowo i najszerszej stosowane w różnych reakcjach metatezy.



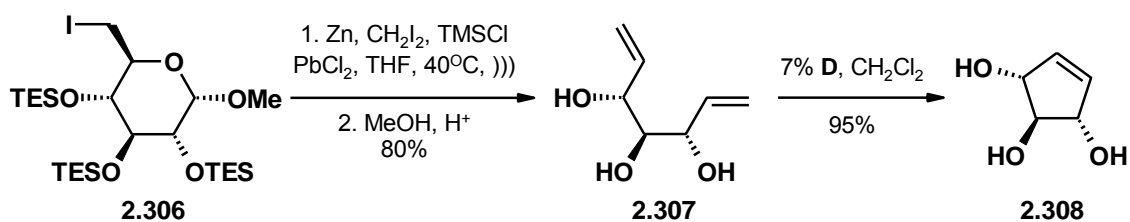
Rysunek 2.12.

Związek **C**, nazywany katalizatorem Grubbsa 1-szej generacji, okazał się dużo łatwiejszy do przygotowania oraz aktywniejszy niż **B**.¹⁰⁰ W kolejnych latach wprowadzony do kompleksu rutenowego, *N*-heterocykliczny ligand karbenowy, pozwolił uzyskać jeszcze bardziej reaktywny katalizator Grubbsa 2-giej generacji **D**, bez zmniejszenia jego stabilności.¹⁰¹ W 2000 roku, Hoveyda otrzymał związek **E**, nazywany katalizatorem Hoveydy-Grubbsa 2-giej generacji, który w niektórych przypadkach wykazywał wyższą aktywność niż **D**.¹⁰² Ponadto, kompleks **E** można odzyskać poprzez chromatografię kolumnową po przeprowadzonej reakcji metatezy, co jest niemożliwe w przypadku użycia **C** bądź **D**.

Metateza olefin została bardzo szybko zaadoptowana przez chemię cukrów, szczególnie jako skuteczne narzędzie przekształcające pochodne monosacharydowe w karbocykle.¹⁰³ Możliwość wykorzystania metatezy do zamykania pierścieni polihydroksylowych, wiązała się z koniecznością wprowadzenia do cząsteczki cukru dwóch terminalnych wiązań podwójnych, co często stanowiło największe wyzwanie. Zazwyczaj cel ten osiąga się w dwóch oddzielnych etapach, aczkolwiek znane są nieliczne przypadki, w których otrzymanie α,ω -dienu było możliwe w jednym kroku syntetycznym. W niniejszym rozdziale omówione zostaną

najpowszechniejsze metody syntezy substratów do wewnątrzcząsteczkowej reakcji metatezy, jak również wpływ, jaki na jej przebieg wywierają występujące grupy funkcyjne, wielkość zamykanego pierścienia oraz rodzaj użytego katalizatora.

Klasycznym procesem w chemii cukrów, mającym na celu wprowadzenie do czasteczki terminalnego wiązania podwójnego, jest promowana cynkiem fragmentacja ω -jodoglikozydów, opracowana w 1979 roku przez Berneta i Vasellę.¹⁰⁴ Strategię tę wykorzystywano wraz z następczą reakcją Wittiga, wprowadzającą drugą funkcję olefinową, w dwóch oddzielnych etapach, gdyż promowana cynkiem fragmentacja nie jest kompatybilna z mocno zasadowymi warunkami Wittiga. W 2000 roku Hyldtoft i Madsen opracowali jednoetapową procedurę syntezy α,ω -dienów, poprzez zastąpienie reakcji Wittiga metylenowaniem Takai.¹⁰⁵ Metylenowanie Takai związków karbonylowych przeprowadza się w obecności cynku, diiodometanu i kwasu Lewisa (najczęściej TiCl_4 lub TMSCl), a reakcję napędza katalityczna ilość PbCl_2 .¹⁰³

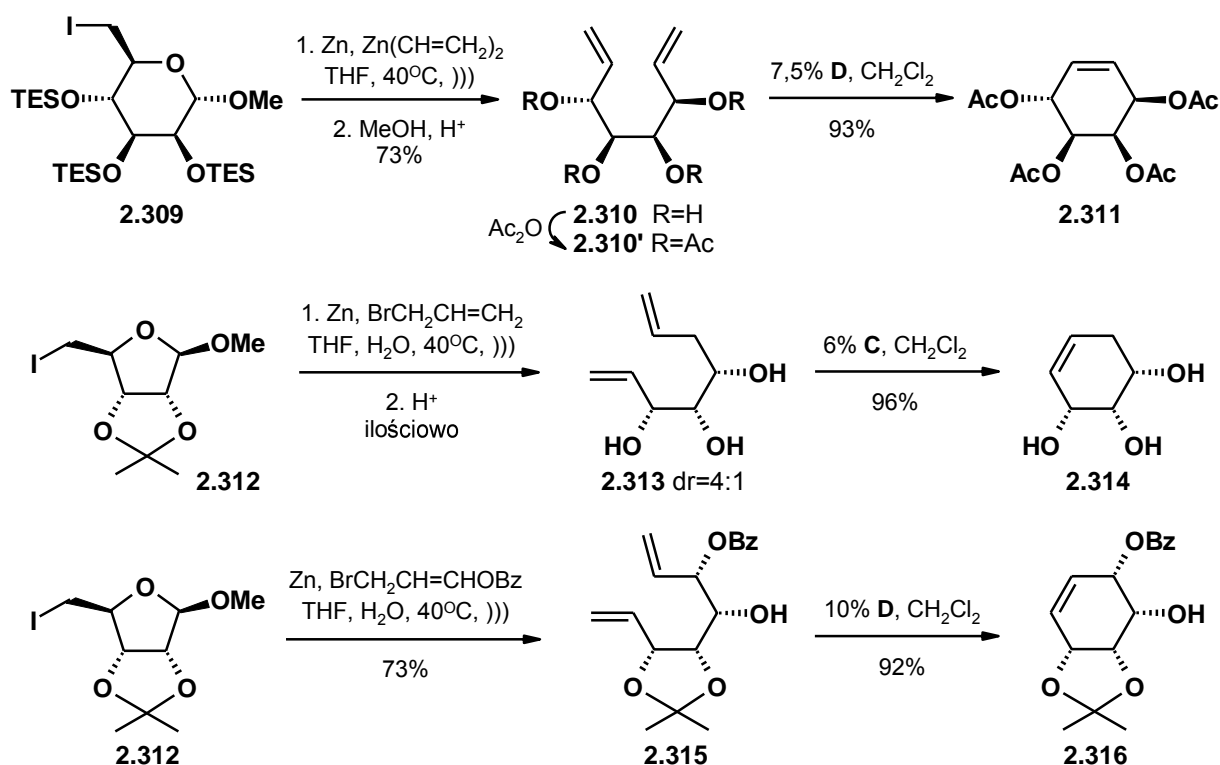


Schemat 2.68.

W opisanych warunkach jodoglikozyd **2.306** (Schemat 2.68.) ulegał promowanej cynkiem fragmentacji, dając aldehyd z terminalną funkcją olefinową, który natychmiast reagował dalej, przekształcając się w 1,6-dien **2.307**. Reakcje prowadzono w obecności ultradźwięków dla zapewnienia jak najwyższej aktywności Zn, który promował zarówno reduktywną fragmentację, jak i następcze metylenowanie Takai. Triol **2.307** reagował dosyć opornie w obecności katalizatora **C** (patrz: Rysunek 2.12.), ale pod wpływem **D** łatwo ulegał wewnątrzcząsteczkowej metatezie, dając cyclopenten **2.308** z wysoką wydajnością.

Autorzy stwierdzili, iż 1,7-dieny również można generować z heksoz bądź pentoz, poprzez addycję grupy winylowej lub allilowej, po etapie fragmentacji. Ponieważ niemożliwe jest wygenerowanie winylocynku w warunkach fragmentacji (niska reaktywność i zbyt duża lotność bromku winylu), reagent ten przygotowywano wcześniej i dodawano do reakcji tandemowej. W ten sposób 6-jodoheksapiranozyd **2.309** przekształcono z całkowitą diastereokontrolą w dien **2.310** (Schemat 2.69.). Niestety związek ten słabo reagował w warunkach metatezy, dlatego konieczne okazało się zabezpieczenie wolnych funkcji hydroksylowych w postaci octanów,

które są na tyle małymi grupami, iż nie wpływają na proces cyklizacji. Per-*O*-acetylową pochodną **2.310'** przy użyciu katalizatora **D**, z łatwością przekształcono w cykloheksen **2.311**.

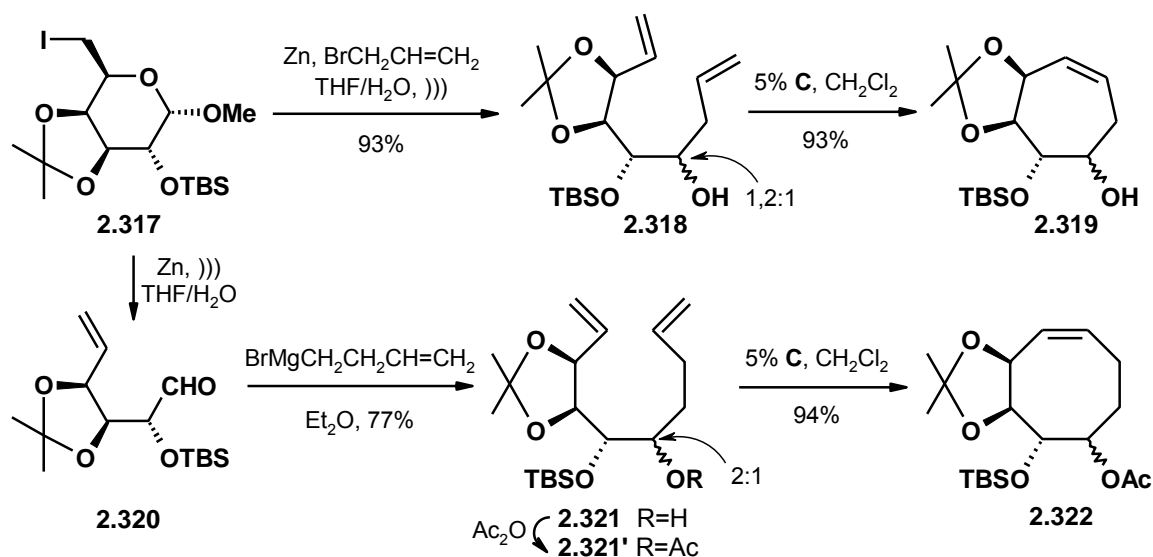


Schemat 2.69.

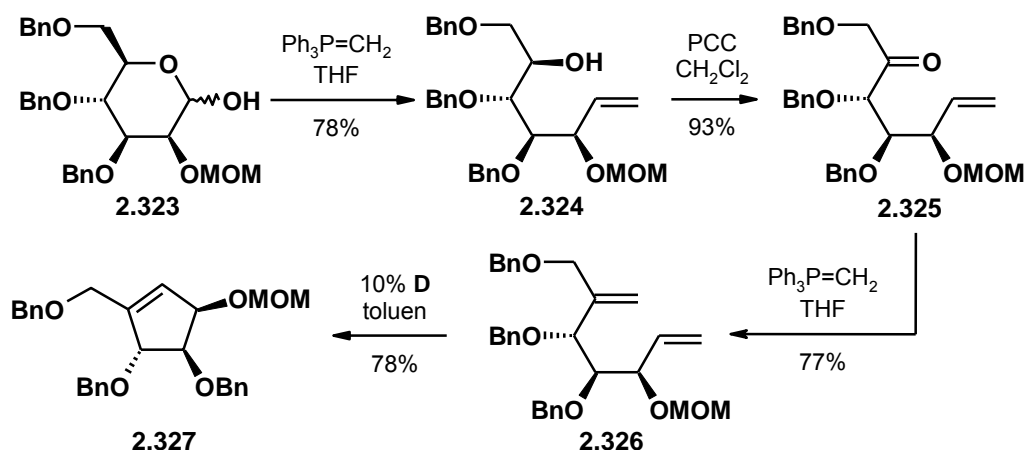
Opracowana metodologia pozwala również na addycję grupy allilowej, poprzez prowadzenie fragmentacji w obecności bromku allilu. W takich warunkach 5-jodopentafuranozyd **2.312** przekształcono w mieszaninę diastereoizomerycznych 1,7-dienów w proporcji 4:1, a główny produkt **2.313** poddano RCM w obecności katalizatora **C**, uzyskując cykliczny **2.314** z wysoką wydajnością. Również sfunkcjonalizowane bromki allilowe zostały wykorzystane w opisywanych badaniach, np. reakcja pomiędzy **2.312** a bromkiem 3-benzoiloallilowym, dała 1,7-dien **2.315** jako jedyny produkt, który w reakcji RCM przekształcono w karbocykl **2.316** z wysoką wydajnością.¹⁰⁶

Hanna i wsp.¹⁰⁷ wykorzystali promowaną cynkiem reakcję tandemową w syntezie polihydroksylowych związków o średnich pierścieniach. Fragmentacja oraz allilowanie 6-jodoheksapiranozydu **2.317** pozwoliło otrzymać 1,8-dien **2.318**, jako mieszaninę diastereoizomerów w proporcji 1,2:1 (Schemat 2.70.), którą poddano reakcji RCM przy użyciu katalizatora **C**, uzyskując cyklohepten **2.319** z wysoką wydajnością. Możliwe było również przygotowanie 8-członowego cyklitolu z heksozy, jednak z zastosowaniem procedury dwuetapowej. Fragmentacja jodopochodnej **2.317** pozwoliła otrzymać aldehyd **2.320**, który w

następnej reakcji z bromkiem butenylomagnezowym przekształcono w mieszaninę izomerycznych 1,9-diolefin **2.321** w stosunku 2:1. Niestety w tym przypadku, nie udało się przeprowadzić cyklizacji w obecności wolnej drugorzędowej grupy hydroksylowej, dlatego też zabezpieczono ją funkcją octanową. Reakcja RCM pochodnej **2.321'** prowadzona przy użyciu katalizatora **C** w 0,006M roztworze, pozwoliła uzyskać cyklookten **2.322** ze świetną wydajnością.



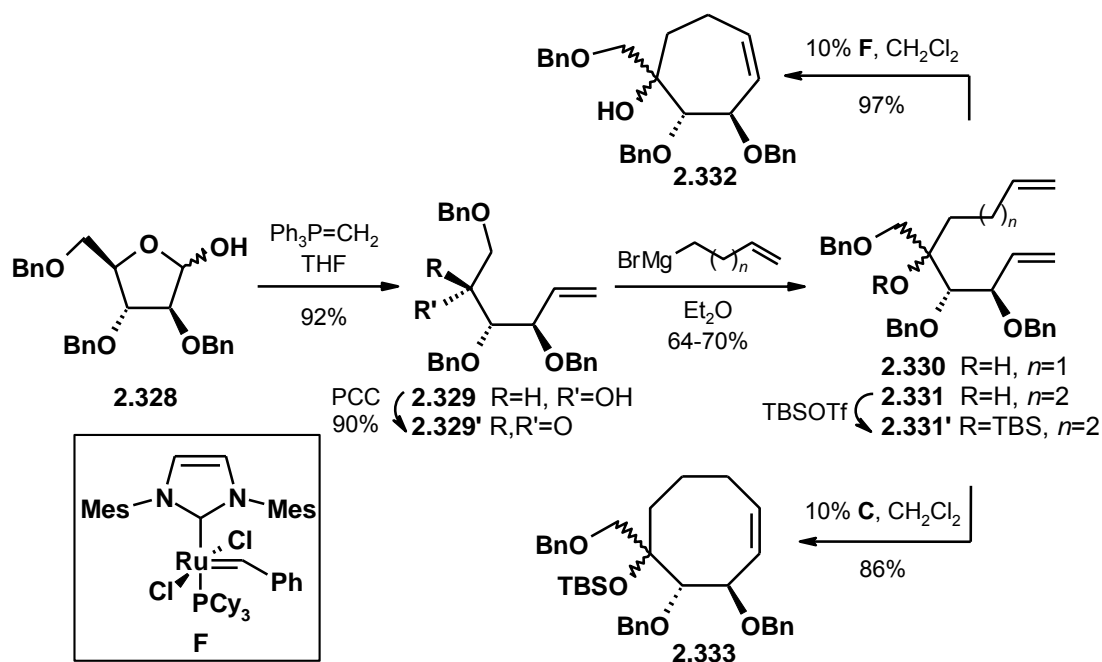
Druga powszechnie stosowana strategia wprowadzająca do cząsteczki cukru terminalne wiązania podwójne, wykorzystuje reakcję Wittiga.¹⁰³ Tą drogą najczęściej otrzymuje się 5-członowe karbocykle, użyteczne w syntezie karbanukleozydów.



Schemat 2.71. ilustruje przykładową ścieżkę syntetyczną cyklopentenu **2.327** z pochodnej mannozy **2.323**.¹⁰⁸ Metylenowanie Wittiga przeprowadzono na centrum anomerycznym,

uzyskując związek **2.324**, który poddano utlenieniu. Otrzymany aldehyd **2.325** poprzez powtórny olefinację przekształcono w 1,6-dien. Związek **2.326** w reakcji RCM katalizowanej kompleksem **C** opornie ulegał cyklizacji, lecz zmiana katalizatora na bardziej aktywny **D**, pozwoliła otrzymać cyklohepten **2.327** z dobrą wydajnością. Obserwacja ta była w zgodzie z wcześniejszymi doniesieniami, iż 2-podstawione α,ω -dieny wymagają użycia bardziej reaktywnych katalizatorów.¹⁰³

Reakcja Wittiga okazała się użyteczna również w syntezie większych pierścieni, gdzie drugie wiązanie podwójne wprowadzane jest poprzez addycję Grignarda. Strategię tę wykorzystał Sinaÿ wraz z wsp. do otrzymania pierścieni 7- i 8-członowych.¹⁰⁹ Zabezpieczoną arabinofuranozę **2.328** przekształcono w olefinę **2.329**, którą następnie utleniono przy użyciu PCC do ketonu **2.329'** (Schemat 2.72.). Addycja bromku butenylo- lub pentenylomagnezowego pozwoliła otrzymać odpowiednie dieny **2.330** oraz **2.331**, jako mieszaniny diastereoizomerów w proporcji 1:1 w każdym przypadku.



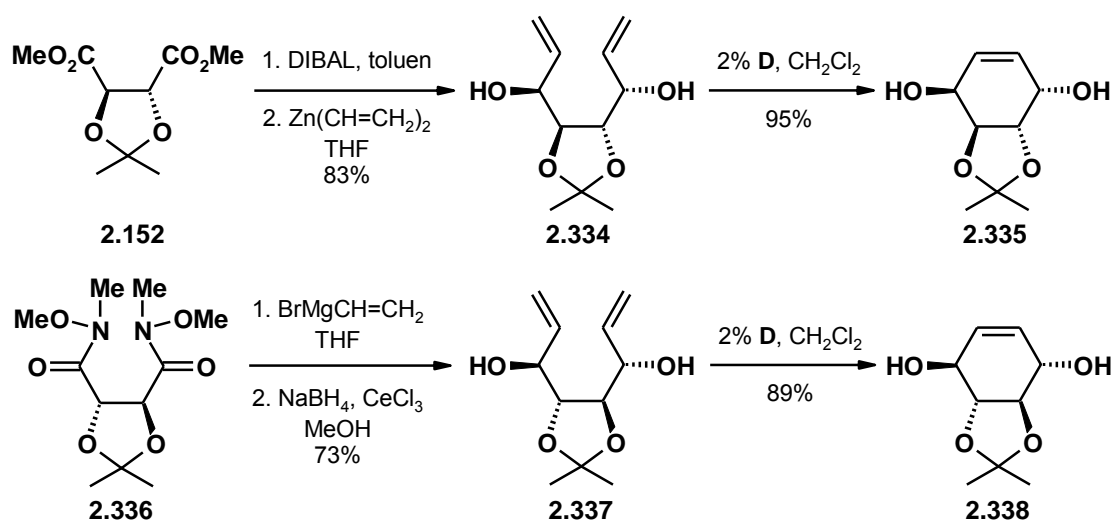
Schemat 2.72.

Obie diolefiny ulegały reakcji RCM katalizowanej kompleksem **C**, jednak z dość kiepskimi wydajnościami. Efektywność cyklizacji poprawiono w przypadku tworzenia pierścienia cykloheptenu **2.332** poprzez zastosowanie katalizatora **F** (nienasycony analog **D** o zbliżonej reaktywności), który jednak zawiódł w reakcji zamykania pierścienia 8-członowego. Stwierdzono, iż problem może stanowić wolna grupa hydroksylowa, którą postanowiono zabezpieczyć w postaci eteru silylowego, otrzymując dien **2.331'**. Reakcja

wewnątrzcząsteczkowej metatezy tym razem zakończyła się powodzeniem i przy użyciu katalizatora **C** pozwoliła uzyskać cyklookten **2.333** z wysoką wydajnością.

Reakcja Grignarda jest bardzo szeroko stosowana w tworzeniu nowych wiązań C-C i często wykorzystywana w kombinacji z olefinacją Wittiga, w syntezie polihydroksylowych karbocykli.¹⁰³ Szczególnie addycja grupy winylowej do pochodnych kwasu winowego okazała się bardzo skutecznym narzędziem do otrzymywania różnych cykloheksenów, w wyjątkowo prosty sposób.

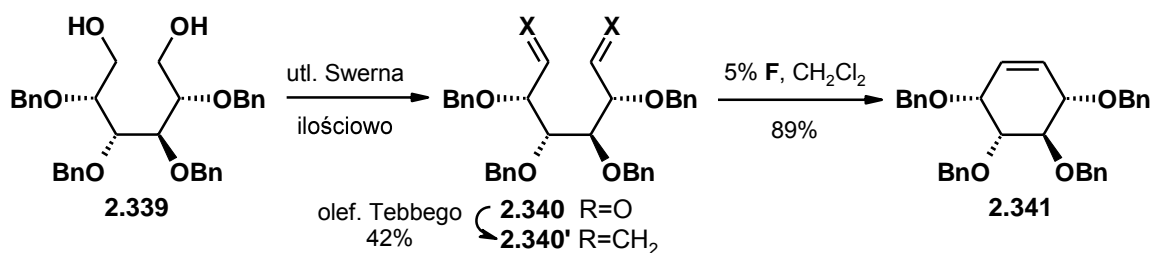
Madsen opracował procedurę 'one-pot' obejmującą częściową redukcję winianu metylu **2.152** oraz następczą addycję grupy winylowej, prowadzącą do dienu **2.334** jako jedyne produktu, który z łatwością ulegał reakcji RCM do pochodnej **2.335**, czyli aktywnego biologicznie konduritolu E (Schemat 2.73.).¹¹⁰ Diastereoizomeryczny konduritol B **2.338**, został otrzymany przez Bertozzi'ego w reakcji RCM diolefiny **2.337**.¹¹¹ Natomiast substrat ten uzyskano w czystej optycznie postaci, w wyniku reakcji Grignarda pomiędzy amidem Weinreba **2.336** a bromkiem winylomagnezowym oraz następczej redukcji powstałego diketonu.



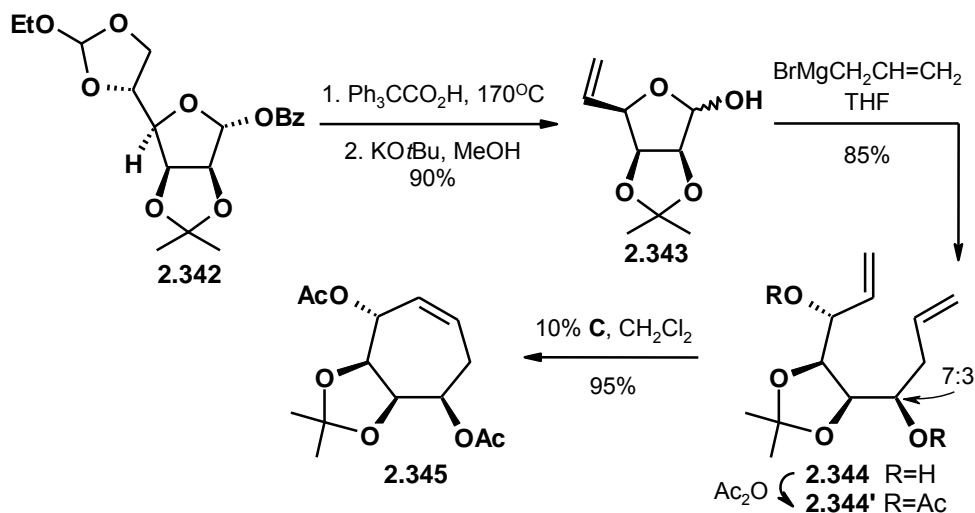
Schemat 2.73.

W literaturze można odnaleźć jeszcze wiele innych, różnorodnych metod syntezy dienów, których karbocyklizacja na drodze RCM prowadzi do polihydroksylowych pierścieni. Na przykład Fürstner i wsp.¹¹² przygotowali **D**-glucitol **2.339** z niezabezpieczonymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowym, który w wyniku utleniania Swerna przekształcono w dialdehyd **2.340** (Schemat 2.74.). W kolejnym kroku autorzy planowali przeprowadzić podwójne metylenowanie w reakcji Wittiga bądź Takai, lecz oba te procesy nie powiodły się ze względu na niestabilność dialdehydu w tak drastycznych warunkach. Ostatecznie dien **2.340'** udało się otrzymać poprzez olefinację Tebbego, jednak z dość

umiarkowaną wydajnością. Następca reakcja RCM katalizowana kompleksem **F** (patrz: Schemat 2.72.) dała kolejny aktywny biologicznie (-)-konduritol **F** **2.341**.

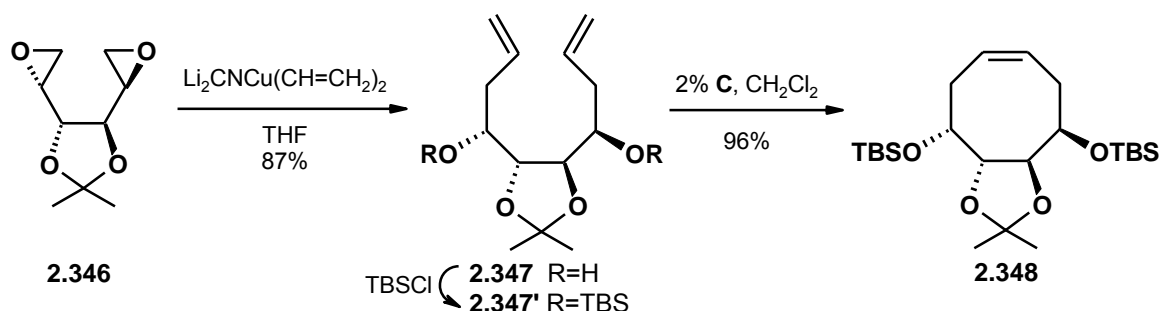


Marco-Contelles i de Opazo wykorzystali termiczne przegrupowanie ortoestru **2.342** w syntezie 7-członowych cyklotoli (Schemat 2.75).¹¹³ Otrzymaną w ten sposób pochodną **2.343** poddano reakcji Grignarda z bromkiem allilomagnezowym, uzyskując mieszaninę izomerycznych dienów w proporcji 7:3. Główny diastereoizomer **2.344** reagował bardzo opornie w warunkach metatezy z użyciem kompleksu **C**, w odróżnieniu od ubocznej 1,8-diolefiny. Reaktywność związku **2.344** zdecydowanie wzrosła po przekształceniu go w pochodną octanową **2.344'**, co pozwoliło uzyskać cyklohepten **2.345** z bardzo wysoką wydajnością.



Ciekawą metodę wprowadzania jednocześnie dwóch funkcji olefinowych do cząsteczki cukru zaprezentował La Merrer w syntezie polihydroksylowych cyklooktenów.¹¹⁴ Uzyskany z *D*-mannitolu bis-epoksyd **2.346**, poddano selektywnemu otwarciu przy użyciu diwinylocyjanomiedzianu litu (Schemat 2.76.). Otrzymany w ten sposób dien **2.347** w reakcji

RCM z katalizatorem **C**, wykazywał się dość niską reaktywnością, co zdecydowanie zmieniło się po zabezpieczeniu grup hydroksylowych w postaci eterów silylowych.



Schemat 2.76.

Podobnych obserwacji dokonali Marco-Contelles i de Opazo, którzy w swoich badaniach również nie mogli uzyskać poprzez wewnątrzcząsteczkową metatezę, pochodnych 8-członowych z wysoką wydajnością, jeżeli wszystkie grupy hydroksylowe substratu nie były zabezpieczone.^{97b}

Strategie syntezy układów karbocyklicznych z cukrów prostych, oparte na reakcji wewnątrzcząsteczkowej metatezy, są bardzo zróżnicowane. Trzy dominujące metody otrzymywania α,ω -dienów są dość elastyczne w kwestii długości łańcucha, stereochemii, grup zabezpieczających oraz podstawników występujących w cząsteczce. Do tej pory największymi pierścieniami polihydroksylowym, jakie udało się otrzymać na drodze reakcji RCM, są pochodne cyklooktenu.

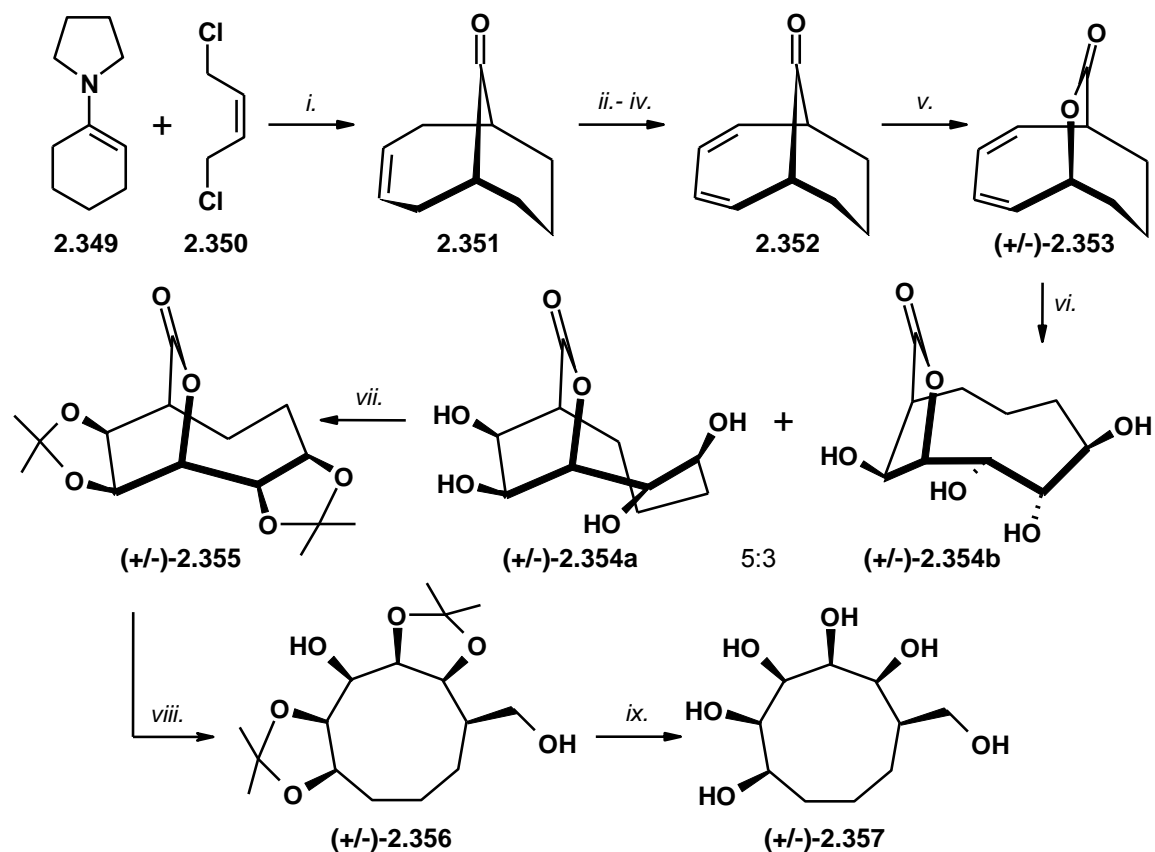
2.2.6. Podsumowanie

Powyższy rozdział miał na celu skrótowe przedstawienie najważniejszych metod wykorzystywanych w syntezie polihydroksylowych związków karbocyklicznych o 'normalnych' (5- i 6-węglowych) oraz średnich (7- i 8-węglowych) pierścieniach.

Według mojej najlepszej wiedzy, w literaturze można odnaleźć tylko jeden przykład syntezy 9-członowych analogów karbacukrów, która została opracowana przez grupę Mehty w 2009 roku.¹¹⁵

W opisanej strategii wykorzystano znaną reakcję¹¹⁶ enaminy **2.349** z *cis*-1,4-dichlorobutenem (**2.350**), prowadzącą do bicyklo[4.3.1]deka-2,4-dien-10-onu (**2.351**, Schemat 2.77.), którego dalsze funkcjonalizacje pozwoliły uzyskać szereg polihydroksylowych cyklononanów. Związek **2.351** w kilku etapach przekształcono w lakton (+/-)-**2.353**, który poddano działaniu OsO_4 otrzymując mieszaninę izomerycznych tetraoli. Oba produkty **2.354a** i **2.354b** są wynikiem

migracji funkcji laktonowej podczas procesu podwójnej *cis*-dihydroksylacji. Główny tetraol **2.354a** po zabezpieczeniu wolnych grup hydroksylowych, zredukowano przy użyciu LiAlH₄ uzyskując 9-członową pochodną cyklitolu. Kwaśna hydroliza związku **2.356** doprowadziła do cyklononitolu **2.357**, a w kolejnych badaniach otrzymano jego izomery.



i. Pd(OAc)₂-PPh₃, H₂O; *ii.* OH(CH₂)₂OH, *p*-TsOH, benzen, reflux, 84%; *iii.* DDQ, benzen, reflux, 75%; *iv.* 5% HCl, THF, 78%; *v.* MCPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C, 60%; *vi.* OsO₄, NMO, aceton/H₂O, **2.354a** (54%), **2.354b** (32%); *vii.* aceton, PPTS, 95%; *viii.* LiAlH₄, THF, reflux, 90%; *ix.* 2N HCl, THF, 0°C→rt, 88%.

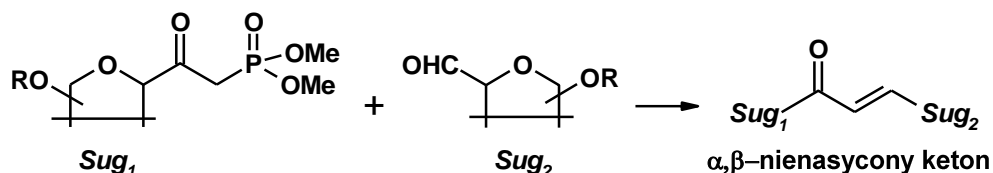
Schemat 2.77.

Natomiast polihydroksylowe związki karbocykliczne o dużych pierścieniach, czyli zawierających 10 lub więcej atomów węgla, są w zasadzie zupełnie nieznanne.

III Badania własne

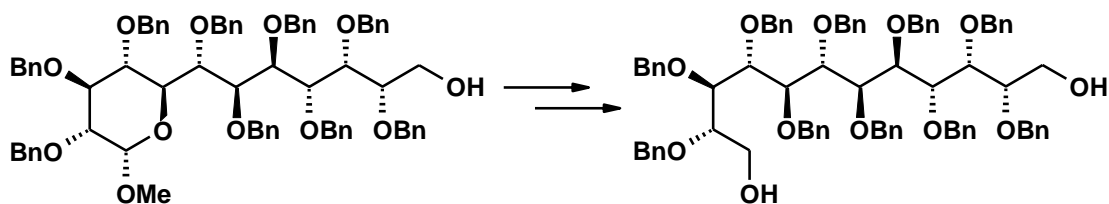
Zadanie jakie postawiłam przed sobą polegało na opracowaniu warunków syntezy polihydroksylowych związków makrocyklicznych, będących pochodnymi cukrów wyższych. Jako metodę makrocyklizacji wybrałam wewnątrzcząsteczkową reakcję metatezy RCM, która sprawdziła się zarówno w syntezie polihydroksylowych związków karbocyklicznych o 'normalnych' i średnich pierścieniach (*patrz*: Część literaturowa, rozdział 2.2.5.), jak również heterocyklicznych pochodnych wielopierścieniowych.² Cel ten wymagał przekształcenia cukru wyższego w polihydroksylowy długołańcuchowy α,ω -dien.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literaturowego na temat syntezy cukrów wyższych, postanowiłam wykorzystać metodologię opartą na reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa (HWE, *patrz*: Część literaturowa, rozdział 2.1.3.2.), która pozwala otrzymać tego typu pochodne o 10-ciu bądź większej liczbie atomów węgla, z najwyższymi wydajnościami.^{37,38} W tym celu musiałam wcześniej przygotować odpowiednie substraty: cukrową pochodną fosfonianową oraz aldehydową, które w reakcji HWE dałyby α,β -nienasycony prekursor cukru wyższego (Schemat 3.1.).



Schemat 3.1.

Uzyskany w ten sposób prekursor postanowiłam przekształcić w kolejnych etapach, w znany 12-węglowy cukier wyższy, 2,3,4,5,6,7,8,9,10,11-nona-*O*-benzylo-*L*-*treo*-*L*-*manno*- α -*D*-glukododeka-1,5-piranozyd metylu,^{37b} który został przeze mnie wybrany jako związek wyjściowy do dalszych badań (Schemat 3.2.).



Schemat 3.2.

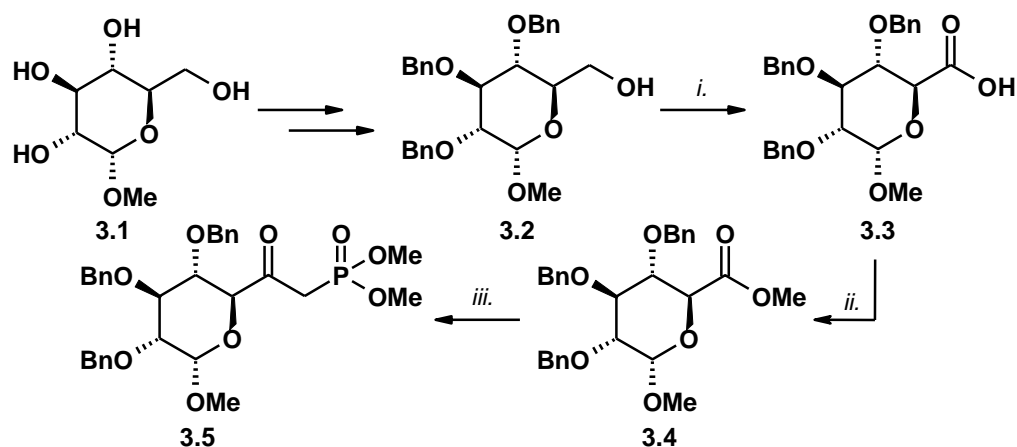
Dalszy plan syntetyczny obejmował transformację dodekozy w wyższy alditol z wolnymi terminalnymi grupami hydroksylowymi, co umożliwiłoby jego funkcjonalizację i pozwoliłoby otrzymać α,ω -dieny, potencjalne substraty do makrocyklizacji na drodze RCM. Planowałam sprawdzić możliwość zarówno równoczesnego wprowadzenia do cząsteczki dwóch terminalnych wiązań podwójnych, jak również w dwóch niezależnych etapach.

Mając do dyspozycji długołańcuchowe polihydroksylowe α,ω -dieny, mogłam podjąć próby otrzymania polihydroksylowych związków makrocyklicznych poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję metatezy.

3.1. Przygotowanie substratów

Jak już wcześniej wspomniałam, w syntezie prekursora cukru wyższego postanowiłam wykorzystać reakcję HWE, jako metodę łączenia dwóch prostych jednostek monosacharydowych. Cel ten wymagał przygotowania odpowiednich substratów.

Za wyjściowy związek do otrzymania odpowiedniej pochodnej fosfonianowej, wybrałam glukozyd metylowy **3.1** (Schemat 3.3.), który postanowiłam sfunkcjonalizować w pozycji C-6. Z tego powodu, konieczne stało się zabezpieczenie wolnych, drugorzędowych grup hydroksylowych w postaci eterów benzytowych, stabilnych zarówno w środowisku kwaśnym, jak i zasadowym. Ponieważ reakcja benzylowania nie jest selektywna i ulegają jej pierwszo- i drugorzędowe grupy $-OH$, w pierwszej kolejności musiałam przeprowadzić reakcję zabezpieczenia pierwszorzędowej funkcji alkoholowej przy atomie węgla C-6 rozbudowaną przestrzennie grupą trytylową, następnie drugorzędowe grupy zablokować w postaci eterów benzytowych i wreszcie przeprowadzić hydrolizę zabezpieczenia trytylowego.¹¹⁷



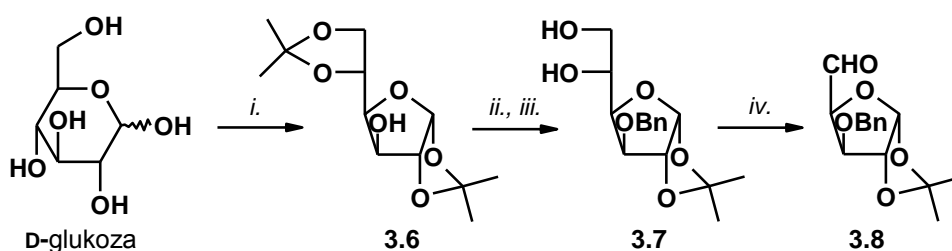
i. odczynnik Jonesa (1,6M roztwór), aceton; *ii.* MeOH/THF, kat. H_2SO_4 , 75% (po dwóch etapach); *iii.* $MeP(O)(OMe)_2$, BuLi, THF, $-78^\circ C$, 95%.

Schemat 3.3.

Uzyskany w ten sposób 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylu **3.2**, mogłam poddać kolejnym przekształceniom (Schemat 3.3.).

W pierwszym kroku utleniałam wolną grupę hydroksylową glikozydu **3.2** odczynnikami Jonesa, uzyskując kwas uronowy **3.3**, który bezpośrednio przeprowadziłam w ester metylowy **3.4** w klasycznych warunkach. W kolejnym etapie związek **3.4** przekształciłam według metody Yonemitsu i wsp.,¹¹⁸ w fosfonian **3.5** z wydajnością 95%.

Drugi substrat do reakcji HWE – odpowiedni aldehyd, postanowiłam otrzymać z D-glukozy według znanej procedury (Schemat 3.4.).¹¹⁹



i. ZnCl₂, aceton, kat. H₃PO₄, 71%; *ii.* NaH, DMF, imidazol, BnBr; *iii.* MeOH/THF, 10% H₂SO₄, 79% (po dwóch etapach); *iv.* NaIO₄, Et₂O/H₂O, 93%.

Schemat 3.4.

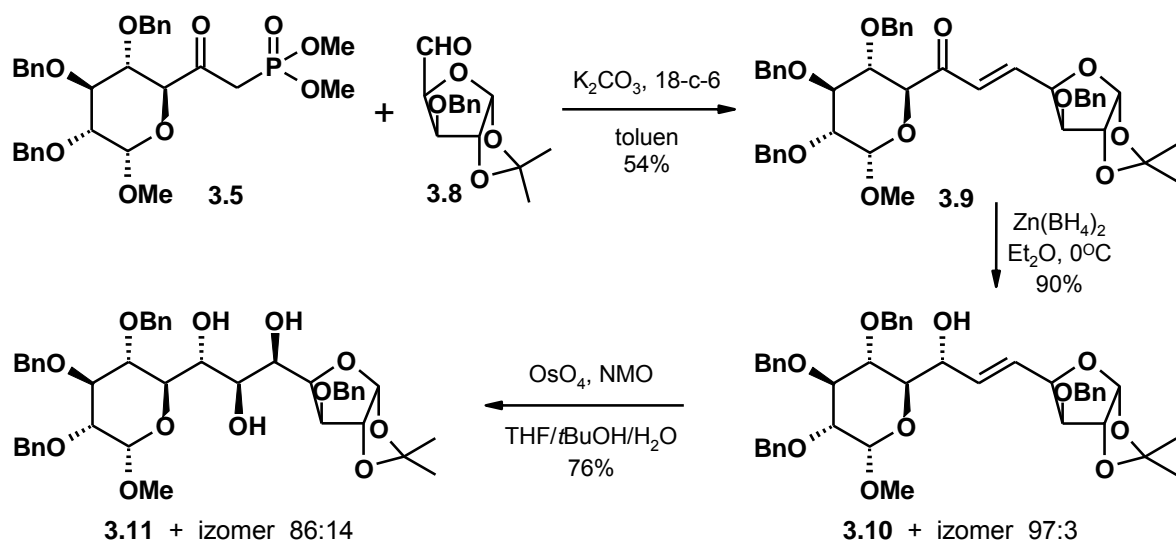
D-Glukozę przekształciłam w 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozę (**3.6**), którą po zbenzyłowaniu poddałam kwaśnej hydrolizie, uzyskując z wydajnością 79% związek **3.7** z selektywnie odblokowanymi grupami hydroksylowymi przy atomach węgla C-5 i C-6. Następnie diol **3.7** w wyniku rozcięcia nadjodanem sodu, przeprowadziłam w 3-*O*-benzylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylo-pentadialdo-1,4-furanozę (**3.8**) z wydajnością 93%.

3.2. Synteza 12-węglowego cukru wyższego

Wybrana przeze mnie metoda HWE pozwoliła na połączenie wcześniej otrzymanego fosfonianu **3.5** oraz aldehydu **3.8**, w łagodnych warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego (toluen/K₂CO₃/18-korona-6). W ten sposób uzyskałam prekursor cukru wyższego **3.9** (Schemat 3.5.) z wydajnością 54% o konfiguracji *E* podwójnego wiązania, co potwierdzono obecnością w widmie ¹H NMR dwóch sygnałów (dd) protonów olefinowych o dużej wartości stałej sprzężenia (*J* = 15,8 Hz). Obserwowałam również powstawanie izomeru *Z*, jako produktu ubocznego.

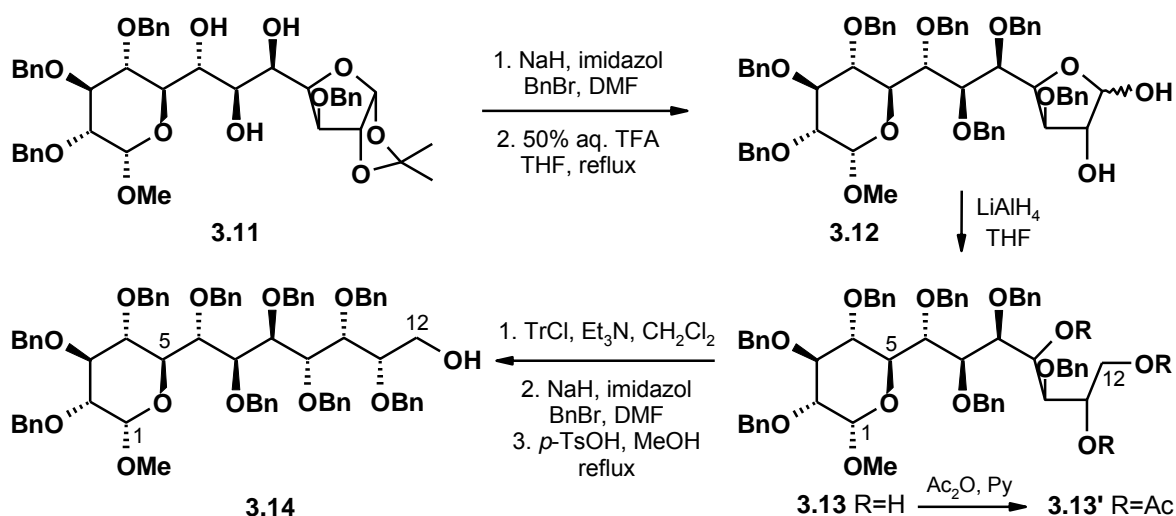
Enon **3.9** poddałam redukcji przy użyciu 0,5 M roztworu borowodorku cynku, uzyskując alkohol allilowy **3.10** jako główny izomer.³⁵ Wysoką selektywność tej reakcji (97:3) można wytłumaczyć kompleksowaniem kationu cynku do atomów tlenu: grupy karboksylowej oraz

pierścieniowego, co usztywnia konformację i powoduje, iż atak anionu wodorkowego na karbonylowy atom węgla możliwy jest tylko od mniej zatłoczonej strony cząsteczki (*re*), czyli spoza pierścienia. Cykliczny model przejściowy reakcji redukcji został zaprezentowany w Części literaturowej (rozdział 2.1.3.2, Schemat 2.22.).



Schemat 3.5.

W kolejnym etapie alkohol allilowy **3.10** poddałam *cis*-dihydroksylacji w obecności katalitycznych ilości OsO_4 . Jako główny produkt osmylacji wiązania podwójnego, otrzymałam triol **3.11**,³⁹ o konfiguracji zgodnej z regułą Kishi'ego. Związek ten stał się punktem wyjściowym dalszych przekształceń prowadzących do 12-węglowego cukru wyższego (Schemat 3.6.).^{37b}



Schemat 3.6.

Trzy wolne grupy hydroksylowe związku **3.11** zabezpieczyłam w postaci eterów benzylowych, a następnie poddałam go kwaśnej hydrolizie, co spowodowało usunięcie grupy izopropylidenu, blokującej funkcje tlenowe przy atomach węgla C-11 i C-12. Otrzymany w ten sposób hemiacetal **3.12** poddałam redukcji; niestety reakcja przy użyciu borowodorku sodu postępowała dosyć opornie, jednak zastąpienie go glinowodorkiem litu pozwoliło ją zdecydowanie przyspieszyć. Niewielką ilość uzyskanego cukru wyższego **3.13** przeprowadziłam w standardowych warunkach w pochodną octanową **3.13'**, w celu charakterystyki. W widmie ^1H NMR tego związku zaobserwowałam trzy sygnały (3s, $\delta = 1,88$; 1,86; 1,74 ppm) odpowiadające trzem grupom acetylowym oraz dwa charakterystyczne sygnały protonów grup **HCOAc** w obszarze niskiego pola: $\delta = 5,45$ ppm (dd, H-9) oraz $\delta = 5,20$ ppm (m, H-11).

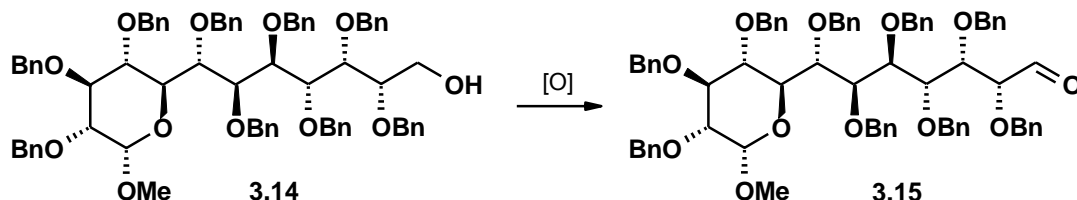
W kolejnych etapach przekształciłam związek **3.13** w cukier wyższy **3.14**, posiadający tylko jedną wolną terminalną grupą hydroksylową przy atomie węgla C-12, co umożliwiłoby jego dalszą funkcjonalizację. W tym celu pierwszorzędową funkcję hydroksylową zabezpieczyłam grupą trytylową, a drugorzędowe w postaci eterów benzylowych. Niestety, końcowa reakcja deprotekcji tej pierwszorzędowej pozycji (*'detrytylowanie'*) okazała się być problematyczna, gdyż nawet w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, przebiegała opornie i mało powtarzalnie, często prowadząc do rozkładu substratu. Jednak ostatecznie udało mi się uzyskać pochodną **3.14** z dobrą wydajnością 52% po sześciu etapach. Otrzymanie przeze mnie tego związku potwierdziła obecność w widmie ^1H NMR szerokiego piksu przy $\delta = 1,68$ ppm charakterystycznego dla protonu grupy hydroksylowej. Ponadto, odnalazłam sygnały protonów pierścieniowych cukru wyższego **3.14**: $\delta = 4,59$ ppm (d, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, H-1), $\delta = 4,23$ ppm (d, H-5), $\delta = 3,97$ ppm (t, H-3), $\delta = 3,83$ ppm (dd, $J_{3,4} = 9,1$ Hz, $J_{4,5} = 10,2$ Hz, H-4), $\delta = 3,40$ ppm (dd, $J_{1,2} = 3,5$ Hz, $J_{2,3} = 9,6$ Hz, H-2) oraz singlet pochodzący od trzech protonów grupy metoksylowej $\delta = 3,30$ ppm.

3.3. Synteza 14-węglowego polihydroksylowego α,ω -dienu

Mając do dyspozycji 12-węglowy cukier wyższy **3.14** (patrz: Schemat 3.6.) z wolną terminalną grupą hydroksylową przy atomie węgla C-12, mogłam rozpocząć prace nad przekształceniem go w odpowiedni substrat do wewnątrzcząsteczkowej karbocyklizacji na drodze RCM, czyli polihydroksylowy α,ω -dien. Jak już wcześniej wspomniałam, postanowiłam sprawdzić możliwość wprowadzenia terminalnych wiązań podwójnych do cząsteczki cukru wyższego zarówno w jednym etapie, jak również w dwóch niezależnych reakcjach.

3.3.1. Próby wprowadzenia do cząsteczki cukru wiązań podwójnych w dwóch etapach

Cel ten wymagał ode mnie przekształcenia cukru wyższego **3.14** w aldehyd **3.15** (Schemat 3.7.), którego następcze metylenowanie pozwoliłoby na wprowadzenie do jego cząsteczki, pierwszego wiązania podwójnego.



Schemat 3.7.

Przetestowałam trzy metody utlenienia alkoholu **3.14** do aldehydu **3.15**, których wyniki przedstawia Tabela 3.1.:

<i>metoda</i>	<i>ilość utleniacza</i>	<i>czas reakcji</i>	<i>wydajność</i>
utl. Swerna	-	1 h	-
PCC/CH ₂ Cl ₂	30 eq	4 h	78%
PDC/CH ₂ Cl ₂	30 eq + 30 eq	24 h	49%
PCC/CH₂Cl₂	15 eq	7 h	95%

Tabela 3.1.

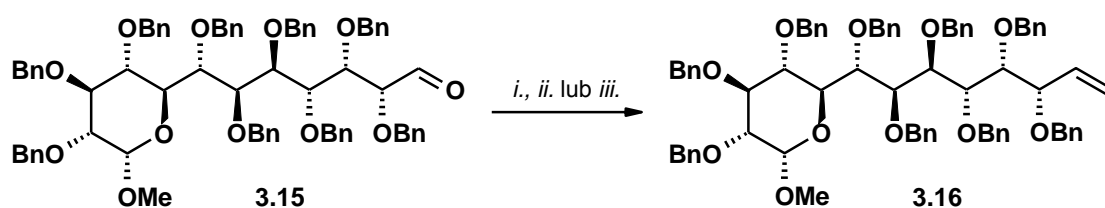
Pierwszym przeprowadzonym przeze mnie eksperymentem było klasyczne utlenianie w warunkach Swerna.¹²⁰ Niestety reakcja ta nie biegła do końca, pozostawiając - według TLC - około 20% nieprzereagowanego substratu. Z tego powodu, nie wydzielałam z mieszaniny reakcyjnej produktu; obecność aldehydu **3.15** potwierdziłam wyłącznie widmem masowym.

Zmuszona koniecznością dalszego poszukiwania wydajnej metody utleniania alkoholu **3.14**, postanowiłam przetestować dwa inne środki utleniające: chlorochromian pirydyny (PCC) oraz (łagodniejszy) dichromian pirydyny (PDC). Pierwsze reakcje przy użyciu obu odczynników prowadziłam w tych samych warunkach: CH₂Cl₂, temperatura pokojowa oraz 30-krotny nadmiar utleniacza. PCC okazał się skutecznym reagentem i już po 4 godzinach reakcji pozwolił otrzymać aldehyd **3.15** z dobrą wydajnością 78%. Natomiast utlenianie związku **3.14** za pomocą PDC biegło zdecydowanie gorzej i aby doprowadzić je do końca, konieczne okazało

się użycie większej ilości reagenta. Spowodowało to problemy z oczyszczeniem produktu, który uzyskałam z wydajnością tylko 49%.

Zachęcona wynikiem reakcji z udziałem PCC, postanowiłam sprawdzić jak zmniejszenie o połowę ilości utleniacza, wpłynie na przebieg procesu. W nowych warunkach, utlenianie alkoholu **3.14** zachodziło nieco wolniej, jednak użycie mniejszej ilości PCC zdecydowanie ułatwiło oczyszczenie produktu, który wyizolowałam prawie ilościowo.

Mając opracowaną bardzo wydajną metodę syntezy aldehydu **3.15**, podjęłam badania nad jego przekształceniem w pochodną olefinową **3.16**. W tym celu postanowiłam przetestować reakcję Wittiga oraz Tebbe'go¹²¹ (Schemat 3.8.).



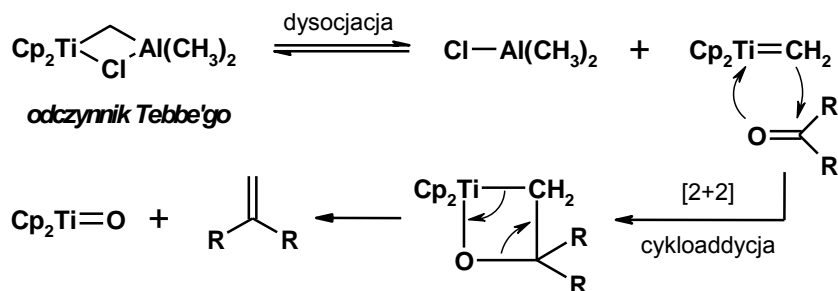
- i.* 1) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{I}^-$ (5 eq), BuLi (5 eq), THF, -78°C , 30 min.; 2) **3.15**, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 24h;
ii. 1) $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{I}^-$ (3 eq), BuLi (2,9 eq), THF, -78°C , 30 min.; 2) **3.15**, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 24h, 35%;
iii. odczynnik Tebbe'go (1,2 eq), THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 24h.

Schemat 3.8.

W pierwszym eksperymencie, aldehyd **3.15** poddałam reakcji Wittiga w standardowych warunkach (*i.*, Schemat 3.8.). Przy użyciu pięciokrotnego nadmiaru ylidu fosforowego w stosunku do substratu, po 24 godzinach reakcji uzyskałam trudną do rozdzielania mieszaninę dwóch związków. Widmo masowe potwierdziło, iż główny produkt to oczekiwana terminalna olefina **3.16**. Natomiast masa produktu ubocznego, wskazywała na zachodzenie następczej eliminacji cząsteczki alkoholu benzyłowego z powstałej olefiny **3.16**, wywołanej silnie zasadowymi warunkami reakcji.

Aby zapobiec temu niekorzystnemu procesowi, postanowiłam użyć mniejszego nadmiaru ylidu fosforowego oraz niewielkiego niedomiaru BuLi, wykorzystywanego do jego generowania (*ii.*, Schemat 3.8.). W tak zmienionych warunkach reakcji Wittiga, obserwowałam powstawanie jedynie śladowych ilości produktu ubocznego. Niestety wydajność, z jaką uzyskałam produkt **3.16**, była dość niska (35%).

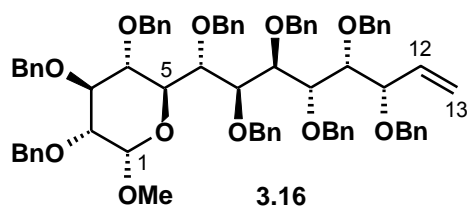
Postanowiłam również sprawdzić możliwość wprowadzenia terminalnego wiązania podwójnego do cząsteczki aldehydu **3.15**, poprzez olefinację Tebbe'go.¹²¹ Metylenowanie związków karbonylowych tą metodą jest reakcją bardzo wymagającą, ze względu na konieczność zachowania ściśle bezwodnych warunków, a jej mechanizm ilustruje Schemat 3.9.



Schemat 3.9.

Niestety reakcja aldehydu **3.15** z handlowo dostępnym odczynnikiem Tebbe'go po 24 godzinach (*iii.*, Schemat 3.8.), prowadziła jedynie do śladów produktu **3.16**. Brak powodzenia tej metody nie wynikał jednak z problemów z zachowaniem bardzo rygorystycznych warunków, gdyż wykonany przeze mnie kontrolny eksperyment tego typu z wykorzystaniem innego aldehydu cukrowego: **3.8** (*patrz.*: Schemat 3.4.), prowadził do znanego produktu - 3-*O*-benzylo-5,6-dideoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -*D*-ksylo-heksa-5-enofuranozy¹²² - z dobrą wydajnością 74%.

Widmo protonowe i węglowe NMR związku **3.16** (Rysunek 3.1.), uzyskanego w reakcji Wittiga, potwierdziło fakt utworzenia terminalnego wiązania podwójnego. W widmie ¹³C NMR widoczne są charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów węgla C-12 (135,5 ppm) i C-13 (118,7 ppm). W widmie ¹H NMR odnalazłam, wyraźnie przesunięte ku niższym

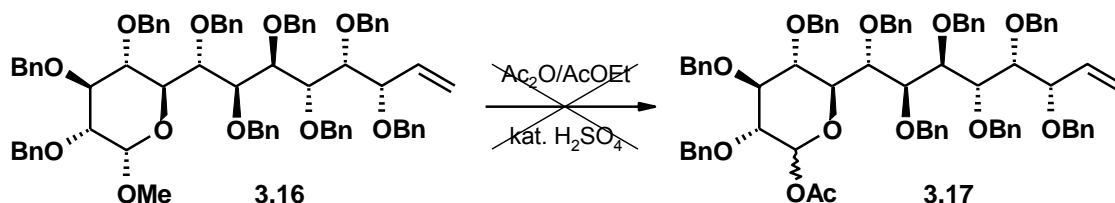


C-12 δ = 135,5 ppm
C-13 δ = 118,7 ppm
H-12 δ = 5,72 ppm (ddd, $J_{11,12}$ = 7,4 Hz, $J_{12,13}$ = 10,2 Hz, $J_{12,13'}$ = 17,5 Hz)
H-13 i H-13' δ = 5,11 ppm (m)

Rysunek 3.1.

wartościom pola, sygnały protonów olefinowych. Proton H-12 (5,72 ppm) dał sygnał w postaci ddd z dużymi wartościami stałych sprzężenia *E* i *Z*, odpowiednio $J_{12,13'} = 17,5$ Hz oraz $J_{12,13} = 10,2$ Hz. Natomiast terminalne protony H-13 i H-13' dały wspólny multiplet przy $\delta = 5,11$ ppm.

Wprowadzając do łańcucha węglowego terminalne wiązanie podwójne, osiągnęłam zamierzony cel, ponieważ uzyskałam zróżnicowany dostęp do krańcowych atomów węgla C-1 i C-13. W kolejnym etapie badań planowałam usunięcie grupy metoksylowej przy atomie węgla C-1, co umożliwiłoby dalszą funkcjonalizację tego 'końca' cząsteczki cukru wyższego, a ostatecznie otrzymanie polihydroksylowego α,ω -dienu. Acetolizę glikozydu metylowego **3.16** (Schemat 3.10.) prowadziłam w standardowych warunkach: w mieszaninie bezwodnika octowego i octanu etylu w proporcji 2:1 oraz w obecności katalitycznej ilości stężonego kwasu siarkowego (VI) (ok. 2 mol%).



Schemat 3.10.

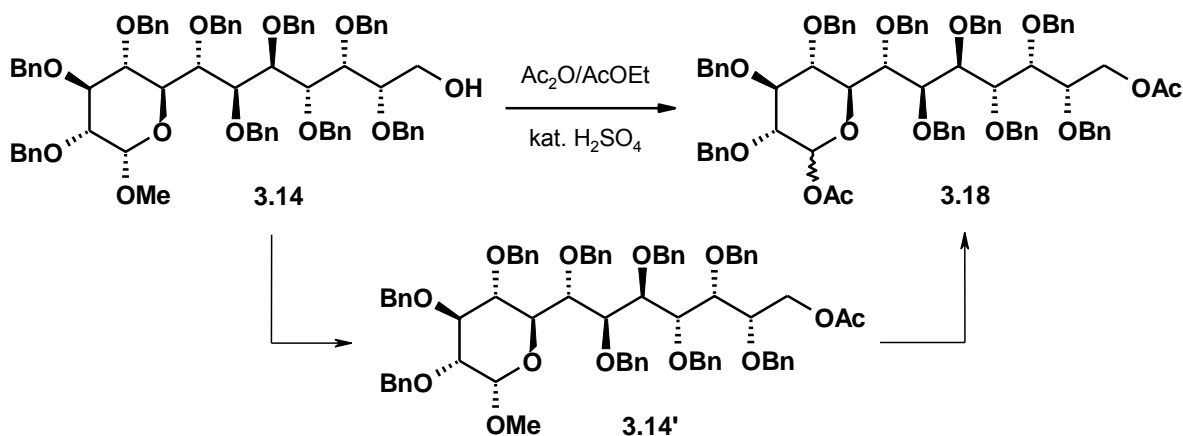
Niestety, próby otrzymania przez mnie związku **3.17** zakończyły się niepowodzeniem. Acetoliza glikozydów metylowych jest zazwyczaj reakcją szybką (5-20 min), która wymaga ścisłej kontroli TLC. Natomiast w opisanych warunkach wszelkie próby usunięcia grupy metoksylowej związku **3.16** przy stopniowym wydłużaniu czasu reakcji do 24 godzin, kończyły się odzyskaniem nienaruszonego substratu. Z kolei eksperymenty, w których postanowiłam zwiększyć ilość użytego kwasu siarkowego (VI), prowadziły do częściowej lub całkowitej degradacji glikozydu **3.16** (przy 4 mol% H_2SO_4 już po 30 min).

Opierając się na powyższych rezultatach oraz wcześniejszych obserwacjach dokonanych w Zespole IV, dotyczących trudności z przeprowadzeniem i powtarzalnością acetolizy innych wyższych glikozydów metylowych posiadających terminalne wiązanie podwójne,¹²³ postanowiłam zarzucić tę ścieżkę syntetyczną.

3.3.2. Równoczesne wprowadzenie terminalnych wiązań podwójnych do cząsteczki cukru

W związku z nieudanymi próbami uzyskania zróżnicowanego dostępu do krańcowych atomów węgla cukru wyższego **3.14**, oczywistym stało się, iż tylko jednoczesne wprowadzenie dwóch terminalnych wiązań podwójnych do jego cząsteczki, doprowadzi do uzyskania 14-węglowego polihydroksyloвого α,ω -dienu.

Plan syntetyczny zakładał usunięcie grupy metoksylowej glikozydu **3.14**, co umożliwiłoby otwarcie pierścienia piranozowego w kolejnym etapie. Otrzymany w ten sposób wyższy alditol zamierzałam przekształcić, dzięki manipulacji grupami blokującymi, w pochodną z dwiema niezabezpieczonymi terminalnymi grupami hydroksyłowymi. Mając do dyspozycji tak przygotowany polihydroksylowy związek długołańcuchowy, realna stałaby się dalsza funkcjonalizacja jego końców w kierunku uzyskania odpowiedniego α,ω -dienu.



Schemat 3.11.

Pierwszą próbę usunięcia grupy metoksylowej w związku **3.14** postanowiłam przeprowadzić w standardowych warunkach acetolizy,⁴² kontrolując ściśle jej przebieg za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC), aby zapobiec niepożądanemu usunięciu zabezpieczających grup benzytowych oraz ewentualnej degradacji substratu. Okazało się, iż reakcja w skali 50 mg przebiegała bez żadnych zakłóceń i po 30 minutach uzyskałam związek **3.18** (Schemat 3.11.), który bez problemu oczyściłam na kolumnie chromatograficznej.

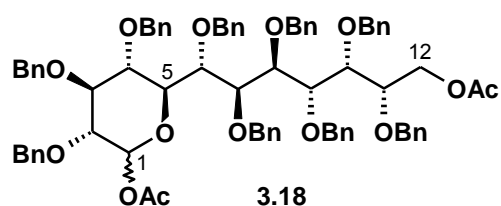
Niestety powtórzenie acetolizy glikozydu **3.14** w większej skali (około 1 g) sprawiło mi wiele trudności. Mimo, iż obraz TLC wskazywał na zakończenie reakcji, tak jak poprzednio, po 30 minutach, to w widmie ¹H NMR uzyskanego związku ciągle widoczny był charakterystyczny sygnał trzech protonów grupy metoksylowej przy $\delta = 3,30$ ppm. Z dalszej analizy widma jasno wynikało, że uzyskany przeze mnie produkt jest mieszaniną dwóch związków: właściwego **3.18** oraz pośredniego – zacetylowanego substratu **3.14'** (Schemat 3.11.). Obie pochodne charakteryzowały się identyczną polarnością, dlatego też niemożliwym okazało się stwierdzenie końca reakcji na podstawie TLC. Jedynie kontrola przebiegu acetolizy związku **3.14** poprzez widma protonowe NMR, pozwalała mi obserwować całkowite jego przekształcenie we właściwy produkt **3.18**.

Podjęte przeze mnie kolejne próby usunięcia grupy metoksylowej glikozydu **3.14** pokazały, iż reakcja ta jest kapryśna i trudno powtarzalna. Czas całkowitej transformacji pochodnej **3.14** w związek **3.18**, w standardowych warunkach w skali 0,5 – 2 g, wahał się od 60 minut do 4 dni, przy czym nie udało mi się odnaleźć logicznego wytłumaczenia takiego przebiegu prowadzonych reakcji. Niestety, analogicznie do acetolizy związku **3.16** (patrz: Schemat 3.10.), zwiększenie ilości użytego kwasu siarkowego (VI) nie przyspieszało procesu, a jedynie powodowało stopniowy bądź całkowity rozkład substratu.

Ponieważ w żadnej prowadzonej przeze mnie, wyżej opisanej reakcji z udziałem około 2-2.5 mol% H_2SO_4 , nie obserwowałam niekorzystnych procesów ubocznych, oczekiwany produkt **3.18** izolowałam z dobrymi wydajnościami rzędu 70 – 85%, a jedyną trudność stanowiło określenie momentu końca acetolizy, postanowiłam nie szukać innej metody usunięcia grupy metoksylowej glikozydu **3.14**.

Strukturę otrzymanego związku **3.18** (Rysunek 3.2.) potwierdza nie tylko brak, wspomnianego wcześniej, singletu przy $\delta = 3,30$ ppm charakterystycznego dla trzech protonów grupy metoksylowej, ale również inne sygnały obecne zarówno w widmie protonowym, jak i węglowym NMR. Dalsza analiza wykazała, iż pochodna **3.18** jest mieszaniną anomerów α/β w stosunku 4,5 : 1.

Świadczyła o tym obecność w widmie ^1H NMR dwóch dubletów przesuniętych ku niższym wartościom pola o charakterystycznych wartościach stałych sprzężeń: H-1(α) ($\delta = 6,34$ ppm, $J_{1,2} = 3,6$ Hz) oraz H-1(β) ($\delta = 5,63$ ppm, $J_{1,2} = 8,2$ Hz). Natomiast w widmie ^{13}C NMR zaobserwovałam dwa typowe sygnały dla atomów węgla C-1 połączonych z grupą acetylową: $\delta = 89,6$ ppm dla C-1(α) oraz $\delta = 94,2$



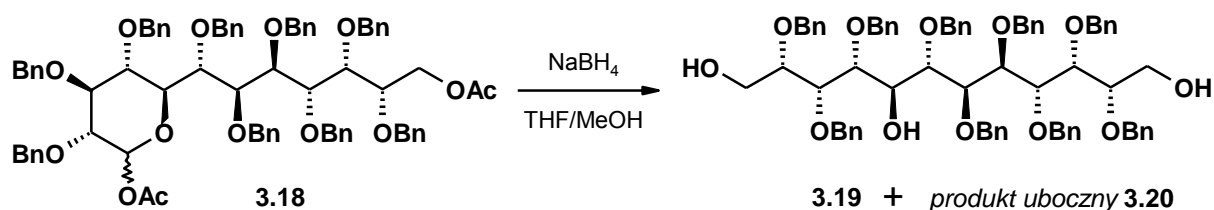
C-1 (α)	$\delta = 89,6$ ppm
C-1 (β)	$\delta = 94,2$ ppm
C=O (α)	$\delta = 169,5$ ppm i $\delta = 170,6$ ppm
C=O (β)	$\delta = 168,9$ ppm i $\delta = 169,6$ ppm
CH₃C=O (α)	$\delta = 20,8$ ppm i $\delta = 20,9$ ppm
CH₃C=O (β)	$\delta = 20,7$ ppm i $\delta = 21,1$ ppm
H-1 (α)	$\delta = 6,34$ ppm (d, $J_{1,2} = 3,6$ Hz)
H-1 (β)	$\delta = 5,63$ ppm (d, $J_{1,2} = 8,2$ Hz)
CH₃C=O (α)	$\delta = 1,83$ ppm (s) i $\delta = 1,97$ ppm (s)
CH₃C=O (β)	$\delta = 1,82$ ppm (s) i $\delta = 1,96$ ppm (s)

Rysunek 3.2.

ppm dla C-1(β) (dla wyjściowego glikozydu **3.14**, C-1 był obserwowany przy $\delta = 97,8$ ppm). Ponadto, obecność w cząsteczce związku **3.18** dwóch grup octanowych została potwierdzona w widmie ^1H NMR obecnością odpowiednich sygnałów - singletów, z których każdy pochodził od trzech protonów odpowiedniej grupy $-\text{OAc}$ (dla anomeru α przy 1,83 i 1,97 ppm, a dla anomeru β przy 1,82 i 1,96 ppm). Natomiast w widmie ^{13}C NMR zanotowałam obecność sygnałów pochodzących od karbonylowych atomów węgla (dla anomeru α przy 169,5 ppm i 170,6 ppm, a dla anomeru β przy 168,9 i 169,6 ppm) oraz atomów węgla CH_3 grup octanowych (dla anomeru α 20,8 i 20,9 ppm, a dla anomeru β 20,7 i 21,1 ppm).

W kolejnym etapie pracy podjęłam próby redukcji związku **3.18**, prowadzącej do pochodnej otwarte łańcuchowej. W tym celu przetestowałam szereg reagentów redukujących, których zasadowe właściwości w pierwszej kolejności powodowałyby hydrolizę zabezpieczeń octanowych, a następnie redukcję piranozy.

Niestety, użycie zwykle stosowanych odczynników glinowodorokowych: LiAlH_4 oraz DIBAL, prowadziło do rozkładu substratu, natomiast pozytywne rezultaty osiągnęłam wykorzystując do redukcji reagenty borowodorokowe.

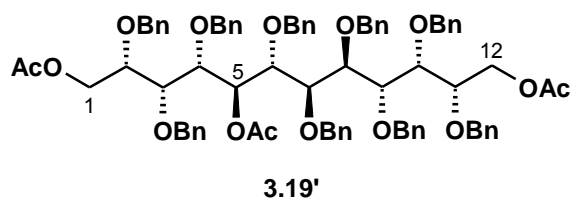


Schemat 3.12.

Prowadząc reakcję redukcji cukru wyższego **3.18** w obecności bardzo dużego nadmiaru borowodoroku sodu NaBH_4 (Schemat 3.12.), obserwowałam powstawanie zawsze dwóch związków nieznacznie różniących się polarnością, które udało się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. Widma masowe wykazały, iż masa głównego produktu reakcji odpowiada oczekiwanemu wyższemu alditolowi **3.19**, natomiast związek uboczny **3.20** powstaje najprawdopodobniej w wyniku następczej eliminacji cząsteczki alkoholu benzyłowego. W celu uniknięcia niepożądanego procesu, postanowiłam przeprowadzić redukcję pochodnej **3.18** w obniżonej temperaturze ($0-5^\circ\text{C}$), jednak nie miało to żadnego wpływu na przebieg reakcji, poza jej spowolnieniem. W skali ok. 0,5 g osiągałam wydajności redukcji rzędu 78% dla produktu **3.19** i oraz 23% dla **3.20**, natomiast w większej skali (3-4 g), wartości te spadały odpowiednio do 65% i 16%.

Postanowiłam również sprawdzić możliwość redukcji związku **3.18** przy użyciu borowodoroku cynku $[\text{Zn}(\text{BH}_4)_2]$ oraz cyjanoborowodoroku sodu $[\text{NaBH}_3\text{CN}]$. Jednak obie reakcje przebiegały bardzo wolno (szczególnie pierwszy etap – hydroliza grup octanowych) i jednocześnie prowadziły również do dwóch produktów – głównego **3.19** oraz ubocznego **3.20**. Ponieważ rezultaty redukcji prowadzonych z wykorzystaniem $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ oraz NaBH_3CN były zdecydowanie mniej zadowalające, a reakcja z NaBH_4 pozwalała uzyskać dodecitol **3.19** z dość dobrą wydajnością, postanowiłam nie szukać innych warunków tego procesu.

W celu charakterystyki, wyższy alditol **3.19** przekształciłam w standardowy sposób w pochodną octanową **3.19'** (Rysunek 3.3.). W widmie ^{13}C NMR odnalazłam charakterystyczne sygnały o niskiej intensywności pochodzące od atomów węgla karbonylowych przy $\delta = 169,5$ ppm, $\delta = 170,5$ ppm oraz $\delta = 170,6$ ppm, co potwierdziło obecność trzech grup octanowych w cząsteczce związku. Ponadto, w widmie ^1H NMR zaobserwowałam sygnał protonu H-5 w postaci dd, przesunięty w kierunku niższych wartości pola ($\delta = 5,82$ ppm) oraz trzy singlety odpowiadające protonom metylowym trzech grup acetylowych ($\delta = 1,81$ ppm, $\delta = 1,82$ ppm i $\delta = 1,85$ ppm).



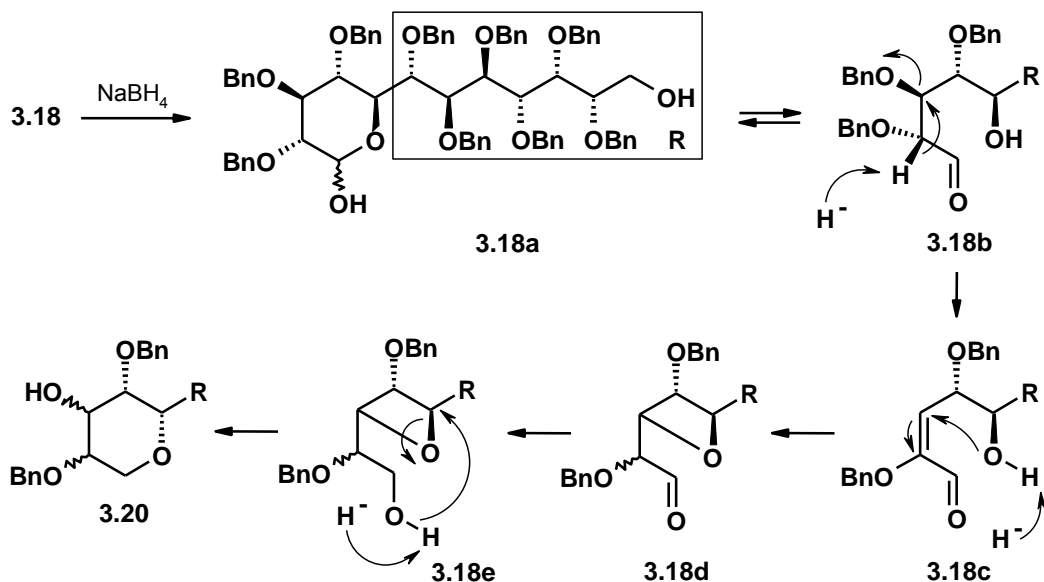
C=O	$\delta = 169,5$ ppm, $\delta = 170,5$ ppm i $\delta = 170,6$ ppm
H-5	$\delta = 5,82$ ppm (dd)
CH₃C=O	$\delta = 1,81$ ppm (s), $\delta = 1,82$ ppm (s) i $\delta = 1,85$ ppm (s)

Rysunek 3.3.

Sporym wyzwaniem okazało się ustalenie struktury produktu ubocznego redukcji związku **3.18**. Ponieważ zarówno widmo protonowe, jak i węglowe NMR produktu **3.20** nie pozwoliło na jednoznaczne określenie jego struktury, postanowiłam ustalić ją na podstawie korelacji chemicznych. Jak już wcześniej wspomniałam, masa związku **3.20** wskazywała, iż powstaje on w wyniku ubocznej eliminacji cząsteczki alkoholu benzyłowego podczas redukcji, co może prowadzić do pochodnej olefinowej bądź cyklicznej. W pierwszej kolejności postanowiłam przeprowadzić reakcję ozonolizy w celu rozcięcia potencjalnego wiązania podwójnego i przypisania jego pozycji w łańcuchu. Jednak w standardowych warunkach, produkt **3.20** nie ulegał działaniu ozonu, co pokazało, iż nie jest on olefiną.

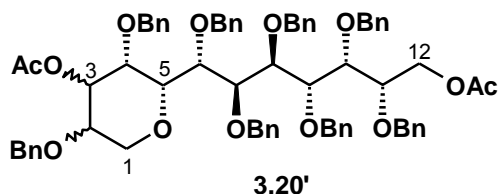
Biorąc pod uwagę fakt, iż związek **3.20** w swojej strukturze posiada najprawdopodobniej fragment cykliczny, postanowiłam przeanalizować mechanizm reakcji redukcji pochodnej **3.18** wraz z uboczną eliminacją cząsteczki BnOH, pod kątem możliwości zamknięcia pierścienia (Schemat 3.13.). W zasadowych warunkach reakcji ($\text{NaBH}_4/\text{THF}/\text{MeOH}$), w pierwszej kolejności następuje usunięcie zabezpieczeń octanowych związku **3.18**, co prowadzi do dodekapiiranozy **3.18a**, pozostającej w równowadze z formą otwartołańcuchową **3.18b**. Na tym etapie jeśli nie dojdzie do redukcji grupy karbonylowej, może nastąpić deprotonowanie w pozycji α oraz stabilizacja układu poprzez eliminację BnOH, prowadząca do otrzymania pochodnej α,β -nienasyconej **3.18c**. W wyniku oderwania protonu od wolnej grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-5 następuje zamknięcie pierścienia oksetanowego z utworzeniem związku **3.18d**. Redukcja grupy karbonylowej oraz następcze deprotonowanie

powstałej funkcji hydroksylowej przy atomie węgla C-1, może ostatecznie doprowadzić do zamknięcia pierścienia sześciocznego i uzyskania pochodnej **3.20**, jako produktu ubocznego reakcji redukcji.



Schemat 3.13.

Ponieważ, jak już wcześniej wspomniałam, widma NMR związku **3.20** nie pozwalały na jednoznaczne potwierdzenie jego struktury oraz rozważań mechanistycznych, postanowiłam



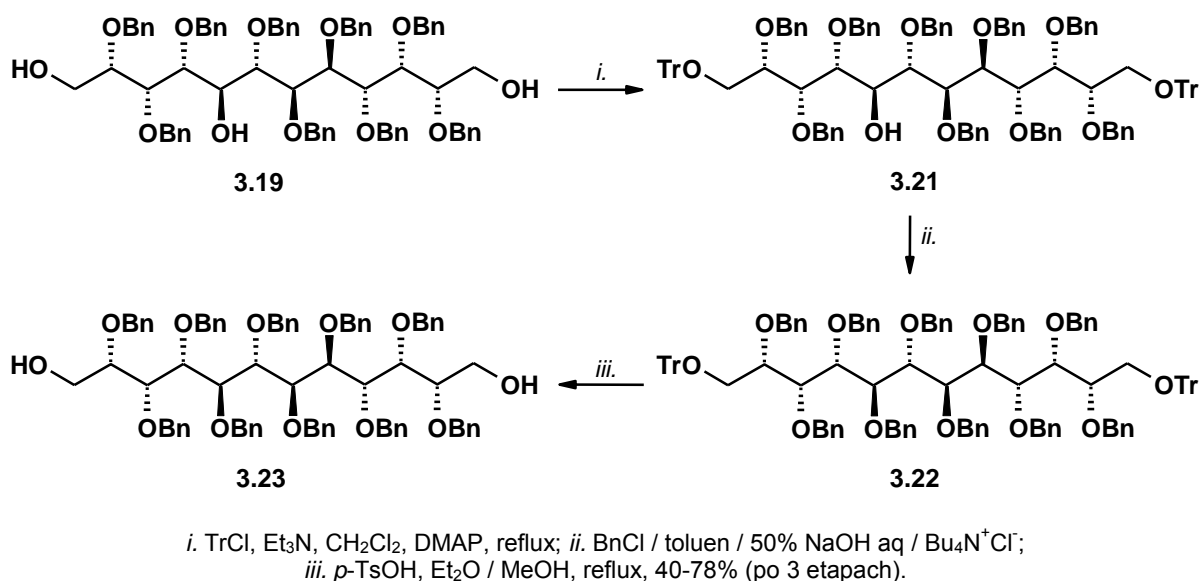
C=O $\delta = 169,4$ ppm, $\delta = 170,5$ ppm
CH₃C=O $\delta = 1,84$ ppm (s), $\delta = 1,98$ ppm (s)
H-3 $\delta = 5,85$ ppm (dd)

Rysunek 3.4.

scharakteryzować go, jako pochodną octanową **3.20'** (Rysunek 3.4.). Zarówno widmo węglowe, jak i protonowe NMR potwierdziło obecność w cząsteczce dwóch grup octanowych. W widmie ¹³C NMR odnalazłam charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów węgla dwóch grup karbonylowych przy $\delta = 169,4$ ppm i $\delta = 170,5$ ppm. Natomiast w widmie ¹H NMR zaobserwowałam dwa singlety ($\delta = 1,84$ ppm i $\delta = 1,98$ ppm)

odpowiadające sześciu protonom metylenowym grup acetylowych. Ponadto, w obszarze niższych wartości pola, stwierdziłam obecność dubletu dubletów, pochodzącego od protonu H-3 ($\delta = 5,85$ ppm). Sygnał ten jest charakterystyczny dla protonów grup CHOAc. Dalsza analiza poszerzona o widma korelacyjne: COSY, HSQC oraz HMBC potwierdziła strukturę produktu **3.20'**.

Mając do dyspozycji związek otwartołańcuchowy **3.19** mogłam podjąć dalsze próby przekształcenia go w terminalny dien, a następnie w pochodną karbocykliczną. W tym celu konieczne było zabezpieczenie drugorzędowej grupy hydroksylowej w pozycji C-5 wyższego alditolu **3.19**, w postaci eteru benzyłowego. Ponieważ reakcja benzyłowania nie jest selektywna, w pierwszej kolejności postanowiłam przeprowadzić trytylowanie terminalnych funkcji alkoholowych, a następnie benzyłowanie. Końcowe usunięcie dwóch trytylowych grup ochronnych pozwoliłoby otrzymać terminalny diol **3.23** (Schemat 3.14.), w postaci umożliwiającej dalszą funkcjonalizację obu 'końców' cząsteczki.



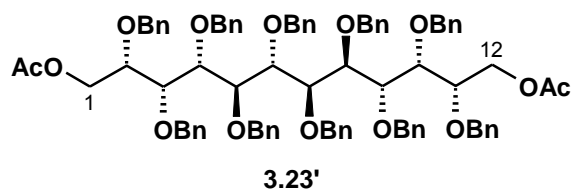
Schemat 3.14.

Reakcja trytylowania związku **3.19** okazała się dość kapryśna i mało powtarzalna. Często zatrzymywała się na etapie, gdy w mieszaninie reakcyjnej poza pochodną **3.21** obserwowałam ciągle produkt monotrytylowania. Rozdzielnie obu tych związków sprawiało wiele trudności, gdyż zabezpieczenia trytyłowe pierwszorzędowych grup hydroksylowych były niestabilne i hydrolizowały na żelu krzemionkowym podczas chromatografii kolumnowej. Najlepsze rezultaty reakcji uzyskiwałam prowadząc ją w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 5-10 godzin, ściśle kontrolując jej przebieg poprzez TLC. Ze względu na wcześniejsze obserwacje, uzyskany surowy produkt **3.21** bez oczyszczania, poddawałam następnemu etapowi.

Również benzyłowanie drugorzędowej funkcji alkoholowej przy atomie węgla C-5 nie przebiegało zbyt łatwo. W standardowych warunkach (NaH, BnBr, imidazol, DMF) widoczny był jedynie znikomy postęp reakcji. Zdecydowanie lepsze wyniki osiągnęłam wykorzystując katalizę przeniesienia międzyfazowego (PTC). Mieszając intensywnie toluenowy roztwór

substratu **3.21** oraz BnCl (przygotowany przy użyciu jak najmniejszej ilości rozpuszczalnika) z 50% NaOH aq, w obecności soli tetrabutylamoniowej, uzyskałam całkowitą konwersję związku **3.21** w **3.22**. Czas benzylowania w warunkach PTC wahał się od 24 godzin do 6 dni i nie zależał w żadnym stopniu od skali, w jakiej prowadziłam reakcję. Surowy produkt **3.22** poddawałam następnie hydrolizie.

Usunięcie zabezpieczeń trytylowych przebiegało łatwo z wykorzystaniem kwasu *p*-toluenosulfonowego w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika; w przeciągu 5-7 godzin obserwowałam na TLC całkowity zanik substratu **3.22**. Po oczyszczeniu mieszaniny reakcyjnej na kolumnie chromatograficznej uzyskiwałam diol **3.23** z wydajnością od 39 do 78%, która była uzależniona od przebiegu dwóch początkowych etapów.

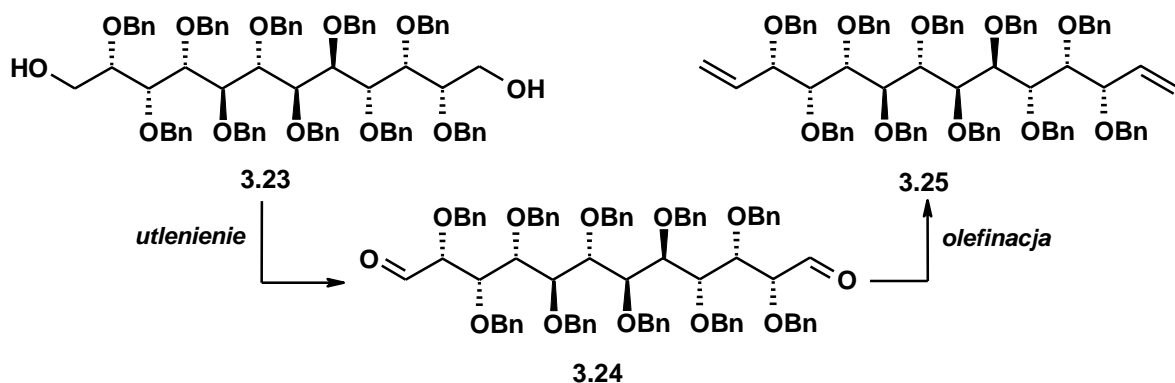


C=O	$\delta = 170,5$ ppm i $\delta = 170,6$ ppm
CH ₃ C=O	$\delta = 20,71$ ppm i $\delta = 20,74$ ppm
AcOCH ₂	$\delta = 64,1$ ppm i $\delta = 64,3$ ppm
CH ₃ C=O	$\delta = 1,78$ ppm (s) $\delta = 1,79$ ppm

Rysunek 3.5.

Wyższy alditol **3.23** scharakteryzowałam za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego, jako pochodną octanową **3.23'** (Rysunek 3.5.). Widmo protonowe NMR potwierdziło obecność dwóch grup acetylowych w cząsteczce związku **3.23'**, gdyż odnalazłam w nim dwa singlety przy $\delta = 1,78$ ppm i $\delta = 1,79$ ppm, z których każdy odpowiadał trzem protonom metylowym tych zabezpieczeń. Ponadto, w widmie ¹³C NMR zaobserwowałam dwa charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów węgla karbonylowych w obszarze niskiego pola ($\delta = 170,5$ ppm i $\delta = 170,6$ ppm) oraz kolejne dwa sygnały przy $\delta = 20,71$ ppm i $\delta = 20,74$ ppm, odpowiadające atomom węgla dwóch grup metylowych. Dodatkowo, w zakresie 138,2 – 139,3 ppm zanotowałam obecność dziesięciu sygnałów atomów węgla czwartorzędowych grup benzylowych. Również analiza widma DEPT 135 pozwoliła na wyciągnięcie kolejnych wniosków, potwierdzających strukturę produktu **3.23'**. Odnalazłam w nim sygnały przy $\delta = 64,1$ ppm i $\delta = 64,3$ ppm pochodzące od drugorzędowych atomów węgla C-1 oraz C-12. Z kolei w obszarze nieco niższych wartości pola, w zakresie 71,6 – 74, 8 ppm, zaobserwowałam dziesięć sygnałów odpowiadających drugorzędowym atomom węgla zabezpieczeń benzylowych obecnych w cząsteczce.

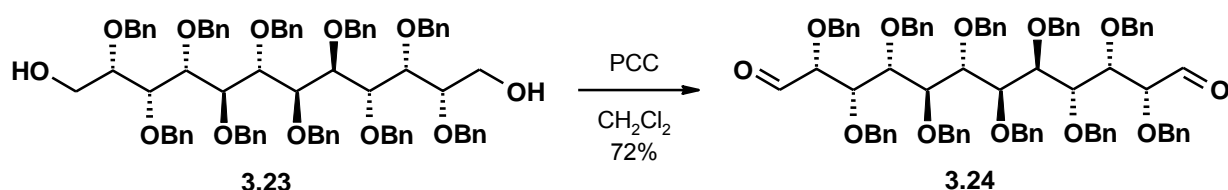
Opracowawszy ścieżkę syntetyczną dodecitolu **3.23** z wolnymi tylko terminalnymi grupami hydroksylowymi, mogłam podjąć dalsze prace nad jego przekształceniem w α,ω -dien. Cel ten wymagał w pierwszym kroku utlenienia diolu **3.23** do dialdehydu **3.24**, który następnie można poddać reakcji olefinacji (Schemat 3.15).



Schemat 3.15.

W pierwszym eksperymencie przeprowadziłam utlenianie diolu **3.23** w warunkach Swerna.¹²⁰ Ponieważ próby oczyszczenia uzyskanego produktu kończyły się jego rozkładem na kolumnie chromatograficznej, postanowiłam poddać go następnemu etapowi w postaci surowej. Niestety następcza reakcja Wittiga, w której w standardowych warunkach generowałam najprostszy ylid ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$), prowadziła do degradacji związku. Z tego względu w kolejnym eksperymencie, podjęłam próbę wprowadzenia dwóch terminalnych wiązań podwójnych przy użyciu reakcji Tebbe'go¹²¹ (patrz: Schemat 3.9., rozdział 3.3.1.). W tym przypadku uzyskałam mieszaninę produktów, której nie udało mi się rozdzielić, natomiast na podstawie widma masowego, stwierdziłam w niej obecność dienu **3.25**.

Biorąc pod uwagę powyższe obserwacje, doszłam do wniosku, iż głównym problemem jest etap otrzymywania dialdehydu **3.24**. W związku z tym przetestowałam, już wcześniej przeze mnie wykorzystywaną, metodę utleniania terminalnych grup hydroksylowych przy użyciu chlorochromianu pirydyny (PCC).

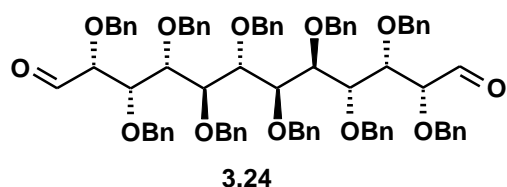


Schemat 3.16.

Okazało się, iż diol **3.23** w obecności 40-krotnego nadmiaru utleniacza (czyli 20 eq na grupę hydroksylową), w temperaturze pokojowej w przeciągu 4 godzin, z łatwością przekształca się w dialdehyd **3.24** (Schemat 3.16.). Ponadto, produkt utlenienia wyizolowałam, bez żadnych problemów, poprzez chromatografię kolumnową. Zwiększenie skali reakcji do około 0,5 g,

wymagało jedynie wydłużenia jej czasu do 6 godzin. Pochodną **3.24** uzyskiwałam z powtarzalnymi wydajnościami rzędu 68-72%.

Mimo niepokojących doniesień na temat trwałości polihydroksylowych dialdehydów¹¹² (*patrz*: Schemat 2.74, Część literaturowa), związek **3.24** okazał się być bardzo stabilnym, co umożliwiło mi jego przechowywanie w obniżonej temperaturze przez kilka tygodni, a co

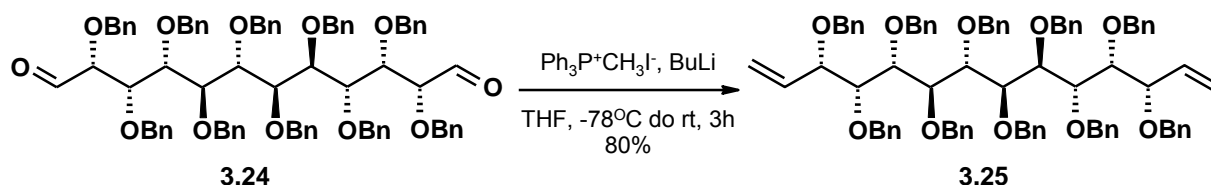


HC=O $\delta = 201,3$ ppm i $\delta = 201,6$ ppm
 HC=O $\delta = 9,37$ ppm (s) i $\delta = 9,56$ ppm (s)

Rysunek 3.6.

najważniejsze, wykonanie niezbędnych analiz w celu jego charakteryzacji. Zarówno widmo protonowe, jak i węglowe magnetycznego rezonansu jądrowego, potwierdziło strukturę pochodnej **3.24** (Rysunek 3.6.). W widmie ¹H NMR zaobserwowałam dwa charakterystyczne singlety, wyraźnie przesunięte w kierunku niższych wartości pola ($\delta = 9,37$ ppm i $\delta = 9,56$ ppm), odpowiadające dwóm protonom aldehydowym. Ponadto, w widmie ¹³C NMR stwierdziłam obecność dwóch sygnałów przy $\delta = 201,3$ ppm oraz $\delta = 201,6$ ppm, pochodzących od atomów węgla grup karbonylowych. Dodatkowo, w zakresie 137,2 – 139,2 ppm odnalazłam dziesięć sygnałów o niskiej intensywności, odpowiadających czwartorzędowym atomom węgla benzylowych zabezpieczeń funkcji hydroksylowych.

Powtórne próby przeprowadzenia podwójnej olefinacji dialdehydu **3.24** rozpoczęłam od reakcji Wittiga, choć doświadczenia Fürstnera i wsp.¹¹² nie były zbyt zachęcające. Mimo to, udało mi się w tych warunkach otrzymać α,ω -dien **3.25** z bardzo dobrą wydajnością (Schemat 3.17.).

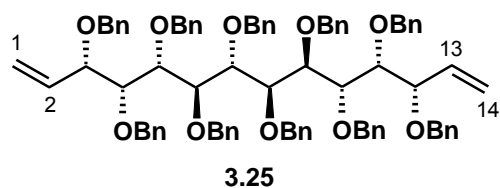


Schemat 3.17.

Wykorzystując wcześniejsze obserwacje (*patrz*: Schemat 3.8., rozdział 3.3.1.), do generowania ylidu użyłam dziesięciokrotnego nadmiaru (czyli 5 eq na funkcję aldehydową) soli fosfoniowej $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_3\text{I}^-$ oraz lekkiego niedomiaru (w stosunku do niej) BuLi, aby zapobiec ewentualnej następczej eliminacji alkoholu benzylowego w silnie zasadowych warunkach. W wyniku tak prowadzonej reakcji Wittiga uzyskiwałam oczekiwaną diolefinę **3.25** z dobrą wydajnością 75 – 80%. Ponieważ rezultat ten był w zupełności satysfakcjonujący, a ponadto nie obserwowałam

powstawania produktów ubocznych, które utrudniałyby oczyszczanie związku **3.25**, a także ponieważ zastosowana metoda syntetyczna była dosyć ekonomiczna, postanowiłam nie sprawdzać innych reakcji olefinacji (np. Tebbe'go).

Dzięki porównaniu widm ^{13}C NMR oraz DEPT 135 związku **3.25** (Rysunek 3.7.) odnalazłam sygnały atomów węgla dwóch grup winylowych: końcowe, drugorzędowe C-1 i C-14 przy $\delta = 118,4$ ppm oraz $\delta = 118,6$ ppm, a także trzeciorzędowe C-2 i C-13 przy $\delta = 135,7$ ppm i $\delta = 135,8$ ppm. Ponadto, w zakresie 138,4 – 139,6 ppm zanotowałam obecność dziesięciu sygnałów pochodzących od



C-1 i C-14	$\delta = 118,4$ ppm i $\delta = 118,6$ ppm
C-2 i C-13	$\delta = 135,7$ ppm i $\delta = 135,8$ ppm
H-2 i H-13	$\delta = 5,63$ ppm (m) i $\delta = 5,74$ ppm (m, $J_E = 17,3$ Hz, $J_Z = 10,4$ Hz)

Rysunek 3.7.

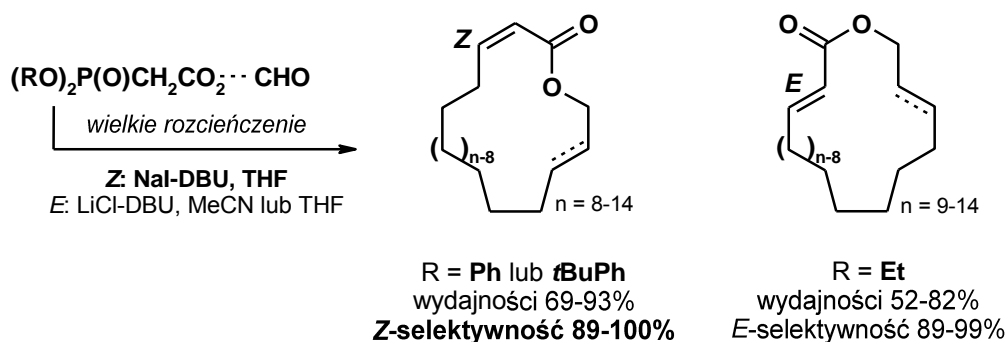
czwartorzędowych atomów węgla benzylowych zabezpieczeń funkcji hydroksylowych. Natomiast w widmie ^1H NMR zaobserwowałam dwa, wyraźnie przesunięte w kierunku wyższych częstości, sygnały należące do protonów H-2 i H-13: multiplety przy 5,63 ppm oraz 5,74 ppm, w którym odnalazłam sprzężenia z terminalnymi protonami wiązania podwójnego ($J_E = 17,3$ Hz, $J_Z = 10,4$ Hz). Ponadto, dzięki analizie widm korelacyjnych: ^1H - ^1H COSY oraz ^1H - ^{13}C HSQC, odnalazłam sygnały bardziej ekranowanych protonów terminalnych H-1a, H-1b, H-14a i H-14b, w postaci ponakładanych dubletów dubletu w zakresie 4,92 – 5,08 ppm. Mając do dyspozycji 14-węglowy α,ω -dien **3.25**, mogłam przystąpić do prac nad jego cyklizacją poprzez reakcję wewnątrzcząsteczkowej metatezy.

3.4. Reakcje makrocyklizacji

Jedną z najbardziej powszechnych metod tworzenia dużych pierścieni w chemii organicznej jest makrolaktonizacja, której z oczywistych względów nie można wykorzystać do tworzenia związków karbocyklicznych.¹²⁴ Z kolei znana jest różnorodna i spora grupa makrocyklicznych produktów naturalnych, zawierających w swojej strukturze funkcję alkenową.¹²⁵ Prace nad ich syntezami pociągnęły za sobą rozwój metod zamykania dużych pierścieni z wytworzeniem podwójnego wiązania węgiel - węgiel. Ważnym aspektem tych reakcji jest ich *E/Z* – selektywność.¹²⁴

Klasycznym już podejściem w syntezie zarówno liniowych jak i cyklicznych *E*-olefin, sprzężonych z ketonem lub pochodną karboksylową, jest reakcja Hornera - Wadswortha - Emmonsa (HWE). Jej wersja wewnątrzcząsteczkowa została z powodzeniem wykorzystana do otrzymania kilku pochodnych makrocyklicznych: rizoksyny D (16-członowy pierścień),^{126a}

lankacyklinolu (17-członowy pierścień),^{126b} zampanolidu^{126c} i daktyloidu^{126d} (18-członowe pierścienie), filipiny III (28-członowy pierścień)^{126e} oraz dermostatyny A (36-członowy pierścień).^{126f} We wszystkich powyższych przypadkach, reakcja okazała się wysoce stereoselektywna, prowadząc wyłącznie do produktów o konfiguracji *E* podwójnego wiązania. W 2010 roku pojawiło się doniesienie na temat *Z*-selektywnej wewnątrzcząsteczkowej reakcji HWE, wykorzystanej w syntezie makrocyklicznych laktonów (Schemat 3.18.).¹²⁷

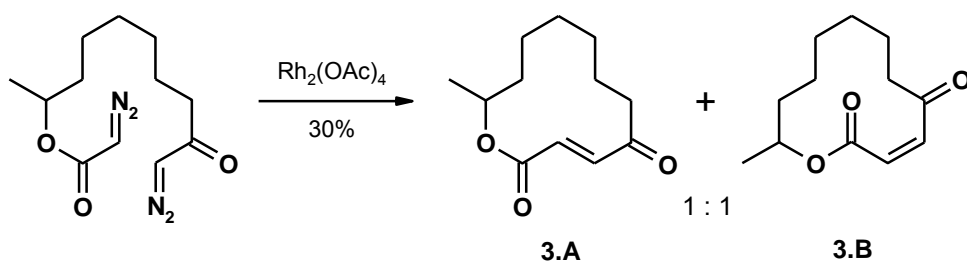


Schemat 3.18.

Dobierając odpowiednie warunki reakcji HWE, kierowano jej *Z* lub *E* selektywnością, otrzymując makrocykliczne produkty z dobrymi wydajnościami. Jeżeli jako substratu użyto 'aldehydofosfonianu' typu $(ArO)_2P(O)CH_2CO_2\text{---}CHO$ ($Ar = Ph$ lub *t*BuPH) w obecności zasady NaI-DBU, uzyskiwano w wyniku cyklizacji 12-18-członowe pierścienie o konfiguracji *Z* nowo powstałego podwójnego wiązania z wysokimi selektywnościami rzędu 89-100%. Natomiast 'aldehydofosfoniany' typu $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2\text{---}CHO$ dawały makrocykliczne produkty 13-18-członowe z wysoką *E*-selektywnością (89-99%), przy zastosowaniu LiCl-DBU, jako zasady.

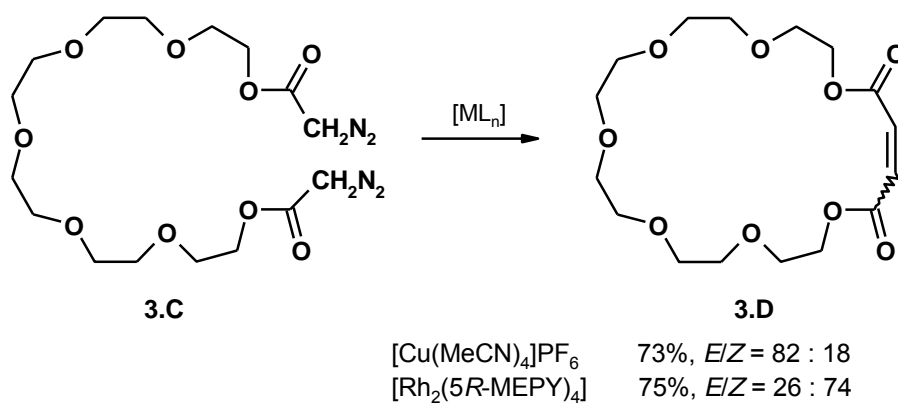
W syntezie układów makrocyklicznych zawierających podwójne wiązanie węgiel - węgiel wykorzystują się również sprzężanie diazoketonów. Reakcję tę w wersji wewnątrzcząsteczkowej zastosował Doyle wraz ze wsp.,¹²⁸ otrzymując izomeryczne produkty naturalne **3.A** i **3.B**^{*}, jako równomolową mieszaninę w obecności katalizatora rodowego $Rh_2(OAc)_4$ (Schemat 3.19.).

* Dodatkowa numeracja **3.A**, **3.B**, itd. została wprowadzona dla związków z przykładów literaturowych.



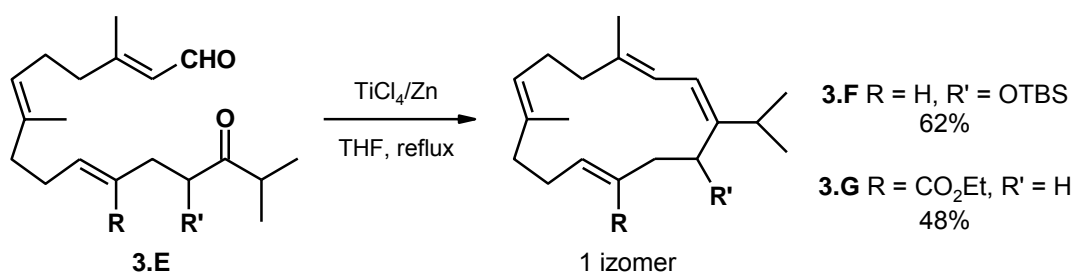
Schemat 3.19.

Przedstawiona na Schemacie 3.19. reakcja przebiegała z dość umiarkowaną wydajnością oraz niestety zupełnie nieselektywnie, dając mieszaninę produktów *E/Z*. W tej samej pracy autorzy opisują również makrocyclizację bi-diazoctanu **3.C** (Schemat 3.20.). W tym przypadku, dzięki starannemu doborowi katalizatora, udało się otrzymać zarówno izomer *E*, jak i *Z* 23-członowego związku makrocyclicznego **3.D**, jako główny produkt reakcji.



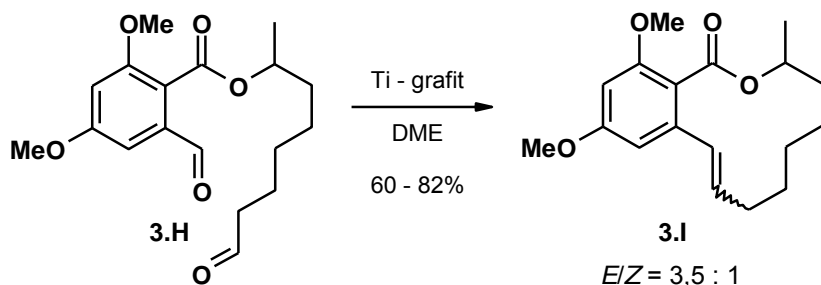
Schemat 3.20.

W syntezach produktów naturalnych o dużych pierścieniach, będących pochodnymi cyklicznych diterpenów, zastosowanie znalazła reakcja McMurry'ego.¹²⁹ Tworzenie wiązania podwójnego węgiel – węgiel okazało się być bardzo selektywnym procesem w przypadku cyklizacji związków typu **3.E** (Schemat 3.21.).



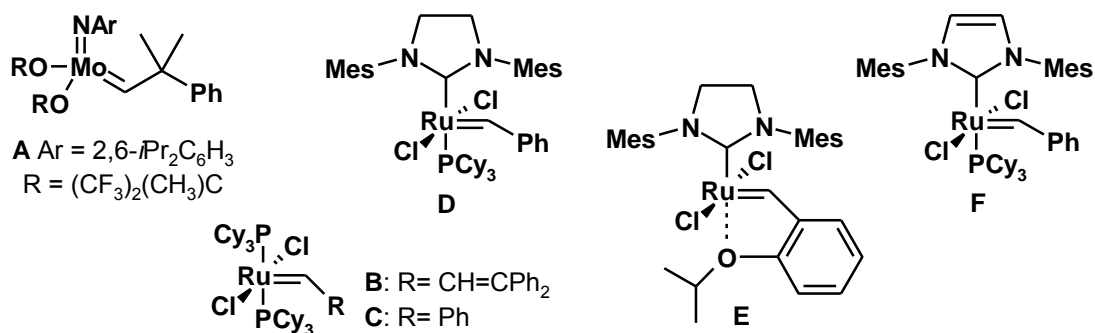
Schemat 3.21.

Reakcja McMurry'ego w obu przypadkach prowadziła do pojedynczych 14-członowych produktów karbocyklicznych **3.F** lub **3.G** z dobrymi wydajnościami, które w kolejnych etapach przekształcono w związki naturalne. Z kolei Fürstner opisał makrocyclizację dialdehydu **3.H**, która prowadziła do mieszaniny izomerów *E* i *Z* w stosunku 3,5 : 1 (Schemat 3.22.).¹³⁰



Schemat 3.22.

Dynamiczny rozwój badań nad reakcją metatezy na początku lat 90-tych ubiegłego wieku, sprawił iż stała się ona szybko bardzo ważnym narzędziem wykorzystywanym do tworzenia nowych wiązań węgiel – węgiel w syntezie organicznej. Popularne katalizatory **A - F** tej przemiany, które przedstawia Rysunek 3.8. (i które zostały już wcześniej omówione w Części literaturowej – rozdział 2.2.5.), wykazują wysoką selektywność oraz reaktywność w stosunku do wiązań π węgiel – węgiel, przez co charakteryzuje je również wysoka tolerancja wobec innych różnorodnych grup funkcyjnych, mogących występować w cząsteczkach substratów.^{2,124}



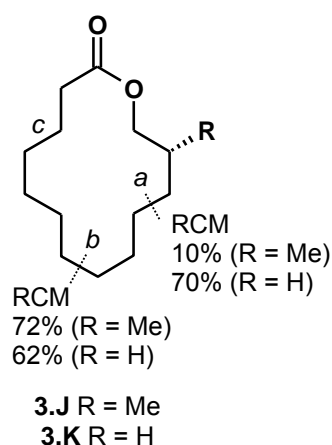
Rysunek 3.8.

Dzięki tym własnościom, wewnątrzcząsteczkowa metateza - RCM (*ring-closing metathesis*) - stała się świetną alternatywą dla innych reakcji zamykania wielkich pierścieni i znalazła szerokie zastosowanie, szczególnie w tworzeniu związków hetero-makrocyclicznych.² Wyraźnym tego przykładem jest synteza 12-członowej pochodnej **3.I** (patrz: Schemat 3.22.), która została również przeprowadzona poprzez RCM przy użyciu katalizatora **F** z 69%

wydajnością.¹³⁰ W tym przypadku, reakcja okazała się całkowicie *E*-selektywna, co świetnie pokazuje przewagę tej metody nad sprzęganiem McMurry'ego, którego wydajność była dosyć zmienna (60-82%), a selektywność zdecydowanie gorsza (*E/Z* = 3,5 : 1).

Od momentu, kiedy Fürstner i Langemann¹³¹ jako pierwsi pokazali, iż dienostry mogą być z powodzeniem cyklizowane na drodze RCM dając produkty makrocykliczne, metoda ta znalazła szerokie zastosowanie w syntezie różnorodnie sfunkcjonalizowanych 12-18-członowych makrolaktonów.² Przy okazji prac nad syntezą enancjomerycznie czystego związku naturalnego **3.J** (Rysunek 3.9.) poprzez reakcję metatezy, dokonano obserwacji, iż miejsce zamknięcia pierścienia ma dużo większy wpływ na efektywność procesu cyklizacji, niż jego rozmiar.¹³¹

Próby uzyskania pochodnej **3.J** poprzez RCM z użyciem katalizatora **B** na ścieżce *a*, skutkowało tylko 10% wydajnością, podczas gdy tworzenie wiązania *b*, 72% wydajnością (*E/Z* = 96 : 4).¹³¹ Tę znaczącą różnicę reaktywności przypisano efektowi sterycznemu sąsiadującej grupy metylowej w stosunku do centrum reakcyjnego w przypadku *a*. Wyniki te porównano z badaniami Weilera,¹³² które wykazały, że zamykanie pierścienia analogicznego związku **3.K**, w którym brak podstawnika metylowego, przebiega bez większych trudności i różnic, zarówno przy tworzeniu wiązania *a*, jak i *b*. Natomiast w obu przypadkach napotkano duże trudności w reakcjach prowadzonych poprzez ścieżkę *c*. Kłopoty z cyklizacjami pochodnych kwasu but-3-enowego przy użyciu reakcji metatezy, wytłumaczono formowaniem się stabilnego 5-członowego chelatu **3.L** pomiędzy grupą karbonylową estru a metalem, tworzącego się *in situ*, kompleksu alkilidenu (Rysunek 3.10.).^{131b}



Rysunek 3.9.



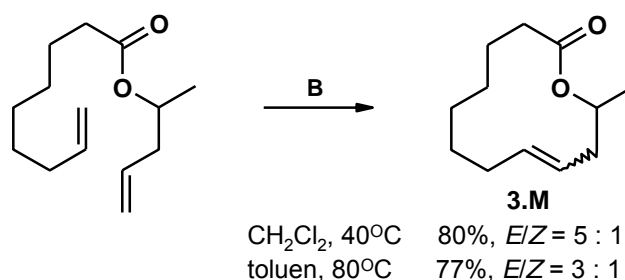
Rysunek 3.10.

Ponadto, obserwacje te są w zgodzie z wcześniejszymi ustaleniami Grubbsa,¹³³ który również doszukiwał się udziału podobnego, 6-członowego chelatu typu **3.L** (Rysunek 3.10.) w problematycznych, bądź niemożliwych do przeprowadzenia cyklizacjach nienasyconych amidów. Jednym z rozwiązań tego problemu jest zaproponowany przez Fürstnera, binarny system katalityczny, polegający na dodatku kwasu Lewisa $Ti(OiPr)_4$ oraz niewielkim podwyższeniu temperatury reakcji (40°C).^{131c} W tak zmodyfikowanych warunkach, udało się

przeprowadzić kłopotliwe makrocyklizacje, wcześniej blokowane przez powstawanie trwałych chelatów typu **3.L** i **3.L**, aczkolwiek rola oraz sposób działania $Ti(OiPr)_4$ w tych przemianach, nie zostały do końca wyjaśnione.

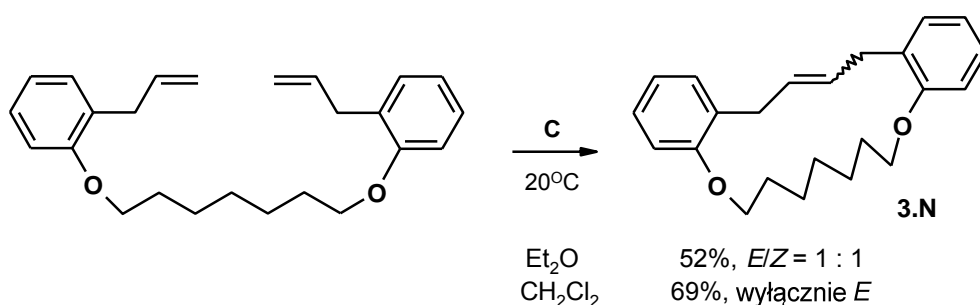
Metodologia RCM w znacznie mniejszym stopniu jest wykorzystywana w syntezie makrocyklicznych eterów, aczkolwiek w literaturze można odnaleźć kilka efektywnych przykładów jej zastosowania.¹³⁴ Zdecydowanie częściej, według tej strategii, otrzymywane są wielopierścieniowe pochodne azacykliczne.² Jednak podstawowym problemem w większości przypadków jest *E/Z*-selektywność prowadzonego procesu. Choć najczęściej syntezы związków makrocyklicznych na drodze RCM są bardzo wydajne, to przewidzenie głównego izomerycznego produktu reakcji nie jest prostym zadaniem, gdyż jej przebieg zależy od wielu czynników.¹²⁴

Często spory wpływ na selektywność reakcji metatezy wywiera temperatura oraz rozpuszczalnik, w jakim jest ona prowadzona.¹³⁵ Nakagawa, zamykając pierścień azacykloundekanu przy użyciu katalizatora **C**, otrzymywał izomery *E/Z* w różnych proporcjach, w zależności od temperatury.^{135a} W 20°C selektywność *E/Z* reakcji RCM wynosiła 12,5 : 1, ale już w 50°C stosunek ten malał do 5,2 : 1. Innym ciekawym przykładem jest synteza recifejolidu (**3.M**, Schemat 3.23.), której kluczowym etapem była cyklizacja na drodze RCM, przebiegająca z dobrą wydajnością, lecz umiarkowaną selektywnością *E/Z*, dodatkowo zależną od temperatury reakcji.^{131b}



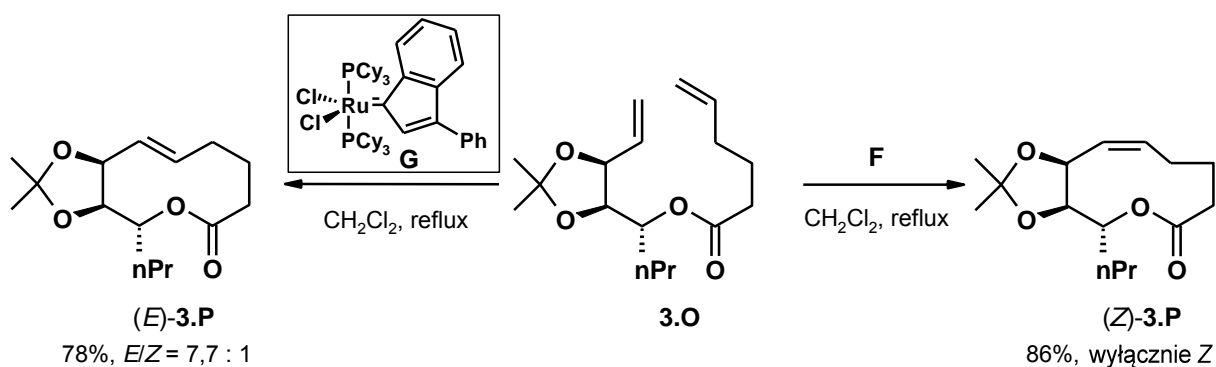
Schemat 3.23.

Z kolei wpływ rozpuszczalnika na przebieg makrocyklizacji poprzez RCM, ilustruje synteza 17-członowej pochodnej **3.N** (Schemat 3.24.).^{135b} Prowadząc reakcję w eterze dietylowym, autorzy otrzymywali produkt makrocykliczny, jako równomolową mieszaninę izomerów *E* i *Z*. Natomiast zmiana rozpuszczalnika na chlorek metylenu, skutkowała powstawaniem tylko i wyłącznie olefiny o konfiguracji *E* podwójnego wiązania. Niestety, autorzy nie podali żadnego racjonalnego wyjaśnienia przedstawionych przez siebie obserwacji.



Schemat 3.24.

Drugim ważnym czynnikiem wpływającym na selektywność wewnątrzcząsteczkowej reakcji metatezy, jest katalizator. Procesy RCM są przeważnie kontrolowane termodynamicznie, aczkolwiek kontrola ta w dużym stopniu zależy od aktywności zastosowanego katalizatora, co ilustruje przykład przedstawiony na Schemacie 3.25.^{136a-b}

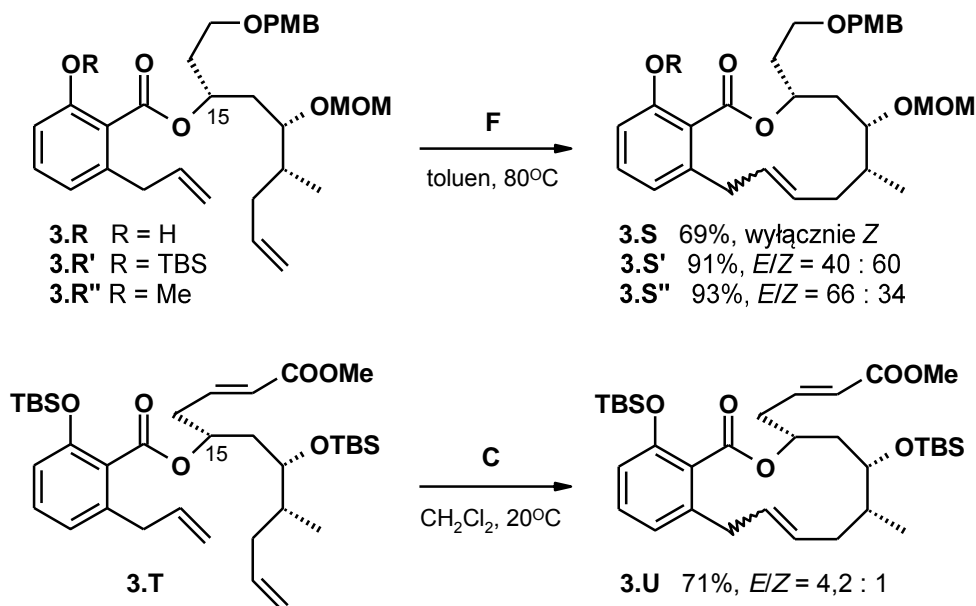


Schemat 3.25.

Obliczenia empiryczne wykazały, iż modelowy lakton (*Z*)-**3.P** jest o około 3,5 kcal x mol⁻¹ stabilniejszy od swojego izomeru (*E*)-**3.P**, jednak przewidywania te zostały zweryfikowane przez wynik eksperymentalny. Okazało się, iż cyklizacja związku **3.O** w obecności katalizatora **G**, którego aktywność jest porównywalna do katalizatora Grubbsa I generacji (**C**), prowadzi do produktu głównego o konfiguracji *E* podwójnego wiązania ($E/Z = 7,7 : 1$). Co więcej, proporcja E/Z nie zmieniała się z upływem czasu, udowadniając iż w obecności katalizatora reakcja jest kontrolowana kinetycznie. Natomiast, kiedy użyto dużo aktywniejszego kompleksu II generacji (**F**), jedynym obserwowanym produktem był stabilniejszy lakton (*Z*)-**3.P**. Również Grubbs zaobserwował wpływ natury katalizatora na selektywność procesu makrocyklizacji na drodze RCM.^{136c}

Kolejny istotny element, który należy wziąć pod uwagę rozpatrując selektywność E/Z wewnątrzcząsteczkowej reakcji metatezy wielkich pierścieni, stanowią podstawniki występujące w cząsteczce substratu. W literaturze można odnaleźć wiele ciekawych

przykładów pokazujących, jak manipulacje podstawnikami lub grupami zabezpieczającymi w cząsteczce dienu, wpływają na przebieg RCM.¹³⁷ Na przykład, Fürstner zauważył, iż metateza wolnego fenolu **3.R** (Schemat 3.26.) w obecności katalizatora **F** w toluenie w 80°C, prowadzi wyłącznie do izomeru *Z* związku **3.S**. Z kolei cyklizacje zabezpieczonych pochodnych **3.R'** oraz **3.R''**, będą już ze zmienną selektywnością, faworyzując nieznacznie powstawanie olefiny *Z* (w obecności grupy silylowej) lub *E* (w obecności grupy metylowej).^{137c}

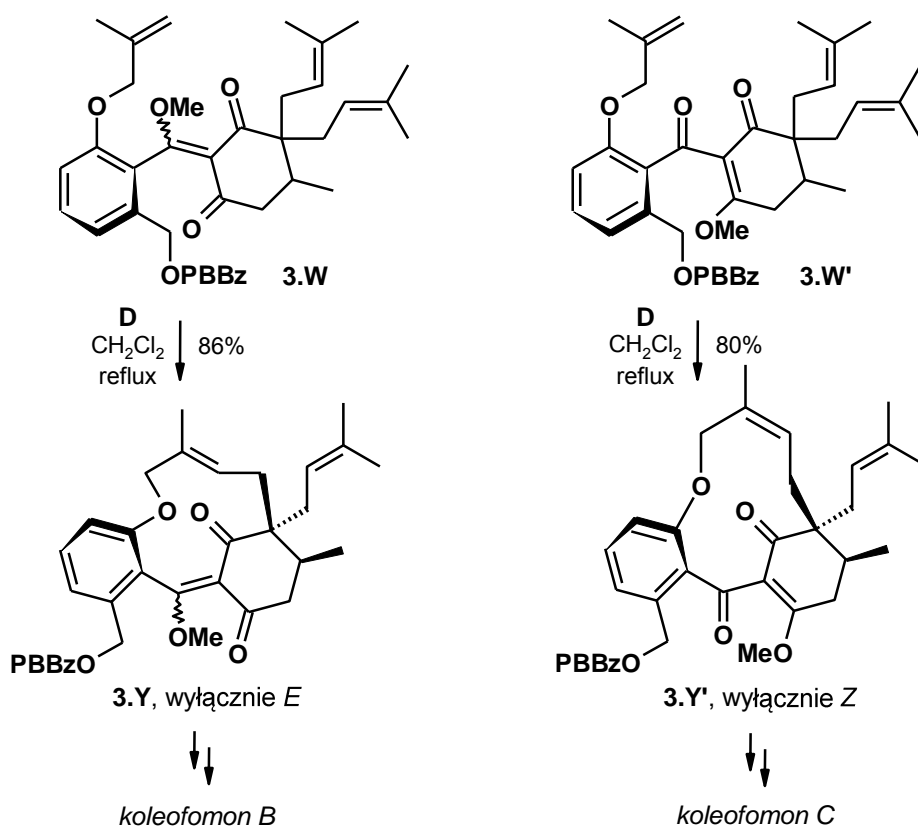


Schemat 3.26.

Sindler uzyskał mieszaninę izomerycznych produktów (*E*)-**3.U**/(*Z*)-**3.U** w proporcji 4,2 : 1, poddając metatezie pochodną **3.T** w obecności katalizatora **C** w chlorku metylenu.^{137d} Natomiast prowadząc w tych samych warunkach cyklizację związku desilylowanego, jako główny produkt otrzymał alken o konfiguracji *Z*. Wynik ten pokazuje, iż reakcje RCM substratów z zabezpieczeniami *t*-butylodimetylosilylowymi mogą jednak przebiegać *E*-selektywnie. Z drugiej strony, De Brabander w cyklizacji pochodnej **3.R''** w obecności kompleksu **C** w chlorku metylenu, uzyskał mieszaninę (*E*)-**3.S''**/(*Z*)-**3.S''** w stosunku 10 : 1.^{137e} Badania te są nieco zaskakujące w świetle wyników Fürstnera, jednak można je wytłumaczyć wpływem natury katalizatora na przebieg RCM.

Nicolaou opisał ciekawą syntezę dwóch produktów naturalnych – koleofomonu **B** i **C**, wykorzystując reakcję wewnątrzcząsteczkowej metatezy, jako kluczowy etap.^{134a} Regioizomeryczne etery enolowe **3.W** i **3.W'** (Schemat 3.27.), poddał makrocyklizacji w tych samych warunkach reakcyjnych. Obie reakcje przebiegały całkowicie selektywnie, prowadząc wyłącznie do pojedynczych produktów (*E*)-**3.Y** oraz (*Z*)-**3.Y'** z dobrymi wydajnościami. Wynik

ten po raz kolejny potwierdza fakt, iż przewidzenie stereochemicznego kierunku makrocyklizacji na drodze RCM, bywa niemożliwe.

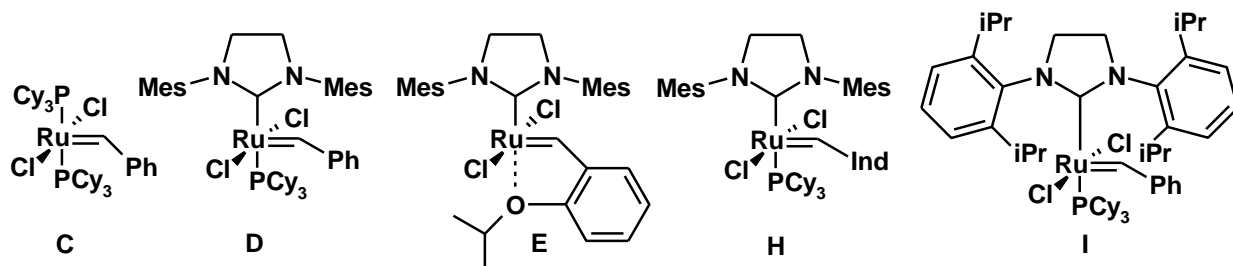


Schemat 3.27.

Metateza olefin okazała się skutecznym narzędziem w syntezie związków makrocyklicznych, a ponadto została również zaadaptowana przez chemię cukrów do przekształcania pochodnych monosacharydowych w karbocykle o 'normalnych' oraz średnich pierścieniach (*patrz*: Część literaturowa, rozdział 2.2.5.). Z tych względów, metodologia ta wydaje się świetnym rozwiązaniem w syntezie polihydroksylowych wielopierścieniowych związków karbocyklicznych, które do tej pory są zupełnie nieznanne.

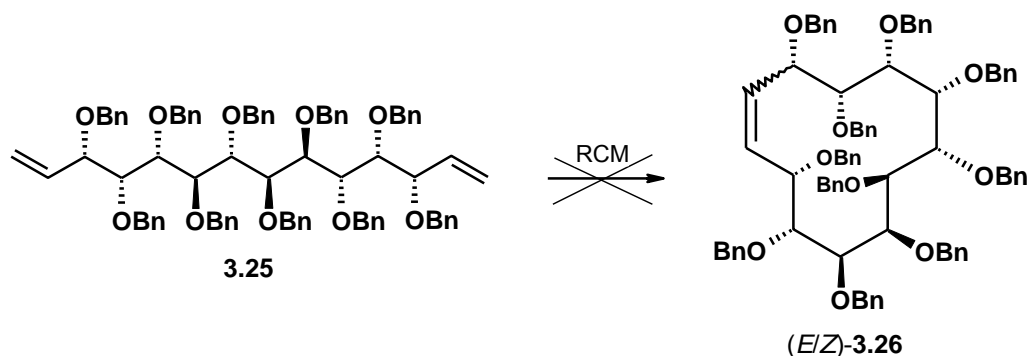
3.5. Polihydroksylowy pierścień 12-węglowy

Opracowawszy ścieżkę syntetyczną prowadzącą do polihydroksylowego 14-węglowego α,ω -dienu **3.25**, w kolejnym etapie mojej pracy, podjęłam próby karbocyklizacji tego związku na drodze RCM. W tym celu przetestowałam szereg katalizatorów reakcji metatezy, zarówno dostępnych handlowo, które już wcześniej zostały omówione w tej pracy, jak również związki użyczone mi przez Zespół prof. Karola Greli z IChO PAN. Dla usystematyzowania informacji, wszystkie wykorzystywane przeze mnie kompleksy rutenowe przedstawia Rysunek 3.11.



Rysunek 3.11.

Dysponując sporym wyborem katalizatorów reakcji metatezy, rozpoczęłam prace nad jej wewnątrzcząsteczkową wersją dla pochodnej **3.25**, mającą doprowadzić do polihydroksylowego pierścienia 12-węglowego **3.26** (Schemat 3.28.).



Schemat 3.28.

Przeprowadziłam kilka prób zamknięcia pierścienia **3.26** modyfikując warunki reakcji, co przedstawia Tabela 3.2. Niestety w żadnej z nich nie udało mi się otrzymać pochodnej karbocyklicznej.

<i>katalizator, mol%</i>	<i>rozpuszczalnik</i>	<i>temperatura</i>	<i>czas</i>	<i>produkt</i>
C , 15 mol%	CH ₂ Cl ₂	rt	24 h	-
D , 15 mol%	CH ₂ Cl ₂	rt	24 h	-
E , 15 mol%	CH ₂ Cl ₂	rt	24 h	-
H , 15 mol%	CH ₂ Cl ₂	rt	24 h	-
C , 20 mol%	toluen	80°C	72 h	?
D , 20 mol%	toluen	80°C	72 h	izomeryzacja
I , 20 mol%	toluen	75°C	72 h	-
I , 20 mol%	C ₆ F ₆	75°C	72 h	-

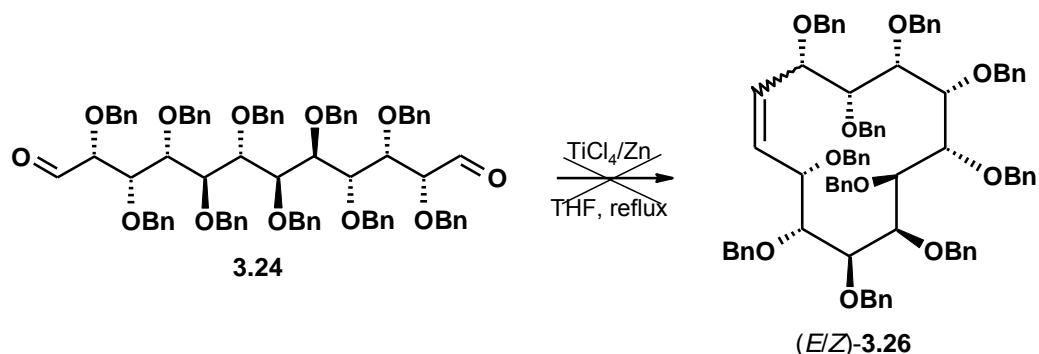
Tabela 3.2.

Pierwsze eksperymenty RCM przeprowadziłam w standardowych warunkach - chlorek metylenu i temperatura pokojowa - oraz z wykorzystaniem 15 mol% następujących katalizatorów: Grubbsa I (**C**) i II generacji (**D**), Hoveydy-Grubbsa II generacji (**E**), a także zmodyfikowany kompleks indenowy (**H**). Niestety w żadnej z tych czterech reakcji, po 24 godzinach nie zaobserwowałam powstawania produktu (-ów), a jedynie niewielki rozpad danego katalizatora oraz nienaruszony substrat.

W związku z powyższymi wynikami, postanowiłam sprawdzić wpływ temperatury na przebieg karbocyklizacji związku **3.25**. W tym celu zmieniłam rozpuszczalnik na toluen oraz zastosowałam dwa katalizatory – **C** i **D**, które były najczęściej wykorzystywane do zamykania 'normalnych' i średnich pierścieni pochodnych polihydroksylowych (*patrz*: Część literaturowa, rozdział 2.2.5.). Po 72 godzinach prowadzenia reakcji w 80°C przy użyciu 20 mol% kompleksu **C**, na płytce TLC stwierdziłam głównie obecność niezmiennego substratu oraz niewielkiej ilości produktu, którego masa nie odpowiadała jednak masie związku **3.26**, i którego ostatecznie nie udało się scharakteryzować. Z kolei, w tych samych warunkach eksperymentalnych, katalizator **D** powodował jedynie częściową izomeryzację α,ω -dienu **3.25**.

Rozwiązaniem dla trudnych reakcji metatezy bywa zastosowanie fluorowanego rozpuszczalnika, który skutecznie aktywuje niereaktywne olefiny.¹³⁸ Z tego względu, kolejną próbę karbocyklizacji postanowiłam przeprowadzić w *per*-fluorowanym benzenie przy użyciu 20 mol% katalizatora **I**, w temperaturze 75°C. Po 72 godzinach nie zaobserwowałam powstawania żadnego produktu w opisanych warunkach reakcji. Kontrolnie, sprawdziłam również działanie kompleksu **I** w toluenie, w tej samej temperaturze. Niestety, ten eksperyment również skutkowało jedynie odzyskaniem nienaruszonego substratu.

Ponieważ wszystkie przeprowadzone przeze mnie próby syntezy związku **3.26** poprzez RCM zakończyły się niepowodzeniem, postanowiłam sprawdzić możliwość jego uzyskania w reakcji McMurry'ego wychodząc z dialdehydu **3.24** (Schemat 3.29.).



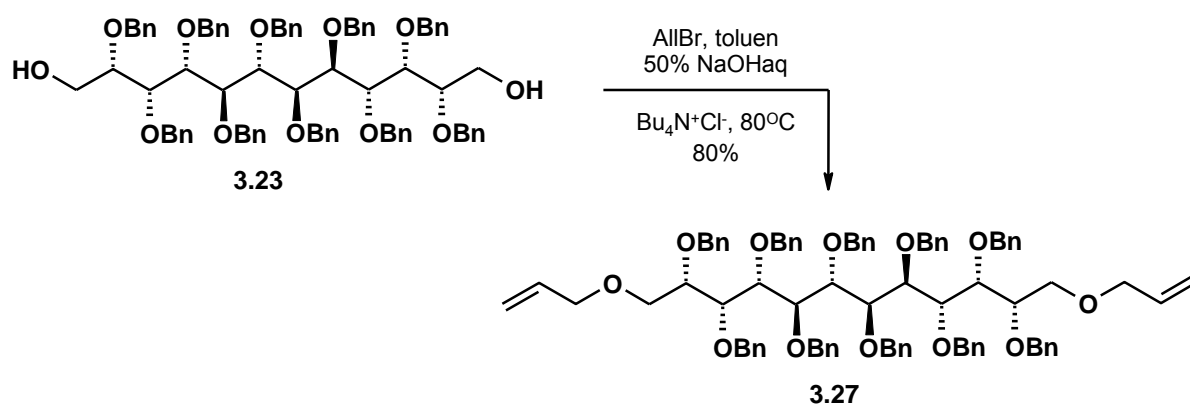
Schemat 3.29.

Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, dodając stopniowo roztwór dialdehydu **3.24** do mieszaniny reakcyjnej za pomocą pompy strzykawkowej. Kontrolując jej przebieg za pomocą TLC, obserwowałam niestety powolny rozkład substratu, co zmusiło mnie do jej zakończenia po 2,5 godzinach. Widmo masowe uzyskanej mieszaniny wskazywało na obecność dialdehydu **3.24** oraz szeregu innych związków, których nie udało się zidentyfikować, natomiast nie zanotowałam w nim sygnału pochodzącego od karbocyklicznego produktu **3.26**.

Ponieważ polihydroksylowe związki makrocykliczne są w zasadzie nieznanne, trudno jest odnaleźć powody niepowodzenia opisanych powyżej reakcji RCM oraz McMurry'ego. Być może problem tkwi w przestrzennie dużych, benzytowych grupach zabezpieczających funkcje hydroksylowe, które ograniczają labilność łańcucha węglowego, uniemożliwiając spotkanie się obu jego 'końców' w procesie zamykania 12-członowej pochodnej karbocyklicznej. Z tych względów postanowiłam sprawdzić możliwość uzyskania innych polihydroksylowych związków makrocyklicznych o nieco większych pierścieniach.

3.6. Polihydroksylowy pierścień 18-członowy

W kolejnym etapie mojej pracy zajęłam się badaniem wpływu heteroatomów na proces zamykania poprzez RCM dużego pierścienia pochodnej polihydroksylowej. W tym celu koniecznym było uzyskanie odpowiedniego substratu. Postanowiłam wykorzystać wcześniej uzyskany dodecitol **3.23** i poddać go podwójnemu *O*-allilowaniu (Schemat 3.30.).

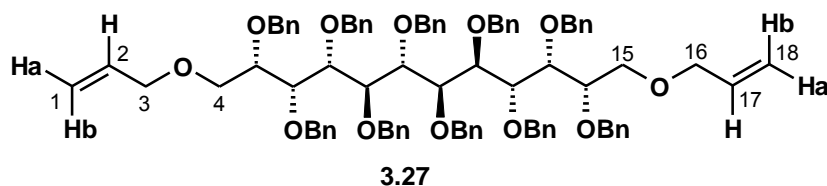


Schemat 3.30.

W warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego w temperaturze pokojowej, *O*-allilowanie związku **3.23** przebiegało w różnym tempie (od 1 do 7 dni) w zależności od skali reakcji, prowadząc do produktu **3.27** z wydajnościami rzędu 60-80%. Podwyższenie temperatury do 80°C pozwoliło zdecydowanie przyspieszyć proces, gdyż w skali powyżej 100 mg substratu, po

24 godzinach intensywnego mieszania, uzyskiwałam pochodną **3.27** z powtarzalną wydajnością 80%.

Strukturę związku **3.27** potwierdziłam za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (Rysunek 3.12.). Dzięki analizie widm ^{13}C NMR oraz DEPT 135 odnalazłam sygnały dwóch terminalnych atomów węgla grup allilowych – C-1 i C-18 – przy $\delta = 116,4$ ppm oraz



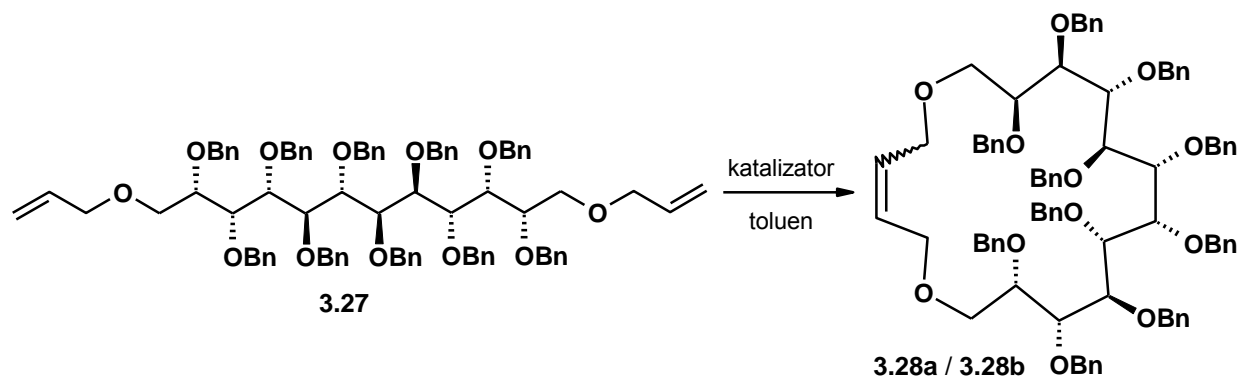
C-1 i C-18 $\delta = 116,4$ ppm i $\delta = 116,6$ ppm
C-2 i C-17 $\delta = 134,9$ ppm i $\delta = 135$ ppm
H-1a i H-18a $\delta = 5,04$ ppm (m, $J = 1$ Hz, $J = 3,1$ Hz, $J_Z = 10,4$ Hz)
 $\delta = 5,07$ ppm (m, $J = 1$ Hz, $J = 3,1$ Hz, $J_Z = 10,4$ Hz)
H-1b i H-18b $\delta = 5,11$ ppm (m, $J = 1,7$ Hz, $J = 3,1$ Hz, $J_E = 13,9$ Hz)
 $\delta = 5,14$ ppm (m, $J = 1,7$ Hz, $J = 3,1$ Hz, $J_E = 13,9$ Hz)
H-2 i H-17 $\delta = 5,75$ ppm (m)

Rysunek 3.12.

$\delta = 116,6$ ppm, a ponadto dwóch trzeciorzędowych atomów węgla C-2 i C-17 przy $\delta = 134,9$ ppm oraz $\delta = 135$ ppm.

Na podstawie widm: korelacyjnego ^1H - ^{13}C HSQC oraz ^1H NMR, przypisałam sygnały grup protonów allilowych. Oba terminalne protony H-1a i H-18a dały multiplety przy $\delta = 5,04$ ppm oraz $\delta = 5,07$ ppm, w których odnalazłam geminalne sprzężenia z protonami H-1b lub H-18b ($J = 3,1$ Hz), wicynalne z H-2 lub H-17 o wartości stałych sprzężenia $J = 10,4$ Hz, co wskazuje na ich wzajemną relację Z. Ponadto, zaobserwowałam sprzężenia dalekiego zasięgu z protonami H-3 lub H-16 o niskich stałych rzędu 1 Hz. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku protonów H-1b i H-18b, których sygnały również w postaci multipletów, odnalazłam przy $\delta = 5,11$ ppm oraz $\delta = 5,14$ ppm. Wicynalne stałe sprzężeń z protonami H-2 lub H-17 o wartości 13,9 Hz, wskazują na wzajemne położenie E. Z kolei te dwa najbardziej odsłonięte protony grup allilowych: H-2 oraz H-17, dały wspólny sygnał w postaci multipletu w obszarze niskiego pola ($\delta = 5,75$ ppm).

W kolejnym etapie badań sprawdziłam możliwość przeprowadzenia cyklizacji pochodnej **3.27** na drodze RCM, prowadzącej do 18-członowego związku makrocyklicznego **3.28** (Schemat 3.31.).



Schemat 3.31.

Podjęłam kilka prób zamknięcia tego polihydroksylowego pierścienia i w każdej z nich uzyskiwałam dwa produkty, których widma masowe wskazywały, iż są one izomerycznymi pochodnymi **3.28a** i **3.28b**. Warunki i rezultaty reakcji RCM α,ω -dienu **3.27** przedstawia Tabela 3.3.

katalizator, mol%	stężenie	temperatura	czas	wydajność 3.28a / 3.28b
C, 20 mol%	$4,5 \times 10^{-3}$ M	rt	24 h	9% / 50%
C, 20 mol%	$0,7 \times 10^{-3}$ M	85°C	4,5 h	9% / 56%
C, 30 mol%	$0,7 \times 10^{-3}$ M	rt	9 h	20% / 65%
D, 20 mol%	$0,7 \times 10^{-3}$ M	rt	24 h	6% / 40% / 16%*

* wydajność odzyskanego, zizomeryzowanego substratu

Tabela 3.3.

Aby zapobiec konkurencyjnym procesom krzyżowym (CM) oraz polimeryzacji (ROMP i ADMET), w stosunku do reakcji wewnątrzcząsteczkowej (RCM), postanowiłam prowadzić ją w znacznym rozcieńczeniu. Ponadto, biorąc pod uwagę wcześniejsze niepowodzenia w zamykaniu polihydroksylowego pierścienia 12-węglowego (*patrz*: rozdział 3.5.), zastosowałam jako rozpuszczalnik toluen, który pozwala na znaczne podwyższenie temperatury trudno zachodzących reakcji.

Pierwszą próbę przeprowadziłam w temperaturze pokojowej, w roztworze o stężeniu $4,5 \times 10^{-3}$ M i w obecności 20 mol% katalizatora Grubbsa I generacji (C, Rysunek 3.11.). Wykorzystując chromatografię cienkowarstwową TLC obserwowałam powolny postęp reakcji, prowadzącej do dwóch produktów. Po 24 godzinach stwierdziłam całkowity zanik substratu przy jednoczesnym

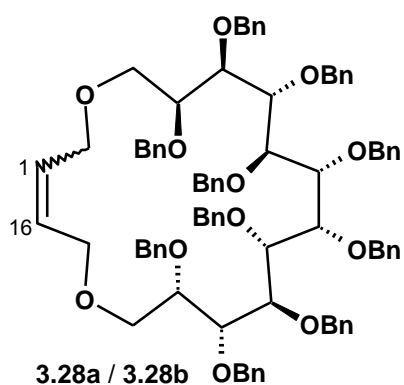
znacznym rozkładzie katalizatora, co mocno utrudniło oczyszczanie produktów reakcji, które wyizolowałam z umiarkowanymi wydajnościami: 9% (**3.28a**) oraz 50% (**3.28b**). Jednocześnie nie zanotowałam powstawania pochodnych polimerycznych.

W celu przyspieszenia oraz zwiększenia efektywności cyklizacji związku **3.27** na drodze RCM, kolejną próbę postanowiłam przeprowadzić w podwyższonej temperaturze. Aby uniknąć konkurencyjnych procesów CM, ROMP i ADMET w tych warunkach, zmniejszyłam stężenie roztworu do $0,7 \times 10^{-3} \text{M}$. Reakcję prowadzoną w 85°C musiałam zakończyć po 4,5 godziny, gdyż mimo obecności w mieszaninie reakcyjnej niewielkiej ilości substratu, zaczęłam obserwować nagły rozpad katalizatora. Niestety, po wyizolowaniu związków **3.28a** i **3.28b** nie stwierdziłam poprawy wydajności procesu.

W następnym kroku zwiększyłam ilość zastosowanego katalizatora **C** do 30 mol%. Prowadząc reakcję RCM w temperaturze pokojowej, w roztworze o stężeniu $0,7 \times 10^{-3} \text{M}$, po 9 godzinach stwierdziłam na podstawie TLC całkowity zanik substratu przy niewielkich zanieczyszczeniach pochodzących z rozpadu kompleksu **C**. Oba produkty wyizolowałam z dużo bardziej zadawalającymi wydajnościami: 20% dla **3.28a** oraz 65% dla **3.28b**.

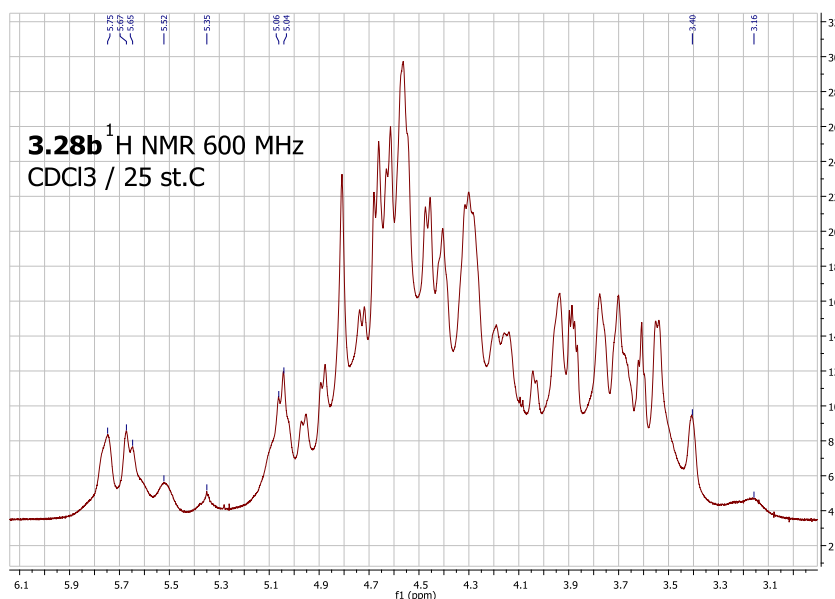
Postanowiłam również sprawdzić wpływ bardziej reaktywnego katalizatora Grubbsa II generacji (**D**, Rysunek 3.11.) na przebieg procesu RCM α,ω -dienu **3.27**. Ku mojemu zaskoczeniu, reakcja w obecności 20 mol% kompleksu **D** w porównywalnych warunkach, była zdecydowanie wolniejsza niż przy zastosowaniu katalizatora **C**. Po 24 godzinach na podstawie TLC stwierdziłam brak postępu procesu RCM, co najprawdopodobniej wynikało z niepożądaną izomeryzacją substratu. Produkty reakcji **3.28a** i **3.28b** wyizolowałam z dużo niższymi wydajnościami – odpowiednio 6% i 40%. Ponadto, wydzieliłam również 16% mieszaniny izomerów substratu **3.27**, co potwierdziła analiza widma masowego.

Mimo, iż bez problemu rozdzieliłam izomeryczne produkty reakcji metatezy **3.28a** i **3.28b** (Rysunek 3.13.), to nie udało mi się ustalić, który z nich posiada konfigurację *E*, a który *Z* podwójnego wiązania. Wynikało to z braku możliwości uzyskania dobrej jakości widma ^1H NMR, w którym sygnały były znacznie poszerzone (Rysunek 3.14.). Co prawda w obszarze 5,52 – 5,75 ppm, charakterystycznym dla protonów w tego typu alkenach, obserwowałam występowanie



Rysunek 3.13.

sygnałów, jednak niemożliwym było określenie ich multipletowości, a więc i wyznaczenie stałej sprzężenia protonów H-1 oraz H-16.

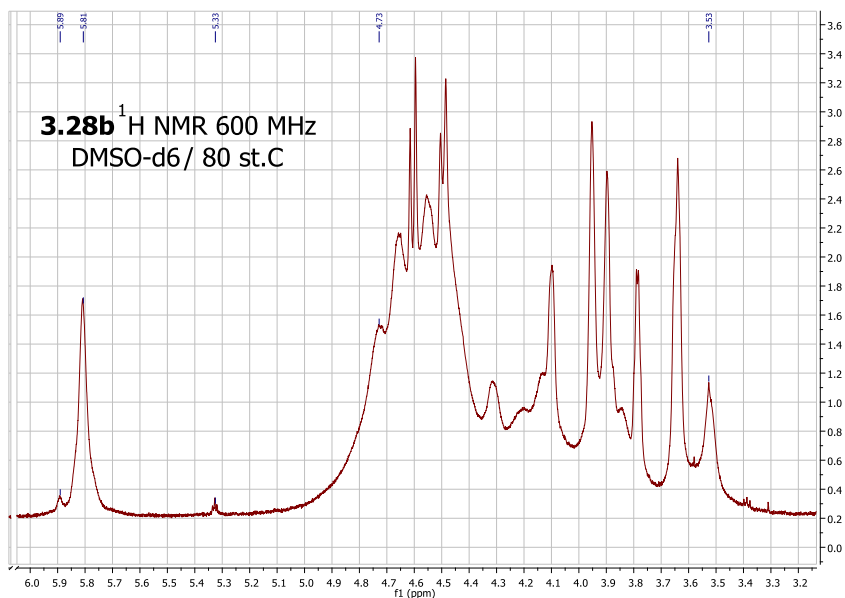


Rysunek 3.14.

Początkowo sądziłam, że tak znaczne poszerzenie sygnałów w widmie protonowym NMR, wynika z zanieczyszczenia związku śladowymi ilościami rutenowych pozostałości katalizatora reakcji RCM. Znanym jest fakt, iż zanieczyszczenie próbki ferromagnetykami ma duży wpływ na jakość widma magnetycznego rezonansu jądrowego, gdyż w wyniku skrócenia czasów relaksacji T_2 następuje silne poszerzenie linii rezonansowych.¹³⁹ Z tego względu do terminacji reakcji metatezy używałam związków, które ułatwiają oddzielenie pozostałości katalizatora od produktów – eteru etylowo-winyłowego, który skutecznie kompleksuje związki rutenu lub też utleniaczy: $Pb(OAc)_4$ oraz NMO.¹⁴⁰ Niestety, zabiegi te nie wpłynęły na poprawę jakości widm NMR związków **3.28a** i **3.28b**. Dodatkowo, wykonałam widmo protonowe α,ω -dienu **3.25** (patrz: Schemat 3.28.), odzyskanego po nieudanej reakcji RCM i wyraźnie zanieczyszczonego pozostałościami katalizatora, co łatwo stwierdzić po kolorze próbki. Mimo, iż uzyskana w ten sposób analiza zdecydowanie odbiegała jakością od widma 1H NMR czystego związku **3.25**, to jednak nie obserwowałam poszerzenia linii rezonansowych, a uzyskane sygnały wykazywały odpowiednią multipletowość, umożliwiającą interpretację. Na tej podstawie stwierdziłam, że zanieczyszczenie ferromagnetykiem nie jest raczej przyczyną kiepskiej jakości widm pochodnych **3.28a** i **3.28b**.

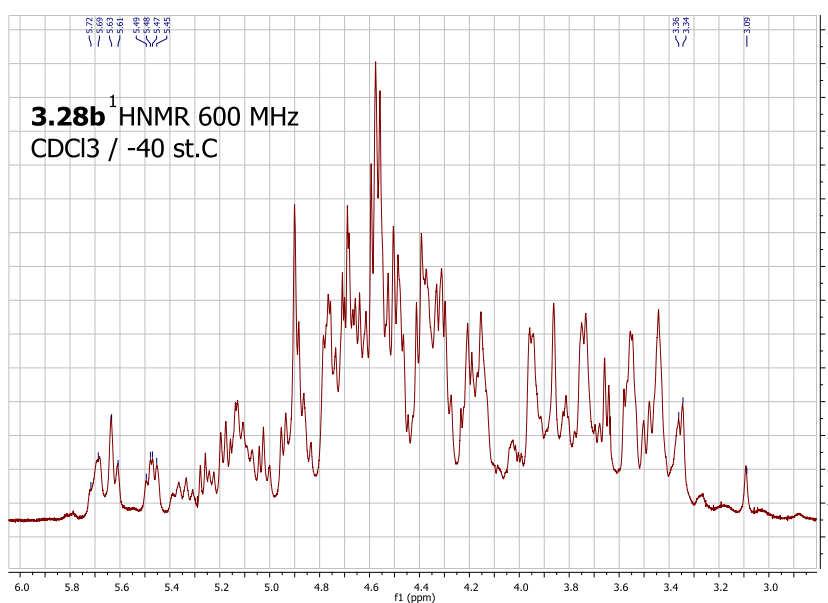
Otrzymane przeze mnie 18-członowe polihydroksylowe związki makrocykliczne **3.28a** oraz **3.28b**, do tej pory były zupełnie nieznanne i też nic nie wiemy na temat ich własności konformacyjnych. Tak duży pierścień może występować w różnych konformacjach, co

przekłada się na zniekształcony obraz uzyskiwany w eksperymentach NMR w warunkach standardowych (temperatura pokojowa – Rysunek 3.14.). Z tego względu dla uśrednienia poszerzonych i nakładających się sygnałów, wykonałam widmo ^1H NMR (Rysunek 3.15.) w temperaturze 80°C , używając jako rozpuszczalnika deuterowany dimetylosulfotlenek (DMSO-d_6).



Rysunek 3.15.

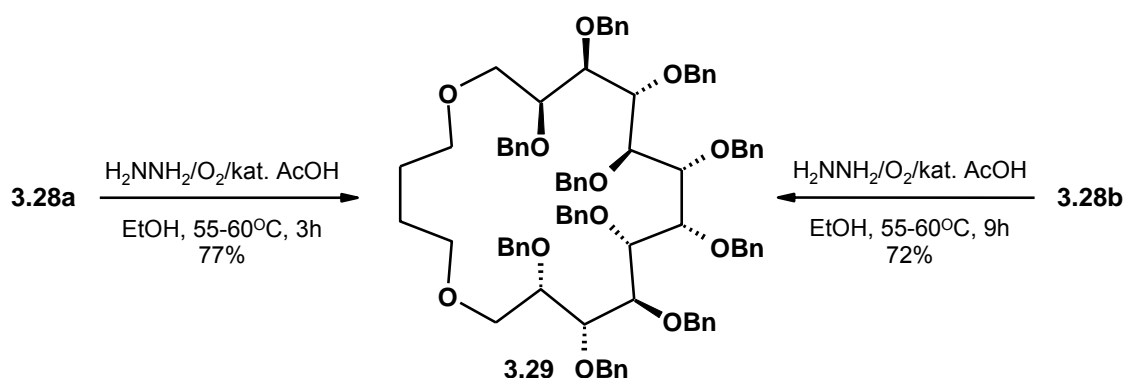
Niestety zastosowanie podwyższonej temperatury nie poprawiło jakości widma protonowego. W tej sytuacji postanowiłam obniżyć temperaturę eksperymentu, aby spowolnić szybkość wymiany pomiędzy konformacjami, innymi słowy ‘zamrozić’ je i zarejestrować widmo każdej z nich.



Rysunek 3.16.

Rysunek 3.16. przedstawia widmo ^1H NMR związku **3.28b** zarejestrowane w temperaturze -40°C w deuterowanym chloroformie. Wyraźnie widać, iż obniżenie temperatury pomiaru pozwoliło ‘wyostrzyć’ sygnały protonów, jednak ciągle nie na tyle, aby móc podjąć się ich dokładnej interpretacji. Kolejny eksperyment ^1H NMR wykonałam w temperaturze -60°C w deuterowanym chlorku metylenu, ale nie wpłynęło to zasadniczo na jakość widma. W tych samych warunkach zarejestrowałam również widmo DEPT 135 makrocyklu **3.28b**, jednak nie udało mi się jednoznacznie przypisać sygnałów pochodzących od atomów węgla C-1 oraz C-16 (patrz: Rysunek 3.13.). Niestety dalsze obniżanie temperatury pomiaru było niemożliwe, mimo świetnego zaplecza aparaturowego, jakim dysponuje Instytut Chemii Organicznej PAN.

Niepełną identyfikację związków **3.28a** i **3.28b** na podstawie eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego, uzupełniły widma masowe wysokiej rozdzielczości oraz analiza elementarna. Dodatkowo postanowiłam potwierdzić strukturę tych pochodnych na podstawie korelacji chemicznych. W tym celu izomery **3.28a** i **3.28b** poddałam redukcji wiązania podwójnego, która w obu przypadkach powinna prowadzić do tego samego produktu **3.29** (Schemat 3.32.).



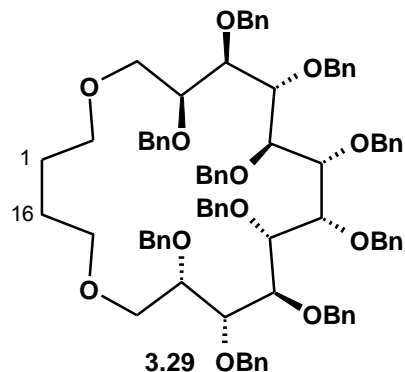
Schemat 3.32.

Ze względu na obecność zabezpieczeń benzylowych w cząsteczkach izomerów **3.28a** i **3.28b**, do redukcji wiązania podwójnego nie mogłam wykorzystać klasycznej metody katalitycznego uwodornienia. Reakcję tę skutecznie przeprowadziłam przy użyciu hydrazyny w stałym przepływie powietrza przez mieszaninę reakcyjną, ogrzewając ją do temperatury $55-60^\circ\text{C}$ (Schemat 3.32.). W opisanych powyżej warunkach, izomer **3.28a** reagował szybko i już po 3 godzinach obserwowałam na TLC całkowity zanik substratu, a produkt reakcji **3.29** wyizolowałam z wydajnością 77%. Redukcja wiązania podwójnego pochodnej **3.28b** prowadziła do tego samego związku makrocyklicznego **3.29** z porównywalną wydajnością

72%, jednak wymagała dłuższego ogrzewania - w podobnej skali - około 9 godzin. Obserwacje te mogą świadczyć o większej dostępności funkcji olefinowej w cząsteczce izomeru **3.28a**.

Również w przypadku pochodnej **3.29** (Schemat 3.17.) interpretację zarówno widma protonowego, jak i węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego, utrudniało poszerzenie linii rezonansowych.

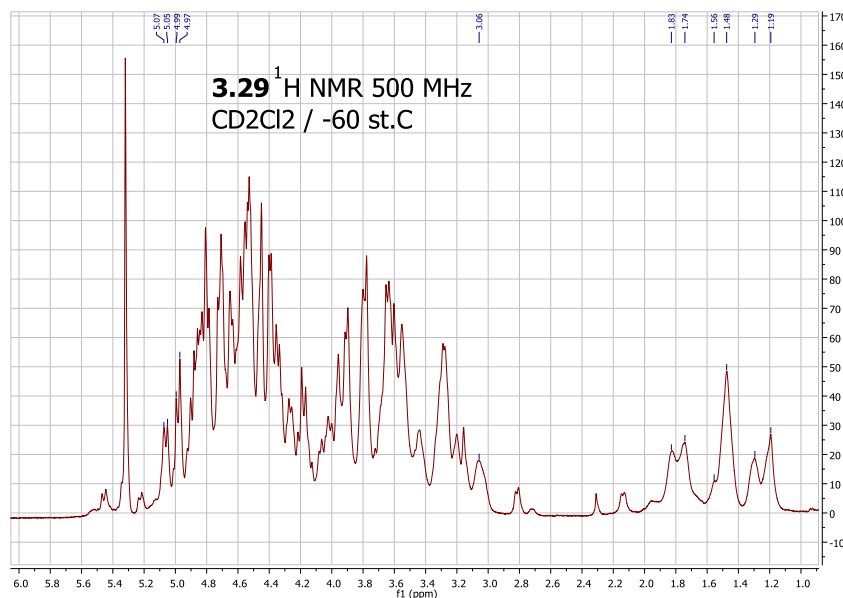
W temperaturze -60°C w CD_2Cl_2 zarejestrowałam widmo ^{13}C NMR, w którym odnalazłam dwa sygnały o przesunięciach chemicznych 26,2 ppm oraz 27,1 ppm, odpowiadające atomom węgla C-1 i C-16, przy



C-1 i C-16 $\delta = 26,2$ ppm i $\delta = 27,1$ ppm

Rysunek 3.17.

jednoczesnym zaniku sygnałów w zakresie 129,7 – 131,2 ppm charakterystycznym dla trzeciorzędowych olefinowych atomów węgla. W tych samych warunkach eksperymentalnych wykonałam również widmo ^1H NMR, w którym sygnały były znacznie poszerzone i o niemożliwej do ustalenia multipletowości (Rysunek 3.18). Mimo tych utrudnień, można zaobserwować zanik sygnałów w zakresie 5,52 - 5,75 ppm odpowiadających protonom olefinowym oraz pojawienie się pików w obszarze niższych częstości, charakterystycznym dla występowania protonów typu H-1 i H-16.



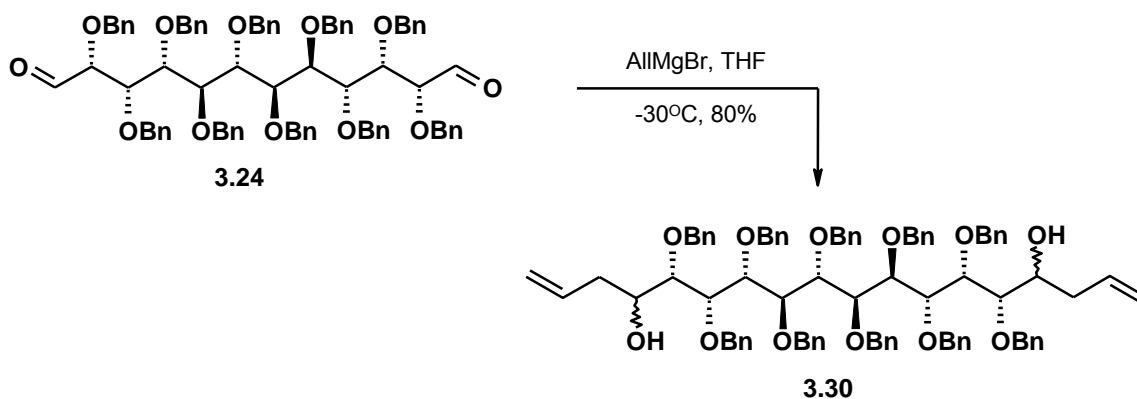
Rysunek 3.18.

Identyfikację związku makrocyklicznego **3.29** uzupełniłam widmami masowymi wysokiej rozdzielczości oraz analizą elementarną.

Dzięki zakończonej powodzeniem reakcji zamknięcia polihydroksylowego 18-członowego pierścienia **3.29** na drodze RCM, postanowiłam podjąć raz jeszcze próbę otrzymania pochodnych karbocyklicznych. W tym celu zsyntezowałam substraty, które pozwoliły mi sprawdzić możliwość zamknięcia układu makrocyklicznego, 16- oraz 14-węglowego.

3.7. Polihydroksylowe pierścienie 16- i 14-węglowe

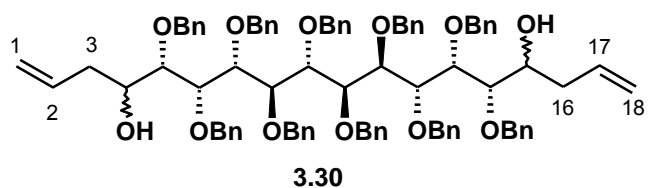
W pierwszym kroku dalszych badań planowałam otrzymać nieco mniejszy pierścień polihydroksylowy 16-węglowy, w którym grupy funkcyjne byłyby oddalone od centrum reakcyjnego. Substrat do tej karbocyklizacji postanowiłam uzyskać w wyniku podwójnej addycji allylowego odczynnika Grignarda do dialdehydu **3.24** (Schemat 3.33.).



Schemat 3.33.

Reakcja diallilowania związku **3.24** przebiegała bardzo sprawnie i już po 2 godzinach obserwowałam całkowity zanik substratu na płycie TLC. Produkt **3.30** otrzymywałam z powtarzalną wydajnością 80% w postaci mieszaniny diastereoizomerów, których nie udało się rozdzielić poprzez chromatografię kolumnową. Dzięki zastosowaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) stwierdziłam, iż w wyżej opisanej reakcji uzyskałam cztery izomeryczne pochodne **3.30** w stosunku 54 : 29 : 13 : 4. Ponadto, wyizolowałam również pośredni produkt monoallylowy z wydajnością około 5%.

Mieszaninę uzyskanych homoallilowych dioli **3.30** (Rysunek 3.30.) scharakteryzowałam dzięki widmom masowym wysokiej rozdzielczości oraz ogólnym informacjom uzyskanym z analizy widma ^{13}C NMR. Odnalazłam w nim grupy sygnałów w obszarach charakterystycznych dla związków

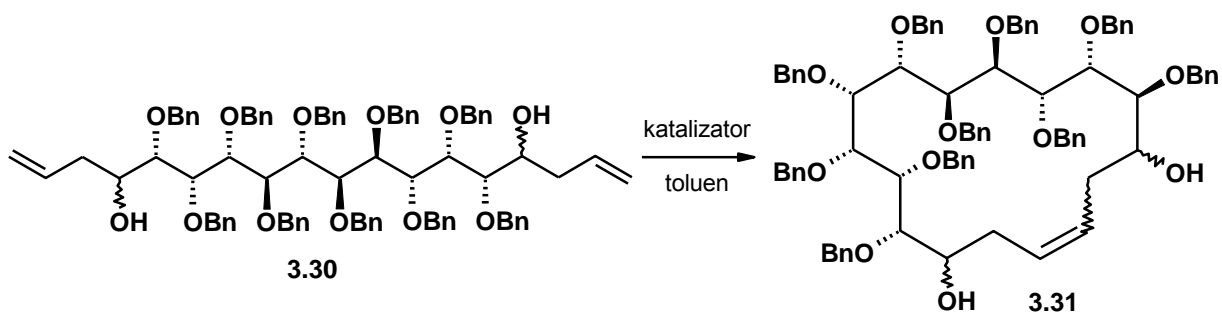


C-1 i C-18 116,7 - 117,3 ppm
 C-2 i C-17 135 - 135,5 ppm
 C-3 i C-16 37,7 - 39,1 ppm

Rysunek 3.19.

allilowych. I tak, w zakresie 116,7 – 117,3 ppm, zaobserwowałam sygnały odpowiadające atomom węgla C-1 i C-18, a w obszarze jeszcze słabszego ekranowania, 135 – 135,5 ppm piki pochodzące od atomów węgla C-2 oraz C-17. Natomiast przy niższych częstościach, 37,7 – 39,1 ppm zanotowałam obecność sygnałów odpowiadających atomom węgla C-3 i C-16. Interpretacja widma ^1H NMR mieszaniny **3.30**, z uwagi na dość skomplikowaną strukturę związku występującego w postaci czterech diastereoizomerów, była praktycznie niemożliwa, aczkolwiek można było w nim wyróżnić grupę nakładających się multipletów pomiędzy 5,42 a 5,71 ppm, charakterystycznych dla protonów olefinowych.

W kolejnym etapie prac postanowiłam poddać mieszaninę homoallilowych dioli **3.30** działaniu katalizatorów reakcji metatezy, aby sprawdzić możliwość zamknięcia 16-węglowego pierścienia polihydroksylowego **3.31** (Schemat 3.34.).



Schemat 3.34.

Reakcje wewnątrzcząsteczkowej metatezy mieszaniny **3.30** prowadziłam w roztworze toluenowym o niskim stężeniu $0,7 \times 10^{-3}\text{M}$, które sprawdziło się we wcześniejszych badaniach i pozwoliło uniknąć niepożądanych produktów konkurencyjnych procesów CM, ROMP i ADMET. Uzyskane przeze mnie wyniki przedstawia Tabela 3.4.

katalizator, mol%	stężenie	temperatura	czas	wydajność 3.31
C, 30 mol%	$0,7 \times 10^{-3} \text{M}$	rt→85°C	2,5 h + 3,5 h	37% (26%*)
D, 20 mol%	$0,7 \times 10^{-3} \text{M}$	rt	24 h	78% (9%*)

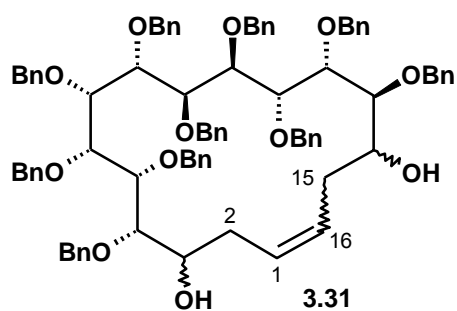
* wydajność odzyskanego, zizomeryzowanego substratu

Tabela 3.4.

W pierwszej próbie zamknięcia pierścienia 16-węglowego **3.31** zastosowałam katalizator Grubbsa I generacji (**C**, patrz: Rysunek 3.11.), jednak po upływie 2,5 godziny prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej nie zaobserwowałam powstawania żadnego produktu. Z tego względu rozpocząłam ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do temperatury 85°C, dzięki czemu po 30 minutach zanotowałam na płycie TLC obecność dwóch produktów nieznacznie różniących się polarnością. Niestety, wraz z wydłużaniem czasu reakcji w podwyższonej temperaturze, następowała również izomeryzacja substratów, co zmusiło mnie do jej przerwania po 3,5 godzinie ogrzewania. Produkty reakcji, których nie udało się rozdzielić, uzyskałam z wydajnością 37%, a ponadto wydzieliłam 26% mieszaniny zizomeryzowanych związków łańcuchowych **3.30**, co potwierdziła analiza widm masowych.

Aby poprawić efektywność procesu RCM postanowiłam zastosować aktywniejszy katalizator Grubbsa II generacji (**D**, patrz: Rysunek 3.11.). Karbocyklizacja diastereoizomerycznych pochodnych **3.30** w temperaturze pokojowej przy udziale kompleksu **D**, postępowała dość powoli lecz bez znacznej izomeryzacji substratów. Po 24 godzinach postanowiłam ją zakończyć i po oczyszczeniu uzyskałam mieszaninę izomerycznych produktów **3.31** z wydajnością 78% oraz tylko 9% zizomeryzowanych związków łańcuchowych, których obecność stwierdziłam raz jeszcze na podstawie widm masowych.

Liczbę otrzymanych w reakcji RCM diastereoizomerycznych makrocycli **3.31** próbowałam ustalić na podstawie wyników uzyskanych z HPLC. Jednak żadne dobrane przeze mnie warunki rozdzielania, nie pozwoliły mi jednoznacznie stwierdzić, ile z ośmiu możliwych produktów



C-2 i C-15 34,1 - 38,4 ppm

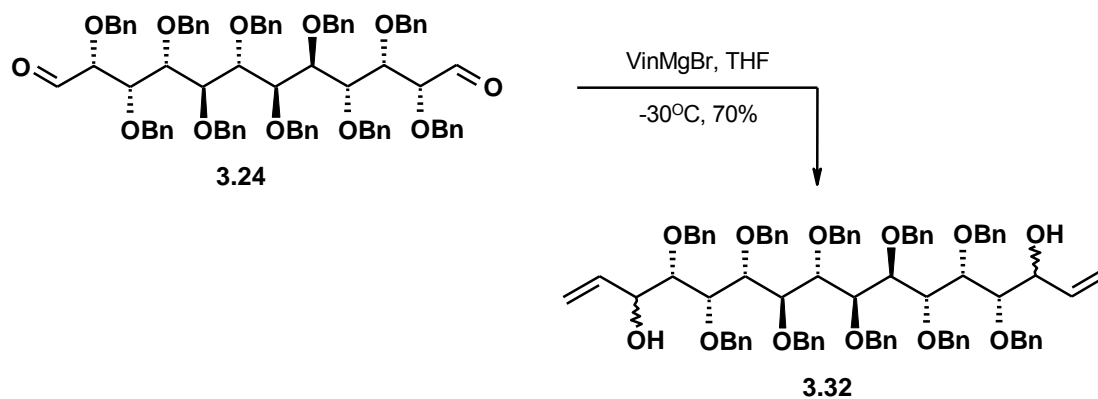
Rysunek 3.20.

cyklicznych, uzyskałam podczas karbocyklizacji pochodnej **3.30**.

Wykonałam również pomiary magnetycznego rezonansu jądrowego mieszaniny związków **3.31** (Rysunek 3.20). Niestety linie rezonansowe uzyskanych widm były znacznie poszerzone, podobnie jak w przypadku 18-członowych pochodnych makrocyclicznych **3.28** i **3.29**

(patrz: rozdział 3.6.). Jednak dzięki eksperymentowi DEPT 135 udało mi się odnaleźć grupę nieco nakładających się sygnałów w obszarze 34,1 – 38,4 ppm, pochodzących od drugorzędowych atomów węgla C-2 i C-15. Analiza widm ^{13}C NMR oraz DEPT 135 nie pozwoliła na jednoznaczną identyfikację pików należących do olefinowych atomów węgla C-1 oraz C-16, ze względu na ich zbyt bliskie położenie w stosunku do sygnałów charakterystycznych dla trzeciorzędowych aromatycznych atomów węgla. Jednak w widmie ^1H NMR zaobserwowałam mocno poszerzone sygnały o niemożliwej do ustalenia multipletowości w obszarze 5,47 – 5,67 ppm, charakterystycznym dla olefinowych protonów H-1 i H-16. Ponadto, w zakresie niższych częstości 1,82 – 2,50 ppm, zanotowałam obecność nakładających się multipletów, mogących odpowiadać najbardziej ekranowanym protonom H-2 oraz H-15.

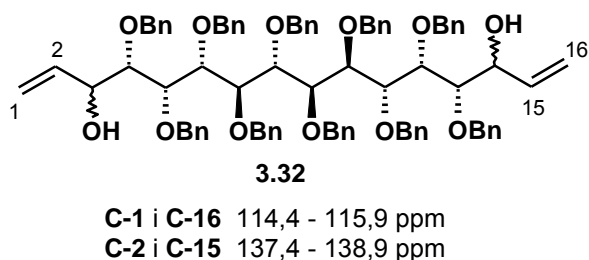
Opisane powyżej eksperymenty pokazały, iż możliwym jest uzyskanie 16-węglowego polihydroksylowego pierścienia z zabezpieczeniami benzyłowymi, choć reakcja karbocyklizacji na drodze RCM przebiega nieco opornie. W związku z tym postanowiłam w kolejnym etapie badań, sprawdzić możliwość zamknięcia pierścienia 14-węglowego z bardziej zatłoczonym centrum reakcyjnym. W tym celu dialdehyd **3.24** przekształciłam w odpowiedni substrat do reakcji RCM - allilowy diol **3.32** - poprzez podwójną addycję winylowego odczynnika Grignarda (Schemat 3.35.).



Schemat 3.35.

Reakcja diwinylowania związku **3.24** przebiegała szybko i już po 1,5 godziny zaobserwowałam na płytce TLC całkowity zanik substratu. Produkt **3.32** wyizolowałam z wydajnością 70%, jako mieszaninę czterech niemożliwych do rozdzielania diastereoizomerów w stosunku 35 : 43 : 14 : 8, co ustaliłam dzięki wykorzystaniu techniki HPLC. Związki te zidentyfikowałam na podstawie widma masowego wysokiej rozdzielczości oraz ogólnych wniosków wyciągniętych z analizy eksperymentów magnetycznego rezonansu jądrowego.

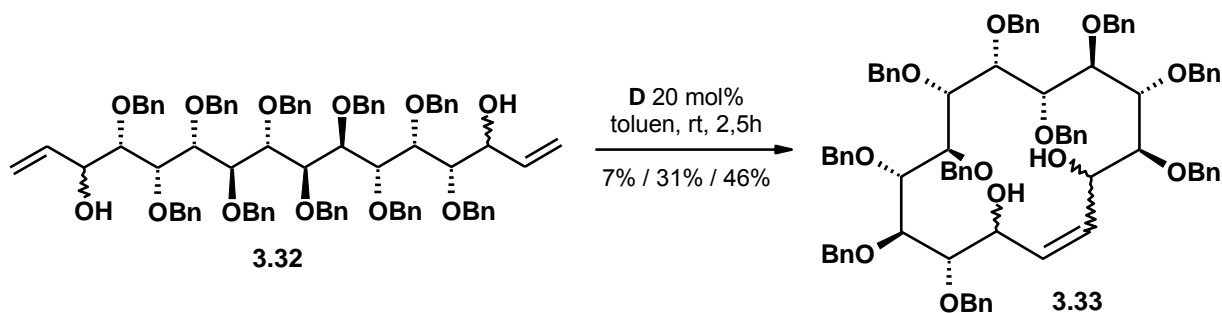
Dzięki porównaniu widm ^{13}C NMR oraz DEPT 135 odnalazłam sygnały charakterystyczne dla



Rysunek 3.21.

Interpretacja widma ^1H NMR mieszaniny **3.32**, z uwagi na dość skomplikowaną strukturę związku występującego w postaci czterech diastereoizomerów, była dużo trudniejsza, jednak udało mi się wyodrębnić charakterystyczne grupy sygnałów. I tak, w zakresie 5,40 – 5,65 ppm zaobserwowałam nakładające się multiplety pochodzące od najbardziej odsłoniętych protonów olefinowych H-2 i H-15, natomiast w obszarze silniejszego ekranowania (2,39 – 2,58 ppm) zanotowałam obecność szerokich singletów, charakterystycznych dla protonów hydroksylowych.

Mając do dyspozycji diastereoizomeryczne allilowe diole **3.32**, podjęłam próbę ich przekształcenia w 14-członową pochodną karbocykliczną **3.33** poprzez reakcję wewnątrzcząsteczkowej metatezy (Schemat 3.36.).

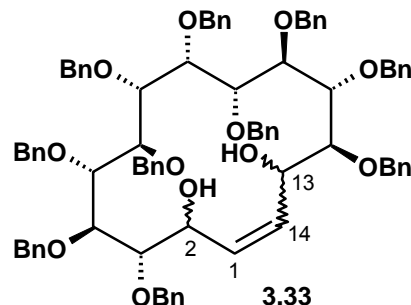


Schemat 3.36.

W obecności katalizatora Grubbsa II generacji (**D**, patrz: Rysunek 3.11.) w toluenowym roztworze o stężeniu $0,7 \times 10^{-3}\text{M}$, postęp procesu RCM był bardzo dynamiczny. Już po 2,5 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej zaobserwowałam (analiza TLC) całkowity zanik substratu, bez żadnych śladów jego izomeryzacji oraz pojawienie się trzech produktów, które udało się rozdzielić. Związki te uzyskałam z wydajnościami odpowiednio: 7%, 31% i 46%, a widmo masowe każdego z nich potwierdziło, iż są one wszystkie izomerycznymi związkami makrocyklicznymi **3.33**. Ponieważ w karbocyklizacji mieszaniny czterech diastereoizomerów **3.32** mogłam teoretycznie uzyskać aż osiem izomerycznych

produktów nieznacznie różniących się polarnością, każdy z wydzielonych związków **3.33** postanowiłam poddać analizie HPLC. W wyniku rozdziału na chiralnej kolumnie stwierdziłam, iż dwa pierwsze produkty wydzielone z wydajnością 7% oraz 31% są pojedynczymi izomerami, natomiast główny jest mieszaniną dwóch pochodnych w proporcji 68 : 32.

Dla jednego z pojedynczych izomerów **3.33** wykonałam eksperymenty ^1H , ^{13}C i DEPT 135 magnetycznego rezonansu jądrowego (Rysunek 3.22.). Zgodnie z moimi przewidywaniami, również w tym przypadku linie rezonansowe analiz były mocno zniekształcone. Jednak w widmie protonowym odnalazłam w obszarze słabego ekranowania dwa poszerzone sygnały w



H-1 i H-14 $\delta = 5,87$ ppm (dd) i $\delta = 6,33$ ppm (dd)
OH $\delta = 2,32$ ppm (s) i $\delta = 2,48$ ppm (s)

Rysunek 3.22.

postaci dubletu dubletów każdy, o przesunięciach chemicznych 5,87 i 6,33 ppm, charakterystyczne dla protonów olefinowych H-1 oraz H-14. Niestety, mocne zniekształcenie pików uniemożliwiło wyznaczenie stałych sprzężeń. Dodatkowo, zaobserwowałam dwa szerokie singlety przy $\delta = 2,32$ ppm oraz $\delta = 2,48$ ppm, pochodzące od protonów hydroksylowych.

Wykonany przeze mnie wyżej opisany eksperyment pokazał, iż zamknięcie polihydroksylowego pierścienia 14-węglowego **3.33** poprzez RCM, przebiega zdecydowanie efektywniej niż makrocyclizacja pochodnej 16-węglowej **3.31**, mimo bardziej zatłoczonego centrum reakcyjnego, co teoretycznie powinno utrudnić reakcję.

3.8. Podsumowanie

- Wychodząc z cukru wyższego, opracowałam stereokontrolowaną i wydajną ścieżkę syntetyczną prowadzącą do 12-węglowego alditolu **3.23** z niezabezpieczonymi terminalnymi grupami hydroksylowymi, co umożliwiło jego dalszą funkcjonalizację w kierunku uzyskania szeregu pochodnych, będących odpowiednimi substratami do reakcji makrocyclizacji.
- Sprawdziłam możliwość wprowadzenia do cząsteczki cukru wyższego terminalnych wiązań podwójnych w dwóch niezależnych etapach – niestety przeprowadzone próby zakończyły się niepowodzeniem.

-
- Opracowałam metodę syntezy dialdehydu **3.24**, który umożliwił mi podjęcie prób jednoczesnego wprowadzenia dwóch terminalnych wiązań podwójnych do cząsteczki polihydroksylowego związku długołańcuchowego, w wyniku czego uzyskałam α,ω -dien **3.25**. Obie pochodne otrzymywałam z bardzo dobrymi i powtarzalnymi wydajnościami. Ponadto, mimo doniesień literaturowych na temat podobnych związków, polihydroksylowy dialdehyd **3.24** wykazał się dużą stabilnością, co pozwoliło mi przeprowadzić jego pełną charakterystykę analityczną.
 - Podjęłam próby karbocyklizacji zarówno dialdehydu **3.24** (na drodze reakcji McMurry'ego), jak i α,ω -dienu **3.25** (poprzez RCM). Niestety, w żadnej z przeprowadzonych przeze mnie reakcji nie udało się otrzymać polihydroksylowej pochodnej karbocyklicznej **3.26**.
 - Sprawdziłam wpływ heteroatomów na przebieg makrocyklizacji długołańcuchowych pochodnych polihydroksylowych poprzez RCM. W tym celu dodecitol **3.23** przekształciłam w pochodną di-*O*-allilową **3.27**, której wewnątrzcząsteczkowa reakcja metatezy prowadziła do izomerycznych 18-członowych związków makrocyklicznych **3.28**. Przeprowadziłam szczegółowe badania NMR w celu ustalenia struktury tych związków.
 - Zsyntezowałam związki długołańcuchowe **3.30** oraz **3.32** w postaci mieszanin diastereoizomerów, których reakcje karbocyklizacji na drodze RCM pozwoliły uzyskać 16- i 14-węglowe polihydroksylowe pochodne makrocykliczne **3.31** oraz **3.33**.
 - W prowadzonych reakcjach RCM badałam wpływ katalizatora, rozpuszczalnika, stężenia oraz temperatury na ich przebieg.
 - Przeprowadzone eksperymenty nasuwają wniosek, iż efektywność wewnątrzcząsteczkowych reakcji metatezy długołańcuchowych pochodnych polihydroksylowych, prowadzących do związków wielopierścieniowych, może zależeć w większym stopniu od konformacji zamykanego pierścienia, niż od jego wielkości bądź zatłoczenia centrum reakcyjnego. Przedstawione przeze mnie wyniki mogą stanowić punkt wyjścia dla szerszych badań dotyczących tego zagadnienia.

IV Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

- Rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej procedurach oczyszczałam oraz suszyłam (o ile było to konieczne) zgodnie z ogólnie przyjętymi w literaturze metodami.¹⁴¹ W reakcjach metatezy wykorzystywałam bezwodny toluen firmy Sigma – Aldrich, przechowywany w atmosferze gazu obojętnego oraz nad sitami molekularnymi. Odczynniki dostępne handlowo używałam bez oczyszczania. Do osuszania wszystkich roztworów stosowałam bezwodny siarczan magnezu lub siarczan sodu.
- Reakcje z udziałem związków wrażliwych na wilgoć i/lub powietrze prowadziłam w atmosferze argonu, w aparaturze osuszonej strumieniem gorącego powietrza i studzonej w strumieniu argonu.
- Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na aluminiowych płytkach pokrytych żel krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) firmy Merck, które oglądałam używając lampy UV lub wywoływałam termicznie, stosując odczynnik molibdenowo – cerowy [15% H₂SO₄, MoO₃, Ce₂(SO₄)₃].
- W procesach oczyszczania i rozdziału mieszanin poreakcyjnych metodą chromatografii kolumnowej, używałam żelu krzemionkowego Kieselgel 60 o grubości ziarna 70-230 lub 230-400 mesh firmy Merck. Preparatywną chromatografię cienkowarstwową wykonywałam na płytkach o grubości żelu 0.25, 0.5 lub 1 mm firmy Merck.
- Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonywałam na zestawie firmy Merck, wyposażonym w kolumnę Chiralpak IA-C i detektor DAD. Jako eluent stosowałam mieszaninę heksan/*i*-PrOH.
- Widma ¹H i ¹³C NMR zostały wykonane na aparatach: Bruker DRX 500 MHz oraz Varian VNMRS 500 MHz lub 600 MHz. Przesunięcia chemiczne sygnałów wyrażono w częściach na milion (ppm) w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (Me₄Si) jako wzorca wewnętrznego w CDCl₃, chyba że w opisie podano inaczej. Wartości stałych sprzężenia *J* podano w hercach. W opisie widm ¹H NMR stosowałam następujące skróty: s – singlet, d – dublet, dd – dublet dubletów, ddd – dublet dubletu dubletów, t – tryplet, q – kwartet, m – multiplet, b – sygnał poszerzony, np. bs. Przypisania sygnałów atomów dokonywałam na podstawie widm korelacyjnych: ¹H-¹H i ¹H-¹³C oraz techniki DEPT 135. Typowe sygnały

pochodzące od pierścieni aromatycznych na ogół pomijałam, za wyjątkiem pików należących do czwartorzędowych atomów węgla wchodzących w skład tych pierścieni, w widmie ^{13}C NMR.

- Oznaczenia masy (m/z) wykonano przy pomocy spektrometrów mas: Mariner PE Biosystems, API 365 lub 4000 Q-TRAP, wykorzystując technikę ESI.
- Analizy elementarne C, H wykonano w automatycznym analizatorze Vario EL III firmy Elementar.
- Wartości skręcalności właściwych oznaczyłam przy pomocy polarymetru JASCO P-2000 w świetle monochromatycznym, przy długości fali linii D sodu.
- Brak podanej temperatury topnienia przy charakterystyce związku, oznacza że występuje on w postaci żółtego oleju, pianki lub szkła.
- Znakiem rozdzielającym części dziesiętne od całkowitych w części eksperymentalnej jest „.” (kropka).

4.2. Przepisy ogólne

4.2.1. Reakcja acetylowania (przepis A)

Reakcje acetylowania prowadziłam w standardowych warunkach na 1 mmol alkoholu: bezwodnik octowy (5 ml), pirydyna (10 ml) oraz DMAP (20 mg) jako katalizator. Całość mieszałam w temperaturze pokojowej obserwując przebieg reakcji za pomocą TLC. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężałam, a surowy produkt oczyszczałam techniką chromatografii kolumnowej lub preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej.

4.2.2. Reakcja benzylowania (przepis B)

Do roztworu odpowiedniego alkoholu (1 mmol) w DMF (15 ml), zawierającym katalityczną ilość imidazolu (20 mg), dodałam powoli jednocześnie silnie mieszając, wodorek sodu (60% zawiesinę w oleju mineralnym; 1.2 eq na jedną grupę hydroksylową). Mieszałam w temperaturze pokojowej przez około 30 minut. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną schłodziłam (0-5°C) i dodałam kroplami bromek benzyli (1.2 eq na jedną grupę hydroksylową). Odstawiłam łaźnię chłodzącą i kontynuowałam mieszanie w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą TLC do zaniku substratu. Nadmiar wodoru sodu rozłożyłam ostrożnie wodą, a produkt ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 15 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (10 ml), następnie solanką (10 ml), suszyłam i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam poprzez chromatografię kolumnową.

4.2.3. Utlenianie alkoholi do aldehydów metodą Swerna (przepis C)

Podane ilości odczynników przewidziane są na 1 mmol substratu zawierającego jedną grupę hydroksylową. Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych w atmosferze gazu obojętnego. Do schłodzonego do temperatury -78°C roztworu chlorku oksalilu (0.3 ml, 3.5 mmol) w suchym chlorku metylenu (15 ml) wkropiłam powoli DMSO (1 ml, 14 mmol), a następnie substrat rozpuszczony w CH_2Cl_2 . Po 30 minutach dodałam trietyloaminę (1 ml, 7.2 mmol), odstawiłam łaźnię chłodzącą i doprowadziłam układ do temperatury pokojowej. Dodałam wodę (20 ml) i produkt reakcji ekstrahowałam eterem dietylowym (150 ml). Fazę organiczną przemyłam wodą (2 x 50 ml), solanką (50 ml) i osuszyłam. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymywałam surowy aldehyd, który zazwyczaj bez oczyszczania poddawałam następnej reakcji.

4.2.4. Olefinowanie aldehydów metodą Tebbe'go (przepis D)

Reakcję prowadziłam w warunkach ściśle bezwodnych, w atmosferze argonu. Roztwór aldehydu (1 mmol) w suchym THF (15 ml) schłodziłam do temperatury -78°C , a następnie wkropiłam 0.5M toluenowy roztwór odczynnika Tebbe'go (2.4 ml, 1.2 eq na jedną grupę aldehydową). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej i kontynuowałam mieszanie przez 24 h. Po tym czasie kończyłam reakcję poprzez powolne wkraplanie 1M NaOH aq (do momentu aż roztwór nie przestał się pienić) i mieszałam przez około 15 minut. Następnie fazę organiczną oddzieliłam, wysuszyłam i zateżyłam, a surowy produkt oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej.

4.2.5. Reakcja wewnątrzcząsteczkowej metatezy (przepis E)

Reakcję prowadziłam w warunkach ściśle bezwodnych, w atmosferze argonu. Do roztworu dienu w odpowiednim suchym rozpuszczalniku i o określonym stężeniu, dodawałam katalizator reakcji metatezy rozpuszczony w jak najmniejszej objętości tego samego rozpuszczalnika. Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej bądź podwyższonej, obserwując jej przebieg na podstawie TLC. Po zakończeniu bądź przerwaniu reakcji, większą część rozpuszczalnika odparowywałam, a uzyskany w ten sposób zateżony roztwór sączyłam przez żel krzemionkowy w celu oddzielenia mieszaniny reakcyjnej od pozostałości katalizatora. Uzyskane ewentualne produkty, oczyszczałam/rozdzielałam poprzez chromatografię kolumnową bądź preparatywną chromatografię cienkowarstwową.

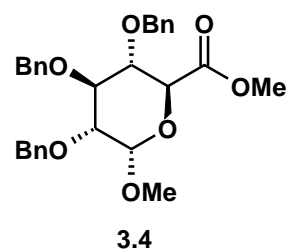
4.3. Przepisy szczegółowe

4.3.1. 2,3,4-Tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd metylowy¹¹⁷ (3.2)

Związek **3.2** otrzymałam według przepisu¹¹⁷ w skali 50 g.

4.3.2. Ester metylowy kwasu metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozydouronowego⁴⁰ (3.4)

Alkohol **3.2** (23.6 g, 0.05 mola) rozpuściłam w 250 ml acetonu i podczas intensywnego mieszania dodawałam odczynnik Jonesa (14 g CrO₃ rozpuszczonego w roztworze kwasu siarkowego – 12.2 ml stężonego H₂SO₄ w 100 ml wody) do momentu, kiedy stwierdziłam całkowity zanik substratu (TLC: heksan/octan etylu = 1:1) i powstanie



nowego, bardziej polarnego produktu (około 24 h). Nadmiar odczynnika utleniającego rozłożyłam *iso*-propanolem (100 ml), a następnie dodałam toluen (250 ml) i odparowałam aceton pod zmniejszonym ciśnieniem. Fazę organiczną przemyłam trzykrotnie wodą (3 x 150 ml), solanką (150 ml), osuszyłam i zatężyłam. Surowy kwas karboksylowy **3.3** rozpuściłam w mieszaninie MeOH/THF w stosunku 5:1 (300 ml) w obecności katalitycznych ilości stężonego H₂SO₄. Reakcję estryfikacji prowadziłam przez 3 h kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 1:1). Następnie mieszaninę reakcyjną zatężyłam do połowy objętości rozpuszczalników, dodałam wodę (100 ml) i ekstrahowałam octanem etylu (3 x 100 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam nasyconym roztworem K₂CO₃ (100 ml), wodą (100 ml) i solanką (100 ml), suszyłam i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu = 6:1. Uzyskałam 18.4 g estru **3.4** (wydajność liczona na dwa etapy: 75%).

HR-MS (ESI) *m/z* obliczono dla C₂₉H₃₂O₇ [M + Na⁺]: 515.20403; zmierzono: 515.20343;

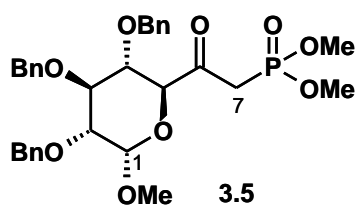
AE obliczono dla C₂₉H₃₂O₇: C, 70.71; H, 6.55; oznaczono: C, 70.68; H, 6.52;

[α]_D = +17 (c = 0.56, CHCl₃).

4.3.3. Metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-deoksy- α -D-gluko-hept-6-ulo-1,5-piranozyd-7-ylofosfonian dimetylu⁴² (3.5)

Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych w atmosferze gazu obojętnego. Do roztworu estru dimetylowego kwasu metylofosfonowego (3.26 ml, 30 mmol) w suchym THF (40 ml),

ochłodzonego do temperatury -78°C , dodałam *n*-BuLi (2.5M w heksanie, 12 ml, 30 mmol). Po 15 minutach do mieszaniny reakcyjnej dodałam ester **3.4** (5 g, 10 mmol) rozpuszczony w 30 ml suchego THF i kontynuowałam mieszanie w -78°C przez 20 minut. Następnie odstawiłam łaźnię chłodzącą i doprowadziłam układ do temperatury pokojowej, rozcieńczyłam octanem etylu (200 ml), przemyłam wodą (2 x 75 ml) i solanką (75 ml). Po osuszeniu i zateżeniu uzyskałam surowy produkt, który oczyściłam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan/octan etylu od 1:1 do 1:3. Wyizolowałam 5.63 g (95%) fosfonianu **3.5**.



$^1\text{H NMR}$ (200 MHz) δ : 4.64 (d, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.40 (d, H-5), 4.07 (dd, H-3), 3.77 [d, $J_{\text{P,H}} = 11.4$, P(OCH₃)], 3.74 [d, $J_{\text{P,H}} = 11.3$, P(OCH₃)], 3.67 (dd, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.0$, H-4), 3.55 (dd, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.47 (s, OMe).

4.3.4. 1,2:5,6-Di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza¹¹⁹ (**3.6**)

Do roztworu 80 g ZnCl_2 i 4.5 ml H_3PO_4 w acetonie (700 ml) dodałam 100 g *D*-glukozy i intensywnie mieszałam kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC (heksan/octan etylu = 1:1). Po 45 h godzinach stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie mniej polarnego produktu. Roztwór acetonowy zalkalizowałam 50% NaOH aq, a wypadający osad odsączyłam i przemyłam acetonem. Połączone roztwory acetonowe zateżyłam, dodałam 100 ml wody i ekstarhowałam chloroformem (3 x 100 ml). Fazy organiczne przemyłam wodą (100 ml), solanką (100 ml), osuszyłam i zateżyłam. Połączone surowe produkty przekryształizowałam z chloroformu uzyskując 102.7 g (71%) związku **3.6** w postaci białych kryształów.

4.3.5. 3-*O*-Benzylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranoza¹¹⁹ (**3.7**)

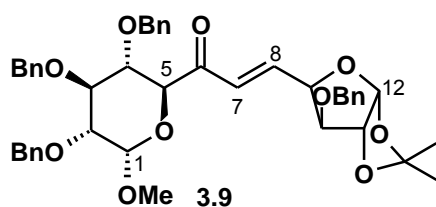
Pochodną **3.6** (43.7 g, 0.17 mol) poddałam reakcji benzylowania według przepisu B (test TLC: heksan/octan etylu = 2:1), uzyskując po 19 h surowy produkt, który bez oczyszczania poddałam następnej reakcji - selektywnemu odblokowaniu grup hydroksylowych przy atomach węgla C-5 i C-6. Pochodną tą rozpuściłam w mieszaninie THF/MeOH (500 ml) w proporcji 1:1, dodałam 10% H_2SO_4 (45 ml) i mieszałam przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po tym czasie na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 2:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu. Mieszaninę reakcyjną zalkalizowałam przy użyciu trietyloaminy, zateżyłam do połowy objętości rozpuszczalników, dodałam octan etylu (400 ml) i przemyłam wodą (3 x 100 ml). Po osuszeniu fazy organicznej i zateżeniu, surowy produkt oczyszczałam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 4:1 do 1:2. Wyizolowałam 41.2 g (79%) związku **3.7**.

4.3.6. 3-*O*-Benzylo-1,2-*O*-izopropylideno- α -D-ksylo-pentadialdo-1,4-furanoza (3.8)

Roztworu diolu **3.7** (4.3 g; 14 mmol) w eterze dietylowym (150 ml) połączyłam z NaIO₄ (12 g, 56 mmol) rozpuszczonym w wodzie (20 ml) i mieszałam w temperaturze pokojowej. Po 2 h na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 1:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz utworzenie się nowego mniej polarnego produktu. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam 100 ml wody i rozdzieliłam fazy. Warstwę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 50 ml). Połączone roztwory organiczne przemyłam wodą (75 ml), następnie solanką (75 ml) i suszyłam. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymałam surowy aldehyd **3.8** (3.6 g, 93%), który nie wymagał dodatkowego oczyszczania.

4.3.7. 3-*O*-Benzylo-5-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-5-C-[metylo (*E*)-2,3,4-tri-*O*-benzylo-7-deoksy- α -D-gluko-heptapiranozyd-6-ulo-7-ylideno]- α -D-ksylofuranoza³⁵ (3.9)

Aldehyd **3.8** (5.5 g, 19.8 mmol) oraz fosfonian **3.5** (15 g, 25.7 mmol) rozpuściłam w bezwodnym toluenie (250 ml). Do tak przygotowanego roztworu dodałam bezwodny węgiel potasu (8.28 g, 60 mmol) oraz eter koronowy 18-korona-6 (5-10 mol%) i mieszałam bardzo intensywnie w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) stwierdziłam całkowity zanik aldehydu **3.8** oraz powstanie dwóch produktów, z czego jeden w zdecydowanej przewadze. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam wodę (200 ml) i produkty reakcji ekstrahowałam octanem etylu (3 x 150 ml). Połączone warstwy organiczne przemyłam wodą (200 ml) i solanką (200 ml), osuszyłam i zatężyłam, a uzyskaną mieszaninę produktów rozdzieliłam za pomocą bardzo starannej chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 7:1 do 5:1. W ten sposób wyizolowałam 7.88 g (54%) produktu głównego **3.9**.



¹H NMR (500 MHz) δ : 6.99 (dd, $J_{7,8} = 15.8$, $J_{8,9} = 4.5$, H-8), 6.71 (dd, $J_{7,9} = 1.7$, H-7), 5.94 (d, $J_{11,12} = 3.7$, H-12), 4.75 (m, H-9), 4.62 (d, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.61 (d, $J_{10,11} = 0$, H-11), 4.36 (d, $J_{4,5} = 9.9$, H-5), 4.03 (t, $J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.96 (d, $J_{9,10} = 3.3$, H-10), 3.67 (t, H-4), 3.54 (dd, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.37 (s, OCH₃), 1.48 i 1.32 (2 x s, CMe₂);

^{13}C NMR (500 MHz) δ : 194.7 (C=O), 141.4 (C-8), 112.0 (CMe₂), 105.0 (C-12), 98.7 (C-1), 82.9 (C-10), 82.7 (C-11), 81.8 (C-3), 79.7 (C-9), 79.4 (C-2), 79.3 (C-4), 73.2 (C-5), 55.8 (OMe), 26.8 i 26.2 (CMe₂);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₄₄H₄₈O₁₀ [M + Na⁺]: 759.31397; zmierzono: 759.31161;

AE obliczono dla C₄₄H₄₈O₁₀: C, 71.72; H, 6.57; oznaczono: C, 71.65; H, 6.67;

$[\alpha]_{\text{D}} = -10$ (c = 0.545, CHCl₃).

**4.3.8. 3-O-Benzyl-5-deoksy-1,2-O-izopropylideno-5-C-[metylo (E)-2,3,4-tri-O-benzyl-7-deoksy-D-glicero- α -D-gluko-heptapiranozyd-6-ulo-7-ylideno]- α -D-ksylofuranaza³⁵
(3.10)**

Do ochłodzonego (0°C) roztworu enonu **3.9** (6.69 g, 9 mmol) w suchym eterze dietylowym (75 ml) dodałam 0.5M eterowy roztwór borowodorku cynku (25 ml) i mieszałam w obniżonej temperaturze. Po 1.5 h na podstawie obserwacji TLC (heksan/octan etylu = 2:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie dwóch bardziej polarnych produktów, z czego jeden w ilościach śladowych. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam eterem dietylowym (150 ml), a nadmiar Zn(BH₄)₂ rozłożyłam wodą (75 ml). Następnie, w celu rozpuszczenia powstałego osadu, do mieszaniny reakcyjnej dodawałam kroplami rozcieńczony roztwór H₂SO₄. Fazę organiczną oddzieliłam i przemyłam wodą (2 x 100 ml) oraz solanką (100 ml), wysuszyłam i zatężyłam. Otrzymaną mieszaninę rozdzieliłam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu = 3:1, dzięki czemu uzyskałam 5.97 g (90%) produktu głównego **3.10**. Ubocznego diastereoizomeru, powstającego w reakcji w ilościach śladowych (97:3), nie izolowałam.

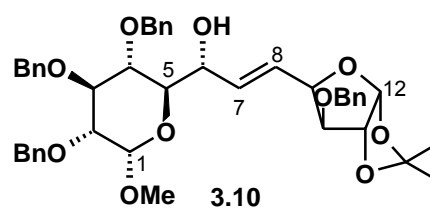
HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₄₄H₅₀O₁₀ [M + Na⁺]:

761.32962; zmierzono: 761.33092;

AE obliczono dla C₄₄H₅₀O₁₀ x 1.5 H₂O : C, 69.00; H, 6.98;

zmierzono: C, 69.15; H, 6.97;

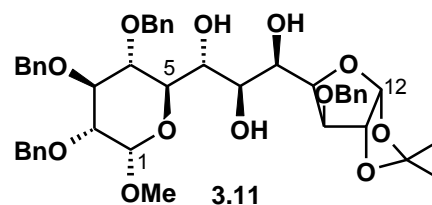
$[\alpha]_{\text{D}} = +7$ (c = 0.515, CHCl₃).



4.3.9. 3-*O*-Benzylo-1,2-*O*-izopropylideno-6-*C*-[metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo-*D*-glicero- α -*D*-gluko-heptapiranozyd-6-yl]-*L*-glicero- α -*D*-gluko-heksa-1,4-furanoza³⁹ (3.11)

Alkohol allilowy **3.10** (6.7 g, 9 mmol) rozpuściłam w mieszaninie 80 ml THF, 8 ml alkoholu *tert*-butylowego i 1 ml wody, a następnie dodałam *N*-tlenek *N*-metylomorfoliny (1.3 g, 10.8 mmol) oraz katalityczną ilość OsO₄ (4 ml ~2.5% roztworu w alkoholu *tert*-butylowym). Całość mieszałam w temperaturze pokojowej, aż zaobserwowałam zanik substratu (TLC heksan/octan etylu = 1:1) oraz powstanie dwóch bardziej polarnych produktów (czas reakcji wahał się od 7 do 14 dni, natomiast w mniejszej skali od 2 do 3 dni). Następnie dodałam metanol (100 ml) oraz nasycony wodny roztwór wodorosiarczynu sodu (25 ml) i mieszałam przez około 30 minut. Mieszaninę reakcyjną przesączyłam przez Celit, dodałam wodę (150 ml) i produkt ekstrahowałam octanem etylu (3 x 150 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (150 ml) i solanką (150 ml), osuszyłam i zatężyłam. Uzyskaną mieszaninę rozdzielałam poprzez staranną chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 3:1 do 1:2. Jako pierwszy wyizolowałam produkt główny **3.11** (4.61 g, 66%), a następnie uboczny diastereoizomer (0.7 g, 10%).

¹H NMR (500 MHz) wybrane sygnały δ : 5.88 (d, $J_{11,12} = 3.7$, H-12), 4.56 (d, $J_{10,11} = 0$, H-11), 4.55 (d, H-1), 4.04 (t, H-3), 3.77 (t, H-4), 3.51 (dd, $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.34 (s, OMe), 2.92 (bs, 2 x OH), 2.79 (bs, OH), 1.49 i 1.31 (2s, CMe₂);



¹³C NMR (500 MHz) wybrane sygnały δ : 111.7 (CMe₂), 105.0 (C-12), 98.0 (C-1), 82.5 (C-11), 80.0 (C-2), 78.6 (C-4), 73.2 (C-3), 55.6 (OMe), 26.9 i 26.3 (CMe₂);

HR-MS (ESI) *m/z* obliczono dla C₄₄H₅₂O₁₂ [M + Na⁺]: 795.3351; zmierzono: 795.33544;

AE obliczono dla C₄₄H₅₂O₁₂: C, 68.38; H, 6.78; oznaczono: C, 68.23; H, 6.97;

$[\alpha]_D = -7$ (c = 1, CHCl₃).

4.3.10. 2,3,4,6,7,8,10-Hepta-*O*-benzylo-*L*-treo-*L*-manno- α -*D*-gluco-dodeka-1,5-piranozyd metylowy^{37b} (3.13)

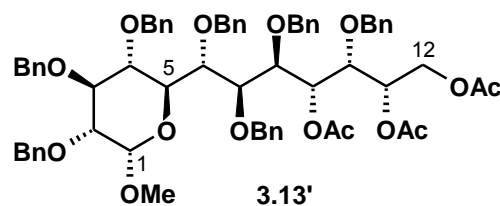
Triol **3.11** (4.61 g, 6 mmol) poddałam reakcji benzylowania według przepisu B. Po 24 h uzyskałam surowy produkt, który bez oczyszczania rozpuściłam w THF (50 ml) i dodałam 50% wodny roztwór kwasu trifluorooctowego (70 ml). Mieszaninę ogrzewałam do wrzenia przez

12 h - po tym czasie na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie bardziej polarnego produktu. Następnie dodałam toluen (100 ml), a kwas trifluoroctowy odparowałam pod próżnią. Fazę organiczną przemyłam wodą (30 ml), osuszyłam i zatężyłam. Uzyskany surowy produkt **3.12** poddałam redukcji.

Związek **3.12** rozpuściłam w suchym THF (75 ml) i dodałam 2 g glinowodoru litu. Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 h. Po tym czasie na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 1:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie bardziej polarnego produktu. Nadmiar LiAlH_4 rozkładałam ostrożnie wodą, jednocześnie chłodząc mieszaninę reakcyjną. Produkt ekstrahowałam octanem etylu (3 x 100 ml), a połączone fazy organiczne przemyłam solanką (100 ml), wysuszyłam i zatężyłam. Otrzymany surowy triol **3.13** poddałam kolejnym reakcjom bez oczyszczania.

W celach charakterystyki, niewielką ilość związku **3.13** przekształciłam w pochodną octanową **3.13'** według przepisu A. Związek ten oczyściłam stosując preparatywną chromatografię cienkowsarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta 3 razy w układzie heksan/octan etylu = 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) δ : 5.45 (dd, $J_{8,9} = 7.3$, $J_{9,10} = 2.9$, H-9), 5.20 (m, H-11), 4.30 (dd, $J_{11,12a} = 3.1$, $J_{12a,12b} = 12.1$, H-12a), 4.18 (d, $J_{4,5} = 10.2$, H-5), 4.13 (dd, $J_{7,8} = 1.4$, H-8), 4.08 (dd, $J_{11,12b} = 5.9$, H-12b), 3.79 (dd,



$J_{3,4} = 9.2$, H-4), 4.01 (dd, $J_{10,11} = 7.1$, H-10), 3.99 (t, H-3), 3.95 (m, H-6 i H-7), 3.42 (dd, $J_{1,2} = 3.6$, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.25 (s, OMe), 1.88, 1.86 i 1.74 (3s, 3 x OAc);

$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) δ : 170.6, 170.4 i 170.2 (3 x C=O), 97.8 (C-1), 82.8 (C-3), 80.1 (C-2), 79 (C-7), 78.3 (C-4), 77.3 (C-6), 76.5 (C-8), 75.8 (C-10), 71.4 (C-11), 70.5 (C-9), 69.6 (C-5), 62.7 (C-12), 55.0 (OMe), 20.9, 20.8 i 20.6 (3 x OC(O)CH₃);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{68}\text{H}_{74}\text{O}_{15}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1153.49199; zmierzono: 1153.4918.

4.3.11. 2,3,4,6,7,8,9,10,11-Nona-O-benzyl-L-treo-L-manno- α -D-gluco-dodeka-1,5-piranozyd metylowy^{37b} (**3.14**)

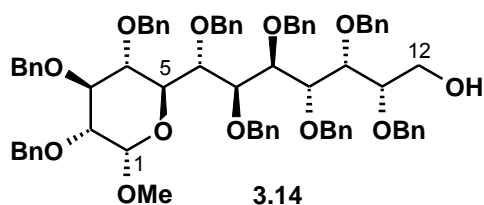
Surowy triol **3.13** (zakładam 6 mmoli) rozpuściłam w chlorku metylenu (60 ml), dodałam trietyloaminę (6 ml), katalityczną ilość DMAP (~50 mg) oraz chlorek trytylu (2.5 g, 9 mmol) i mieszałam w temperaturze pokojowej. Po 24 h na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie mniej polarnego produktu. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam eter dietylowy (100 ml) oraz wodę (100 ml) i mieszałam

intensywnie. Rozdzieliłam fazy, a roztwór wodny ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 50 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (100 ml) oraz solanką (100 ml), osuszyłam i zatężyłam.

Surowy produkt z zabezpieczoną pierwszorzędową grupą hydroksylową w pozycji C-12, bez oczyszczania poddałam benzyłowaniu według przepisu B. Po 24 h prowadzenia reakcji, poprzez TLC (heksan/octan etylu = 3:1), zaobserwowałam całkowity zanik substratu oraz pojawienie się mniej polarnego produktu, który po przerobie bez dodatkowego oczyszczania, poddałam reakcji odblokowania pierwszorzędowej funkcji hydroksylowej w pozycji C-12.

Niestety, końcowa reakcja 'detrytylowania', szczególnie prowadzona w większej skali, była dosyć problematyczna - przebiegała opornie i mało powtarzalnie, często prowadząc do rozkładu substratu oraz różnej wydajności sumarycznej finalnego produktu **3.14**, rzędu 30-50%. Zaobserwowałam, iż opisywana reakcja deprotekcji przebiega znacznie lepiej przy użyciu świeżego kwasu *p*-toluenosulfonowego.

Surowy produkt benzylowania rozpuściłam w 30 ml mieszaniny eter dietylowy/metanol w proporcji 1:1, dodałam *p*-TsOH x H₂O (2 g, 10 mmol) i natychmiast rozpoczęłam ogrzewać reakcję do temperatury wrzenia rozpuszczalników. Po 7 h na podstawie obserwacji TLC (heksan/octan etylu = 3:1), stwierdziłam brak dalszego postępu reakcji, przy obecności około 5-10% ewentualnego substratu oraz sporej ilości bardziej polarnego produktu. W związku z tym postanowiłam zakończyć reakcję, którą doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam octan etylu (50 ml) oraz wodę (50 ml), a następnie rozdzieliłam fazy. Warstwę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 25 ml), a połączone roztwory organiczne przemyłam wodą (50 ml), nasyconym roztworem węgla sodu (50 ml) oraz solanką (50 ml). Osuszyłam i zatężyłam, a uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 95:5 do 6:1. Wyizolowałam 0.51 g ewentualnego nieprzereagowanego substratu, jednak widmo masowe niskiej rozdzielczości tego związku, wskazało iż jest on produktem rozkładu. Natomiast otrzymałam 3.71 g (52%, wydajność liczona po sześciu etapach syntezy, startującej z pochodnej **3.11**) związku **3.14**.



¹H NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ: 4.59 (d, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.23 (d, H-5), 3.97 (t, H-3), 3.83 (dd, $J_{3,4} = 9.1$, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.79 (t, H-10), 3.57 (m, H-12a i H-11), 3.45 (bm, H-12b), 3.40 (dd, $J_{2,3} = 9.6$,

H-2), 3.30 (s, OMe), 1.68 (bs, OH);

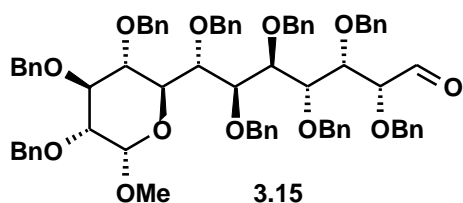
^{13}C NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 97.8 (C-1), 82.8 (C-3), 80.5 (C-10), 80.1 (C-2), 79.3 (C-11), 78.5 (C-4), 69.6 (C-5), 61.6 (C-12), 55.0 (OMe);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{76}\text{H}_{80}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1207.5542; zmierzono: 1207.5558;

AE obliczono dla $\text{C}_{76}\text{H}_{80}\text{O}_{12}$: C, 77.00; H, 6.80; oznaczono: C, 77.11; H, 6.76;

$[\alpha]_{\text{D}} = +14$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

4.3.12. Metylo 2,3,4,6,7,8,9,10,11-nona-O-benzylo-L-treo-L-manno- α -D-gluco-dodeka-1,5-piranozyd-12-uloza^{37b} (3.15)



W celu otrzymania aldehydu **3.15** przetestowałam trzy metody utlenienia alkoholu **3.14**: Swerna oraz z wykorzystaniem PDC lub PCC.

Metoda 1

Alkohol **3.14** (0.2 g, 0.17 mmol) poddałam reakcji utlenienia w warunkach Swerna według przepisu C. Niestety, na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) zaobserwowałam, iż reakcja nie przebiegła do końca i obok mniej polarnego produktu stwierdziłam obecność około 20% substratu. Mieszaniny reakcyjnej nie rozdzielałam, natomiast wykonałam jej widmo masowe, w którym odnalazłam sygnał potwierdzający masę powstałego aldehydu **3.15**.

Metoda 2

Alkohol **3.14** (15 mg, 0.013 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (2-3 ml), dodałam PCC (85 mg, 0.39 mmol) lub PDC (150 mg, 0.39 mmol) i mieszałam powstałą zawiesinę w temperaturze pokojowej. Na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) dokonałam następujących obserwacji:

- reakcja przy użyciu PCC biegła bardzo sprawnie i już po 4 h stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie mniej polarnego produktu;
- reakcja przy użyciu PDC biegła zdecydowanie gorzej i po 4h obserwowałam jedynie śladowe ilości powstającego aldehydu; z tego powodu dodałam kolejną porcję PDC (150 mg) oraz niewielką ilość rozpuszczalnika i kontynuowałam mieszanie przez noc; po tym czasie w mieszaninie reakcyjnej stwierdziłam ciągle obecność śladowych ilości substratu, jednak postanowiłam przerwać reakcję.

Obie reakcje przerabiałam w ten sam sposób – odsączałam nadmiar środka utleniającego, a roztwór organiczny przemyłam trzykrotnie wodą, osuszyłam i zatężyłam. Surowe produkty oczyszczałam stosując preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.25 mm, rozwinięta 2 razy w układzie heksan/octan etylu = 5:1). W ten sposób otrzymałam:

- w wyniku reakcji z użyciem PCC – 12.2 mg (79%) aldehydu **3.15**;
- w wyniku reakcji z użyciem PDC – 7.5 mg (49%) aldehydu **3.15**.

Masy produktów obu reakcji potwierdziłam widmami masowymi.

Metoda 3

Alkohol **3.14** (0.51 g, 0.43 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (40 ml), dodałam PCC (1.4 g, 6.5 mmol) i mieszałam powstałą zawiesinę w temperaturze pokojowej przez 7 h. Po tym czasie na podstawie TLC stwierdziłam całkowity zanik substratu i pojawienie się produktu. Nadmiar środka utleniającego odsączałam, a roztwór organiczny zatężyłam. Uzyskany surowy produkt oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 8:1 do 6:1. Wyizolowałam 0.49 g (95%) aldehydu **3.15**.

LR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{76}H_{78}O_{12}$ [$M + Na^+$]: 1205; zmierzono: 1205.7.

4.3.13. 2,3,4,6,7,8,9,10,11-Nona-O-benzylo-12,13-dideoksy-12,13-didehydro-L-treo-L-manno- α -D-gluco-tridek-1,5-piranozyd metylowy (3.16)

W celu otrzymania olefiny **3.16** przetestowałam dwie metody metylenowania aldehydów: Tebbe'go oraz Wittiga.

Metoda 1

Aldehyd **3.15** (50 mg, 0.042 mmol) poddała reakcji olefinowania w warunkach Tebbe'go według przepisu D. Niestety, po 24 h na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) stwierdziłam jedynie obecność śladowych ilości produktu. Reakcję przerwałam i odzyskałam substrat.

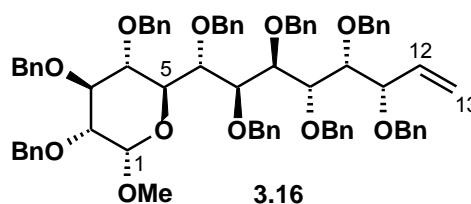
Metoda 2

Do ochłodzonego do $-78^{\circ}C$ roztworu jodku metylo trifenylfosfoniowego Ph_3PCH_3I (0.182 g, 0.45 mmol) w suchym THF (6 ml) w atmosferze argonu, ostrożnie wkropiłam BuLi (0.17 ml 2.5M roztworu w heksanie, 0.43 mmol) i mieszałam przez około 45 minut. Następnie wolno

dodałam aldehyd **3.15** (0.18 g, 0.15 mmol) w THF (4 ml) i kontynuowałam mieszanie w obniżonej temperaturze przez 30 minut. Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej i pozostawiłam na noc. Po 24 h stwierdziłam na podstawie TLC całkowity zanik substratu oraz powstanie olefiny **3.16**, jak również śladowych ilości ubocznego produktu następczej eliminacji alkoholu benzyłowego. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam nasycony roztwór chlorku amonu (5 ml) i mieszałam przez kilka minut. Produkt ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 5ml), a połączone warstwy organiczne przemyłam wodą (5 ml) i solanką (5 ml), osuszyłam i zateżyłam. Uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 99:1 do 8:1. W ten sposób wyizolowałam:

- 62 mg (35%) olefiny **3.16**;
- 5 mg (3%) produktu ubocznego - **LR-MS** (ESI) m/z obliczono dla $C_{70}H_{72}O_{10}$ [$M + Na^+$]: 1095; zmierzono: 1095.6).

1H NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 5.72 (ddd, $J_{11,12} = 7.4$, $J_{12,13} = 10.2$, $J_{12,13'} = 17.5$, H-12), 5.11 (m, H-13 i H-13'), 4.59 (d, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.23 (d, H-5), 3.97 (t, H-3), 3.82 (m, H-4), 3.40 (dd, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.30 (s, OMe);

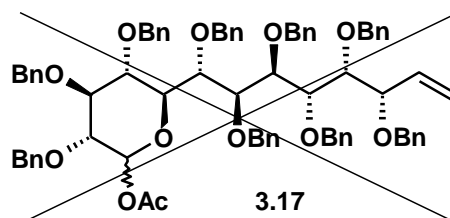


^{13}C NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 135.5 (C-12), 118.7 (C-13), 97.8 (C-1), 82.8 (C-3), 80.1 (C-2), 78.5 (C-4), 69.7 (C-5), 55.0 (OMe);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{77}H_{80}O_{11}$ [$M + Na^+$]: 1203.55929; zmierzono: 1203.56059.

4.3.14. 1-O-Acetylo-2,3,4,6,7,8,9,10,11-nona-O-benzylo-12,13-dideoksy-12,13-didehydro-L-treo-L-manno-D-gluco-tridek-1,5-piranoza (**3.17**)

Glikozyd metylowy **3.16** (20 mg, 0.017 mmol) rozpuściłam w octanie etylu (0.3 ml), dodałam bezwodnik octowy (0.6 ml) oraz roztwór kwasu siarkowego w octanie etylu (0.092 g/0.05 ml w 100 ml rozpuszczalnika). Przebieg reakcji kontrolowałam poprzez TLC (heksan/octan etylu = 3:1), a wyniki poszczególnych prób, które otrzymałam na podstawie widm masowych mieszanin reakcyjnych, zestawiałam w Tabeli 4.1.



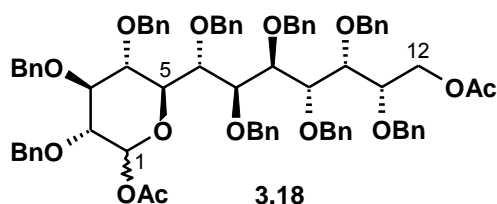
<i>ilość kwasu</i>	<i>czas reakcji</i>	<i>wynik</i>
2 mol%	2 h	brak reakcji
2 mol%	4 h	brak reakcji
2 mol%	6 h	brak reakcji
2 mol%	12 h	brak reakcji
2 mol%	24 h	brak reakcji
4 mol%	0.5 h	rozkład substratu

Tabela 4.1.

Niestety, w żadnej z przeprowadzonych reakcji nie udało się otrzymać związku **3.17**.

4.3.11. 1,12-*O*-Acetylo-2,3,4,6,7,8,9,10,11-nona-*O*-benzylo-L-*treo*-L-*manno*-D-*gluco*-dodeka-1,5-piranoza (**3.18**)

Glikozyd metylowy **3.14** (1.83 g, 1.54 mmol) rozpuściłam w octanie etylu (12 ml), dodałam bezwodnik octowy (24 ml) oraz kwas siarkowy (4.3 ml roztworu: stężony H₂SO₄ 0.092 g/0.05 ml w 100 ml octanu etylu; 2.5 mol%). Przebieg reakcji kontrolowałam poprzez TLC (heksan/octan etylu = 3:1) oraz widma ¹H NMR (200 MHz) mieszaniny reakcyjnej. Po 3 dniach[♣] stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz obecność tylko i wyłącznie właściwego produktu acetolizy **3.18** (patrz: *Badania własne*, rozdział 3.3.2.). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam eterem dietylowym (50 ml), a następnie przemyłam nasyconym roztworem NaHCO₃ (5 x 40 ml) oraz wodą (40 ml), osuszyłam i zatężyłam. Surowy produkt oczyszczałam na kolumnie chromatograficznej w układzie heksan/octan etylu od 95:5 do 8:1. Otrzymałam 1.64 g (85%) czystego związku **3.18** w postaci mieszaniny anomerów α/β w stosunku 4.5:1.



¹H NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ: 6.34 [d, $J_{1,2} = 3.6$, H-1(α)], 5.63 [d, $J_{1,2} = 8.2$, H-1(β)], 3.89 [t, H-3(α)], 3.66 [t, H-3(β)], 3.46 [dd, H-2(α)], 3.42 [t, H-2(β)], 1.97 i 1.83 [2s, 2 x OAc(α)], 1.96 i 1.82 [2s, 2

x OAc(β)];

♣ Czas całkowitej transformacji pochodnej **3.14** w związek **3.18**, w opisanych warunkach w skali 0,5 – 2 g, wahał się od 60 minut do 4 dni i wymagał kontroli poprzez analizę ¹H NMR; zwiększenie ilości użytego kwasu siarkowego (VI) nie przyspieszało procesu, a jedynie powodowało stopniowy bądź całkowity rozkład substratu; produkt reakcji uzyskiwałam ze zmienną wydajnością 70-85%.

¹³CNMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 170.6 i 169.5 [2 x C=O(α)], 169.6 i 168.9 [2 x C=O(β)], 94.2 [C-1(β)], 89.6 [C-1(α)], 85.3 [C-3(β)], 82.3 [C-3(α)], 81.2 [C-2(β)], 79.1 [C-2(α)], 64.3 [C-12(α)], 64.1 [C-12(β)], 21.1 i 20.7 [2 x OC(O)CH₃(β)], 21.0 i 20.8 [2 x OC(O)CH₃(α)];

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₇₉H₈₂O₁₄ [M + Na⁺]: 1277.55968; zmierzono: 1277.55987.

4.3.12. Dodecitol (3.19)

Związek **3.18** (0.41 g, 0.33 mmol) rozpuściłam w 40 ml mieszaniny THF/metanol w proporcji 3:1 i ostrożnie dodałam NaBH₄ (2.3 g, 60 mmol). Mieszałam w temperaturze pokojowej kontrolując przebieg reakcji za pomocą TLC (heksan/octan etylu = 3:1). Od samego początku obserwowałam powstawanie dwóch produktów, nieznacznie różniących się polarnością. Po 19 h reakcji stwierdziłam ciągle obecność półproduktów, będących rezultatem wstępnej hydrolizy zabezpieczeń octanowych, co wskazywało na wyraźne spowolnienie reakcji. Dodałam więc NaBH₄ (0.7 g, 18 mmol) i kontynuowałam mieszanie przez kolejne 3 h. Po tym czasie stwierdziłam całkowity zanik półproduktów oraz powstanie dwóch bardziej polarnych produktów. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyłam eterem dietylowym (30 ml), a nadmiar środka redukującego rozłożyłam wodą. Fazy rozdzieliłam, a roztwór organiczny przemyłam solanką (2 x 15 ml), następnie osuszyłam i zatężyłam. Uzyskaną mieszaninę produktów[♣] rozdzieliłam poprzez bardzo staranną chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 5:1 do 3:1. W ten sposób wyizolowałam:

- 0.304 g (78%) związku **3.19**

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₇₅H₈₀O₁₂ [M + Na⁺]: 1195.55420;

zmierzono: 1195.55781;

AE obliczono dla C₇₅H₈₀O₁₂: C, 76.77; H, 6.87; oznaczono: C, 76.84; H, 7.07;

[α]_D = -5 (c = 1.015, CHCl₃);

- 0.081 g (23%) produktu ubocznego **3.20**

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₆₈H₇₂O₁₁ [M + Na⁺]: 1087.49669;

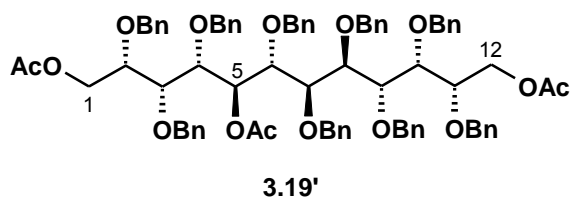
zmierzono: 1087.50165;

AE obliczono dla C₆₈H₇₂O₁₁: C, 76.67; H, 6.81; oznaczono: C, 76.81; H, 6.58;

[α]_D = -28 (c = 1.325, CHCl₃).

[♣] Czas reakcji w skali 3-4 g wydłużał się do około 48 h, a wydajności spadały do 65% dla **3.19** i 16% dla **3.20**.

W celu pełnej charakterystyki na podstawie widm magnetycznego rezonansu jądrowego, związek **3.19** (50 mg, 0.043 mmol) przekształciłam w pochodną octanową **3.19'** według przepisu A. Reakcję prowadziłam 2h, kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 2:1). Surowy produkt oczyściłam poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta 3 razy w układzie heksan/octan etylu = 5:1). Otrzymałam 49.9 mg (89%) związku **3.19'**.



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 5.82 (dd, $J = 3.5$, $J = 7.2$, H-5), 1.85, 1.82 i 1.81 (3s, 3 x OAc);

$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 170.6, 170.5 i 169.5 (3 x C=O), 64.1 i 64.0 (C-1 i C-12);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{81}\text{H}_{86}\text{O}_{15}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1321.58589; zmierzono: 1321.59163.

4.3.13. Ustalenie struktury produktu ubocznego **3.20**

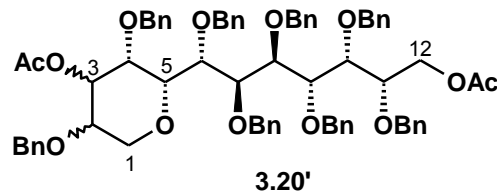
Masa związku **3.20** wskazywała, iż powstaje on w wyniku ubocznej eliminacji cząsteczki alkoholu benzyłowego podczas redukcji, co może prowadzić do pochodnej olefinowej bądź cyklicznej. W pierwszej kolejności postanowiłam przeprowadzić reakcję ozonolizy w celu rozcięcia potencjalnego wiązania podwójnego i przypisania jego pozycji w łańcuchu.

Związek **3.20** (32 mg, 0.03 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (5 ml) z dodatkiem metanolu (5%), schłodziłam do -78°C , a następnie przepuszczałam przez układ reakcyjny ozon do momentu uzyskania trwałego niebieskiego zabarwienia i kontynuowałam jeszcze przez 10 minut. Przez mieszaninę reakcyjną przepuściłam tlen (roztwór odbarwił się), rozcieńczyłam metanolem (10 ml), dodałam NaBH_4 (20 mg) i mieszałam w temperaturze pokojowej. Niestety, analiza TLC (heksan/octan etylu = 4:1) pokazywała jedynie nienaruszony substrat. Reakcję pozostawiłam na noc, następnie dodałam wodę (5 ml) i ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 5 ml). Fazę organiczną przemyłam wodą (5 ml), solanką (5 ml), osuszyłam i zatężyłam. Widmo masowe wyizolowanego w ten sposób surowego związku, potwierdziło masę substratu **3.20**, co oznaczało brak podwójnego wiązania w jego strukturze.

Ponieważ widma NMR związku **3.20** nie pozwalały ustalić jego struktury, postanowiłam przekształcić go w pochodną octanową. Produkt uboczny **3.20** (28 mg, 0.026 mmol) poddałam acetylowaniu według przepisu A. Reakcję prowadziłam 24 h kontrolując jej przebieg poprzez

TLC (heksan/octan etylu = 3:1). Surowy produkt oczyściłam poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta 2 razy w układzie heksan/octan etylu = 4:1). Otrzymałam 21.1 mg (71%) związku **3.20'**.

¹H NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 5.85 (dd, $J_{2,3} = 7.1$, $J_{3,4} = 3.6$, H-3), 4.37 (dd, $J_{4,5} = 7.1$, H-4), 4.28 (dd, $J = 3.2$, $J = 9.6$, H-6), 4.14 – 4.07 (m, H-1a, H-12a, H-9, H-2), 3.93 (dd, $J = 6.6$, $J = 11.8$, H-12b),



3.80 (dd, $J_{1b,2} = 4.3$, $J_{1a,1b} = 12.2$, H-1b), 3.76 (m, H-11), 3.63 (dd, $J = 4.3$, $J = 5.8$, H-10), 1.99 i 1.84 (2s, 2 x OAc);

¹³C NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 170.5 i 169.4 (2 x C=O), 80.5 (C-5), 80.0 (C-6), 78.5 (C-10), 77.7 (C-2), 77.5 (C-11), 71.5 (C-1 i C-3), 64.2 (C-12), 21.2 i 20.8 (2 x OC(O)CH₃);

LR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₇₂H₇₆O₁₃ [M + Na⁺]: 1171; zmierzono: 1171.6.

4.3.14. Dodecitol (3.23)

Związek **3.19** (1.71 g, 1.46 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (25 ml), dodałam triatyloaminę (3 ml), chlorek trytylu (3g, 10 mmol) oraz katalityczną ilość DMAP (~25 mg). Reakcję prowadziłam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 5 h,[♣] kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 4:1). Po tym czasie stwierdziłam całkowity zanik substratu, jak również produktu pośredniego 'monotrytylowania' (patrz: Badania własne, rozdział 3.3.2.) oraz powstanie dużo mniej polarnego produktu. Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam eter dietylowy (50 ml) oraz wodę (50 ml) i mieszałam intensywnie. Rozdzieliłam fazy, a roztwór wodny ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 20 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam wodą (40 ml) oraz solanką (40 ml), osuszyłam za pomocą Na₂SO₄ (użycie MgSO₄ skutkowało częściową deprotekcją pierwszorzędowych funkcji tlenowych w pozycji C-1 i C-12) i zateżyłam. Uzyskany w ten sposób surowy produkt **3.21** wykorzystywałam do dalszych etapów syntezy bez oczyszczania, gdyż wcześniejsze próby chromatografii kolumnowej mieszaniny, prowadziły do częściowej hydrolizy zabezpieczeń trytylowych na żelu krzemionkowym.

LR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₁₁₃H₁₀₈O₁₂ [M + Na⁺]: 1679; zmierzono: 1679.8.

♣ Czas reakcji prowadzonej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika wahał się w granicach 5-10 h niezależnie od skali.

Surowy produkt **3.21** (zakładam ~1.46 mmol) rozpuściłam w jak najmniejszej ilości toluenu (30 ml), dodałam chlorek benzylu (8.4 ml, 73 mmol), 50% NaOH aq (40 ml) oraz katalityczną ilość bromku tetrabutylamoniowego (~50 mg). Dwufazową mieszaninę intensywnie mieszałam w temperaturze pokojowej, kontrolując przebieg reakcji poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Po 5 dniach (*patrz.*: Badania własne, rozdział 3.3.2.) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz pojawienie się nieco mniej polarnego produktu. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam eter dietylowy (50 ml), wodę (50 ml) i wymieszałam. Rozdzieliłam fazy, a roztwór organiczny osuszyłam i zatężyłam. Uzyskany surowy produkt **3.22** poddałam następczej hydrolizie bez uprzedniego oczyszczania.

LR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{120}H_{114}O_{12}$ [$M + Na^+$]: 1769; zmierzono: 1769.9.

Związek **3.22** (zakładam ~1.46 mmol) rozpuściłam w 40 ml mieszaniny eter dietylowy/metanol w proporcji 1:1, dodałam *p*-TsOH x H₂O (3 g, 15 mmol) i natychmiast rozpoczęłam ogrzewać reakcję do temperatury wrzenia rozpuszczalników. Po 5 h na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 5:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz powstanie bardziej polarnego produktu. Po doprowadzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, dodałam octan etylu (50 ml) oraz wodę (50 ml), a następnie rozdzieliłam fazy. Warstwę wodną ekstrahowałam octanem etylu (2 x 25 ml), a połączone roztwory organiczne przemyłam wodą (50 ml), nasyconym roztworem węgla sodu (50 ml) oraz solanką (50 ml). Osuszyłam i zatężyłam, a uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 7:1 do 4:1. Wyizolowałam w ten sposób 1.45 g (78% po trzech etapach[♣]) diolu **3.23**.

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{82}H_{86}O_{12}$ [$M + Na^+$]: 1285.60115; zmierzono: 1285.5983;

AE obliczono dla $C_{82}H_{86}O_{12}$: C, 77.95; H, 6.86; oznaczono: C, 78.17; H, 6.46;

$[\alpha]_D = +2$ (c = 0.505, CHCl₃).

♣ Diol **3.23** uzyskiwałam ze zmienną wydajnością rzędu 39-78%, która była uzależniona od przebiegu dwóch pierwszych etapów – trytylowania i benzylowania.

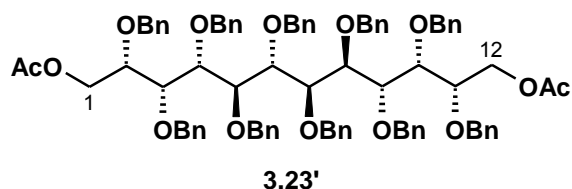
W celu pełnej charakterystyki na podstawie widm magnetycznego rezonansu jądrowego, związek **3.23** (19 mg, 0.015) przekształciłam w pochodną octanową **3.23'** według przepisu A. Reakcję prowadziłam 4h, kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Surowy produkt oczyściłam poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta 2 razy w układzie heksan/octan etylu = 5:1). Otrzymałam 18.5 mg (92%) związku **3.23'**.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 1.79 i 1.78 (2s, 2 x OAc);

$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 170.6 i 170.5 (2 x C=O), 139.8 - 138.2 (10 x 4° C_{aromat.}),

74.8 – 71.6 (10 x $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$), 64.3 i 64.1 (C-1 i C-12), 20.8 i 20.7 (2 x OC(O) $\underline{\text{C}}\text{H}_3$);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla C₈₆H₉₀O₁₄ [M + Na⁺]: 1369.62228; zmierzono: 1369.62598.



4.3.15. Dialdehyd **3.24**

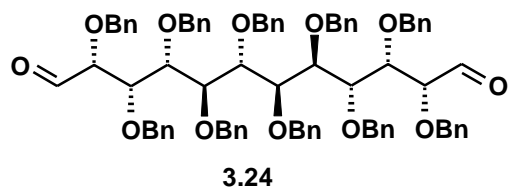
Dialdehyd **3.24** próbowałam otrzymać dwoma metodami – w reakcji utleniania Swerna lub przy użyciu PCC.

Metoda 1

Diol **3.23** (0.93 g, 0.074 mmol) poddałam reakcji utlenienia w warunkach Swerna według przepisu C. Niestety, próby wykorzystania surowego produktu tej reakcji do następnego etapu - olefinowania, kończyły się niepowodzeniem. Natomiast podczas oczyszczania mieszaniny reakcyjnej na kolumnie chromatograficznej, związek **3.24** ulegał rozkładowi.

Metoda 2

Diol **3.23** (0.41 g, 0.32 mmol) rozpuściłam w chlorku metylenu (60 ml), dodałam PCC (2.6 g, 12 mmol) i mieszałam powstałą zawiesinę w temperaturze pokojowej przez 6 h. Po tym czasie na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) stwierdziłam całkowity zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu. Nadmiar środka utleniającego odsączyłam, a roztwór organiczny zatężyłam. Uzyskany surowy produkt oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 95:5 do 9:1. Wyizolowałam 0.294 g (72%) aldehydu **3.24**.



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 9.56 i 9.37
(2 x HC=O);

$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 201.6 i
201.3 (2 x HC=O), 139.2 – 127.2 (10 x $4^\circ\text{C}_{\text{aromat.}}$),

75.1 – 72.0 (10 x CH_2Ph);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{82}\text{H}_{82}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1281.56985; zmierzono: 1281.57168;

AE obliczono dla $\text{C}_{82}\text{H}_{82}\text{O}_{12}$: C, 78.20; H, 6.56; oznaczono: C, 78.38; H, 6.62;

$[\alpha]_{\text{D}} = +20$ ($c = 1.03$, CHCl_3).

4.3.16. Dien 3.25

W celu otrzymania diolefiny **3.25** przetestowałam dwie metody metylenowania aldehydów: Tebbe'go oraz Wittiga.

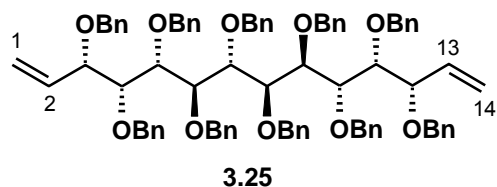
Metoda 1

Dialdehyd **3.24** (~0.074 mmol, uzyskany w reakcji Swerna) poddałam reakcji olefinowania w warunkach Tebbe'go według przepisu D. Niestety, po 16 h na podstawie TLC (heksan/octan etylu = 3:1) zaobserwowałam brak postępu reakcji, prowadzącej do mieszaniny związków, których po przerobieniu nie udało mi się rozdzielić na kolumnie chromatograficznej. Widmo masowe mieszaniny reakcyjnej potwierdziło obecność związku **3.25**.

Metoda 2

Do ochłodzonego do -78°C roztworu jodku metylo trifenylfosfoniowego $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{I}$ (0.407 g, 1 mmol) w suchym THF (12 ml) w atmosferze argonu, ostrożnie wkropiłam BuLi (0.38 ml 2.5M roztworu w heksanie, 0.95 mmol) i mieszałam przez około 45 minut. Następnie wolno dodałam dialdehyd **3.24** (0.126 g, 0.1 mmol) w THF (8 ml). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej i kontynuowałam mieszanie. Po 2 h stwierdziłam na podstawie TLC całkowity zanik substratu oraz powstanie diolefiny **3.25**. Do mieszaniny reakcyjnej dodałam nasycony roztwór chlorku amonu (10 ml) i mieszałam przez kilka minut. Produkt ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 10 ml), a połączone warstwy organiczne przemyłam wodą (15 ml) i solanką (15 ml), osuszyłam i zateżyłam. Uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 99:1 do 95:5. W ten sposób wyizolowałam 0.0941 g (75%) związku **3.25**.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 5.74 (m, $J = 7.6$, $J_Z = 10.4$, $J_E = 17.3$, H-2 lub H-13), 5.63 (m, H-2 lub H-13), 5.08 – 4.92 (m, H-1a, H-1b, H-14a i H-14b), 4.05 (dd, $J = 5.2$, $J = 7.7$, H-3 lub H-12), 3.96 (dd, $J = 5.2$, $J = 7.2$, H-3 lub H-12), 3.82 (t, H-4 lub H-11);



$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane sygnały δ : 139.6 – 138.4 ($10 \times 4^\circ \text{C}_{\text{aromat.}}$), 135.8 i 135.7 (C-2 i C-13); 118.6 i 118.4 (C-1 i C-14), 82.9 (C-4 lub C-11), 81.8 i 81.3 (C-3 i C-12), 75.0 – 70.1 ($10 \times \text{CH}_2\text{Ph}$);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{O}_{10}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1277.61132; zmierzono: 1277.61071;

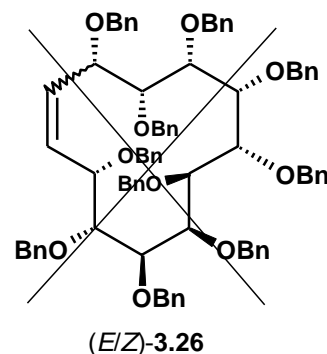
AE obliczono dla $\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{O}_{10}$: C, 80.35; H, 6.90; oznaczono: C, 80.50; H, 6.77;

$[\alpha]_{\text{D}} = +23$ ($c = 0.51$, CHCl_3).

4.3.17. Karbocykl 3.26

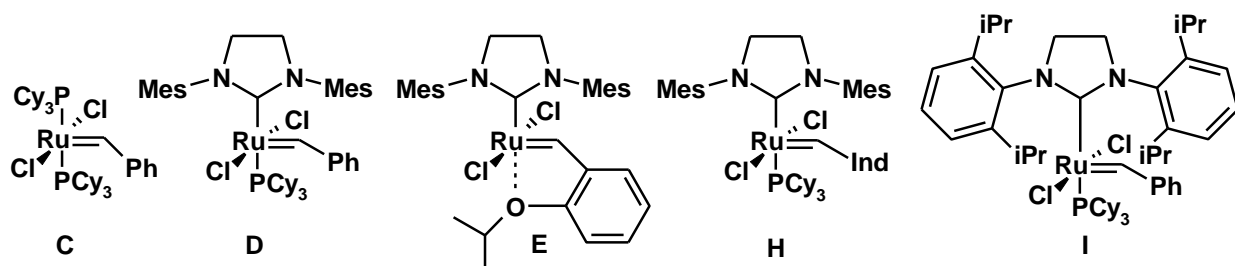
Polihydroksylową pochodną karbocykliczną **3.26** próbowałam otrzymać dwiema metodami:

- poprzez wewnątrzcząsteczkową reakcję metatezy dienu **3.25**,
- bądź karbocyklizację na drodze wewnątrzcząsteczkowej reakcji McMurry'ego dialdehydu **3.24**.



Metoda 1

Wszystkie reakcje RCM dienu **3.25** prowadziłam według przepisu E, kontrolując ich przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 4:1), wykorzystując następujące katalizatory oraz warunki:



- 15 mg (0.0119 mmol) dienu **3.25**, 15 mol% katalizatora **C**, $4.5 \times 10^{-3} \text{M}$ roztwór w CH_2Cl_2 (2.5 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 24 h, brak produktu – odzyskany substrat;
- 15 mg (0.0119 mmol) dienu **3.25**, 15 mol% katalizatora **D**, $4.5 \times 10^{-3} \text{M}$ roztwór w CH_2Cl_2 (2.5 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 24 h, brak produktu – odzyskany substrat;

- 15 mg (0.0119 mmol) dienu **3.25**, 15 mol% katalizatora **E**, 4.5×10^{-3} M roztwór w CH_2Cl_2 (2.5 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 24 h, brak produktu – odzyskany substrat;
- 15 mg (0.0119 mmol) dienu **3.25**, 15 mol% katalizatora **H**, 4.5×10^{-3} M roztwór w CH_2Cl_2 (2.5 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 24 h, brak produktu – odzyskany substrat;
- 72 mg (0.0571 mmol) dienu **3.25**, 20 mol% katalizatora **C**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (80 ml), 80°C , czas reakcji 72 h, głównie odzyskany substrat (61.8 mg) oraz niezidentyfikowany produkt (6.1 mg), rozdzielone poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 98:2 do 9:1;
- 15 mg (0.0119 mmol) dienu **3.25**, 20 mol% katalizatora **D**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (17 ml), 80°C , czas reakcji 72 h, brak produktu – częściowa izomeryzacja substratu, co potwierdziło widmo masowe;
- 30 mg (0.0238 mmol) dienu **3.25**, 20 mol% katalizatora **I**, 4.5×10^{-3} M roztwór w toluenie (5.5 ml), 75°C , czas reakcji 72 h, brak produktu – odzyskany substrat;
- 30 mg (0.0238 mmol) dienu **3.25**, 20 mol% katalizatora **I**, 4.5×10^{-3} M roztwór w C_6F_6 (5.5 ml), 75°C , czas reakcji 72 h, brak produktu – odzyskany substrat.

Metoda 2

Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych, w atmosferze argonu. Do zawiesiny pyłu cynkowego (53 mg, 0.81 mmol) w suchym THF (3 ml) umieszczonej w kolbie dwuszynnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, wkropliłam ostrożnie TiCl_4 (0.05 ml, 0.456 mmol) i całość mieszałam w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 2 h. Za pomocą pompy strzykawkowej, wkropliłam roztwór dialdehydu **3.24** (51 mg, 0.041 mmol) w 7 ml suchego THF w przeciągu 1.5 h, a następnie kontynuowałam reakcję w podwyższonej temperaturze, kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Po 2.5 h byłam zmuszona przerwać reakcję, mimo obecności w mieszaninie substratu, ponieważ płytka TLC wskazywała na powstanie wielu produktów, zarówno mniej jak i bardziej polarnych. Reakcję doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam ostrożnie 10% wodny roztwór K_2CO_3 (10 ml), eter dietylowy (10 ml) i intensywnie mieszałam przez 30 minut. Odsączyłam osad, rozdzieliłam fazy i roztwór wodny ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 5 ml). Połączone fazy organiczne przemyłam nasyconym roztworem NH_4Cl (10 ml), osuszyłam i zatężyłam. Wykonałam widmo masowe uzyskanej w ten sposób mieszaniny, które wskazało na obecność dialdehydu **3.24** oraz szeregu innych związków, jednak masa żadnego z nich nie odpowiadała pochodnej karbocyklicznej **3.26**.

4.3.18. *O*-allilowa pochodna 3.27

Diol **3.23** (107.9 mg, 0.0855 mmol) rozpuściłam w toluenie (5 ml), dodałam bromek allilu (0.3 ml, 3.5 mmol), 50% roztwór NaOH aq (5 ml) oraz katalityczną ilość chlorku tetrabutylamoniowego. Dwufazową mieszaninę podczas intensywnego mieszania, doprowadziłam do temperatury 80°C. W tych warunkach prowadziłam reakcję przez 24 h, kontrolując jej przebieg za pomocą TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Po tym czasie stwierdziłam całkowity zanik substratu i produktu mono-*O*-allilowania oraz powstanie dużo mniej polarnego związku di-*O*-allilowego. Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam eter dietylowy (10 ml), wodę (10 ml) i wymieszałam. Rozdzieliłam fazy, a roztwór organiczny osuszyłam i zatężyłam. Surowy produkt oczyściłam poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu od 98:2 do 95:5. Uzyskałam w ten sposób 92 mg (80%) związku **3.27**.

^1H NMR (600 MHz)

wybrane sygnały δ : 5.75 (m, H-2 i H-17), 5.14 (m, $J = 1.7$, $J = 3.1$, $J_E = 13.9$, H-1b lub

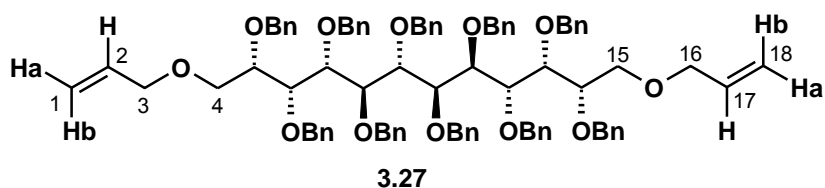
H-18b), 5.11 (m, $J = 1.7$, $J = 3.1$, $J_E = 13.9$, H-1b lub H-18b), 5.07 (m, $J = 1.0$, $J = 3.1$, $J_Z = 10.4$, H-1a lub H-18a), 5.04 (m, $J = 1.0$, $J = 3.1$, $J_Z = 10.4$, H-1a lub H-18a), 3.72 (m, H-3 lub H-16) i 3.68 (m, H-3 lub H-16);

^{13}C NMR (600 MHz) wybrane sygnały δ : 139.6 – 138.4 (10 x $4^\circ\text{C}_{\text{aromat.}}$), 135.0 i 134.5 (C-2 i C-17), 116.6 i 116.4 (C-1 i C-18), 72.0 i 71.9 (C-3 i C-16);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{88}\text{H}_{94}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1365.66375; zmierzono: 1365.6691;

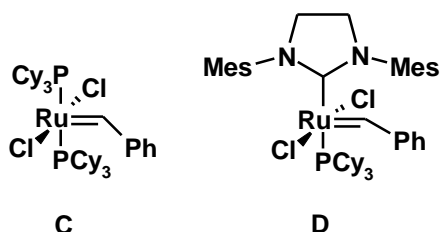
AE obliczono dla $\text{C}_{88}\text{H}_{94}\text{O}_{12}$: C, 78.66; H, 7.05; oznaczono: C, 78.45; H, 7.09;

$[\alpha]_D = -5$ ($c = 0.245$, CHCl_3).



4.3.19. Związki makrocykliczne **3.28a** i **3.28b**

Wszystkie reakcje RCM związku **3.27** prowadziłam według przepisu E, kontrolując ich przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1), wykorzystując następujące katalizatory oraz warunki:



- 86 mg (0.064 mmol) dienu **3.27**, 20 mol% katalizatora **C**, 4.5×10^{-3} M roztwór w toluenie (14 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 24 h – produkty rozdzielone poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (2 płyty 0.5 mm, rozwinięte w układzie heksan/octan etylu = 5:1), uzyskałam 7.8 mg (9%) związku **3.28a** oraz 41.8 mg (50%) związku **3.28b**;
- 58 mg (0.0432 mmol) dienu **3.27**, 20 mol% katalizatora **C**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (60 ml), 85°C, reakcja przerwana po 4.5 h ze względu na znaczny rozpad katalizatora – produkty rozdzielone poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta w układzie heksan/octan etylu = 5:1), uzyskałam 5 mg (9%) związku **3.28a** oraz 31.6 mg (56%) związku **3.28b**;
- 118.1 mg (0.0879 mmol) dienu **3.27**, 30 mol% katalizatora **C**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (125 ml), temperatura pokojowa, czas reakcji 9 h – produkty rozdzielone poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (3 płyty 0.5 mm, rozwinięte w układzie heksan/octan etylu = 5:1), uzyskałam 22.7 mg (20%) związku **3.28a** oraz 74.8 mg (65%) związku **3.28b**;
- 91 mg (0.0677 mmol) dienu **3.27**, 20 mol% katalizatora **D**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (125 ml), temperatura pokojowa, reakcja przerwana po 24 h ze względu na izomeryzację substratu oraz znaczny rozpad katalizatora – produkty wstępnie rozdzielone poprzez chromatografię kolumnową w układzie heksan/octan etylu = 95:5, a następnie doczyszczane na drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (płyty 0.5 mm, rozwinięte w układzie benzen/eter dietylowy = 100:2), uzyskałam w ten sposób 5.7 mg (6%) związku **3.28a** oraz 35.5 mg (40%) związku **3.28b**, a ponadto 14.4 mg (16%) mieszaniny izomerów **3.27** [LR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{88}H_{94}O_{12}$ [$M + Na^+$]: 1365; zmierzono: 1365.7].

Izomer uboczny 3.28a

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{86}H_{90}O_{12}$ [$M + Na^+$]:

1337.63245; zmierzono: 1337.63625.

Izomer główny 3.28b

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, $-40^\circ C$) wybrane sygnały δ : 5.66 i

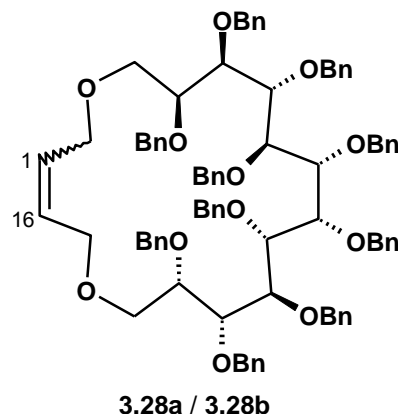
5.47 (2bm, H-1 i H-16);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $C_{86}H_{90}O_{12}$ [$M + Na^+$]:

1337.63245; zmierzono: 1337.63447;

AE obliczono dla $C_{86}H_{90}O_{12}$: C, 78.51; H, 6.90; oznaczono: C, 78.49; H, 6.96;

$[\alpha]_D = +28$ ($c = 1.335$, $CHCl_3$).

**4.3.20. Związek makrocykliczny 3.29**

Związek makrocykliczny **3.29** otrzymałam w wyniku redukcji obu izomerów **3.28**. Substrat rozpuściłam w EtOH (5 ml), dodałam 98% wodzian hydrazyny (0.2 ml) oraz kilka kropeł kwasu octowego i całość mieszałam w temperaturze 55 - 60°C, kontrolując przebieg reakcji poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). W tych warunkach, redukcja izomeru:

- **3.28a** (54 mg, 0.041 mmol) dobiegła końca po 3 h ogrzewania – powstały produkt **3.29** charakteryzował się minimalnie większą polarnością niż substrat,
- **3.28b** (56 mg, 0.043 mmol) zakończyła się po 9 h ogrzewania – produkt **3.29** wykazywał mniejszą polarność niż substrat.

Następnie, reakcje doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam wodę (5 ml), a produkty ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 5 ml). Połączone fazy organiczne osuszyłam i zatężyłam, a surowe produkty oczyszczałam za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (płyta 0.5 mm, rozwinięta w układzie benzen/eter dietylowy = 100:2). W ten sposób wyizolowałam związek **3.29** w ilościach:

- 41.6 mg (77%) z redukcji izomeru **3.28a**,
- 40.7 mg (72%) z redukcji izomeru **3.28b**.

^{13}C NMR (500 MHz, CD_2Cl_2 , -60°C) wybrane sygnały δ :

27.1 i 26.2 (C-1 i C-16);

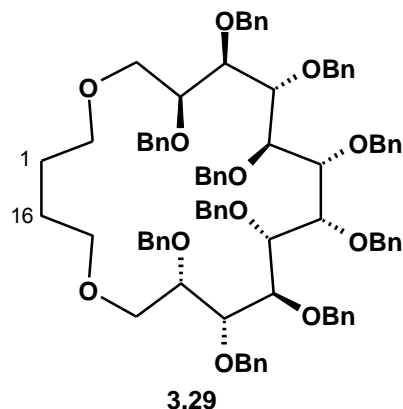
HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{86}\text{H}_{92}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]:

1339.64810; zmierzono: 1339.64451;

AE obliczono dla $\text{C}_{86}\text{H}_{92}\text{O}_{12}$: C, 78.39; H, 7.04; oznaczono: C,

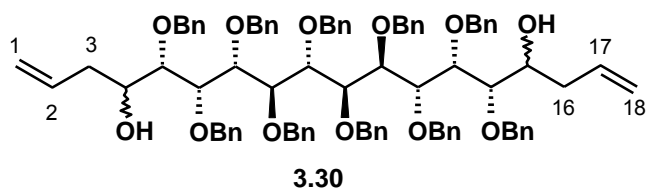
78.57; H, 7.05;

$[\alpha]_{\text{D}} = +7$ ($c = 0.63$, CHCl_3).



4.3.21. Pochodna diallilowa 3.30

Reakcje prowadziłam w warunkach bezwodnych, w atmosferze argonu. Dialdehyd **3.24** (96.7 mg, 0.0768 mmol) rozpuściłam w suchym THF (10 ml) i schłodziłam do temperatury -30°C . Następnie wkropliłam 1M roztwór AlMgBr w eterze dietylowym (0.5 ml) i kontynuowałam mieszanie w obniżonej temperaturze, kontrolując przebieg reakcji poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Po 1.5 h zaobserwowałam brak dalszego postępu reakcji oraz powstanie dwóch bardziej polarnych produktów, z czego jeden w ilościach śladowych. Dodałam 0.25 ml roztworu AlMgBr i kontynuowałam mieszanie przez kolejne 30 minut. Jednak po tym czasie, nie stwierdziłam dalszego postępu reakcji. Mieszaninę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam eter dietylowy (10 ml) oraz nasycony roztwór chlorku amonu (5 ml) i intensywnie mieszałam przez kilka minut. Rozdzieliłam, a fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 5 ml). Połączone roztwory organiczne przemyłam wodą (10 ml) oraz solanką (10 ml), osuszyłam i zateżyłam. Mieszaninę produktów rozdzieliłam za pomocą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (płyta 1 mm, rozwinięta w układzie heksan/octan etylu = 4:1). Wydzieliłam w ten sposób 5.2 mg (5%) związku śladowego, który okazał się produktem pośrednim monoallilowania [**LR-MS** (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{85}\text{H}_{88}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1323; zmierzono: 1323.6] oraz 83 mg (80%) produktu głównego **3.30**, występującego w postaci 4 diastereoizomerów w proporcjach 54 : 29 : 13 : 4



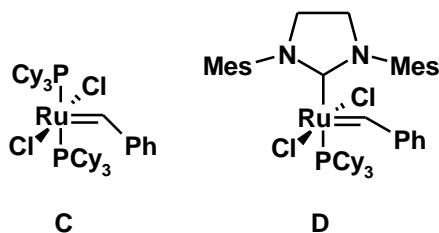
^{13}C NMR (500 MHz) wybrane grupy sygnałów δ : 135.5 – 135.0 (C-2 i C-17), 117.3 – 116.7 (C-1 i C-18), 39.1 – 37.7 (C-3 i C-16);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{88}\text{H}_{94}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1365.66375; zmierzono: 1365.66661;

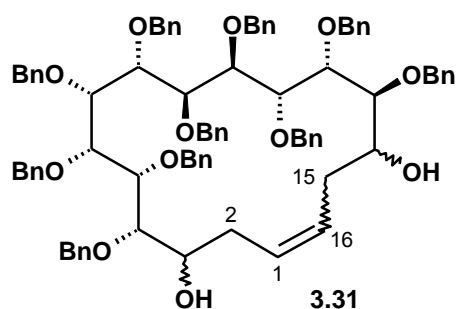
HPLC (kolumna Chiralpak IC, heksan/*i*-PrOH = 95:5, przepływ 1.0 ml/min): $t_{R1} = 4.83$ min, $t_{R2} = 5.23$ min, $t_{R3} = 5.95$ min, $t_{R4} = 6.51$ min.

4.3.22. 16-członowa pochodna karbocykliczna 3.31

Wszystkie reakcje RCM związku **3.30** prowadziłam według przepisu E, kontrolując ich przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1), wykorzystując następujące katalizatory oraz warunki:



- 27.5 mg (0.0205 mmol) mieszaniny dienów **3.30**, 20 mol% katalizatora **C**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (30 ml) - po 2.5 h w temperaturze pokojowej nie zaobserwowałam powstawania żadnego produktu, dodałam więc kolejne 10 mol% katalizatora **C** i rozpoczęłam ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej do 85°C; po 3.5 h stwierdziłam powstanie dwóch produktów minimalnie różniących się polarnością między sobą oraz znaczą izomeryzacją substratu, co skłoniło mnie do zakończenia reakcji; uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (płyta 0.5 mm, rozwinięta 2 x w układzie benzen/eter dietylowy = 100:5), wyizolowałam 7.2 mg (26%) mieszaniny izomerów substratu **3.30** [**LR-MS** (ESI) m/z obliczono dla $C_{88}H_{94}O_{12}$ [$M + Na^+$]: 1365; zmierzono: 1365.7] oraz 10 mg (37%) mieszaniny izomerycznych produktów **3.31**, których liczby nie udało mi się ustalić na podstawie wyników HPLC;
- 55 mg (0.0409 mmol) mieszaniny dienów **3.30**, 20 mol% katalizatora **D**, 0.7×10^{-3} M roztwór w toluenie (57 ml) – reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej obserwując na TLC powolny postęp reakcji, a po 24 h stwierdziłam powstanie dwóch produktów minimalnie różniących się polarnością między sobą oraz w niewielkim stopniu izomeryzacją substratu; uzyskaną mieszaninę rozdzieliłam poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (2 płyty 0.5 mm, rozwinięte 2 x w układzie benzen/eter dietylowy = 100:5), wyizolowałam 4.9 mg (9%) mieszaniny izomerów substratu **3.30** oraz 41.8 mg (78%) mieszaniny izomerycznych produktów **3.31**.



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz) wybrane grupy sygnałów δ : 5.67 i 5.47 (H-1 i H-16), 2.50 – 1.82 (H-2a, H-2b, H-15a, H-15b);

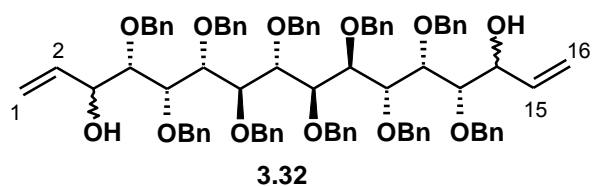
$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane grupy sygnałów δ : 38.4 – 34.1 (C-2 i C-15);

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{86}\text{H}_{90}\text{O}_{12}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$:

1337.63245; zmierzono: 1337.63417.

4.3.23. Pochodna diwinyłowa 3.32

Reakcję prowadziłam w warunkach bezwodnych, w atmosferze argonu. Diałdehyd **3.24** (105 mg, 0.0834 mmol) rozpuściłam w suchym THF (10 ml) i schłodziłam do temperatury -30°C . Następnie wkropliłam 1M roztwór VinMgBr w THF (0.5 ml) i kontynuowałam mieszanie w obniżonej temperaturze, kontrolując przebieg reakcji poprzez TLC (heksan/octan etylu = 5:1). Po 1.5 h całkowity brak substratu oraz powstanie bardziej polarnego produktu. Mieszanicę reakcyjną doprowadziłam do temperatury pokojowej, dodałam eter dietylowy (10 ml) oraz nasycony roztwór chlorku amonu (5 ml) i intensywnie mieszałam przez kilka minut. Rozdzieliłam, a fazę wodną ekstrahowałam eterem dietylowym (2 x 5 ml). Połączone roztwory organiczne przemyłam wodą (10 ml) oraz solanką (10 ml), osuszyłam i zatężyłam. Surowy produkt oczyściłam za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie heksan/octan etylu od 95:5 do 91:9. Wydzieliłam w ten sposób 77 mg (70%) związku **3.32**, występującego w postaci 4 diastereoizomerów w proporcjach 35 : 43 : 14 : 8.



$^{13}\text{C NMR}$ (600 MHz) wybrane grupy sygnałów δ : 138.9 – 137.4 (C-2 i C-15), 115.9 – 114.4 (C-1 i C-16);

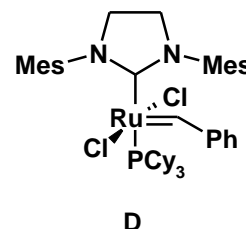
HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{86}\text{H}_{90}\text{O}_{12}$ $[\text{M}$

+ Na^+]: 1337.63245; zmierzono: 1337.62857;

HPLC (kolumna Chiralpak IC, heksan/*i*-PrOH = 95:5, przepływ 1.0 ml/min): $t_{\text{R}1}$ = 6.61 min, $t_{\text{R}2}$ = 7.33 min, $t_{\text{R}3}$ = 8.75 min, $t_{\text{R}4}$ = 10.11 min.

4.3.24. 14-członowa pochodna karbocykliczna 3.33

Reakcję RCM związku **3.32** (53.5 mg, 0.0407 mmol) prowadziłam według przepisu E, przy użyciu 20 mol% katalizatora **D** w toluenowym roztworze (57 ml) o stężeniu $0.7 \times 10^{-3} \text{M}$, w temperaturze pokojowej, kontrolując jej przebieg poprzez TLC (heksan/octan etylu = 4:1). Reakcja postępowała bardzo dynamicznie i już po 2.5 h stwierdziłam całkowity zanik substratu oraz pojawienie się trzech bardziej polarnych produktów. Powstałe związki udało mi się rozdzielić poprzez preparatywną chromatografię cienkowarstwową (2 płyty 0.5 mm, rozwinięte w układzie benzen/eter dietylowy = 5:1). Uzyskałam w ten sposób:



- 3.8 mg (7%) izomeru **3.33a**

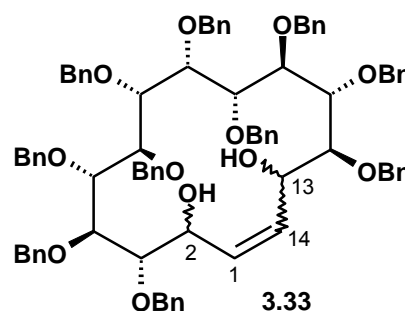
LR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1309; zmierzono: 1309.5;

- 16.3 mg (31%) izomeru **3.33b**

HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1309.60115; zmierzono: 1309.59885;

^1H NMR (500 MHz) wybrane sygnały δ : 6.33 i 5.87 (2bdd, H-1 i H-14), 2.48 i 2.32 (2bs, 2 x OH);

- 24 mg (46%) izomeru **3.33c**, którego analiza HPLC pokazała, iż jest on mieszaniną dwóch izomerów w stosunku 68:32



HR-MS (ESI) m/z obliczono dla $\text{C}_{84}\text{H}_{86}\text{O}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1309.60115; zmierzono: 1309.60089;

HPLC (kolumna Chiralpak IA, heksan/*i*-PrOH = 95:5, przepływ 1.0 ml/min): $t_{R1} = 8.32$ min, $t_{R2} = 9.15$ min.

V Literatura cytowana

1. Jarosz, S. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 93-107.
2. Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.
3. Wiśniewski, A.; Madaj, J. *Podstawy Chemii Cukrów* **1997**, AGRA-ENVIRO Lab.
4. a) Bonsignore, A.; Orunesu, M.; Pontremoli, S.; Vegetti, P. *Giorn. Biochim.* **1956**, *5*, 203; b) Hann, R. M.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 336-340; c) Charlson, A. J.; Richtmyer, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3428-3434.
5. Uchida, K.; Ichikawa, T.; Schimauchi, Y.; Ischikura, T.; Ozaki, A. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 259-262.
6. Takatsuki, A.; Arima, K.; Tamura, G. *J. Antibiot.*, **1971**, *24*, 215-223.
7. Wolfrom, M. L.; Binkley, W. W.; Spencer, C. C.; Lew, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3357-3358.
8. Schaffer, R.; Cohen, A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1929-1930.
9. Young, R.; Adams, G. A. *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 32-36.
10. Chilton, W. S.; Lontz, W. C.; Roy, R. B.; Yoda, C. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3222-3225.
11. Roy, R. B.; Chilton, W. S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3242-3243.
12. Whistler, R. L.; Ong, K. S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2575-2576.
13. a) Paulsen, H.; Roden, K.; Sinnwell, V.; Koebernick, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 439-440; b) Paulsen, H.; Roden, K.; Sinnwell, V.; Luger, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 2009-2027.
14. Dondoni, A.; Fantini, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 693-702.
15. Brimacombe, J. S. *Studies in Natural Products Chemistry* (Atta-ur-Rahman Ed.) Elsevier, Amsterdam **1989**, *4*, 157-193.
16. Cha, J.K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2247-2255.
17. Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Kabir, A. K. M. S.; Bennett, F.; Taylor, I. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 815-821.
18. Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Kabir, A. K. M. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 823-828.
19. Brimacombe, J. S.; Hanna, R.; Kabir, A. K. M. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2421-2426.

20. Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rasso, G.; Spanu, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2135-2139.
21. Dziewiszek, K.; Banaszek, A.; Zamojski, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1569-1572.
22. Kochetkov, N. K.; Dimitriev, B. A. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 803-815.
23. Jørgensen, M.; Iversen, E. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4625-4629.
24. Railton, C. J.; Clive, D. L. J. *Carbohydr. Res.* **1996**, *281*, 69-77.
25. Kim, E.; Gordon, D. M.; Schmid, W.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5500-5507.
26. Palmelund, A.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8248-8251.
27. Horton, D.; Tsai, J.-H. *Carbohydr. Res.* **1979**, *75*, 151-174.
28. Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1193-1196.
29. Jarosz, S.; Głodek, J.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1987**, *163*, 289-296.
30. Krajewski, J. W.; Gluziński, P.; Jarosz, S.; Zamojski, A.; Bleidelis, J.; Mishnyov, A.; Kemme, A. *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 183-195.
31. Corey, E. J.; Pan, B.-C.; Hua, D. H.; Deardorff, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6816-6818.
32. Secrist III, J. A.; Barnes, K. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4528-4530.
33. Karpiesiuk, W.; Banaszek, A. *Carbohydr. Res.* **1997**, *299*, 245-252.
34. Jarosz, S.; Mootoo, D.; Fraser-Reid, B. *Carbohydr. Res.* **1986**, *147*, 59-68.
35. Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 201-207.
36. Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **1992**, *224*, 73-81.
37. a) Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7655-7658; b) Jarosz, S.; Sałański, P.; Mach, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2583-2594.
38. Jarosz, S.; Skóra, S.; Stefanowicz, A.; Mach, M.; Frelek, J. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 961-974.
39. Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 209-215.
40. Jarosz, S. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 217-225.
41. Jarosz, S. *Polish J. Chem.* **1994**, *68*, 1333-1342.
42. Jarosz, S.; Mach, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3943-3948.
43. Paton, R. M.; Young, A. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 629-635.
44. McGhie, K. E.; Paton, R. M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 24-41.
45. a) Yamamoto, Y.; Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207-2293; b) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31-48.

-
46. Jarosz, S.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4011-4013.
 47. Jarosz, S.; Gawęł, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3415-3432.
 48. Jarosz, S.; Skóra, S.; Szewczyk, K.; Ciunik, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 1895-1905.
 49. Jarosz, S.; Szewczyk, K.; Gawęł, A.; Luboradzki, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1719-1727.
 50. Suami, T.; Sasai, H.; Matsuno, K. *Chem. Lett.* **1983**, 819-822.
 51. Jarosz, S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2359-2362.
 52. Sarabia-Garcia, F.; López-Herrera, F. J.; Pino Gonzalez, M. S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5491-5500.
 53. Sarabia-Garcia, F.; López-Herrera, F. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4757-4768.
 54. Danishefsky, S.; Maring, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7762-7764; Danishefsky, S.; Maring, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2193-2204.
 55. a) Jurczak, J.; Bauer, T.; Jarosz, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4809-4812; b) Jurczak, J.; Bauer, T.; Jarosz, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6477-6486.
 56. a) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9657-9659; b) Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
 57. a) Ramza, J.; Zamojski, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6123-6134; b) Ramza, J.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 205-216.
 58. Marshall, J. A.; Beaudoin, S.; Lewiński, K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5876-5877; Marshall, J. A.; Beaudoin, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6614-6619.
 59. Saito, S.; Morikawa, Y.; Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5424-5426.
 60. cf. Marshall, J. A.; Welmaker, G. S. *Synlett* **1992**, 537-538.
 61. Saito, S.; Hamano, S.; Moriyama, H.; Okada, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1157-1160.
 62. Fürstner, A.; Wuchrer, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 79-89.
 63. a) Ferrier, R. J.; Middleton, S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779-2831; b) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220; c) Arjona, O.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C.; Plumet, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1919-2036.
 64. *Wybrane przeglądy na temat karbocyklicznych nuklezydów*: a) Ferrero, M.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4319-4348; b) Ichikawa, E.; Kato, K. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 385-423.
 65. a) Miller, T. W.; Arison, B. H.; Albers-Schonberg, G. *Biotechnol. Bioeng.* **1973**, *15*, 1075-1080.
 66. Atsumi, S.; Iinuma, H.; Nosaka, C.; Umezawa, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1579-1585.

-
67. Nobuji, Y.; Noriko, C.; Takashi, M.; Shigern, U.; Kenzou, H.; Michiaki, I. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP06306000*, 1994.
68. a) Iwasa, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M. *J. J. Antibiot.* **1970**, *23*, 595-602; b) Iwasa, T.; Higashide, E.; Yamamoto, H.; Shibata, M. *J. J. Antibiot.* **1971**, *24*, 107-113.
69. a) Adinolfi, M.; Corsaro, M. M.; DeCastro, C.; Evidente, A.; Lanzetta, R.; Molinaro, A.; Parrilli, M. *Carbohydr. Res.* **1996**, *284*, 111-118; b) Bleriot Y.; Untersteller, E.; Fritz, B. Sinaÿ, P. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 240-246.
70. a) Manni, P. E.; Sinsheimer, J. E. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54*, 1541-1544; b) Dominguez, X. A.; Marroquin, J.; Olguin, L. M.; Morales, f.; Valdez, V. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2617-2618.
71. Bäckvall, J.-E.; Yoshizaki, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9339-9341.
72. Plettenburg, O.; Adelt, S.; Vogel, G. Altenbach, H.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1057-1061.
73. Johnson, C. R.; Gołębiowski, A.; Steensma, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9414-9418.
74. Rubottom, G. M.; Vazquez, M. A.; Pelegrina, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319-4322.
75. a) Pearson, A. J.; Srinivasan, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3965-3973; b) Pearson, A. J.; Katiyar, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2297-2304.
76. Mehta, G.; Pallavi, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2828-2829.
77. Antkowiak, T. A.; Sanders, D. C.; Trimitsis, G. B.; Press, J. B.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5366-5373.
78. Dalko, P. I.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 773-777.
79. Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1979**, 1455-1458.
80. a) Werschkun, B.; Thiem, J. *Angew. Chem. In. Ed.* **1997**, *36*, 2793-2794; b) Jürs, S.; Werschkun, B.; Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4451-4462.
81. Das, S. K.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. In. Ed.* **1997**, *36*, 493-496.
82. Sollogoub, M.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. In. Ed.* **2000**, *39*, 362-364.
83. Paquette, L. A.; Friedrich, D.; Rogers, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3841-3849.
84. a) Wang, W.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Sinaÿ, P. *Angew. Chem. In. Ed.* **2000**, *39*, 2466-2467; b) Wang, W.; Zhang, Y.; Zhou, H.; Blériot, Y.; Sinaÿ, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1053-1059.
85. Sisu, E.; Sollogoub, M.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10189-10196.
86. a) Van Hooft, P. A. V.; Van der Marel, G. A.; Van Boeckel, C. A. A.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1769-1772; b) Van Hooft, P. A. V.; Litjens, R. E. J. N.;

-
- Van der Marel, G. A.; Van Boeckel, C. A. A.; Van Boom, J. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 731-733.
87. Paquette, L. A.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4353-4363.
88. a) Moura-Letts, G.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7663-7670; b) Paquette, L. A.; Moura-Letts, G.; Wang, G. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2099-2107.
89. a) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1516-1521; b) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2835-2841; c) McCasland, G. E.; Furuta, S.; Durham, L. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2841-2844;
90. Shing, T. K. M.; Elsley, D. A.; Gillhouley, J. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1280-1282.
91. Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4445-4448.
92. a) Shing, T. K. M.; Wong, A. W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3253-3263; b) Shing, T. K. M.; Wong, W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 207-209; c) Shing, T. K. M.; Wong, W. F.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2693-2707.
93. Martinez-Grau, A.; Marco-Contelles, J. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 155-162.
94. Chénéde, A.; Pothier, P.; Sollogoub, M.; Fairbanks, A. J.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1373-1374.
95. Gravier-Pelletier, C.; Andriuzzi, O.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 245-248.
96. Wilcox, C. S.; Thomasco, L. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 546-547.
97. a) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5341-5345; b) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705-3717.
98. Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
99. a) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859; b) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857; c) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325; d) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427; e) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
100. Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
101. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
102. Garber, S. B.; Kingsbury, J.S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
103. Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 399-415.
104. Bernet, B.; Vassella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *141*, 161-176.

-
105. Hyldtoft, L.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8444-8452.
106. Keinicke, L.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4124-4128.
107. a) Hanna, I.; Ricard, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651-2654; b) Boyer, F.-D.; Hanna, I.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4094-4096; c) Boyer, F.-D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1275-1277.
108. Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8961-8972.
109. Blériot, Y.; Giroult, A.; Mallet, J.-M.; Rodriguez, E.; Vogel, P.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2553-2565.
110. Jørgensen M.; Iversen, E. H.; Paulsen, A. L.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4630-4634.
111. Conrad, R. M.; Grogan, M. J.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1359-1361.
112. Ackermann, L.; Tom, D. E.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195-2202.
113. a) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2439-2441; b) Marco-Contelles, J.; de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5416-5419.
114. Andriuzzi, O.; Gravier-Pelletier, C.; Vogel, P.; Le Merrer, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7094-7104.
115. Mehta, G.; Pallavi, K.; Katukojvala, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4519-4522.
116. a) Onoue, H.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 121-124; b) Mazaki, Y.; Fujise, Y.; Fukazawa, Y.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 977-980.
117. Hashimoto, H.; Asano, K.; Fiji, F.; Yoshimura, J. *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 87-104.
118. a) Ojikawa, Y.; Tanaka, T.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3647-3650; b) Horita, K.; Nagato, S.; Ojikawa, Y.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3253-3256.
119. Wolfrom, M. L.; Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1800-1804.
120. Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480-2482.
121. Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
122. Sherk, A. E.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 932-935; Liu, Z.; Classon, B.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4273-4275; Calvo-Flores, F. G.; Garcia-Mendoza, P.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-Garcia, J.; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944-3961.
123. Gajewska, A. *Praca doktorska*, Instytut Chemii Organicznej PAN, **2007**.
124. Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826-2830.
125. Rychnovsky, S. D. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2021-2040.

126. a) Keck, G. E.; Wager, C. A.; Wager, T. T.; Savin, K. A.; Covell, J. A.; McLaws, M. D.; Krishnamurthy, D.; Cee, V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 231-234; b) Williams, D. R.; Cortez, G. S.; Bogen, S. L.; Rojas, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4612-4615; c) Smith III, A. B.; Safanov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426-12427; d) Smith III, A. B., Safanov, I. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 635-637; e) Richardson, T. I.; Rychnovsky, S. D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8977-8996; f) Sinz, C. J.; Rychnovsky, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3224-3227.
127. Ando, K.; Narumiya, K.; Takada, H.; Teruya, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1460-1463.
128. Doyle, M. P.; Hu, W.; Philips, I. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1777-1779.
129. a) Li, W.-D. Z.; Li, Y.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 965-968; b) Liu, Z.; Li, W. Z.; Peng, L.; Li, Y.; Li, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4250-4257.
130. Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
131. a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942-3943; b) Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792-803; c) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
132. Goldring, P. D.; Hodder, A. S.; Weiler, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4955-4958.
133. Grubbs, R. H.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325.
134. a) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276-3281; b) Arico, F.; Mobian, P.; Kern, J. M.; Sauvage, J. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1887-1890; c) Dietrich-Buchecker, C. O.; Rapenne, G.; Sauvage, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 994-1001; d) Mohr, B.; Weck, M.; Sauvage, J. P.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1308-1310.
135. a) Arisawa, M.; Kato, C.; Kaneko, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1873-1876; b) Nakashima, K.; Ito, R.; Sono, M.; Tori, M. *Heterocycles* **2000**, *53*, 301-314.
136. a) Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2000**, 671-672; b) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Wirtz, C.; Goddard, R.; Lehmann, C.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061-7069; c) Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145-2147.
137. a) Nicolaou, K. C.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H.; Roschangar, F.; Sarabia, F.; Ninkovic, S.; Yang, Z.; Trujillo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7960-7973; b) Meng, D.; Su, D.-S.; Balog, A.; Bertinato, P.; Sorensen, A. J.; Danishefsky, S. J.; Zheng, Y.-H.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2733-2734; c) Fürstner, A.; Thiel, O.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734; d) Sindler, B. S.; Song, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1817-1820; e) Wu, Y.; Esser, L.; De Brabander, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4308-4310.
138. a) Samojowicz, C.; Bieniek, M.; Zarecki, A.; Kadyrov, R.; Grela, K. *Chem. Commun.* **2008**, 6282-6284; b) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Pazio, A.; Makal, A.; Woźniak, K.; Poater, A.; Cavallo, L.; Wójcik, J.; Zdanowski, K.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12981-12993.

-
139. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych 2007*, Wydawnictwo Naukowe PWN.
140. Vougioukalakis, G. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8868-8880.
141. "Purification of Laboratory Chemicals", Arnavego W.L.F.; Perrin D.D. Eds.; Elsevier **1996**.



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.354/13



90000000186660