



Oskar Popik

Rozprawa doktorska

**Stereokontrolowana synteza
monosacharydów z dihydroksyacetonu**

A-21-6
K-c-132
K-c-130
K-c-125
K-g-172
K-c-119

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. Jacka Młynarskiego

Warszawa 2015

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.370/15



90000000191633



B. Org. 370/
15

Pragnę serdecznie podziękować mojemu promotorowi,
Panu prof. Jackowi Młynarskiemu
za wskazanie ciekawego tematu badawczego oraz
wszechstronną pomoc i opiekę merytoryczną nad moją pracą.

Serdeczne podziękowania składam również wszystkim
Koleżankom i Kolegom z zespołów II, IV, VI i XIII ICHO PAN,
a w szczególności dr Michałowi Michalakowi,
dr Sebastianowi Stecko oraz Marii Rogozińskiej-Szymczak
za wszelką pomoc, życzliwość i miłą atmosferę pracy.

Abstract

In nature carbohydrates are synthesized by enzyme-catalyzed aldol reactions. Four naturally occurring D-ketohexoses are formed in a stereoselective aldol addition of D-glyceraldehyde-3-phosphate to dihydroxyacetone phosphate promoted by four different aldolase enzymes. The development of organocatalysis allowed to mimic enzymes' mode of action while expanding the substrate scope.

Herein, I present an organocatalytic method for the *de novo* synthesis of *syn*-configured ketohexoses. Formation of fructose and sorbose of both D and L series was possible in a direct aldol reaction of unprotected dihydroxyacetone (DHA) with both (*R*)- and (*S*)-glyceraldehyde acetonides in the presence of water. The developed C_2 -symmetrical serine-based organocatalysts mimic nature's aldolase enzymes and allow for the formation of all *syn*-configured ketohexoses in good yields and high selectivities. The enamine mechanism of the reaction was proven by enantioselective direct *syn*-aldol reaction of unprotected dihydroxyacetone with achiral aldehydes. An additional proof came from the HRMS (ESI) spectrum of the enamine formed *in situ* from siloxyserine organocatalyst and dihydroxyacetone.

I have also demonstrated the possibility of application of primary, secondary and tertiary amines as catalysts for the aldol reaction of unprotected dihydroxyacetone with (*R*)-glyceraldehyde acetonide. These reactions result in a stereoselective formation of D-fructose as a result of a general base mechanism by the Felkin-Anh model.

The developed serine-based organocatalysts were also used for the highly stereoselective synthesis of naturally occurring higher carbon sugars. This methodology gave access to sedoheptulose and *D-glycero-L-galacto*-oct-2-ulose in a direct aldol reaction of unprotected dihydroxyacetone with D-erythrose and D-xylose, respectively.

Finally, bis(siloxyserinamide) organocatalyst gave access to L-fructose. This unnatural sugar was synthesized as a single diastereoisomer in a gram scale. The C_2 -symmetrical bis(amide) catalysts were also used in an direct aldol reactions leading to *C*-glycosides with high yields and selectivities

Streszczenie

W przyrodzie synteza węglowodanów odbywa się poprzez reakcje aldolowe z wykorzystaniem katalizy enzymatycznej. Cztery naturalne D-ketoheksozy powstają w wyniku stereoselektywnej addycji aldehydu 3-fosfo-D-glicerynowego do fosfodihydroksyacetonu katalizowanej czterema różnymi aldolazami. Obserwowany w ostatnim czasie dynamiczny rozwój organokatalizy, umożliwił naśladowanie procesów enzymatycznych przy jednoczesnym rozszerzeniu spektrum substratów stosowanych w reakcjach.

W niniejszej dysertacji zaprezentowałem możliwość syntezy cukrów *de novo* z wykorzystaniem organokatalizy. W wyniku reakcji niezabezpieczonego dihydroksyacetonu (DHA) z acetonidami aldehydów (*R*)- i (*S*)-glicerynowych otrzymałem fruktozę i sorbozę szeregów D i L. Otrzymane C_2 -symetryczne serynamidy naśladują działanie aldolaz i pozwalają na otrzymanie wszystkich *syn*-ketoheksoz z dobrymi wydajnościami i wysokimi diastereoselektywnościami w obecności wody. Dowodów na enaminiowy mechanizm badanej reakcji dostarczyła analiza produktów enancjoselektywnej reakcji adlolowej pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetonem i achiralnymi aldehydami. Obserwowana na widmie HRMS (ESI) enamina powstająca *in situ* z bis(serynamidu) i dihydroksyacetonu była dodatkowym potwierdzeniem postulowanego mechanizmu.

Zaprezentowałem również możliwość wykorzystania pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin w reakcjach pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego i dihydroksyacetonem. W wyniku reakcji tego typu głównym produktem jest D-fruktoza, co wynika ściśle z modelu Felkina-Anha i sugeruje mechanizm typu *general base*.

Opracowana metodologia pozwoliła mi również otrzymać z wysoką diastereoselektywnością występujące w przyrodzie cukry wyższe. W wyniku reakcji aldolowej pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetonem i D-erytrozą oraz D-ksylozą katalizowanej C_2 -symetrycznym serynamidem udało mi się otrzymać sedoheptulozę oraz D-glicero-L-galakto-okt-2-ulozę.

Na koniec udało mi się wykorzystać pochodną sililoksyseryny w syntezie L-fruktozy. Ten nienaturalny cukier otrzymałem w gramowej skali w postaci pojedynczego izomeru. Dodatkowo C_2 -symetryczne bis(serynamidy) okazały się promować reakcję aldolową prowadzącą do C-glikozydów z wysokimi wydajnościami i diastereoselektywnościami.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	10
1. Cel pracy	13
2. Wprowadzenie do chemii cukrów	16
3. Reakcja aldolowa w syntezie monosacharydów	18
3.1. Reakcja aldolowa w przyrodzie – aldolazy	18
3.2. Reakcja aldolowa z wykorzystaniem enolanów	21
3.3. Organokatalityczna synteza ketoz – reakcja aldolowa dihydroksyacetonu.....	28
3.4. Organokatalityczna synteza aldoz – reakcja aldolowa pomiędzy aldehydami.....	40
3.5. Prebiotyczna synteza cukrów	45
4. Badania własne	50
4.1. Wstęp.....	50
4.2. Serynamidy o symetrii C_2 w syntezie <i>syn</i> -ketoheksoz	51
4.3. Serynamidy o symetrii C_2 w enancjoselektywnej reakcji aldolowej DHA.....	57
4.4. Prolinamidy o symetrii C_2 w syntezie <i>anti</i> -ketoheksoz.....	60
4.5. Ustalenie konfiguracji absolutnej otrzymywanych ketoheksoz	62
4.6. Aminoalkohole i aminy trzeciorzędowe w reakcji aldolowej DHA.....	65
4.7. Inne ligandy o symetrii C_2 w syntezie <i>syn</i> -ketoheksoz	73
4.8. Serynamidy o symetrii C_2 w syntezie innych ketoz	77
4.9. Reakcje z innymi ketonami katalizowane serynamidami o symetrii C_2	87
5. Podsumowanie i wnioski	92
6. Część eksperymentalna.....	94
6.1. Informacje ogólne.....	94
6.2. Przepisy ogólne.....	95
6.3. Przepisy szczegółowe i charakterystyka otrzymanych produktów	100
7. Suplement	149
8. Bibliografia	151

Wykaz stosowanych skrótów

Skróty opisowe

<i>de</i>	nadmiar diastereoizomeryczny (ang. <i>diastereoisomeric excess</i>)
<i>dr</i>	stosunek diastereoizomeryczny (ang. <i>diastereoisomeric ratio</i>)
ECD	spektroskopia elektronowego dichroizmu kołowego
<i>ee</i>	nadmiar enancjomeryczny (ang. <i>enantiomeric excess</i>)
EI	metoda jonizacji elektronowej
eq	równoważnik (ang. <i>equivalent</i>)
<i>er</i>	stosunek enancjomeryczny (ang. <i>enantiomeric ratio</i>)
ESI	metoda jonizacji elektrosprej
GC	chromatografia gazowa
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa
HRMS	spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
IR	spektroskopia w podczerwieni
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
PG	grupa zabezpieczająca (ang. <i>protecting group</i>)
rac	mieszanina racemiczna
rt	temperatura pokojowa
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
VCD	spektroskopia oscylacyjnego dichroizmu kołowego

Związki chemiczne i rozpuszczalniki

Amberlyst	kwaśna żywica jonowymienna Amberlyst [®]
DBU	1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-en
DCM	chlerek metylenu
DHA	dihydroksyaceton
DIBAL-H	wodorek diizobutyloglinu
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DME	1,2-dimetoksyetan
DMF	dimetyloformamid
DMP	2,2-dimetoksypropan
DMSO	dimetylosulfotlenek

DOWEX	kwaśna żywica jonowymienna DOWEX™
KHMDS	heksametylodisilazan potasu
LDA	diizopropylamidek litu
MsOH	kwask metanosulfonowy
MTBE	eter <i>tert</i> -butylometylowy
NMP	<i>N</i> -metylo-2-pirolidon
PBS	roztwór soli w buforze fosforanowym
PCC	chlorochromian pirydyny
PTSA	kwask <i>p</i> -toluenosulfonowy
Py	pirydyna
Ra-Ni	nikiel Raneya
TBAF	fluorek tetrabutylamoniowy
TfOH	kwask trifluorometanosulfonowy
THF	tetrahydrofuran

Grupy funkcyjne i zabezpieczające

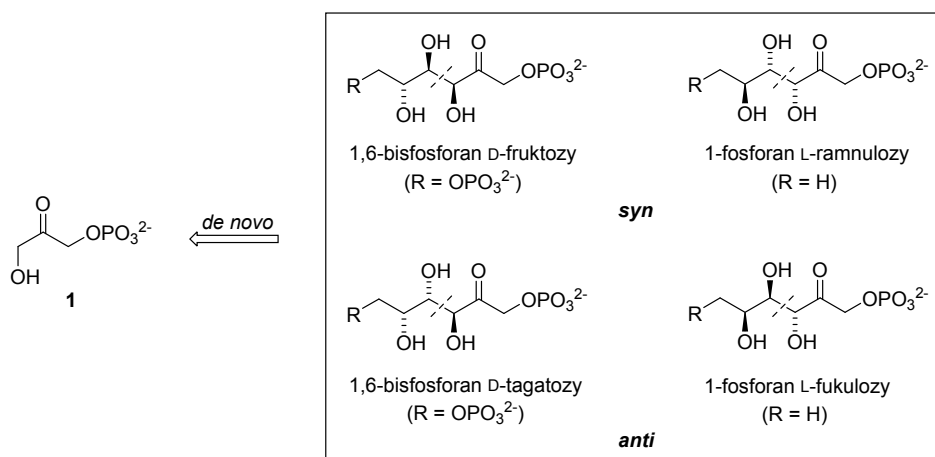
Ac	grupa acetylowa
Ar	grupa arylowa
Bn	grupa benzylowa
Boc	grupa <i>tert</i> -butyloksykarbonylowa
Cbz	grupa benzyloksykarbonylowa
Cy	grupa cykloheksylowa
Et	grupa etylowa
Glu	kwask glutaminowy
His	histydyna
<i>i</i> -Pr	grupa izopropylowa
Lys	lizyna
Me	grupa metylowa
MOM	grupa metoksymetylowa
Ph	grupa fenylowa
Pr	grupa propylowa
Ser	seryna
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa

TBS	grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
<i>t</i> -Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
TES	grupa trietylosililowa
TIPS	grupa triizopropylosililowa
TMS	grupa trimetylosililowa
Tyr	tyrozyna

1. Cel pracy

Węglowodany ze względu na złożoność budowy stanowią niezwykle wymagający cel syntezy chemicznej. Wynika to przede wszystkim z dużej ilości centrów stereogenicznych obecnych w cząsteczkach cukrów oraz znacznej ilości grup hydroksylowych, która wpływa na specyficzną reaktywność sacharydów. Dotychczas opracowano wiele metod syntez węglowodanów, jednak większość z nich bazuje na ortogonalnie zabezpieczonych prekursorach cukrowych. Ilość bezpośrednich metod umożliwiających otrzymanie sacharydów z prostych związków karbonylowych przedstawionych w literaturze jest ciągle niewielka.

W przyrodzie synteza węglowodanów odbywa się na drodze reakcji aldolowej z wykorzystaniem katalizy enzymatycznej. Odpowiednie enzymy - aldolazy, umożliwiają stereoselektywną addycję ketonu do aldehydu. W procesie biosyntezy ketoheksoz rolę donora pełni fosfodihydroksyaceton (DHAP) **1**, a zachodzące reakcje aldolowe katalizowane są DHAP-zależnymi aldolazami (Schemat 1.1). Energiczny rozwój organokatalizy, który można zaobserwować w literaturze w ostatnich latach wskazuje na możliwość opracowania biomimetycznych metod pozwalających na syntezę cukrów *de novo*.

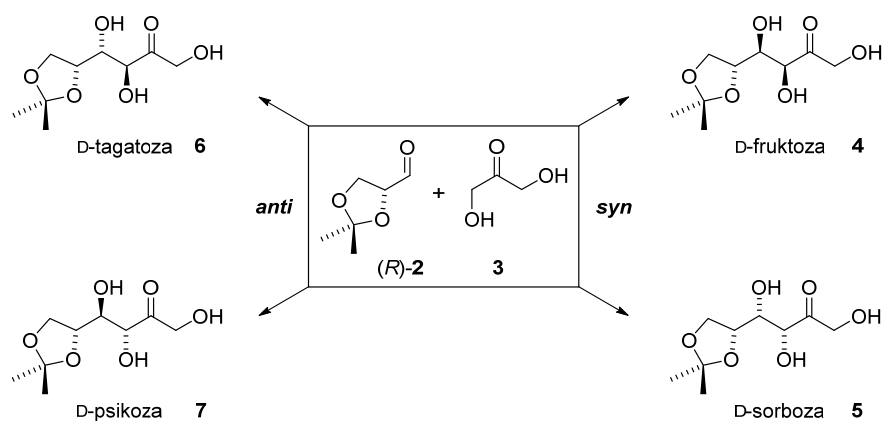


Schemat 1.1 Synteza ketoheksoz w przyrodzie z wykorzystaniem aldolaz.

Głównym celem mojej pracy była próba zaprojektowania katalizatorów, które w sposób analogiczny do wykorzystywanych w przyrodzie aldolaz umożliwiłyby syntezę ketoheksoz z doskonałą wydajnością i stereoselektywnością (Schemat 1.2). Jednocześnie opracowane przeze mnie organokatalizatory mogłyby wyeliminować wady reakcji enzymatycznych, czyli wysoką specyficzość względem substratów i konieczność stosowania



odpowiednio funkcjonalizowanych związków wyjściowych. Należy podkreślić, że wykorzystanie organokatalizy umożliwiłoby otrzymywanie, oprócz powszechnych w przyrodzie ketoz szeregu D, syntezę niedostępnych w wyniku reakcji enzymatycznych cukrów szeregu L.



Schemat 1.2 Biomimetyczna synteza ketoheksos szeregu D.

Ponieważ zależało mi na prowadzeniu reakcji w sposób biomimetyczny do syntezy ketoheksos planowałem wykorzystać niezabezpieczony dihydroksyaceton **3**. Związek ten jest wykorzystywany w formie fosforanu **1** w reakcjach enzymatycznych, przebiegających w przyrodzie. Zarówno dihydroksyaceton jak i jego pochodne należą do najważniejszych donorów wykorzystywanych w bezpośrednich reakcjach aldolowych w syntezie związków polihydroksylowych.^[1]

Bazując na doniesieniach literaturowych^[2,3] oraz pracach prowadzonych wcześniej w zespole prof. Młynarskiego^[4] planowałem wykorzystać pochodne aminokwasów pierwszorzędowych jako katalizatory. Planując syntezę organokatalizatorów, które byłyby w stanie imitować działanie aldolaz, ważne również było aby badane reakcje mogły przebiegać w roztworach wodnych.^[5]

Możliwość wykorzystania aminokwasów w syntezie cukrów wydaje się być interesująca również ze względu na toczącą się w nauce dyskusję o związku pomiędzy homochiralnością aminokwasów, homochiralnością węglowodanów i ich biogenezą.^[6,7]

Planowałem także zbadać możliwość zastosowania prostych pod względem strukturalnym chiralnych amin jako organokatalizatorów w syntezie węglowodanów.

Kolejnym celem moich badań była również próba wykorzystania opracowywanej metodologii do otrzymania z dihydroksyacetonu również innych monosacharydów niż ketoheksozy. Szczególnie istotna wydawała mi się próba syntezy cukrów wyższych

występujących w przyrodzie. Ketozy, które w swoim szkielecie posiadają siedem i osiem atomów węgla są w dużym stopniu rozpowszechnione w przyrodzie, jednak ilość metod otrzymywania tego typu związków opisanych w literaturze jest wciąż znikoma.

2. Wprowadzenie do chemii cukrów

Jedną z najważniejszych grup związków chemicznych, kluczową dla funkcjonowania wszystkich żywych organizmów są węglowodany. Początkowo ich rolę postrzegano głównie jako użyteczne źródło energii dla organizmów żywych oraz element budulcowy ścian komórkowych roślin (celuloza) czy ścian komórkowych grzybów i zewnętrznych szkieletów stawonogów (chityna). Rozwój metod badawczych pozwolił na lepsze wyjaśnienie roli jaką pełnią cukry w przyrodzie. Dzisiaj wiemy, że węglowodany biorą udział w ważnych procesach zachodzących w organizmach żywych takich jak: przekazywanie sygnałów komórkowych, zwijanie białek, powstawanie przerzutów nowotworowych, regulacji aktywności hormonów i enzymów, czy w procesie zapłodnienia oraz powstawania odpowiedzi immunologicznej.^[8] Związki oparte na sacharydach mają również liczne zastosowania w chemii leków jako środki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe czy składniki szczepionek.^[9] Z kolei monosacharydy są szeroko rozpowszechnione jako pomocniki chiralne^[10] oraz źródła enancjomerycznie czystych bloków budulcowych.^[11] Biorąc pod uwagę powszechność występowania w przyrodzie oraz liczne zastosowania nie jest zaskakujące, że cukry stanowią wyjątkowo atrakcyjną grupę związków dla badaczy na całym świecie.

Rozwój chemii organicznej jest ściśle związany z rozwojem chemii cukrów. Pionierska synteza mocznika przez Friedricha Wöhlera w 1828 roku jest uważana za symboliczny początek chemii organicznej,^[12] jednak najbardziej efektowną syntezą przeprowadzoną w XIX w. wydaje się być otrzymanie (+)-glukozy przez Emila Fischera.^[13] Po raz pierwszy bowiem synteza totalna dotyczyła dość złożonego związku o ściśle określonych centrach stereogenicznych. Tym samym rozwój chemii cukrów w znacznym stopniu przyczynił się do rozwoju stereochemii.^[14]

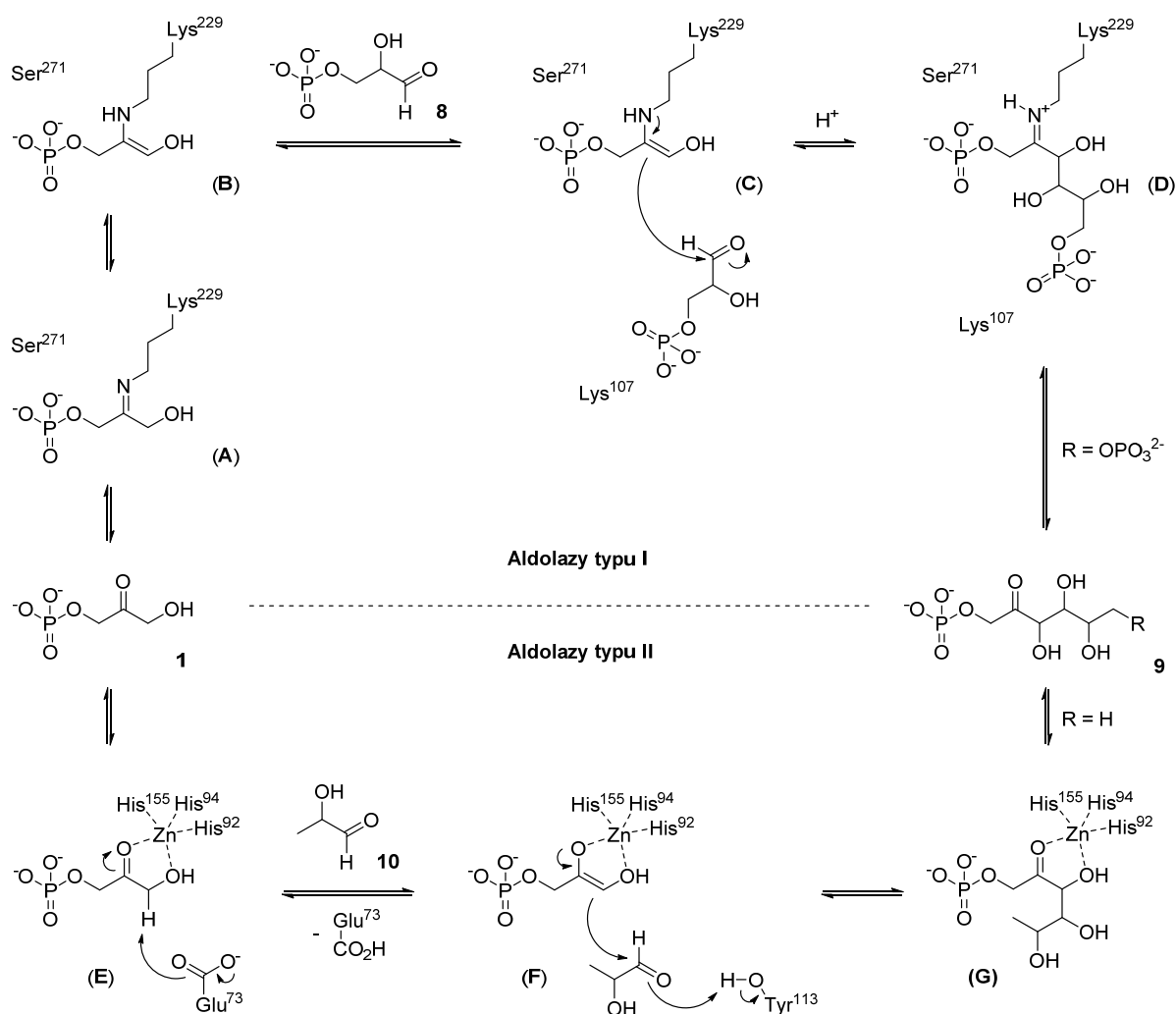
Stopień złożoności struktury cukrów – liczne centra stereogeniczne oraz duża liczba grup hydroksylowych wpływających na polarność cząsteczki powoduje, że praca z tymi związkami nie należy do najłatwiejszych. Dodatkowo pojawiają się częste problemy z rozpuszczalnością, koniecznością rozdzielenia złożonych mieszanin produktów czy trudności z analizą widm sacharydów. Pomimo tych licznych komplikacji opracowano szereg metod, umożliwiających otrzymywanie węglowodanów, jednak przeważnie konieczne jest przeprowadzenie wieloetapowej syntezy połączonej z wykorzystaniem licznych grup

zabezpieczających.^[15,16] Z tego względu zasadna wydaje się być potrzeba poszukiwania nowych, udoskonalonych metod pozwalających na otrzymywanie węglowodanów.

3. Reakcja aldolowa w syntezie monosacharydów

3.1. Reakcja aldolowa w przyrodzie – aldolazy

Reakcja aldolowa jest jedną z najpotężniejszych metod tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel. Pozwala na otrzymanie aldoli (β -hydroksy-ketonów lub β -hydroksy-aldehydów) w wyniku reakcji pomiędzy dwoma związkami karbonylowymi. W przyrodzie stereoselektywne tworzenie nowych wiązań węgiel-węgiel odbywa się z wykorzystaniem odpowiednich enzymów – liaz, które katalizują addycję węglowych nukleofilów do grup karbonylowych.^[17] Aldolazy są specyficzną klasą liaz i odpowiadają za stereoselektywną addycję ketonu (donora) do aldehydu (akceptora).^[18] Enzymy te można zidentyfikować i podzielić na dwie grupy zgodnie z ich mechanizmem działania.^[19]

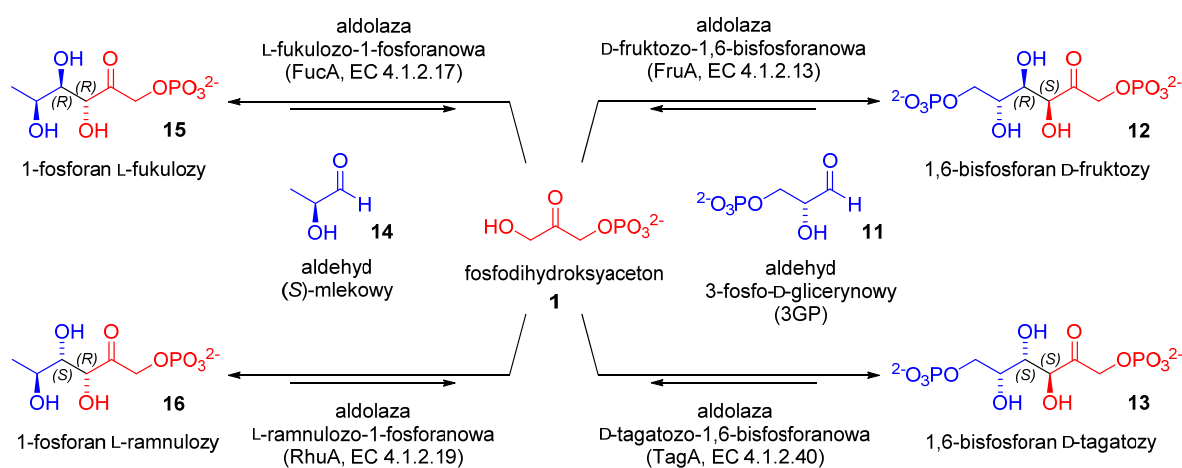


Schemat 3.1 Mechanizmy działania aldolaz typu I i II.

Aldolazy typu I są spotykane głównie u zwierząt i roślin wyższych. Enzymy te działają w oparciu o mechanizm enaminowy, w którym fragment lizyny znajdujący się w centrum aktywnym enzymu reaguje z donorem **1** tworząc iminę (**A**), a następnie enaminę (**B**) (Schemat 3.1). Następnie enamina atakuje (**C**) cząsteczkę akceptora (elektrofila) **8** i powstaje addukt w formie jonu iminiowego (**D**). W wyniku hydrolizy enzym się odtwarza i uwalniany jest produkt reakcji (aldol) **9**.

Aldolazy typu II występują głównie w organizmach bakterii i grzybów. Mechanizm ich działania polega w pierwszym etapie na związaniu i aktywacji donora **1** ze znajdującym się w centrum aktywnym enzymu jodem cynku (skoordynowanym przez trzy atomy azotu w jednostkach histydyny). Reszta kwasu glutaminowego umożliwia deprotonowanie (**E**), co prowadzi do wytworzenia enolanu cynku (**F**). Następnie w wyniku ataku nukleofilowego na cząsteczkę aldehydu **10** powstaje aldol (**G**). W wyniku hydrolizy uwalniany jest produkt reakcji **9**, z jednoczesnym odtworzeniem enzymu.

Oba mechanizmy zaprezentowane powyżej, wykorzystują jako donor fosfodihydroksyaceton (DHAP) **1**. Reakcje zachodzące *in vivo* prowadzące do czterech różnych cukrowych pochodnych katalizowane są przez cztery DHAP-zależne aldolazy (Schemat 3.2).^[17]

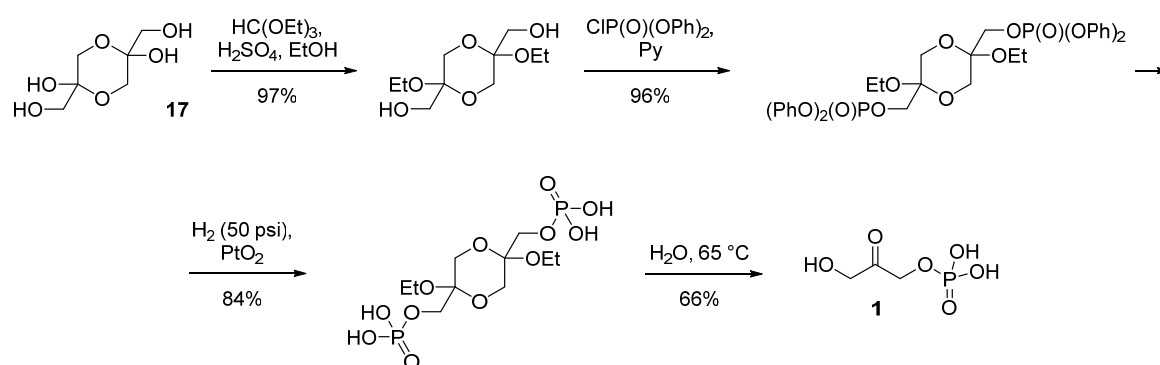


Schemat 3.2 Synteza czterech stereoisomerycznych cukrów z wykorzystaniem DHAP-zależnych aldolaz.

Do chwili obecnej najlepiej poznaną aldolazą jest aldolaza D-fruktozo-1,6-bisfosforanowa, która w przyrodzie katalizuje reakcję DHAP **1** z aldehydem 3-fosfo-D-glicerynowym (3GP) **11** do 1,6-bisfosforanu D-fruktozy **12**. Każda z czterech reakcji aldolowych prowadzi do pojedynczego diastereoizomeru, którego konfiguracja jest komplementarna do innych. Wykorzystując cztery aldolazy możliwe jest otrzymanie dwóch

cukrów o konfiguracji *syn* **12** i **16** (aldolazy FruA i RhuA) oraz dwóch cukrów o konfiguracji *anti* **13** i **15** (aldolazy TagA i FucA).

Zastosowanie aldolaz w codziennej pracy laboratoryjnej jest jednak mocno ograniczone. Enzymy charakteryzują się wysoką specyficnością względem substratów, z tego względu trudno jest wykorzystać jeden enzym do katalizy kilku reakcji z różnymi substratami. Reakcje enzymatyczne są również niekorzystne z punktu widzenia przemysłu ze względu na trudności z prowadzeniem tego typu reakcji w dużej skali. Kolejnym problemem pojawiającym się przy pracy z reakcjami katalizowanymi aldolazami, jest konieczność stosowania pochodnej dihydroksyacetonu – DHAP. Fosfodihydroksyaceton **1** jest co prawda handlowo dostępny, jednak jest dość kosztowny, a jego synteza chemiczna z dihydroksyacetonu (w postaci dimeru **17**) jest złożona (Schemat 3.3).^[20]



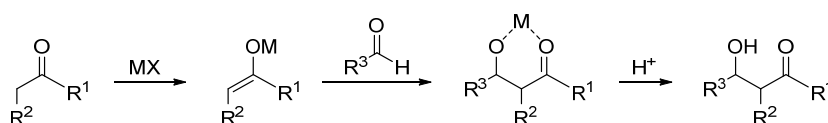
Schemat 3.3 Synteza fosfodihydroksyacetonu (DHAP).

Pomimo trudności związanych z katalizą enzymatyczną w literaturze opisano kilka ciekawych przykładów, w których jako katalizatory reakcji zastosowano aldolazy.^[21] Jedną z ciekawszych reakcji wykorzystujących wieloenzymatyczny układ katalityczny, jest opisana przez Wonga i współpracowników metoda otrzymywania L-fruktozy z glicerolu i DHAP.^[22]

Zaprezentowane wcześniej mechanizmy działania występujących w przyrodzie aldolaz zainspirowały liczne zespoły badawcze na całym świecie do pracy nad prostszymi katalizatorami asymetrycznej reakcji aldolowej prowadzącej do węglowodanów. Związki tego typu byłyby w stanie katalizować reakcje chemiczne z wysokimi wydajnościami i selektywnościami charakterystycznymi dla reakcji enzymatycznych, przy jednoczesnym rozszerzeniu spektrum substratów, co w przypadku reakcji enzymatycznych jest często niemożliwe.

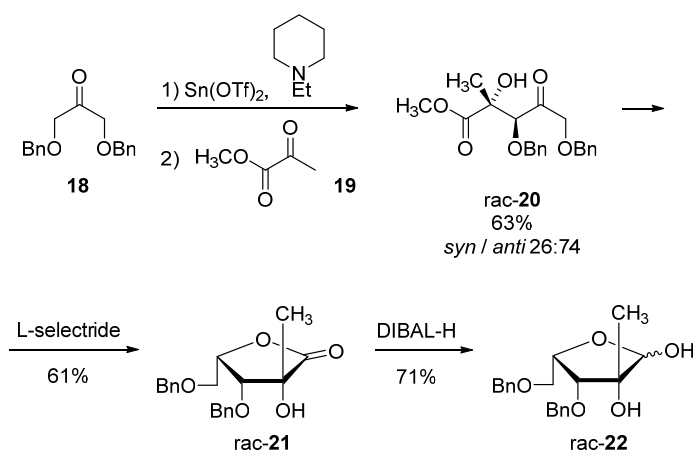
3.2. Reakcja aldolowa z wykorzystaniem enolanów

Reakcje aldolowe prowadzone z wykorzystaniem wcześniej utworzonego enolanu są często wykorzystywanym narzędziem przy tworzeniu nowych wiązań węgiel-węgiel.^[23] Związki karbonylowe posiadające protony w pozycji α w reakcji z silną zasadą ulegają deprotonowaniu, w wyniku czego tworzy się enolan. Addycja utworzonego w ten sposób enolanu do drugiego związku karbonylowego umożliwia przebieg reakcji aldolowej. W ostatnim etapie otrzymany addukt ulega protonowaniu z wydzieleniem produktu reakcji - związku β -hydroksykarbonylowego (Schemat 3.4).



Schemat 3.4 Ogólny schemat reakcji aldolowej z wykorzystaniem enolanu metalu.

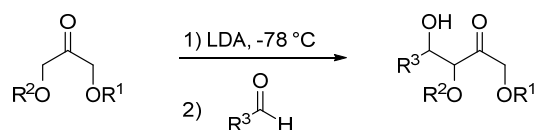
Jedną z pierwszych prób wykorzystania dihydroksyacetonu w reakcji aldolowej w syntezie cukrów była zaprezentowana przez Mukaiyamę i współpracowników reakcja z wykorzystaniem enolanów cyny(II).^[24] Dibenzylową pochodną DHA **18** przeprowadzono w enolan z wykorzystaniem tryfluoranionu cyny(II), a następnie poddano reakcji z pirogronianem metylu **19** (Schemat 3.5). W wyniku reakcji otrzymano aldol **20** z umiarkowanie dobrą diastereoselektywnością. W wyniku reakcji **20** z tri-*sec*-butyloborowodorkiem litu (L-selectride) otrzymano 3,5-*O*-dibenzylo-2-*C*-metylo-D/L-liksonolakton **21**, który następnie poddano redukcji otrzymując pochodną 2-*C*-metylo-D/L-liksofuranozy **22**.



Schemat 3.5 Reakcja aldolowa dibenzylowej pochodnej DHA z wykorzystaniem tryfluoranionu cyny(II).

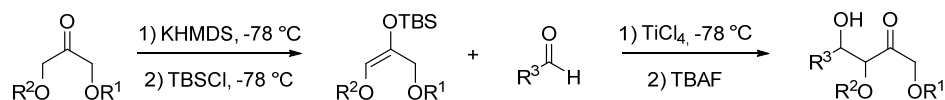
Zabezpieczony dihydroksyaceton w reakcji z propanalem oraz benzyloksyacetaldehydem wykorzystali również Kim i Hong.^[25] W wyniku reakcji z diizopropylamidkiem litu (LDA) otrzymano odpowiednie enolany, które poddano reakcji z aldehydami (Tabela 3.1). Reakcje przebiegały z dobrymi wydajnościami. Diastereoselektywności reakcji z dibenzylową pochodną DHA były bardzo umiarkowane, natomiast w reakcjach z dihydroksyacetonem zabezpieczonym w postaci cyklicznego acetalu powstawały wyłącznie produkty o konfiguracji *anti*.

Tabela 3.1 Reakcja aldolowa zabezpieczonego DHA z wykorzystaniem enolanów litu.



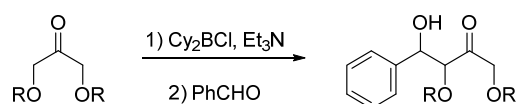
L.p.	R ¹	R ²	R ³	<i>syn</i> / <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	Bn	Bn	Et	58:42	80
2	Bn	Bn	BnOCH ₂	58:42	82
3	-C(CH ₂) ₅ -		Et	tylko <i>anti</i>	73
4	-C(CH ₂) ₅ -		BnOCH ₂	tylko <i>anti</i>	80

Autorzy przeprowadzili również obie pochodne DHA w silylowe etery enoli w reakcji z heksametylenodisilazaniem potasu (KHMDs) a następnie chlorkiem *tert*-butylodimetylosililowym (TBSCl). Otrzymane związki poddali reakcji aldolowej Mukaiyamy katalizowanej TiCl₄ ze stosowanymi wcześniej aldehydami (Tabela 3.2). Diastereoselektywności reakcji Mukaiyamy zależały od użytego substratu - w przypadku dibenzylowej pochodnej dihydroksyacetonu obserwowano wysoką *syn*-selektywność, natomiast w przypadku cyklicznego acetalu DHA diastereoselektywność reakcji ulegała odwróceniu i powstawał jedynie produkt o konfiguracji *anti*.

Tabela 3.2 Reakcja aldolowa Mukaiyamy z silylowymi eterami enoli pochodnych DHA.

L.p.	R ¹	R ²	R ³	<i>syn</i> / <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	Bn	Bn	Et	95:5	85
2	Bn	Bn	BnOCH ₂	>99.5:<0.5	90
3	-C(CH ₂) ₅ -		Et	tylko <i>anti</i>	73
4	-C(CH ₂) ₅ -		BnOCH ₂	tylko <i>anti</i>	82

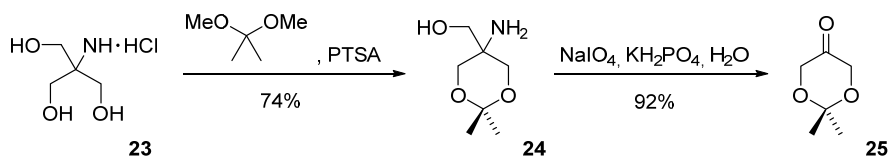
Kolejnym ciekawym przykładem, w którym obserwowano zmianę diastereoselektywności przy zmianie grup zabezpieczających w DHA jest reakcja z wykorzystaniem enolanów boru (Tabela 3.3).^[26] Autorzy jako akceptor stosowali benzaldehyd, który w reakcji z enolanami dibenzylowej pochodnej DHA oraz silylowych pochodnych DHA (TES, TBS, TBDPS) reagował z bardzo wysoką *syn*-selektywnością. Po zmianie grup zabezpieczających na estrowe (Ac, Piv) obserwowano powstawanie głównie produktów o konfiguracji *anti* jednak ze znacznie niższą stereoselektywnością.

Tabela 3.3 Reakcja aldolowa zabezpieczonych pochodnych DHA z wykorzystaniem enolanów boru.

L.p.	R	<i>syn</i> / <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	Bn	tylko <i>syn</i>	30
2	TES	tylko <i>syn</i>	85
3	TBS	tylko <i>syn</i>	88
4	TBDPS	tylko <i>syn</i>	89
5	Ac	25:75	63
6	Piv	21:79	85

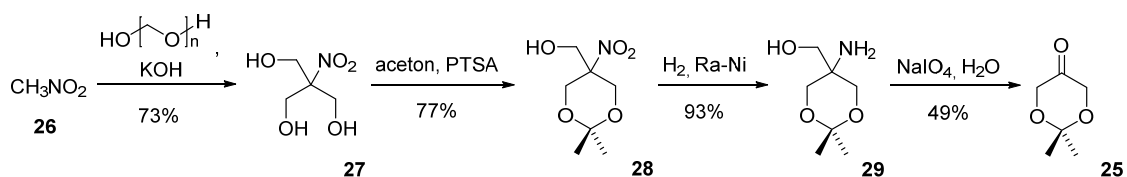
Jedną z częściej stosowanych pochodnych dihydroksyacetonu jest jego forma cykliczna zabezpieczona w postaci acetonidu – 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-on **25**.^[27] Związek ten najczęściej otrzymuje się z handlowo dostępnego chlorowodoru aminy **23**, który poddaje się reakcji acetalizacji w warunkach kwasowych (Schemat 3.6).^[28] W kolejnym etapie

aminoalkohol **24** w wyniku reakcji z nadjodanem sodu ulega przekształceniu w iminę z wydzielaniem formaldehydu. W wyniku zachodzącej *in situ* hydrolizy uzyskuje się cyklicznie zabezpieczony DHA **25**.



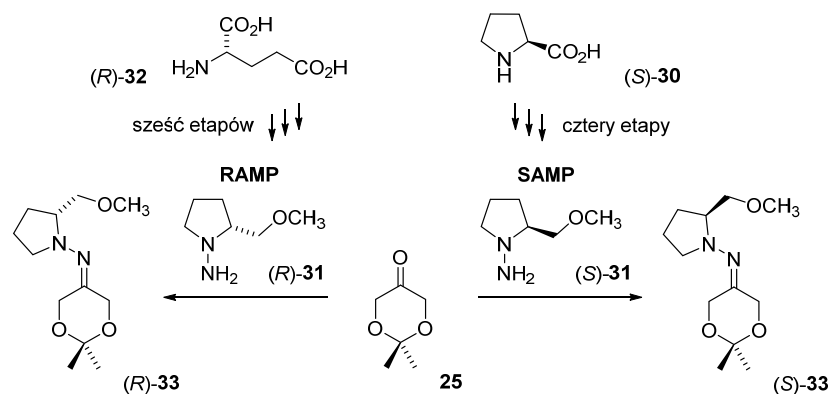
Schemat 3.6 Reakcja otrzymywania 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-onu.

Alternatywna metoda otrzymywania zabezpieczonego w postaci acetonidu DHA **25** została opracowana przez Majewskiego i współpracowników.^[29] W pierwszym etapie tej czteroetapowej syntezy autorzy przeprowadzili reakcję nitrometanu **26** z paraformaldehydem otrzymując związek **27** (Schemat 3.7). Kolejne etapy syntezy obejmowały: zabezpieczenie grup hydroksylowych w formie acetalu, redukcję związku nitrowego **28** do odpowiedniej aminy **29** i reakcję z nadjodanem sodu do pożądanego ketonu **25**.



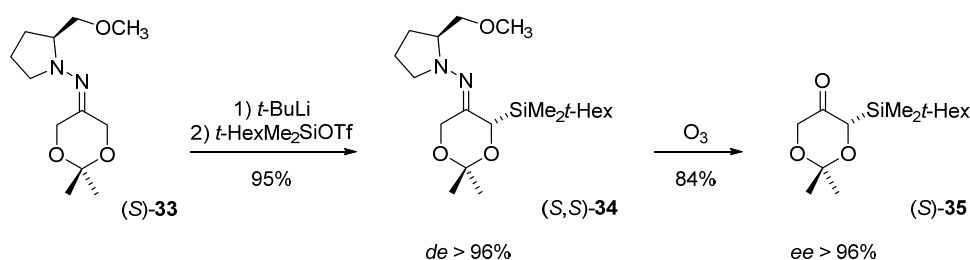
Schemat 3.7 Alternatywna metoda otrzymywania 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-onu.

Enders i współpracownicy opracowali metodę otrzymywania hydrazonów z ketonu **25**, które mogą pełnić rolę chiralnych pomocników. Odpowiednie hydrazony **33** otrzymano w wyniku reakcji acetonidu DHA **25** z (*S*)-1-amino-2-metoksymetylopirolidyną (SAMP) (*S*)-**31** lub enancjomerycznym związkiem RAMP (*R*)-**31** (Schemat 3.8).^[30] Chiralną hydrazynę SAMP (*S*)-**31** można otrzymać w czteroetapowej syntezie wychodząc z (*S*)-proliny (*S*)-**30**, natomiast enancjomeryczny RAMP (*R*)-**31** można otrzymać w sześćoetapowej syntezie z kwasu (*R*)-glutaminowego (*R*)-**32**.^[31]



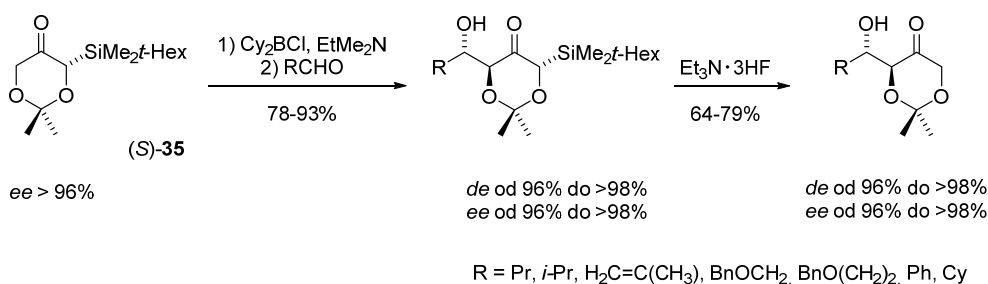
Schemat 3.8 Synteza hydrazonów SAMP/RAMP.

Tego typu hydrazony znalazły bardzo szerokie zastosowanie w reakcjach alkilowania, reakcjach Michaela czy w przegrupowaniach [2,3]-Wittiga i Carrola.^[32] Aby zastosować hydrazony SAMP/RAMP w reakcji aldolowej, konieczne było wprowadzenie pewnej modyfikacji.^[33] Do hydrazonu (S) -33 wprowadzono dużą grupę siliową w wyniku α -siliłowania, a następnie przeprowadzono ozonolizę α -siliłowanego hydrazonu (S,S) -34 do enancjomerycznie wzbogaconego α -siliłoketonu (S) -35 (Schemat 3.9).



Schemat 3.9 Synteza α -siliłoketonu.

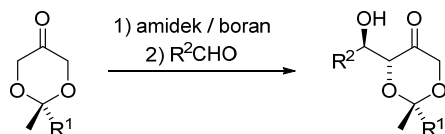
Enders i współpracownicy poddali otrzymany α -siliłoketon (S) -35 reakcji aldolowej z wykorzystaniem enolanów boru (Schemat 3.10).^[34] Produkty reakcji aldolowej powstawały z dobrymi wydajnościami i dobrymi selektywnościami. W ostatnim etapie reakcji konieczne było usunięcie grupy siliowej. Tą samą metodologią wykorzystano również w syntezie totalnej (+)-altolaktonu, który wykazuje aktywność przeciwnowotworową.^[35]



Schemat 3.10 Reakcja aldolowa α -silyloketonu z wykorzystaniem enolanów boru.

Enolany litu i boru w reakcjach aldolowych pochodnych DHA wykorzystał również zespół Majewskiego.^[36] W przedstawionych reakcjach rolę akceptorów pełniły benzaldehyd lub cykloheksanokarboaldehyd, natomiast rolę donorów 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-on lub jego pochodna, gdzie jedną grupę metylową zastąpiono grupą *tert*-butylową. Reakcje z bardziej rozbudowaną sterycznie pochodną DHA przebiegają z dużo większą diastereoselektywnością (Tabela 3.4). Zaobserwowano również większą selektywność gdy w reakcji zamiast enolanu litu wykorzystano enolan boru.

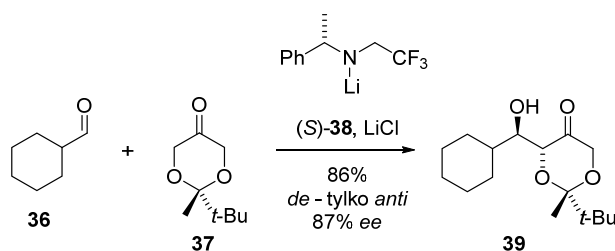
Tabela 3.4 Reakcja aldolowa z wykorzystaniem enolanów litu i boru z cyklicznymi pochodnymi DHA.



L.p.	R ¹	R ²	amidek / boran	<i>syn</i> / <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	Me	Ph	LDA	35:65	55
2	<i>t</i> -Bu	Ph	LDA	23:77	70
3	Me	Cy	LDA	9:91	61
4	<i>t</i> -Bu	Cy	LDA	tylko <i>anti</i>	61
5	Me	Ph	Cy ₂ BCl, Et ₃ N	4:96	64

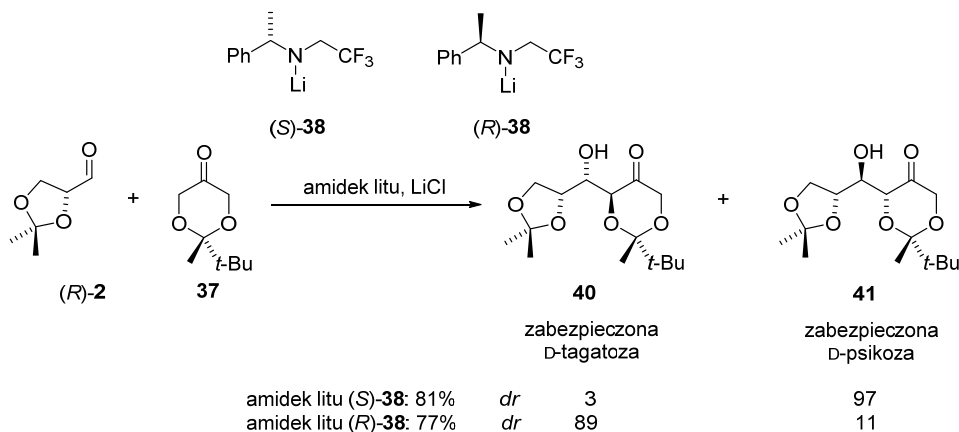
Najciekawszym przykładem wykorzystania cyklicznie zabezpieczonej formy dihydroksyacetonu w pośredniej reakcji aldolowej, jest opracowana również przez Majewskiego i współpracowników reakcja z wykorzystaniem chiralnych enolanów litu.^[37] Autorzy otrzymali szereg chiralnych amidków litu, z których najlepszym w badanych reakcjach okazał się amidek (*S*)-**38** (Schemat 3.11). Amidek ten w wyniku enancjoselektywnego deprotonowania umożliwiał przebieg reakcji pomiędzy

cykloheksanokarboaldehydem **36** oraz pochodną dihydroksyacetonu **37** z doskonałą wydajnością i diastereoselektywnością oraz dość dobrą enancjoselektywnością.



Schemat 3.11 Reakcja aldolowa z wykorzystaniem chiralnego enolanu litu.

Autorzy zachęteni tymi wynikami przeprowadzili również reakcję, w której jako akceptor wykorzystali acetonid aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** (Schemat 3.12). W zależności od zastosowanego w reakcji enancjomeru chiralnego amidku litu **38**, otrzymywali z dobrymi wydajnościami i diastereoselektywnościami zabezpieczone ketoheksozy o konfiguracji *anti*. Zabezpieczoną D-tagatozę **40** otrzymano gdy w reakcji użyto amidek (*R*)-**38**, natomiast użycie enancjomerycznego amidku umożliwiło syntezę zabezpieczonej D-psikozy **41**.

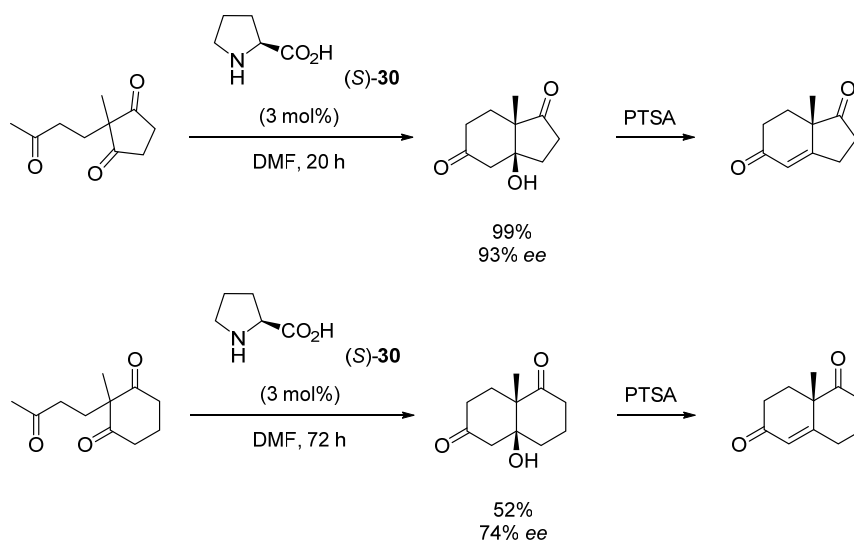


Schemat 3.12 Synteza zabezpieczonej D-tagatozy i D-psikozy z wykorzystaniem chiralnego enolanu litu.

Liczne przykłady wykorzystania enolanów w reakcji aldolowej pokazują, że metoda ta może być bardzo użytecznym narzędziem w syntezie organicznej. Niemniej jednak konieczność uprzedniego przekształcenia donora w enolan potwierdza niedoskonałość metody pośredniej. Z tego względu obecnie dużo częściej wykorzystuje się katalizatory, które umożliwiają prowadzenie bezpośredniej reakcji aldolowej.^[38]

3.3. Organokatalityczna synteza ketoz – reakcja aldolowa dihydroksyacetonu

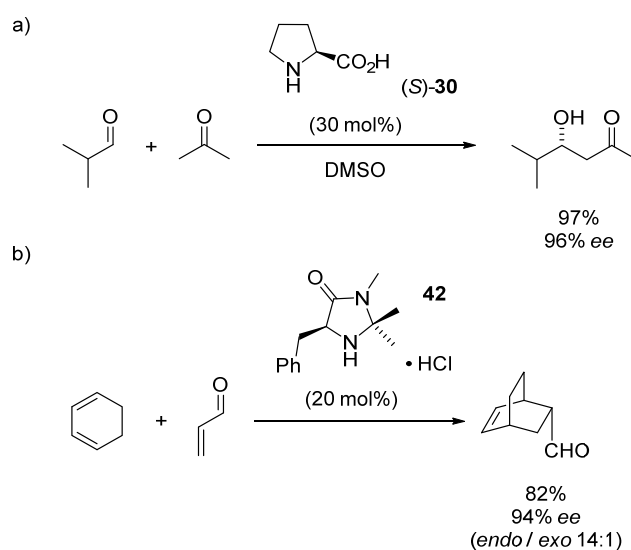
Pierwsze doniesienia o możliwości prowadzenia bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej wykorzystując w tym celu niskocząsteczkowe związki organiczne pochodzą z wczesnych lat 70. To właśnie w tym czasie dwie grupy pracujące w przemyśle chemicznym przedstawiły możliwość prowadzenia wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej z wykorzystaniem (*S*)-proliny (*S*)-**30** (Schemat 3.13).^[39,40]



Schemat 3.13 Reakcja Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta.

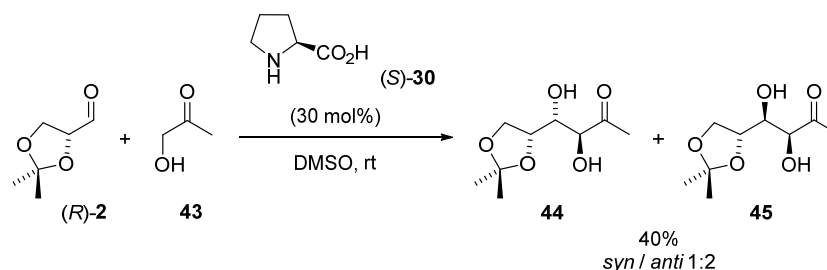
Pomimo iż reakcja Hajosa-Parrisha-Edera-Sauera-Wiecherta przebiegała ze znakomitymi wydajnościami i nadmiarami enancjomerycznymi, próby wykorzystania i rozwoju tego typu katalizatorów pozostały niezbadaną gałęzią chemii organicznej przez następnych parę dekad. Dopiero w roku 2000 nastąpił swoisty renesans reakcji katalizowanych niskocząsteczkowymi związkami organicznymi niezawierającymi atomów metali. Narodziny współczesnej organokatalizy datuje się właśnie w tym okresie ze względu na opublikowanie dwóch przełomowych prac. Pierwsza z nich dotyczyła możliwości prowadzenia międzycząsteczkowej reakcji aldolowej pomiędzy acetonem i różnymi aldehydami katalizowanej prostym, naturalnym aminokwasem – proliną **30** (Schemat 3.14a).^[41] Druga praca autorstwa MacMillana i współpracowników wykazała możliwość zastosowania soli imidazolidynowej **42** jako katalizatora reakcji Dielsa-Aldera pomiędzy α,β -nienasyconymi aldehydami i dienami (Schemat 3.14b).^[42] Od tamtego czasu ukazało się kilka znakomych przeglądów literaturowych opisujących rozwój organokatalizy^[43] czy zastosowanie tego typu związków w syntezie produktów naturalnych

i farmaceutyków.^[44] Oprócz reakcji aldolowej^[45] organokatalizatory są w stanie promować reakcje Michaela, Mannicha czy też α -funkcjonalizację związków karbonylowych.^[46]



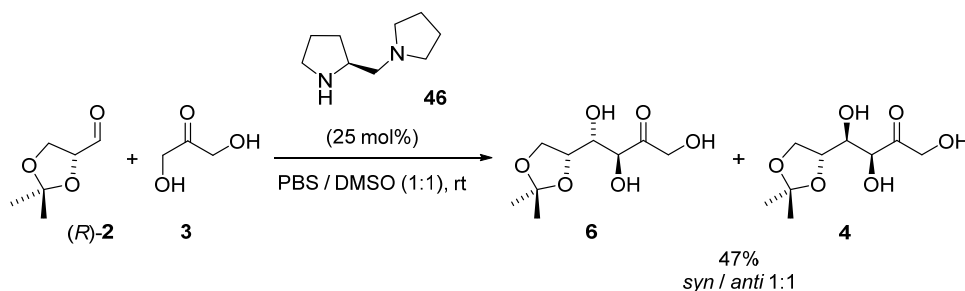
Schemat 3.14 Pierwsze współczesne przykłady zastosowania organokatalizatorów.

Pierwsze doniesienia dotyczące prób wykorzystania organokatalizy w syntezie związków posiadających szkielet cukrowy pojawiły się już w 2000 roku, gdy List i współpracownicy zaprezentowali możliwość prowadzenia enancjoselektywnej reakcji aldolowej katalizowanej proliną pomiędzy hydroksyacetonem (HA) i aldehydami podatnymi na enolizację.^[47] Większość z tych reakcji przebiegało z wysokimi diastereo- i enancjoselektywnościami. Autorzy przeprowadzili również katalizowaną *(S)*-proliną (*(S)*-**30**) reakcję pomiędzy HA **43** oraz aldehydem D-glicerynowym (*(R)*-**2**) otrzymując 1-deoksy-D-tagatozę **44** oraz 1-deoksy-D-fruktozę **45**, jednak reakcja ta przebiegała z bardzo niewielką diastereoselektywnością (Schemat 3.15).



Schemat 3.15 Pierwszy przykład zastosowania organokatalizy w syntezie związków cukrowych.

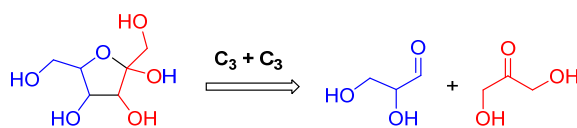
Dwa lata później, pierwszą próbę wykorzystania organokatalizy w reakcji niezabezpieczonego dihydroksyacetonu DHA **3** z aldehydem D-glicerynowym (*R*)-**2** przedstawili Barbas i współpracownicy.^[48] Reakcja ta była katalizowana diaminą **46** będącą pochodną proliny, a autorzy jako medium reakcyjnego użyli wodnego roztworu buforu fosforanowego (PBS). W wyniku reakcji otrzymano jednak mieszaninę diastereoizomerów – D-tagatozy **6** i D-fruktozy **4** w stosunku (1:1) (Schemat 3.16).



Schemat 3.16 Reakcja DHA z aldehydem D-glicerynowym katalizowana chiralną diaminą.

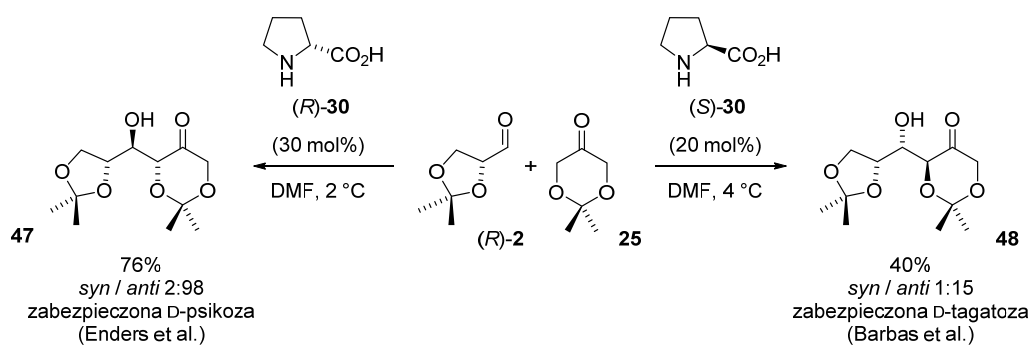
Opisana wyżej reakcja była pierwszą, w której użyto, podobnie jak w przypadku reakcji enzymatycznych, niezabezpieczonej formy dihydroksyacetonu. Dodatkowo autorzy czerpiąc inspirację z przyrody próbowali prowadzić reakcję w obecności wody, podobnie jak ma to miejsce w reakcjach katalizowanych aldolazami. Prowadzenie asymetrycznej reakcji aldolowej w roztworach wodno-organicznych lub w wodzie nie jest łatwe, jednak w ostatnich latach opracowano szereg układów katalitycznych zdolnych promować tego typu reakcje.^[49,50]

W 2005 roku Uli Kazmaier podsumował pierwsze udane przykłady syntez monosacharydów z wykorzystaniem proliny jako organokatalizatora.^[51] W swojej pracy zaprezentował analizę retrosyntetyczną prowadzącą do otrzymania ketoheksoz (Schemat 3.17). Sześciowęglowe ketozy (C_6) można otrzymać w wyniku reakcji pomiędzy dwoma cząsteczkami zawierającymi po trzy atomy węgla: donorem – dihydroksyacetone (C₃) i akceptorem – aldehydem glicerynowym (C₃).



Schemat 3.17 Strategia C₃ + C₃ w otrzymywaniu ketoheksoz.

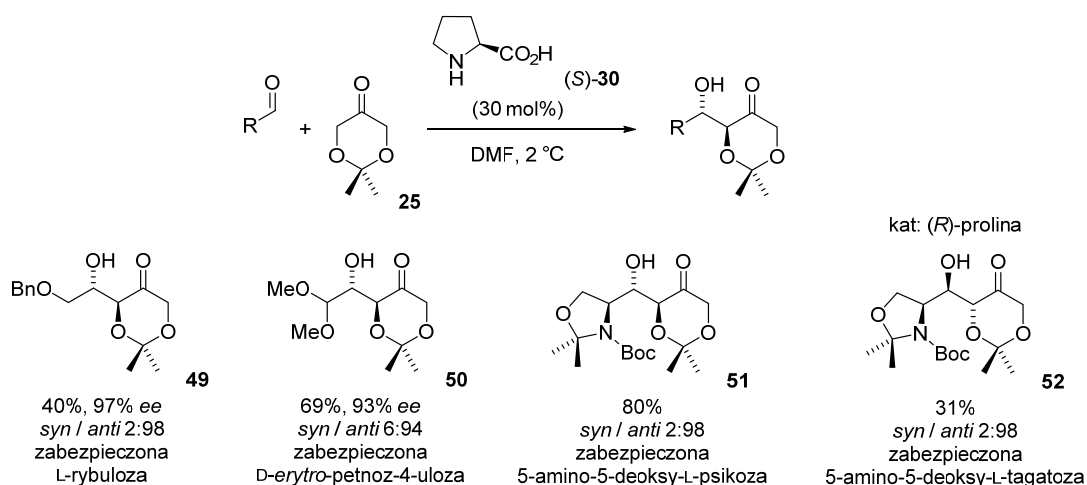
Korzystając z koncepcji $C_3 + C_3$ dwa zespoły badawcze w 2005 roku przedstawiły metodę otrzymywania ketoheksoz o konfiguracji *anti*. Enders i współpracownicy zaprezentowali możliwość syntezy zabezpieczonej D-psikozy **47** w wyniku katalizowanej (*R*)-proliną (*R*)-**30** reakcji pomiędzy zabezpieczonymi w postaci acetonidów aldehydem D-glicerynowym (*R*)-**2** i dihydroksyacetonem **25** (Schemat 3.18).^[52,53] Reakcja ta przebiegała z bardzo dobrą wydajnością oraz diastereoselektywnością. Barbas i współpracownicy przedstawili analogiczną reakcję prowadzącą do zabezpieczonej D-tagatozy **48** katalizowaną (*S*)-proliną (*S*)-**30** (Schemat 3.18).^[54,55] Reakcja ta przebiegała jednak z dużo niższą wydajnością i diastereoselektywnością. Należy odnotować, że również Córdova i współpracownicy przeprowadzili analogiczną reakcję z wykorzystaniem (*S*)-**30** otrzymując D-tagatozę z większą wydajnością (76%) oraz diastereoselektywnością (*syn* / *anti* 1:19), zmieniając rozpuszczalnik z DMF na DMSO z dodatkiem 5 eq wody.^[56,57]



Schemat 3.18 Synteza zabezpieczonej D-psikozy i D-tagatozy.

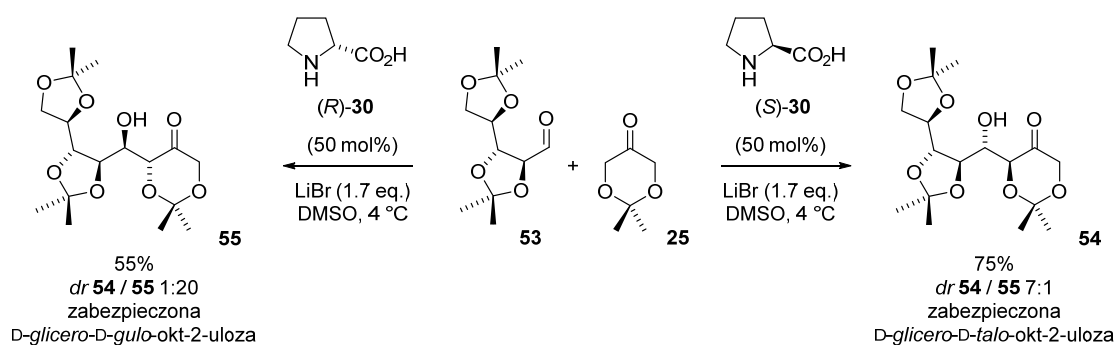
We wspomnianych pracach Barbas i współpracownicy przedstawili również katalizowaną proliną reakcję zabezpieczonego DHA **25** z szeregiem aldehydów aromatycznych oraz aldehydem będącym pochodną galaktozy, w wyniku czego otrzymano cukier wyższy.^[54,55] Z kolei zespół Endersa wykorzystał dioksanon **25** w reakcjach z różnymi akceptorami w wyniku czego otrzymano szereg ciekawych związków cukrowych (Schemat 3.19).^[52,53] W zależności od zastosowanego aldehydu w reakcjach promowanych przez prolinę autorzy otrzymali pentozy (zabezpieczoną rybulozę **49** oraz prekursor rybozy **50**) i aminocukry (5-amino-5-deoksy-L-psikozę **51** oraz 5-amino-5-deoksy-L-tagatozę **52**). Podobnie jak w przypadku przedstawionej na Schemacie 3.18 reakcji prowadzącej do zabezpieczonej D-tagatozy **48**, synteza drugiego z aminocukrów przebiegała z dużo mniejszą wydajnością. Obie te reakcje pokazują jak istotne w przypadku reakcji z chiralnymi

substratami jest ich dopasowanie (ang. *match*) bądź niedopasowanie (ang. *mismatch*) do chiralnego katalizatora.^[58]



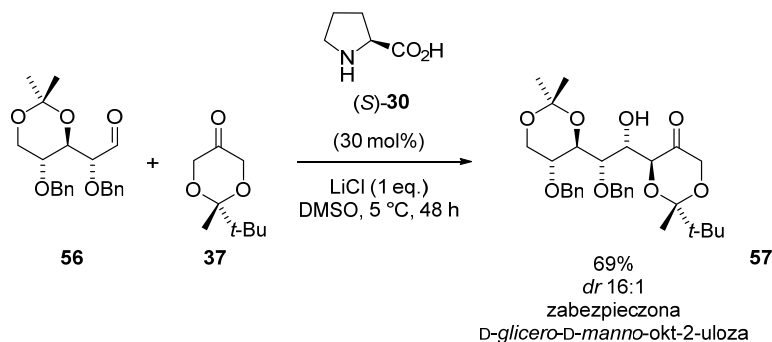
Schemat 3.19 Zabezpieczony DHA w syntezie związków cukrowych.

Wykorzystanie dioksanonu **25** w addycji aldolowej katalizowanej proliną znalazło również zastosowanie w syntezie cukrów wyższych. Związki tego typu najczęściej jednak otrzymuje się poprzez homologację niższych cukrów z wprowadzaniem nowych centrów stereogenicznych w kontrolowany sposób.^[59] Wychodząc z zabezpieczonej D-arabinozy **53** zespół Jarosza wykorzystał przedstawioną powyżej metodologię do otrzymania dwóch keto-oktoz **54** i **55**,^[60] które następnie wykorzystano do dalszych przekształceń.^[61] W wyniku reakcji aldolowych katalizowanych L-proliną (*S*)-**30** oraz D-proliną (*R*)-**30** otrzymano wyłącznie pożądane ośmiowęglowe cukry o konfiguracji *anti* z dobrymi wydajnościami i diastereoselektywnościami (Schemat 3.20).



Schemat 3.20 Zabezpieczony DHA w syntezie keto-oktoz.

Również Majewski i współpracownicy wykorzystali L-prolinę (*S*)-**30** w reakcji aldolowej prowadzącej do występującej w przyrodzie *D*-glicero-*D*-manno-okt-2-ulozy **57** (Schemat 3.21).^[62]

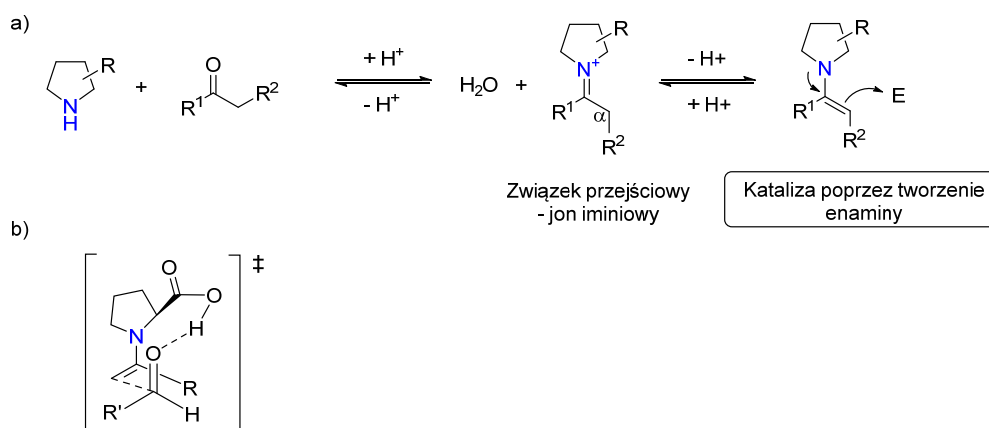


Schemat 3.21 Synteza *D*-glicero-*D*-manno-okt-2-ulozy.

Zaprezentowane powyżej metody otrzymywania cukrów o konfiguracji *anti* są bardzo wartościowymi narzędziami syntetycznymi. Otrzymanie enancjomerycznie czystych 1,2-dioli o konfiguracji *anti* nie jest przeważnie możliwe na drodze asymetrycznej dihydroksylacji Sharplessa,^[63,64] natomiast zastosowanie asymetrycznego epoksydowania i następcze otwarcie pierścienia oksiranu nie zawsze jest pożądane.^[65,66]

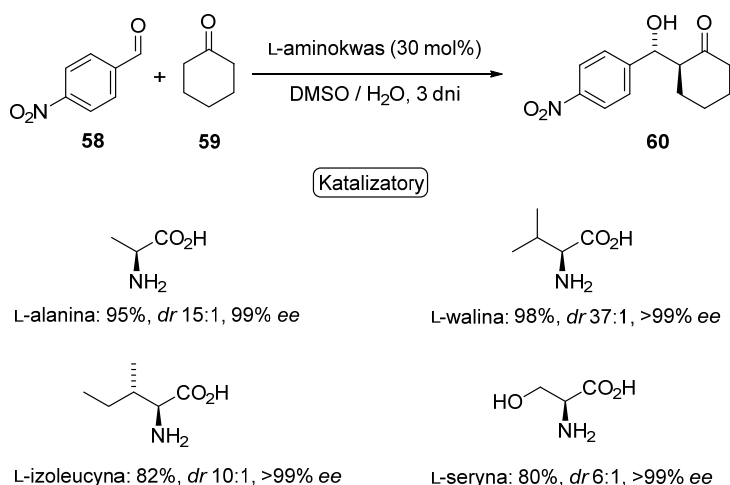
Rozwój organokatalizy zapoczątkowany przełomowymi pracami Lista^[41] i MacMillana^[42] od 2000 roku był ściśle związany z aminami drugorzędowymi. Zarówno stosowana przez zespół MacMillana w reakcji Dielsa-Aldera pochodna imidazolidyny, jak i stosowana w reakcjach aldolowych prolina i jej pochodne posiadają w swojej budowie drugorzędowe grupy aminowe. List i współpracownicy zauważyli, że inne naturalne aminokwasy – np. L-walina, L-fenylalanina czy L-tyrozyna promują badaną reakcję jedynie z bardzo niskimi wydajnościami (~10%).^[41]

Aminy drugorzędowe katalizują przebieg reakcji poprzez wytworzenie odpowiedniej enaminy (Schemat 3.22a). W pierwszym etapie związek karbonylowy reaguje z aminą drugorzędową z wytworzeniem jonu iminiowego. Oderwanie protonu α ze związku przejściowego przekształca jon iminiowy w enaminę, która wykazuje dużo większą nukleofilowość od wyjściowego związku karbonylowego. Reakcja przebiega, ponieważ przemiana w enaminę zwiększa poziom HOMO nukleofila umożliwiając reakcję z elektrofilem. Indukcję asymetryczną w reakcji można uzyskać wykorzystując efekty związane ze słabymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi – np. wiązanie wodorowe w przypadku reakcji aldolowej katalizowanej proliną (Schemat 3.22b).



Schemat 3.22 Mechanizm enaminowy – aminy drugorzędowe.

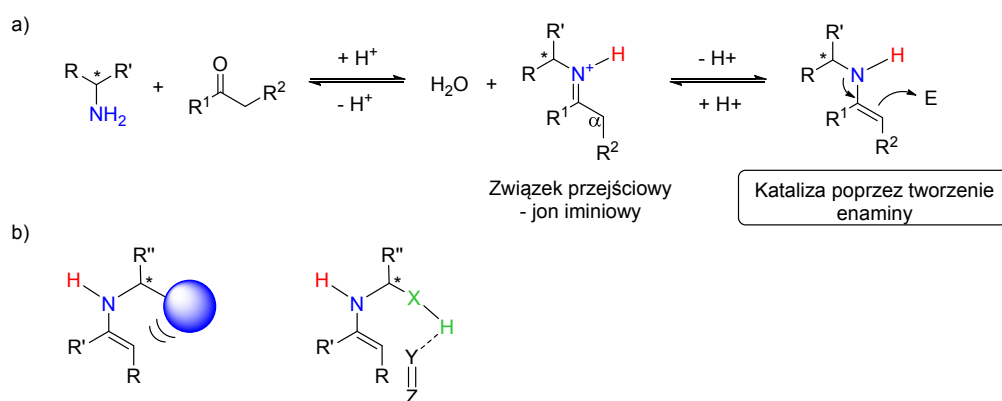
Do 2005 roku opracowywane metody organokatalityczne zostały prawie w całości zdominowane przez katalizatory będące pochodnymi proliny lub innymi aminami drugorzędowymi. Dopiero praca Córdovy i współpracowników pokazała możliwość wykorzystania aminokwasów pierwszorzędowych jako użytecznych organokatalizatorów w reakcjach aldolowych.^[67] Autorzy zauważyli, że prosta reakcja aldolowa pomiędzy 4-nitrobenzaldehydem **58** i cykloheksanonem **59** może być katalizowana szeregiem prostych, naturalnych aminokwasów (Schemat 3.23). Reakcje te przebiegały z dobrymi wydajnościami oraz stereoselektywnościami. Kluczowy okazał się dodatek do medium reakcyjnego wody, bez której reakcje przebiegały z dużo niższą wydajnością i diastereoselektywnością.



Schemat 3.23 Reakcja aldolowa katalizowana aminami pierwszorzędowymi.

Mechanizm reakcji katalizowanych aminami pierwszorzędowymi jest bardzo zbliżony do mechanizmu reakcji dla amin drugorzędowych (Schemat 3.24a).^[68] W wyniku reakcji pierwszorzędowej grupy aminowej ze związkiem karbonylowym powstaje jon iminiowy.

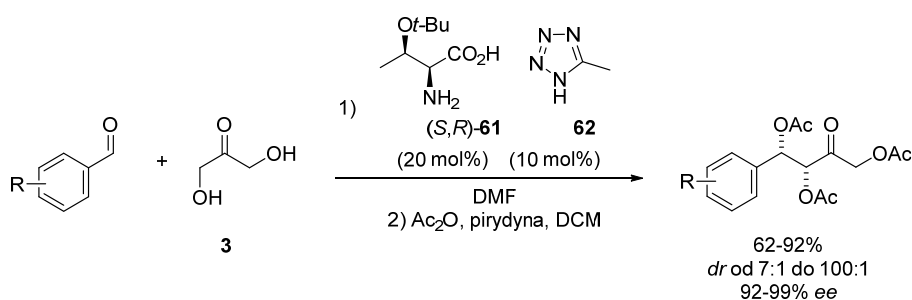
Transformacja związku przejściowego w enaminę jest jednak mocno utrudniona, ze względu na możliwość zachodzenia konkurencyjnej reakcji i oderwanie protonu z grupy N-H jonu iminiowego. Tym samym równowaga reakcji jest silnie przesunięta w stronę jonu iminiowego. Obecność niewielkiej ilości wody ułatwia oderwanie protonu α i przesunięcie równowagi reakcji w kierunku tworzenia się enaminy.^[69] Powstała enamina reaguje z elektrofilem dzięki czemu uwalniany jest produkt reakcji i odtwarzana jest cząsteczka katalizatora. Indukcję asymetryczną w reakcjach katalizowanych aminami pierwszorzędowymi można uzyskać wykorzystując efekty steryczne lub efekty związane ze słabymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi (Schemat 3.24b).^[70] Powszechna dostępność naturalnych aminokwasów z których prawie wszystkie posiadają pierwszorzędowe grupy aminowe pozwala na większą elastyczność w projektowaniu nowych organokatalizatorów. Co więcej obecność dodatkowego wiązania N-H w strukturze enaminy może umożliwić lepszą kontrolę nad jej strukturą, co z kolei może wymusić przebieg reakcji z odmienną selektywnością niż w przypadku enaminy opartej o pierścień pirolidyny.



Schemat 3.24 Mechanizm enaminyowy – aminy pierwszorzędowe.

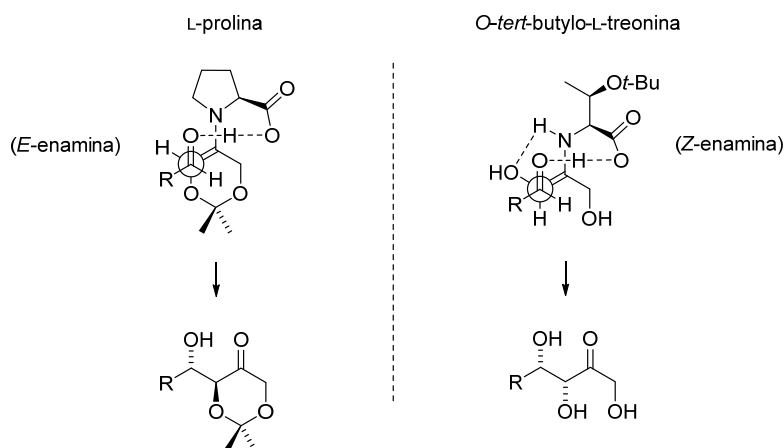
Zaprezentowane powyżej przykłady wykorzystania strategii $C_3 + C_n$ w syntezie cukrów starają się naśladować działanie występujących w przyrodzie aldolaz. W reakcjach aldolowych katalizowanych proliną znakomitym donorem C_3 okazał się być 2,2-dimetylo-1,3-dioksan-5-on **25**. Tego typu reakcje prowadzą do 1,2-dioli o konfiguracji *anti*, a tym samym naśladowują działanie dwóch aldolaz: D-tagatozo-1,6-bisfosforanowej oraz L-fukulozo-1-fosforanowej. Dużo bardziej wymagające okazały się reakcje w których organokatalizatory byłyby w stanie naśladować działanie drugiej pary aldolaz: D-fruktozo-1,6-bisfosforanowej oraz L-ramnulozo-1-fosforanowej prowadzące do 1,2-dioli o konfiguracji *syn*. Pierwszym krokiem w kierunku rozwiązania tego ważnego problemu syntetycznego była praca Barbasa

i współpracowników, w której pokazywali oni możliwość prowadzenia reakcji aldolowej pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetonem **3** i aldehydami aromatycznymi katalizowanych pochodną L-treoniny (*S,R*)-**61** (Schemat 3.25).^[71] Produkty reakcji aldolowej otrzymano z wysokimi *syn*-selektywnościami oraz wysokimi enancjoselektywnościami. Niestety układ katalityczny oparty na *O*-*tert*-butylo-L-treoninie (*S,R*)-**61** z dodatkiem 5-metylo-1*H*-tetrazolu **62** umożliwił prowadzenie wyłącznie reakcji pomiędzy DHA i aldehydami niepodatnymi na enolizację.



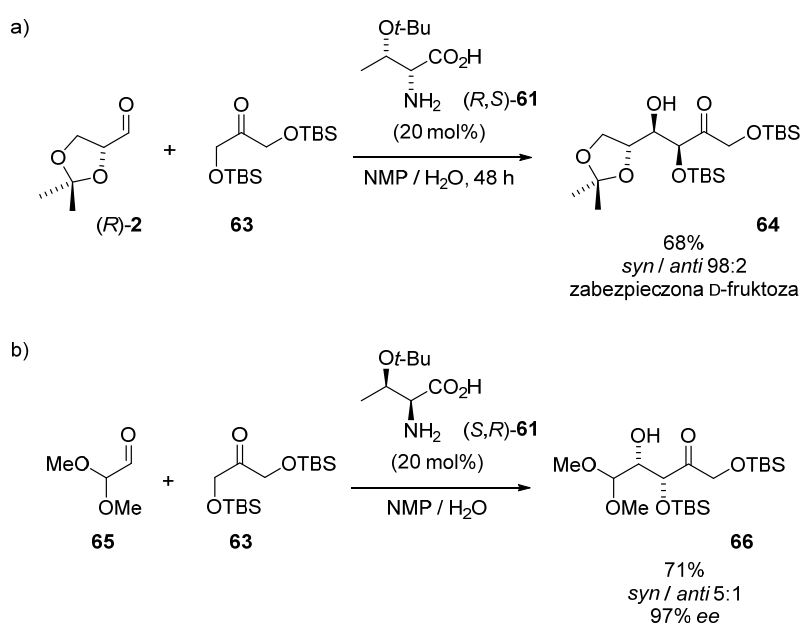
Schemat 3.25 Reakcja niezabezpieczonego DHA z aldehydami aromatycznymi.

Wysoką *syn*-selektywność badanej reakcji można wyjaśnić na podstawie proponowanego przez autorów stanu przejściowego (Schemat 3.26).^[71] W przypadku reakcji zabezpieczonego w postaci acetonidu DHA tworzy się enamina o konfiguracji *E*, dzięki czemu produktami reakcji są głównie związki o konfiguracji *anti*. W przypadku reakcji niezabezpieczonego dihydroksyacetonu możliwe jest utworzenie dodatkowego wiązania wodorowego, które stabilizuje enaminę o konfiguracji *Z*. Z tego względu produkty reakcji katalizowanej pochodną treoniny powstają z wysoką *syn*-selektywnością.



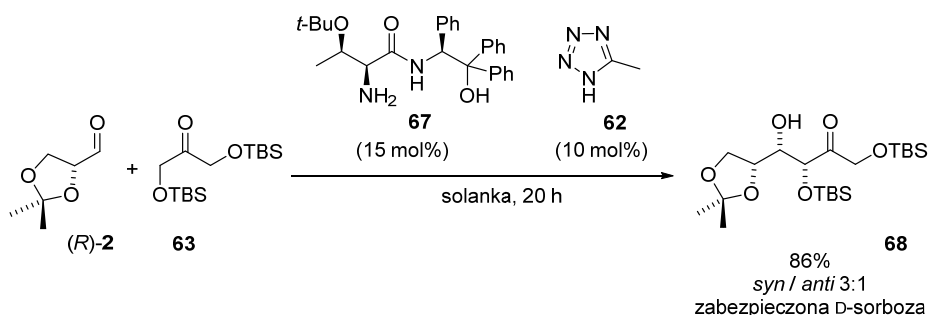
Schemat 3.26 Proponowane stany przejściowe w reakcjach katalizowanych proliną i pochodną treoniny.

Grupa Barbasa zaprezentowała również możliwość otrzymywania w reakcji aldolowej węglowodanów wykorzystując w tym celu pochodną treoniny **61**.^[72] Dihydroksyaceton zabezpieczony eterami silylowymi (TBS) **63** poddano reakcji z acetonidem aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** w mieszaninie *N*-metylopirolidonu z wodą (Schemat 3.27). Jako organokatalizator zastosowano pochodną D-treoniny (*R,S*)-**61**, co pozwoliło na otrzymanie niejednorodnie zabezpieczonej D-fruktozy **64** z wysoką diastereoselektywnością. Enancjomer katalizatora – pochodna L-treoniny (*S,R*)-**61** okazała się promować reakcję silylowej pochodnej DHA **63** z 2,2-dimetoksyacetaldehydem **65**, co pozwoliło na otrzymanie prekursora L-ksylozy **66**.



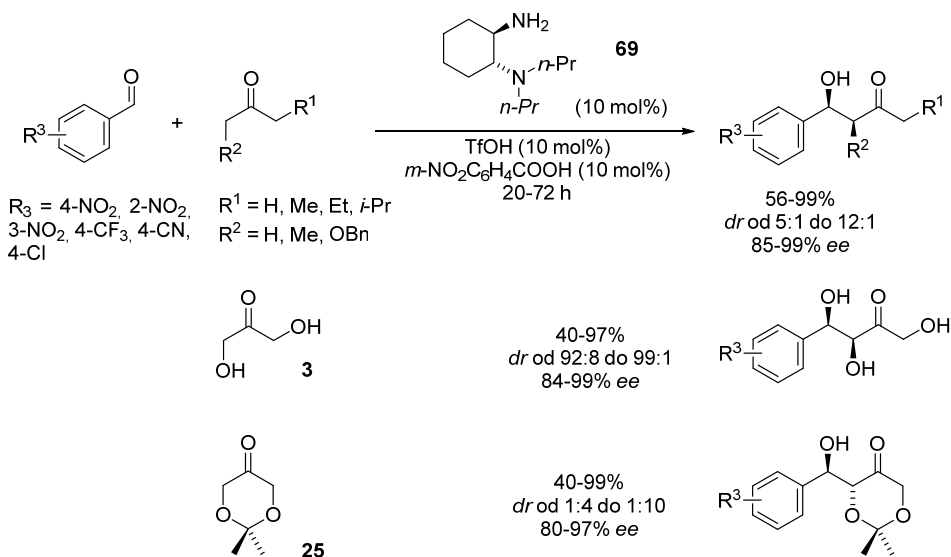
Schemat 3.27 Wykorzystanie pochodnej treoniny w syntezie węglowodanów.

Wykorzystując bardziej rozbudowany sterycznie organokatalizator – amidową pochodną treoniny **67** Barbas i współpracownicy przeprowadzili również syntezę drugiej ketoheksozy o konfiguracji *syn* – zabezpieczonej niejednorodnie D-sorbozy **68** (Schemat 3.28).^[73] W reakcji wykorzystano również silylową pochodną DHA **63** oraz dodatek tetrazolu **62**. Należy podkreślić, że reakcję udało się przeprowadzić bez użycia rozpuszczalników organicznych, stosując w tym celu wodny roztwór NaCl. Zabezpieczoną D-sorbozę **68** otrzymano z bardzo dobrą wydajnością jednak z umiarkowaną diastereoselektywnością.



Schemat 3.28 Otrzymywanie zabezpieczonej D-sorbozy z wykorzystaniem amidowej pochodnej treoniny.

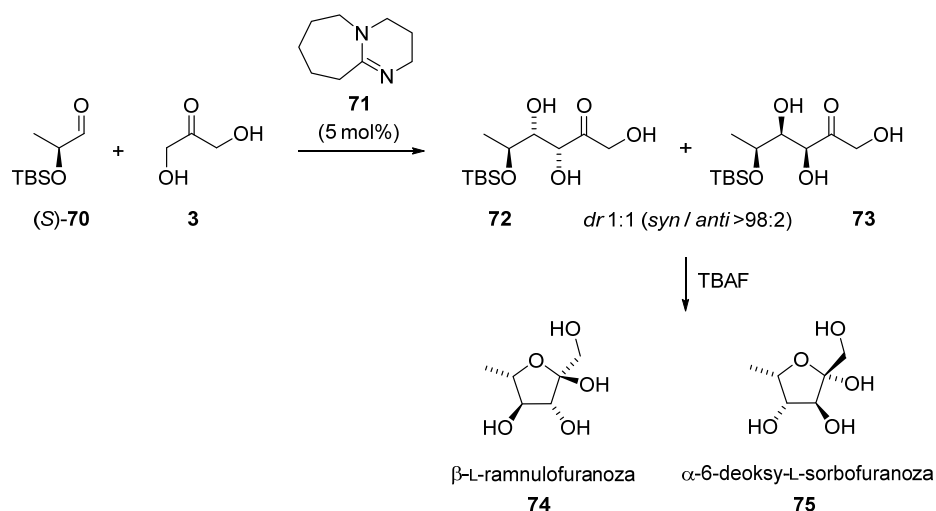
Ciekawym organokatalizatorem, który znalazł zastosowanie w reakcji aldolowej pomiędzy aldehydami aromatycznymi oraz różnymi donorami była pochodna 1,2-diaminocykloheksanu posiadająca w swojej strukturze pierwszo- i trzeciorzędową grupę aminową **69** (Schemat 3.29).^[74,75] Autorzy przeprowadzili szereg reakcji wykorzystując niezabezpieczony dihydroksyaceton **3** oraz DHA zabezpieczony w postaci acetonidu **25**. W przypadku niezabezpieczonego DHA **3** reakcje przebiegały z bardzo wysokimi *syn*-selektywnościami. Z kolei w reakcjach z dioksanonem **25** obserwowano głównie produkty o konfiguracji *anti*, chociaż diastereoselektywność tych reakcji była dużo niższa.



Schemat 3.29 Reakcja aldolowa katalizowana diaminą pierwszorzędowo-trzeciorzędową.

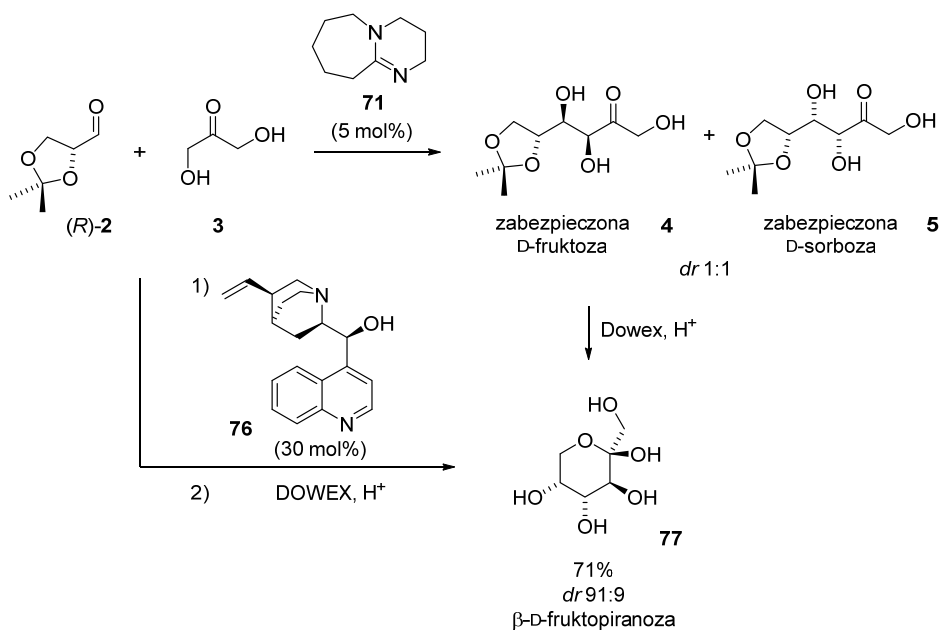
W zebranych powyżej przykładach zastosowania organokatalizatorów w asymetrycznych reakcjach aldolowych prowadzących do sacharydów, autorzy stosowali głównie katalizatory posiadające w swojej strukturze pierwszo- bądź drugorzędowe grupy aminowe. W 2007 roku Mahrwald i współpracownicy zaprezentowali możliwość

wykorzystania w reakcjach tego typu amin trzeciorzędowych.^[76] Prosta trzeciorzędowa amina - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU) **71** okazała się promować reakcję pomiędzy silylową pochodną aldehydu (*S*)-mlekowego (*S*)-**70** oraz DHA **3** (Schemat 3.30). W wyniku reakcji autorzy otrzymali mieszaninę dwóch produktów o konfiguracji *syn* w stosunku (1:1). Reakcja z chiralnym aldehydem przebiegała z bardzo wysoką *syn*-selektywnością i praktycznie nie obserwowano powstawania związków o konfiguracji *anti*. Usunięcie silylowej grupy zabezpieczającej pozwoliło na otrzymanie L-ramnulozy **74** oraz 6-deoksy-L-sorbozy **75**.



Schemat 3.30 Katalizowana DBU synteza L-ramnulozy i 6-deoksy-L-sorbozy.

Autorzy wykorzystali również DBU **71** w reakcji niezabezpieczonego DHA **3** z acetonidem aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** (Schemat 3.31). W wyniku reakcji uzyskano mieszaninę dwóch ketoheksoz (D-fruktozę **4** i D-sorbozę **5**) o konfiguracji *syn* w stosunku (1:1). Według autorów zmiana katalizatora na cynchoninę **76** umożliwiła otrzymanie z dobrą wydajnością i bardzo wysoką diastereoselektywnością tylko jednego z cukrów.^[77] Po usunięciu grupy zabezpieczającej w postaci izopropylidenu w reakcji z kwasową żywicą jonowymienną DOWEX autorzy uzyskali D-fruktozę w postaci β -D-fruktopiranozy **77**.



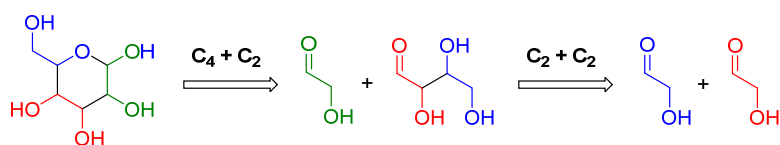
Schemat 3.31 Aminy trzeciorzędowe w syntezie ketoheksóz.

Przyroda z ogromną łatwością radzi sobie z konstrukcją wiązań węgiel-węgiel w sposób stereoselektywny, co od dawna inspiruje chemików do poszukiwania reakcji biomimetycznych.^[78] Przykładem tego typu reakcji są zebrane powyżej przykłady otrzymywania cukrów z wykorzystaniem organokatalizatorów, które próbują naśladować działanie aldolaz. Wykorzystana w bezpośredniej asymetrycznej reakcji aldolowej D-prolina dość dobrze naśladuje działanie aldolazy L-fukulozo-1-fosforanowej i pozwala na otrzymanie D-psikozy. Z kolei działanie aldolazdy D-tagatozo-1,6-bisfosforanowej dość dobrze imituje L-prolina i umożliwia syntezę D-tagatozy. Wciąż brakuje jednak organokatalizatorów, które byłyby w stanie dobrze naśladować działanie drugiej pary aldolaz odpowiedzialnej w przyrodzie za syntezę ketoheksóz o konfiguracji *syn*. Opisane w literaturze katalizatory działają jedynie w reakcjach z donorami posiadającymi specjalne grupy zabezpieczające. Dodatkowo selektywność tych reakcji jest przeważnie wysoka wyłącznie w reakcjach z achiralnymi akceptorami.

3.4. Organokatalityczna synteza aldoz – reakcja aldolowa pomiędzy aldehydami

Druga ze strategii wykorzystująca organokatalizę w syntezie monosacharydów opiera się na dwóch sekwencyjnych addycjach aldolowych zachodzących pomiędzy aldehydami.^[51] Odpowiednie aldoheksozy (C_6) można otrzymać w wyniku sprzęgania dwóch aldehydów ($C_2 + C_2$) i następczej reakcji aldolowej otrzymanego związku β -hydroksykarbonyłowego

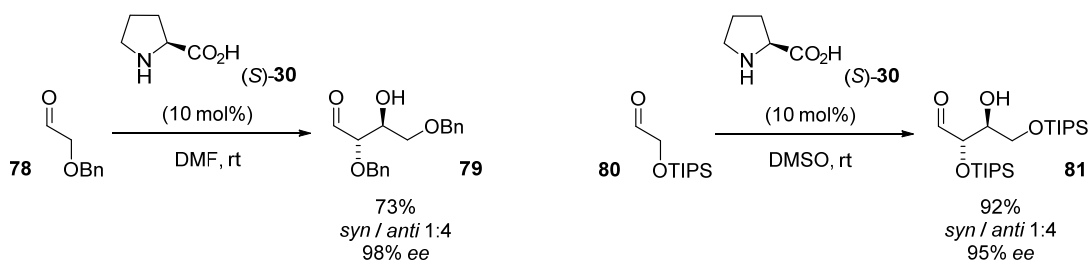
(C₄) z kolejnym aldehydem (C₂) (Schemat 3.32). Aldehyd stosowany w pierwszej addycji musi pełnić jednocześnie rolę donora i akceptora, a powstający w wyniku reakcji produkt powinien być bierny na kolejne aldolizacje.^[79] Związek β-hydroksykarbonylowy powstały w drugiej z reakcji aldolowych nie może być podatny na enolizację i powinien pełnić wyłącznie rolę akceptora.



Schemat 3.32 Strategia C₂ + C₂ + C₂ w otrzymywaniu aldoz.

Pierwsze doniesienia o możliwości wykorzystania powyższej strategii w syntezie związków cukrowych pochodzą z zespołu Barbasa.^[80] Autorzy przeprowadzili katalizowaną proliną kondensację trzech cząsteczek propanalu otrzymując odpowiedni laktol z umiarkowaną wydajnością (53%) i bardzo niewielkim nadmiarem enancjomerycznym (47% *ee*).

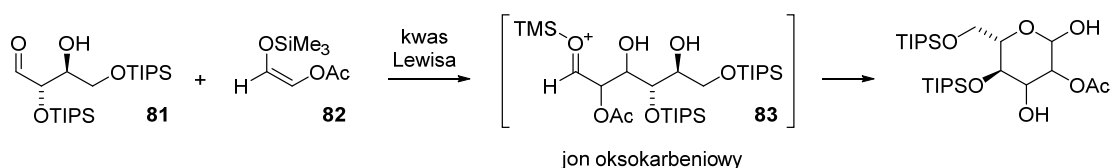
Jako pierwsi użyteczność strategii C₂ + C₂ + C₂ w syntezie aldoheksoz zaprezentowali MacMillan i współpracownicy.^[81] Przeprowadzili oni katalizowaną (*S*)-proliną (*S*)-**30** dimeryzację zabezpieczonych α-hydroksyaldehydów (Schemat 3.33). Najlepszymi substratami w badanych reakcjach okazały się pochodne aldehydu glikolowego zabezpieczone grupą benzylową (Bn) **78** i triizopropylsililową (TIPS) **80**. Autorzy otrzymali produkty homodimeryzacji **79** i **81** z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami. Zmiana katalizatora na (*R*)-prolinę pozwalała na otrzymanie enancjomerycznych produktów dimeryzacji.



Schemat 3.33 Reakcja dimeryzacji α-hydroksyaldehydów katalizowana proliną.

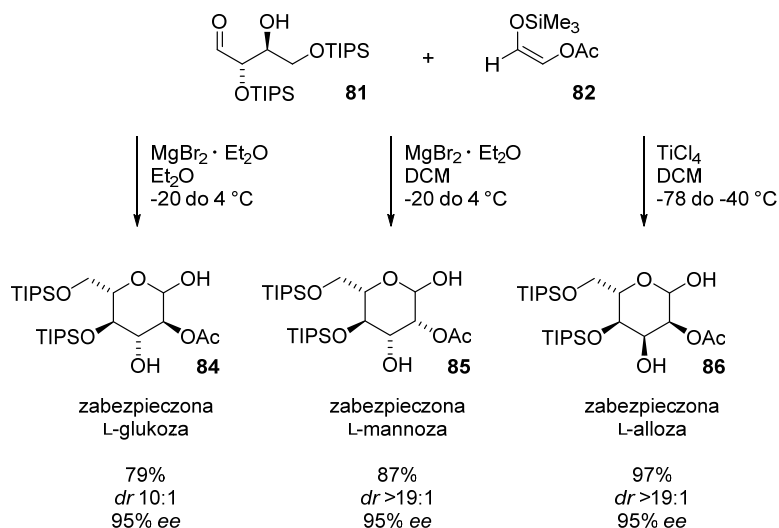
Zespół MacMillana wykorzystał następnie produkt dimeryzacji **81** w katalizowanej kwasami Lewisa reakcji cyklizacji aldolowej Mukaiyamy do otrzymania zabezpieczonych

aldoheksoz (Schemat 3.34).^[82] W wyniku reakcji aldolu **81** z enolem **82** otrzymywano jon oksokarbeniowy **83**, który następnie ulegał cyklizacji *in situ* do odpowiedniej aldozy.



Schemat 3.34 Synteza aldoheksoz w reakcji cyklizacji aldolowej Mukaiyamy.

Autorzy zaobserwowali, że w reakcji katalizowanej eteratem bromku magnezu kluczowy okazał się zastosowany rozpuszczalnik (Schemat 3.35). W przypadku prowadzenia reakcji w eterze dietylowym obserwowano powstawanie głównie zabezpieczonej L-glukozy **84**. Z kolei przy zmianie rozpuszczalnika na chlorek metylenu głównym produktem reakcji była zabezpieczona L-mannoza **85**. Co więcej gdy zmieniono stosowany w reakcji katalizator na chlorek tytanu(IV), zaobserwowano powstawanie zabezpieczonej L-allozy **86**. Autorzy zmianę konfiguracji powstającego produktu tłumaczyli transmetalacją enolu **82**, z wytworzeniem enolanu tytanu. Zmiana substratu w powyższych reakcjach na tetrozę otrzymaną w katalizowanej (*R*)-proliną reakcji dimeryzacji pozwoliła na otrzymanie aldoheksoz szeregu D.

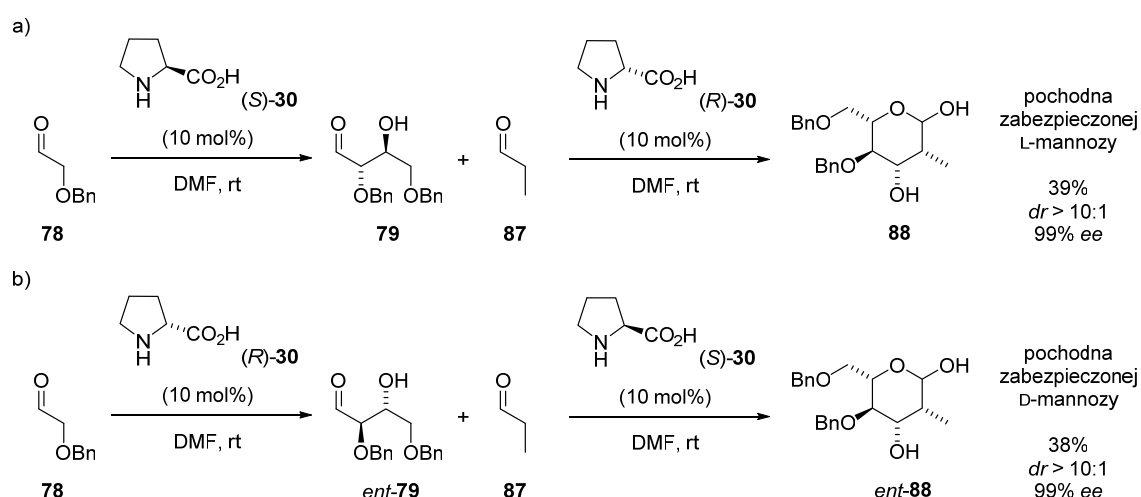


Schemat 3.35 Synteza zabezpieczonych aldoheksoz szeregu D: glukozy, mannozy i allozy.

Powyższa metodologia znalazła zastosowanie w syntezie dwóch związków pochodzenia naturalnego: (–)-littoralizonu oraz (–)-brasozydu, które występują w werbenie i są w stanie pobudzać właściwości neurotroficzne czynnika wzrostu nerwów.^[83] Bardzo

podobną strategię wykorzystano również do otrzymania innego produktu naturalnego: (–)-prelaktonu B^[84] oraz w syntezie *O*-spiro-*C*-arylo-glikozydów.^[85]

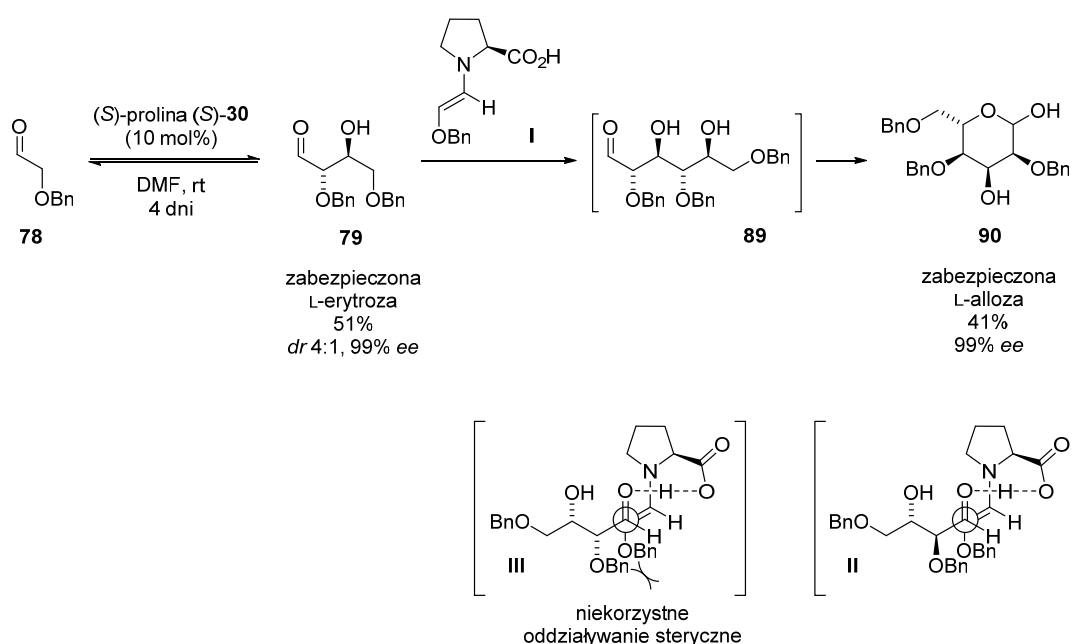
Córdova i współpracownicy opracowali reakcję taniemowej dimeryzacji aldehydów, w której jedynymi zastosowanymi katalizatorami były aminokwasy.^[86] Autorzy do syntezy aldoz wykorzystali również strategię C₂ + C₂ + C₂, jednak zauważyli że w celu zwiększenia wydajności reakcji konieczne jest wydzielenie związku β-hydroksykarbonylowego po pierwszym etapie. W wyniku autokondensacji benzyloksyacetaldehydu **78** katalizowanej (*S*)-proliną (*S*)-**30** otrzymano zabezpieczoną erytrozę **79**, którą poddano kolejnej reakcji aldolowej z propanalem **87** tym razem katalizowanej (*R*)-proliną (*R*)-**30** (Schemat 3.36a). W wyniku reakcji autorzy otrzymali 4,6-*O*-benzylo-2-metylo-2-deoksy-L-mannozę **88** z całkowitą wydajnością po dwóch etapach 39% i doskonałą enancjoselektywnością. Użycie w sekwencji reakcji enancjomerów proliny pozwoliło na otrzymanie pochodnej D-mannozy *ent*-**88** z równie wysoką stereoselektywnością (Schemat 3.36b).



Schemat 3.36 Dwuetapowa synteza pochodnych aldoheksóz z wykorzystaniem proliny.

Następnie opracowaną metodologię dwuetapowej reakcji aldolowej umożliwiającej syntezę deoksy-aldoz Córdova i współpracownicy wykorzystali w syntezie zabezpieczonej L-allozy **90** (Schemat 3.37).^[87] Autorzy przeprowadzili reakcję autokondensacji benzyloksyacetaldehydu **78** katalizowanej (*S*)-proliną (*S*)-**30** w wariacie *one-pot* przez 4 dni. W wyniku reakcji oprócz obserwowanej wcześniej erytrozy **79**, otrzymano z wydajnością 41% i znakomitą enancjoselektywnością aldoheksozę **90**. Wysoką *anti*-selektywność zachodzących reakcji autorzy tłumaczyli powstającą w znacznej przewadze *trans*-enaminą **I**. Stereochemia powstającego cukru **90** jest ściśle związana z pierwszą reakcją aldolową i zależy od kierunku podejścia aldehydu do utworzonej *trans*-enaminy **I**. W wyniku pierwszej

kondensacji w przewodzie powstaje pochodna erytrozy **79**. W drugiej reakcji aldolowej, powstała z proliny *trans*-enamina **I** reaguje selektywnie z aldoem o konfiguracji *erythro* **II**. Reakcja z aldoem o konfiguracji *treo*, zachodząca poprzez stan przejściowy **III**, jest nieuprzywilejowana ze względu na występowanie niekorzystnych oddziaływań sterycznych. Autorzy wykorzystali również inne aminokwasy i ich pochodne, jednak prolina okazała się być lepszym katalizatorem dla badanej reakcji od hydroksyproliny, alaniny, waliny czy fenyloalaniny.^[87] Strategia C₂ + C₂ + C₂ umożliwia otrzymanie z dużą stereoselektywnością złożonej struktury aldoheksyzy. Niewątpliwą zaletą tej metodologii jest wykorzystanie achiralnego substratu i prostego aminokwasu jako organokatalizatora.

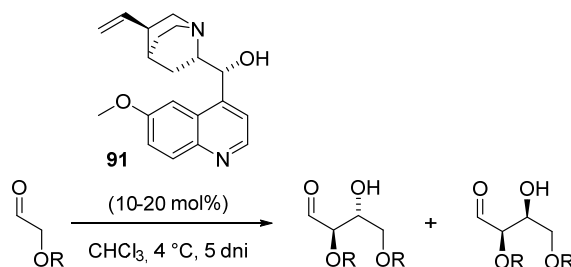


Schemat 3.37 Katalizowana prolina asymetryczna reakcja aldolowa prowadząca do L-allozy.

W ostatnim czasie ukazała się również ciekawa praca pochodząca z zespołu Młynarskiego, w której przedstawiono możliwość zastosowania jako organokatalizatorów niemodyfikowanych alkaloidów kory chinowej w reakcjach kondensacji α -hydroksyaldehydów.^[88] Najlepszym katalizatorem reakcji dimeryzacji pochodnych aldehydu glikolowego okazała się chinina **91**, która promowała badane reakcje z dobrymi wydajnościami i stereoselektywnościami (Tabela 3.5). Co ciekawe autorzy zaobserwowali, że powstające pochodne D-erytrozy nie uczestniczyły w kolejnych reakcjach aldolowych. Zatem zastosowanie alkaloidów kory chinowej, zawierających ugrupowanie trzeciorzędowej aminy, umożliwia łatwą izolację powstających tetroz bez obawy o zachodzące reakcje uboczne. W reakcji niezabezpieczonego aldehydu glikolowego dużo lepszym katalizatorem

od chininy okazała się być chinidyna, która katalizowała reakcję prowadząc do produktów z wyższą enancjoselektywnością (Tabela 3.5, wiersz 8 i 9). Możliwość kondensacji tak prostego strukturalnie aldehydu jak aldehyd glikolowy w obecności amin trzeciorzędowych pochodzenia naturalnego, jest interesującym faktem w toczącej się dyskusji na temat roli aminokwasów w biogenezie węglowodanów.^[89]

Tabela 3.5 Reakcja aldolowa α -hydroksyaldehydów katalizowana alkaloidami kory chinowej.



L.p.	R	Wydajność [%]	syn / anti	ee anti [%]
1	Bn	81	37:63	81
2	4-MeOC ₆ H ₄	68	27:73	65
3	4-FC ₆ H ₄	77	38:62	70
4	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ C ₆ H ₄	57	38:62	66
5	4-NCC ₆ H ₄	72	25:75	60
6	MOM	69	34:66	67
7	TBS	40	34:66	65
8	H	45	25:75	17
9	H	59	23:77	45 ^[a]

^[a] Reakcja katalizowana 20 mol% chinidyny

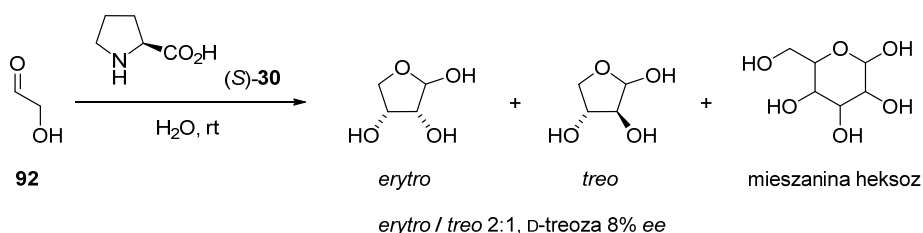
3.5. Prebiotyczna synteza cukrów

Jedną z ciekawszych hipotez towarzyszących toczącej się w nauce dyskusji o biogenezie, czyli o powstaniu życia na Ziemi, jest próba powiązania zjawiska homochiralności z rozwojem wszelkich procesów biochemicznych.^[6,7] Jak wiadomo, główne bloki budulcowe wykorzystywane w przyrodzie stanowią cukry i aminokwasy. Białka zbudowane są z L-aminokwasów, zaś większość występujących w przyrodzie cukrów należy do szeregu D. W ostatnim czasie ukazało się kilka prac prezentujących możliwy związek

między aminokwasami szeregu L i ich udziale w zachodzącej z transferem chiralności prebiotycznej syntezie cukrów szeregu D.

W 2004 roku Pizzarello i Weber przedstawili wyniki badań nad reakcją kondensacji aldehydu glikolowego w wodzie katalizowaną dwoma nieracemicznymi aminokwasami: alaniną i izowaliną.^[90] Aby badana reakcja lepiej imitowała warunki prebiotyczne prowadzono ją w roztworze buforu octanu trietyloamoniowego (pH 5.4) i w temperaturze 50 °C. Stosowane jako katalizatory reakcji aminokwasy wybrano nieprzypadkowo. L-Alanina tworzy strukturę bardzo wielu białek, z kolei L-izowalina jest aminokwasem, który najobficiej i z największym nadmiarem enancjomerycznym (do 15% *ee*) występował na meteorycie znalezionym w Murchison.^[91] Autorzy powstałe w reakcjach mieszaniny produktów poddali analizie, wykorzystując w tym celu chromatografię gazową z chiralną fazą stacjonarną połączoną ze spektrometrem mas. Produktami reakcji były mieszaniny tetroz, które otrzymano z nadmiarami enancjomerycznymi dochodzącymi do 10%.

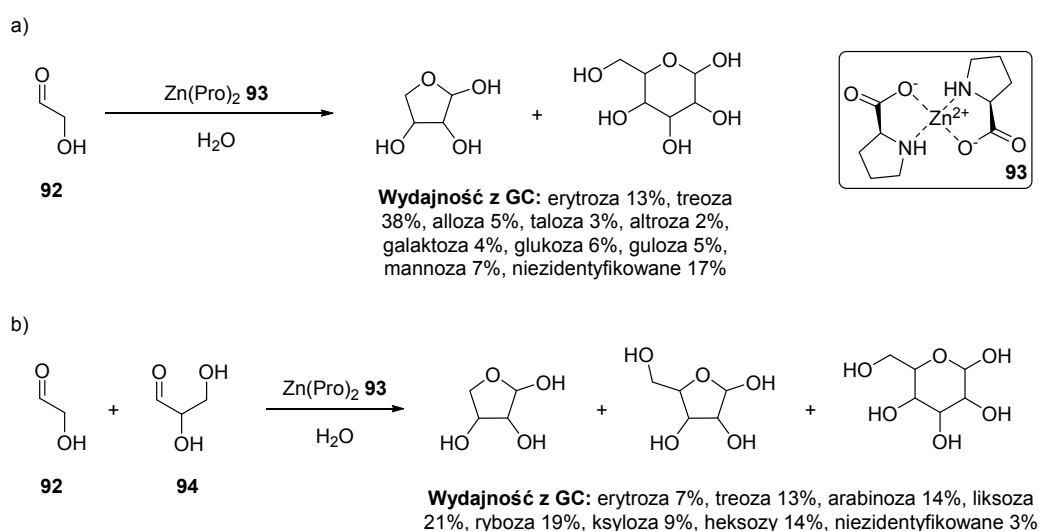
Również Córdova i współpracownicy prowadzili badania nad prebiotyczną syntezą cukrów z aldehydu glikolowego **92**.^[87] Prowadząc reakcję w wodzie z wykorzystaniem różnych aminokwasów udało się im otrzymać mieszaniny związków cukrowych. Gdy jako katalizatora użyto L-proliny (*S*)-**30** otrzymano mieszaninę tetroz i heksoz z największą diastereo- i enancjoselektywnością (Schemat 3.38). Stereoselektywność badanej reakcji nie była jednak wysoka, zwłaszcza w porównaniu z reakcjami prowadzonymi w rozpuszczalnikach organicznych. Ta obserwacja pokazuje jak istotna w celu osiągnięcia wysokiej stereoindukcji jest konieczność odseparowania od środowiska wodnego powstającej jako związek przejściowy enaminy.



Schemat 3.38 Katalizowana proliną prebiotyczna synteza cukrów w wodzie.

Ciekawym przykładem opisanym w literaturze jest próba syntezy cukrów w warunkach prebiotycznych z wykorzystaniem kompleksu cynku z (*S*)-proliną.^[92] Tego typu katalizator reakcji naśladuje działanie aldolaz typu II, które w centrum aktywnym posiadają kofaktor w postaci jonu cynku(II). Kompleks cynku z proliną zachowuje się w wodzie jak

kwasy Lewisa, a mechanizm jego działania polega na koordynacji α -hydroksyaldehydu do atomu metalu, co powoduje wytworzenie enolanu z którym reaguje kolejna elektrofilowa cząsteczka aldehydu. Autorzy wykorzystali kompleks cynku z proliną **93** w reakcji kondensacji aldehydu glikolowego **92** w wodzie otrzymując mieszaninę tetroz i heksoz (Schemat 3.39a).^[93] Mieszaninę cukrowych produktów poddano analizie z wykorzystaniem chromatografii gazowej. Powstająca z największą wydajnością (38%) mieszanina treoz zawierała izomer D-treozy z 10% nadmiarem enancjomerycznym. Autorzy wykorzystali również opracowany katalizator w reakcji aldolowej pomiędzy aldehydem glikolowym **92** i racemicznym aldehydem glicerynowym **94**, stosowanych w równomolowej ilości (Schemat 3.39b). W wyniku reakcji oprócz obserwowanych wcześniej tetroz i heksoz otrzymano z dużą selektywnością mieszaninę pentoz z wydajnością całkowitą 63%. W tej prebiotycznej syntezie rybozę otrzymano z wysoką wydajnością (19%), co wydaje się być interesujące ze względu na ważną rolę tego cukru jako budulca RNA.

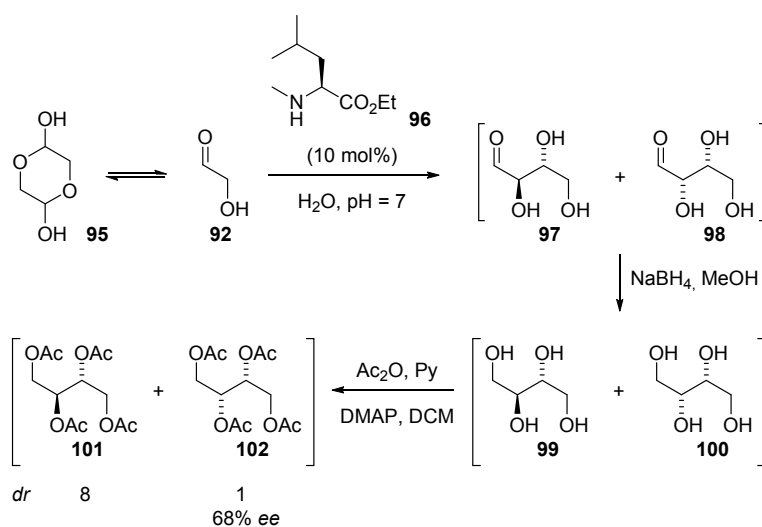


Schemat 3.39 Prebiotyczna synteza cukrów katalizowana kompleksem cynku z proliną.

Oprócz pojedynczych aminokwasów również proste peptydy zostały wykorzystane w prebiotycznych reakcjach aldolowych prowadzących do związków cukrowych.^[94] W wyniku reakcji katalizowanej różnymi L,L-dipeptydami pomiędzy aldehydem glikolowym i racemicznym aldehydem glicerynowym otrzymano mieszaninę pentoz. Wydajności badanych reakcji nie były wysokie, jednak nadmiary enancjomeryczne poszczególnych pentoz były wyższe niż w przypadku reakcji katalizowanych prostymi aminokwasami. W reakcji katalizowanej dipeptydem złożonym z L-izoleucyny i L-waliny (L-Ile-L-Val)

otrzymano pentozy z nadmiarami enancjomerycznymi: D-rybozę 47% *ee*, L-liksozę 66% *ee*, L-arabinozę 8% *ee* i ksylozę w postaci mieszaniny racemicznej.

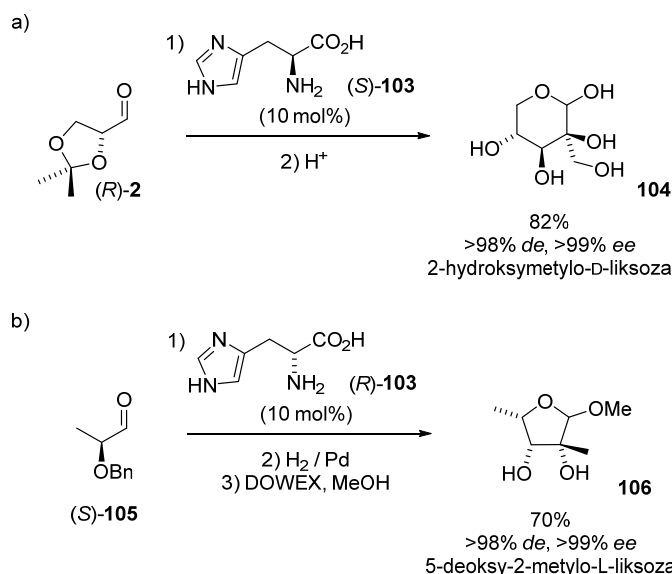
Hayes, Clarke i współpracownicy wykorzystali w reakcji dimeryzacji aldehydu glikolowego estrową pochodną L-leucyny.^[95] Wykorzystując optymalne warunki reakcji opracowane dla pochodnej zabezpieczonej grupą TIPS, przeprowadzili oni reakcję z niezabezpieczonym aldehydem glikolowym. Reakcję prowadzono w wodzie przy stałym pH, a jako katalizator wykorzystano ester etylowy *N*-metylo-L-leucyny **96** (Schemat 3.40). W celu dokładnej analizy mieszaniny powstałych produktów reakcji: erytrozę **97** i treozę **98** poddano redukcji do erytrytolu **99** i treitolu **100**, a następnie mieszaninę alkoholi polihydroksylowych poddano reakcji acetylowania. Analiza mieszaniny peracetylowanych produktów pokazała, że stosunek diastereoizomerów otrzymanych w reakcji wynosił 8:1. Należy odnotować, że związek **102** otrzymano z nadmiarem enancjomerycznym wynoszącym 68%, co według autorów jest przykładem najwyższej indukcji asymetrycznej uzyskanej do tej pory w reakcji niezabezpieczonego aldehydu glikolowego.



Schemat 3.40 Dimeryzacja aldehydu glikolowego katalizowana estrową pochodną L-leucyny.

Reakcje homodimeryzacji aldehydów cukrowych w wodzie przedstawił również zespół Mahrwalda.^[96] L-Histydyna (*S*)-**103** okazała się być skutecznym katalizatorem w reakcji aldolowej zabezpieczonego aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** (Schemat 3.41a). W wyniku reakcji autorzy uzyskali ze znakomitą wydajnością 2-hydroksymetylo-D-liksozę **104** w postaci pojedynczego izomeru. Z kolei D-histydyna (*R*)-**103** promuje reakcję aldolową zabezpieczonego grupą benzylową aldehydu (*S*)-mlekowego (*S*)-**105**, dzięki czemu udało się

otrzywać z wydajnością 70% 5-deoksy-2-metylo-L-liksozę **106** z bardzo dobrą diastereo- i enancjoselektywnością (Schemat 3.41b).



Schemat 3.41 Reakcje homodimeryzacji aldehydu glicerynowego i mlekowego katalizowane L-histydyną.

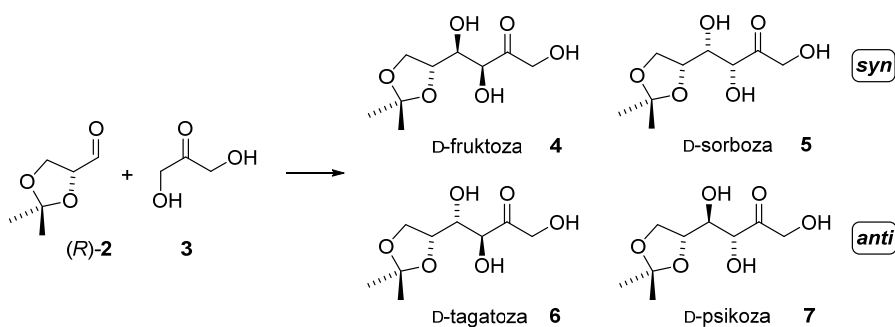
Zarówno wyniki przedstawione przez Pizzarello i Webera^[90] oraz badania prowadzone przez inne grupy badawcze^[97] pokazują, że może istnieć związek pomiędzy homochiralnością aminokwasów i cukrów. Produktami reakcji aldolowych prostych cukrowych pochodnych, prowadzonych w warunkach prebiotycznych i katalizowanych L-aminokwasami są preferencyjnie cukry szeregu D. Wydajności i stereoselektywności zebranych powyżej reakcji, próbujących odwzorować prebiotyczne warunki są jednak bardzo umiarkowane. Tym samym brak jest jednoznacznego dowodu, który pozwoliłby na wyjaśnienie zjawiska homochiralności oraz powiązania go z procesem biogenezy.

4. Badania własne

4.1. Wstęp

Prace nad poszukiwaniem nowych metod syntez enancjomerycznie czystych węglowodanów prowadzone są od lat w zespołach naukowych na całym świecie. We wcześniejszym rozdziale zebrałem i zaprezentowałem obecny stan wiedzy w obszarze metod otrzymywania monosacharydów z wykorzystaniem reakcji aldolowej. Pomimo wielu ciekawych prac z tej dziedziny, w literaturze ciągle brakuje metod syntez, które pozwalałyby na otrzymywanie ketoheksoz z wydajnością i stereoselektywnością porównywalną do tej osiąganą przez wykorzystywane w przyrodzie aldolazy.

Punktem wyjścia moich badań była reakcja pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetonem **3** i acetonidem aldehydu D-glicerynowego **2** (Schemat 4.1). W wyniku bezpośredniej reakcji aldolowej pomiędzy tymi substratami teoretycznie możliwa byłaby synteza wszystkich izomerycznych ketoheksoz szeregu D. Najbardziej interesująca wydawała mi się pierwsza para diastereoizomerów o konfiguracji *syn*, ponieważ w literaturze nadal brakuje skutecznych metod syntezy tego typu związków.



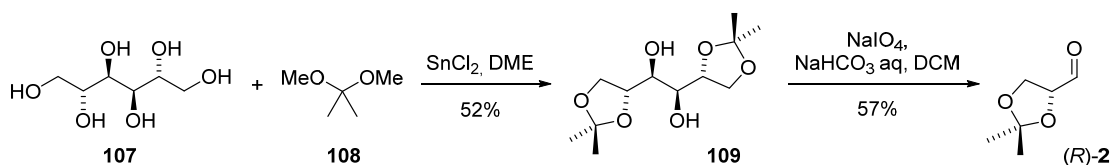
Schemat 4.1 Synteza ketoheksoz szeregu D.

Przy projektowaniu katalizatorów przedstawionej powyżej reakcji chciałem zaczerpnąć inspiracji z przyrody, która tego typu przekształcenia realizuje z niesamowitą sprawnością. Aby umożliwić przebieg reakcji w sposób biomimetyczny konieczne wydało mi się, by opracowane przeze mnie katalizatory były w stanie promować reakcję w obecności wody. W aldolazach typu I w centrum aktywnym enzymu znajduje się fragment lizyny, który umożliwia przebieg reakcji aldolowej. Postanowiłem wykorzystać ten fakt i oprzeć strukturę projektowanych katalizatorów na aminokwasach pierwszorzędowych.

4.2. Serynamidy o symetrii C_2 w syntezie *syn*-ketoheksoz

Swoją pracę rozpocząłem od syntezy enancjomerycznie czystego aldehydu D-glicerynowego. Niezabezpieczony aldehyd D-glicerynowy nie jest stabilny i bardzo szybko ulega racemizacji, dlatego też postanowiłem otrzymać jego pochodną zabezpieczoną w postaci acetonidu. We wszystkich badanych reakcjach stosowałem aldehyd w takiej formie. Jego izopropylidenowa pochodna jest trwalsza i mniej podatna na racemizację, jednak wciąż wymaga przechowywania w niskiej temperaturze ($-78\text{ }^\circ\text{C}$).

W literaturze opisano szereg metod syntezy acetonidu aldehydu D-glicerynowego, jednak najlepsza wydała mi się dwuetapowa synteza z taniego i łatwo dostępnego komercyjnie D-mannitolu **107** (Schemat 4.2).^[98] W pierwszym etapie konieczne było selektywne zabezpieczenie czterech grup hydroksylowych alkoholu polihydroksylowego **107** przy pomocy 2,2-dimetoksypropanu **108**. W wyniku reakcji otrzymałem diacetonid D-mannitolu **109** jako produkt główny, a jako produkt uboczy triacetonid D-mannitolu. W pełni zabezpieczony mannitol nie ulegał reakcji w kolejnym etapie, dlatego też nie było konieczności dokładnego rozdzielenia mieszaniny powstałych produktów. W drugim etapie użyłem nadjodan sodu do rozcięcia i utlenienia diolu **109**, dzięki czemu po destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem udało mi się otrzymać pożądany aldehyd D-glicerynowy (*R*)-**2**. Opisaną powyżej reakcję powtarzałem wielokrotnie w trakcie badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej. Było to konieczne, ponieważ acetonid aldehydu D-glicerynowego jest związkiem, który z czasem ulega powolnej polimeryzacji i racemizacji.^[99]

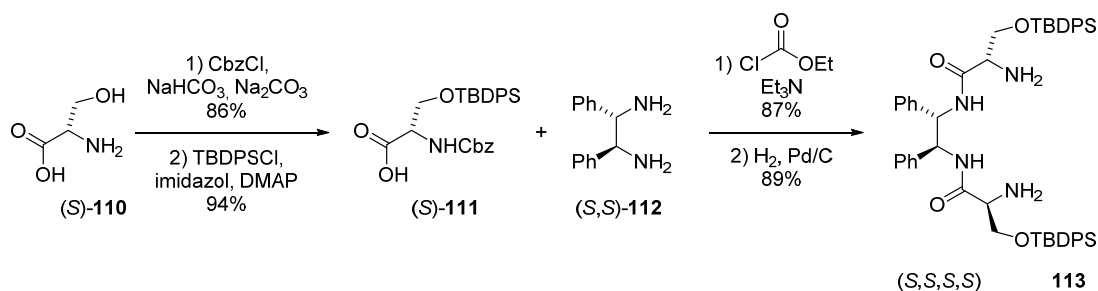


Schemat 4.2 Synteza acetonidu aldehydu D-glicerynowego.

Tematyka badań prowadzonych wcześniej w zespole prof. Młynarskiego obejmowała m. in. wykorzystanie organokatalizatorów o symetrii C_2 w reakcji aldolowej acetonu, hydroksyacetonu czy cykloheksanonu.^[4,100] Katalizatory o symetrii C_2 należą do grupy katalizatorów „uprzywilejowanych”, ponieważ w wielu reakcjach tego typu związki pozwalają na uzyskanie największych stereoselektywności.^[101,102] Dołączając do kierunku badań prowadzonych w zespole postanowiłem sprawdzić możliwość zastosowania C_2 -symetrycznych ligandów złożonych z chiralnej diaminy i dwóch cząsteczek aminokwasu

w reakcji aldolowej z bardziej wymagającym donorem - dihydroksyacetone, która umożliwiłaby syntezę produktów naturalnych.

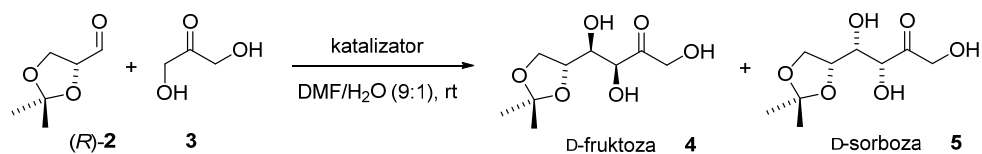
Wychodząc z naturalnej L-seryny (*S*)-**110** w wyniku czteroetapowej syntezy otrzymałem *C*₂-symetryczny serynamid **113** (Schemat 4.3). Syntezę tego liganda rozpocząłem od zabezpieczenia grupy aminowej L-seryny (*S*)-**110** przy pomocy grupy benzyloksykarbonylowej (Cbz), a następnie grupy hydroksylowej grupą *tert*-butylodifenylsililową (TBDPS). W wyniku tych przekształceń otrzymałem pochodną L-seryny (*S*)-**111**, którą poddałem reakcji sprzęgania z (1*S*,2*S*)-1,2-difenyloetano-1,2-diaminą (*S,S*)-**112** w obecności chloromrówczanu etylu. Deprotekcja w wyniku katalicznego uwodornienia pozwoliła mi otrzymać pożądany ligand **113** o konfiguracji (*S,S,S,S*) na wszystkich czterech centrach stereogenicznych.

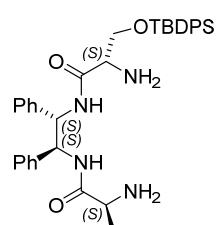
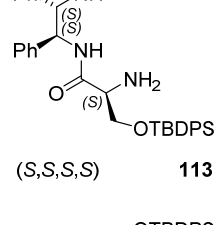
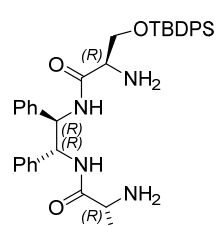
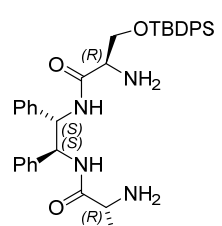
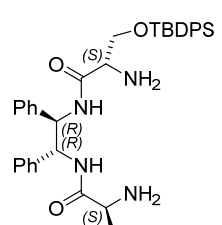


Schemat 4.3 Synteza *C*₂-symetrycznego serynamidu (*S,S,S,S*).

Ponieważ pierwsze próby z wykorzystaniem serynamidu **113** przebiegały pomyślnie otrzymałem w sumie cztery izomery tego liganda wykorzystując w tym celu enancjomery substratów: D-seryny (*R*)-**110** oraz diaminy (*R,R*)-**112**. Szczegółowe procedury otrzymywania ligandów oraz ich pełna charakterystyka znajduje się w części eksperymentalnej niniejszej dysertacji. Struktury wszystkich stosowanych w reakcjach serynamidów oraz wyniki reakcji pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego **2** i dihydroksyacetone **3** przedstawiłem poniżej (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego katalizowana C_2 -symetrycznymi serynamidami.^[a]



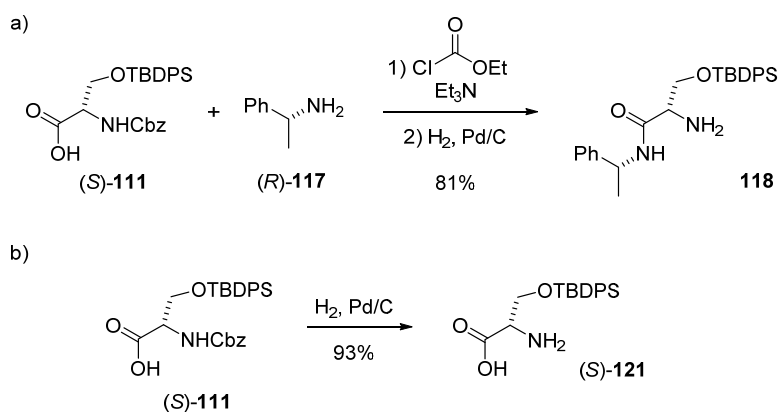
L.p.	Katalizator (mol%)	Czas reakcji	Wydajność [%]	<i>dr</i> (4:5)
1	 10 mol%	24 h	29	25:75
2	 20 mol%	24 h	67	30:70
3	(S,S,S,S) 113 20 mol%	24 h	22 ^[b]	---
4	 20 mol%	24 h	75	95:5
5	(R,R,R,R) 114 20 mol%	48 h	45 ^[c]	95:5
6	 20 mol%	24 h	52	90:10
7	(R,S,S,R) 115 20 mol%	24 h	53	50:50
	 20 mol%	24 h	53	50:50
	(S,R,R,S) 116			

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (*R*)-**2** i 4 mmol DHA **3**. ^[b] Reakcja w bezwodnym DMF.

^[c] Reakcja w 0 °C.

Wszystkie izomery C_2 -symetrycznych serynamidów okazały się katalizować reakcję pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego **2** i dihydroksyacetone **3** z bardzo wysoką *syn*-selektywnością (nie obserwowałem powstawania produktów o konfiguracji *anti*). Zastosowanie katalizatora **113** o konfiguracji (*S,S,S,S*) na wszystkich czterech centrach stereogenicznych w ilości 20 mol% pozwoliło na otrzymanie D-sorbozy **5** z bardzo dobrą wydajnością i dość dobrą diastereoselektywnością (Tabela 4.1, wiersz 2). Zmniejszenie ilości stosowanego katalizatora do 10 mol% spowodowało jednak znaczny spadek wydajności reakcji. Gdy jako medium reakcyjne stosowałem DMF bez dodatku wody (Tabela 4.1, wiersz 3) wydajność reakcji uległa drastycznemu obniżeniu. Obserwacja ta zgodna jest z przytoczonymi w podrozdziale 3.3 doniesieniami literaturowymi, w których wykorzystywano katalizatory zawierające pierwszorzędowe grupy aminowe. Dodatek wody do środowiska reakcji pozwalał bowiem osiągać wyższe wydajności i diastereoselektywności. Gdy w reakcji zastosowałem enancjomeryczny katalizator **114** (*R,R,R,R*) otrzymałem D-fruktozę **4** z bardzo wysoką wydajnością i diastereoselektywnością (Tabela 4.1, wiersz 4). Obniżenie temperatury reakcji pozwala często na uzyskanie wyższych stereoselektywności. Niestety w przypadku katalizatora **114** prowadzenie reakcji w 0 °C zmniejszyło jedynie wydajność reakcji i nie miało wpływu na zwiększenie jej diastereoselektywności (Tabela 4.1, wiersz 5). Należy podkreślić, że w trakcie reakcji nie obserwowałem racemizacji ani aldehydu glicerynowego, ani powstających ketoheksoz. Diastereoizomeryczne ligandy **115** i **116** okazały się mniej skuteczne w badanej reakcji. Katalizator **115** (*R,S,S,R*) pozwalał co prawda na otrzymanie z wysoką diastereoselektywnością D-fruktozy **4**, jednak wydajność tej reakcji uległa znacznemu obniżeniu. Znaczny spadek wydajności jak i brak selektywności reakcji w przypadku serynamidu **116** (*S,R,R,S*) sugerują, że w badanej reakcji kluczowa jest stereochemia całego katalizatora. Aby reakcja przebiegała z wysoką diastereoselektywnością, stosowany chiralny katalizator musi być dopasowany (ang. *match*) do chiralnego aldehydu.

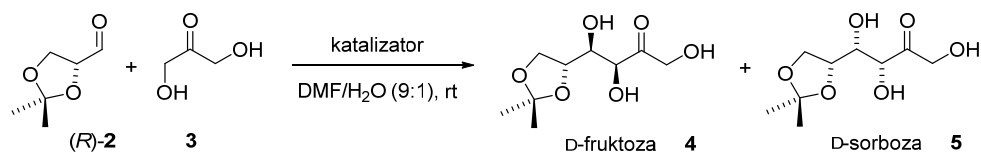
Chcąc sprawdzić czy w badanej reakcji konieczne jest zastosowanie katalizatorów o symetrii C_2 , postanowiłem przeprowadzić syntezę monoserynamidów. Ligandy zbudowane z „połowy” katalizatora bis(amidowego) otrzymałem stosując zamiast diaminy benzyloaminę i jej pochodne (Schemat 4.4a). Struktury wszystkich stosowanych monoserynamidów zebrałem w Tabeli 4.2. Przeprowadziłem również syntezę sililoksy-L-seryny (*S*)-**121**, aby sprawdzić użyteczność tego aminokwasu jako katalizatora badanej reakcji (Schemat 4.4b).

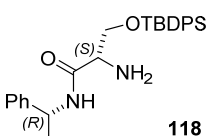
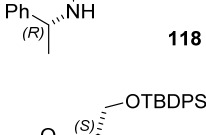
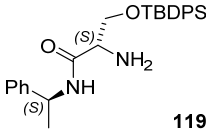
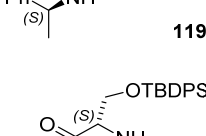
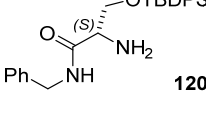
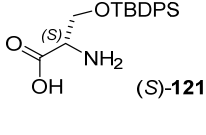
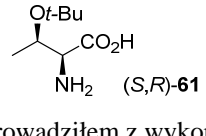


Schemat 4.4 Synteza monoserynamidu oraz silyloksy-seryny.

Wszystkie otrzymane monoserynamidy **118**, **119** i **120** oraz silylową pochodną L-seryny **121** zastosowałem w bezpośredniej reakcji aldolowej DHA **3** z acetonidem aldehydu D-glicerynowego **2** (Tabela 4.2).

Tabela 4.2 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego katalizowana monoserynamidami i pochodnymi aminokwasów.^[a]

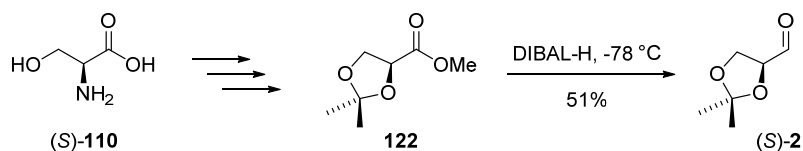


L.p.	Katalizator (mol%)	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (4:5)	
1		20 mol%	72 h	27	55:45
2	 118	40 mol%	72 h	35	55:45
3		20 mol%	72 h	27	60:40
4	 119	40 mol%	72 h	35	65:35
5		20 mol%	72 h	32	70:30
6	 (S)-121	20 mol%	72 h	ślady	---
7	 (S,R)-61	20 mol%	72 h	ślady	---

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (R)-2 i 4 mmol DHA 3.

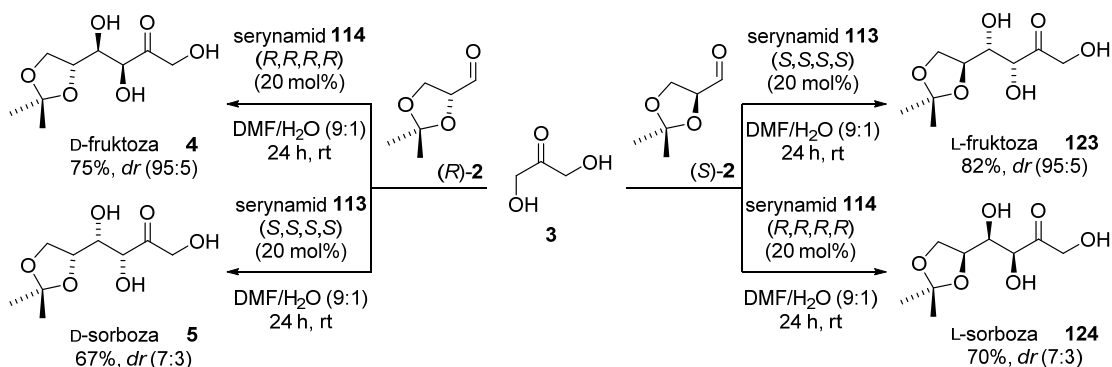
Monoserynamidy **118**, **119** i **120** okazały się być dużo gorszymi katalizatorami badanej reakcji. Każdy z tych ligandów pomimo wydłużenia czasu reakcji umożliwił przebieg reakcji z dużo niższą wydajnością i diastereoselektywnością od bis(serynamidów). Nawet gdy użyłem do reakcji podwójną ilość katalizatora (40 mol%), wydajność i diastereoselektywność reakcji nie uległa znaczącej poprawie. Również zastosowanie jednego ze składników bis(serynamidu), czyli *O*-TBDPS-L-seryny (*S*)-**121** okazało się niewystarczające, a produkty reakcji powstawały w ilościach śladowych. W toku dalszych badań wykorzystałem również pochodną L-treoniny (*S,R*)-**61**, stosowaną przez Barbasa i współpracowników jako efektywny katalizator reakcji aldolowej z dihydroksyacetonem zabezpieczonym grupami silylowymi.^[72] W badanej przeze mnie reakcji katalizator ten był jednak zupełnie nieskuteczny.

Wyniki zebrane powyżej utwierdziły mnie w przekonaniu, że w reakcji dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego konieczne jest zastosowanie organokatalizatora o symetrii C_2 . Postanowiłem wykorzystać bis(serynamidy) **113** i **114**, które jak dotąd dawały najlepsze wyniki w reakcji DHA z aldehydem L-glicerynowym. Aldehyd (*S*)-**2** otrzymałem w wyniku selektywnej redukcji estru **122** przy pomocy wodorku diizobutyloglinu (DIBAL-H) (Schemat 4.5). Ester **122** można łatwo otrzymać z L-seryny (*S*)-**110** w wyniku dwuetapowej przemiany.^[103]



Schemat 4.5 Synteza acetonidu aldehydu L-glicerynowego.

Acetonid aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** zastosowałem w reakcji z dihydroksyacetonem **3** w opracowanych wcześniej warunkach. Serynamidy **113** i **114** okazały się promować badaną reakcję z bardzo dobrą wydajnością i diastereoselektywnością (Schemat 4.6).



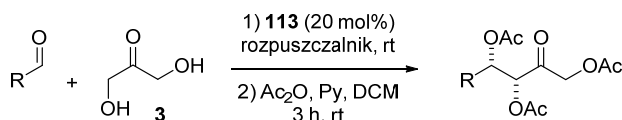
Schemat 4.6 Synteza *syn*-ketoheksoz.

Serynamidy **113** i **114** umożliwiają syntezę wszystkich *syn*-ketoheksoz w wyniku bezpośredniej reakcji alolowej. Oprócz taniej i szeroko rozpowszechnionej w przyrodzie D-fruktozy **4**, umożliwiają one syntezę enancjomerycznej L-fruktozy **123**, którą trudno jest otrzymać w wyniku reakcji enzymatycznej. Bis(serynamid) **113** o konfiguracji (*S,S,S,S*) na wszystkich czterech centrach stereogenicznych w reakcji aldehydem (*R*)-glicerynowym (*R*)-**2** pozwala na otrzymanie D-sorbozy **5** oraz L-fruktozy **123** w reakcji z aldehydem (*S*)-glicerynowym (*S*)-**2**. Z kolei jego enancjomer **114** w zależności od użytego w reakcji aldehydu umożliwia syntezę D-fruktozy **4** lub L-sorbozy **124**. Fakt ten dobrze obrazuje wyższość organokatalizy nad katalizą enzymatyczną, która przeważnie umożliwia otrzymanie tylko jednego z enancjomerów produktu.

4.3. Serynamidy o symetrii C_2 w enancjoselektywnej reakcji aldolowej DHA

Aby lepiej poznać mechanizm reakcji katalizowanej przez bis(serynamidy), postanowiłem wykorzystać te związki jako katalizatory w enancjoselektywnej reakcji aldolowej pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetonem i achiralnymi aldehydami. W tym celu przeprowadziłem szereg reakcji katalizowanych serynamidem **113** (Tabela 4.3). Mieszaniny produktów powstających w reakcjach poddałem acetylowaniu w celu łatwiejszego wyznaczenia nadmiaru enancjomerycznego. W tym celu wykorzystałem technikę HPLC z kolumnami posiadającymi chiralne fazy stacjonarne. Aby móc dobrać odpowiednie warunki do rozdzielania na chiralnej kolumnie, konieczne było otrzymanie racematów powstających produktów. W tym celu przeprowadziłem szereg reakcji wykorzystując jako katalizator achiralną nienukleofilową aminę DBU.

Tabela 4.3 Enancjoselektywna reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z achiralnymi aldehydami.^[a]



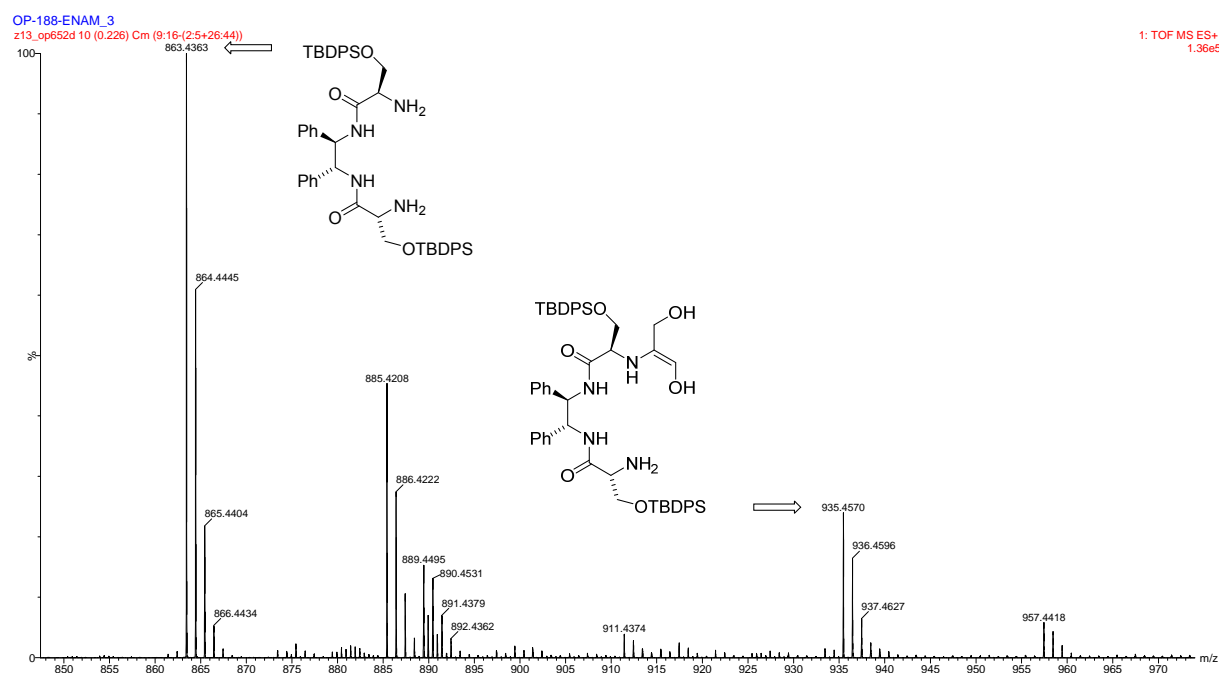
L.p.	R	Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność [%]	<i>dr</i> (syn/anti) ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1		DMF	5 dni	13	3:1	64
2		DMF/H ₂ O (9:1)	72 h	5	4:1	51
3		THF	5 dni	5	5:1	75
4		THF/H ₂ O (9:1)	24 h	78	9:1	91
5		THF/H ₂ O (9:1)	48 h	61	8:1	89
6		THF/H ₂ O (9:1)	48 h	71	6:1	92
7		THF/H ₂ O (9:1)	72 h	51	9:1	92
8		THF/H ₂ O (9:1)	48 h	49	10:1	91
9		THF/H ₂ O (9:1)	48 h	15	8:1	86
10		THF/H ₂ O (9:1)	72 h	22	9:1	85

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol aldehydu i 2 mmol DHA **3**. ^[b] Stosunek diastereoizomerów określiłem przy pomocy ¹H NMR oraz chromatografii HPLC. ^[c] Nadmiar enancjomeryczny izomeru *syn* określiłem wykorzystując chromatografię HPLC z zastosowaniem chiralnych kolumn (Chiralpak OD-H i AS-H).

Jako reakcję testową wybrałem addycję dihydroksyacetonu do 4-nitrobenzaldehydu. Ustaliłem, że najlepszym medium reakcyjnym enancjoselektywnej reakcji aldolowej w tym przypadku jest mieszanina THF/H₂O (9:1). Reakcje w stosowanej do tej pory mieszaninie DMF/H₂O (9:1) oraz w suchych rozpuszczalnikach przebiegały z bardzo niskimi wydajnościami (Tabela 4.3, wiersz 1-4). Addycje aldolowe katalizowane bis(serynamidem) **113** przebiegały z wydajnościami od bardzo dobrych do umiarkowanych, jednak zawsze z bardzo dobrymi diastereo- i enancjoselektywnościami. Zgodnie z przewidywaniami reakcje z aktywowanymi aldehydami aromatycznymi przebiegały dużo lepiej niż reakcja

z benzaldehydem (Tabela 4.3, wiersz 9). Co ciekawe reakcja przebiegała również z benzyloksyacetaldehydem, w którym grupa karbonylowa nie jest związana bezpośrednio z pierścieniem aromatycznym (Tabela 4.3, wiersz 10). Nawet w przypadku reakcji przebiegających z niskimi wydajnościami enancjoselektywne addycje aldolowe DHA przebiegały z wysoką stereoselektywnością. Powyższe wyniki sugerują, że w obecności wody bardzo efektywnie tworzy się enamina, która w sposób wysoce stereoselektywny ulega addycji nukleofilowej do cząsteczki aldehydu.

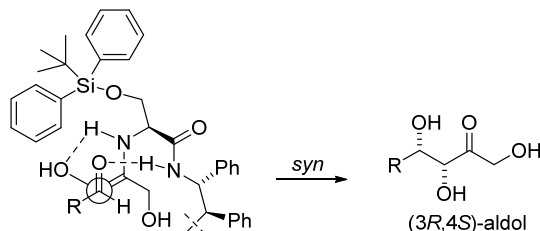
Aby potwierdzić enaminiowy mechanizm reakcji wykonałem eksperyment wykorzystując w tym celu wysokorozdzielczą spektrometrię mas (HRMS) z zastosowaniem metody jonizacji typu elektrosprej (ESI). Na Rysunku 4.1 przedstawiłem widmo masowe uzyskane dla próbki bis(serynamidu) **114** i dihydroksyacetonu **3** w stosunku (1:1) w roztworze DMF/H₂O (9:1). Na widmie HRMS zazaczyłem sygnał pochodzący od liganda **114** oraz drugi pochodzący od enaminy utworzonej z cząsteczki liganda **114** i DHA **3** ($m/z = 935$). Profil izotopowy sygnału pochodzącego od enaminy, który został zmierzony był w pełni zgodny z profilem obliczonym.



Rysunek 4.1 Widmo ESI (HRMS) bis(serynamidu) **114** i powstającej *in situ* enaminy z bis(serynamidu) **114** i DHA **3** w roztworze DMF/H₂O (9:1).

Głównymi produktami enancjoselektywnej reakcji aldolowej były aldole o konfiguracji absolutnej (3*R*,4*S*). Określenie konfiguracji absolutnej powstających produktów reakcji było możliwe, dzięki korelacji z danymi prezentowanymi wcześniej

w literaturze.^[71,104,105] Uwzględniając enaminiowy mechanizm reakcji, na poniższym schemacie przedstawiłem proponowany stan przejściowy reakcji aldolowej DHA katalizowanej bis(serynamidem) (Schemat 4.7).

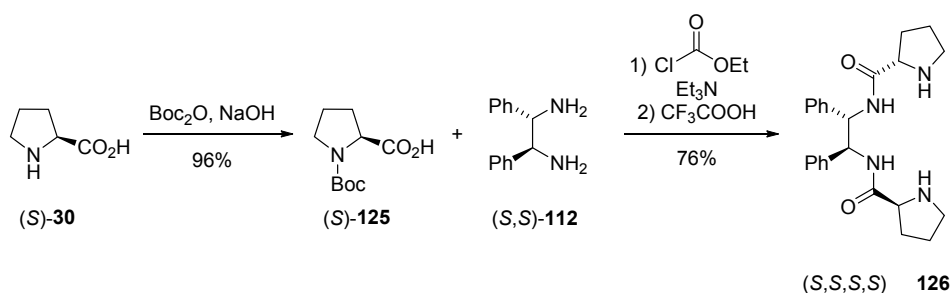


Schemat 4.7 Postulowany stan przejściowy w reakcji aldolowej DHA katalizowanej bis(serynamidem).

Możliwość tworzenia wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru pierwszorzędowej grupy aminowej i wolną grupą hydroksylową dihydroksyacetonu sprzyja powstawaniu *Z*-enaminy. Dzięki temu, we wszystkich prowadzonych reakcjach obserwowałem bardzo wysoką *syn*-selektywność. Grupa amidowa w bis(serynamidzie) ułatwia addycję enaminy do aldehydu od strony *Re*, w wyniku czego powstaje aldol o konfiguracji (3*R*,4*S*). Duże zatłoczenie steryczne obecnej w ligandzie grupy *tert*-butylodifenylsililowej powoduje osłonięcie centrum aktywnego katalizatora, dzięki czemu reakcja może przebiegać z wyższą stereoselektywnością.

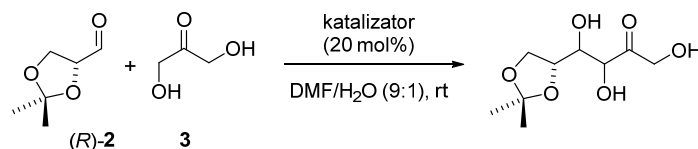
4.4. Prolinamidy o symetrii C_2 w syntezie *anti*-ketoheksosz

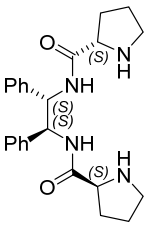
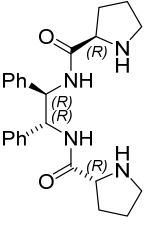
W kolejnej części badań skoncentrowałem się na zbadaniu możliwości syntezy ketoheksosz o konfiguracji *anti*. Z tego względu postanowiłem otrzymać analogiczne ligandy o symetrii C_2 z wykorzystaniem proliny, czyli aminokwasu posiadającego drugorzędową grupę aminową (Schemat 4.8). Pierwszy etap syntezy polegał na zabezpieczeniu grupy aminowej przy pomocy grupy *tert*-butyloksykarbonylowej (Boc). Otrzymany w ten sposób aminokwas (*S*)-**125** poddałem reakcji sprzęgania z diaminą (*S,S*)-**112** w obecności chloromrówczanu etylu. W wyniku deprotekcji grupy aminowej przy pomocy kwasu trifluoroctowego otrzymałem prolinamid **126**. Syntezę enancjomerycznego liganda **127** o konfiguracji (*R,R,R,R*) na wszystkich centrach stereogenicznych przeprowadziłem w analogiczny sposób, wykorzystując enancjomery substratów.



Otrzymane bis(prolinamidy) wykorzystalem w reakcjach stosujac dobrane wzniejsz warunki (Tabela 4.4).

Tabela 4.4 Bezposrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego katalizowana C_2 -symetrycznymi prolinamidami.^[a]



L.p.	Katalizator (mol%)	Czas reakcji	Wydajnoszcz [%]	<i>dr</i>	
1	 (S,S,S,S) 126	20 mol%	72 h	31	--- ^[b]
2	 (R,R,R,R) 127	20 mol%	72 h	30	--- ^[b]

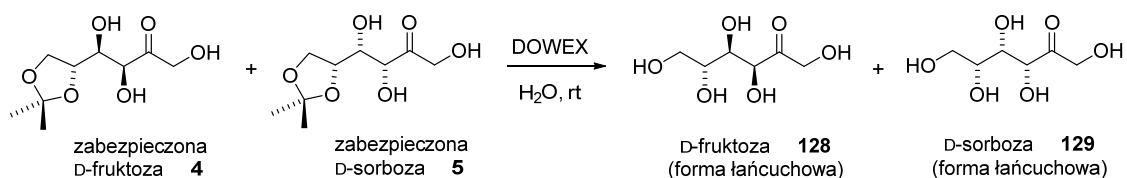
^[a] Reakcje prowadzilem z wykorzystaniem 1 mmol (*R*)-**2** i 4 mmol DHA **3**. ^[b] Bardzo trudna do rozdzielu i analizy mieszanina kilku ketoheksosz.

Reakcja aldolowa katalizowana pochodnymi proliny pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** i dihydroksyacetone **3** przebiegala z niskimi wydajnoszczami, a powstajace mieszaniny produktow okazaly sie niemozliwe do rozdzielu. W widmach NMR oprócz obserwowanych wzniejsz ketoheksosz o konfiguracji *syn* obecne byly rowniez

sygnały od innych cukrów, prawdopodobnie od diastereoizomerów *anti*. Ze względu na duże trudności z rozdzieleniem powstałej mieszaniny oraz złożoność widm NMR postanowiłem porzucić próbę otrzymania w reakcji z niezabezpieczonym dihydroksyacetonem *anti*-ketoheksoz. Jak opisałem we wstępie literaturowym, synteza tych izomerów jest dobrze udokumentowana i możliwa poprzez wykorzystanie cyklicznie zabezpieczonego dihydroksyacetonu.^[52–57] W swoich dalszych badaniach postanowiłem skupić się na metodach pozwalających na otrzymanie *syn*-ketoheksoz z niezabezpieczonego DHA.

4.5. Ustalenie konfiguracji absolutnej otrzymywanych ketoheksoz

W wyniku przeprowadzonych reakcji pomiędzy DHA i aldehydem glicerynowym otrzymywałem mieszaniny ketoheksoz. Określenie stosunku w jakim powstawały diastereoizomeryczne cukry było kluczowe przy sprawdzaniu kolejnych katalizatorów. Ze względu na obecność aż trzech niezabezpieczonych grup hydroksylowych aldole te charakteryzowały się jednak wysoką polarnością. Z tego względu próby rozdzielania powstających mieszanin na drodze chromatografii kolumnowej w typowych eluentach nie powiodły się. Opracowałem pośrednią metodę pozwalającą na łatwe określenie stosunku diastereoizomerów powstających w reakcji. W tym celu zarejestrowałem widma NMR w D₂O dostępnych handlowo *syn*-ketoheksoz: fruktozy, sorbozy oraz ich mieszanin w różnych proporcjach. Na podstawie integracji charakterystycznych sygnałów na widmach ¹H NMR można w łatwy sposób określić stosunek diastereoizomerów. Określenie udziału fruktozy i sorbozy w mieszaninach powstałych w wyniku addycji aldolowej było możliwe po usunięciu grupy zabezpieczającej przy pomocy kwaśnej żywicy jonowymiennej DOWEX i zarejestrowaniu widma NMR w D₂O (Schemat 4.9).

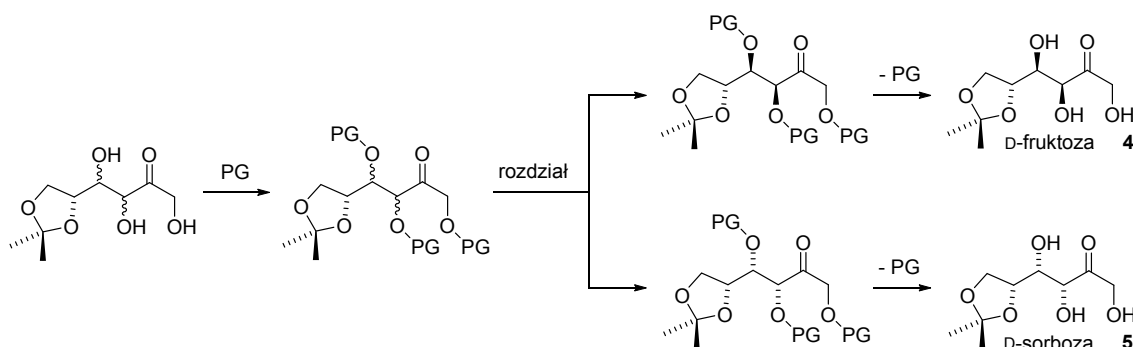


Schemat 4.9 Usunięcie grup zabezpieczających z mieszaniny produktów reakcji aldolowej.

Integracja charakterystycznych sygnałów poszczególnych cukrów na widmie ¹H NMR mieszaniny reakcyjnej pozwalała z dobrą dokładnością określić stosunek powstających diastereoizomerów. W reakcjach pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego

i dihydroksyacetonem katalizowanych serynamidami nie obserwowałem powstawania produktów *anti*, dlatego też analiza widm NMR była bardzo ułatwiona.

Ponieważ próby zastosowania rozdzielania chromatograficznego z wykorzystaniem typowych eluentów nie powiodły się, postanowiłem spróbować zabezpieczyć (PG) wolne grupy hydroksylowe, aby zmniejszyć polarność związku i tym samym ułatwić jego późniejszy rozdział na kolumnie chromatograficznej (Schemat 4.10). Po rozdzieleniu diastereoizomerów możliwe byłoby usunięcie wprowadzonych grup zabezpieczających (-PG) i otrzymanie poszczególnych produktów reakcji.



Schemat 4.10 Strategia rozdzielania mieszaniny *syn*-ketoheksoz.

W tym celu próbowałem poddać mieszaninę produktów reakcji z chlorkiem benzoilu.^[106] Niestety w typowych warunkach benzoilowania wolnych grup hydroksylowych obecne w mieszaninie aldole ulegały rozpadowi, co można było zaobserwować monitorując przebieg reakcji przy pomocy TLC. Próby acetylowania zakończyły się również niepowodzeniem. Powyższe obserwacje pozwalały mi przypuszczać, że środowisko zasadowe powoduje degradację produktów reakcji aldolowej.

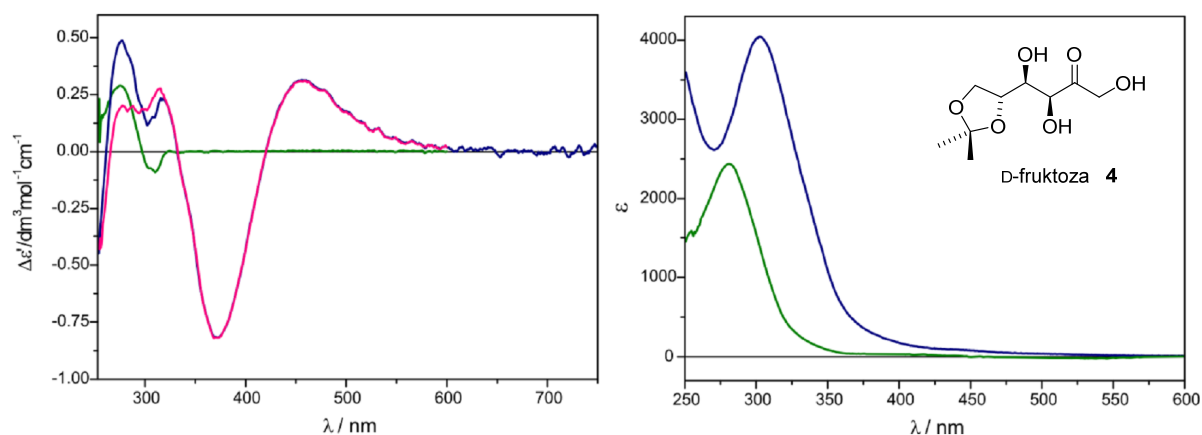
W celu uniknięcia konieczności stosowania środowiska zasadowego, postanowiłem spróbować zastosować inną grupę zabezpieczającą i przeprowadzić reakcję z chlorkiem *tert*-butylodifenylsilylowym. Zabezpieczenie to można usunąć unikając środowiska zasadowego – stosując jony fluorkowe.^[106] Niestety pomimo przeprowadzenia mieszaniny produktów w pochodne silylowe, nie udało mi się rozdzielić związków przy pomocy chromatografii kolumnowej. Również próby zastosowania innego zabezpieczenia – eterów benzylowych, nie przyniosły spodziewanego rezultatu. Zabezpieczenie to można usunąć w wyniku reakcji wodorowania.^[106] W tym przypadku nie udało się jednak otrzymać benzylowych pochodnych cukrów prostych. Nawet w przypadku zastosowania łagodnych warunków reakcji zabezpieczania grup hydroksylowych – bromku benzyłu z tlenkiem

srebra(I) lub odczynnika benzylującego Dudley'a^[107,108] z tlenkiem magnezu, nie udało się otrzymać i wydzielić pochodnych benzytowych.

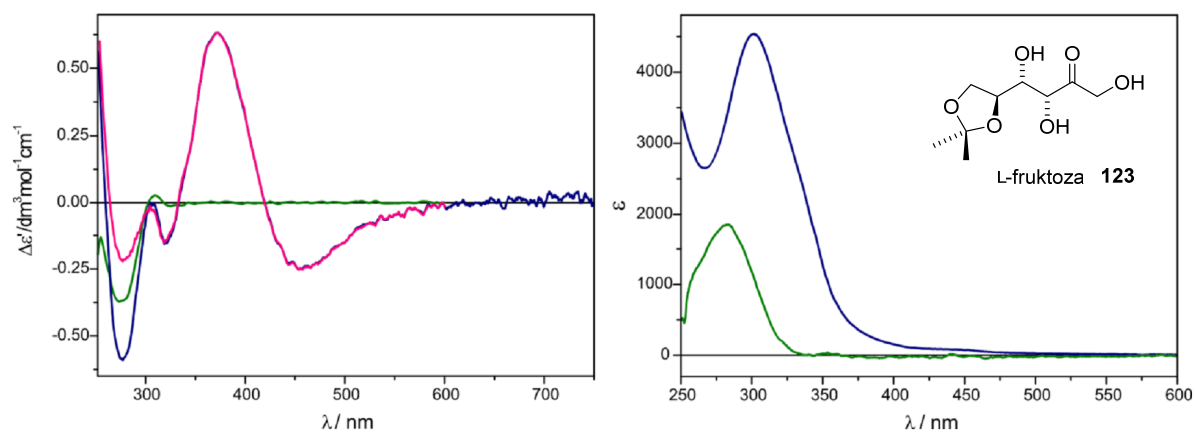
Po serii niepowodzeń z próbami zabezpieczenia grup hydroksylowych postanowiłem spróbować poszukać mniej typowych eluentów i spróbować rozdzielić mieszaninę produktów na drodze chromatografii kolumnowej. Po licznych próbach z różnymi układami, udało mi się dobrać optymalny eluent: toluen / alkohol izopropylowy (7:3 + 3% wody). W wyniku chromatografii udało mi się wydzielić i oczyścić oba powstające w badanych przeze mnie reakcjach produkty. Dzięki temu byłem w stanie zarejestrować widma ¹H NMR, ¹³C NMR, IR oraz widma masowe i wykonać pomiary skręcalności właściwej obu *syn*-ketoheksosów **4** i **5**.

Potwierdzenie struktury otrzymywanych w reakcji cukrów nie było możliwe poprzez proste porównanie widm NMR z danymi przedstawionymi wcześniej w literaturze. Jedyne znalezione w literaturze widmo NMR obu *syn*-ketoheksosów **4** i **5** było mieszaniną dwóch diastereoizomerów ze względu na niską selektywność reakcji.^[48] Otrzymane w reakcji cukry tworzyły oleje i przeprowadzenie ich w formy krystaliczne nie było możliwe. Z tego względu nie miałem możliwości wykorzystania rentgenowskiej analizy strukturalnej w celu ustalenia absolutnej konfiguracji powstających w reakcji produktów.

Ustalenia konfiguracji absolutnej dokonałem dzięki współpracy z zespołem kierowanym przez prof. Jadwigę Frelek, który specjalizuje się w spektroskopii dichroizmu kołowego. Zespół XIII IChO posiada spore doświadczenie w wykorzystaniu spektroskopii elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) oraz spektroskopii oscylacyjnego dichroizmu kołowego (VCD) do określania konfiguracji absolutnej 1,2-diolu.^[109-111] Metoda ta oparta jest na transferze chiralności liganda do chiralnego kompleksu, który powstaje w roztworze. W badaniach stereochemicznych przy pomocy ECD wykorzystano tetraoctan dimolibdenu jako chromofor pomocniczy (Rysunki 4.2 i 4.3). Określenie konfiguracji absolutnej było możliwe dzięki powiązaniu dodatniego lub ujemnego znaku efektu Cottona ze znakiem kąta torsyjnego w badanym diolu. Opisana zależność, określana mianem reguły helikalności, pozwoliła na określenie konfiguracji absolutnej w otrzymanych przeze mnie ketoheksosach. Strukturę badanych związków dodatkowo potwierdził pomiar z wykorzystaniem spektroskopii oscylacyjnego dichroizmu kołowego (VCD), który został skorelowany z obliczeniami *ab initio* (DFT).^[112] Dzięki pomiarom ECD i VCD udało się potwierdzić struktury i ostatecznie udowodnić, że otrzymywane przeze mnie ketoheksosy to fruktoza i sorboza szeregu D i L.



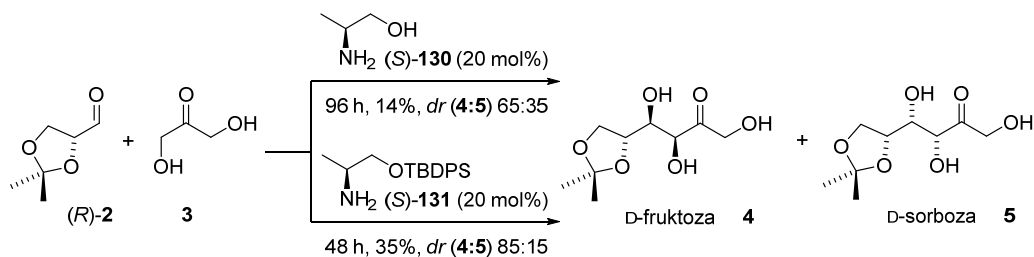
Rysunek 4.2 Widmo ECD (po lewej) i UV-Vis (po prawej) D-fruktozy **4** - zielona linia (widmo UV-Vis x20 **4**), niebieska linia (widmo kompleksu Mo₂ z **4**), różowa linia (widmo ECD – krzywa różnicowa)



Rysunek 4.3 Widmo ECD (po lewej) i UV-Vis (po prawej) L-fruktozy **123** - zielona linia (widmo UV-Vis x20 **123**), niebieska linia (widmo kompleksu Mo₂ z **123**), różowa linia (widmo ECD – krzywa różnicowa)

4.6. Aminoalkohole i aminy trzeciorzędowe w reakcji aldolowej DHA

Kontynuując badania nad reakcją aldolową acetonidu aldehydu D-glicerynowego i dihydroksyacetonem postanowiłem sprawdzić możliwość wykorzystania jako katalizatorów reakcji prostszych związków niż bis(serynamidy). W tym celu przeprowadziłem reakcję, w której jako katalizator wykorzystałem dostępny handlowo L-alaninol (*S*)-**130** (Schemat 4.11). W wyniku reakcji obserwowałem tworzenie się mieszaniny produktów reakcji z niską wydajnością, jednak dość dobrą diastereoselektywnością. Należy podkreślić, że zastosowanie otrzymanej przeze mnie silolowej pochodnej L-alaninolu (*S*)-**131** pozwoliło na skrócenie czasu reakcji oraz znaczne zwiększenie jej wydajności i diastereoselektywności.

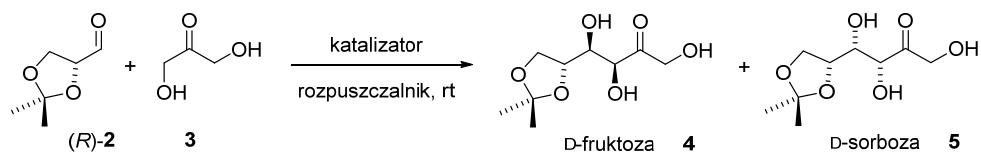


Schemat 4.11 Aminoalkohole w syntezie cukrów.

Powyższe obserwacje skłoniły mnie do wykorzystania aminoalkoholi jak potencjalnych katalizatorów badanej przeze mnie reakcji. W tym celu przygotowałem serię katalizatorów będących siliłowymi pochodnymi prostych aminoalkoholi. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej grupą siliową przeprowadziłem wykorzystując standardowe warunki reakcji (TBDPSCl, imidazol oraz DMAP),^[106] natomiast aminoalkohole, które nie były handlowo dostępne otrzymałem w wyniku redukcji odpowiednich aminokwasów. Otrzymane w ten sposób silioksy-aminoalkohole zastosowałem jako katalizatory w badanej reakcji (Tabela 4.5).

Wstępne wyniki wydawały się obiecujące i pozwalały mieć nadzieję, że silioksy-aminoalkohole mogą być całkiem dobrymi katalizatorami w reakcjach prowadzących do *syn*-ketoheksoz (Tabela 4.5, wiersz 1-4). Po przeprowadzeniu dalszych eksperymentów mających na celu sprawdzenie wpływu rozpuszczalnika na badaną reakcję okazało się, że pomimo różnic w wydajności zmiana rozpuszczalnika nie ma większego wpływu na jej diastereoselektywność (Tabela 4.5, wiersz 1 oraz 6-14). Co więcej zastosowanie innych aminoalkoholi również pozostało bez wpływu na stosunek powstających ketoheksoz (Tabela 4.5, wiersz 15-21). Na podstawie powyższych obserwacji mogłem przypuszczać, że w przypadku reakcji katalizowanej aminoalkoholami i ich pochodnymi można zaproponować mechanizm typu *general base*, a nie mechanizm enaminowy. Dobrym potwierdzeniem mojej hipotezy była reakcja z enancjomeryczną pochodną alaninolu (R)-131 oraz z katalizatorem w którym miejscami zamieniono grupę aminową z hydroksylową 132 (Tabela 4.5, wiersz 15-17). Brak obserwowanej zmiany diastereoselektywności w tych reakcjach potwierdza przypuszczenie, że przebieg reakcji jest możliwy przy odpowiednim pH i centrum stereogeniczne w katalizatorze nie wpływa w żaden sposób na jej stereoselektywność.

Tabela 4.5 Synteza ketoheksoz katalizowana silyloksy-aminoalkoholami.^[a]

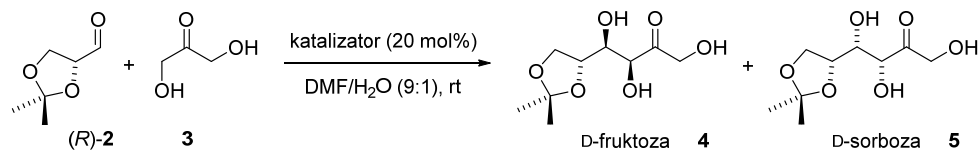


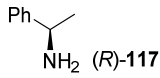
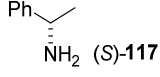
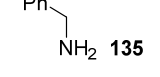


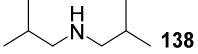
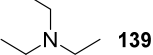
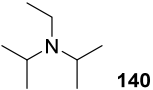
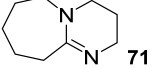
L.p.	Katalizator (mol%)	Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (4:5)	
1	(S)-130	20 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	96 h	14	65:35
2	(S)-130	40 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	72 h	20	70:30
3		20 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	48 h	35	85:15
4		40 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	47	85:15
5		100 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	76	85:15
6		20 mol%	DMF	7 dni	25	80:20
7		20 mol%	THF/H ₂ O (9:1)	24 h	44	85:15
8	(S)-131	20 mol%	THF	72 h	22	85:15
9	(S)-131	20 mol%	CHCl ₃	24 h	35	85:15
10		20 mol%	DCM	24 h	39	80:20
11		20 mol%	NMP/H ₂ O (9:1)	48 h	60	85:15
12		20 mol%	NMP	7 dni	35	85:15
13		20 mol%	DMSO/H ₂ O (9:1)	24 h	30	80:20
14		20 mol%	DMSO	48 h	39	80:20
15	(R)-131	40 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	51	80:20
16		20 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	52	85:15
17	132	20 mol%	NMP/H ₂ O (9:1)	24 h	54	85:15
18		20 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	48	85:15
19	133	20 mol%	NMP/H ₂ O (9:1)	24 h	53	85:15
20		20 mol%	DMF/H ₂ O (9:1)	48 h	77	80:20
21	134	20 mol%	NMP/H ₂ O (9:1)	48 h	89	80:20

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (R)-2 i 4 mmol DHA 3.

Zaciekawiony powyższymi wynikami postanowiłem sprawdzić możliwość wykorzystania w badanej reakcji prostych i dostępnych handlowo amin (Tabela 4.6).

Tabela 4.6 Synteza ketoheksoz katalizowana aminami.^[a]

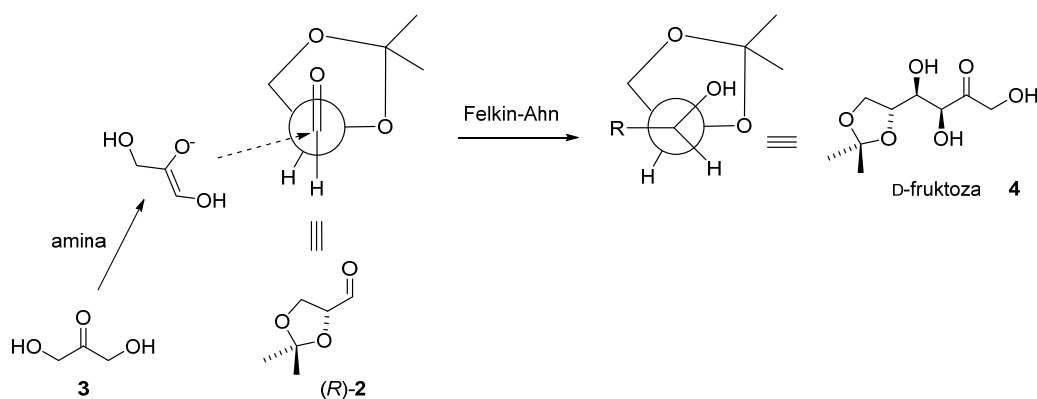


L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	<i>dr</i> (4:5)
1	 Ph NH ₂ (<i>R</i>)-117	72 h	33	85:15
2	 Ph NH ₂ (<i>S</i>)-117	72 h	38	85:15
3	 Ph NH ₂ 135	48 h	55	85:15
4	 136	72 h	26	75:25
5	 137	7 dni	16	75:25
6	 138	7 dni	21	75:25
7	 139	72 h	30	75:25
8	 140	14 dni	ślady	---
9	 71	24 h	46	80:20

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (*R*)-2 i 4 mmol DHA 3.

W wyniku reakcji katalizowanych aminami pierwszorzędowymi (Tabela 4.6, wiersz 1-3), drugorzędowymi (Tabela 4.6, wiersz 4-6) i trzeciorzędowymi (Tabela 4.6, wiersz 7-9) otrzymywałem wyłącznie *syn*-ketoheksozy. Cukrem, który zawsze powstawał preferencyjnie w reakcji DHA z aldehydem D-glicerynowym była zabezpieczona D-fruktoza 4. Podobnie jak w przypadku aminoalkoholi obecność centrum stereogenicznego w katalizatorze aminowym pozostawała bez wpływu na diastereoselektywność reakcji.

Ta obserwacja zdaje się potwierdzać inny niż enaminowy mechanizm badanej reakcji. Możliwość katalizy reakcji pomiędzy dihydroksyacetonem i aldehydem glicerynowym w warunkach zasadowych nie jest jednak odkryciem nowym. W roku 1936 Fischer i Baer zaprezentowali możliwość wykorzystania jonu hydroksylowego w nioselektywnej addycji aldolowej w wodzie, prowadzącej do mieszaniny fruktozy i sorbozy.^[113] W latach 60 analogiczną reakcję, w której jako katalizatory wykorzystano różne aminy przedstawili Gutsche i współpracownicy.^[114,115] Metody te nie są jednak użyteczne w syntezie cukrów ze względu na obserwowaną w czasie reakcji częściową racemizację optycznie czystego aldehydu glicerynowego. Do pogłębienia badań nad tym zagadnieniem skłoniła mnie zaprezentowana w części literaturowej niniejszej dysertacji praca Mahrwalda i współpracowników opublikowana w 2007 roku w prestiżowym czasopiśmie *Journal of the American Chemical Society*.^[76] Autorzy twierdzili, że w wyniku reakcji dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego katalizowanej DBU **71** obserwowali powstawanie *syn*-ketoheksoz w sposób nioselektywny (fruktoza:sorboza (1:1)). Pomimo sporych luk w części eksperymentalnej (brak czasu reakcji, ilości użytego katalizatora czy wydajności reakcji), postanowiłem powtórzyć opisane przez autorów doświadczenia. Gdy podobnie jak Mahrwald i współpracownicy prowadziłem reakcję bez rozpuszczalnika (ang. *neat*) otrzymywałem bardzo gęste, niemieszające się oleje, w których produkty reakcji znajdowały się w ilościach śladowych. Z kolei zastosowanie zaproponowanego przeze mnie medium reakcyjnego – DMF/H₂O (9:1) pozwoliło mi na otrzymanie mieszaniny D-fruktozy **4** i D-sorbozy **5** w stosunku (4:1) (Tabela 4.6, wiersz 9). Tym samym wydaje się, że obserwowana w reakcji diastereoselektywność wynika wyłącznie z zastosowania jako substratu enancjomerycznie czystego aldehydu (*R*)-**2**. Preferencyjne powstawanie D-fruktozy **4** można wyjaśnić na podstawie modelu Felkina-Anha (Schemat 4.12).



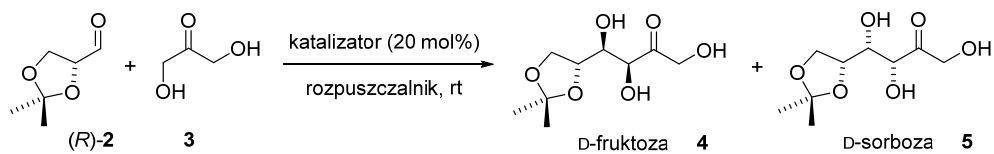
Schemat 4.12 Postulowany mechanizm reakcji katalizowanej aminami.

Ze względu na swoją elektroujemność, atom tlenu w pozycji C-2 aldehydu (*R*)-**2** będzie znajdować się preferencyjnie w pozycji prostopadłej do grupy karbonylowej. W wyniku ataku enolanu powstałego z dihydroksyacetonu **3** od mniej zatłoczonej strony uprzywilejowanej konformacji otrzymuje się aldol, którego konfiguracja odpowiada konfiguracji D-fruktozy **4**. Reakcje katalizowane prostymi aminami potwierdzają mechanizm typu *general base* oraz tłumaczą niższą diastereoselektywność w reakcji katalizowanej bis(serynamidem) **113** prowadzącej do D-sorbozy **5** (*dr* (**4:5**) 3:7). Reakcja co prawda przebiega głównie w oparciu mechanizm enaminowy, który prowadzi do pożądanego produktu **5**, jednak tego typu katalizatory mogą w niewielkim stopniu działać również jak proste aminy w oparciu o konkurencyjny mechanizm typu *general base*, który prowadzi do D-fruktozy **4**.

W przytoczonej wcześniej publikacji Mahrwald i współpracownicy jako optymalny katalizator w reakcji pomiędzy dihydroksyacetone**m** **3** oraz acetonidem aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** wybrali cynchoninę **76**, która według autorów pozwalała na otrzymanie D-fruktozy **4** z bardzo wysoką diastereoselektywnością.^[76] Pomimo licznych prób, nie udało mi się przeprowadzić reakcji tego typu z wynikiem chociażby zbliżonym do opisanego przez autorów.

Poniżej zebrałem wyniki przeprowadzonych przeze mnie reakcji, katalizowanych alkaloidami kory chinowej (Tabela 4.7). Reakcje prowadzone w mieszaninie DMF/H₂O (9:1) praktycznie nie przebiegały (Tabela 4.7, wiersz 2, 4, 6 i 8). Jedynie aminowa pochodna cynchonidyny **141** była w stanie promować reakcję w tych warunkach, jednak z bardzo niewielką wydajnością (Tabela 4.7, wiersz 1). Drugim rozpuszczalnikiem wybranym przeze mnie do testów był chloroform, który wcześniej okazał się użyteczny w reakcjach katalizowanych alkaloidami kory chinowej pomiędzy α -hydroksyketonami i achiralnymi aldehydami.^[116,117] Wykorzystanie cynchonidyny **142** i cynchoniny **76** oraz chininy **143** i chinidyny **144** pozwoliło na otrzymanie *syn*-ketoheksoz z diastereoselektywnością zbliżoną do wartości obserwowanych w przypadku użycia prostych amin (*dr* (**4:5**) = 4:1).

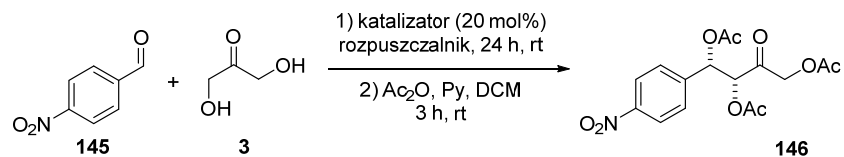
Tabela 4.7 Synteza ketoheksoz katalizowana alkaloidami kory chinowej.^[a]



L.p.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (4:5)
1	 141	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	19	70:30
2	 142	DMF/H ₂ O (9:1)	7 dni	ślady	---
3	142 cynchonidyna (CD)	CHCl ₃	24 h	54	75:25
4	 76	DMF/H ₂ O (9:1)	7 dni	ślady	---
5	76 cynchonina (CN)	CHCl ₃	24 h	46	75:25
6	 143	DMF/H ₂ O (9:1)	7 dni	ślady	---
7	143 chinina (QN)	CHCl ₃	24 h	48	80:20
8	 144	DMF/H ₂ O (9:1)	7 dni	ślady	---
9	144 chinidyna (QD)	CHCl ₃	24 h	45	80:20

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (R)-2 i 4 mmol DHA 3.

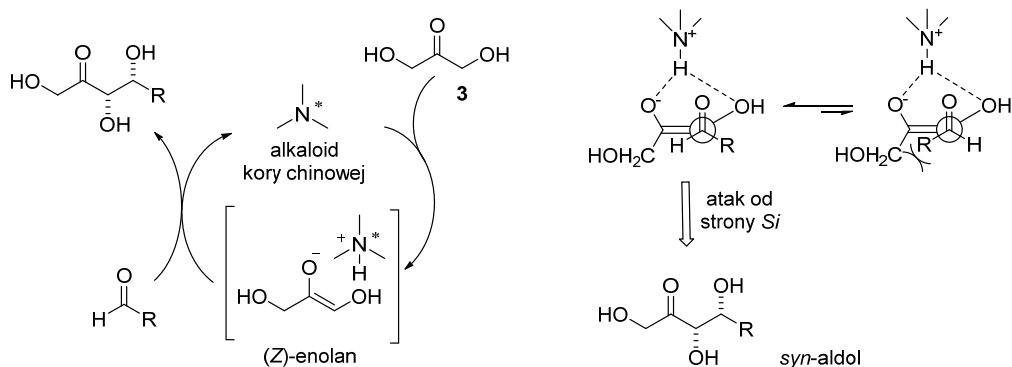
W celu sprawdzenia mechanizmu reakcji w przypadku katalizy z udziałem alkaloidów kory chinowej, przeprowadziłem serię enancjoselektywnych reakcji pomiędzy dihydroksyacetone 3 i 4-nitrobenzaldehydem 145 (Tabela 4.8).

Tabela 4.8 Enancjoselektywna reakcja aldolowa katalizowana aminami trzeciorzędowymi.^[a]

L.p.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Wydajność [%]	<i>dr</i> (syn/anti) ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	71	DMF/H ₂ O (9:1)	40	3.5:1	racemat
2	71	DMF/H ₂ O (9:1)	61	2.2:1	racemat
3	76 cynchonina (CN)	CHCl ₃	32	4.4:1	28% ^[d]
4	76	DMF/H ₂ O (9:1)	66	2.6:1	racemat
5	143 chinina (QN)	CHCl ₃	33	4.9:1	32% ^[e]

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol 4-nitrobenzaldehydu **145** i 2 mmol DHA **3**. ^[b] Stosunek diastereoizomerów określiłem przy pomocy ¹H NMR oraz chromatografii HPLC. ^[c] Nadmiar enancjomeryczny izomeru *syn* określiłem wykorzystując chromatografię HPLC z zastosowaniem chiralnej kolumny (Chiralpak OD-H). ^[d] Aldol o konfiguracji (3*S*, 4*R*). ^[e] Aldol o konfiguracji (3*R*, 4*S*).

Wykorzystanie cynchoniny **76** lub chininy **143** w reakcjach prowadzonych w mieszaninie DMF/H₂O (9:1) pozwoliło mi na otrzymanie aldolu **146** z dobrą wydajnością, jednak w formie mieszaniny racemicznej (Tabela 4.8, wiersz 2 i 4). Podobnie przebiegała reakcja z achiralną nienukleofilową aminą DBU **71** (Tabela 4.8, wiersz 1). Należy odnotować, że zmiana rozpuszczalnika na chloroform pozwoliła na otrzymanie produktów reakcji z dobrą *syn*-selektywnością i niewielkim nadmiarem enancjomerycznym (~ 30% *ee*). Konfiguracja produktów była zróżnicowana, w zależności od tego który alkaloid kory chinowej zastosowałem. Wynika to z faktu, że cynchonina **76** i chinina **143** są „lokalnymi pseudoenancjomerami”. Wyniki przedstawione powyżej pozwalają przypuszczać, że reakcje prowadzone w chloroformie z wykorzystaniem alkaloidów kory chinowej zachodzą poprzez inny mechanizm (Schemat 4.13).

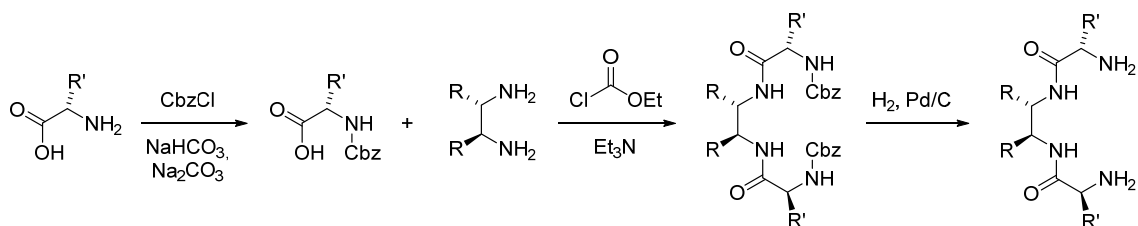


Schemat 4.13 Postulowany mechanizm reakcji katalizowanej alkaloidami kory chinowej.

W aprotycznym rozpuszczalniku chiralna amina trzeciorzędowa umożliwia przebieg reakcji poprzez wytworzenie silnej pary jonowej z enolanem powstałym z ketonu oraz następczą addycją do aldehydu w sposób stereoselektywny. Wysoką *syn*-selektywność reakcji można wytłumaczyć tworzeniem *Z*-enolanu z dihydroksyacetony, który następnie atakuje aldehyd od strony *Si*. Addycja od strony *Re* aldehydu jest w tym przypadku utrudniona, ze względu na niekorzystne oddziaływania pomiędzy większymi podstawnikami. Dzięki licznym wiązaniom wodorowym w chiralnym otoczeniu katalizatora, reakcja może przebiegać w sposób stereokontrolowany.

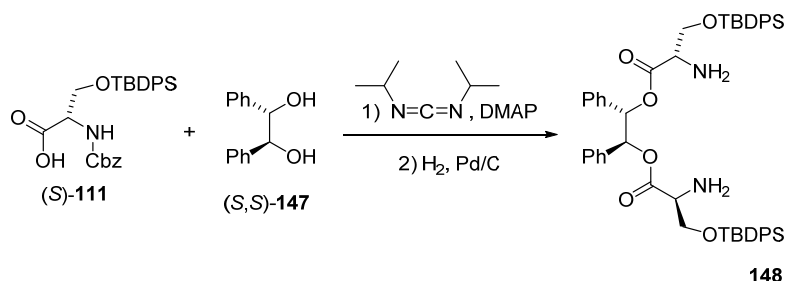
4.7. Inne ligandy o symetrii C_2 w syntezie *syn*-ketoheksoz

Przedstawione w podrozdziale 4.2 bis(serynamidy) pozwoliły na otrzymanie *syn*-ketoheksoz szeregów D i L z bardzo dobrą wydajnością i stereoselektywnością. Zwłaszcza reakcje prowadzące do otrzymania D- i L-fruktozy przebiegały z doskonałą diastereoselektywnością (*dr* (4:5 lub 123:124) = 95:5). W celu sprawdzenia czy możliwe jest bardziej selektywne otrzymywanie również drugiej z *syn*-ketoheksoz, przeprowadziłem syntezę szeregu C_2 -symetrycznych ligandów, zawierających element strukturalny naturalnych aminokwasów i chiralnych diamin (Schemat 4.14).



Schemat 4.14 Schemat ogólny syntezy C_2 -symetrycznych amidowych ligandów.

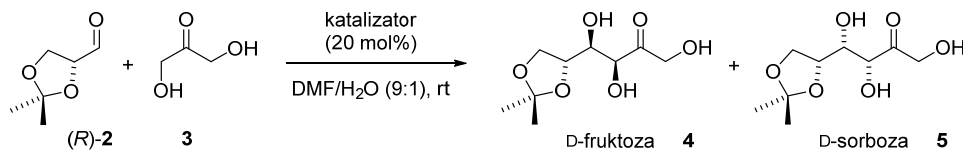
Przeprowadziłem również syntezę liganda analogicznego do bis(amidu) **113**, w którym chiralną diaminę **112** zastąpiłem chiralnym diolem – (*S,S*)-hydrobenzoiną **147** (Schemat 4.15).



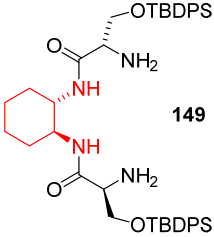
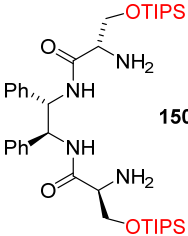
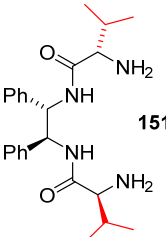
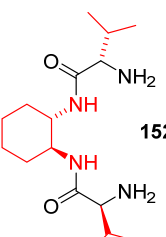
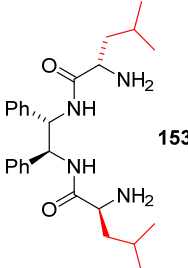
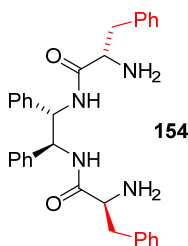
Schemat 4.15 Schemat syntezy C_2 -symetrycznej bis(estrowej) pochodnej L-seryny.

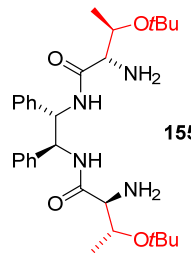
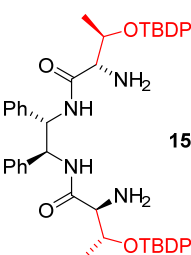
Poniżej przedstawiłem struktury wszystkich otrzymanych katalizatorów i wyniki reakcji, w których zostały wykorzystane (Tabela 4.9). Kolorem czerwonym zazaczyłem fragment liganda, który został zmieniony względem wzorcowego bis(serynamidu) **113**.

Tabela 4.9 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego z wykorzystaniem C_2 -symetrycznych katalizatorów.^[a]



L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (4:5)
1	 113	24 h	67	30:70
2	 148	48 h	28	75:25

3	 <p>149</p>	24 h	53	45:55
4	 <p>150</p>	24 h	71	30:70
5	 <p>151</p>	24 h	49	55:45
		72 h	53	55:45
6	 <p>152</p>	24 h	40	65:35
		72 h	44	65:35
7	 <p>153</p>	24 h	45	40:60
8	 <p>154</p>	24 h	32	45:55

9	 155	24 h	85	30:70
10	 156	24 h	76	35:65

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 1 mmol (*R*)-**2** i 4 mmol DHA **3**.

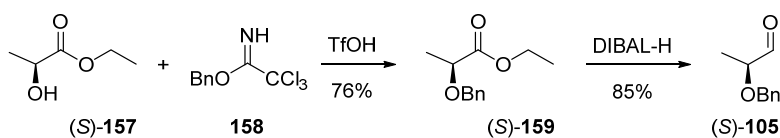
Wyniki zebrane w powyższej tabeli pomagają lepiej zrozumieć w jaki sposób budowa katalizatora wpływa na stereoselektywność badanej reakcji. Bis(estrowy) ligand **148** drastycznie odwrócił diastereoselektywność i pozwolił na otrzymanie w znacznej przewadze D-fruktozy **4**. Obserwowana zmiana selektywności może wynikać z braku możliwości wytworzenia dodatkowego wiązania wodorowego przez grupę estrową. Tego typu wiązanie z łatwością może powstać w przypadku katalizatorów posiadających grupy amidowe (Schemat 4.7). Z kolei zastosowanie katalizatora zbudowanego z innej diaminy – pochodnej diaminocykloheksanu **149** znacząco obniżyło wydajność i diastereoselektywność badanej reakcji. Zastosowanie innej silylowej grupy zabezpieczającej (TIPS) w związku **150**, praktycznie nie wpłynęło na przebieg badanej reakcji. Zmiana aminokwasu w szkielecie katalizatora na pochodne (*S*)-waliny **151**, (*S*)-leucyny **153** i (*S*)-fenyloalaniny **154** znacznie obniżyła wydajność oraz diastereoselektywność reakcji (Tabela 4.9, wiersz 5, 7 i 8). Może wynikać to z faktu, iż ligandy oparte na tych aminokwasach nie posiadają w swojej budowie tak dużej, sterycznie zatłoczonej grupy jak TBDPS w związku **113**, która mogłaby osłaniać aktywne centrum katalizatora. Katalizatory **155** i **156** będące pochodnymi L-treoniny posiadają sterycznie duże grupy połączone z grupą hydroksylową. W przypadku obu katalizatorów **155** (*O*-*t*-Bu) i **156** (*O*-TBDPS) zaobserwowano niewielki wzrost wydajności reakcji, jednak diastereoselektywność pozostała praktycznie bez zmian w stosunku do reakcji katalizowanej bis(serynamidem) **113** (Tabela 4.9, wiersz 9 i 10).

Pomimo sprawdzenia różnych C_2 -symetrycznych katalizatorów nie udało się poprawić diastereoselektywności badanej reakcji. Należy jednak podkreślić, że bis(serynamidy) **113** i

114 umożliwiają otrzymanie D-sorbozy **5** lub L-sorbozy **124** z dość dobrą diastereoselektywnością. Dodatkowo otrzymane katalizatory **148-156** pozwoliły lepiej zrozumieć sposób działania katalizatorów bis(amidowych) oraz mechanizm zachodzącej reakcji.

4.8. Serynamidy o symetrii C_2 w syntezie innych ketoz

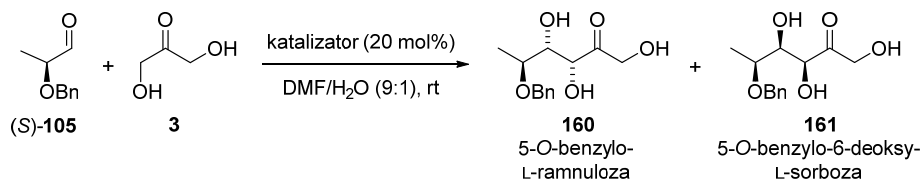
Aby rozszerzyć zakres stosowalności katalizatorów **113** i **114**, postanowiłem wykorzystać również inne aldehydy w reakcji addycji do niezabezpieczonego dihydroksyacetonu. Pierwszym otrzymanym przeze mnie aldehydem był zabezpieczony aldehyd (*S*)-mlekowy (*S*)-**105**. Jego synteza obejmowała zabezpieczenie grupy hydroksylowej w handlowo dostępnym estrze etylowym kwasu (*S*)-mlekowego (*S*)-**157** grupą benzyłową oraz redukcji otrzymanego estru (*S*)-**159** z wykorzystaniem wodoru diizobutyloglinu (DIBAL-H) (Schemat 4.16). Zabezpieczenie grupy hydroksylowej w estrze (*S*)-**157** prowadziłem w kwaśnych warunkach z wykorzystaniem trichloroacetimidatu **158**, ponieważ w przypadku reakcji z wodorkiem sodu i bromkiem benzyłu obserwowałem częściową racemizację powstającego produktu.



Schemat 4.16 Synteza zabezpieczonego aldehydu (*S*)-mlekowego.

Zastosowanie otrzymanej benzyłowej pochodnej aldehydu (*S*)-mlekowego (*S*)-**105** w reakcji z dihydroksyacetonem powinno umożliwić otrzymanie L-ramnulozy. W przyrodzie ten ważny deoksy-cukier otrzymywany jest w reakcji katalizowanej aldolazą L-ramnulozo-1-fosforanową. Wyniki reakcji pomiędzy DHA **3** i aldehydem (*S*)-mlekowym (*S*)-**105** przedstawiłem poniżej (Tabela 4.10).

Tabela 4.10 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z (*S*)-2-(benzyloksy)propanalem.^[a]

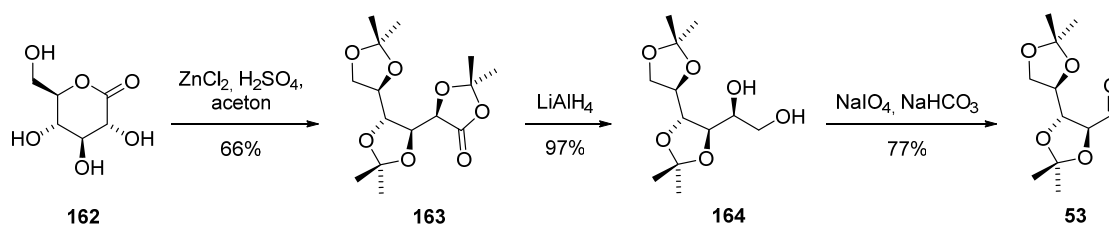


L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (160:161)
1	 (<i>S,S,S,S</i>) 113	48 h	50	2.6:1
2	 (<i>R,R,R,R</i>) 114	48 h	43	1:3.3

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol (*S*)-**105** i 2 mmol DHA **3**.

W zależności od zastosowanego w reakcji katalizatora obserwowałem powstawanie w przewadze benzylowych pochodnych L-ramnulozy **160** lub 6-deoksy-L-sorbozy **161**. Reakcje zachodziły z akceptowalnymi wydajnościami, jednak ich diastereoselektywności były bardzo umiarkowane. Potwierdzenia konfiguracji otrzymanych deoksy-cukrów dokonałem w wyniku przeprowadzenia produktów reakcji w acetylowe pochodne i porównanie otrzymanych widm z doniesieniami literaturowymi.^[118]

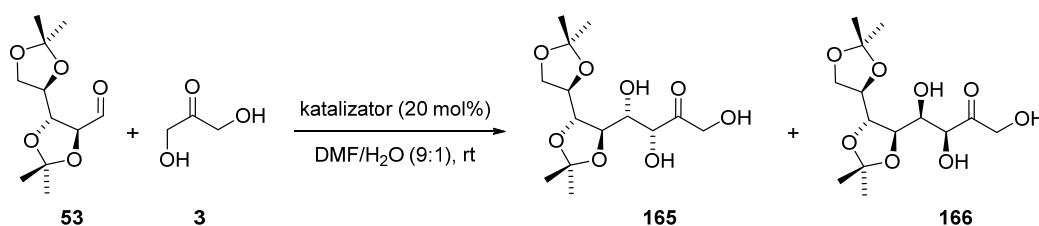
Jak wykazałem w podrozdziale 4.2, bis(serynamidowe) ligandy **113** i **114** są użytecznymi katalizatorami w syntezie sześciowęglowych cukrów – ketoheksóz. Kolejnym etapem moich badań było sprawdzenie czy związki te będą w stanie promować również reakcje prowadzące do cukrów wyższych: siedmiowęglowych heptoz oraz ośmiowęglowych oktoz. W tym celu konieczna była synteza odpowiednich aldehydów. Pierwszym wykorzystanym przeze mnie aldehydem była pochodna D-arabinozy **53**, którą otrzymałem w trójetapowej syntezie z D-glukono-1,5-laktonu **162** (Schemat 4.17).



Schemat 4.17 Synteza zabezpieczonej D-arabinozy.

Otrzymaną pochodną D-arabinozy **53** wykorzystałem w reakcji z DHA **3** katalizowaną C_2 -symetrycznymi ligandami **113** i **114** (Tabela 4.11).

Tabela 4.11 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z zabezpieczoną D-arabinozą.^[a]



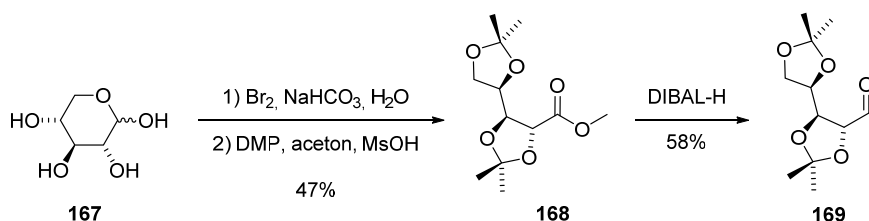
L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (165 : 166)
1	 (<i>S,S,S,S</i>) 113	24 h	85	99:1
2	 (<i>R,R,R,R</i>) 114	24 h	76	38:62

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol **53** i 2 mmol DHA **3**.

W wyniku reakcji udało się otrzymać ośmiowęglowe cukry z bardzo dobrymi wydajnościami. Diastereoselektywność reakcji z katalizatorem **113**, w której powstawała oktoza **165** była znakomita, ponieważ praktycznie nie obserwowałem powstawania drugiego izomeru. Drugi z katalizatorów okazał się być jednak dużo mniej selektywny. Podobnie jak

we wszystkich wcześniejszych reakcjach, w których wykorzystywałem bis(serynamidy), reakcje prowadzące do ketooktoz były również wysoce *syn*-selektywne.

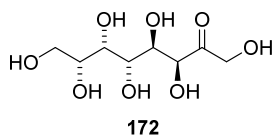
Bazując na zaprezentowanych powyżej wynikach postanowiłem przeprowadzić syntezę cukrów wyższych będących produktami naturalnymi. W tym celu otrzymałem zabezpieczoną D-ksylozę **169** (Schemat 4.18).



Schemat 4.18 Synteza zabezpieczonej D-ksylozy.

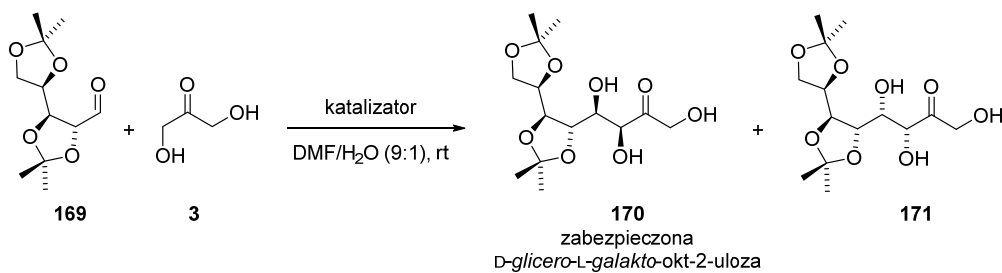
Zgodnie z przewidywaniami pochodna D-ksylozy **169** w reakcji z DHA **3** pozwoliła na otrzymanie oktoz o konfiguracji *syn* (Tabela 4.12).

Reakcja katalizowana bis(amidem) **114** przebiegała ze znakomitą wydajnością oraz doskonałą diastereoselektywnością. Otrzymana oktoza **170** jest pochodną D-glicero-L-galakto-okt-2-ulozy **172**, która występuje między innymi w awokado oraz w pierwiosniku lekarskim (Schemat 4.19).^[119–121] Należy podkreślić, że powyższa reakcja przebiega z bardzo dobrą wydajnością nawet przy zastosowaniu dużo mniejszej ilości katalizatora. Oktozę **170** udało mi się otrzymać z wydajnością 63% przy zastosowaniu zaledwie 5 mol% organokatalizatora **114** (Tabela 4.12, wiersz 4). Wymagało to co prawda wydłużenia czasu reakcji, jednak nie wpływało na jej znakomitą diastereoselektywność (*dr* (**170:171**) 99:1). Podobnie jak w przypadku reakcji z D-arabinozą, zastosowanie enancjomerycznego katalizatora **113** spowodowało obniżenie zarówno wydajności jak i selektywności reakcji.



Schemat 4.19 D-Glicero-L-galakto-okt-2-uloza.

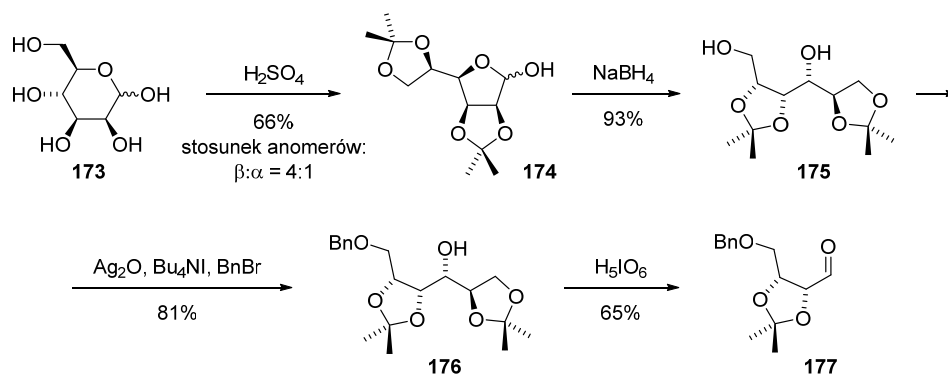
Tabela 4.12 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z zabezpieczoną D-ksylozą.^[a]



L.p.	Katalizator	Ilość katalizatora	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (170:171)
1	 (S,S,S,S) 113	20 mol%	24 h	58	52:48
2	 (R,R,R,R) 114	20 mol%	24 h	89	99:1
3	 (R,R,R,R) 114	10 mol%	48 h	71	99:1
4	 (R,R,R,R) 114	5 mol%	96 h	63	99:1

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol **169** i 2 mmol DHA **3**.

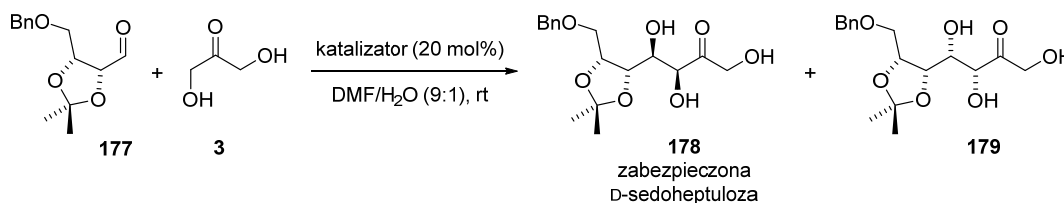
W celu zbadania możliwości wykorzystania ligandów **113** i **114** w syntezie siedmiowęglowych cukrów wyższych występujących w przyrodzie, przeprowadziłem syntezę pochodnej D-erytrozy **177** (Schemat 4.20). Aldehyd **177** posiada grupę benzylovą w pozycji O-4, natomiast pozostałe grupy hydroksylowe są zabezpieczone grupą izopropylidenową. Pochodną D-erytrozy **177** otrzymałem w wyniku szeregu przekształceń D-mannozy **173**.



Schemat 4.20 Synteza zabezpieczonej D-erytrozy (4-OBn).

Otrzymany aldehyd **177** poddałem reakcji z dihydroksyacetone **3**, katalizowanej sililoksy-serynamidami **113** i **114** (Tabela 4.13).

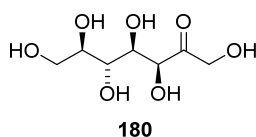
Tabela 4.13 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetone z zabezpieczoną D-erytrozą (4-OBn).^[a]



L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (178:179)
1	<p>(S,S,S,S) 113</p>	48 h	72	39:35:26 ^[b]
2	<p>(R,R,R,R) 114</p>	24 h	51	99:1
3	<p>(R,R,R,R) 114</p>	48 h	78	99:1

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol **177** i 2 mmol DHA **3**. ^[b] Diastereoizomer o konfiguracji *anti*.

W wyniku reakcji z katalizatorem **114** otrzymałem z doskonałą selektywnością i bardzo dobrą wydajnością heptozę **178**. Związek **178** jest pochodną D-sedoheptulozy (D-*altro*-heptulozy) **180** (Schemat 4.21), który po raz pierwszy został wyizolowany z rośliny rozchodnika okazałego (*Sedum spectabile*).^[122] Związek ten występuje w wielu gatunkach roślin m. in. w owocach garbownika japońskiego czy w owocach (makówkach) maku lekarskiego.^[123] Jest on także ważny z punktu widzenia badań biochemicznych, ponieważ pełni istotną rolę w szlaku pentozofosforanowym.^[124] Ponadto, sedoheptuloza **180** jest wykorzystywana w syntezie innych cukrów w procesie fotosyntezy oraz w biosyntezie kwasu szikimowego.^[125] Niestety nie udało mi się otrzymać diastereoizomeru sedoheptulozy **179**, ponieważ zastosowanie katalizatora **113** spowodowało znaczne pogorszenie selektywności reakcji. Jednym z powstających produktów była również nieobserwowana we wcześniejszych reakcjach pochodna o konfiguracji *anti*.

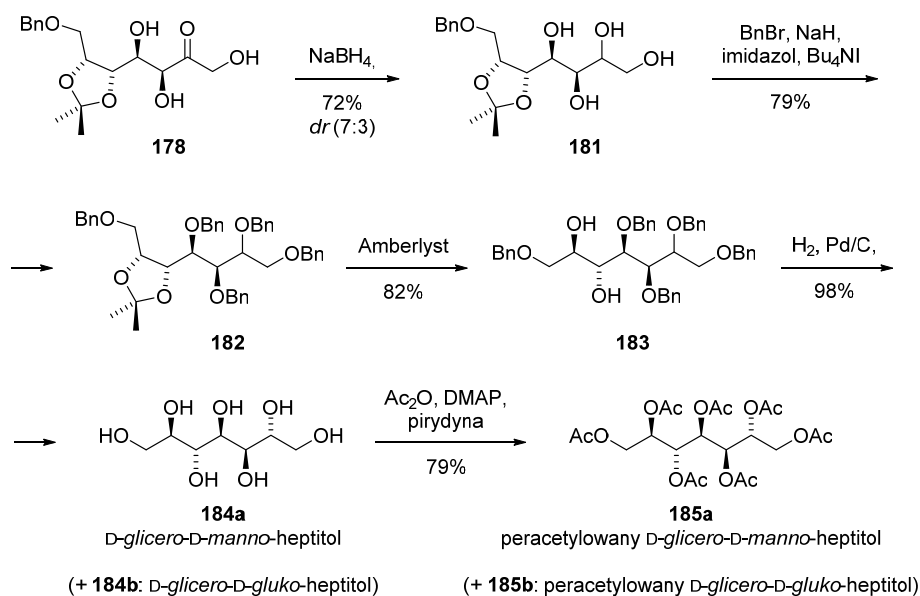


Schemat 4.21 Sedoheptuloza (D-*altro*-heptuloza).

W celu potwierdzenia struktury zabezpieczonej sedoheptulozy **178**, postanowiłem przeprowadzić otrzymany związek w formę niezabezpieczoną i porównać jego widmo oraz skręcalność właściwą z danymi uzyskanymi dla handlowo dostępnej sedoheptulozy **180**. Usunąłem zabezpieczenie benzytowe w aldolu **178** w reakcji uwodornienia katalizowanej Pd/C, a następnie grupę izopropylidenową przy pomocy kwaśnej żywicy jonowymiennej DOWEX. Niestety, otrzymany w ten sposób wolny cukier okazał się być bardzo zanieczyszczony produktami ubocznymi powstającymi w procesie deprotekcji. Odwrócenie kolejności usuwania zabezpieczeń również skutkowało otrzymaniem bardzo zanieczyszczonej próbki sedoheptulozy **180**. Analiza mieszaniny powstałej po usunięciu grup zabezpieczających wykazała, że najwięcej zanieczyszczeń powstaje w procesie usuwania grupy izopropylidenowej. W kwaśnym środowisku możliwy jest przebieg m. in. autokondensacji aldolowej pomiędzy cząsteczkami uwalnianego acetonu. Tego typu aldole okazały się być bardzo trudne do oddzielenia od bardzo polarnego cukru, który posiadał większość grup hydroksylowych w formie niezabezpieczonej.

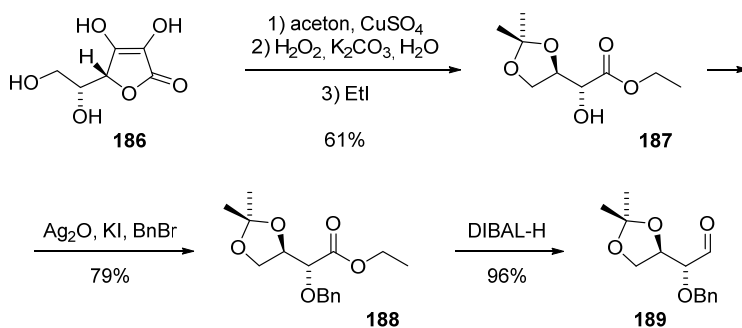
Kontynuując badania, postanowiłem zabezpieczyć wolne grupy hydroksylowe w aldolu **178**. Wprowadzenie dodatkowych grup benzytowych spowodowałoby zmniejszenie polarności związku i mogłoby umożliwić łatwiejsze oczyszczenie po usunięciu grupy izopropylidenowej. Niestety próby benzylowania wolnych grup hydroksylowych również okazały się bezowocne. W typowych, zasadowych warunkach reakcji^[106] obserwowałem rozkład substratu. Również zastosowanie łagodniejszych warunków, takich jak reakcja z tlenkiem srebra(I) czy odczynnikiem Dudley'a^[107,108] nie pozwoliło na otrzymanie benzyłowej pochodnej. Próba zabezpieczenia związku **178** w warunkach kwasowych,^[106] przy pomocy trichloroacetimidatu benzyłu **158** także okazała się nieskuteczna. W wyniku reakcji powstała bardzo złożona mieszanina produktów.

Ponieważ próby z wprowadzeniem grup zabezpieczających zakończyły się niepowodzeniem, postanowiłem potwierdzić konfigurację powstającego produktu w inny sposób (Schemat 4.22). W tym celu przeprowadziłem redukcję grupy karbonyłowej w związku **178** przy pomocy NaBH₄. W wyniku reakcji otrzymałem mieszaninę zabezpieczonych heptitoli **181** (*dr* 7:3), które po odpowiednich przekształceniach udało mi się przeprowadzić w mieszaninę związków polihydroksylowych **184**. Dodatkowo mieszaninę tą poddałem reakcji acetylowania otrzymując peracetylowane pochodne **185**. W wyniku tych przekształceń otrzymałem mieszaninę *D-glicero-D-manno*-heptitolu **184a** i *D-glicero-D-gluko*-heptitolu **184b** oraz ich acetylowych pochodnych **185a** i **185b**. Ponieważ związki te zostały opisane w literaturze,^[126,127] możliwe było porównanie ich widm ¹H oraz ¹³C NMR z zarejestrowanymi przeze mnie widmami. Okazały się być one tożsame, co ostatecznie potwierdziło, że otrzymywanym przeze mnie produktem reakcji aldolowej jest związek **178**, będący pochodną sedoheptulozy **180**.



Schemat 4.22 Reakcje prowadzące do otrzymania heptitoli.

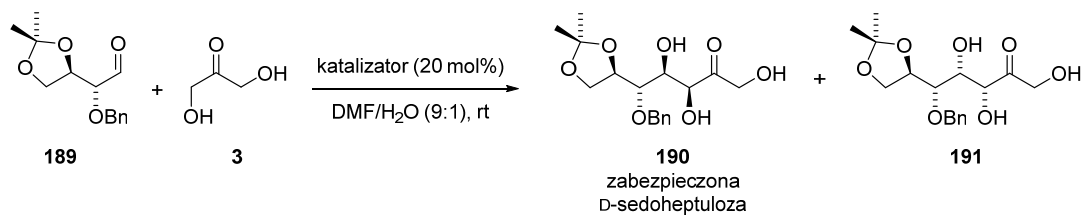
Wychodząc z kwasu *D*-izoaskorbinowego **186** otrzymałem również inną pochodną *D*-erytrozy **189**, która posiadała grupę benzylową w pozycji *O*-2, a grupy hydroksylowe w pozycji *O*-3 i *O*-4, zabezpieczone w postaci acetonidu (Schemat 4.23).



Schemat 4.23 Synteza zabezpieczonej *D*-erytrozy (2-*OBn*).

Otrzymaną pochodną *D*-erytrozy **189** poddałem reakcji z dihydroksyacetone **3** z wykorzystaniem bis(serynamidów) **113** i **114** (Tabela 4.14).

Tabela 4.14 Bezpośrednia reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z zabezpieczoną D-erytrozą (2-OBn).^[a]



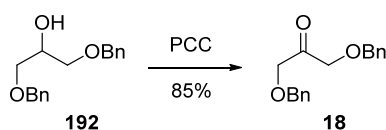
L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (178:179)
1	 (S,S,S,S) 113	48 h	36	23:77
2	 (R,R,R,R) 114	48 h	41	83:17
3	 (R,R,R,R) 114	96 h	44	86:14

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol **189** i 2 mmol DHA **3**.

D-Erytroza **189** posiadająca grupę benzyłową zlokalizowaną w sąsiedztwie grupy karbonylowej, czyli w pozycji *O*-2 okazała się być dużo gorszym substratem niż pochodna **177**. W wyniku reakcji obserwowałem powstawanie produktów z dużo gorszą wydajnością oraz selektywnością. Obserwacje te są zbieżne z wynikami reakcji pomiędzy dihydroksyacetonem **3** i aldehydem (*S*)-mlekowym (*S*)-**105**, również posiadającym grupę benzyłową w pozycji *O*-2 (Tabela 4.10). Kluczowe dla uzyskania wysokich wydajności i selektywności w badanych reakcjach wydaje się być wykorzystanie aldehydów, w których grupy hydroksylowe znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie grupy karbonylowej, zabezpieczone są w formie cyklicznej grupą izopropylidenową.

4.9. Reakcje z innymi ketonami katalizowane serynamidami o symetrii C₂

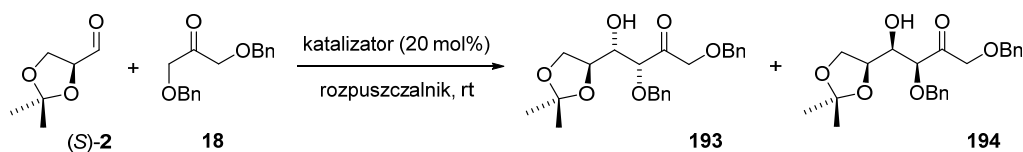
Ostatnimi badaniami jakie przeprowadziłem była próba wykorzystania bis(serynamidów) w syntezie węglowodanów z wykorzystaniem ketonów innych niż niezabezpieczony DHA. Pierwszym donorem jaki zamierzałem wykorzystać, była benzylova pochodna dihydroksyacetonu **18**. W wyniku utlenienia handlowo dostępnego alkoholu **192** otrzymałem pożądaný keton **18** z dobrą wydajnością (Schemat 4.24).



Schemat 4.24 Synteza benzylovej pochodnej dihydroksyacetonu.

Następnie otrzymaną benzylova pochodną dihydroksyacetonu **18** poddałem reakcji z acetonidem aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** (Tabela 4.15). Zgodnie z oczekiwaniami w wyniku reakcji katalizowanej bis(serynamidem) **113** udało mi się otrzymać zabezpieczoną L-fruktozę **193** z bardzo dobrą wydajnością i znakomitą diastereoselektywnością (Tabela 4.15, wiersz 2). Reakcję prowadziłem przez 48 h, ponieważ krótszy czas reakcji drastycznie obniżał jej wydajność. Zastosowanie enancjomerycznego bis(serynamidu) **114** skutkowało znacznym obniżeniem wydajności i diastereoselektywności reakcji (Tabela 4.15, wiersz 3). Należy odnotować, że pochodna treoniny (*S,R*)-**61** stosowana przez Barbasa i współpracowników^[72] również była w stanie promować badaną reakcję z doskonałą diastereoselektywnością, jednak pomimo dłuższego czasu reakcji jej wydajność wyniosła zaledwie 15% (Tabela 4.15, wiersz 4). Stosowane przeze mnie wcześniej proste aminy (DBU i chinina) okazały się również katalizować badaną reakcję, jednak z dużo niższymi wydajnościami i diastereoselektywnościami niż bis(serynamid) **113**.

Tabela 4.15 Bezpośrednia reakcja aldolowa benzylowej pochodnej dihydroksyacetonu z acetonidem aldehydu L-glicerynowego.^[a]

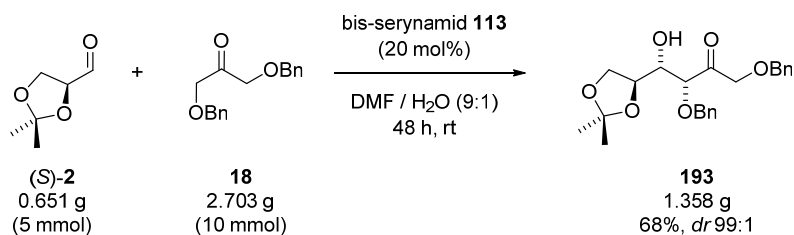


L.p.	Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (193:194)
1	 (S,S,S,S) 113	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	31	99:1
2	 (S,S,S,S) 113	DMF/H ₂ O (9:1)	48 h	75	99:1
3	 (R,R,R,R) 114	DMF/H ₂ O (9:1)	48 h	43	42:58
4	 (S,R)- 61	NMP (1.0 M) + H ₂ O (3 vol%)	72 h	15	99:1
5	 71	DMF/H ₂ O (9:1)	24 h	65	62:38
6	 143 chinina (QN)	CHCl ₃	48 h	58	84:16

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol (S)-**2** i 1 mmol ketonu **18**.

Możliwość otrzymania w tak prosty sposób enancjomerycznie czystej L-fruktozy wydała mi się ważna ze względu na trudność otrzymania tego cukru innymi metodami. Odzwierciedleniem tego faktu jest zawrotna cena tego cukru oferowanego przez źródła komercyjne. W katalogu firmy Sigma-Aldrich cena 50 mg L-fruktozy wynosi ponad 670 PLN, podczas gdy enancjomeryczna D-fruktoza to koszt ok. 300 PLN za 250 gramów.

Aby lepiej zobrazować użyteczność opracowanej przeze mnie metody w syntezie tego nienaturalnego cukru, przeprowadziłem badaną reakcję w dużo większej skali (Schemat 4.25).

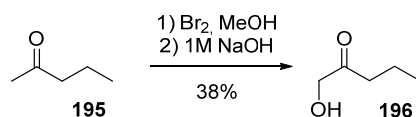


Schemat 4.25 Synteza pochodnej L-fruktozy w dużej skali.

W wyniku bezpośredniej reakcji aldolowej katalizowanej bis(serynamidem) **113** udało mi się otrzymać ok. 1.4 g pochodnej L-fruktozy **193**. Reakcja w skali 5 mmol również przebiegała z bardzo dobrą wydajnością i doskonałą diastereoselektywnością.

Otrzymaną benzyłową pochodną L-fruktozy **193** planowałem wykorzystać również w innym celu. Stosując przedstawioną w podrozdziale 3.4 niniejszej dysertacji strategię $C_2 + C_2 + C_2$ można w dość prosty sposób otrzymać zabezpieczoną erytrozę **79** w reakcji autokondensacji benzyloksyacetaldehydu **78** katalizowanej (*S*)-proliną (*S*)-**30**.^[81] Ten czterowęglowy cukier można następnie w wyniku reakcji cyklizacji aldolowej Mukaiyamy przeprowadzić w pochodną L-glukozy.^[82] Posiadając zarówno pochodną L-glukozy, jak i otrzymaną wcześniej pochodną L-fruktozy **193** mógłbym spróbować opracować odpowiednią metodę wytworzenia wiązania *O*-glikozydowego, co umożliwiłoby mi syntezę L-sacharozy. Niestety musiałem porzucić próby syntezy totalnej L-sacharozy, ponieważ nie udało mi się powtórzyć reakcji otrzymywania zabezpieczonej erytrozy **79**, która została opisana przez MacMillana i współpracowników w prestiżowym czasopiśmie *Science*.^[82] Prowadząc reakcję w warunkach postulowanych przez autorów za każdym razem otrzymywałem niestety bardzo złożone mieszaniny, których nie udało mi się rozdzielić za pomocą chromatografii. Alternatywna metoda opracowana przez Młynarskiego i współpracowników umożliwia co prawda otrzymanie pochodnej erytrozy, jednak enancjoselektywność tego typu procesu jest zbyt niska (81% *ee*),^[88] aby wykorzystać go w syntezie totalnej L-sacharozy.

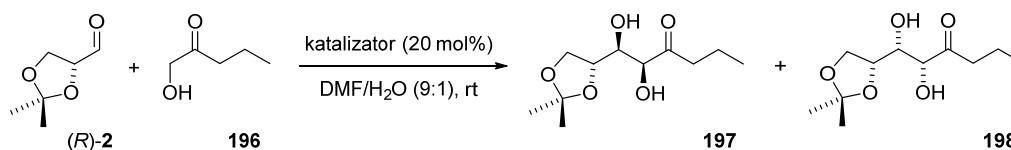
Ostatnim ketonem, który chciałem wykorzystać w reakcjach katalizowanych bis(serynamidami) był hydroksyketon posiadający w swojej budowie łańcuch alkilowy. Wychodząc z 2-pentanonu **195** otrzymałem 1-hydroksy-pent-2-on **196** w wyniku reakcji α -bromowania i następczej hydrolizy (Schemat 4.26).



Schemat 4.26 Synteza 1-hydroksy-pent-2-onu.

Otrzymany w powyższej reakcji keton **196** poddałem reakcji z acetonidami aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** (Tabela 4.16) i L-glicerynowego (*S*)-**2** (Tabela 4.17).

Tabela 4.16 Bezpośrednia reakcja aldolowa 1-hydroksy-pent-2-onu z acetonidem aldehydu D-glicerynowego.^[a]

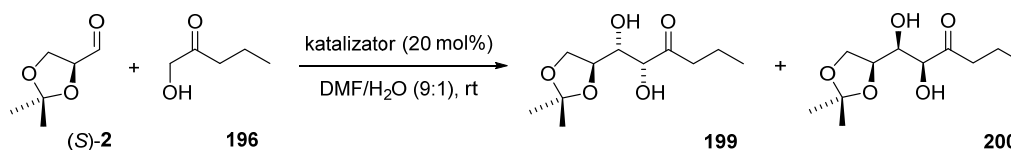


L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (197:198)
1	<p style="text-align: center;">(<i>S,S,S,S</i>) 113</p>	48 h	80	27:50:23 ^[b]
2	<p style="text-align: center;">(<i>R,R,R,R</i>) 114</p>	48 h	90	99:1

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol (*R*)-**2** i 2 mmol ketonu **196**. ^[b] Diastereoizomer o konfiguracji *anti*.

W wyniku reakcji pomiędzy acetonidem aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** i 1-hydroksy-pent-2-onem **196** katalizowanej bis(serynamidem) **114** udało mi się otrzymać aldol **197** z bardzo dobrą wydajnością i doskonałą diastereoselektywnością. Zgodnie z obserwacjami poczynionymi dla prowadzonych wcześniej reakcji enancjomeryczny katalizator **113** o konfiguracji (*S,S,S,S*) na wszystkich czterech centrach stereogenicznych nie jest dobrym katalizatorem w reakcjach z aldehydem o konfiguracji (*2R*).

Tabela 4.17 Bezpośrednia reakcja aldolowa 1-hydroksy-pent-2-onu z acetonidem aldehydu L-glicerynowego.^[a]



L.p.	Katalizator	Czas reakcji	Wydajność [%]	dr (199:200)
1	<p>(S,S,S,S) 113</p>	48 h	86	99:1
2	<p>(R,R,R,R) 114</p>	48 h	92	15:64:21 ^[b]

^[a] Reakcje prowadziłem z wykorzystaniem 0.5 mmol (S)-2 i 2 mmol ketonu **196**. ^[b] Diastereoizomer o konfiguracji *anti*.

Również w przypadku reakcji z acetonidem aldehydu L-glicerynowego (S)-2 tylko jeden z bis(serynamidów) okazał się być użytecznym katalizatorem. Ligand **113** umożliwił otrzymanie aldolu **199** z bardzo dobrą wydajnością i diastereoselektywnością, natomiast enancjomeryczny **114** okazał się promować reakcję z dużo niższą selektywnością.

Otrzymane w powyższych reakcjach produkty **197** i **199** to *de facto* C-glikozydy, które można przeprowadzić w formy cykliczne w wyniku usunięcia grupy izopropylidenowej. Związki tego typu znalazły zastosowanie w chemii leków, m. in. jako antybiotyki.^[128] Możliwość otrzymania C-glikozydów w wyniku bezpośredniej reakcji aldolowej katalizowanej bis(serynamidami) pokazuje potencjalną użyteczność tej metody i stanowi jedynie wstęp do prac nad opracowaniem syntezy użytecznych związków tego typu.

5. Podsumowanie i wnioski

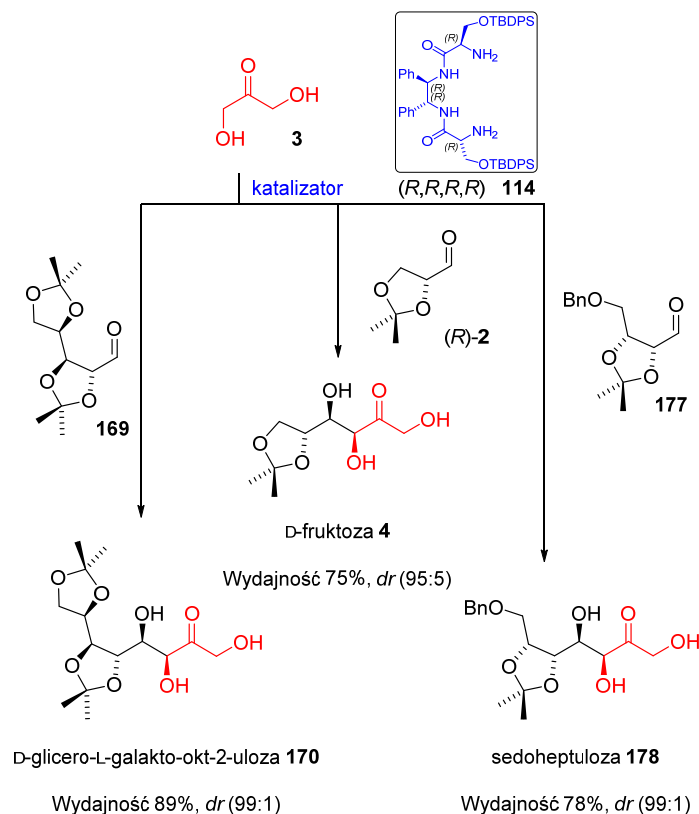
Jak wykazałem we wstępie literaturowym próby wykorzystania reakcji aldolowej w syntezie węglowodanów były prowadzone od wielu lat przez liczne grupy badawcze na całym świecie. Najbardziej użytecznym narzędziem w syntezie cukrów okazały się być reakcje, w których wykorzystano organokatalizę. Pomimo niewątpliwych sukcesów w tej dziedzinie, w literaturze nadal brakuje metod pozwalających na otrzymanie ketoz o konfiguracji *syn* z wysoką wydajnością i stereoselektywnością. Przedstawione w niniejszej dysertacji wyniki badań dobrze wypełniają tę lukę umożliwiając syntezę złożonych związków w wyniku bezpośredniej reakcji aldolowej.

W pierwszej kolejności zaprezentowałem możliwość zastosowania C_2 -symetrycznych serynamidów w reakcji pomiędzy niezabezpieczonym dihydroksyacetone i aldehydem glicerynowym. W zależności od zastosowanych enancjomerów katalizatora i aldehydu glicerynowego otrzymałem wszystkie możliwe ketoheksozy o konfiguracji *syn*. Tego typu reakcje są przykładem biomimetycznej syntezy cukrów *de novo*, a opracowana przeze mnie metodologia pozwala na otrzymanie z bardzo dobrą wydajnością i diastereoselektywnością fruktozy i sorbozy szeregów D i L.

Dowodów na enaminowy mechanizm badanej reakcji dostarczył eksperyment wykonany z wykorzystaniem techniki HRMS oraz analiza produktów enancjoselektywnej addycji aldolowej achiralnych aldehydów do niezabezpieczonego dihydroksyacetonu. W oparciu o te wyniki udało mi się zaproponować postulowany stan przejściowy reakcji katalizowanych bis(serynamidami). W ustaleniu konfiguracji absolutnej otrzymanych przeze mnie węglowodanów przydatna okazała się spektroskopia dichroizmu kołowego.

Udało mi się również udowodnić, że reakcja aldolowa prowadząca do ketoheksoz może przebiegać w oparciu o inny niż enaminowy mechanizm. Reakcja pomiędzy aldehydem D-glicerynowym i dihydroksyacetone może być katalizowana przez aminy pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowe. W wyniku tego typu addycji jako główny produkt powstaje D-fruktoza, co wynika ściśle z modelu Felkina-Anha. Konkurencyjną reakcję tego typu trzeba zatem brać pod uwagę podczas stereoselektywnej addycji enaminy do aldehydu z wykorzystaniem bis(serynamidów). Wykazałem, że badana przeze mnie reakcja może być również promowana przez alkaloidy kory chinowej, jednak wymaga użycia aprotycznych rozpuszczalników, a obserwowane diastereoselektywności są dużo niższe.

Opracowaną metodologię wykorzystałem w syntezie cukrowych produktów naturalnych (Schemat 5.1). Oprócz *syn*-ketoheksoz udało mi się otrzymać występujące w przyrodzie siedmio- i ośmiowęglowe ketozy. Należy podkreślić, że reakcje przebiegały z bardzo wysokimi wydajnościami i doskonałą diastereoselektywnością. Najważniejszym z otrzymanych przeze mnie cukrów wyższych była sedoheptuloza, która jest ważnym monosacharydem uczestniczącym w licznych procesach biochemicznych, a którą jest bardzo trudno otrzymać stosując inne metody.



Schemat 5.1 Synteza cukrowych produktów naturalnych.

W finalnej części badań zaprezentowałem możliwość wykorzystania C_2 -symetrycznego serynamidu do otrzymania trudno dostępnej innymi metodami pochodnej L-fruktozy. Ten nienaturalny cukier udało mi się otrzymać w gramowej skali w postaci pojedynczego izomeru. Wykazałem również użyteczność opracowanej przeze mnie metodologii w syntezie *C*-glikozydów.

Wykonane przeze mnie badania w znacznym stopniu poszerzają obecną wiedzę na temat możliwości wykorzystania bezpośredniej reakcji aldolowej w syntezie cukrów. Stanowią one nie tylko znaczący wkład w rozwój metod organokatalitycznych, lecz również potwierdzają możliwość praktycznego wykorzystania tej metodologii w syntezie organicznej.

6. Część eksperymentalna

6.1. Informacje ogólne

- Widma ^1H NMR i ^{13}C NMR zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometrów Varian 200, Varian 400, Bruker 400 oraz Bruker 500. Przesunięcia chemiczne podano w δ względem sygnałów deuterowanych rozpuszczalników.
- Widma masowe wysokiej rozdzielczości (HRMS) zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometru Waters SYNAPT G2-S HDMS QqTOF z detektorem czasu przelotu (TOF).
- Widma w podczerwieni (IR) zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometru FTIR JASCO 6200 z pastylek z bromku potasu (KBr) lub jako film z rozpuszczalnika (film).
- Skręcalność optyczna została zarejestrowana przy pomocy polarymetru JASCO P-2000 w temperaturze pokojowej dla linii D lampy sodowej.
- Widma elektronowego dichroizmu kołowego (ECD) zostały zmierzone w temperaturze pokojowej przy pomocy spektropolarymetru ECD Jasco J-815.
- Widma w nadfiolecie i świetle widzialnym (UV-VIS) zostały wykonane w temperaturze pokojowej przy pomocy spektrofotometru UV-VIS-NIR Jasco V-670.
- Widma oscylacyjnego dichroizmu kołowego (VCD) zostały zmierzone przy pomocy spektrometru VCD drugiej generacji z transformacją Fouriera firmy BioTools ChiralIR-2X DualPEM.
- Analizy HPLC zostały wykonane przy pomocy aparatu Knauer HPLC wyposażonego w detektor UV oraz kolumny Daicel z chiralną fazą stacjonarną.
- Analizy GC zostały wykonane przy pomocy aparatu Perkin-Elmer Clarus 680 Gas Chromatograph wyposażonego w detektor FID oraz kolumnę Agilent HP-CHIRAL-20B (30 m x 0.25 mm x 0.25 μm).
- Chromatografię TLC wykonywano stosując płytki aluminiowe pokryte żelem krzemionkowym 60 F₂₅₄ (Merck). Wizualizacji płytek dokonywano przy pomocy lampy UV bądź stosując roztwory wywoływaczy i ogrzewając. Stosowano wywoływacze: anyżowy (etanolowy roztwór 4-metoksybenzaldehydu z kwasem siarkowym(VI) oraz kwasem octowym), ninhydrynowy (etanolowy roztwór ninhydryny) lub cerowy (wodny roztwór siarczanu ceru(IV) z kwasem siarkowym(VI) oraz kwasem molibdenowym).

- Produkty reakcji oczyszczano przy pomocy chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem żelu krzemionkowego 60 (230-400 mesh) (Merck).
- Rozpuszczalniki i handlowo dostępne reagenty oczyszczano według ogólnie przyjętych metod.^[129] Szczególne przypadki omówiono w odpowiednich miejscach części eksperymentalnej.
- Do suszenia mieszanin reakcyjnych stosowano Na₂SO₄ lub MgSO₄.

6.2. Przepisy ogólne

Procedura A:

Zabezpieczenie grupy aminowej w aminokwasach przy pomocy grupy benzyloksykarbonylowej (Cbz)

Aminokwas (10 g, 1 eq) rozpuściłem w wodzie (300 mL), do której dodałem Na₂CO₃ (2 eq) i NaHCO₃ (1 eq). Powstały roztwór mieszałem do momentu rozpuszczenia wszystkich składników. Do klarownego roztworu dodałem aceton (50 mL) i utrzymywałem mieszaninę reakcyjną w temperaturze 10-15 °C. Po powolnym wkropleniu chloromrówczanu benzylu (1.25 eq) ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Po 3 h przeprowadziłem ekstrakcję przy pomocy Et₂O (50 mL). Do fazy wodnej po ekstrakcji dodawałem stopniowo 10% wodny roztwór HCl, aż do osiągnięcia pH = 2. Powstałą oleistą mieszaninę ekstrahowałem przy pomocy octanu etylu (3 × 100 mL), po czym warstwę organiczną przemyłem wodą (100 mL), wysuszyłem i zateżyłem. Otrzymany produkt stosowałem bez dalszego oczyszczania.

Procedura B:

Zabezpieczenie grupy hydroksylowej w *N*-Cbz-aminokwasach przy pomocy grupy *tert*-butylodifenylosililowej (TBDPS)

N-Cbz-aminokwas (8 mmol, 1 eq) oraz imidazol (20.8 mmol, 2.6 eq) rozpuściłem w DMF (4 mL) i ochłodziłem powstałą mieszaninę do 0 °C. Następnie dodałem powoli chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (8.8 mmol, 1.1 eq) oraz kilka kryształków DMAP. Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Dodałem do mieszaniny reakcyjnej MTBE i całość przemyłem wodą. Przeprowadziłem ekstrakcję fazy wodnej przy pomocy MTBE (3 × 50 mL), a połączone warstwy organiczne przemyłem wodą, solanką, a następnie wysuszyłem i zateżyłem. Produkt reakcji wydzieliłem przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura C:

Synteza C₂-symetrycznych bis(amidów) - sprzężanie z użyciem chloromrówczanu etylu i deprotekcja grupy aminowej

Etap I: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Otrzymaną wcześniej zabezpieczoną pochodną aminokwasu (6.15 mmol, 2.05 eq) rozpuściłem w suchym świeżo destylovanym DCM (8 mL) i ochłodziłem do 0 °C. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem trietyloaminę (6.75 mmol, 2.25 eq) i chloromrówczan etylu (6.15 mmol, 2.05 eq) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Po pojawieniu się w roztworze białego osadu dodałem do mieszaniny reakcyjnej roztwór diaminy (3 mmol, 1 eq) w suchym świeżo destylovanym DCM (4 mL). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej MTBE przemyłem ją nasyconym roztworem NaHCO₃ i solanką, a warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Powstałą mieszaninę przesączyłem przez warstwę żelu krzemionkowego (heksan/octan etylu), zateżyłem i wykorzystałem w kolejnym etapie.

Etap II: Usunięcie grupy Cbz z grupy aminowej prowadziłem poprzez reakcję wodorowania w obecności Pd/C. Zabezpieczoną pochodną bis(amidową) (ok. 2.5 mmol, 1 eq) rozpuściłem w metanolu (50 mL), do którego dodałem 7M roztwór NH₃ w MeOH (1.25 mmol, 0.5 eq) oraz Pd/C (250 mg, zwilżony wodą, 10% Pd). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę Celitu i zateżyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura D:

Bezpośrednia reakcja aldolowa pomiędzy dihydroksyacetonem i acetonidem aldehydu D- lub L-glicerynowego

Do roztworu świeżo destylowanego aldehydu (*R*)-**2** lub (*S*)-**2** (130 mg, 1 mmol, 1 eq) w wybranym rozpuszczalniku (1 mL) dodałem dihydroksyaceton **3** (360 mg, 4 mmol, 4 eq). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem katalizator i monitorowałem przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio przeniosłem na żel krzemionkowy i wydzieliłem produkt reakcji przy pomocy chromatografii kolumnowej (toluen/EtOH = 9/1). Wydzielony produkt reakcji poddałem reakcji deprotekcji.

Usunięcia grupy izopropylidenowej dokonałem poprzez rozpuszczenie powstałego w reakcji aldolu w wodzie (5 mL) i dodatek do mieszaniny reakcyjnej kwaśnej żywicy jonowymiennej DOWEX 50WX4 (300 mg). Reakcję prowadziłem z wykorzystaniem wytrząsarki przez 20 h

w temperaturze pokojowej. Po reakcji żywicę usunąłem w wyniku filtracji. Odparowanie rozpuszczalnika pozwoliło mi na otrzymanie niezabezpieczonego produktu reakcji.

Procedura E:

Synteza monoserynamidów - sprzężanie z użyciem chloromrówczanu etylu i deprotekcja grupy aminowej

Etap I: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Otrzymaną wcześniej zabezpieczoną pochodną aminokwasu (2 mmol, 1 eq) rozpuściłem w suchym świeżo destylovanym DCM (4 mL) i ochłodziłem do 0 °C. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem trietyloaminę (2.2 mmol, 1.1 eq) oraz chloromrówczan etylu (2 mmol, 1 eq) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Po pojawieniu się w roztworze białego osadu dodałem do mieszaniny reakcyjnej roztwór aminy (2 mmol, 1 eq) w suchym świeżo destylovanym DCM (2 mL). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej MTBE przemyłem ją nasyconym roztworem NaHCO₃ i solanką, a warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Powstałą mieszaninę wykorzystałem w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Etap II: Usunięcie grupy Cbz z grupy aminowej prowadziłem poprzez reakcję wodorowania w obecności Pd/C. Zabezpieczony monoserynamid (ok. 1.55 mmol, 1 eq) rozpuściłem w metanolu (20 mL), do którego dodałem 7M roztwór NH₃ w MeOH (0.78 mmol, 0.5 eq) oraz Pd/C (125 mg, zwilżony wodą, 10% Pd). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę Celitu i zateżyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura F:

Enancjoselektywna reakcja aldolowa dihydroksyacetonu z achiralnymi aldehydami

Do roztworu bis(serynamidu) **113** (86 mg, 0.1 mmol) w mieszaninie THF/H₂O (9:1) (1 mL) dodałem aldehyd (0.5 mmol, 1 eq) oraz dihydroksyaceton (180 mg, 2 mmol, 4 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej monitorując jej przebieg przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio przenieśliem na żel krzemionkowy i wydzieliłem produkt reakcji przy pomocy chromatografii kolumnowej (toluen/EtOH = 9/1). Wydzielony produkt reakcji poddałem reakcji acetylowania.

Reakcję acetylowania otrzymanych produktów rozpocząłem od rozpuszczenia aldolu (0.35 mmol) w DCM (2 mL) i pirydynie (142 µL, 138 mg, 1.78 mmol). Po dodaniu

do mieszaniny reakcyjnej bezwodnika octowego (165 μ L, 179 mg, 1.75 mmol), reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 3 h. Następnie dodałem do mieszaniny DCM, po czym przemyłem ją wodą oraz solanką. Warstwę organiczną wysuszyłem, zatężyłem, a otrzymane peracetylowe pochodne oczyszczałem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 7/3).

Mieszaniny racemiczne poszczególnych produktów otrzymałem analogicznie, stosując jako katalizator reakcji DBU a jako rozpuszczalnik mieszaninę DMF/H₂O (9:1).

Procedura G:

Synteza C₂-symetrycznych bis(prolinamidów) - sprzężanie z użyciem chloromrówczanu etylu i deprotekcja grupy aminowej

Etap I: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Otrzymaną wcześniej zabezpieczoną pochodną aminokwasu (2 mmol, 2 eq) rozpuściłem w suchym świeżo destylovanym DCM (5 mL) i ochłodziłem do 0 °C. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem trietyloaminę (2.2 mmol, 2.2 eq) i chloromrówczan etylu (2 mmol, 2 eq) i kontynuowałem mieszanie przez 15 min. Po pojawieniu się w roztworze białego osadu dodałem do mieszaniny reakcyjnej roztwór diaminy (1 mmol, 1 eq) w suchym świeżo destylovanym DCM (5 mL). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej MTBE przemyłem ją nasyconym roztworem NaHCO₃ i solanką, a warstwę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Powstałą mieszaninę wykorzystałem w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

Etap II: Zabezpieczoną pochodną bis(amidową) (ok. 0.9 mmol, 1 eq) rozpuściłem w DCM (10 mL) i dodałem kwas trifluorooctowy (1 mL). Reakcję prowadziłem przez 5 h monitorując jej przebieg przy pomocy TLC. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem 1M wodny roztwór NaOH aż do osiągnięcia pH = 12. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej octanem etylu przemyłem warstwę organiczną wodą i solanką, a następnie wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura H:

Zabezpieczenie grupy hydroksylowej w aminoalkoholach przy pomocy grupy *tert*-butylodifenylosililowej (TBDPS)

Aminoalkohol (5 mmol, 1 eq) oraz imidazol (12 mmol, 2.4 eq) rozpuściłem w DCM (30 mL) i ochłodziłem powstałą mieszaninę do 0 °C. Następnie dodałem powoli roztwór chlorku *tert*-butylodifenylosililowego (6 mmol, 1.2 eq) w DCM (10 mL) oraz kilka kryształków

DMAP. Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Dodałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór NaHCO₃ (20 mL) i przeprowadziłem ekstrakcję przy pomocy DCM (40 mL). Warstwy organiczne połączyłem, wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura I:

Bezpośrednia reakcja aldolowa pomiędzy dihydroksyacetonem i chiralnymi aldehydami – synteza ketoz

Do roztworu świeżo destylowanego aldehydu (0.5 mmol, 1 eq) w mieszaninie DMF/H₂O (9:1) (0.5 mL) dodałem dihydroksyaceton **3** (180 mg, 2 mmol, 4 eq). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem katalizator i monitorowałem przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio przenieśliśmy na żel krzemionkowy i wydzieliłem produkt reakcji przy pomocy chromatografii kolumnowej.

Procedura J:

Bezpośrednia reakcja aldolowa pomiędzy benzyłową pochodną dihydroksyacetonu i acetonidem aldehydu L-glicerynowego

Do roztworu świeżo destylowanego acetonidu aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** (65 mg, 0.5 mmol, 1 eq) w wybranym rozpuszczalniku (0.5 mL) dodałem benzyłową pochodną dihydroksyacetonu **18** (270 mg, 1 mmol, 2 eq). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem katalizator i monitorowałem przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio przenieśliśmy na żel krzemionkowy i wydzieliłem produkt reakcji przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 4/1).

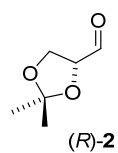
Procedura K:

Bezpośrednia reakcja aldolowa pomiędzy 1-hydroksy-pent-2-onem i acetonidem aldehydu D- lub L-glicerynowego

Do roztworu świeżo destylowanego aldehydu (*R*)-**2** lub (*S*)-**2** (65 mg, 0.5 mmol, 1 eq) w mieszaninie DMF/H₂O (9:1) (0.5 mL) dodałem 1-hydroksy-pent-2-on **196** (204 mg, 2 mmol, 4 eq). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem bis(serynamid) i monitorowałem przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po zakończeniu reakcji mieszaninę bezpośrednio przenieśliśmy na żel krzemionkowy i wydzieliłem produkt reakcji przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 7/3).

6.3. Przepisy szczegółowe i charakterystyka otrzymanych produktów

Acetonid aldehydu D-glicerynowego ((*R*)-2)^[98]



Etap I: W naczyniu wyposażonym w mieszadło mechaniczne i chłodnicę zwrotną umieściłem D-mannitol **107** (75 g, 0.41 mol), DME (180 mL) oraz 2,2-dimetoksypropan **108** (120 mL, 0.98 mol). Do powstałego roztworu dodałem SnCl₂ (0.075 g, 0.4 mmol) i ogrzewałem do wrzenia, aż do uzyskania klarownego roztworu (ok. 1 h). Kontynuowałem mieszanie przez 30 min, po czym ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i dodałem pirydynę (0.09 mL, 1.14 mmol). Następnie zateżyłem powstały roztwór na wyparce, a otrzymaną mieszaninę stałych produktów przemyłem DCM, usuwając tym samym część ubocznego produktu reakcji – triacetonidu D-mannitolu. Po wysuszeniu otrzymany diacetonid D-mannitolu **109** wykorzystałem w kolejnym etapie bez dodatkowego oczyszczania.

Etap II: Do naczynia wyposażonego w mieszadło mechaniczne dodałem diacetonid D-mannitolu **109** (13.115 g, 50 mmol), który rozpuściłem w DCM (135 mL) przy intensywnym mieszaniu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem nasycony roztwór NaHCO₃ (4.7 mL). Utrzymując temperaturę w granicach 10-20 °C dodawałem porcjami NaIO₄ (20.534 g, 96 mmol) i prowadziłem reakcję przez 2 h. Następnie przesączyłem mieszaninę reakcyjną przez watę i zateżyłem, a z otrzymanej w formie pomarańczowego oleju mieszaniny przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 28-30 mbar, 58-62 °C. Aldehyd (*R*)-2 otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 57% i 99% *ee*.

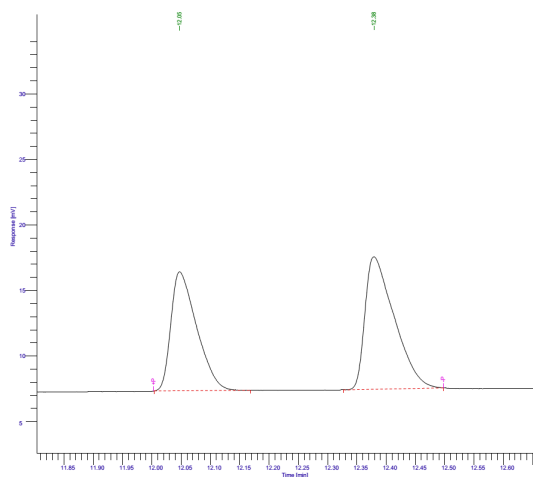
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.0, 111.4, 80.0, 65.7, 26.4, 25.3;

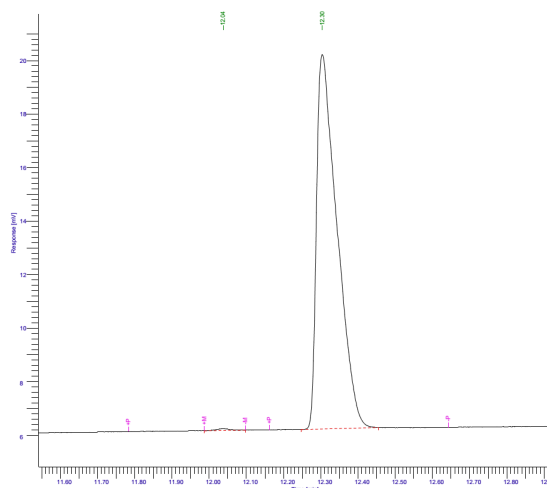
IR (film): 1736, 1373, 1214, 1073 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 74.6 (*c* 1.37, C₆H₆). [Lit.:^[130] [α]_D²⁵ = + 63.3 (*c* 1.25, C₆H₆)];

GC (Agilent HP-CHIRAL-20B (60 °C - 3 min, 5 °C / min do 130 °C, 10 °C / min do 220 °C): t_R = 12.0 min (enancjomer (*S*)), t_R = 12.4 min (enancjomer (*R*) - główny).

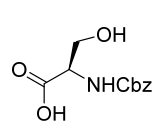


Racemat



99% ee

N-((Benzyloksy)karbonylo)-D-seryna (**201**)^[131]



Postępując zgodnie z **procedurą A** w wyniku reakcji z D-seryną otrzymałem *N*-Cbz-D-serynę **201** w postaci białego proszku z wydajnością 86%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.41 – 7.25 (m, 5H), 5.11 (brs, 2H), 4.28 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 2H);

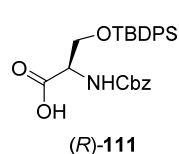
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 173.7, 158.5, 138.1, 129.4, 129.0, 128.9, 67.7, 63.1, 57.7;

HRMS (EI): dokładna masa obliczona dla C₁₁H₁₃NO₅ *m/z* 239.0794 ([M]⁺), znaleziono *m/z* 239.0783 ([M]⁺);

IR (KBr): 3445, 3337, 3319, 3203, 1748, 1690, 1534, 1246, 1206, 1060, 1029, 697 cm⁻¹;

[α]²¹_D = – 6.7 (*c* 3.05, EtOH), [Lit.:^[132] **[α]²⁰_D** = – 5.6 (*c* 3.0, EtOH)].

N-((Benzyloksy)karbonylo)-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-D-seryna ((*R*)-**111**)



Postępując zgodnie z **procedurą B** w wyniku reakcji z *N*-Cbz-D-seryną **201** otrzymałem sililową pochodną D-seryny (*R*)-**111** w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 96%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 85/15 + 1% HCOOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 – 7.56 (m, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 10H), 5.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 2H), 4.57 – 4.46 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H);

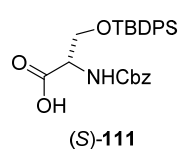
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.6, 156.1, 136.3, 135.7, 135.6, 132.8, 132.5, 130.1, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 67.3, 64.3, 55.8, 26.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_{27}H_{31}NO_5SiNa$ m/z 500.1869 ($[M+Na]^+$),
znaleziono m/z 500.1875 ($[M+Na]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3435, 3070, 3049, 3033, 2955, 2932, 2890, 2858, 1724, 1512 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{21} = -9.2$ (c 1.11, $CHCl_3$).

***N*-((Benzyloksy)karbonylo)-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-*L*-seryna ((*S*)-**111**)**



Postępując zgodnie z **procedurą B** w wyniku reakcji z handlowo dostępną *N*-Cbz-*L*-seryną otrzymałem siliową pochodną *L*-seryny (*S*)-**111** w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 94%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 85/15 + 1% $HCOOH$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 – 7.58 (m, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 10H), 5.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H);

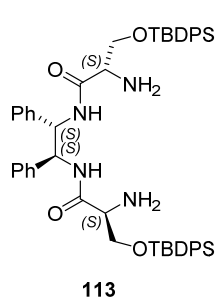
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 175.5, 156.1, 136.3, 135.7, 135.6, 132.8, 132.5, 130.1, 130.1, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 128.0, 67.3, 64.3, 55.8, 26.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_{27}H_{31}NO_5SiNa$ m/z 500.1869 ($[M+Na]^+$),
znaleziono m/z 500.1868 ($[M+Na]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3435, 3070, 3049, 3034, 2956, 2932, 2890, 2858, 1725, 1512 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{21} = +9.1$ (c 1.10, $CHCl_3$).

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-dylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)propanamid) (113**)^[4]**



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-*L*-seryny (*S*)-**111** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(serynamid) **113** w postaci białego proszku z wydajnością 89%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 3/2 + 0.5% Et_3N).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 – 8.27 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 8H), 7.44 – 7.29 (m, 12H), 7.17 – 7.05 (m, 10H), 5.24 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 1.67 (brs, 4H), 0.94 (s, 18H);

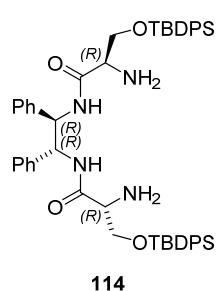
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.9, 138.8, 135.7, 135.6, 133.3, 133.1, 129.9, 129.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 66.1, 59.0, 56.9, 26.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_{52}H_{63}N_4O_4Si_2$ m/z 863.4388 ($[M+H]^+$),
znaleziono m/z 863.4378 ($[M+H]^+$);

IR (KBr): 3303, 3068, 2929, 2856, 1637, 1530 cm⁻¹;

[α]²³_D = + 24.7 (*c* 0.91, MeOH), [Lit.:^[4] **[α]²¹_D** = + 21.3 (*c* 0.91, MeOH)].

(2*R*,2'*R*)-*N,N'*-((1*R*,2*R*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylo-difenylosililoksy)propanamid) (114)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-*D*-seryny (*R*)-**111** z diaminą (*R,R*)-**112** otrzymałem bis(serynamid) **114** w postaci białego proszku z wydajnością 86%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 3/2 + 0.5% Et₃N).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.36 – 8.27 (m, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 8H), 7.42 – 7.29 (m, 12H), 7.16 – 7.04 (m, 10H), 5.24 (dd, *J* = 6.1, 2.6 Hz, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 4H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 1.66 (brs, 4H), 0.94 (s, 18H);

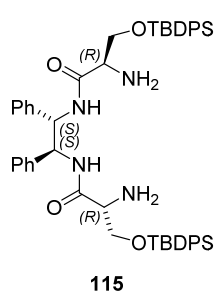
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.9, 138.8, 135.7, 135.6, 133.4, 133.1, 129.9, 129.9, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 66.1, 59.0, 56.9, 26.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₅₂H₆₃N₄O₄Si₂ *m/z* 863.4388 ([*M*+*H*]⁺), znaleziono *m/z* 863.4380 ([*M*+*H*]⁺);

IR (KBr): 3303, 3068, 2929, 2856, 1637, 1530 cm⁻¹;

[α]²⁰_D = – 23.4 (*c* 0.90, MeOH).

(2*R*,2'*R*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylo-difenylosililoksy)propanamid) (115)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-*D*-seryny (*R*)-**111** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(serynamid) **115** w postaci białego proszku z wydajnością 93%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 8H), 7.44 – 7.32 (m, 12H), 7.15 – 7.09 (m, 6H), 7.06 – 7.01 (m, 4H), 5.25 (dd, *J* = 5.9, 2.3 Hz, 2H), 3.87 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 10.0, 7.2 Hz, 2H), 3.37 (dd, *J* = 7.2, 5.0 Hz, 2H), 1.56 (brs, 4H), 1.02 (s, 18H);

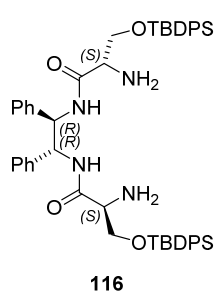
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.9, 138.6, 135.7, 135.6, 133.2, 133.1, 130.0, 130.0, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 66.5, 58.3, 57.2, 27.0, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₅₂H₆₃N₄O₄Si₂ *m/z* 863.4388 ([*M*+*H*]⁺), znaleziono *m/z* 863.4276 ([*M*+*H*]⁺);

IR (KBr): 3311, 3071, 2928, 2855, 1644, 1543 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +13.0$ (c 0.89, MeOH).

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*R*,2*R*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylo-difenylosililoksy)propanamid) (116)



116

Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-L-seryny (*S*)-**111** z diaminą (*R,R*)-**112** otrzymałem bis(serynamid) **116** w postaci białego proszku z wydajnością 91%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 97/3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 – 7.89 (m, 2H), 7.63 – 7.57 (m, 8H), 7.44 – 7.31 (m, 12H), 7.15 – 7.08 (m, 6H), 7.06 – 7.00 (m, 4H), 5.25 (dd, $J = 5.9, 2.2$ Hz, 2H), 3.87 (dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 10.0, 7.1$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 2H), 1.57 (brs, 4H), 1.02 (s, 18H);

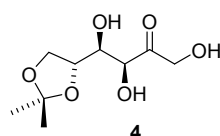
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 172.9, 138.6, 135.7, 135.6, 133.2, 133.1, 130.0, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6, 66.5, 58.3, 57.1, 27.0, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{52}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}_2$ m/z 863.4388 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), znaleziono m/z 863.4388 ($[\text{M}+\text{H}]^+$);

IR (KBr): 3309, 3069, 2929, 2856, 1644, 1535 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.9$ (c 0.91, MeOH).

5,6-*O*-Izopropylideno-D-fruktoza (4) (Tabela 4.1, wiersz 4)



4

Postępując zgodnie z **procedurą D** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **114** i zachodzącej w mieszaninie DMF/ H_2O (9:1)

otrzymałem zabezpieczoną D-fruktozę **4** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aceton- d_6): δ 4.57 – 4.48 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 4.17 (ddd, $J = 8.3, 6.1, 5.1$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 8.5, 6.1$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H);

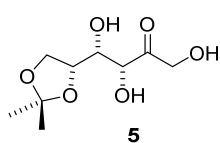
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, Aceton- d_6): δ 213.1, 109.6, 76.5, 76.0, 73.9, 67.6, 67.5, 27.2, 25.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 243.0845 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 243.0845 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3392, 2955, 2925, 2854, 1734, 1375 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +14.6$ (c 0.95, Aceton).

5,6-*O*-Izopropylideno-D-sorboza (**5**) (Tabela 4.1, wiersz 2)



Postępując zgodnie z **procedurą D** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **113** i zachodzącej w mieszaninie DMF/H₂O (9:1)

otrzymałem zabezpieczoną D-sorbozę **5** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

¹H NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.56 – 4.39 (m, 2H), 4.33 – 4.25 (m, 3H), 4.22 – 4.17 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);

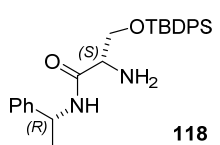
¹³C NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): δ 212.2, 109.8, 77.8, 77.3, 73.4, 67.5, 66.4, 26.8, 25.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₉H₁₆O₆Na *m/z* 243.0845 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 243.0846 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3390, 2986, 2923, 2852, 1727, 1373 cm⁻¹;

[α]_D²² = - 4.3 (*c* 0.78, Aceton).

(*S*)-2-Amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-*N*-((*R*)-1-fenyletylo)propanamid (**118**)



Postępując zgodnie z **procedurą E** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-L-seryny (*S*)-**111** z (*R*)-1-fenyletyloaminą (*R*)-**117** otrzymałem monoserynamid **118** w postaci lekko żółtych kryształów z wydajnością

81%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 3/2 + 0.5% Et₃N).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (brd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 4H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 5.18 – 5.08 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 5.2, 4.6 Hz, 1H), 1.71 (brs, 2H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H);

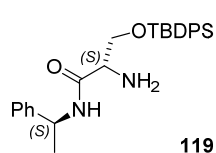
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 143.5, 135.7, 135.7, 133.3, 133.0, 130.0, 128.7, 127.9, 127.9, 127.3, 126.2, 66.2, 56.5, 48.4, 27.0, 22.2, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₇H₃₄N₂O₂SiNa *m/z* 469.2287 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 469.2301 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3360, 3320, 3069, 2929, 2856, 1661, 1513 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 34.6 (*c* 1.02, CHCl₃).

(S)-2-Amino-3-(tert-butyldifenylosililoksy)-N-((S)-1-fenyletylo)propanamid (119)



Postępując zgodnie z **procedurą E** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-L-seryny (**S**)-**111** z (*S*)-1-fenyletyloaminą (**S**)-**117** otrzymałem monoserynamid **119** w postaci lekko żółtych kryształów z wydajnością

78%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 3/2 + 0.5% Et₃N).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (brd, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 4H), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 5.17 – 5.09 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 5.4, 4.4 Hz, 1H), 1.72 (brs, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H);

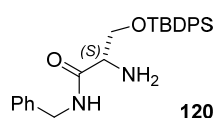
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 143.5, 135.7, 135.6, 133.3, 133.1, 130.0, 128.8, 127.9, 127.4, 126.3, 66.4, 56.6, 48.5, 27.0, 22.3, 19.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₇H₃₅N₂O₂Si *m/z* 447.2468 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 447.2468 ([M+H]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3360, 3321, 3069, 2930, 2857, 1661, 1513 cm⁻¹;

[α]_D²² = – 37.1 (*c* 1.26, CHCl₃).

(S)-2-Amino-N-benzylo-3-(tert-butyldifenylosililoksy)propanamid (120)



Postępując zgodnie z **procedurą E** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-L-seryny (**S**)-**111** z benzyloaminą **135** otrzymałem monoserynamid **120** w postaci lekko żółtych kryształów z wydajnością 77%. Produkt

oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 3/2 + 0.5% Et₃N).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 7.33 – 7.26 (m, 4H), 4.54 – 4.39 (m, 2H), 3.99 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 1H), 1.69 (brs, 2H), 1.05 (s, 9H);

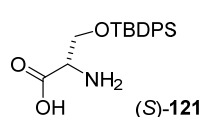
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.7, 135.7, 135.7, 130.0, 128.8, 127.9, 127.9, 127.5, 66.3, 56.7, 43.4, 27.0, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₆H₃₃N₂O₂Si *m/z* 433.2311 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 433.2309 ([M+H]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3363, 3327, 3069, 2929, 2857, 1662, 1520 cm⁻¹;

[α]_D²¹ = – 10.0 (*c* 1.00, CHCl₃).

***O*-(*tert*-Butylo-difenylosililo)-L-seryna ((*S*)-121)^[133]**



N-Cbz-*O*-TBDPS-L-serynę (*S*)-111 (1 g, 2.1 mmol) rozpuściłem w metanolu (20 mL) do którego dodałem Pd/C (500 mg, zwilżony wodą, 10% Pd).

Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę Celitu i zatężyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH 9/1). Sililową pochodną L-seryny (*S*)-121 otrzymałem w postaci białych igieł z wydajnością 93%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69 – 7.64 (m, 4H), 7.48 – 7.38 (m, 6H), 3.93 (dd, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 0.98 (s, 9H);

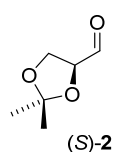
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.6, 135.3, 135.2, 132.8, 132.7, 129.9, 129.8, 127.9, 127.8, 64.0, 56.3, 26.6, 18.9;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₉H₂₅NO₃SiNa *m/z* 366.1501 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 366.1504 ([M+Na]⁺);

IR (KBr): 3365, 3288, 3071, 3049, 2930, 2857, 1632 cm⁻¹;

[α]²¹_D = + 2.9 (*c* 1.97, MeOH), [Lit.:^[133] [α]²³_D = + 2.6 (*c* 1.94, MeOH)].

Acetonid aldehydu L-glicerynowego ((*S*)-2)^[103]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Ester metylowy kwasu L-glicerynowego **122** (10 g, 62.4 mmol) rozpuściłem w suchym świeżo destylowanym DCM (115 mL) i ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -78 °C. Przy pomocy pompy infuzyjnej wkropliłem roztwór DIBAL-H (75 mL, 75 mmol, 1.2 eq, 1M roztwór w DCM) do ochłodzonego roztworu i prowadziłem reakcję przez 5 h monitorując przebieg redukcji przy pomocy TLC. Następnie dodałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór Na₂SO₄ (4.1 mL) i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Po wypadnięciu białego osadu dodałem do roztworu DCM (250 mL), przesączyłem mieszaninę na lejku Büchnera i zatężyłem, a z otrzymanej w formie żółtego oleju mieszaniny przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 28-30 mbar, 58-62 °C. Aldehyd (*S*)-2 w postaci bezbarwnej cieczy otrzymałem z wydajnością 51% i 97% *ee*.

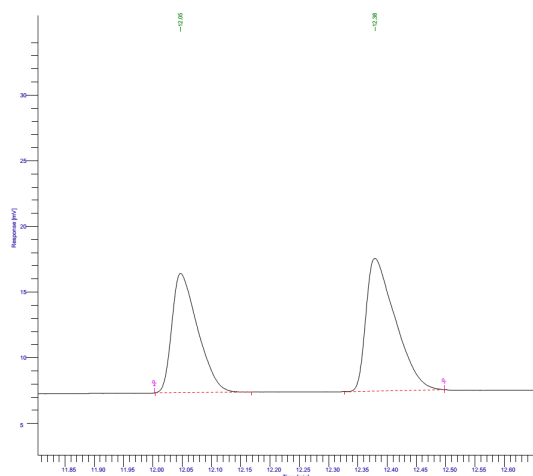
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 202.0, 111.4, 80.0, 65.7, 26.4, 25.3;

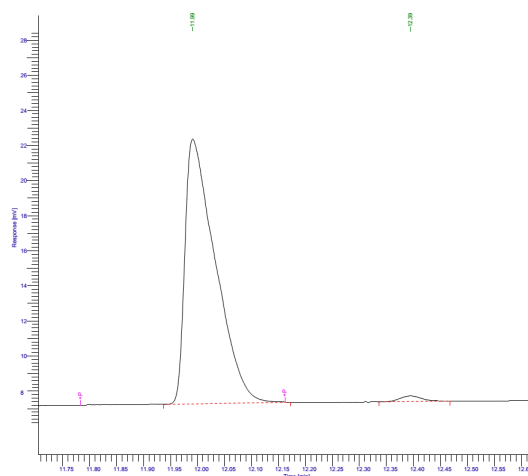
IR (film): 1736, 1374, 1220, 1073 cm⁻¹;

[α]²³_D = - 71.0 (*c* 1.32, C₆H₆). [Lit.:^[134] [α]²⁵_D = - 64.7 (*c* 1.0, C₆H₆)].

GC (Agilent HP-CHIRAL-20B (60 °C - 3 min, 5 °C / min do 130 °C, 10 °C / min do 220 °C):
 $t_R = 12.0$ min (enancjomer (*S*) - główny), $t_R = 12.4$ min (enancjomer (*R*)).

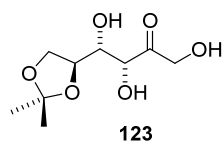


Racemat



97% ee

5,6-*O*-Izopropylideno-L-fruktoza (**123**) (Schemat 4.6)



123

Postępując zgodnie z **procedurą D** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **113** i zachodzącej w mieszaninie DMF/H₂O (9:1)

otrzymałem zabezpieczoną L-fruktozę **123** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

¹H NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.56 – 4.48 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.43 – 4.34 (m, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 8.3, 6.1, 5.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.28 (s, 3H);

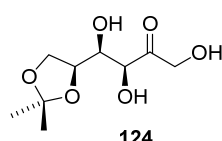
¹³C NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): δ 213.1, 109.6, 76.5, 76.0, 73.9, 67.6, 67.5, 27.2, 25.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₉H₁₆O₆Na *m/z* 243.0845 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 243.0843 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3391, 2986, 2925, 2854, 1727, 1373 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = – 16.0 (c 0.83, Aceton).

5,6-*O*-Izopropylideno-L-sorboza (**124**) (Schemat 4.6)



124

Postępując zgodnie z **procedurą D** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **114** i zachodzącej w mieszaninie DMF/H₂O (9:1)

otrzymałem zabezpieczoną L-sorbozę **124** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

¹H NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ 4.56 – 4.40 (m, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 3H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H);

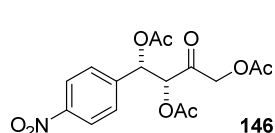
¹³C NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): δ 212.2, 109.8, 77.8, 77.3, 73.5, 67.5, 66.4, 26.8, 25.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₉H₁₆O₆Na *m/z* 243.0845 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 243.0842 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3392, 2986, 2925, 2854, 1727, 1373 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = + 4.1 (*c* 0.80, Aceton).

(3*R*,4*S*)-4-(4-Nitrofenylo)-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (146) (Tabela 4.3, wiersz 4)^[71,104,105]



Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji 4-nitrobenzaldehydu **145** z dihydroksyacetonem **3** otrzymałem aldol **146** w postaci żółtego gęstego oleju.

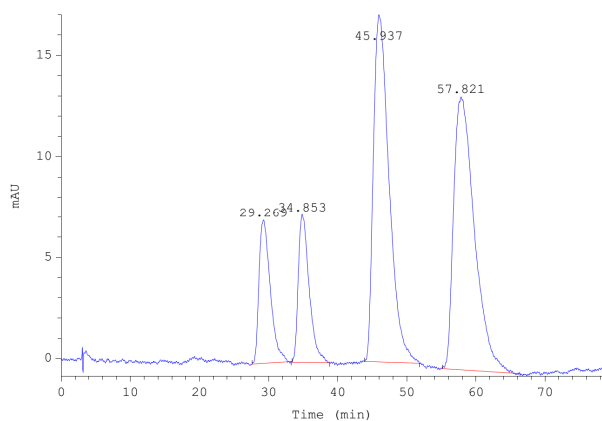
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.89 × 1H), 6.20 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.11 × 1H), 5.53 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.89 × 1H), 5.48 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.11 × 1H), 4.98 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.89 × 1H), 4.91 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.11 × 1H), 4.74 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.11 × 1H), 4.67 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.89 × 1H), 2.17 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.8, 169.9, 169.4, 169.3, 148.2, 142.6, 127.7, 124.0, 77.4, 73.0, 67.0, 20.7, 20.5, 20.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₇NO₉Na *m/z* 390.0801 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 390.0800 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1752, 1524, 1374, 1349, 1211 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak OD-H, heksan/*i*-PrOH = 90:10, natężenie przepływu eluentu 1.0 mL/min, λ = 254 nm): *t_R* = 29.7 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 35.7 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 47.3 min (enancjomer *syn*) and *t_R* = 58.4 min (enancjomer *syn* - główny).



Racemat

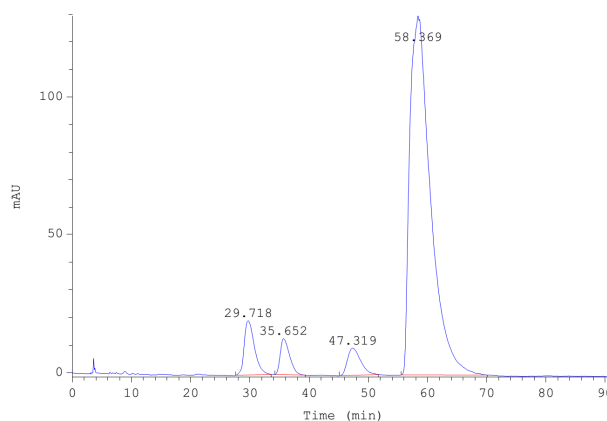
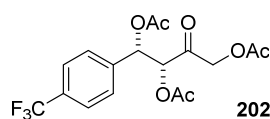


Tabela 4.3, wiersz 4

(3R,4S)-4-(4-(Trifluorometylo)fenylo)-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (202) (Tabela 4.3, wiersz 5)^[71,104,105]



Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji 4-(trifluorometylo)benzaldehydu z dihydroksyacetonem **3** otrzymałem aldol **202** w postaci lekko żółtego gęstego oleju.

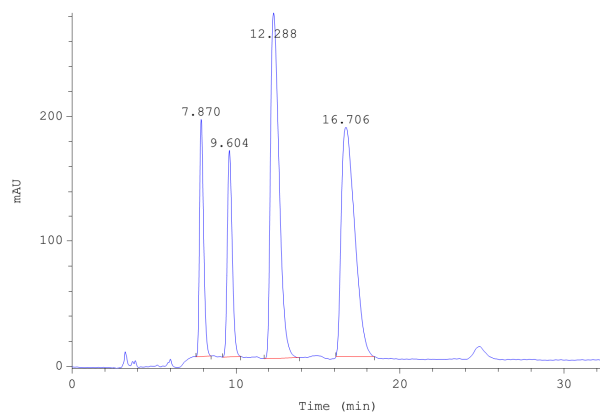
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.92 × 1H), 6.15 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.08 × 1H), 5.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.92 × 1H), 5.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.08 × 1H), 4.95 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.92 × 1H), 4.91 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.08 × 1H), 4.72 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.08 × 1H), 4.64 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.92 × 1H), 2.15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 198.0, 169.9, 169.5, 169.4, 139.5, 131.1 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.2, 125.7 (q, *J* = 3.7 Hz), 123.9 (q, *J* = 272,2 Hz), 77.7, 73.2, 67.0, 20.7, 20.4, 20.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₁₇F₃O₇Na *m/z* 413.0824 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 413.0823 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1752, 1375, 1327, 1211 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AS-H, heksan/*i*-PrOH = 90:10, natężenie przepływu eluentu 1.0 mL/min, λ = 220 nm): *t_R* = 7.9 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 9.7 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 12.2 min (enancjomer *syn* - główny) and *t_R* = 17.1 min (enancjomer *syn*).



Racemat

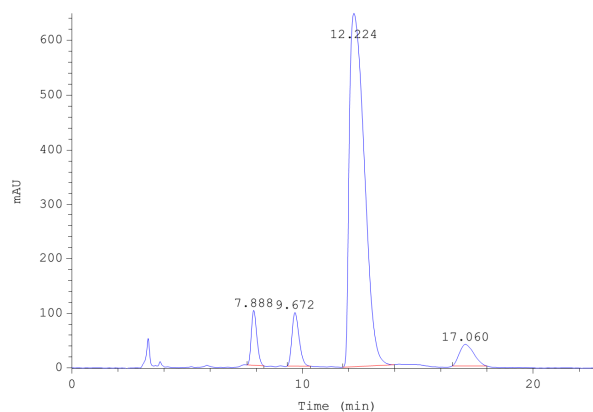
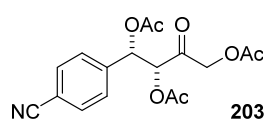


Tabela 4.3, wiersz 5

(3R,4S)-4-(4-Cyjanofenilo)-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (**203**) (Tabela 4.3, wiersz 6)^[71,104,105]



Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji 4-cyjanobenzaldehydu z dihydroksyacetone**m** otrzymałem aldol **203** w postaci lekko żółtego gęstego oleju.

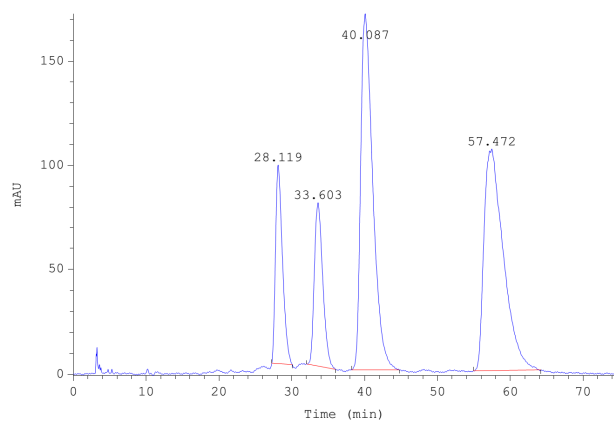
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 6.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.87 × 1H), 6.14 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.13 × 1H), 5.50 (d, *J* = 3.5 Hz, 0.87 × 1H), 5.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.13 × 1H), 4.96 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.87 × 1H), 4.89 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.13 × 1H), 4.73 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.13 × 1H), 4.65 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.87 × 1H), 2.16 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.8, 169.9, 169.4, 169.3, 140.7, 132.6, 132.4, 128.2, 127.5, 118.3, 113.0, 77.5, 73.2, 67.0, 20.7, 20.5, 20.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₁₇NO₇Na *m/z*. 370.0903 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 370.0905 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 2230, 1749, 1374, 1211 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AS-H, heksan/*i*-PrOH = 85:15, natężenie przepływu eluentu 1.0 mL/min, λ = 220 nm): *t_R* = 29.7 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 35.2 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 41.4 min (enancjomer *syn* - główny) and *t_R* = 60.5 min (enancjomer *syn*).



Racemat

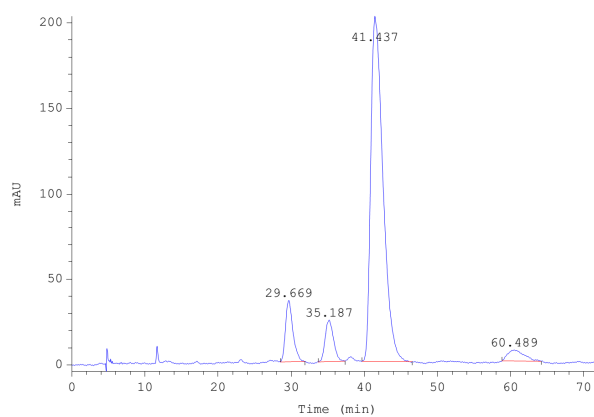
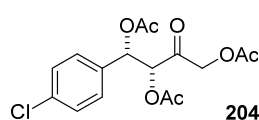


Tabela 4.3, wiersz 6

(3R,4S)-4-(4-Chlorofenylo)-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (204) (Tabela 4.3, wiersz 7)^[105]



204

Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji 4-chlorobenzaldehydu z dihydroksyacetonem **3** otrzymałem aldol **204** w postaci lekko żółtego gęstego oleju.

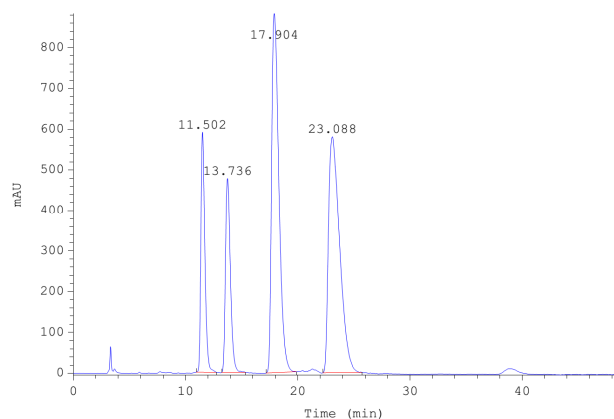
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 6.22 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.90 × 1H), 6.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.10 × 1H), 5.46 (d, *J* = 3.9 Hz, 0.90 × 1H), 5.44 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.10 × 1H), 4.96 – 4.87 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.10 × 1H), 4.60 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.90 × 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 198.1, 169.9, 169.6, 169.4, 135.0, 134.0, 129.1, 128.2, 77.8, 73.2, 67.1, 20.8, 20.5, 20.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₇ClO₇Na *m/z* 379.0561 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 379.0562 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1747, 1373, 1211 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AS-H, heksan/*i*-PrOH = 90:10, natężenie przepływu eluentu 1.0 mL/min, λ = 220 nm): *t_R* = 11.3 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 13.4 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 17.3 min (enancjomer *syn* - główny) and *t_R* = 22.6 min (enancjomer *syn*).



Racemat

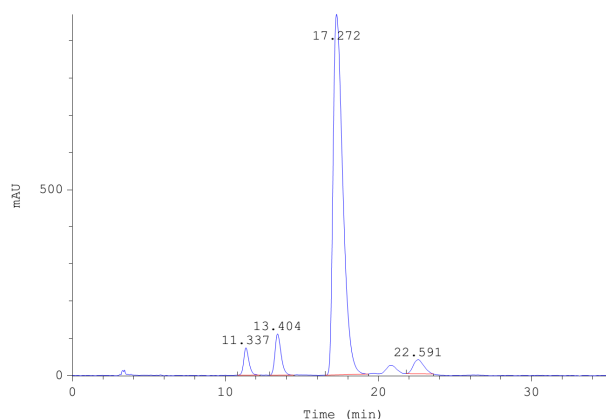
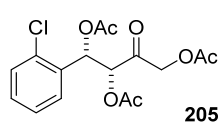


Tabela 4.3, wiersz 7

(3*R*,4*S*)-4-(2-Chlorofenylo)-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (205) (Tabela 4.3, wiersz 8)



Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji 2-chlorobenzaldehydu z dihydroksyacetonem **3** otrzymałem aldol **205** w postaci lekko żółtych kryształów.

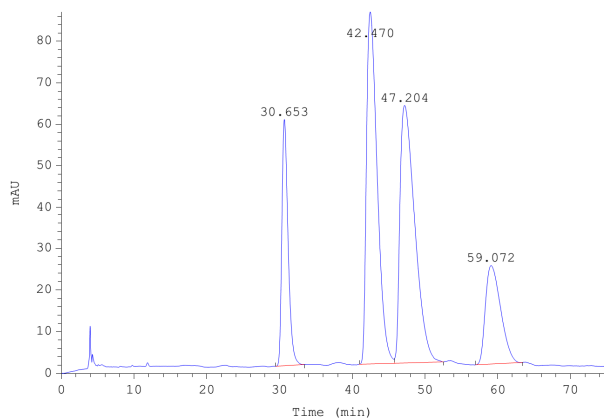
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.92 × 1H), 6.48 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.08 × 1H), 5.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.92 × 1H), 5.52 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.08 × 1H), 4.95 (d, *J* = 17.3 Hz, 0.92 × 1H), 4.83 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.08 × 1H), 4.75 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.7, 170.0, 169.4, 169.2, 133.2, 132.2, 130.0, 129.9, 128.1, 126.9, 76.0, 70.8, 66.9, 20.7, 20.5, 20.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₇ClO₇Na *m/z* 379.0561 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 379.0559 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1753, 1374, 1227, 1209 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AS-H, heksan/*i*-PrOH = 98:2, natężenie przepływu eluentu 0.7 mL/min, λ = 220 nm): *t_R* = 31.3 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 43.5 min (enancjomer *syn*), *t_R* = 46.2 min (enancjomer *syn* - główny) and *t_R* = 59.0 min (enancjomer *anti* - główny).



Racemat

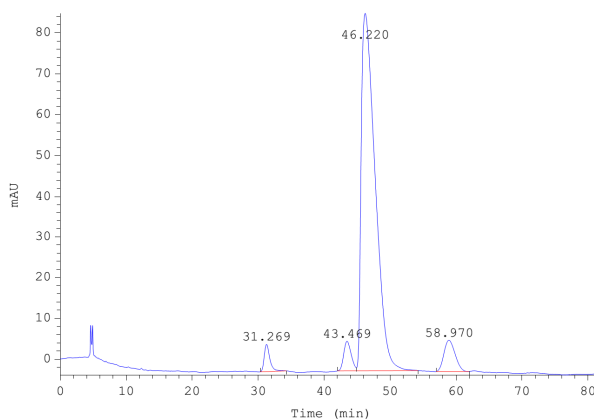
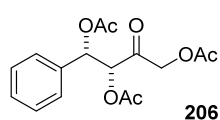


Tabela 4.3, wiersz 8

(3*R*,4*S*)-4-Fenyl-1,3,4-triacetoksy-butan-2-on (206) (Tabela 4.3, wiersz 9)



Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji benzaldehydu z dihydroksyacetonem **3** otrzymałem aldol **206** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

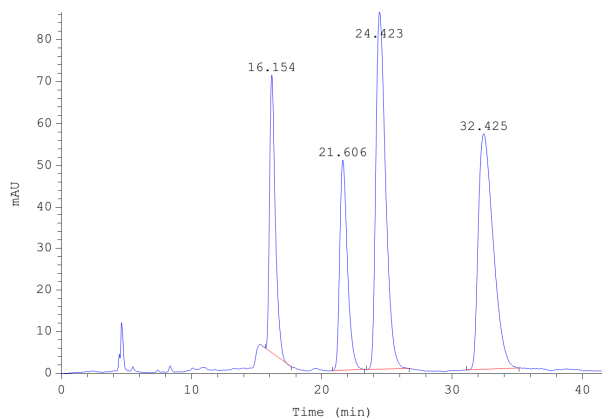
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.30 (m, 5H), 6.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.90 × 1H), 6.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.10 × 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.1 × 1H), 4.53 (d, *J* = 17.4 Hz, 0.90 × 1H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 198.4, 169.9, 169.8, 169.5, 135.3, 129.1, 128.8, 126.8, 78.0, 73.8, 67.1, 20.9, 20.5, 20.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₁₈O₇Na *m/z* 345.0950 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 345.0949 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1745, 1372, 1211 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AS-H, heksan/*i*-PrOH = 90:10, natężenie przepływu eluentu 0.7 mL/min, λ = 220 nm): *t_R* = 16.2 min (enancjomer *anti*), *t_R* = 21.5 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 24.0 min (enancjomer *syn* - główny) and *t_R* = 32.4 min (enancjomer *syn*).



Racemat

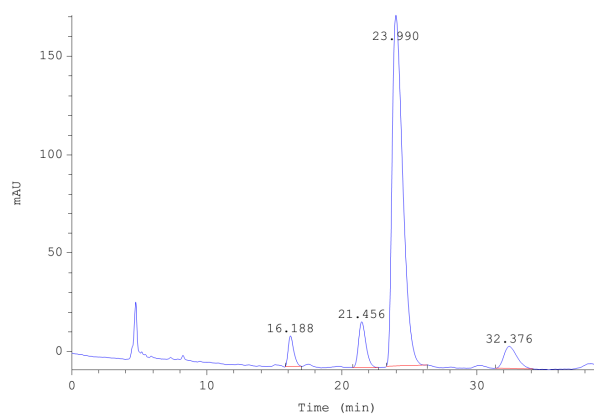
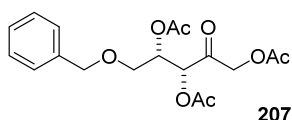


Tabela 4.3, wiersz 9

(3*R*,4*S*)-5-Benzylloksy-1,3,4-triacetoksy-pentan-2-on (207) (Tabela 4.3, wiersz 10)



207

Postępując zgodnie z **procedurą F** w wyniku reakcji benzyloksyacetaldehydu z dihydroksyacetone**m** 3 otrzymałem aldol **207** w postaci bezbarwnego gęstego oleju.

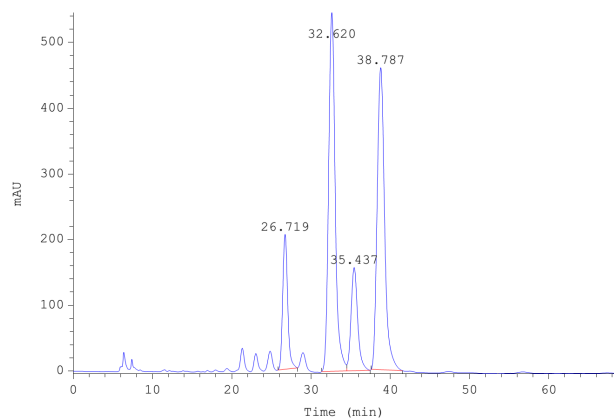
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 5.52 – 5.41 (m, 2H), 4.97 – 4.76 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.89 × 1H), 4.52 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.11 × 1H), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 198.3, 170.0, 170.0, 137.5, 128.6, 128.1, 128.0, 74.7, 73.6, 70.2, 66.8, 66.8, 20.8, 20.5, 20.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₈H₂₂O₈Na *m/z* 389.1212 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 389.1211 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1748, 1373, 1217 cm⁻¹;

HPLC (Chiralpak AD-H, heksan/*i*-PrOH = 90:10, natężenie przepływu eluentu 0.5 mL/min, λ = 210 nm): *t_R* = 26.8 min (enancjomer *anti* - główny), *t_R* = 32.4 min (enancjomer *syn*), *t_R* = 35.5 min (enancjomer *anti*) and *t_R* = 38.8 min (enancjomer *syn* - główny).



Racemat

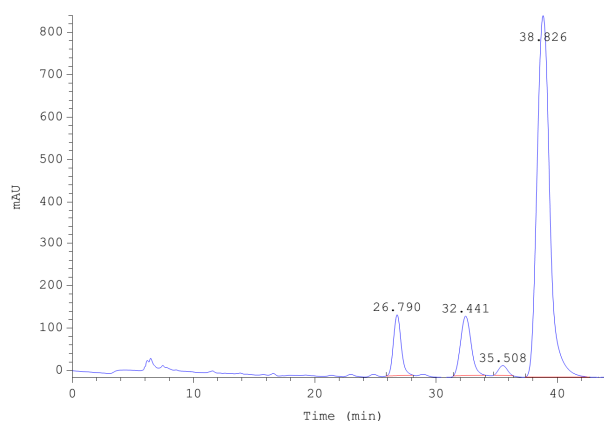
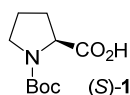


Tabela 4.3, wiersz 10

(*tert*-Butyloksykarbonylo)-D-prolina ((*R*)-125**)^[135]**



Do roztworu D-proliny (403 mg, 3.5 mmol, 1 eq) w THF (4.5 mL) i 2M roztworze wodnym NaOH (4.5 mL) dodałem diwęglan di-*tert*-butylu (843 mg, 3.85 mmol, 1.1 eq). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Powstały po zateżeniu mieszaniny reakcyjnej osad przemyłem Et₂O, a do warstwy wodnej dodawałem 3% wodny roztwór HCl, aż do osiągnięcia pH = 2. Następnie przeprowadziłem ekstrakcję przy pomocy DCM (3 × 25 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszyłem i zateżyłem otrzymując Boc-D-prolinę (*R*)-**125** w postaci białych kryształów z wydajnością 96%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (brs, 0.5H), 4.42 – 4.31 (m, 0.5H), 4.29 – 4.19 (m, 0.5H), 3.65 – 3.29 (m, 2H), 2.39 – 2.21 (m, 1H), 2.15 – 1.84 (m, 3H), 1.48, 1.42 (9H, widoczne jako dwa singlety);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.9, 156.8, 81.7, 80.5, 59.3, 59.0, 47.2, 46.5, 31.0, 28.5, 28.4, 24.5, 23.8;

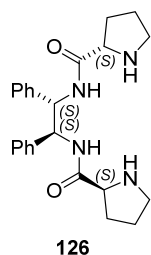
HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₀H₁₇NO₄Na *m/z* 238.1055 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 238.1054 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 2990, 2977, 2935, 2897, 2720, 1739, 1639, 1431 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 57.8 (*c* 1.00, MeOH), [Lit.:^[135] [α]_D²⁰ = + 46.6 (*c* 1.0, MeOH)].

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(pirolidyno-2-karboksyamid)

(126)^[4]



Postępując zgodnie z **procedurą G** w wyniku reakcji handlowo dostępnej Boc-L-proliny z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(prolinamid) **126** w postaci lekko żółtych kryształów z wydajnością 76%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu/MeOH = 2/1 + 0.5% Et₃N).

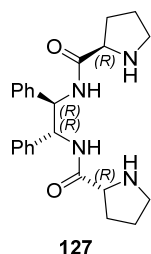
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 – 8.42 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 6H), 7.08 – 7.03 (m, 4H), 5.20 – 5.14 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 2H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.61 (brs, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H);
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 138.9, 128.4, 127.6, 127.5, 60.6, 58.7, 47.2, 30.7, 26.1;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₄H₃₁N₄O₂ *m/z* 407.2447 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 407.2444 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3289, 3061, 3032, 2961, 2871, 1647, 1516, 1453, 1399 cm⁻¹;

[α]_D²³ = – 6.1 (*c* 1.01, DCM), [Lit.:^[4] [α]_D²¹ = – 4.5 (*c* 1.0, DCM)].

(2*R*,2'*R*)-*N,N'*-((1*R*,2*R*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(pirolidyno-2-karboksyamid) (127)



Postępując zgodnie z **procedurą G** w wyniku reakcji Boc-D-proliny (*R*)-**125** z diaminą (*R,R*)-**112** otrzymałem bis(prolinamid) **127** w postaci lekko żółtych kryształów z wydajnością 70%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu/MeOH = 2/1 + 0.5% Et₃N).

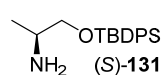
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 – 8.41 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 6H), 7.08 – 7.02 (m, 4H), 5.20 – 5.13 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 9.1, 5.4 Hz, 2H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.13 (brs, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 4H);
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.3, 139.0, 128.5, 127.6, 127.5, 60.7, 58.7, 47.3, 30.7, 26.1;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₄H₃₁N₄O₂ *m/z* 407.2447 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 407.2450 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3297, 3061, 3031, 2961, 2869, 1648, 1511, 1495 cm⁻¹;

[α]_D²¹ = + 5.3 (*c* 1.02, DCM).

(S)-1-((*tert*-Butylo-difenylosililo)hydroksy)propan-2-amina ((S)-131)^[136]



Postępując zgodnie z **procedurą H** w wyniku reakcji z handlowo dostępnym (*S*)-alaninolem otrzymałem aminoalkohol (*S*)-**131** w postaci żółtego gęstego oleju z wydajnością 93%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70 – 7.63 (m, 4H), 7.45 – 7.34 (m, 6H), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 7.4, 6.5, 4.3 Hz, 1H), 1.52 (brs, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

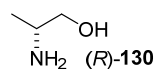
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.7, 135.7, 133.7, 133.7, 129.8, 127.8, 70.7, 48.7, 27.0, 19.5, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₃H₂₂NOSi *m/z* 236.1471 ([M-Ph]⁺), znaleziono *m/z* 236.1472 ([M-Ph]⁺);

IR (film): 3070, 3050, 2959, 2930, 2857, 1472, 1428 cm⁻¹;

[α]_D²² = + 5.9 (*c* 1.95, CHCl₃).

(R)-2-Aminopropan-1-ol ((R)-130)

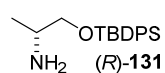


Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do wysuszonego naczynia reakcyjnego dodałem LiAlH₄ (1.67 g, 44 mmol), a następnie suchy świeżo destylowany THF (50 mL). Do mieszaniny reakcyjnej ochłodzonej do 0 °C dodałem porcjami (*R*)-alaninę. Po dodaniu całego aminokwasu ogrzałem mieszaninę do temperatury pokojowej i kontynuowałem reakcję przez 20 h. Następnie dodawałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór K₂CO₃ aż do pojawienia się białego osadu. Po odsączeniu osad przemyłem wrzącym THF i zatężyłem mieszaninę. Następnie rozpuściłem otrzymany olej w CHCl₃, wysuszyłem i zatężyłem. Aminoalkohol (*R*)-**130** otrzymałem w postaci pomarańczowego gęstego oleju z wydajnością 85% i wykorzystałem w kolejnym etapie bez dalszego oczyszczania.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3.54 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 3.01 (dq, *J* = 7.8, 6.4, 3.9 Hz, 1H), 2.47 (brs, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 68.2, 48.4, 29.5, 20.0.

(R)-1-((tert-Butyldifenylsilylo)hydroksy)propan-2-amina ((R)-131)^[137]



Postępując zgodnie z **procedurą H** w wyniku reakcji z (*R*)-alaninolem (*R*)-**130** otrzymałem aminoalkohol (*R*)-**131** w postaci żółtego gęstego oleju z wydajnością 82%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 – 7.63 (m, 4H), 7.47 – 7.34 (m, 6H), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 7.4, 6.5, 4.3 Hz, 1H), 1.56 (brs, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

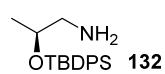
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.7, 135.7, 133.8, 133.7, 129.8, 127.8, 70.7, 48.7, 27.0, 19.5, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₃H₂₂NOSi *m/z* 236.1471 ([M-Ph]⁺), znaleziono *m/z* 236.1469 ([M-Ph]⁺);

IR (film): 3070, 3049, 2959, 2930, 2857, 1472, 1428 cm⁻¹;

[α]_D²³ = - 5.2 (*c* 1.84, CHCl₃).

(S)-2-((tert-Butyldifenylsilylo)hydroksy)propan-1-amina (132)



Postępując zgodnie z **procedurą H** w wyniku reakcji z (*S*)-1-amino-2-propanolem otrzymałem aminoalkohol **132** w postaci żółtego gęstego oleju z wydajnością 94%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 – 7.66 (m, 4H), 7.46 – 7.35 (m, 6H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 2.63 (qd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 2H), 1.31 (brs, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H);

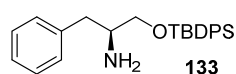
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136.0, 135.9, 134.6, 134.3, 129.8, 129.7, 127.8, 127.6, 71.3, 50.0, 27.2, 20.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₃H₂₂NOSi *m/z* 236.1471 ([M-Ph]⁺), znaleziono *m/z* 236.1468 ([M-Ph]⁺);

IR (film): 3070, 3049, 2961, 2930, 2857, 1471, 1427 cm⁻¹;

[α]_D²² = + 6.1 (*c* 1.07, CHCl₃).

(S)-1-((tert-Butyldifenylsilylo)hydroksy)-3-fenylpropan-2-amina (133)



Postępując zgodnie z **procedurą H** w wyniku reakcji z (*S*)-fenyloalaninolem otrzymałem aminoalkohol **133** z wydajnością 89% w postaci żółtego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.71 – 7.65 (m, 4H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H), 3.21 – 3.12 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 1H), 1.43 (brs, 2H), 1.09 (s, 9H);

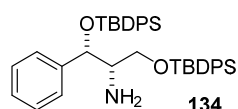
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.3, 135.7, 135.7, 133.6, 129.8, 129.4, 128.5, 127.8, 126.3, 68.5, 54.5, 40.6, 27.0, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₅H₃₂NOSi *m/z* 390.2253 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 390.2249 ([M+H]⁺);

IR (film): 3069, 3050, 3027, 2956, 2930, 2857, 1470, 1428 cm⁻¹;

[α]_D²³ = - 2.3 (*c* 1.09, CHCl₃).

(1*S*,2*S*)-1-Fenyl-2-amino-1,3-di(*tert*-butylo-difenylosililohydroksy)-propan (134)



Postępując zgodnie z **procedurą H** w wyniku reakcji z (1*S*,2*S*)-2-amino-1-fenyl-1,3-propanodolem otrzymałem aminoalkohol **134** w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 96%. Produkt

oczyszcilem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 9/1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.27 (m, 8H), 7.22 – 7.10 (m, 7H), 4.72 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 10.2, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 7.1, 4.6, 3.7 Hz, 1H), 1.63 (brs, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.95 (s, 9H);

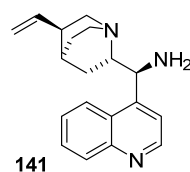
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 142.2, 136.2, 136.0, 135.7, 135.6, 134.1, 133.5, 133.4, 133.3, 129.8, 129.7, 129.7, 129.6, 128.5, 128.0, 127.8, 127.8, 127.7, 127.57, 127.3, 78.0, 64.9, 60.2, 27.2, 27.0, 19.6, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₄₁H₅₀NO₂Si₂ *m/z* 644.3380 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 644.3379 ([M+H]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3070, 3049, 2957, 2930, 2890, 2856, 1471, 1427 cm⁻¹;

[α]_D²¹ = + 55.2 (*c* 1.09, CHCl₃).

9-Amino(9-deoksy)epicynchonidyna (141)^[138]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do wysuszonego naczynia reakcyjnego dodałem cynchonidynę **142** (2.944 g, 10 mmol) oraz trifenylofosfinę (3.148 g, 12 mmol). Po rozpuszczeniu w suchym świeżo destylowanym THF (50 mL), ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C i dodałem DIAD (2.426 g, 12 mmol) a następnie roztwór DPPA (3.302 g, 12 mmol) w THF

(20 mL). Następnie ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i prowadziłem reakcję przez 12 h. Po tym czasie ogrzewałem mieszaninę reakcyjną do 50 °C przez 2 h, po czym dodałem kolejną porcję trifenylofosfiny (3.148 g, 12 mmol) i kontynuowałem ogrzewanie przez 2 h. Następnie ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej, dodałem wodę (1 mL) i kontynuowałem reakcję przez 3 h. Po zakończeniu powstały osad rozpuściłem w roztworze DCM / 10% roztwór wodny HCl (1:1) (100 mL). Fazę wodną przemyłem DCM (4 × 50 mL), po czym dodawałem do niej NH₃ aż do odczynu zasadowego. Warstwę wodną przemyłem DCM (4 × 50 mL). Powstałą warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (MeOH/octan etylu = 1/1 + 1% NH₃). Aminową pochodną cynchonidyny **141** otrzymałem w postaci pomarańczowego gęstego oleju z wydajnością 73%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (brd, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.81 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.6 Hz, 1H), 4.99 (tt, *J* = 10.3, 1.4 Hz, 2H), 4.72 (brd, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 13.8, 10.0 Hz, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.34 – 2.25 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 3H), 1.43 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 0.79 – 0.71 (m, 1H);

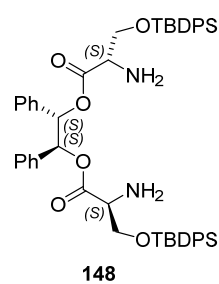
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.5, 148.9, 148.7, 142.0, 130.6, 129.2, 128.0, 126.6, 123.5, 119.7, 114.5, 62.1, 56.4, 41.1, 40.0, 28.2, 27.7, 26.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₉H₂₄N₃ *m/z* 294.1970 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 294.1971 ([M+H]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3370, 3287, 3072, 2939, 2863, 1635, 1589, 1569, 1508 cm⁻¹;

[α]_D²² = + 97.2 (*c* 1.02, CHCl₃), [Lit.:^[139] **[α]_D²⁵** = + 105 (*c* 1.0, CHCl₃).

(1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo-(2*S*,2'*S*)-bis(2-amino-3-(*tert*-butylo-difenylosililoksy)propionian) (148)



Etap I: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Otrzymaną wcześniej *N*-Cbz-*O*-TBDPS-*L*-serynę (*S*)-**111** (2866 mg, 6 mmol), (*S,S*)-hydrobenzoinę (*S,S*)-**147** (322 mg, 1.5 mmol) oraz DMAP (55 mg, 0.45 mmol) rozpuściłem w suchym świeżo destylowanym DCM (15 mL) i ochłodziłem do 0 °C. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem powoli DIC (929 μL, 6 mmol). Reakcję prowadziłem przez

20 h w temperaturze pokojowej. Po rozcieńczeniu mieszaniny reakcyjnej MTBE przemyłem ją nasyconym roztworem NaHCO₃ i solanką, a warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem.

Powstałą mieszaninę przesaczyłem przez warstwę żelu krzemionkowego (heksan/octan etylu), zateżyłem i wykorzystałem w kolejnym etapie.

Etap II: Usunięcie grupy Cbz z grupy aminowej prowadziłem poprzez reakcję wodorowania w obecności Pd/C. Zabezpieczoną pochodną bis(estrową) (ok. 1.5 mmol, 1 eq) rozpuściłem w metanolu (30 mL), do którego dodałem 7M roztwór NH₃ w MeOH (0.75 mmol, 0.5 eq) oraz Pd/C (125 mg, zwilżony wodą, 10% Pd). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesaczyłem przez warstwę Celitu i zateżyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (toluen/MeOH = 9/1). Bis(estrowy) ligand **148** otrzymałem w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 42%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 – 7.59 (m, 8H), 7.43 – 7.34 (m, 12H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 7.00 – 6.95 (m, 4H), 6.09 (s, 2H), 3.84 (dd, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.01 – 0.97 (m, 18H);

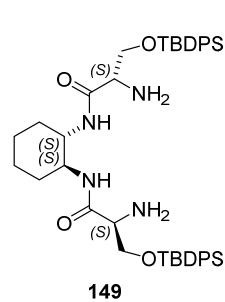
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 135.8, 135.7, 135.6, 133.2, 133.2, 130.0, 130.0, 128.5, 128.2, 127.9, 127.9, 127.4, 77.2, 66.2, 57.1, 29.8, 26.9, 19.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₅₂H₆₁N₂O₆Si₂ *m/z* 865.4068 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 865.4041 ([M+H]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3070, 3048, 2955, 2929, 2856, 1747, 1428 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 19.8 (*c* 1.01, CHCl₃).

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cykloheksan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylodifenylosililoksy)propanamid) (149**)**



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TBDPS-*L*-seryny (*S*)-**111** z (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocykloheksanem otrzymałem bis(amid) **149** w postaci białych kryształów z wydajnością 77%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 – 7.60 (m, 8H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.33 (m, 12H), 3.90 – 3.77 (m, 4H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 4H), 1.34 – 1.25 (m, 4H), 1.05 (s, 18H);

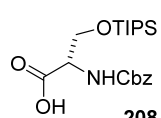
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.0, 135.8, 135.7, 133.4, 133.3, 130.0, 129.9, 127.9, 127.9, 66.3, 57.0, 53.4, 32.5, 27.0, 24.9, 19.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₄₄H₆₁N₄O₄Si₂ *m/z* 765.4231 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 765.4229 ([M+H]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3322, 3070, 3049, 2931, 2857, 1658, 1524 cm⁻¹;

[α]²³_D = - 21.5 (c 1.02, MeOH).

***N*-((Benzyloksy)karbonylo)-*O*-(triizopropylsilylo)-*L*-seryna (**208**)^[140]**



Reakcję prowadziłem w sposób bardzo zbliżony do **procedury B**, z tą różnicą że zamiast chlorku *tert*-butylodifenylosililowego, zastosowałem chlorek triizopropylsilylowy (8.8 mmol, 1.1 eq). W wyniku reakcji z handlowo dostępną *N*-Cbz-*L*-seryną otrzymałem silylową pochodną *L*-seryny **208** w postaci białych kryształów z wydajnością 76%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 85/15 + 1% HCOOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.31 (m, 5H), 5.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 2H), 4.52 – 4.41 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 9.8, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 1.08 – 1.01 (m, 21H);

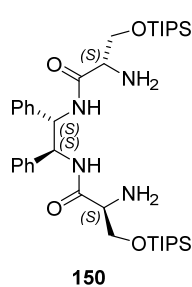
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 156.2, 136.3, 128.7, 128.4, 128.2, 67.3, 63.9, 55.8, 17.9, 17.9, 12.0;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₀H₃₃NO₅SiNa *m/z* 418.2026 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 418.2028 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3442, 2944, 2891, 2867, 1725, 1513, 1464 cm⁻¹;

[α]²¹_D = + 33.3 (c 0.41, CHCl₃); [Lit.:^[140] **[α]²⁰_D** = + 32.7 (c 0.3, CHCl₃)].

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-dylo)bis(2-amino-3-(triizopropylsilyloksy)propanamid) (150**)**



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-TIPS-*L*-seryny **208** z diamina (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **150** w postaci białych kryształów z wydajnością 77%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.35 – 8.24 (m, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 6H), 7.12 – 7.06 (m, 4H), 5.29 – 5.20 (m, 2H), 3.88 (dd, *J* = 9.7, 4.1 Hz, 2H), 3.78 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 2H), 3.47 (dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 2H), 1.71 (brs, 4H), 1.02 – 0.93 (m, 42H);

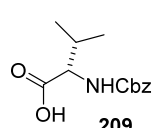
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 138.9, 128.5, 127.7, 65.6, 58.9, 57.2, 18.0, 18.0, 12.0;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₃₈H₆₇N₄O₄Si₂ *m/z* 699.4701 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 699.4681 ([M+H]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3291, 3062, 3033, 2942, 2892, 2866, 1638, 1529, 1463 cm⁻¹;

[α]²²_D = + 24.6 (c 1.05, CHCl₃).

N-((Benzyloksy)karbonylo)-*L*-walina (**209**)^[131]



Postępując zgodnie z **procedurą A** w wyniku reakcji z *L*-waliną otrzymałem *N*-Cbz-*L*-walinę **209** w postaci białego proszku z wydajnością 93%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.34 (brs, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 5H), 5.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.36 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H);

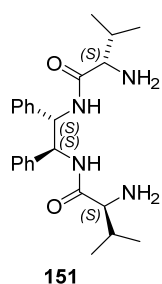
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 177.0, 156.5, 136.3, 128.7, 128.4, 128.3, 67.4, 59.0, 31.2, 19.1, 17.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₃H₁₇NO₄Na *m/z* 274.1052 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 274.1055 ([M+Na]⁺);

IR (KBr): 3412, 2971, 2941, 1742, 1729, 1660, 1551, 1416 cm⁻¹;

[α]²³_D = + 15.9 (*c* 1.02, CHCl₃), [Lit.:^[141] **[α]²⁰_D** = + 15.7 (*c* 1.0, CHCl₃)].

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-dylo)bis(2-amino-3-metylobutanamid) (**151**)^[4]



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*L*-waliny **209** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **151** w postaci białych kryształów z wydajnością 63%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu/MeOH = 4/1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.28 – 7.12 (m, 10H), 5.40 (s, 2H), 3.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.71 (d, *J* = 6.9

Hz, 6H);

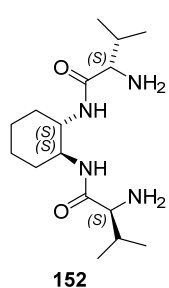
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.7, 140.7, 129.3, 128.4, 61.5, 58.9, 33.2, 19.9, 17.0;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₄H₃₅N₄O₂ *m/z* 411.2760 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 411.2766 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3307, 3062, 3033, 2959, 2931, 2871, 1639, 1526 cm⁻¹;

[α]²²_D = + 32.5 (*c* 1.01, MeOH).

(2S,2'S)-N,N'-((1S,2S)-Cykloheksan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-metylobutanamid) (152)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-L-waliny **209** z (1S,2S)-1,2-diaminocykloheksanem otrzymałem bis(amid) **152** w postaci białego proszku z wydajnością 62%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu/MeOH = 9/1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 4H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.9

Hz, 6H), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H);

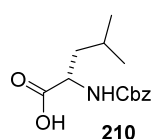
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 177.0, 61.6, 53.8, 33.5, 33.0, 25.8, 20.0, 17.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₃₃N₄O₄ *m/z* 313.2604 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 313.2604 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3284, 2957, 2938, 2856, 1629, 1537 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = -41.2 (*c* 1.59, MeOH).

***N*-((Benzyloksy)karbonylo)-L-leucyna (210)^[131]**



Postępując zgodnie z **procedurą A** w wyniku reakcji z L-leucyną otrzymałem *N*-Cbz-L-leucynę **210** w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 96%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (brs, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.50 – 4.35 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 1H), 0.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 6H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.0, 156.3, 136.3, 128.7, 128.4, 128.3, 67.3, 52.5, 41.6, 24.9, 22.9, 21.9;

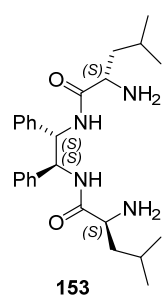
HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₉NO₄Na *m/z* 288.1212 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 288.1208 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3321, 3065, 3034, 2959, 2871, 1720, 1530, 1265, 1228 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = -18.0 (*c* 2.01, EtOH), [Lit.:^[142] **[α]_D²²** = -16.8 (*c* 2.03, EtOH)].

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-dylo)bis(2-amino-4-metylopentanamid)

(153)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-L-leucyny **210** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **153** w postaci białych kryształów z wydajnością 71%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.34 – 7.20 (m, 10H), 5.46 (s, 2H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.37 – 1.30 (m, 2H),

0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 12H);

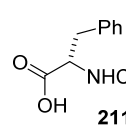
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 177.9, 140.4, 129.4, 128.5, 128.4, 58.9, 54.6, 45.5, 25.6, 23.6, 22.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₆H₃₉N₄O₂ *m/z* 439.3073 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 439.3061 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3333, 3062, 3033, 2955, 2931, 2869, 1632, 1537 cm⁻¹;

[α]_D²² = + 42.5 (*c* 0.96, MeOH).

***N*-((Benzyloksy)karbonylo)-*L*-fenyloalanina (**211**)^[131]**



Postępując zgodnie z **procedurą A** w wyniku reakcji z *L*-fenyloalaniną otrzymałem *N*-Cbz-*L*-fenyloalaninę **211** w postaci białego proszku z wydajnością 96%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.96 (brs, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 8H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 5.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 – 4.66 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 14.0, 6.1 Hz, 1H);

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 176.3, 156.0, 136.2, 135.6, 129.5, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 127.4, 67.3, 54.7, 37.9;

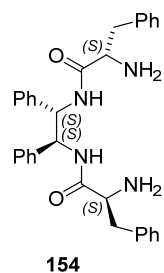
HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₁₇NO₄Na *m/z* 322.1055 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 322.1050 ([M+Na]⁺);

IR (KBr): 3325, 3060, 3031, 2925, 1693, 1526, 1263 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = + 4.5 (*c* 1.02, CH₃COOH), [Lit.:^[141] [α]_D²⁰ = + 4.7 (*c* 1.0, CH₃COOH)].

(2*S*,2'*S*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-4-fenylopropanamid)

(154)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*L*-fenyloalaniny **211** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **154** w postaci białych kryształów z wydajnością 58%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (octan etylu/MeOH = 9/1).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.22 – 7.09 (m, 20H), 5.33 (s, 2H), 3.56 (dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 2H), 2.96 (dd, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 8.1 Hz, 2H);

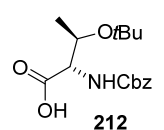
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 176.6, 140.1, 138.7, 130.4, 129.6, 129.3, 128.7, 128.6, 127.7, 59.2, 57.4, 41.9;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₃₂H₃₅N₄O₂ *m/z* 507.2760 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 507.2748 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3324, 3184, 3062, 3028, 2935, 2925, 1634, 1545 cm⁻¹;

[α]_D²² = + 7.5 (*c* 1.09, MeOH).

***N*-((Benzyloksy)karbonylo)-*O*-(*tert*-butylo)-*L*-treonina (212)**



Postępując zgodnie z **procedurą A** w wyniku reakcji z *O*-(*tert*-butylo)-*L*-treoniną otrzymałem *N*-Cbz-*O*-*t*-Bu-*L*-treoninę **212** w postaci białych kryształów z wydajnością 92%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.31 (m, 5H), 5.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 2H), 4.41 – 4.26 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H);

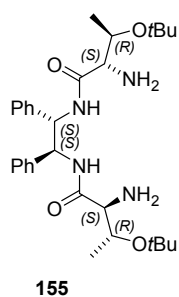
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 156.3, 136.1, 128.7, 128.4, 128.2, 67.3, 66.8, 58.5, 28.2, 17.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₆H₂₃NO₅Na *m/z* 322.1474 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 332.1473 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3440, 3065, 3033, 2977, 1726, 1512, 1213, 1198 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 46.7 (*c* 1.11, CHCl₃).

(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-*tert*-butoksy)butanamid) (155)



Postępując zgodnie z **procedurą C** w wyniku reakcji *N*-Cbz-*O*-*t*-Bu-L-treoniny **212** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **155** w postaci białego proszku z wydajnością 85%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.22 – 7.11 (m, 10H), 5.31 (s, 2H), 3.98 (qd, *J* = 6.3, 3.5 Hz, 2H), 3.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 0.98 (s,

18H);

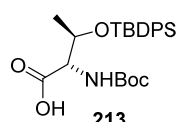
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 175.9, 140.4, 129.3, 128.9, 128.6, 75.0, 69.3, 61.6, 59.3, 28.8, 20.7;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₃₀H₄₇N₄O₄ *m/z* 527.3597 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 527.3585 ([M+H]⁺);

IR (KBr): 3368, 3303, 3063, 3035, 2977, 2930, 2911, 1640, 1513 cm⁻¹;

[α]_D²² = - 14.9 (*c* 0.98, MeOH).

***N*-(*tert*-Butyloksykarbonylo)-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-L-treonina (213)^[143]**



Postępując zgodnie z **procedurą B** w wyniku reakcji z handlowo dostępną *N*-Boc-L-treoniną otrzymałem siliłową pochodną L-treoniny **213** w postaci białych kryształów z wydajnością 81%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 85/15 + 1% HCOOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 5.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H);

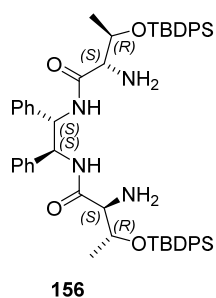
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.4, 136.0, 132.5, 130.2, 130.0, 127.9, 127.7, 80.3, 70.3, 59.3, 28.5, 27.0, 20.2, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₅H₃₅NO₅SiNa *m/z* 480.2182 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 480.2181 ([M+Na]⁺);

IR (KBr): 3445, 3219, 3073, 2979, 2959, 2936, 2860, 1759, 1693, 1503 cm⁻¹;

[α]_D²⁴ = + 1.3 (*c* 1.26, CHCl₃).

(2*S*,2'*S*,3*R*,3'*R*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-1,2-Difenyloetan-1,2-diylo)bis(2-amino-3-(*tert*-butylo-difenylosililoksy)butanamid) (156)



Postępując zgodnie z **procedurą G** w wyniku reakcji *N*-Boc-*O*-TBDPS-L-treoniny **213** z diaminą (*S,S*)-**112** otrzymałem bis(amid) **156** w postaci białych kryształów z wydajnością 93%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH = 95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.65 – 8.56 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 8H), 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 6H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.18 – 7.06

(m, 10H), 5.35 – 5.28 (m, 2H), 4.61 (qd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 1.74 (brs, 4H), 0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.75 (s, 18H);

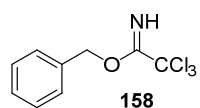
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 139.0, 136.1, 135.8, 134.8, 133.1, 129.8, 129.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 69.8, 60.8, 59.2, 26.8, 20.9, 19.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₅₄H₆₇N₄O₄Si₂ *m/z* 891.4701 ([M+H]⁺), znaleziono *m/z* 891.4698 ([M+H]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3322, 3069, 3049, 3032, 2962, 2929, 2893, 2857, 1666, 1515 cm⁻¹;

[α]_D²² = – 11.1 (*c* 1.00, CHCl₃).

2,2,2-Trichloroacetimidat benzylu (158)^[144]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do mieszaniny NaH (0.85 g, 21 mmol, zawiesina 60% w oleju mineralnym) w suchym świeżo destylowanym Et₂O (20 mL) wkropliłem przy pomocy pompy infuzyjnej

roztwór alkoholu benzylowego (22 mL, 210 mmol) w Et₂O (30 mL). Ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do 0 °C i wkropliłem trichloroacetonitryl (20 mL, 200 mmol). Następnie pozwoliłem mieszaninie reakcyjnej ogrzać się do temperatury pokojowej w przeciągu 1 h. Po zatężeniu mieszaniny reakcyjnej do gęstego brązowego syropu, dodałem roztwór bezwodnego MeOH (0.8 mL, 21 mmol) w pentanie (20 mL). Powstałą mieszaninę przesączyłem przez Celit, przemyłem pentanem i zatężyłem a z otrzymanej w formie pomarańczowego oleju mieszaniny przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. 2,2,2-Trichloroacetimidat benzylu **158** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 91%.

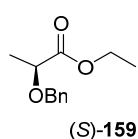
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (brs, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 5H), 5.35 (s, 2H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 135.6, 128.7, 128.4, 127.9, 91.6, 70.9; ;

HRMS (EI): dokładna masa obliczona dla C₉H₈NOCl₃ *m/z* 250.9671 ([M]⁺), znaleziono *m/z* 250.9675 ([M]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3341, 3066, 3034, 2951, 1665, 1498, 1455, 1380, 1303, 1292 cm⁻¹.

(S)-2-(Benzyloksy)propionian etylu ((S)-159)^[145]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Ochłodziłem mieszaninę estru etylowego kwasu (S)-mlekowego (S)-**157** (1.6 mL, 14 mmol) w suchym świeżo destylowanym DCM (40 mL) do -20 °C, a następnie wkropliłem do mieszaniny reakcyjnej 2,2,2-trichloroacetimidat benzylu **158** (4.6 g, 18.2 mmol) i dodałem kilka kropli TfOH. Ogrzałem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i prowadziłem reakcję przez 20 h. Następnie do roztworu dodawałem Et₃N aż do osiągnięcia pH = 7. Po przesączeniu mieszaniny reakcyjnej przez watę i zatężeniu, surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 16/1). Ester (S)-**159** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 76%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 4.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 4.05 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

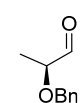
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 137.8, 128.6, 128.1, 128.0, 74.2, 72.1, 61.0, 18.8, 14.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₂H₁₆O₃Na *m/z* 231.0997 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 231.0997 ([M+Na]⁺);

IR (film): 3064, 3031, 2984, 2938, 2902, 2872, 1746, 1454, 1372 cm⁻¹;

[α]²⁰_D = -83.0 (*c* 2.53, CHCl₃), [Lit.:^[145] [α]²⁵_D = -83 (*c* 2.52, CHCl₃)].

(S)-2-(Benzyloksy)propanal ((S)-105)^[145]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Ester (S)-**159** (1.15 g, 62.4 mmol) rozpuściłem w suchym świeżo destylowanym DCM (20 mL) i ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -78 °C. Przy pomocy pompy infuzyjnej wkropliłem roztwór DIBAL-H (6.63 mL, 6.63 mmol, 1.2 eq, 1M roztwór w DCM) do ochłodzonego roztworu i prowadziłem reakcję przez 2 h monitorując przebieg redukcji przy pomocy TLC. Następnie dodałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór Na₂SO₄ (0.36 mL) i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Po wypadnięciu białego osadu dodałem do roztworu Et₂O (150 mL), przesączyłem mieszaninę na lejku Büchnera i zatężyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/Et₂O 4/1). Aldehyd (S)-**105** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 85%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 4.66 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 (qd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H);

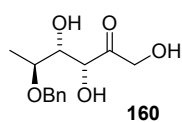
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 203.5, 137.5, 128.7, 128.2, 128.1, 79.6, 72.2, 15.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₀H₁₂O₂Na *m/z* 187.0735 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 187.0729 ([M+Na]⁺);

IR (film): 3439, 3031, 2980, 2934, 2871, 1735, 1453, 1374 cm⁻¹;

[α]²¹_D = – 59.6 (*c* 1.01, CHCl₃), [Lit.:^[146] **[α]²²_D** = – 61.2 (*c* 6.68, CHCl₃)].

5-*O*-Benzylo-L-ramnuloza (**160**) (Tabela 4.10, wiersz 1)^[118]



Postępując zgodnie z **procedurą I** w wyniku reakcji benzylowej pochodnej aldehydu (*S*)-mlekowego (*S*)-**105** z dihydroksyacetone**m** **3** katalizowanej bis(serynamidem) **113** otrzymałem 5-*O*-benzylo-L-ramnulozę **160** w postaci bezbarwnego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (CHCl₃/MeOH = 97/3).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.67 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 2H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 1.32 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H);

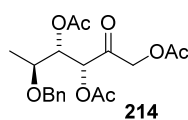
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 212.0, 137.7, 128.8, 128.3, 128.1, 77.1, 75.7, 74.8, 71.8, 67.0, 16.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₃H₁₈O₅Na *m/z* 277.1052 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 277.1048 ([M+Na]⁺);

IR (film, CH₂Cl₂): 3380, 2971, 2927, 2858, 1727, 1454, 1398, 1375 cm⁻¹;

[α]²⁴_D = + 49.8 (*c* 2.01, CHCl₃).

5-*O*-Benzylo-1,3,4-triacetylo-L-ramnuloza (**214**)^[118]



5-*O*-Benzylo-L-ramnulozę **160** (19 mg, 0.075 mmol) rozpuściłem w DCM (2 mL) i pirydynie (110 μL, 1.38 mmol). Po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej bezwodnika octowego (128 μL, 1.36 mmol), reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 6 h. Następnie dodałem do mieszaniny DCM, po czym przemyłem ją wodą oraz solanką. Warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Acetylową pochodną **214** otrzymałem w postaci lekko żółtego gęstego oleju z wydajnością 69%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 7/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.26 (m, 5H), 5.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.29 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.5 Hz,

1H), 4.37 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.72 (dq, $J = 8.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H);

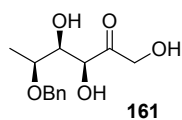
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 198.5, 170.2, 169.9, 169.9, 137.6, 128.7, 128.3, 128.1, 74.6, 73.3, 71.7, 71.0, 66.6, 20.7, 20.5, 20.5, 15.9;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ m/z 403.1369 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 403.1373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3643, 3476, 2980, 2934, 2851, 1752, 1454, 1430, 1415, 1374 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +2.5$ (c 2.18, CHCl_3).

5-*O*-Benzylo-6-deoksy-L-sorboza (**161**) (Tabela 4.10, wiersz 2)



Postępując zgodnie z procedurą I w wyniku reakcji benzylowej pochodnej aldehydu (*S*)-mlekowego (*S*)-**105** z dihydroksyacetone**3** katalizowanej bis(serynamidem) **114** otrzymałem 5-*O*-benzylo-6-deoksy-L-sorbozę **161** w postaci bezbarwnego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97/3$).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39 – 7.28 (m, 5H), 4.66 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 19.6$ Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H);

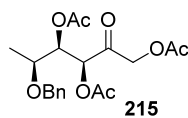
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 211.0, 137.6, 128.8, 128.3, 128.2, 76.7, 75.7, 75.4, 71.2, 67.1, 15.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 277.1052 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 277.1046 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3387, 2972, 2927, 2857, 1727, 1454, 1395, 1380 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +23.3$ (c 1.79, CHCl_3).

5-*O*-Benzylo-1,3,4-triacetylo-6-deoksy-L-sorbozę (**215**)^[118]



5-*O*-Benzylo-6-deoksy-L-sorbozę **161** (19 mg, 0.075 mmol) rozpuściłem w DCM (2 mL) i pirydynie (110 μL , 1.38 mmol). Po dodaniu do mieszaniny reakcyjnej bezwodnika octowego (128 μL , 1.36 mmol), reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 6 h. Następnie dodałem do mieszaniny DCM, po czym przemyłem ją wodą oraz solanką. Warstwę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Acetylową pochodną **215** otrzymałem w postaci lekko żółtego gęstego oleju z wydajnością 77%. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 7/3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 5.41 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.41

(d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.82 (dq, $J = 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);

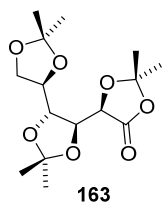
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 197.7, 170.1, 170.0, 169.8, 137.9, 128.5, 128.0, 127.9, 74.4, 73.7, 72.9, 71.4, 66.9, 20.8, 20.5, 20.5, 15.7;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ m/z 403.1369 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 403.1380 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CH_2Cl_2): 3642, 3476, 2980, 2930, 2852, 1753, 1454, 1430, 1417, 1374 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +21.9$ (c 1.80, CHCl_3).

1,2:3,4:5,6-Tri-*O*-izopropylideno-D-glukonolakton (163)^[147]



W naczyniu reakcyjnym umieściłem ZnCl_2 (34.51 g, 253.2 mmol) i dodałem aceton (180 mL). Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do 0 °C wkropliłem stężony H_2SO_4 (0.1 mL), a po 15 min intensywnego mieszania dodałem D-glukono-1,5-lakton (15.77 g, 88.5 mmol). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej, po czym dodałem do mieszaniny toluen (350 mL) i solankę (75 mL). Powstałą warstwę organiczną przemyłem solanką (4×75 mL), wysuszyłem i zatężyłem. Przeprowadziłem krystalizację z MeOH (20 mL) uzyskując lakton **163** w postaci białego proszku z wydajnością 66%.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.09 (ddd, $J = 8.9, 6.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H);

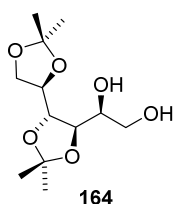
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.8, 111.6, 110.5, 109.9, 78.8, 77.3, 76.5, 73.9, 68.0, 27.3, 27.1, 27.1, 26.8, 26.7, 25.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$ m/z 339.1420 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 339.1412 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 2989, 2938, 2905, 2879, 1798, 1375, 1251, 1218 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +35.1$ (c 2.34, CHCl_3), [Lit.:^[147] $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +34.5$ (c 2.34, CHCl_3)].

3,4:5,6-Di-*O*-izopropylideno-D-glucitol (**164**)^[148]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do wysuszonego naczynia reakcyjnego dodałem LiAlH₄ (2.85 g, 75 mmol), a następnie suchy świeżo destylowany THF (150 mL). Do mieszaniny reakcyjnej ochłodzonej do 0 °C dodałem porcjami 1,2:3,4:5,6-tri-*O*-izopropylideno-D-glukonolakton **163** (7.91 g, 25 mmol). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem nasycony roztwór Na₂SO₄ aż do pojawienia się białego osadu. Po odsączeniu osad przemyłem dużą ilością Et₂O i zatężyłem. Glucitol **164** otrzymałem w postaci białych kryształów z wydajnością 97%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (dd, *J* = 8.6, 5.9 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 2H), 3.84 – 3.79 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 2.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.37 (brs, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

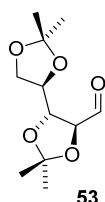
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 110.1, 110.0, 82.0, 77.6, 70.6, 68.2, 65.1, 27.3, 27.0, 26.7, 25.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₂H₂₂O₆Na *m/z* 285.1314 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 285.1312 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3410, 2985, 2925, 2854, 1459, 1374, 1249, 1215 cm⁻¹;

[α]_D²³ = + 16.7 (*c* 0.36, CHCl₃).

2,3:4,5-Di-*O*-izopropylideno-D-arabinoza (**53**)^[149]



Do naczynia wyposażonego w mieszadło mechaniczne dodałem 3,4:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-glucitol **164** (2.623 g, 10 mmol), który rozpuściłem w DCM (27 mL) przy intensywnym mieszaniu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem nasycony roztwór NaHCO₃ (0.95 mL). Utrzymując temperaturę w granicach 5-15 °C dodawałem porcjami NaIO₄ (4.278g, 20 mmol) i prowadziłem reakcję przez 3 h. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem Na₂SO₄ (20 g), przesączyłem przez watę i zatężyłem, a z otrzymanej w formie lekko żółtego oleju mieszaniny przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 4 mbar, 92-97 °C. Aldehyd **53** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 77%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.11 (m, 2H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

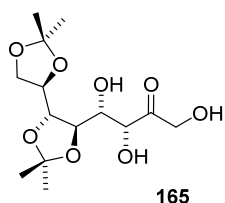
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.0, 112.0, 110.1, 83.4, 77.9, 76.6, 67.1, 27.1, 26.8, 26.4, 25.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_{11}H_{18}O_5Na$ m/z 253.1052 ($[M+Na]^+$),
znaleziono m/z 253.1052 ($[M+Na]^+$);

IR (film, $CHCl_3$): 3454, 2988, 2938, 2885, 2815, 1738, 1457, 1374 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{22} = -19.1$ (c 1.54, $CHCl_3$), [Lit.:^[149] $[\alpha]_D^{20} = -17.9$ (c 1.51, $CHCl_3$)].

5,6:7,8-Di-*O*-izopropylideno-D-glicero-D-galakto-okt-2-uloza (**165**) (Tabela 4.11, wiersz 1)



Postępując zgodnie z **procedurą I** w wyniku reakcji pochodnej D-arabinozy **53** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **113** otrzymałem pochodną D-glicero-D-galakto-okt-2-ulozy **165** w postaci bezbarwnego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej ($CHCl_3/MeOH = 97/3$).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.63 (dd, $J = 19.6, 4.4$ Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 3H), 3.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 1H), 3.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H);

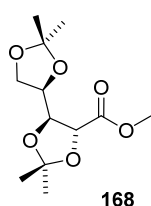
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 211.5, 110.7, 110.2, 81.3, 79.3, 76.3, 75.9, 73.4, 68.2, 67.1, 26.9, 26.5, 25.1;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_{14}H_{24}O_8Na$ m/z 343.1369 ($[M+Na]^+$),
znaleziono m/z 343.1366 ($[M+Na]^+$);

IR (film, $CHCl_3$): 3424, 2987, 2935, 2898, 1726, 1374 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{24} = +5.4$ (c 1.01, $CHCl_3$).

2,3:4,5-Di-*O*-izopropylideno-D-ksylonian metylu (**168**)^[150]



Etap I: W naczyniu reakcyjnym umieściłem D-ksylozę (7.507 g, 50 mmol) oraz $NaHCO_3$ (10.501 g, 125 mmol). Po rozpuszczeniu w wodzie (100 mL) do mieszaniny wkropliłem brom (2.56 mL, 50 mmol) i prowadziłem mieszanie przez 3 h. Następnie wkropliłem kolejną porcję bromu (0.28 mL, 5.5 mmol) i prowadziłem reakcję przez 16 h. Powstały po zatężeniu gęsty olej rozpuściłem w wodzie, dodałem kilka kropel stężonego HCl i ponownie zatężyłem. Otrzymany po dodaniu porcji MeOH (150 mL) i zatężeniu produkt stosowałem bez dalszego oczyszczania.

Etap II: Do otrzymanego w etapie I osadu dodałem aceton (75 mL), DMP (24 mL, 195 mmol) i MsOH (0.3 mL) i ogrzewałem do wrzenia przez 5 h, a następnie prowadziłem reakcję przez 14 h w temperaturze pokojowej. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem $NaHCO_3$, przefiltrowałem i zatężyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii

kolumnowej (heksan/octan etylu = 4/1). Ester **168** otrzymałem w postaci bezbarwnego oleju z wydajnością 47%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.28 (td, *J* = 6.8, 4.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.39 (s, 3H);

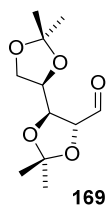
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 171.2, 112.0, 110.2, 79.1, 75.8, 75.6, 65.8, 52.6, 26.9, 26.3, 25.9, 25.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₂H₂₀O₆Na *m/z* 283.1158 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 283.1148 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3419, 2991, 2940, 1748, 1643, 1440, 1385 cm⁻¹;

[α]²²_D = -25.2 (*c* 6.03, Aceton), [Lit.:^[151] **[α]²³_D** = -20.0 (*c* 6.01, Aceton)].

2,3:4,5-Di-*O*-izopropylideno-D-ksyloza (**169**)



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Ester **168** (2.603 g, 10 mmol) rozpuściłem w suchym świeżo destylowanym DCM (50 mL) i ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -78 °C. Przy pomocy pompy infuzyjnej wkropliłem roztwór DIBAL-H (12 mL, 12 mmol, 1.2 eq, 1M roztwór w DCM) do ochłodzonego roztworu i prowadziłem reakcję przez 2 h monitorując przebieg redukcji przy pomocy TLC. Następnie dodałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór Na₂SO₄ (0.65 mL) i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Po wypadnięciu białego osadu dodałem do roztworu Et₂O (250 mL), przesączyłem mieszaninę na lejku Büchnera i zateżyłem, a z otrzymanej w formie lekko żółtego oleju mieszaniny przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 4 mbar, 96-101 °C. Aldehyd **169** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy z wydajnością 58%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.13 (dd, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H);

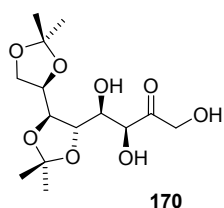
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 201.2, 112.0, 110.3, 81.5, 77.4, 75.7, 65.5, 26.8, 26.4, 26.2, 25.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₁H₁₈O₅Na *m/z* 253.1052 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 253.1051 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3445, 2988, 2937, 2895, 1735, 1457, 1381, 1372 cm⁻¹;

[α]²³_D = -29.9 (*c* 3.28, EtOH), [Lit.:^[152] **[α]²⁰_D** = -28 (*c* 3.1, EtOH)].

5,6:7,8-Di-*O*-izopropylideno-D-glicero-L-galakto-okt-2-uloza (170) (Tabela 4.12, wiersz 2)



Postępując zgodnie z **procedurą I** w wyniku reakcji pochodnej D-ksylozy **169** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **114** otrzymałem pochodną D-glicero-L-galakto-okt-2-ulozy **170** w postaci bezbarwnego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy

pomocy chromatografii kolumnowej ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 97/3$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.59 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.36 (td, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.06 (td, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.08 (brs, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);

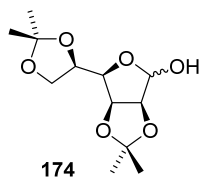
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 211.2, 110.5, 110.2, 79.6, 76.1, 75.7, 74.9, 73.9, 66.8, 65.8, 27.2, 27.2, 26.1, 25.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_8\text{Na}$ m/z 343.1369 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 343.1378 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 3410, 2987, 2935, 1727, 1641, 1456, 1382, 1372 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{21}$ = -9.4 (c 1.85, CHCl_3).

2,3:5,6-Di-*O*-izopropylideno-D-mannofuranoza (174)^[153]



Do ochłodzonego do 0 °C roztworu D-mannozy (18.016 g, 100 mmol) w acetonie (600 mL) wkropliłem stężony H_2SO_4 (12.4 mL) i prowadziłem reakcję przez 20 h w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem 10% roztwór Na_2CO_3 aż do zobojętnienia roztworu.

Po odpędzeniu acetonu warstwę wodną ekstrahowałem octanem etylu (3×100 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszyłem i zatężyłem, a surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu = 7/3). Pochodną D-mannofuranozy **174** otrzymałem w postaci białego proszku z wydajnością 66% i o stosunku anomerów $\beta:\alpha = 4:1$.

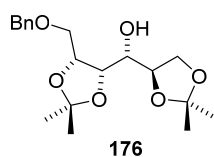
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (s, $0.79 \times 1\text{H}$), 5.00 (s, $0.21 \times 1\text{H}$), 4.80 (dd, $J = 5.8, 3.7$ Hz, $0.80 \times 1\text{H}$), 4.75 (dd, $J = 6.0, 3.3$ Hz, $0.21 \times 1\text{H}$), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, $0.80 \times 1\text{H}$), 4.53 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, $0.21 \times 1\text{H}$), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 7.1, 3.6$ Hz, $0.82 \times 1\text{H}$), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.47 (dd, $J = 8.1, 3.3$ Hz, $0.21 \times 1\text{H}$), 1.53 (s, $0.69 \times 1\text{H}$), 1.46 (s, $2.35 \times 1\text{H}$), 1.45 (s, $2.35 \times 1\text{H}$), 1.43 (s, $0.72 \times 1\text{H}$), 1.39 (s, $0.70 \times 1\text{H}$), 1.37 (s, $2.30 \times 1\text{H}$), 1.37 (s, $0.70 \times 1\text{H}$), 1.32 (s, $2.33 \times 1\text{H}$);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 113.6, 112.8, 109.5, 109.2, 101.5, 97.3, 85.7, 80.5, 79.8, 79.5, 78.8, 76.4, 73.4, 73.1, 67.3, 66.7, 27.2, 27.0, 26.0, 25.9, 25.3, 25.3, 24.9, 24.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 283.1158 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 283.1151 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 3431, 2987, 2979, 2948, 2899, 1641, 1458, 1374 cm^{-1} .

1-*O*-Benzylo-2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol (**176**)^[154]



Etap I: Do ochłodzonego do 0 °C roztworu 2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannofuranozy **174** (9.11 g, 35 mmol) w bezwodnym EtOH (260 mL) dodawałem małymi porcjami NaBH_4 (1.99 g, 52.5 mmol). Reakcję prowadziłem przez 2 h w temperaturze pokojowej obserwując jej przebieg przy pomocy TLC. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem kwas octowy aż do zobojętnienia roztworu. Po zatężeniu otrzymałem 2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol **175** w postaci białego proszku z wydajnością ok. 93%, który bezpośrednio poddałem reakcji benzylowania.

Etap II: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Otrzymaną w poprzednim etapie pochodną D-mannitolu **175** (7.440 g, 28.4 mmol, 1 eq) rozpuściłem w octanie etylu (135 mL), a naczynie reakcyjne szczelnie owinąłem folią aluminiową. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem Ag_2O (9.872 g, 42.6 mmol, 1.5 eq) oraz Bu_4NI (3.147 g, 8.5 mmol, 0.3 eq) i prowadziłem reakcję przez 1 h. Następnie wkropliłem bromek benzylu (3.55 mL, 29.8 mmol, 1.05 eq) i kontynuowałem mieszanie przez 20 h. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez żel krzemionkowy, który przepłukałem octanem etylu. Filtrat przemyłem nasyconym roztworem NaHCO_3 i solanką, a następnie wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu od 85/15 do 7/3). Pochodną D-mannitolu **176** otrzymałem w postaci lekko żółtego gęstego oleju z wydajnością 81%.

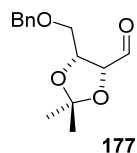
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 – 7.30 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 4.44 – 4.39 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 1H), 4.09 (dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 10.3, 4.9$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.77 (brs, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6, 128.6, 128.1, 128.1, 109.4, 108.6, 76.1, 76.0, 75.7, 74.0, 70.6, 68.7, 67.4, 27.0, 26.8, 25.4, 24.9;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ m/z 375.1784 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 375.1779 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl₃): 3485, 3063, 3031, 2985, 2935, 2875, 1744, 1455, 1380, 1372 cm⁻¹;
[α]²³_D = - 7.5 (*c* 1.42, CHCl₃), [Lit.:^[154] **[α]²¹_D** = - 8.3 (*c* 1.40, CHCl₃)].

4-*O*-Benzylo-2,3-*O*-izopropylideno-D-erytroza (**177**)^[154]



Do ochłodzonego do 0 °C roztworu 1-*O*-benzylo-2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu **176** (1.277 g, 3.62 mmol) w Et₂O (15 mL) dodawałem porcjami sproszkowany H₅IO₆ (2.063 g, 9.05 mmol). Reakcję prowadziłem przez 4 h w temperaturze pokojowej obserwując jej przebieg przy pomocy TLC. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawałem nasycony roztwór Na₂CO₃ aż do zobojętnienia i przeprowadziłem ekstrakcję fazy wodnej z Et₂O (3 × 30 mL). Połączyłem warstwy organiczne, przemyłem je solanką, wysuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (pentan/Et₂O 8/2). Pochodną D-erytrozy **177** otrzymałem w postaci lekko żółtej cieczy z wydajnością 65%.

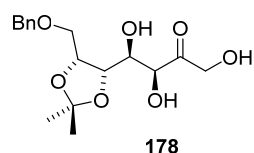
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 5H), 4.58 (dt, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.44 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 200.5, 137.6, 128.5, 127.9, 127.9, 111.2, 81.0, 78.3, 73.6, 67.5, 27.1, 25.2;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₄H₁₈O₄Na *m/z* 273.1103 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 273.1103 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3443, 3031, 2986, 2934, 2868, 1730, 1496, 1454, 1381 cm⁻¹;
[α]²³_D = + 28.0 (*c* 1.40, CHCl₃), [Lit.:^[155] **[α]²⁰_D** = + 20.9 (*c* 0.42, CHCl₃)].

7-*O*-Benzylo-5,6-*O*-izopropylideno-D-*altro*-heptuloza (**178**) (Tabela 4.13, wiersz 3)



Postępując zgodnie z **procedurą I** w wyniku reakcji pochodnej D-erytrozy **177** z dihydroksyacetonem **3** katalizowanej bis(serynamidem) **114** otrzymałem pochodną sedoheptulozy **178** w postaci lekko żółtego gęstego oleju. Produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (CHCl₃/MeOH = 97/3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.57 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.55 – 4.50 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 3H), 4.34 (dd, *J* = 9.2, 5.7 Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 9.2, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.01 (brs, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

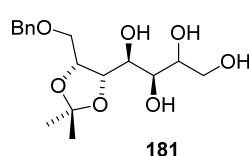
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 211.7, 136.4, 128.9, 128.7, 128.3, 109.2, 76.2, 75.8, 75.1, 74.4, 70.0, 68.3, 67.1, 28.0, 25.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₂₄O₇Na *m/z* 363.1420 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 363.1429 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3412, 2986, 2932, 2872, 1726, 1455, 1382, 1375 cm⁻¹;

[α]_D²² = - 12.9 (*c* 2.38, CHCl₃).

Mieszanina izomerów: **7-*O*-Benzylo-5,6-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-manno-heptitol** i **7-*O*-Benzylo-5,6-*O*-izopropylideno-*D*-glicero-*D*-gluko-heptitol (181)**



Do ochłodzonego do 0 °C roztworu pochodnej sedoheptulozy **178** (68 mg, 0.2 mmol) w DCM (4.5 mL) i MeOH (0.5 mL) dodałem NaBH₄ (9 mg, 0.24 mmol). Reakcję prowadziłem przez 2 h obserwując jej

przebieg przy pomocy TLC. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem DCM (10 mL) i nasycony roztwór NaHCO₃ (10 mL). Przeprowadziłem ekstrakcję fazy wodnej z DCM (3 × 10 mL). Połączone warstwy organiczne przemyłem solanką i wysuszyłem. Następnie przeprowadziłem kolejną ekstrakcję fazy wodnej z octanem etylu (3 × 10 mL), a połączone warstwy organiczne również przemyłem solanką i wysuszyłem. Warstwy organiczne z obu ekstrakcji połączyłem i zatężyłem, a surową mieszaninę produktów oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH 97/3). Mieszaninę (*dr* 7:3) heptitoli **181** w postaci lekko żółtego proszku otrzymałem z wydajnością 72%.

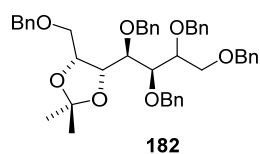
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 139.3, 139.3, 129.4, 129.0, 129.0, 128.8, 128.8, 109.9, 109.8, 78.0, 77.9, 77.2, 76.9, 75.0, 74.5, 74.5, 72.4, 71.8, 71.2, 71.0, 70.4, 70.3, 68.7, 65.2, 64.0, 28.3, 28.3, 25.9, 25.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₂₆O₇Na *m/z* 365.1576 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 365.1582 ([M+Na]⁺);

IR (ATR, ZnSe): 3301, 2986, 2941, 2878, 1455, 1434, 1382 cm⁻¹.

Mieszanina izomerów: **1,2,3,4,7-Penta-O-benzyl-5,6-O-izopropylideno-D-glicero-D-manno-heptitol** i **1,2,3,4,7-Penta-O-benzyl-5,6-O-izopropylideno-D-glicero-D-gluko-heptitol (182)**



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do ochłodzonego do 0 °C roztworu mieszaniny heptitoli **181** (45 mg, 0.13 mmol) i imidazolu (1 mg, 0.013 mmol) w suchym DMF (8 mL) dodałem NaH (27 mg,

0.68 mmol, zawiesina 60% w oleju mineralnym). Reakcję prowadziłem przez 30 min, a następnie dodałem Bu₄NI (23 mg, 0.063 mmol) i bromek benzylu (74 μL, 0.63 mmol). Po 2 h do mieszaniny reakcyjnej dodałem MeOH (5 mL) i wodę (5 mL). Przeprowadziłem ekstrakcję z DCM (3 × 10 mL), a połączone warstwy organiczne wysuszyłem i zatężyłem. Surową mieszaninę produktów oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 9/1). Mieszaninę pochodnych heptitoli **182** w postaci lekko żółtego gęstego oleju otrzymałem z wydajnością 79%.

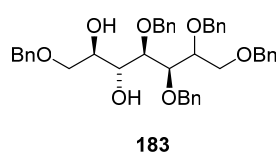
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.24 (m, 20H), 7.25 – 7.21 (s, 3H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 4.80 – 4.73 (m, 2H), 4.74 – 4.67 (m, 1H), 4.66 – 4.62 (m, 2H), 4.62 – 4.54 (m, 2H), 4.54 – 4.51 (m, 2H), 4.50 – 4.43 (m, 3H), 4.42 – 4.35 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 2H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 139.0, 138.9, 138.8, 138.8, 138.7, 138.7, 138.5, 138.5, 138.4, 138.3, 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.2, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.3, 108.3, 108.1, 80.3, 79.3, 79.2, 78.5, 77.3, 77.2, 76.9, 76.7, 76.4, 76.2, 75.2, 74.6, 73.5, 73.5, 73.4, 73.4, 73.2, 73.0, 72.8, 71.8, 70.5, 70.0, 69.9, 69.2, 28.2, 28.2, 25.7, 25.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₄₅H₅₀O₇Na *m/z* 725.3454 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 725.3444 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3062, 3030, 2984, 2931, 2863, 1496, 1454, 1380, 1368 cm⁻¹.

Mieszanina izomerów: **1,2,3,4,7-Penta-O-benzyl-D-glicero-D-manno-heptitol** i **1,2,3,4,7-Penta-O-benzyl-D-glicero-D-gluko-heptitol (183)**



Mieszaninę pochodnych heptitoli **182** (62 mg, 0.09 mmol) rozpuściłem w MeOH (5 mL) i dodałem do roztworu kwaśnej żywicy jonowymiennej Amberlyst (300 mg). Reakcję prowadziłem z wykorzystaniem wytrząsarki przez 20 h w temperaturze pokojowej. Po reakcji żywicę usunąłem w wyniku filtracji, a otrzymany roztwór zatężyłem. Surową mieszaninę produktów

oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 3/1). Mieszaninę penta-*O*-benzylo-heptitoli **183** w postaci bezbarwnego gęstego oleju otrzymałem z wydajnością 82%.

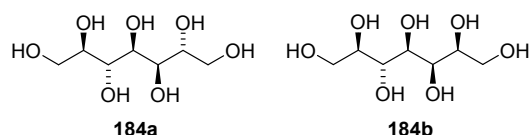
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.27 (m, 22H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 4.77 – 4.65 (m, 3H), 4.64 – 4.48 (m, 7H), 4.13 (dd, *J* = 5.0, 3.4 Hz, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.97 – 3.92 (m, 2H), 3.91 – 3.87 (m, 1H), 3.83 (brs, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.69 – 3.65 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.3 × 1H), 3.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.7 × 1H), 2.82 (brs, 0.7 × 1H), 2.75 (brs, 0.3 × 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 138.4, 138.4, 138.2, 138.2, 138.1, 138.0, 137.9, 128.6, 128.6, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 79.4, 79.2, 79.0, 78.8, 78.5, 77.6, 77.4, 74.3, 74.0, 73.7, 73.6, 73.5, 73.4, 73.2, 73.0, 72.6, 72.4, 72.3, 72.3, 72.1, 72.1, 71.5, 71.2, 70.1, 70.0;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₄₂H₄₆O₇Na *m/z* 685.3141 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 685.3137 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3461, 3087, 3062, 3030, 2921, 2865, 1496, 1453, 1393, 1363 cm⁻¹.

Mieszanina izomerów: **D-Glicero-D-manno-heptitol (184a)** i **D-Glicero-D-gluko-heptitol (184b)**^[126,127]



Mieszaninę penta-*O*-benzylo-heptitoli **183** (45 mg, 0.07 mmol) rozpuściłem w MeOH (5 mL) i dodałem do roztworu Pd/C (50 mg, zwilżony

wodą, 10% Pd). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez warstwę Celitu, przepłukałem wodą i przefiltrowałem przy pomocy filtru strzykawkowego. Po zateżeniu otrzymałem mieszaninę *D-glicero-D-manno*-heptitolu **184a** i *D-glicero-D-gluko*-heptitolu **184b** w postaci bezbarwnego gęstego oleju z wydajnością 98%.

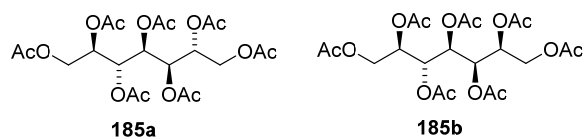
¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 3.91 – 3.86 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 2H), 3.77 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.68 – 3.65 (m, 1H), 3.65 – 3.61 (m, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, D₂O): δ 74.3, 74.2, 73.9, 73.0, 72.8, 72.1, 71.2, 71.0, 70.9, 64.5, 63.8, 63.5, 63.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₇H₁₆O₇Na *m/z* 235.0794 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 235.0796 ([M+Na]⁺);

IR (ATR, ZnSe): 3364, 2938, 1648, 1598, 1418, 1311 cm⁻¹.

Mieszanina izomerów: **Heptaoctan D-glicero-D-manno-heptitolu (185a)** i **Heptaoctan D-glicero-D-gluko-heptitolu (185b)**^[126,127]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Mieszaninę heptitolu **184** (11 mg, 0.05 mmol) rozpuściłem w suchej pirydynie (2 mL), a następnie do roztworu dodałem Ac₂O (142 μL, 1.5 mmol) i pojedynczy kryształek DMAP. Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej, a następnie dodałem do roztworu MeOH (10 mL) i zatężyłem. Powstały olej rozpuściłem w DCM (15 mL) i przeprowadziłem ekstrakcję z 5% roztworem HCl. Warstwę organiczną przemyłem 5% roztworem NaHCO₃, wysuszyłem i zatężyłem. Surową mieszaninę produktów oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 3/2). Mieszaninę heptaoctanu D-glicero-D-manno-heptitolu **185a** i heptaoctanu D-glicero-D-gluko-heptitolu **185b** w postaci lekko żółtego gęstego oleju otrzymałem z wydajnością 79%.

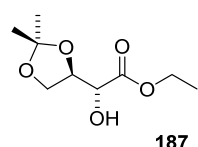
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.47 – 5.40 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 2H), 4.04 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 0.7 × 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.7, 6.3 Hz, 0.3 × 1H), 2.15 (s, 0.9H), 2.14 (s, 0.9H), 2.13 (s, 2.1H), 2.10 (s, 0.9H), 2.07 (s, 0.9H), 2.06 (s, 2.1H), 2.06 (s, 4H), 2.04 (s, 5H), 2.04 (s, 2.1H), 2.03 (s, 0.9H), 2.02 (s, 0.9H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.8, 170.7, 170.7, 170.4, 170.4, 170.1, 170.1, 170.1, 170.0, 169.9, 169.9, 169.7, 169.7, 169.4, 70.3, 70.1, 69.4, 69.2, 68.8, 68.7, 68.5, 68.2, 67.9, 67.6, 61.9, 61.7, 61.6, 61.5, 21.0, 21.0, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.8, 20.8, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₁H₃₀O₁₄Na *m/z* 529.1533 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 529.1536 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 1749, 1434, 1372, 1217 cm⁻¹.

3,4-O-Izopropylideno-D-erytronian etylu (187)^[156]



Etap I: Do naczynia wyposażonego w mieszadło mechaniczne dodałem kwas D-izoaskorbinowy **186** (10 g, 57 mmol), który rozpuściłem w acetonie (240 mL). Do roztworu dodałem CuSO₄ (15 g, 94 mmol) i prowadziłem reakcję przez 22 h w temperaturze pokojowej. Następnie do roztworu dodałem kolejną porcję CuSO₄ (15 g, 94 mmol) i również prowadziłem reakcję przez 22 h w temperaturze pokojowej, po czym przesączyłem mieszaninę reakcyjną i zatężyłem. Powstały osad użyłem bezpośrednio w kolejnym etapie.

Etap II: Otrzymany w poprzednim etapie osad rozpuściłem w wodzie (60 mL) i dodałem do roztworu K_2CO_3 (16 g). Utrzymując temperaturę poniżej 20 °C dodawałem do mieszaniny reakcyjnej H_2O_2 (14 mL, 30% roztwór). Reakcję prowadziłem przez 20 h w temperaturze pokojowej, po czym zatężyłem mieszaninę reakcyjną, a powstały osad poddałem ekstrakcji wrzącym bezwodnym EtOH (150 mL). Otrzymany przesącz zatężyłem i zastosowałem bezpośrednio w kolejnym etapie.

Etap III: Otrzymaną sól rozpuściłem w acetonitrylu (70 mL) i dodałem do roztworu EtI (5 mL, 62 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 22 h, a następnie przesączyłem, zatężyłem i przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 0.1 mm Hg, 70-90 °C. Ester **187** otrzymałem w postaci bezbarwnej cieczy otrzymałem z wydajnością 61%.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.35 – 4.25 (m, 3H), 4.24 (dd, $J = 3.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

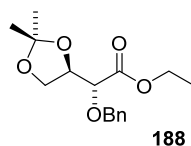
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 172.2, 110.1, 77.2, 71.3, 65.1, 62.1, 26.5, 25.3, 14.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $C_9H_{16}O_5Na$ m/z 227.0895 ($[M+Na]^+$), znaleziono m/z 227.0891 ($[M+Na]^+$);

IR (film, $CHCl_3$): 3456, 2986, 2938, 2905, 1739, 1456, 1373 cm^{-1} ;

$[\alpha]_D^{23} = -28.3$ (c 3.98, $CHCl_3$), [Lit.:^[156] $[\alpha]_D^{25} = -23.6$ (c 3.9, $CHCl_3$)].

2-O-Benzyl-3,4-O-izopropylideno-D-erytronian etylu (**188**)^[157]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do wysuszonego naczynia reakcyjnego owiniętego szczelnie folią aluminiową dodałem suche sita molekularne 4Å (4 g), KI (42 mg, 0.25 mmol) oraz Ag_2O (4.867 g, 21 mmol). Następnie dodałem roztwór estru **187** (2.859 g, 14 mmol) w suchym toluenie (105 mL) oraz bromek benzylu (1.83 mL, 15.4 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do wrzenia przez 1.5 h, a następnie przesączyłem przez żel krzemionkowy i przepłukałem tolueniem oraz octanem etylu. Po zatężeniu surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 9/1). Benzylową pochodną estru **188** w postaci bezbarwnej cieczy otrzymałem z wydajnością 79%.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 – 7.30 (m, 5H), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 4.06 – 3.98 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H);

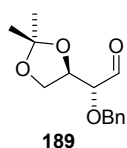
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 137.2, 128.6, 128.3, 128.2, 110.0, 79.3, 76.1, 73.0, 66.4, 61.3, 26.7, 25.5, 14.4;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 317.1365 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 317.1367 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 3064, 3032, 2986, 2937, 2878, 1744, 1455, 1381, 1372 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 46.6$ (c 2.13, CHCl_3), [pochodna L-erytronianu *ent*-**188** Lit.:^[158] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 46$ (c 2.0, CHCl_3)].

2-O-Benzyl-3,4-O-izopropylideno-D-erytroza (**189**)^[157]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Benzylową pochodną estru **188** (1.104 g, 3.75 mmol) rozpuściłem w suchym świeżo destylovanym DCM (20 mL) i ochłodziłem mieszaninę reakcyjną do -78 °C. Przy pomocy pompy infuzyjnej wkropliłem roztwór DIBAL-H (4.5 mL, 4.5 mmol, 1.2 eq, 1M roztwór w DCM) do ochłodzonego roztworu i prowadziłem reakcję przez 2 h monitorując przebieg redukcji przy pomocy TLC. Następnie dodałem do mieszaniny reakcyjnej nasycony roztwór Na_2SO_4 (0.25 mL) i pozwoliłem mieszaninie ogrzać się do temperatury pokojowej. Do powstałej emulsji dodałem nasycony roztwór winianu sodowo-potasowego (15 mL) i DCM (25 mL), po czym przeprowadziłem ekstrakcję warstwy wodnej z DCM (3×20 mL). Połączone warstwy organiczne przemyłem 50% roztworem winianu sodowo-potasowego oraz solanką, a następnie wysuszyłem i zateżyłem. Pochodną D-erytrozy **189** w postaci lekko żółtej cieczy otrzymałem z wydajnością 96% i nie wymagała ona dalszego oczyszczania.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.70 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 4.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 6.2, 2.1$ Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);

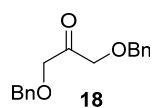
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 201.5, 137.0, 128.7, 128.4, 128.4, 110.3, 83.3, 75.2, 73.5, 66.4, 26.6, 25.3;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ m/z 273.1103 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 273.1107 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 3452, 2986, 2934, 2885, 1735, 1455, 1372 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = + 33.4$ (c 1.61, CHCl_3), [Lit.:^[159] $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 29.5$ (c 1.70, CHCl_3)].

1,3-Bis(benzyloksy)-propan-2-on (**18**)^[25]



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do wysuszonego naczynia reakcyjnego dodałem suche sita molekularne 3Å (4 g), octan sodu (0.1 g, 1.215 mmol, 0.3 eq) i suchy świeżo destylowany DCM (100 mL). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem 1,3-dibenzyloksy-2-propanol **192** (1.103 g, 4.05 mmol), a po ochłodzeniu do 0 °C dodawałem porcjami PCC (1.31 g, 6.075 mmol, 1.5 eq). Reakcję prowadziłem przez 22 h w temperaturze pokojowej, a następnie mieszaninę przesączyłem przez warstwę Celitu i zatężyłem. Surowy produkt oczyściłem przy pomocy chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 85/15). Benzyłową pochodną dihydroksyacetonu **18** otrzymałem w postaci bezbarwnych igieł z wydajnością 85%.

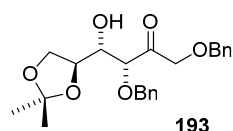
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.29 (m, 10H), 4.58 (s, 4H), 4.25 (s, 4H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 205.8, 137.1, 128.7, 128.2, 128.1, 73.7, 73.6;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₇H₁₈O₃Na *m/z* 293.1154 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 293.1156 ([M+Na]⁺);

IR (KBr): 3462, 3059, 3033, 2925, 2871, 1742, 1602, 1496, 1452, 1422, 1396, 1356 cm⁻¹.

1,3-Di-*O*-benzylo-5,6-*O*-izopropylideno-L-fruktoza (**193**) (Tabela 4.15, wiersz 2)



Postępując zgodnie z **procedurą J** w wyniku reakcji katalizowanej bis(serynamidem) **113** otrzymałem pochodną L-fruktozy **193** w postaci lekko żółtego gęstego oleju. Reakcję w dużej skali (Schemat 4.25) prowadziłem w analogiczny sposób do opisanej powyżej, a widma zarejestrowane dla produktu reakcji były tożsame z przedstawionymi poniżej.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 7.39 – 7.28 (m, 10H), 4.65 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.51 (m, 3H), 4.40 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H);

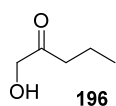
¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 207.8, 137.2, 137.0, 128.7, 128.7, 128.5, 128.5, 128.2, 128.2, 109.7, 82.7, 75.3, 74.3, 74.1, 73.6, 73.6, 67.4, 26.9, 25.5;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₂₃H₂₈O₆Na *m/z* 423.1784 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 423.1772 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3444, 3064, 3032, 2986, 2933, 2877, 1731, 1496, 1455, 1381, 1371 cm⁻¹;

[α]²⁴_D = + 16.7 (c 1.18, CHCl₃).

1-Hydroksy-2-pentanon (**196**)^[160]



Etap I: Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do roztworu 2-pentanonu **195** (4.31 g, 50 mmol) w suchym MeOH (125 mL) wkropliłem brom (7.99 g, 50 mmol). Po 30 min do roztworu dodałem wodę (375 mL) oraz stężony H₂SO₄ (12.5 mL) i kontynuowałem reakcję przez 1 h. Następnie przeprowadziłem ekstrakcję z Et₂O (3 × 250 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszyłem i zatężyłem, a otrzymany produkt reakcji użyłem bezpośrednio w kolejnym etapie.

Etap II: Naczynie reakcyjne z otrzymanym w poprzednim etapie 1-bromo-2-pentanonem ochłodziłem do 0 °C, po czym dodałem do niego w ciągu 20 min 1M roztwór NaOH (55 mL). Kontynuowałem mieszanie przez 2 h, a następnie przeprowadziłem ekstrakcję z octanem etylu (3 × 50 mL). Połączone warstwy organiczne wysuszyłem i zatężyłem, a następnie przeprowadziłem destylację pod zmniejszonym ciśnieniem: 15 Tr, 58-62 °C. 1-Hydroksy-2-pentanon **196** w postaci lekko żółtej cieczy otrzymałem z wydajnością 38%.

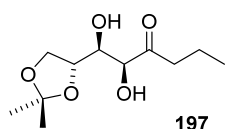
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.22 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H (OH)), 2.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.9, 68.3, 40.4, 17.4, 13.8;

HRMS (EI): dokładna masa obliczona dla C₅H₁₀O₂ *m/z* 102.0681 ([M]⁺), znaleziono *m/z* 102.0685 ([M]⁺);

IR (film): 3442, 2965, 2937, 2877, 1720, 1462, 1408, 1381 cm⁻¹.

(1*S*,2*S*)-1-((*R*)-2,2-Dimetylo-1,3-dioksolan-4-yl)-1,2-dihydroksyheksan-3-on (**197**)



Postępując zgodnie z **procedurą K** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu D-glicerynowego (*R*)-**2** z 1-hydroksy-pent-2-onem **196** katalizowanej bis(serynamidem) **114** otrzymałem pochodną C-glikozydu **197** w postaci żółtego gęstego oleju.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃): δ 4.38 (s, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 2H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 3.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (brs, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.0, 7.3 Hz, 1H), 2.49 (dt, *J* = 17.0, 7.3 Hz, 1H), 2.18 (brs, 1H), 1.69 (dq, *J* = 14.8, 7.4, 2.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H);

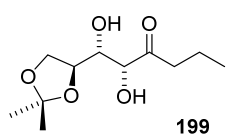
¹³C NMR (100 MHz, CHCl₃): δ 210.4, 109.6, 76.4, 75.8, 72.6, 67.0, 39.8, 27.2, 25.2, 17.1, 13.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla C₁₁H₂₀O₅Na *m/z* 255.1208 ([M+Na]⁺), znaleziono *m/z* 255.1203 ([M+Na]⁺);

IR (film, CHCl₃): 3442, 2985, 2963, 2935, 2877, 1714, 1659, 1458, 1381, 1372 cm⁻¹;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = + 67.8$ (c 1.03, CHCl_3).

(1*R*,2*R*)-1-((*S*)-2,2-Dimetylo-1,3-diokso-4-yl)-1,2-dihydroksyheksan-3-on (199)



Postępując zgodnie z **procedurą K** w wyniku reakcji acetonidu aldehydu L-glicerynowego (*S*)-**2** z 1-hydroksy-pent-2-onem **196** katalizowanej bis(serynamidem) **113** otrzymałem pochodną C-glikozydu **199** w postaci

żółtego gęstego oleju

^1H NMR (500 MHz, CHCl_3): δ 4.39 (s, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 2H), 4.05 (td, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.78 (brs, 1H), 2.58 (dt, $J = 17.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.49 (dt, $J = 17.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.17 (brs, 1H), 1.70 (dtt, $J = 14.8, 7.4, 3.7$ Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (125 MHz, CHCl_3): δ 210.4, 109.6, 76.3, 75.8, 72.6, 67.0, 39.7, 27.2, 25.2, 17.1, 13.8;

HRMS (ESI): dokładna masa obliczona dla $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ m/z 255.1208 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), znaleziono m/z 255.1204 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$);

IR (film, CHCl_3): 3434, 2985, 2963, 2935, 2877, 1714, 1667, 1458, 1381, 1372 cm^{-1} ;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = - 66.9$ (c 0.89, CHCl_3).

7. Supplement

Wyniki badań zebranych w niniejszej rozprawie doktorskiej zostały opublikowane w formie następujących artykułów:

1. O. Popik, B. Zambroń, J. Mlynarski
Biomimetic *syn*-Aldol Reaction of Dihydroxyacetone Promoted by Water-Compatible Catalysts
Eur. J. Org. Chem. **2013**, 7484–7487
2. O. Popik, M. Pasternak-Suder, K. Leśniak, M. Jawiczuk, M. Górecki, J. Frelek, J. Mlynarski
Amine-Catalyzed Direct Aldol Reactions of Hydroxy- and Dihydroxyacetone: Biomimetic Synthesis of Carbohydrates
J. Org. Chem. **2014**, 79, 5728–5739
3. O. Popik, M. Pasternak-Suder, S. Baś, J. Mlynarski
Organocatalytic Synthesis of Higher-Carbon Sugars: Efficient Protocol for the Synthesis of Natural Sedoheptulose and D-*Glycero*-L-*galacto*-oct-2-ulose
ChemistryOpen **2015**, DOI: 10.1002/open.201500099

Niektóre z zaprezentowanych zagadnień zostały zaprezentowane na krajowych i międzynarodowych konferencjach w formie komunikatów ustnych i posterów:

1. O. Popik, J. Mlynarski
Organocatalytic synthesis of naturally occurring *syn*-configured ketohexoses
14th Tetrahedron Symposium (Austria, Wiedeń) - 25-28.06.2013 - poster
2. O. Popik, J. Mlynarski
Synteza ketoheksoz o konfiguracji *syn* z wykorzystaniem organokatalizy
III Konferencja „Związki biologicznie czynne - aktywność, struktura, synteza”
(Białystok, Polska) - 4-6.10.2013 - komunikat

3. O. Popik, J. Mlynarski
De novo synthesis of ketohexoses promoted by serine-based organocatalysts
15th Tetrahedron Symposium (Londyn, Wielka Brytania) - 24-27.06.2014 - poster

4. O. Popik, J. Mlynarski
Amine-catalyzed *de novo* synthesis of carbohydrates
Challenges in Organic Chemistry (ISACS 14) (Szanghaj, Chiny) - 7-10.08.2014 - poster

5. O. Popik, J. Mlynarski
Asymetryczna reakcja aldolowa w syntezie cukrów
ChemSession'15 - XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików
(Warszawa, Polska) - 8.05.2014 - poster

6. O. Popik, J. Mlynarski
Direct Asymmetric Aldol Reaction for the Synthesis of Sugars
19th European Symposium of Organic Chemistry (Lizbona, Portugalia) -
12-16.07.2015 - poster

7. O. Popik, J. Mlynarski
Asymetryczna reakcja aldolowa w syntezie cukrów
58. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego (Gdańsk, Polska) -
21-25.09.2015 - komunikat

8. Bibliografia

- [1] M. Markert, R. Mahrwald, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40–48.
- [2] J. Mlynarski, B. Gut, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587–596.
- [3] R. Mahrwald, *Modern Organocatalyzed Methods in Carbohydrate Chemistry*, Springer International Publishing, **2015**.
- [4] J. Paradowska, M. Pasternak, B. Gut, B. Gryzłó, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 173–187.
- [5] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288–4297.
- [6] R. Breslow, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4228–4232.
- [7] R. Breslow, *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*, 990–996.
- [8] B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaý, Eds., *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [9] C.-H. Wong, Ed., *Carbohydrate-Based Drug Discovery*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [10] M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8648–8659.
- [11] M. Bols, Ed., *Carbohydrate Building Blocks*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [12] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *88*, 253–256.
- [13] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799–805.
- [14] D. E. Levy, P. Fügedi, Eds., *The Organic Chemistry of Sugars*, CRC Press Taylor & Francis Group, **2006**.
- [15] S. Hanessian, Ed., *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1997**.
- [16] T. Hudlicky, D. A. Entwistle, K. K. Pitzer, A. J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195–1220.
- [17] M. Brovetto, D. Gamenara, P. Saenz Méndez, G. A. Seoane, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4346–4403.
- [18] W.-D. Fessner, in *Modern Aldol Reactions* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 201–272.
- [19] T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1375.
- [20] S.-H. Jung, J.-H. Jeong, P. Miller, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7182–7184.
- [21] S. M. Dean, W. A. Greenberg, C.-H. Wong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1308–1320.

- [22] D. Franke, T. Machajewski, C.-C. Hsu, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6828–6831.
- [23] M. Braun, in *Modern Aldol Reactions* (Ed.: R. Mahrwald), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 1–61.
- [24] R. W. Stevens, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 595–598.
- [25] K. Soo Kim, S. Don Hong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5909–5913.
- [26] J. Murga, E. Falomir, M. Carda, F. González, J. A. Marco, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 901–904.
- [27] D. Enders, M. Voith, A. Lenzen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1304–1325.
- [28] D. Hoppe, H. Schmincke, H.-W. Kleemann, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687–694.
- [29] M. Majewski, D. M. Gleave, P. Nowak, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1616–1626.
- [30] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549–551.
- [31] D. Enders, H. Eichenauer, R. Pieter, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3703–3714.
- [32] A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329.
- [33] D. Enders, J. Adam, D. Klein, T. Otten, *Synlett* **2000**, 1371–1384.
- [34] D. Enders, O. F. Prokopenko, G. Raabe, J. Runsink, *Synthesis* **1996**, 1095–1100.
- [35] D. Enders, J. Barbion, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2842–2849.
- [36] M. Majewski, P. Nowak, *Synlett* **1999**, 1447–1449.
- [37] M. Majewski, P. Nowak, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5152–5160.
- [38] B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632.
- [39] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [40] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [41] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [42] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [43] A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660.
- [44] R. Marcia de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2575–2600.
- [45] G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249–2293.
- [46] S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.
- [47] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [48] A. Córdova, W. Notz, C. F. Barbas III, *Chem. Commun.* **2002**, 3024–3025.
- [49] J. Mlynarski, J. Paradowska, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1502–1511.
- [50] J. Mlynarski, S. Bas, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 577–587.
- [51] U. Kazmaier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2186–2188.

- [52] D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212.
- [53] C. Grondal, D. Enders, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 329–337.
- [54] J. T. Suri, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1383–1385.
- [55] J. T. Suri, S. Mitsumori, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822–3828.
- [56] I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363–3367.
- [57] I. Ibrahim, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211–222.
- [58] S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 1–30.
- [59] A. Osuch-Kwiatkowska, M. Cieplak, S. Jarosz, *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 327–340.
- [60] M. Cieplak, M. Ceborska, P. Cmoch, S. Jarosz, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1213–1217.
- [61] K. Łęczycka, B. Chaciak, M. Cieplak, P. Cmoch, S. Jarosz, *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 98–103.
- [62] N. Palyam, I. Niewczas, M. Majewski, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9195–9198.
- [63] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [64] M. C. Noe, M. A. Letavic, S. L. Snow, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Inc., **2004**, pp. 109–626.
- [65] E. N. Jacobsen, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.
- [66] Q.-H. Xia, H.-Q. Ge, C.-P. Ye, Z.-M. Liu, K.-X. Su, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1603–1662.
- [67] A. Córdova, W. Zou, I. Ibrahim, E. Reyes, M. Engqvist, W.-W. Liao, *Chem. Commun.* **2005**, 3586–3588.
- [68] L.-W. Xu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047–2053.
- [69] M. Amedjkouh, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1411–1414.
- [70] L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821.
- [71] S. S. V. Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572–5575.
- [72] N. Utsumi, M. Imai, F. Tanaka, S. S. V Ramasastry, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445–3448.
- [73] S. S. V Ramasastry, K. Albertshofer, N. Utsumi, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621–1624.
- [74] S. Luo, H. Xu, J. Li, L. Zhang, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3074–3075.
- [75] S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. Li, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 653–656.

- [76] M. Markert, M. Mulzer, B. Schetter, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7258–7259.
- [77] W cytowanej pracy autorzy nie zamieścili dokładnej procedury eksperymentalnej. Bazując na przedstawionych schematach oraz informacjach zawartych w tekście w zespole prof. Młynarskiego próbowano kilkakrotnie powtórzyć opisaną reakcję. W wyniku różnych prób uzyskiwano jednak stałe mieszaniny niezawierające produktów reakcji postulowanych przez autorów. Podczas badań prowadzonych w ramach swojej pracy doktorskiej, również próbowałem kilkakrotnie powtórzyć reakcję opisaną przez Mahrwalda i współpracowników, niestety za każdym razem bezskutecznie.
- [78] D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857–7870.
- [79] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798–6799.
- [80] N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9591–9595.
- [81] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152–2154.
- [82] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752–1755.
- [83] I. K. Mangion, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3696–3697.
- [84] P. M. Pihko, A. Erkkilä, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7607–7609.
- [85] P. S. Mainkar, K. Johny, T. Prabhakar Rao, S. Chandrasekhar, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2519–2525.
- [86] J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343–1345.
- [87] A. Córdova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772–4784.
- [88] B. Gut, J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 5075–5078.
- [89] A. Weber, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2001**, *31*, 71–86.
- [90] S. Pizzarello, A. L. Weber, *Science* **2004**, *303*, 1151.
- [91] S. Pizzarello, M. Zolensky, K. A. Turk, *Geochim. Cosmochim. Acta* **2003**, *67*, 1589–1595.
- [92] J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2004**, 1540–1541.
- [93] J. Kofoed, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1850–1855.
- [94] S. Pizzarello, A. Weber, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2010**, *40*, 3–10.

- [95] L. Burroughs, M. E. Vale, J. A. R. Gilks, H. Forintos, C. J. Hayes, P. A. Clarke, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4776–4778.
- [96] M. Markert, U. Scheffler, R. Mahrwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16642–16643.
- [97] R. Breslow, Z.-L. Cheng, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, 107, 5723–5725.
- [98] C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzadeh, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4056–4058.
- [99] J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron* **1986**, 42, 447–488.
- [100] J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1041–1046.
- [101] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691–1693.
- [102] Q.-L. Zhou, Ed. , *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [103] S. Stecko, M. Michalak, M. Stodulski, Ł. Mucha, K. Parda, B. Furman, M. Chmielewski, *Synthesis* **2012**, 44, 2695–2698.
- [104] M.-K. Zhu, X.-Y. Xu, L.-Z. Gong, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1390–1396.
- [105] J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1747–1750.
- [106] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2007**.
- [107] K. W. C. Poon, S. E. House, G. B. Dudley, *Synlett* **2005**, 3142–3144.
- [108] K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3923–3927.
- [109] J. Frelek, Z. Pakulski, A. Zamojski, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1363–1372.
- [110] J. Frelek, P. Ruśkowska, A. Suszczyńska, K. Szewczyk, A. Osuch, S. Jarosz, J. Jagodziński, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1709–1713.
- [111] M. Jawiczuk, M. Górecki, A. Suszczyńska, M. Karchier, J. Jaźwiński, J. Frelek, *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 8250–8263.
- [112] O. Popik, M. Pasternak-Suder, K. Leśniak, M. Jawiczuk, M. Górecki, J. Frelek, J. Mlynarski, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 5728–5739.
- [113] H. O. L. Fischer, E. Baer, *Helv. Chim. Acta* **1936**, 19, 519–532.
- [114] C. D. Gutsche, R. S. Buriks, K. Nowotny, H. Grassner, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3775–3777.
- [115] C. D. Gutsche, D. Redmore, R. S. Buriks, K. Nowotny, H. Grassner, C. W. Armbruster, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1235–1245.
- [116] J. Paradowska, M. Rogozińska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1639–1641.
- [117] S. Baś, Ł. Woźniak, J. Cygan, J. Mlynarski, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6917–6923.

- [118] M. D. Bednarski, E. S. Simon, N. Bischofberger, W. D. Fessner, M. J. Kim, W. Lees, T. Saito, H. Waldmann, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 627–635.
- [119] H. H. Sephton, N. K. Richtmyer, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1691–1694.
- [120] H. H. Sephton, N. K. Richtmyer, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2388–2390.
- [121] G. Haustveit, E. A. McComb, V. V Rendig, *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 125–129.
- [122] N. K. Richtmyer, *Methods Carbohydr. Chem.* **1962**, *49*, 167.
- [123] E. Ottestad, E. Brochmann-Hanssen, D. Ösieth, A. Nordal, *J. Pharm. Pharmacol.* **1959**, *11*, 689–693.
- [124] Z. Hricovíniová-Bíliková, L. Petruš, *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 31–36.
- [125] L. Hough, J. K. N. Jones, *J. Chem. Soc.* **1953**, 342–345.
- [126] S. J. Angyal, R. Le Fur, *Carbohydr. Res.* **1984**, *126*, 15–26.
- [127] S. J. Angyal, J. K. Saunders, C. T. Grainger, R. Le Fur, P. G. Williams, *Carbohydr. Res.* **1986**, *150*, 7–21.
- [128] M. Brito-Arias, *Synthesis and Characterization of Glycosides*, Springer International Publishing, **2007**.
- [129] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals, Sixth Edition*, Butterworth-Heinemann, Oxford, **2009**.
- [130] D. Y. Jackson, *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 337–341.
- [131] A. D. Pehere, A. D. Abell, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1493–1494.
- [132] N. A. Poddubnaya, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1966**, *36*, 219–224.
- [133] Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 186–190.
- [134] H. J. Lamble, M. J. Danson, D. W. Hough, S. D. Bull, *Chem. Commun.* **2005**, 124–126.
- [135] C. Schjoth-Eskesen, H. H. Jensen, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3243–3253.
- [136] K. Brickmann, Z. Yuan, I. Sethson, P. Somfai, J. Kihlberg, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2241–2253.
- [137] L. Balas, T. Durand, S. Saha, I. Johnson, S. Mukhopadhyay, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1005–1017.
- [138] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.
- [139] H. Brunner, J. Bügler, B. Nuber, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1699–1702.
- [140] J.-Y. Lu, M. Riedrich, K. P. Wojtas, H.-D. Arndt, *Synthesis* **2013**, *45*, 1300–1311.
- [141] S. Romani, L. Moroder, G. Bovermann, E. Wunsch, *Synthesis* **1985**, 738–742.
- [142] J. Frelek, A. Fryszkowska, M. Kwit, R. Ostaszewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2469–2478.

- [143] F. Zhong, J. Luo, G.-Y. Chen, X. Dou, Y. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10222–10227.
- [144] H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250.
- [145] A. Solladié-Cavallo, F. Bonne, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 171–180.
- [146] K. A. Parker, W. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3891–3893.
- [147] J. S. Yadav, D. K. Barma, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4457–4466.
- [148] S. Jarosz, A. Zamojski, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 1223–1228.
- [149] P. Allevi, P. Ciuffreda, G. Tarocco, M. Anastasia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2357–2364.
- [150] M. Godskesen, I. Lundt, R. Madsen, B. Winchester, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1857–1865.
- [151] A. Kovacs-Kulyassa, P. Herczegh, F. Sztaricskai, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13883–13896.
- [152] V. Kumar, S. Dev, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5933–5948.
- [153] F. Hammerschmidt, E. Öhler, J.-P. Polsterer, E. Zbiral, J. Balzarini, E. Declercq, *Liebigs Ann.* **1995**, 551–558.
- [154] X. Shen, Y.-L. Wu, Y. Wu, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 943–953.
- [155] A. Dondoni, P. Merino, *Synthesis* **1992**, 196–200.
- [156] C. André, J. Bolte, C. Demuynck, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1359–1367.
- [157] F. Gessier, T. Tschamber, C. Tarnus, M. Neuburger, W. Huber, J. Streith, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4111–4125.
- [158] T. Tschamber, H. Siendt, A. Boiron, F. Gessier, D. Deredas, A. Frankowski, S. Picasso, H. Steiner, A.-M. Aubertin, J. Streith, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1335–1347.
- [159] A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 693–702.
- [160] G. Crank, H. R. Khan, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 447–458.

B. Org. 370/15



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.370/15



90000000191633