

Michał Kowalski

Synteza modyfikowanych receptorów na kationy
na bazie penta-*O*-benzylosacharozy



A-21-6
K-g-152
K-c-132
K-c-130
K-c-125

Praca wykonana w Zespole IV
Instytutu Chemii Organicznej PAN
w latach 2011-2015
pod kierownictwem
Profesora Sławomira Jarosza

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.371/16



90000000191640

Warszawa 2015



B. Orig. 371/16

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu POIG.01.01.02-14-102/09
„Cukry jako surowce odnawialne w syntezie produktów o wysokiej wartości dodanej”
Badania były współfinansowane przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego.



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem pracy była synteza makrocyclicznych związków z wykorzystaniem 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy i zbadanie ich zdolności kompleksujących względem enancjomerów chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego.

Przegląd literaturowy obejmuje dwie zasadnicze części. W pierwszej z nich omówiono właściwości chemiczne sacharozy, sposoby otrzymywania kilku jej pochodnych zawierających niezabezpieczone pierwszorzędowe grupy hydroksylowe oraz metody ich funkcjonalizacji. W drugiej części przedstawiono metody otrzymywania chiralnych analogów eterów koronowych, zawierających w swej strukturze podjednostki cukrowe.

W badaniach własnych zaprezentowano rezultaty uzyskane w toku realizacji prac laboratoryjnych. Omówiono nowe metody selektywnej funkcjonalizacji wolnych grup hydroksylowych 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy oraz 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililosacharozy, a następnie przedstawiono wykorzystanie kilku nowo otrzymanych wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych w syntezie układów aza-koronowych i bis-amidowych. Otrzymane analogi eterów koronowych poddano badaniom pod kątem zdolności do rozróżniania enancjomerów chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego. W ostatniej części badań własnych przedstawiono rezultaty prac nad syntezą nieznanych dotąd układów typu kryptandu, zawierających podjednostkę sacharozy.

W części eksperymentalnej opisano procedury otrzymywania nowych pochodnych 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy oraz podano ich dane analityczne. Na koniec omówiono eksperymenty, które umożliwiły wyznaczenie stechiometrii i stałych trwałości kompleksów otrzymanych receptorów z enancjomerami chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego.

Summary of Ph.D. Thesis

The main goal of this Ph.D. dissertation is the synthesis of macrocyclic compounds derived from 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylsucrose and testing their complexing properties towards both enantiomers of 1-phenylethylammonium hydrochloride.

The literature review covers two essential parts. First of them deals with the chemical properties of sucrose, synthesis of its several derivatives possessing unprotected primary hydroxyl groups, and methods of their functionalization. In the second part synthesis of chiral analogues of crown ethers containing sugar subunits is discussed.

The results obtained during laboratory work are presented in the separate part dedicated to own studies. Some new methods of selective functionalization of the free hydroxyl groups in 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylsucrose and 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzyl-6-*O*-*tert*-butyl-diphenylsilylsucrose are described. Application of these new derivatives in the synthesis of aza-crown and bis-amide systems are presented. New macrocyclic derivatives with sucrose scaffold have been tested for the ability to differentiate both enantiomers of 1-phenylethylammonium hydrochloride. In the last part, the attempts of the synthesis of the cryptand-like systems with sucrose scaffold are discussed.

In experimental part syntheses of the new sucrose-based derivatives with full sets of analytical data are given. Then, there are described the experiments which allow to determine stoichiometries and stability constants of receptors with enantiomers of 1-phenylethylammonium hydrochloride.

Dziękuję mojemu Promotorowi,
Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi,
za wybór interesującej tematyki badawczej,
przekazaną wiedzę oraz wszechstronną pomoc
podczas realizacji niniejszej rozprawy doktorskiej.

Dziękuję całemu Zespołowi IV za dzielenie ze mną
radości i smutków, jakie towarzyszyły mi
podczas czterech lat pracy nad materiałem ujętym
w niniejszej rozprawie.

Dziękuję Pani Profesor Agnieszce Szumnej
oraz mgr Tomaszowi Boińskiemu
za pomoc w miareczkowaniach NMR.

Dziękuję moim Rodzicom,
za ich bezwarunkową miłość, nieustanne wsparcie
i za to, że byli moimi pierwszymi nauczycielami.

Całej mojej Rodzinie dziękuję za życzliwość
i podtrzymywanie na duchu.

Dziękuję mojej Kochanej Żonie Sandrze
za wsparcie, wyrozumiałość i cierpliwość
oraz za nieograniczone pokłady miłości.

Spis treści

Wykaz skrótów i symboli	13
Nomenklatura cząsteczki sacharozy	14
Sposób numeracji związków	14
1. Wstęp	15
2. Część literaturowa	17
2.1. Wykorzystanie sacharozy jako substratu w reakcjach chemicznych	17
2.1.1. Synteza eterów	19
2.1.2. Synteza estrów	20
2.1.3. Synteza acetalu	21
2.1.4. Inne przekształcenia sacharozy	22
2.1.5. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzoilosacharozy	23
2.1.6. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -metylosacharozy	24
2.1.7. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	26
2.1.8. Metody syntezy i funkcjonalizacji 1',2,3,3',4,4'-heksa- <i>O</i> -metylosacharozy	31
2.1.9. Metody syntezy i funkcjonalizacji 1',2,3,3',4,4'-heksa- <i>O</i> -benzylosacharozy	31
2.2. Syntezy makrocyklicznych receptorów z wykorzystaniem cukrów	39
2.2.1. Wykorzystanie cukrów w syntezie azotowych analogów eterów koronowych	39
2.2.2. Wykorzystanie cukrów w syntezie makrocyklicznych układów bis-amidowych	53
2.2.3. Wykorzystanie cukrowych aminokwasów w syntezie związków makrocyklicznych	61
3. Badania własne	67
3.1. Synteza 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	68
3.2. Selektwna funkcjonalizacja 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	69
3.2.1. Reakcja silylowania 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	69
3.2.1.1. Selektwna estryfikacja związku 3.6	71
3.2.1.2. Jodowanie związku 3.6	72
3.2.1.3. Alkilowanie związku 3.6	73
3.2.2. Próby selektywnej funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	80
3.2.3. Jodowanie 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	81
3.2.4. Wprowadzanie funkcji azotowych do 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharozy	82
3.3. Wykorzystanie związku 3.13 w syntezie układów monoaza-koronowych	86
3.4. Badanie właściwości kompleksujących związków 3.44-3.47	90
3.5. Wykorzystanie związku 3.16 w syntezie układów monoaza-koronowych	96
3.6. Wykorzystanie pochodnych 3.30 i 3.34 w syntezie układów triaza- i tetrazakoronowych	100
3.7. Synteza makrocyklicznych bis-amidowych pochodnych sacharozy	105

3.8 Synteza kryptandów na bazie sacharozy	113
3.9. Podsumowanie prac badawczych	122
4. Część eksperymentalna.....	125
4.1. Uwagi ogólne.....	125
4.2. Przepisy ogólne.....	126
4.3. Przepisy szczegółowe.....	129
4.4. Badanie oddziaływań gość-gospodarz.....	189
4.4.1 Wyznaczanie stechiometrii kompleksu gość-gospodarz	189
4.4.2 Przygotowanie próbek do miareczkowania NMR.....	190
4.4.3 Miareczkowanie NMR.....	190
5. Suplement	193
6. Literatura	194

Wykaz skrótów i symboli

- BOM, BOMCl – benzyloksymetyl, chlorek benzyloksymetylu
CAN – azotan cerowo-amoniowy
CBz, CBzCl – benzyloksykarbonyl, chloromrówczan benzylu
DAST – dietylo(trifluorosulfido)amina
DEAD – azodikarboksylan dietylu
DEPC – dwuwęglan dietylu
DIAD – azodikarboksylan diizopropylu
DIC – N,N'-diizopropylkarbodiimid
DIPEA – diizopropylaminyloaminy
DPPA – azydek difenylfosforu
EDC – 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid
EDCl – chlorowodorek 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu
Fmoc - fluorenyloksykarbonyl
HATU – Heksafluorofosforan O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylouroniny
HBTU – Heksafluorofosforan (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylouroniny
HMPA - heksametylofosforamid
HOBt - hydroksybenzotriazol
Jones – utleniacz: CrO₃, H₂SO₄, H₂O, aceton
PDC – dichromian pirydyny
PEA·HCl – chlorowodorek 1-fenylaminyloaminy
Phth, PhthNH – ftaloil, ftalimid
Piv, PivCl – piwaloil, chlorek piwaloilu
PTSA – kwas *para*-toluenosulfonowy
r_{fx} – reflux
Swern – utleniacz: (COCl)₂, DMSO, Et₃N, ROH, -78 °C
TBAB – bromek tetrabutylaminy
TBAC – chlorek tetrabutylaminy
TBAF – fluorek tetrabutylaminy
TBDMS, TBDMSCl – *tert*-butylodimetylosilil, chlorek *tert*-butylodimetylosililowy
TBDPS, TBDPSCl – *tert*-butylodifenylsilil, chlorek *tert*-butylodifenylsililowy
18-c-6 – eter koronowy 18-korona-6
))) – ultradźwięki



Nomenklatura cząsteczki sacharozy

Pojawiające się w kolejnych rozdziałach niniejszej pracy nazwy pochodnych sacharozy utworzyłem w oparciu o konwencję, która przyjmuje termin „sacharoza” jako jednoznaczny sposób połączenia cząsteczek glukozy i fruktozy. Lokanty dla fragmentu glukozowego zapisywałem cyframi arabskimi, natomiast dla fragmentu fruktozowego stosowałem cyfry arabskie zaopatrzone dodatkowo w kreskę (‘) w indeksie górnym.

Ponieważ wiele otrzymanych przeze mnie pochodnych sacharozy zawierało w pozycji C-1’ podstawniki inne niż grupa benzyłowa (np. grupa allilowa), kolejne atomy węgla ozna-
czałem kolejnymi, małymi literami alfabetu greckiego (α , β , itd.). System ten okazał się przydatny w opisie widm NMR.

Sposób numeracji związków

W trakcie pisania niniejszej pracy przyjąłem zasadę niezależnego numerowania związków pojawiających się w dwóch głównych rozdziałach. Związki pojawiające się w części literaturowej (rozdział 2) otrzymywały numery rozpoczynające się od cyfry 2, z kolei te związki, które pojawiały się w badaniach własnych (rozdział 3), otrzymywały numery rozpoczynające się od cyfry 3. Mimo że kilka związków ma różne numery w części literaturowej oraz w badaniach własnych, to przyjęty przeze mnie system powinien ułatwić czytanie rozprawy i śledzenie kolejnych etapów pracy laboratoryjnej.

1. Wstęp

Chemia supramolekularna jest dynamicznie rozwijającą się dyscypliną wiedzy z pogranicza chemii, fizyki i biologii, która zajmuje się badaniem niekowalencyjnych oddziaływań zachodzących w układach gość-gospodarz. Jednym z jej głównych celów jest projektowanie i synteza nowych związków, które dzięki obecności elementów strukturalnych o określonych właściwościach fizykochemicznych (np. atomów tlenu, azotu, siarki, fosforu, grup amidowych, aminowych, karboksylowych, itd.) byłyby zdolne do selektywnego oddziaływania z cząsteczkami/jonami gościa, tzw. rozpoznania molekularnego.¹

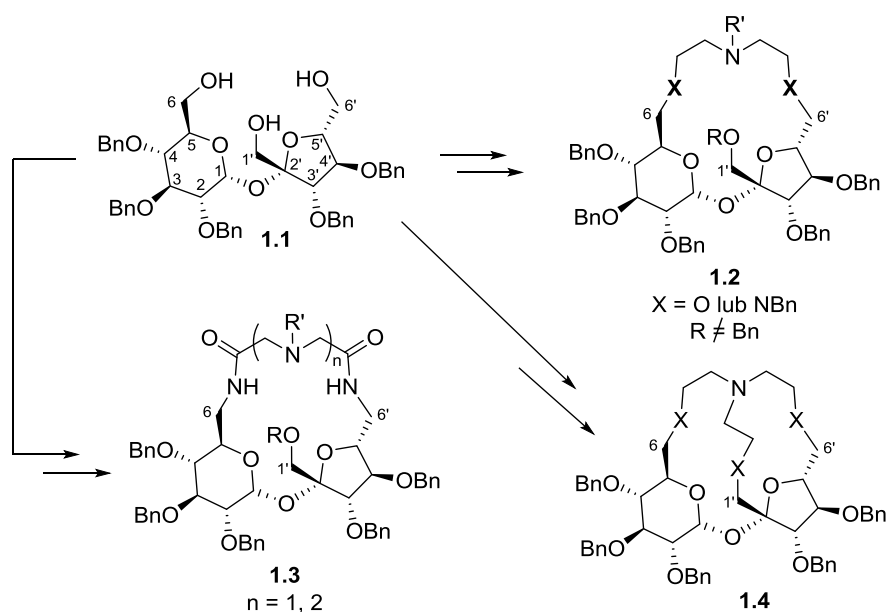
Związki organiczne, łatwo pozyskiwane z naturalnych surowców, odgrywają w syntezie organicznej coraz większą rolę. Do tej grupy należą cukry, które dzięki stosunkowo niskiej cenie, obecności wielu grup funkcyjnych, zróżnicowanej stereochemii i rozpuszczalności w wodzie zyskały dużą popularność w chemii supramolekularnej jako chiralne bloki budulcowe. Do tej pory otrzymano wiele makrocyklicznych układów zawierających podjednostki cukrowe, jednakże w przeważającej większości były to pochodne cukrów prostych (np. glukozy, mannozy i galaktozy). Znacznie mniej uwagi poświęcono wykorzystaniu cukrów złożonych, a wśród nich – sacharozie. Choć jest ona dostępna na rynku w olbrzymich ilościach, to z chemicznego punktu widzenia jest ona jednym z najbardziej wymagających substratów z kilku powodów:

- ✓ obecności ośmiu grup hydroksylowych o zbliżonej reaktywności;
- ✓ umiarkowanej rozpuszczalności jedynie w pirydynie, dimetyloformamidzie (DMF) i sulfotlenku dimetylowym (DMSO);
- ✓ dużej wrażliwości na kwaśne środowisko reakcji.

Pomimo tych ograniczeń w wielu ośrodkach naukowych podejmowane są próby wykorzystania sacharozy w syntezach różnych związków, o których będzie mowa w rozdziale 2. W tych badaniach od kilkunastu lat bierze czynny udział Zespół IV Instytutu Chemii Organicznej PAN. W grupie prof. Jarosza opracowano metodologię otrzymywania pochodnych sacharozy z dwiema wolnymi grupami hydroksylowymi 6-OH i 6'-OH, które zostały wykorzystane w syntezach makrocyklicznych związków, takich jak analogi eterów koronowych i glikofany. Kilka spośród nich wykazywało zdolność do selektywnego rozróżniania enancjomerów chlorowodoru 1-fenyoetyloamoniowego.

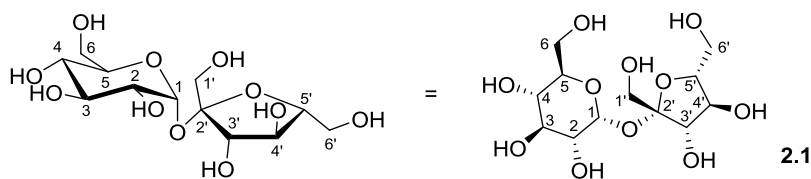
Biorąc pod uwagę dotychczasowe rezultaty uzyskane w ramach realizacji prac doktorskich przez M. Macha, A. Listkowskiego, B. Lewandowskiego i M. Potopnyka, postanowiłem w mojej pracy skupić się na wykorzystaniu 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy **1.1** i jako główne cele do zrealizowania obrałem następujące zagadnienia:

- 1) opracowanie nowych metod selektywnej funkcjonalizacji terminalnych pozycji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy;
- 2) syntezę azotowych analogów eterów koronowych **1.2** zawierających aminowe atomy azotu, w których grupa benzylova w pozycji C-1' byłaby zastąpiona podstawnikiem o innych właściwościach sterycznych i elektronowych;
- 3) syntezę azotowych analogów eterów koronowych zawierających dwa amidowe i przynajmniej jeden aminowy atomy azotu;
- 4) syntezę kryptandów **1.4** na bazie sacharozy;
- 5) zbadanie właściwości kompleksujących otrzymanych makrocyklicznych pochodnych względem wybranych chiralnych kationów amoniowych.



Schemat 1.1 Planowane syntezy z udziałem 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

2. Część literaturowa



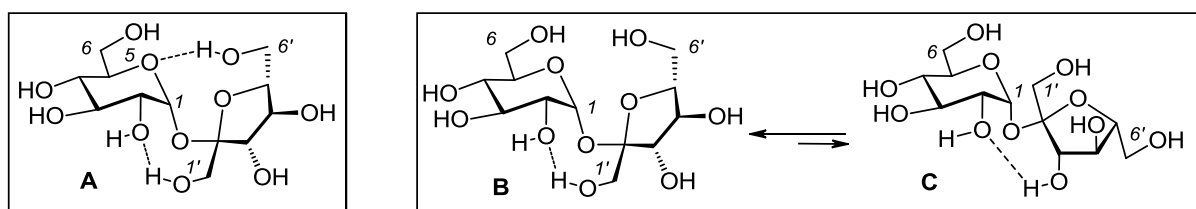
Rysunek 2.1 Sacharoza (2.1)

Sacharoza (2.1; Rysunek 2.1), β -D-fruktofuranozylo- α -D-glukopiranozyd, jest związkiem pochodzenia naturalnego, pozyskiwanym na skalę przemysłową z trzciny cukrowej (w klimacie tropikalnym) i z buraków cukrowych (w klimacie umiarkowanym). Roczna produkcja tego surowca na świecie przekracza 150 ml ton (w Polsce 2 mln ton w 2014 roku²), z czego zdecydowana większość trafia na rynek spożywczy. Ponadto, wykorzystuje się ją do otrzymywania sztucznych substancji słodzących,³ emulgatorów,⁴ substytutów tłuszczów (np. Olestra)⁵ i środków wybielających.⁶ Czystość handlowo dostępnej sacharozy przekracza 99%, co przy bardzo niskiej cenie detalicznej (ok. 2-2,5 zł za kilogram) czyni ją jednym z najtańszych optycznie czynnych bloków budulcowych, pozyskiwanych ze źródeł naturalnych.

Chociaż na rynku dostępne są olbrzymie ilości taniego surowca, to jednak sacharoza nie cieszy się popularnością, gdyż praca z nią wymaga pokonania wielu przeszkód. Mimo to, w wielu laboratoriach na całym świecie podejmowane są próby wykorzystania tego cukru do produkcji m.in. środków powierzchniowo czynnych,^{7,8} ciekłych kryształów,⁹ czy też biodegradowalnych polimerów.¹⁰

2.1. Wykorzystanie sacharozy jako substratu w reakcjach chemicznych

Sacharoza jest krystalicznym,¹¹ bezbarwnym ciałem stałym, topiącym się w temperaturze 184 °C i wykazującym czynność optyczną ($[\alpha] = 66.53$, $c = 10$, H_2O).¹² Z chemicznego punktu widzenia jest ona dwucukrem nieredukującym, którego podjednostki (glukoza i fruktoza) połączone są wiązaniem *O*-glikozydowym pomiędzy atomami węgla C-1 i C-2'.



Rysunek 2.2 Konformacje sacharozy w stanie stałym (A) i w roztworze wodnym (B i C)

W fazie stałej A w sacharozie można wyróżnić dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe (pomiędzy piranozowym atomem tlenu a grupą 6'-OH oraz pomiędzy grupami 2-OH i 1'-OH), które dodatkowo stabilizują cząsteczkę. Rozpuszczenie sacharozy w wodzie

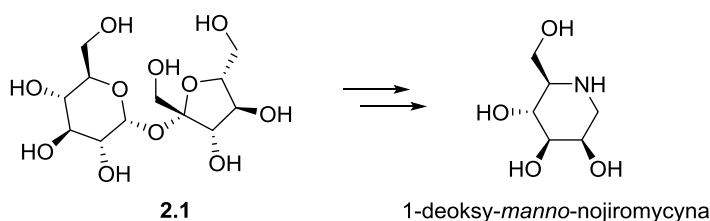
proceed do ustalenia się równowagi pomiędzy dwiema konformacjami **B** i **C** z częściowo zachowanymi wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi (Rysunek 2.2).¹³

Obecność ośmiu grup hydroksylowych, wśród których można wyróżnić trzy pierwszorzędowe (przy atomach węgla C-6, C-1' i C-6') oraz pięć drugorzędowych (przy atomach węgla C-2, C-3, C-4, C-3' i C-4'), sprawia, że cukier ten bardzo dobrze rozpuszcza się w wodzie (ok. 67% wagowych w temperaturze 20 °C),¹⁴ lecz słabo w większości rozpuszczalników organicznych. Ta właściwość ogranicza jej wykorzystanie w syntezie, dlatego w praktyce wykorzystuje się jedynie pirydynę, DMF lub DMSO. Co więcej, grupy hydroksylowe wykazują podobną reaktywność, stąd też przeprowadzenie reakcji w ściśle określonej pozycji jest trudnym zadaniem.

Innym czynnikiem, znacznie komplikującym pracę z sacharozą, jest jej duża wrażliwość na kwaśne środowisko. O ile w roztworach zasadowych lub obojętnych nie obserwuje się hydrolizy wiązania glikozydowego, to jego całkowity rozpad zachodzi w 0.1% metanolewym roztworze chlorowodoru w 20 °C w przeciągu 30 minut.¹⁵ Z tego powodu zakres różnorodnych warunków prowadzenia reakcji ulega znacznemu zawężeniu.

Kolejnym problematycznym zagadnieniem jest względna kwasowość poszczególnych grup hydroksylowych w sacharozie. Ustalono, że najsilniejsze właściwości kwasowe ($pK_a = 12.5$) wykazuje grupa 2-OH, a nie grupy pierwszorzędowe, jak można by się spodziewać.¹⁶

Pomimo wymienionych trudności znane są selektywne metody funkcjonalizacji sacharozy, które prowadzą do mniej lub bardziej skomplikowanych jej pochodnych. Ogólnie, przemiany chemiczne, którym poddaje się sacharozę, można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich obejmuje reakcje, w których szkielet cząsteczki ulega destrukcji, np. synteza pochodnych 1-deoksynojiromycyny.¹⁷

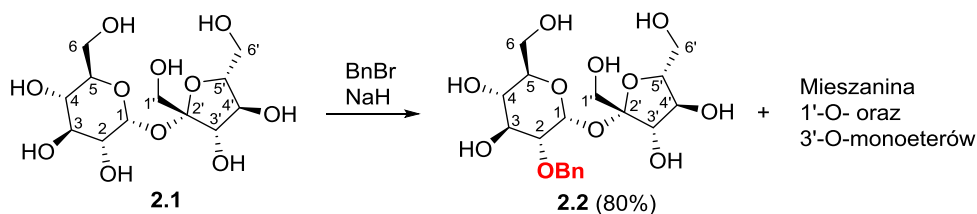


Schemat 2.1 Synteza 1-deoksy-manno-nojiromycyny z sacharozy (**2.1**)

Do drugiej grupy zalicza się te przekształcenia, w których szkielet dwucukru jest zachowany. Ponieważ celem mojej pracy było otrzymanie makrocyklicznych związków zawierających w swej strukturze szkielet sacharozy, w części literaturowej skupiłem się na prezentacji przemian zaliczonych do drugiej grupy.

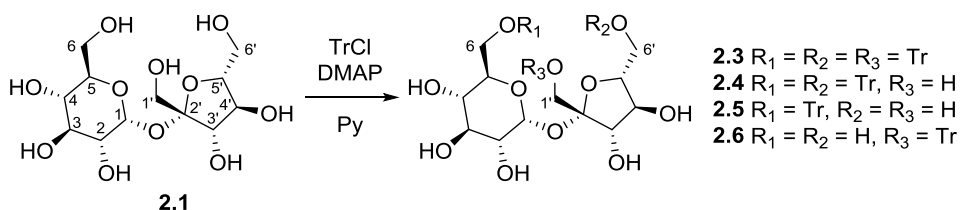
2.1.1. Synteza eterów

Osiem grup hydroksylowych sacharozy wykazuje podobną reaktywność, co utrudnia regioselektywne prowadzenie reakcji. Największa kwasowość grupy 2-OH powoduje, że alkilowanie nierozbudowanymi odczynnikami, np. bromkiem benzylu,¹⁸ przebiega selektywnie w tej pozycji i prowadzi do związku **2.2** (Schemat 2.2).



Schemat 2.2 Selekttywne benzylowanie sacharozy w pozycji 2-OH

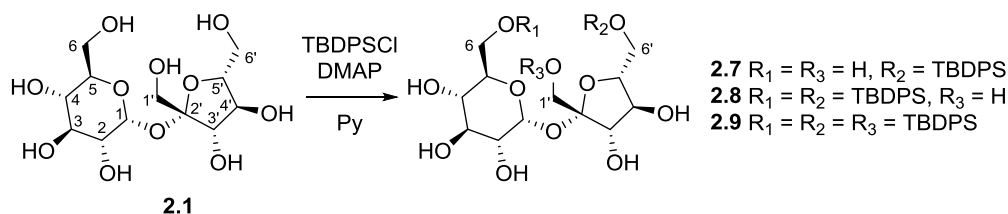
Rozbudowane odczynniki elektrofilowe umożliwiają większą kontrolę reakcji, gdyż preferencyjnie reagują z nimi terminalne grupy hydroksylowe 1'-OH, 6-OH i 6'-OH. Jednym z najlepszych reagentów tego typu jest chlorek trifenylometylowy (trytylowy). W zależności od liczby ekwiwalentów TrCl oraz warunków prowadzenia reakcji można otrzymać różne produkty (Schemat 2.3). Przykładowo, użycie znacznego nadmiaru TrCl (3.6 ekw.) w podwyższonej temperaturze (60-70°C) prowadzi wyłącznie do 1',6,6'-tritytylosacharozy (**2.3**).¹⁹ W temperaturze pokojowej ta sama reakcja prowadzi do mieszaniny powstającego w przewadze wspomnianego związku **2.3** oraz 6,6'-ditytylosacharozy (**2.4**).²⁰ Warte odnotowania jest fakt, że poprawie wydajności otrzymywania pochodnej **2.4** przysłużyły się prace prowadzone w zespole Jarosza. Zauważono, że rozpuszczenie sacharozy we wrzącej pirydynie, a następnie schłodzenie roztworu do temperatury pokojowej i dodanie chlorku trytylu (2.3 ekw.) prowadzi do sytuacji, w której wykorzystana w reakcji ilość cukru jest całkowicie rozpuszczona, przez co zmniejsza się prawdopodobieństwo powstawania pochodnej **2.3**.²¹



Schemat 2.3 Trytylowanie sacharozy

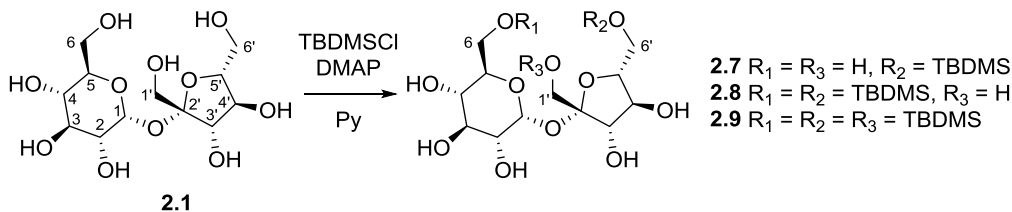
Zmniejszenie ilości chlorku trytylu do 2 ekw. i prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej powoduje dalsze obniżenie całkowitej wydajności procesu (36%), w którym powstają trzy związki: **2.4**, **2.5** i **2.6**.²² W obecności równomolowej ilości TrCl powstają wyłącznie produkty monopodstawione **2.5** i **2.6** z całkowitą wydajnością 20%.^{23,24}

Innym odczynnikiem, który skutecznie różnicuje pierwszorzędowe grupy hydroksylowe sacharozy, jest chlorek *tert*-butylo-difenylosililowy (TBDPSCI). Dowiedziono, że szybkość reakcji maleje w szeregu: 6'-OH > 6-OH > 1'-OH (Schemat 2.4).^{25,26} W obecności jego nieznacznego nadmiaru (1.1 ekw.) powstaje głównie związek **2.7** (jako jedyny produkt monosililowania) oraz niewielkie ilości (6%) dipodstawionej pochodnej **2.8**.²⁷ Zastosowanie w tej syntezie promieniowania mikrofalowego zamiast klasycznego ogrzewania podnosi wydajność produktu **2.7** do 85%.²⁸ Ogrzewanie sacharozy za pomocą mikrofal w obecności 2.2 ekw. TBDPSCI sprzyja powstawaniu produktu **2.8** z wydajnością 85%.²⁸ Dalsze zwiększanie ilości chlorku sililowego (3 ekw.) prowadzi do związku **2.8** (78% wydajności) oraz **2.9** (19% wydajności),²⁷ natomiast jego znaczny nadmiar (4.6 ekw.) umożliwia otrzymanie wyłącznie pochodnej **2.9** z wysoką wydajnością 74%.²⁷



Schemat 2.4 Sililowanie sacharozy chlorkiem *tert*-butylo-difenylosililowym (TBDPSCI)

Alternatywnie zamiast TBDPSCI można wykorzystać chlorek *tert*-butylo-dimetylosililowy.^{25,29,30} Jest on nieco mniej reaktywny, ale w zamian otrzymane pochodne (**2.7**, **2.8** i **2.9**) są bardziej odporne na silnie zasadowe warunki (Schemat 2.5).



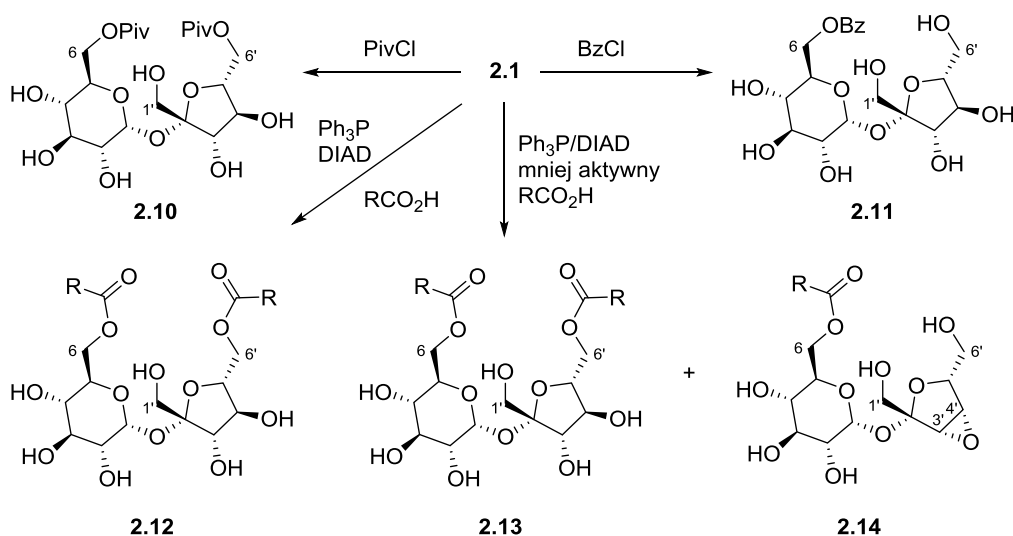
Schemat 2.5 Sililowanie sacharozy chlorkiem *tert*-butylo-dimetylosililowym (TBDMSCl)

2.1.2. Synteza estrów

Estryfikacja sacharozy jest ważnym procesem przemysłowym, ponieważ prowadzi do związków stosowanych jako emulgatory, substytuty tłuszczów i środki wybielające. W porównaniu do reakcji otrzymywania eterów kontrola syntezy estrów jest bardziej wymagająca, gdyż powstałe produkty są bardziej podatne na hydrolizę, a grupy acylowe mają skłonność do wewnątrzcząsteczkowej migracji w obecności nawet śladowych ilości zasad (BuLi, DBU, Et₃N).³¹ Mimo to można do pewnego stopnia sterować przebiegiem reakcji.

Rozbudowane odczynniki acylujące, np. chlorek piwaloilu (2 ekw.), reagują najszybciej z grupami 6-OH i 6'-OH, prowadząc do 6,6'-dipiwalilosacharozy (**2.10**).¹³ Z kolei w re-

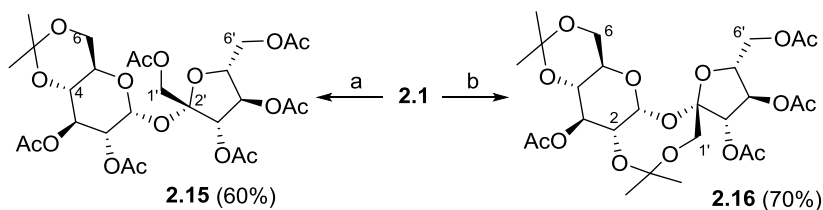
akcji z chlorkiem benzoilu jako główny produkt powstaje 6-benzoilosacharoza (**2.11**), jednak regioselektywność procesu jest niska.³² Inną skuteczną metodą estryfikacji grup 6-OH i 6'-OH jest reakcja Mitsunobu.³³ Stwierdzono, że szybciej przebiega ona z grupą 6-OH. Najlepsze rezultaty uzyskuje się, stosując wystarczająco reaktywny kwas karboksylowy (np. *para*-nitrobenzoesowy); użycie słabszego kwasu (np. laurynowy) prowadzi również do utworzenia epoksydu **2.14** (Schemat 2.6).³⁴



Schemat 2.6 Estryfikacja sacharozy

2.1.3. Synteza acetalu

Otrzymywanie pochodnych acetalowych jest powszechnie wykorzystywaną w chemii cukrów metodą zabezpieczania grup -OH. Pomimo wrażliwości sacharozy na kwaśne środowisko, synteza jej acetalu jest możliwa. Przykładowo, w obecności katalitycznej ilości kwasu *para*-toluenosulfonowego i 2-metoksypropenu (użytego w różnych ilościach) w przewodzie powstaje pochodna izopropylidenowa **2.15** lub **2.16** (Schemat 2.7).^{35,36} Z kolei analog związku **2.15** z grupą benzylidenową można otrzymać w reakcji z benzaldehydem, jego acetalem dimetylowym lub dibromkiem benzylidenu.³⁷

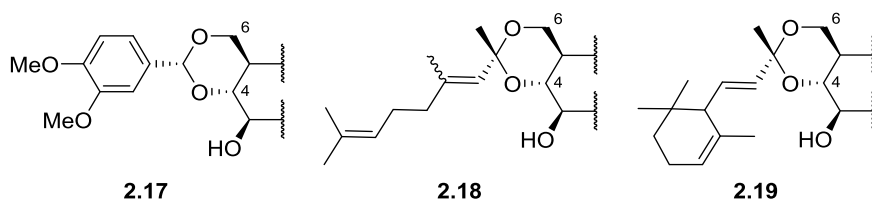


a) i. 2-metoksypropen (1.3 ekw.), PTSA (kat.), DMF, MS 3 Å, 70 °C, 40 min; ii. Ac₂O, Py;
 b) i. 2-metoksypropen (5 ekw.), PTSA (kat.), DMF, MS 3 Å, 70 °C, 40 min; ii. Ac₂O, Py;

Schemat 2.7 Synteza acetalu sacharozy

Szczególnie interesującym przykładem są acetale sacharozy pochodne aromatycznych lub nienasyconych aldehydów: waniliny **2.17**, β-citralu **2.18** lub α-jononu **2.19**, otrzymywane

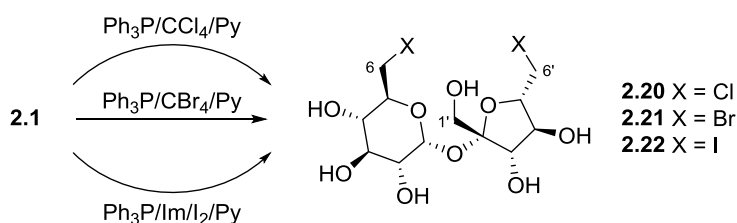
w bardzo łagodnych warunkach (Rysunek 2.3).³⁸ Nienasycony układ karbonylowy jest podatny na utlenianie, przez co stosowane zabezpieczenia mogą być usunięte w łagodnych dla sacharozy warunkach.



Rysunek 2.3 Acetale sacharozy i związków zapachowych

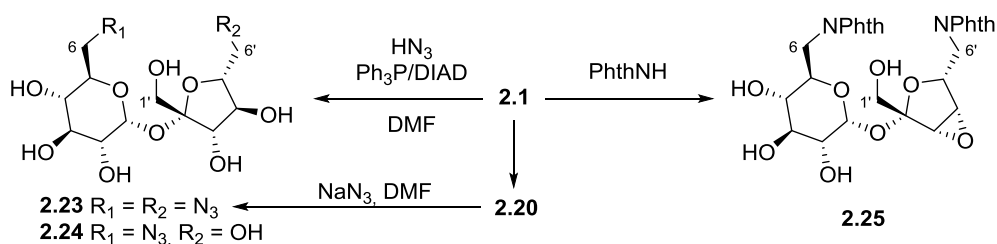
2.1.4. Inne przekształcenia sacharozy

Wśród reakcji, które umożliwiają wprowadzanie do sacharozy heteroatomów, największe uznanie zyskała reakcja Appela.³⁹ Jest to przemiana, umożliwiająca selektywne i wydajne (ok. 90%) chlorowanie w pozycjach C-6 i C-6' (związek **2.20**) w obecności trifenylofosfiny i czterochlorku węgla (Schemat 2.8).⁴⁰ Jeśli odczynnik chlorujący zastąpi się czterobromkiem węgla, wówczas powstaje z nieco niższą wydajnością (72%) 6,6'-dibromo-6,6'-dideoksysacharoza (**2.21**).⁴¹ Pochodną **2.22** można z kolei otrzymać, stosując jod w obecności imidazolu i trifenylofosfiny, ale z umiarkowaną wydajnością (52%).^{42,43}



Schemat 2.8 Synteza chlorowcopochodnych sacharozy

Trifenylofosfina jest również kluczowym reagentem, dzięki któremu możliwe jest selektywne wprowadzanie funkcji azotowych w pozycjach C-6 i C-6'. W jej obecności oraz DIAD (po 10 ekw.) reakcja sacharozy z kwasem azydowodorowym prowadzi wyłącznie do 6,6'-diazido-6,6'-dideoksysacharozy (**2.23**) z wydajnością 65%. Zmniejszenie ilości trifenylofosfiny i DIAD (do 2 ekw.) sprzyja selektywnej syntezie 6-azydo-6-deoksysacharozy (**2.24**) (wyd. 61%) oraz **2.23** (9%). Co ciekawe, zastąpienie silnie toksycznego i wybuchowego kwasu azydowodorowego jego ekwiwalentem, azydkiem difenyloksyfosforylu (DPPA), umożliwiło syntezę docelowej pochodnej **2.23**, ale z niską wydajnością (5%).⁴⁴ Związek **2.23** można również otrzymać z sacharozy poprzez dichlorosacharozę (**2.20**)¹⁷ (Schemat 2.9).

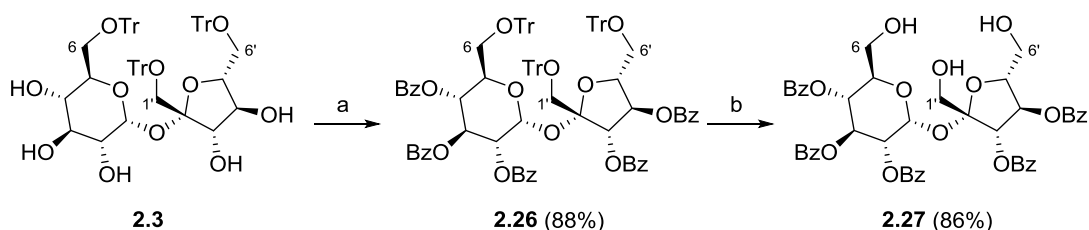


Schemat 2.9 Synteza azotowych pochodnych sacharozy

Inna możliwość wprowadzania do sacharozy atomów azotu wiąże się z wykorzystaniem ftalimidu w reakcji Mitsunobu (Schemat 2.9). Niestety, oprócz wprowadzenia grup ftalimidowych w pozycjach C-6 i C-6' stwierdzono również powstawanie epoksydu **2.25**.⁴⁵

2.1.5. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzoilosacharozy

Przykładem pochodnej sacharozy z wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi jest 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzoilosacharoza (**2.27**). Jej zaletą jest możliwość usunięcia grup estrowych w łagodnych warunkach, natomiast wadą – podatność na hydrolizę i migracja grup benzoilowych w obecności zasad. Związek ten można otrzymać z sacharozy w trójeta-powej syntezie. 1',6,6'-Tritrytylosacharozę (**2.3**) przekształca się w pełni zabezpieczoną pochodną **2.26** w reakcji z chlorkiem benzoilu, którą następnie odbezpiecza się w terminalnych pozycjach, co prowadzi do docelowego związku **2.27**. Grupy trytylowe usuwa się łagodnym kwasem, nie obserwując przy tym migracji grupy benzoilowej O-6→O-4; co ciekawe, wspomnianą migrację stwierdzono w pochodnej acetylowanej.⁴⁶ Znacznie skuteczniejszym odczynnikiem usuwającym grupy trytylowe jest trimetylo- lub trietylosilan w obecności katalitycznej ilości triflanu TMS.⁴⁷ Kwas Lewisa powoduje uwolnienie kationu tryfenylometylowego, który jest szybko redukowany do tryfenylometanu przez trialkilosilan. Pierwotny produkt tej reakcji traktuje się następnie wodnym roztworem kwasu octowego, który hydrolizuje etery sililowe, prowadząc do oczekiwanego związku **2.27**. (Schemat 2.10).⁴⁸



a) BzCl, Py, 0-20 °C, 2 h; b) i. Et₃SiH, TMSOTf (kat.), DCM; ii. AcOH, THF.

Schemat 2.10 Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzoilosacharozy (**2.27**)

Opisana powyżej metoda jest jedyną znaną procedurą otrzymywania związku **2.27**. Chcąc otrzymać związek z wolnymi grupami 6-OH i 6'-OH, można wykorzystać pochodną **2.28**, która w obecności fluorowodoru w acetonitrylu przekształca się w diol **2.29**.⁴⁹ Związek

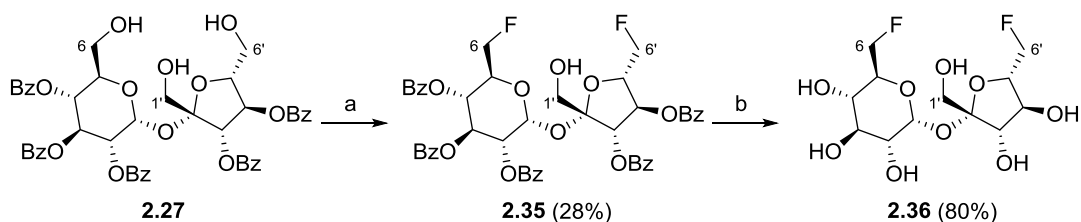
2.29 reaguje następnie z chlorkiem benzoilu, dając pochodną **2.30**, z której po usunięciu grupy silylowej otrzymuje się alkohol **2.31**. Aktywacja grupy hydroksylowej prowadzi do estru kwasu triflowego **2.32**, który pod wpływem KF przekształca się w pochodną **2.33**. Usunięcie grup benzoilowych daje 1'-deoksy-1'-fluorosacharozę (**2.34**) (Schemat 2.11).⁵⁰



a) BzCl, Py, 0 °C – rt, 2 h; b) HF, ACN, rt, 24 h; c) BzCl, Py, 0 °C – rt, 2 h; d) TBAF/AcOH, THF, rfx, 5 h; e) Tf₂O, 2,6-lutydyna, DCM, -78 °C, 2 h; f) KF/1.0 Kryptofix 222/1.0, ACN, 135 °C, 10 min; g) K₂CO₃, MeOH, rfx, 5 min.

Schemat 2.11 Synteza 1'-deoksy-1'-fluorosacharozy (**2.34**)

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzoilosacharozę (**2.27**) wykorzystano w syntezie 6,6'-dideoksy-6,6'-difluorosacharozy (**2.36**).⁴⁶ Triol **2.27** przekształcono w pochodną **2.35**, którą odbezpieczono w standardowych warunkach (Schemat 2.12).

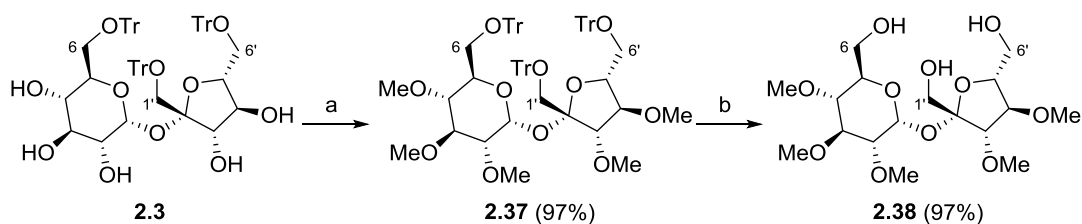


a) DAST, (CH₃OCH₂CH₂)₂O, 90 °C, 1 h; b) MeONa, MeOH, 1 h.

Schemat 2.12 Synteza 6,6'-dideoksy-6,6'-difluorosacharozy (**2.36**)

2.1.6. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy

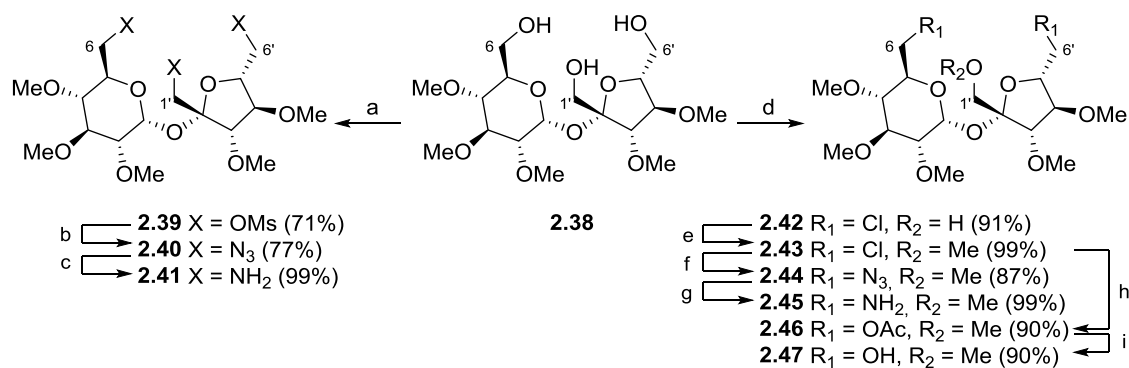
Inną znaną pochodną sacharozy z wolnymi terminalnymi grupami hydroksylowymi jest 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozę (**2.38**). Do największych zalet grup metylowych zalicza się: odporność na silnie zasadowe warunki, brak skłonności do migracji typowej dla zabezpieczeń estrowych i niewielka masa molowa. Niestety, grupy metylowe można usunąć jedynie w silnie kwaśnym środowisku, które z kolei powoduje szybki rozpad wiązania glikozydowego. Z wymienionych powyżej powodów metylowe pochodne sacharozy znajdują zastosowanie jedynie w syntezach modelowych. W syntezie związku **2.38** wykorzystuje się wspomnianą już 1',6,6'-tritytylosacharozę (**2.3**), którą poddaje się metylowaniu przy użyciu jodku metylu lub siarczanu dimetylu. Grupy trytylowe w pełni zabezpieczonej pochodnej **2.37** usuwa się w obecności litu i ciekłego amoniaku (Schemat 2.13).⁵¹



a) MeI, NaH, DMSO, 50-55 °C, 24 h; b) Li, NH₃ (liq), THF, -78 °C, 3h.

Schemat 2.13 Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosaccharozy (2.38)

Przykładem praktycznego wykorzystania związku 2.38 jest synteza pochodnej 2.41.⁵² Najpierw grupy hydroksylowe przekształca się w mesylany, następnie przeprowadza się substytucję nukleofilową azydkiem sodu w HMPA i na końcu redukuje grupy azydowe. Co ciekawe, substytucja nukleofilowa biegnie również w „neopentyłowej” pozycji C-1', ale dopiero w wysokiej temperaturze i w rozpuszczalniku silnie solwującym kationy sodu (Schemat 2.14).



a) MsCl, Py, 0-25 °C, 24 h; b) NaN₃, HMPA, 120 °C, 48 h; c) LAH, THF, ΔT lub 10% Pd/C, EtOH; d) Ph₃P, CCl₄, Py, 60 °C, 0,5h; e) CH₂N₂, BF₃·Et₂O, DCM, -10 °C, 0,08 h; f) NaN₃, DMF, 120 °C, 12 h; g) LAH, THF, ΔT; h) AcOCs, DMF, 130 °C, 24 h; i) MeONa, MeOH, ΔT, 2 h.

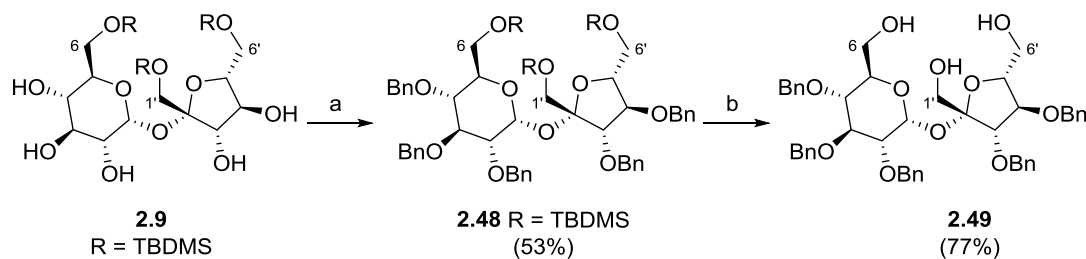
Schemat 2.14 Syntezy z wykorzystaniem 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosaccharozy (2.38)

Podobnie jak w przypadku niezabezpieczonej sacharozy (Schemat 2.8), możliwe jest również wydajne i wysoce selektywne chlorowanie pochodnej 2.38, które prowadzi do 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosaccharozy (2.42).⁵¹ Staranna kontrola reakcji umożliwia zabezpieczenie wolnej grupy 1'-OH przy użyciu diazometanu, co pozwala otrzymać 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosaccharozę (2.43). Atomy chloru można następnie podstawić grupami azydowymi (2.44) lub acetoksyłowymi (2.46). Związek 2.44 pod wpływem reduktora (LAH lub H₂/Pd) przekształca się praktycznie ilościowo w diaminę 2.45, natomiast dioctan 2.46 można przeprowadzić w diol 2.47 w reakcji z metanolanem sodu (Schemat 2.14).

2.1.7. Metody syntezy i funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Podobnie jak w przypadku poprzednio omówionych pochodnych, tytułowy związek otrzymuje się w trzech etapach, przy czym znane są dwie metody syntezy. W porównaniu do pochodnych z grupami metylowymi największą zaletą bloków benzytowych jest możliwość ich usunięcia w obojętnych dla sacharozy warunkach (H_2/Pd lub Na/NH_3), które nie powodują rozpadu wiązania glikozydowego. Wadą tych grup ochronnych jest z kolei znaczne zwiększenie mas związków pośrednich oraz wzrost zatłoczenia sterycznego.

Pierwsza z metod bazuje na selektywnym silylowaniu terminalnych grup hydroksylowych (1'-OH, 6-OH i 6'-OH) za pomocą chlorku *tert*-butyloдимetylosililowego (TBDMSCl), które prowadzi do pochodnej **2.9**. Po zabezpieczeniu drugorzędowych grup -OH blokami benzyłowymi uzyskany związek **2.48** poddaje się reakcji usunięcia silylowych grup ochronnych za pomocą TBAF, co prowadzi do 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.49**) (Schemat 2.15).³⁰ Największym mankamentem tej metody jest dość niska wydajność benzylowania, za którą prawdopodobnie odpowiedzialne jest częściowe usunięcie grup silylowych w silnie zasadowym środowisku reakcji, natomiast zaletą – odbezpieczenie terminalnych grup hydroksylowych w bardzo łagodnych dla sacharozy warunkach.



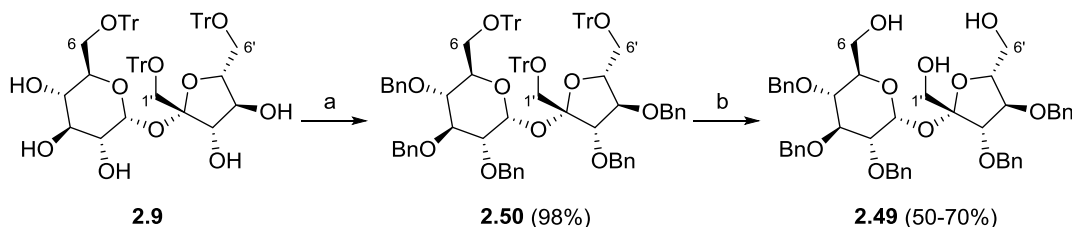
a) BnBr, NaH, DMF, 20 °C, 15 h; b) TBAF, THF, 60 °C.

Schemat 2.15 Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.49**) z wykorzystaniem silylowych grup ochronnych

W drugiej metodzie wykorzystuje się 1',6,6'-tritytylosacharozę (**2.3**), której drugorzędowe grupy -OH poddaje się benzylowaniu (Schemat 2.16). Z uwagi na wrażliwość grup benzylowych na redukcyjne warunki (H_2/Pd lub Na/NH_3), zabezpieczenia trytylowe w pochodnej **2.50** usuwa się w kwaśnym środowisku, które z kolei jest mniej korzystne dla trwałości wiązania glikozydowego sacharozy, dlatego prowadzenie reakcji wymaga zachowania dużej ostrożności. Mimo niedogodności problem udało się rozwiązać, a znaczne zasługi w tym obszarze wniósł Zespół IV IChO PAN.

Pierwotna metoda, która bazowała na wykorzystaniu niewygodnych w pracy i stosunkowo drogich reagentów, kwasu trifluorooctowego (TFA) i jego bezwodnika (TFAA),⁵³ została udoskonalona poprzez zastąpienie wspomnianych odczynników tańszym i łatwo dostępnym lodowatym kwasem octowym z niewielkim dodatkiem wody.^{54,55} Wadą obydwu metod

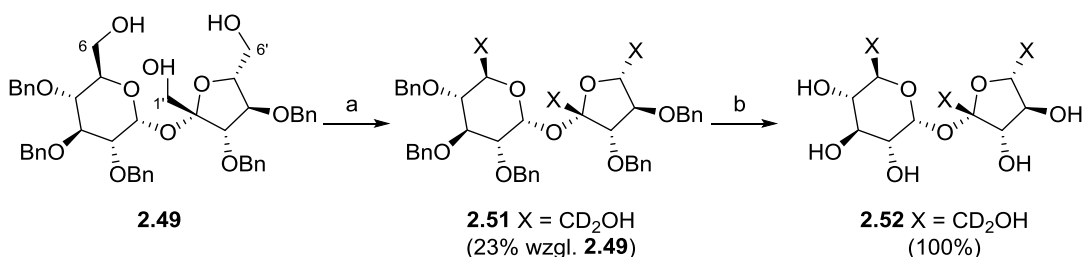
jest konieczność starannej kontroli warunków reakcji i jej przerwanie w odpowiednim momencie, aby uniknąć rozpadu wiązania glikozydowego. Alternatywnie, można również wykorzystać bromek cynku w mieszaninie rozpuszczalników DCM/MeOH. Reakcja ta przebiega wolniej niż dwie poprzednio omówione, ale mimo to produkt powstaje z wysoką wydajnością, a rozpad wiązania glikozydowego zachodzi w nieznacznym stopniu (Schemat 2.16).⁵⁶



a) BnBr, NaH, Im (kat.), DMF, 0°C-rt;
 b) TFAA, TFA, DCM, 5-8 °C, następnie E₃N/MeOH, 30 min, 50%
 lub 94% AcOH, rfx, 1-1,5 h, (68%) lub ZnBr₂, DCM/MeOH, rt, 24 h, (70%).

Schemat 2.16 Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy z wykorzystaniem trytylowych grup ochronnych

Tytułowy związek **2.49** wykorzystano w syntezie deuterowanych analogów sacharozy. Najpierw funkcje alkoholowe przekształcono w estry *tert*-butylowe, które następnie zredukowano deuterkiem litowo-glinowym. Znakowany deuterem triol **2.51** poddano deprotekcji (H₂/Pd), otrzymując 6,6',1',1',6',6'-heksadeuterosacharozę (**2.52**) (Schemat 2.17).³⁰



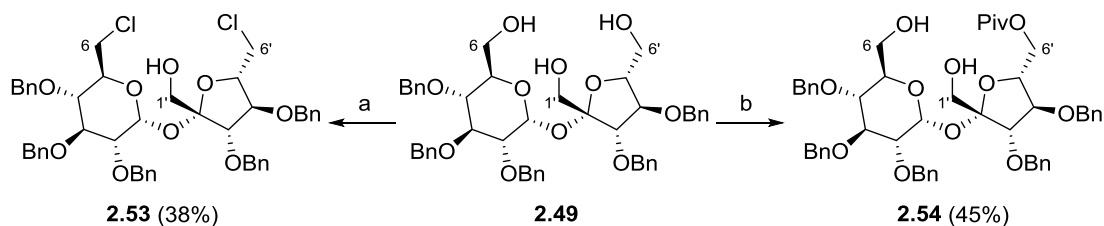
a) i. PDC, Ac₂O, ^tBuOH, DCM, rt, 4h, 51%; ii. LiAlD₄, THF, -78°C - rt, 25 min, 46%;
 b) H₂, 10% Pd/C, EtOH/H₂O, rt, 2 h.

Schemat 2.17 Synteza 6,6',1',1',6',6'-heksadeuterosacharozy

Nieco trudniejszym zadaniem okazała się selektywna funkcjonalizacja terminalnych pozycji w 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie, lecz mimo to osiągnięto satysfakcjonujące rezultaty. Znaczne zasługi w tej dziedzinie położyły prace Jarosza i kierowanego przez niego Zespołu IV IChO PAN.

Analogicznie do niezabezpieczonej sacharozy (**2.1**), jak również jej penta-*O*-metylowej pochodnej **2.38**, możliwe jest selektywne chlorowanie w pozycjach C-6 i C-6', jednakże wydajność pożądanego produktu **2.53** jest bardzo umiarkowana (38%) z powodu powstawania znacznych ilości produktu tripodstawionego (Schemat 2.18).⁵⁷ Na tym przykładzie doskonale jest widoczny wpływ czynników sterycznych i elektronowych na końcowy

wynik reakcji, ponieważ związki **2.1** i **2.38** (patrz Schemat 2.8 oraz Schemat 2.14) dają oczekiwane produkty z wysokimi wydajnościami (ok. 90%).

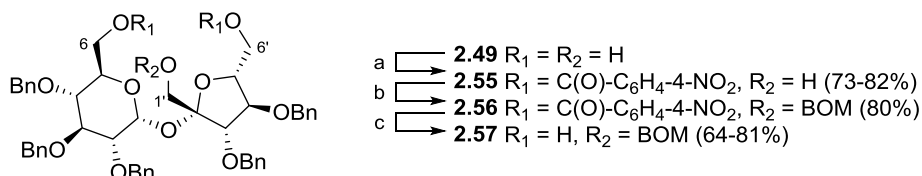


a) Ph_3P , CCl_4 , Py, ΔT , 5 h; b) i. $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, PhMe, rfx, 8 h; ii. PivCl, Et_3N , DMF, rt, 48 h.

Schemat 2.18 Selektywne przekształcenia 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Pochodną zabezpieczoną w pozycji 6'-OH (**2.54**) można otrzymać w reakcji z chlorkiem kwasu piwalowego, jednak z przeciętną wydajnością (30%). Wynik ten można poprawić (45%) po uprzednim potraktowaniu triolu **2.49** tlenkiem bis(tri-*n*-butylocyny) (Schemat 2.18). W niewielkiej ilości powstaje również produkt podwójnego acylowania w pozycjach 6-OH i 6'-OH.⁵⁸

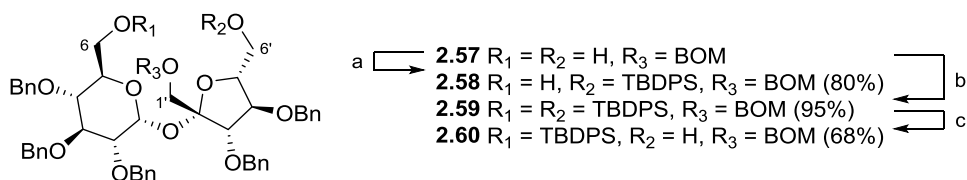
Innym rozwiązaniem umożliwiającym wysoce selektywną transformację triolu **2.49**, jest estryfikacja grup 6-OH i 6'-OH kwasem *p*-nitrobenzoesowym.⁵⁸ Reakcję tę wykorzystał Mach jako kluczową przemianę w różnicowaniu terminalnych grup hydroksylowych sacharozy,⁵⁹ dzięki której otrzymał pochodną **2.55** z niezabezpieczoną grupą 1'-OH. Grupę tę zabezpieczył chlorkiem benzyloksymetylowym i następnie usunął funkcje estrowe w związku **2.56** przy użyciu metanolanu sodu, otrzymując diol **2.57** (Schemat 2.19).



a) 4- NO_2 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$, Ph_3P , DEAD, Py, rt, 3 h; b) BOMCl, DMAP, Py, rfx; c) MeONa, MeOH, rt, 1 h.

Schemat 2.19 Selektywne blokowanie terminalnych grup hydroksylowych w związku **2.49**

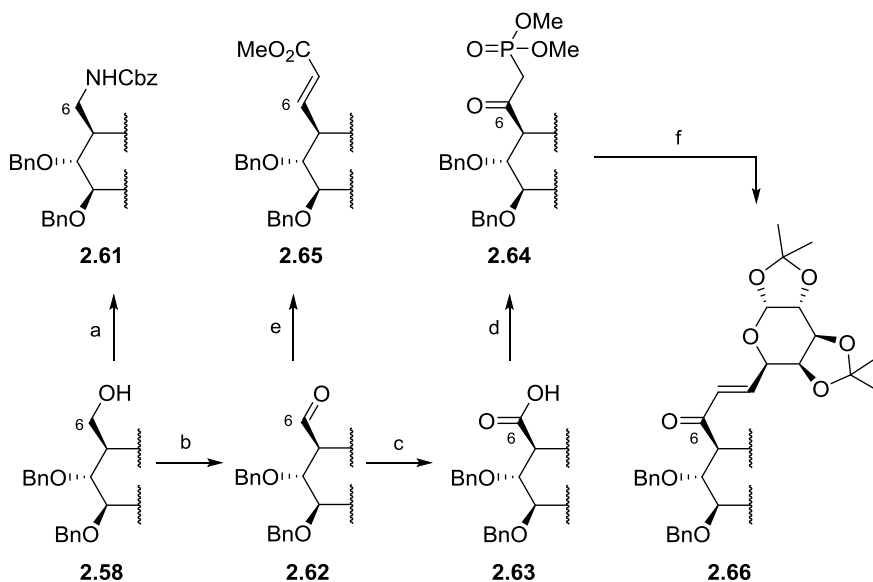
Diol **2.57** poddano następnie silylowaniu. Okazało się, że ten proces można kontrolować.⁶⁰ Nieznaczny nadmiar (1.2 ekw.) odczynnika silylującego (TBDPSCl) prowadził do kolejnego regioizomerycznego alkoholu **2.58**, w którym preferencyjnie reagowała grupa 6'-OH (analogicznie jak w niezabezpieczonej sacharozie). Z kolei nadmiar TBDPSCl (5 ekw.) umożliwiał otrzymanie pochodnej disilylowanej **2.59**, która po potraktowaniu fluorowodorkiem pirydynowym przekształcała się w alkohol **2.60** z wolną grupą 6'-OH (Schemat 2.20).



a) TBDPSCl (1.2 ekw.), DIPEA, DMAP (kat.), DCM, rt, 36 h;
b) TBDPSCl (5.5 ekw.), Im (kat.), NaH, THF, rt, 13 h; c) HF·Py, MeOH/Et₂O, rt, 10 h.

Schemat 2.20 Otrzymywanie monoalkoholi 6-OH **2.58** i 6'-OH **2.60**

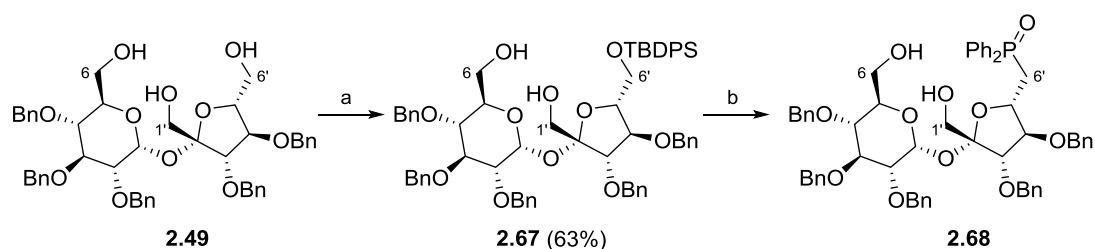
Regioizomeryczne alkohole (np. **2.58**) Mach następnie przekształcił w szereg pochodnych, takich jak: aminy (izolowane jako karbaminiany; **2.61**),⁶¹ aldehydy (**2.62**), kwasy karboksylowe (**2.63**), fosfoniany (**2.64**) oraz wywiedzione z nich związki homologowane o kilka atomów węgla na drodze reakcji Wittiga (**2.65**) lub Hornera-Wadswortha-Emmonsa (**2.66**) (Schemat 2.21).⁶² Z powodu znacznie większego zatłoczenia sterycznego reakcje najtrudniej przebiegały w pozycji C-1'; w skrajnym przypadku nie udało się w tej pozycji (z powodu jej neopentylowego charakteru) wprowadzić funkcji azydowej.



a) i. MsCl, DMAP (kat.), Et₃N, DCM, 0 °C - rt, 18h ; ii. NaN₃, DMF, rfx, 1h; iii. Ph₃P, C₆H₆, H₂O, rfx, 2,5 h;
iv. CbzCl, AcOEt, C₆H₆, NaHCO₃, H₂O, rt, 1 h; b) utl. Swern'a; c) utl. Jones'a;
d) i. CH₂N₂, Et₂O, rt; ii. BuLi, THF, CH₃P(O)(OMe)₂, -78 °C, 2 h; e) Ph₃P=CHCO₂Me, C₆H₆, rt, 24 h;
f) aldehyd 1,2;3,4-di-*O*-izopropylideno- α -D-galaktopiranozowy, 18-c-6 (kat.), PhMe, rt, 12h.

Schemat 2.21 Monofunkcjonalizowane w pozycji C-6 pochodne sacharozy

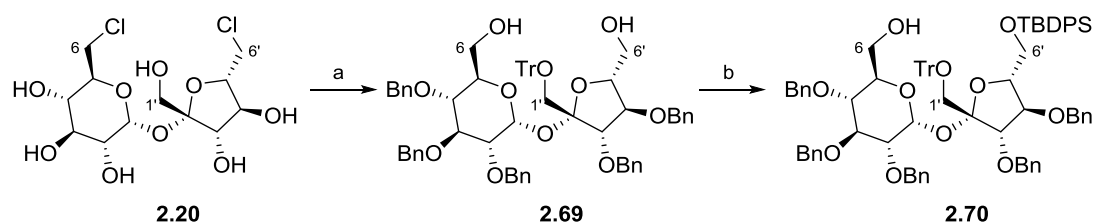
Wysoką reaktywność grupy 6'-OH względem chlorosilanów wykorzystwała Burdyńska, która poddała triol **2.49** reakcji z TBDPSCl (1.2 ekw.), otrzymując 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylsililosacharozę (**2.67**) (Schemat 2.22).^{56,63} Następnie zabezpieczyła grupy 6-OH i 1'-OH octanami, a grupę siliłową usunęła za pomocą TBAF, nie obserwując migracji grup acetylowych. Grupę 6'-OH przekształciła w ester metanosulfonowy i usunęła grupy octanowe. Po wymianie mesylnanu na jodek w miejsce halogenu wprowadziła funkcję fosforową w reakcji z difenylfosfidkiem potasu, która utleniła się do tlenku fosfiny **2.68** podczas przerobu mieszaniny reakcyjnej. Powstałą pochodną testowała jako katalizator dwufunkcyjny w reakcji cyjanowania imin.



a) TBDPSCl, DMAP, DIPEA, DCM, rt, 48 h; b) *i.* Ac₂O, DMAP, Py, rt, 5 h, 98%; *ii.* TBAF, THF, rt, 24 h, 95%; *iii.* MsCl, DMAP, Et₃N, DCM, 95%; Na, MeOH, 3 h, 98%; *iv.* KI, DMF, 120 °C, 48 h, 80%; *e.* KPh₂P, THF, 0 °C, 30 min.

Schemat 2.22 Synteza fosfinitlenku sacharozy **2.68**

Z powodu trudności w syntezie diolu **2.57** Burdyńska zaproponowała nową metodę otrzymywania odpowiedniego alkoholu 6-OH. W tym celu 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksyzacharozę **2.20** przeprowadziła w pochodną z grupą 1'-OH zabezpieczoną w postaci eteru trytylowego. Po benzylowaniu drugorzędowych grup hydroksylowych w miejsce atomów chloru wprowadziła grupy acetoksyłowe, a następnie usunęła octany przy użyciu metanolu sodu. Powstały diol **2.69** poddała następnie selektywnemu siliwowaniu, otrzymując alkohol **2.70** z wolną grupą 6-OH (Schemat 2.23).

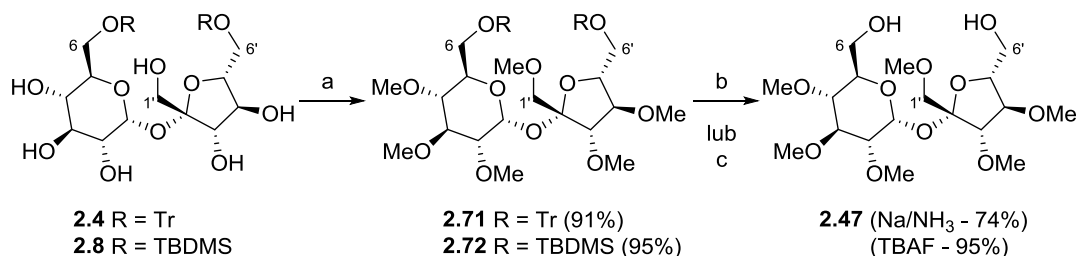


a) *i.* TrCl, DMAP, Py, 40%; *ii.* NaH, BnBr, Im, DMF, 33%; *iii.* AcONa, DMF, 120 °C, 44%; *iv.* MeONa, MeOH, 98%; b) TBDPSCl, DMAP, DIPEA, DCM, 60%.

Schemat 2.23 Synteza monoalkoholu 6-OH **2.70**

2.1.8. Metody syntezy i funkcjonalizacji 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy

Jedna z metod otrzymywania tytułowego związku **2.47** została już wcześniej omówiona w trakcie dyskusji sposobów funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy (patrz Rozdział 2.1.6). Jej największą wadą jest czasochłonna synteza, która obejmuje w sumie siedem etapów, licząc od sacharozy. Inne rozwiązanie tego problemu zaproponował Potopnyk,²⁹ który opracował dwie alternatywne metody syntezy, każda obejmująca po trzy etapy. Kluczową przemianą okazało się selektywne zabezpieczenie grup 6-OH i 6'-OH za pomocą rozbudowanych odczynników (TrCl lub TBDMSCl), które doprowadziło do pochodnych odpowiednio **2.4** i **2.8**. Pozostałe wolne grupy hydroksylowe zostały przekształcone w etery metylowe w reakcji z jodkiem metylu, a otrzymane pochodne **2.71** i **2.72** odbezpieczone w terminalnych pozycjach przy użyciu sodu w ciekłym amoniaku albo TBAF (Schemat 2.24).



a) MeI, NaH, Im, DMF, rt; b) Na/NH₃, THF, -78 °C, 2 h; c) TBAF, THF, rt, 3 h.

Schemat 2.24 Synteza 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy **2.47**

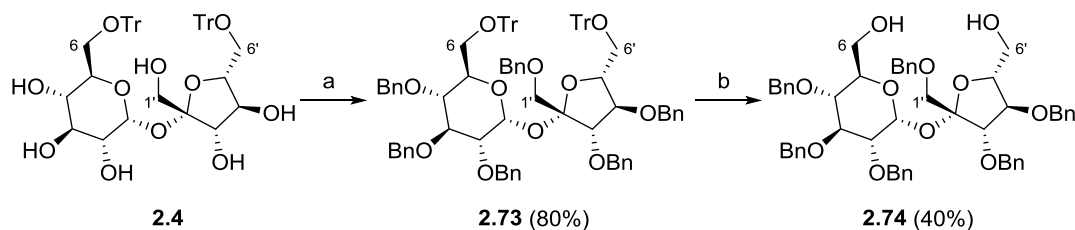
Powstały diol **2.47** Potopnyk wykorzystał jako platformę budulcową w syntezie układów makrocyklicznych, o których będzie mowa w rozdziale 2.2.1.

2.1.9. Metody syntezy i funkcjonalizacji 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy

Chociaż benzylowana pochodna sacharozy z wolnymi grupami 6-OH i 6'-OH została po raz pierwszy otrzymana przez Macha,⁵⁴ to jednak opracowana przez niego metodologia nie mogła być wykorzystana w syntezie makrocyklicznych receptorów ze względu na dużą czasochłonność (sześćoetapowa synteza). Dzięki pracom Listkowskiego⁶⁴ okazało się, że analogiczny związek można otrzymać z sacharozy w znacznie krótszej syntezie, obejmującej jedynie trzy etapy: selektywne trytylowanie grup 6-OH i 6'-OH, benzylowanie pozostałych grup hydroksylowych i usunięcie zabezpieczeń trytylowych.

Największym mankamentem tej metodologii okazał się etap hydrolizy eterów trytylowych w związku **2.73**, który nie był tak wydajny jak w przypadku analogicznej syntezy triolu **2.49** z powodu ubocznej reakcji rozpadu wiązania glikozydowego. Z tego powodu sumaryczna wydajność diolu **2.74** po trzech etapach nie przekraczała 20% (Schemat 2.25). Próby zastąpienia układu stosowanego przez Listkowskiego⁶⁵ (toluen, lodowaty kwas octowy i woda)

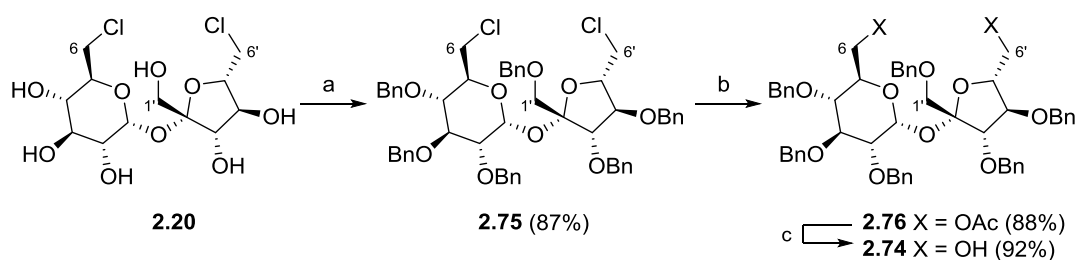
innymi odczynnikami (np. eterat trifluorku boru,⁶⁴ *para*-toluenosulfonian pirydyniowy,⁶⁶ jod w metanolu^{67,68}) nie przyniosły poprawy wydajności.



a) BnBr, NaH, Im, DMF, rt, 12 h; b) AcOH, H₂O, toluen, rfx, 2 h.

Schemat 2.25 Synteza diolu **2.74** poprzez ścieżkę „trytylową”

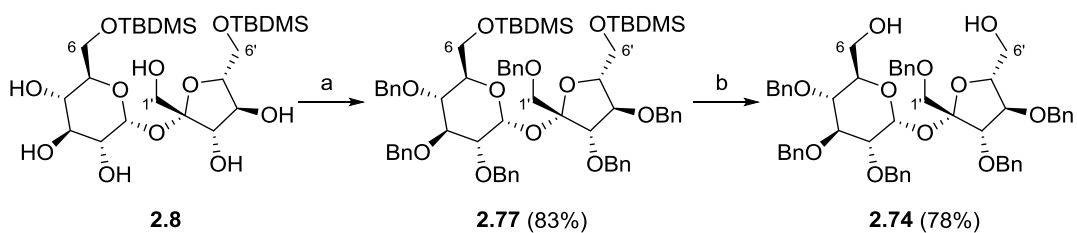
Ominięcie zaistniałych trudności w syntezie diolu **2.74** okazało się możliwe, lecz wiązało się z opracowaniem nowych procedur. W jednej z metod Listkowski wykorzystał 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozę (**2.20**), którą poddał benzylowaniu w warunkach dwufazowych (sproszkowany KOH, TBAB, DMF), otrzymując pochodną **2.75** (Schemat 2.26).⁶⁹ Zaobserwował, że w klasycznym podejściu wodorek sodu powodował znaczącą eliminację chlorowodoru. Kolejny etap, podstawienie atomów chloru octanami, okazał się niewralgicznym punktem całej koncepcji, ponieważ wymagał stosowania w dużym nadmiarze drogiego i higroskopijnego octanu tetrabutylamoniumowego. Na szczęście, w toku dalszych prac Lewandowski wykazał, że reakcję tę można przeprowadzić z tańszym i wygodniejszym w pracy octanem sodu.⁶⁶ Ostatnia przemiana, usunięcie octanów w pochodnej **2.76** przy użyciu metanolanu sodu, przebiegała niemal ilościowo w warunkach reakcji Zemplena. Chociaż synteza wg omówionej procedury była o jeden etap dłuższa względem „klasycznej” ścieżki trytylowej, to końcowa wydajność docelowego diolu **2.74** była przeszło dwukrotnie większa.



a) BnBr, KOH, TBAB, DMF, rt, 12 g; b) AcONa, NaI, DMF, 100-120 °C; c) MeONa, MeOH, rt, 2 h.

Schemat 2.26 Synteza diolu **2.74** z wykorzystaniem 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozы **2.20**

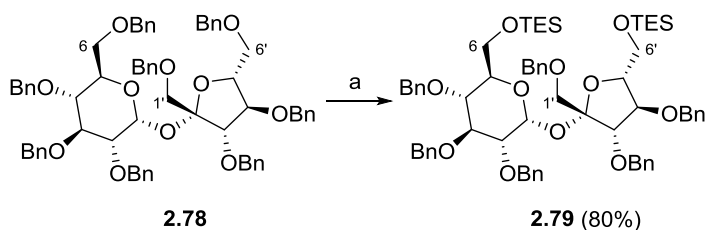
Inne rozwiązanie zaproponował Potopnyk,²⁹ który wykorzystał związek **2.8**. Pozostałe wolne grupy hydroksylowe poddał benzylowaniu, otrzymując w pełni zabezpieczoną pochodną **2.77**, po czym usunął zabezpieczenia sililowe za pomocą TBAF. Procedura ta liczyła trzy etapy, podobnie jak ścieżka „trytylowa”, ale prowadziła do docelowego diolu **2.74** z ponad dwukrotnie większą wydajnością (Schemat 2.27).



a) BnBr, NaH, Im, DMF, rt, 24 h; b) TBAF, THF, rt, 12 h.

Schemat 2.27 Synteza diolu **2.74** poprzez ścieżkę „siliłową”

W syntezie diolu **2.74** można by również wykorzystać okta-*O*-benzylosacharozę (**2.78**). Potraktowanie tej pochodnej oktakarbonylkciem di-kobaltu $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ i trietylosilaniem (Et_3SiH) powodowało usunięcie grup benzytowych w terminalnych pozycjach (C-6 i C-6') i wprowadzenie w ich miejsce grup trietylosililowych **2.79** (Schemat 2.28). Następcza reakcja desililowania powinna umożliwić odbezpieczenie grup 6-OH i 6'-OH.⁷⁰



a) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, Et_3SiH , CO, C_6H_6 , 48 h, 80%

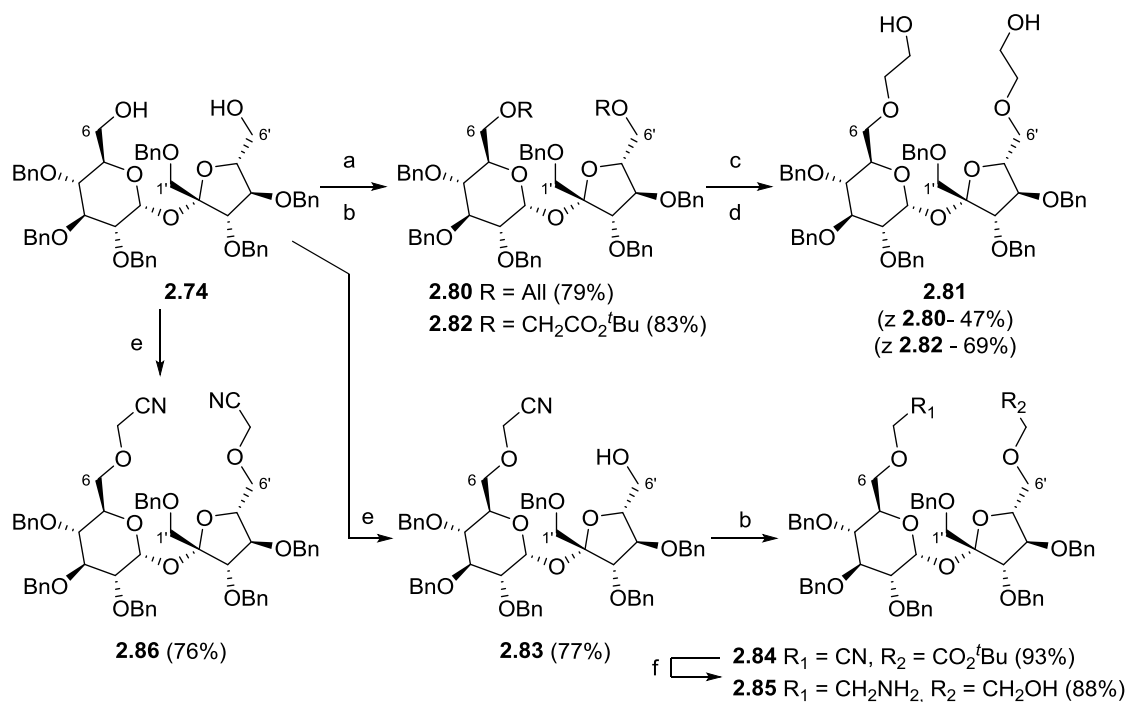
Schemat 2.28 Selektowne usuwanie grup benzytowych w okta-*O*-benzylosacharozie (**2.78**)

Docelowo związek **2.74** został wykorzystany jako blok budulcowy w syntezie makrocyklicznych receptorów, których syntezę i właściwości omówię w rozdziale 2.2.1. W tym miejscu przywołam jedynie przykłady funkcjonalizacji tej pochodnej.

Najprostszym sposobem wykorzystania reaktywności grup hydroksylowych w diolu **2.74** było alkirowanie, które najłatwiej przebiegało z aktywnymi elektrofilami, np. bromkiem allilu.⁶⁴ Rozcięcie podwójnego wiązania w związku **2.80** na drodze ozonolizy i redukcji ozonków prowadziło do układu **2.81**, który można traktować jako homologowaną pochodną wyjściowego substratu. Alternatywny sposób syntezy pochodnej **2.81**, zaproponowany przez Lewandowskiego,^{66,68} polegał na alkirowaniu diolu **2.74** bromooctanem *tert*-butylu i następczej redukcji otrzymanego diestru **2.82** wodorkiem litowoglinowym (Schemat 2.29).

Inna możliwość wprowadzania dwuwęglowego podstawnika do cząsteczki sacharozy wiązała się z alkirowaniem diolu **2.74** chloroacetonitrylem. W obecności nieznacznego nadmiaru odczynnika alkiującego (ok. 1.3 ekw.) reakcja przebiegała niemal wyłącznie jako monoalkilowanie, a głównym produktem był związek z wolną grupą 6'-OH **2.83**.⁶⁶ Następcze alkirowanie bromooctanem *tert*-butylu i redukcja nitryloestru **2.84** prowadziła do aminoalkoho-

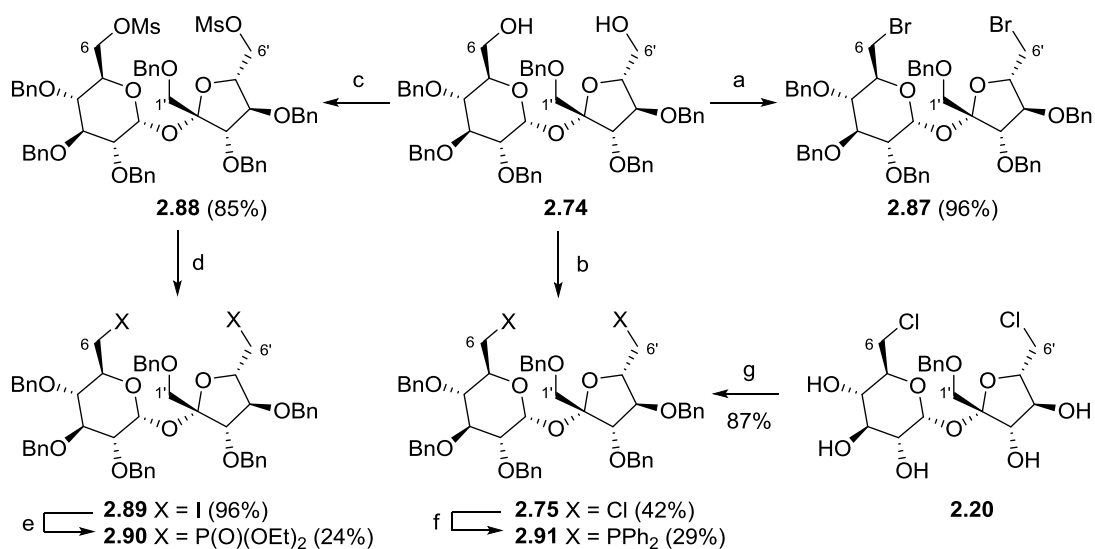
lu **2.85**.^{66,71} Z kolei reakcja z nadmiarem chloroacetonitrylu (4 ekw.) umożliwiła syntezę związku **2.86** (Schemat 2.29).



a) AllBr, NaH, Im, DMF, rt, 6 h; b) BrCH₂CO₂^tBu, 50% NaOH, PhMe, TBAB, rt, 4 h; c) i. NaIO₄, OsO₄, THF, H₂O, 1.5 h, rt; ii. NaBH₄, DCM/MeOH, 3 h; d) LAH, THF, rt, 3h; e) ClCH₂CN, 50% NaOH, PhMe, TBAB, rt, 1h; f) LAH, THF, rt.

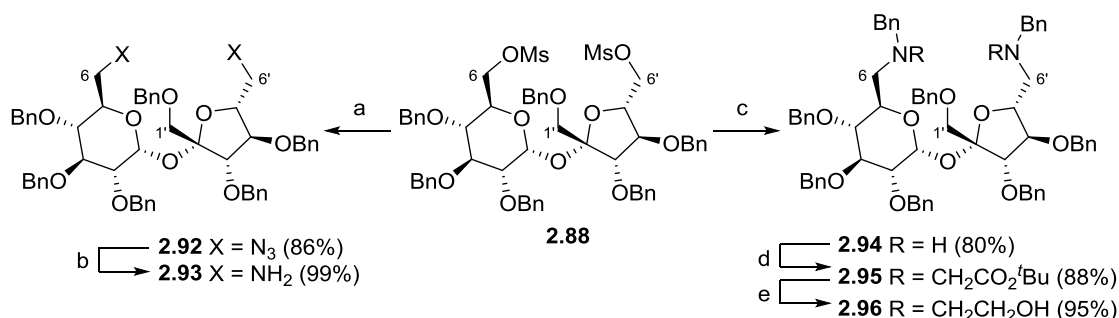
Schemat 2.29 Alkylowanie 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy

Wprowadzenie w pozycjach C-6 i C-6' atomów chlorowca (Cl i Br) możliwe było bez wcześniejszego przekształcenia grup –OH w dobre grupy odchodzące; w tym przypadku najlepiej sprawdziła się reakcja Appela. Wprowadzenie atomów jodu zrealizowano z kolei dwustopniowo poprzez mesylowanie i następczą reakcją z jodkiem potasu.⁷² Warto przypomnieć, że najkrótszy sposób syntezy pochodnej **2.75** wiedzie przez chlorowanie sacharozy i następnie benzylowanie pozostałych wolnych grup –OH.^{64,68} Chlorowane pochodne 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (**2.75**, **2.87** i **2.89**) zostały wykorzystane przez Gawęł w syntezie związków zawierających ugrupowania fosfonianowe (**2.90**) i fosfinowe (**2.91**) (Schemat 2.30).^{67,72}



Schemat 2.30 Otrzymywanie halogeno- i fosforopochodnych diolu 2.74

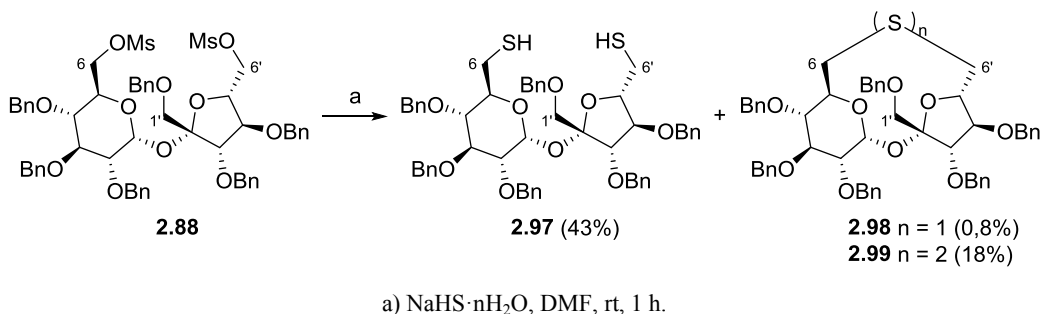
Wspomniana aktywacja grup hydroksylowych w reakcji z chlorkiem mesylu umożliwiła wprowadzenie w ich miejsce również innych heteroatomów, tj. azotu i siarki. Dostęp do pierwszorzędowych grup aminowych w terminalnych pozycjach uzyskano w dwuetapowej syntezie. Dimesylan **2.88** przekształcono w pochodną diazydową **2.92**, którą następnie zredukowano do aminy **2.93**.⁷¹ Z kolei drugorzędową funkcję aminową wprowadzono do cząsteczki sacharozy w reakcji dimesylanu **2.88** z benzyloaminą, otrzymując diaminę **2.94**.⁶⁶ Co ciekawe, analogiczne reakcje pierwszorzędowych amin z dihalogenowymi pochodnymi sacharozy (**2.75**, **2.87** i **2.89**) nie zachodziły wcale.⁶⁶ Drugorzędową aminę **2.94** poddano alkiłowaniu bromooctanem *tert*-butylu i następniej redukcji grup estrowych pochodnej **2.95**, otrzymując homologowany układ **2.96**.^{66,73}



Schemat 2.31 Synteza azotowych pochodnych diolu 2.74

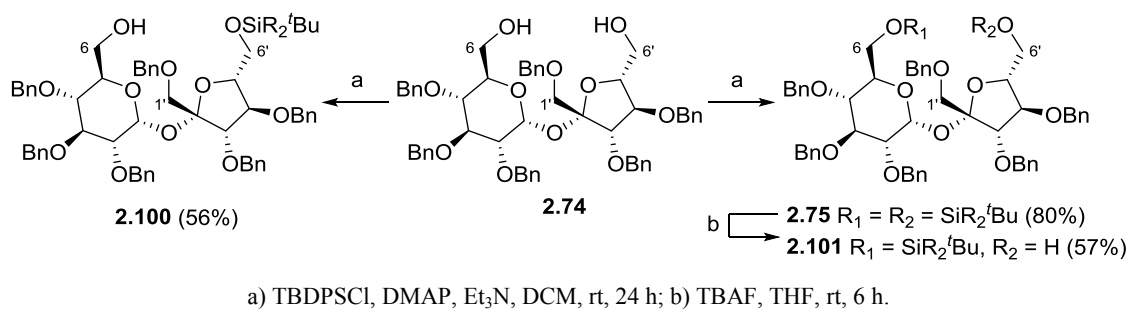
Syntezę siarkowych analogów diolu **2.74** przeprowadził Listkowski, traktując mesylan **2.88** wodorosiarczkiem sodu. Niestety, z uwagi na podatność anionów siarczkowych na utlenianie, oprócz docelowego di-tiolu **2.97** w mieszaninie reakcyjnej stwierdził obecność makro-

cyklicznych związków: sulfidu **2.98** (oznaczonego przy użyciu MS) oraz di-sulfidu **2.99**.^{64,74} Wyniki uzyskane przez Listkowskiego były zgodne z wcześniejszymi obserwacjami poczynionymi przez Whitesides'a podczas syntezy siarkowych analogów niezabezpieczonej sacharozy.⁷⁵



Schemat 2.32 Synteza siarkowych pochodnych diolu **2.74**

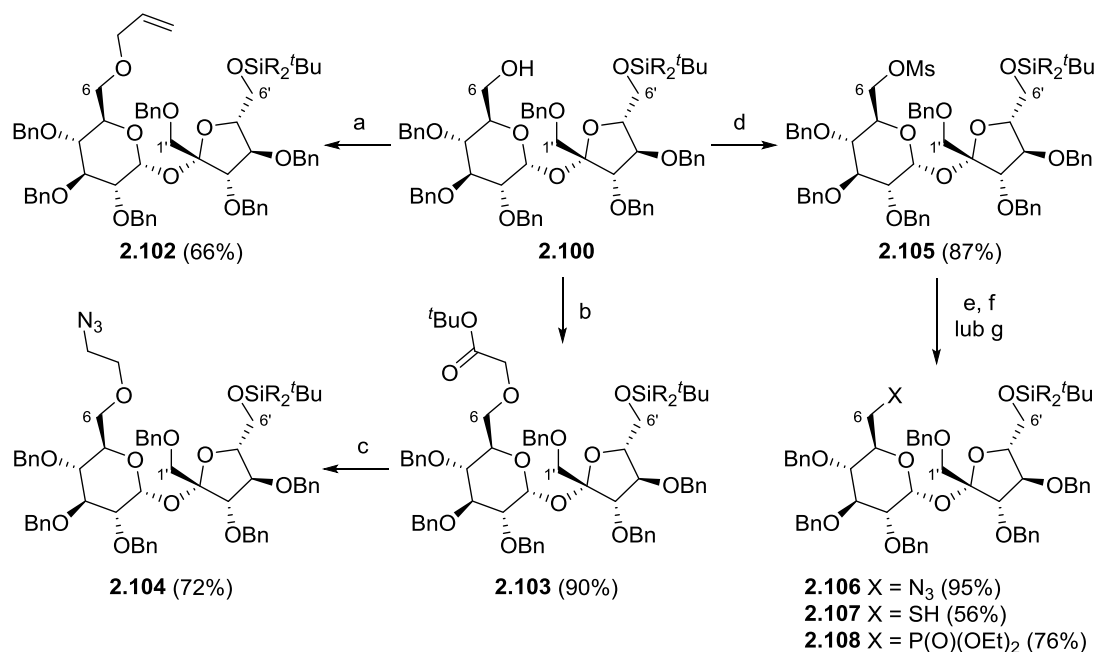
Podobnie jak w przypadku sacharozy (**2.1**) i 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**2.49**) możliwe było selektywne zabezpieczenie grupy 6'-OH w postaci eteru silylowego (TBDPS⁷² lub TBDMS⁶⁴), prowadząc do alkoholu **2.100**. Z kolei pod działaniem nadmiaru chlorku silylowego diol **2.49** dawał w pełni zabezpieczoną pochodną sacharozy **2.77**, która została przekształcona w drugi regioizomeryczny alkohol **2.101** w reakcji z TBAF (ok. 1.1 ekw.). Warto wspomnieć, że syntezę alkoholu 6'-OH można przeprowadzić tylko w trzech etapach (licząc od sacharozy), stosując metodologię opracowaną przez Potopnyka (Schemat 2.33).⁷¹



Schemat 2.33 Synteza monoalkoholi **2.100** i **2.101** z diolu **2.74**

Dostęp do alkoholi z wolnymi grupami 6-OH lub 6'-OH znacznie ułatwił funkcjonalizację w ściśle określonym miejscu cząsteczki, gdyż nie pojawiał się, nierzadko bardzo kłopotliwy, problem rozdziału regioizomerycznych produktów. Opisanie dotychczas przemiany 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy **2.74**, w większości przypadków zostały zrealizowane również z odpowiednimi monosilylowanymi pochodnymi (**2.100** i **2.101**). Przykładowo, reakcja **2.100** z bromkiem allilu doprowadziła do pochodnej **2.102**,⁷⁶ natomiast z bromooctanem *tert*-butyłu do związku **2.103**, z którego otrzymano pochodną azydową **2.104**.⁷⁷ Z kolei

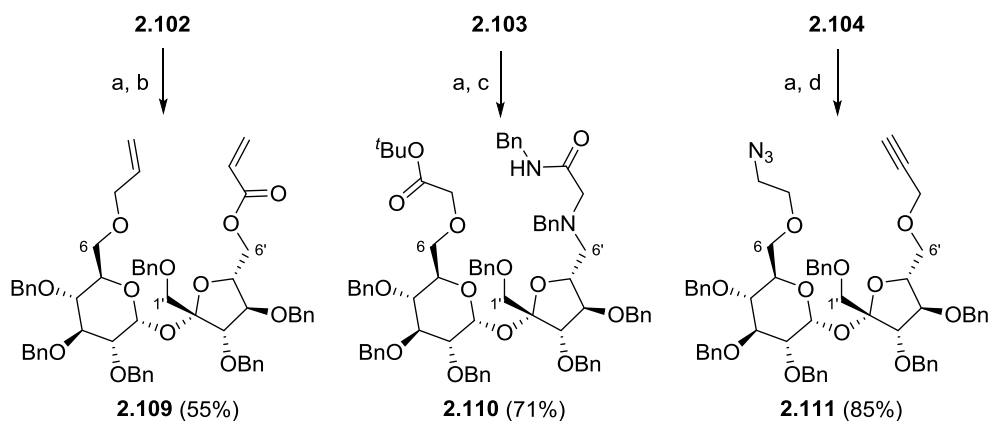
przekształcenie alkoholu w mesylan **2.105** umożliwiło wprowadzenie innych grup funkcyjnych, np. azydowej **2.106**,⁷⁸ tiolowej **2.107**⁷⁹ lub dietoksyfosfonowej **2.108** (Schemat 2.34).⁶⁷



a) AllBr, NaH, Im, DMF, rt, 1 h; b) BrCH₂CO^tBu, NaH, Im, DMF; c) i. LAH, THF; ii. MsCl, Et₃N, DMAP, DCM; iii. NaN₃, DMF, 120 °C; d) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, rt; e) NaN₃, DMF, 120 °C; f) NaHS·nH₂O, DMF, rt; g) i. KI, DMF, rfx; ii. P(OEt)₃, rfx.

Schemat 2.34 Przekształcenia alkoholu **2.100**

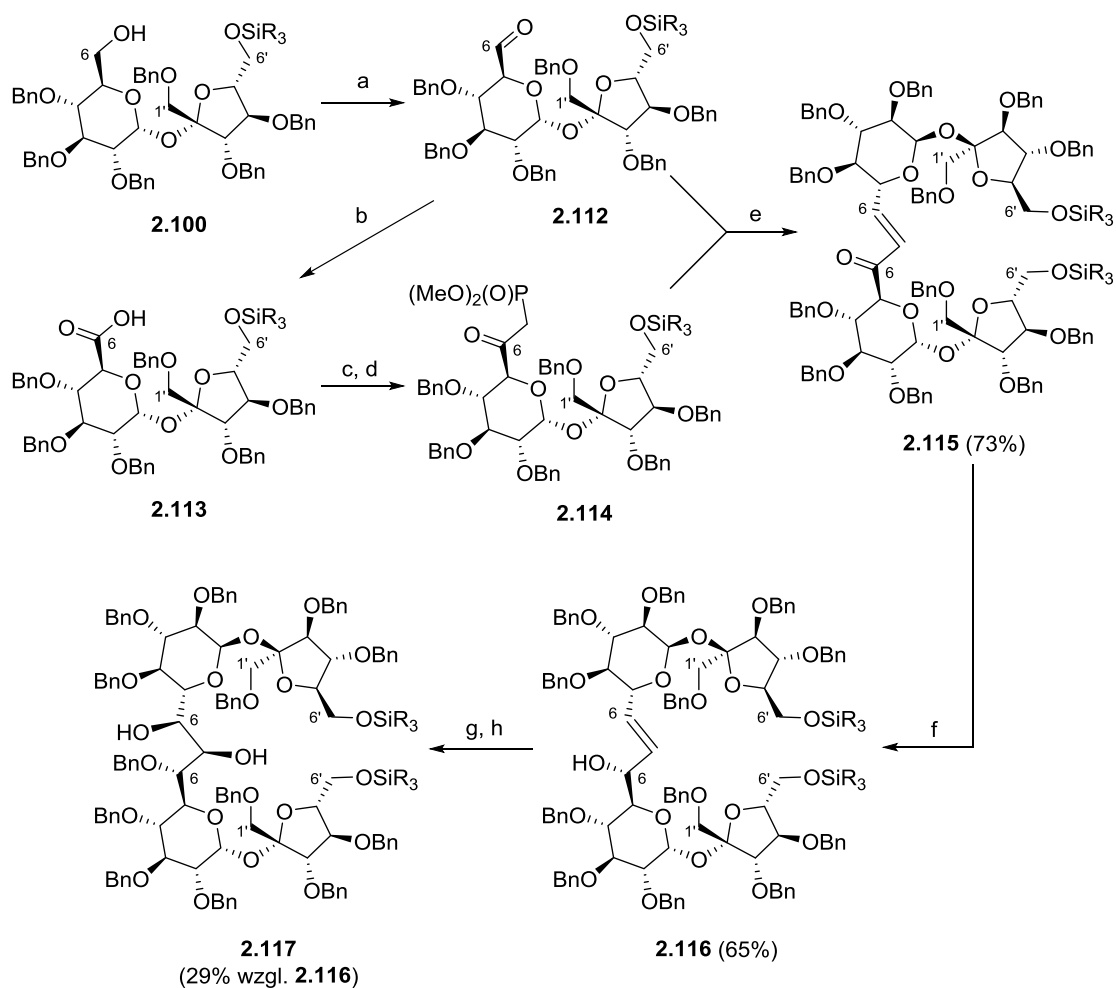
Związki **2.102-2.104** odbezpieczono, a grupę -OH poddano prostym przekształceniom, które doprowadziły do pochodnych **2.109**,⁷⁶ **2.110**⁸⁰ i **2.111**⁷⁷ (Schemat 2.35).



a) TBAF, THF, rt; b) CH₂=CHCOCl, Et₃N, DMAP, DCM; c) i. utl. Swerna; ii. BnNHCH₂CONHBn, AcOH, NaBH₃CN; d) HC≡CCH₂Br, NaH, DMF.

Schemat 2.35 Synteza pochodnych **2.109-2.111**

Znacznie bardziej wymagającym zadaniem okazała się synteza układu składającego się z dwóch podjednostek sacharozy, połączonych odpowiednim mostkiem.⁸¹ W tym celu alkohol **2.100** został utleniony do aldehydu **2.112** oraz niezależnie do kwasu karboksylowego **2.113**. Kwas przekształcono w dwóch etapach w odpowiedni fosfonian **2.114**, który poddano reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa z aldehydem **2.112**. Powstały enon **2.115** zredukowano borowodorkiem cynku, otrzymując tylko jeden diastereoizomeryczny alkohol **2.116**. Po zabezpieczeniu nowopowstałej grupy –OH w postaci eteru benzyłowego utleniono podwójne wiązanie czterotlenkiem osmu, w wyniku czego powstał diol **2.117** (Schemat 2.36) z bardzo wysoką selektywnością.



- a) utl. Swern'a; b) utl. Jones'a; c) MeI, K₂CO₃, DMF; d) MeP(O)(OMe)₂, BuLi, THF, -78 °C, 30 min, 65%;
 e) K₂CO₃, 18-c-6, PhMe, rt, 73% f) Zn(BH₄)₂, Et₂O, 0 °C, 1 h; g) BnBr, NaH, Im, DMF, rt, 40%;
 h) OsO₄, Py, rt, 48 h, 73%.

Schemat 2.36 Synteza dimeru **2.115** na bazie sacharozy i jego funkcjonalizacja

2.2 Syntezy makrocyklicznych receptorów z wykorzystaniem cukrów

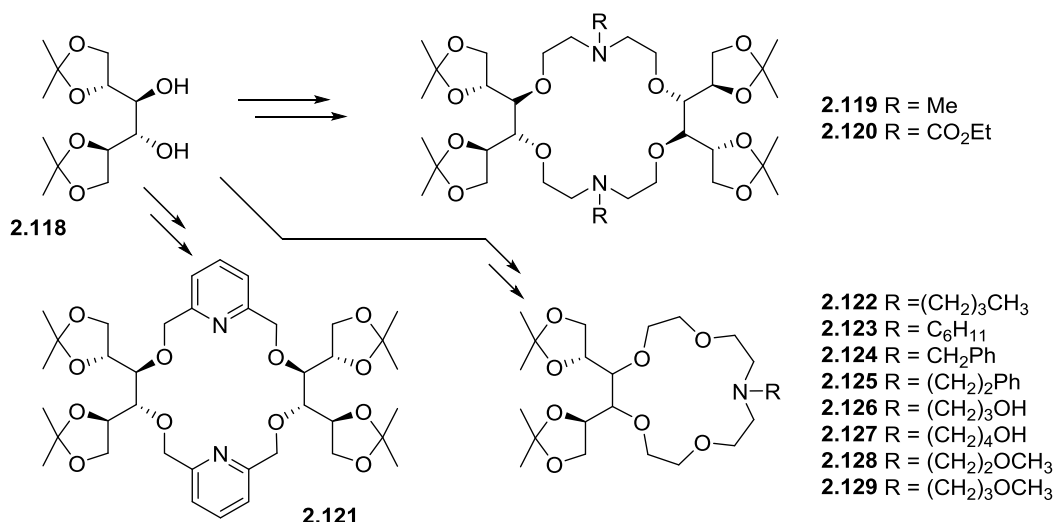
Odkrycie eterów koronowych i ich zdolności do kompleksowania metali alkalicznych i ziem alkalicznych było kamieniem milowym w badaniach układów gość-gospodarz i zapoczątkowało dynamiczny rozwój chemii supramolekularnej. O dużym znaczeniu tej nowej dziedziny wiedzy, stojącej na pograniczu chemii, fizyki i biologii, świadczy nagroda Nobla, którą zostali nagrodzeni Pedersen, Cram i Lehn w 1987 r.

Już kilka lat po pionierskim komunikacie⁸² Pedersena pojawiły się pierwsze prace poświęcone chiralnym eterom koronowym, które otrzymano z cukrów prostych.⁸³ Z czasem sacharydy stały się popularnymi blokami budulcowymi w syntezie makrocyklicznych związków z powodu ich łatwej dostępności, niskiej ceny i zróżnicowanej stereochemii. Co więcej, obecność kilku grup hydroksylowych otwiera możliwość łączenia ich za pomocą odpowiednich linkerów w dowolny sposób. Uwzględniając jedynie heksopiranozy, możemy wyróżnić następujące typy połączeń: C-2 i C-3,⁸⁴ C-1 i C-2,⁸⁵ C-3 i C-4,^{83,86} C-1 i C-4⁸⁷ oraz C-1 i C-6.⁸⁸

W literaturze znanych jest wiele makrocyklicznych pochodnych cukrów,^{89,90} obejmujących układy powstałe na drodze m.in. metatezy olefin,^{91,92,93,94} 1,3-dipolarnej cykloaddycji alkin-azydek,^{77,78,95,96,97} wewnątrzcząsteczkowej glikozylacji,^{98,99} jak również analogi eterów koronowych^{100,101,102}, pochodne (tio)mocznikowe^{103,104,105,106,107} i glikofany.^{108,109} Z uwagi na ograniczoną ilość miejsca ograniczę się do omówienia jedynie analogów aza-eterów koronowych oraz układów amidowych, ponieważ pod względem budowy mają najwięcej wspólnych cech z otrzymanymi przeze mnie nowymi makrocyklicznymi pochodnymi sacharozy.

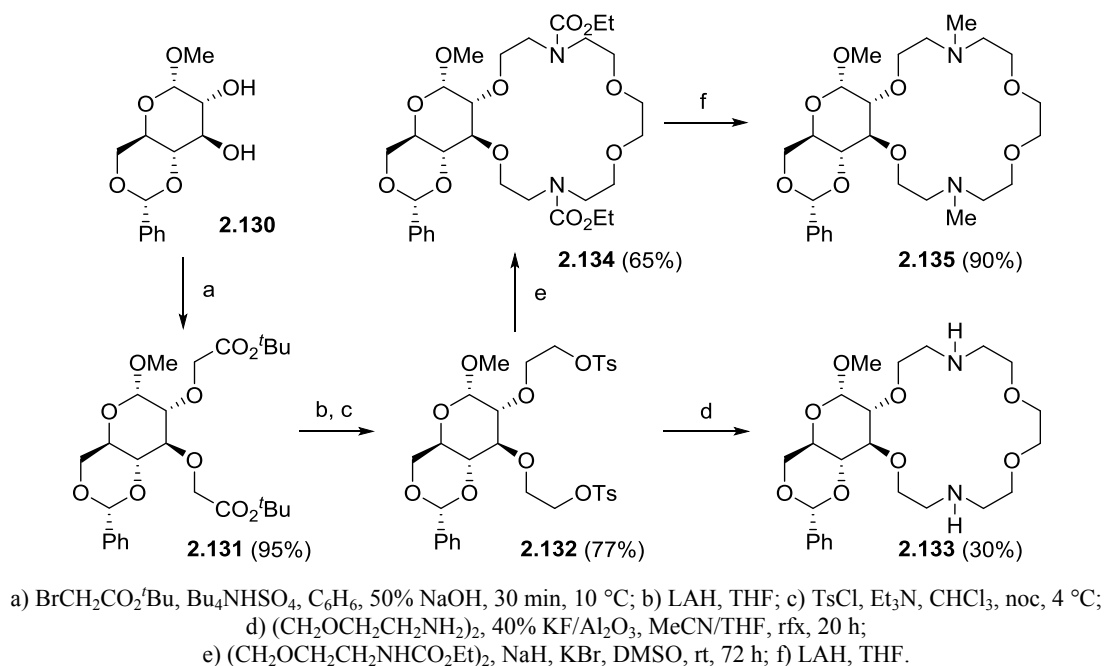
2.2.1. Wykorzystanie cukrów w syntezie azotowych analogów eterów koronowych

Pionierska praca poświęcona wykorzystaniu cukrów w syntezie azotowych analogów eterów koronowych była dziełem grupy Stoddarta i ukazała się blisko 40 lat temu.¹¹⁰ Autorzy otrzymali diazazonandy (pochodne eteru 18-korona-6) o symetrii C₂ (**2.119-2.121**) z łatwo dostępnego 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannitolu **2.118** i wykazali zwiększenie stałych trwałości kompleksów z kationami amoniowymi w porównaniu do ich w pełni tlenowych analogów (Schemat 2.37).⁸³ Z kolei grupa kierowana przez Toke zsyntezowała receptory **2.122-2.129** o strukturze eteru 15-korony-5, które testowała jako katalizatory w enancjoselektywnej reakcji Michaela, jednak nie uzyskując zbyt wysokich nadmiarów enancjomerycznych (Schemat 2.37).¹¹¹

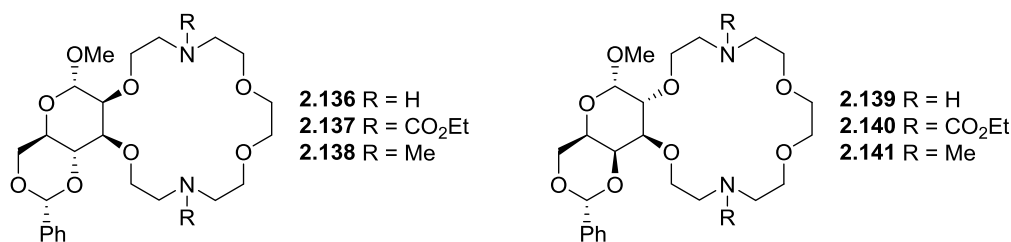


Schemat 2.37 Receptory na bazie 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannitolu (2.118)

Inną metodę syntezy receptorów o strukturze diaza-18-korony-6 zawierających szkielet cukru prostego opracowali Jurczak i Pietraszkiewicz.^{112,113} Benzylidenową pochodną glukozydu metylu **2.130** alkilowali bromooctanem *tert*-butylu, a powstały po redukcji diestru **2.131** diol przekształcili w ditosylan **2.132**. Związek ten poddali następnie makrocyklizacji, uzyskując kilka diazokoron **2.133-2.135** (Schemat 2.38). W podobny sposób otrzymali makrocykliczne pochodne mannozy (**2.136-2.138**) i galaktozy (**2.139-2.141**) (Rysunek 2.4).

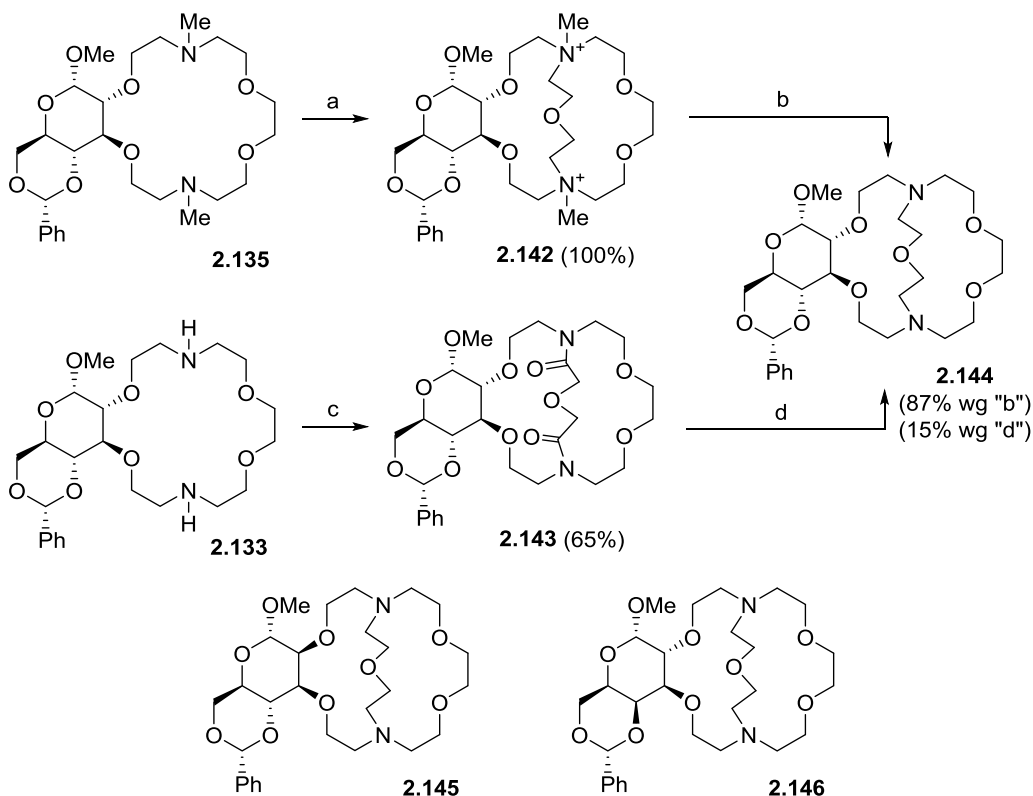


Schemat 2.38 Receptory otrzymane z *D*-glukozydu metylu



Rysunek 2.4 Receptory na bazie D-mannozy (**2.136-2.138**) i D-galaktozy (**2.139-2.141**)

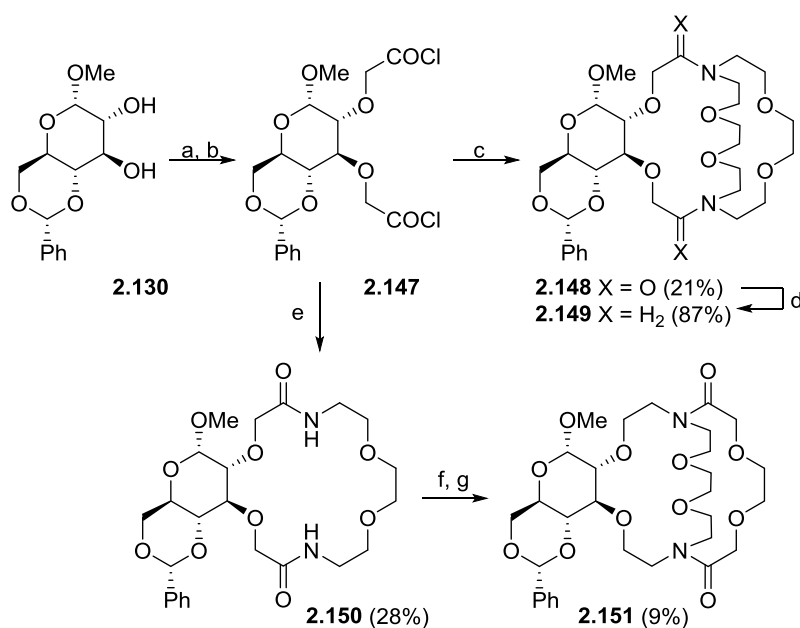
Dodatkowo makrocykliczne diaminy zostały wykorzystane w syntezie kryptandów typu [2.2.1] **2.144-2.146**^{114,115} (Schemat 2.39).



a) (ICH₂CH₂)₂O, aceton, 8 kbar, 25 °C, 20 h; b) Ph₃P, DMF, rfx; c) O(CH₂COCl)₂, Et₃N, PhMe, 3 h; d) LAH, THF, 5 dni.

Schemat 2.39 Synteza kryptandów typu [2.2.1] (**2.144-2.146**) z cukrów prostych

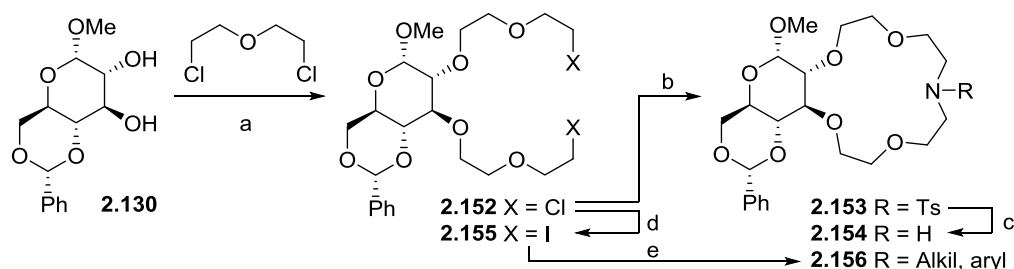
Nieco inną metodologię syntezy eterów koronowych typu 1,10-diaza-18-korona-6 i kryptandów typu [2.2.2] z benzylidenowych pochodnych cukrów prostych zaproponowała grupa Toke.¹¹⁶ Diol **2.130** został poddany alkilowaniu kwasem chlorooctowym, a powstały produkt przekształcono w chlorek kwasowy **2.147**. Reakcja tego prekursora z 1,10-diaza-18-koroną-6 doprowadziła do związku **2.148**, który następnie zredukowano do diaminy **2.149** (Schemat 2.40). W drugim wariantcie, chlorek kwasowy **2.147** poddano reakcji z 1,10-diamino-4,7-dioksidekanem, otrzymując diamid **2.150**, który zredukowano do diaminy. Następna reakcja z chlorkiem kwasu dikarboksylowego doprowadziła do izomerycznego, względem **2.148**, kryptandu **2.151** (Schemat 2.40).



a) ClCH₂CO₂H, ^tBuOH/^tBuOH, 24h, rfx; b) (COCl)₂, CHCl₃, Py (kat.), rt, 40 h; c) 1,10-diaza-18-c-6, Et₃N, PhMe/CHCl₃, 20 h, rt; d) LAH, THF, rfx, 2h; e) (CH₂OCH₂CH₂NH₂)₂, PhMe/CHCl₃, 20 h, 20 h; f) LAH, THF, rfx, 2h; g) (CH₂OCH₂COCl)₂, PhMe/CHCl₃, 20 h, rt.

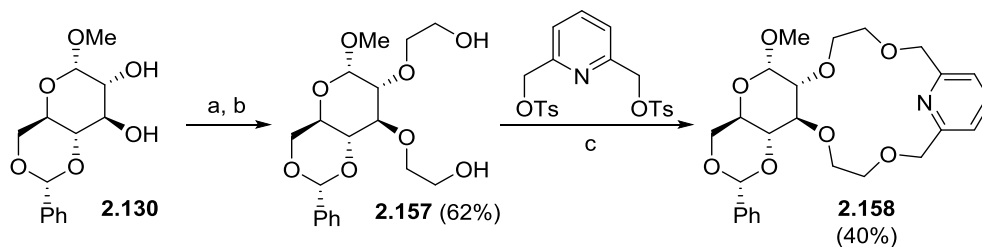
Schemat 2.40 Synteza kryptandów typu [2.2.2] z wykorzystaniem pochodnej glukozy **2.130**

Grupa Toke wniosła również znaczący wkład w rozwój metodologii syntezy układów o strukturze monoaza-15-korony-5, w których syntezie ponownie wykorzystwała benzylideno- wną pochodną glukozydu metylu **2.130** (Schemat 2.42).¹¹⁷ W wyniku alkirowania grup -OH eterem bis-2-chloroetylowym w warunkach dwufazowych powstał podand **2.152**, który w reakcji z tosyloamidem został następnie przekształcony w N-tosylowaną aza-koronę **2.153**. Usunięcie grupy tosylowej z użyciem amalgamatu sodu (w tych warunkach grupa benzylideno- wa pozostała nienaruszona) doprowadziło do makrocyklicznej drugorzędowej aminy **2.154**. Podand **2.152** przekształcono również w dijodek **2.155**, z którego otrzymano szereg aza-koron **2.156** w reakcjach z pierwszorzędowymi alifatycznymi i aromatycznymi aminami. Autorzy dodatkowo usunęli zabezpieczenia benzylidenowe w związkach **2.153** i **2.156**, a wolne grupy -OH poddali acylowaniu i alkirowaniu. Toke i współpracownicy zsyntezowali również aza-koronę **2.158**, w której atom azotu był fragmentem podjednostki pirydynowej.¹¹⁸ Spośród trzech testowanych dróg makrocyklizacji najefektywniejszą okazała się ścieżka, w której homologowany diol **2.157**, wywiedziony ze związku **2.130**, poddany został reakcji z ditosyla- nem 2,6-pirydynodimetanolu (40% wydajności) (Schemat 2.42).



a) $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{O}$, Bu_4NHSO_4 , 50% NaOH, 14 h, rt, 80%; b) TsNH_2 , K_2CO_3 , DMF, rfx, 42%; c) 4% Na/Hg_x , Na_2HPO_4 , MeOH, rfx, 92%; d) NaI, acetone, 24 h, rfx, 92%; e) RNH_2 , Na_2CO_3 , ACN, rfx, 32-71%.

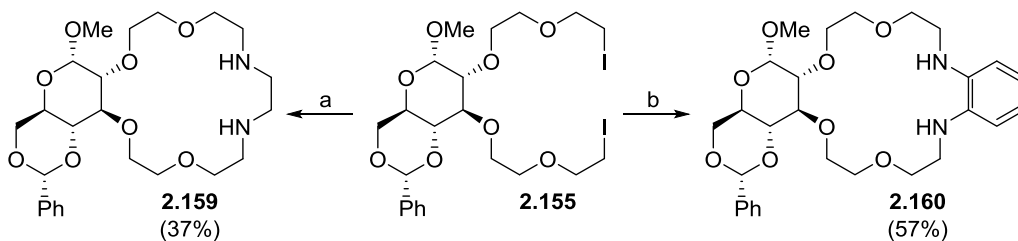
Schemat 2.41 Synteza monoazakoron na bazie glukozydu metylu



a) ClCH_2COOH , NaH, DMF, 100 °C, 40 h, 78%; b) NaBH_4 , I_2 , THF, rt, 5 h, 80%; c) NaH, DMF, 60 °C, 40 h.

Schemat 2.42 Synteza monoazakoronu **2.158** z podjednostką pirydynową

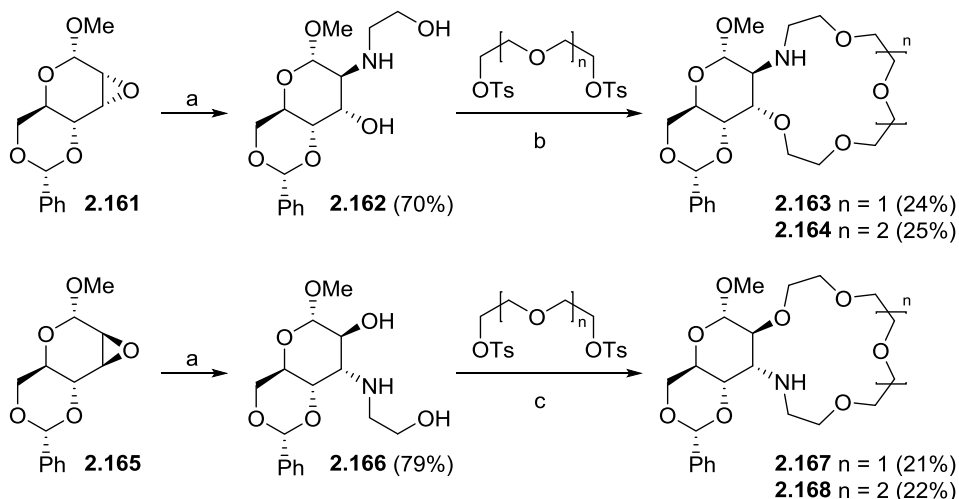
Dziełem węgierskich badaczy były diaminy **2.159** i **2.160**, które otrzymali w reakcjach podandu **2.155** odpowiednio z etylenodiaminą oraz 1,2-fenylenodiaminą (Schemat 2.43).¹¹⁹



a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, Na_2CO_3 , ACN, rfx; b) 1,2-fenylenodiamina, Na_2CO_3 , ACN, rfx.

Schemat 2.43 Synteza chiralnych 1,4-diaza-18-koron-6

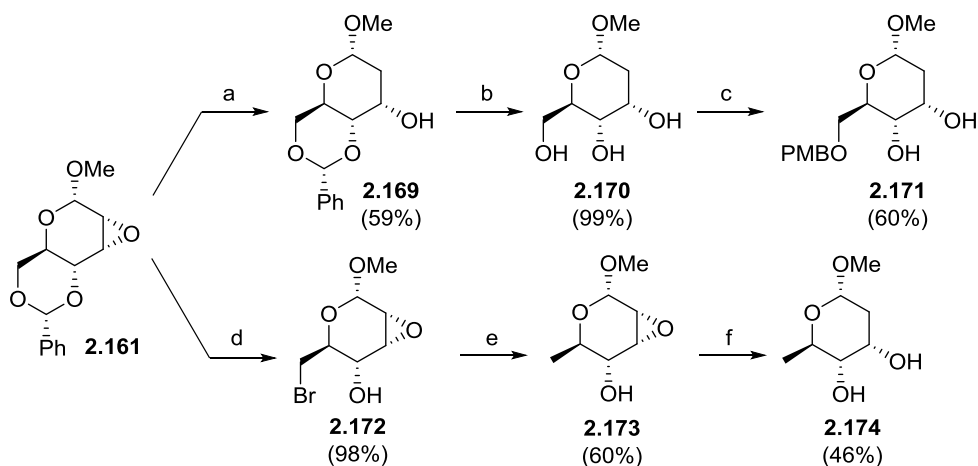
Grupa Toke zaproponowała metodę syntezy aza-koron, w których atom azotu łączył się bezpośrednio z podjednostką cukrową w pozycji C-2 lub C-3.¹²⁰ Jako kluczowy blok budulcowy w syntezie układów z atomem azotu w pozycji C-2 został wykorzystany epoksyd **2.161**, który w reakcji z etanoloaminą przekształcono w diol **2.162**. Pochodne o strukturze eteru 15-korony-5 (**2.163**) i 18-korony-6 (**2.164**) powstały w reakcjach z ditysyłanem glikolu tri- oraz tetraetylenowego. Z kolei epoksyd **2.165** (diastereoizomer względem **2.161**) reagował z etanoloaminą w pozycji C-3, w wyniku czego powstał diol **2.166**. Reakcje z ditysyłanami doprowadziły do analogicznych aza-koron **2.167** i **2.168** (Schemat 2.44).¹²¹



a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 140°C , 5-6 h; b) ${}^t\text{BuONa}$, ${}^t\text{BuOH}$, 1,4-dioksan, 20 h; c) NaH , DMF, 80°C .

Schemat 2.44 Syntezy regioizomerycznych monoazakoron

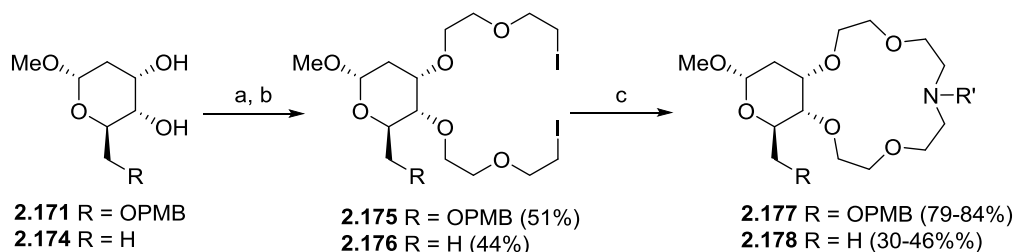
Kolejna klasa receptorów, w których układ makrocykliczny powstał w wyniku połączenia poprzez odpowiedni linker grup 3-OH i 4-OH, została otrzymana w grupie Bako.¹²¹ Pod wpływem reduktora (LAH) epoksyd **2.161** ulegał otwarciu, w wyniku czego powstała pochodna 2-deoksyglukozy **2.169**. Usunięcie grupy benzylidenowej (H_2/Pd) doprowadziło do triolu **2.170**, który ulegał reakcji Mitsunobu z *p*-metoksyfenolem, dając produkt **2.171** zabezpieczony w pozycji C-6 (Schemat 2.45). Potraktowanie epoksydu **2.161** NBS, a następnie metanolanem sodu doprowadziło do bromoalkoholu **2.172** z nienaruszonym pierścieniem oksiranowym. W dwóch kolejnych reakcjach redukcji najpierw został usunięty z cząsteczki atom bromu (H_2/Pd), a potraktowanie epoksyalkoholu **2.173** wodorkiem litowoglinowym doprowadziło do diolu **2.174** (Schemat 2.45).



a) $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}[\text{BH}_4]$, C_6H_6 , rfx; b) $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, DCM, MeOH; c) *p*-metoksyfenol, DIAD, PPh_3 , THF, rfx; d) i. NBS, CCl_4 , CaCO_3 , rfx; ii. MeONa , MeOH; e) $\text{H}_2/\text{Pd}/\text{C}$, MeOH, 10 bar, 60°C ; f) LAH, THF, rfx.

Schemat 2.45 Otrzymywanie bloków budulcowych **2.171** i **2.174**

Opracowana wcześniej dla benzylidenowych pochodnych glikozydów metylu metodologia przedłużania i łączenia obu końców okazała się skuteczna również w przypadku dioli **2.171** i **2.174**. Alkilowanie eterem bis-2-chloroetylowym i następcza reakcja z jodkiem sodu doprowadziły do prekursorów **2.175** i **2.176**, które następnie przekształcono w kilka eterów lariatowych **2.177** i **2.178** w reakcjach z pierwszorzędowymi aminami (Schemat 2.46).



a) $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl})_2\text{O}$, Bu_4NHSO_4 , 50% NaOH; b) NaI, aceton, rfx; c) RNH_2 , Na_2CO_3 , ACN, rfx.

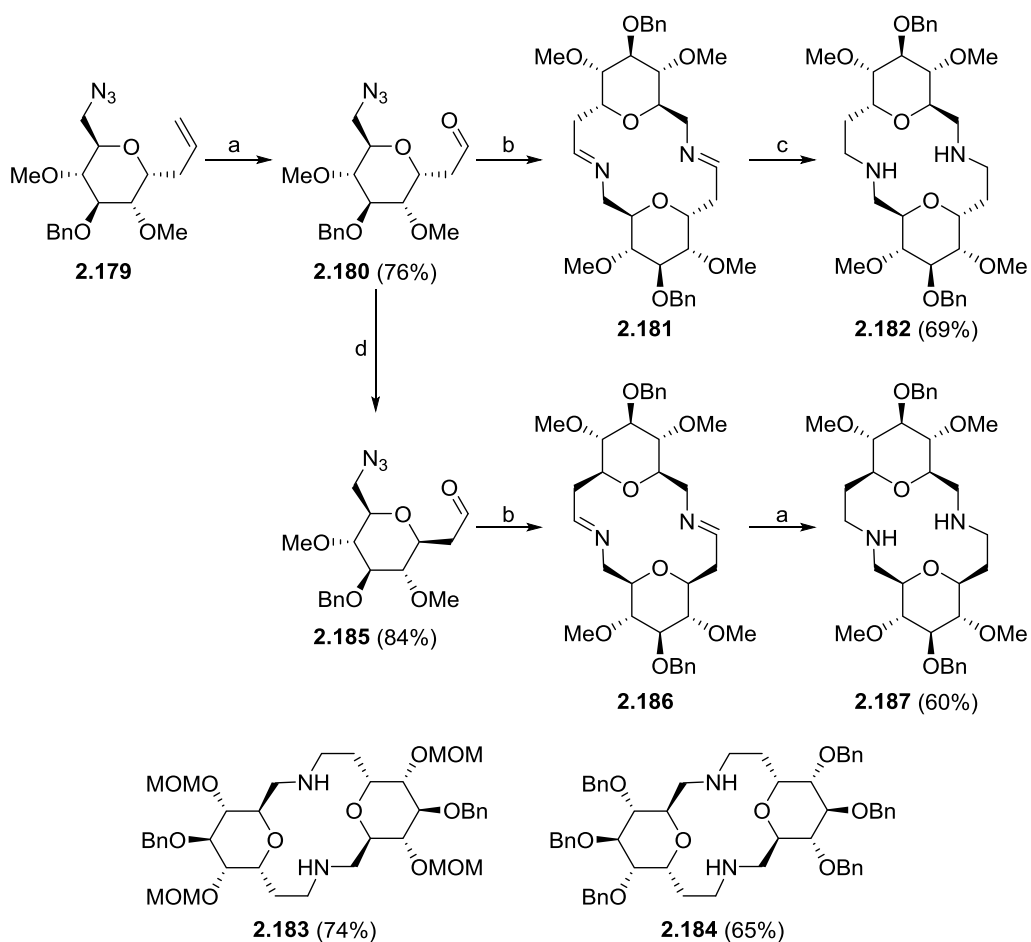
Schemat 2.46 Synteza monoazakoron **2.177** i **2.178** na bazie 2-deoksy-D-glukozy

Po sprawdzeniu zdolności otrzymanych aza-koron do kompleksowania prostych kationów (Na^+ , K^+ , etc.) związki te były testowane jako ligandy w syntezie asymetrycznej. Węgierscy badacze wykazali, że niektóre z chiralnych aza-koronandów są użytecznymi katalizatorami przeniesienia międzyfazowego w reakcjach takich jak addycja 2-nitropropanu do chalkonu,^{122,123} epoksydacja chalkonów^{124,125} i reakcja Darzensa^{126,127} pomiędzy aromatycznymi aldehydami i ketonami arylowo-chlorometylowymi.

Interesującą strategię syntezy diaza-koron o symetrii C_2 z wbudowanymi dwiema podjednostkami cukrowymi o strukturze piranozy zaproponowali Xie i współpracownicy.¹²⁸ Wychodząc z odpowiednio zabezpieczonego C-glukozydu allilu **2.179**, autorzy przekształcili olefinę w azydoaldehyd **2.180**, który następnie poddali tandemowej makrocyklizacji Staudingera/aza-Wittiga (SAW), otrzymując diiminę **2.181**. W tej przemianie zamiast tryfenylofosfiny wykorzystali związaną z polimerem difenylofisinę, gdyż próby doczyszczania mieszaniny na kolumnie chromatograficznej z żelom krzemionkowym kończyły się degradacją produktu. Następcza redukcja ugrupowań iminowych doprowadziła do oczekiwanej makrocyklicznej diaminy **2.182**. W podobny sposób otrzymali dwa kolejne receptory, w których grupy metylowe zastąpili metoksymetylowymi (**2.183**) i benzyłowymi (**2.184**) (Schemat 2.47).

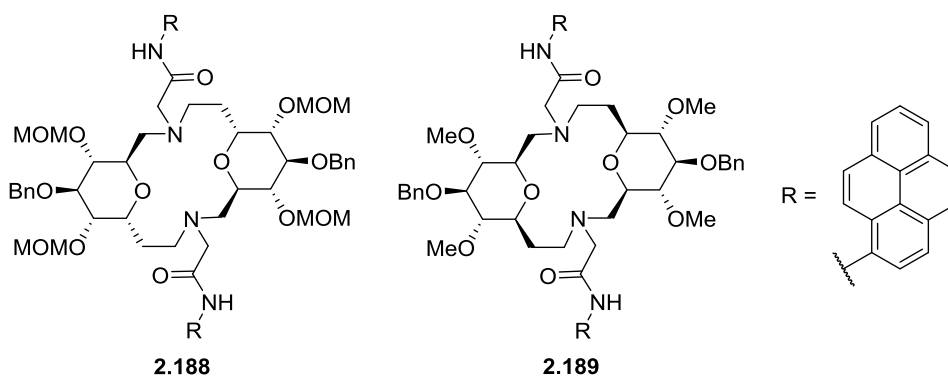
Wykorzystując odwracalność reakcji Michaela, grupa Xie przeprowadziła epimeryzację w pozycji C-1 pierścienia piranozowego i otrzymała azydoaldehyd **2.185**. Powstała w wyniku tandemowej reakcji SAW diimina **2.186** została przekształcona w epimeryczną względem **2.182** diaminę **2.187** (Schemat 2.47).

Obie diaminy wykorzystano w syntezie fluorescencyjnych czujników **2.188** i **2.189** selektywnych względem jonów Cu^{2+} (Rysunek 2.5).¹²⁹



a) OsO_4 (kat.), NaIO_4 , 2,6-lutydyna, dioksan/ H_2O (3:1), rt, 30 min; b) Ph_2P -polimer, THF, Ar, rt, 20 h; c) i. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF, rt, 20 h; ii. 10% Pd/C, MeOH, rt, 24 h; d) $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, 0.6 M MeONa/MeOH, rt, 3 dni.

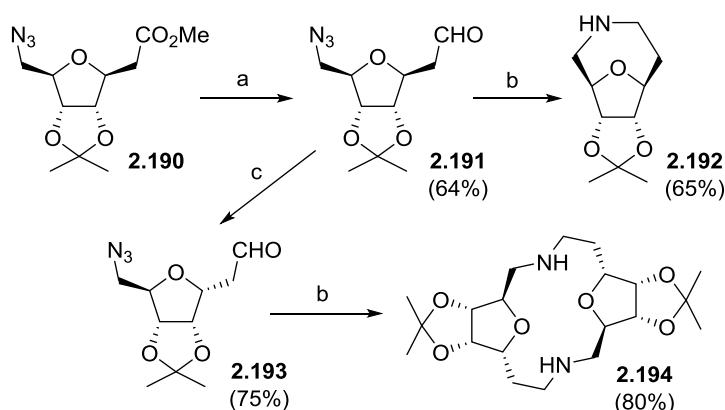
Schemat 2.47 Synteza diazokoron o symetrii C_2 z podjednostkami piranozowymi



Rysunek 2.5 Fluorescencyjne czujniki na bazie diazokoron **2.188** i **2.189**

Komplementarna metoda syntezy diaza-koron o symetrii C_2 , których rdzeń stanowią dwie cząsteczki furanozy, została opracowana w grupie Wu.¹³⁰ Łatwo dostępny azydoester **2.190** poddany został selektywnej redukcji do azydoaldehydu **2.191** (Schemat 2.48). Niestety, zamiast oczekiwanej dimeryzacji w redukcyjnych warunkach (H_2/Pd) autorzy zaobserwowali wewnątrzcząsteczkową cyklizację, prowadzącą do związku **2.192**. Epimeryzacja przy atomie węgla C-1 umożliwiła powstanie układu **2.193**, w którym podstawniki w pozycjach C-1 i C-4

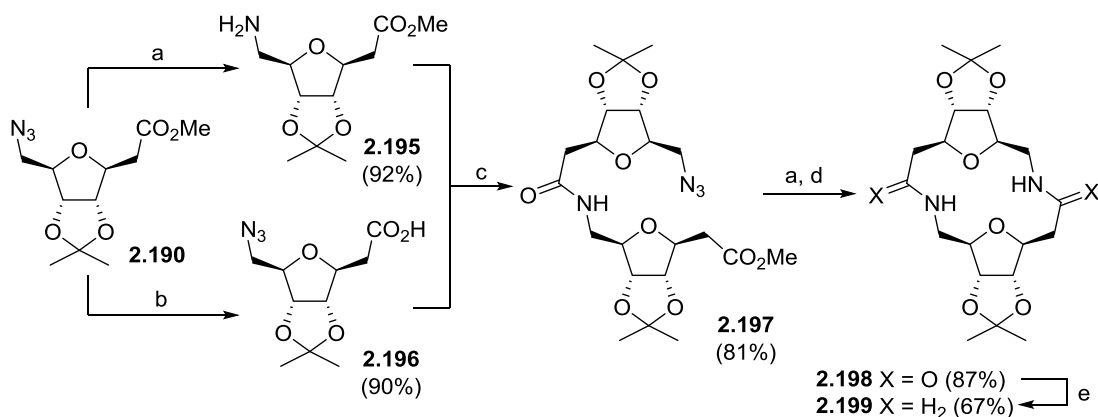
furanozy przyjęły orientację *trans*. Powstający jako produkt przejściowy w warunkach redukcyjnych aminoaldehyd dimeryzował do diiminy, która następnie ulegała redukcji do diaminy **2.194**.



a) DIBAL-H, -78 °C, DCM; b) H₂, Pd/C, MeOH; c) Zn(OAc)₂, MeONa, MeOH.

Schemat 2.48 Synteza diazakorony **2.194** o symetrii C₂ z podjednostkami furanozowymi

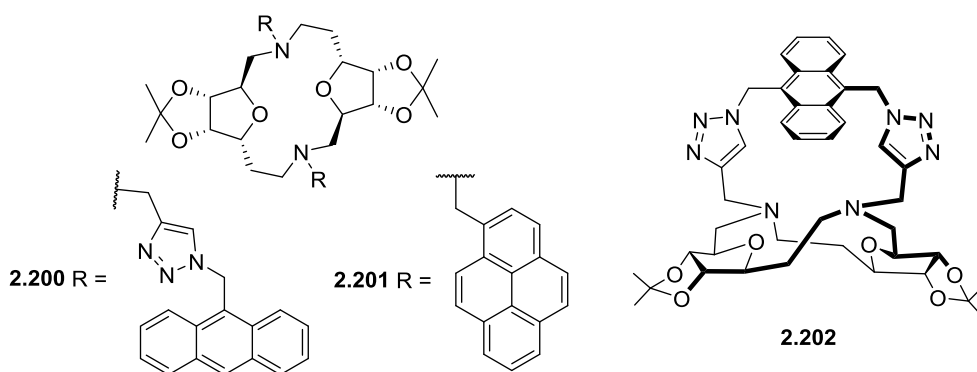
Epimeryczną względem **2.194** makrocykliczną diaminę **2.199** autorzy otrzymali alternatywną metodą, w której azydoester **2.190** przekształcili niezależnie w aminoester **2.195** oraz azydokwas **2.196**. W wyniku sprzęgania grupy aminowej z karboksylową powstał dimer **2.197**, który po redukcji grupy azydowej ulegał wewnątrzcząsteczkowemu amidowaniu, prowadząc do diamidu **2.198**. Redukcja grup amidowych doprowadziła do C₂-symetrycznej diaminy **2.199** (Schemat 2.49).



a) H₂, Pd/C, MeOH; b) NaOH, THF, H₂O; c) DEPC, Et₃N, DMF; d) K₂CO₃, MeOH; e) LAH, THF, mikrofales

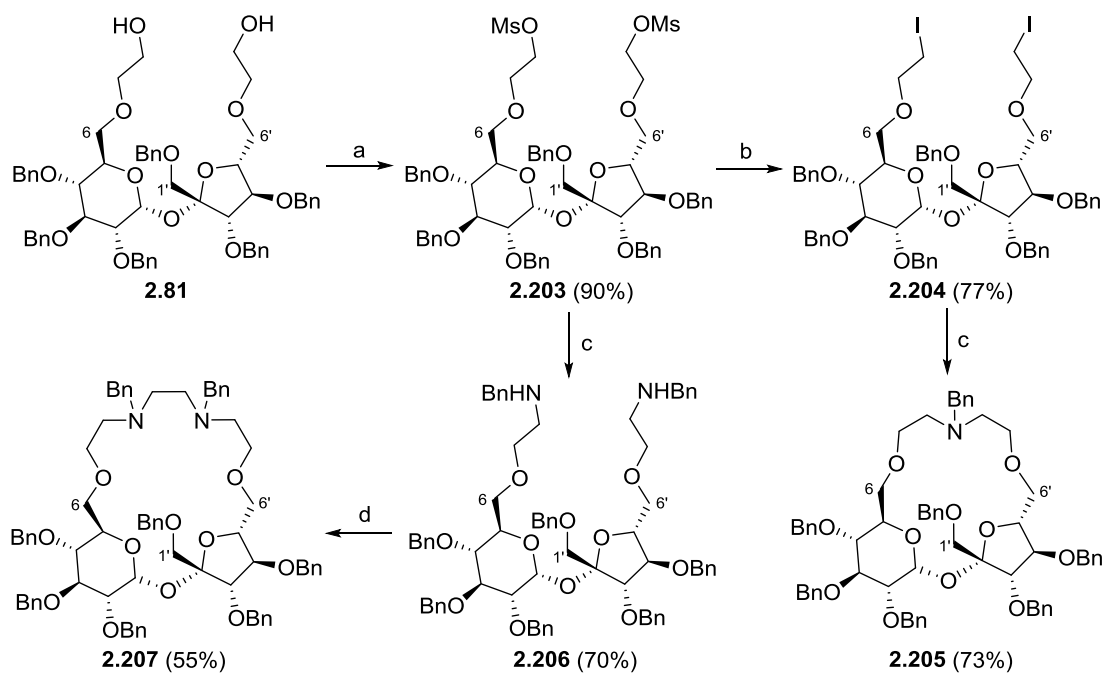
Schemat 2.49 Synteza epimerycznej względem **2.194** diazakorony **2.199** z podjednostkami furanozowymi

Wu i współpracownicy poddali makrocykliczną diaminę **2.194** alkilowaniu i otrzymali dwa fluorescencyjne sensory z podjednostkami: antracenową¹³¹ (**2.200**) i pirenową¹³² (**2.201**) (Rysunek 2.6). Receptory te okazały się być układami, które z wysoką selektywnością rozpoznają jony Cu²⁺ i Hg²⁺. Autorom udało się również zsyntezować kawitand **2.202**, który skutecznie rozpoznaje jony Cu²⁺ oraz HSO₄⁻.^{133,134}



Rysunek 2.6 Receptory otrzymane z diaminy 2.194

Pierwsze analogi eterów koronowych (zawierające jedynie atomy tlenu jako heteroatomy), w których część cukrową stanowiła sacharoza, zostały otrzymane w grupie Jarosza.^{21,64,69,135} Związki te oddziaływały przede wszystkim z jonami sodu i potasu, natomiast bardzo słabo rozpoznawały jon amoniowy. Dopiero wprowadzenie przynajmniej jednego atomu azotu w obręb makrocyklicznego pierścienia spowodowało znaczący wzrost zdolności kompleksujących jon NH_4^+ .



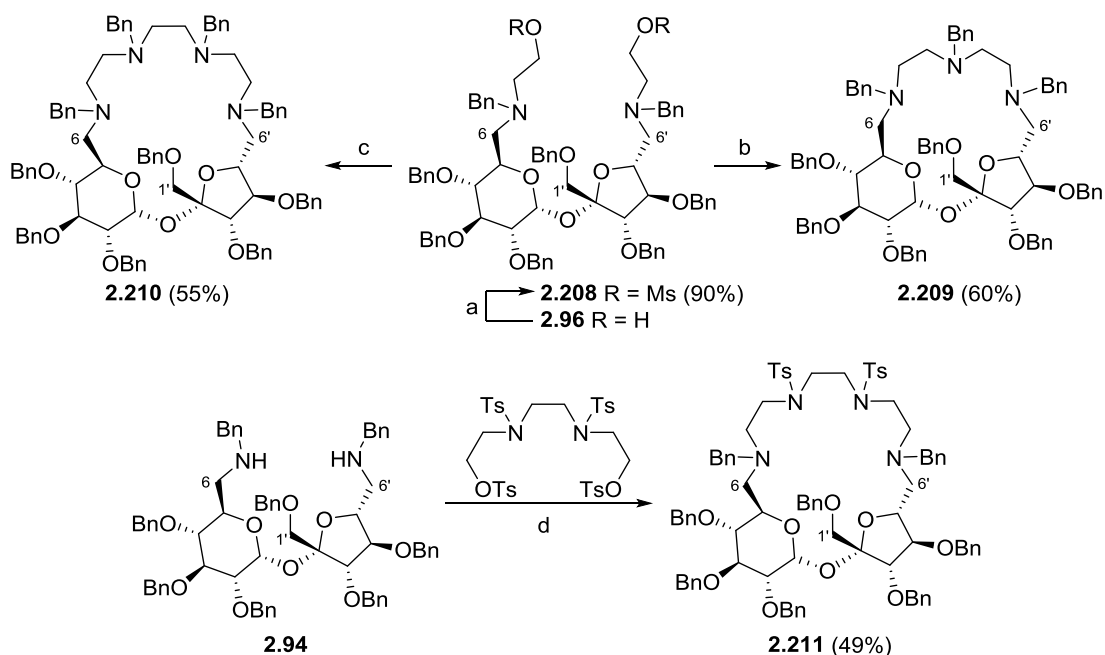
a) MsCl , Et_3N , DMAP (kat.), DCM; b) NaI , aceton, rfx, 6h; c) BnNH_2 , Na_2CO_3 , ACN, rfx, 50 h; d) $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$, Na_2CO_3 , ACN, rfx, 48 h.

Schemat 2.50 Otrzymywanie pochodnych 2.205 2.207 na bazie sacharozy

W syntezie pierwszego układu aza-koronowego¹³⁶ 2.205 Listkowski wykorzystał diol 2.81, który przekształcił w dimesylan 2.203, a następnie w diiodek 2.204. Reakcja z benzyloaminą prowadzona we wrzącym acetonitrylu doprowadziła do oczekiwanego produktu 2.205 (Schemat 2.50). Dimesylan 2.203 okazał się również użytecznym blokiem budulcowym i posłużył Lewandowskiemu w syntezie diazakorony 2.207.⁷³ Reakcja z kilkukrotnym nadmiarem

benzyloaminy sprzyjała powstawaniu diaminy **2.206**, która reagowała z ditylanem glikolu etylenowego, dając oczekiwany związek makrocykliczny **2.207** (Schemat 2.50).

Lewandowski otrzymał również analogi triaza- **2.209** i tetraza-koronowy **2.210**, wykorzystując jako platformę diaminodiol **2.96**.⁷³ Otrzymany po aktywacji grup –OH prekursor **2.208** został poddany reakcjom z benzyloaminą i N,N'-dibenzyloetylenodiaminą, w wyniku których powstały oczekiwane produkty **2.209** i **2.210**. Z kolei diamina **2.94** posłużyła w syntezie związku tetraza-koronowego **2.211**, w którym podstawniki benzytowe przy dwóch atomach azotu zostały zastąpione grupami tosyłowymi (Schemat 2.51).



- a) MsCl, Et₃N, DMAP (kat.), DCM; b) BnNH₂, Na₂CO₃, ACN, rfx, 48 h;
c) BnNHCH₂CH₂NHBn, Na₂CO₃, ACN, rfx, 48 h; d) Na₂CO₃, ACN, rfx, 96 h.

Schemat 2.51 Synteza analogów triaza- **2.209** i tetraza-koronowych **2.210** i **2.211** z podjednostką sacharozy

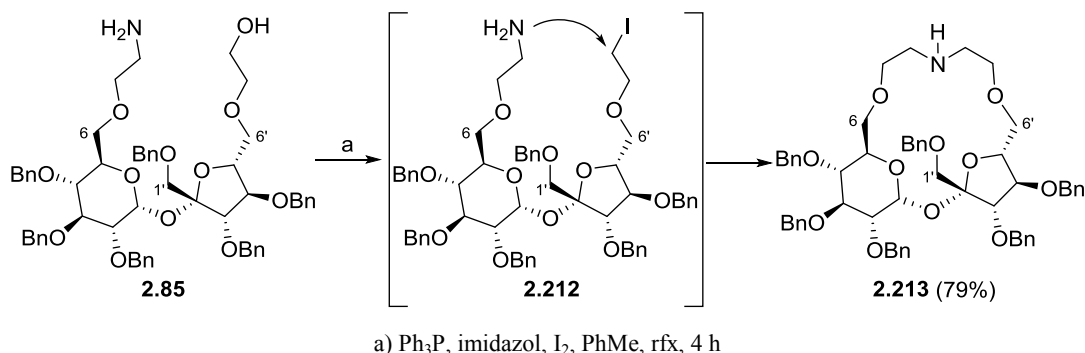
Badania właściwości kompleksujących otrzymanych związków względem obu enancjomerów chlorowodoru 1-fenyletyloamoniowego wykazały, że kilka z nich rozpoznaje kation 1-(*S*)-fenyletyloamoniowy z bardzo wysoką enancjoselektywnością (Tabela 2.1).¹³⁷

Tabela 2.1 Stałe trwałości kompleksów związków aza-koronowych z enancjomerami chlorowodoru 1-fenyletyloamoniowego w CDCl₃

Receptor	(<i>S</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]	(<i>R</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]
2.207	946	a
2.209	1266	837
2.210	265	a
2.211	a	a

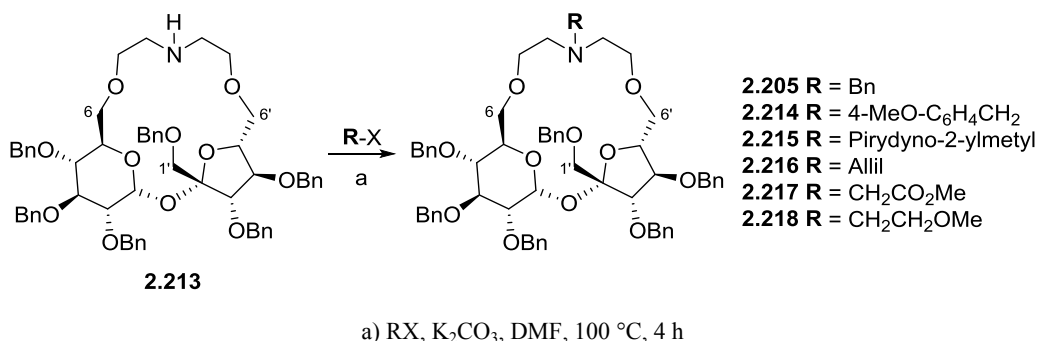
a – brak oddziaływania receptora z kationem amoniowym (na podstawie widma ¹H NMR)

Inną strategię syntezy modyfikowanych analogów aza-koronowych zaproponował Popotnyk.¹³⁸ Aminoalkohol **2.85** poddał reakcji Garegga-Samuellsona, lecz zamiast oczekiwanego związku **2.212** otrzymał makrocykliczną drugorzędową aminę **2.213** (Schemat 2.52).



Schemat 2.52 Otrzymywanie monoaza-korony **2.213** w tandemowej reakcji Garegga-Samuellsona

Związek ten okazał się cenną platformą w syntezie modyfikowanych układów aza-koronowych, gdyż umożliwił wprowadzenie do układu podstawników, których właściwości steryczne i elektronowe są inne niż grupy benzylowej (Schemat 2.53). Badania zdolności kompleksujących otrzymanych receptorów wykazały, że w większości przypadków zastąpienie grupy benzylowej innym podstawnikiem zwiększało trwałość kompleksu z chlorowodorciem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym przy jednoczesnym zachowaniu bardzo wysokiej enancjoselektywności (Tabela 2.2).



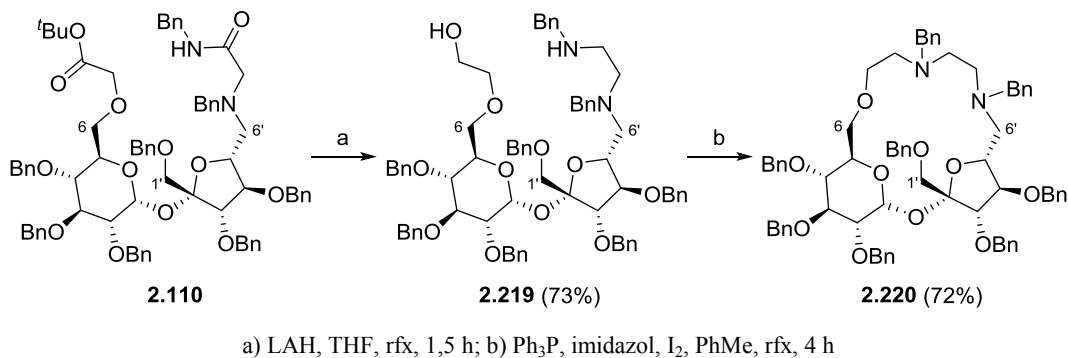
Schemat 2.53 Alkilowanie makrocyklicznej aminy **2.213**

Tabela 2.2 Stałe trwałości kompleksów modyfikowanych monoaza-koron z enancjomerami chlorowodoru 1-fenyloetyloamoniowego w CDCl₃

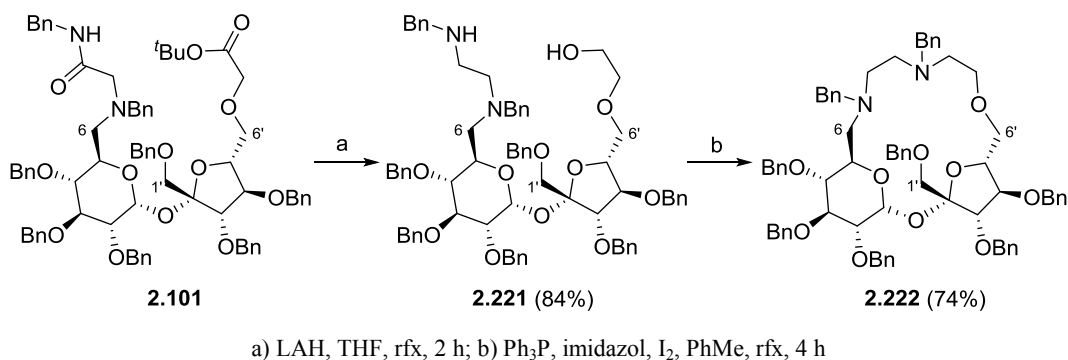
Receptor	R	X	Wydajność [%]	(<i>S</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]	(<i>R</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]
2.205	Bn	Br	73	70±7	a
2.214	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	Cl	77	140±10	a
2.215	Pirydyno-2-ylmetyl	Br	65	317±33	67±6
2.216	Allil	Br	68	427±42	a
2.217	CH ₂ CO ₂ Me	Br	72	623±48	a
2.218	CH ₂ CH ₂ OMe	Br	67	733±69	a

a – brak oddziaływania receptora z kationem amoniowym (na podstawie widma ¹H NMR)

Potopnyk postanowił również analogi diaza-koronowe.⁸⁰ Oczekiwał, że związki te będą tworzyć trwalsze kompleksy z (*S*)-PEA·HCl niż związek **2.205**, i równocześnie będą bardziej enancjoselektywne niż związek **2.209**. W opracowanej metodologii syntezy „niesymetrycznych” receptorów wykorzystał amidoester **2.110** (otrzymany z alkoholu **2.100**, patrz Schemat 2.34 i Schemat 2.35), który zredukował do aminoalkoholu **2.219**. W wyniku reakcji Garegga-Samuellsona otrzymał pochodną **2.220**, w której jeden z atomów azotu przyłączony był do fruktozy w pozycji C-6’ (Schemat 2.54).

Schemat 2.54 Synteza diaza-korony **2.220**

Regioizomeryczny względem **2.220** związek **2.222** zsyntezował w analogiczny sposób, wychodząc z amidoestru **2.101** (Schemat 2.55).

Schemat 2.55 Synteza regioizomerycznej względem **2.220** diaza-korony **2.222**

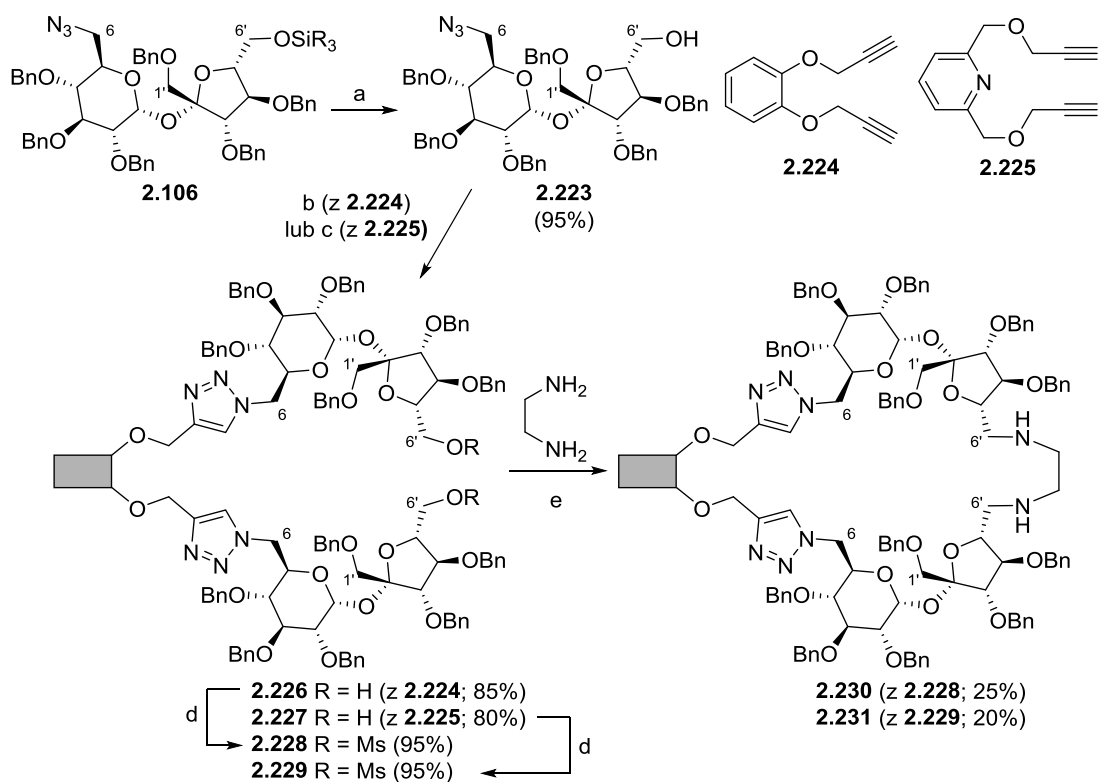
Badania „niesymetrycznych” receptorów **2.220** i **2.222** wykazały niezwykle istotny wpływ miejsca przyłączenia atomu azotu do dwucukru na ich własności kompleksujące względem enancjomerów chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego (PEA·HCl; Tabela 2.3). Związek **2.220** rozpoznawał jedynie (*S*)-PEA·HCl i tworzył z nim trwalszy kompleks niż związek **2.222**, który oddziaływał również z (*R*)-PEA·HCl.

Tabela 2.3 Stałe trwałości kompleksów związków diaza-koronowych (**2.220** i **2.222**) oraz monoaza- (**2.205**) i triaza-koronowych (**2.209**) z enancjomerami chlorowodorku 1-fenyletyloamoniowego w CDCl₃

Receptor	(<i>S</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]	(<i>R</i>)-PEA·HCl K _a [M ⁻¹]
2.205	70±7	a
2.220	309±23	131±6
2.222	522±33	a
2.209	1266	837

a – brak oddziaływania receptora z kationem amoniowym
(na podstawie widma ¹H NMR)

Synteza związków makrocyklicznych o symetrii C₂ z dwiema cząsteczkami sacharozy okazała się znacznie bardziej wymagającym zadaniem, jednak i w tym przypadku grupie Jarosza udało się po wielu wcześniejszych niepowodzeniach osiągnąć zamierzony cel.¹³⁹



a) TBAF, THF, rt; b) **2.224**, CuI, DIPEA, ACN, 60 °C, 24 h; c) **2.225**, CuSO₄, askorbinian sodu, ^tBuOH, H₂O (1:1), rt, 48 h; d) MsCl, Et₃N, DMAP (kat.), DCM, rt, 4 h; e) H₂NCH₂CH₂NH₂, Na₂CO₃, templat, ACN, rfx, 48 h.

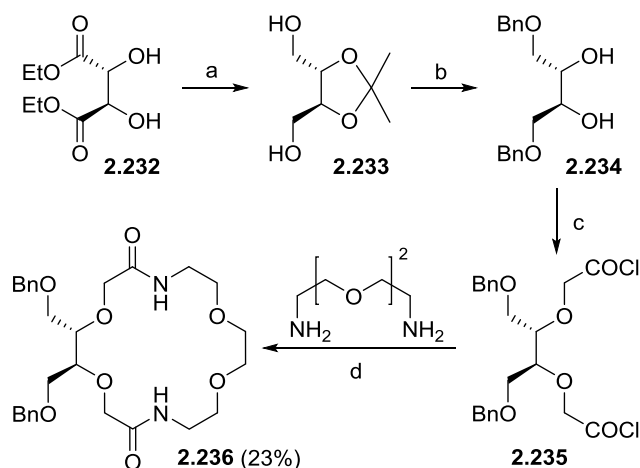
Schemat 2.56 Otrzymywanie makrocyklicznych pochodnych sacharozy o symetrii C₂

W realizacji zadania Lewandowski wykorzystał związek **2.106** jako kluczowy blok budulcowy. Otrzymany z niego azydoalkohol **2.223** poddał 1,3-dipolarnej cykloaddycji z linkerami o symetrii C₂ (**2.224** i **2.225**), w wyniku której otrzymał dimeryczne addukty **2.226** i **2.227** (Schemat 2.56). Po aktywacji grup -OH dimesylany **2.228** i **2.229** ogrzewał z etylenodiaminą, jednak docelowy produkt **2.230** otrzymał jedynie w przypadku łącznika zawierającego pirokatechinę z niewielką wydajnością 10%. Drugi z prekursorów **2.229** w tych warunkach nie reagował wcale. Dopiero zastosowanie chlorowodorku estru metylowego

L-fenyloglicyny jako templaty umożliwiło powstanie oczekiwanego makrocyklicznego produktu **2.231** z wydajnością 20%, jak również podniosło wydajność produktu **2.230** do 25%. Co ciekawe, chlorowodorek estru metylowego D-fenyloglicyny nie powodował żadnych reakcji. Uzyskane przez Lewandowskiego wyniki są pierwszym przykładem wykorzystania prostych naturalnych związków jako templatów w syntezie układów makrocyklicznych.

2.2.2. Wykorzystanie cukrów w syntezie makrocyklicznych układów bis-amidowych

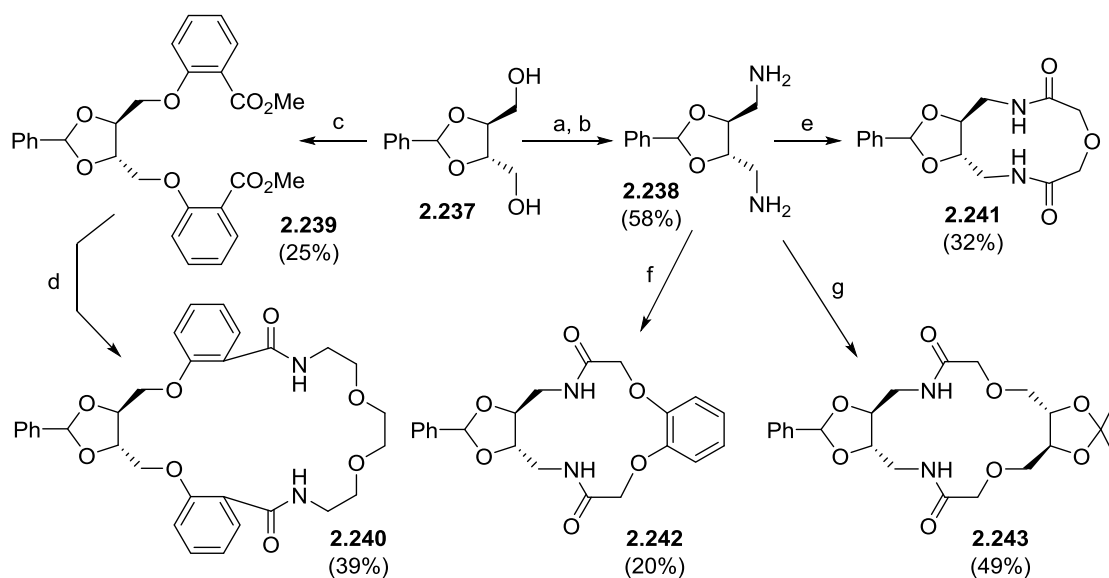
Jeden z pierwszych przykładów zastosowania pochodnej cukrowej do otrzymywania makrocyklicznej pochodnej typu 18-korona-6 z grupami amidowymi przedstawiła grupa Inouye.¹⁴⁰ Stosując procedurę Carmacka¹⁴¹ i Feita¹⁴², autorzy otrzymali z estru dietylowego kwasu L-winowego **2.232** 2,3-*O*-izopropylideno-L-treitol (**2.233**), a następnie 1,4-dibenzylo-L-treitol (**2.234**), który przekształcili w chlorek kwasowy (**2.235**). W reakcji z 4,7-dioksa-1,10-diaminopentanem, prowadzonej w technice wysokich rozcieńczeń, otrzymali makrocykliczny diamid (**2.236**) (Schemat 2.57).



a) i. aceton, H₂SO₄, eter naftowy, rfx, 9 dni, 82%; ii. LAH, Et₂O, rfx, 30 min, 64-87%; b) i. NaH, BnBr, THF, rt, 17 h; ii. HCl, MeOH, rfx; 5 h; c) ClCH₂CO₂H, ^tBuOK/^tBuOH, rfx, 10 h, 43%; ii. (COCl)₂, C₆H₆; d) (COCl)₂, C₆H₆, 40 °C, 9h, 23%.

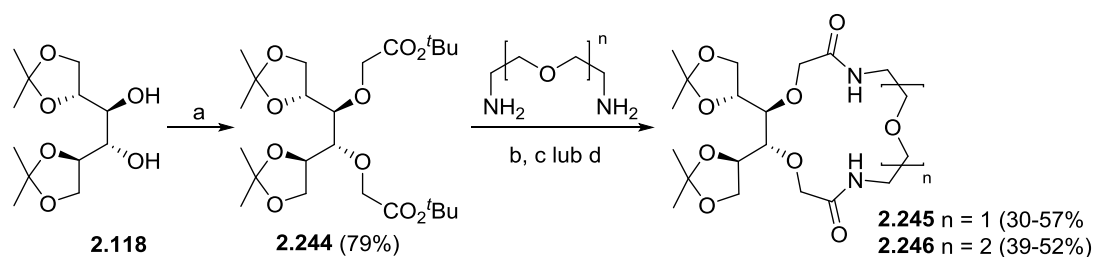
Schemat 2.57 Synteza makrocyklicznego diamidowego receptora **2.236** na bazie L-treitolu

Interesującą koncepcję syntezy diazakoronandów przedstawiła grupa Jurczaka.¹⁴³ Wywiedziony z kwasu L-winowego 2,3-*O*-benzylideno-L-treitol (**2.237**), autorzy przekształcili w diaminę **2.238** oraz diester **2.239**, które następnie wykorzystali w syntezie kilku diazakoronandów (**2.240-2.243**). Kluczowy w całej syntezie etap makrocyklizacji przeprowadzili jednak w odmienny sposób. Zamiast kłopotliwych w pracy chlorków kwasowych autorzy wykorzystali diestry, które reagowały z aminami z dobrymi wydajnościami (Schemat 2.58). Udowodnili tym samym, że metoda ta ma charakter ogólny, gdyż we wcześniejszych pracach wykazali jej użyteczność w syntezie achiralnych diazakoronandów^{144,145,146} i kryptandów.¹⁴⁷



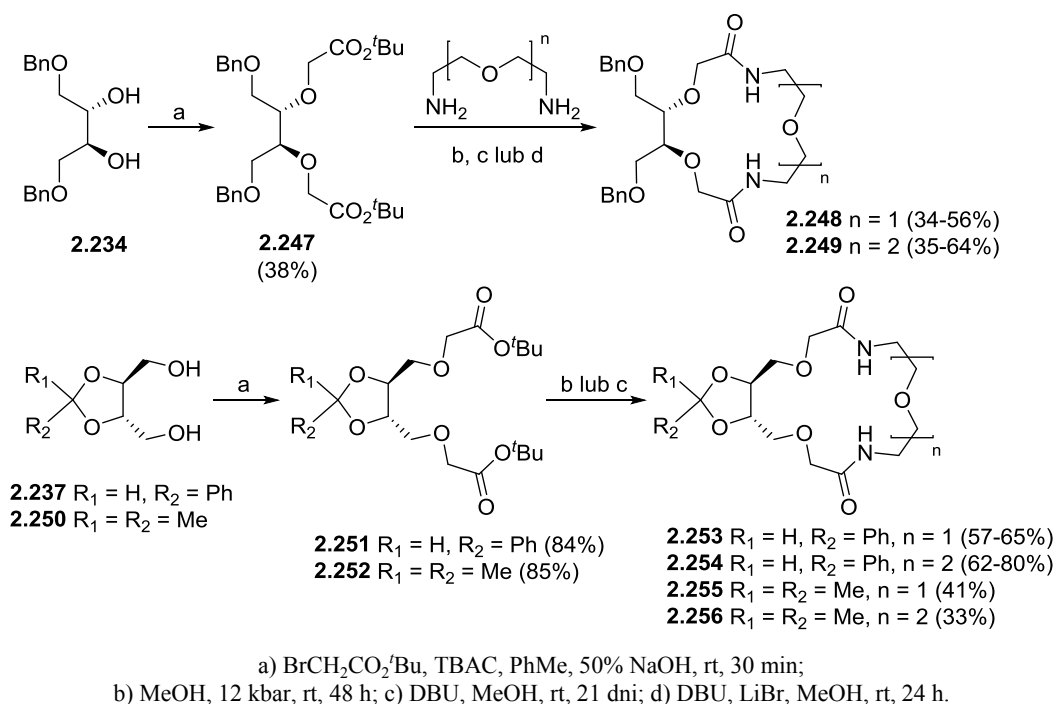
Schemat 2.58 Otrzymywanie diazokoronandów **2.240-2.243** pochodnych L-treitolu

W dalszych pracach grupa Jurczaka udoskonaliła procedurę syntezy chiralnych diazokoronandów z udziałem estrów i amin, a jako modelowy obiekt wybrała wspomniany już wcześniej 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitol **2.118**.¹⁴⁸ Z racji napotkanych trudności podczas syntezy diestru metylowego autorzy postanowili otrzymać analogiczny diester *tert*-butylowy **2.244**, który jednak nie wstępował w reakcje z α,ω -diaminami. Badacze odkryli, że proces ten można wymusić albo poprzez zastosowanie wysokiego ciśnienia, albo najpierw poddając ester *tert*-butylowy **2.244** transestryfikacji w obecności metanolu i DBU, albo metanolu, DBU i bezwodnego bromku litu, co prowadzi do oczekiwanych bisamidów **2.245** i **2.246** (Schemat 2.59).



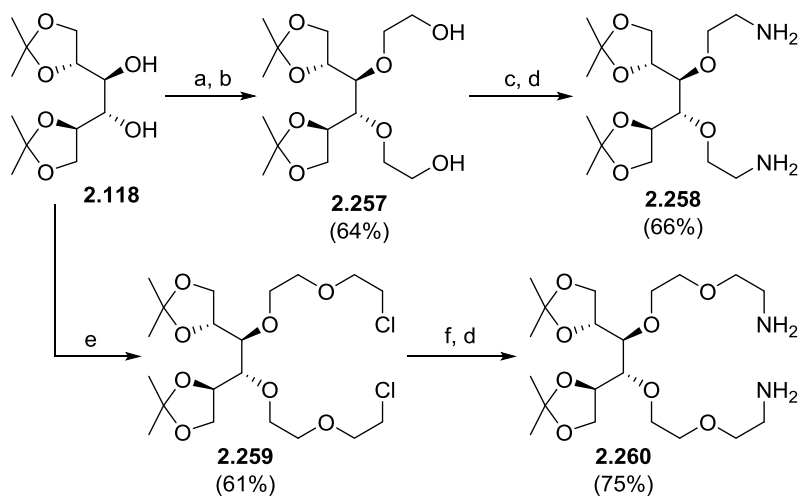
Schemat 2.59 Synteza diazokoronandów **2.245** i **2.246** na bazie 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu (**2.118**)

Również z dioli (**2.234**, **2.237** i **2.250**), pochodnych L-treitolu, zostały otrzymane estry *tert*-butylowe (**2.247**, **2.251** i **2.252**), które reagowały z α,ω -diaminami w opracowanych przez autorów warunkach, dając diazokoronandy (**2.248**, **2.249**, **2.253-2.256**; Schemat 2.60).



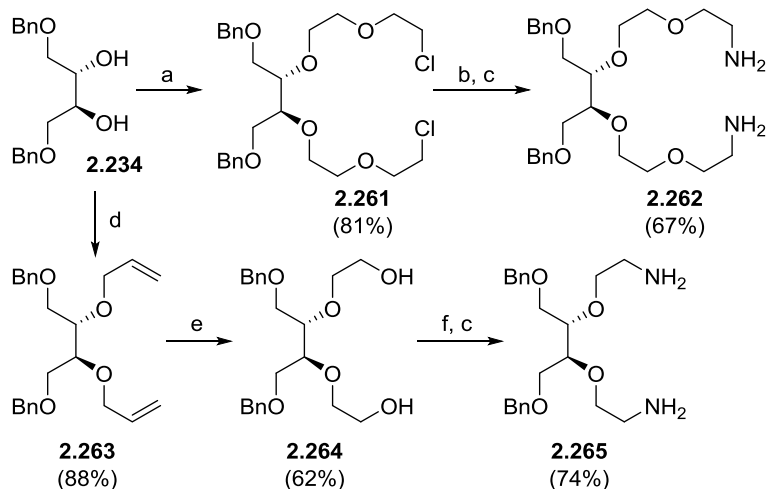
Schemat 2.60 Otrzymywanie makrocyklicznych diamidów z L-treitolu

Odkrycie przez grupę Jurczaka achiralnych makrocyklicznych receptorów zawierających ugrupowanie 2,6-pirydynokarboksamidowe, zdolnych do rozpoznania jonów halogenkowych i octanowych,¹⁴⁹ zaowocowało podjęciem prac zmierzających do otrzymania chiralnych analogów, których struktura zawierałaby odpowiedni fragment cukrowy o symetrii C_2 . Ponieważ koncepcja zakładała wykorzystanie diestrów zawierających fragment pirydynowy, odpowiednie α,ω -diaminy (**2.258**, **2.260**, **2.262** i **2.265**) zostały otrzymane z 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu **2.118** (Schemat 2.61) i 1,4-di-*O*-benzylo-L-treitolu **2.234** (Schemat 2.62) w sekwencji prostych reakcji.^{150,151}



a) $BrCH_2CO_2^tBu$, TBAC, PhMe, 50% NaOH, rt, 30 min; b) LAH, 1,4-dioksan, rfx, 12 h; c) PhthNH, PPh_3 , DIAD, THF, rt, 3 dni; d) $N_2H_4 \cdot H_2O$, EtOH, rfx, 24 h; e) $(ClCH_2CH_2)_2O$, $Bu_4NH_2SO_4$, 50% NaOH, rt, 2 dni; f) PhthNK, DMF, 90 °C, 24 h.

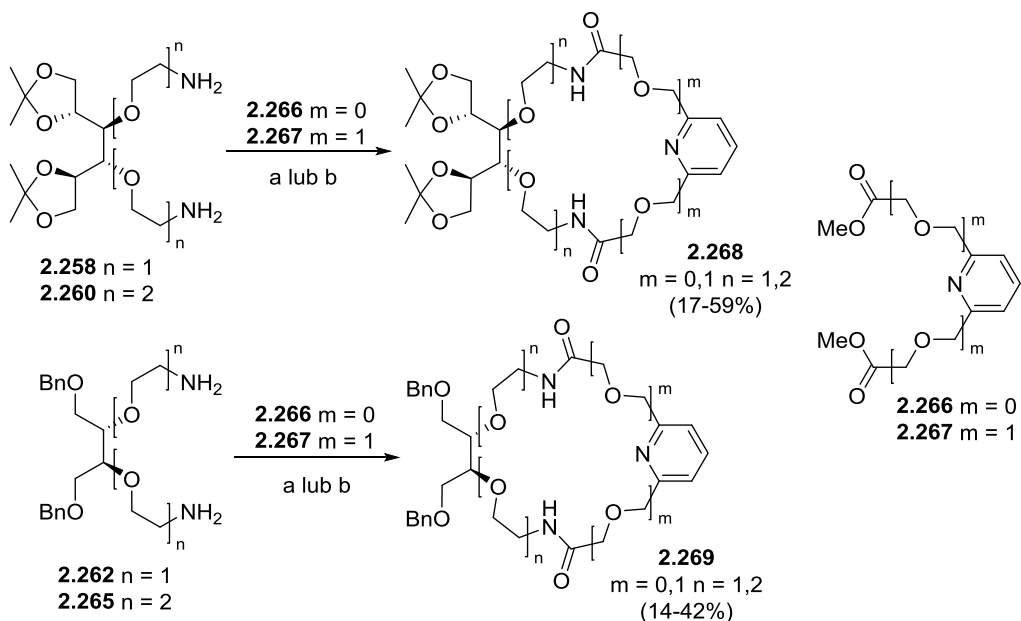
Schemat 2.61 Synteza diaminy (**2.258** i **2.260**) z 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-D-mannitolu (**2.118**)



a) (ClCH₂CH₂)₂O, Bu₄NHSO₄, 50% NaOH, rt, 2 dni; b) PhthNK, DMF, 90 °C, 24 h; c) N₂H₄·H₂O, EtOH, rfx, 8-24 h;
 d) AllBr, KOH, PhMe, 90 °C, 24h; e) i. O₃, MeOH, -78 °C, 30 min; ii. NaBH₄, MeOH/H₂O, -21 °C, 16 h;
 f) PhthNH, PPh₃, DIAD, EtOH, 8 h.

Schemat 2.62 Synteza diamin (2.262 i 2.265) z 1,4-dibenzyl-L-treitolu (2.234)

Docelowe chiralne diazakoronandy (2.268, 2.269) powstały w wyniku reakcji pomiędzy diaminami (2.258, 2.265) i estrami metylowymi z fragmentem pirydynowym (2.266, 2.267). Procesy makrocyklizacji autorzy prowadzili albo pod wysokim ciśnieniem (MeOH, 12 kbar, rt, 48 h), albo pod ciśnieniem atmosferycznym (MeONa, MeOH, rt) (Schemat 2.63).

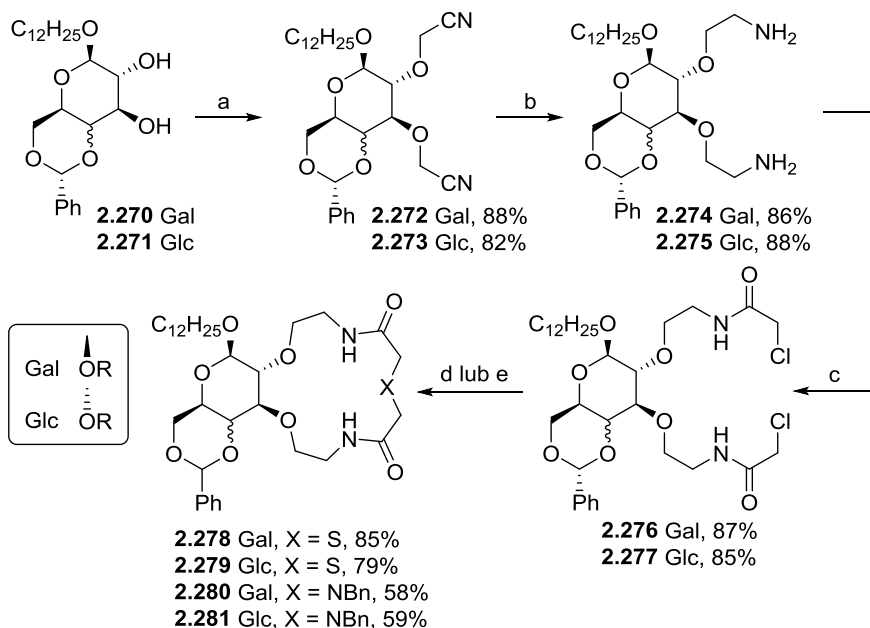


a) MeOH, 12 kbar, rt, 48 h; b) MeONa, MeOH, rt.

Schemat 2.63 Otrzymywanie chiralnych diazakoronandów (2.268, 2.269) z podjednostką pirydynową

Nieco inne podejście w syntezie makrocyklicznych bisamidów zaproponowali Sabah i Hashim.¹⁵² Dwa diole 2.270 i 2.271 alkilowali bromoacetonitrylem, a powstałe nityle 2.272 i 2.273 zredukowali do amin 2.274 i 2.275. W wyniku reakcji z bezwodnikiem kwasu chloro-

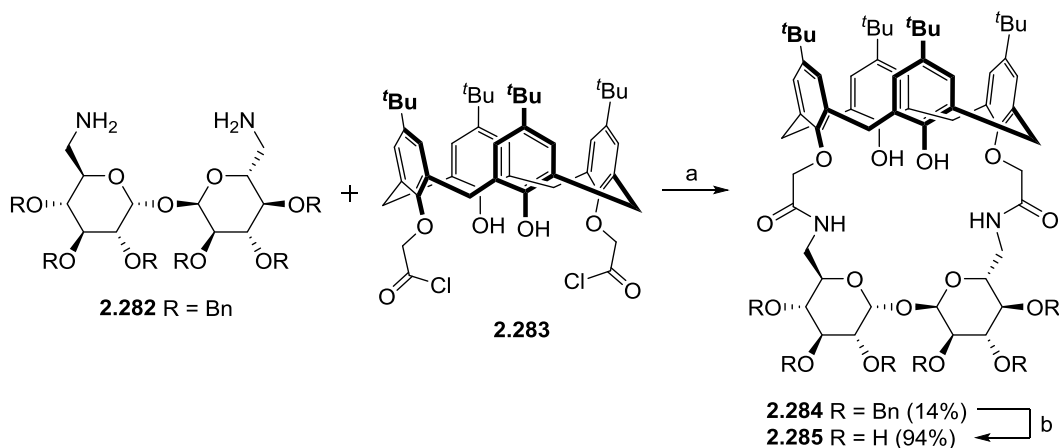
octowego otrzymali bis-chloroacetamidy **2.276** i **2.277**, których oczekiwaną wysoką reaktywność wykorzystali w syntezie tia- (**2.278**, **2.279**) i aza-koron (**2.280**, **2.281**) (Schemat 2.64).



a) BrCH_2CN , Bu_4NHSO_4 , 50% NaOH , 10°C , 2,5 h; b) LAH, THF, 0°C , 1,5 h; c) $(\text{ClCH}_2\text{CO})_2\text{O}$, DCM, 0°C , 2 h; d) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$, EtOH, rfx, 4,5 h; e) BnNH_2 , Na_2CO_3 , ACN, rfx, 12 h.

Schemat 2.64 Synteza makrocyklicznych diamidów z cukrów prostych

Interesujący przykład łączenia dwóch zupełnie różnych bloków budulcowych zaprezentowała grupa Dondoniego.¹⁵³ Terminalna diamina **2.282**, pochodna α,α' -trehalozy, została poddana reakcji z chlorkiem kwasowym **2.283** przygotowanym z kaliks[4]arenu, w wyniku której powstał bisamidowy receptor **2.284**. Zabezpieczenia benzylove w części cukrowej usunięto redukcyjnie ($\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$) i otrzymano związek **2.285** (Schemat 2.65).

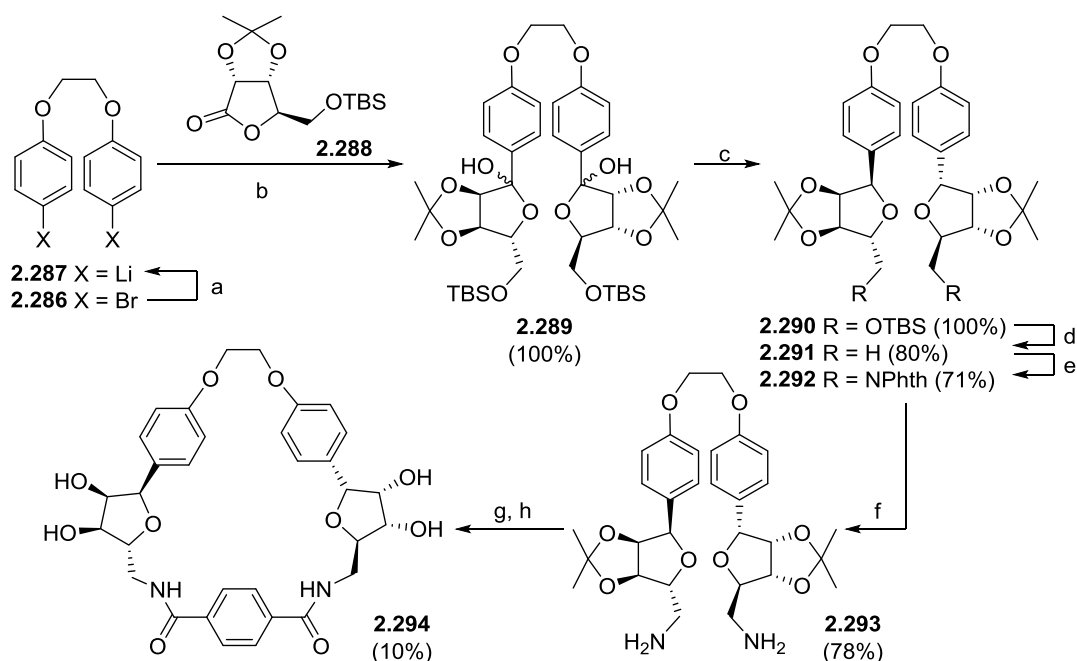


a) DMAP, DCM, rt, 3 h; b) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$.

Schemat 2.65 Otrzymywanie hybrydowego układu kaliks-[4]-aren-trehaloza

Odmianą klasą hybrydowych związków makrocyklicznych, które zawierają w obrębie pierścienia makrocyklicznego część cukrową i aromatyczną, są glikofany. Jeden z pierw-

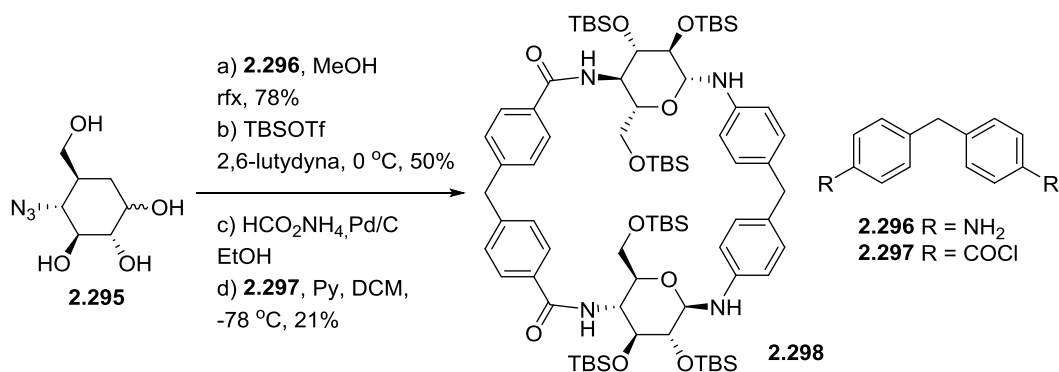
szych przykładów syntezy tego typu układów z grupami amidowymi opublikowali Wilcox i Cowart.¹⁵⁴ Związek **2.286** powstały z połączenia dwóch cząsteczek *p*-bromofenolu mostkiem etylenowym poddali litowaniu, a powstałą pochodną litoorganiczną **2.287** wprowadzili w reakcję z D-rybofuranolaktonem **2.288** (Schemat 2.66). Po redukcji bis-hemiacetalu **2.289**, która przebiegała wysoce stereoselektywnie, usunęli zabezpieczenia siliłowe w pochodnej **2.290** i otrzymali diol **2.291**. W kolejnych dwóch etapach wprowadzili grupy aminowe w miejsce grup hydroksylowych. W wyniku sprzęgania diaminy **2.293** z chlorkiem kwasu tereftalowego otrzymali bisamidowy glikofan, z którego usunęli zabezpieczenia izopropylidenowe, otrzymując docelowy związek **2.294**.



- a) ^tBuLi, pentan, -78 °C; b) **2.281**, THF; c) NaBH₃CN, PTSA, MeOH, 0 °C; d) HF, 0 °C; e) PhthNH, Ph₃P, DEAD, THF; f) N₂H₄, C₆H₆, EtOH, rfx; g) chlorek kwasu tereftalowego, Et₃N, PhMe, THF, 15%; h) AcOH, 70 °C, 66%.

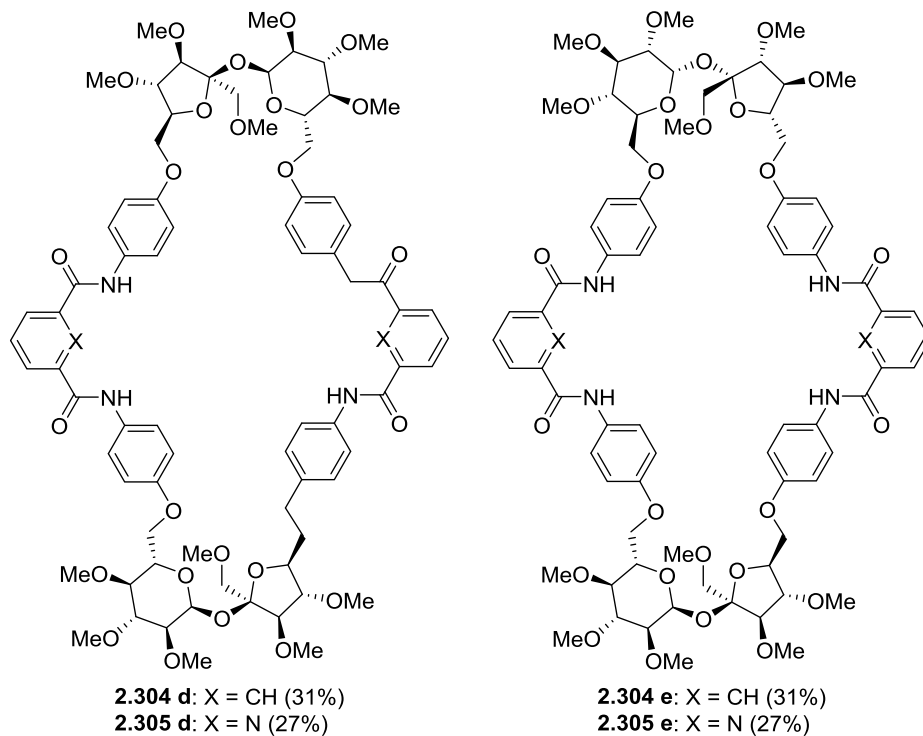
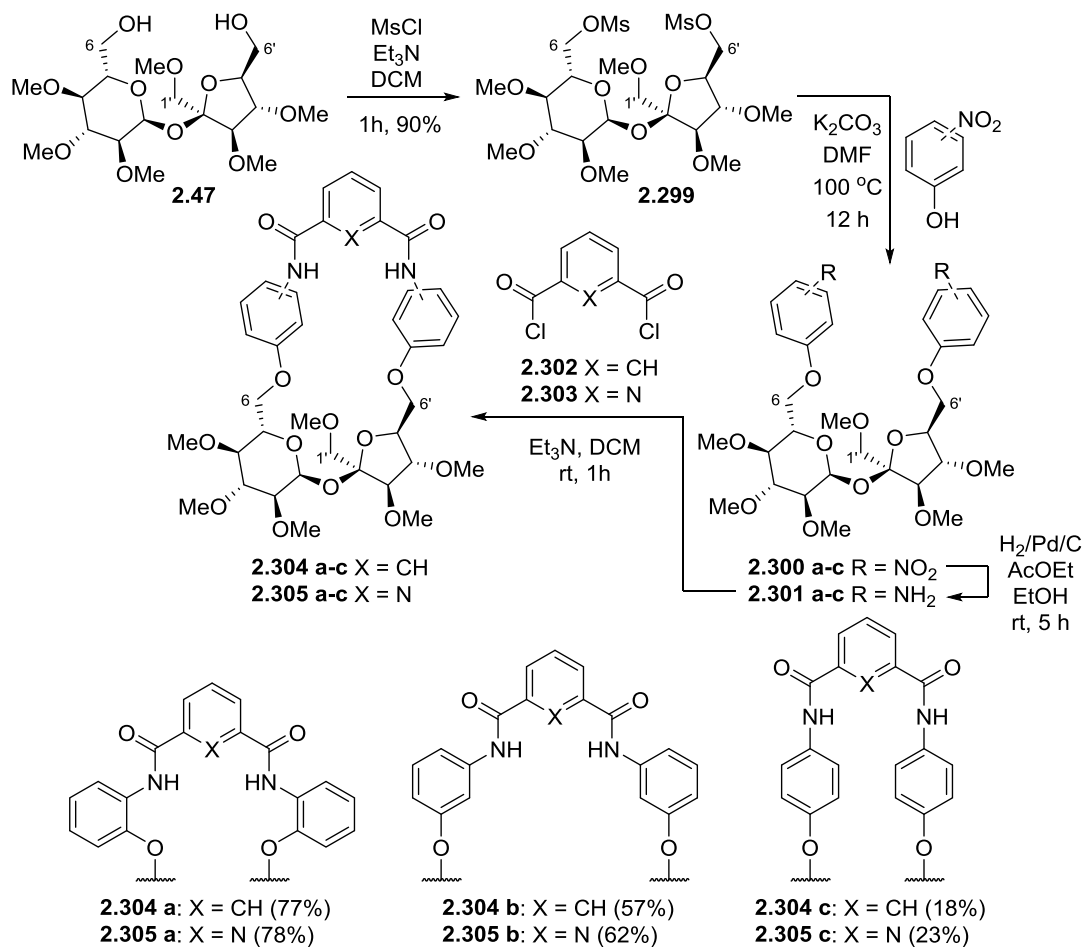
Schemat 2.66 Synteza glikofanu **2.294** z D-rybofuranolaktonu **2.288**

Ciekawym przykładem syntezy glikofanu jest praca, w której Barrett i Mani wykorzystali 4-azydo-4-deoksy-D-glukozę **2.295**.¹⁵⁵ W wyniku czterech reakcji otrzymali z pochodnej cukrowej **2.295**, 4,4'-metylenodianiliny **2.296** i chlorku kwasu 4,4'-metylenodibenzoowego **2.297** związek **2.298** o założonej strukturze (Schemat 2.67).



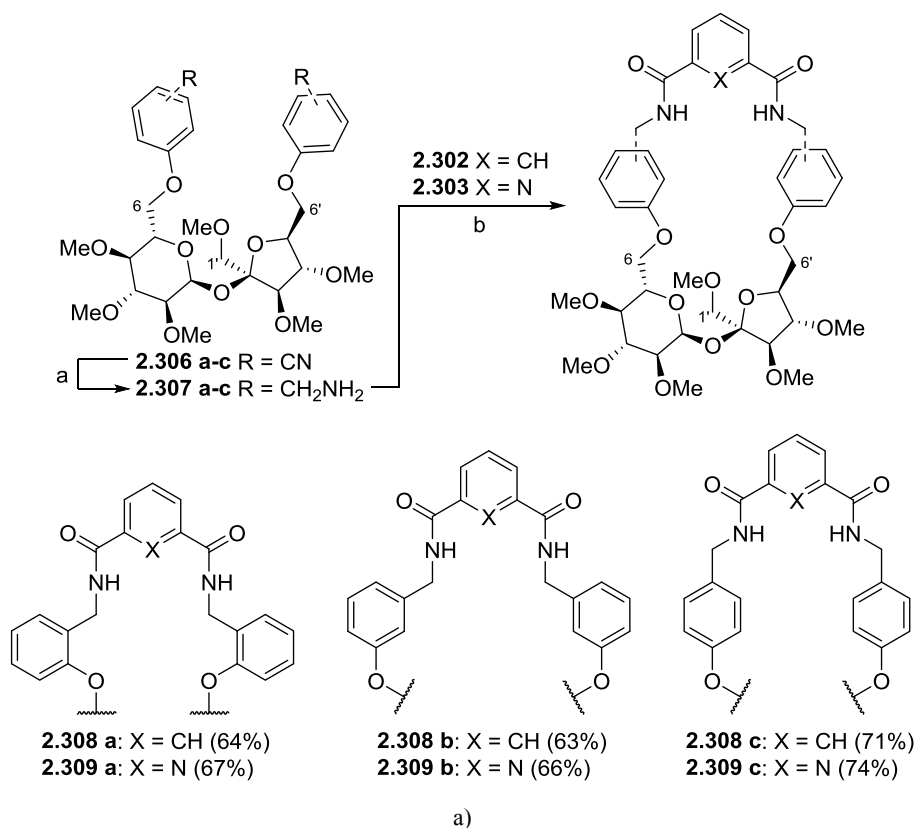
Schemat 2.67 Otrzymywanie glikofanu **2.298** – pochodnej D-glukozy

Grupa Jarosza zsyntezowała glikofany, w których część cukrową stanowi sacharoza.²⁹ Przygotowany z diolu **2.47** dimesylan **2.299** poddano reakcjom z trzema izomerycznymi nitrofenolami i otrzymano związki **2.300a-c**. Powstałe po redukcji diaminy **2.301a-c** poddano reakcjom z chlorkami kwasowymi (**2.302** i **2.303**), uzyskując glikofany (**2.304a-c** i **2.305a-c**) (Schemat 2.68). W przypadku izomeru „*para*” głównymi produktami reakcji były związki dimeryczne o symetrii C₂ (**2.304d-e**, **2.305d-e**), a oczekiwane układy bisamidowe (**2.304c**, **2.305c**) powstały z niskimi wydajnościami. Prawdopodobną przyczyną takiego przebiegu reakcji było dość znaczne oddalenie grup aminowych w izomerze „*para*” – powstały związek przejściowy łatwiej ulegał dimeryzacji niż reakcji wewnątrzcząsteczkowej z utworzeniem oczekiwanego bisamidowego makrocyklu.



Schemat 2.68 Otrzymywanie glikofanów z sacharozy

W celu potwierdzenia założonej hipotezy autorzy otrzymali z trzech izomerycznych cyjanofenoli oczekiwane nitryle **2.306a-c**, a z nich homologiczne względem **2.301a-c** diamiiny **2.307a-c** które w wyniku reakcji ze wspomnianymi chlorkami kwasowymi utworzyły oczekiwane glikofany **2.308a-c** i **2.309a-c** o symetrii C_1 również w przypadku izomeru „*para*” (Schemat 2.69).¹⁵⁶



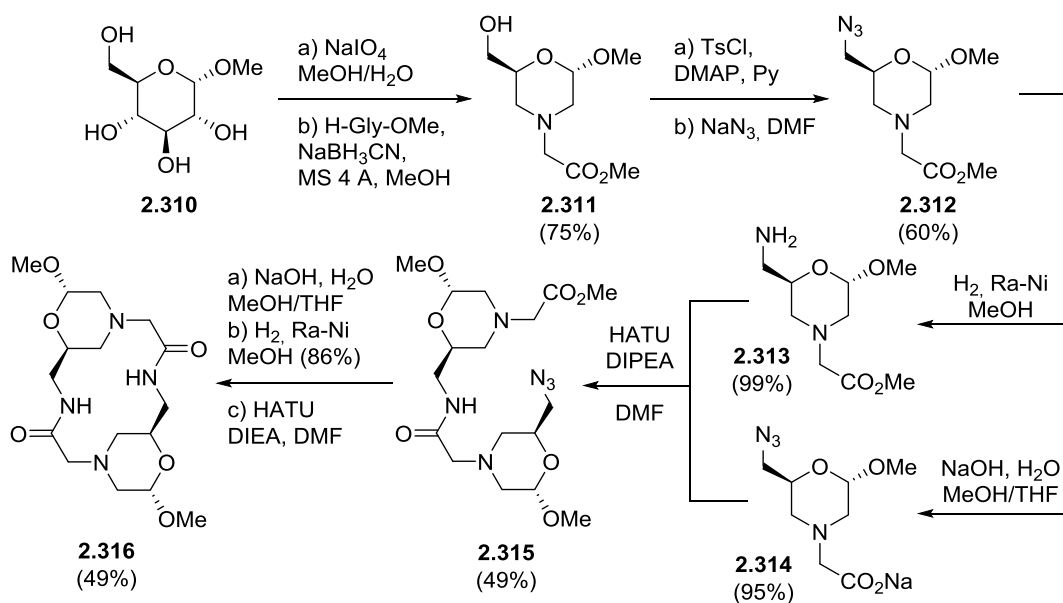
Schemat 2.69 Synteza glikofanów (**2.307**, **2.308**) homologicznych względem **2.303** i **2.304**

2.2.3. Wykorzystanie cukrowych aminokwasów w syntezie związków makrocyklicznych

Oprócz doskonale znanych aminokwasów białkowych istnieją również ich cukrowe odpowiedniki, które w terminologii angielskiej określane są mianem „*Sugar Amino Acids (SAR)*”. Z uwagi na brak precyzyjnego polskiego odpowiednika angielskiego terminu i na potrzeby niniejszej pracy będę określał je jako „cukrowe aminokwasy”. Związki te są cennymi blokami budulcowymi i znalazły zastosowanie, m.in. w syntezie układów makrocyklicznych. Wśród najczęściej spotykanych połączeń można wyróżnić zawierające jedynie cukrowe aminokwasy oraz takie, w których dodatkowo znajdują się aminokwasy białkowe.

Wuest wraz ze swoją grupą opracował metodę otrzymywania C_2 -symetrycznego analogu **2.316** cyklicznych dinukleotydów purynowych.¹⁵⁷ Wychodząc z D-glukozydu metylu **2.310**, autorzy przeprowadzili rozcięcie wycinalnych dioli za pomocą NaIO_4 , a powstały dialdehyd poddali *in situ* redukcijnemu aminowaniu z estrem metylowym glicyny, dzięki czemu otrzymali chiralną pochodną morfoliny **2.311**. Po aktywacji grupy -OH wprowadzili w jej

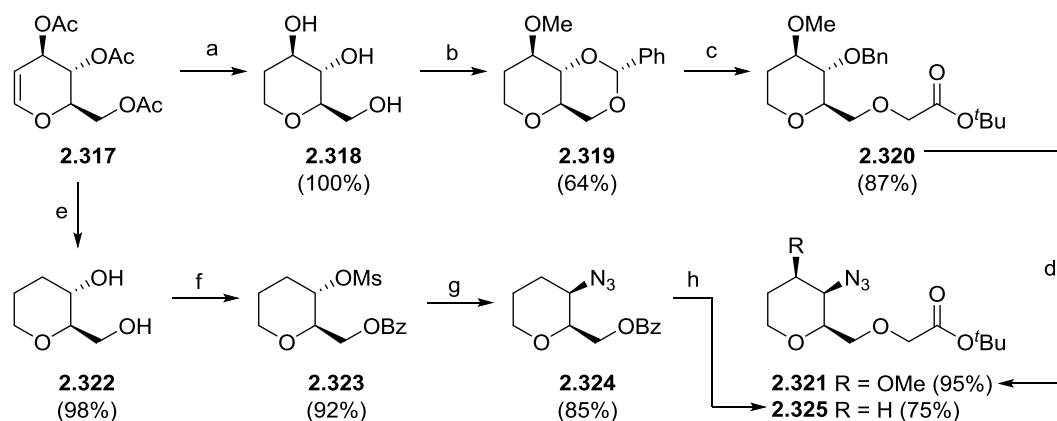
miejsce grupę azydową i uzyskali kluczowy dwufunkcyjny związek **2.312**, który przekształcili w aminę **2.313** oraz niezależnie w sól sodową kwasu karboksylowego **2.314**. W wyniku sprzęgania związków **2.313** i **2.314** otrzymali prekursor docelowego cyklicznego dimeru **2.315**. Ponowna hydroliza grupy estrowej, redukcja grupy azydowej i sprzęganie doprowadziły do oczekiwanej pochodnej makrocyklicznej **2.316** (Schemat 2.70).



Schemat 2.70 Synteza C₂-symetrycznego analogu **2.316** dinukleotydów purynowych

Interesującą metodologię syntezy homooligomerycznych cyklicznych glikopeptydów, zbudowanych z cukrowego ϵ -aminokwasu, przedstawiła grupa Martina.¹⁵⁸ Jako wyjściowy substrat autorzy wykorzystali handlowo dostępny tri-*O*-acetylo-D-glukal (**2.317**), który przekształcili w triol **2.318**, a następnie w związek **2.319**. Fragment benzylidenowy potraktowali reduktorem, a uwolnioną pierwszorzędową grupę hydroksylową alkilowali bromooctanem *tert*-butylu, otrzymując ester **2.320**. Po usunięciu grupy benzylowej wprowadzili grupę azydową, dzięki czemu uzyskali pierwszy azydoester **2.321** (Schemat 2.71).

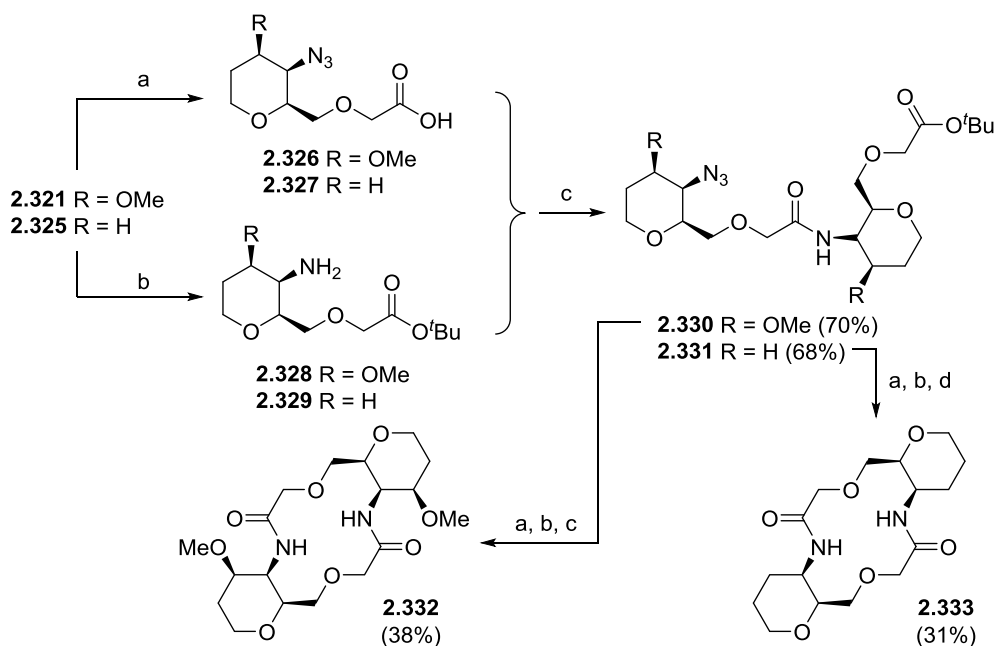
Drugi azydoester **2.325** zsyntezowali w inny sposób. Z glukalu **2.317** otrzymali diol **2.322**, w którym selektywnie zabezpieczyli pierwszorzędową grupę hydroksylową, a drugorzędową przekształcili w ester kwasu metanosulfonowego, uzyskując pochodną **2.323**. Następnie mesylan podstawili grupę azydową, uzyskując związek **2.324**. Po usunięciu zabezpieczenia benzoilowego przeprowadzili alkirowanie bromooctanem *tert*-butylu i otrzymali drugi blok budulcowy **2.325** (Schemat 2.71).



- a) i. H₂, Pd/C, MeOH, rt; ii. MeONa, MeOH, rt; b) i. PhCH(OMe)₂, PTSA, DMF, rt, 27 h; ii. NaH, MeI, THF; c) i. BH₃·THF, Cu(OTf)₂, THF, rt; ii. BrCH₂CO₂^tBu, NaH, THF, rt; d) i. H₂, Pd/C, MeOH, rt; ii. DPPA, Ph₃P, DIAD, THF; e) i. Et₃SiH, BF₃·Et₂O, DCM, 0 °C, 2 h; ii. MeONa, MeOH, 30 min, rt; iii. H₂, Pd/C, MeOH, rt; f) i. BzCl, Et₃N, DCM; ii. MsCl, Et₃N, DCM; g) NaN₃, DMF, 100 °C; h) i. K₂CO₃, MeOH; ii. BrCH₂CO₂^tBu, NaH, THF, rt.

Schemat 2.71 Otrzymywanie prekursorów **2.321** i **2.325** homooligomerycznych glikopeptydów

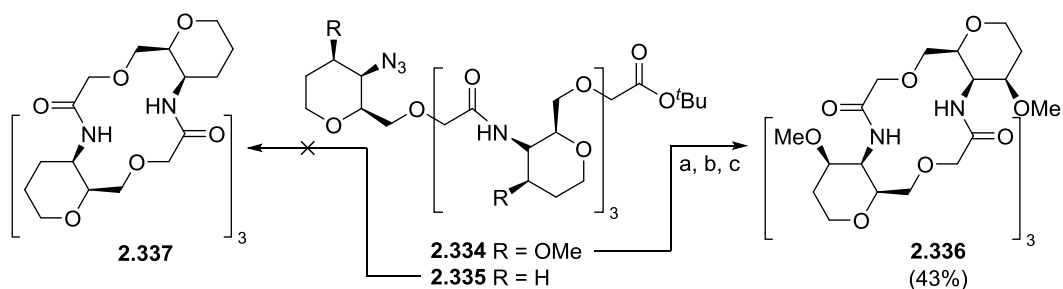
Następnie przekształcili azydoestry **2.321** i **2.325** niezależnie w kwasy karboksylowe (**2.326** i **2.327**) oraz w aminy (**2.328** i **2.329**), z których otrzymali dipeptydy **2.330** i **2.331**, a z nich cykliczne dimery **2.332** i **2.333** (Schemat 2.72).



- a) TFA, DCM, rt; b) H₂, Pd/C, MeOH, rt; c) EDCl, HOBT, DIPEA, DCM, rt; d) HBTU, DIPEA, DCM, rt.

Schemat 2.72 Synteza dimerycznych glikopeptydów **2.332** i **2.333**

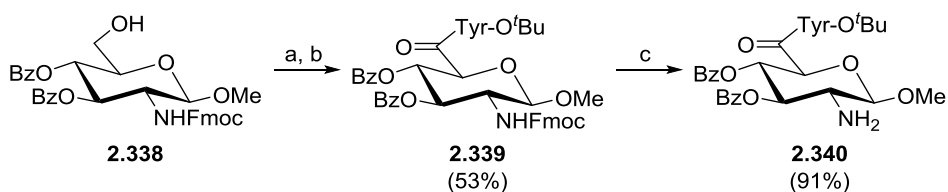
Autorzy otrzymali również tetrapeptydy **2.334** i **2.335** z dipeptydów, stosując standardowe procedury. Próby makrocyklizacji zakończyły się powodzeniem jedynie w przypadku tetrapeptydu **2.334**, prowadząc do związku **2.336**. Drugiego tetrameru **2.337** autorom nie udało się zsyntezować (Schemat 2.73).



a) TFA, DCM, rt; b) H₂, Pd/C, MeOH, rt; c) EDCI, HOBt, DIPEA, DCM, rt.

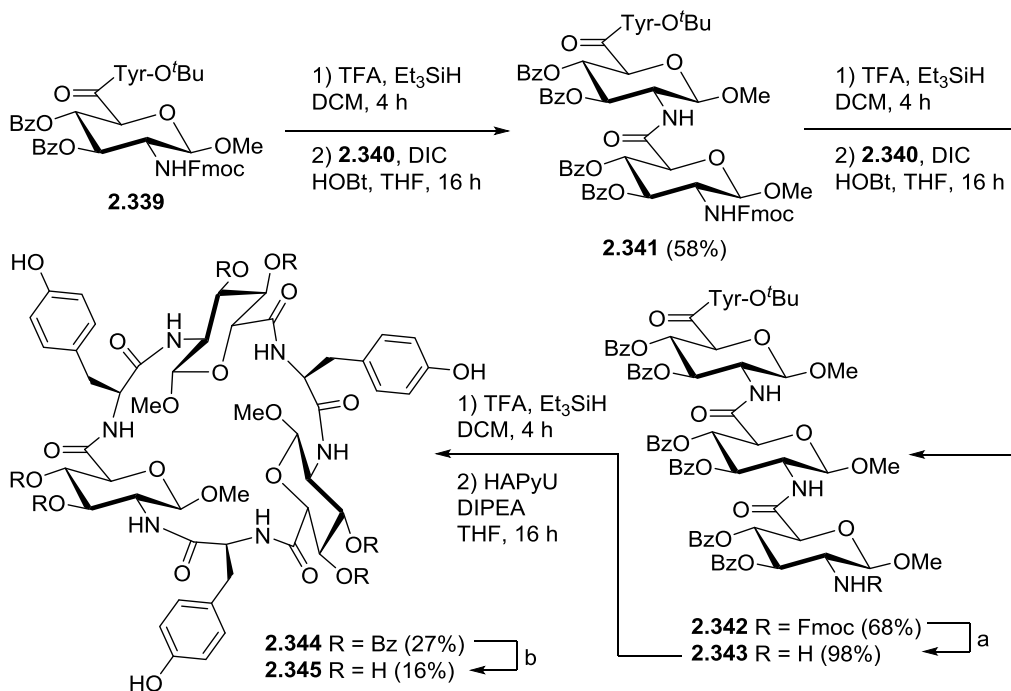
Schemat 2.73 Synteza tetramerycznego glikopeptydu 2.336

Billing i Nilsson otrzymali związek makrocykliczny o symetrii C₃, w którym naprzemiennie występowały reszty L-tyrozyny i pochodnej D-glukoaminy.¹⁵⁹ Alkohol 2.338 utlenili do kwasu, który poddali sprzęganiu z estrem *tert*-butylowym tyrozyny. W uzyskanym związku 2.339 odbezpieczyli grupę aminową, otrzymując aminoester 2.340 (Schemat 2.74).



a) utl. Jones'a; b) H-Tyr-O^tBu, EDCI, HOBt, N-metylomorfolina, THF, 16 h; c) TBAF, n-C₈H₁₇SH, THAF,)), 5 min

Schemat 2.74 Synteza monomerycznego glikopeptydu 2.340

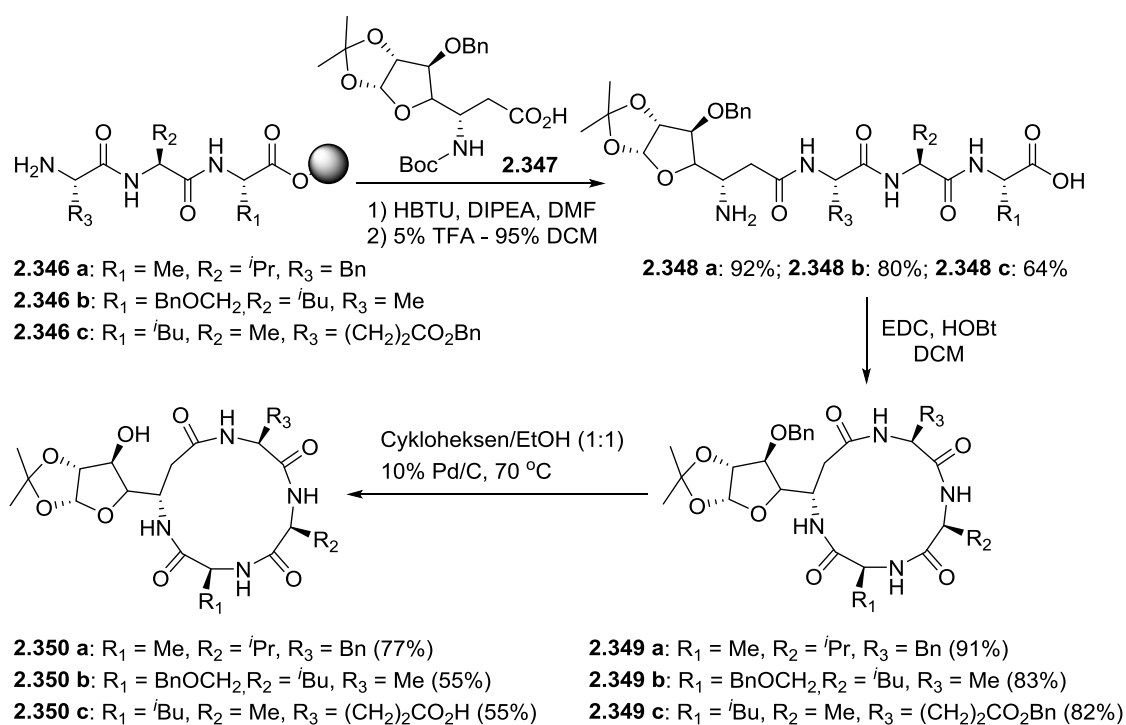


a) i. TFA, Et₃SiH, DCM, 4 h; ii. 2.334, DIC, HOBt, THF, 16 h; b) MeONa, MeOH, 5 dni.

Schemat 2.75 Synteza cyklicznego glikopeptydu 2.345 o symetrii C₃

W kolejnych etapach autorzy przeprowadzili ester *tert*-butylowy **2.339** w kwas karboksylowy i poddali go sprzężeniu z aminoestrem **2.340**, uzyskując dimer **2.341**. Po powtórzeniu tych dwóch etapów otrzymali trimer **2.342**, który przekształcili w aminę **2.343**. W uzyskanym po zamknięciu pierścienia związku **2.344** usunęli grupy benzoilowe, otrzymując oczekiwaną pochodną **2.345** (Schemat 2.75).

Govender i współpracownicy opracowali interesującą metodę syntezy cykloglikopeptydów, wykazujących znaczącą aktywność inhibującą względem proteazy wirusa HIV. Część cukrową w tych związkach stanowił L-ido- β -aminokwas **2.347**.¹⁶⁰ Zsyntezowane na fazie stałej trójpeptydy (**2.346a-c**) poddali sprzężeniu z cukrowym aminokwasem **2.347**, następnie usunęli grupy zabezpieczające i otrzymali szereg liniowych glikopeptydów (**2.348a-c**). Pod wpływem odczynników sprzęgających uzyskali z wysokimi wydajnościami układy makrocycliczne (**2.349a-c**), które po odbezpieczeniu dały docelowe związki (**2.350a-c**) (Schemat 2.76).



Schemat 2.76 Otrzymywanie biologicznie aktywnych cyklicznych glikopeptydów

Podsumowując niniejszy przegląd, pragnę podkreślić, że cukry stanowią cenną klasę bloków budulcowych, które znalazły wielorakie zastosowania w chemii supramolekularnej (jako receptory jonów i cząsteczek), w katalizie asymetrycznej (jako chiralne katalizatory) oraz w biochemii (jako związki o potencjalnej aktywności biologicznej). Mimo iż praca z nimi stwarza wiele problemów, to o ich dużej popularności jako chiralnych bloków budulcowych decydują czynniki takie jak: łatwa dostępność, obecność wielu centrów stereogenicz-

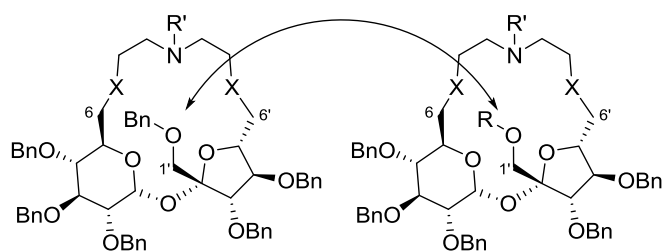
nych oraz dogodne metody otrzymywania różnorodnych pochodnych z niezabezpieczonymi, konkretnymi grupami hydroksylowymi, wymaganymi w dalszych etapach syntezy.

Ponieważ w literaturze poświęcono znacznie mniej uwagi wykorzystaniu dwucukrów, a wśród nich sacharozie, możliwość realizacji nowych pomysłów jest znacznie większa. Uwzględniając dodatkowo wieloletnie doświadczenia Zespołu IV IChO PAN w chemii sacharozы, jej niską cenę, łatwą dostępność oraz zdolność niektórych jej makrocyklicznych pochodnych do rozpoznania molekularnego chlorowodorów 1-feniloetyloamoniowych, podjąłem się trudu otrzymania nowych pochodnych o strukturze aza-koron, w tym układów zawierających ugrupowania amidowe.

3. Badania własne

Przystępując do prac nad syntezą makrocyklicznych pochodnych sacharozy, postanowiłem skupić moją uwagę na 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie **3.3**. Istnieje kilka powodów, które tłumaczą moją decyzję.

- 1) Dotychczasowe prace w Zespole IV IChO PAN związane z sacharozą koncentrowały się na wykorzystaniu 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy (patrz Rozdział 2.1.9 oraz Rozdział 2.2.1). Wybranemu przeze mnie związkowi poświęcono znacznie mniej uwagi (patrz Rozdział 2.1.7), co jednocześnie stwarzało więcej możliwości wykazania się własną pomysłowością i dokonania nowych odkryć.
- 2) Zastąpienie grupy benzylowej przy atomie azotu makrocyklicznej pochodnej sacharozy innymi podstawnikami (np. alilowym, 2-metoksyetylowym) powoduje poprawę zdolności kompleksujących względem chlorowodoru 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowego (patrz Tabela 2.2). Po przyjrzeniu się modelowi stwierdziłem, że podobny efekt może wystąpić w przypadku zastąpienia grupy benzylowej w pozycji C-1' innym podstawnikiem. Orientacja atomu węgla C-1' w przestrzeni narzuca bowiem określone położenie wprowadzonego nań ugrupowania atomów względem makrocyklicznego pierścienia, osłaniając w pewnym stopniu wejście do wnęki od tej strony. Tym samym istnieje potencjalna możliwość sterowania właściwościami sterycznymi i elektronicznymi syntezowanych związków makrocyklicznych. Obecność tego fragmentu w makrocyklicznej pochodnej sacharozy pozwala zatem traktować ją jako układ lariatowy.

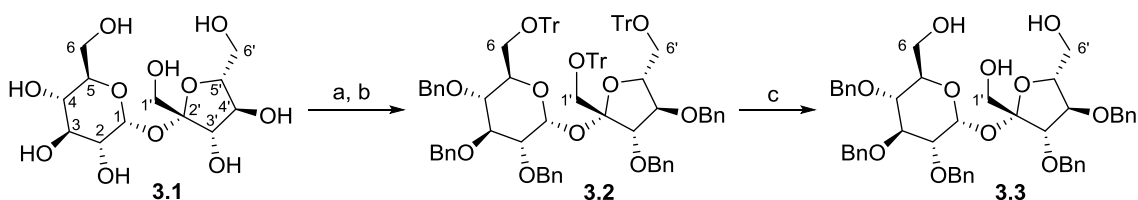


Rysunek 3.1 Model makrocyklicznych pochodnych sacharozy

- 3) Wprowadzenie odpowiedniego podstawnika w pozycji C-1' (np. zakończonego fragmentem winylowym lub alkinowym) powinno umożliwić połączenie dwóch cząstecek sacharozy (np. poprzez metatezę olefin lub 1,3-dipolarną cykloaddycję alkinazydek) i następczą makrocyklizację prowadzącą do układu o wyższej symetrii, jak również syntezę związków typu kryptandu (patrz Schemat 1.1).

3.1. Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Początkowy etap moich prac polegał na otrzymaniu triolu **3.3**. O ile dwie pierwsze reakcje (trytylowanie pierwszorzędowych grup -OH w sacharozie **3.1** i następcze benzylowanie drugorzędowych) prowadzące do w pełni zabezpieczonej pochodnej sacharozy **3.2** nie stanowiły problemu,^{54,55} o tyle kłopotliwy i kapryśny okazał się etap usuwania zabezpieczeń trytylowych (Schemat 3.1).



- a) TrCl (3.6 ekw.), DMAP (kat.), Py, 70°C, 12 h, 80%; b) NaH, Im (kat.), BnBr, DMF, 0°-rt, 2h, 98%;
c) 94% AcOH, rfx, 1 h, 60% lub ZnBr₂, TFA, DCM/MeOH, rt, 5-120 h, 55-60%.

Schemat 3.1 Synteza 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**3.3**)

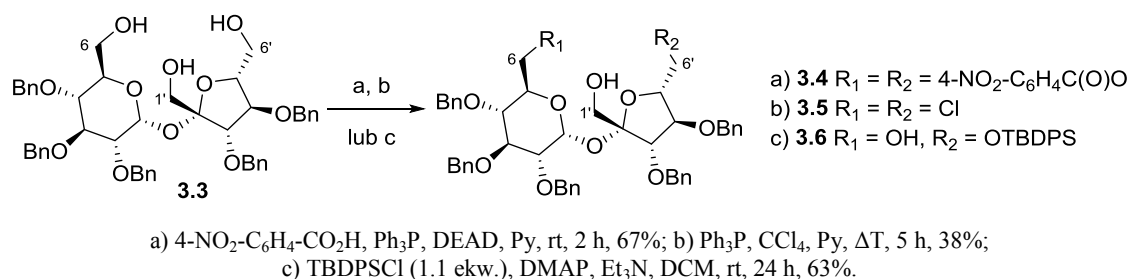
Proces ten przeprowadzałem w kwaśnym środowisku z uwagi na labilność grup benzytowych w warunkach redukcyjnych (H₂/Pd, Na/NH₃). Zarówno zastosowanie wrzącego 94% kwasu octowego,^{54,55} jak również bromku cynku (w mieszaninie chlorek metylenu/metanol),⁵⁶ mimo że prowadziły do usunięcia grup trytylowych, powodowały również do rozpadu wiązania glikozydowego. Powstające ubocznie pochodne glukozy i fruktozy praktycznie nie różniły się polarnością od triolu, przez co jego dokładne oczyszczenie na kolumnie chromatograficznej nie było możliwe. O obecności wspomnianych zanieczyszczeń świadczyło m.in. widmo spektrometrii mas, na którym widoczne były sygnały od pochodnych glukozy (M = 450) i fruktozy (M = 374). Ponadto, przeprowadzając następcze reakcje z triolem **3.3**, obserwowałem powstawanie większej, niż oczekiwałem, liczby produktów.

W praktyce dużo lepiej sprawdzał się bromek cynku, ponieważ w jego obecności rozpad wiązania glikozydowego był nieznaczny w porównaniu do kwasu octowego. Jedynym jego minusem była powtarzalność wyników. Wielokrotnie napotykałem problemy przy zwiększaniu skali reakcji – prowadzenie procesu w skali ok. 5-10 g nie nastroczało problemów, natomiast w większej skali (ok. 50-100 g) po przereagowaniu ok. 10-15% substratu następowało zahamowanie dalszej reakcji. Próbowałem temu zaradzić, dodając niewielkie ilości (do ok. 0.001% mol) różnych kwasów (np. stęż. H₂SO₄, stęż. HCl, mrówkowy, octowy, trifluoroctowy, *para*-toluenosulfonowy, *para*-nitrobenzoesowy). Ostatecznie ustaliłem, że w dużej skali bromek cynku działa najlepiej w obecności kwasu trifluoroctowego.

3.2. Selektowna funkcjonalizacja 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Opracowanie nowych procedur, umożliwiających w pełni kontrolowaną funkcjonalizację triolu, było kolejnym zadaniem, z którym musiałem się zmierzyć. Początkowo znane były mi jedynie trzy selektywne reakcje triolu **3.3** (Schemat 3.2):

- 1) reakcja Mitsunobu z kwasem *para*-nitrobenzoesowym, prowadząca do estryfikacji grup 6-OH i 6'-OH (**3.4**);
- 2) reakcja Appela z czterochlorkiem węgla przebiegająca w pozycjach C-6 i C-6' (**3.5**);
- 3) silylowanie grupy 6'-OH chlorkiem *tert*-butylodifenylosilylowym (**3.6**).

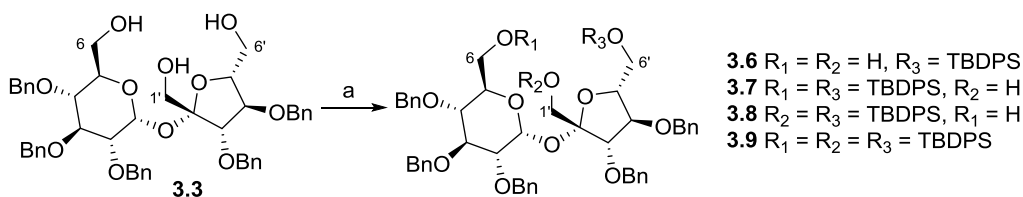


Schemat 3.2 Znane selektywne przekształcenia 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**3.3**)

Reakcja Mitsunobu, którą w swoich pracach posłużył się Mach,^{54,55} nie nadawała się do moich celów z uwagi na hydrolizę zabezpieczeń estrowych w zasadowych warunkach stosowanych w następczej reakcji alkilowania, będącej kluczowym etapem planowanej przeze mnie syntezy. Druga z przemian, reakcja Appela (patrz Schemat 2.18),⁵⁷ mimo że umożliwia wprowadzenie atomów chloru w odpowiednich pozycjach, nie przebiegała tak wydajnie jak na niezabezpieczonej sacharozie (patrz Schemat 2.8) albo na 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozie (patrz Schemat 2.14) z powodu powstawania znacznej ilości trichloropochodnej. O ile podstawienie chlorowców w pozycjach C-6 i C-6' nie stanowi zazwyczaj większego problemu, o tyle przeprowadzenie substytucji nukleofilowej w pozycji C-1' jest bardzo trudne, a czasami wręcz niemożliwe z uwagi na jej budowę przypominającą układ neopentylowy. W związku z powyższym zwróciłem moją uwagę na proces silylowania triolu.

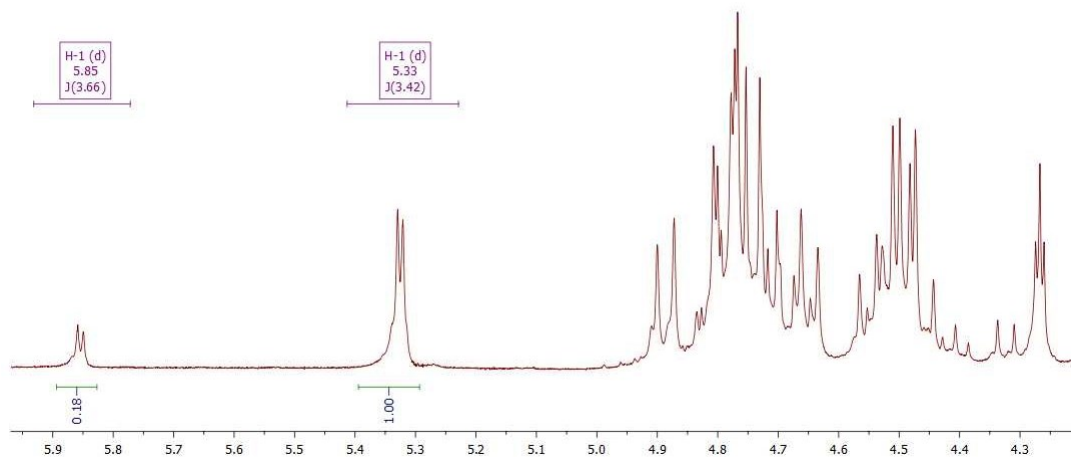
3.2.1. Reakcja silylowania 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Początkowo zamierzałem przeprowadzić selektywne silylowanie grup 6'-OH i 6-OH, co zresztą jest możliwe na niezabezpieczonej sacharozie i prowadzi do odpowiedniej pochodnej z wysoką wydajnością (patrz Schemat 2.4). Okazało się, że w analogicznej reakcji triolu **3.3** otrzymywałem w przewadze niemożliwą do rozdzielenia mieszaninę regioizomerów **3.7** i **3.8** w stosunku ok. 5:1 (Rysunek 3.2). Ponadto w mieszaninie reakcyjnej stwierdziłem obecność pochodnej monosilylowanej **3.6** i trisilylowanej **3.9** (Schemat 3.3).



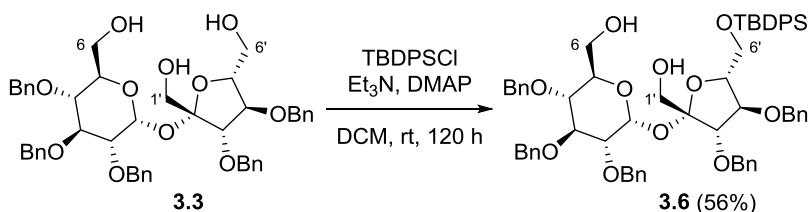
a) TBDPSCI (2.2 ekw.), Et_3N , DMAP, DCM, rt, 48 h.

Schemat 3.3 Próba selektywnego silylowania 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy **3.2** w pozycjach C-6 i C-6'



Rysunek 3.2 Fragment widma ^1H NMR mieszaniny związków **3.7** i **3.8**

Na szczęście monosilylowanie przebiegało wyłącznie w pozycji C-6',⁶³ zatem uzyskałem dostęp do pierwszej pochodnej **3.6** (Schemat 3.4).



Schemat 3.4 Monosilylowanie triolu **3.3** w pozycji C-6'

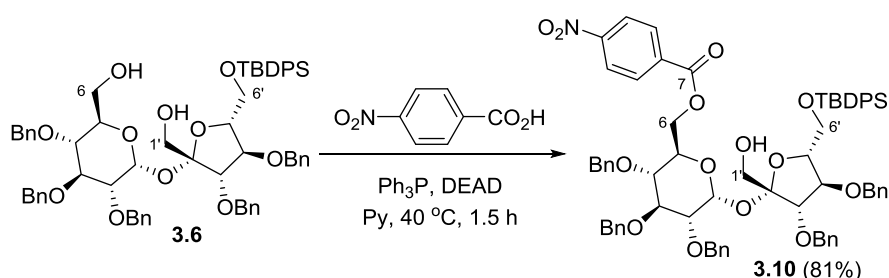
Warto w tym miejscu nadmienić o kilku istotnych eksperymentalnych faktach.

- 1) Reakcja przebiegała zadowalająco (50-55%) jedynie w stężonych roztworach (ok. 1 gram związku w 2 ml rozpuszczalnika); rozcieńczenie roztworu (ok. 1 gram substratu w 10 ml rozpuszczalnika) powodowało, że reakcja praktycznie nie zachodziła.
- 2) Pomimo zastosowania nieznacznego nadmiaru TBDPSCI (ok. 1.05 ekw.), obserwowałem powstawanie sporych ilości mieszaniny regioizomerów **3.7** i **3.8** (ok. 15-20%).
- 3) Staranne oczyszczenie produktu **3.6** umożliwiało nie tylko oddzielenie go od zanieczyszczeń powstałych w wyniku rozpadu wiązania glikozydowego na etapie usuwania bloków trytylowych (Schemat 3.1), ale również odzyskanie znacznych ilości nieprzereagowanego triolu **3.3** i mieszaniny regioizomerów **3.7** i **3.8**. Usunięcie z nich grup silylowych przy

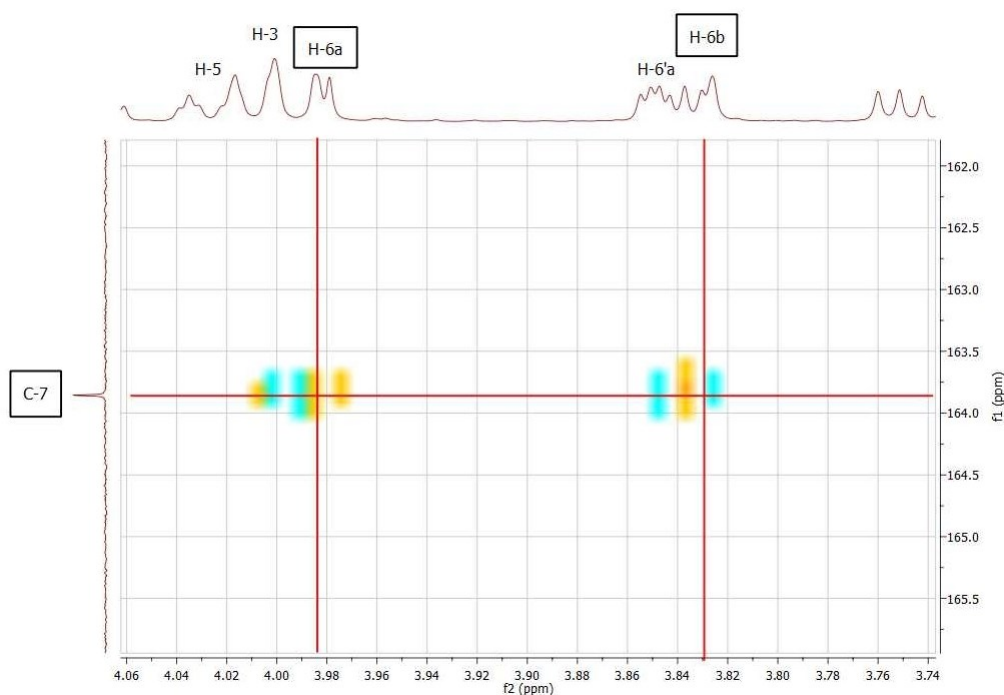
użyciu TBAF prowadziło do czystszej (niż otrzymany w procesie de-trytylacji) triolu **3.3**, który mogłem kolejny raz wykorzystać.

3.2.1.1. Selektywna estryfikacja związku **3.6**

W związku z nieudaną próbą silylowania grup 6'-OH i 6-OH w triolu **3.3** postanowiłem skupić się na poszukiwaniu nowych metod funkcjonalizacji pochodnej **3.6**. Na początku podjąłem próbę przeprowadzenia selektywnej reakcji Mitsunobu (Schemat 3.5) z wykorzystaniem reagentów, które stosował Mach^{54,55} (patrz Schemat 2.19). Okazało się, że reakcja biegnie z bardzo dobrą wydajnością (81%) selektywnie z grupą 6-OH, czego dowodzą odpowiednie sygnały na widmie korelacyjnym HMBC pomiędzy protonami H-6 a karbonylowym atomem węgla C-7 (Rysunek 3.3).



Schemat 3.5 Selektywna estryfikacja związku **3.6** w pozycji C-6



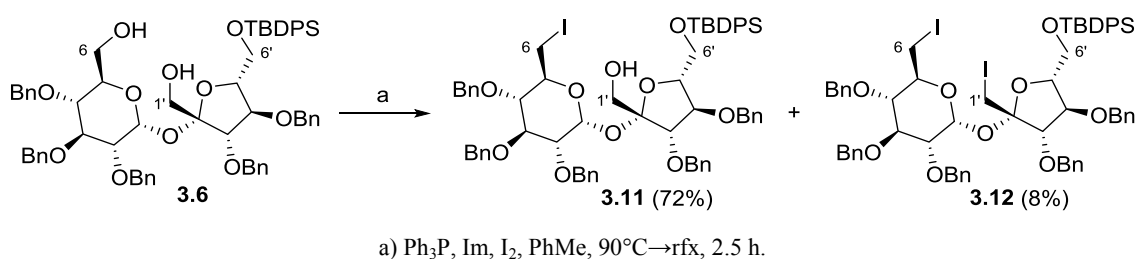
Rysunek 3.3 Fragment widma HMBC związku **3.10**

Mimo, że otrzymany związek **3.10** zawiera labilną grupę estrową, istnieje możliwość przeprowadzenia reakcji z grupą hydroksylową w pozycji C-1' w łagodnych warunkach. Niewątpliwą zaletą tej pochodnej jest ortogonalność grup zabezpieczających – po przeprowa-

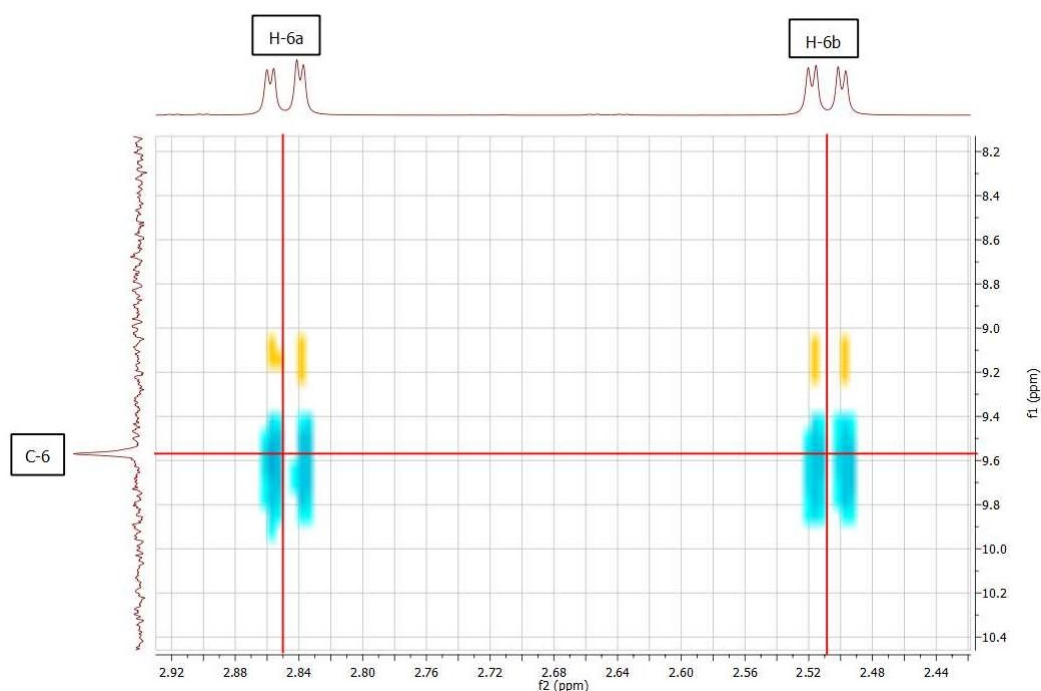
dzeniu stosownych przemian można selektywnie usunąć jedną z nich (estrową przy użyciu metanolanu sodu; silylową w obecności TBAF).

3.2.1.2 Jodowanie związku 3.6

Kolejna obserwacja wiązała się z bezpośrednią wymianą grupy hydroksylowej na jod w reakcji Garegga-Samuelsa.^{42,43} Traktując związek 3.6 jodem w obecności nieznaczego nadmiaru trifenylofosfiny (1.05 ekw.) i imidazolu, otrzymałem produkt monojodowania 3.11 z wydajnością 72% i niewielkie ilości (8%) ubocznego produktu diiodowania 3.12 (Schemat 3.6).



Schemat 3.6 Selekttywne jodowanie związku 3.6 w pozycji C-6



Rysunek 3.4 Fragment widma HSQC związku 3.11

Dowodem potwierdzającym założoną strukturę są widma NMR. Na widmie ¹H NMR przy przesunięciach 2.85 ppm i 2.51 ppm widoczne są dwa sygnały pochodzące od atomów wodoru, w sąsiedztwie których znajduje się atom jodu.¹⁶¹ Charakterystyczna struktura multipletowa (dublet dubletów) jednoznacznie wskazuje, że w wicynalnym położeniu względem nich znajduje się jeden atom wodoru (H-5). Gdyby podstawienie przebiegło w pozycji C-1',

wówczas dwa protony H-1'a i H-1'b miałyby strukturę dubletu, gdyż są odizolowane od pozostałych atomów wodoru obecnych w części fruktozowej. Widmo ^{13}C NMR wskazuje z kolei na obecność jednego atomu węgla związanego z atomem jodu, o czym świadczy mała wartość przesunięcia chemicznego (ok. 10 ppm),¹⁶¹ typowa dla pierwszorzędowych alifatycznych atomów węgla połączonych z tym pierwiastkiem. Ostatecznego i niepodważalnego dowodu założonej struktury produktu dostarcza widmo korelacyjne HSQC (Rysunek 3.4).

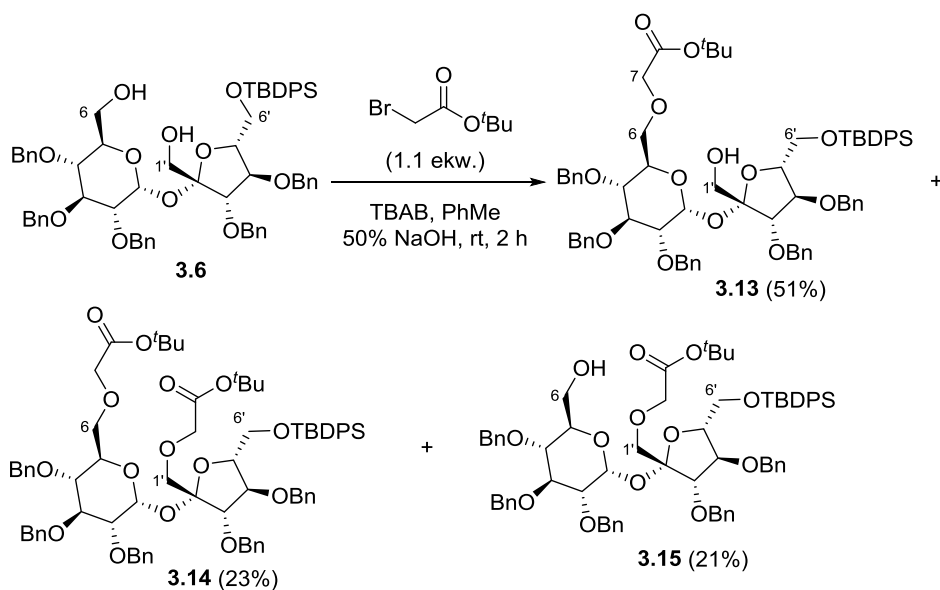
3.2.1.3. Alkilowanie związku 3.6

W dalszych poszukiwaniach selektywnych metod funkcjonalizacji zwróciłem moją uwagę na odczynniki alkilujące. Wiedząc, że w obecności silnych zasad (np. wodoru sodu) istnieje ryzyko usunięcia grupy siliolowej, postanowiłem przeprowadzić reakcję pomiędzy związkiem 3.6 a bromooctanem *tert*-butylu (1.1 ekw.) w warunkach dwufazowych (toluen, 50% wodny roztwór NaOH i katalizator przeniesienia międzyfazowego TBAB; Schemat 3.7). Okazało się, że reakcja przebiegała bardzo szybko (do 3 godzin) już w temperaturze pokojowej, a niemal cały substrat ulegał konwersji w trzy produkty, które bez problemu rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej. W przewodzie (50-54%) powstawał produkt mono-alkilowania 3.13 przy grupie 6-OH. Produkty: di-alkilowania 3.14 i mono-alkilowania grupy 1'-OH 3.15 tworzyły się w porównywalnych ilościach (ok. 20%).

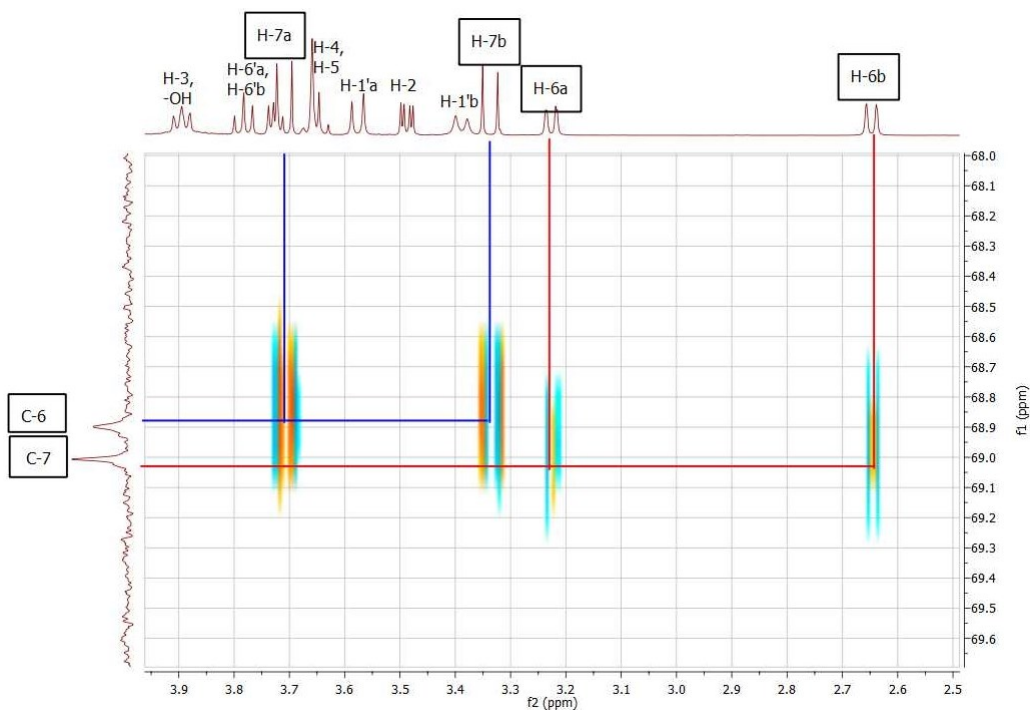
Tego typu reakcje przeprowadziłem również z innymi aktywnymi odczynnikiem alkilującymi: bromkiem allilu (Schemat 3.8) i bromkiem propargilu (Schemat 3.9). Pożądane pochodne mono-alkilowane w pozycji C-6 (3.16 i 3.19) powstały z jeszcze większą wydajnością (60-65%), a pozostałe produkty (3.17 i 3.18 oraz 3.20 i 3.21) tworzyły się w mniejszych ilościach (13-15%).

Zauważyłem, że dłuższe prowadzenie powyższych reakcji (ok. 16 godzin) w obecności nadmiaru odczynnika alkilującego sprzyjało powstawaniu w przewodzie produktu di-alkilowanego. Przykładowo, użycie 4 ekwiwalentów bromooctanu *tert*-butylu powodowało powstawanie pochodnej 3.14 z wydajnością przekraczającą 90% (Schemat 3.10). Okazało się zatem, że te przemiany można łatwo kontrolować i w zależności od potrzeb otrzymywać pochodne mono- lub di-alkilowane z dobrymi wydajnościami.

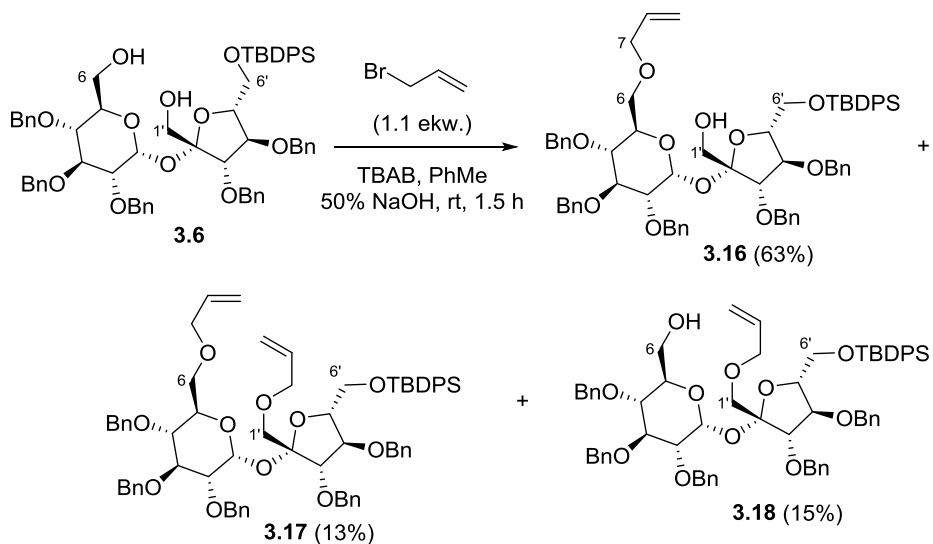
Struktury nowych alkilowych pochodnych sacharozy potwierdziłem za pomocą technik NMR. Kluczowych informacji dostarczyły widma HMBC, na których obserwowałem korelacje pomiędzy protonami H-6 i atomami węgla C-7 (Rysunek 3.5, Rysunek 3.6 i Rysunek 3.7).



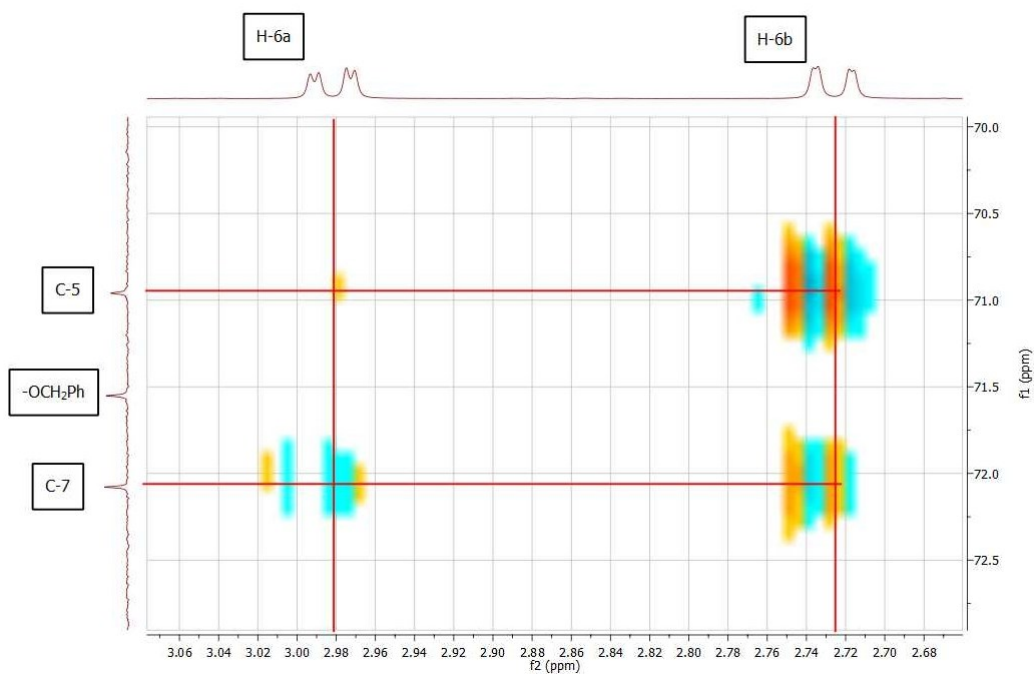
Schemat 3.7 Alkylowanie związku 3.6 bromooctanem *tert*-butylu



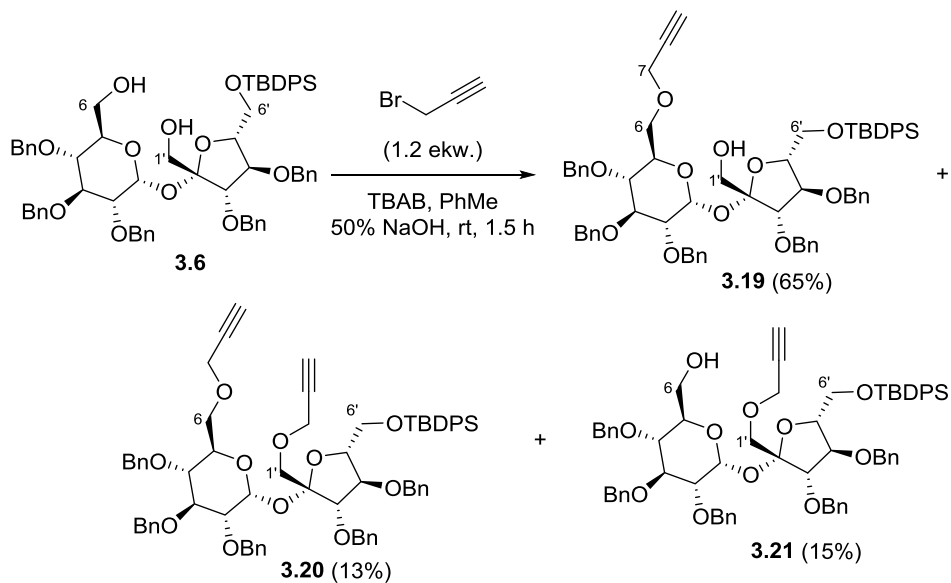
Rysunek 3.5 Fragment widma HMBC związku 3.13



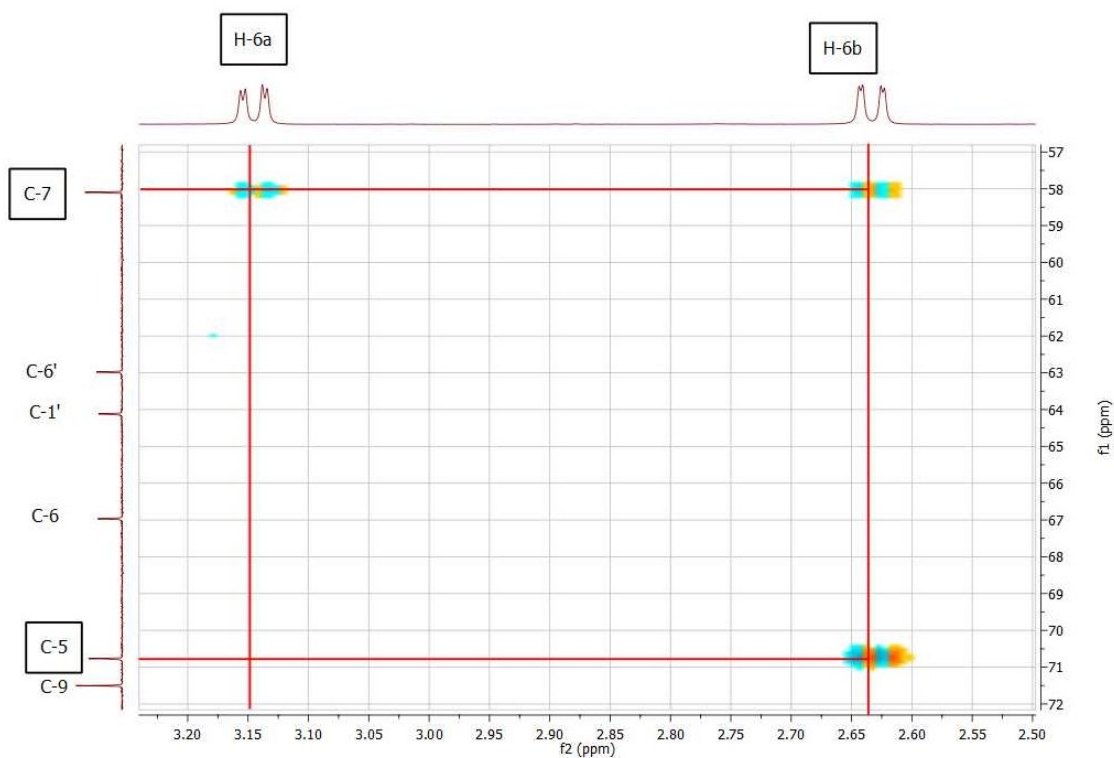
Schemat 3.8 Alkilowanie związku 3.6 bromkiem allilu



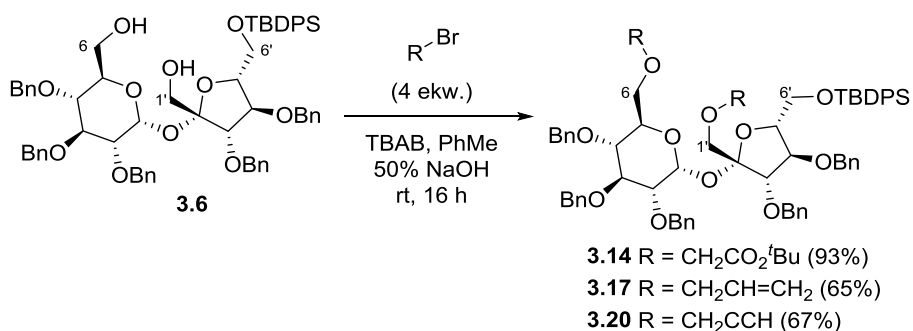
Rysunek 3.6 Fragment widma HMBC związku 3.16



Schemat 3.9 Alkilowanie związku **3.6** bromkiem propargilu



Rysunek 3.7 Fragment widma HMBC związku **3.19**



Schemat 3.10 Di-alkilowanie związku 3.6 nadmiarem odczynników alkilujących

Dokonałem jednocześnie ciekawego spostrzeżenia, które okazało się bardzo przydatne w dalszych badaniach. W zależności od miejsca wprowadzenia nowej grupy funkcyjnej obserwowałem różne wartości przesunięcia chemicznego protonu związanego z anomerycznym atomem węgla C-1. Jeśli alkilowanie przebiegało przy grupie 6-OH (związki **3.13**, **3.16** i **3.19**), wówczas wartość przesunięcia chemicznego mieściła się w przedziale ok. 5.1-5.2 ppm (Tabela 3.1). W przypadku ataku przy grupie 1'-OH (związki **3.15**, **3.18** i **3.21**) następowało zmniejszenie ekranowania protonu H-1 i wzrost wartości przesunięcia chemicznego do ok. 5.7-6.0 ppm. Również w tym przedziale zawierały się wartości przesunięć protonu H-1 w pochodnych di-alkilowanych (**3.14**, **3.17** i **3.20**).

R	Związek	δ [ppm]	Związek	δ [ppm]	Związek	δ [ppm]
-CH ₂ CO ₂ ^t Bu	3.13	5.14	3.14	5.80	3.15	5.98
-CH ₂ CH=CH ₂	3.16	5.14	3.17	5.75	3.18	5.94
-CH ₂ C≡CH	3.19	5.10	3.20	5.73	3.21	5.93

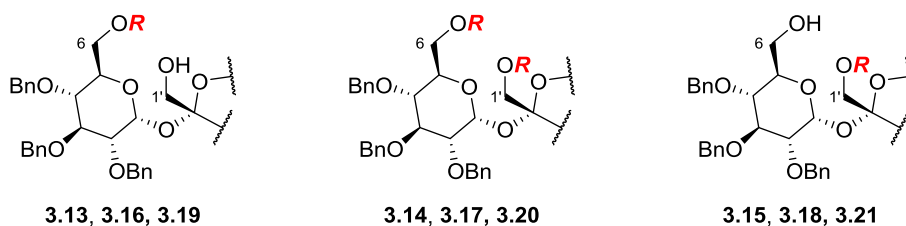
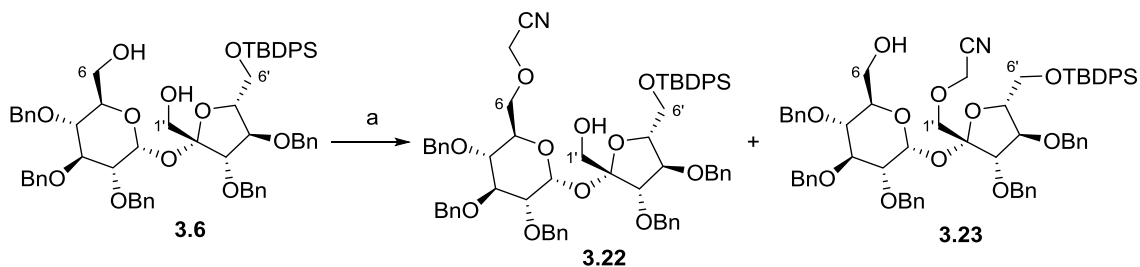


Tabela 3.1 Przesunięcia chemiczne protonów H-1 w związkach 3.13-3.21

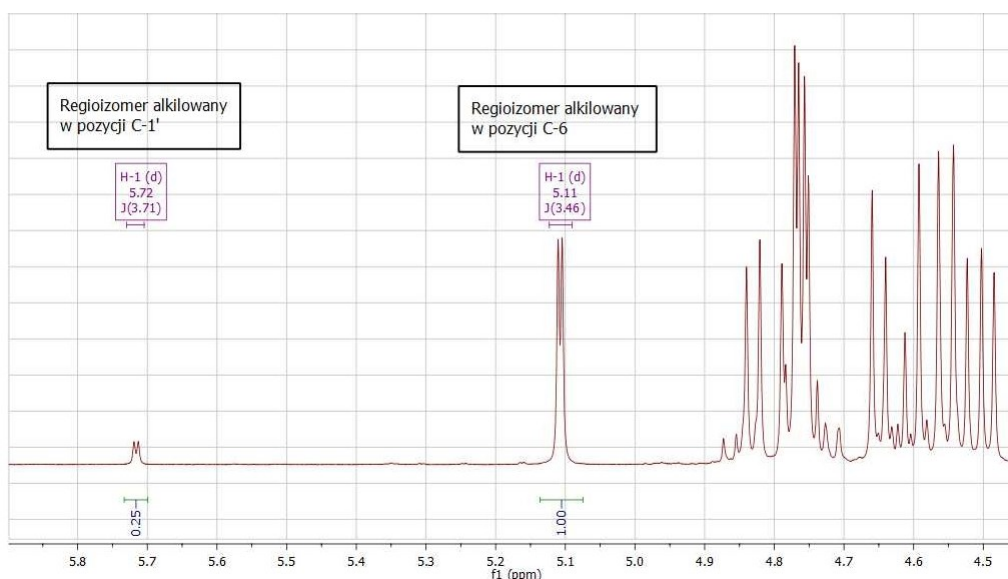
Z wcześniejszych prac Zespołu IV nad syntezą makrocyklicznych pochodnych sacharozy wiedziałem, że wprowadzenie do pierścienia przynajmniej jednego atomu azotu znacząco zwiększało zdolności receptorów do rozpoznawania kationów amoniowych (patrz Tabela 2.1). Uznałem więc, że dobrze byłoby, gdyby udało mi się opracować metodę selektywnego wprowadzania do cząsteczki triolu **3.3** fragmentu β-aminoetylowego lub jego syntetycznego ekwiwalentu. W tym celu przeprowadziłem w warunkach dwufazowych reakcję pochodnej **3.6** z chloroacetonitrylem (Schemat 3.11). Na podstawie TLC stwierdziłem, że w reakcji powstał jeden produkt z wydajnością 30%. Niestety, widmo ¹H NMR jednoznacznie wskazywa-

ło na mieszaninę regioizomerów (**3.22** i **3.23**) w stosunku ok. 4:1 (Rysunek 3.8). W przeważającej części powstał regioizomer **3.22**, alkiłowany przy grupie 6-OH.



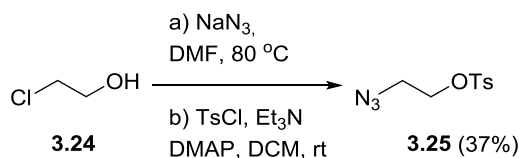
a) ClCH₂CN (1.1 ekw.), TBAB, 50% NaOH, PhMe, rt, sumarycznie 30%

Schemat 3.11 Alkiłowanie związku **3.6** chloroacetonitrylem



Rysunek 3.8 Fragment widma ¹H NMR regioizomerów **3.22** i **3.23**

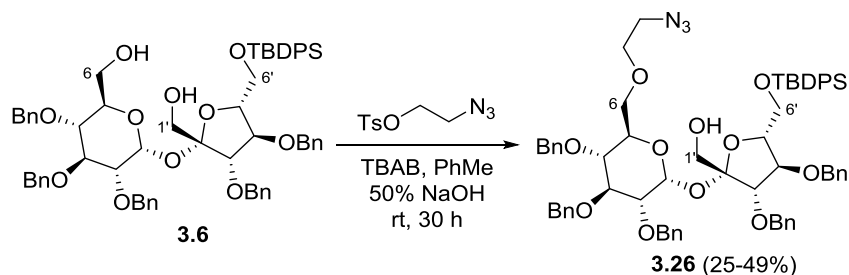
Ponieważ alkiłowanie chloroacetonitrylem charakteryzowało się niską regioselektywnością, podjąłem próby poszukiwania reagentów mogących dać pożądany produkt ze znacznie wyższą selektywnością. Jako kolejny związek, który mógłby umożliwić wprowadzanie zamaskowanej grupy β-aminoetylowej, wybrałem tosyłan 2-azydoetylu (**3.25**). Jego syntezę przeprowadziłem w dwóch etapach¹⁶², wychodząc z 2-chloroetanolu (**3.24**) (Schemat 3.12).



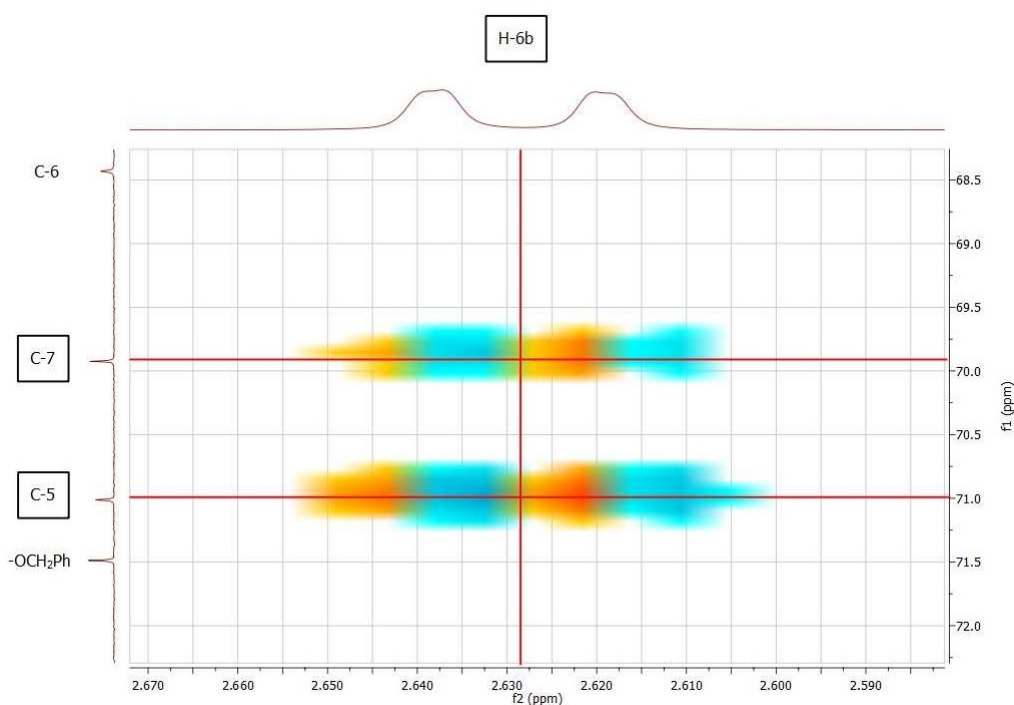
Schemat 3.12 Synteza tosyłanu 2-azydoetylu **3.25**

Tosylan **3.25** poddałem reakcji ze związkiem **3.6** w warunkach PTC i otrzymałem jeden produkt **3.26** z wydajnością ok. 30% (Schemat 3.13). Analiza widma ¹H NMR, zarejestrowanego w rozdzielczości 600 MHz, wskazywała, że alkiłowanie przebiegło przy grupie

6-OH. Moje przypuszczenia okazały się słuszne i potwierdziło je widmo HMBC, na którym widoczne są korelacje pomiędzy protonami H-6 i atomem węgla C-7 (Rysunek 3.9).



Schemat 3.13 Alkilowanie związku 3.6 tosyłanem 2-azydoetylu (3.25)



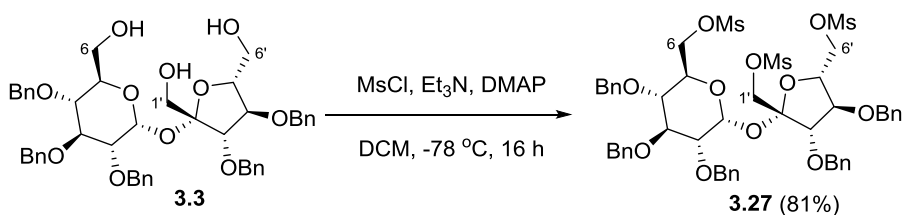
Rysunek 3.9 Fragment widma HMBC związku 3.26

Niestety, reakcja ta okazała się kapryśna, gdyż uzyskiwałem różne wydajności (25-49%) związku 3.26. W celu otrzymania produktu z rozsądną wydajnością musiałem stosować znaczny nadmiar (ok. 5 ekw.) odczynnika alkilującego. Ponadto obserwowałem hydroлизę zabezpieczenia silylowego, która powodowała obniżenie wydajności. Próby przeprowadzenia reakcji w innych warunkach zakończyły się niepowodzeniem; użycie sproszkowanego KOH jako zasady nie powodowało żadnej reakcji, a w obecności wodoru sodu grupa TBDPS była usuwana. Pomimo tych wad ta przemiana stanowi ciekawy przykład reakcji regioselektywnej. Prawdopodobnie dość znaczna objętość grupy odchodzącej (tosylanu) utrudnia lub wręcz uniemożliwia podejście do bardziej zatłoczonej grupy 1'-OH, co mogłoby tłumaczyć tak wysoką regioselektywność.

3.2.2. Próby selektywnej funkcjonalizacji 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

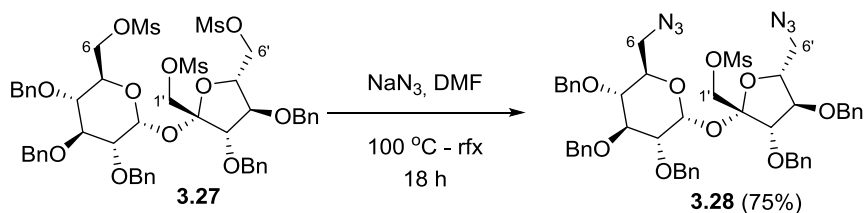
Dysponując już pewną wiedzą i doświadczeniem w selektywnych przemianach związku **3.6**, podjąłem próby bezpośrednich funkcjonalizacji triolu **3.3**. Na początku skupiłem się na poszukiwaniu i testowaniu odczynników alkilujących, które umożliwiłyby selektywne wprowadzanie odpowiednich podstawników w pozycje C-6 i C-6', albo przynajmniej w jedną z nich. W tym celu sprawdziłem w różnych warunkach (PTC, NaH/DMF, NaH/THF) kilkanaście różnych reagentów (bromooctan *tert*-butylu, bromek allilu, bromek prenylu, chloroacetonitryl, bromek propargilu, 2-chloroetanol, chlorek 4-metoksybenzylu, tosylian 2-chloroetylu, ditosylian glikolu etylenowego, tosylian 2-(4-metoksy)benzyloksyetylu, tosylian 2-azydoetylu, tosylian 4-metoksybenzylu, chlorek 2-trytyloksyetylu i *N*-benzylo-2-bromoacetamid). Niestety, żaden z nich nie okazał się skutecznym odczynnikiem różnicującym terminalne pozycje związku **3.3**, gdyż albo nie obserwowałem żadnej reakcji, albo otrzymywałem skomplikowane mieszaniny produktów. Największe nadzieje wiązałem ze związkami posiadającymi grupę tosylową jako grupę odchodzącą ze względu na wspomnianą już interesującą reaktywność tosylianu 2-azydoetylowego, jednak nie osiągnąłem zamierzonego celu.

Niepowodzenia skłoniły mnie do dalszych poszukiwań. Najprostszym nasuwającym się pomysłem było przeprowadzenie reakcji tosylowania lub mesylowania. Niestety, chlorek tosyłu powodował tylko nieznaczną konwersję substratu (ok. 15-20%) w kilka produktów mało różniących się polarnością. Chlorek mesyłu z kolei reagował szybko już w niskiej temperaturze (-78 °C) i w przewodzie powstawał produkt tri-mesylowania **3.27** oraz kilka regioizomerycznych produktów di-mesylowania. W obecności nadmiaru chlorku mesyłu powstawał wyłącznie związek **3.27** (Schemat 3.14).



Schemat 3.14 Mesylowanie związku **3.3**

Świadomy trudności związanych z substytucją nukleofilową w „neopentyłowej” pozycji C-1' i wiedząc, że podobna przemiana została wykonana na pochodnej 2,3,3',4,4'-penta-*O*-metylosacharozy (patrz Schemat 2.14), przeprowadziłem reakcję związku **3.27** z azydkiem sodu (Schemat 3.15).



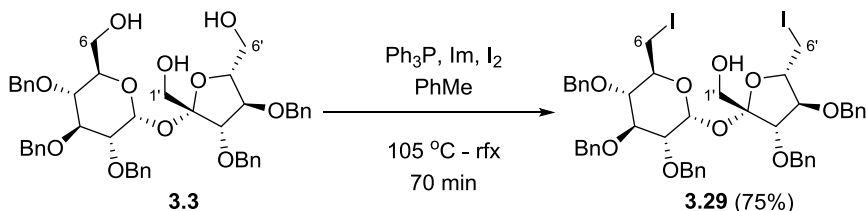
Schemat 3.15 Reakcja związku 3.27 z azydkiem sodu

Niestety, podstawienie zachodziło jedynie w pozycjach C-6 i C-6', prowadząc do związku 3.28 z nienaruszoną grupą mesylową w pozycji C-1'. Ogrzewanie mieszaniny do wrzenia również nie dało pozytywnych rezultatów i nie zaobserwowałem żadnych śladów produktu substytucji w pozycji C-1'. Rezultat ten, mimo że negatywny, pokazuje jednak niezwykle istotny wpływ czynników sterycznych na przebieg reakcji. Być może niepowodzenie związane z silylowaniem grup 6-OH i 6'-OH również wiąże się w głównej mierze z dużym zatłoczeniem w pobliżu centrów reakcyjnych.

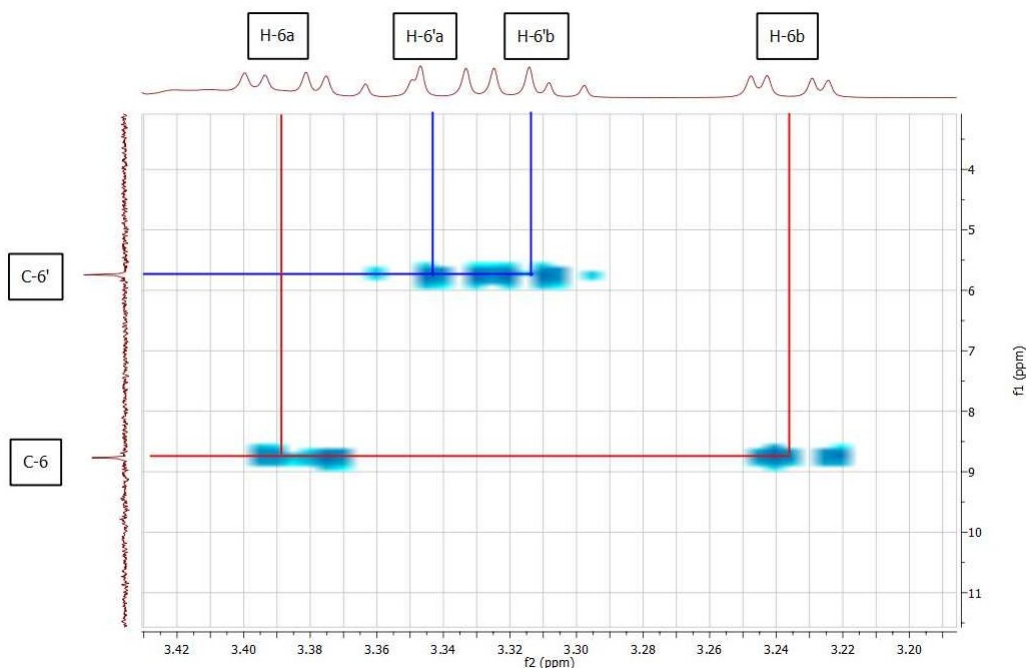
3.2.3. Jodowanie 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

W zaistniałej sytuacji moją uwagę ponownie zwróciłem w kierunku reakcji Garegga-Samuellsona. W wyniku reakcji triolu 3.3 z jodem w obecności imidazolu i nieznacznego nadmiaru trifenylofosfiny (2.2 ekw.) otrzymałem główny produkt 3.29 z wydajnością 66% (Schemat 3.16). Położenie protonu H-1 ($\delta = 5.32$ ppm) wskazywało, że podstawienie nastąpiło w pozycjach C-6 i C-6', co jednoznacznie potwierdziły widma korelacyjne HMBC i HSQC. Atomy węgla C-6 i C-6', których przesunięcia chemiczne miały wartość typową dla jodków alifatycznych, korelowały z protonami H-6 i H-6' (Rysunek 3.10 i Rysunek 3.11).

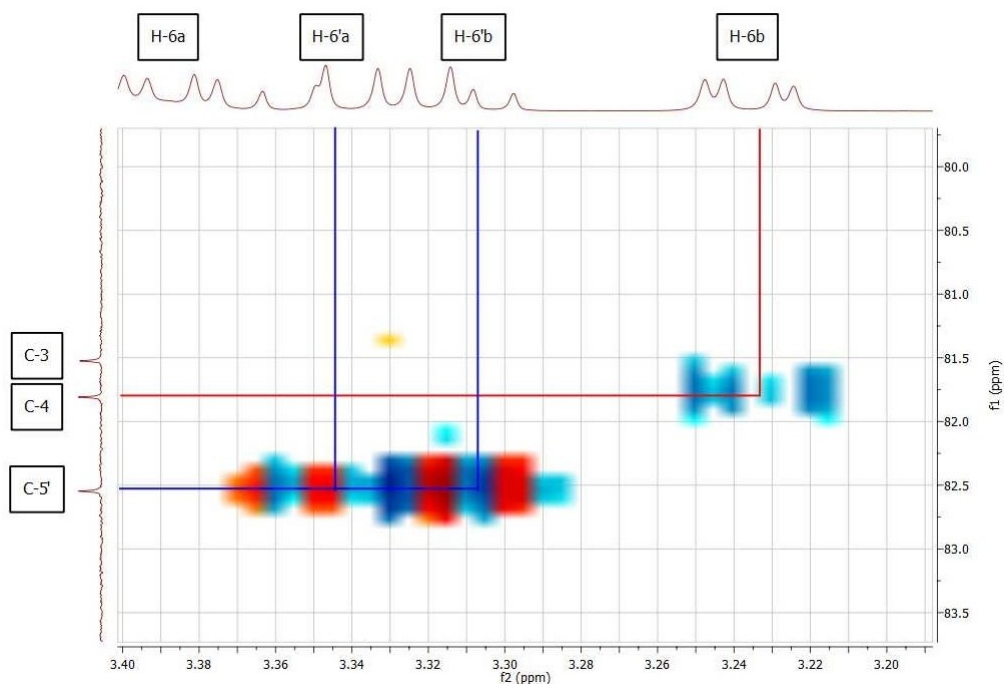
Po wielu próbach ustaliłem, że drugim kluczowym parametrem w tej reakcji jest temperatura. W 80 °C produkt powstaje z wydajnością 35-40%, w 90 °C – z wydajnością 45-50%, a w 105 °C – z wydajnością 75%. Uzyskany rezultat jest zatem blisko dwukrotnie lepszy od chlorowania triolu 3.3 w reakcji Appela (patrz Schemat 2.18)!



Schemat 3.16 Selekttywne jodowanie związku 3.3 w pozycjach C-6 i C-6'



Rysunek 3.10 Fragment widma HSQC związku 3.29



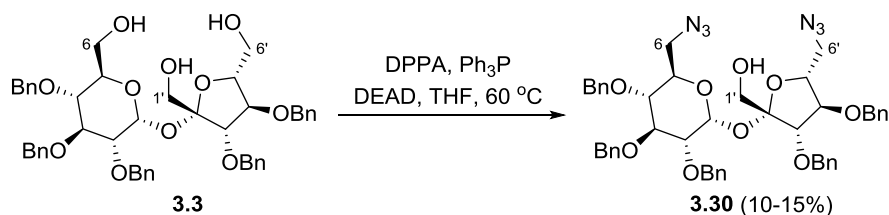
Rysunek 3.11 Fragment widma HMBC związku 3.29

3.2.4. Wprowadzanie funkcji azotowych do 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy

Ostatnim akcentem w badaniach nad selektywną funkcjonalizacją triolu **3.3** było poszukiwanie reakcji, która umożliwiłaby bezpośrednie wprowadzenie do wspomnianej części cząsteczki funkcji azotowej, np. w postaci grupy azydowej lub ftalimidowej.

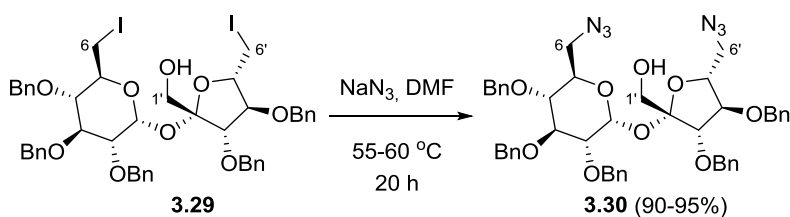
W toku studiów literaturowych stwierdziłem, że możliwe jest bezpośrednie wprowadzenie grupy azydowej w pozycjach C-6 i C-6' w sacharozie **3.1** z wydajnością przekraczającą

ca 60% (patrz Schemat 2.9). Ze względu na dużą toksyczność i wybuchowość kwasu azydowodorowego nie zdecydowałem się na syntezę tego odczynnika i dlatego przeprowadziłem analogiczną reakcję Mitsunobu pomiędzy triolem **3.3** i DPPA w obecności trifenylfosfiny i DEAD. Pomimo prowadzenia procesu w podwyższonej temperaturze (ok. 60 °C) zaobserwowałem powstawanie niewielkich ilości produktu **3.30** (10-15%) (Schemat 3.17). Z uwagi na możliwość przebiegu reakcji Staudingera nie zdecydowałem się na ogrzewanie mieszaniny do wyższej temperatury.



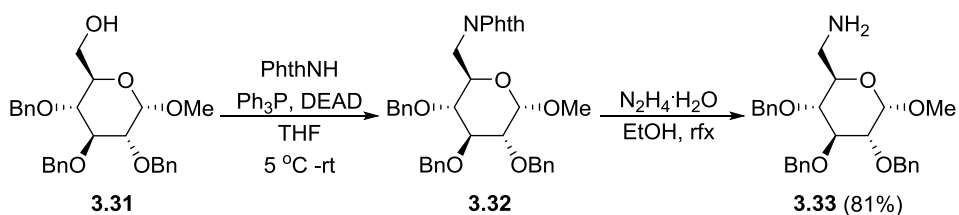
Schemat 3.17 Azydowanie związku **3.3**

Okazało się jednak, że grupę azydową można wprowadzić do triolu dwustopniowo, wykorzystując w tym celu pochodną **3.29** (Schemat 3.18). Di-jodek potraktowany azydem sodu w podwyższonej temperaturze (ok. 55-60 °C) przekształca się w pochodną di-azydową **3.30** z wysoką wydajnością (powyżej 90%). Wadą tej metody jest powstający ubocznie w małych ilościach produkt eliminacji jodowodoru, którego obecność stwierdziłem na podstawie widma MS. Ponieważ dokładne oczyszczenie produktu na kolumnie chromatograficznej od wspomnianego zanieczyszczenia było bardzo trudne, do dalszych prac wykorzystywałem surową mieszaninę.



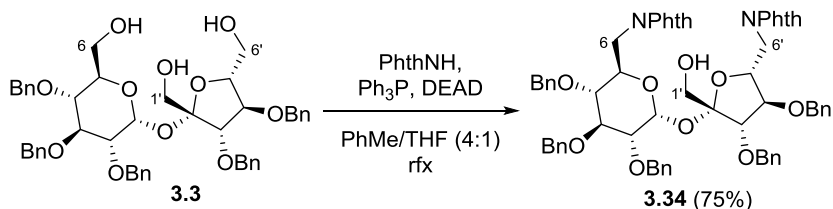
Schemat 3.18 Synteza związku **3.30** z wykorzystaniem pochodnej **3.29**

Dalsze poszukiwania literaturowe wskazały, że alternatywną metodą wprowadzania funkcji azotowej jest reakcja Mitsunobu pomiędzy alkoholem i ftalimidem w obecności trifenylfosfiny i DEAD i następnie usunięcie zabezpieczenia ftaloilowego w reakcji z hydrazyną. Tego typu przemianę wykorzystano w celu przekształcenia 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukozydu **3.31** metylu w pochodną aminową **3.33** (Schemat 3.19).¹⁶³



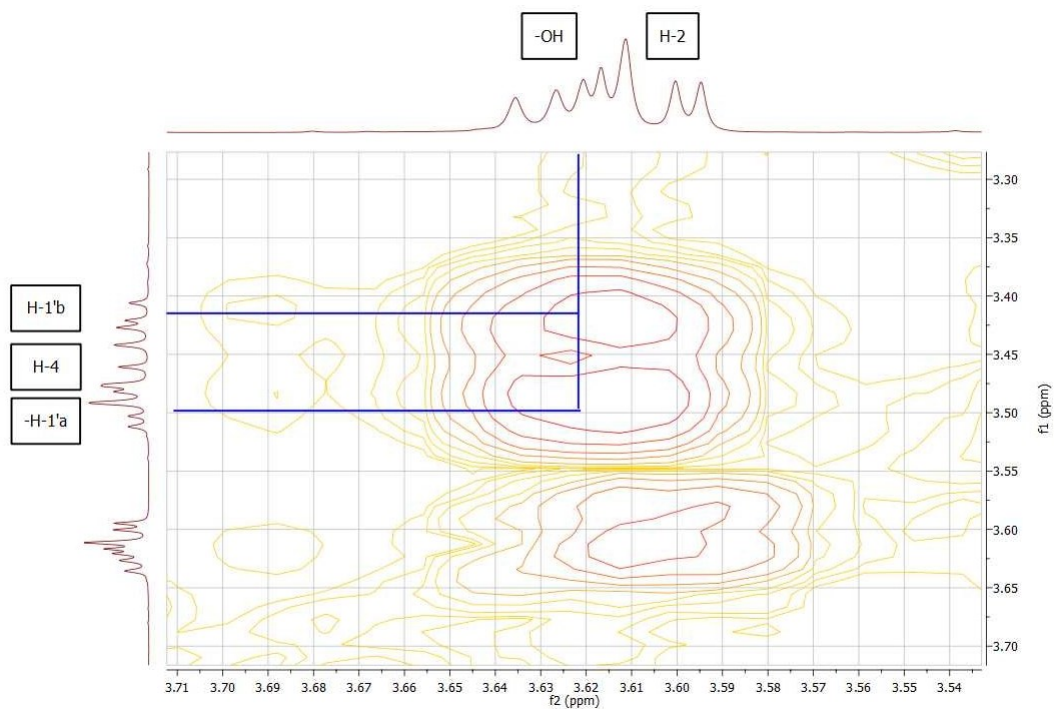
Schemat 3.19 Wprowadzanie funkcji aminowej do pochodnej glukozydu metylu **3.31**

Analogiczną przemianę wykonano również na niezabezpieczonej sacharozie. Niestety, oprócz pożądaných reakcji w pozycjach C-6 i C-6' zaobserwowano również utworzenie epoksydu (patrz Schemat 2.9). Ponieważ drugorzędowe grupy hydroksylowe w triolu **3.3** były zabezpieczone, uznałem, że nie ma ryzyka utworzenia epoksydu w ubocznej reakcji. Niestety, próba ta zakończyła się niepowodzeniem i w mieszaninie nie stwierdziłem powstania żadnego produktu. Również ogrzewanie mieszaniny do wrzenia nie przyniosło oczekiwanego rezultatu. Pamiętając jednak o wpływie temperatury na reakcję Garegga-Samuellsona, doszedłem do wniosku, że konieczna będzie zmiana rozpuszczalnika. Stosunkowo nisko wrzący THF (tw. 66 °C) zastąpiłem toluenem (tw. 111°). Niestety, ftalimid bardzo słabo rozpuszcza się w toluenie, dlatego zdecydowałem się wykorzystać mieszaninę toluen/THF w proporcji 4:1. Ogrzewając mieszaninę do wrzenia, zaobserwowałem całkowity zanik substratu i powstanie jednego produktu z wydajnością przekraczającą 70% (Schemat 3.20).

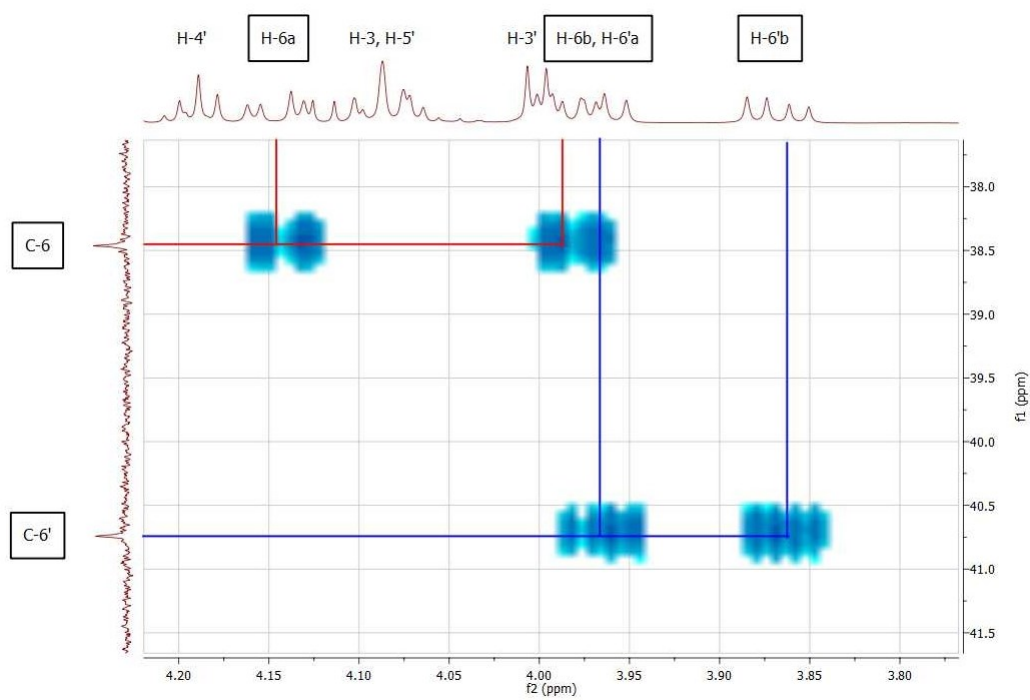


Schemat 3.20 Reakcja związku **3.3** z ftalimidem

Analiza widm NMR potwierdziła, że podstawienie nastąpiło zgodnie z oczekiwaniami w pozycjach C-6 i C-6'. Oczywiście, ku mojej dużej satysfakcji, widoczna była korelacja przesunięcia chemicznego protonu H-1 z miejscem podstawienia i dodatkowo obserwowałem sprzężenie protonów H-1'a i H-1'b z protonem grupy hydroksylowej (Rysunek 3.12; Rysunek 3.13). Odkryta przemiana stanowi zatem doskonałe uzupełnienie wszystkich selektywnych transformacji w obrębie terminalnych grup hydroksylowych 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**3.3**).



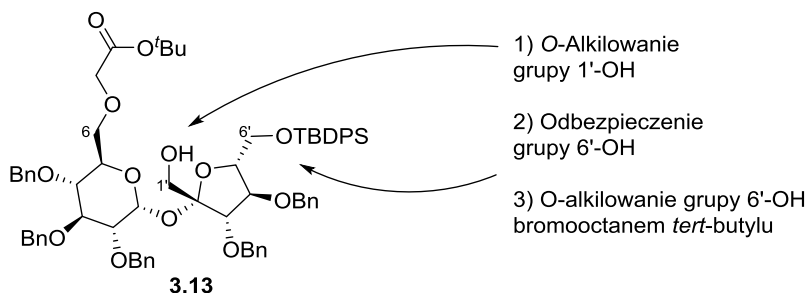
Rysunek 3.12 Fragment widma COSY związku 3.34



Rysunek 3.13 Fragment widma HSQC związku 3.34

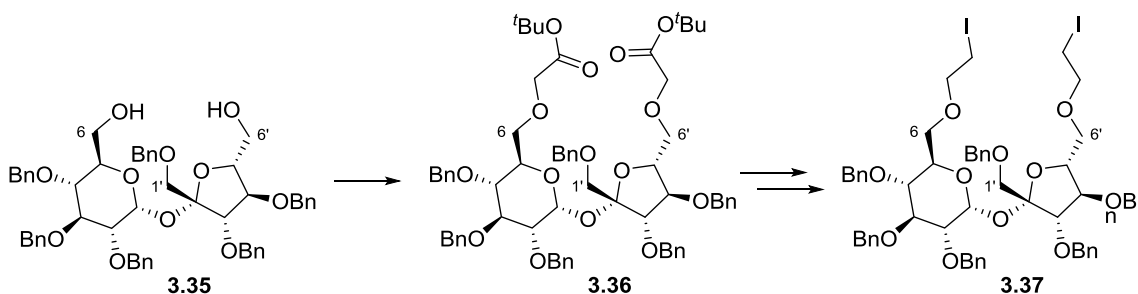
3.3. Wykorzystanie związku 3.13 w syntezie układów monoaza-koronowych

Opracowanie kilku nowych metod wysoce regioselektywnej funkcjonalizacji triolu **3.3** i jego pochodnej **3.6** było jednym z kluczowych elementów mojej pracy doktorskiej, gdyż zapewniło mi większą kontrolę nad terminalnymi grupami hydroksylowymi i otworzyło perspektywy syntezy nowego typu makrocyklicznych związków. W moich dalszych pracach postanowiłem skupić się na pochodnej **3.13** i wykorzystać ją w syntezie makrocyklicznych układów zawierających w cząsteczce jeden atom azotu (Rysunek 3.14).



Rysunek 3.14 Planowane przemiany związku 3.13

Związek **3.13** wydawał się idealnym kandydatem, gdyż po wprowadzeniu w pozycję 1'-OH grupy funkcyjnej innej niż benzyłowa, a następnie odbezpieczeniu grupy 6'-OH i alkirowaniu bromooctanem *tert*-butylu (patrz Rysunek 3.14) otrzymalibyśmy układ zbliżony do zsyntezowanego przez Lewandowskiego na bazie diolu **3.35** (Schemat 3.21).⁶⁶

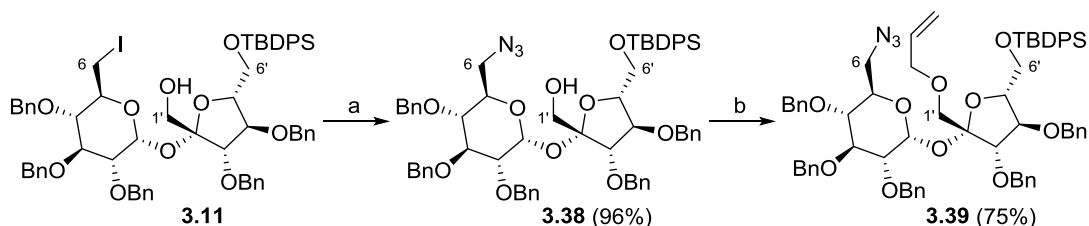


Schemat 3.21 Synteza prekursora 3.37 azotowych związków makrocyklicznych wg Listkowskiego i Lewandowskiego

Spośród wielu odczynników alkilujących wybrałem bromek allilu. Przede wszystkim liczyłem się z tym, że alkirowanie grupy 1'-OH może być utrudnione ze względu na zawadę steryczną, dlatego potrzebny był mi aktywny elektrofil. Ponadto wiedziałem z wcześniejszych prac M. Potopnyka (patrz Tabela 2.2), że zamiana grupy benzyłowej na allilową przy atomie azotu makrocyklicznej pochodnej powoduje ok. sześciokrotny wzrost wartości stałej trwałości kompleksu z kationem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym.

Przed przystąpieniem do realizacji planu postanowiłem sprawdzić na mniej zatłoczonym substracie, czy możliwe jest allilowanie grupy 1'-OH bez naruszenia zabezpieczenia silylowego. W tym celu jodek alkilowy **3.11** przekształciłem w pochodną azydową **3.38**, którą

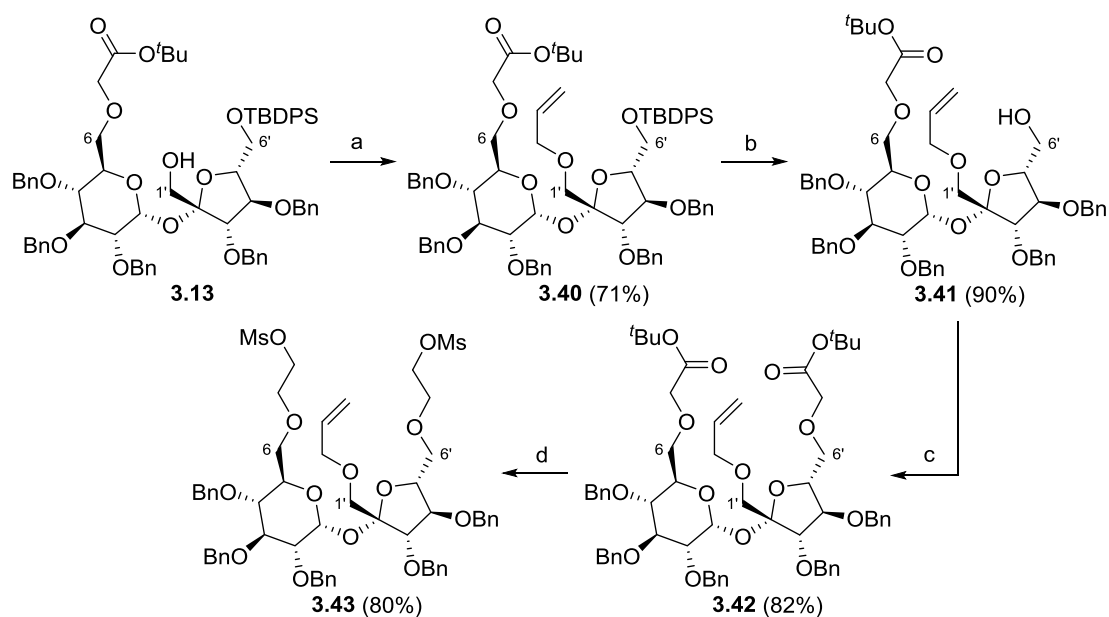
następnie poddałem allilowaniu w warunkach dwufazowych. Okazało się, że reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej, prowadząc do oczekiwanego związku **3.39** (Schemat 3.22).



a) NaN₃, DMF, 80 °C, 2 h; b) AllBr, TBAB, PhMe, 50% NaOH, rt, 10 h.

Schemat 3.22 Allilowanie grupy 1'-OH w modelowym związku **3.38**

W tej sytuacji przeprowadziłem reakcję związku **3.13** z bromkiem allilu, otrzymując oczekiwany produkt **3.40**. Następnie usunąłem grupę TBDPS, a uzyskany alkohol **3.41** alkilowałem bromooctanem *tert*-butyłu, co doprowadziło do w pełni sfunekcjonalizowanej w terminalnych pozycjach pochodnej sacharozy **3.42** (Schemat 3.23). Alkilowanie grupy 6'-OH okazało się bardziej wymagające niż alkilowanie grupy 6-OH w związku **3.6**, gdyż w celu osiągnięcia wysokiej wydajności musiałem stosować nadmiar (ok. 5 ekw.) odczynnika alkilującego i podwyższoną temperaturę (ok. 45 °C). Prawdopodobnie jest to związane z większym zatłoczeniem wokół centrum reakcyjnego.

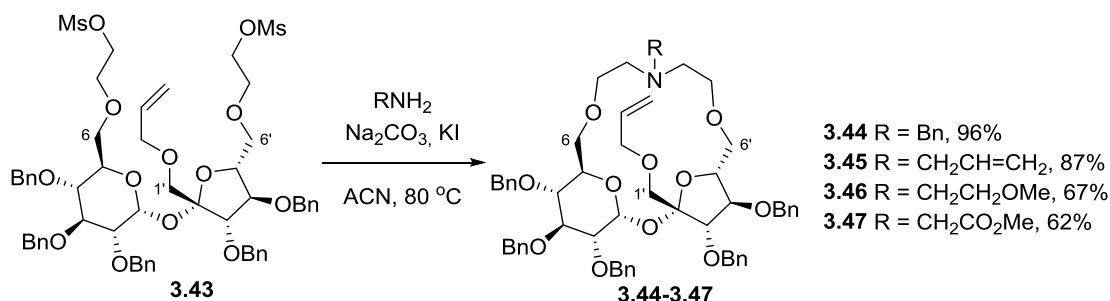


a) AllBr, TBAB, 50% NaOH, PhMe, rt, 16 h; b) TBAF·3H₂O, THF, rt, 16 h; c) BrCH₂CO₂^tBu, TBAB, 50% NaOH, PhMe, 40-45 °C, 5 h; d) i. LAH, THF, -78 °C → rt; ii. MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C → rt, 2 h.

Schemat 3.23 Synteza prekursora **3.43**

Uzyskany po redukcji di-estru **3.42** diol poddałem reakcji z chlorkiem mesyłu, dzięki czemu otrzymałem związek **3.43** (Schemat 3.23). Tym sposobem byłem już o krok od docelowych nowych makrocyklicznych pochodnych sacharozy.

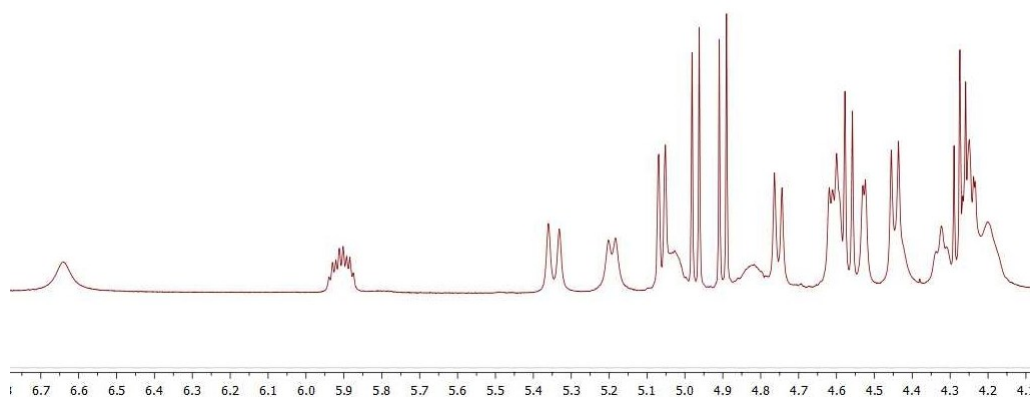
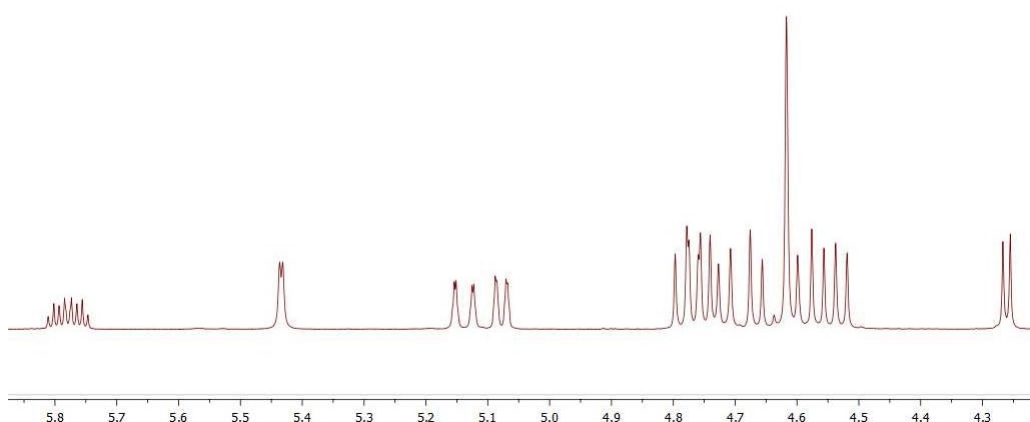
W tym miejscu postanowiłem sprawdzić, czy możliwe jest przeprowadzenie makrocyklizacji bez uprzedniej substytucji mesylianów jodkami. Wiadomo bowiem, że grupa mesylo- wa jest bardzo dobrą grupą opuszczającą i istnieje możliwość podstawienia jej innym nukleo- filem. W tym celu do roztworu di-mesylianu **3.43** w acetonitrylu (stężenie ok. 0.01 mol/L) do- dałem sproszkowany węgiel sodu i benzyloaminę i całość ogrzewałem do wrzenia. Niestety, po 48 godzinach zaobserwowałem (na podstawie TLC), że konwersja substratu w bardziej po- larny produkt nie przekraczała 20-30%. Dopiero dodanie do mieszaniny jodku potasu i dalsze ogrzewanie do wrzenia przez kolejne 24 godziny spowodowało niemal całkowitą konwersję substratu w jeden główny produkt i śladowe ilości ubocznych produktów (Schemat 3.24). Prawdopodobnie obecność jonów jodkowych powodowała najpierw podstawienie mesylianów (I⁻ jako dobry nukleofil), a dopiero po tym następowała właściwa reakcja makrocyklizacji (I⁻ jako dobra grupa opuszczająca). Nie można również wykluczyć wpływu jonów K⁺, które mo- gły wykazywać silniejszy efekt templatowy niż jony Na⁺. Analizy widm NMR i MS potwier- dziły, że w wyniku reakcji związku **3.43** z benzyloaminą powstała pożądana makrocykliczna pochodna **3.44**. Początkową wydajność 67% zwiększyłem do aż 96% poprzez usprawnienie oczyszczania związku. Zamiast ekstrakcji zastosowałem sączenie przez Celit, natomiast mie- szaninę heksan/octan etylu do chromatografii kolumnowej zastąpiłem układem chlorek mety- lenu/metanol.



Schemat 3.24 Synteza makrocyklicznych układów aza-koronowych **3.44-3.47**

Syntezy kolejnych związków (**3.45-3.47**) przeprowadziłem z innymi, handlowo do- stępnymi aminami, tj. alliloaminą, 2-metoksyetyloaminą i chlorowodorkiem estru metylowe- go glicyny (Schemat 3.24).¹⁶⁴

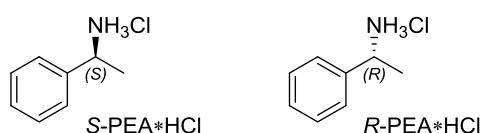
W trakcie rejestrowania widm NMR okazało się, że związek **3.46** wykazywał się bar- dzo dużą dynamiką, która objawiała się w znacznym poszerzeniu i nakładaniu się niektórych sygnałów (Rysunek 3.15). W ustabilizowaniu układu pomocna okazała się zamiana typowego rozpuszczalnika (CDCl₃) na bardziej lepki (DMSO-d₆), który przyczynił się do wyostrenia sygnałów (Rysunek 3.16).

Rysunek 3.15. Fragment widma ^1H NMR związku **3.46** w CDCl_3 Rysunek 3.16 Fragment widma ^1H NMR związku **3.46** w DMSO-d_6

Ponieważ podstawnik allilowy pełni również rolę grupy ochronnej, podjąłem próby odbezpieczenia grupy 1'-OH w makrocyclicznej pochodnej **3.44**. W jednej z bardziej znanych metod przeprowadza się izomeryzację układu allilowego do winylowego w obecności *tert*-butanolanu potasu, a następnie hydrolizuje się eter winylowy w warunkach kwaśnych. Z doniesień literaturowych wynikało jednak, że hydroliza jest możliwa w obecności silnego kwasu mineralnego i po podgrzaniu mieszaniny do wysokiej temperatury. Z uwagi na wrażliwość wiązania glikozydowego na kwaśne środowisko uznałem tę metodę za nieprzydatną do moich celów. Niestety, próby usunięcia grupy allilowej w obecności innych odczynników (np. chlorku palladu (II) albo czterotlenku osmu, NMO, nadjodanu sodu i piperydyny) zakończyły się niepowodzeniem, gdyż prowadziły do skomplikowanych mieszanin. Również w przypadku mniej zatłoczonego sterycznie związku **3.43** otrzymywałem skomplikowane mieszaniny, dlatego zdecydowałem się zarzucić ten wątek badawczy.

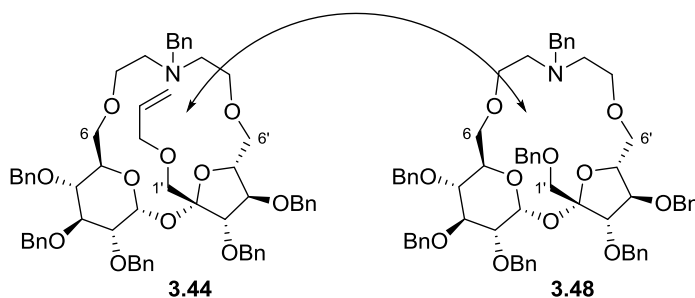
3.4. Badanie właściwości kompleksujących związków 3.44-3.47

Zanim podjąłem się trudu otrzymania kolejnych makrocyklicznych pochodnych sacharozy, postanowiłem sprawdzić, czy zamiana grupy benzylowej na allilową w pozycji C-1' wpłynęła pozytywnie na właściwości kompleksujące związków 3.44-3.47 względem chiralnych kationów amoniowych. W tym celu wykorzystałem stosowaną dotychczas w Zespole IV metodę badawczą – miareczkowanie NMR. Do roztworu gospodarza w CDCl_3 dodawałem ściśle określoną ilość roztworu gościa i rejestrowałem widmo ^1H NMR każdorazowo po dodaniu nowej porcji. W charakterze gościa stosowałem oba enancjomery chlorowodoru 1-fenyletyloamoniowego (Rysunek 3.17). W trakcie miareczkowania śledziłem położenie sygnału protonu H-1. Uzyskane wyniki posłużyły mi do wyznaczenia stałej trwałości kompleksu gość-gospodarz za pomocą metod matematycznych.



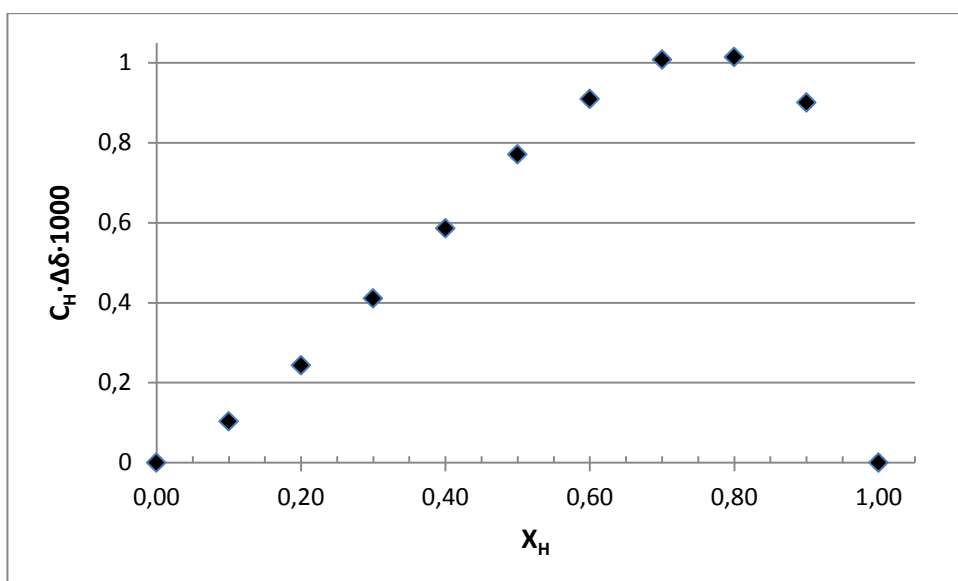
Rysunek 3.17 Chiralne chlorowodorki 1-fenyletyloamoniowe

Realizację badań zdolności kompleksujących zsyntezowanych makrocyklicznych pochodnych sacharozy rozpocząłem od związku 3.44, który różni się od pochodnej 3.48 otrzymanej przez Listkowskiego jedynie tym, że zawiera podstawnik allilowy zamiast benzylowego w pozycji C-1' (Rysunek 3.18).



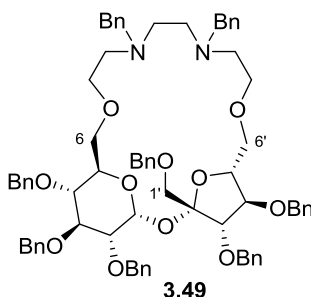
Rysunek 3.18 Różnice w budowie receptorów 3.44 i 3.48

Przed wykonaniem miareczkowania postanowiłem ustalić stechiometrię kompleksu związku 3.44 z chlorowodorkiem 1-(S)-fenyletylomoniowym przy pomocy metody Job'a. Ku mojemu zaskoczeniu okazało się, że maksimum na wykresie zależności eksperymentalnego parametru od ułamka molowego gospodarza odpowiadało wartości ok. 0.75 (Rysunek 3.19). Wskazywało to, że faktyczna stechiometria kompleksu jest różna od 1:1.



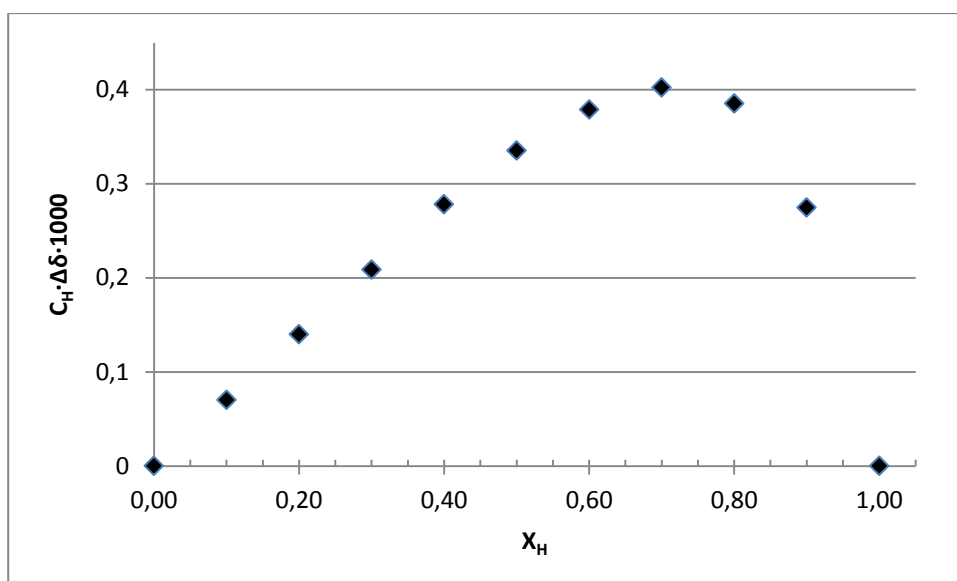
Rysunek 3.19 Wykres Job'a dla kompleksu związku 3.44 z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym

Po przestudiowaniu danych literaturowych dotyczących makrocyklicznych pochodnych sacharozy otrzymanych w Zespole IV okazało się, że stechiometria kompleksu gość-gospodarz została wyznaczona jedynie w przypadku związku 3.49, zawierającego pierścień 19-członowy (Rysunek 3.20), z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym i jej wartość wyniosła 1:1.⁶⁶ Rezultat ten został uznany za słuszny również w przypadku związków z pierścieniem 16-członowym, chociaż w tym kierunku nie przeprowadzono żadnych badań.



Rysunek 3.20 Struktura związku 3.49

W tej sytuacji przeprowadziłem syntezę związku 3.48 zgodnie z procedurą literaturową¹³⁶ i następnie wyznaczyłem stechiometrię jego kompleksu z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym. Uzyskany rezultat był niemal identyczny jak w przypadku pochodnej 3.44 – maksimum na wykresie odpowiadało wartości ułamka molowego gospodarza ok. 0.70 (Rysunek 3. 21). W ten sposób udowodniłem eksperymentalnie, że przyjęte przez Lewandowskiego bez dowodu założenie o stechiometrii 1:1 kompleksów makrocyklicznych pochodnych sacharozy z pierścieniem 16-członowym oraz chlorowodorku 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowego było błędne. Co gorsze, zostało ono również bez sprawdzenia przyjęte za prawdziwe również przez Potopnyka.⁷¹



Rysunek 3. 21 Wykres Job'a dla kompleksu związku 3.48 z chlorowodorkiem 1-(S)-fenyloetyloamoniowym

Konsekwencją błędnych założeń było to, że do wyznaczenia stałej trwałości kompleksów gość-gospodarz nie mogłem wykorzystać równania Fielding'a z jednej prostej przyczyny – jest ono słuszne jedynie dla układów o stechiometrii 1:1. W rozwiązaniu zaistniałego problemu pomocny okazał się program komputerowy HypNMR, który umożliwił mi dopasowanie do punktów eksperymentalnych krzywej miareczkowania o zadanej z góry stechiometrii. Ponieważ maksima na wykresach Job'a znacznie odbiegały od wartości $X_G = 0.5$, oznaczało to, że obraz rzeczywistości jest znacznie bardziej skomplikowany, a w dynamicznej równowadze mogą znajdować się kompleksy o różnej stechiometrii, np. HG, H₂G, itp. (H - gospodarz, G - gość).

Rezultaty uzyskane przez Lewandowskiego i Potopnyka poddałem weryfikacji przy pomocy programu HypNMR i w miarę możliwości skorygowałem. Niestety, w jednym przypadku nie byłem w stanie dopasować krzywej miareczkowania do punktów eksperymentalnych, natomiast w czterech przypadkach możliwe było dopasowanie krzywych odpowiadających dwóm różnym stechiometriom. Istnieją dwa wyjaśnienia tego stanu. Po pierwsze, przy zbyt małej liczbie punktów można dopasować więcej niż jedną krzywą miareczkowania. Po drugie, w przypadku popełnienia błędów proceduralnych (podanie błędnych wartości stężeń, objętości roztworów i przesunięć chemicznych) wiele punktów eksperymentalnych ewidentnie nie pasowało do zadanej krzywej, tj. błąd dopasowania przekraczał 5%. Mimo tych niedogodności udało mi się w kilku przypadkach dokonać istotnych korekt, a uzyskane rezultaty zestawiałem z pierwotnymi danymi (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 Skorygowane wartości stałych trwałości kompleksów makrocyklicznych pochodnych sacharozy i chiralnych chlorowodorków 1-fenyloetyloamoniowych

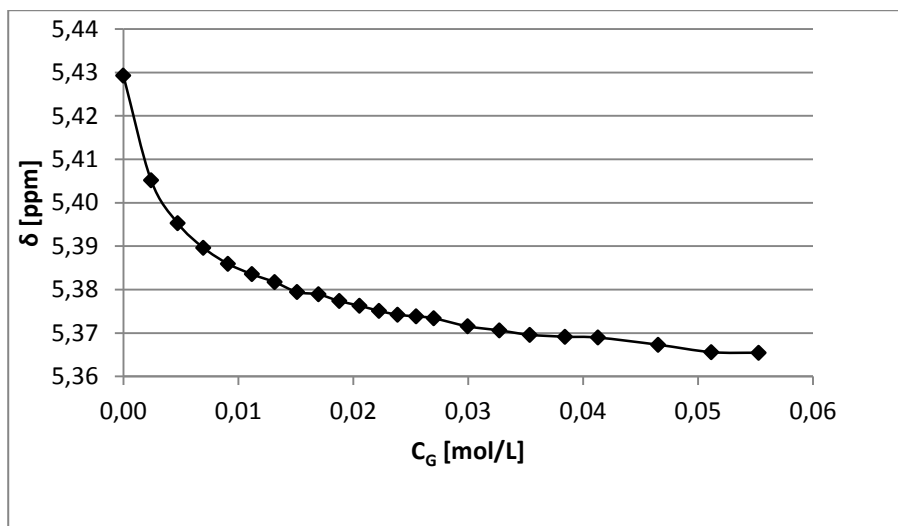
Gospodarz „H”	Gość „G”	Pierwotne dane		Poprawione dane		
		Stechiometria H:G	K_a	Stechiometria H:G	K_a	Uwagi
2.209	S-PEA	1:1	1266	1:1	1288	–
	R-PEA	1:1	837	1:1	891	Błąd 43%
2.207/3.49	S-PEA	1:1	946	2:1	3235	–
				1:1	1000	Błąd 58%
2.210	S-PEA	1:1	265	2:1	3467	–
				1:1	263	–
2.205/3.48	S-PEA	1:1	70±7	2:1	1949	–
2.214	S-PEA	1:1	140±10	2:1	5888	–
2.215	S-PEA	1:1	317±33	2:1	15488	–
	R-PEA	1:1	67±6	–	–	–
2.216	S-PEA	1:1	427±42	2:1	39810	–
2.217	S-PEA	1:1	623±48	1:1	575	–
2.218	S-PEA	1:1	733±69	1:1	707	–
2.222	S-PEA	1:1	522±33	1:1	168	–
				2:1	2511	–
2.220	S-PEA	1:1	309±23	1:1	204	–
				2:1	3801	–
	R-PEA	1:1	131±6	1:1	168	–
				2:1	2511	–

Z uzyskanych danych można wysunąć kilka wniosków:

- 1) W przypadku układów monoaza-koronowych stechiometria kompleksu związana jest z rodzajem podstawnika przy atomie azotu. Podstawniki zawierające elektrony typu „ π ” (**2.205**, **2.214**, **2.215** i **2.216**) tworzą kompleksy o stechiometrii H:G = 2:1, z kolei podstawniki zawierające atomy tlenu (**2.217** i **2.218**) tworzą kompleksy o stechiometrii 1:1.
- 2) W przypadku układów diaza-koronowych (**2.207**, **2.222** i **2.220**) do punktów eksperymentalnych można dopasować krzywe miareczkowania o różnej stechiometrii. Możliwe, że związki te tworzą kompleksy mieszane, np. 1:1 i 2:1.
- 3) Wprowadzenie trzech lub czterech atomów azotu w obręb dużego pierścienia (**2.209** i **2.210**) sprzyja tworzeniu kompleksów o stechiometrii 1:1.

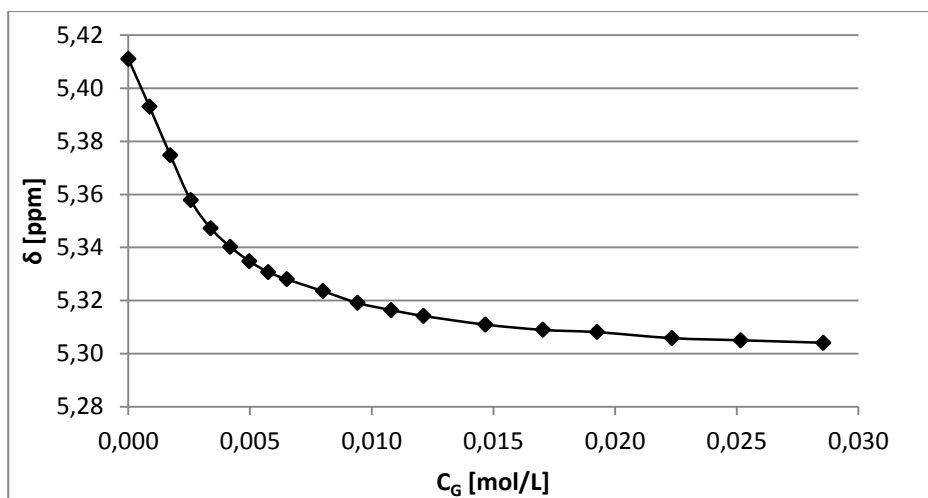
W dalszej kolejności przeprowadziłem miareczkowanie gospodarza **3.44** roztworami chlorowodorku S-PEA i R-PEA. Okazało się, że związek rozpoznaje jedynie chlorowodorek 1-(S)-fenyloetyloamoniowy, a stała trwałości kompleksu wynosi $K_a = 12589 \text{ M}^{-2}$ (Rysunek 3.22). Porównując ten rezultat ze skorygowanym wynikiem uzyskanym dla receptora **2.205**

($K_a = 1949 \text{ M}^{-2}$), można zauważyć ok. sześciokrotny wzrost wartości stałej trwałości kompleksu po zamianie grupy benzylowej w pozycji C-1' na grupę allilową. Tym samym wykazałem, że można kontrolować właściwości kompleksujące makrocyclicznych pochodnych sacharozy nie tylko poprzez dobór odpowiedniego podstawnika przy atomie azotu, ale również poprzez dobór podstawnika w pozycji C-1'.



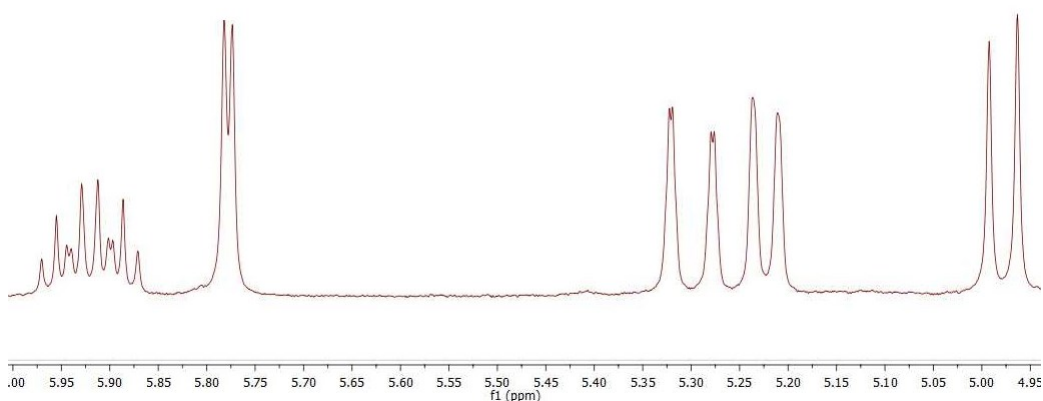
Rysunek 3.22 Krzywa miareczkowania dla kompleksu receptora 3.44 i chlorowodoru 1-(S)-PEA

Następnym zbadanym układem był związek 3.45. Ponownie zaobserwowałem brak zmiany przesunięcia chemicznego protonu H-1 po dodaniu roztworu chlorowodoru 1-(R)-fenyloetyloamoniowego. Drugi enancjomer oddziaływał z receptorem, a stała trwałości wyniosła $K_a = 79432 \text{ M}^{-2}$ (Rysunek 3.23). Porównując tę wartość ze skorygowanym wynikiem uzyskanym dla receptora 3.44 ($K_a = 39810 \text{ M}^{-2}$), stała trwałości kompleksu wzrosła dwukrotnie, zatem ten przypadek również dowiódł słuszności zamiany grupy benzylowej na allilową w pozycji C-1'.

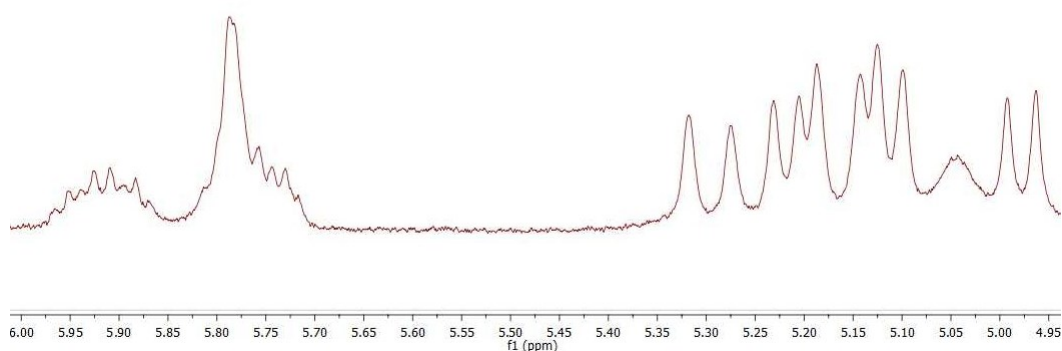


Rysunek 3.23 Krzywa miareczkowania dla kompleksu receptora 3.45 i chlorowodoru 1-(S)-PEA

Dosyć nieoczekiwanie problemy pojawiły się podczas próby miareczkowania związku **3.47**. Okazało się, że po dodaniu kilku porcji roztworu gościa *S*-PEA zaobserwowałem na widmie pojawienie się dodatkowych sygnałów w okolicach protonu H-1 ($\delta \sim 5.8$ ppm), które nie zniknęły po dodaniu kolejnych porcji soli amoniowej. Niewykluczone, że najbardziej labilne, mające wiele stopni swobody łańcuchy boczne w pozycjach C-1' i przy atomie azotu sprzyjały bardzo dynamicznemu zachowaniu się całego układu, który istniał w przynajmniej dwóch konformacjach, a każda z nich w inny sposób oddziaływała z gościem. Nie można również odrzucić hipotezy, że w mieszaninie istniały kompleksy o różnej stechiometrii, co tłumaczyłoby pojawienie się dodatkowych sygnałów od protonu H-1. Niestety, przy obecnym stanie wiedzy nie byłem w stanie podać sensownego wytłumaczenia zaistniałego zjawiska.



Rysunek 3.24 Fragment widma ^1H NMR roztworu związku **3.47**



Rysunek 3.25 Fragment widma ^1H NMR roztworu związku **3.47** po dodaniu kilku porcji (*S*)-PEA·HCl

W przypadku związku **3.46** miareczkowanie musiałem przeprowadzić w DMSO- d_6 , gdyż w CDCl_3 sygnały nakładały się na siebie i były poszerzone (patrz Rysunek 3.15 i Rysunek 3.16). Niestety, nie zaobserwowałem zmiany przesunięcia protonu H-1, co prawdopodobnie było związane z silniejszym solwatowaniem jonów przez rozpuszczalnik.

Chociaż wprowadzenie grupy allilowej w pozycji C-1' spowodowało tworzenie trwałszego kompleksu receptorów **3.44** i **3.45** z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym, to

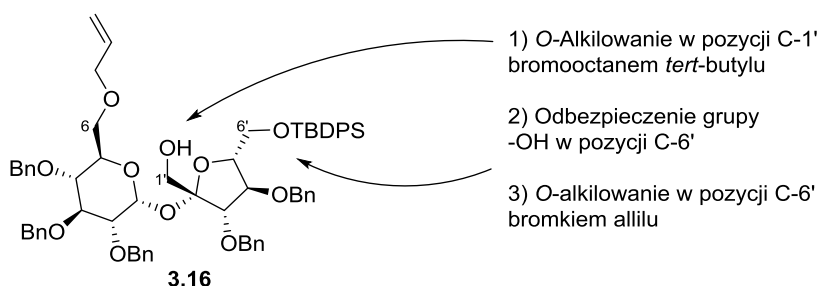
jednak przyczyniło się również do zwiększonej dynamiki związków **3.46** i **3.47**. Było to nieoczekiwane utrudnienie w moich badaniach, które skłoniło mnie do poszukiwań odpowiedzi na pytanie o wpływ aromatycznych podstawników na zdolności makrocyklicznych związków do rozpoznania molekularnego.

Okazało się, że elektrony typu „ π ” w układach aromatycznych odgrywają kluczową rolę w oddziaływaniach zarówno z kationami nieorganicznymi (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+) i organicznymi (amoniowymi), jak również z anionami.¹⁶⁵ Te interakcje są kluczowe w funkcjonowaniu układów biologicznych, np. białek pełniących funkcje receptorów, zatem mają fundamentalne znaczenie w istnieniu żywych organizmów. Nie można wykluczyć, że dla zachowania zdolności różnicowania chlorowodoroków 1-fenyletyloamoniowych makrocykliczne pochodne sacharozy powinny zawierać fragment aromatyczny, związany bezpośrednio lub pośrednio poprzez linker z grupą hydroksylową w pozycji C-1'. Dzięki temu takie układy mogłyby być mniej dynamiczne dzięki obecności dużego podstawnika i jednocześnie nadal zapewniałyby wysoce enancjoselektywne oddziaływanie z chiralnymi kationami amoniowymi.

3.5. Wykorzystanie związku **3.16** w syntezie układów monoaza-koronowych

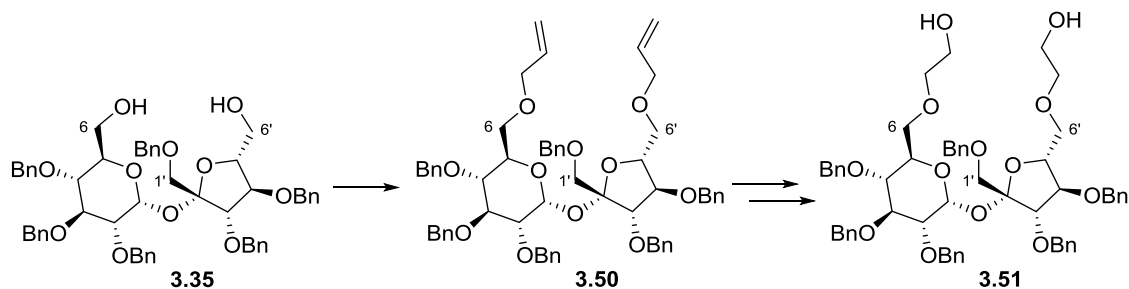
Inna koncepcja syntezy makrocyklicznych pochodnych sacharozy wiązała się z wykorzystaniem związku **3.16**. Obecność w pozycji C-6 grupy allilowej otwierała możliwość otrzymania układów z takimi grupami funkcyjnymi w pozycji C-1', które byłyby niewrażliwe na przekształcenia w obrębie podwójnego wiązania węgiel-węgiel, takich jak: ozonoliza, utlenianie czterotlenkiem osmu i metateza olefin, itp.

Moim pierwotnym zamysłem było otrzymanie takiego związku, w którym w pozycjach C-6 i C-6' byłyby grupy allilowe, natomiast podstawnik *tert*-butoksy-2-oksoetylowy znajdowałby się w pozycji C-1' (Rysunek 3.26).



Rysunek 3.26 Planowane przemiany związku **3.16**

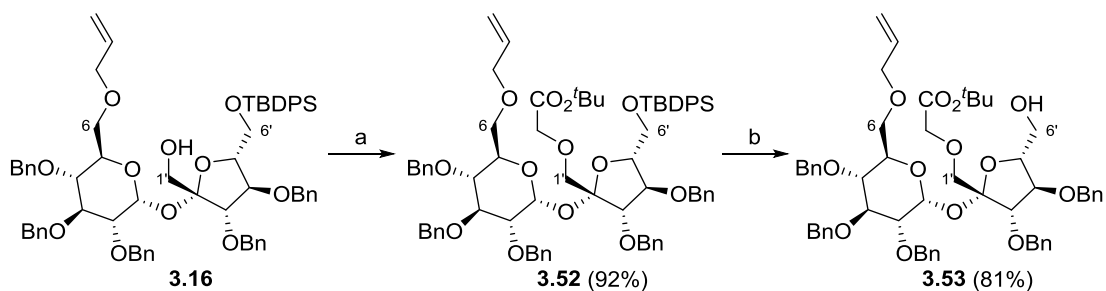
Dalsze przemiany tego związku byłyby analogiczne do zastosowanych przez Listkowskiego w przekształcaniu pochodnej **3.50** w homologowany diol **3.51** (Schemat 3.25).⁶⁸



Schemat 3.25 Synteza związku 3.50 i jego dalsze przekształcenia wg Listkowskiego

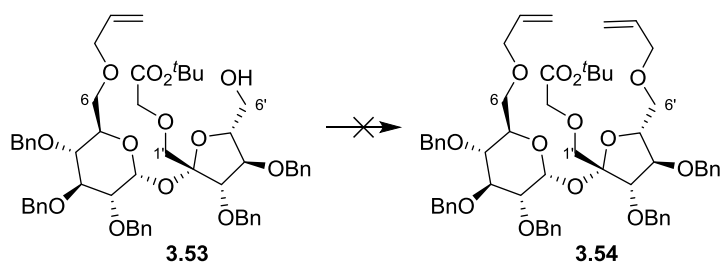
Wybór podstawnika *tert*-butoksy-2-oksoetylowego podyktowany był z jednej strony możliwością wprowadzenia go do zatłoczonego sterycznie fragmentu cząsteczki poprzez reakcję z aktywnym elektrofilem: bromooctanem *tert*-butylu, a z drugiej możliwymi modyfikacjami w obrębie grupy estrowej, co pozwoliłoby w większym stopniu kontrolować właściwości syntezowanych związków.

Realizację planu rozpocząłem od sprawdzenia, czy możliwa jest reakcja alkilowania związku 3.16 bromooctanem *tert*-butylu w warunkach dwufazowych (TBAB, toluen, 50% NaOH). Ponownie intuicja nie zawiodła mnie i już pierwsza próba zakończyła się sukcesem. Nowy związek 3.52 otrzymałem z wydajnością ponad 90%, a więc wyższą niż w przypadku regioizomerycznej pochodnej 3.40. Zaobserwowałem jednak, że wyższa wydajność okupiona jest większym zużyciem odczynnika alkilującego. W kolejnej przemianie odbezpieczyłem grupę 6'-OH i otrzymałem alkohol 3.53 (Schemat 3.26).

a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, TBAB, toluen, 50% NaOH, rt, 3h; b) TBAF·3H₂O, THF, rt, 16 h.

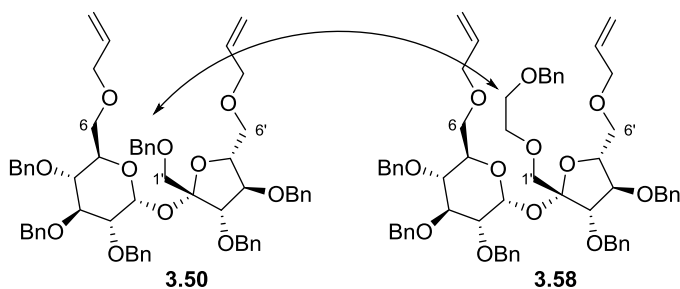
Schemat 3.26 Synteza pochodnych 3.52 i 3.53

Alkohol 3.53 poddałem reakcji z bromkiem allilu w warunkach dwufazowych, jednak zakończyła się ona niepowodzeniem. Próba zastosowania klasycznej metody alkilowania (wodorek sodu, imidazol, DMF lub THF) również nie przyniosła oczekiwanego rezultatu i nie otrzymałem docelowej pochodnej 3.54 (Schemat 3.27).

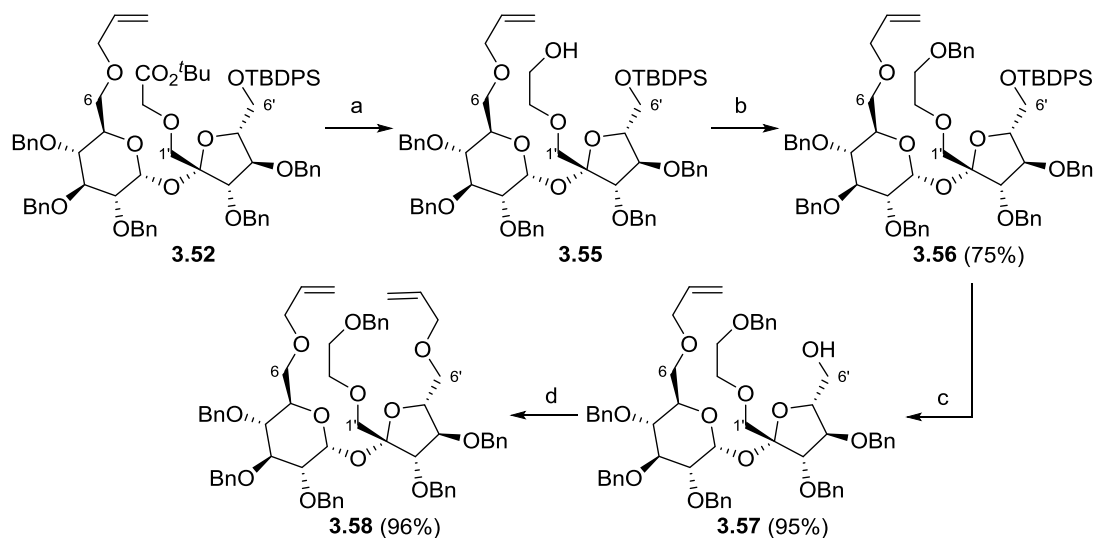


Schemat 3.27 Nieudana synteza pochodnej 3.54

W tej sytuacji postanowiłem otrzymać związek **3.58**, który zawierałby w pozycji C-1' grupę 2-benzyloksyetylową (Rysunek 3.27). Oczekiwałem, że dzięki tej modyfikacji zdolności kompleksujące projektowanych układów będą lepsze z powodu obecności dodatkowego atomu tlenu i pozostawieniu w strukturze cząsteczki fragmentu aromatycznego. Poza tym związek **3.58** można by traktować jako homolog prekursora **3.50** z powodu obecności dodatkowej grupy etylenowej.



Rysunek 3.27 Struktura prekursora 3.50 i jego homologu 3.58



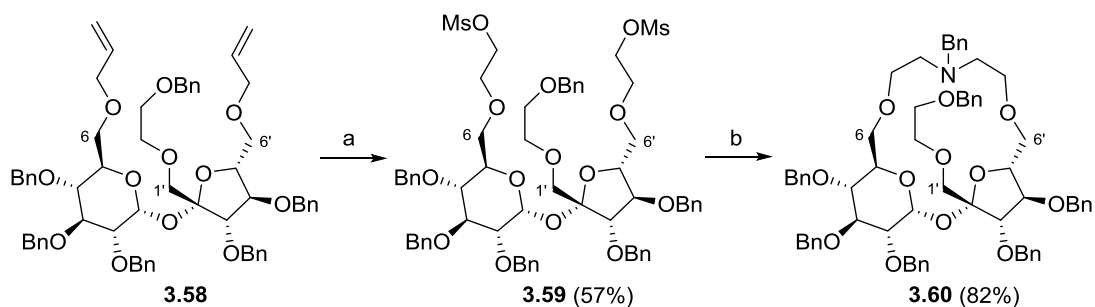
a) LAH, THF, -78 °C→rt, 16 h; b) BnBr, TBAB, PhMe, 50% NaOH, 50 °C, 4 h;
c) TBAF·3 H₂O, THF, rt, 48 h; d) AlIBr, 18-c-6, KOH, 1,4-dioksan, rfx, 2 h.

Schemat 3.28 Synteza prekursora 3.58

W realizacji pomysłu postanowiłem wykorzystać otrzymaną już wcześniej pochodną **3.52**, którą zredukowałem do alkoholu **3.55** wodorkiem litowoglinowym. Surowy związek **3.55** poddałem benzylowaniu w warunkach dwufazowych, otrzymując pochodną eterową

3.56, którą następnie odbezpieczyłem przy użyciu TBAF. Powstały alkohol **3.57** przekształciłem w związek **3.58** w reakcji z bromkiem allilu (Schemat 3.28).

W opracowanej metodzie syntezy najbardziej wymagającymi etapami były reakcje alkilowania. W przypadku benzylowania alkoholu **3.55** dobrą wydajność uzyskiwałem dopiero w podwyższonej temperaturze, a reakcję musiałem starannie kontrolować i przerwać w odpowiednim momencie celem zapobieżenia hydrolizy zabezpieczenia silylowego. Z kolei alilowanie związku **3.57** przebiegało niemal ilościowo we wrzącym 1,4-dioksanie w obecności stałego wodorotlenku potasu oraz eteru koronowego 18-c-6. Tym samym kolejny raz okazało się, jak istotną rolę odgrywają czynniki natury sterycznej i elektronowej.



a) i. O_3 , DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii. $NaBH_4$, DCM, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$ →rt, 16 h; b) $BnNH_2$, Na_2CO_3 , KI, ACN, rfx, 24 h.

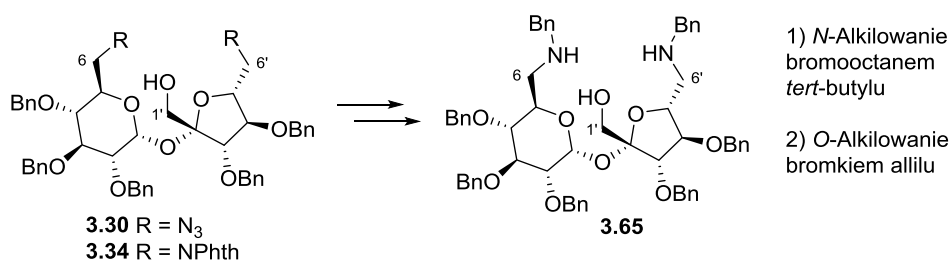
Schemat 3.29 Synteza aza-korony **3.60**

Związek **3.58** poddałem ozonolizie i następczej redukcji ozonków do diolu, który bez doczyszczania przekształciłem w pochodną **3.59**. W wyniku makrocyklizacji przeprowadzonych w standardowych warunkach (Na_2CO_3 , KI, acetonitryl, $80\text{ }^\circ\text{C}$) otrzymałem oczekiwany związek aza-koronowy **3.60** (Schemat 3.29). Ponownie jednak okazało się, że niewielka modyfikacja w obrębie struktury pociągnęła za sobą znaczącą zmianę dynamiki związku. Dobrej jakości widma NMR uzyskałem w $DMSO-d_6$.

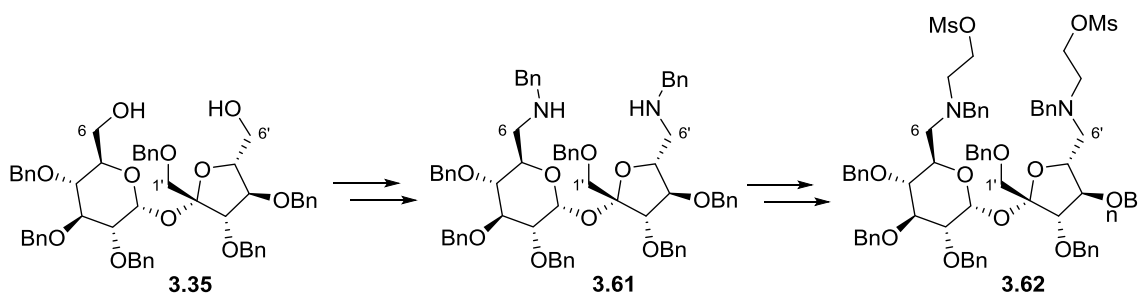
Na koniec związek **3.60** poddałem miareczkowaniu NMR oboma enancjomerami chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego. Niestety, podobnie jak w przypadku pochodnej **3.46** nie zaobserwowałem zmian przesunięcia chemicznego protonu H-1, dlatego zdecydowałem się zakończyć wątek badawczy poświęcony związkom makrocyklicznym z jednym atomem azotu i skupić się na syntezie układów triaza- i tetraza-koronowych.

3.6. Wykorzystanie pochodnych 3.30 i 3.34 w syntezie układów triaza- i tetrazakoronowych

Zachęcony pozytywnym wynikiem zamiany podstawnika benzyłowego na allilowy, postanowiłem otrzymać układy analogiczne do zsyntezowanych przez Lewandowskiego, które zawierałyby w obrębie makrocyklicznego pierścienia trzy lub cztery atomy azotu oraz grupę allilową w pozycji C-1'. W mojej strategii zamierzałem wykorzystać pochodne **3.30** i **3.34**, sfunkcjonalizowane w kluczowych z mojego punktu widzenia pozycjach. Po przekształceniu tych związków w diaminoalkohol zamierzałem wprowadzić po jednej grupie benzyłowej przy każdym z atomów azotu, następnie przeprowadzić selektywne *N*-alkilowanie przy użyciu bromooctanu *tert*-butylu i następnie *O*-alkilowanie bromkiem allilu (Schemat 3.30). Dalsze etapy postępowania byłyby analogiczne do metodologii, którą zastosował Lewandowski (Schemat 3.31).⁶⁶

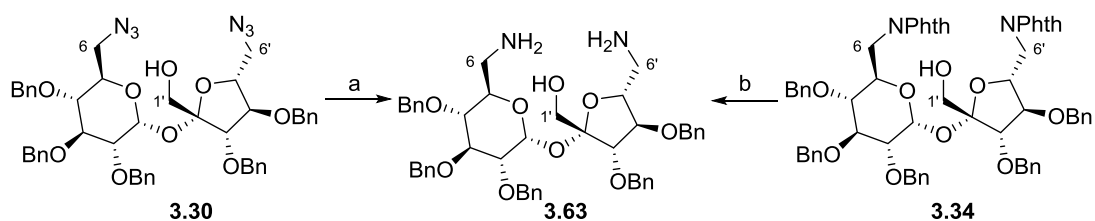


Schemat 3.30 Koncepcja syntezy prekursora **3.65** układów triaza- i tetrazakoronowych na bazie triolu **3.3**



Schemat 3.31 Synteza prekursora układów triaza- i tetrazakoronowych wg Lewandowskiego

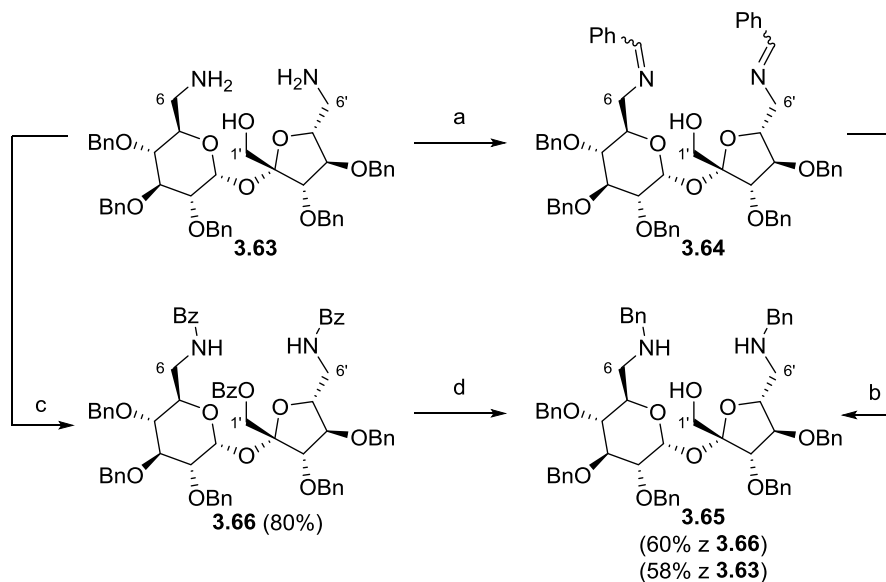
Łatwy dostęp do diaminoalkoholu **3.63** był czynnikiem kluczowym w realizacji pomysłu, w związku z tym opracowałem dwie alternatywne metody prowadzące do interesującego mnie związku. W pierwszej z nich pochodną **3.30** poddałem redukcji przy użyciu LAH, natomiast w drugiej usunąłem grupy ftaloilowe w związku **3.34** w obecności hydrazyny (Schemat 3.32). Okazało się, że usunięcie grup ftaloilowych jest możliwe dopiero w temperaturze wrzenia mieszaniny rozpuszczalników toluen/THF (v/v 4:1); w przypadku pochodnej glukozy **3.32** reakcję prowadzi się we wrzącym THF. Jest to zatem kolejny przykład ogromnego wpływu czynników przestrzennych na reaktywność pochodnych sacharozy.



a) LAH, THF, -78°C \rightarrow rt, 4 h; ii. PhCHO, MgSO_4 , DCM, rt, 2 h; iii. NaBH_4 , DCM, MeOH, rt, 16 h;
b) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, PhMe/THF (4:1), rfx, 16 h.

Schemat 3.32 Synteza diaminoalkoholu 3.63

Surowy diaminoalkohol **3.63** wprowadziłem w reakcję z benzaldehydem, a powstałą diiminę **3.64** zredukowałem do diaminy **3.65** (Schemat 3.33). Z uwagi na dużą polarność związku **3.65** jego oczyszczanie na kolumnie chromatograficznej powodowało znaczne straty materiału, a wydajność tylko nieznacznie przekraczała 55% (względem pochodnej **3.30**).

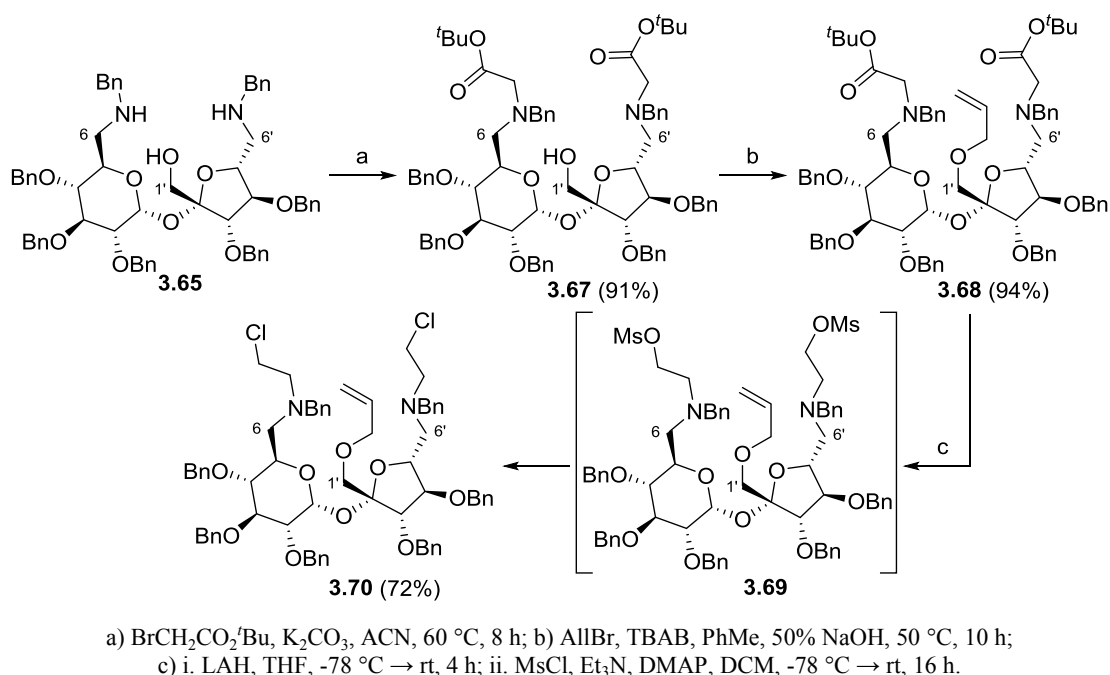


a) PhCHO, MgSO_4 , DCM, rt, 2 h; b) NaBH_4 , DCM, MeOH, rt, 16 h;
c) BzCl , Et_3N , DMAP, DCM, 0°C \rightarrow rt, 16 h; d) LAH, 1,4-dioksan, rfx, 3 h.

Schemat 3.33 Dwie alternatywne metody syntezy związku 3.65

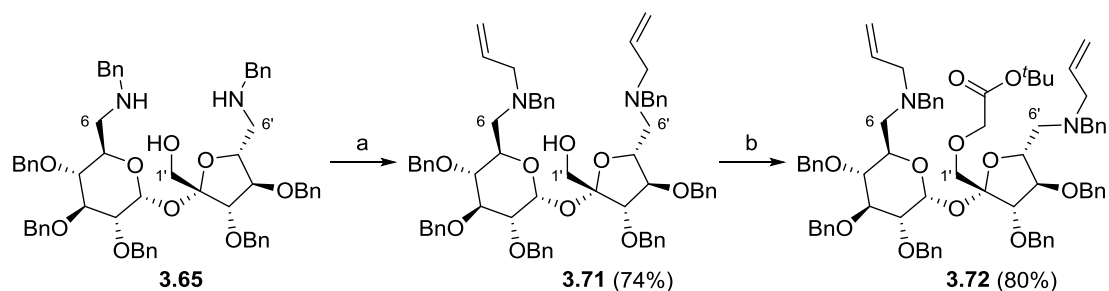
Zaistniały problem rozwiązałem w alternatywny sposób. Surowy diaminoalkohol **3.63** poddałem najpierw reakcji z chlorkiem benzoilu, otrzymując produkt **3.66** z wysoką wydajnością (80% względem **3.29**), który następnie zredukowałem do związku **3.65** (Schemat 3.33). Okazało się, że reakcja przebiegała bardzo powoli we wrzącym THF, a po kilku godzinach obserwowałem jedynie śladowe ilości produktu **3.65**. Z tego powodu THF zastąpiłem wyżej wrzącym 1,4-dioksanem. Była to słuszna decyzja, gdyż już w pierwszej próbie otrzymałem pożądany produkt **3.65**. Ponieważ jego wydajność po chromatografii kolumnowej nadal nie była satysfakcjonująca (61% względem diamidocesu **3.66**) do dalszych reakcji wykorzystywałem go bez dodatkowego doczyszczania.

W następnym kroku przeprowadziłem alkirowanie drugorzędowych grup aminowych w pochodnej **3.65** bromooctanem *tert*-butylu, dzięki czemu otrzymałem związek **3.67** homologowany przy końcach C-6 i C-6' i z wolną grupą 1'-OH, która w zastosowanych warunkach nie wstępowała w reakcję. W ten sposób udowodniłem, że możliwe jest alkirowanie grupy aminowej w obecności alkoholowej. Następnie *O*-alkirowanie bromkiem allilu w warunkach dwufazowych doprowadziło do pochodnej **3.68**. Po redukcji grup estrowych przeprowadziłem reakcję mesylowania, jednak zamiast oczekiwanego di-mesyłanu **3.69** otrzymałem dichloropochodną **3.70**. Okazało się, że w niskiej temperaturze (ok. -78 °C), w której wkraplałem chlorek mesylu, powstawał najpierw dimesylan **3.69**, który po osiągnięciu przez układ temperatury pokojowej przekształcał się w dichlorek **3.70** (Schemat 3.34).

Schemat 3.34 Synteza związku **3.70**

Tego typu zjawisko nie zostało stwierdzone przez Lewandowskiego w układzie różniącym się jedynie obecnością grupy benzylowej zamiast allilowej w pozycji C-1'.⁶⁶ W ogólności zachodzący proces ten nie jest jednak niczym niezwykłym, gdyż w literaturze można odnaleźć precedensy opisane dla różnych układów.^{166,167,168,169,170,171}

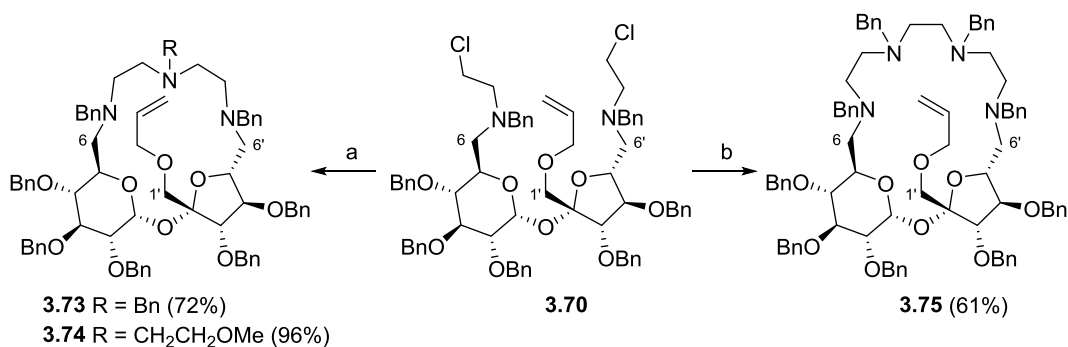
Diaminoalkohol **3.65** poddałem również reakcji z bromkiem allilu, z którym reagowały jedynie grupy aminowe, natomiast grupa hydroksylowa była niereaktywna. Następnie przeprowadziłem *O*-alkirowanie pochodnej **3.71** bromooctanem *tert*-butylu, w wyniku którego otrzymałem związek **3.72** (Schemat 3.35). Niestety, próby rozcięcia podwójnych wiązań węgiel-węgiel zakończyły się niepowodzeniem, gdyż otrzymywałem skomplikowane mieszaniny. Z tego powodu w dalszych pracach skupiłem się na pochodnej **3.70**.



a) AlI_3 , K_2CO_3 , ACN, rt, 72 h; b) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, TBAB, PhMe, 50% NaOH, 50-55 °C, 10 h.

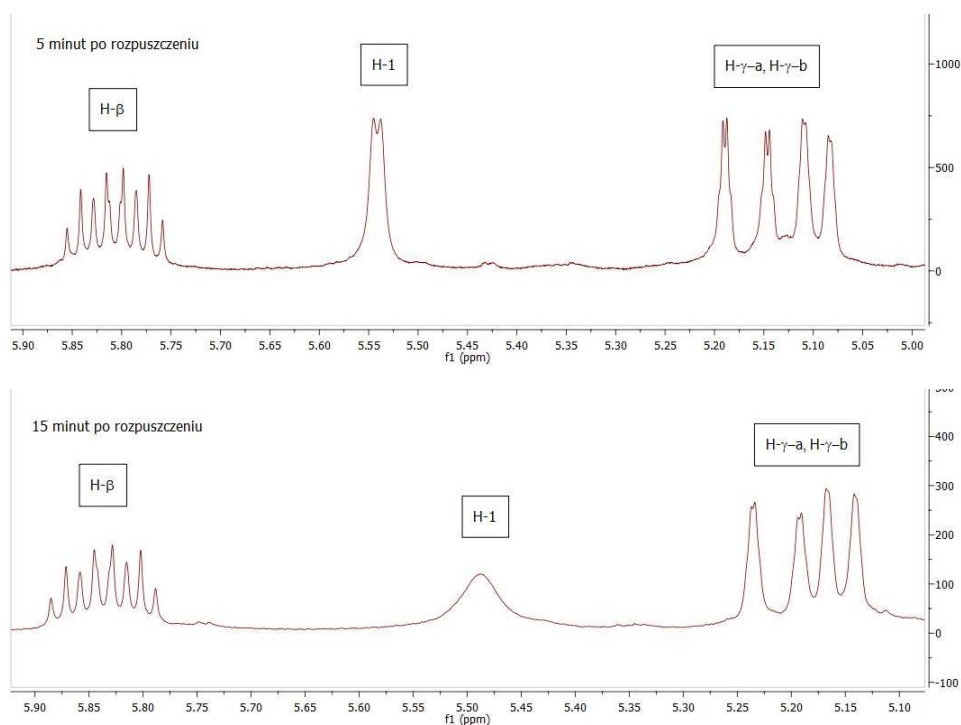
Schemat 3.35 Synteza związku **3.72**

Ponieważ chlorki są również dobrą grupą opuszczającą, prekursor **3.70** poddałem reakcjom z benzyloaminą, 2-metoksyetyloaminą oraz N,N'-dibenzyloetylenodiaminą w opracowanych przeze mnie warunkach (Schemat 3.36). Docelowe pochodne makrocykliczne **3.73-3.75** otrzymałem z wysokimi wydajnościami (odpowiednio 72%, 96% i 61%).



a) RNH_2 , Na_2CO_3 , KI, ACN, 80 °C, 24 h; b) $\text{BnNHCH}_2\text{CH}_2\text{NHBn}$, Na_2CO_3 , KI, ACN, 80 °C, 16 h.

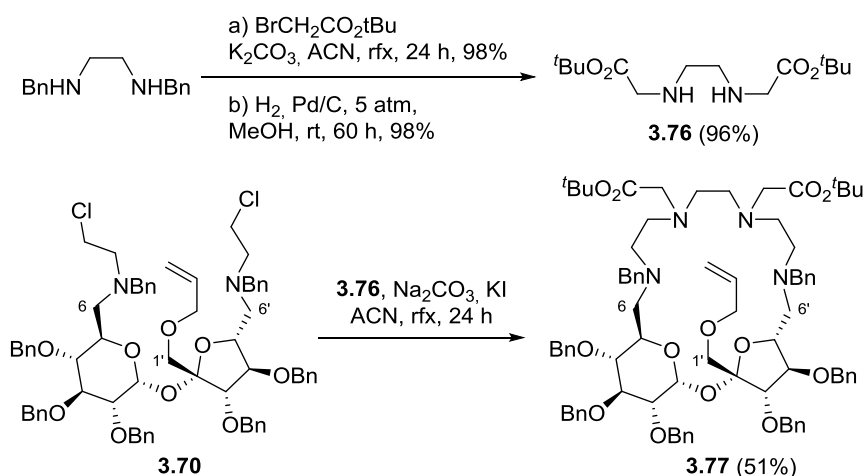
Schemat 3.36 Synteza poliazamacrocyklicznych pochodnych sacharozy **3.73-3.75**



Rysunek 3.28 Fragmenty widm ^1H NMR związku **3.73**

Niestety, związki **3.73** i **3.74** cechowały się jeszcze większą dynamiką w porównaniu do ich tlenowych analogów **3.42** i **3.45**, gdyż na widmach NMR obserwowałem nakładanie się sygnałów i ich znaczne poszerzenie. W przypadku związku **3.73** udało mi się zarejestrować akceptowalne widmo ^1H NMR kilka minut po rozpuszczeniu próbki w CDCl_3 (Rysunek 3.28). W miarę upływu czasu sygnały ulegały jednak nałożeniu i poszerzeniu. Poprawie sytuacji nie pomogła również zmiana rozpuszczalnika na bardziej lepki (DMSO), dlatego zarzuciłem wątek badawczy związany z syntezą układów triaza-koronowych.

Dla odmiany związek **3.75** nie przejawiał zwiększonej dynamiki i dobrej jakości widmo NMR zarejestrowałem w standardowo stosowanym CDCl_3 . Jest to o tyle interesujące, gdyż otrzymany układ jest większy i ma więcej stopni swobody niż związki **3.73** i **3.74**, zatem należałoby spodziewać się w jego przypadku jeszcze większej niestabilności konformacyjnej. Fakt ten pokazuje również, że przewidywanie właściwości nowych makrocyklicznych pochodnych sacharozy na podstawie znanych już układów jest trudne i obarczone dużą dozą niepewności.



Schemat 3.37 Synteza di-aminy **3.76** i układu tetraza-koronowego **3.77**

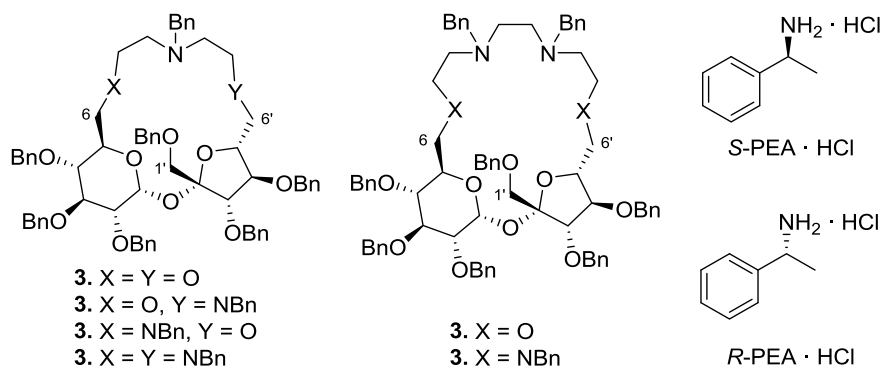
Udana synteza układu tetraza-koronowego **3.75** skłoniła mnie do syntezy jeszcze jednego makrocyklicznego związku z odpowiedniej diaminy **3.76**, którą otrzymałem w dwóch etapach według znanej w literaturze procedury¹⁷² (Schemat 3.37). W wyniku reakcji pomiędzy dichlorkiem **3.70** i diaminą **3.76** otrzymałem oczekiwany produkt **3.77**, którego widmo ^1H NMR zarejestrowane w CDCl_3 również nie wskazywało na zwiększoną dynamikę układu.

Zachęcony udanymi syntezami makrocyklicznych pochodnych **3.75** i **3.77**, postanowiłem sprawdzić ich zdolności kompleksujące. Niestety, okazało się, że związki te bardzo słabo oddziałują z chlorowodorkami 1-fenyletyloamoniowymi – obserwowane zmiany przesunięć chemicznych protonu H-1 zawierały się w granicach błędu eksperymentalnego, tj. 0.0001 ppm. W tej sytuacji postanowiłem ostatecznie zarzucić wątek badawczy związany z syntezą

związków triaza- i tetrazakoronowych na bazie triolu **3.3** i skupić się na poszukiwaniu innych rozwiązań zaistniałych problemów.

3.7. Synteza makrocyklicznych bis-amidowych pochodnych sacharozy

W trakcie prac nad syntezą analogów eterów koronowych na bazie sacharozy udowodniono, że obecność przynajmniej jednego atomu azotu jest warunkiem koniecznym, aby otrzymane związki rozpoznawały kationy amoniowe (Rysunek 3.29). Niestety, okazało się, że zwiększanie liczby atomów azotu kosztem atomów tlenu nie zawsze przekładało się na zwiększenie wartości stałej trwałości kompleksu receptora z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym oraz na zachowanie wysokiej enancjoselektywności (patrz Tabela 2.1 i Tabela 2.3). Na podstawie uzyskanych rezultatów wysunięto przypuszczenie, że może to mieć związek ze wzajemną orientacją w przestrzeni podstawników benzyłowych przy atomach azotu w pozycjach C-6 i C-6'.



Rysunek 3.29 Azotowe analogi eterów koronowych na bazie sacharozy

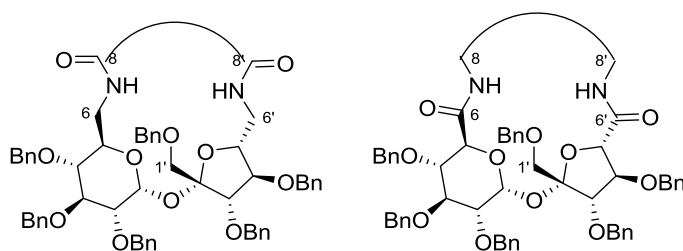
Mimo że kilka makrocyklicznych związków wykazywało interesujące właściwości kompleksotwórcze (patrz Tabela 2.1, Tabela 2.2 i Tabela 2.3), to jednak ich synteza była czasochłonna, gdyż obejmowała nawet 9 etapów (licząc od sacharozy).^{66,71}

Uwzględniając te uwagi, stwierdziłem, że wprowadzenie modyfikacji w strukturze docelowych związków makrocyklicznych mogłoby nie tylko poprawić ich właściwości kompleksotwórcze, ale równocześnie skrócić ich syntezę.

Po przeprowadzeniu analizy retrosyntetycznej doszedłem do wniosku, że ugrupowania aminowe w sąsiedztwie pozycji C-6 i C-6' należałoby zastąpić drugorzędowymi grupami amidowymi. Oczywiście zdawałem sobie sprawę, że drugorzędowe grupy amidowe są powszechnie wykorzystywane w receptorach rozpoznających aniony, jednak odnalazłem kilka precedensów literaturowych dotyczących wykorzystania tego typu związków w rozpoznaniu kationów amoniowych.^{173,174} Wiedziałem też, że do rozpoznania anionów wymagana jest obecność w cząsteczce receptora kilku grup amidowych zorientowanych w taki sposób, aby

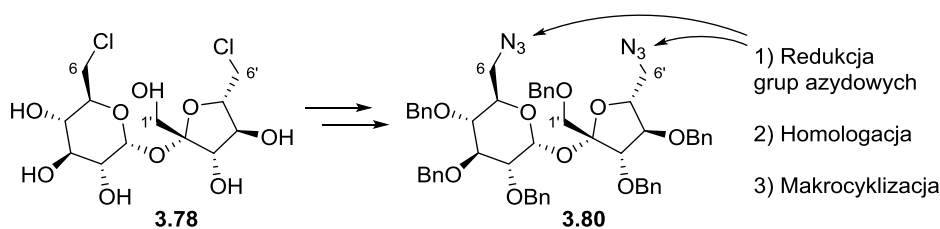
zapewnić możliwie jak najsilniejsze oddziaływanie z anionem,¹⁷⁵ natomiast w projektowanych przeze mnie układach planowałem wprowadzić jedynie dwie takie funkcje.

Innym, istotnym problemem z punktu widzenia złożoności syntezy była kwestia położenia karbonylowych atomów węgla. Biorąc pod uwagę jedynie najprostsze warianty, wspomniane atomy węgla mogłyby znajdować się albo w obrębie sacharozy (pozycje C-6 i C-6'), albo w obrębie dobudowanego do dwucukru fragmentu (pozycje C-8 i C-8'; Rysunek 3.30).



Rysunek 3.30 Potencjalne struktury makrocyklicznych związków z ugrupowaniami amidowymi

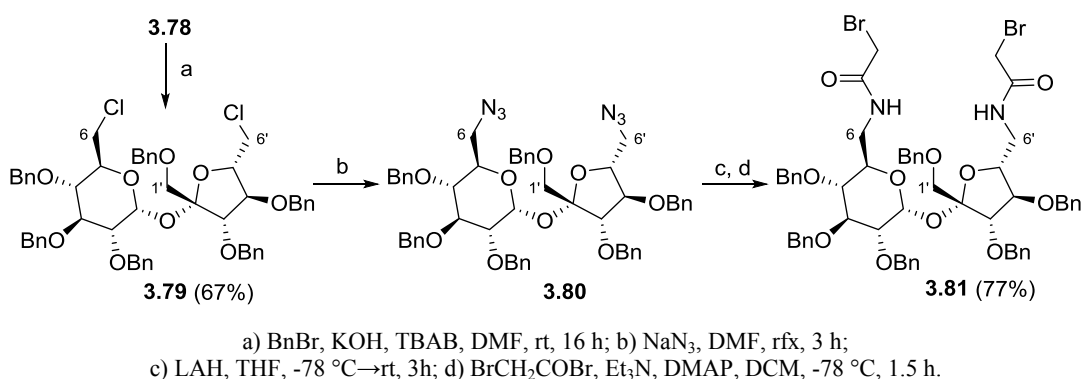
Po uwzględnieniu dotychczasowego stanu wiedzy na temat metod selektywnej funkcjonalizacji sacharozy oraz doświadczeń Zespołu IV stwierdziłem, że w syntezie modelowych związków najdogodniejszym substratem będzie 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharoza **3.78**. Preparatyka tego związku jest dobrze znana,⁴⁰ a ponadto w odpowiednich pozycjach dwucukru znajdują się dobre grupy opuszczające. Po zabezpieczeniu grup –OH blokami benzyłowymi i następczemu podstawieniu atomów chloru grupami azydowymi otrzymałbym w zaledwie trzech etapach odpowiedni prekursor **3.80**, który jest znaną w literaturze pochodną sacharozy.¹⁷ Redukcja grup azydowych do aminowych i homologacja obu końców C-6 i C-6' doprowadziłaby do pochodnej, z której można by otrzymać szereg makrocyklicznych układów.



Schemat 3.38 Planowane przemiany związku **3.80**

Jako odczynnik homologujący postanowiłem wykorzystać handlowo dostępny bromek bromoacetylu, gdyż w jednym etapie mógłbym wprowadzić dwuwęglowe fragmenty, które same w sobie zawierałyby już dobrą grupę opuszczającą, dodatkowo aktywowaną obecnością grupy karbonylowej. Inną korzyścią przemawiającą za obraną taktyką było to, że wszelkie konsekwencje związane z epimeryzacją w pozycji α względem grupy karbonylowej zostałyby przeniesione poza obręb sacharozy.

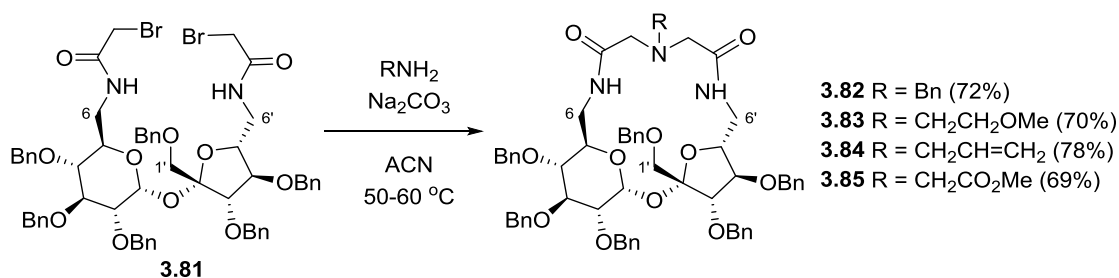
Realizację pomysłu rozpocząłem od syntezy 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharozy (**3.78**), korzystając ze znanych procedur literaturowych.⁴⁰ Następnie przeprowadziłem benzylowanie pozostałych wolnych grup hydroksylowych, stosując jako zasadę KOH w obecności katalitycznej ilości TBAB. Mimo że reakcja przebiegała, to nie udało mi się uzyskać takich wydajności związku **3.79**, jakie można odnaleźć w literaturze.^{64,68} W kolejnym kroku przeprowadziłem substytucję atomów chloru grupami azydowymi, uzyskując związek **3.80**. Okazało się, że proces można prowadzić we wrzącym DMF, co skutkuje znacznym skróceniem czasu reakcji z kilkunastu godzin do 2-3 godzin.



Schemat 3.39 Synteza prekursora **3.81** di-amidowych makrocyklicznych pochodnych sacharozy

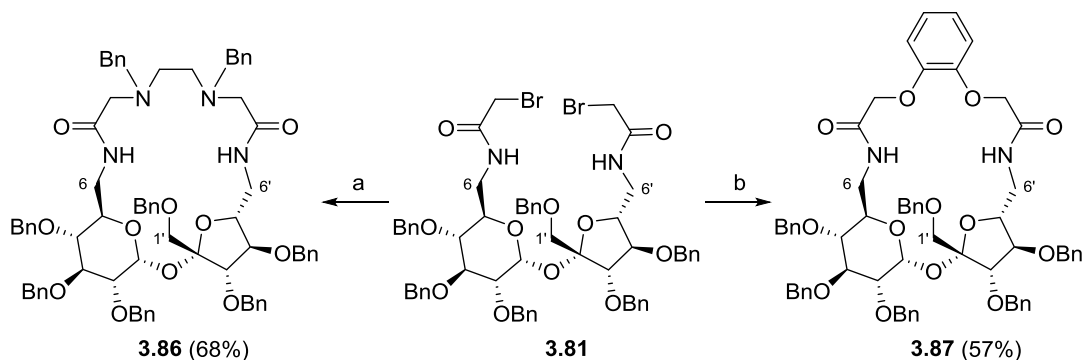
Surowy związek **3.80** zredukowałem przy użyciu LAH, a otrzymaną surową diaminę poddałem acylowaniu bromkiem bromoacetylu. W celu uniknięcia przebiegu konkurencyjnej reakcji alkilowania (bromek bromoacetylu posiada dwa reaktywne centra) zdecydowałem się prowadzić reakcję w niskiej temperaturze (-78 °C). Już w pierwszej próbie otrzymałem docelowy prekursor **3.81** przyszłych makrocyklicznych związków, aczkolwiek z umiarkowaną wydajnością (ok. 40%), liczoną względem pochodnej **3.79**. Wynik ten udało mi się poprawić blisko dwukrotnie (ok. 77%) poprzez staranne dozowanie ilości dodawanej trietyloaminy i bromku bromoacetylu. Zauważyłem bowiem, że nadmiar trietyloaminy, stosowanej jako zasada wiążąca bromowodór, w temperaturze pokojowej reaguje jako nukleofil z alkiowym atomem węgla, co prowadzi do czwartorzędowania atomu azotu i tym samym obniżenia wydajności produktu.

Związek **3.81** poddałem następnie reakcji z benzyloaminą. Okazało się, że makrocyklizacja przebiegała już w temperaturze pokojowej, natomiast niemal całkowitą konwersję substratu zaobserwowałem po ogrzaniu mieszaniny do 60 °C. Oczekowaną pochodną **3.82** otrzymałem z wysoką wydajnością 72% (Schemat 3.40).



Schemat 3.40 Synteza makrocyklicznych pochodnych **3.82-3.85** z pierścieniem 16-członowym

W celu podkreślenia ogólności metody związek **3.81** poddałem reakcjom z innymi, handlowymi pierwszorzędowymi aminami (aliloamina, 2-metoksybenzyloamina, chlorowodorek estru metylowego glicyny). Makrocykliczne pochodne (**3.83**, **3.84** i **3.85**), które zawierają 16-członowy pierścień, otrzymałem z wysokimi wydajnościami (Schemat 3.40). Ponadto wykazałem, że synteza związków zawierających większe pierścienie (19-członowe) również jest możliwa: w reakcjach z N,N'-dibenzylodiaminą i z pirokatechiną otrzymałem oczekiwane produkty **3.86** i **3.87** (Schemat 3.41). Tym samym potwierdziły się moje przypuszczenia co do dużej reaktywności ugrupowania 2-bromoacetamidowego, które w porównaniu do analogu tlenowego **3.41** wstępowało w reakcje w łagodniejszych warunkach.



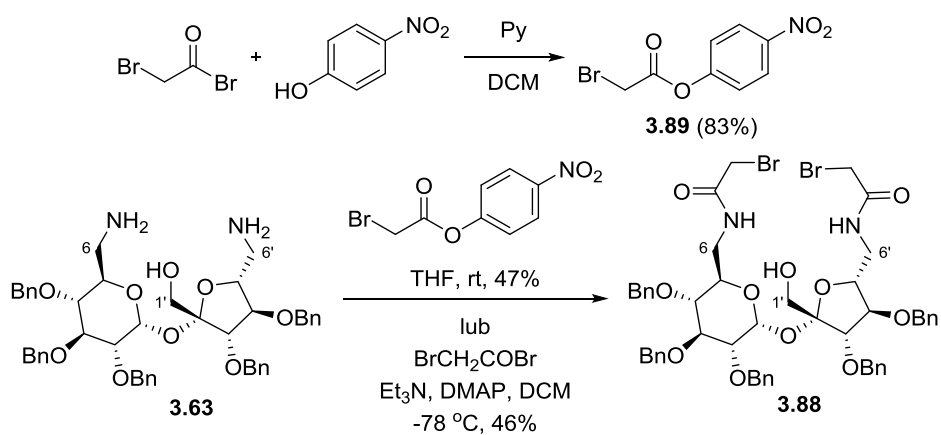
a) BnNHCH₂CH₂NHBn, Na₂CO₃, KI, ACN, 50 °C, 72 h; b) o-C₆H₄(OH)₂, K₂CO₃, ACN, rfx, 24 h.

Schemat 3.41 Synteza makrocyklicznych pochodnych **3.86** i **3.87** z pierścieniem 19-członowym

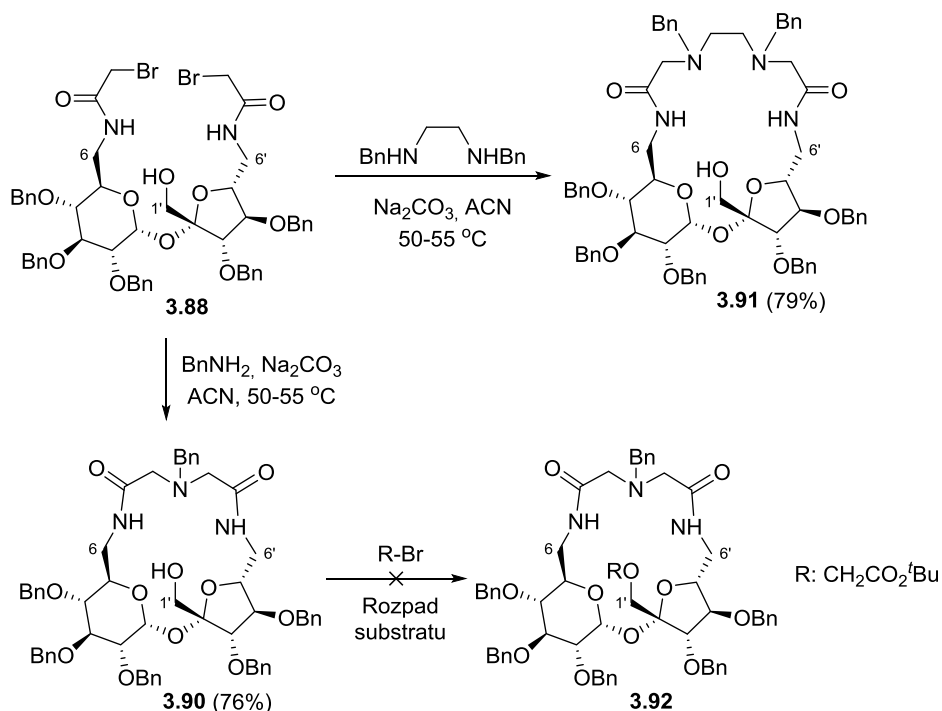
Opracowaną metodologię otrzymywania makrocyklicznych pochodnych bis-amidowych zastosowałem w syntezie analogicznych układów wywodzących się z 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy. Oczywiście zdawałem sobie sprawę, że zadanie może być trudniejsze z uwagi na obecność dodatkowego centrum reakcyjnego (grupy 1'-OH), lecz z drugiej strony miałem już opracowane wcześniej procedury selektywnego wprowadzania funkcji azotowych w pozycje C-6 i C-6'.

Diaminoalkohol **3.63** (patrz Schemat 3.32) poddałem reakcji z bromkiem bromoacetylu (Schemat 3.42), jednak oprócz oczekiwanego bis-amidu **3.88** powstawał również w niewielkich ilościach związek w pełni acylowany w obrębie terminalnych grup funkcyjnych. Po prześledzeniu w literaturze metod wprowadzania grupy 2-bromoacetylowej natknąłem się na

kilka precedensów, w których ten fragment budulcowy wprowadzany był w reakcji z bromooctanem *para*-nitrofenyłu **3.89**^{176,177,178,179}, którego synteza jest znana.^{180,181} Okazało się, że w analogicznej reakcji diaminoalkoholu **3.63** ze związkiem **3.89** powstawał oczekiwany bisamid **3.88** i nie obserwowaliśmy acylowania grupy hydroksylowej. Wadą tej metody było z kolei to, że bromooctan *para*-nitrofenyłu reagował też jako odczynnik alkilujący, stąd uzyskane wydajności w obu metodach były zbliżone.



Schemat 3.42 Otrzymywanie di-amidowego prekursora **3.88** z wolną grupą 1'-OH

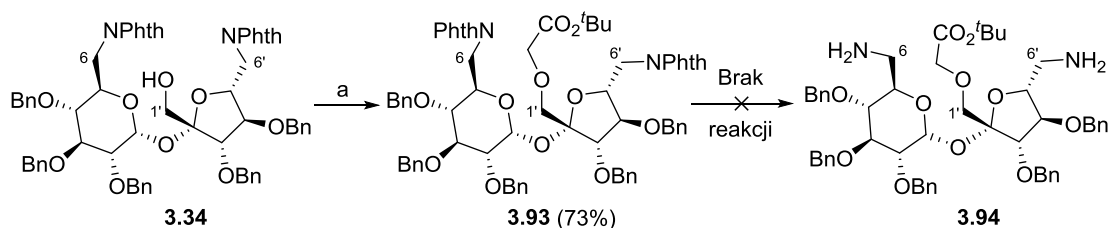


Schemat 3.43 Przekształcenia prekursora **3.88** w makrocykliczne pochodne **3.90** i **3.91**

Bis-amidowy prekursor **3.88** poddałem następnie reakcjom makrocyklizacji z benzyloaminą oraz N,N'-dibenzylethylenodiaminą, uzyskując docelowe produkty **3.90** i **3.91** z wysokimi wydajnościami (Schemat 3.43). Cechą szczególną nowych związków, odróżniającą je od dotychczas zsyntezowanych w Zespole IV układów, była obecność wolnej grupy 1'-OH.

Niestety, próba *O*-alkilowania bromooctanem *tert*-butylu jednego z nich (**3.90**) zakończyła się niepowodzeniem i nie otrzymałem oczekiwanego produktu **3.92**: w klasycznych warunkach (NaH, Im, THF, 60 °C) nie obserwałem żadnej reakcji, natomiast w warunkach dwufazowych (toluen, 50% NaOH, TBAB, 50°C) następowała hydroliza grup amidowych.

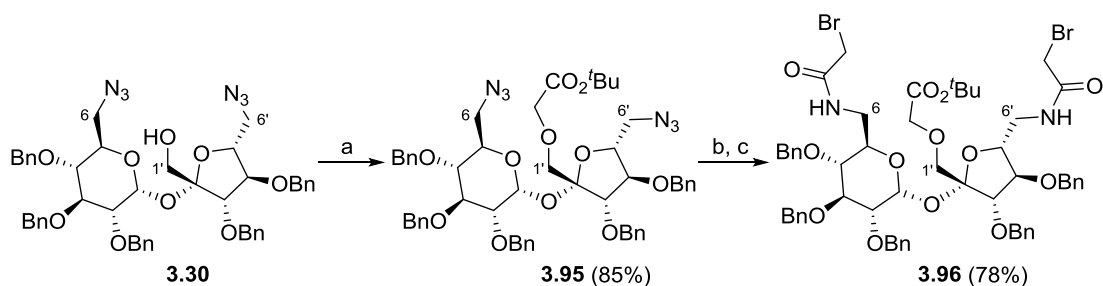
Napotkany problem skłonił mnie do modyfikacji koncepcji i alkirowanie zdecydowałem się przeprowadzić przed makrocyklizacją. W tym celu związek **3.34** alkirowałem bromooctanem *tert*-butylu i uzyskałem pochodną **3.93**. Niestety, próba usunięcia zabezpieczeń ftalilowych przy użyciu hydrazyny zakończyła się niepowodzeniem, gdyż związek **3.93** w ogóle nie reagował, nawet w temperaturze wrzenia toluenu (Schemat 3.44).



a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, PhMe, 50% NaOH, TBAB, rt, 2 h

Schemat 3.44 Nieudana synteza związku **3.94**

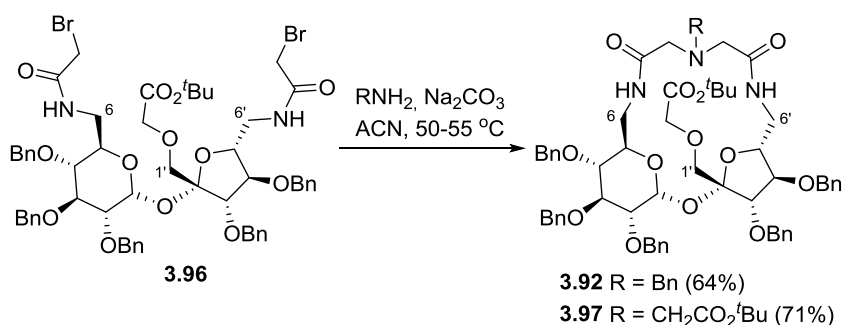
W zaistniałej sytuacji postanowiłem wykorzystać związek **3.30** (patrz Schemat 3.18), który również posiadał wolną grupę 1'-OH oraz funkcje azotowe w pozycjach C-6 i C-6'. Po *O*-alkilowaniu bromooctanem *tert*-butylu grupy azydowe w związku **3.95** zredukowałem do aminowych metodą Staudingera (Ph_3P , H_2O), a powstałą diaminę **3.94** bez doczyszczania poddałem acylowaniu bromkiem bromoacetyl, otrzymując związek **3.96** (Schemat 3.45).



a) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^t\text{Bu}$, TBAB, PhMe, 50% NaOH, 50 °C, 2 h;
b) Ph_3P , H_2O , PhMe, 3 h; c) BrCH_2COBr , Et_3N , DMAP, DCM, -78 °C, 30 min.

Schemat 3.45 Otrzymywanie bis-amidowego prekursora **3.96** z funkcją estrową

Próby makrocyklizacji z dwiema aminami (benzylamina i chlorowodorek estru *tert*-butylowego glicyny) zakończyły się powodzeniem i otrzymałem oczekiwane związki (**3.92** i **3.97**) z wysokimi wydajnościami (Schemat 3.46).

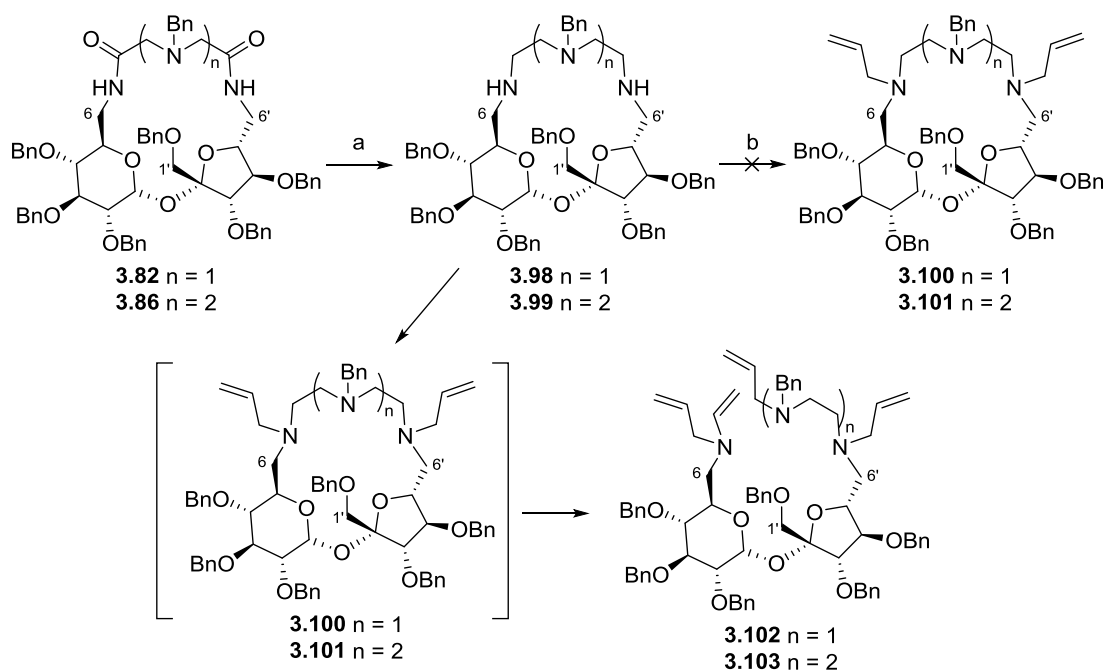
Schemat 3.46 Synteza bis-amidowych związków makrocyklicznych **3.92** i **3.97**

Zsyntezowane makrocykliczne związki bis-amidowe poddałem badaniom pod kątem ich zdolności do kompleksowania kationów amoniowych. Ponownie jako układ testowy wybrałem oba enancjomery chlorowodoru 1-feniloetyloamoniowego. Niestety, uzyskane wyniki wskazywały, że badane układy makrocykliczne nie oddziałują ze wspomnianymi kationami amoniowymi, gdyż w widmie ¹H NMR nie obserwowałem zmian przesunięć protonów (H-1 i amidowych) lub zmiany te były w granicach błędu eksperymentalnego (tj. 0.0001 ppm). Podobne rezultaty stwierdziłem również w przypadku związków **3.90**, **3.91**, **3.92** i **3.97**.

Po przyjrzeniu się strukturze otrzymanych cząsteczek doszedłem do wniosku, że jedną z możliwych przyczyn braku zdolności do kompleksowania kationów amoniowych jest budowa elektronowa wiązania amidowego. Związana z nim sztywność narzuca określoną orientację w przestrzeni fragmentów wchodzących w skład tego wiązania w taki sposób, aby minimalizować naprężenia. Przy takim założeniu amidowe atomy wodoru skierowane są do środka makrocyklicznej wnęki. O ile jądra atomów wodoru są najmniejsze spośród wszystkich pierwiastków, to chmura elektronowa jest większa o ok. cztery rzędy wielkości i może skutecznie osłaniać wejście do wnęki.

Mając na względzie uzyskane rezultaty, postanowiłem przeprowadzić modyfikację bis-amidowych pochodnych makrocyklicznych w celu zwiększenia ich zdolności do kompleksowania kationów amoniowych. W tym celu grupy amidowe w modelowych związkach **3.81** i **3.86** zredukowałem do aminowych, a otrzymane drugorzędowe makrocykliczne aminy **3.98** i **3.99** poddałem alkilowaniu bromkiem allilu (Schemat 3.47). Niestety, zamiast oczekiwanych produktów powstały związki, których masy były większe od oczekiwanych o 40 jednostek, natomiast widma ¹H NMR wskazywały na istnienie skomplikowanych mieszanin. Prawdopodobnie w trakcie reakcji amin **3.98** i **3.99** z bromkiem allilu nastąpiło czwartorzędowanie jednego z trzech atomów azotu w pochodnych **3.100** i **3.101**, a powstałe czwartorzędowe sole amoniowe uległy reakcji eliminacji Hoffmanna do związków o hipotetycznych strukturach **3.102** i **3.103**. Sugerowało to widmo MS, w którym zaobserwowałem sygnały od-

powiadające masom takich właśnie produktów czwartorzędowania i następczej eliminacji. Do takiego przebiegu reakcji prawdopodobnie przyczynił się nadmiar bromku allilu oraz wysoka temperatura, zatem kolejną próbę alkilowania postanowiłem przeprowadzić w niższej temperaturze i w obecności dwóch ekwiwalentów bromku allilu. Niestety, również w niższej temperaturze następowało czwartorzędowanie jednego z atomów azotu. Z kolei w przypadku alkilowania bromooctanem *tert*-butylu obserwowałem rozpad produktów podczas oczyszczania mieszaniny na kolumnie chromatograficznej. Z tego powodu ostatecznie zarzuciłem wątek badawczy poświęcony modyfikacjom makrocyklicznych układów bis-amidowych.

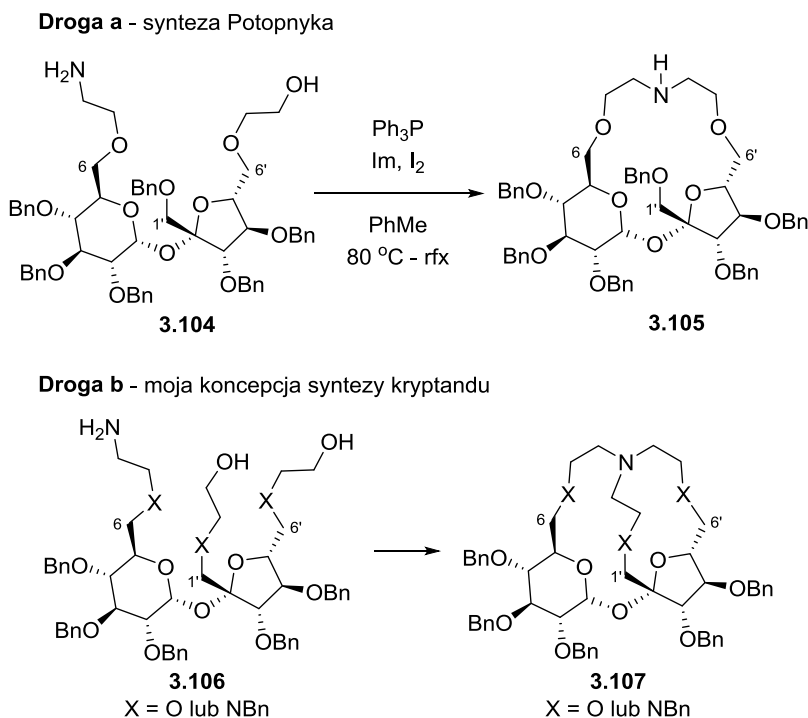


a) LAH, 1,4-dioksan, rfx, 5 h; b) AllBr, K₂CO₃, ACN, 40 °C

Schemat 3.47 Nieudane próby modyfikacji związków **3.82** i **3.86**.

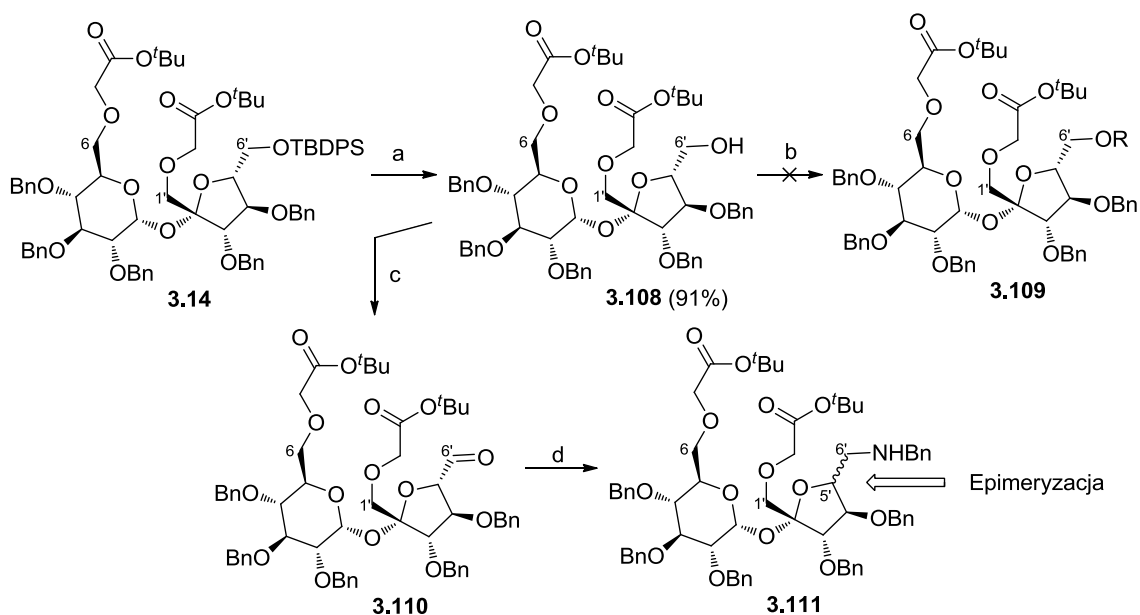
3.8 Synteza kryptandów na bazie sacharozy

Inspiracją do podjęcia prac nad syntezą pierwszego kryptandu z sacharozy była praca Potopnyka, który w tandemowej reakcji Garegga-Samuellsona otrzymał z aminopodandu **3.104** makrocykliczną drugorzędową aminę **3.105** (patrz Schemat 2.52). Ustaliłem, że gdybym wprowadził w miejsce grupy benzylowej w pozycji C-1' fragment 2-hydroksyetylowy i następnie poddał aminodiol **3.106** wspomnianej przemianie (albo reakcji Appela), wówczas otworzyłoby mi to drogę do pożądanej makrocyklicznej pochodnej **3.107** (Schemat 3.48).



Schemat 3.48 Koncepcja syntezy pierwszego kryptandu z sacharozy

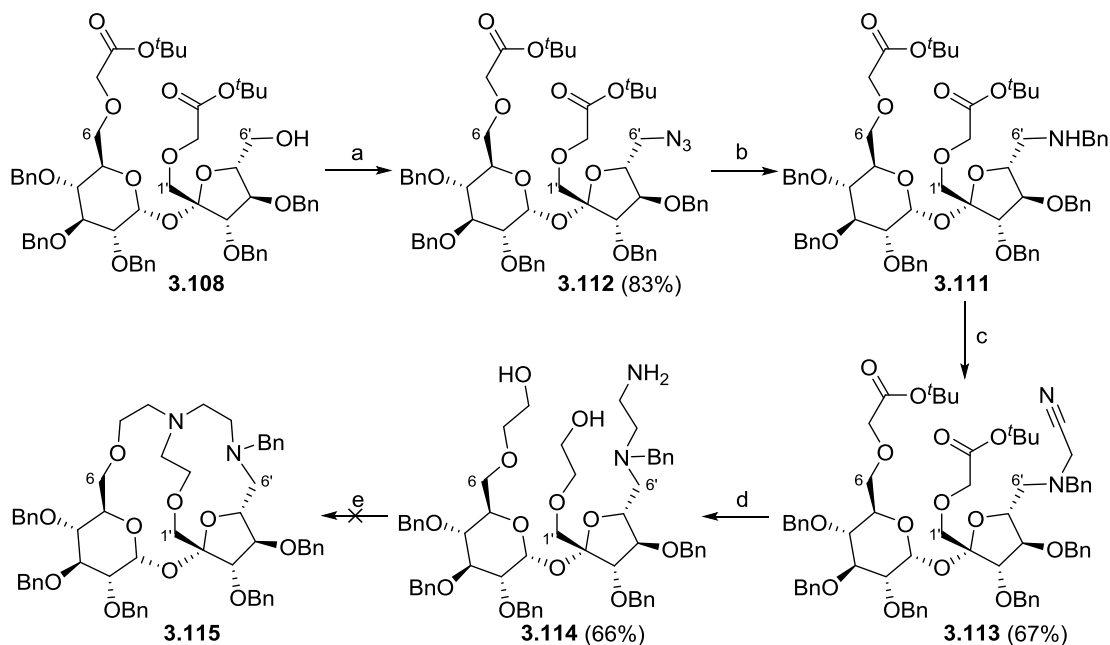
Obecność w cząsteczce prekursora **3.106** dwóch grup hydroksylowych i jednej aminowej wskazywała, że konieczne będzie różnicowanie terminalnych pozycji sacharozy w celu wprowadzenia odpowiednich fragmentów. W tym celu postanowiłem wykorzystać związek **3.6**, który alkilowałem bromooctanem *tert*-butyłu, a otrzymaną pochodną **3.14** odbezpieczyłem w reakcji z TBAF (Schemat 3.49). Niestety, alkilowanie alkoholu **3.108** chloroacetonitrylem lub bromkiem allilu prowadziło do hydrolizy ugrupowania estrowego w pozycji C-1'; podobne zjawisko obserwowałem już wcześniej (patrz Schemat 3.27). W tej sytuacji utleniłem alkohol **3.108** do aldehydu **3.110** i przeprowadziłem reduktywne aminowanie z benzyloaminą. Niestety, reakcja aldehydu z aminą nie była powtarzalna, gdyż obserwowałem podczas kilku prób epimeryzację przy atomie węgla C-5' (Schemat 3.49).



a) TBAF·3H₂O, THF, 16 h, rt; b) R-X, 50% NaOH/TBAB/PhMe lub NaH/Im/DMF;
c) utl. Swerna; d) i. BnNH₂, MgSO₄, DCM/MeOH, rt, 16 h; ii. NaBH₄, DCM/MeOH, rt, 2h.

Schemat 3.49 Nieudane przekształcenia związku 3.14

Chcąc wyeliminować ryzyko związane ze wspomnianą epimeryzacją, w miejsce grupy hydroksylowej wprowadziłem w dwóch etapach grupę azydową. Związek 3.112 poddałem reakcji z trifenylofosfiną, następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem benzaldehyd i zredukowałem iminę do aminy 3.111. Surową aminę wprowadziłem w reakcję z chloroacetonitrylem, uzyskując nitylodioester 3.113 (Schemat 3.50).

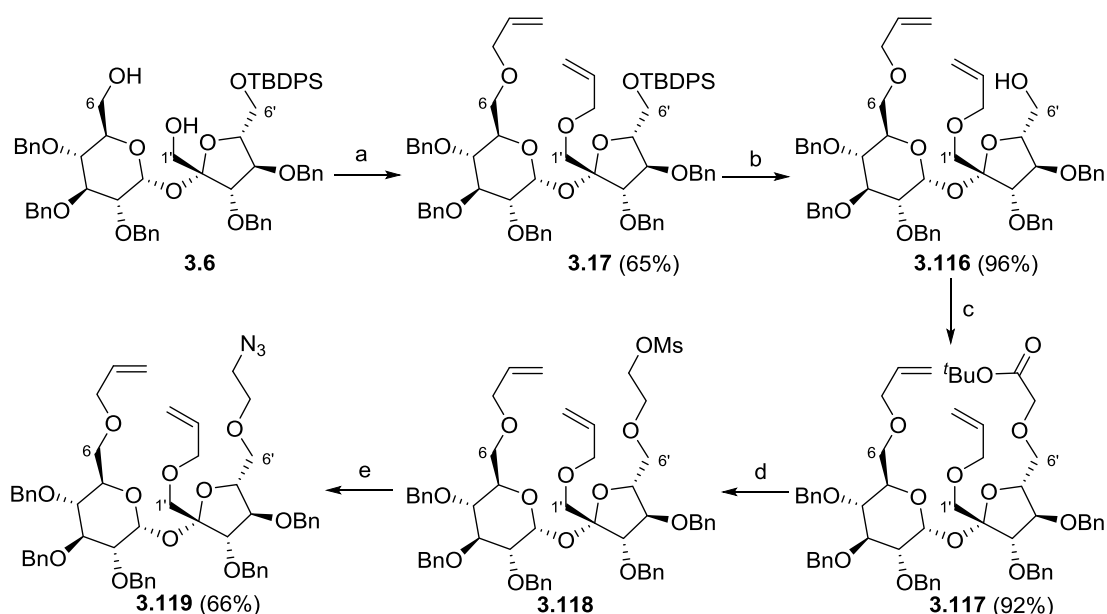


a) i. MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C→rt, 18 h; ii. NaN₃, DMF, 100 °C, 16 h;
b) i. Ph₃P, PhMe, rfx, 30 min; ii. PhCHO, PhMe, rfx, 60 min; iii. NaBH₄, DCM/MeOH, rt, 16 h;
c) ClCH₂CN, K₂CO₃, KI, ACN, 70 °C, 5 h; d) LAH, THF, -78 °C→rt, 3 h; e) Ph₃P, Im, I₂, PhMe, rfx.

Schemat 3.50 Próba syntezy kryptandu 3.115 z wykorzystaniem związku 3.108

Otrzymany w wyniku redukcji związku **3.113** aminodiol **3.114** poddałem makrocyklizacji. Niestety, próba ta zakończyła się niepowodzeniem; powstawała skomplikowana mieszanina, w której nie stwierdziłem obecności oczekiwanego produktu **3.115**. Reakcję Garegga-Samuellsona uznałem za zbyt drastyczną metodę syntezy kryptandu, dlatego postanowiłem otrzymać inny układ, który mógłbym poddać cyklizacji w łagodniejszych warunkach.

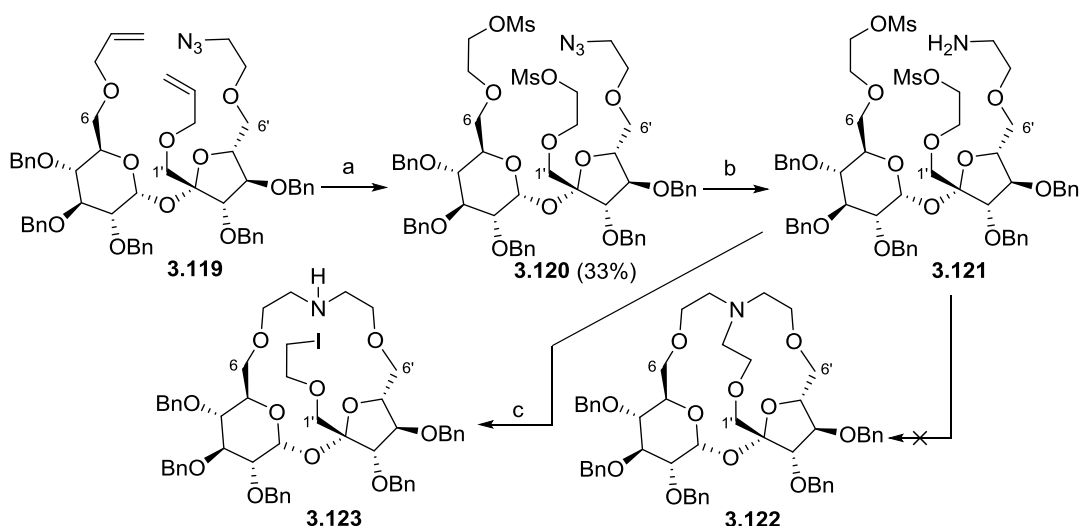
Związek **3.17** odbezpieczyłem przy użyciu TBAF, a powstały alkohol **3.116** alkilowałem bromooctanem *tert*-butylu, otrzymując pochodną **3.117**. Alkohol uzyskany po redukcji estru **3.117** przekształciłem w mesylan **3.118**, a ten – w pochodną azydową **3.119** (Schemat 3.51).



a) AllBr, TBAB, PhMe, 50% NaOH, rt, 18 h; b) TBAF·3H₂O, THF, rt, 20 h; c) BrCH₂CO₂^tBu, TBAB, PhMe, 50% NaOH, rt, 16 h; d) i. LAH, THF, -78 °C→rt, 20 h; ii. MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C→rt, 18 h; e) NaN₃, DMF, 100 °C, 16 h.

Schemat 3.51 Synteza prekursora **3.119** z wykorzystaniem związku **3.17**

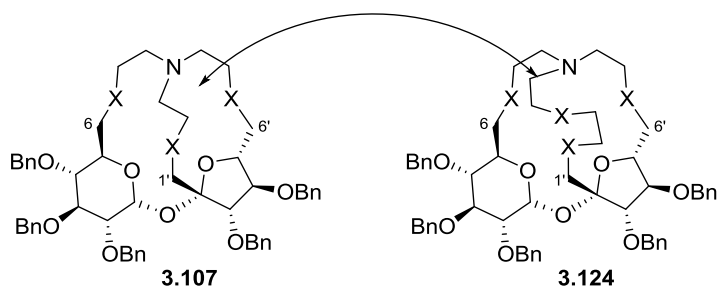
Wiązania podwójne poddałem ozonolizie, a uzyskany po redukcji ozonków diol przekształciłem w dimesylan **3.120**, a ten – w pochodną aminową **3.121**. Następcza cyklizacja doprowadziła do związku, który nie był oczekiwanym kryptandem **3.122**. Powstawał produkt, któremu przypisałem hipotetyczną strukturę **3.123** wyłącznie na podstawie widma MS (Schemat 3.52). Ponieważ dysponowałem tylko śladowymi ilościami tego produktu, nie mogłem określić jego dokładnej budowy. Ze względu na to, iż nie powstawał oczekiwany produkt **3.122**, dalsze prace zmierzające do wyjaśnienia powyższej reakcji uznałem za niecelowe.



a) i. O_3 , DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii. $NaBH_4$, DCM, MeOH, rt, 16 h; iii. $MsCl$, Et_3N , DMAP, DCM, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$;
b) Ph_3P , H_2O , PhMe, rfx, 2 h; c) Na_2CO_3 , KI, ACN, rfx.

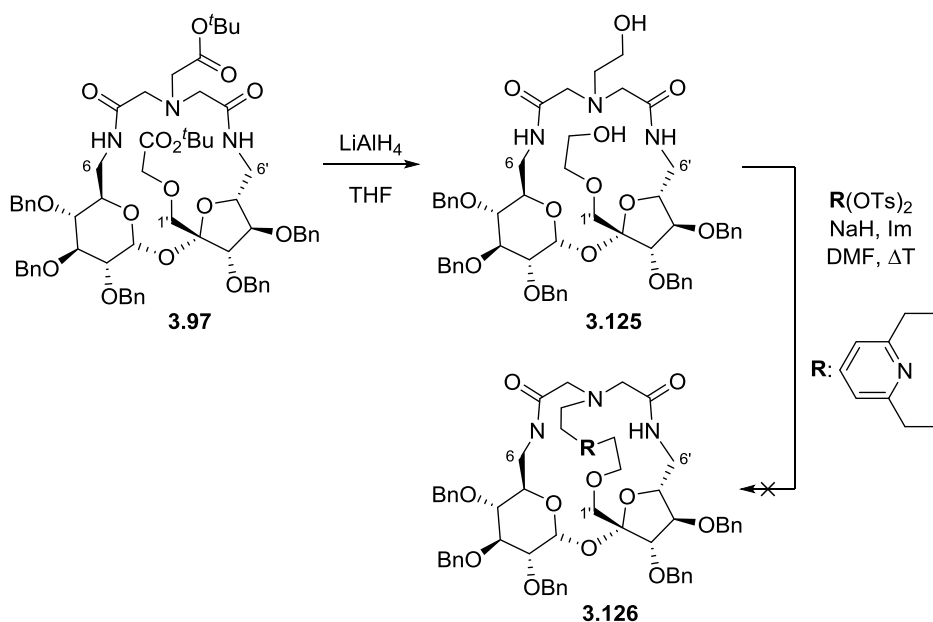
Schemat 3.52 Próba syntezy kryptandu **3.122** z wykorzystaniem związku **3.119**

Uzyskany rezultat, mimo że negatywny, był jednocześnie wskazówką dotyczącą kierunku zmian w budowie prekursora kryptandu. Uznałem, że gdyby łącznik pomiędzy atomem azotu a pozycją C-1' w projektowanym kryptandzie był dłuższy (jak np. w związku **3.124**), wówczas szansa na połączenie wszystkich terminalnych pozycji byłaby większa, gdyż prowadziłyby to do zmniejszenia naprężeń w całym układzie (Rysunek 3.31).

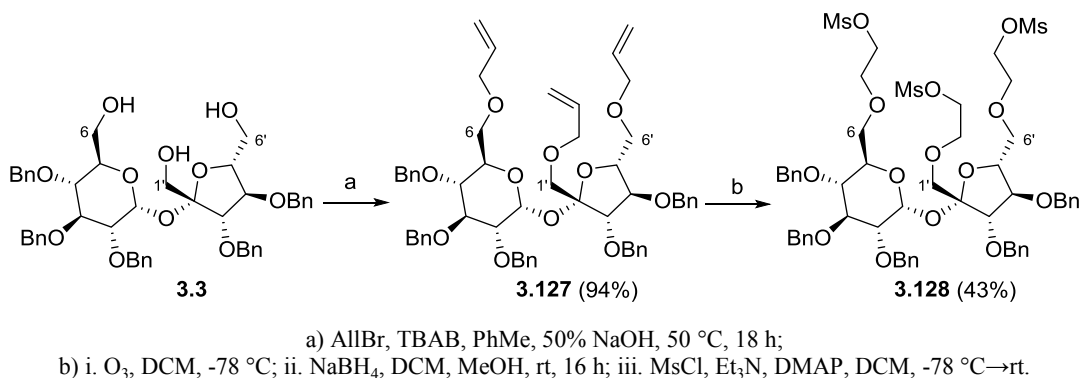


Rysunek 3.31 Modyfikacja pierwotnej koncepcji syntezy kryptandu

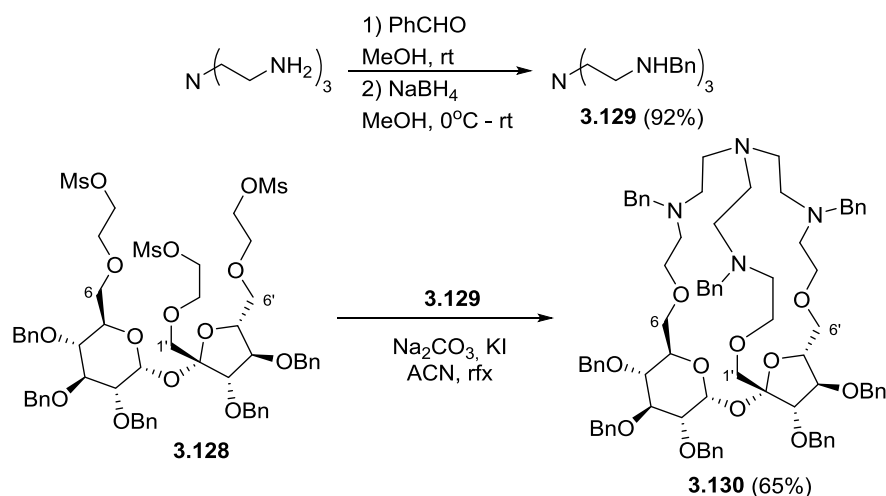
Biorąc pod uwagę moje dotychczasowe doświadczenie oraz przede wszystkim czasochłonność syntezy, postanowiłem wykorzystać w realizacji powyższej koncepcji związek **3.97**. Grupy estrowe zredukowałem wodorkiem litowoglinowym, a otrzymany diol **3.125** poddałem ditysyłanem pirydyno-2,6-dimetylu (Schemat 3.53). Niestety, pomimo ogrzewania ($60\text{--}65\text{ }^\circ\text{C}$) reakcja ta zakończyła się niepowodzeniem i z mieszaniny reakcyjnej odzyskałem nieprzereagowany diol **3.126**.

Schemat 3.53 Próba syntezy kryptandu **3.126** z wykorzystaniem związku **3.97**

Napotkane trudności skłoniły mnie do zmiany strategii syntetycznej. Opisane powyżej przekształcenia były żmudne i czasochłonne, powodując znaczne straty cennego materiału, dlatego postanowiłem poszukać krótszej metody syntezy docelowego kryptandu. Zamiast różnicowania poszczególnych terminalnych grup –OH poprzez silylowanie i alkirowanie różnymi odczynnikami zdecydowałem się poddać triol **3.3** alkirowaniu jednym reagentem. Z racji wspomnianej wcześniej podatności na hydrolizę układów z podstawnikiem *tert*-butoksy-2-oksoetylowym w pozycji C-1' zamiast bromooctanu *tert*-butylu zastosowałem bromek allilu, który reagował z triolem **3.3** w warunkach dwufazowych i w podwyższonej temperaturze, dając oczekiwany produkt **3.127**. W wyniku ozonolizy i następczej redukcji ozonków borowodorkiem sodu uzyskałem homologowany triol, który przekształciłem w trimesylian **3.128** (Schemat 3.54).

Schemat 3.54 Synteza prekursora **3.128**

Ponieważ koncepcja zakładała przeprowadzenie makrocyklizacji z odpowiednią aminą, zdecydowałem się wykorzystać tris-(2-benzyloaminoetylo)-aminę **3.129**, którą otrzymałem według znanej w literaturze procedury¹⁸² (Schemat 3.55).

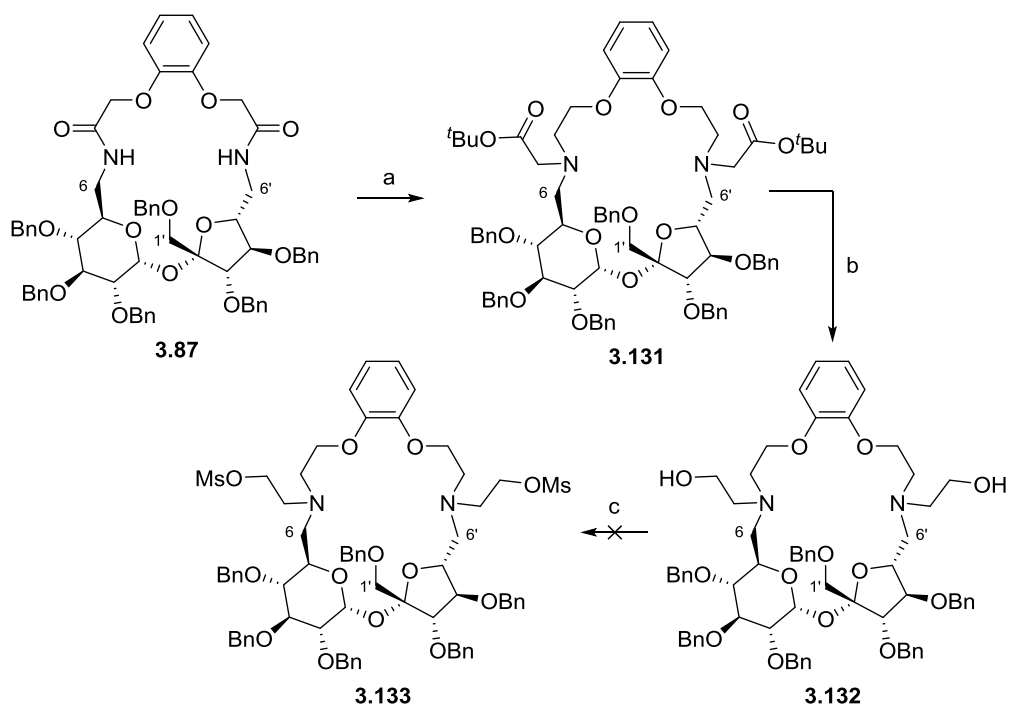


Schemat 3.55 Synteza aminy **3.129** i kryptandu **3.130**

W wyniku reakcji pomiędzy aminą **3.129** a związkiem **3.128** uzyskałem oczekiwany kryptand **3.130** z wysoką wydajnością (Schemat 3.55). Tym samym udowodniłem, że połączenie terminalnych pozycji poprzez odpowiedniej długości linkery jest możliwe i prowadzi do zupełnie nieznannej do tej pory klasy związków z wbudowaną podjednostką sacharozy.

Inne podejście do syntezy kryptandu na bazie sacharozy wiązało się z wykorzystaniem układów bis-amidowych, W tym celu jako związek modelowy postanowiłem wykorzystać pochodną **3.87**, zawierającą podjednostkę pirokatechiny, gdyż liczyłem na nieco łatwiejszą interpretację widm NMR, w których byłoby więcej charakterystycznych sygnałów diagnostycznych. Ponadto jedyna jak dotąd makrocykliczna pochodna sacharozy, dla której udało się otrzymać monokryształ i określić jego strukturę, zawierała właśnie jednostkę pirokatechiny.

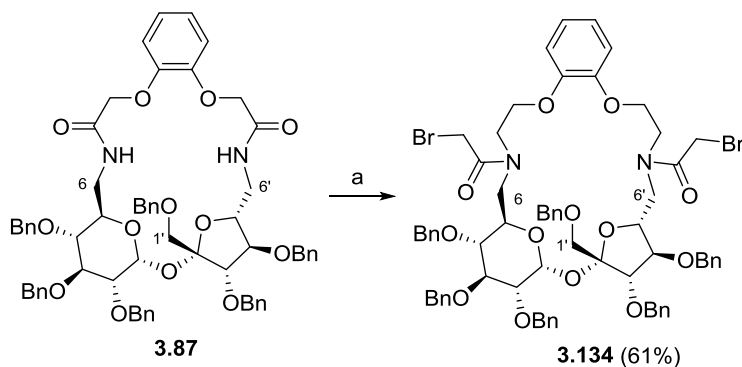
Syntezę rozpocząłem od redukcji związku **3.87**. Makrocykliczną diaminę alkilowałem bromooctanem *tert*-butylu, następnie zredukowałem diester **3.131**, a powstały diol **3.132** zamierzałem przekształcić w dimesylian **3.133** (Schemat 3.56). Niestety, reaktywność układu 2-aminoetylowego była zbyt duża i w efekcie otrzymywałem bardzo polarny produkt, prawdopodobnie czwartorzędową sól amoniową.



a) i. LAH, 1,4-dioksan, rfx, 4 h; ii. BrCH₂CO^tBu, K₂CO₃, ACN; b) LAH, THF, -78 °C→rt;
 c) MsCl, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C→rt

Schemat 3.56 Nieudana synteza związku **3.133**

W tej sytuacji moją uwagę po raz kolejny zwróciłem w stronę bromku bromoacetylu. Chociaż początkowe próby acylowania grup aminowych zakończyły się niepowodzeniem, to po optymalizacji reakcji otrzymałem pożądany prekursor kryptandu **3.134** (Schemat 3.57).

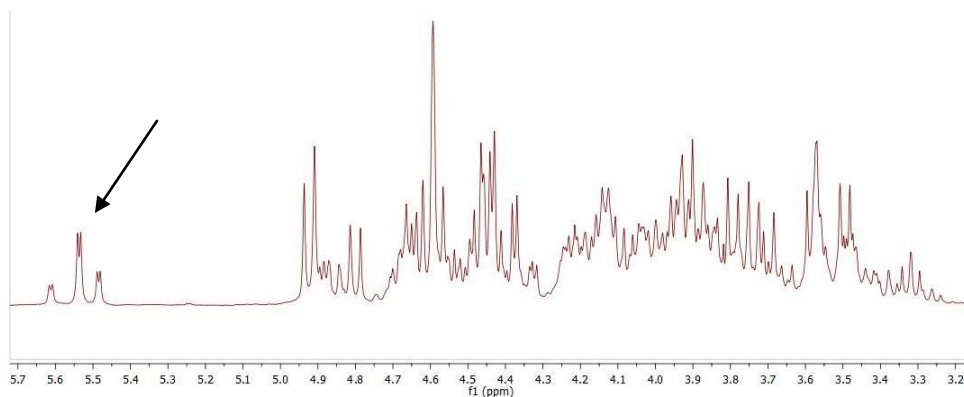


a) LAH, 1,4-dioksan, rfx, 4 h; b) BrCH₂COBr, Et₃N, DMAP, DCM, -78 °C→rt, 35 min.

Schemat 3.57 Synteza związku **3.134** z wykorzystaniem bromku bromoacetylu

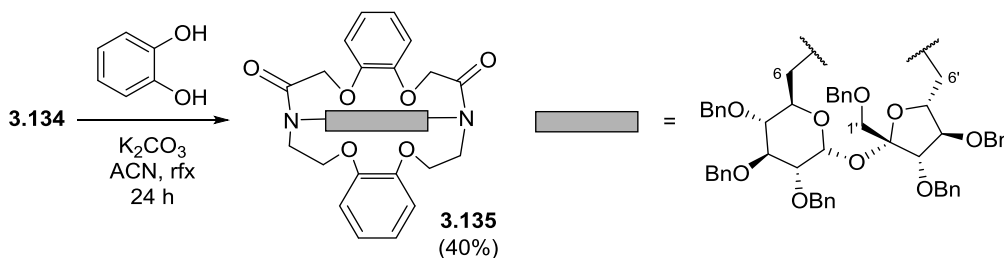
Mimo że w widmie MS zaobserwowałem tylko jeden sygnał o masie 1255.5 ([M+Na]⁺) odpowiadający strukturze **3.134**, to w widmie ¹H NMR widoczne są sygnały od trzech różnych związków (Rysunek 3.32). Oznacza to, że związek **3.134** istnieje jako mieszanina trzech izomerów. Prawdopodobną przyczyną jest pojawienie się dwóch dodatkowych centrów stereogenicznych na atomach azotu. Z uwagi na zahamowanie rotacji w usztywnionej makrocyklicznej strukturze, dodatkowo potęgowanej obecnością układu amidowego, pod-

stawniki 2-bromoacetylowe mogą przyjmować różną orientację względem makrocyklicznego pierścienia.

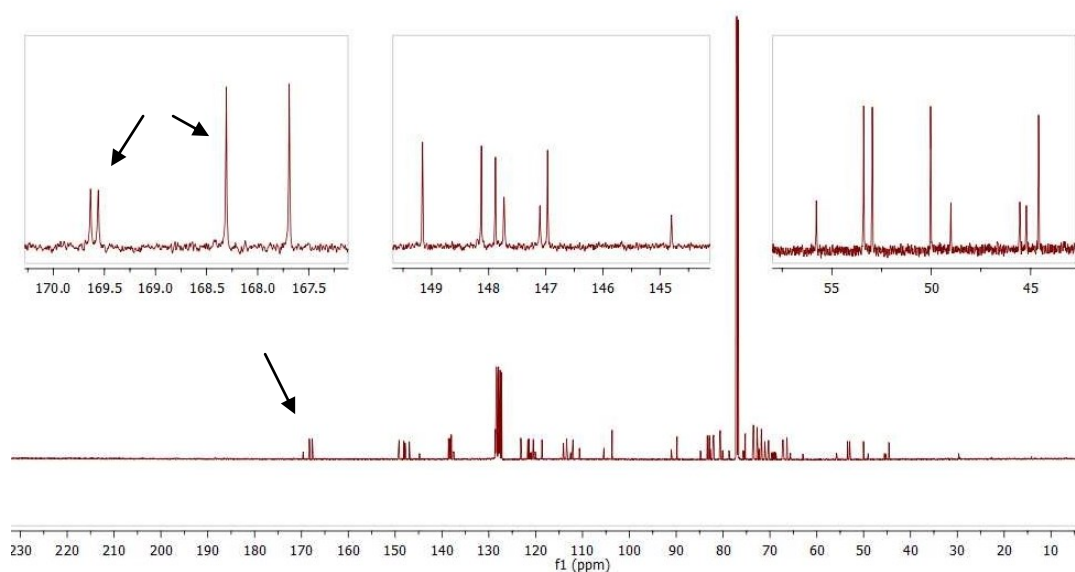


Rysunek 3.32 Fragment widma ^1H NMR związku 3.134

Następca reakcja związku 3.134 z pirokatechiną doprowadziła do oczekiwanego kryptandu 3.135 (Schemat 3.58). Wspomniana stereoizomeria wywołana usztywnieniem struktury widoczna jest najlepiej na widmie ^{13}C NMR w postaci par odpowiednich sygnałów, np. od zaznaczonych strzałkami karbonylowych atomów węgla (Rysunek 3.33).

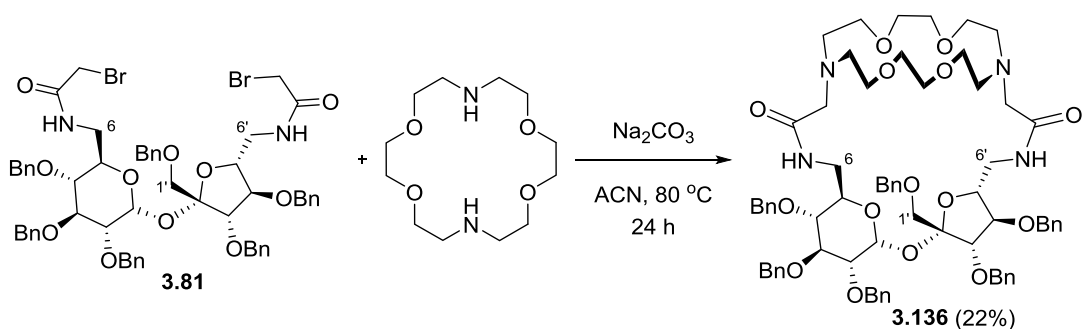


Schemat 3.58 Synteza kryptandu 3.135



Rysunek 3.33 Fragment widma ^{13}C NMR kryptandu 3.135

Postanowiłem również sprawdzić, czy możliwa jest synteza kryptandu ze związku **3.81** z wykorzystaniem makrocyklicznej diaminy o symetrii C_2 . W tym celu wykorzystałem dostępny handlowo eter koronowy: 1,10-diaza-18-koronę-6, który w reakcji z prekursorem utworzył oczekiwany produkt **3.136** (Schemat 3.59). Jego niska wydajność spowodowana była dużą polarnością, a nie powstawaniem znaczących ilości ubocznych produktów. Udowodniłem tym samym, że prekursor **3.81** może być z powodzeniem wykorzystany w syntezie nie tylko stosunkowo prostych makrocyklicznych pochodnych sacharozy, ale również związków o bardziej skomplikowanej budowie.

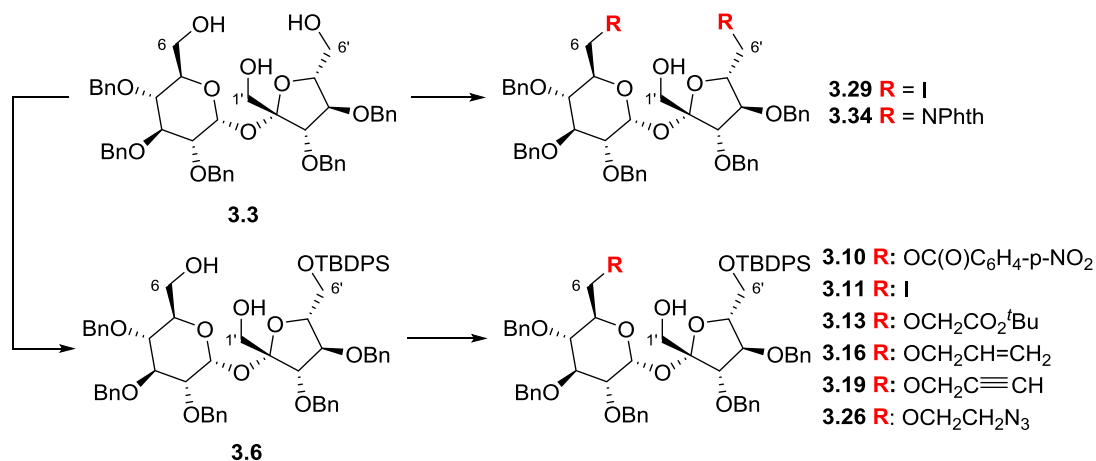


Schemat 3.59 Synteza kryptandu **3.136** z wykorzystaniem związku **3.81** i makrocyklicznej diaminy

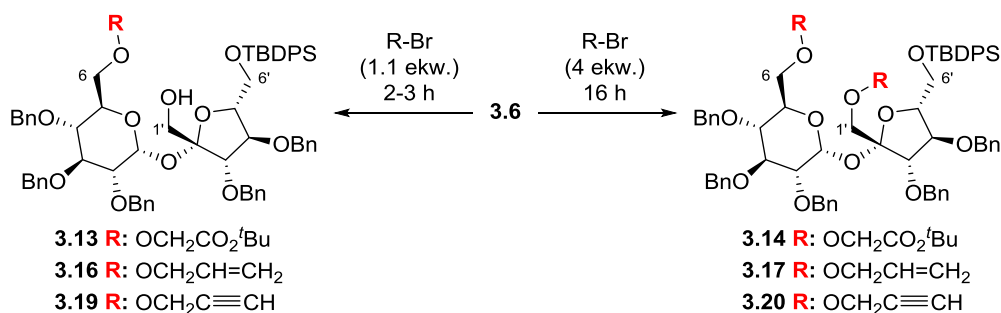
3.9. Podsumowanie prac badawczych

Podsumowując ujęte w ramach niniejszej rozprawy prace badawcze, zrealizowałem następujące cele:

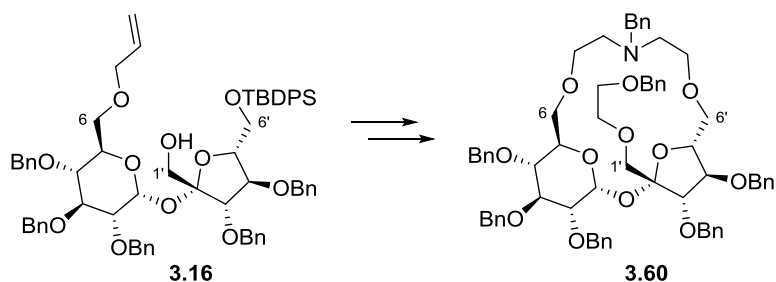
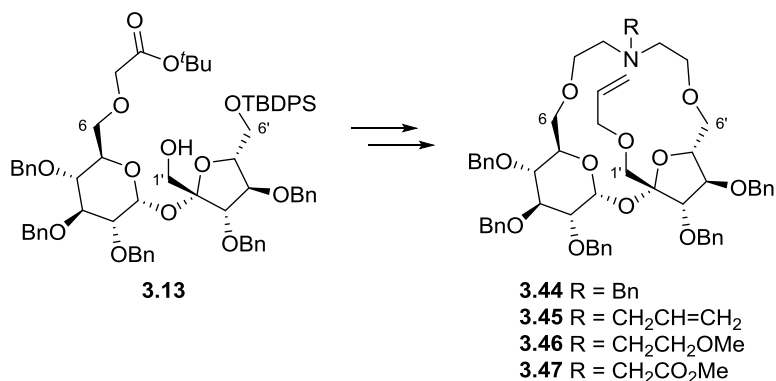
- 1) Korzystając z 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy (**3.3**) oraz 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylo-difenylosililosacharozy (**3.6**) otrzymałem osiem nowych pochodnych sacharozy na drodze wysoce selektywnych reakcji, których struktury potwierdziłem przy pomocy widm magnetycznego rezonansu jądrowego.



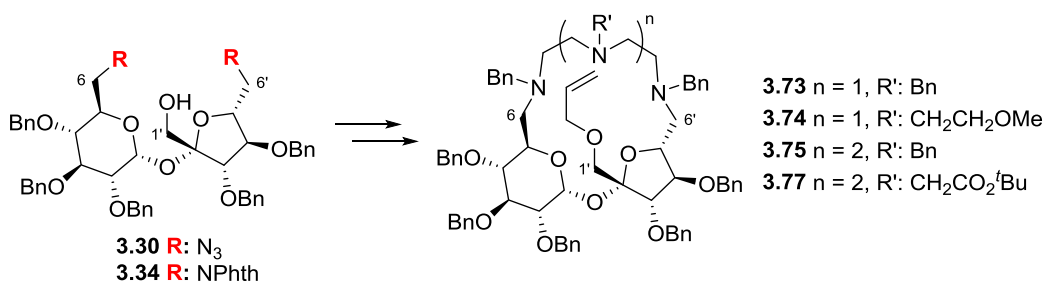
- 2) Udowodniłem, że alkirowanie związku **3.6** aktywnymi elektrofilami (bromoocetanem *tert*-butyłu, bromkiem allilu i bromkiem propargilu) można kontrolować i otrzymywać w przewadze pochodne mono-alkilowane przy grupie 6-OH lub di-alkilowane przy grupach 6-OH i 1'-OH w zależności od ilości użytego odczynnika alkilującego i czasu prowadzenia reakcji.



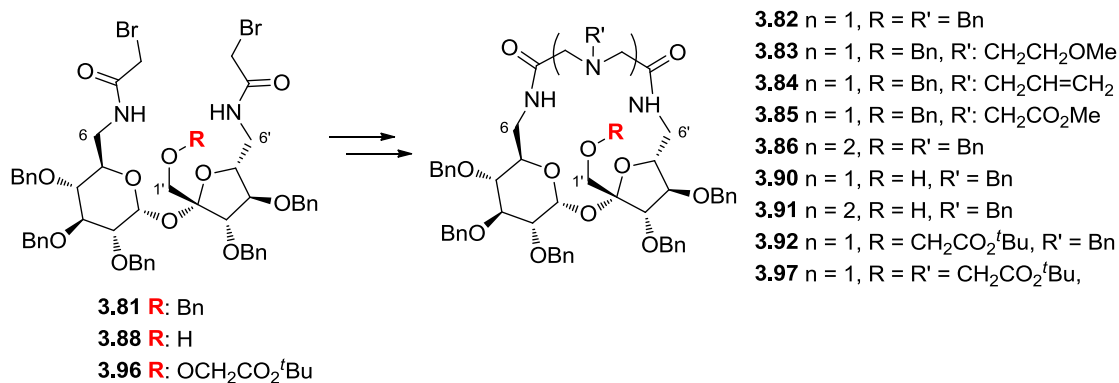
- 3) Wykazałem użyteczność pochodnych **3.13** oraz **3.16** w syntezie układów azakoronowych z podstawnikami innymi niż benzyl w pozycji C-1'.



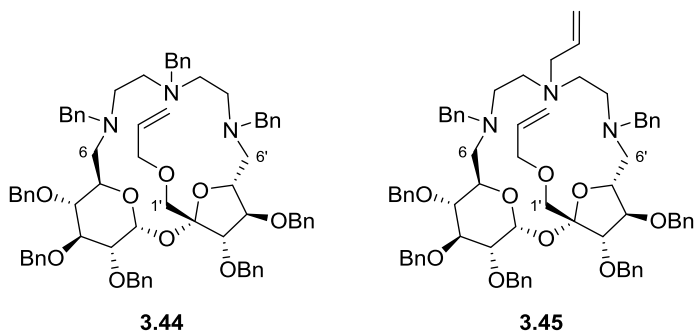
- 4) Wykazałem użyteczność pochodnych **3.30** i **3.34** w syntezie układów triaza- i tetraza-koronowych zawierających grupę allilową w pozycji C-1'.



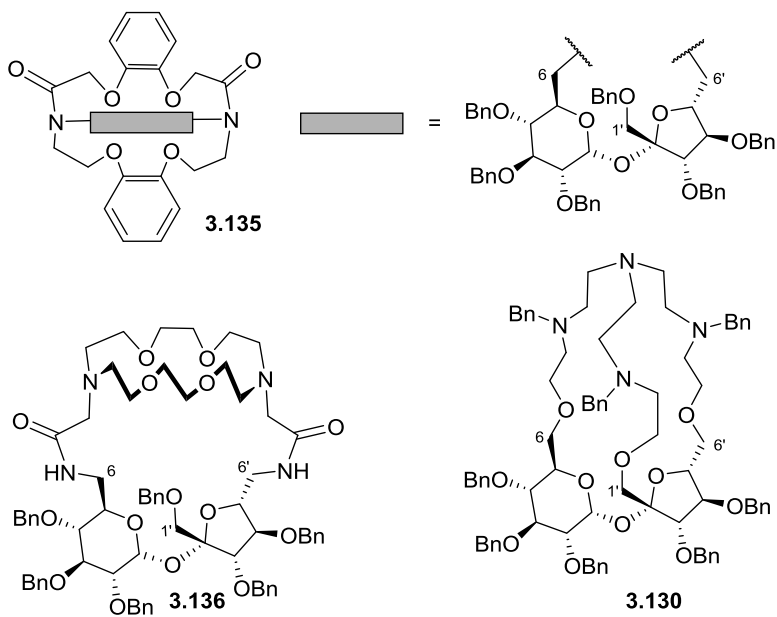
- 5) Wykazałem użyteczność bromku bromoacetylu w syntezie kilku wysoce reaktywnych prekursorów (**3.81**, **3.88** i **3.96**), z których otrzymałem makrocycliczne pochodne sacharozy z dwiema drugorzędowymi grupami amidowymi w obrębie pierścienia.



- 6) Korzystając z procedury Job'a, udowodniłem, że stechiometria kompleksów chlorowodoru 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowego z niektórymi makrocyklicznymi pochodnymi sacharozy zawierającymi pierścień 16-członowy jest różna od 1:1. Dotychczasowe dane skorygowałem.
- 7) Zsyntezowane makrocykliczne pochodne sacharozy poddałem badaniom pod kątem zdolności do rozpoznawania kationów 1-fenyloetyloamoniowych. Dwie spośród nich okazały się skutecznymi receptorami dla kationu 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowego.



- 8) Otrzymałem nieznaną dotąd trzy pochodne sacharozy o strukturze kryptandu.



4. Część eksperymentalna

4.1. Uwagi ogólne

Widma NMR zostały zarejestrowane przy pomocy spektrometrów Varian Vnmrs-600 (600 MHz), VarianMercury (400 MHz), Bruker DRX (500 MHz) i Bruker Avance III (400 MHz) w temperaturze pokojowej. Standardowym rozpuszczalnikiem był CDCl_3 (chyba że podano inaczej). Przesunięcia chemiczne wyrażono w skali δ [ppm] względem tetrametylosilanu (TMS, Me_4Si), stosowanego jako wzorzec wewnętrzny. Wartości stałych sprzężenia J podano w Hercach. Przypisania sygnałów atomów wodoru i węgla dokonano na podstawie widm korelacyjnych COSY (^1H - ^1H) oraz HSQC i HMBC (^1H - ^{13}C). W opisach widm ^1H -NMR i ^{13}C -NMR pominięto większość sygnałów pochodzących od grup benzytowych, z wyjątkiem sygnałów od aromatycznych czwartorzędowych oraz benzytowych atomów węgla.

Oznaczenia mas (m/z) wykonano przy pomocy spektrometru mas Mariner PerSeptive Biosystems w technice ESI w wysokiej (HRMS) albo niskiej (LRMS) rozdzielczości.

Wartości skręcalności właściwych oznaczono w temperaturze pokojowej przy pomocy polarymetru JASCO P 2000 w kuwecie 100 mm dla stężeń ~ 1 g/100 mL CH_2Cl_2 dla linii D lampy sodowej.

Analizę elementarną (C, H, N) wykonano w Laboratorium Mikroanalitycznym Instytutu Chemii Organicznej PAN w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240.

Rozdziały chromatograficzne przeprowadzano na żelu krzemionkowym Kieselgel firmy Merck (o wielkości ziaren 0.063-0.200 mm lub 0.040-0.063 mm) lub gotowych kolumnach chromatograficznych firmy Grace (Resolv i Reveleris) z wykorzystaniem aparatów do chromatografii przepływowej typu flash Knauer Smartline oraz Grace Reveleris X2.

Postęp reakcji kontrolowano przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej (TLC), wykorzystując gotowe płyty firmy Merck z żelem 60 F254 naniesionym na folię aluminiową. Jako wywoływacz wykorzystywano roztwór składający się 10 g siarczanu ceru i 20 g kwasu molibdenowego rozpuszczonych w roztworze kwasu siarkowego (150 mL stęż. H_2SO_4 w 800 mL wody). Jako eluenty stosowano najczęściej mieszanin: heksan/octan etylu i dichlorometan/metanol.

Roztwory organiczne suszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, który następnie odsączano, a przesącz zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem. Brak temperatury topnienia przy charakterystyce związku oznacza, że występuje on w postaci oleju, szkła lub piany.

Heksan i octan etylu oczyszczano przed użyciem przez destylację odpowiednio nad wodorotlenku potasu i węglanu potasu. Pirydynę i trietyloaminę przechowywano nad sitami molekularnymi 4Å. Pozostałe, handlowo dostępne rozpuszczalniki firmy Sigma-Aldrich i POCh (dichlorometan, metanol, eter dietylowy, toluen, dimetyloformamid, 1,4-dioksan, tetrahydrofuran i acetonitryl) używano bez oczyszczania. Jako gaz obojętny wykorzystywano argon.

4.2. Przepisy ogólne

Procedura A:

Alkilowanie grup hydroksylowych w warunkach dwufazowych (PTC)

Do roztworu substratu (1 mmol) w toluenie (20 mL) dodałem bromek tetrabutylamoniowy (64 mg; 0.2 ekw.), odczynnik alkilujący (1-5 mmol na każdą grupę -OH) i 50% wodny roztwór NaOH (20 mL). Całość intensywnie mieszałem w odpowiedniej temperaturze i monitorowałem za pomocą TLC. Po stwierdzeniu zaniku substratu dodałem wodę (100 mL) i po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem eterem dietylowym (3x 50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x 20 mL), solanką (20 mL), osuszyłem i zatężyłem. Produkt(y) oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie.

Procedura B:

Usuwanie grupy *tert*-butylodifenylosililowej

Do roztworu substratu (1 mmol) w THF (20 mL) dodałem trihydrat fluorku tetrabutylamoniowego (473 mg; 1.5 ekw.) i mieszałem w temperaturze pokojowej, monitorując przebieg reakcji przy pomocy TLC. Po stwierdzeniu zaniku substratu i powstaniu bardziej polarnego produktu mieszaninę zatężyłem, a oleistą pozostałość oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie.

Procedura C:

Redukcja grup estrowych i azydowych odpowiednio do hydroksylowych i aminowych

Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Po rozpuszczeniu substratu (1 mmol) w bezwodnym THF (10 mmol) schłodziłem mieszaninę do -78 °C, następnie dodałem wodorek litowo-glinowy (76 mg, po 2 ekw. na każdą grupę poddawaną redukcji) i po 5 minutach odstawiłem łaźnię chłodzącą. Reakcję prowadziłem aż do zaniku substratu i powstania bardziej polarnego produktu (na podstawie TLC). Do mieszaniny dodałem THF (20 mL) i nadmiar LiAlH₄ rozłożyłem nasyconym wodnym roztworem siarczanu sodu (2 mL). Mieszaninę przesączyłem przez Celit i wytrącone sole przemyłem dodatkowo octanem etylu (50 mL). Przesącz osuszy-

łem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem dalszym przemianom bez dalszego oczyszczania na kolumnie chromatograficznej.

Procedura D:

Redukcja grup amidowych do aminowych

Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Po rozpuszczeniu substratu (1 mmol) w bezwodnym 1,4-dioksanie (10 mL) dodałem w temperaturze pokojowej wodorek litowoglinowy (152 mg; po 4 ekw. na każdą grupę amidową) i ogrzewałem mieszaninę do wrzenia aż do zaniku substratu (na podstawie TLC). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem THF (20 mL) i rozłożyłem resztki LiAlH_4 nasyconym wodnym roztworem siarczanu sodu (2 mL). Mieszaninę przesączyłem przez Celit i wytrącone sole przemyłem dodatkowo octanem etylu (50 mL). Przesącz osuszyłem i zatężyłem. Surowy produkt poddałem dalszym przemianom bez dalszego oczyszczania na kolumnie chromatograficznej (chyba, że podano inaczej).

Procedura E:

Mesyłowanie grup hydroksylowych

Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do roztworu substratu (1 mmol) i katalitycznej ilości DMAP (6 mg; 0.05 ekw.) w bezwodnym dichlorometanie (10 mL) dodałem trietyloaminę (0.42 mL, po 2 ekw. na każdą grupę $-\text{OH}$) i schłodziłem mieszaninę do $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Po wkropleniu chlorku mesylu (0.12 mL, po 1.5 ekw. na każdą grupę $-\text{OH}$) odstawiłem łaźnię chłodzącą i mieszałem aż do zaniku substratu i powstania mniej polarnego produktu (na podstawie TLC). Do mieszaniny dodałem dichlorometan (10 mL) oraz wodę (20 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem dichlorometanem (2x 25 mL). Połączone fazy organiczne, osuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie.

Procedura F:

Substytucja chlorków, jodków lub mesylanów jonami azydowymi

Do roztworu substratu (1 mmol) w DMF (20 mL) dodałem azydek sodu (130 mg; po 2 ekw. na każdą podstawianą grupę) i prowadziłem reakcję w odpowiedniej temperaturze aż do zaniku substratu (na podstawie TLC). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem wodę (40 mL) i ekstrahowałem produkt eterem dietylowym (4x 20 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x 10 mL), solanką (10 mL), osuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie (chyba że podano inaczej).

Procedura G:

Acylowanie grup aminowych bromkiem bromoacetylu

Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do roztworu substratu (1 mmol) i katalitycznej ilości DMAP (6 mg; 0.05 ekw.) w bezwodnym dichlorometanie (10 mL) dodałem trietyloaminę (0.15 mL, po 1.05 ekw. na każdą grupę aminową) i schłodziłem mieszaninę do -78 °C. Następnie powoli wkropliłem przy pomocy pompy strzykawkowej bromek bromoacetylu (0.02 mL, po 1.03 ekw. na każdą grupę aminową). Odstawiłem łaźnię chłodzącą i mieszałem aż do zaniku substratu (ok. 30-60 minut) i pojawienia się mniej polarnego produktu (na podstawie TLC). Dodałem wodę (10 mL), nasycony wodny roztwór wodorowęglanu sodu (10 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem dichlorometanem (2x 20 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie.

Procedura H:

Reakcja makrocyclizacji

Do roztworu substratu (0.1 mmol) w acetonitrylu (10 mL) dodałem sproszkowany węgiel sodu (318 mg, 30 ekw.), jodek potasu (50 mg, 3 ekw.) i odpowiednią aminę pierwszorzędową (1.1-1.3 ekw.) lub drugorzędową (1.05-1.1 ekw.). Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem przez 24-48 godzin do temperatury 80-85 °C w kolbie szczelnie zamkniętej gumowym septum. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem toluen (10 mL) i odparowałem acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Mieszaninę przesączyłem przez Celit i wytrącone sole przemyłem dodatkowo octanem etylu (50 mL). Przesącz zatężyłem i otrzymaną pozostałość oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową w odpowiednim układzie.

4.3. Przepisy szczegółowe

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharoza (3.2)

Związek **3.2** otrzymałem wg procedury zamieszczonej w pracy doktorskiej M. Macha.⁵⁴

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylosacharoza (3.3)

Do roztworu substratu **3.2** (4.88 g; 3.32 mmol) w dichlorometanie i metanolu (60mL/10mL) dodałem bromek cynku (4.33 g; 6 ekw.) i kwas trifluorooctowy (0.05 mL; 0.642 μ mol; 0.0002 ekw.). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalników do pozostałości dodałem chloroform (50 mL) i wodę (50 mL). Rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem chloroformem (2x 25 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (20 mL), wodą i nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (10 mL/10 mL) oraz solanką (20 mL), osuszyłem i zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej, uzyskując produkt **3.3** w postaci oleju (1.42 g; 1.79 mmol; 55%).

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililosacharoza (3.6)

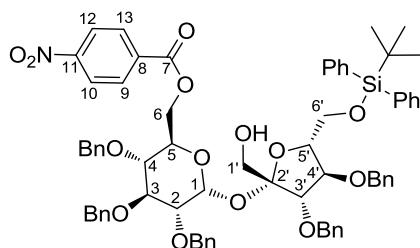
Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Do roztworu substratu **3.3** (6.98 g; 8.80 mmol) i katalitycznej ilości DMAP w dichlorometanie (14 mL) dodałem trietyloaminę (2.8 mL; 19.8 mmol; 2.25 ekw.). Chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (2.5 mL; 9.68 mmol; 1.1 ekw.) wkraplałem z użyciem pompy strzykawkowej przez 10 godzin (0.25 mL/h). Po dodaniu chlorku sililowego kontynuowałem mieszanie przez 120 godzin. Do mieszaniny dodałem dichlorometan (50 mL) i wodę (50 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem dichlorometanem (2x 50 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 6:1→4:1→2:1→1:3), uzyskując główny produkt **3.6** (5.08 g; 4.92 mmol; 55%) w postaci oleju, mieszaninę regioizomerów **3.7** i **3.8** (1.50 g; 1.18 mmol; 13%) oraz nieprzereagowany substrat **3.3** (1.17 g; 1.47 mmol; 16%). Dane analityczne zgodne z danymi literaturowymi.⁵⁶

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililo-6-*O*-(4-nitrobenzoilo)-sacharoza (3.10)

Do roztworu **3.6** (2.06 g, 2.00 mmol) w pirydynie (20 mL) dodałem trifenylofosfinę (1.15 g; 4.40 mmol; 2.2 ekw.) i kwas *para*-nitrobenzoesowy (0.50 g; 3.00 mmol; 1.5 ekw.), a następnie wkropliłem roztwór azodikarboksylianudietylu (1.55 mL; 10 mmol; 5 ekw.) w toluenie (3.5 mL). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 1.5 h (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Pirydynę odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuściłem w ksylenie (20 mL) i zatężyłem do ok. 1/3 objętości. Dodałem toluen (10 mL) i schłodziłem.

dziłem mieszaninę do 4 °C. Wytrącony osad odsączyłem i przemyłem zimną (ok. -20 °C) mieszaniną toluen/heksan (v/v 1:1; 20 mL). Przesącz zateżyłem i uzyskaną pozostałość oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:1→6:1), uzyskując produkt **3.10** (1.91 g; 1.62 mmol; 81%) w postaci oleju.

$$[\alpha] = +38.1.$$



HRMS: $[M(C_{70}H_{73}NO_{14}Si)+Na]^+$, obliczona = 1202.4693; zmierzona = 1202.4680.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.43 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$), 4.32 (t, 1 H, $J_{3,4'} = J_{4',5'} = 4.5$, H-4'), 4.15 (d, 1 H, H-3'), 4.08 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.8$, $J_{4',5'} = J_{5',6'b} = 5.0$, H-5'), 4.03 (dt, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 2.6$, H-5), 4.00 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.98-4.00 (m, 1 H, H-6a), 3.840 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.5$, H-6'a), 3.838 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.1$, H-6b), 3.75 (dd, 1 H, H-6'b), 3.59 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 15.6$, $J_{1'a,OH} = 9.3$, H-1'a), 3.53 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.5$, H-2), 3.50-3.53 (m, 2 H, H-1'b, -OH), 3.51 (dd, 1 H, H-4), 0.95 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 163.8 (C-7), 150.4 (C-11), 138.1, 138.0, 137.9, 137.7, 136.9 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.5, 135.4 [C_{quat} , 2x $OSiPh_2C(CH_3)_3$], 135.3 (C-8), 130.6 (podwójna intensywność: C-9, C-13), 123.4 (podwójna intensywność: C-10, C-12), 106.3 (C-2'), 89.9 (C-1), 85.4 (C-3'), 83.1 (C-4'), 82.2 (C-3), 82.1 (C-5'), 79.7 (C-2), 77.1 (C-4), 75.8, 74.7, 74.1, 73.3, 72.0 (5x OCH_2Ph), 69.3 (C-5), 65.0 (C-1'), 63.6 (C-6), 63.2 (C-6'), 26.6 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$], 19.1 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$].

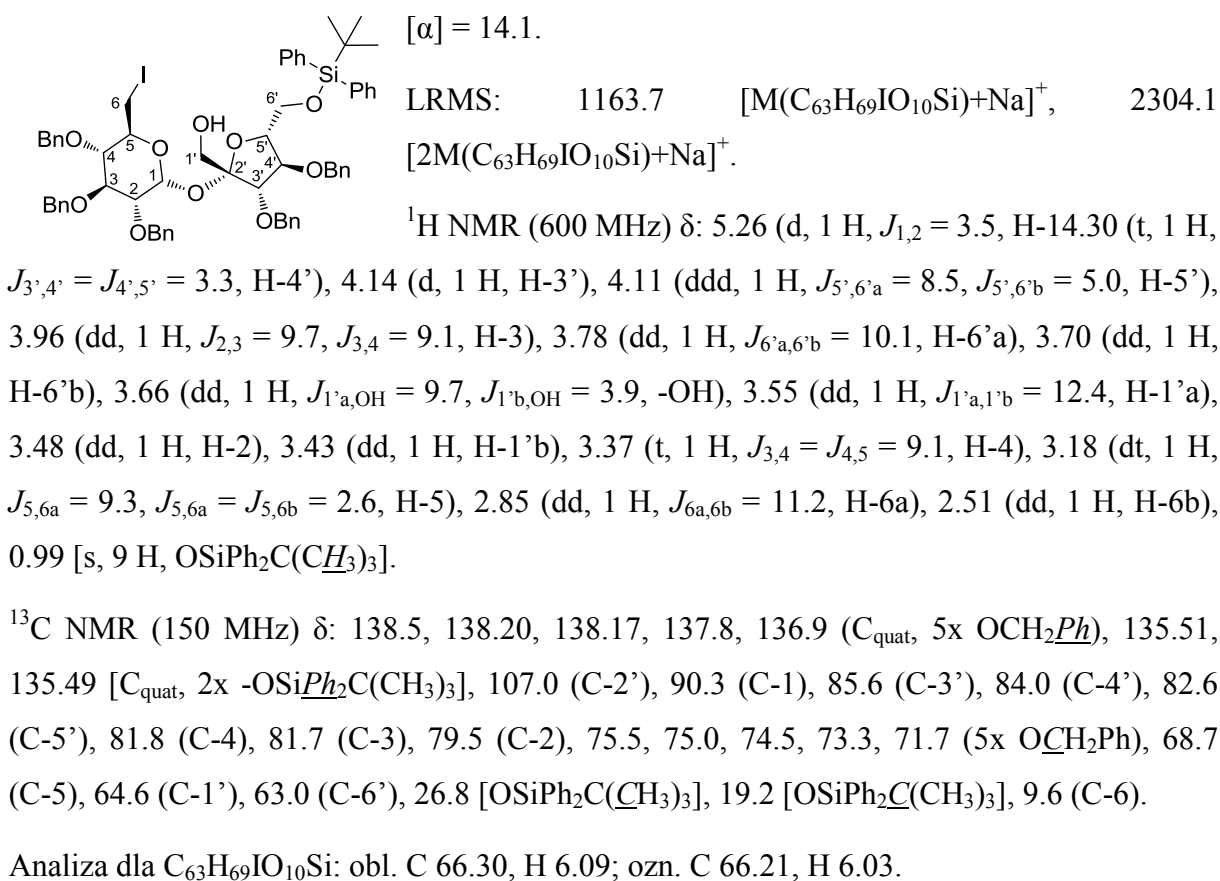
Analiza dla $C_{70}H_{73}NO_{14}Si + 0.5 H_2O$: obl. C 70.69, H 6.27 N 1.18; ozn. C 70.61, H 6.40, N 1.35.

Jodowanie 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililosacharozy (**3.6**)

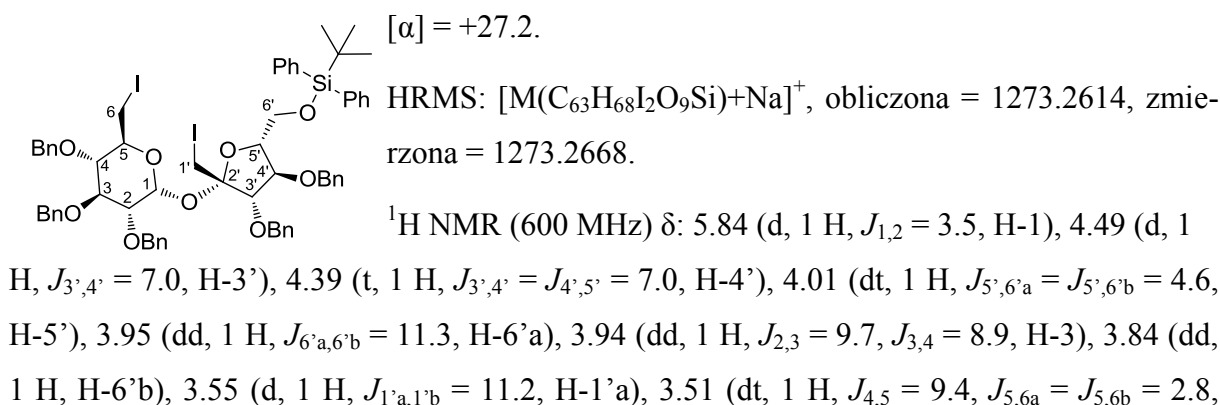
Do roztworu substratu **3.6** (4.31 g; 4.18 mmol) w toluenie (80 mL) dodałem trifenylofosfinę (1.10 g; 4.18 mmol; 1 ekw.) i ogrzewałem do wrzenia przez 20 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny do 90 °C dodałem imidazol (1.42 g; 20.9 mmol; 5 ekw.) i wkraplałem w ciągu 30 minut roztwór jodu (1.11 g; 4.39 mmol; 1.05 ekw.) w toluenie (80 mL). Następnie ogrzewałem mieszaninę do wrzenia przez 1.5 godziny (TLC – kontrola zaniku substratu: heksan/octan etylu 3:1; kontrola powstawania produktu: heksan/octan etylu 5:1). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej rozłożyłem nadmiar jodu nasyconym wodnym roztworem tiosiarczanu sodu (75 mL). Dodałem octan etylu (100 mL), wodę (50 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem octanem etylu (2x 100 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą

(50 mL), solanką (50 mL), osuszyłem i zateżyłem. Oleistą pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 10:1→7:1), uzyskując dwa produkty w postaci olejów: główny produkt **3.11** (3.47 g; 3.04 mmol; 72%) oraz uboczny produkt **3.12** (0.43 g; 0.343 mmol; 8%).

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzyllo-6'-O-tert-butylodifenylosililo-6-deoksy-6-jodosacharoza (3.11)



2,3,3',4,4'-Penta-O-benzyllo-6'-O-tert-butylodifenylosililo-1',6'-dideoksy-1',6'-dijodosacharoza (3.12)



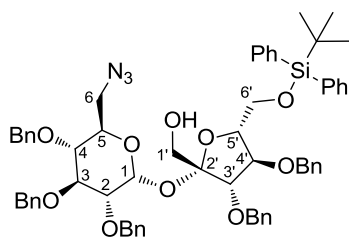
H-5), 3.45 (dd, 1 H, H-2), 3.42 (dd, 1 H, H-4), 3.40 (d, 1 H, H-1'b), 3.16 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, H-6a), 3.05 (dd, 1 H, H-6b), 1.07 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.6, 138.3, 138.0, 137.6 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.7, 135.5 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 102.8 (C-2'), 90.1 (C-1), 85.3 (C-3'), 81.9 (C-5'), 81.7 (C-4'), 81.5 (C-4), 81.4 (C-3), 80.2 (C-2), 75.6, 75.2, 73.4, 72.7, 72.6 (5x OCH_2Ph), 68.7 (C-5), 64.0 (C-6'), 27.0 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 19.3 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 10.9 (C-1'), 10.0 (C-6).

Analiza dla $\text{C}_{63}\text{H}_{68}\text{I}_2\text{O}_9\text{Si}$; obl. C 60.48, H 5.48; ozn. C 60.48, H 5.54.

6-Azydo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylo-difenylosililo-6-deoksy-sacharoza (3.38)

Reakcję związku **3.11** (245 mg; 0.214 mmol) z azydkiem sodu (97 mg; 1.503 mmol, 7 ekw.) prowadziłem wg procedury **F** w temperaturze 80 °C przez 2 godziny (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→91:9), uzyskując produkt **3.38** (218 mg; 0.206 mmol; 96%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +31.6$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{63}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si})+\text{Na}]^+$, obliczona = 1078.4650, zmierzona = 1078.4624.

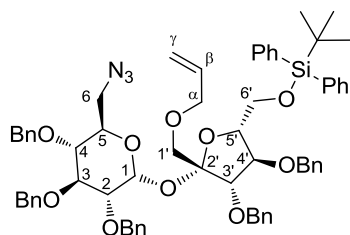
^1H NMR (600 MHz) δ : 5.18 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.29 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 2.9$, H-4'), 4.14-4.17 (m, 1 H, H-5'), 4.15 (d, 1 H, H-3'), 3.88 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.77 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.1$, $J_{5',6'a} = 9.1$, H-6'a), 3.70-3.74 (m, 1 H, H-5), 3.71 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.1$, H-6'b), 3.56 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.6$, H-1'a), 3.47 (dd, 1 H, H-2), 3.43 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.8$, H-4), 3.40 (bd, 1 H, H-1'b), 2.67 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$, $J_{5,6a} = 2.9$, H-6a), 2.54 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.4$, H-6b), 0.98 [s, 9H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.31, 138.25, 138.20, 137.8, 136.7 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.48, 135.42 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 107.3 (C-2'), 90.4 (C-1), 85.5 (C-3'), 84.5 (C-4'), 82.9 (C-5'), 81.9 (C-3), 79.3 (C-2), 78.0 (C-4), 75.4, 74.8, 74.6, 73.2, 71.6 (5x OCH_2Ph), 70.3 (C-5), 64.4 (C-1'), 63.0 (C-6'), 50.2 (C-6), 26.7 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 19.1 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{63}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}$; obl. C 71.63, H 6.58, N 3.98; ozn. C 71.97, H 6.87, N 3.98.

1'-O-Allilo-6-azydo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6'-O-tert-butylodifenylosililo-6-deoksy-sacharoza (3.39)

Reakcję związku **3.38** (201 mg; 0.190 mmol) z bromkiem allilu (32 μ L; 0.380 mmol; 2 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze pokojowej przez 10 godzin (TLC – heksan/octan etylu 6:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0 \rightarrow 94:6), uzyskując produkt **3.39** (158 mg; 0.144 mmol; 75%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +42.6$.

HRMS: $[M(C_{66}H_{73}N_3O_{10}Si)+Na]^+$ obliczona = 1118.4963, zmierzona = 1118.4977.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.86 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, H-1), 5.85 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.7$, H- β), 5.24 (dq, 1H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.15 (dq, 1H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.44 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.4$, H-3'), 4.39 (t, 1 H, $H_{4',5'} = 7.2$, H-4'), 4.04 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, H- α -a), 4.03 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6b} = 3.8$, $J_{5,6a} = 2.5$, H-5), 3.95 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.94-3.99 (m, 2 H, H-5', H-6'a), 3.87 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.84-3.88 (m, 1 H, H-6'b), 3.67 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.50 (d, 1 H, H-1'b), 3.45 (dd, 1 H, H-4), 3.43 (dd, 1 H, H-2), 3.08 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.2$, H-6a), 3.00 (dd, 1 H, H-6b), 1.06 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.8, 138.43, 138.37, 138.2, 138.0 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 135.7, 135.5 [C_{quat}, 2x OSiPh₂C(CH₃)₃], 134.5 (C- β), 117.3 (C- γ), 104.4 (C-2'), 89.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 81.8 (C-3), 81.6 (C-4'), 80.8 (C-5'), 80.0 (C-2), 78.0 (C-4), 75.7, 74.9, 73.3, 72.6, 72.1 (5x OCH₂Ph), 72.5 (C- α), 71.7 (C-1'), 70.0 (C-5), 64.1 (C-6'), 51.2 (C-6), 26.9 [OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.2 [OSiPh₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₆₆H₇₃N₃O₁₀Si; obl. C 72.30, H 6.71, N 3.83; ozn. C 72.49, H 6.85, N 3.85.

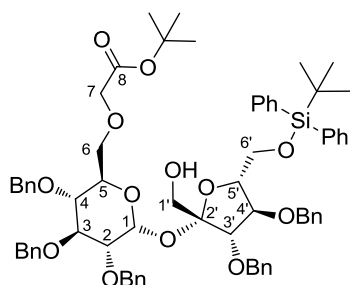
Alkilowanie 2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6'-O-tert-butylodifenylosililosacharozy (3.6) bromooctanem tert-butylu

Reakcję związku **3.6** (1030 mg; 0.999 mmol) z bromooctanem *tert*-butylu (0.16 mL; 1.099 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze pokojowej przez 2 godziny (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0 \rightarrow 83:17), uzyskując trzy produkty w postaci olejów: główny produkt **3.13** (588 mg; 0.513 mmol; 51%), jego regioizomer **3.15** (236 mg; 0.206 mmol; 21%) oraz diester **3.14** (298 mg; 0.236 mmol; 23%).

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6-*O*-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6'-*O*-*tert*-butylo-difenylo-sililosacharoza (3.13)

$[\alpha] = +12.5$.

HRMS: $[M(C_{69}H_{80}O_{13}Si)+Na]^+$ obliczona = 1167.5266, zmierzona = 1167.5278.



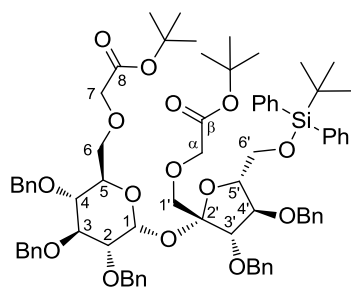
1H NMR (600 MHz) δ : 5.14 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.28 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 2.5$, H-4'), 4.17 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 9.8$, $J_{5',6'b} = 5.2$, H-5'), 4.16 (d, 1 H, H-3'), 3.88-3.92 (m, 2 H, H-3, -OH), 3.78 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.0$, H-6'a), 3.72 (dd, 1 H, H-6'b), 3.71 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.4$, H-7a), 3.63-3.67 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.58 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.6$, H-1'a), 3.49 (dd, $J_{2,3} = 9.7$, H-2),

3.39 (bd, 1 H, H-1'b), 3.34 (d, 1 H, H-7b), 3.23 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, $J_{5,6a} = 1.5$, H-6a), 2.65 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 1.2$, H-6b), 1.41 [s, 9 H, $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 0.95 [s, 9 H, $OSiPh_2C(\underline{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.0 (C-8), 138.9, 138.6, 138.3, 137.9, 137.0 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.44, 135.39 [C_{quat} , 2x $OSiPh_2C(\underline{CH}_3)_3$], 107.4 (C-2'), 90.8 (C-1), 85.8 (C-3'), 85.1 (C-4'), 83.0 (C-5'), 82.2 (C-3), 81.1 [$-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 78.8 (C-2), 77.2 (C-4), 75.3, 74.4, 74.4, 73.3, 71.5 (5x OCH_2Ph), 71.1 (C-5), 69.0 (C-7), 68.9 (C-6), 64.2 (C-1'), 63.1 (C-6'), 28.1 [$-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 26.6 [$OSiPh_2C(\underline{CH}_3)_3$], 19.1 [$OSiPh_2C(\underline{CH}_3)_3$].

Analiza dla $C_{69}H_{80}O_{13}Si$; obl. C 72.35, H 7.04; ozn. C 72.35, H 7.03.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-1',6-bis-*O*-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6'-*O*-*tert*-butylo-difenylosililosacharoza (3.14)



$[\alpha] = +26.6$.

HRMS: $[M(C_{75}H_{90}O_{15}Si)+Na]^+$ obliczona = 1281.5947, zmierzona = 1281.5941.

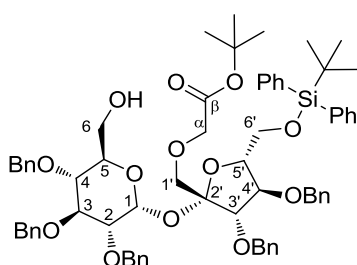
1H NMR (600 MHz) δ 5.80 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.51 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.33 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.1$, H-4'), 4.07

(d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 4.00 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.8$, $J_{5',6'b} = 5.0$, H-5'), 3.94-3.97 (m, 2 H, H-5, H-6'a), 3.96 (d, 1 H, H- α -b), 3.91 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.90 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.3$, H-7a), 3.87 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.6$, H-6'b), 3.86 (t, 1 H, $J_{2,3,4} = 9.4$, H-3), 3.72 (d, 1 H, H-7b), 3.63 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.544 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.2$, $J_{5,6a} = 2.8$, H-6a), 3.543 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'b), 3.45 (dd, 1 H, H-2), 3.30 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.6$, H-6b), 1.45 [s, 9H, $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 1.41 [s, 9H, $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 1.04 [s, 9H, $OSiPh_2C(\underline{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.31 (C-8), 169.27 (C- β), 139.1, 139.0, 138.5, 138.33, 138.26 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat}, 2x OSiPh₂C(CH₃)₃], 104.4 (C-2'), 89.7 (C-1), 84.3 (C-3'), 82.3 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.5 [-CO₂C(CH₃)₃], 81.1 [podwójna intensywność: C-5', -CO₂C(CH₃)₃], 79.8 (C-2), 77.2 (C-4), 75.5, 74.7, 73.4, 72.5, 72.1 (5x OCH₂Ph), 72.7 (C-1'), 70.8 (C-5), 69.7 (C-6), 69.3 (C-7), 69.2 (C- α), 64.8 (C-6'), 28.12, 28.10 [2x -CO₂C(CH₃)₃], 26.9 [OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.2 [OSiPh₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₇₅H₉₀O₁₅Si; obl. C 71.52, H 7.20; ozn. C 71.74, H 7.24.

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzylo-6-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-6'-O-tert-butyldifenylosililosacharoza (3.15)



$[\alpha] = +26.6$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{69}\text{H}_{80}\text{O}_{13}\text{Si})+\text{Na}]^+$, obliczona = 1167.5266, zmierzona = 1167.5271.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.98 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, H-1), 4.52 (d, 1 H, $J_{3,4'} = 7.7$, H-3'), 4.43 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.7$, H-4'), 4.08 (d, 1 H, $J = 16.5$, H- α -a), 3.96-4.01 (m, 1 H, H-5), 3.99 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.4$, $J_{5,6'a} = 3.6$, H-6'a), 3.94 (d, 1 H, H- α -b), 3.93 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.2$, H-5'), 3.90 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.85 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.81 (dd, 1 H, H-6'b), 3.55 (d, 1 H, H-1'b), 3.53 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.6$, $J_{5,6a} = 2.3$, H-6a), 3.44 (dd, 1 H, H-2), 3.43 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.41-3.45 (m, 1 H, H-6b), 1.45 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃], 1.05 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.3 (C- β), 137.9, 137.5, 137.4, 137.1, 136.9 (C_{quat}, 5x - OCH₂Ph), 134.7, 134.5 [C_{quat}, 2x -OSi(Ph)₂C(CH₃)₃], 104.1 (C-2'), 88.6 (C-1), 83.7 (C-3'), 81.9 (C-3), 81.6 [-CO₂C(CH₃)₃], 80.5 (C-4'), 80.4 (C-5'), 77.7 (C-4), 75.6, 74.9, 73.3, 72.6, 72.1 (5x OCH₂Ph), 73.5 (C-1'), 71.3 (C-5), 69.2 (C- α), 63.6 (C-6'), 61.8 (C-6), 28.1 [-CO₂C(CH₃)₃], 26.8 [OSi(Ph)₂C(CH₃)₃], 19.2 [OSi(Ph)₂C(CH₃)₃].

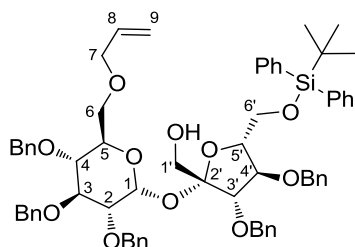
Analiza dla C₆₉H₈₀O₁₃Si; obl. C 72.35, H 7.04; ozn. C 72.36, H 7.06.

Alkilowanie 2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6'-O-tert-butyldifenylosililosacharozy (3.6) bromkiem allilu

Reakcję związku **3.6** (2282 mg; 2.212 mmol) z bromkiem allilu (0.21 mL; 2.433 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze pokojowej przez 1.5 godziny (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→87:13), uzyskując trzy produkty: jako główny produkt zwią-

zek **3.16** (1495 mg; 1.395 mmol; 63%) w postaci amorficznego osadu oraz jego regioizomer **3.18** (352 mg; 0.329 mmol; 15%) i dialkilowaną pochodną **3.17** (313 mg; 0.282 mmol; 13%) jako oleje.

6-*O*-Allilo-2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosilosacharoza (**3.16**)



$[\alpha] = +7.6$.

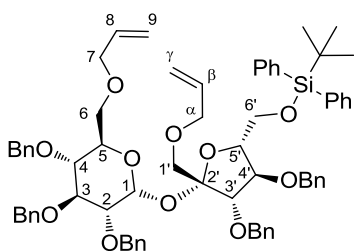
HRMS: $[M(C_{66}H_{74}O_{11}Si)+Na]^+$ obliczona = 1093.4898, zmierzona = 1093.4888.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.65 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.6$, $J_{8,9b} = 10.8$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.8$, H-8), 5.14 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.05 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.5$, H-9a), 4.98 (dq, 1 H, $J_{7a,9b} = J_{7b,9b} = J_{9a,9b} = 1.2$, H-9b), 4.28 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 2.5$, H-4'), 4.17 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 9.7$, $J_{5',6'b} = 5.4$, H-5'), 4.16 (d, 1 H, H-3'), 3.90-3.93 (m, 1 H, -OH), 3.89 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$, H-3), 3.80 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.0$, H-6'a), 3.76 (dd, 1 H, H-6'b), 3.70 (m, 1 H, H-5), 3.66 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.8$, H-7a), 3.59 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4), 3.57 (bd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.9$, H-1'a), 3.49 (dd, 1 H, H-2), 3.47 (ddt, 1 H, H-7b), 3.39 (m, 1 H, H-1'b), 2.98 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, $J_{5,6a} = 2.6$, H-6a), 2.73 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.4$, H-6b), 0.95 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.8, 138.5, 138.4, 137.9, 136.9 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.5, 135.4 [C_{quat} , 2x $OSiPh_2C(CH_3)_3$], 134.4 (C-8), 117.0 (C-9), 107.4 (C-2'), 90.8 (C-1), 85.9 (C-3'), 85.2 (C-4'), 83.0 (C-5'), 82.2 (C-3), 78.9 (C-2), 77.5 (C-4), 75.4, 74.51, 74.45, 73.3, 71.6 (5x OCH_2Ph), 72.1 (C-7), 71.0 (C-5), 67.5 (C-6), 64.2 (C-1'), 63.2 (C-6'), 26.6 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$], 19.1 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{66}H_{74}O_{11}Si$; obl. C 73.99, H 6.96; ozn. C 74.00, H 7.25.

1',6-Bis-*O*-allilo-2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosilosacharoza (**3.17**)



$[\alpha] = +25.8$.

HRMS: $[M(C_{69}H_{78}O_{11}Si)+Na]^+$ obliczona = 1133.5211, zmierzona = 1133.5214.

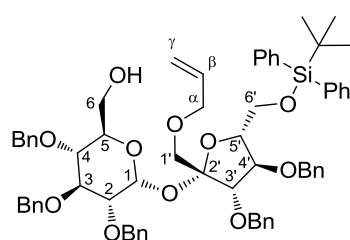
1H NMR (600 MHz) δ : 5.85 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.79 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.2$, $J_{8,9b} = 10.4$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.6$, H-8), 5.75 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.23 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.17 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} =$

$J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.7$, H-9a), 5.14 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 5.07 (dq, 1 H, $J_{7a,9b} = J_{7b,9b} = J_{9a,9b} = 1.7$, H-9b), 4.42 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.1$, H-3'), 4.30 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 6.9$, H-4'), 4.03 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.8$, H- α -a), 4.02 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.3$, $J_{5',6'a} = 1.8$, H-5'), 3.98 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{5,6b} = 1.8$, H-5), 3.94 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.93 (m, 1 H, H-6a), 3.90 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.9$, H-7a), 3.88 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 9.4$, H-6'b), 3.87 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.75 (ddt, 1 H, H-7b), 3.71 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.1$, H-1'a), 3.62 (dd, 1 H, H-4), 3.49 (d, 1 H, H-1'b), 3.46 (dd, 1 H, H-2), 3.41 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, H-6a), 3.29 (dd, 1 H, H-6b), 1.04 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃].

¹³C NMR (150 MHz) δ : 139.0, 138.9, 138.5, 138.3, 138.2 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat}, 2x OSiPh₂C(CH₃)₃], 134.8 (C-8), 134.5 (C- β), 117.2 (C- γ), 116.8 (C-9), 104.6 (C-2'), 89.9 (C-1), 84.2 (C-3'), 82.9 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.3 (C-5'), 79.9 (C-2), 77.5 (C-4), 75.5, 74.8, 73.1, 72.49, 72.1 (5x OCH₂Ph), 72.50 (C- α), 72.3 (C-7), 71.1 (C-1'), 70.5 (C-5), 68.4 (C-6), 65.1 (C-6'), 26.9 [OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.3 [OSiPh₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₆₉H₇₈O₁₁Si; obl. C 74.56, H 7.07; ozn. C 74.53, H 7.18.

1'-O-Allilo-2,3,3',4,4'-Penta-O-benzyl-6'-O-tert-butylodifenylosililosacharoza (3.18)



$[\alpha] = +25.8$.

HRMS: [M(C₆₆H₇₄O₁₁Si)+Na]⁺ obliczona = 1093.4898, zmierzona = 1093.4893.

¹H NMR (600 MHz) δ : 5.94 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.85 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.5$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.23 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.15 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.45 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.7$, H-3'), 4.43 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.5$, H-4'), 4.03 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, H- α -a), 3.98-4.02 (m, 1 H, H-5), 3.99 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.5$, $J_{5,6a} = 3.5$, H-6a), 3.94 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.92 (m, 1 H, H-4), 3.91 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 9.4$, $J_{2,3} = 9.1$, H-3), 3.82 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.5$, $J_{5,6b} = 4.3$, H-6b), 3.60 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.54 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.5$, $J_{5,6b} = 2.4$, H-6'a), 3.50 (d, 1 H, H-1'b), 3.42-3.46 (m, 3 H, H-6'b, H-2, H-5'), 1.05 [s, 9 H, OSiPh₂C(CH₃)₃].

¹³C NMR (150 MHz) δ : 138.1, 138.47, 138.41, 138.1, 137.8 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 135.7, 135.5 [C_{quat}, 2x OSiPh₂C(CH₃)₃], 134.5 (C- β), 117.2 (C- γ), 104.1 (C-2'), 88.6 (C-1), 83.4 (C-3'), 81.9 (C-3), 80.6 (C-4'), 80.4 (C-4), 80.1 (C-2), 77.7 (C-5'), 75.6, 74.9, 73.2, 72.7, 72.1 (5x OCH₂Ph), 72.5 (C- α), 72.3 (C-1'), 71.3 (C-5), 63.7 (C-6), 61.9 (C-6'), 26.9 [OSiPh₂C(CH₃)₃], 19.2 [OSiPh₂C(CH₃)₃].

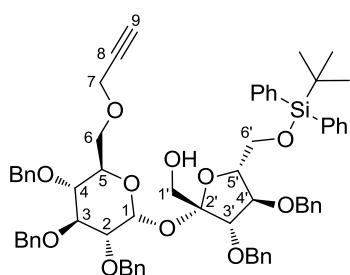
Analiza dla $C_{66}H_{74}O_{11}Si$; obl. C 73.99, H 6.96; ozn. C 73.77, H 7.00.

Alkilowanie 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butyldifenylosililosacharozy (3.6) bromkiem propargilu

Reakcję związku **3.6** (878 mg; 0.851 mmol) z bromkiem propargilu (0.11 mL; 1.021 mmol; 1.2 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze pokojowej przez 1.5 godziny (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 10:1→5:1), uzyskując trzy produkty: główny związek **3.19** (600 mg; 0.561 mmol; 65%) w postaci szklawa oraz dwa uboczne w postaci olejów: jego regioizomer **3.21** (140 mg; 0.131 mmol; 15%) i dialkiowaną pochodną **3.20** (123 mg; 0.111 mmol; 13%).

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butyldifenylosililo-6-*O*-propargilosacharoza (3.19)

$[\alpha] = +6.4$.

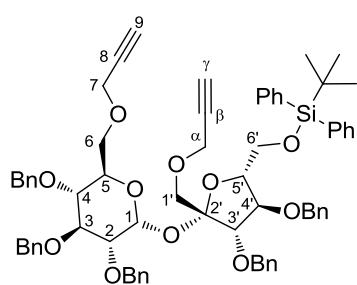


HRMS: $[M(C_{66}H_{72}O_{11}Si)+Na]^+$ obliczona = 1091.4742, zmierzona = 1091.4733.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.10 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.29 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 2.3$, H-4'), 4.19 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 9.3$, $J_{5',6'b} = 5.4$, H-5'), 4.17 (d, 1 H, H-3'), 3.90 (m, 1 H, -OH), 3.881 (m, 1 H, H-3), 3.877 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.0$, $J_{7a,9} = 2.4$, H-7a), 3.78 (t, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 9.7$, H-6'a), 3.74 (dd, 1 H, H-6'b), 3.69 (m, 1 H, H-5), 3.56 (m, 1 H, H-1'a), 3.54 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.2$, H-4), 3.53 (dd, 1 H, $J_{7b,9} = 2.4$, H-7b), 3.48 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.38 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.7$, $J_{1'b,-OH} = 10.8$, H-1'b), 3.15 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.8$, $J_{5,6a} = 2.4$, H-6a), 2.63 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.7$, H-6b), 2.03 (t, 1 H, H-9), 0.94 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.8, 138.5, 138.4, 137.9, 136.9 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.5, 135.4 [C_{quat} , 2x $-Si(Ph)_2C(CH_3)_3$], 107.6 (C-2'), 90.9 (C-1), 85.7 (C-3'), 85.1 (C-4'), 83.1 (C-5'), 82.2 (C-3), 79.4 (C-8), 78.7 (C-2), 77.3 (C-4), 75.4, 74.50, 74.45, 73.3, 71.5 (5x OCH_2Ph), 74.6 (C-9), 70.8 (C-5), 67.0 (C-6), 64.1 (C-1'), 63.0 (C-6'), 58.1 (C-7), 26.6 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$], 19.1 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{66}H_{72}O_{11}Si$; obl. C 74.13, H 6.79; ozn. C 74.33, H 6.69.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililo-1',6-bis-*O*-propargilo-sacharoza (3.20)

 $[\alpha] = +30.2.$

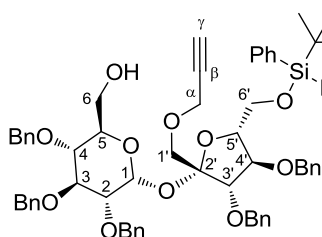
 HRMS: $[M(C_{69}H_{74}O_{11}Si)+Na]^+$ obliczona = 1129.4898, zmierzona = 1129.4924.

 1H NMR (600 MHz) δ : 5.73 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$, H-1), 4.39 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 6.8$, H-3'), 4.29 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 6.8$, H-4'), 4.20 (dd, 1

 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 15.9$, $J_{\alpha-a,\gamma} = 2.3$, H- α -a), 4.12 (dd, 1 H, $J_{\alpha-b,\gamma} = 2.3$, H- α -b), 4.08 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 15.9$, $J_{7a,9} = 2.4$, H-7a), 4.03 (dt, 1 H, $J_{5',6'b} = 6.8$, $J_{5',6'a} = 5.4$, H-5'), 4.00 (m, 1 H, H-5), 3.93 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.0$, H-6'a), 3.89 (dd, 1 H, $J_{7b,9} = 2.4$, H-7b), 3.88 (dd, 1 H, H-6'b), 3.86 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.84 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.58 (dd, 1 H, H-4), 3.569 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.7$, $J_{5,6a} = 5.1$, H-6a), 3.567 (d, 1 H, H-1'b), 3.45 (dd, 1 H, H-2), 3.30 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.8$, H-6b), 2.38 (t, 1 H, H- γ), 2.23 (t, H, H-9), 1.04 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

 ^{13}C NMR (150 MHz) δ : 139.0, 138.8, 138.4, 138.3, 138.2 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat} , 2x $OSiPh_2C(CH_3)_3$], 104.4 (C-2'), 89.9 (C-1), 84.2 (C-3'), 82.7 (C-4'), 81.9 (C-3), 81.4 (C-5'), 79.77 (C-2), 79.73 (C-8), 79.5 (C- β), 77.3 (C-4), 75.5, 74.7, 73.2, 72.5, 72.2 (5x OCH_2Ph), 74.8 (C- γ), 74.5 (C-9), 70.7 (C-1'), 70.4 (C-5), 67.9 (C-6), 65.1 (C-6'), 58.6 (C- α), 58.4 (C-7), 26.9 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$], 19.2 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$].

 Analiza dla $C_{69}H_{74}O_{11}Si$; obl. C 74.84, H 6.74; ozn. C 74.74, H 6.71.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosililo-1'-*O*-propargilo-sacharoza (3.21)

 $[\alpha] = +26.3.$

 HRMS: $[M(C_{66}H_{72}O_{11}Si)+Na]^+$ obliczona = 1091.4742, zmierzona = 1091.4741.

 1H NMR (600 MHz) δ : 5.93 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.8$, H-1), 4.42 (m, 2

 H, H-3', H-4'), 4.20 (dd, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 15.9$, $J_{\alpha-a,\gamma} = 2.4$, H- α -a), 4.12 (dd, 1 H, $J_{\alpha-b,\gamma} = 2.4$, H- α -b), 3.99 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.3$, $J_{5,6b} = 4.1$, $J_{5,6a} = 2.6$, H-5) 3.98 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.4$, $J_{5',6'a} = 3.6$, H-6'a), 3.93 (m, 1 H, H-5'), 3.91 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.82 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.3$, H-6'b), 3.76 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.8$, H-1'a), 3.58 (dd, 1 H, H-1'b), 3.53 (ddd, $J_{6a,6b} = 11.5$, $J_{6a,-OH} = 3.4$, H-6a), 3.45 (dd, 1 H, H-4), 3.42-3.48 (m, 1 H, H-6b), 3.44 (dd, 1 H, H-2), 2.40 (t, 1 H, H- γ), 1.81 (dd, 1 H, $J_{6b,-OH}$, -OH), 1.05 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.9, 138.45, 138.38, 138.1, 137.8 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.7, 135.5 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 104.0 (C-2'), 88.7 (C-1), 83.5 (C-3'), 81.9 (C-3), 80.5 (podwójna intensywność: C-4', C-5'), 80.0 (C-2), 79.4 (C- β), 77.6 (C-4), 75.6, 74.92, 73.2, 72.7, 72.2 (5x OCH_2Ph), 74.87 (C- γ), 71.8 (C-1'), 71.3 (C-5), 63.7 (C-6'), 61.8 (C-6), 58.6 (C- α), 26.9 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.2 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

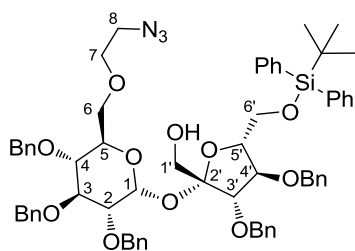
Analiza dla $\text{C}_{66}\text{H}_{72}\text{O}_{11}\text{Si}$; obl. C 74.13, H 6.79; ozn. C 74.13, H 6.78.

Tosylan 2-azydoetylu (3.25)

Związek **3.25** otrzymałem wg przepisu literaturowego.¹⁶²

6-O-(2-Azydoetylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-6'-O-tert-butylodifenylosililosacharoza (3.26)

Reakcję związku **3.6** (445 mg; 0.561 mmol) z tosyłanem 2-azydoetylu **3.25** (677 mg; 2.806 mmol; 5 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze pokojowej przez 30 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→80:20), uzyskując produkt **3.26** (232mg; 0.210 mmol; 49%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +9.5$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{65}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si})+\text{Na}]^+$ obliczona = 1122.4912, zmierzona = 1122.4905.

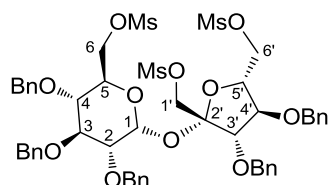
^1H NMR (600 MHz) δ : 5.11 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.28 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 2.3$, H-4'), 4.17-4.20 (m, 1 H, H-5'), 4.17 (d, 1 H, H-3'), 3.89 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$, H-3), 3.89 (bs, 1 H, -OH), 3.79 (~t, 1 H, $J = 9.7$, $J_{5',6'a} = J_{6'a,6'b} = 9.7$, H-6'a), 3.72 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.1$, H-6'b), 3.66 (dt, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 2.0$, H-5), 3.58 (dd, 1 H, H-4), 3.56 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.7$, H-1'a), 3.48 (dd, 1 H, H-2), 3.38 (d, 1 H, H-1'b), 3.13-3.21 (m, 2 H, H-7a, H-8a), 2.99-3.05 (m, 3 H, H-7b, H-8b, H-6a), 2.63 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.3$, H-6b), 0.94 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.8, 138.4, 138.3, 137.8, 136.0 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.43, 135.36 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 107.5 (C-2'), 90.8 (C-1), 85.8 (C-3'), 85.1 (C-4'), 83.1 (C-5'), 82.1 (C-3), 79.0 (C-2), 77.3 (C-4), 75.4, 74.6, 74.5, 73.3, 71.5 (5x OCH_2Ph), 71.0 (C-5), 69.9 (C-7), 68.4 (C-6), 64.1 (C-1'), 63.0 (C-6'), 50.5 (C-8), 26.5 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.1 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{65}\text{H}_{73}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{Si}$; obl. C 70.95, H 6.69, N 3.82; ozn. C 71.04, H 6.56, N 3.86.

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzylo-1',6,6'-tri-O-metanosulfonylosacharoza (3.27)

Reakcję związku **3.3** (294 mg; 0.370 mmol) z chlorkiem mesyłu prowadziłem wg procedury **E** (TLC – heksan/octan etylu 1:1) przez 16 godzin. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40, uzyskując produkt **3.27** (311 mg; 0.302 mmol; 81%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +43.2$.

HRMS: $[M(C_{50}H_{58}O_{17}S_3)+Na]^+$, obliczona = 1049.2734, zmierzona = 1049.2722.

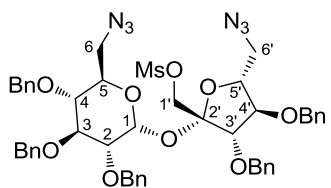
1H NMR (600 MHz) δ : 5.58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.44 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.2$, $J_{5,6'a} = 6.9$, H-6'a), 4.31 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.27 (dd, 1 H, $J_{5,6'b} = 3.1$, H-6'b), 4.21 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, $J_{5-6a} = 1.9$, H-6a), 4.17 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.4$, H-1'a), 4.14 (d, 1 H, H-1'b), 4.12-4.17 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.11 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.5$, H-4'), 4.07 (dd, 1 H, $J_{5,6'b} = 4.7$, H-6b), 3.96 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.53 (dd, 1 H, H-2), 3.46 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, H-4), 2.94 (s, 3 H, OSO_2CH_3), 2.92 (s, 3 H, OSO_2CH_3), 2.85 (s, 3 H, OSO_2CH_3).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.4, 137.8, 137.7, 137.4, 137.2 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 102.7 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.3 (C-3'), 81.6 (C-3), 81.0 (C-4'), 79.1 (C-2), 78.6 (C-5), 76.8 (C-4), 75.6, 75.1, 73.5, 73.4, 73.1 (5x OCH_2Ph), 69.7 (C-5), 69.3 (C-6'), 68.8 (C-1'), 68.7 (C-6), 37.47, 37.40, 37.3 (3x OSO_2CH_3).

Analiza dla $C_{50}H_{58}O_{17}S_3$; obl. C 58.46, H 5.69, S 9.36; ozn. C 58.51, H 5.40, S 9.29.

6,6'-Diazydo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6'-dideoksy-1'-O-metanosulfonylosacharoza (3.28)

Reakcję związku **3.28** (80 mg; 77.8 μ mol) z azydkiem sodu (30 mg; 466.8 μ mol, 6 ekw.) prowadziłem wg procedury **F** w temperaturze 100 °C przez 18 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.28** (60 mg; 65.1 μ mol; 83%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +55.8$.

HRMS: $[M(C_{48}H_{52}N_6O_{11}S)+Na]^+$ obliczona = 943.3312, zmierzona = 943.3309.

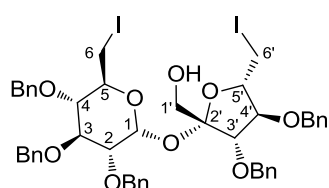
1H NMR (600 MHz) δ : 5.57 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.29 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.21 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.4$, H-1'a), 4.15 (d, 1 H, H-1'b), 4.06 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.3$, H-4'), 4.05 (ddd,

1 H, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6b} = 5.0$, $J_{5,6a} = 2.4$, H-5), 4.02 (td, $J_{5',6'a} = 7.5$, $J_{5',6'b} = 3.5$, H-5'), 3.92 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 3.56 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.0$, H-6'a), 3.55 (dd, 1 H, H-2), 3.45 (dd, 1 H, H-4), 3.30 (dd, 1 H, H-6'b), 3.28 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.2$, H-6a), 3.17 (dd, 1 H, H-6b), 2.86 (s, 3 H, OSO_2CH_3).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.4, 138.0, 137.8, 137.39, 137.33 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 102.5 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.5 (C-3'), 82.0 (C-4'), 81.5 (C-3), 79.8 (C-5'), 79.4 (C-2), 78.1 (C-4), 75.5, 75.0, 73.4, 73.3, 72.9 (5x OCH_2Ph), 70.7 (C-5), 69.2 (C-1'), 53.1 (C-6'), 51.4 (C-6), 37.4 (OSO_2CH_3).

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6,6'-dideoksy-6,6'-di-jodosacharoza (3.29)

Do roztworu substratu **3.3** (9.82 g; 12.38 mmol) w toluenie (200 mL) dodałem trifenylofosfina (7.15 g; 27.24 mmol; 2.2 ekw.) i ogrzewałem do wrzenia przez 15 minut. Po ochłodzeniu mieszaniny do ok. 100-105 °C dodałem imidazol (6.75 g; 99.07 mmol; 8 ekw.) i przez 40 minut wkraplałem roztwór jodu (7.54 g; 29.72 mmol; 2.4 ekw.) w toluenie (100 mL). Następnie ogrzewałem mieszaninę do wrzenia przez 10 minut (TLC – kontrola zaniku substratu: heksan/octan etylu 1:2; kontrola powstawania produktu: heksan/octan etylu 3:1). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej odparowałem toluen pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem octan etylu (200 mL), wodę (50 mL) i nasycony wodny roztwór tiosiarczynu sodu (50 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem octanem etylu (4x 50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (50 mL), solanką (50 mL), osuszyłem i ząteżyłem. Pozostałość poddałem chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu 11:1→9:1), uzyskując produkt **3.29** (9.43 g; 9.31 mmol; 75%) w postaci oleju.



$[\alpha] = -0.3$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{I}_2\text{O}_9)+\text{Na}]^+$ obliczona = 1035.1442, zmierzona = 1035.1395.

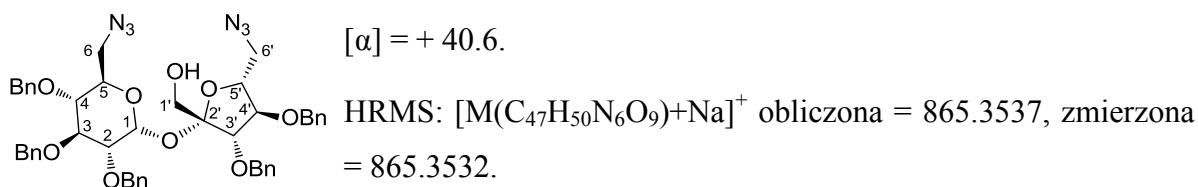
^1H NMR (600 MHz) δ : 5.32 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.18 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 8.1$, $J_{5',6'b} = 6.4$, $J_{4',5'} = 3.6$, H-5'), 4.11 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.7$, H-3'), 4.09 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 3.7$, H-4'), 4.03 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.72 (bs, 1H, -OH), 3.60 (dd, 1 H, H-2), 3.56 (~bd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.7$, H-1'a), 3.54 (m, 1 H, H-5), 3.45 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.1$, H-4), 3.41 (dd, 1 H, $J_{1'b,\text{OH}} = 6.3$, H-1'b), 3.39 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, $J_{5,6a} = 3.6$, H-6a), 3.35 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 9.8$, H-6'a), 3.31 (dd, 1 H, H-6'b), 3.24 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.4$, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.12, 138.06, 137.95, 137.4, 136.6 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 107.2 (C-2'), 90.8 (C-1), 85.8 (C-4'), 85.7 (C-3'), 82.5 (C-5'), 81.8 (C-4), 81.5 (C-3), 79.4 (C-2), 75.6, 75.2, 74.8, 73.0, 71.8 (5x OCH_2Ph), 69.5 (C-5), 64.3 (C-1'), 8.8 (C-6), 5.7 (C-6').

Analiza dla $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{I}_2\text{O}_9$; obl. C 55.74, H 4.98; ozn. C 55.78, H 5.03.

6,6'-Di-azydo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.30)

Reakcję związku **3.29** (9.43 g; 9.31 mmol) z azydkiem sodu (1.82 g; 27.93 mmol, 3 ekw.) prowadziłem wg procedury **F** w temperaturze 60 °C przez 20 godzin (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Surowy produkt **3.30** (7.85 g, 95%) poddawałem dalszym reakcjom bez dalszego doczyszczania. Niewielką próbkę produktu **3.30** o czystości analitycznej otrzymałem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→87:13).



^1H NMR (600 MHz) δ : 5.34 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.10 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 5.5$, H-3'), 4.00-4.06 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.00 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.95 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 5.7$, H-4'), 3.64 (dd, 1 H, $J_{1'b,-\text{OH}} = 9.5$, $J_{1'a,-\text{OH}} = 4.3$, -OH), 3.59 (dd, 1 H, H-2), 3.56-3.60 (m, 1 H, H-1'a), 3.56 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.8$, $J_{5',6'a} = 7.7$, H-6'a), 3.48 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, H-4), 3.46 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.9$, H-1'b), 3.39 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.1$, $J_{5,6a} = 2.4$, H-6a), 3.27 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.0$, H-6'b), 3.26 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 5.4$, H-6b).

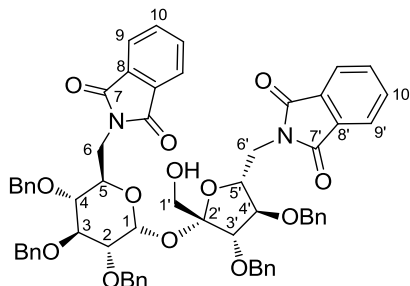
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.2, 138.02, 137.95, 137.5, 136.7 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 105.7 (C-2'), 90.3 (C-1), 85.9 (C-3'), 83.7 (C-4'), 81.8 (C-3), 80.0 (C-5'), 79.4 (C-2), 78.5 (C-4), 75.5, 75.0, 74.7, 73.0, 72.3 (5x OCH_2Ph), 70.8 (C-5), 64.6 (C-1'), 52.9 (C-6'), 51.5 (C-6).

Analiza dla $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_9$; obl. C 66.97, H 5.98, N 9.97; ozn. C 66.93, H 5.85, N 9.88.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6,6'-dideoksy-6,6'-bis-ftaloiloaminosacharoza (3.34)

Do roztworu substratu **3.3** (1.42 g; 1.79 mmol) w toluenie i THF (20 mL/5mL) dodałem trifenylfosfinę (1.03 g; 3.94 mmol; 2.2 ekw.) i ftalimid (0.63 g; 4.30 mmol; 2.4 ekw.). Po 10 minutach ogrzewania do wrzenia wkropliłem roztwór DEAD (0.61 mL; 3.94 mmol, 2.2 ekw.) w toluenie (2 mL) w ciągu 10 minut i kontynuowałem ogrzewanie do wrzenia przez 15 minut (TLC – zanik substratu - heksan/octan etylu 1:2; powstawanie produktu - heksan/octan etylu 3:2). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem eter dietylowy (30 mL) i 10% wod-

ny roztwór NaOH i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem eterem dietylowym (2x 20 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (2x 20 mL), solanką (20 mL), osuszyłem i zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 5:1→2:1), uzyskując produkt **3.34** (1.42 g; 1.35 mmol; 75%) w postaci piany.



$[\alpha] = -13.8$.

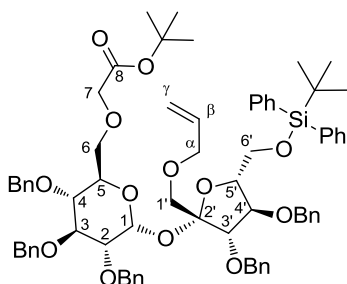
HRMS: $[M(C_{63}H_{58}N_2O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1073.3837, zmierzona = 1073.3831.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.53 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 4.45 (dt, 1 H, $J_{5,6a,6b} = 4.7$, $J_{4,5} = 9.7$, H-5), 4.37 (d, 1 H, $J = 11.5$, OCH_2Ph), 4.19 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 6.3$, H-4'), 4.15 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.4$, $J_{5,6a} = 4.3$, H-6a), 4.05-4.11 (m, 2 H, H-3, H-5'), 4.00 (d, 1 H, H-3'), 3.98 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 5.1$, H-6b), 3.97 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.0$, $J_{5',6'a} = 7.3$, H-6'a), 3.87 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 6.5$, H-6'b), 3.62 (dd, 1 H, $J_{1'b,OH} = 9.1$, $J_{1'a,OH} = 5.5$, -OH), 3.61 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.9$, H-2), 3.50 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.5$, H-1'a), 3.48 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 8.9$, H-4), 3.42 (dd, 1 H, H-1'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 168.3 (C-7), 167.8 (C-7'), 138.7, 138.4, 138.2, 137.9, 137.0 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 133.8 (C-10'), 133.6 (C-10), 132.0 (podwójna intensywność, C-8, C-8'), 127.3-128.5 123.07 (C-9), 105.2 (C-2'), 90.0 (C-1), 86.1 (C-3'), 84.7 (C-4'), 82.1 (C-3), 79.8 (C-4), 79.7 (C-2), 77.4 (C-5'), 75.4, 74.26, 74.21, 72.6, 72.3 (5x OCH_2Ph), 69.8, 65.1 (C-1'), 40.7 (C-6'), 38.5 (C-6).

1'-O-Allilo-2,3,3',4,4'-Penta-O-benzylo-6-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-6'-O-tert-butylo-difenylosililosacharoza (3.40)

Reakcję związku **3.13** (588 mg; 0.513 mmol) z bromkiem allilu (0.09 mL; 1.026 mmol; 2 ekw.) rozpuszczonym w toluenie (1 mL) prowadziłem wg procedury A w temperaturze pokojowej przez 8 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→92:8), uzyskując produkt **3.40** (435 mg; 0.367 mmol; 71%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +27.7$.

HRMS: $[M(C_{72}H_{84}O_{13}Si)+Na]^+$ obliczona = 1207.5579, zmierzona = 1207.5594.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.85 (ddt, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.5$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.78 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.24 (dq, 1 H,

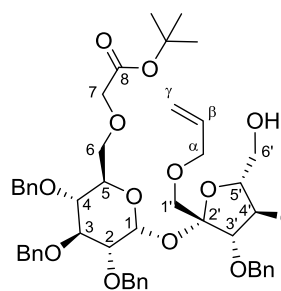
$J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.14 (m, 1 H, H- γ -b), 4.42 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.32 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.0$, H-4'), 4.05 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, H- α -a), 4.01 (dt, 1 H, $J_{4',5'} = J_{5',6'b} = 6.7$, $J_{5',6'a} = 5.3$, H-5'), 3.93-3.98 (m, 2 H, H-5, H- α -b), 3.95 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.3$, H-6'a), 3.90 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.4$, H-7a), 3.877 (dd, 1 H, H-6'b), 3.870 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.73 (d, 1 H, H-7b), 3.71 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.64 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.58 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.1$, $J_{5,6a} = 2.9$, H-6a), 3.49 (d, 1 H, H-1'b), 3.46 (dd, 1 H, H-2), 3.33 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.6$, H-6b), 1.42 [s, 9 H, $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 1.04 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.3 (C-8), 139.1, 138.9, 138.5, 138.3, 138.1 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 134.5 (C- β), 117.2 (C- γ), 104.5 (C-2'), 89.8 (C-1), 84.1 (C-3'), 82.6 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.16 [$-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 81.15 (C-5'), 79.8 (C-2), 77.2 (C-4), 75.5, 74.7, 73.2, 72.52, 72.1 (5x OCH_2Ph), 72.50 (C- α), 71.3 (C-1'), 70.7 (C-5), 69.7 (C-6), 69.3 (C-7), 64.9 (C-6'), 28.1 [$-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 26.9 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$], 19.3 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{O}_{13}\text{Si}$; obl. C 72.94, H 7.14; ozn. C 73.18, H 7.25.

1'-*O*-Allilo-2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6-*O*-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.41)

Reakcję związku **3.40** (1.39 g; 1.172 mmol) z TBAF prowadziłem wg procedury **B** przez 12 godzin (TLC – heksan/octan 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→67:33), uzyskując produkt **3.41** (1.00 g; 1.056 mmol; 90%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +34.7$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{O}_{13})+\text{Na}]^+$ obliczona = 969.4401, zmierzona = 969.4406.

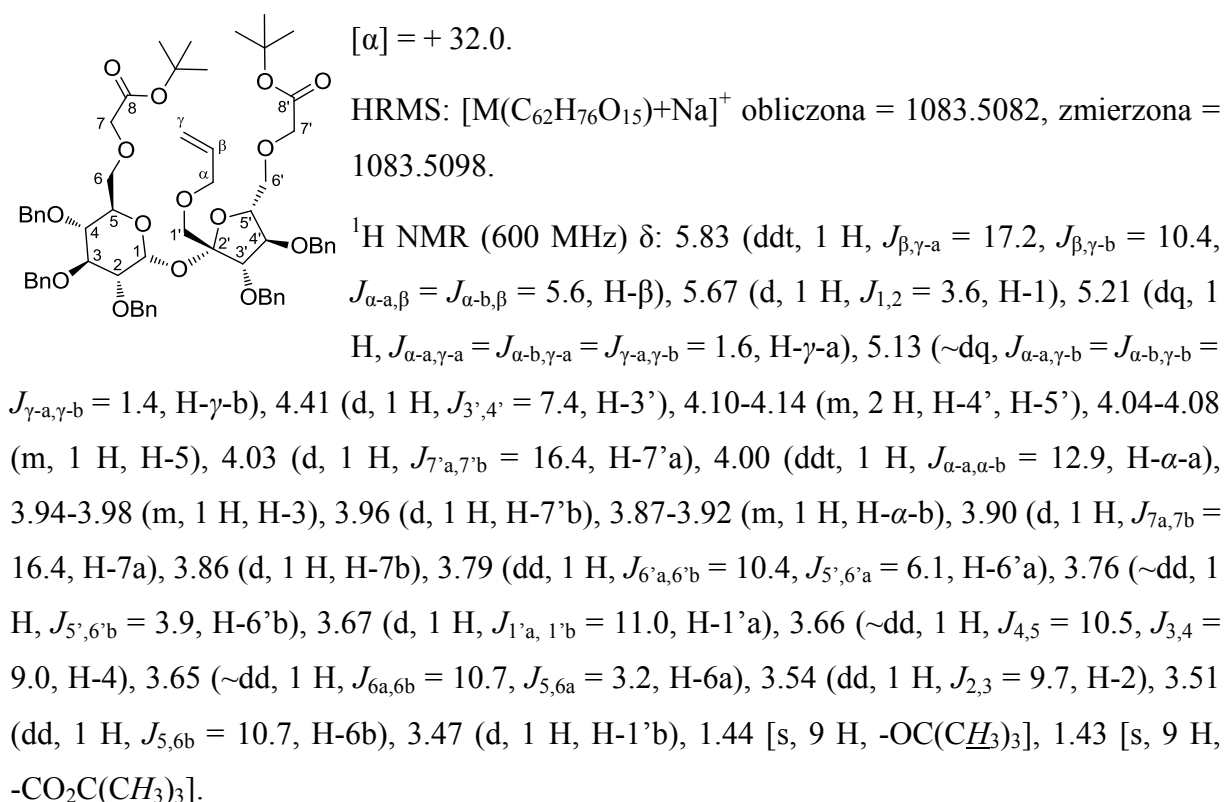
^1H NMR (600 MHz) δ : 5.78 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.51 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.15 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.11 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.44 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.9$, H-3'), 4.34 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8.0$, H-4'), 4.07 (~ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6a} = 2.9$, $J_{5,6b} = 2.1$, H-5), 4.00 (m, 1 H, H-3), 3.99 (d, 1 H, $J = 16.4$, H-7a), 3.97 (~dt, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 2.7$, H-5'), 3.90 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.8$, H- α -a), 3.88 (d, 1 H, H-7b), 3.86 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, H-6a), 3.83 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.7$, H-6'a), 3.775 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.765 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 9.4$, H-4), 3.63 (dd, 1 H, H-6b), 3.58 (dd, 1 H, H-6'b), 3.55 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.53 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.42 (d, 1 H, H-1'b), 1.45 [s, 9 H, $-\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.2 (C-8), 138.8, 138.6, 138.3, 138.16, 138.15 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.3 (C- λ), 117.2 (C- β), 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.5 (C-3'), 81.8 (C-3), 81.4 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 81.2 (C-5'), 79.6 (C-4'), 79.3 (C-2), 77.07 (C-4), 75.5, 74.9, 73.4, 72.9, 72.6 (5x OCH_2Ph), 72.3 (C- α), 71.3 (C-5), 71.2 (C-1'), 69.30 (C-6), 69.25 (C-7), 61.2 (C-6'), 28.1 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{56}\text{H}_{66}\text{O}_{13}$; obl. C 71.02, H 7.02; ozn. C 70.87, H 7.08.

1'-*O*-Allilo-2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6,6'-bis-*O*-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.42)

Reakcję związku **3.41** (1.46 g; 1.541 mmol) z bromooctanem *tert*-butyłu (1.14 mL; 7.707 mmol; 5 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze 45 °C przez 10 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). W trakcie reakcji dodawałem co 3 godziny dodatkową porcję odczynnika alkilującego (3x 0.23 mL; 3x 1.541 mmol; 3x 1 ekw.). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→85:15), otrzymując produkt **3.42** (1.35 g; 1.272 mmol; 82%) w postaci oleju.



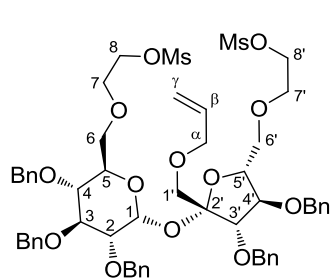
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.4 (C-8'), 169.2 (C-8), 139.0, 138.8, 138.4, 138.32, 138.27 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.5 (C- β), 117.1 (C- γ), 104.6 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 82.5 (C-4'), 81.9 (C-3), 81.33, 81.25 [2x $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 79.64 (C-2), 79.62 (C-5'), 77.3 (C-4), 75.4, 74.8, 72.9,

72.5, 72.38 (5x OCH_2Ph), 72.7 (C-6'), 72.33 (C- α), 71.1 (C-1'), 70.5 (C-5), 69.8 (C-6), 69.06 (C-7), 69.01 (C-7'), 28.1 [2x $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{62}\text{H}_{76}\text{O}_{15}$; obl. C 70.17, H 7.22; ozn. C 70.07, H 7.04.

1'-*O*-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6,6'-bis-*O*-(2-metanosulfonyloksyetylo)-sacharoza (3.43)

Diester **3.42** (1350 mg; 1.272 mmol) zredukowałem do diolu wg procedury C (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Surowy diol poddałem następnie mesyłowaniu wg procedury E (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→50:50), otrzymując produkt **3.43** (1096 mg; 1.017 mmol; 80% względem **3.42**) w postaci oleju.



$[\alpha] = +34.9$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_{17}\text{S}_2)+\text{NH}_4]^+$ obliczona = 1094.4242, zmierzona = 1094.4240.

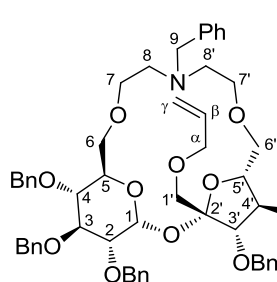
^1H NMR (600 MHz) δ : 5.85 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.5$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.60 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.23 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.16 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.40 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 6.8$, H-3'), 4.21-4.29 (m, 4 H, H-8a, H-8b, H-8'a, H-7'a), 4.06 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 6.8$, H-4'), 4.02-4.07 (m, 2 H, H-5, H-5'), 3.99 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, H- α -a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 8.8$, H-3), 3.91 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.64-3.72 (m, 5 H, H-7a, H-6'a, H-6'b, H-7'b, H-8'b), 3.67 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.57 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 3.55 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.1$, $J_{5,6a} = 5.1$, H-6a), 3.53-3.60 (m, 1 H, H-7b), 3.49 (dd, 1 H, H-2), 3.46 (d, 1 H, H-1'b), 3.40 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.7$, H-6b), 2.93 (s, 3 H, CH_3SO_2^-), 2.92 (s, 3 H, CH_3SO_2^-).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.5, 138.2, 138.1, 138.0 (C_{quat}, 5x OCH_2Ph), 134.3 (C- β), 117.3 (C- γ), 104.8 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 82.1 (C-4'), 81.8 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5), 77.4 (C-4), 75.5, 74.9, 73.0, 72.49, 72.34 (5x OCH_2Ph), 72.42 (C-6'), 72.38 (C- α), 71.1 (C-1'), 70.6 (C-5), 69.9 (C-6), 69.2 (C-7), 69.04 (C-8'), 68.99 (C-7'), 68.7 (C-8), 37.48, 37.47 (2x CH_3SO_2^-).

Analiza dla $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_{17}\text{S}_2$; obl. C 62.44, H 6.36, S 5.95; ozn. C 62.53, H 6.35, S 5.78.

1'-*O*-Allilo-6,6'-(3-azabenzylpenta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza (3.44)

Reakcję substratu **3.43** (113 mg; 0.105 mmol) z benzyloaminą (15 μ L; 0.136 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 48 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→98:2), otrzymując produkt **3.44** (100 mg; 0.101 mmol; 96%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +34.9$.

HRMS: $[M(C_{56}H_{68}O_{17}S_2)+NH_4]^+$ obliczona = 1094.4242, zmierzona = 1094.4240.

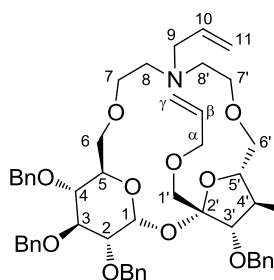
1H NMR (600 MHz) δ : 5.77 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.5$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.43 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 5.13 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.5$, H- γ -a), 5.08 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.2$, H- γ -b), 4.41 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.23 (m, 1 H, H-5), 4.19 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.1$, H-4'), 4.09 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 4.03 (m, 1 H, H-5'), 3.91 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.0$, $J_{5',6'a} = 6.6$, H-6'a), 3.87 (dd, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, H- α -a), 3.80 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.9$, H-6'b), 3.75 (dd, 1 H, H- α -b), 3.65-3.72 (m, 2 H, H-6a, H-7'a), 3.59-3.65 (m, 1 H, H-7'b), 3.60 (s, 2 H, H-9a, 9b), 3.56 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.44-3.53 (m, 2 H, H-7a, H-7b), 3.49 (d, 1 H, H-2), 3.42 (d, 1 H, H-1'b), 3.41 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.5$, $J_{5,6b} = 7.9$, H-6b), 3.21 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 2.84-2.91 (m, 1 H, H-8a), 2.72-2.78 (m, 2 H, H-8'a, H-8'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.5, 138.2, 138.1, 138.0 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.3 (C- β), 117.3 (C- γ), 104.8 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 82.1 (C-4'), 81.8 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5), 77.4 (C-4), 75.5, 74.9, 73.0, 72.49, 72.34 (5x OCH_2Ph), 72.42 (C-6'), 72.38 (C- α), 71.1 (C-1'), 70.6 (C-5), 69.9 (C-6), 69.2 (C-7), 69.04 (C-8'), 68.99 (C-7'), 68.7 (C-8), 37.48, 37.47 (2x $CH_3SO_2^-$).

Analiza dla $C_{56}H_{68}O_{17}S_2$; obl. C 62.44, H 6.36, S 5.95; ozn. C 62.53, H 6.35, S 5.78.

1'-*O*-Allilo-6,6'-(3-azaallilopenta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza (3.45)

Reakcję substratu **3.43** (122 mg; 0.113 mmol) z alliloaminą (22 μ L; 0.294 mmol; 2.6 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 48 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→98:2), otrzymując produkt **3.45** (92 mg; 0.097 mmol; 86%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +25.8$.

HRMS: $[M(C_{57}H_{67}NO_{11})+H]^+$ obliczona = 942.4792, zmierzona = 942.4784.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.76-5.85 (bm, 1 H, H-10), 5.77 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.1, J_{\beta,\gamma-b} = 10.2, J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.5$, H- β), 5.41 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 5.13 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.10-5.15 (bm, 1 H, H-11a), 5.08 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 5.05-5.10 (bm, 1 H, H-11b), 4.40 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.21 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1, J_{5,6b} = 7.9, J_{5,6a} = 2.0$, H-5), 4.15 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.2$, H-4'), 4.08 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8, J_{3,4} = 9.1$, H-3), 4.04 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.9, J_{5',6'b} = 5.9$, H-5'), 3.85-3.90 (m, 2 H, H-6'a, H- α -a), 3.77 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.3$), 3.76 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 13.1$, H- α -b), 3.66-3.73 (m, 2 H, H-6a, H-7'a), 3.58-3.65 (m, 1 H, H-7'b), 3.56 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$), 3.48-3.54 (bm, 2 H, H-7a, H-7b), 3.48 (dd, 1 H, H-2), 3.42 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.5$, H-6b), 3.41 (d, 1 H, H-1'b), 3.21 (dd, 1 H, H-4), 3.10 (bs, 2 H, H-9a, H-9b), 2.83 (bs, 1 H, H-8'a), 2.71 (bs, 3 H, H-8a, H-8b, H-8'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.8, 138.7, 138.5, 138.2, 138.1 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.8 (bs, C-10), 134.5 (C- β), 117.4 (bs, C-11), 117.1 (C- γ), 104.1 (C-2'), 90.1 (C-1), 84.8 (bs, C-4'), 83.6 (C-3'), 81.6 (C-3), 80.0 (C-2), 79.9 (C-5'), 79.4 (C-4), 75.5, 74.9, 73.4, 72.7, 72.23 (5x OCH_2Ph), 72.18 (C-6', C- α), 71.9 (C-6), 70.92 (C-5), 70.85 (C-1'), 70.5 (bs, C-7), 68.8 (C-7'), 59.1 (C-9), 53.1 (2x, C-8, C-8').

Analiza dla $C_{57}H_{67}NO_{11}$; obl. C 72.67, H 7.17, N 1.49; ozn. C 72.12, H 7.16, N 1.46.

1'-O-Allilo-6,6'-[3-aza(2-metoksy-2-oksoetylo)penta-1,5-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylosacharoza (3.47)

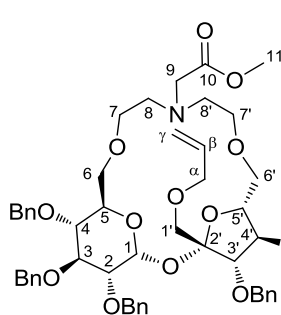
Reakcję substratu **3.43** (120 mg; 0.111 mmol) z chlorowodorkiem estru metylowego glicyny (18.2 mg; 0.144 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 40 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.47** (67.4mg; 0.069 mmol; 62%) w postaci piany.

$[\alpha] = +27.0$.

HRMS: $[M(C_{57}H_{67}NO_{13})+H]^+$ obliczona = 974.4691, zmierzona = 974.4689.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.92 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 16.5, J_{\beta,\gamma-b} = 10.3, J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 6.2$, H- β), 5.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 5.31 (dd, 1 H, $J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -a), 5.24 (dd, 1 H, H- γ -b), 4.09-4.17

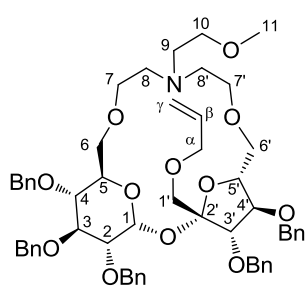
(m, 3 H, H-5, H- α -a, H- α -b), 4.03 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.5$, H-1'a), 4.02 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.95 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 4.3$, H-3'), 3.92 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 9.6$, $J_{4',5'} = 8.6$, $J_{5',6'a} = 2.5$, H-5'), 3.77-3.82 (m, 2 H, H-7a, H-9a), 3.78 (dd, 1 H, H-4'), 3.77 (s, 3 H, H-11), 3.68 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 9.1$, H-6'a), 3.67 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 9.7$, H-6a), 3.591 (dd, 1 H, H-2), 3.587 (d, 1 H, H-1'b), 3.51-3.56 (m, 1 H, H-7'a), 3.46-3.50 (m, 1 H, H-7'b), 3.42-3.46 (m, 1 H, H-6b), 3.44 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 17.6$, H-9b), 3.39 (dd, 1 H, H-6'b), 3.18-3.23 (m, 1 H, H-7b), 3.19 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 2.88 (dd, 1 H, $J_{8a,8b} = 12.0$, $J_{7,8a} = 3.5$, H-8a), 2.84 (dd, 1 H, $J_{8'a,8'b} = 11.3$, $J_{7',8'a} = 3.4$, H-8'a), 2.63 (d, 1 H, H-8b), 2.51 (d, 1 H, H-8'b).



^{13}C NMR (150 MHz) δ : 174.0 (C-10), 138.4, 138.1 (2x), 137.6, 137.2 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 133.5 (C- β), 119.3 (C- γ), 104.9 (C-2'), 92.3 (C-1), 85.5 (C-3'), 83.2 (C-4'), 80.4 (C-3), 79.5 (C-2), 78.5 (C-4), 76.96 (C-5'), 75.25, 75.23, 73.3, 72.25, 72.22 (5x OCH_2Ph), 72.6 (C- α), 71.8 (C-6), 71.5 (C-5), 71.4 (C-6'), 68.9 (C-1'), 67.4 (C-7), 66.9 (C-7'), 57.4 (C-9), 55.4 (C-8'), 52.7 (C-11), 51.3 (C-8).

1'-O-Allilo-6,6'-[3-aza(2-metoksyetylo)penta-1,5-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylsacharoza (3.46)

Reakcję substratu **3.43** (112 mg; 0.104 mmol) z 2-metoksyetyloaminą (12 μL ; 0.136 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 48 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0 \rightarrow 97:3), otrzymując produkt **3.46** (67 mg; 0.070 mmol; 67%) w postaci piany.



$[\alpha] = 21.1$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{57}\text{H}_{69}\text{NO}_{12})+\text{H}]^+$ obliczona = 960.4898, zmierzona = 960.4896.

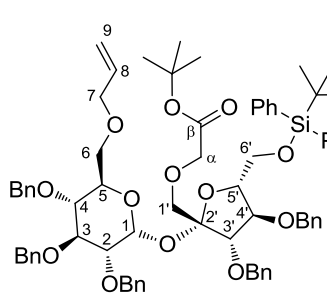
^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.78 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.5$, H- β), 5.43 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.1$, H-1), 5.14

(dq, 1H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.5$, H- γ -a), 5.08 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.26 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.1$, H-3'), 4.02 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 6.8$, H-4'), 3.97 (m, 1 H, H-5), 3.86 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.73-3.86 (m, 4 H, H- α -a, H-5', H-6'a, H- α -b), 3.67 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 9.6$, $J_{5',6'b} = 5.8$, H-6'b), 3.61 (bd, 1 H, $J_{6a,6b} = 9.7$, H-6a), 3.46-3.58 (m, 3 H, H-7'a, H-7'b, H-7a), 3.50 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.47 (d, 1 H, H-1'b), 3.46 (dd, 1 H, H-2), 3.37-3.43 (m, 2 H, H-7b, H-6b), 3.21 (dd, 1 H, H-4), 3.17 (s, 3 H, H-11), 2.77-2.83 (m, 1 H, H-9'a), 2.54-2.70 (m, 5 H, H-9a, H-9b, H-9'b, H-10a, H-10b).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 139.0, 138.9, 138.8, 138.68, 138.67 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.2 (C- β), 117.2 (C- γ), 104.2 (C-2'), 90.0 (C-1), 84.8 (C-4'), 83.3 (C-3'), 81.4 (C-3), 79.90 (C-5'), 79.87 (C-2), 79.1 (C-4), 74.9, 74.5, 72.7, 72.2, 71.6 (5x OCH_2Ph), 72.3 (C-6'), 71.9 (C-6), 71.8 (C- α), 71.2 (C-5), 71.0 (C-10), 70.7 (C-1'), 70.6 (C-7), 68.5 (C-7'), 58.4 (C-11), 54.9 (C-9), 54.0 (C-8'), 53.8 (C-8).

6-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-1'-O-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6'-O-*tert*-butylo-difenylosilosacharoza (3.52)

Reakcję związku **3.13** (1770 mg; 1.652 mmol) z bromooctanem *tert*-butylu, dodawanym co 1 godzinę (łącznie 3x 0.24 mL; 3x 1.652 mmol; 3x 1 ekw.) prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 3.5 godziny (TLC – heksan/octan etylu 3:1) wg procedury A. Dwukrotnie uzupełniłem również 50% roztwór NaOH (2x 5 mL). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→85:15), uzyskując produkt **3.52** (1811 mg; 1.527 mmol; 92%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +25.3$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{O}_{13}\text{Si})+\text{Na}]^+$ obliczona = 1207.5579, zmierzona = 1207.5598.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.78 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.2$, $J_{8,9b} = 10.4$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.6$, H-8), 5.77 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.0$, H-1), 5.16 (dq, 1

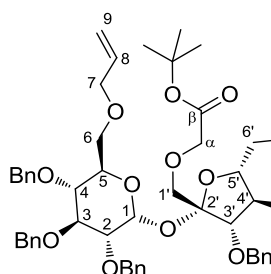
H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.07 (dq, 1 H, $J_{7a,9b} = J_{7b,9b} = J_{9a,9b} = 1.3$, H-9b), 4.51 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.31 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.0$, H-4'), 4.07 (d, 1 H, $J = 16.5$, H- α -a), 4.02 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 5.3$, H-5'), 3.97 (m, 1 H, H-5), 3.95 (d, 1 H, H- α -b), 3.94 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.1$, H-6'a), 3.91 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.89 (m, 1 H, H-7a), 3.88 (dd, 1 H, H-6'b), 3.85 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.74 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.9$, H-7b), 3.61 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, H-4), 3.54 (d, 1 H, H-1'b), 3.45 (dd, 1 H, H-2), 3.38 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, $J_{5,6a} = 3.1$, H-6a), 3.26 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.8$, H-6b), 1.45 [s, 9 H, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.04 [s, 9 H, $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.3 (C- β), 139.0, 138.9, 138.5, 138.3 (2x) (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat} , 2x $\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 134.8 (C-8), 116.8 (C-9), 104.5 (C-2'), 89.8 (C-1), 84.3 (C-3'), 82.6 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.5 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 81.3 (C-5'), 79.8 (C-2), 77.5 (C-4), 75.5, 74.7, 73.3, 72.41, 72.1 (5x OCH_2Ph), 72.48 (C-1'), 72.3 (C-7), 70.6 (C-5), 69.2 (C- α), 68.4 (C-6), 65.0 (C-6'), 28.1 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 26.9 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 19.3 [$\text{OSiPh}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{72}\text{H}_{84}\text{O}_{13}\text{Si}$; obl. C 72.94, H 7.14; ozn. C 73.10, H 7.04.

6-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.53)

Reakcję związku **3.52** (440 mg; 0.382 mmol) z TBAF prowadziłem przez 10 godzin wg procedury **B** (TLC – heksan/octan 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.53** (285 mg; 0.300 mmol; 81%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +31.9$.

HRMS: $[M(C_{56}H_{66}O_{13})+Na]^+$ obliczona = 969.4401, zmierzona = 969.4412.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.88 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 16.2$, $J_{8,9b} = 10.5$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.8$, H-8), 5.54 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.25 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.5$, H-9a), 5.15 (dq, 1 H, $J_{7a,9b} = J_{7b,9b} = J_{9a,9b} = 1.3$, H-9b), 4.55 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.7$, H-3'), 4.34 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.9$, H-4'), 4.10 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{5,6b} = 1.8$, H-5), 4.03 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.8$, H-7a), 3.98 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.98 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 2.6$, H-5'), 3.93 (d, 1 H, $J = 16.5$, H- α -a), 3.90 (ddt, 1 H, H-7b), 3.83 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.7$, H-6'a), 3.79 (d, 1 H, H- α -b), 3.76 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.70 (dd, 1 H, H-4), 3.65 (dd, 1 H, $J_{6a'6b} = 11.0$, H-6a), 3.60 (dd, 1 H, H-6'b), 3.57 (dd, 1 H, H-6b), 3.54 (dd, 1 H, H-2), 3.50 (d, 1 H, H-1'b), 3.18 (bs, 1 H, -OH), 1.45 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃].

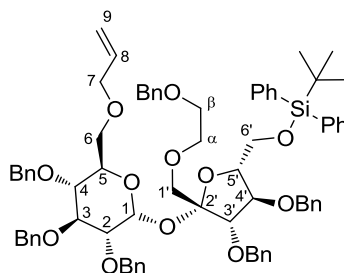
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.2 (C- β), 138.7, 138.51, 138.48, 138.17, 138.14 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 134.5 (C-8), 117.4 (C-9), 103.7 (C-2'), 91.2 (C-1), 83.8 (C-3'), 81.8 (C-3), 81.5 [-CO₂C(CH₃)₃], 81.3 (C-5'), 79.6 (C-4'), 79.3 (C-2), 77.4 (C-4), 75.5, 74.9, 73.3, 72.8, 72.7 (5x OCH₂Ph), 72.5 (C-7), 72.4 (C-1'), 71.3 (C-5), 68.9 (C- α), 67.9 (C-6), 61.2 (C-6'), 28.1 [-CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₅₆H₆₆O₁₃; obl. C 71.02, H 7.02; ozn. C 70.82, H 6.90.

6-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-benzyloksietylo)-6'-O-tert-butylodifenylsililo-sacharoza (3.56)

Ester **3.52** (118 mg; 0.099 mmol) zredukowałem do alkoholu wg procedury **C** (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Reakcję alkoholu z bromkiem benzylu (25 μ L; 0.199 mmol; 2 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze 45-50 °C przez 4 godziny (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→85:15), otrzymując produkt **3.56** (90 mg; 0.074 mmol; 75% względem **3.52**) w postaci oleju.

$[\alpha] = +23.8$.



HRMS: $[M(C_{75}H_{84}O_{12}Si)+Na]^+$ obliczona = 1227.5630, zmierzona = 1227.5612.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.79 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.3$, $J_{8,9b} = 10.4$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.6$, H-8), 5.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.7$, H-1), 5.17 (dq,

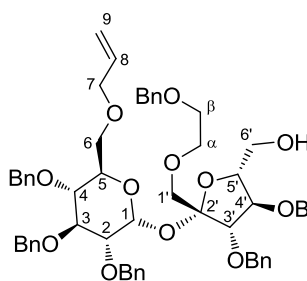
$J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.07 (dq, 1 H, $J_{7a,9b} = J_{7b,9b} = 1.3$, H-9b), 4.45 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.30 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.1$, H-4'), 4.02 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 5.3$, H-5'), 3.98 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6a} = 3.1$, $J_{5,6b} = 1.8$, H-5), 3.93 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.0$, H-6'a), 3.90 (ddt, $J_{7a,7b} = 12.9$, H-7a), 3.89 (dd, 1 H, H-6'b), 3.86 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.79 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.3$, H-1'a), 3.75 (ddt, 1 H, H-7b), 3.70-3.74 (m, 1 H, H- α -a), 3.62 (dd, 1 H, H-4), 3.54-3.62 (m, 3 H, H- α -a, H- β -a, H- β -b), 3.53 (d, 1 H, H-1'b), 3.45 (dd, 1 H, H-2), 3.40 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, H-6a), 3.28 (dd, 1 H, H-6b), 1.04 [s, 9 H, $OSiPh_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 139.0, 138.9, 138.5, 138.4, 138.25, 138.24 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 135.6, 135.5 [C_{quat} , 2x $OSiPh_2C(CH_3)_3$], 134.8 (C-8), 116.8 (C-9), 104.6 (C-2'), 89.8 (C-1), 84.1 (C-3'), 82.8 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.2 (C-5'), 79.9 (C-2), 77.5 (C-4), 75.5, 74.8, 73.17, 73.14, 72.5, 72.1 (6x OCH_2Ph), 72.30 (C-1'), 72.25 (C-7), 71.2 (C- α), 70.6 (C-5), 69.3 (C- β), 68.4 (C-6), 65.1 (C-6'), 26.9 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$], 19.3 [$OSiPh_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{75}H_{84}O_{12}Si$; obl. C 74.72, H 7.02; ozn. C 74.63, H 6.87.

6-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-benzyloksyetylo)-sacharoza (3.57)

Reakcję związku **3.56** (143 mg; 0.118 mmol) z TBAF prowadziłem wg procedury **B** w temperaturze pokojowej przez 48 godzin (TLC – heksan/octan 3:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→50:50), uzyskując produkt **3.57** (110 mg; 0.113 mmol; 95%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +34.4$.

HRMS: $[M(C_{59}H_{66}O_{12})+Na]^+$ obliczona = 989.4452, zmierzona = 989.4434.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.88 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 16.2$, $J_{8,9b} = 10.5$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.7$, H-8), 5.53 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 5.25 (dd, 1 H,

$J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.16 (dd, 1 H, H-9b), 4.486 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 8.0$, H-3'), 4.36 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8.0$, H-4'), 4.08-4.11 (m, 1 H, H-5), 4.04 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.8$, $J_{7a,9a} = J_{7a,9b} = 1.3$, H-7a), 3.99 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.97 (dt, 1 H, $J_{5',6'a} = J_{5',6'b} = 2.5$, H-5'), 3.90

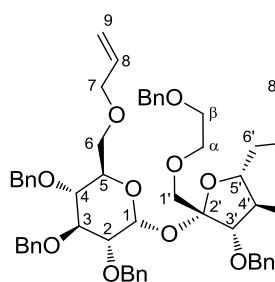
(ddt, 1 H, $J_{7b,9a} = J_{7b,9b} = 1.4$, H-7b), 3.82 (dt, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.6$, $J_{6'a,-OH} = 2.6$, H-6'a), 3.73 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 3.68 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, $J_{5,6a} = 2.9$, H-6a), 3.62 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.56-3.61 (m, 3 H, H-6'b, H- α -a, H-6b), 3.54 (dd, 1 H, H-2), 3.48-3.53 (m, 2 H, H- β -a, H- β -b), 3.45 (ddd, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 10.5$, $J_{\alpha-b,\beta-a} = 6.1$, $J_{\alpha-b,\beta-b} = 3.8$, H- α -b), 3.19 (dd, 1 H, $J_{6'b,-OH} = 10.5$, -OH).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.5, 138.3, 138.21, 138.18, 138.1 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 134.5 (C-8), 117.4 (C-9), 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.5 (C-3'), 81.7 (C-3), 81.1 (C-5'), 79.47 (C-4'), 79.40 (C-2), 77.3 (C-4), 75.5, 75.0, 73.4, 73.1, 72.9, 72.6 (6x OCH_2Ph), 72.5 (C-7), 72.3 (C-1'), 71.3 (C-5), 71.0 (C- α), 69.2 (C- β), 67.9 (C-6), 61.2 (C-6').

Analiza dla $\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{O}_{12}$; obl. C 73.27, H 6.88; ozn. C 73.15, H 6.69.

6,6'-Bis-*O*-allilo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-1'-*O*-(2-benzylloksyetylo)-sacharoza (3.58)

Alkohol **3.57** (620 mg; 0.641 mmol) rozpuściłem w 1,4-dioksanie (10 mL). Dodałem katalityczną ilość eteru koronowego 18-c-6, bromek allilu (0.28 mL; 3.205 mmol; 5 ekw.) i sproszkowany wodorotlenek potasu (180 mg; 3.205 mmol; 5 ekw.). Mieszaninę intensywnie mieszałem i ogrzewałem do wrzenia przez 2 godziny (TLC – heksan/octan etylu 3:2). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej, odparowałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem wodę (50 mL) i ekstrahowałem produkt eterem dietylowym (4x 20 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą (10 mL) i solanką (10 mL), osuszyłem i zatężyłem. Mieszaninę reakcyjną rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→80:20), uzyskując produkt **3.58** (621 mg; 0.616 mmol; 96%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +32.5$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{O}_{12})+\text{NH}_4]^+$ obliczona = 1024.5211, zmierzona = 1024.5193.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.87 (ddt, 1 H, $J_{8',9'a} = 17.3$, $J_{8',9'b} = 10.4$, $J_{7'a,8'} = J_{7'b,8'} = 5.5$, H-8'), 5.85 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.2$, $J_{8,9b} = 10.4$,

$J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.7$, H-8), 5.70 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.24 (dq, 1 H, $J_{7'a,9'a} = J_{7'b,9'a} = J_{9'a,9'b} = 1.7$, H-9'a), 5.22 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.13 (dq, 1 H, H-9'b), 5.12 (dq, 1 H, H-9b), 4.45 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.5$, H-3'), 4.14 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.4$, H-4'), 4.07 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.5$, $J_{5',6'b} = 4.3$, H-5'), 4.05-4.08 (m, 1 H, H-5), 4.02 (ddt, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 12.9$, H-7'a), 3.95-3.99 (m, 2 H, H-7a, H-7'b), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.86 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.8$, H-7b), 3.77 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.70 (ddd, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 9.4$,

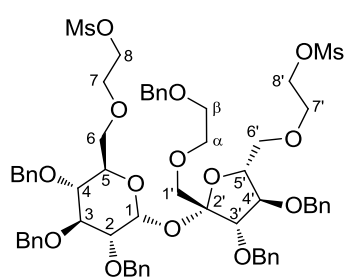
$J_{\alpha-a,\beta-a} = 5.6$, $J_{\alpha-a,\beta-b} = 3.2$, H- α -a), 3.67 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.4$, H-6'a), 3.65 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 3.62 (dd, 1 H, H-6'b), 3.55-3.60 (m, 3 H, H- α -b, H- β -a, H- β -b), 3.53 (d, 1 H, H-1'b), 3.52 (dd, 1 H, H-2), 3.51 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.6$, $J_{5,6a} = 3.1$, H-6a), 3.40 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.9$, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.9, 138.7, 138.38, 138.32, 138.27, 138.24 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 134.70 (C-8'), 134.66 (C-8), 117.2 (C-9), 116.9 (C-9'), 104.6 (C-2'), 90.0 (C-1), 83.9 (C-3'), 82.5 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.5 (C-5'), 77.6 (C-4), 75.5, 74.8, 73.1, 73.0, 72.5, 72.20 (6x OCH_2Ph), 72.4 (C-7), 72.21 (C-7'), 72.1 (C-1'), 71.5 (C-6'), 71.0 (C- α), 70.5 (C-5), 69.3 (C- β), 68.4 (C-6).

Analiza dla $\text{C}_{62}\text{H}_{70}\text{O}_{12}$; obl. C 73.93, H 7.01; ozn. C 74.05, H 6.80.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-1'-*O*-(2-benzylloksyetylo)-6,6'-bis-*O*-(2-metanosulfonyloksyetylo)-sacharoza (3.59)

Przez roztwór związku **3.58** (591 mg; 0.586 mmol) w dichlorometanie (40 mL), schłodzony do -78°C , przepuszczałem ozon aż do utrwalenia ciemnoniebieskiej barwy (ok. 20-25 minut), a następnie tlen aż do zaniku barwy. Odstawiłem łąźnię chłodzącą, do mieszaniny dodałem metanol (10 mL) oraz dwie porcje borowodorku sodu w odstępie 1 godziny (2x 266 mg; 2x 7.040 mmol; 2x 12 ekw.) i mieszałem przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Do mieszaniny dodałem wodę (5 mL), 10% wodny roztwór NaOH (5 mL) oraz solankę (5 mL) i mieszałem w temperaturze pokojowej jeszcze przez ok. 30 minut. Po rozdzieleniu faz przeemyłem fazę wodną dichlorometanem (4x 25 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i zażyłem. Otrzymany surowy diol poddałem mesylowaniu wg procedury E (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→40:60), uzyskując produkt **3.59** (398 mg; 0.339 mmol; 57% względem **3.58**) w postaci oleju.



$[\alpha] = +33.3$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{62}\text{H}_{74}\text{O}_{18}\text{S}_2)+\text{Na}]^+$ obliczona = 1193.4214, zmierzona = 1193.4203.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.44 (d, 1 H, $J_{3,4'} = 7.2$, H-3'), 4.22-4.28 (m, 4 H, H-8a, H-8b, H-8'a, H-8'b), 4.02-4.07 (m, 3 H, H-4', H-5, H-5'), 3.95 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.75 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.1$, H-1'a), 3.63-3.71 (m, 6 H, H-7a, H- α -a, H-6'a, H-6'b, H-7'a, H-7'b), 3.52-3.60 (m, 6 H,

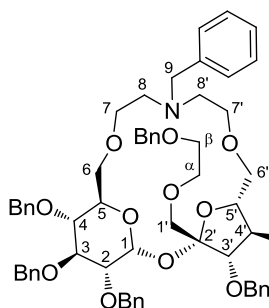
H-4, H-6b, H-7a, H- α -b, H- β -a, H- β -b), 3.51 (d, 1 H, H-1'b), 3.48 (dd, 1 H, H-2), 3.39 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, $J_{5,6b} = 1.7$, H-6b), 2.92 (s, 3 H, $\underline{CH_3SO_2-}$), 2.91 (s, 3 H, $\underline{CH_3SO_2-}$).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.5, 138.23, 138.16 (2x), 138.1 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 104.7 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 81.9 (C-4'), 81.8 (C-4'), 79.8 (C-2), 79.5 (C-5'), 77.4 (C-4), 75.5, 74.8, 73.1, 73.0, 72.5, 72.3 (6x OCH_2Ph), 72.5 (C-6'), 72.2 (C-1'), 71.0 (C- α), 70.6 (C-5), 69.9 (C-6), 69.3 (C- β), 69.2 (C-7), 69.02 (C-8'), 68.97 (C-7'), 68.7 (C-8), 37.46, 37.44 (2x $\underline{CH_3SO_2-}$).

Analiza dla $C_{62}H_{74}O_{18}S_2$; obl. C 63.57, H 6.37, S 5.47; ozn. C 63.45, H 6.45, S 5.58.

6,6'-(3-Azabenzylpenta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.60)

Reakcję substratu **3.59** (129 mg; 0.110 mmol) z benzyloaminą (16 μ L; 0.143 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 120 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.60** (99 mg; 0.091 mmol; 82%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +24.2$.

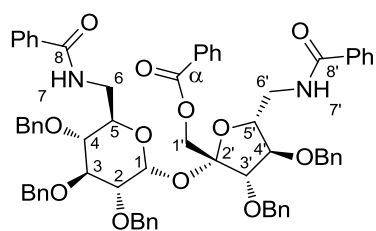
HRMS: $[M(C_{67}H_{75}NO_{12})+H]^+$ obliczona = 1086.5368, zmierzona = 1086.5381.

1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 5.46 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.1$, H-1), 4.31 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.2$, H-3'), 4.05 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 7.2$, H-4'), 3.99 (m, 1 H, H-5), 3.88 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 3.80-3.84 (m, 1 H, H-5'), 3.81 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 8.8$, $J_{5',6'a} = 5.2$, H-6'a), 3.74 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.0$, H-6'b), 3.33-3.61 (m, 11 H, H-6a, H-7a, H-7b, H-1'a, H-1'b, H- α -a, H- α -b, H- β -a, H- β -b, H-7'a, H-7'b), 3.58 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 13.4$, H-9a), 3.55 (d, 1 H, H-9b), 3.46 (dd, 1 H, H-2), 3.40 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.4$, $J_{5,6a} = 8.1$, H-6b), 3.20 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 2.78-2.83 (m, 1 H, H-9'a), 2.56-2.65 (H-8a, H-8b, H-9'a).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 139.5 (C_{quat} , NCH_2Ph), 138.6, 138.5, 138.42, 138.39, 138.24, 138.21 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 103.8 (C-2'), 89.6 (C-1), 84.4 (C-4'), 82.8 (C-3'), 81.0 (C-3), 79.59 (C-5'), 79.51 (C-2), 78.7 (C-4), 74.5, 74.1, 72.3, 71.9, 71.7, 71.2 (6x OCH_2Ph), 72.0 (C-6'), 71.4 (C-6), 71.1 (C-1'), 70.8 (C-5), 70.04 (C- α), 69.95 (C-7), 68.6 (C- β), 67.9 (C-7'), 59.5 (C-9), 52.9 (C-8'), 52.6 (C-8).

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzyl-1'-*O*-benzoilo-6,6'-dibenzoiloamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.66)

Surowy związek **3.30** (7.85 g), otrzymany ze związku **3.29** (9.43 g; 9.31 mmol) poddałem redukcji do związku **3.63** wg procedury C (TLC – zanik substratu: heksan/octan etylu 3:1, powstawanie produktu: dichlorometan/metanol 10:1). Surowy diaminoalkohol (7.37 g; 9.31 mmol) i katalityczną ilość DMAP (100 mg) zaargonowałem, rozpuściłem w bezwodnym dichlorometanie (110 mL) i dodałem trietyloaminę (7.8 mL; 55.86 mmol; 6 ekw.). Chlorek benzoilu (3.9 mL; 33.52 mmol; 3.6 ekw.) wkraplałem w temperaturze pokojowej za pomocą pompy strzykawkowej przez 30 minut. Po dodaniu chlorku benzoilu kontynuowałem mieszanie w temperaturze pokojowej przez 20 godzin (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Do mieszaniny dodałem wodę (100 mL), nasycony wodny roztwór wodorowęglanu sodu (10 mL) i mieszałem intensywnie przez ok. 10 minut. Po rozdzieleniu faz przemyłem fazę wodną dichlorometanem (2x 50 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 10:1→2:1), otrzymując produkt **3.66** (8.23 g; 7.45 mmol; 80% względem związku **3.29**) w postaci piany.



$[\alpha] = +26.1.$

LRMS: 1103.8 $[M(C_{68}H_{66}N_2O_{12})+H]^+$, 1120.8

$[M(C_{68}H_{66}N_2O_{12})+NH_4]^+$.

1H NMR (600 MHz) δ : 6.88 (t, 1 H, $J_{6'a,7'} = J_{6'b,7'} = 5.6$, H-7'),

6.51 (dd, 1 H, $J_{6a,7} = 7.2$, $J_{6b,7} = 4.4$, H-7), 5.57 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.47 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.1$, H-1'a), 4.44 (d, 1 H, H-1'b), 4.32 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 6.0$, H-3'), 4.16-4.23 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.32 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 6.1$, H-4'), 4.02 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 8.7$, H-3), 3.86 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.8$, $J_{5,6a} = 4.7$, H-6a), 3.78 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.8$, $J_{5',6'a} = 4.9$, H-6'a), 3.68 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 7.3$, H-6'b), 3.51 (dd, 1 H, H-2), 3.47 (dt, 1 H, $J_{5,6b} = J_{6b,7} = 4.3$, H-6b), 3.37 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, H-4).

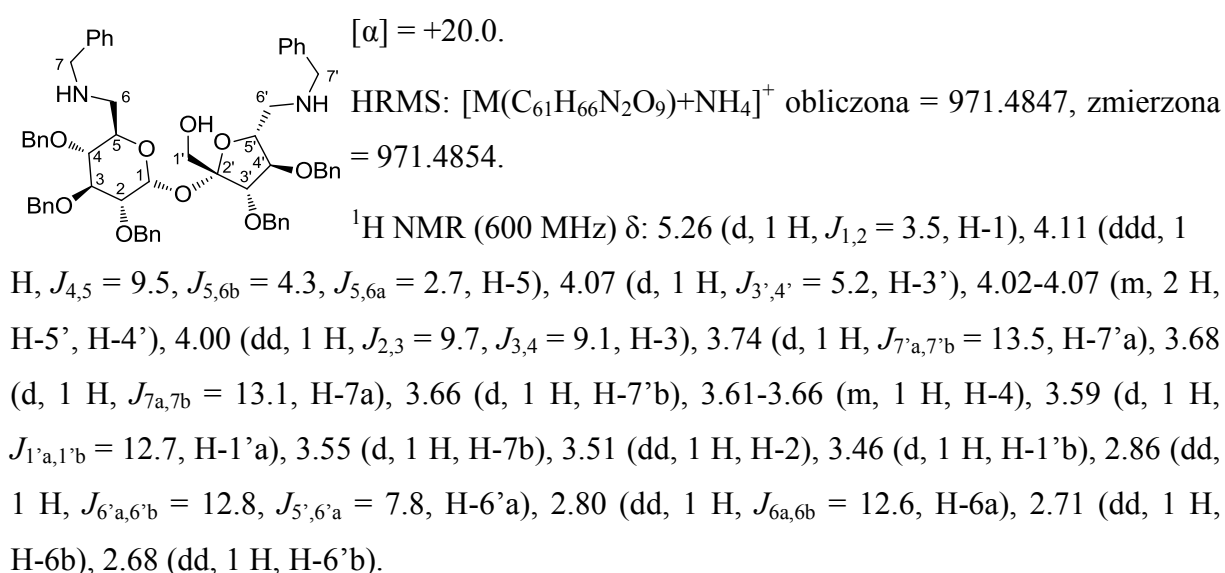
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 167.6 (C-8'), 167.4 (C-8), 165.7 (C- α), 138.4, 138.1, 137.9, 137.5, 137.4 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 104.3 (C-2'), 90.7 (C-1), 83.9 (C-4'), 83.7 (C-3'), 81.8 (C-3), 79.6 (C-5'), 79.44 (C-2), 79.35 (C-4), 75.6, 75.2, 73.3, 73.1, 72.7 (5x OCH₂Ph), 70.4 (C-5), 64.7 (C-1'), 42.8 (C-6'), 40.6 (C-6).

Analiza dla C₆₈H₆₆N₂O₁₂; obl. C 74.03, H 6.03, N 2.54; ozn. C 74.04, H 6.05, N 2.43.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6,6'-dibenzyloamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.65)

Procedura I: Związek **3.66** (457 mg; 0.414 mmol) poddałem redukcji wg procedury **D** (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Mieszaninę oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), uzyskując produkt **3.65** (244 mg; 0.251 mmol; 60%) w postaci oleju.

Procedura II: Związek **3.30** (1.46 g; 1.73 mmol), otrzymany z **3.29** (1.76 g; 1.73 mmol), poddałem redukcji do związku **3.63** wg procedury **D** (TLC – zanik substratu: heksan/octan etylu 3:1; powstawanie produktu: dichlorometan/metanol 10:1). Surowy diaminoalkohol **3.63** rozpuściłem w mieszaninie dichlorometan/metanol (50mL/50mL), dodałem bezwodny siarczan magnezu (2 g; 16.61 mmol; 9.6 ekw.), wkropliłem benzaldehyd (0.42 mL; 4.15 mmol; 2.4 ekw.) i mieszałem w temperaturze pokojowej przez 16 godzin (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Po zaniku substratu dodałem w pokojowej temperaturze borowodrek sodu (179 mg; 4.73 mmol; 2.7 ekw.) i mieszałem przez 40 minut (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Po usunięciu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem dodałem do pozostałości wodę (200 mL) i octan etylu (100 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem octanem etylu (3x 50 mL). Połączone fazy organiczne przemyłem wodą z solanką (25mL/25mL), solanką (25 mL), osuszyłem i zateżyłem. Mieszaninę oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→90:10), uzyskując produkt **3.65** (0.99 g; 1.01 mmol; 58% względem związku **3.29**) w postaci oleju.



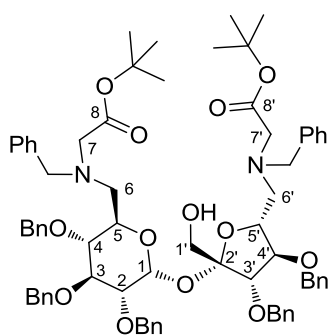
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 140.28, 140.22 (bs, 2x C_{quat} , NCH_2Ph), 138.49, 138.44, 138.3, 137.9, 137.0 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 105.7 (C-2'), 90.7 (C-1), 86.3 (C-3'), 84.6 (C-4'), 82.1 (C-3), 80.4

(C-5'), 79.4 (C-2), 78.9 (C-3'), 75.5, 74.8, 74.5, 72.9, 72.2 (5x OCH₂Ph), 71.0 (C-5), 64.6 (C-1'), 53.8, 52.9 (2x NCH₂Ph), 50.8 (C-6'), 48.7 (C-6).

Analiza dla C₆₁H₆₆N₂O₉; obl. C 75.44, H 6.85, N 2.88; ozn. C 75.33, H 6.94, N 2.68.

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzyl-6,6'-bis-[N-benzyl-N-(tert-butoksy-2-oksoetylo)amino]-6,6'-dideoksysacharoza (3.67)

Związek **3.65** (980 mg; 1.009 mmol) rozpuściłem w acetonitrylu (30 mL). Dodałem sproszkowany węglan potasu (1400 mg; 10.09 mmol; 10 ekw.), wkropiłem bromooctan *tert*-butyłu (0.45 mL; 3.027 mmol; 3 ekw.) i mieszałem przez 8 godzin w temperaturze 60 °C (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej dodałem toluen (10 mL) i odparowałem acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przesączyłem przez Celit, a wytrącone sole przemyłem dodatkowo octanem etylu (50 mL). Przesącz zażyłem. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→75:25), otrzymując produkt **3.67** (1110 mg; 0.925 mmol; 91%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +23.7$.

HRMS: $[M(C_{73}H_{86}N_2O_{13})+H]^+$ obliczona = 1199.6208, zmierzona = 1199.6202.

¹H NMR (600 MHz) δ : 5.32 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.2$, H-1), 4.08-4.13 (m, 1 H, H-5), 4.06 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 5.4$, H-3'), 3.99-4.05 (m, 2 H, H-3, H-5'), 4.00 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 5.7$, H-4'), 3.94 (d, 1 H, $J = 13.5$,

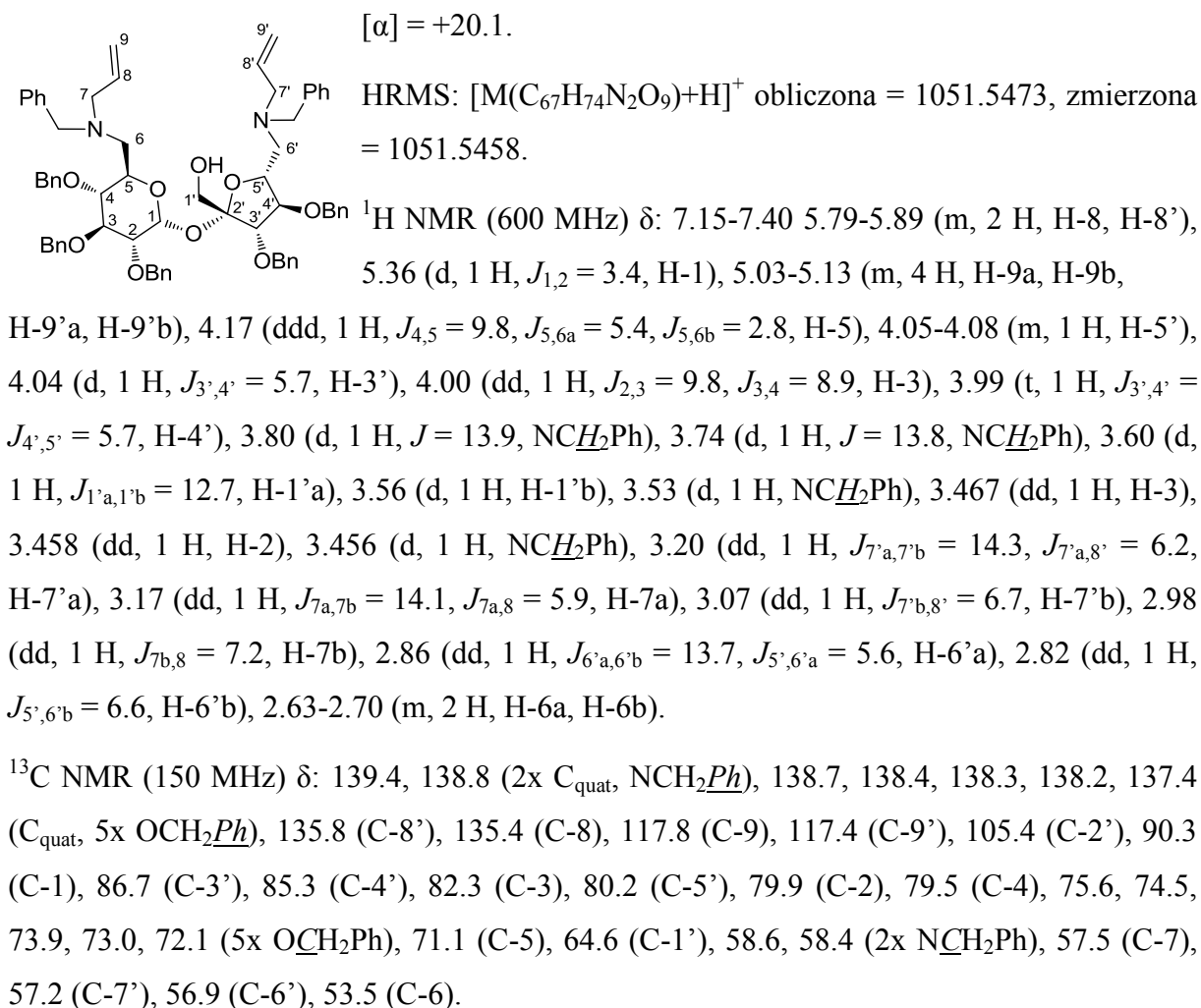
NCH₂Ph), 3.88 (d, 1 H, $J = 13.5$, NCH₂Ph), 3.77 (d, 1 H, NCH₂Ph), 3.76 (d, 1 H, NCH₂Ph), 3.67 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.0$, H-4), 3.57 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.7$, H-1'a), 3.51 (d, 1 H, H-1'b), 3.49 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, H-2), 3.28 (d, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 17.2$, H-7'a), 3.25 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 17.2$, H-7a), 3.22 (d, 1 H, H-7'b), 3.21 (d, 1 H, H-7b), 3.14 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.3$, $J_{5,6a} = 1.5$, H-6a), 3.04 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.9$, $J_{5',6'a} = 6.7$, H-6'a), 2.98 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 5.5$, H-6'b), 2.90 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 5.5$, H-6b), 1.40 [s, 9H, -CO₂C(CH₃)₃], 1.39 [s, 9H, -CO₂C(CH₃)₃].

¹³C NMR (150 MHz) δ : 170.9 (C-8'), 170.6 (C-8), 139.1, 139.0 (2x C_{quat}, NCH₂Ph), 138.7, 138.5, 138.4, 138.1, 137.4 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 105.5 (C-2'), 90.3 (C-1), 86.3 (C-3'), 85.2 (C-4'), 82.4 (C-3), 80.5, 80.4 [2x -CO₂C(CH₃)₃], 80.2 (C-5'), 79.9 (C-2), 79.0 (C-4), 75.5, 74.5, 74.1, 72.9, 72.09 (5x OCH₂Ph), 72.11 (C-5), 64.6 (C-1'), 59.3, 58.6 (2x NCH₂Ph), 57.2 (C-6'), 55.7 (C-7), 55.5 (C-7'), 54.3 (C-6), 28.21 [-CO₂C(CH₃)₃], 28.17 [-CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla $C_{73}H_{86}N_2O_{13}$; obl. C 73.10, H 7.23, N 2.34; ozn. C 72.64, H 7.30, N 2.19.

6,6'-Bis-[*N*-allylo-*N*-benzyloamino]-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.71)

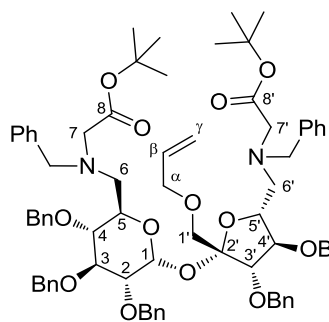
Związek **3.65** (244 mg; 0.251 mmol) rozpuściłem w acetonitrylu (15 mL). Dodałem sproszkowany węgiel potasu (347 mg; 25.1 mmol; 10 ekw.), wkropiłem bromek allilu (63 μ L; 3.027 mmol; 3 ekw.) i mieszałem przez 72 godziny w temperaturze pokojowej (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Do mieszaniny dodałem toluen (10 mL) i odparowałem acetonitryl pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przesączyłem przez Celit, a wytrącone sole przemyłem dodatkowo octanem etylu (50 mL). Przesącz zatężyłem. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→85:15), otrzymując produkt **3.71** (197 mg; 0.184 mmol; 74%) w postaci oleju.



Analiza dla $C_{67}H_{74}N_2O_9$; obl. C 76.54, H 7.09, N 2.66; ozn. C 76.48, H 6.83, N 2.63.

1'-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6'-bis-[N-benzylo-N-(tert-butoksy-2-oksoetylo)-amino]-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.68)

Reakcję związku **3.67** (467 mg; 0.389 mmol) z bromkiem allilu (0.16 mL; 1.945 mmol; 5 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze 50 °C przez 10 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→92:8), uzyskując produkt **3.68** (458 mg; 0.369 mmol; 94%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +30.4$.

HRMS: $[M(C_{76}H_{90}N_2O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1239.6521, zmierzona = 1239.6504.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.83 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.58 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.21 (dq, 1 H, $J_{\gamma-a,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\alpha-a} = J_{\gamma-a,\alpha-b} = 1.7$, H- γ -a), 5.12 (dq, 1 H, $J_{\gamma-b,\alpha-a} = J_{\gamma-b,\alpha-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.39 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.0$, H-3'), 4.14 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{5,6b} = 5.4$, $J_{5,6a} = 1.4$, H-5), 4.09-4.13 (m, 1 H, H-5'), 4.06 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.0$, H-4'), 3.87-4.01 (m, 3 H, H-3, H- α -a, H- α -b), 3.96 (d, 1 H, $J = 13.5$, NCH_2Ph), 3.92 (d, 1 H, $J = 13.3$, NCH_2Ph), 3.80 (d, 1 H, NCH_2Ph), 3.78 (d, 1 H, NCH_2Ph), 3.70 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.60 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 9.1$, H-4), 3.49 (d, 1 H, H-1'b), 3.44 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.33 (d, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 17.2$, H-7'a), 3.27 (d, 1 H, H-7'b), 3.24 (s, 2 H, H-7a, H-7b), 3.123 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.3$, H-6a), 3.117 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.9$, $J_{5',6'a} = 7.4$, H-6'a), 3.04 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.5$, H-6'b), 2.89 (dd, 1 H, H-6b), 1.40 [s, 9 H, $-CO_2C(CH_3)_3$], 1.39 [s, 9H, $-CO_2C(CH_3)_3$].

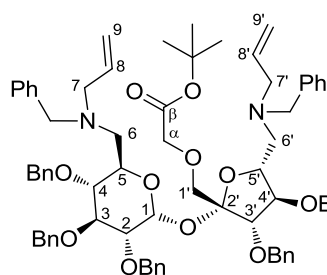
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 171.0 (C-8), 170.7 (C-8'), 139.3, 139.1 (2x C_{quat} , NCH_2Ph), 138.9 (2x), 138.5, 138.40, 138.38 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.6 (C- β), 117.0 (C- γ), 104.9 (C-2'), 89.9 (C-1), 84.4 (C-4'), 83.7 (C-3'), 82.1 (C-3), 80.6, 80.32 [2x $-CO_2C(CH_3)_3$], 79.6 (C-5'), 78.9 (C-4), 75.5, 74.5, 72.8 (3x OCH_2Ph), 72.39, 72.37, 72.36 (2x OCH_2Ph , C- α), 71.9 (C-5), 71.0 (C-1'), 59.0, 58.3 (2x NCH_2Ph), 57.6 (C-6'), 55.37 (C-7), 55.35 (C-7'), 54.5 (C-6), 28.24 [$-CO_2C(CH_3)_3$], 28.17 [$-CO_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{76}H_{90}N_2O_{13}$; obl. C 73.64, H 7.32, N 2.26; ozn. C 73.68, H 7.34, N 2.27.

6,6'-Bis-[N-allilo-N-benzyloamino]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-1'-O-(2-tert-butoksy-2-okso)-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.72)

Reakcję związku **3.71** (234 mg; 0.222 mmol) z bromooctanem *tert*-butyłu (0.16 mL; 1.113 mmol; 5 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze 50-55 °C przez 2 godziny (TLC

– heksan/octan etylu 4:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→85:15), uzyskując produkt **3.72** (208 mg; 0.178 mmol; 80%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +32.9$.

HRMS: $[M(C_{73}H_{84}N_2O_{11})+H]^+$ obliczona = 1165.6153, zmierzona = 1165.6155.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.86 (ddt, 1 H, $J_{8',9'a} = 16.8$, $J_{8',9'b} = 10.3$, $J_{7'a,8'} = J_{7'b,8'} = 6.4$, H-8'), 5.75-5.82 (m, 1 H, H-8), 5.56 (d, 1 H,

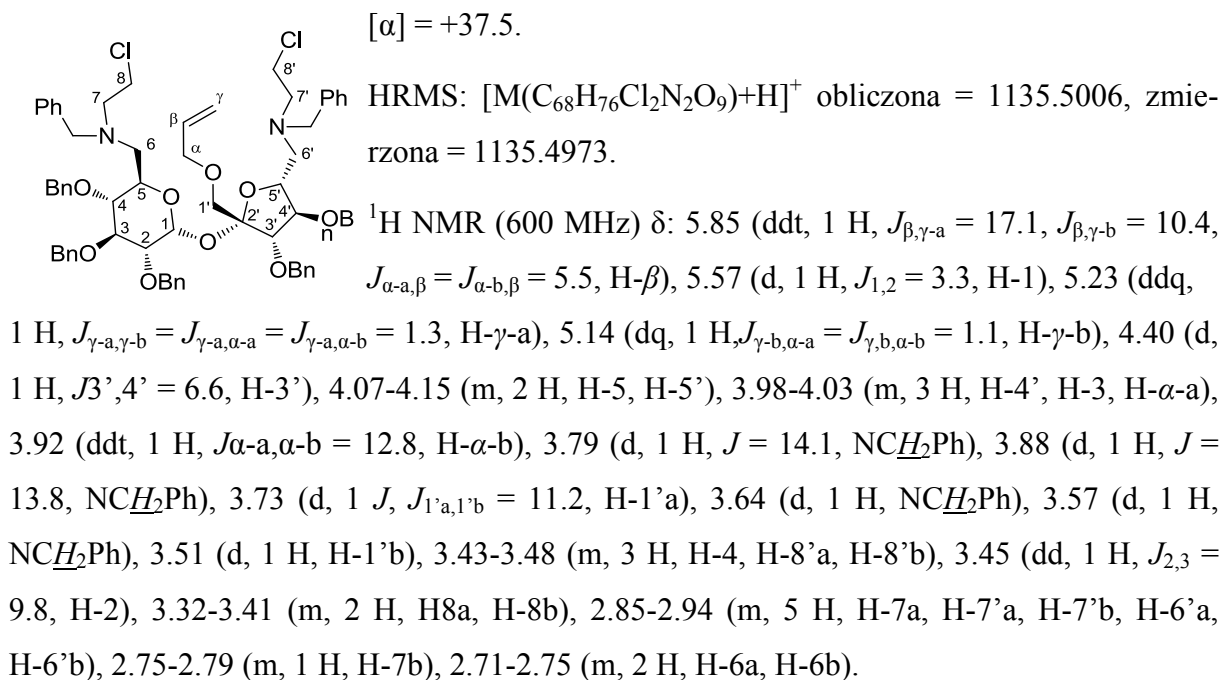
$J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.99-5.15 (m, 4 H, H-9a, H-9b, H-9'a, H-9'b), 4.46 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.0$, H-3'), 4.18 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, $J_{5,6a} = 5.7$, $J_{5,6b} = 1.5$, H-5), 4.12 (td, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.7$, $J_{5',6'b} = 5.1$, H-5'), 4.055 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 4.046 (t, 1 H, H-4'), 3.98 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.92 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.3$, H-1'a), 3.87 (d, 1 H, H- α -b), 3.81 (d, 1 H, $J = 14.1$, NCH_2Ph), 3.74 (d, 1 H, $J = 14.0$, NCH_2Ph), 3.58 (d, 1 H, NCH_2Ph), 3.55 (d, 1 H, H-1'b), 3.49 (dd, 1 H, H-4), 3.43 (d, 1 H, NCH_2Ph), 3.41 (dd, 1 H, H-2), 3.20 (dd, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 14.2$, H-7'a), 3.14 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 14.1$, $J_{7a,8} = 6.1$, H-7a), 3.12 (dd, 1 H, H-7'b), 2.96 (dd, 1 H, $J_{7b,8} = 7.1$, H-7b), 2.88 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.0$, H-6'a), 2.85 (dd, 1 H, H-7'b), 2.69 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.0$, H-6a), 2.62 (dd, 1 H, H-6b), 1.44 [s, 9 H, $-CO_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.4 (C- β), 139.40, 139.39 (2x C_{quat} , NCH_2Ph), 138.9, 138.8, 138.6, 138.46, 138.42 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 135.8 (C-8'), 135.6 (C-8), 117.47 (C-9'), 117.44 (C-9), 104.7 (C-2'), 89.9 (C-1), 84.3 (C-4'), 84.0 (C-3'), 82.0 (C-3), 81.4 [$-CO_2C(CH_3)_3$], 80.2 (C-2), 79.7 (C-5'), 79.3 (C-4), 75.5, 74.4, 73.0, 72.4 (podwójna intensywność), 72.2 (5x OCH_2Ph), 72.4 (C-1'), 71.3 (C-5), 69.2 (C- α), 58.7, 58.4 (2x NCH_2Ph), 57.23 (C-7), 57.16 (podwójna intensywność; C-6', C-7'), 53.9 (C-6), 28.1 [$-CO_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{73}H_{84}N_2O_{11}$; obl. C 75.23, H 7.26, N 2.40; ozn. C 75.13, H 7.29, N 2.39.

1'-O-Allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6'-bis-[N-benzylo-N-(2-chloroetylo)amino]-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.70)

Redukcję diestru **3.68** (563 mg; 0.454 mmol) do diolu prowadziłem wg procedury C (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Surowy diol poddałem reakcji z chlorkiem mesyłu wg procedury E (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→95:5), otrzymując produkt **3.70** (372 mg; 0.327 mmol; 72% względem związku **3.68**) w postaci oleju.

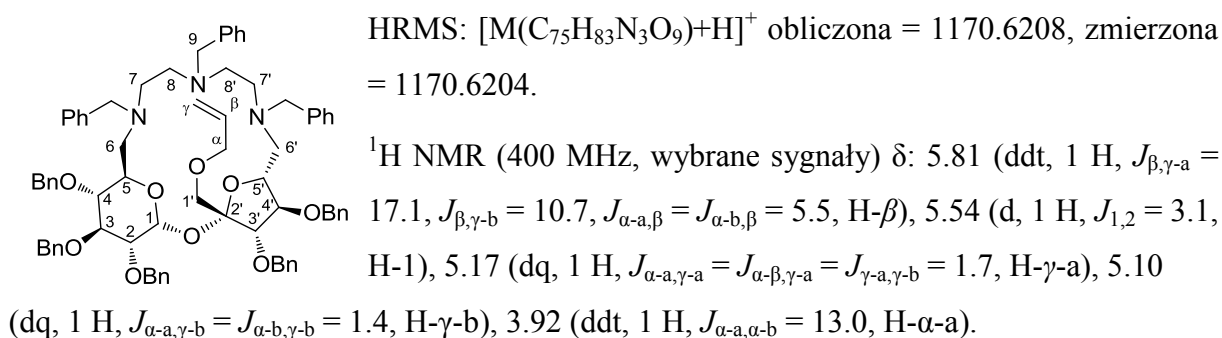


^{13}C NMR (150 MHz) δ : 139.03, 139.02 (2x C_{quat} , NCH_2Ph), 138.68, 138.64, 138.30, 138.26, 138.19 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.5 (C- β), 117.1 (C- γ), 105.1 (C-2'), 90.1 (C-1), 84.1 (C-4'), 83.7 (C-3'), 81.9 (C-3), 80.2 (C-2), 79.7 (C-5'), 79.1 (C-4), 75.5, 74.5, 73.0, 72.6, 72.2 (5x OCH_2Ph), 72.4 (C- α), 71.1 (C-5), 71.0 (C-1'), 59.7, 59.3 (2x NCH_2Ph), 57.8 (C-6'), 56.4 (C-7), 56.2 (C-7'), 55.1 (C-6), 41.8 (C-8'), 41.5 (C-8).

Analiza dla $C_{68}H_{76}Cl_2N_2O_9$; obl. C 71.88, H 6.74, N 2.47; ozn. C 71.95, H 6.51, N 2.40.

1'-O-Allilo-6,6'-N-(3-azabenzylpenta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-6,6'-dibenzylamino-6,6'-dideoxy-sacharoza (3.73)

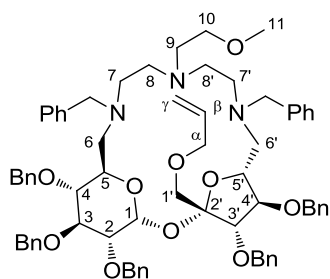
Reakcję substratu **3.70** (174 mg; 0.153 mmol) z benzyloaminą (18 μ L; 0.168 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 80 °C przez 24 godziny (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→96:4), otrzymując produkt **3.73** (129 mg; 0.110 mmol; 72%) w postaci piany.



^{13}C NMR (100 MHz, wybrane sygnały) δ : 134.7 (C- β), 116.8 (C- γ), 104.5 (C-2'), 90.1 (C-1), 84.8, 83.6, 82.0, 80.3, 80.0, 77.2 (C-2, C-3, C-4, C-3', C-4', C-5'), 75.5, 74.6, 73.3, 72.4, 72.2, 71.4 (5x OCH_2Ph , C-5, C-1', C- α).

1'-O-Allilo-6,6'-N-[3-aza(2-metoksyetylo)penta-1,5-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6'-dibenzyloamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.74)

Reakcję substratu **3.70** (188 mg; 0.165 mmol) z 2-metoksyetyloaminą (18 μL ; 0.181 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 80 °C przez 24 godziny (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→95:5), otrzymując produkt **3.74** (182 mg; 0.159 mmol; 96%) w postaci piany.



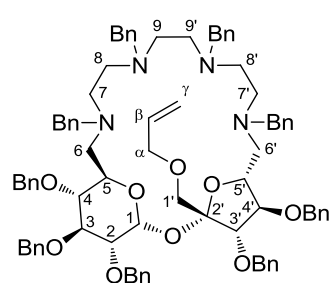
HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{71}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{10})+\text{H}]^+$ obliczona = 1138.6157, zmierzona = 1138.6163.

^1H NMR (600 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.80 (m, 1 H, H- β), 5.35 (bs, 1 H, H-1).

^{13}C NMR (150 MHz, wybrane sygnały) δ : 134.2 (C- β), 117.2 (C- γ), 104.9 (C-2'), 58.9 (C-11).

1'-O-Allilo-6,6'-N-[3,6-(di-azabenzyl)okta-1,8-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6'-dibenzyloamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.75)

Reakcję związku **3.70** (153 mg; 0.134 mmol) z N,N'-dibenzyloetylenodiaminą (35 μL ; 0.148 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 80 °C przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→65:35), otrzymując produkt **3.75** (108 mg; 0.082 mmol; 61%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +26.6$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{84}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_9)+\text{H}]^+$ obliczona = 1303.7099, zmierzona = 1303.7074.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.85 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.5$, H- β), 5.62 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 5.22 (dq, 1

H, $J_{\gamma-a,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\alpha-a} = J_{\gamma-a,\alpha-b} = 1.7$, H- γ -a), 5.13 (dq, 1 H, $J_{\gamma-b,\alpha-a} = J_{\gamma-b,\alpha-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.43 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.6$, H-3'), 4.19 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{5,6a} = 5.2$, $J_{5,6b} = 1.4$, H-5), 4.16 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 8.5$, $J_{4',5'} = 7.9$, $J_{5',6'b} = 3.0$, H-5'), 4.03 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 4.00-4.05 (m, 1 H, H- α -a), 3.95 (t, 1 H, H-4'), 3.93 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 13.1$, H- α -b), 3.70 (d, 1 H,

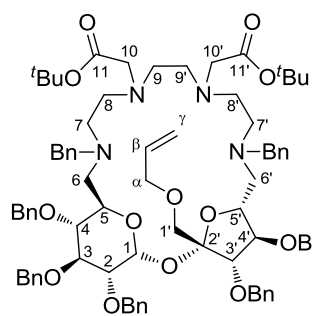
$J_{1'a,1'b} = 11.4$, H-1'a), 3.61 (s, 2 H, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.55-3.60 (m, 1 H, H-4), 3.567 (d, 1 H, H-1'b), 3.562 (d, 1 H, $J = 13.5$, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.51 (d, 1 H, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.48 (dd, 1 H, H-2), 3.40 (s, 2 H, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.35 (d, 1 H, $J = 13.8$, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.29 (d, 1 H, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.03 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.3$, H-6'a), 2.81 (dd, 1 H, H-6'b), 2.76 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.3$, H-6a), 2.37-2.85 (m, 13 H, H-6b, H-7a, H-7b, H-7'a, H-7'b, H-8a, H-8b, H-8'a, H-8'b, H-9a, H-9b, H-9'a, H-9'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 139.75, 139.73, 139.4, 139.2 (4x C_{quat} , $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 139.0, 138.7, 138.40, 138.37 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.7 (C- β), 116.8 (C- γ), 104.6 (C-2'), 89.6 (C-1), 83.68 (C-4'), 83.64 (C-3'), 82.2 (C-3), 80.1 (C-2), 78.92 (C-5'), 78.90 (C-4), 75.5, 74.3, 72.8, 72.6, 72.3 (5x OCH_2Ph), 72.4 (C- α), 71.7 (C-1'), 71.4 (C-5), 61.0, 59.7, 59.2, 58.2 (4x $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 57.5 (C-6'), 55.5 (C-6), 52.8 (C-7), 52.3 (C-7'), 52.6, 51.78, 51.73, 51.6 (C-8, C-8', C-9, C-9').

Analiza dla $\text{C}_{84}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_9$; obl. C 77.39, H 7.27, N 4.30; ozn. C 77.43, H 7.18, N 4.19.

1'-*O*-Allilo-6,6'-*N*-[3,6-(di-aza-2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)okta-1,8-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6,6'-dibenzyloamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.77)

Reakcję związku **3.70** (166 mg; 0.146 mmol) z *N,N'*-di-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)etylenodiaminą (46 mg; 0.160 mmol; 1.1ekw.) prowadziłem w temperaturze 80 °C przez 14 godzin wg procedury **H** (TLC – heksan/octan etylu 1:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→50:50), otrzymując produkt **3.77** w postaci oleju (101 mg; 0.074 mmol; 51%).



$[\alpha] = +26.5$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{82}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_{13})+\text{H}]^+$ obliczona = 1351.7522, zmierzona = 1351.7524.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.84 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.5$, H- β), 5.59 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 5.22 (dq, 1 H, $J_{\gamma-a,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\alpha-a} = J_{\gamma-a,\alpha-b} = 1.7$, H- γ -a), 5.13 (dq, 1 H, $J_{\gamma-b,\alpha-a} = J_{\gamma-b,\alpha-b} = 1.3$, H- γ -b), 4.42 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.5$, H-3'), 4.12-4.18 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.02 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 4.01 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 13.1$, H- α -a), 3.92 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.6$, H-4'), 3.90 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.71 (d, 1 H, $J = 13.8$, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.69 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.4$, H-1'a), 3.66 (d, 2 H, $J = 14.0$, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.61 (d, 1 H, $N\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.54-3.58 (m, 1 H, H-4), 3.54 (d, 1 H, H-1'b), 3.51 (d, 1 H, H-2), 3.21 (d, 1 H, $J_{10'a,10'b} = 17.0$, H-10'a), 3.17 (d, 1 H, H-10'b), 3.13 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 17.0$, H-10a), 3.08 (d, 1 H, H-10b), 2.97 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.2$, $J_{5',6'a} = 8.6$, H-6'a), 2.79 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 2.7$, H-6'b), 2.53-2.88 (m, 14 H, H-6a, H-6b, H-7a, H-7b, H-8a, H-8b,

H-9a, H-9b, H-7'a, H-7'b, H-8'a, H-8'b, H-9'a, H-9'b), 1.42 [s, 9 H, $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 1.40 [s, 9 H, $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.88, 170.81 (C-11, C-11'), 139.39, 139.37 (2x C_{quat} , NCH_2Ph), 139.0, 138.8, 138.46, 138.44, 138.2 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.7 (C- β), 116.8 (C- γ), 104.6 (C-2'), 89.8 (C-1), 83.61 (C-4'), 83.59 (C-3'), 82.1 (C-3), 80.48, 80.47 [2x $-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 80.2 (C-2), 78.9 (C-4), 78.8 (C-5'), 75.4, 74.3, 72.72, 72.67, 72.3 (5x OCH_2Ph), 72.4 (C- α), 71.54 (C-1'), 71.46 (C-5), 61.0, 58.3 (2x NCH_2Ph), 57.2 (C-6'), 56.8, 56.7 (C-10, C-10'), 55.3 (C-6), 53.0 (C-7), 52.8 (C-7'), 52.51, 52.45, 52.1, 51.8 (C-8, C-8', C-9, C-9'), 28.21 [$-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$], 28.16 [$-\text{CO}_2\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{82}\text{H}_{102}\text{N}_4\text{O}_{13}$; obl. C 72.86, H 7.61, N 4.14; ozn. C 72.74, H 7.52, N 4.05.

6,6'-Di-chloro-6,6'-dideoksysacharoza (3.78)

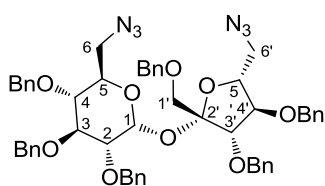
Związek otrzymałem wg procedury zamieszczonej w pracy doktorskiej A. Gaweł.⁷²

1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6,6'-dichloro-6,6'-dideoksysacharoza (3.79)

Związek otrzymałem wg procedury zamieszczonej w pracy doktorskiej A. Listkowskiego.⁶⁴

6,6'-Diazydo-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.80)

Reakcję związku 3.79 (1071 mg; 1.164 mmol) z azydkiem sodu (378 mg; 5.821 mmol, 5 ekw.) prowadziłem w temperaturze wrzenia przez 2 godziny (TLC – heksan/MTBE 4:1) wg ogólnej procedury F. Otrzymany w postaci oleju surowy produkt (1086 mg; ilościowo) poddałem dalszym przekształceniom bez oczyszczania poprzez chromatografię kolumnową. Dane analityczne (NMR) zgodne z danymi literaturowymi.^{17,71}

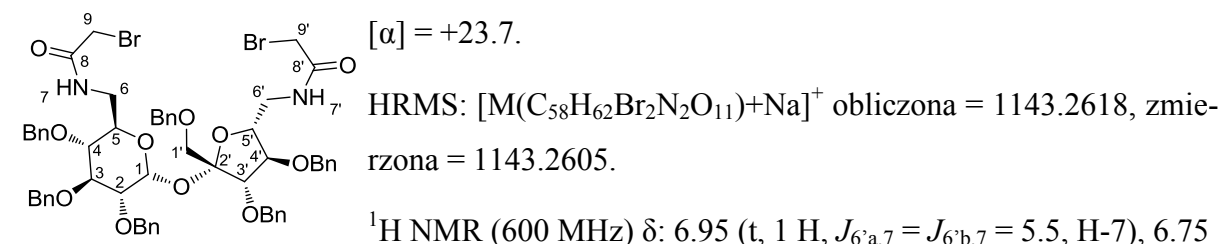


^1H NMR (400 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 3.94 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 3.71 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.520 (d, 1 H, H-1'b), 3.516 (dd, 1 H, H-2), 3.44 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.9$, H-4), 3.24 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.1$, $J_{5,6a} = 2.6$, H-6a), 3.16 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.6$, H-6b).

^{13}C NMR (100 MHz, wybrane sygnały) δ : 138.6, 138.2, 138.1, 137.9, 137.79, 137.76 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 104.8 (C-2'), 89.2 (C-1), 53.4, 51.5 (C-6', C-6).

1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-di-bromoacetyloamino-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.81)

Redukcję związku **3.80** (1086 mg; 1.164 mmol) do diaminy prowadziłem wg procedury **C** (TLC – kontrola zaniku substratu: heksan/octan etylu 3:1; kontrola powstawania produktu: dichlorometan/metanol 10:1). Reakcję diaminy (1025 mg; 1.163 mmol) z bromkiem bromoacetylu prowadziłem wg procedury **G** przez 40 minut (TLC – heksan/octan etylu 1:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→45:55), uzyskując produkt **3.81** (1008 mg; 0.897 mmol; 77% względem związku **3.79**) w postaci oleju.



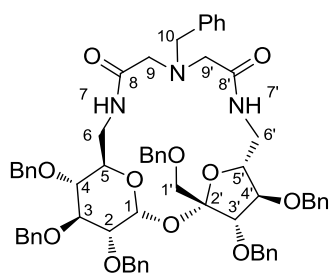
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 166.1 (C-8'), 165.7 (C-8), 138.4, 137.96, 137.93, 137.91, 137.49, 137.46 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 106.3 (C-2'), 90.6 (C-1), 84.1 (C-4'), 82.9 (C-3'), 81.5 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5'), 78.9 (C-4), 75.6, 75.2, 73.5, 73.0, 72.5, 72.2 (6x OCH₂Ph), 70.1 (C-1'), 69.5 (C-5), 43.0 (C-6'), 41.0 (C-6), 29.07 (C-9), 28.99 (C-9').

Analiza dla C₅₈H₆₂Br₂N₂O₁₁; obl. C 62.04, H 5.57, Br 14.23, N 2.49; ozn. C 61.97, H 5.73, Br 13.93, N 2.47.

6,6'-*N*-(3-azabenzyl-1,5-dioxa-penta-1,5-di-ylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-dideoxy-sacharoza (3.82)

Reakcję substratu **3.81** (200 mg; 0.178 mmol) z benzyloaminą (25 μ L; 0.231 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 60 °C przez 48 godzin (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorome-

tan/metanol 100:0→98:2), otrzymując produkt **3.82** (138 mg; 0.129 mmol; 72%) w postaci amorficznego osadu.



$[\alpha] = +35.9$.

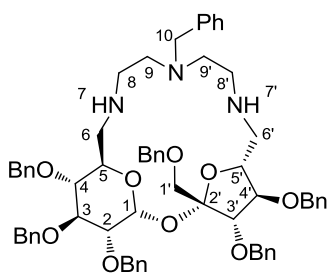
HRMS: $[M(C_{65}H_{69}N_3O_{11})+Na]^+$ obliczona = 1090.4830, zmierzona = 1090.4789.

1H NMR (600 MHz) δ : 7.17 (dd, 1 H, $J = 7.8, J = 1.7$, H-7'), 6.82 (dd, 1 H, $J_{6a,7} = 7.2, J_{6b,7} = 1.9$, H-7), 5.65 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.17 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.5$, H-3'), 4.08-4.12 (m, 1 H, H-5), 4.08 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6, J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.97 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.3, J_{5,6a} = 1.8$, H-6a), 3.93 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$), 3.76-3.84 (m, 3 H, H-6'a, H-4', H-5'), 3.71 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 13.3$, H-10a), 3.58 (d, 1 H, H-1'b), 3.570 (dd, 1 H, H-2), 3.565 (d, 1 H, H-10b), 3.25 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.8$, H-4), 3.17-3.22 (m, 1 H, H-6'b), 3.17 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.0$, H-9a), 3.10 (s, 2 H, H-9'a, H-9'b), 3.05 (d, 1 H, H-9b), 2.97 (ddd, 1 H, $J_{5,6b} = 10.3$, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.8 (C-8), 169.4 (C-8'), 138.49, 138.46, 137.9, 137.6, 137.4, 137.1 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 136.7 (C_{quat}, NCH₂Ph), 105.5 (C-2'), 91.6 (C-1), 84.6 (C-3'), 84.2 (C-4'), 80.7 (C-3), 80.3 (C-4), 80.0 (C-2), 78.7 (C-5'), 75.45, 75.38, 73.9, 72.7, 72.4, 72.2 (6x OCH₂Ph), 71.0 (C-5), 69.0 (C-1'), 60.0 (C-10), 58.9 (C-9), 58.5 (C-9'), 42.0 (C-6), 41.4 (C-6').

Analiza dla C₆₅H₆₉N₃O₁₁; obl. C 73.08, H 6.51, N 3.93; ozn. C 72.11, H 6.45, N 3.89.

6,6'-N-(3-Azabenzylpenta-1,5-di-ylo)-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzyl-6,6'-dideoksy-sacharoza (**3.98**)

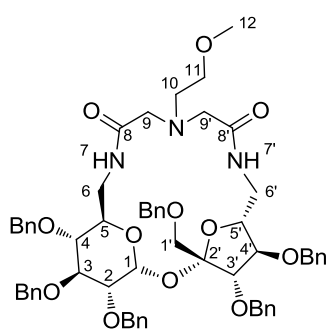


Redukcję diamidu **3.82** (75 mg; 70.2 μ mol) prowadziłem wg procedury **D** (TLC – dichlorometan/metanol 10:1) przez 5 godzin. Otrzymaną surową triaminę **3.98** scharakteryzowałem wyłącznie poprzez widmo MS.

HRMS: $[M(C_{65}H_{73}N_3O_9)+Na]^+$ obliczona = 1040.5425, zmierzona = 1040.5403.

6,6'-N-[3-Aza(2-metoksyetylo)-1,5-dioksa-penta-1,5-di-ylo]-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.83)

Reakcję substratu **3.81** (142 mg; 0.126 mmol) z 2-metoksyetyloaminą (12 μ L; 0.139 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 50 °C przez 24 godziny (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→90:10), otrzymując produkt **3.83** (92 mg; 0.088 mmol; 70%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +27.2$.

HRMS: $[M(C_{61}H_{69}N_3O_{12})+Na]^+$ obliczona = 1058.4779, zmierzona = 1058.4771.

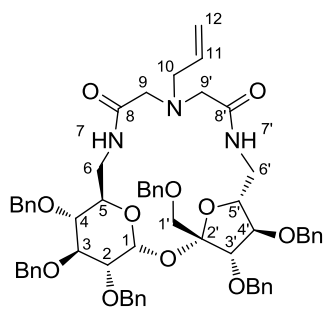
1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.90 (t, 1 H, $J_{6'a,7'} = J_{6'b,7'} = 6.0$, H-7'), 7.82 (dd, 1 H, $J = 6.4$, $J = 5.2$, H-7), 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 4.16 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 4.2$, H-3'), 3.89 (td, 1 H, $J_{4,5} = J_{5,6a} = 9.6$, $J_{5,6b} = 1.9$, H-5), 3.86 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.68-3.78 (m, 4 H, H-4', H-1'a, H-6a, H-5'), 3.60 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.8$, H-1'b), 3.58 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 11.8$, H-6'a), 3.53 (dd, 1 H, H-2), 3.35-3.41 (m, 2 H, H-11a, H-11b), 3.29 (dd, 1 H, H-4), 3.23 (s, 3 H, -OCH₃), 3.227 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.2$, H-9'a), 3.19 (dd, 1 H, H-6'b), 3.08-3.14 (m, 1 H, H-6b), 3.07 (d, 1 H, H-9'b), 3.06 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.4$, H-9a), 3.00 (d, 1 H, H-9b), 2.58-2.66 (m, 2 H, H-10a, H-10b).

^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.1 (C-8'), 169.7 (C-8), 138.6, 138.5, 138.3, 138.1, 138.0, 137.7 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 104.1 (C-2'), 90.5 (C-1), 83.9 (C-3'), 83.4 (C-4'), 80.5 (C-3), 79.7 (C-4), 79.6 (C-2), 77.5 (C-5'), 74.29, 74.25, 72.68, 72.60, 71.5, 71.3 (6x OCH₂Ph), 71.3 (C-5), 69.7 (C-11), 69.6 (C-1'), 59.55 (C-9), 59.50 (C-9'), 58.3 (C-12), 55.0 (C-10), 40.5 (C-6'), 40.4 (C-6).

Analiza dla C₆₁H₆₉N₃O₁₂; obl. C 70.70, H 6.71, N 4.06; ozn. C 69.78, H 6.76, N 3.94.

6,6'-N-[3-Aza(allilo)-1,5-dioksa-penta-1,5-di-ylo]-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.84)

Reakcję substratu **3.81** (156 mg; 0.138 mmol) z alliloaminą (11 μ L; 0.152 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 60 °C przez 24 godziny (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→95:5), otrzymując produkt **3.84** (110 mg; 0.108 mmol; 78%) w postaci piany.



$[\alpha] = +33.1$.

HRMS: $[M(C_{61}H_{67}N_3O_{11})+Na]^+$ obliczona = 1040.4673, zmierzona = 1040.4653.

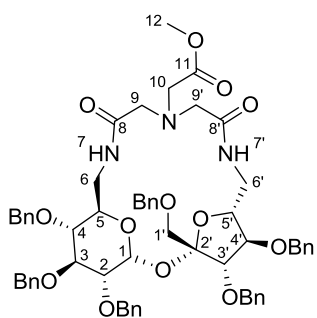
1H NMR (600 MHz) δ : 6.82 (dd, 1 H, $J_{6a,7} = 6.5$, $J_{6b,7} = 2.1$, H-7), 5.75 (ddt, 1 H, $J_{11,12a} = 16.8$, $J_{11,12b} = 10.3$, $J_{10a,11} = J_{10b,11} = 6.4$, H-11), 5.60 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 5.22 (dd, 1 H, $J_{12a,12b} = 1.1$, H-12a), 5.18 (dd, 1 H, H-12b), 4.16 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.8$, H-3'), 4.09 (dt, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 1.6$, H-5), 4.06 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.9$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.93 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.1$, H-6a), 3.82 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.1$, H-1'a), 3.78-3.85 (m, 2 H, H-6'a, H-5'), 3.76 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 6.7$, H-4'), 3.56 (d, 1 H, H-1'b), 3.54 (dd, 1 H, H-2), 3.25-3.30 (m, 1 H, H-6'b), 3.25 (dd, 1 H, H-4), 3.19 (dd, 1 H, $J_{10a,10b} = 14.4$, H-10a), 3.16 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.2$, H-9a), 3.14 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.4$, H-9'a), 3.11 (d, 1 H, H-9'b), 3.03-3.10 (m, 1 H, H-6b), 3.06 (dd, 1 H, H-10b), 3.02 (d, 1 H, H-9b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.8 (C-8), 169.7 (C-8'), 138.5, 138.4, 137.8, 137.7, 137.5, 137.2 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 133.1 (C-11), 119.6 (C-12), 105.3 (C-2'), 91.5 (C-1), 84.4 (C-3'), 84.0 (C-4'), 80.8 (C-3), 80.3 (C-4), 79.9 (C-2), 78.7 (C-5'), 75.40, 75.38, 73.7, 72.8, 72.4, 72.2 (6x OCH_2Ph), 71.0 (C-5), 69.4 (C-1'), 58.8 (C-8), 58.7 (C-8'), 58.4 (C-10), 41.8 (C-6), 41.1 (C-6').

Analiza dla $C_{61}H_{67}N_3O_{11}$; obl. C 71.96, H 6.63, N 4.13; ozn. C 70.80, H 6.49, N 3.85.

6,6'-*N*-[3-Aza(2-metoksy-2-oksoetylo)-1,5-dioksa-1,5-penta-di-ylo]-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-dideoksysacharoza (3.85)

Reakcję substratu **3.81** (156 mg; 0.138 mmol) z chlorowodorkiem estru metylowego glicyny (19 mg; 0.152 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 60 °C przez 24 godziny (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→95:5), otrzymując produkt **3.85** (119 mg; 0.113 mmol; 81%) w postaci piany.



$[\alpha] = +26.3$.

HRMS: $[M(C_{61}H_{67}N_3O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1072.4572, zmierzona = 1072.4564.

1H NMR (600 MHz) δ : 7.49 (dd, 1 H, $J_{6'a,7'} = 7.1$, $J_{6'b,7'} = 3.7$, H-7), 5.65 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.17 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.6$, H-3'), 4.14 (td, 1 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 10.4$, $J_{5,6a} = 2.0$, H-5), 4.10 (dd, 1 H,

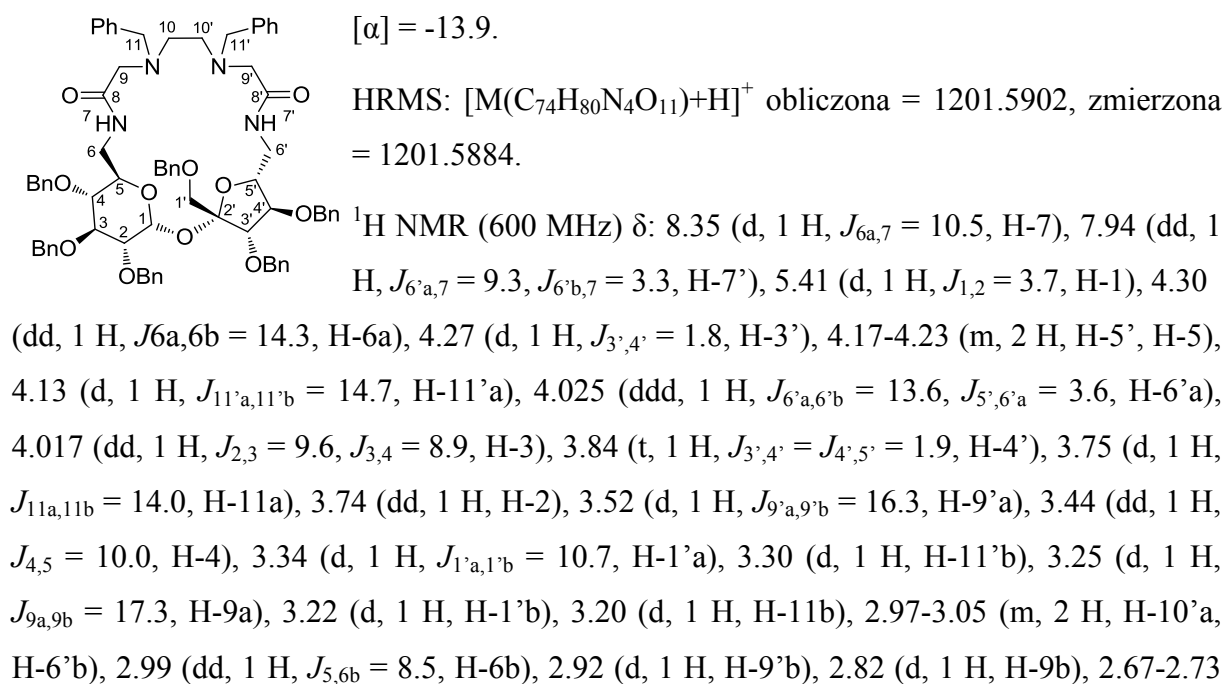
$J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.99 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.90 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.6$, $J_{6a,7} = 6.8$, H-6a), 3.83 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.3$, $J_{5',6'a} = 2.3$, H-6'a), 3.79 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 7.0$, H-4'), 3.76 (td, $J_{5',6'b} = 7.1$, H-5'), 3.67 (s, 3 H, -OCH₃), 3.57 (dd, 1 H, H-2), 3.54 (d, 1 H, H-1'b), 3.45 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 17.7$, H-10a), 3.36 (d, 1 H, H-10b), 3.29 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.6$, H-9'a), 3.24-3.28 (m, 1 H, H-4), 3.26 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 15.9$, H-9a), 3.20-3.24 (m, 1 H, H-6'b), 3.21 (d, 1 H, H-9'b), 3.16 (d, 1 H, H-9b), 3.07 (ddd, 1 H, $J_{6b,7} = 2.4$, H-6b).

¹³C NMR (150 MHz) δ : 171.5 (C-11), 170.0 (C-8), 169.5 (C-8'), 138.56, 138.54, 137.8, 137.7, 137.5, 137.2 (C_{quat}, 6x OCH₂Ph), 105.3 (C-2'), 91.5 (C-1), 84.7 (C-3'), 84.4 (C-4'), 80.8 (C-3), 80.4 (C-4), 79.9 (C-2), 78.2 (C-5'), 75.41, 75.40, 73.8, 72.5, 72.4, 72.2 (6x OCH₂Ph), 70.7 (C-5), 68.9 (C-1'), 59.8 (C-9'), 59.6 (C-9), 56.4 (C-10), 52.1 (C-12), 42.3 (C-6), 41.8 (C-6').

Analiza dla C₆₁H₆₇N₃O₁₃; obl. C 69.76, H 6.43, N 4.00; ozn. C 68.72, H 6.47, N 3.83.

6,6'-N-[3,6-(Di-azabenzyl)-1,8-dioksa-okta-1,8-di-ylo]-1',2,3,3',4,4'-heksa-O-benzyl-6,6'-dibenzylamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.86)

Reakcję substratu **3.81** (194 mg; 0.172 mmol) z N,N'-dibenzylodiaminą (45 μ L; 0.190 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 50 °C przez 72 godziny (TLC – dichlorometan/metanol 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.86** (143 mg; 0.119 mmol; 68%) w postaci piany.

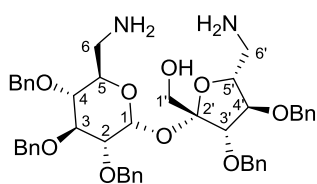


(m, 1 H, H-10a), 2.49 (dd, 1 H, $J_{10a,10b} = 13.8$, $J = 3.4$, H-10b), 2.08 (dd, 1 H, $J_{10'a,10'b} = 14.1$, $J = 3.2$, H-10'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.6 (C-8), 169.7 (C-8'), 138.7, 138.08, 138.01, 137.96, 137.78, 137.76, 137.6, 137.3 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph + 2x C_{quat} , NCH_2Ph), 108.1 (C-2'), 91.3 (C-1), 86.1 (C-3'), 83.5 (C-5'), 83.1 (C-4'), 81.8 (C-3), 79.8 (C-2), 77.9 (C-4), 75.5, 75.3, 74.0, 73.0, 72.8, 71.3 (6x OCH_2Ph), 72.3 (C-1'), 69.9 (C-5), 60.4 (C-11'), 60.0 (C-9'), 58.0 (C-9), 57.8 (C-11), 54.2 (C-10), 51.7 (C-10'), 40.7 (C-6'), 36.5 (C-6).

Analiza dla $\text{C}_{74}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_{11}$; obl. C 73.98, H 6.71, N 4.66; ozn. C 73.08, H 6.74, N 4.51.

6,6'-Diamino-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-6,6-dideoksy-sacharoza (3.63)



Związek **3.34** (589 mg; 0.505 mmol) rozpuściłem w toluenie i THF (20mL/5mL). Dodałem monohydrat hydrazyny (0.25 mL; 5.055 mmol; 10 ekw.) i ogrzewałem mieszaninę do wrzenia. Po 2 godzinach dodałem drugą porcję hydrazyny (0.25 mL) i ogrzewałem

przez kolejne 3 godziny (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej odparowałem rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem eter dietylowy (20 mL) i odsączyłem wytrącony osad, który dodatkowo przemyłem eterem dietylowym (20 mL). Do przesączu dodałem wodę (10 mL) i rozdzieliłem fazy. Fazę organiczną przemyłem wodą (2x 10 mL), solanką (10 mL), osuszyłem i zateżyłem. Surową diaminę **3.63** poddałem dalszym reakcjom bez dodatkowego oczyszczania.

Bromoocetan *para*-nitrofenylu (3.89)

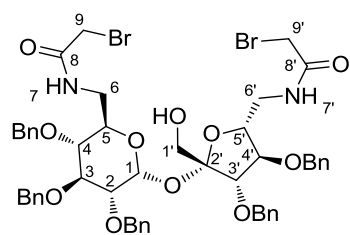
Związek **3.89** otrzymałem wg przepisu literaturowego.¹⁸⁰

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzylo-6,6'-di-bromoacetyloamino-6,6-dideoksy-sacharoza (3.88)

Procedura I: Reakcję diaminy **3.63** (ok. 399 mg; 0.504 mmol) z bromkiem bromoacetylu prowadziłem wg procedury **G** przez 30 minut (TLC – heksan/octan etylu 1:1). Mieszaninę reakcyjną rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→55:45), otrzymując produkt **3.88** (244 mg; 0.236 mmol; 46% względem związku **3.34**) w postaci piany.

Procedura II: Surową diaminę **3.63** (275 mg), otrzymaną ze związku **3.30** (366 mg; 0.348 mmol), rozpuściłem w THF (30 mL), dodałem bromoocetan *p*-nitrofenylu **3.89** (199 mg; 0.766 mmol; 2.2 ekw.) i mieszałem w temperaturze pokojowej. Po 10 minutach dodałem drugą porcję bromoocetanu *p*-nitrofenylu (100 mg; 0.383 mmol; 1.1 ekw.) i mieszałem przez 60 godzin.

Mieszaninę uzyskaną po odparowaniu THF pod zmniejszonym ciśnieniem oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→40:60), otrzymując produkt **3.88** (169 mg; 0.163 mmol; 47%) w postaci piany.



$[\alpha] = +24.5$.

HRMS: $[M(C_{51}H_{56}Br_2N_2O_{11})+Na]^+$ obliczona = 1053.2149, zmierzona = 1053.2144.

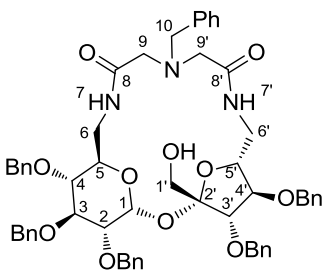
1H NMR (600 MHz) δ : 7.19 (dd, 1 H, $J_{6'a,7'} = 7.5$, $J_{6'b,7'} = 4.3$, H-7'), 6.51 (dd, 1 H, $J_{6a,7} = 7.9$, $J_{6b,7} = 3.7$, H-7), 5.34 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.13-4.17 (m, 1 H, H-5'), 4.13 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 2.3$, H-3'), 4.02-4.05 (m, 1 H, H-5), 4.03 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 3.869 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 2.4$, H-4'), 3.867 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 13.5$, H-9'a), 3.84 (d, 1 H, H-9'b), 3.80 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 13.3$, H-9a), 3.77-3.81 (m, 1 H, H-6a), 3.77 (d, 1 H, H-9b), 3.73 (dd, 1 H, $J_{1'b,OH} = 11.1$, $J_{1'a,OH} = 3.8$, -OH), 3.68 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.7$, $J_{5',6'a} = 3.5$, H-6'a), 3.59 (dd, 1 H, H-2), 3.56 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.8$, H-1'a), 3.37 (dd, 1 H, H-1'b), 3.32 (dd, 1 H, H-4), 3.18-3.22 (m, 1 H, H-6'b), 3.18 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.5$, $J_{5,6a} = 4.2$, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 165.8 (C-8'), 165.7 (C-8), 137.90, 139.86, 137.7, 137.2, 136.5 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 107.9 (C-2'), 91.0 (C-1), 85.2 (C-4'), 84.7 (C-3'), 81.9 (C-3), 81.8 (C-5), 79.3 (C-2), 77.8 (C-4), 75.7, 75.0 (podwójna intensywność), 73.3, 71.6 (5x OCH_2Ph), 70.7 (C-5), 64.3 (C-1'), 42.3 (C-6'), 39.5 (C-6), 29.3 (C-9'), 29.1 (C-9).

Analiza dla $C_{51}H_{56}Br_2N_2O_{11}$; obl. C 59.31, H 5.47, N 2.71; ozn. C 59.17, H 5.47, N 2.67.

6,6'-N-(3-Azabenzylideno-1,5-dioksa-penta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylideno-6,6'-dideoxysacharoza (**3.90**)

Reakcję substratu **3.88** (169 mg; 0.163 mmol) z benzyloaminą (25 μ L; 0.231 mmol; 1.3 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 50 °C przez 40 godzin (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→98:2), otrzymując produkt **3.90** (122 mg; 0.124 mmol; 76%) w postaci piany.



$[\alpha] = +28.3$.

HRMS: $[M(C_{58}H_{63}N_3O_{11})+Na]^+$ obliczona = 1000.4360, zmierzona = 1000.4354.

1H NMR (600 MHz) δ : 7.14 (d, 1 H, $J = 8.7$, H-7), 6.89 (t, 1 H, $J_{6'a,7'} = J_{6'b,7'} = 6.1$, H-7'), 5.22 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.2$, H-1), 4.18 (dd,

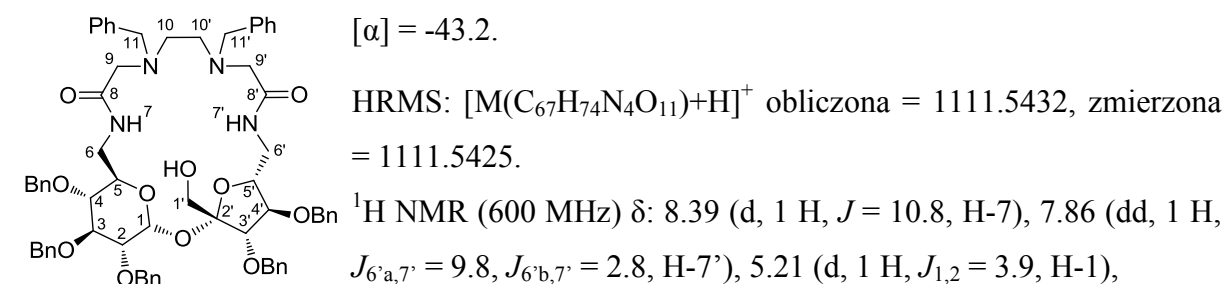
1 H, $J_{1'b,OH} = 11.8$, $J_{1'a,OH} = 3.1$, -OH), 4.16 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 2.2$, H-3'), 4.07-4.15 (m, 2 H, H-5, H-6a), 4.07 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.87 (ddd, 1 H, $J_{5',6'a} = 6.8$, $J_{4',5'} = 4.1$, $J_{5',6'b} = 3.1$, H-5'), 3.77 (dd, 1 H, H-4'), 3.61 (dd, 1 H, H-2), 3.59 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 13.3$, H-10a), 3.58 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.6$, H-1'a), 3.53-3.60 (m, 1 H, H-6'a), 3.53 (d, 1 H, H-10b), 3.51 (dd, 1 H, H-1'b), 3.41 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.1$, H-6'b), 3.28 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4), 3.17 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.0$, H-9'a), 3.16 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.6$, H-9a), 3.06 (d, 1 H, H-9'b), 2.98 (d, 1 H, H-9b), 2.70-2.76 (m, 1 H, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.6 (C-8'), 169.3 (C-8), 137.9, 137.7, 137.6, 137.2, 136.3 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 136.0 (C_{quat}, NCH₂Ph), 107.9 (C-2'), 91.9 (C-1), 83.8 (C-4'), 83.2 (C-3'), 81.3 (C-3), 81.2 (C-4), 81.0 (C-5'), 78.9 (C-2), 75.5, 75.2, 75.1, 73.2, 72.1 (5x OCH₂Ph), 70.9 (C-5), 62.1 (C-1'), 60.2 (C-10), 59.1 (C-9'), 59.0 (C-9), 41.3 (C-6), 39.6 (C-6').

Analiza dla C₅₈H₆₃N₃O₁₁; obl. C 71.22, H 6.49, N 4.30; ozn. C 71.08, H 6.60, N 4.21.

6,6'-N-[3,6-(Di-azabenzyl)-1,8-dioksa-okta-1,8-di-ylo]-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-6,6'-dibenzylamino-6,6'-dideoksysacharoza (3.91)

Reakcję substratu **3.88** (260 mg; 0.251 mmol) z N,N'-dibenzylloetylenodiaminą (65 μL ; 0.276 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 55 °C przez 18 godzin (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.91** (223 mg; 0.200 mmol; 79%) w postaci piany.



4.32-4.38 (m, 3 H, 2x OCH₂Ph, H-6a), 4.11-4.16 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.11 (s, 1 H, H-3'), 4.05 (d, 1 H, $J_{11'a,11'b} = 14.5$, H-11'a), 4.02 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.1$, $J_{5',6'a} = 2.5$, H-6'a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-3), 3.83 (s, 1 H, H-4'), 3.77 (dd, 1 H, H-2), 3.70 (d, 1 H, $J_{11a,11b} = 13.8$, H-11a), 3.66 (dd, 1 H, $J_{1'b,OH} = 12.2$, $J_{1'a,OH} = 2.7$, -OH), 3.55 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.1$, H-9'a), 3.39 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-4), 3.31 (dd, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 12.7$, H-1'a), 3.23 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 17.2$, H-9a), 3.21 (d, 1 H, H-11'b), 3.15 (t, 1 H, H-1'b), 3.13 (d, 1 H, H-11b), 3.02-3.08 (m, 2 H, H-6'b, H-10'a), 2.98 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.4$, H-6b), 2.88 (d, 1 H, H-9'b), 2.79

(d, 1 H, H-9b), 2.68 (dd, 1 H, $J_{10a,10b} = 13.6$, $J_{10a,10'a} = 11.5$, H-10a), 2.47 (dd, 1 H, $J_{10b,10'b} = 3.4$, H-10b), 2.04 (dd, 1 H, $J_{10'a,10'b} = 13.9$, H-10'b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.5 (C-8), 169.6 (C-8'), 138.3, 137.9, 137.8, 137.67, 137.62, 136.9, 136.6 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph + 2x C_{quat}, NCH₂Ph), 109.2 (C-2'), 90.7 (C-1), 86.0 (C-4'), 84.8 (C-5'), 83.3 (C-3'), 82.3 (C-3), 78.8 (C-2), 77.7 (C-4), 75.36, 75.32, 75.0, 73.1, 71.2 (5x OCH₂Ph), 70.2 (C-5), 64.0 (C-1'), 60.4 (C-11'), 60.2 (C-9'), 57.8 (C-9), 57.6 (C-11), 54.1 (C-10), 52.0 (C-10'), 39.7 (C-6'), 35.9 (C-6).

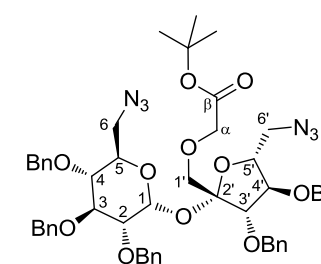
Analiza dla C₆₇H₇₄N₄O₁₁; obl. C 72.41, H 6.71, N 5.04; ozn. C 72.20, H 6.61, N 5.14.

6,6'-Diazydo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-1'-O-(*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.95)

Reakcję alkoholu **3.30**, przygotowanego ze związku **3.26** (655 mg; 0.646 mmol), z bromoocentanem *tert*-butyłu (0.19 mL; 1.293 mmol; 2 ekw.) prowadziłem wg procedury **A** w temperaturze 50 °C przez 2.5 godziny (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→90:10), uzyskując produkt **3.95** (530 mg; 0.553 mmol; 85% względem **3.26**) w postaci oleju.

$[\alpha] = +61.3$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_{11})+\text{Na}]^+$ obliczona = 979.4218, zmierzona = 979.4199.



^1H NMR (600 MHz) δ : 5.69 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.53 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.0$, H-3'), 4.09 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, $J_{5,6b} = 4.6$, $J_{5,6a} = 2.5$,

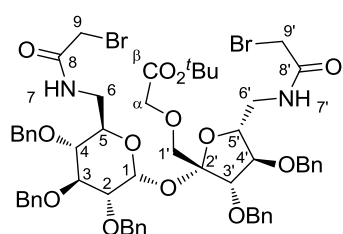
H-5), 4.06 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 7.6$, H-4'), 4.05 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 4.02 (td, 1 H, $J_{5',6'a} = 7.3$, $J_{5',6'b} = 3.8$, H-5'), 3.94 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.90 (d, 1 H, H- α -b), 3.89 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.55 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.5$, H-6'a), 3.527 (dd, 1 H, H-2), 3.522 (d, 1 H, H-1'b), 3.44 (dd, 1 H, H-4), 3.35 (dd, 1 H, H-6'b), 3.23 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.2$, H-6a), 3.15 (dd, 1 H, H-6b), 1.46 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.2 (C- β), 138.6, 138.2, 138.2 (2x), 137.8 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 104.7 (C-2'), 89.9 (C-1), 83.8 (C-3'), 82.3 (C-4'), 81.7 [-CO₂C(CH₃)₃], 81.5 (C-3), 79.7 (C-2), 79.2 (C-5'), 78.1 (C-4), 75.5, 74.9, 73.2, 72.51, 72.48 (5x OCH₂Ph), 72.2 (C-1'), 70.4 (C-5), 69.1 (C- α), 53.3 (C-6'), 51.4 (C-6), 28.1 [-CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₅₃H₆₀N₆O₁₁; obl. C 66.51, H 6.32, N 8.78; ozn. C 66.47, H 6.25, N 8.54.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-6,6'-bromoacetyloamino-1'-*O*-(*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6,6'-dideoksy-sacharoza (3.96)

Związek **3.95** (529 mg; 0.552 mmol) rozpuściłem w toluenie (25 mL). Dodałem trifenylofosfinę (293 mg; 1.116 mmol; 2.02 ekw.) i ogrzewałem mieszaninę do wrzenia przez 1,5 godziny. Po ochłodzeniu mieszaniny do ok. 85 °C dodałem wodę (0.5 mL) i kontynuowałem reakcję w tej temperaturze przez 30 minut (TLC – kontrola zaniku substratu: heksan/octan etylu 4:1; kontrola powstawania produktu: dichlorometan/metanol 10:1). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę osuszyłem i zateżyłem. Reakcję surowej diaminy z bromkiem bromoacetylu prowadziłem wg procedury **G** przez 25 minut. Mieszaninę reakcyjną rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→45:55), otrzymując produkt **3.96** (499 mg; 0.435 mmol; 78% względem związku **3.95**) w postaci szkła.



$[\alpha] = +23.6$.

HRMS: $[M(C_{57}H_{66}Br_2N_2O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1167.2829, zmierzona = 1167.2803.

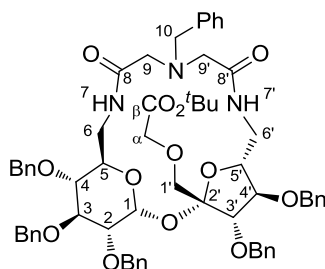
1H NMR (600 MHz) δ : 6.93 (t, 1 H, $J = 5.4$, H-7'), 6.79 (dd, 1 H, $J = 5.9$, $J = 4.7$, H-7), 5.76 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.39 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 4.4$, H-3'), 4.09 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6a} = 6.5$, $J_{5,6b} = 3.8$, H-5), 4.07 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 6.6$, $J_{4',5'} = 4.9$, $J_{5',6'a} = 4.2$, H-5'), 4.011 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 4.009 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 8.8$, H-3), 3.98 (t, 1 H, H-4'), 3.93 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.9$, H-1'a), 3.89 (d, 1 H, H- α -b), 3.81 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 13.2$, H-9a), 3.78 (d, 1 H, H-9b), 3.73 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 13.3$, H-9'a), 3.69 (d, 1 H, H-9'b), 3.64 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.0$, H-6'a), 3.57 (d, 1 H, H-1'b), 3.54 (dd, 1 H, H-2), 3.44-3.52 (m, 2 H, H-6a, H-6'b), 3.39 (dt, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.8$, H-6b), 3.28 (dd, 1 H, H-4), 1.46 [s, 9 H, $-CO_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.1 (C- β), 166.1 (C-8'), 165.7 (C-8), 138.5, 138.1 (2x), 137.9, 137.5 (C_{quat}, 5x OCH_2Ph), 106.1 (C-2'), 90.6 (C-1), 84.0 (C-4'), 83.3 (C-3'), 81.9 [$-CO_2C(CH_3)_3$], 81.5 (C-3), 79.69 (C-5'), 79.67 (C-2), 79.0 (C-4), 75.6, 75.2, 73.2, 72.4, 72.2 (5x OCH_2Ph), 71.1 (C-1'), 69.4 (C-5), 69.0 (C- α), 43.0 (C-6'), 41.0 (C-6), 29.1 (C-9), 29.0 (C-9'), 28.1 [$-CO_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{57}H_{66}Br_2N_2O_{13}$; obl. C 59.69, H 5.80, N 2.44; ozn. C 60.35, H 5.89, N 2.48.

6,6'-N-(3-Azabenzyl-1,5-dioksa-penta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-6,6'-dideoksysacharoza (3.92)

Reakcję substratu **3.96** (128 mg; 0.111 mmol) z benzyloaminą (13 μ L; 0.112 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 50 °C przez 16 godzin (TLC – DCM/MeOH 20:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.92** (79 mg; 0.072 mmol; 64%) w postaci piany.



$[\alpha] = +52.4$.

HRMS: $[M(C_{64}H_{73}N_3O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1114.5041, zmierzona = 1114.5029.

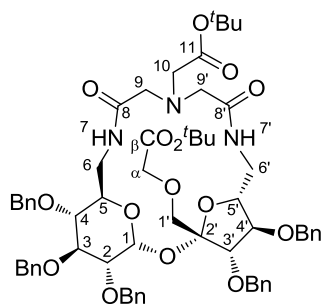
1H NMR (600 MHz) δ : 6.88 (d, 1 H, $J = 7.1$, H-7), 6.05 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.3$, H-1), 4.32 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.4$, H-1'a), 4.21 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.8$, H-3'), 4.07-4.13 (m, 2 H, H-5, H-3), 4.09 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.9$, H- α -a), 4.04 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 13.2$, $J_{6a,7} = 7.9$, $J_{5,6a} = 1.8$, H-6a), 3.91 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.5$, $J_{6'a,7'} = 8.8$, $J_{5',6'a} = 3.0$, H-6'a), 3.87 (d, 1 H, H- α -b), 3.80 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 6.7$, H-4'), 3.74 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 9.6$, H-5'), 3.69 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 13.2$, H-10a), 3.605 (d, 1 H, H-10b), 3.600 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.9$, H-2), 3.48 (d, 1 H, H-1'b), 3.25 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 9.6$, $J_{3,4} = 9.1$, H-4), 3.18 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.0$, H-9a), 3.14 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.3$, H-9'a), 3.08-3.13 (m, 1 H, H-6'b), 3.08 (d, 1 H, H-9'b), 3.07 (d, 1 H, H-9b), 2.90-2.95 (m, 1 H, H-6b), 1.51 [s, 9 H, $-CO_2C(CH_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.0 (C-8), 169.3 (C-8'), 169.2 (C- β), 138.6 (2x), 138.3, 137.7, 137.3 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 136.9 (C_{quat} , NCH_2Ph), 105.3 (C-2'), 91.6 (C-1), 84.9 (C-3'), 84.6 (C-4'), 82.2 [$-CO_2C(CH_3)_3$], 80.5 (C-3), 80.3 (C-4), 80.0 (C-2), 78.6 (C-5'), 75.5, 75.4, 72.4 (2x), 72.2 (5x OCH_2Ph), 70.8 (C-5), 69.4 (C-1'), 68.7 (C- α), 60.1 (C-10), 58.9 (C-9), 58.5 (C-9'), 42.2 (C-6), 41.6 (C-6'), 28.1 [$-CO_2C(CH_3)_3$].

Analiza dla $C_{64}H_{73}N_3O_{13}$; obl. C 70.37, H 6.74, N 3.85; ozn. C 70.27, H 6.75, N 3.85.

6,6'-[3-Aza(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)penta-1,5-di-ylo)-2,3,3',4,4'-penta-O-benzyl-1'-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.97)

Reakcję substratu **3.96** (174 mg; 0.151 mmol) z chlorowodorkiem estru *tert*-butylowego glicyny (28 mg; 0.144 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem w temperaturze 50 °C wg procedury **H** przez 20 godzin (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→97:3), otrzymując produkt **3.97** (121 mg; 0.108 mmol; 71%) w postaci piany.



$[\alpha] = +31.3$.

HRMS: $[M(C_{63}H_{77}N_3O_{15})+Na]^+$ obliczona = 1138.52, zmierzona = 1138.5236.

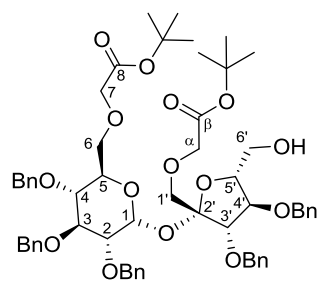
1H NMR (600 MHz) δ : 7.60 (dd, 1 H, $J_{6'a,7'} = 7.4$, $J_{6'b,7'} = 3.3$, H-7'), 7.15 (dd, 1 H, $J_{6a,7} = 6.7$, $J_{6b,7} = 2.4$, H-7), 5.90 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.25 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 3.8$, H-3'), 4.18 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.6$, H-1'a), 4.12 (td, 1 H, $J_{4,5} = J_{5,6b} = 10.2$, $J_{5,6a} = 2.1$, H-5), 4.10 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 4.04 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.6$, H- α -a), 3.87 (d, 1 H, H- α -b), 3.86 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.2$, $J_{5',6'a} = 2.5$, H-6'a), 3.80 (dd, 1 H, $J_{4',5'} = 7.0$, H-4'), 3.77 (ddd, 1 H, $J_{5',6'b} = 9.6$, H-5'), 3.58 (dd, 1 H, H-2), 3.48 (d, 1 H, H-1'a), 3.32 (d, 1 H, $J_{10a,10b} = 17.4$, H-10a), 3.27 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 16.6$, H-9'a), 3.26 (d, 1 H, H-10b), 3.25 (dd, 1 H, H-4), 3.24 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 16.0$, H-9a), 3.21 (d, 1 H, H-9'b), 3.19 (d, 1 H, H-9b), 3.16-3.20 (m, 1 H, H-6'b), 3.06 (ddd, 1 H, H-6b), 1.47 [s, 9 H, $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 1.45 [s, 9 H, $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 170.18 (C-11), 170.13 (C-8), 169.7 (C-8'), 168.9 (C- β), 138.73, 138.68, 138.2, 137.8, 137.5 (C_{quat}, 5x OCH_2Ph), 105.1 (C-2'), 91.4 (C-1), 84.9 (C-3'), 84.6 (C-4'), 82.05, 82.04 [2x $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$], 80.7 (C-3), 80.4 (C-4), 79.9 (C-2), 78.1 (C-5'), 75.4 (2x), 72.4, 72.27, 72.25 (5x OCH_2Ph), 70.7 (C-5), 69.7 (C-1'), 68.8 (C- α), 59.8 (C-9'), 59.6 (C-9), 57.4 (C-10), 42.3 (C-6), 42.0 (C-6'), 28.12, 28.10 [2x $-CO_2C(\underline{CH}_3)_3$].

Analiza dla $C_{63}H_{77}N_3O_{15}$; obl. C 67.78, H 6.95, N 3.76; ozn. C 67.82, H 6.93, N 3.86.

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzyl-1',6-bis-O-(2-tert-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.108)

Reakcję związku **3.14** (674 mg; 0.535 mmol) z TBAF prowadziłem przez 24 godziny wg procedury **B** (TLC – heksan/octan 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40), uzyskując produkt **3.108** (501 mg; 0.490 mmol; 91%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +30.6$.

HRMS: $[M(C_{59}H_{72}O_{15})+Na]^+$ obliczona = 1043.4769, zmierzona = 1043.4752.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.52 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.4$, H-1), 4.55 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.9$, H-3'), 4.33 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7.9$, H-4'), 4.08 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, $J_{5,6a} = 3.0$, $J_{5,6b} = 2.0$, H-5), 3.96-4.00 (m, 2 H, H-3, H-5'), 3.98 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.2$, H-7a), 3.93 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 3.88 (d, 1 H, H-7b), 3.84 (dd, 1 H,

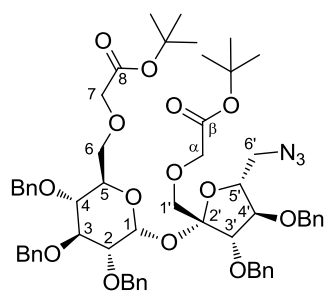
$J_{6a,6b} = 11.0$, H-6a), 3.83 (m, 1 H, H-6'a), 3.80 (d, 1 H, H- α -b), 3.74 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 9.2$, H-4), 3.74 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.61 (dd, 1 H, H-6b), 3.59 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.8$, $J_{6'a,-OH} = 10.0$, $J_{5',6'b} = 3.0$, H-6'b), 3.54 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.8$, H-2), 3.51 (d, 1 H, H-1'b), 3.16 (dd, 1 H, $J_{-OH,6'a} = 10.1$, $J_{-OH,6'b} = 2.6$, -OH), 1.45 [s, 18 H, 2x -CO₂C(CH₃)₃].

¹³C NMR (150 MHz) δ : 169.21, 169.19 (C-8, C- β), 138.8, 138.6, 138.5, 138.20, 138.15 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 103.7 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 81.8 (C-3), 81.5, 81.4 [2x -CO₂C(CH₃)₃], 81.3 (C-5'), 79.7 (C-4'), 79.2 (C-2), 77.1 (C-4), 75.5, 74.9, 73.4, 72.8, 72.7 (5x OCH₂Ph), 72.4 (C-1'), 71.3 (C-5), 69.32 (C-7), 69.30 (C-6), 68.9 (C- α), 61.3 (C-6'), 28.13, 28.10 [2x -CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₅₉H₇₂O₁₅; obl. C 69.39, H 7.11; ozn. C 69.49, H 7.22.

6'-Azydo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylo-1',6-bis-O-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6'-deoksy-sacharoza (3.112)

Reakcję związku **3.108** (501 mg; 0.490 mmol) z chlorkiem mesyłu prowadziłem wg procedury E (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30, uzyskując produkt w postaci oleju. Reakcję otrzymanego mesylanu z azydkiem sodu (159 mg; 2.45 mmol, 5 ekw.) prowadziłem wg procedury F w temperaturze 100 °C przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→80:20), uzyskując produkt **3.112** (428 mg; 0.409 mmol; 83% względem związku **3.108**) w postaci oleju.



$[\alpha] = +38.3$.

HRMS: $[M(C_{59}H_{71}N_3O_{14})+Na]^+$ obliczona = 1068.4834, zmierzona = 1068.4823.

¹H NMR (600 MHz) δ : 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 4.52 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.05-4.10 (m, 1 H, H-5), 4.07 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.4$, H-4'), 4.01-4.05 (m, 1 H, H-5'), 4.02 (d, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 16.5$, H- α -a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.0$, H-3), 3.89 (d, 1 H, H- α -b), 3.88 (s, 2 H, H-7a, H-7b), 3.86 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'a), 3.66 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.9$, $J_{5',6'a} = 7.9$, H-6'a), 3.63 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.7$, $J_{5,6a} = 4.0$, H-6a), 3.61 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 3.54 (dd, 1 H, H-2), 3.52 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.0$, H-6b), 3.51 (d, 1 H, H-1'b), 3.31 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.9$, H-6'b), 1.46 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃], 1.44 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.22 (C- β), 169.16 (C- α), 138.8, 138.7, 138.24, 138.21, 138.0 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 104.5 (C-2'), 90.2 (C-1), 89.8 (C-3'), 82.8 (C-4'), 81.8 (C-3), 81.5, 81.3 [2x -CO₂C(CH₃)₃], 79.5 (C-2), 79.4 (C-5'), 77.4 (C-4), 75.4, 74.7, 73.0, 72.7, 72.6 (5x OCH₂Ph), 72.3 (C-1'), 70.8 (C-5), 69.9 (C-6), 69.10 (C- α), 69.04 (C-7), 53.6 (C-6'), 28.11, 28.07 [2x -CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₅₉H₇₁N₃O₁₄; obl. C 67.73, H 6.84, N 4.02; ozn. C 67.64, H 6.61, N 4.00.

2,3,3',4,4'-Penta-O-benzylo-1',6-bis-O-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-6'-(N-benzylo-N-cyjanometylo)amino-6'-deoksysacharoza (3.113)

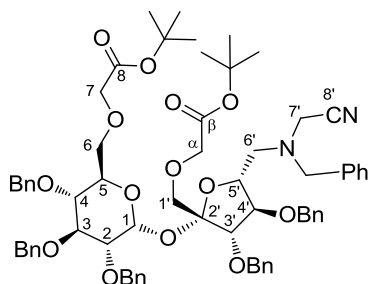
Reakcję aza-Wittiga związku **3.112** z trifenylofosfiną i benzaldehydem prowadziłem w atmosferze argonu. Do roztworu substratu **3.112** (428 mg; 0.409 mmol) w bezwodnym toluenie (10 mL) dodałem trifenylofosfinę (113 mg; 0.429 mmol; 1.05 ekw.). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 30 minut. Następnie dodałem benzaldehyd (50 μL ; 0.472 mmol; 1.1 ekw.) i kontynuowałem ogrzewanie do wrzenia przez 60 minut aż do zaniku substratu i powstania bardziej polarnego produktu (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę zatężyłem, a do pozostałości rozpuszczonej w dichlorometanie (20 ml) i metanolu (20 ml) dodałem w temperaturze pokojowej dwie porcje borowodorku sodu w odstępie jednej godziny (po 93 mg; 2.45 mmol; 6 ekw.). Reakcję prowadziłem przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 1:1). Do mieszaniny dodałem dichlorometan (20 mL), eter dietylowy (20 mL), wodę (40 mL), 10% wodny roztwór NaOH (10 mL) i solankę (20 mL), a następnie rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem dichlorometanem (3x 40 mL). Do połączonych faz organicznych dodałem eter dietylowy (80 mL) i przemyłem solanką (20 mL), osuszyłem i zatężyłem. Surową aminę rozpuściłem w acetonitrylu (20 mL), dodałem sproszkowany węgiel sodu (226 mg; 1.63 mmol; 4 ekw.), jodek sodu (68 mg; 0.409 mmol; 1 ekw.) oraz chloroacetonitryl (0.05 mL; 0.818 mmol; 2 ekw.) i mieszałem przez 5 godzin w temperaturze 70 °C, obserwując powstanie mniej polarnego produktu (TLC – heksan/octan 3:1). Dalsze etapy oczyszczania przeprowadziłem zgodnie z procedurą **H**. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0 \rightarrow 75:25), uzyskując produkt **3.113** (319 mg; 0.277 mmol; 67% względem związku **3.112**) w postaci oleju.

$[\alpha] = +35.0$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{68}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{14})+\text{Na}]^+$ obliczona = 1171.5507, zmierzona = 1171.5496.

^1H NMR (500 MHz) δ : 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.49 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.08 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.5$, H-4'), 4.01-4.11 (m, 2 H, H-5, H-5'), 4.01 (d, 1 H, $J_{\alpha\text{-a},\alpha\text{-b}} = 16.5$, H- α -a), 3.97

(t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$, H-3), 3.904 (d, 1 H, $J_{7a,7b} = 16.4$, H-7a), 3.895 (d, 1 H, H- α -b), 3.85 (d, 1 H, H-7b), 3.84 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.8$, H-1'a), 3.72 (d, 1 H, $J = 13.2$, NCH₂Ph), 3.68 (d, 1 H, NCH₂Ph), 3.65 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, H-4), 3.61-3.68 (m, 1 H, H-6a), 3.56 (d, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 17.5$, H-7'a), 3.55 (dd, 1 H, H-2), 3.51-3.56 (m, 1 H, H-6b), 3.52 (d, 1 H, H-1'b), 3.42 (d, 1 H, H-7'b), 2.98 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 13.7$, $J_{5',6'a} = 7.2$, H-6'a), 2.85 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 3.3$, H-6'b), 1.45 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃], 1.42 [s, 9 H, -CO₂C(CH₃)₃].

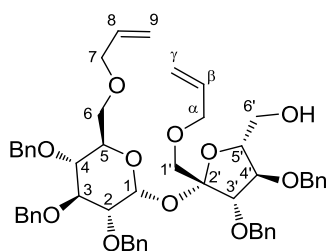


¹³C NMR (125 MHz) δ : 169.23, 169.22 (C-8, C- β), 139.0, 138.8, 138.4, 138.3, 138.2 (C_{quat}, 5x OCH₂Ph), 137.1 (C_{quat}, NCH₂Ph), 115.3 (C-8'), 104.4 (C-2'), 90.2 (C-1), 83.6 (C-3'), 83.5 (C-4'), 82.0 (C-3), 81.5, 81.2 [2x -CO₂C(CH₃)₃], 79.7 (C-2), 79.2 (C-5'), 77.4 (C-4), 75.4, 74.7, 73.0, 72.8, 72.6 (5x OCH₂Ph), 72.7 (C-1'), 70.8 (C-5), 69.9 (C-6), 69.2, 69.1 (C-7, C- α), 58.8 (NCH₂Ph), 57.2 (C-6'), 42.0 (C-7'), 28.13, 28.10 [2x -CO₂C(CH₃)₃].

Analiza dla C₆₈H₈₀N₂O₁₄; obl. C 71.06, H 7.02, N 2.44; ozn. C 71.13, H 6.92, N 2.44.

1',6-Di-O-allilo-2,3,3',4,4'-penta-O-benzylosacharoza (3.116)

Reakcję związku **3.17** (672 mg; 0.604 mmol) z TBAF prowadziłem przez 20 godzin wg procedury **B** (TLC – heksan/octan 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→60:40), uzyskując produkt **3.116** (512 mg; 0.586 mmol; 97%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +35.7$.

HRMS: $[M(C_{53}H_{60}O_{11})+Na]^+$ obliczona = 895.4033, zmierzona = 895.4038.

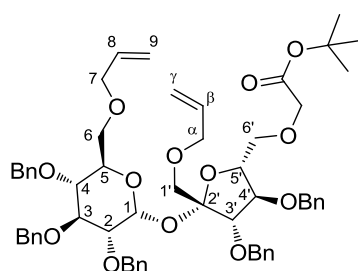
¹H NMR (600 MHz) δ : 5.88 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 16.1$, $J_{8,9b} = 10.4$, $J_{7a,7b,8} = 5.7$, H-8), 5.79 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.2$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.5$, $J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.53 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.26 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.158 (m, 1 H, H-9b), 5.153 (~dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.11 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-b} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.3$, H- γ -b), .45 (t, 1 H, $J_{3',4'} = 7.9$, H-3'), 4.36 (t, 1 H, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8.0$, H-4'), 4.10 (dt, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-5), 4.04 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.7$, H-7a), 4.00 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.97 (dt, 1 H, $J_{5',6'a,6'b} = 2.5$, H-5'), 3.91 (dt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.7$, H- α -a), 3.90 (dt, 1 H, H-7b), 3.84 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 12.7$, H-6'a), 3.78 (ddt, 1 H, H- α -b), 3.73 (dd, 1 H, H-4), 3.68 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.0$, H-6a), 3.58-3.61 (m, 1 H, H-6'b), 3.59 (dd, 1 H, H-6b), 3.55 (dd, 1 H, H-2), 3.54 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.42 (d, 1 H, H-1'b), 3.19 (bs, 1 H, -OH).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.7, 138.5, 138.3, 138.15, 138.13 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.5 (C-8), 134.3 (C- β), 117.4 (C-9), 117.2 (C- γ), 103.8 (C-2'), 91.1 (C-1), 83.5 (C-3'), 81.8 (C-3), 81.2 (C-5'), 79.6 (C-4'), 79.4 (C-2), 77.4 (C-4), 75.6, 75.0, 73.4, 72.9, 72.6 (5x OCH_2Ph), 72.5 (C-7), 72.3 (C- α), 71.3 (C-5), 71.2 (C-1'), 67.9 (C-6), 61.2 (C-6').

Analiza dla $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{O}_{11}$; obl. C 72.91, H 6.93; ozn. C 73.04, H 7.12.

1',6-Di-*O*-allilo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylo-6'-*O*-(2-*tert*-butoksy-2-oksoetylo)-sacharoza (3.117)

Reakcję alkoholu **3.116** (512 mg; 0.586 mmol) z bromooctanem *tert*-butylu (0.17 mL; 1.172 mmol; 2 ekw.) prowadziłem wg procedury A w temperaturze pokojowej przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→75:25), uzyskując produkt **3.117** (534 mg; 0.540 mmol; 92%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +32.3$.

HRMS: $[\text{M}(\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{O}_{13})+\text{Na}]^+$ obliczona = 1009.4714, zmierzona = 1009.4702.

^1H NMR (600 MHz) δ : 5.85 (ddt, 1 H, $J_{8,9a} = 17.2$, $J_{8,9b} = 10.4$, $J_{7a,8} = J_{7b,8} = 5.7$, H-8), 5.83 (ddt, 1 H, $J_{\beta,\gamma-a} = 17.3$, $J_{\beta,\gamma-b} = 10.4$,

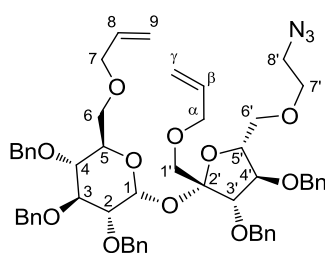
$J_{\alpha-a,\beta} = J_{\alpha-b,\beta} = 5.6$, H- β), 5.67 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.22 (dq, 1 H, $J_{7a,9a} = J_{7b,9a} = J_{9a,9b} = 1.6$, H-9a), 5.21 (dq, 1 H, $J_{\alpha-a,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\gamma-a,\gamma-b} = 1.6$, H- γ -a), 5.11-5.14 (m, 2 H, H-9b, H- γ -b), 4.42 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.4$, H-3'), 4.10-4.15 (m, 2 H, H-4', H-5'), 4.08 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, $J_{5,6a} = 3.2$, $J_{5,6b} = 1.9$, H-5), 4.02 (d, 1 H, $J_{7'a,7'b} = 16.3$, H-7'a), 3.94-4.02 (m, 2 H, H-7a, H- α -a), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 9.2$, H-3), 3.95 (d, 1 H, H-7'b), 3.87-3.91 (m, 1 H, H- α -b), 3.84-3.88 (m, 1 H, H-7b), 3.75-3.81 (m, 2 H, H-6'a, H-6'b), 3.68 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.1$, H-1'a), 3.63 (dd, 1 H, H-4), 3.53 (dd, 1 H, H-2), 3.52 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.5$, H-6a), 3.47 (d, 1 H, H-1'b), 3.41 (dd, 1 H, H-6b), 1.44 [s, 9 H, $-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 169.4 (C-8'), 138.9, 138.7, 138.4, 138.27, 138.26 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.6 (C-8), 134.5 (C- β), 117.2 (C-9), 117.1 (C- γ), 104.6 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.7 (C-3'), 82.5 (C-4'), 81.9 (C-3), 81.4 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 79.7 (C-2), 79.6 (C-5'), 77.6 (C-4), 75.5, 74.8, 72.9, 72.5, 72.32 (5x OCH_2Ph), 72.8 (C-6'), 72.37 (C- α), 72.33 (C-7), 71.0 (C-1'), 70.5 (C-5), 69.0 (C-7'), 68.5 (C-6), 28.1 [$-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Analiza dla $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{O}_{13}$; obl. C 71.78, H 7.15; ozn. C 71.74, H 7.01.

1',6-Di-*O*-allilo 6'-*O*-(2-azydoetylo)-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza (3.119)

Redukcję estru **3.117** (530 mg; 0.536 mmol) do alkoholu prowadziłem wg procedury **C** (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Surowy alkohol poddałem reakcji z chlorkiem mesyłu wg procedury **E** (TLC – heksan/octan etylu 2:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→65:35), otrzymując produkt w postaci oleju. Reakcję otrzymanego mesylanu z azydkiem sodu (174 mg; 2.68 mmol, 5 ekw.) prowadziłem wg procedury **F** w temperaturze 100 °C przez 16 godzin (TLC – heksan/octan etylu 3:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→70:30), uzyskując produkt **3.119** (337 mg; 0.357 mmol; 66% względem związku **3.117**) w postaci oleju.



$[\alpha] = +32.3$.

HRMS: $[M(C_{55}H_{63}N_3O_{11})+Na]^+$ obliczona = 964.4360, zmierzona = 964.4344.

1H NMR (500 MHz) δ : 5.79-5.90 (m, 2 H, H-8, H- β), 5.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.19-5.26 (m, 2 H, H-9a, H- γ -a), 5.11-5.15 (m, 2 H, H-9b, H- γ -b), 4.41 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.1$, H-3'), 4.05-4.12 (m, 3 H, H-4', H-5, H-5'), 3.85-4.03 (m, 5 H, H-3, H-7a, H-7b, H- α -a, H- α -b), 3.72 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.3$, $J_{5',6'a} = 6.4$, H-6'a), 3.70 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.65 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.6$, H-6'b), 3.60-3.65 (m, 2 H, H-4, H-7'a), 3.57 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.6$, $J_{5,6a} = 6.4$, H-6a), 3.52-3.57 (m, 1 H, H-7'b), 3.53 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, H-2), 3.47 (d, 1 H, H-1'b), 3.44 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.9$, H-6b), 3.24-3.35 (m, 2 H, H-8'a, H-8'b).

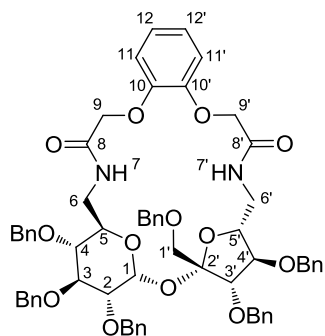
^{13}C NMR (125 MHz) δ : 138.9, 138.7, 138.36, 138.30, 138.25 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.7, 134.5 (C-8, C- β), 117.22, 117.14 (C-9, C- γ), 104.8 (C-2'), 90.3 (C-1), 83.9 (C-3'), 82.7 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.82 (C-5'), 79.76 (C-2), 77.7 (C-4), 75.5, 74.9, 72.9, 72.7, 72.47, 72.46, 72.40, 72.37 (5x OCH_2Ph , C-7, C-6', C- α), 70.9 (C-1'), 70.6 (C-5), 70.0 (C-7'), 68.6 (C-6), 50.6 (C-8').

Analiza dla $C_{55}H_{63}N_3O_{11}$; obl. C 70.12, H 6.74, N 4.46; ozn. C 70.11, H 6.84, N 4.53.

1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-dideoksy-6,6'-*N*-(1,2-difenoksyacetyloamino)-sacharoza 3.87

Do roztworu substratu **3.81** (346 mg; 0.308 mmol) w acetonitrylu (35 mL) dodałem sproszkowany węgiel potasu (425 mg; 3.081 mmol; 10 ekw.) i pirokatechinę (34 mg; 0.308 mmol; 1 ekw.). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 24 godziny (TLC – heksan/octan etylu 2:3). Dalsze etapy oczyszczania przeprowadziłem zgodnie z procedurą **H**. Mieszaninę roz-

dzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→45:55), uzyskując produkt **3.87** (190 mg; 0.177 mmol; 57%) w postaci oleju.



$[\alpha] = +69.6$.

HRMS: $[M(C_{64}H_{66}N_2O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1093.4463, zmierzona = 1093.4443.

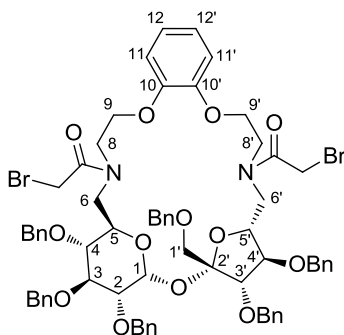
1H NMR (600 MHz) δ : 7.08 (td, 1 H, $J_{11,12} = J_{12,12'} = 7.8$, $J_{11',12} = 1.4$, H-12), 7.01 (td, 1 H, $J_{11',12'} = 8.0$, $J_{11,12'} = 1.3$, H-12'), 6.96 (dd, 1 H, H-11), 6.87 (dd, 1 H, H-11'), 6.69 (dd, 1 H, $J_{6'a,7'} = 7.8$,

$J_{6'b,7'} = 4.3$, H-7'), 5.64 (d, 1 H, $J_{1,2} = 4.0$, H-1), 4.57 (d, 1 H, $J_{9a,9b} = 13.1$, H-9a), 4.47 (d, 1 H, H-9b), 4.452 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 6.3$, H-3'), 4.40 (d, 1 H, $J_{9'a,9'b} = 15.0$, H-9'a), 4.36 (d, 1 H, H-9'b), 4.15-4.18 (m, 1 H, H-5), 4.14 (ddd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 14.7$, $J_{6'a,7'} = 8.1$, $J_{5',6'a} = 3.0$, H-6'a), 4.08 (ddd, 1 H, $J_{4',5'} = 7.4$, $J_{5',6'b} = 5.2$, H-5'), 4.04 (dd, 1 H, H-4'), 3.99 (ddd, 1 H, $J_{6a,6b} = 14.1$, $J_{5,6a} = 10.0$, $J_{6a,7} = 1.7$, H-6a), 3.88 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 8.9$, H-3), 3.61 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.6$, H-1'a), 3.51 (d, 1 H, H-1'b), 3.37 (d, 1 H, H-2), 3.19 (dt, 1 H, H-6'b), 3.16 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.2$, H-4), 2.75 (ddd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.0$, $J_{6b,7} = 1.4$, H-6b).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 168.7 (C-8'), 167.9 (C-8), 149.0 (C-10), 147.8 (C-10'), 138.6, 138.4, 138.0, 137.9, 137.7, 137.5 (C_{quat} , 6x OCH_2Ph), 124.3 (C-12), 123.4 (C-12'), 117.5 (C-11'), 116.3 (C-11), 104.7 (C-2'), 88.5 (C-1), 83.6 (C-3'), 81.7 (C-3), 80.0 (C-4'), 79.2 (C-2), 78.7 (C-5), 77.7 (C-4), 75.5, 75.1, 73.4, 73.1, 72.3, 71.8 (6x OCH_2Ph), 73.3 (C-1'), 70.8 (C-9'), 69.6 (C-9), 69.4 (C-5), 39.4 (C-6'), 37.3 (C-6).

Analiza dla $C_{64}H_{66}N_2O_{13}$; obl. C 71.76, H 6.21, N 2.62; ozn. C 71.68, H 6.14, N 2.63.

1',2,3,3',4,4'-Heksa-O-benzylo-6,6'-N-di-bromoacetylo-6,6'-dideoksy-6,6'-N-(1,2-difenoksyetylenoamino)-sacharoza **3.134**



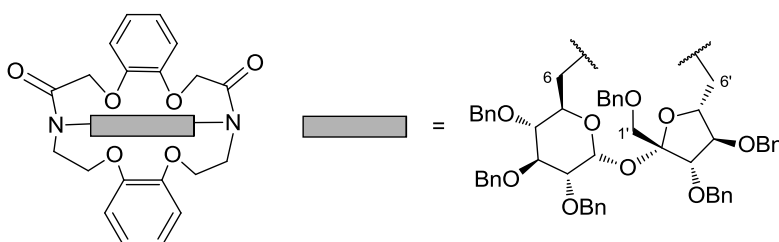
Diamid **3.87** (302 mg; 0.281 mmol) zredukowałem do diaminy wg procedury **D** (TLC - heksan/octan etylu 1:1). Surową diaminę poddałem reakcji z bromkiem bromkiem bromoacetylu zgodnie z procedurą **G** (TLC - heksan/octan etylu 3:2). Mieszaninę oczyściłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→50:50), otrzymując produkt **3.134** (223

mg; 0.173 mmol; 61% względem związku **3.87**; mieszanina trzech izomerów) w postaci piany. Związek scharakteryzowałem wyłącznie poprzez widmo MS.

HRMS: $[M(C_{68}H_{72}Br_2N_2O_{13})+Na]^+$ obliczona = 1305.3299, zmierzona = 1305.3289.

1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-benzylo-6,6'-dideoksy-6,6'-*N*-(1,2-difenoksyacetylo)-6,6'-*N*-(1,2-difenoksyetylenoamino)-sacharoza 3.135

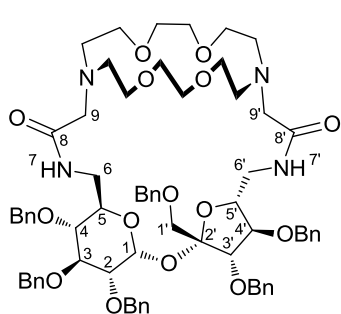
Do roztworu substratu **3.134** (222 mg; 0.172 mmol) w acetonitrylu (20 mL) dodałem sproszkowany węglan potasu (238 mg; 1.727 mmol; 10 ekw.) i pirokatechinę (19 mg; 0.172 mmol; 1 ekw.). Mieszaninę ogrzewałem do wrzenia przez 24 godziny (TLC – heksan/octan etylu 1:1). Dalsze etapy oczyszczania przeprowadziłem zgodnie z procedurą **H**. Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu 100:0→40:60), uzyskując produkt **3.135** (87 mg; 0.070 mmol; 40%; mieszanina dwóch izomerów) w postaci piany. Z powodu istnienia związku w postaci dwóch izomerów, scharakteryzowałem go wyłącznie poprzez widmo MS.



HRMS: $[M(C_{74}H_{76}N_2O_{15})+Na]^+$ obliczona = 1255.5143, zmierzona = 1255.5150.

Kryptand 3.136

Reakcję związku **3.81** (109 mg; 97.1 μ mol) z 1,10-diaza-18-koroną-6 (25.5 mg; 97.1 μ mol, 1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** w temperaturze 85 °C przez 24 godziny (TLC – dichlorometan/metanol 10:1). Mieszaninę reakcyjną rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→93:7), uzyskując produkt **3.136** (27.6 mg; 22.55 μ mol; 23%) w postaci piany.



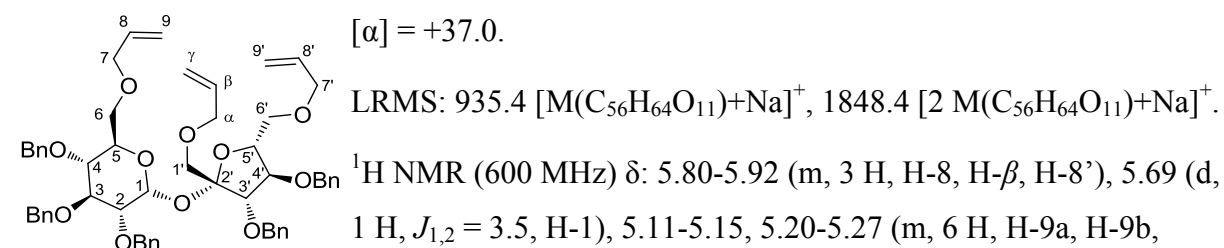
HRMS: $[M(C_{70}H_{86}N_4O_{15})+Na]^+$ obliczona = 1245.5987, zmierzona = 1245.5968.

1H NMR (600 MHz, wybrane sygnały) δ : 6.08 (bs, 1 H, H-1), 4.54 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 6.1$, H-3'), 3.92 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.5$, $J_{3,4} = 8.6$, H-3), 3.74 (dd, 1 H, H-2), 3.55 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 10.7$, H-1'a), 3.18 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.0$, H-5).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 173.5, 172.0 (C-8, C-8'), 139.0, 138.8, 138.6, 138.1, 138.0, 137.6 (C_{quat}, 6x OCH_2Ph), 104.4 (C-2'), 89.0 (C-1), 82.0 (C-3), 80.8 (C-4), 79.8 (C-2), 79.5 (słaba intensywność; C-3'), 76.6 (słaba intensywność), 75.20 75.14, 73.5, 72.7, 72.4, 67.9 (słaba intensywność) (6x OCH_2Ph), 69.0, 68.83, 68.80, 67.6, 66.98, 66.97, 66.6, 61.2; 57.3; 54.4, 54.1, 52.0, 41.0.

1',6,6'-Tri-*O*-allilo-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza (3.127)

Reakcję związku **3.3** (88 mg; 0.110 mmol) z bromkiem allilu (56 μ L; 0.665 mmol; 6 ekw.) prowadziłem wg procedury A w temperaturze 50 °C przez 18 godzin (TLC – heksan/octan etylu 4:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (heksan/octan etylu (100:0→70:30), uzyskując produkt **3.127** (96 mg; 0.195 mmol; 94%) w postaci oleju.



H- γ -a, H- γ -b, H-9'a, H-9'b), 4.42 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.4$, H-3'), 4.15 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.3$, H-4'), 4.05-4.09 (m, 2 H, H-5, H-5'), 3.95-4.04 (m, 4 H, H-7a, H- α -a, H-7'a, H-7'b), 3.96 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3,4} = 10.0$, H-3), 3.91 (ddt, 1 H, $J_{\alpha-a,\alpha-b} = 12.9$, $J_{\alpha-b,\beta} = 5.8$, $J_{\alpha-b,\gamma-a} = J_{\alpha-b,\gamma-b} = 1.4$, H- α -b), 3.87 (ddt, 1 H, $J_{7a,7b} = 12.9$, $J_{7b,8} = 5.8$, $J_{7b,9a} = J_{7b,9b} = 1.4$, H-7b), 3.70 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.0$, H-1'a), 3.67 (dd, 1 H, $J_{6'a,6'b} = 10.4$, $J_{5',6'a} = 6.4$, H-6'a), 3.65 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, H-4), 3.63 (dd, 1 H, $J_{5',6'b} = 4.5$, H-6'b), 3.526 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.5$, $J_{5,6a} = 3.4$, H-6a), 3.525 (dd, 1 H, H-2), 3.48 (d, 1 H, H-1'b), 3.41 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 1.9$, H-6b).

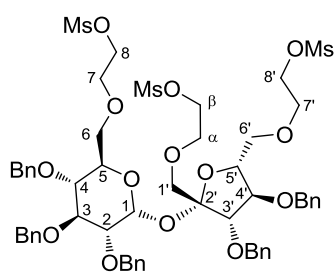
^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.9, 138.7, 138.4, 138.29, 138.25 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 134.71 (C-9), 134.67 (C-9'), 134.5 (C- γ), 117.17 (C-8), 117.14 (C- β), 116.9 (C-8'), 104.6 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.9 (C-3'), 82.7 (C-4'), 81.9 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5'), 77.6 (C-4), 75.5, 74.8, 73.0, 72.5, 72.21 (5x OCH_2Ph), 72.41 (C- α), 72.37 (C-7), 72.22 (C-7'), 71.5 (C-6'), 71.0 (C-1'), 70.5 (C-5), 68.4 (C-6).

Analiza dla $C_{56}H_{64}O_{11}$; obl. C 73.66, H 7.06; ozn. C 73.74, H 6.96.

2,3,3',4,4'-Penta-*O*-benzylo-1',6,6'-tri-*O*-(2-metanosulfonyloksyetylo)-sacharoza (3.128)

Przez roztwór związku **3.127** (568 mg; 0.622 mmol) w dichlorometanie (40 mL), schłodzony do -78 °C, przepuszczałem ozon aż do utrwalenia granatowej barwy (ok. 25 minut), a następnie tlen aż do zaniku barwy. Odstawiłem łaźnię chłodzącą, do mieszaniny dodałem metanol (10 mL) oraz dwie porcje borowodorku sodu w odstępie 1 godziny (2x 282 mg; 2x 7.464 mmol; 2x 12 ekw.) i mieszałem przez 16 godzin (TLC – dichlorometan/metanol 20:1). Do mieszaniny dodałem wodę (5 mL), 10% wodny roztwór NaOH (5 mL) oraz solankę (5 mL) i mieszałem w temperaturze pokojowej jeszcze przez 30 minut. Po rozdzieleniu faz przemyłem fazę wodną dichlorometanem (4x 25 mL). Połączone fazy organiczne osuszyłem i zatężyłem.

Otrzymany surowy triol poddałem mesylowaniu wg procedury **E** (TLC – heksan/octan etylu 1:2). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową (heksan/octan etylu 100:0→25:75), uzyskując produkt **3.128** (312 mg; 0.269 mmol; 43% względem **3.127**) w postaci oleju.



$[\alpha] = +37.2$.

HRMS: $[M(C_{56}H_{70}O_{20}S_3)+Na]^+$ obliczona = 1181.3520, zmierzona = 1181.3524.

1H NMR (600 MHz) δ : 5.59 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 4.36 (d, 1 H, $J_{3',4'} = 7.3$, H-3'), 4.22-4.29 (m, 6 H, H-8a, H-8b, H- β -a, H- β -b, H-7'a, H-7'b), 4.05 (t, 1 H, $J_{4',5'} = 7.3$, H-4'), 3.95 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.3$, H-3), 3.63-3.73 (m, 7 H, H- α -a, H- α -b, H-1'a, H-6'a, H-6'b, H-7'a, H-7'b), 3.54-3.59 (m, 4 H, H-4, H-6a, H-7a, H-7b), 3.50 (dd, 1 H, H-2), 3.47 (d, 1 H, $J_{1'a,1'b} = 11.2$, H-1'b), 3.41 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.8$, $J_{5,6b} = 1.5$, H-6b), 2.95 (s, 3 H, $\underline{CH}_3SO_2^-$), 2.93, 2.92 (s, 3 H, $\underline{CH}_3SO_2^-$), 2.92 (s, 3 H, $\underline{CH}_3SO_2^-$).

^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.6, 138.4, 138.2, 137.93, 137.92 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 104.3 (C-2'), 90.1 (C-1), 83.4 (C-3'), 81.9 (C-4'), 81.8 (C-3), 79.8 (C-2), 79.6 (C-5'), 77.4 (C-4), 75.5, 74.9, 73.0, 72.8, 72.45 (5x OCH_2Ph), 72.51 (C-6'), 72.2 (C-1'), 70.6 (C-5), 69.9 (C-6), 69.3 (C- α), 69.2 (C-7), 69.0 (C-7'), 68.9 (C-8'), 68.7 (C-8), 68.6 (C- β), 37.50, 37.46, 37.44 (3x $\underline{CH}_3SO_2^-$).

Analiza dla $C_{56}H_{70}O_{20}S_3$; obl. C 58.02, H 6.09, S 8.30; ozn. C 57.74, H 6.18, S 8.47.

Tris-(2-benzyloaminoetylo)amina (**3.129**)

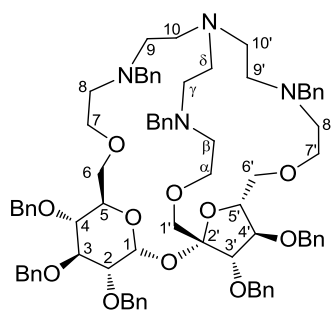
Związek **3.129** otrzymałem wg procedury literaturowej.¹⁸²

Kryptand **3.130**

Reakcję substratu **3.128** (141 mg; 0.120 mmol) z tris-(2-benzyloaminoetylo)aminą **3.129** (55 mg; 0.132 mmol; 1.1 ekw.) prowadziłem wg procedury **H** przez 72 godziny (TLC – DCM/MeOH 10:1). Mieszaninę rozdzieliłem poprzez chromatografię kolumnową typu flash (dichlorometan/metanol 100:0→96:4), otrzymując produkt **3.130** (103 mg; 79.9 μ mol; 65%) w postaci szkliwa.

HRMS: $[M(C_{80}H_{94}N_4O_{11})+H]^+$ obliczona = 1287.6997, zmierzona = 1287.7020.

1H NMR (600 MHz, wybrane sygnały) δ : 5.89 (bs, 1 H, H-1), 3.53 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{1,2} = 3.6$, H-2).



^{13}C NMR (150 MHz) δ : 138.6, 138.4, 137.89, 137.86, 137.61 (C_{quat} , 5x OCH_2Ph), 104.1 (C-2'), 92.1 (C-1), 84.6, 81.5, 80.5, 78.4, 77.2, 70.6 (C-3, C-4, C-5, C-3', C-4', C-5'), 80.5 (C-2), 75.5, 75.3, 73.1, 72.9, 72.7 (5x OCH_2Ph), 74.1, 72.06, 72.01, 70.8, 70.3, 68.6 (C-6, C-7, C-6', C-7', C-1', C- α), 60.8, 60.4, 58.6 (3x NCH_2Ph), 54.5, 53.25, 53.20, 52.6, 52.2, 51.9, 51.5, 48.7 (C-8, C-9, C-10, C-8', C-9', C-10', C- β , C- γ , C- δ).

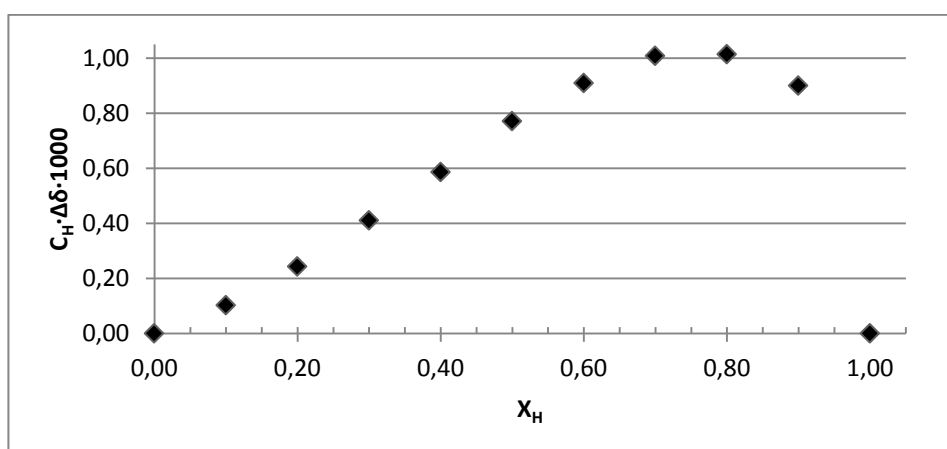
4.4. Badanie oddziaływań gość-gospodarz

4.4.1 Wyznaczanie stechiometrii kompleksu gość-gospodarz

W dwóch fiolkach przygotowałem niezależnie równomolowe naważki gospodarza i gościa (chlorowodorek 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowy), które rozpuściłem w CDCl_3 (3.5 mL). Następnie przygotowałem serię 11 roztworów o objętości 0.5 mL i stałym sumarycznym stężeniu gościa i gospodarza oraz zmieniających się wzajemnych proporcjach gościa i gospodarza (ułamek molowy gospodarza X_G w zakresie od 0 do 1). Dla każdego roztworu wykonałem widmo ^1H NMR, na którym wyznaczałem położenie sygnału protonu H-1. Następnie wyznaczyłem zmiany przesunięcia chemicznego tego protonu względem wyjściowego pomiaru dla roztworu o $X_G = 1$ i obliczyłem iloczyny wartości stężenia gospodarza i wyznaczonych zmian przesunięcia chemicznego. Uzyskane wartości iloczynów przedstawiłem w formie zależności od ułamka molowego gospodarza.

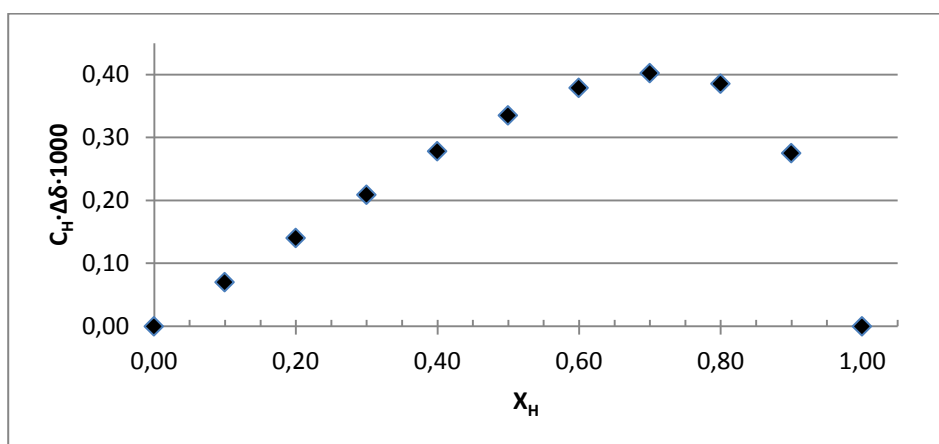
Wykres Job'a dla kompleksu związku **3.44** z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym

Lp.	V_H [μL]	V_G [μL]	C_H [mol/L]	C_G [mol/L]	X_H	δ [ppm]	$\Delta\delta$ [ppm]	$C_H \cdot \Delta\delta \cdot 1000$
1	500	0	0.01826	0.00000	1.00	5.4319	0.0000	0.00000
2	450	50	0.01643	0.00183	0.90	5.3771	-0.0548	0.90042
3	400	100	0.01461	0.00365	0.80	5.3624	-0.0695	1.01434
4	350	150	0.01278	0.00548	0.70	5.3530	-0.0789	1.00768
5	300	200	0.01095	0.00730	0.60	5.3489	-0.0830	0.90918
6	250	250	0.00913	0.00913	0.50	5.3474	-0.0845	0.77089
7	200	300	0.00730	0.01095	0.40	5.3517	-0.0802	0.58567
8	150	350	0.00548	0.01278	0.30	5.3569	-0.0750	0.41050
9	100	400	0.00365	0.01461	0.20	5.3652	-0.0667	0.24336
10	50	450	0.00183	0.01643	0.10	5.3755	-0.0564	0.10297
11	0	500	0.00000	0.01826	0.00	–	–	0.00000



Wykres Job'a dla kompleksu związku **3.48** z chlorowodorkiem 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowym

Lp.	V _H [μL]	V _G [μL]	C _H [mol/L]	C _G [mol/L]	X _H	δ [ppm]	Δδ [ppm]	C _H ·Δδ·1000
1	500	0	0.01527	0.00000	1.00	5.4312	0.0000	0.00000
2	450	50	0.01374	0.00153	0.90	5.4112	-0.0200	0.27484
3	400	100	0.01222	0.00305	0.80	5.3996	-0.0316	0.38539
4	350	150	0.01069	0.00458	0.70	5.3935	-0.0377	0.40241
5	300	200	0.00916	0.00611	0.60	5.3898	-0.0414	0.37882
6	250	250	0.00763	0.00763	0.50	5.3873	-0.0439	0.33515
7	200	300	0.00611	0.00916	0.40	5.3856	-0.0456	0.27820
8	150	350	0.00458	0.01069	0.30	5.3856	-0.0456	0.20865
9	100	400	0.00305	0.01222	0.20	5.3853	-0.0459	0.14002
10	50	450	0.00153	0.01374	0.10	5.3853	-0.0459	0.07001
11	0	500	0.00000	0.01527	0.00	—	—	0.00000



4.4.2 Przygotowanie próbek do miareczkowania NMR

W próbówce NMR umieściłem próbkę gospodarza o masie wyznaczonej z dokładnością do 0.1 mg, zatkałem gumowym septum i uszczelniłem parafilmem. Po dodaniu ok. 0.5 mL CDCl₃ wyznaczyłem dokładną masę rozpuszczalnika, a następnie obliczyłem jego objętość i miano roztworu gospodarza.

W fiolce umieściłem próbkę gościa o masie wyznaczonej z dokładnością do 0.1 mg, zatkałem gumowym septum i uszczelniłem parafilmem. Po dodaniu ok. 0.6 mL CDCl₃ wyznaczyłem dokładną masę rozpuszczalnika, a następnie obliczyłem jego objętość i miano roztworu gościa.

4.4.3 Miareczkowanie NMR

Zarejestrowałem widmo ¹H NMR roztworu gospodarza i wyznaczyłem wartość przesunięcia chemicznego protonu H-1. Następnie dodawałem porcjami roztwór gościa i po dokładnym wymieszaniu rejestrowałem ponownie widmo ¹H NMR, obserwując zmianę przesunięcia chemicznego protonu H-1. Czynność tę powtarzałem do momentu, w którym nie stwierdza-

łem już zmiany przesunięcia chemicznego sygnału lub zmiany te były niewielkie w porównaniu do początku eksperymentu. Następnie wykonałem wykres zależności przesunięcia chemicznego protonu H-1 w cząsteczce receptora od stężenia gościa, a do uzyskanych punktów eksperymentalnych dopasowałem krzywą odpowiadającą wyznaczonej stechiometrii kompleksu przy pomocy programu HypNMR. Po dopasowaniu krzywej wyznaczyłem wartość stałej trwałości kompleksu gość-gospodarz.

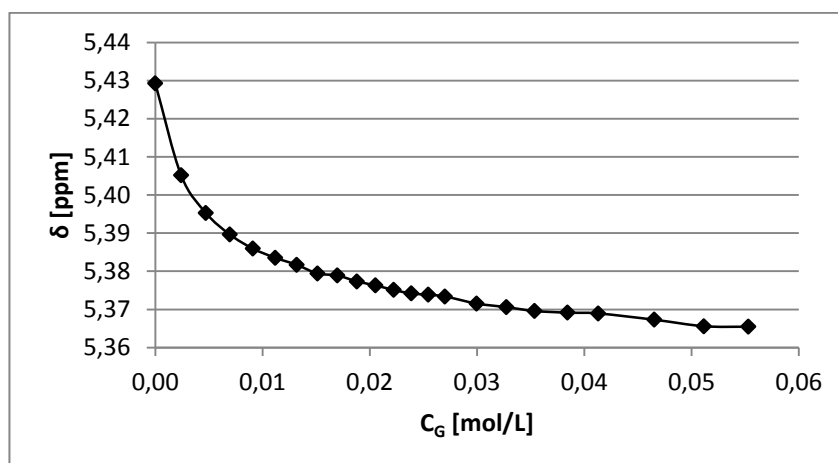
Kompleksowanie chlorowodoru 1-(S)-fenyloetyloamoniowego przez związek 3.44

Lp.	V _G [μL]	C _G [mol/L]	C _H [mol/L]	C _G /C _H	δ [ppm]
1	0	0.000000	0.021040	0.00	5.4293
2	10	0.002405	0.020641	0.12	5.4052
3	20	0.004720	0.020257	0.23	5.3953
4	30	0.006950	0.019887	0.35	5.3897
5	40	0.009101	0.019530	0.47	5.3860
6	50	0.011175	0.019186	0.58	5.3836
7	60	0.013178	0.018854	0.70	5.3817
8	70	0.015113	0.018533	0.82	5.3795
9	80	0.016982	0.018222	0.93	5.3789
10	90	0.018791	0.017922	1.05	5.3774
11	100	0.020540	0.017632	1.16	5.3763
12	110	0.022234	0.017351	1.28	5.3751
13	120	0.023875	0.017079	1.40	5.3742
14	130	0.025465	0.016815	1.51	5.3739
15	140	0.027007	0.016559	1.63	5.3734
16	160	0.029953	0.016070	1.86	5.3716
17	180	0.032731	0.015609	2.10	5.3706
18	200	0.035354	0.015174	2.33	5.3696
19	225	0.038434	0.014663	2.62	5.3692
20	250	0.041313	0.014185	2.91	5.3690
21	300	0.046543	0.013318	3.49	5.3673
22	350	0.0511694	0.012550	4.08	5.3656
23	400	0.0552918	0.011866	4.66	5.3655

$m_H = 10.8 \text{ mg}$
 $M_H = 992.20 \text{ mg/mmol}$
 $n_H = 0.010885 \text{ mmol}$
 $V_H = 0.51733 \text{ mL}$
 $C_H^0 = 0.021040 \text{ mol/L}$

$m_G = 12.3 \text{ mg}$
 $M_G = 157.64 \text{ mg/mmol}$
 $n_G = 0.078026 \text{ mmol}$
 $V_G = 0.61533 \text{ mL}$
 $C_G^0 = 0.126803 \text{ mol/L}$

$K_a = 12589 \text{ M}^{-2}$



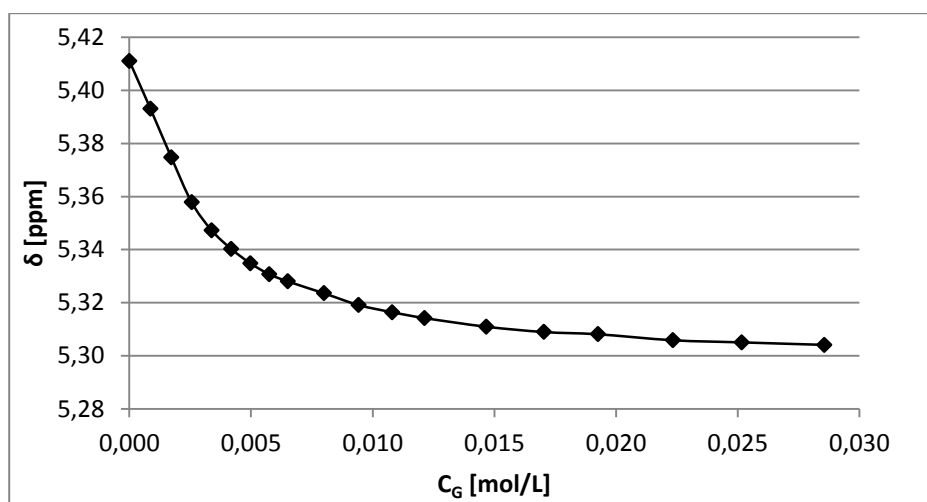
Kompleksowanie chlorowodoru 1-(*S*)-fenyloetyloamoniowego przez związek 3.45

Lp.	V _G [μL]	C _G [mol/L]	C _H [mol/L]	C _G /C _H	δ [ppm]
1	0	0,000000	0,012035	0,000	5,4111
2	5	0,000871	0,011980	0,073	5,3930
3	10	0,001724	0,011863	0,145	5,3748
4	15	0,002561	0,011748	0,218	5,3578
5	20	0,003382	0,011635	0,291	5,3473
6	25	0,004188	0,011524	0,363	5,3403
7	30	0,004978	0,011415	0,436	5,3348
8	35	0,005754	0,011309	0,509	5,3307
9	40	0,006515	0,011204	0,582	5,3280
10	50	0,007997	0,011000	0,727	5,3236
11	60	0,009426	0,010804	0,872	5,3191
12	70	0,010805	0,010614	1,018	5,3164
13	80	0,012136	0,010431	1,163	5,3142
14	100	0,014667	0,010083	1,455	5,3110
15	120	0,017035	0,009758	1,746	5,3090
16	140	0,019256	0,009453	2,037	5,3081
17	170	0,022339	0,009030	2,474	5,3059
18	200	0,025159	0,008643	2,911	5,3051
19	240	0,028565	0,008176	3,494	5,3041

$m_H = 5.7 \text{ mg}$
 $M_H = 942.14 \text{ mg/mmol}$
 $n_H = 0.006050 \text{ mmol}$
 $V_H = 0.5027 \text{ mL}$
 $C_H^0 = 0.012035 \text{ mol/L}$

$m_G = 8.4 \text{ mg}$
 $M_G = 157.64 \text{ mg/mmol}$
 $n_G = 0.053286 \text{ mmol}$
 $V_G = 0.6028 \text{ mL}$
 $C_G^0 = 0.088397 \text{ mol/L}$

$K_a = 79432 \text{ M}^{-2}$



5. Suplement

Część wyników zawartych w niniejszej rozprawie ukazała się w formie publikacji:

- 1) Kowalski, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Synlett* **2014**, 25, 641-644.

Ponadto prezentowane były na konferencjach:

- 1) 14th Tetrahedron Symposium, Wiedeń, 25-28 VI 2013 r.
- 2) 18th European Symposium on Organic Chemistry, Marsylia, 7-12 VII 2013 r.
- 3) Balticum Organicum Syntheticum, Wilno, 5-10 VII 2014 r.
- 4) Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 16-18 IV 2015 r.

Podczas studiów doktoranckich byłem również zaangażowany w przygotowanie poniższych publikacji:

- 1) Kowalski, M.; Łęczycka, K.; Listkowski, A.; Jarosz, S. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods* (CRC Press; Ed. Roy, R; Vidal, S.), **2015**, 3, chapter 23, 179-186.
- 2) Jarosz, S.; Potopnyk, M. A.; Kowalski, M. *Carbohydrate Chemistry: Chemical and Biological Approaches* (RSC Publishing; Ed. Rauter, A. P.; Lindhorst, T.; Queneau, Y.), **2014**, 40, chapter 12, 257-269.

6. Literatura

-
- ¹ Atwood, J. L.; Steed, J. W. (ed.) *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2004**.
- ² Główny Urząd Statystyczny, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/przemysl-budownictwo-srodki-trwale/przemysl/produkcja-wyrobow-przemyslowych-w-2014-r-,3,12.html>, dostęp w dniu 08.08.2015 r.
- ³ Jenner, M. R. The uses and commercial development of sucralose, in T.H. Grenby (Ed.), *Advances in Sweeteners* **1996**, 253–262.
- ⁴ Desai, N. B.; Lowicki, N. *Cosmet. Toiletries* **1985**, *100*, 55–59.
- ⁵ Mattson, F. H.; Volpenhein, R. A. *J. Lipid Res.* **1972**, *13*, 325–328.
- ⁶ Janicot, I.; Bouchu, A.; Descotes, G.; Wong, E. *Tenside Surfactants Deterg.* **1996**, *33*, 290–296.
- ⁷ Villandier, N.; Adam, I.; Jerome, F.; Barrault, J.; Pierre, R.; Bouchu, A.; Fitremann, J.; Queneau, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *259*, 67–77.
- ⁸ Fanton, E.; Fayet, C.; Gelas, J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *298*, 85–92.
- ⁹ Queneau, Y.; Gagnaire, J.; West, J. J.; Mackenzie, G.; Goodby, J. W. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2839–2844.
- ¹⁰ Barros, M. T.; Petrova, K. T. *Europ. Polym. J.* **2009**, *45*, 295–301.
- ¹¹ Hanson, J. C.; Sieker, L. C.; Jansen, L. H. *Acta Cryst. B* **1973**, *29*, 797–808.
- ¹² Kołodziejczyk, A. *Naturalne związki organiczne*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2006.
- ¹³ Queneau, Y.; Jarosz, S.; Fittreman, J.; Lewandowski, B. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.* **2007**, *61*, 217–292.
- ¹⁴ Stephen, H.; Stephen, T. *Solubilities of Organic and Inorganic compounds*, Macmillan, New York **1963**.
- ¹⁵ Purves, C. B.; Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 1973–1977.
- ¹⁶ Smoleński, K.; Porejko, S. *Roczniki Chem.*, **1936**, *16*, 281–287.
- ¹⁷ Gradnig, G.; Legler, G.; Stütz, A. E. *Carbohydr. Res.* **1996**, *287*, 49–57.
- ¹⁸ Lichtenthaler, F. W.; Immel, S.; Pokinskyj, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 1938–1947.
- ¹⁹ Josephson, K. *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230–240.
- ²⁰ Hough, L.; Mufti, K. S. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144–147.
- ²¹ Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
- ²² Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895–2898.
- ²³ Otake, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199–3205.
- ²⁴ Kanemaru, M.; Kuwahara, S.; Yamamoto, K.; Kaneko, Y.; Kadokawa, J. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2718–2722.
- ²⁵ Franke, F.; Guthrie, R. D. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 639–647.
- ²⁶ Franke, F.; Guthrie, R. D. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285–1290.
- ²⁷ Karl, H.; Lee, C. K.; Khan, R. *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 31–38.
- ²⁸ Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Correia-da-Silva, P.; Potewar, T. M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1897–1906.
- ²⁹ Potopnyk, M. A.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4258–4261.
- ³⁰ Gouy, M.-H.; Danel, M.; Gayral, M.; Bouchu, A.; Queneau, Y. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2303–2308.
- ³¹ Molinier, V.; Wiśniewski, K.; Bouchu, A.; Fitremann, J.; Queneau Y. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 657–669.
- ³² Clode, D. M.; McHale, D.; Sheridan, J. B.; Birch, G. G.; Rathbone E. B. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 141–146.
- ³³ Abouhilale, S.; Greiner, J.; Riess, J. G. *Carbohydr. Res.* **1991**, *212*, 55–64.

- ³⁴ Molinier, V.; Fitremann, J.; Bouchu, A.; Queneau, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1753-1762.
- ³⁵ Carbonel, S.; Fayet, C.; Gelas, J., *Carbohydr. Res.* **1999**, *319*, 63-73.
- ³⁶ Khan, R.; Mufti, K. S., *Carbohydr. Res.* **1975**, *43*, 247-253.
- ³⁷ Porwanski, S.; Salanski, P.; Descotes, G.; Bouchu, A.; Queneau, Y., *Synthesis* **2000**, 525-528.
- ³⁸ Salanski, P.; Descotes, G.; Bouchu, A.; Queneau, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 129-142.
- ³⁹ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801-811.
- ⁴⁰ Whistler, R. L.; Anisuzzaman, A. K. M. *Meth. Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227-231.
- ⁴¹ Anisuzzaman, A. K. M.; Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511-518.
- ⁴² Garegg, P. J.; Samulesson, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 978-980.
- ⁴³ Garcia-Fernandez, J. M.; Gabelle, A.; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1994**, *265*, 249-270.
- ⁴⁴ Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7043-7047.
- ⁴⁵ Amariutei, L.; Descotes, G.; Kugel, C.; Maitre, J. P.; Mentech, J., *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *7*, 21-31.
- ⁴⁶ McKeown, G. G.; Serenius, R. S. E.; Hayward, L. D. *Can. J. Chem.* **1957**, *35*, 30-38.
- ⁴⁷ Imagawa, H.; Tsuchihashi, T.; Singh, R. K.; Yamamoto, H.; Sugihara, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 153-155.
- ⁴⁸ Zikopoulos, J. N.; Eklund, S. H.; Robyt, J. F. *Carbohydr. Res.* **1982**, *104*, 245-251.
- ⁴⁹ Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Thomassigny, C., *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 419-423.
- ⁵⁰ Ying, W.; Gaddam, V.; Harmata, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2723-2725.
- ⁵¹ Sachinvala, N. D.; Niemczura, W. P.; Litt, M. H. *Carbohydr. Res.* **1991**, *218*, 237-245.
- ⁵² Sachinvala, N. D.; Chen, H.; Niemczura, W. P.; Furusawa, E.; Cramer, R. E.; Rupp, J. J.; Ganjian, I. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1791-1795.
- ⁵³ Jarosz, S.; Kościółowska, I. *Patent Polski* **1999**, *PL 177,187*; *Chem. Abstr.*, **2001**, *134*, 281070v.
- ⁵⁴ Mach, M. *Praca doktorska* **2000**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁵⁵ Mach, M.; Zawisza, A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Volume I (Ed. Pavol Kováč), Taylor & Francis Group, Boca Raton-London-New York, **2012**, 387-411.
- ⁵⁶ Burdyńska, J. *Praca magisterska* **2009**, Politechnika Warszawska i IChO PAN, Warszawa.
- ⁵⁷ Ciunik, Z.; Jarosz, S. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 207-212.
- ⁵⁸ Jarosz, S., *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 73-79.
- ⁵⁹ Jarosz, S.; Mach, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1111-1122.
- ⁶⁰ Jarosz, S.; Mach, M.; Frelek, J. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 693-715.
- ⁶¹ Jarosz, S.; Mach, M. *Pol. J. Chem.* **1999**, *73*, 981-988.
- ⁶² Mach, M.; Jarosz, S., *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 411-424.
- ⁶³ Burdyńska, J.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *29*, 403-415.
- ⁶⁴ Listkowski, A. *Praca doktorska* **2004**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁶⁵ Mach, M.; Jarosz, S.; Listkowski, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485-493.
- ⁶⁶ Lewandowski, B. *Praca doktorska* **2008**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁶⁷ Gawęł, A.; Jarosz, S. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 332-347.
- ⁶⁸ Lewandowski, B.; Listkowski, A.; Petrova, K.; Jarosz, S. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Volume I (Ed. Pavol Kováč), Taylor & Francis Group, Boca Raton-London-New York, **2012**, 413-430.
- ⁶⁹ Jarosz, S.; Listkowski, A., *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753-763.

- ⁷⁰ Yin, Z.-J.; Wang, B.; Li, Y.-B.; Meng, X.-B.; Li, Z.-J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 536-539.
- ⁷¹ Potopnyk, M. A. *Praca doktorska* **2013**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁷² Gaweł, A. *Praca doktorska* **2010**, IChO PAN, Warszawa.
- ⁷³ Jarosz, S.; Lewandowski, B. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 965-969.
- ⁷⁴ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 643-662.
- ⁷⁵ Lees, W. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1860-1869.
- ⁷⁶ Jarosz, S.; Listkowski, A. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 492-496.
- ⁷⁷ Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 2161-2168.
- ⁷⁸ Jarosz, S.; Lewandowski, B.; Listkowski, A. *Synthesis* **2008**, *6*, 913-916.
- ⁷⁹ Jarosz, S.; Listkowski, A.; Lewandowski, B. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 1285-1295.
- ⁸⁰ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117-5126.
- ⁸¹ Pakulski, Z.; Gajda, N.; Jawiczuk, M.; Frelek, J.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1246-1254.
- ⁸² Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495-2496.
- ⁸³ Curtis, W. D.; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F.; Jones, G. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 833-835.
- ⁸⁴ a) Laidler, D. A.; Stoddart, J. F. *Carbohydr. Res.* **1977**, *55*, C1-C4; b) Laidler, D. A.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 481-483; c) Pettman, R. B. Stoddart, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 457-460; d) Pettman, R. B. Stoddart, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 461-464; e) Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L.; Czugler, M. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 1163-1171; f) Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L. *Carbohydr. Res.* **1986**, *147*, 31-37; g) Toke, L.; Bako, P.; Keseru, G. M.; Albert, M.; Fenichel, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 213-222.
- ⁸⁵ a) Vicent, C.; Martin-Lomas, M.; Penades, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3605-3612; b) Vicent, C.; Jimenez-Barbero, J.; Martin-Lomas, M.; Penades, S.; Cano, F. H.; Foces-Foces, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 905-912; c) Miethchen, R.; Gabriel, T. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2309-2316; d) Miethchen, R.; Fehring, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 553-561.
- ⁸⁶ a) Joly, J.-P.; Nazhaoui, M.; Dumont, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 369-380; b) Joly, J.-P.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4231-4234; c) Joly, J.-P.; Moll, N. *J. Chromatogr.* **1990**, *521*, 134-140.
- ⁸⁷ a) Mani, N. S.; Kanakamma, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3629-3632; b) Kanakamma, P. P.; Mani, N. S.; Maitra, U.; Nair, V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2339-2344; c) Garegg, P. J.; Hultberg, H. *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C10-C11; d) Miethchen, R.; Fehring, V. *Synthesis* **1998**, 94-98; e) Faltin, F.; Fehring, V.; Miethchen, R. *Synthesis* **2002**, 1851-1856.
- ⁸⁸ a) Faltin, F.; Fehring, V.; Arrieta, A.; Schareina, T.; Selke, R.; Miethchen, R. *Synthesis* **2001**, 638-646; b) Shimazuma, M.; Kadoya, Y.; Takai, Y.; Imamura, H.; Yamada, H.; Takeda, T.; Arakawa, R.; Takahashi, S.; Sawada, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4795-4807; c) Liptak, A.; Imre, J.; Harangi, J.; Nanasi, P. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3721-3727.
- ⁸⁹ Xie, J.; Bogliotti, N. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7678-7739.
- ⁹⁰ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem* **2014**, *71*, 227-295.
- ⁹¹ Jarosz, S.; Listkowski, A.; Mach, M. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 683-687.
- ⁹² Jarosz, S.; Listkowski, A. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 492-496.
- ⁹³ Doyle, D.; Murphy, P. V. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2535-2544.
- ⁹⁴ Das, S. N.; Rana, R.; Chatterjee, S.; Kumar, G. S.; Mandal, S. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9958-9969.
- ⁹⁵ Allam, A.; Dupont, L.; Behr, J.-B.; Plantier-Royon, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 817-823.
- ⁹⁶ Yu, Y.; Bogliotti, N.; Tang, J.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7749-7760.
- ⁹⁷ Swarbrick, J. M.; Graeff, R.; Garnham, C.; Thomas, M. P.; Galione, A.; Potter, B. V. L. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2458-2461.
- ⁹⁸ Tiwari, V. K.; Kumar, A.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2945-2956.

- ⁹⁹ Li, X.; Liu, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5525-5528.
- ¹⁰⁰ Dumont-Hornebeck, B.; Joly, J.-P.; Coulon, J.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1999**, *320*, 147-160.
- ¹⁰¹ Dumont-Hornebeck, B.; Joly, J.-P.; Coulon, J.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1999**, *321*, 214-227.
- ¹⁰² Copola, C.; Simeone, L.; Trotta, R.; De Napoli, L.; Randazzo, A.; Montesarchio, D. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6769-6774.
- ¹⁰³ Rodriguez-Lucena, D.; Benito, J. M.; Alvarez, E.; Jaime, C.; Perez-Miron, J.; Mellet, C. O.; Fernandez, J. M. G.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2967-2979.
- ¹⁰⁴ Porwański, S.; Marsura, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2047-2050.
- ¹⁰⁵ Rodriguez-Lucena, D.; Mellet, C. O.; Jaime, C.; Burusco, K. K.; Fernandez, J. M. G.; Benito, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2997-3008.
- ¹⁰⁶ Cirillo, L.; Silipo, A.; Bedini, E.; Parrilli, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4062-4074.
- ¹⁰⁷ Pintal, M.; Kryczka, B.; Marsura, A.; Porwański, S. *Carbohydr. Res.* **2014**, *386*, 18-22.
- ¹⁰⁸ Jarikote, D. V.; Murphy, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4959-4970.
- ¹⁰⁹ Jarikote, D. V.; Li, W.; Jiang, T.; Eriksson, L. A.; Murphy, P. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 826-835.
- ¹¹⁰ Laidler, D. A.; Stoddart, J. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 979-980.
- ¹¹¹ Bako, T.; Bako, P.; Szollosy, A.; Nagy, K.; Toke, L. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2001**, *39*, 247-251.
- ¹¹² Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 132-133.
- ¹¹³ Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2967-2970.
- ¹¹⁴ Pietraszkiewicz, M.; Salanski, P.; Jurczak, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1184.
- ¹¹⁵ Pietraszkiewicz, M.; Salanski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2971-2973.
- ¹¹⁶ Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1161-1164.
- ¹¹⁷ Bako, P.; Vizvardi, K.; Toppet, S.; van der Eycken, E.; Hoornaert, G. J.; Toke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14975-14988.
- ¹¹⁸ Mako, A.; Bako, P.; Szollosy, A.; Bako, T.; Peltz, C.; Keglevich, P. *ARKIVOC* **2009**, *7*, 165-179.
- ¹¹⁹ Bako, P.; Toke, L. *J. Incl. Phenom.* **1995**, *23*, 195-201.
- ¹²⁰ Bako, P.; Fenichel, L.; Toke, L.; Davison, A., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 1235-1237.
- ¹²¹ Rapi, Z.; Bako, P.; Keglevich, G.; Szollosy, A.; Drahos, L.; Hegedus, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, *365*, 61-68.
- ¹²² Bako, T.; Bako, P.; Keglevich, G.; Bathori, N.; Czugler, M.; Tatai, J.; Novak, T.; Parlagh, G.; Toke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1917-1923.
- ¹²³ Mako, A.; Szollosy, A.; Keglevich, G.; Menyhard, D. K.; Bako, P.; Toke, L. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 525-535.
- ¹²⁴ Bako, T.; Bako, P.; Keglevich, G.; Bombicz, P.; Kubinyi, M.; Pal, K.; Bodor, S.; Mako, A.; Toke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *15*, 1589-1595.
- ¹²⁵ Mako, A.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szollosy, A.; Drahos, L.; Hegedus, L.; Bako, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 919-925.
- ¹²⁶ Bako, P.; Rapi, Z.; Keglevich, G.; Szabo, T.; Soti, P. L.; Vigh, T.; Grun, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1473-1476.
- ¹²⁷ Rapi, Z.; Bako, P.; Keglevich, G.; Szollosy, A.; Drahos, L.; Botyanszki, A.; Holczbauer, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 489-496.
- ¹²⁸ Menand, M.; Blais, J.-C.; Valery, J.-M.; Xie, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3295-3298.
- ¹²⁹ Xie, J.; Menand, M.; Maisonneuve, S.; Metivier, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5980-5985.
- ¹³⁰ Hsieh, Y.-C.; Chir, J.-L.; Zou, W.; Wu, H.-H.; Wu, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1020-1023.
- ¹³¹ Hsieh, Y.-C.; Chir, J.-L.; Wu, H.-H.; Chang, P.-S.; Wu, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2236-2239.

- ¹³² Hsieh, Y.-C.; Chir, J.-L.; Yang, S.-T.; Chen, S.-J.; Hu, C.-H.; Wu, A.-T. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 978–981.
- ¹³³ Hsieh, Y.-C.; Chir, J.-L.; Wu, H.-H.; Guo, C.-Q.; Wu, A.-T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 109-111.
- ¹³⁴ Yang, S.-T.; Liao, D.-J.; Chen, S.-J.; Hu, C.-H.; Wu, A.-T. *Analyst* **2012**, *137*, 1553-1555.
- ¹³⁵ Jarosz, S.; Mach, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 769-780.
- ¹³⁶ Jarosz, S.; Listkowski, A.; Lewandowski, B.; Ciunik, Z.; Brzuszkiewicz, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8485-8492.
- ¹³⁷ Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Chem. Commun.* **2008**, 6399-6401.
- ¹³⁸ Potopnyk, M. A.; Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1474-1479.
- ¹³⁹ Lewandowski, B.; Jarosz, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2532-2535.
- ¹⁴⁰ Ando, N.; Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y. *Synthesis* **1978**, 688-690.
- ¹⁴¹ Carmack, M.; Kelley, C. J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2171-2173.
- ¹⁴² Feit, P. W. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 14-17.
- ¹⁴³ Gryko, D. T.; Piątek, P.; Sałański, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1771-1778.
- ¹⁴⁴ Jurczak, J.; Kasprzyk, S.; Sałański, P.; Stankiewicz, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, *14*, 956-957.
- ¹⁴⁵ Jurczak, J.; Stankiewicz, T.; Sałański, P.; Kasprzyk, S.; Lipkowski, P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1478-1488.
- ¹⁴⁶ Gryko, D. T.; Piątek, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7957-7966.
- ¹⁴⁷ Lipkowski, P.; Gryko, D. T.; Jurczak, J.; Lipkowski, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3833-3836.
- ¹⁴⁸ Gryko, D. T.; Piątek, P.; Jurczak, J. *Synthesis* **1999**, *2*, 336-340.
- ¹⁴⁹ Szumna, A.; Jurczak, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4031-4039.
- ¹⁵⁰ Piątek, P.; Gruza, M. M.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1763-1769.
- ¹⁵¹ Gruza, M. M.; Pokrop, A.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1939-1946.
- ¹⁵² Sabah, K. J.; Hashim, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1534-1537.
- ¹⁵³ Dondoni, A.; Hu, X.; Marra, A.; Banks, H. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3295-3298.
- ¹⁵⁴ Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 141-160.
- ¹⁵⁵ Barrett, A. G. M.; Mani, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6133-6136.
- ¹⁵⁶ Potopnyk, M. A.; Jarosz, S. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 437-443.
- ¹⁵⁷ Kinzie, C. R.; Steele, A. D.; Pasciolla, S. M.; Wuest, W. M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4966-4968.
- ¹⁵⁸ Feher-Voelger, A.; Borges-Gonzalez, J.; Carrillo, R.; Morales, E. Q.; Gonzalez-Platas, J.; Martin, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4007-4022.
- ¹⁵⁹ Billing, J. F.; Nilsson, U. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 991-993.
- ¹⁶⁰ Pawar, S. A.; Jabgunde, A. M.; Maguire, G. E. M.; Kruger, H. G.; Sayed, Y.; Soliman, M. E. S.; Dhavale, D. D.; Govender, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *60*, 144-154.
- ¹⁶¹ Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spektroskopowe metody identyfikacji związków organicznych*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008.
- ¹⁶² Macleod, F.; Lang, S.; Murphy, J. A. *Synlett*, **2010**, 529-534.
- ¹⁶³ Reitz, A. B.; Tuman, R. W.; Marchione, C. S.; Jordan Jr, A. D.; Bowden, C. R.; Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2110-2116.
- ¹⁶⁴ Kowalski, M.; Cmoch, P.; Jarosz, S. *Synlett* **2014**, *25*, 641-644.
- ¹⁶⁵ Dougherty, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 885-893.
- ¹⁶⁶ Goodrow, M. H.; Musker, W. K. *Synthesis* **1981**, 457-459.

- ¹⁶⁷ White, J. D.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Ohira, S.; Jayasinghe, L. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2270-2284.
- ¹⁶⁸ Quallich, G. J.; Makowski, T. W.; Sanders, A. F.; Urban, F. J.; Varquez, E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4116-4119.
- ¹⁶⁹ Chang, M.-Y.; Chen, C.-Y.; Chen, S.-T.; Chang, N.-C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7547-7553.
- ¹⁷⁰ Balieu, S.; Toutah, K.; Carvo, L.; Chamoreau, L.-M.; Rousseliere, H.; Courillon, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2876-2880.
- ¹⁷¹ Corkey, B. K.; Heller, S. T.; Wang, Y.-M.; Toste, F. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5640-5646.
- ¹⁷² Bechara, G.; Leygue, N.; Galaup, C.; Mestre, B.; Picard, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6522-6525.
- ¹⁷³ Sunkur, M.; Baris, D.; Hosgoren, H.; Togrul, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2570-2575.
- ¹⁷⁴ Schnopp, M.; Haberhauer, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4458-4467.
- ¹⁷⁵ Chmielewski, M.; Jurczak, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6080-6094.
- ¹⁷⁶ Piper, J. R.; Laseter, A. G.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 357-364.
- ¹⁷⁷ Elliott, R. D.; Brockman, R. W.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 350-352.
- ¹⁷⁸ Elliott, R. D.; Pruett, P. S.; Brockman, R. W.; Montgomery, J. A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 927-930.
- ¹⁷⁹ Wirpsza, L.; Krasnoperov, L.; Mustaev, A. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry* **2013**, *253*, 30-37.
- ¹⁸⁰ Trmcic, M.; Hodgson, D. R. W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 732-741.
- ¹⁸¹ Jones, D. S.; Barstad, P. A.; Field, M. J.; Hachmann, J. P.; Hayag, M. S.; Hill, K. W.; Iverson, G. M.; Livingston, D. A.; Palanki, M. S.; Tibbets, A. R.; Yu, L.; Coutss, S. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2138-2144.
- ¹⁸² Charalambidis, G.; Ladomenou, K.; Boitrel, B.; Coutsolelos, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1263-1268.

B. Org. 371/16



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.371/16



90000000191640