

**PRACA
DOKTORSKA**

INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ PAN



PRACA DOKTORSKA

Synteza związków zawierających dwie jednostki sacharozowe

Autor:

Norbert Gajda

Promotor:

Sławomir Jarosz

Praca wykonana w zespole IV w latach 2010-2016

A-21-6
K-C-130
K-C-132
K-g-152
K-C-119

Warszawa 2016

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.383/16



90000000193743



B. Org. 383/16

Praca doktorska została wykonana w ramach projektu
PO IG.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 Fundu-
szu Rozwoju Regionalnego.



INNOWACYJNA GOSPODARKA
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Streszczenie Rozprawy Doktorskiej

Celem pracy było opracowanie użytecznej metody syntezy makrocyklicznych układów dimerycznych opartych na 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozie i 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozie.

Przegląd literaturowy składa się z dwóch części. W pierwszej części omówione zostały właściwości fizykochemiczne sacharozy oraz przedstawiono znane metody otrzymywania użytecznych pochodnych tego disacharydu: eterów sililowych i trytylowych, estrów, jak również acetalii. Ponadto przedstawiono metody syntezy 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy oraz 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy, kluczowych platform chiralnych w syntezie makrocyklicznych receptorów. W drugiej części przedstawione zostały dotychczasowe osiągnięcia w zakresie syntezy makrocyklicznych związków opartych na sacharozie. Omówiono syntezy układów opartych na jednej cząsteczce sacharozy, w których pierścień zawierający atomy tlenu i/lub azotu zbudowany został przez łączenie pozycji 6 i 6'. Zaprezentowano również nieliczne znane syntezy układów dimerycznych zawierających dwa fragmenty sacharozowe. Ponadto porównano własności kompleksujące takich związków.

W badaniach własnych zaprezentowano wyniki uzyskane w toku badań prowadzonych nad syntezą związków makrocyklicznych opartych na 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-benzyl- i 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-metylo-sacharozie. Zaprezentowano nowe metody syntezy pochodnej 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy. Najistotniejszą część badań własnych przedstawia wyniki prac nad połączeniem pozycji C-6 dwóch cząsteczek sacharozy. Przebadana została reakcja typu S_N2 z nierozgałęzionymi łańcuchami alifatycznymi zawierającymi atomy tlenu, azotu lub siarki oraz reakcja metatezy z wykorzystaniem katalizatora Grubbsa I oraz II generacji. Zaprezentowano również wykorzystanie reakcji typu Wittiga-Hornera do syntezy dimerycznych układów makrocyklicznych.

W części eksperymentalnej opisano procedury otrzymywania nowych pochodnych 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy lub 1',2,3.3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy oraz podano pełną charakterystykę otrzymanych produktów.

Summary of the Ph.D. Thesis

The objective of this Ph.D. dissertation was the elaboration of the methodology of the synthesis of dimeric macrocyclic derivatives based on 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzyl- and/or 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-methyl-sucrose.

The review of the literature is composed of two parts. First one is focused on the physicochemical properties of sucrose and on the synthesis of useful derivatives of this di-saccharide: silyl and trityl ethers, esters, and acetals. Known methods of the preparation of 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzyl- and 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-methyl-sucrose are briefly described. In the second part, previous reports on the synthesis of macrocycles with sucrose scaffold are reviewed. This material covers the preparation of compounds containing one sucrose molecule in which macrocyclic ring is built via a connection of the 6 and 6' positions as well as dimeric derivatives containing two sucrose units. Complexing properties of such receptors are also discussed.

The results of own research on dimeric macrocyclic compounds based on 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzyl- and 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-methyl-sucrose are collected in a separate part. These results propose several new methods for the preparation of 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylsucrose and useful strategies of the connection of two sucrose molecules via their terminal C6. This includes the S_N2 reaction with simple aliphatic compounds containing oxygen, nitrogen, or sulfur atoms, metathesis reactions with Grubbs catalyst I and II generation, reductive amination, and reaction with oxalyl chloride. The usefulness of the Wittig-Horner type reaction in the preparation of the target with two sucrose units is demonstrated.

Experimental part provides all synthetic procedures and full analytical data of the new derivatives of 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-benzylsucrose and 1',2,3,3',4,4'-hexa-*O*-methylsucrose.

Dziękuję Panu Profesorowi Sławomirowi Jaroszowi za opiekę, cenne uwagi i wskazówki oraz cierpliwość podczas wykonywania niniejszej pracy.

Dziękuję całemu Zespołowi IV za wielką pomoc i wspaniałą atmosferę w pracy.

Dziękuję rodzicom za wsparcie i wiarę we mnie.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	11
1 Wprowadzenie	13
1.1 Cel pracy	13
2 Część literaturowa	17
2.1 Wstęp	17
2.2 Disacharydy	19
2.3 Sacharoza – własności i reaktywność	22
2.3.1 Właściwości fizykochemiczne sacharozy	22
2.3.2 Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych	24
2.3.2.1 Etery	24
2.3.2.2 Acetale	27
2.3.2.3 Estry	28
2.3.3 2,3,3',4,4'-penta- <i>O</i> -benzylosacharoza	34
2.3.4 1',2,3,3',4,4'-heksa- <i>O</i> -benzylosacharoza	38
2.4 Związki makrocykliczne oparte na sacharozie	42
2.4.1 Podsumowanie	55
3 Badania własne	57
3.1 Przygotowanie substratów	59
3.2 Synteza związków makrocyklicznych	64
3.3 Podsumowanie prac badawczych	96

4	Część eksperymentalna	99
4.1	Uwagi ogólne	99
4.2	Przepisy szczegółowe	100
	Bibliografia	135

Wykaz stosowanych skrótów

DMP	–	nadjodan Dess-Martina
TBAF	–	fluorek tetrabutylamoniowy
BOMCl	–	eter benzylochlorometylowy
MOMCl	–	chlerek metoksymetylu
DEAD	–	azadikarboksylan etylu
DIAD	–	azadikarboksylan izopropylu
DIPEA	–	diizopropylodietylamina
TBAB	–	bromek tetrabutylamoniowy
TBAF	–	fluorek tetrabutylamoniowy
DMAP	–	N,N-dimetyloaminopirydyna
BnBr	–	bromek benzylu
TrCl	–	chlerek tryfenylometylu
MsCl	–	chlerek metanosulfonylu
TBDMSCl	–	chlerek <i>tert</i> -butyldimetylosililowy
TBDPSCl	–	chlerek <i>tert</i> -butyldifenylosililowy

1

Wprowadzenie

1.1 Cel pracy

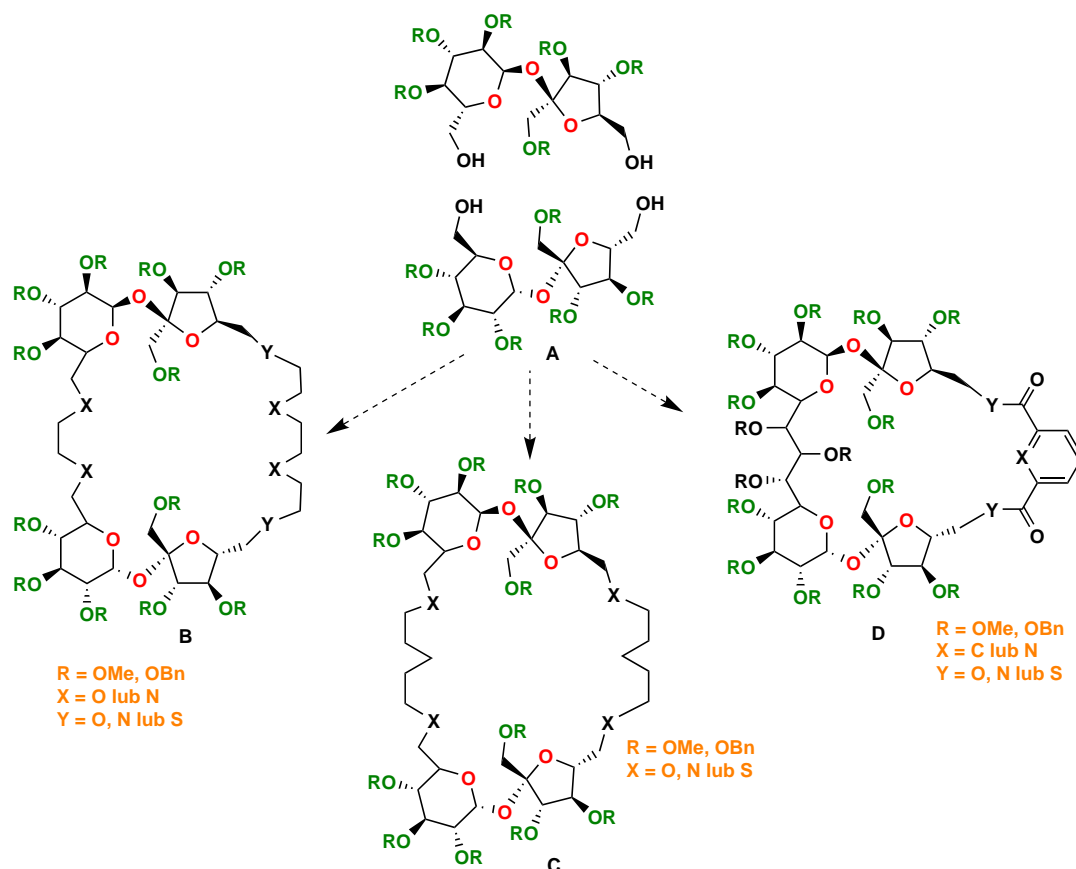
Prace nad funkcjonalizacją cząsteczki sacharozy prowadzone są w zespole prof. Jarosza w Instytucie Chemii Organicznej PAN od wielu lat. Pierwsze prace nad metodologią syntezy związków makrocyklicznych opartych o rdzeń sacharozy zostały wykonane przez Mateusza Macha. W swojej pracy doktorskiej przebadał on możliwość połączenia pozycji 6 i 6' sacharozy odpowiednimi mostkami węglowodorowymi. Reakcje z 1,4-dijodobutanem i 1,5-dijodopentanem dały odpowiednie związki makrocykliczne jednak wydajność takiej reakcji była w granicach 20%.

Jedynie reakcja z 1,3-dijodopropanem nie dała oczekiwanego produktu z uwagi na to, że trzy atomy węgla to zbyt mało, aby połączyć końce 6 i 6'. Dużo lepsze rezultaty Mach uzyskał zamieniając diiodoalkany na pochodne ditosylanów glikolu di- oraz trietylenowego. W reakcji tej odpowiednie pochodne eterów koronowych powstawały z wydajnością około 50%.¹ Badania te były punktem wyjścia dla Arkadiusza Listkowskiego, który wykorzystując cząsteczkę sacharozy, w której drugorzędowe grupy hydroksylowe zabezpieczone były w postaci eterów benzylowych, otrzymał szereg analogów eterów koronowych zawierających wyłącznie atomy tlenu w pierścieniu. Próba połączenia końców 6 i 6' benzylosacharozy 1,5-diaminopentanem, 4,7-dioksa-1,10-dekadiaminą czy 4,7,10-trioksa-1,13-diaminą zakończyła się niepowodzeniem. Natomiast w przypadku układów zawierających atomy siarki

udało się co prawda zsyntetyzować pochodną 6,6'-ditiolową, jednak produktami ubocznymi były tutaj związki, w których pozycje 6 i 6' połączone były mostkiem disiarczkowym lub jednym tylko atomem siarki. Związku o dużym dziewiętnastoczłonowym pierścieniu nie udało się uzyskać. Innym kierunkiem badań była próba łączenia dwóch jednostek sacharozowych w układ, który posiadałby symetrię C_2 . Jednak i tutaj żmudna, wieloetapowa synteza odpowiednich substratów, które po połączeniu miały dać układ C_2 symetryczny i zawierać atomy tlenu wbudowane we fragmenty mostkowe nie powiodła się. W osiągnięciu celu nie pomogło również zastosowanie reakcji metatezy.²

Kolejną próbę syntezy układów C_2 symetrycznych podjął Bartosz Lewandowski. Wykorzystał on reakcję Huisgena w celu połączenia dwóch fragmentów sacharozowych sfunkcjonalizowanych grupą azydkową w pozycji 6 z łącznikami, którymi były pochodne katecholu oraz 2,6-lutydyny. Uzyskane wydajności były bardzo przyzwoite i wynosiły odpowiednio 85% dla pochodnej katecholu i 95% dla pochodnej 2,6-lutydyny. Próby połączenia końców 6' dwóch fragmentów sacharozowych różnymi łącznikami zakończyły się niepowodzeniem. Dopiero zastosowanie etylenodiaminy i chlorowodoru L-fenyloglicynianu metylu jako templaty pozwoliło domknąć pierścienie. Uzyskane wydajności były niewielkie i wynosiły odpowiednio 10% i 20%. Na dodatek produkty były zanieczyszczone produktami oligomeryzacji dimesylanu i etylenodiaminy.³

Związki otrzymane przez Macha i Listkowskiego wykazywały umiarkowane zdolności kompleksujące względem Li^+ , Na^+ czy K^+ . Wprowadzenie dodatkowych atomów azotu do pierścienia zdecydowanie poprawiło zdolności kompleksujące tych układów. Moje badania nad chemią sacharozy są naturalnym rozwinięciem tych osiągnięć w kierunku opracowania dogodnej drogi syntezy i ewentualnego zbadania właściwości kompleksujących jeszcze bardziej zaawansowanych układów. Dlatego też zwróciłem się w kierunku budowy związków opartych o dwie jednostki sacharozowe połączone różnymi układami mostkującymi. Związki tego rodzaju nie są znane w literaturze z wyjątkiem dwóch przykładów otrzymanych przez Lewandowskiego. Rysunek 1.1 przedstawia rodzaje struktur spośród wielu możliwych do wyobrażenia, nad którymi postanowiłem się skoncentrować w mojej pracy.



Rysunek 1.1: Ogólny schemat przedstawiający typy struktur, które stały się celem mojej pracy

Na własności kompleksujące wpływ mają dwa czynniki. Pierwszym z nich jest rozbudowany fragment cukrowy natomiast drugim jest fragment mostkujący, którego budowę możemy dowolnie zmieniać. W efekcie możemy uzyskać związki makrocykliczne przypominające nieco „klasyczną” strukturę układów koronowych (typu **B**), jak również ciekawsze układy typu **D** gdzie grupy hydroksylowe we fragmentach mostkujących nie są częścią pierścienia. Związek **C** powinien być dobrym układem odniesienia, dzięki któremu możliwe jest ustalenie, czy zdolności kompleksujące (o ile takie w ogóle będą) zależą od fragmentów cukrowych czy też może wynikają z obecności grup funkcyjnych w łańcuchach łączących. Na podkreślenie zasługuje

fakt, że wszystkie te struktury posiadają symetrię C_2 .

2

Część literaturowa

2.1 Wstęp

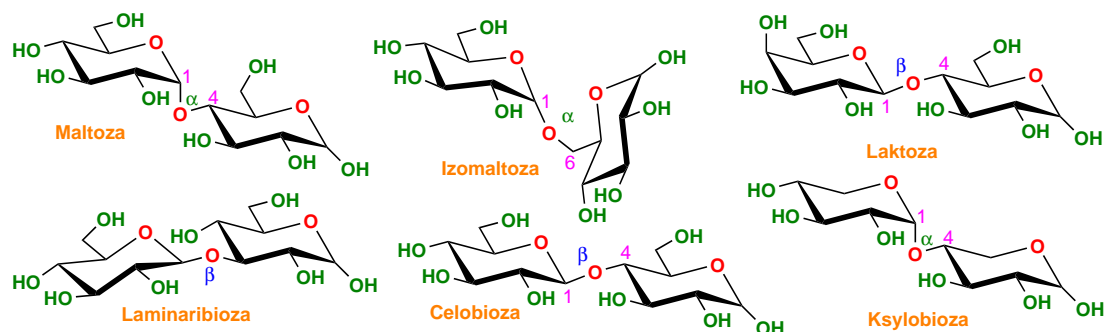
Cukry są najbardziej rozpowszechnioną w przyrodzie grupą związków i towarzyszyły ludzkości od zarania dziejów. Początkowo były traktowane jako produkt spożywczy i nie interesowano się czym właściwie są. Cukier, pozyskiwany z trzciny cukrowej, która do wzrostu wymagała tropikalnego klimatu, był nie tylko czymś egzotycznym, ale i niezwykle drogim. Jednak popularność cukru szybko rosła. Średnia konsumpcja na osobę wzrosła z 1 funta około 1700 roku do ponad 100 funtów na początku XX wieku.⁴ Wzrost zapotrzebowania na cukier oraz postępująca industrializacja, w wyniku której cukier zaczęto produkować w przemysłowych ilościach, wymusiła bliższe przyjrzenie się tej substancji. Między innymi po raz pierwszy zastosowano polarymetr do ustalenia stopnia czystości substancji, którą ówczesne mocarstwa handlowały na wielką skalę.

Zanim Emil Fischer rozpoczął swoje prace nad ustaleniem szczegółów budowy chemicznej i względnej konfiguracji cukrów, Heinrich Kiliani ustalił, że glukoza i galaktoza są pochodnymi n-heksanalu natomiast fruktoza to pochodna heks-2-onu. Znane też były inne cukry jak laktoza, maltoza czy sacharoza. Emil Fischer rozpoczął swoje badania nad cukrami mając do dyspozycji tak skromne informacje, jak postulat van't Hoffa – Le Bela o tetraedryczności atomu węgla (który potem okazał się jak najbardziej słuszny) oraz przekonanie Bernharda Tollensa o tym, że

cukry mają formę cyklicznych hemiacetali.

Jego dowód struktury monosacharydów uhonorowany Nagrodą Nobla w 1902 roku należy dzisiaj do klasyki a jego omówienie można znaleźć w podręcznikach do chemii organicznej i biochemii.⁵ W zespole Fischera prowadzono również badania nad syntezą cukrów, aminocukrów, cukrów 1,2-nienasyconych, glikozydów, oligo- i polisacharydów, nukleozydów i innych pochodnych cukrowych. Chemicy bez doświadczenia w chemii cukrów bardzo rzadko decydowali się na ich badanie a osobliwa natura tych związków nie zachęcała do studiowania ich właściwości. Cukry są dobrze rozpuszczalne jedynie w wodzie, nie mogą być przedestylowane a ich pochodne bardzo słabo krystalizują. Na dodatek, jeśli rozpuścić cukier redukujący w wodzie powstaje mieszanina co najmniej kilku związków. Wprowadzenie w latach 50-tych XX nowych technik takich jak chromatografia, spektroskopia NMR i spektrometria masowa znacząco ułatwiło pracę z cukrami. Poszerzono znacznie zakres reakcji, którym ulegały cukry, a co za tym idzie związki te stały się łatwo dostępnymi materiałami wyjściowymi w syntezie innych produktów naturalnych.

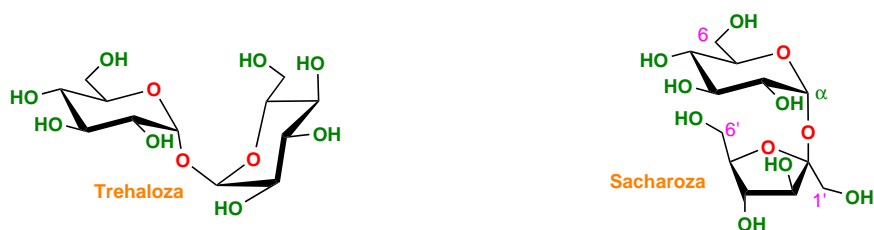
Do końca lat 50-tych XX wieku dokonano dużego postępu w rozwoju podstaw chemii cukrów. Jednak przez większość czasu związki te były uważane jedynie za źródło energii lub budulec strukturalny pozbawiony innych aktywności biologicznych. Biologia molekularna początkowo była skupiona na badaniu białek, kwasów nukleinowych i lipidów, natomiast badania roli węglowodanów pozostawały daleko w tyle. Sytuacja uległa zmianie pod koniec lat 80-tych gdy narodziła się glikobiologia. Dziewięć podstawowych monocukrów obficie występujących w komórkach ssaków może łączyć się w łańcuchy oligo- i polisacharydowe a liczba takich kombinacji wielokrotnie przerasta złożoność genomu czy proteomu. Projektowanie i synteza małych molekuł zdolnych do naśladowania złożonych węglowodanów, zaangażowanych w różne procesy komórkowe takie jak wzrost komórek, apoptoza, różnicowanie komórkowe czy endocytoza prowadzi do lepszego zrozumienia funkcji, jakie pełnią cukry i może skutkować opracowaniem nowych leków takich jak inhibitorów glikozydazy, antybiotyków aminoglikozydowych, karbanukleozydów i wielu innych.⁶



Rysunek 2.1: Disacharydy redukujące

2.2 Disacharydy

Disacharydy to grupa związków, w których dwa monocukry połączone są ze sobą wiązaniem glikozydowym. Jeśli jeden z monosacharydów jest połączony z drugim poprzez grupę hydroksylową inną niż anomeryczną to otrzymujemy tak zwany dwucukier redukujący. Przykłady takich cukrów to: celobioza, gentobioza, maltoza, mannobioza, laktoza, izomaltoza czy ksylobioza (Rysunek 2.1). Gdy natomiast w wiązaniu glikozydowym biorą udział centra anomeryczne obu monocukrów otrzymujemy cukier nieredukujący. Przykładem takich cukrów są sacharoza i trehaloza (Rysunek 2.2).



Rysunek 2.2: Disacharydy nieredukujące

Wyjaśnienie podziału na cukry redukujące i nieredukujące wynika z faktu, że gdy rozpuścimy monocukier lub dwucukier w środowisku obojętnym (lub słabo kwaśnym) w temperaturze pokojowej to występuje on najczęściej w formie pierścieniowej. Formy takie pozbawione są wolnej grupy redukującej (aldehidowej) ponieważ uczestniczy ona w tworzeniu wiązania hemiacetalowego. Jednak niezależnie od pH

środowiska zawsze obecna jest niewielka ilość formy otwarto-łańcuchowej cukru. Gdy pierścień cukrowy ulegnie otwarciu otrzymujemy wolną grupę aldehydową, która może ulegać reakcji utlenienia do grupy karboksylowej dając tym samym na przykład pozytywną próbę Tollensa (reakcja wytrącania metalicznego srebra) i Tromerra (reakcja redukcji miedzi (II) do miedzi (I)). Tak słabe utleniacze jak Cu^{2+} czy Ag^+ nie są w stanie utlenić ketonów. Jednak w przypadku cukrów zawierających grupę ketonową – ketoz – mamy do czynienia ze zjawiskiem tautomerii keto – enolowej, w wyniku której w środowisku silnie zasadowym grupa ketonowa przechodzi w 1,2-endiol a ten z kolei jest w równowadze z postacią aldehydową, która już może ulec utlenieniu.

W mojej pracy skupiłem się na chemii sacharozy. Sacharoza – cukier trzcinowy, buraczany – nazywana w języku potocznym po prostu „cukrem” używana jest głównie w celach konsumpcyjnych. Cukier biały pozyskiwany z trzciny cukrowej lub buraka cukrowego zawiera około 99,85% sacharozy, cukier rafinowany natomiast powyżej 99,85%. Produkcja sacharozy ma bardzo długą historię liczącą kilka tysięcy lat. Już w starożytnych Chinach i Indiach odkryto zalety trzciny cukrowej a w starożytnej Grecji i Rzymie sacharozę wykorzystywano do celów leczniczych. Po odkryciu Nowego Łądu cukier do Europy sprowadzano głównie z Ameryki Południowej a jego cena była bardzo wysoka. Handel tą substancją był bardzo dochodowym zajęciem i nic dziwnego, że znaleźli się ludzie, którzy zastanawiali się jak pozyskać ten specyfik z tańszego źródła w Europie. Niemiecki chemik Andreas Sigismund Marggraf jako pierwszy pokazał, że wiele odmian buraków zawiera cukier, który można wyekstrahować i wykrystalizować. Jego odkrycie przez wiele lat pozostawało jednak tylko „ciekawostką” laboratoryjną bez praktycznego zastosowania.⁷ Na tej podstawie jego uczeń Franz Karl Achard stworzył ekonomiczną metodę otrzymywania cukru na skalę przemysłową.⁸ Swój udział w szybszym rozwoju technologii wytwarzania sacharozy miał Napoleon, ponieważ wstrzymał on import produktów kolonialnych, w tym sacharozy z trzciny cukrowej, do Europy. Cukier ten, jako codzienny produkt spożywczy był wykorzystywany dopiero w drugiej połowie XIX wieku.

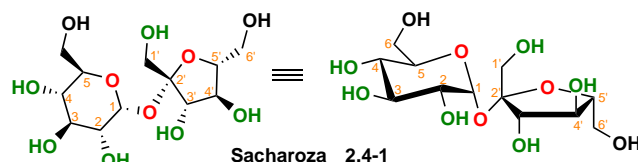
Sacharoza jest używana głównie w przemyśle spożywczym, inne gałęzie przemy-

słu jak kosmetyczny, chemiczny czy farmaceutyczny zużywają jej znacznie mniej. Ogólnie rzecz biorąc zastosowanie sacharozy podzielić można na dwa obszary. Pierwszy z nich to procesy, w których sacharoza jest substratem podstawowym lub występuje w dużych ilościach w materiale wyjściowym. Do takich procesów zaliczyć należy produkcję biopaliw,⁹ wodoru^{10,11} czy hydroksymetylofurfuralu.¹² Do drugiego obszaru można zaliczyć te procesy, w których sacharoza nie stanowi głównego, podstawowego składnika, ale jest tylko technologicznym dodatkiem – niekiedy bardzo istotnym – dodawanym w relatywnie niewielkich ilościach i zmieniającym właściwości materiału lub przebieg procesu. Wymienić tutaj należy badania w zakresie poszukiwania nowych sposobów magazynowania energii elektrycznej – baterii sodowo-jonowych o zwiększonej pojemności¹³ jak również powszechnie znanych baterii litowo-jonowych¹⁴ oraz zastosowania sacharozy do produkcji kondensatorów.¹⁵ Innym przykładem zastosowania sacharozy jest wytwarzanie porowatych nanosfer, które mogą przyczynić się do redukcji kosztów odsalania wody¹⁶ lub innych materiałów porowatych typu gąbki lub sferycznej,¹⁷ na których można osadzać katalizatory lub stosować jako substancje absorbujące leki. Ciekawe wydaje się zastosowanie cukrów w dozymetrii do pomiaru dawek promieniowania. Używany obecnie układ dozymetryczny wykorzystujący rodniki alaninowe i spektroskopię EPR wymaga odpowiedniej kalibracji całej aparatury, w związku z czym tylko niektóre laboratoria mogą przeprowadzać takie pomiary. Dlatego też trwają badania nad zastosowaniem sacharozy jako materiału radioczułego.¹⁸

2.3 Sacharoza – własności i reaktywność

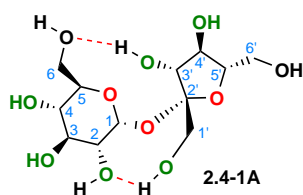
2.3.1 Właściwości fizykochemiczne sacharozy

Sacharoza **2.4-1** (Rysunek 2.3), której nazwa systematyczna brzmi β -D-fruktofuranozylo- α -D-glukopiranozyd w przyrodzie pełni głównie funkcje zapasowe jako magazyn energii lub stanowi źródło węgla w biosyntezie.



Rysunek 2.3: Struktura sacharozy

Jej indeks glikemiczny (GI) wynosi 65 i jest to wartość zbliżona do średniej dla glukozy (GI = 100) i fruktozy (GI = 23).¹⁹ Występuje w postaci krystalicznej²⁰ lub jako szkliste ciało stałe.²¹ Temperatura topnienia postaci krystalicznej wynosi 184°C a skręcalność właściwa wynosi $[\alpha]_D = 66,7$.²² Sacharoza zbudowana jest z podjednostki fruktozowej i glukozowej połączonych wiązaniem glikozydowym łączącym atomy węgla C – 1 w glukozie i C – 2' w fruktozie. Oba anomeryczne atomy węgla są zablokowane, przez co sacharoza (obok trehalozy) jest cukrem nieredukującym.²³ W cząsteczce sacharozy znajduje się pięć drugorzędowych grup hydroksylowych oraz trzy pierwszorzędowe. Strukturę sacharozy w postaci krystalicznej przedstawiono na Rysunku 2.4.

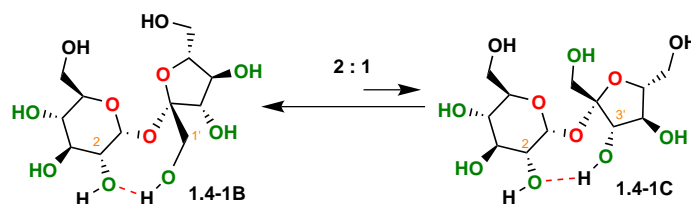


Rysunek 2.4: Struktura sacharozy w ciele stałym

Obecne są tutaj dwa wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe pomiędzy grupą 1' – OH w fruktozie i grupą 2 – OH w glukozie oraz między atomem tlenu w pierścieniu glukozowym a grupą 3' – OH w cząsteczce fruktozy.^{24,25}

Sacharoza jest bardzo wrażliwa na warunki kwaśne. W 0,1% metanolewym roztworze chlorowodoru całkowity jej rozkład następuje w ciągu 30 minut.²⁶ Dwucukier ten rozpuszcza się bardzo dobrze w wodzie (67,1% wag. w temp. 20°C) natomiast w rozpuszczalnikach organicznych wartość ta dramatycznie spada. Najlepsze rozpuszczalniki organiczne to te o największej polarności: DMF, DMSO, pirydyna.

Dlatego badania nad chemią sacharozy są mocno utrudnione. Próby przekształcania tego dwucukru w bardziej złożone pochodne wiążą się z użyciem dużych ilości rozpuszczalników o wysokiej temperaturze wrzenia. Pozbycie się ich po zakończeniu syntezy następuje dużo pracy. Jakikolwiek dodatek do roztworu wodnego takich rozpuszczalników jak etanol czy glikol etylenowy powoduje znaczące obniżenie rozpuszczalności sacharozy.^{27,28} Z tego też powodu badania konformacji sacharozy przeprowadzono tylko w kilku rozpuszczalnikach aprotycznych (DMF, DMSO) oraz w wodzie. Z badań tych wynika, że sacharoza przyjmuje dwie przechodzące wzajemnie w siebie konformacje (Rysunek 2.5).²⁹⁻³²



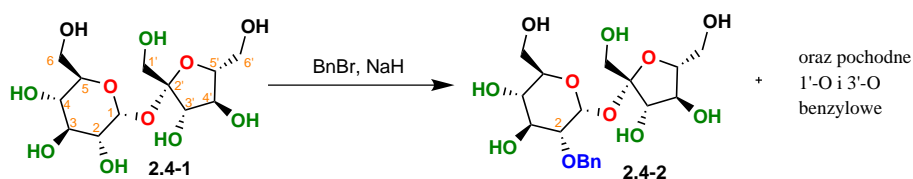
Rysunek 2.5: Wiązania wodorowe w cząsteczce sacharozy obecne w roztworze

Już w połowie ubiegłego wieku Young i Jones wykryli dwa hydraty, którym przypisano strukturę $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 2,5H_2O$ oraz $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 3,5H_2O$.³³ Późniejsze badania wykazały obecność również penta- i dihydratów.³⁴ Interesujący jest również fakt, że etery koronowe (konkretnie 18-korona-6) są zdolne do kompleksowania cząsteczek sacharozy (kompleks typu gość-gospodarz 1:1) a stała kompleksowania jest dwa rzędy większa niż stała kompleksowania aminokwasów czy peptydów.³⁵

2.3.2 Funkcjonalizacja pierwszorzędowych grup hydroksylowych

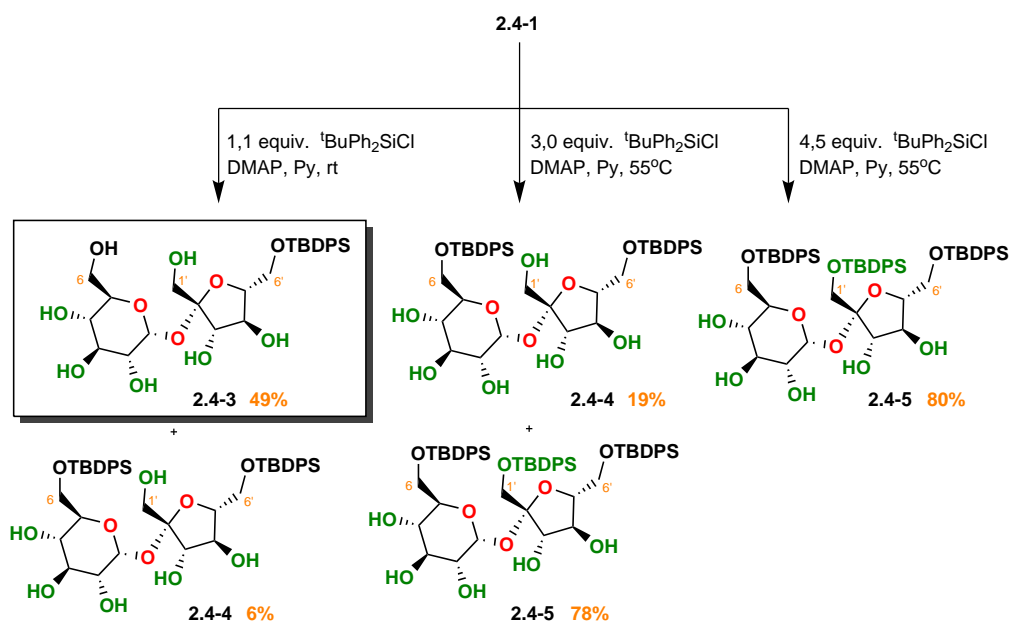
2.3.2.1 Etery

Funkcje eterowe wykazują wysoką stabilność chemiczną. Powstające produkty reakcji są produktami kinetycznymi, a ich powstawanie pozwala wnioskować na temat względnej reaktywności obecnych w sacharozie grup hydroksylowych. Zastosowanie czynników alkilujących o małej zawadzie przestrzennej nie pozwala na selektywne zabezpieczenie pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Reakcja niepodstawionej sacharozy z bromkiem benzylu w obecności Ag_2O lub NaH pozwala otrzymać 2-*O*-benzylosacharozę **2.4-2** z wysoką wydajnością 80% (Rysunek 2.6). W reakcji tej tworzą się również w niewielkich ilościach produkty innych monopodstawień w szczególności w pozycjach 1' i 3'.^{31,36} Podobną dystrybucję produktów uzyskano w reakcjach elektrokrochemicznej eteryfikacji.³⁷



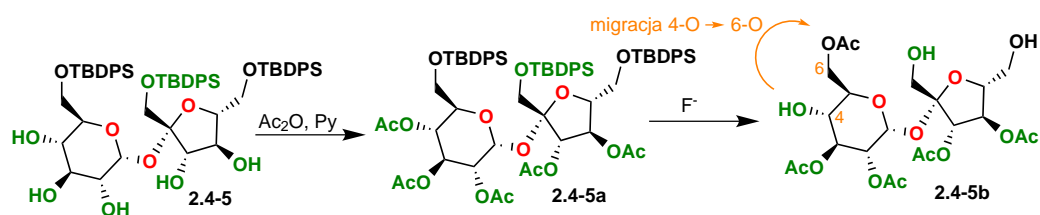
Rysunek 2.6: Preferencyjne benzylowanie sacharozy w pozycji C-2

Zastosowanie rozbudowanych sterycznie reagentów elektrofilowych np. chlorotrimetylosilanu i innych bardziej rozbudowanych przestrzennie chlorków silylowych daje przede wszystkim produkty podstawienia pierwszorzędowych grup OH, przy czym grupy 6-OH i 6'-OH reagują szybciej niż neopentylowa grupa 1'-OH.³⁸⁻⁴⁰ Przykładowo, w przypadku użycia nadmiaru chlorku *tert*-butylo-difenylosilylowego (TBDPSCl) otrzymujemy produkt podstawienia **2.4-5** wszystkich trzech pierwszorzędowych grup hydroksylowych (Rysunek 2.7). Jednak użycie tego odczynnika w ilości 1,1 ekwiwalentu prowadzi do otrzymania produktu **2.4-3** podstawionego głównie w pozycji 6' z wydajnością 49%. Reakcje tego typu mogą być wykorzystane do otrzymania pochodnych sacharozy z wolnymi wybranymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi. Pozostałe pięć grup hydroksylowych może zostać



Rysunek 2.7: Usuwanie zabezpieczeń silylowych i równoczesna migracja grupy acylowej z pozycji 4 na pozycję 6.

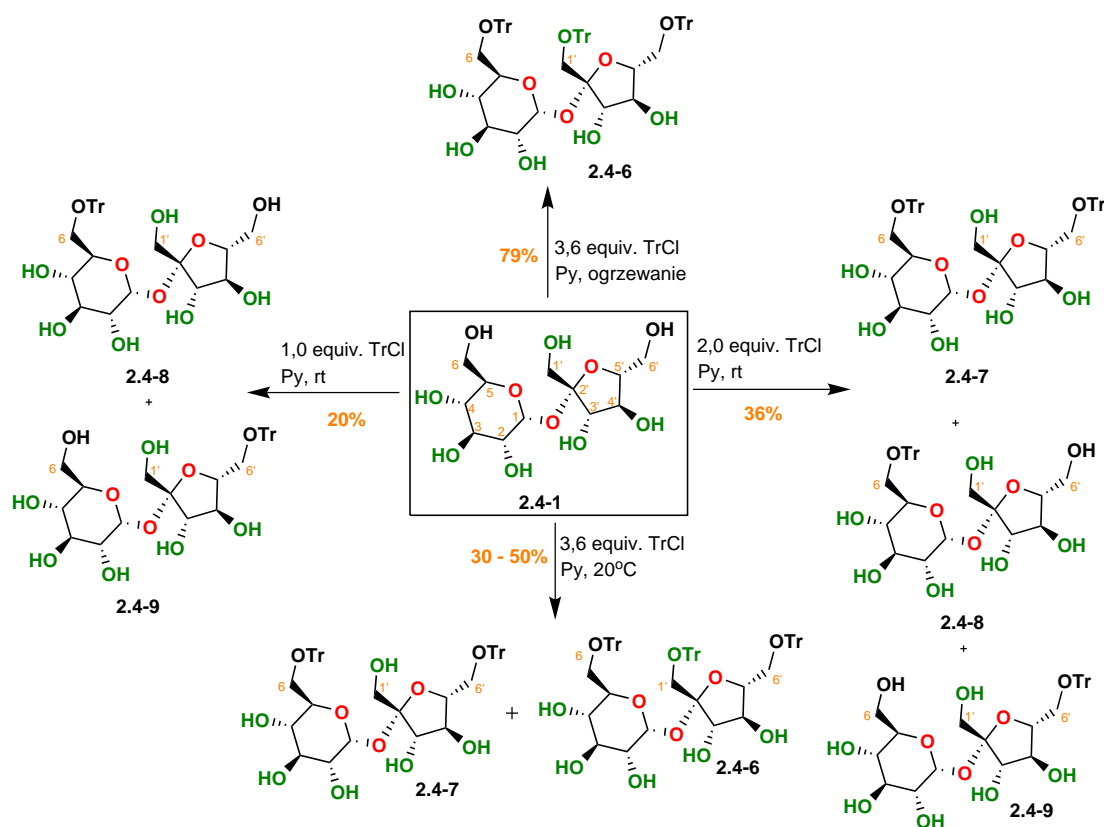
zabezpieczone innymi grupami ochronnymi. Jednak należy tutaj uważać na reakcje migracji podstawników. Przykładowo, jeśli pięć drugorzędowych grup hydroksylowych zostanie zabezpieczone przy pomocy octanów to w momencie usunięcia silylowych grup ochronnych przy użyciu jonów fluorkowych może zajść migracja grupy acetylowej z pozycji 4-OH w pozycję 6-OH (Rysunek 2.8).^{40,41}



Rysunek 2.8: Główne produkty w reakcji silylowania sacharozy

Chlorki silylowe są odczynnikami dość drogimi. Znacznie bardziej ekonomiczne jest użycie zamiast nich tańszego chloru trytylu. Reakcja z nadmiarem chlorotri-

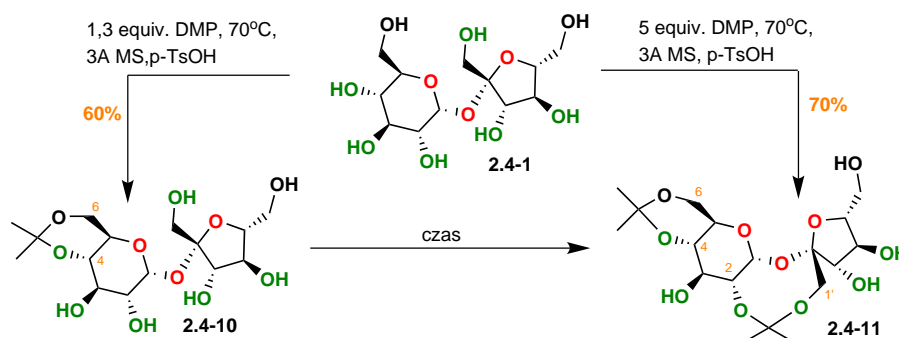
fenylometanu (TrCl) w wysokiej temperaturze prowadzi do powstania 1,6,6'-tri-*O*-trytylosacharozy **2.4-6** (Rysunek 2.9) jako jedyne produktu z wydajnością 79%.⁴² Obniżenie temperatury do temperatury pokojowej pozwala otrzymać jako główny produkt 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę.^{39,43} Użycie dokładnie 2 ekwiwalentów chlorku trytylu nie poprawia wcale sytuacji. Pojawiają się wtedy produkty monotrytylowania w pozycjach C-6 lub C-6' i produkty ditrytylowania C-6, C-6' a całkowita wydajność ulega obniżeniu.⁴⁴ Zmniejszenie ilości użytego TrCl do 1,2 ekwiwalentu prowadzi do drastycznego zmniejszenia całkowitej wydajności do 20% a produkty monopodstawienia w pozycji C-6, C-6' powstają w praktycznie równych ilościach.³⁸



Rysunek 2.9: Główne produkty w reakcji trytylowania sacharozy

2.3.2.2 Acetale

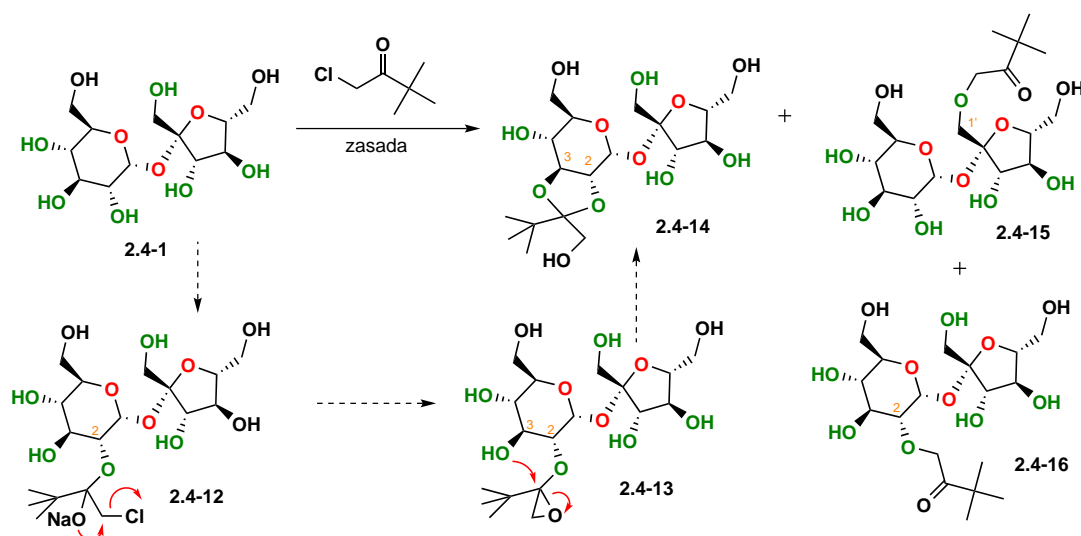
Reakcje grupy hydroksylowej z grupą karbonylową prowadzące do powstania cyklicznych acetalu lub ketalu są w chemii cukrów dobrze znane.^{45,46} Cząsteczka sacharozy posiada wrażliwe na kwas wiązanie glikozydowe, przez co jedynie najbardziej reaktywne związki karbonylowe mogą być wykorzystane. Aceton lub 2,2-dimetoksypropan w reakcji z niezabezpieczoną sacharozą dają mono- i diacetale (Rysunek 2.10).⁴⁷



Rysunek 2.10: Selektywne tworzenie się mono- i diacetalu

Reakcja prowadzona w warunkach kontroli termodynamicznej jest bardzo selektywna prowadząc wyłącznie do acetalu zabezpieczającego grupy 4-OH i 6-OH **2.4-10**. Wydłużenie czasu reakcji prowadzi do utworzenia drugiego izopropylidenu fragmentu łączącego grupy 2-OH części glukozowej i 1'-OH części fruktozowej, dzięki czemu tworzy się pierścień ośmioczłonowy **2.4-11**.^{48,49} Takie diacetale mogą ulegać reakcji selektywnego odbezpieczenia pozycji 4 i 6 z zachowaniem zabezpieczenia acetalowego na grupach 1'-OH i 2-OH jednak z umiarkowaną wydajnością.⁵⁰ Reakcja z benzaldehydem, lub jego dimetylowym acetalem daje również 4,6-acetale ale z bardzo umiarkowaną wydajnością 28-35%.^{51,52}

Możliwe jest również otrzymanie pochodnych acetalowych sacharozy w warunkach zasadowych w reakcji z *gem*-dihalo związkami⁴⁶ lub α -chlorometylo ketonem (Rysunek 2.11).



Rysunek 2.11: Tworzenie się acetalu w warunkach zasadowych

Reakcja sacharozy z *tert*-butylochlorometylo ketonem daje jako główny produkt acetal, w którym w wiązanie zaangażowane są pozycje 2 i 3 sacharozy. Pierwszym etapem tej reakcji jest atak najbardziej reaktywnej grupy hydroksylowej w sacharozie 2-OH na grupę karbonylową α -chlorometylo ketonu. Powstający alkohol 2.4-12 atakuje elektrofilowy atom węgla, co prowadzi do eliminacji anionu chlorowego i utworzenie produktu 2.4-13, w którym jeden z atomów tlenu jest częścią naprężonego pierścienia trójczłonowego. Pierścień ten jest następnie otwierany przez grupę 3-OH z utworzeniem nowego pięciocłonowego pierścienia acetalowego 2.4-14. Produktami ubocznymi są proste etery 2.4-15 i 2.4-16 powstające przez podstawienie atomu chloru w α -chlorometylo ketonie.^{53,54}

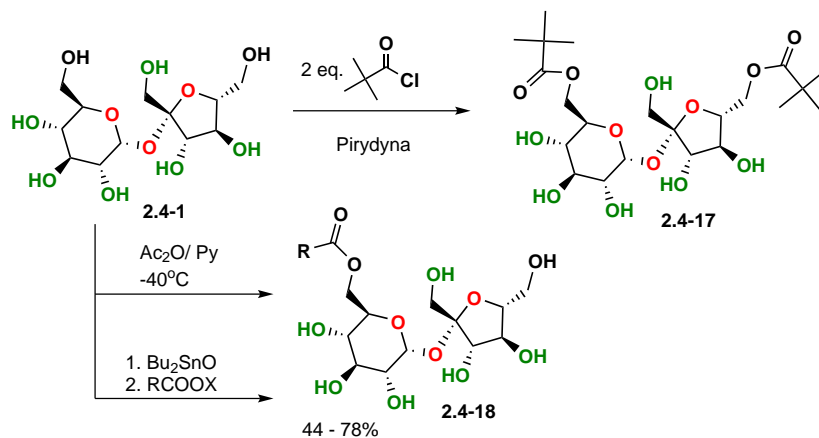
2.3.2.3 Estry

Estry sacharozy znajdują zastosowanie jako zamienniki tłuszczów,⁵⁵ aktywatory wybielaczy⁵⁶ czy emulgatory. Jak się łatwo domyśleć, związki te są jednak znacznie mniej stabilne niż pochodne eterowe. Ich własności zależą silnie zarówno od stopnia podstawienia, jak i liczby przyłączonych łańcuchów węglowodorowych, dlatego kontrola całego procesu jest bardzo ważna z punktu widzenia praktycznych zastosowań. Natura tych związków jednak nie ułatwia nam tutaj zadania.

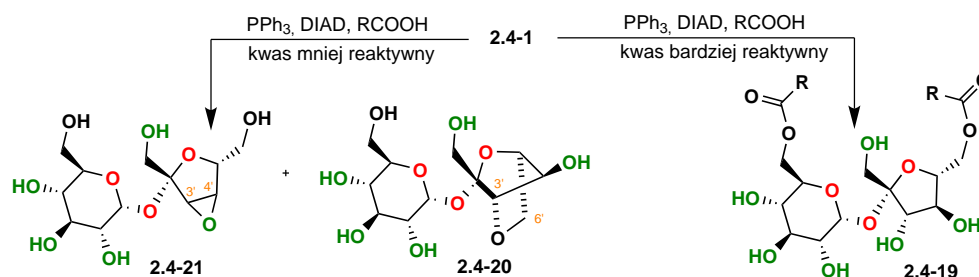
Estry nie są stabilnymi związkami, występują tutaj wewnątrzcząsteczkowe reakcje trans-estryfikacji i ustalenie relatywnej reaktywności poszczególnych grup hydroksylowych nie jest łatwe. Estryfikacja lub trans-estryfikacja w silnie zasadowych warunkach prowadzi do mieszaniny produktów podstawienia pierwszorzędowych grup hydroksylowych. Często stosowaną w chemii cukrów reakcją jest peracetylowanie, które pozwala wydzielać i identyfikować pochodne cukrowe. Wykonuje się je z użyciem bezwodnika octowego w pirydynie lub cieczach jonowych o niskiej lepkości.⁵⁷

Estryfikacja pozycji pierwszorzędowych.

Pierwszorzędowe grupy hydroksylowe reagują jako pierwsze ze sterycznie rozbudowanymi czynnikami acylującymi. Estryfikacja wolnej sacharozy przy pomocy dwóch ekwiwaleńców chlorku piwaloilu pozwala otrzymać 6,6'-dipiwaloilową pochodną (Rysunek 2.12). Użycie nadmiaru chlorku piwaloilu pozwoliło ustalić szereg reaktywności kolejnych grup hydroksylowych na $1\text{'-OH} > 3\text{'-OH} > 2\text{-OH} > 3\text{-OH} > 4\text{-OH}$.



Rysunek 2.12: Formowanie estrów piwaloilowych



Rysunek 2.13: Estryfikacja w warunkach Mitsunobu

W reakcji z chlorkiem benzoilu jako pierwsza reaguje grupa OH w pozycji 6.⁵⁸ Pozycję tę można również selektywnie zabezpieczyć z użyciem chlorku acetylu, jednak wymagana jest tutaj niska temperatura oraz ściśle kontrolowanie ilości dodanego chlorku.²⁵ Stwierdzono również, że pochodne cynowe, takie jak tlenek dibutylocyny, faworyzują pozycję 6 w cząsteczce sacharozy.^{59,60} Gdy prowadzi się estryfikację z użyciem PPh₃ i azodikarboksylanu dietylu (warunki Mitsunobu) możliwe jest uzyskanie produktu estryfikacji **2.4-19** tylko w pozycjach 6 i 6' (Rysunek 2.13). Jeśli czas reakcji jest krótszy możliwe jest wyizolowanie monoestru w pozycji 6.^{61,62}

Interesujący jest tutaj fakt, że jeśli kwas użyty w reakcji okaże się niedostatecznie reaktywny może pojawić się uboczny produkt reakcji wewnątrzcząsteczkowej prowadzący do produktów 6-*O*-acylo-3',4'-anhydrosacharozy **2.4-21** lub 6-*O*-acylo-3',6'-anhydrosacharozy **2.4-20**.⁶³

Estryfikacja pozycji drugorzędowych.

Estryfikacja drugorzędowych pozycji sacharozy jest również możliwa. Użycie takich odczynników jak *N*-acylotiaazolidynotion pozwala na otrzymanie (w obecności katalitycznych ilości NaH) monoestru, w którym grupa estrowa lokuje się w pozycji 2. Z kolei użycie DBU powoduje migrację grupy estrowej z pozycji 2 w pozycję 6.^{62,64,65} Selektywne zabezpieczenie grupy 2-OH można również uzyskać wykorzystując pochodne tosyłowe.⁶⁶ Ciekawym podejściem jest wykorzystanie zdolności węglowodanów do tworzenia chelatów z kationami metali. Estryfikacja takich układów prowadzi do różnorodnych regioizomerów – głównie 3 lub 3' – trudnych do uzyskania innymi metodami.^{67,68}

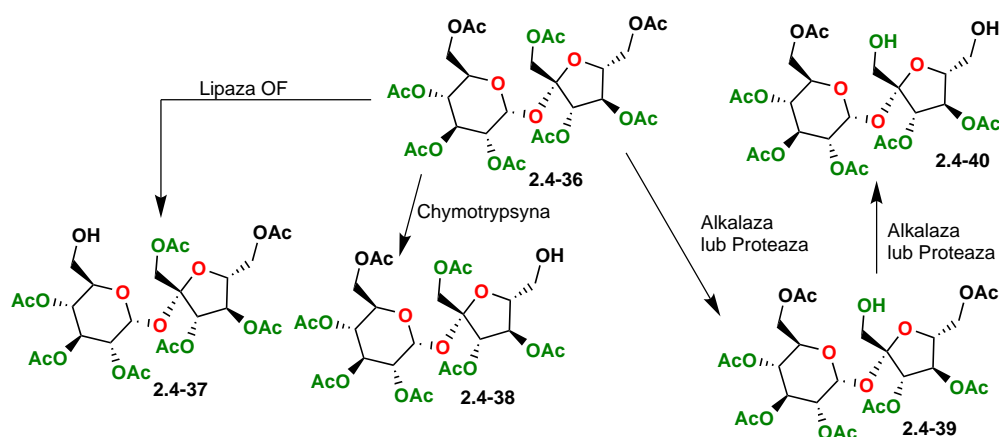
Estryfikacja w środowisku wodnym.

Możliwe jest również przeprowadzenie reakcji estryfikacji sacharozy w warunkach wodnych. Pozwala na to ciekawa własność grupy 2-OH, która jest bardziej kwaśna niż woda. Pozwala to na użycie tak wrażliwych na wodę odczynników jak chlorki acylowe. Jednak ta różnica w reaktywności jak się można spodziewać nie jest zbyt duża i nie da się uniknąć częściowej hydrolizy zarówno chlorku, jak i powstającego estru. Proces hydrolizy można jedynie zmniejszyć do minimum poprzez ograniczenie ilości wody, a więc wzrost stężenia roztworu. Taki zabieg jednak powoduje wzrost tendencji do polisubstytucji w przypadku użycia kwasów tłuszczowych jako czynników acylujących. Innym pomysłem jest dodanie ko-rozpuszczalnika takiego jak THF czy izopropanol oraz katalizatora 4-dimetyloaminopirydyny, który przyspiesza przyłączanie fragmentów acylowych do sacharozy zmniejszając równocześnie tendencję do polisubstytucji przy równoczesnym zwiększeniu wydajności reakcji. W ten właśnie sposób otrzymano zarówno estry w reakcji z chlorkami kwasowymi czy mieszane węglany, jeśli czynnikiem acylującym były chloromrówczany alkilu.^{69,70}

Obserwacje poczynione z wykorzystaniem HPLC wykazały, że estryfikacja w przeważającym stopniu zachodzi na drugorzędowych grupach hydroksylowych, po czym następuje ich szybka i całkowita migracja na grupy pierwszorzędowe.⁷¹ Podobne zjawisko zaobserwowano w przypadku karbaminianów, które otrzymywano w reakcji z izocyjanianami. Jedyną różnicą polegała na tym, że tutaj szybkość migracji była znacząco mniejsza.⁷²

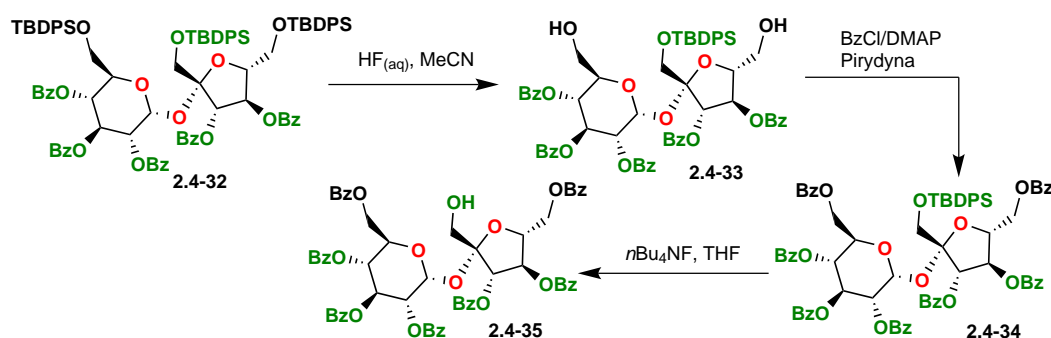
Częściowe odbezpieczenie pochodnych sacharozowych.

Inna metoda pozwalająca na otrzymanie częściowo zabezpieczonej sacharozy polega na selektywnym odbezpieczeniu jej pochodnej oktaoctanowej. W warunkach zasadowych, traktując oktaacetylosacharozę mieszaniną Al_2O_3 i K_2CO_3 ,^{73,74} aminą pierwszorzędową⁷⁵ lub też enzymem⁷⁶⁻⁷⁹ (Rysunek 2.14) można otrzymać jej heksa- i hepta-*O*-acetylowe pochodne.



Rysunek 2.14: Selektywne odbezpieczenie oktaacetylosacharozy przy użyciu enzymów

W podobny sposób można odbezpieczyć również pozycje 6 w 6,6'-diestrach.⁸⁰ Dość żmudna, wieloetapowa synteza, w której materiałem wyjściowym jest trójzylilowana pochodna sacharozy pozwala otrzymać heptaester **2.4-35** z wolną pozycją 1' (Rysunek 2.15).⁸¹



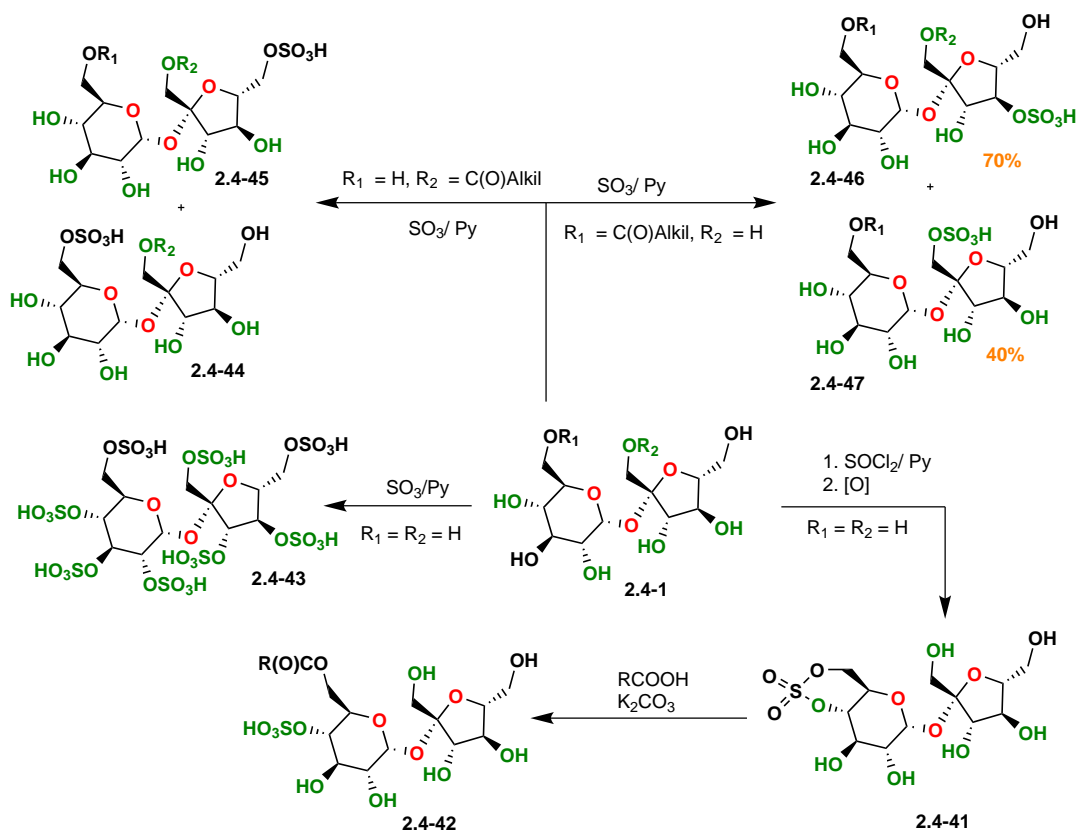
Rysunek 2.15: Synteza pochodnej sacharozowej z wolną grupą 1'-OH

Inne pochodne estrowe.

Estry siarczanowe sacharozy przyciągnęły uwagę badaczy po tym jak okazało się, że oktasiarczan sacharozy wykazuje właściwości przeciwrzodowe.⁸² Oktasiarczan **2.4-43** (Rysunek 2.16) otrzymuje się w wyniku reakcji niezabezpieczonej sacharozy z kompleksem SO₃-pirydyna w DMF lub pirydynie.^{83,84} Otrzymanie sacharozy

2.3. SACHAROZA – WŁASNOŚCI I REAKTYWNOŚĆ

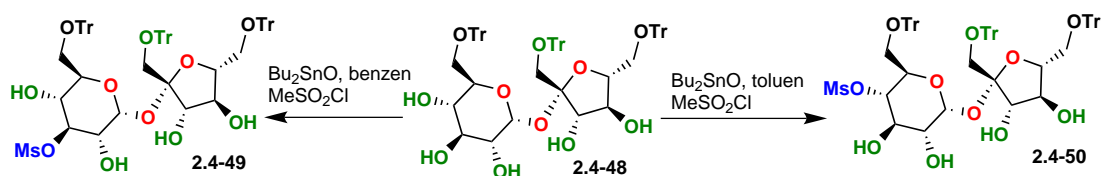
częściowo zabezpieczonej grupami siarczanowymi **2.4-41** wymaga zastosowania SOCl_2 . W reakcji tej powstają mieszane, cykliczne siarczyny, które łatwo ulegają utlenieniu do siarczanów. Potraktowanie głównego produktu takiej przemiany odpowiednim kwasem tłuszczowym w obecności węgla potasu pozwala otrzymać pochodną sacharozy **2.4-42** zabezpieczoną grupą siarczanową w pozycji 4-OH. Możliwe jest również otrzymanie innych pochodnych siarczanowych w reakcji 6-*O*-acylosacharozy lub 1'-*O*-acylosacharozy z kompleksem SO_3 -pirydyna⁸⁵.



Rysunek 2.16: Estry siarczanowe sacharozy

W reakcji sacharozy z trzema równoważnikami chlorku *para*-toluenosulfonowego można otrzymać 1',6,6'-tritosylowaną sacharozę z umiarkowaną wydajnością. Powstają tutaj pewne ilości pochodnej 6,6'-dipodstawionej, jak również pochodne tetra- i pentapodstawione.^{86,87} Użycie bardziej rozbudowanego chlorku mezyty-

lenosulfonowego daje pochodną 1',6,6'-trisulfonylowaną z zadowalającą wydajnością 55%.⁸⁷ Z kolei N-(*p*-toluenosulfonylo)imidazol pozwala otrzymać pochodną 2-*p*-toluenosulfonową sacharozy w sposób bezpośredni i regioselektywny. Ciekawe wyniki otrzymano w reakcji 1',6,6'-tri-*O*-trytylosacharozy **2.4-48** z chlorkiem metanosulfonowym (Rysunek 2.17). Pochodna sacharozowa zaktywowana przy pomocy Bu₂SnO daje produkt **2.4-49** mesylowany w pozycji 3, jeśli rozpuszczalnikiem jest benzen, natomiast jeśli jest to toluen otrzymujemy pochodną mesylowaną **2.4-50** w pozycji 4 z wydajnością 40%. Autorzy nie podają jednak przyczyn takiego przebiegu reakcji.⁸⁸

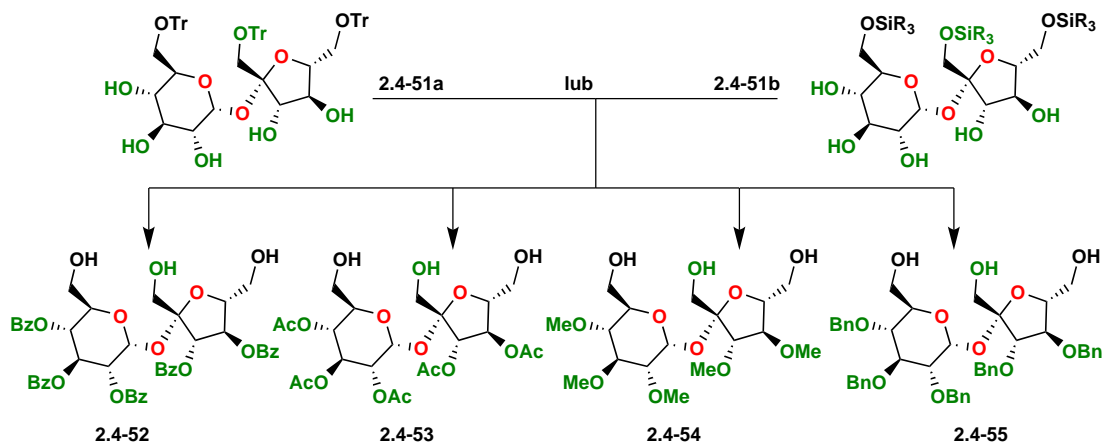


Rysunek 2.17: Reakcja sulfonowania trójtrytylowej pochodnej sacharozy

2.3.3 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharoza

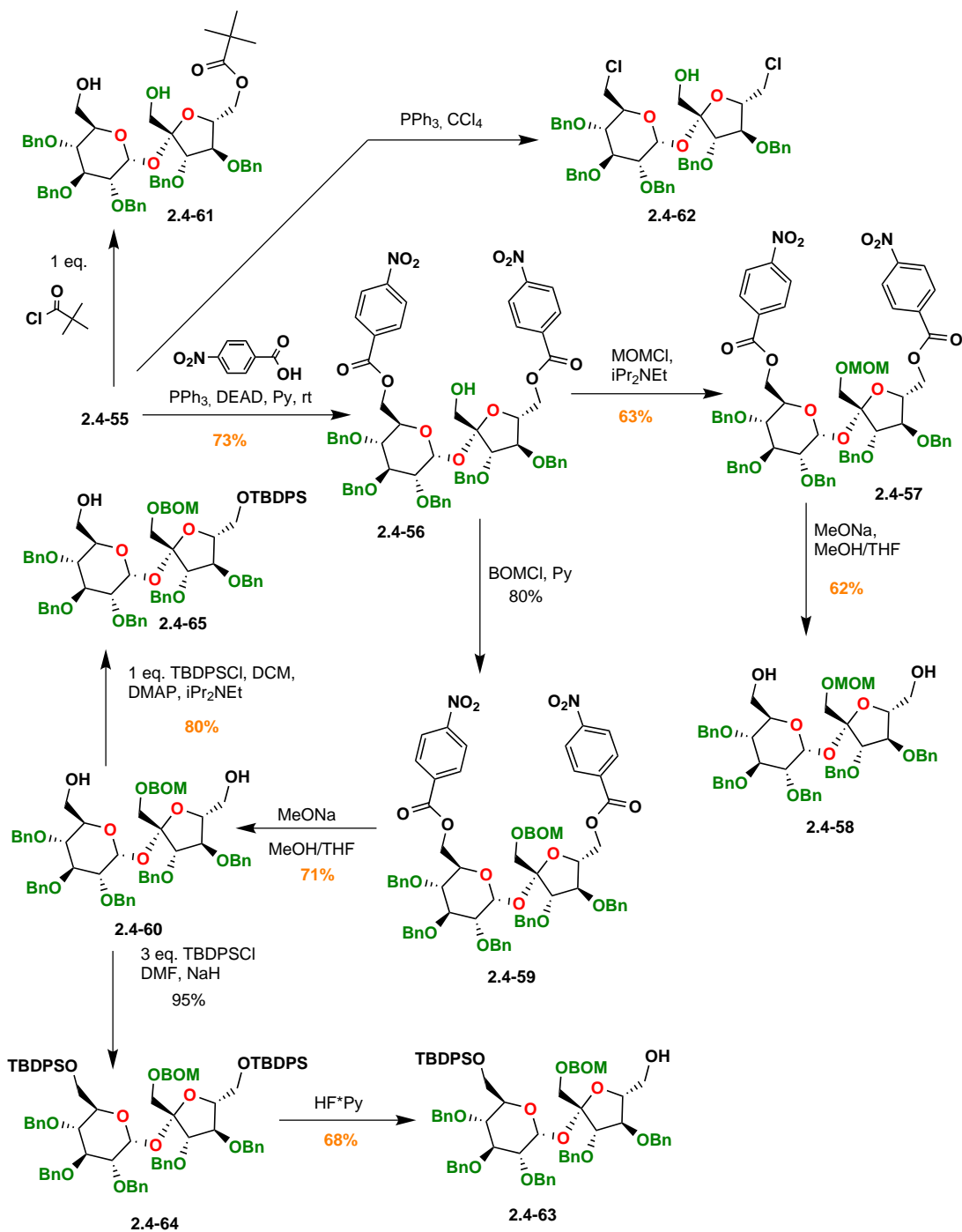
Chcąc wykorzystać sacharozę jako chiralną platformę dla związków makrocyklicznych, konieczne jest opracowanie metod syntetycznych pozwalających na otrzymanie pochodnych z wolnymi pierwszorzędowymi grupami hydroksylowymi. Podstawowa strategia w tym przypadku polega na zablokowaniu pierwszorzędowych grup hydroksylowych grupami trwałymi, ale też względnie łatwymi do usunięcia, a następnie zabezpieczeniu grup drugorzędowych. Ostatni etap to usunięcie fragmentów zabezpieczających z pozycji pierwszorzędowych. Podstawowym problemem w tym podejściu jest obecność wrażliwego na kwasy wiązania glikozydowego, które musi pozostać nienaruszone. Wrażliwość tego wiązania na obniżone pH jest szczególnie widoczna, gdy grupy drugorzędowe są zabezpieczone fragmentami alkilowymi. Użycie grup acylowych jako zabezpieczenia drugorzędowych grup hydroksylowych pozwala na użycie słabych kwasów w celu usunięcia zabezpieczeń z pozycji pierwszorzędowych. Jednak liczyć się tutaj trzeba z faktem, że grupy

acylowe w warunkach kwaśnych mają tendencję do migracji szczególnie z pozycji C-4 w pozycję C-6, co znacząco obniża wydajność reakcji.⁸⁹



Rysunek 2.18: Różne możliwości zabezpieczenia drugorzędowych grup hydroksylowych

Wykorzystanie grup estrowych do zabezpieczenia pozycji drugorzędowych jest podejściem niedogodnym z uwagi na fakt, że grupy estrowe nie przetrwają warunków reakcji takich jak redukcja czy reakcje z odczynnikami Grignarda co mocno ogranicza i tak już zawężony arsenał możliwych do wykorzystania reakcji. Lepszym wyborem jest zastosowanie grup alkilowych, które są znacznie bardziej odporne na warunki reakcji. Ponadto wykorzystanie grup trytylowych zamiast silylowych jest dogodniejsze, ponieważ grupy silylowe są bardziej wrażliwe na warunki zasadowe stosowane podczas alkilowania grup hydroksylowych drugorzędowych. Grupę tę najczęściej usuwa się w łagodnych warunkach kwasowych, rzadziej w wyniku redukcji H_2/PdC lub Li/NH_3 . Penta-*O*-metylosacharozę **2.4-54** można otrzymać z tri-*O*-trytylosacharozą w wyniku metylowania w warunkach zasadowych wykorzystując MeI lub Me_2SO_4 (Rysunek 2.18). Użycie jodku metylu daje nieco większe wydajności niż siarczan dimetylu.²⁶ W przypadku pochodnych metylowych dogodniejsze jest usunięcie grup trytylowych w warunkach redukcyjnych, użycie warunków kwaśnych w tym wypadku wiązało się z dużym ryzykiem rozpadu wiązania glikozydowego.⁹⁰



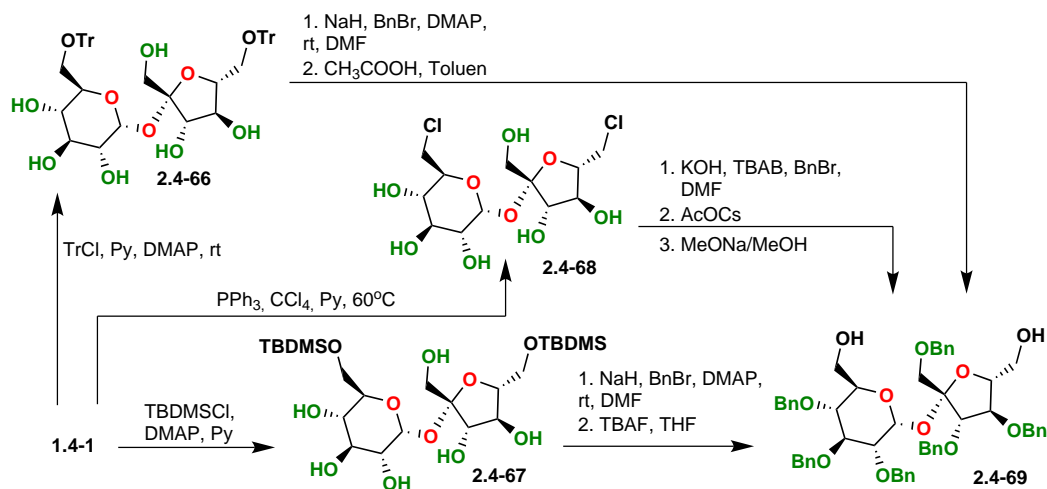
Rysunek 2.19: Różnicowanie pierwszorzędowych grup hydroksylowych w benzyloowanej sacharozie

Z punktu widzenia otrzymania potencjalnych związków makrocyklicznych penta-*O*-metylosacharoza **2.4-54** może być użyta jedynie jako model, gdyż usunięcie grup metylowych z drugorzędowych grup hydroksylowych nie jest możliwe. W takim wypadku lepszym rozwiązaniem jest wykorzystanie zabezpieczeń benzytowych. Typowa procedura benzylowania związku **2.4-51a** z wykorzystaniem wodoru sodu i bromku benzylu pozwala uzyskać produkt z w pełni zabezpieczonymi drugorzędowymi grupami hydroksylowymi. Z racji wrażliwości grup benzytowych na warunki reduktywne grupy trytylowe zostały usunięte w warunkach kwaśnych. Uzyskano w ten sposób związek **2.4-55** z wydajnością 50%. W takich warunkach rozpad wiązania glikozydowego zachodził jedynie w niewielkim stopniu⁹¹. Związek **2.4-55** daje szerokie możliwości modyfikacji pierwszorzędowych grup hydroksylowych C1', C6 i C6'. Wykorzystując odpowiednie reakcje chemiczne oraz cierpliwą żonglerkę grupami zabezpieczającymi możemy uzyskać szereg pochodnych, które mogą być użyte jako bloki budulcowe w chiralnych związkach makrocyklicznych. Potraktowanie związku **2.4-55** jednym ekwiwalentem chlorku pivaloilu pozwala zablokować pozycję 6' w **2.4-61** jednak z niską 30% wydajnością (Rysunek 2.19). Ta sama reakcja przeprowadzona w obecności aktywatora Bu₃SnO daje wydajność do 45% oraz niewielkie ilości pochodnej 6,6'.⁹² Z tego i szeregu innych eksperymentów można zauważyć, że reaktywność pierwszorzędowych grup hydroksylowych w 2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozie **2.4-55** jest następująca: 6'-OH > 6-OH ≫ 1'-OH. Gdy w układzie obecny jest aktywujący czynnik Bu₃SnO jako pierwsza reaguje grupa 6-OH.^{93,94} W warunkach reakcji Appela (PPh₃, CCl₄) możliwe jest otrzymanie 6,6'-dichloro-6,6'-dideoksy-2,3,3',4,4'-penta-*O*-benzylosacharozy **2.4-62** jednak z niską wydajnością 38%. W tym przypadku dominującym produktem jest trójchlorowa pochodna.⁹⁵ Inną metodą różnicowania pierwszorzędowych grup hydroksylowych jest reakcja z kwasem *p*-nitrobenzoesowym w warunkach reakcji Mitsunobu. Można w ten sposób uzyskać pochodną **2.4-56**, w której zablokowaniu ulegają najbardziej reaktywne grupy, czyli 6-OH i 6'-OH, natomiast grupa 1'-OH pozostaje niezabezpieczona.⁹⁶ Wolna grupa 1'-OH może zostać zabezpieczona grupą metoksymetylową lub benzyloksymetylową.⁹⁷ Usunięcie grup estrowych z pozycji 6 i 6' pozwala otrzymać diole **2.4-58** lub **2.4-60**. Co ciekawe, możliwe jest dalsze różni-

cowanie pozycji 6 oraz 6'. W tym celu związek **2.4-60** należy potraktować jednym ekwiwalentem chlorku *tert*-butyłodifenylosililowego, co w konsekwencji daje alkohol **2.4-65** z wolną grupą 6-OH z wydajnością 80%. W reakcji tej pochodna zabezpieczona w dwóch pozycjach 6 i 6' powstaje jedynie w niewielkiej ilości. Na uwagę zasługuje fakt, że tworzenia się regioizomeru **2.4-63** nie zaobserwowano. Jednak i ten regioisomer można otrzymać. W tym celu pochodną **2.4-64** otrzymaną w reakcji z trzema ekwiwalentami chlorku *tert*-butyłodifenylosililowego należy potraktować kompleksem fluorowodoru z pirydyną. Można w ten sposób otrzymać regioizomer **2.4-63** z wydajnością 68%. Analogiczną strategię zróżnicowania pozycji 6 i 6' można zastosować dla pochodnej sacharozy zabezpieczonej grupami metylowymi zamiast benzytowych **2.4-54**, jednak wydajności są nieco niższe.⁹⁶

2.3.4 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza

Użyteczną pochodną w syntezie związków makrocyklicznych jest 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza **2.4-69**.⁹⁷ Związek ten można otrzymać na drodze trzech różnych dróg syntezy (Rysunek 2.20). Pierwsza ścieżka wykorzystuje selektywną reakcję trytylowania dwóch pierwszorzędowych grup w pozycjach 6 i 6' w wyniku której otrzymujemy związek **2.4-66**. Następnie zabezpieczenie pozostałych grup hydroksylowych eterami benzyłowymi i ostrożna hydroliza kwasem octowym w toluenie z dodatkiem nieznacznej ilości wody pozwala otrzymać związek **2.4-69**. Ostatni etap – hydroliza w warunkach kwaśnych – biegnie z wydajnością maksymalnie do 45%. Druga ścieżka polega przekształceniu wolnej sacharozy w di-sililowaną sacharozę działaniem chlorku *tert*-butyłodimetylosililowego w pirydynie co prowadzi do związku **2.4-67** z wydajnością 82%.

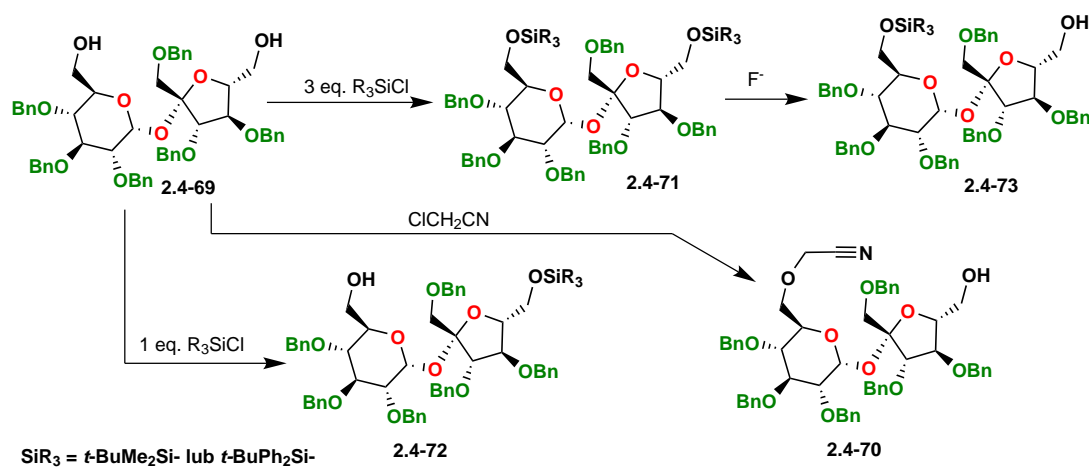


Rysunek 2.20: Różne sposoby otrzymania 1',2,3,3',4,4-hexa-O-benzylsacharozy

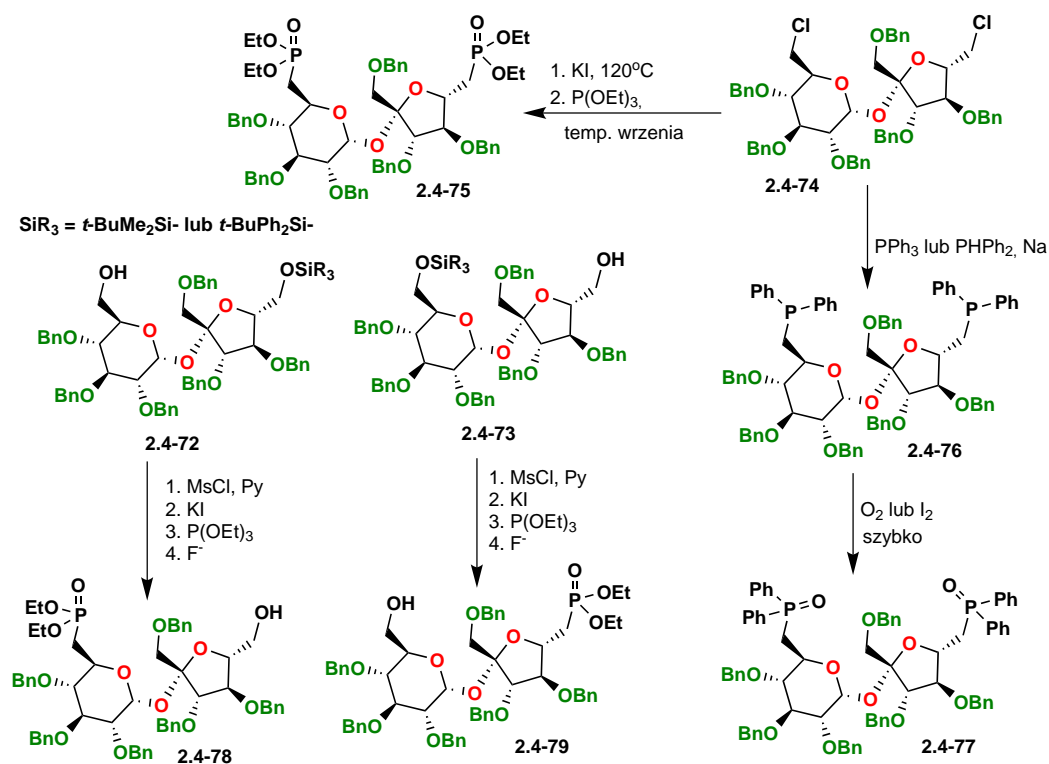
Jego benzylowanie w standardowych warunkach i usunięcie grup silylowych jonami fluorkowymi pozwala otrzymać związek **2.4-69** z wydajnością około 80%. Metoda ta jest bardziej wydajna niż którakolwiek z pozostałych metod jednak jest przy tym zdecydowanie najdroższa.

Ostatni sposób polega na wymianie grup hydroksylowych w reakcji Appella na atomy chloru, które następnie – po benzylowaniu wolnych grup OH – można wymienić na octany, a następnie przekształcić w diol **2.4-69** pod wpływem metanolanu sodu.^{98–101} Dalsza reaktywność tak otrzymanego diolu jest bardzo podobna do triolu **2.4-55**. Możliwe jest (Rysunek 2.21) zabezpieczenie pozycji 6'- OH grupą silylową (związek **2.4-72**), jak również otrzymanie pochodnej z zabezpieczoną grupą 6- OH **2.4-73**.^{97,102} Wysoce regioselektywna jest także reakcja alkilowania pozycji 6- OH chloroacetonitrylem pozwalająca otrzymać związek **2.4-70**.¹⁰³ W pozycje 6 i/lub 6' można wstawić również atomy fosforu (Rysunek 2.22). Wychodząc ze związków **2.4-72** lub **2.4-73** można, w wyniku prostej czteroetapowej sekwencji reakcji, otrzymać odpowiednio monofosfoniany **2.4-78** i **2.4-79**.¹⁰⁴ Również pochodna 6,6'-dichlorowana **2.4-74** jest dogodnym materiałem wyjściowym do syntezy układów zawierających dwa fragmenty fosfonianowe **2.4-75** jak i fosfinowe **2.4-76**. Trzeba jednak tutaj zaznaczyć, że pochodne fosfinowe **2.4-76** bardzo ła-

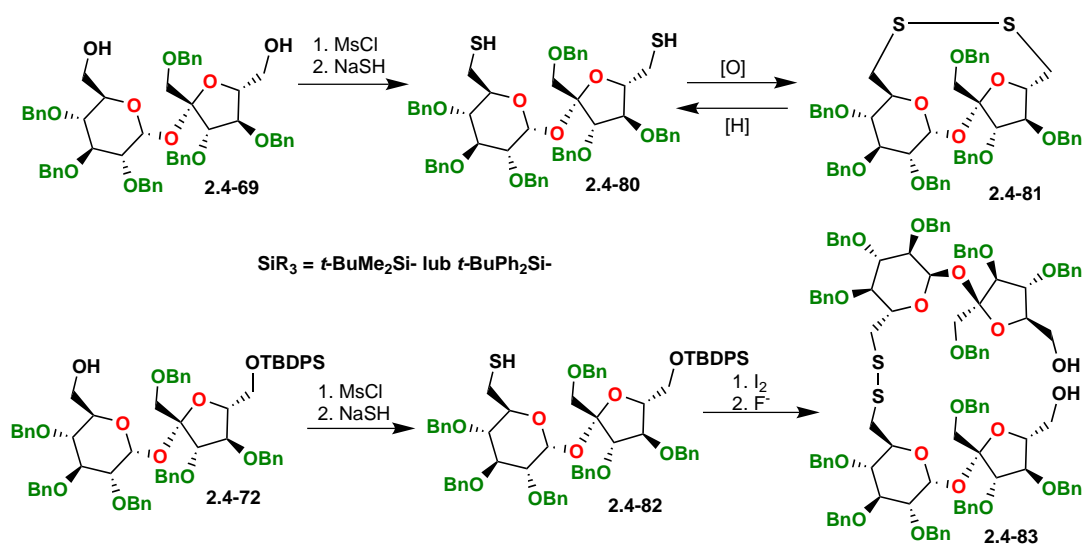
two ulegają utlenieniu do tlenków fosfin pod wpływem jodu lub tlenu z powietrza.



Rysunek 2.21: Modyfikacje 1',2,3,3',4,4-hexa-*O*-benzylsacharozy



Rysunek 2.22: Sposoby wbudowania funkcji fosforowych w pozycje 6 i 6'

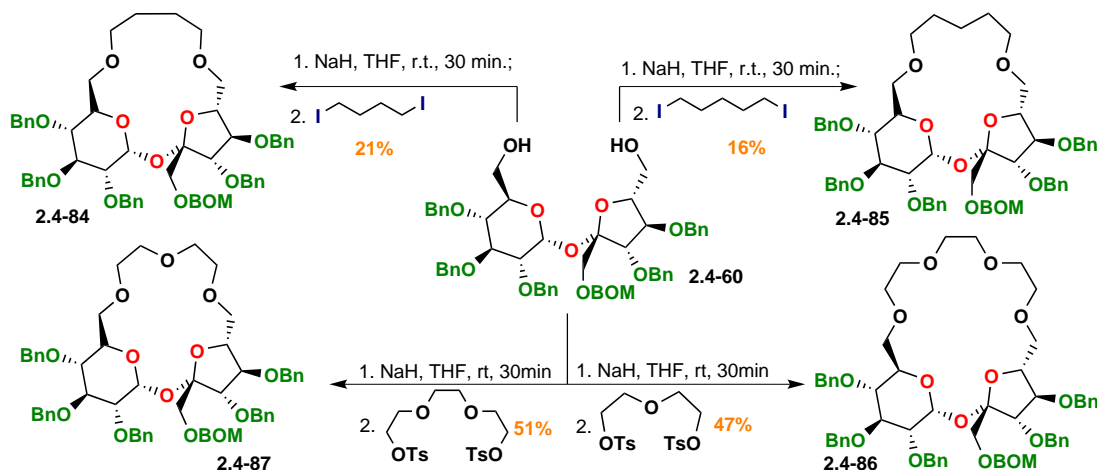


Rysunek 2.23: Pochodne siarkowe sacharozy

Funkcje siarkowe również mogą zostać wbudowane w diol **2.4-72** (Rysunek 2.23). Aktywacja obu terminalnych pozycji 6 i 6' chlorkiem mesyłu i następnie reakcja z NaSH daje disulfid **2.4-80**. Pochodna ta ulega łatwo utlenieniu na powietrzu do związku **2.4-81**. Identyczna sekwencja reakcji wykonana dla pochodnej **2.4-72** daje tiol **2.4-82**, który łatwo ulega utlenieniu do C₂ symetrycznego związku **2.4-83**.¹⁰⁵

2.4 Związki makrocykliczne oparte na sacharozie

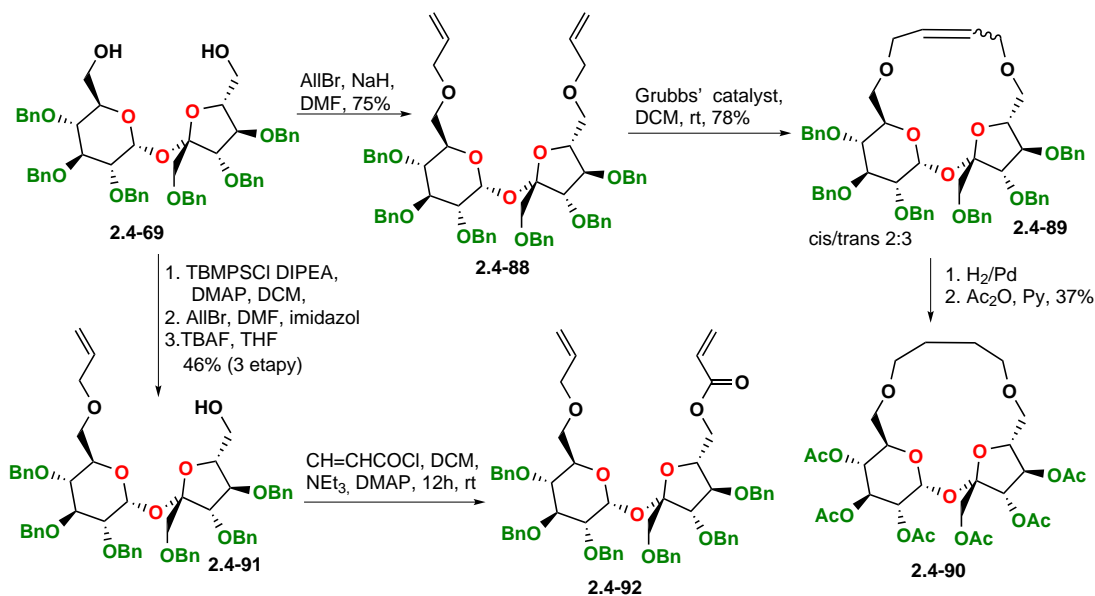
Jak wspomniano wcześniej, struktura sacharozy w ciele stałym (Rysunek 2.4) jest inna niż w roztworze, gdzie mamy do czynienia z równowagą między formami **2.4-1B** i **2.4-1C** (Rysunek 2.5, strona 23), przy czym stosunek obu form wynosi około 2:1.¹⁰⁶ Jak łatwo zauważyć, grupy 6-OH i 6'-OH w dominującej formie **2.4-1B** znajdują się dość blisko siebie. Choć struktura sacharozy zabezpieczonej grupami ochronnymi jest prawdopodobnie inna, to jednak wydaje się, że nie powinno to powodować znaczących naprężeń w cząsteczce. Możliwe jest zatem przyjęcie takiej konformacji, w której wspomniane grupy znajdują się w niewielkiej odległości od siebie. Wprowadzone w ten sposób zmiany w strukturze cząsteczki mogą zaowocować pojawieniem się zdolności kompleksujących w kierunku chiralnych gości, a nie tylko prostych kationów. W sacharozie trzy pierwszorzędowe grupy hydroksylowe mogą być względnie łatwo zróżnicowane względem drugorzędowych. Co więcej, subtelne różnice w reaktywności pozwalają na selektywne zabezpieczenie każdej z trzech grup pierwszorzędowych. Grupy drugorzędowe są między sobą praktycznie nieodróżnialne (z wyjątkiem bardzo kwaśnej grupy 2-OH). Własności te pozwalają wykorzystać sacharozę jako platformę do stworzenia analogów eterów koronowych. Do tego celu najlepiej nadają się pochodne 2,3,3',4,4-penta-*O*-benzylosacharozy **2.4-60** oraz 1',2,3,3',4,4-hexa-*O*-benzylosacharozy **2.4-69**.



Rysunek 2.24: Wykorzystanie 2,3,3',4,4-penta-*O*-benzylosacharozy **2.4-60** jako platformy dla analogów eterów koronowych

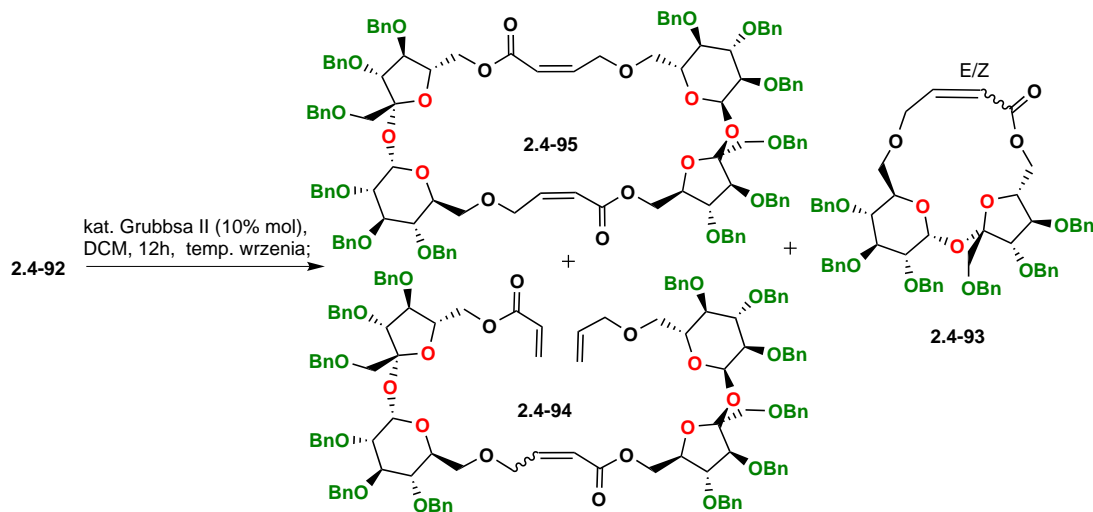
Pierwsze prace w tym zakresie wykonane przez Mateusza Macha skupiały się na wykorzystaniu pochodnej pentabenzylowej. W diolu **2.4-60** wolna grupa 1'-OH została zabezpieczona grupą benzyloksymetylową natomiast grupy drugorzędowe były zablokowane w postaci eterów benzylowych (Rysunek 2.24). W pierwszym podejściu zastosowano prostą syntezę Wiliamsona. W reakcji z 1,4-dijodobutanem w obecności wodoru sodu otrzymano związek **2.4-84** z niewielką wydajnością 21% natomiast użycie 1,5-dijodopentanu w analogicznych warunkach pozwoliło otrzymać związek **2.4-85** ale z bardzo niską wydajnością (16%). Przy okazji udało się ustalić, że mostki krótsze niż 4 atomy węgla nie pozwalają na połączenie końców 6 i 6', zastosowanie 1,3-dijodopropanu dało jako produkty mieszaninę pochodnych, w których fragment alkilowy znajdował się na końcu 6 lub 6'.¹⁰⁷ Zastosowanie pochodnych ditosylowych odpowiednich eterów glikolowych pozwoliło otrzymać analogi eterów koronowych **2.4-86** i **2.4-87** z lepszą wydajnością niż w przypadku dijdoków: odpowiednio 47% i 51%.⁴³

Do otrzymania związków makrocyklicznych wykorzystano również reakcję metatezy (Rysunek 2.25).



Rysunek 2.25: Wykorzystanie reakcji metatezy w syntezie analogów eterów koronowych

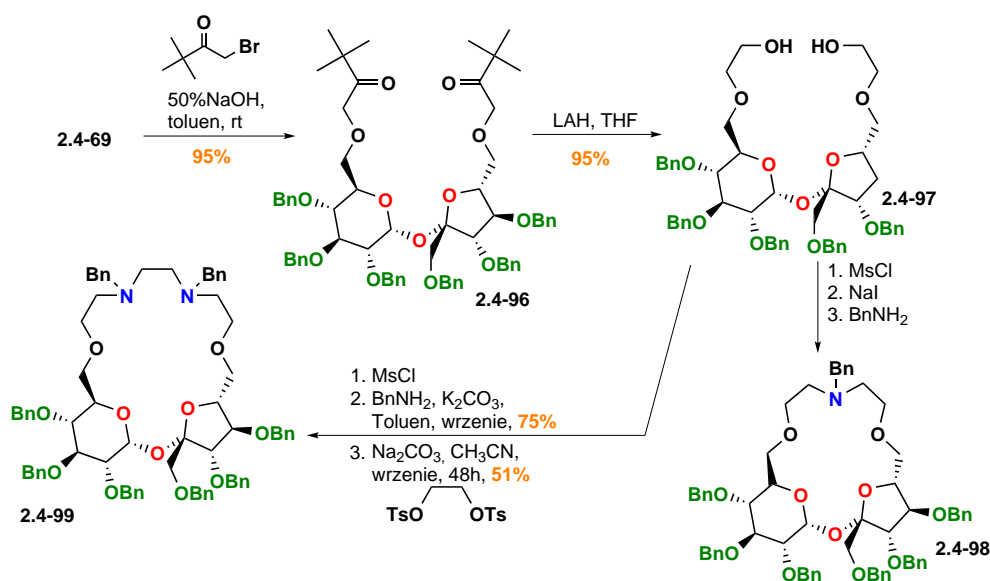
Wychodząc z 1',2,3,3',4,4-hexa-*O*-benzylosacharozy **2.4-69** w wyniku reakcji z bromkiem allilu udało się otrzymać związek **2.4-88** z dobrą wydajnością. Następnie związek ten traktowany katalizatorem Grubbsa w dichlorometanie uległ zamknięciu dając **2.4-89**. Otrzymano tutaj dwa możliwe izomery *Z* i *E* w stosunku 3:2. Usunięcie grup benzytowych poprzez redukcję wodorem na palladzie i zabezpieczenie grupami acetylowymi dało związek **2.4-90**. W tych warunkach również wiązanie podwójne uległo zredukowaniu.¹⁰⁷ Podobną strategię zastosował również Arkadiusz Listkowski. Wychodząc z diolu **2.4-69** w wyniku trójetapowej syntezy (Rysunek 2.25) polegającej na zabezpieczeniu końca 6' grupą *tert*-bytylodimetylosililową, wstawieniu fragmentu allilowego na pozycję 6 i usunięciu zabezpieczenia sililowego otrzymał związek **2.4-91** (Rysunek 2.25). Dalsza reakcja z chlorkiem kwasu akrylowego pozwoliła uzyskać pochodną **2.4-92** zawierającą dwa różne podstawniki na końcach 6 i 6'. Reakcja metatezy z wykorzystaniem katalizatora Grubbsa drugiej generacji dała mieszaninę, w której związki **2.4-93**, **2.4-94**, **2.4-95** (Rysunek 2.26) zostały wykryte w śladowych ilościach.¹⁰⁸



Rysunek 2.26: Wykorzystanie reakcji metatezy w syntezie analogów eterów koronowych

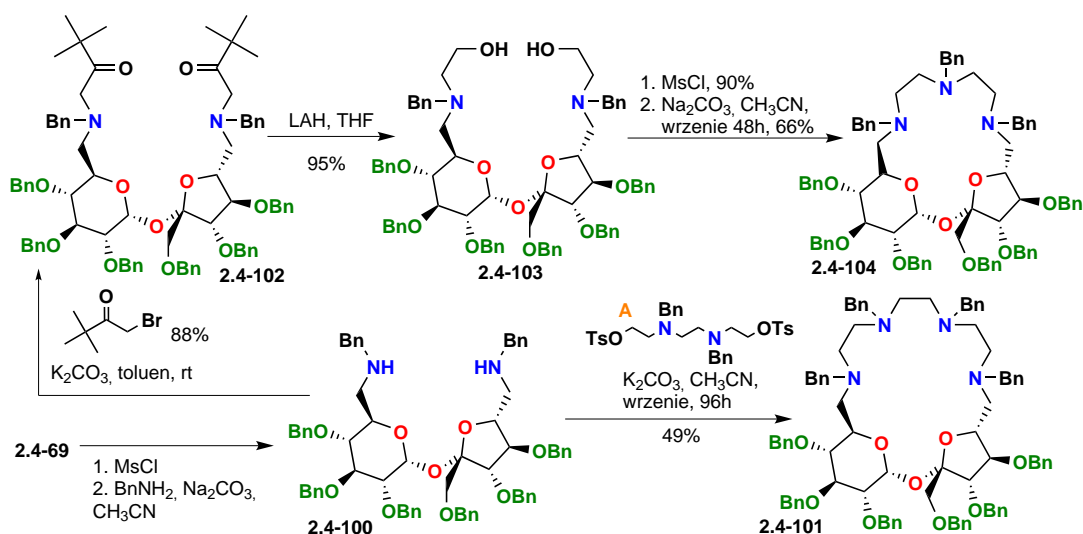
Przedstawione do tej pory związki zawierały wyłącznie atomy tlenu w mniej lub

bardziej rozbudowanym pierścieniu. Jak się łatwo domyślić kwestią czasu było, aby w pozycje zajmowane przez atomy tlenu wstawić inne pierwiastki takie jak azot, fosfor czy siarka. Analogi azotowe eterów koronowych powinny mieć, jak się wydaje, lepsze własności kompleksujące niż odpowiedniki zawierające wyłącznie atomy tlenu. Bartosz Lewandowski w swojej pracy doktorskiej jako pierwszy podjął się sprawdzić tę kwestię (Rysunek 2.27).



Rysunek 2.27: Otrzymywanie aza analogów eterów koronowych

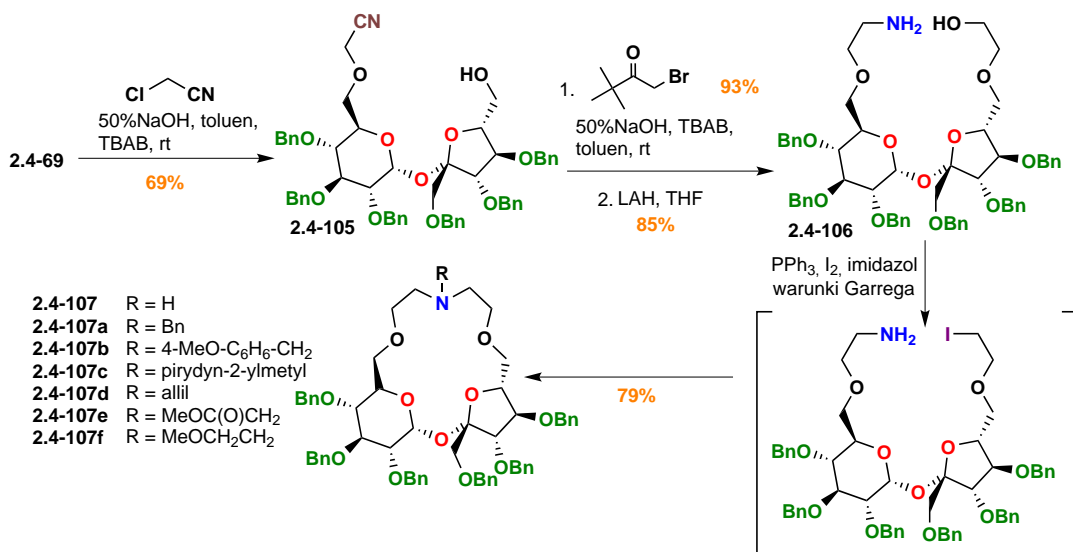
Diol **2.4-69** został przekształcony w związek **2.4-96**, który po redukcji glinowodorkiem litu dał związek **2.4-97** będący homologowanym odpowiednikiem **2.4-69**. Następnie, po reakcji z chlorkiem mesyłu i jego przekształceniu w bardziej aktywny dijodek wykonano reakcję z benzyloaminą otrzymując związek **2.4-98**. Z kolei wymiana grup hydroksylowych na grupy aminowe zabezpieczone fragmentem benzylowym i następcza reakcja z ditosylianem glikolu pozwoliła otrzymać związek **2.4-99** z wydajnością 38% po dwóch etapach. Oba otrzymane w ten sposób związki zachowały atomy tlenu w pozycji 6 i 6'. Udało się również otrzymać analogi, w których we wspomnianych pozycjach znajdują się atomy azotu (Rysunek 2.28). Mesylowanie związku **2.4-69** a następnie reakcja z benzyloaminą w obecności węgla sodu pozwoliła otrzymać związek **2.4-100** z wydajnością 80%.



Rysunek 2.28: Otrzymywanie azo analogów eterów koronowych

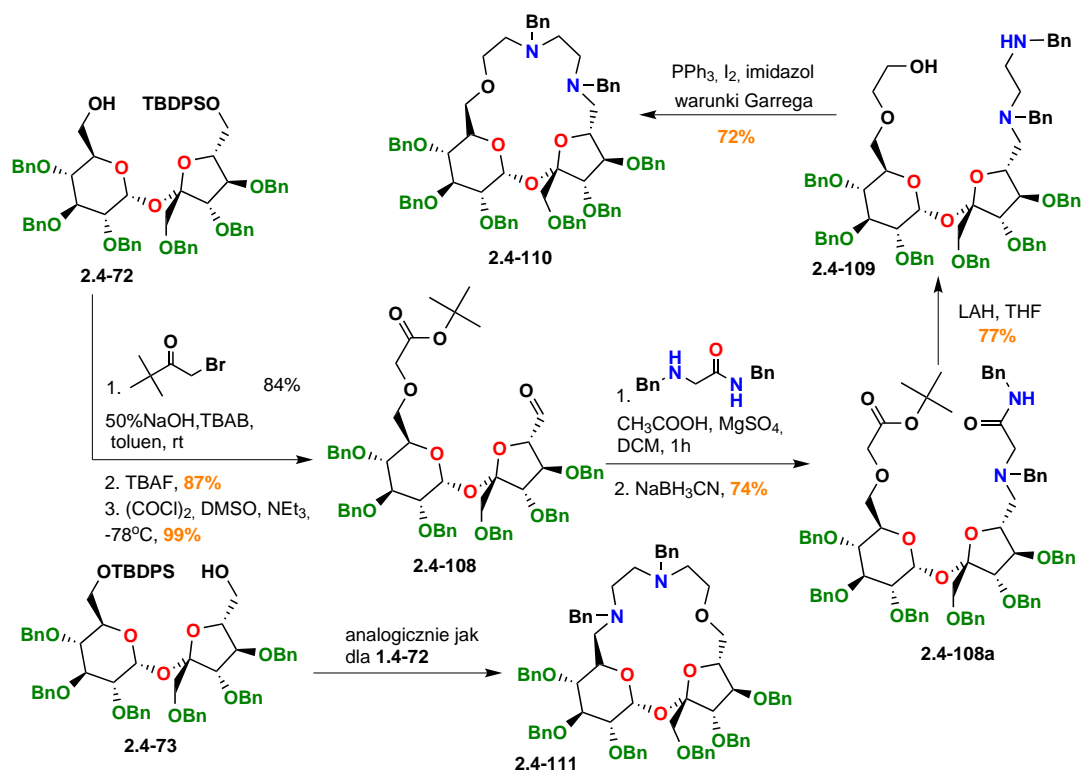
Wychodząc z tego związku otrzymano w reakcji z łącznikiem **A** analog eteru koronowego **2.4-101**, w którym obecne są aż cztery atomy azotu. Inną pochodną, którą udało się otrzymać Lewandowskiemu jest związek **2.4-104**, posiadający w pierścieniu trzy atomy azotu zamiast czterech jak w związku **2.4-101** (Rysunek 2.28).¹⁰⁹

Cechą charakterystyczną wszystkich przedstawionych do tej pory związków makrocyklicznych zawierających atom azotu w pierścieniu makrocyklicznym było to, że atomy azotu posiadały grupę zabezpieczającą, którą była grupa benzykowa. Ułatwiało to w pewnym stopniu syntezę, ponieważ taki zabezpieczony atom azotu mógł przyłączyć już tylko jedną grupę alkilową, co zapobiegało tworzeniu trudnych do rozdzielania mieszanin związków. Wydawało się więc naturalne, że poszukiwane były również metody wydajnego otrzymywania związków z niezabezpieczonym atomem azotu. Pozwalałoby to modyfikować własności pierścienia makrocyklicznego na późniejszym etapie poprzez wstawienie odpowiedniej grupy czy to elektronodonorowej, czy elektroakceptorowej.



Rysunek 2.29: Otrzymywanie aza analogów eterów koronowych zawierających nieosłonięty atom azotu

Cel ten został zrealizowany w wyniku reakcji benzylowanej sacharozy z wolnymi pozycjami 6 i 6' **2.4-69** z chloroacetonitrylem (Rysunek 2.29). Reakcja ta daje jako główny produkt związek **2.4-105** z wydajnością blisko 70%. Grupa hydroksylowa 6'-OH ulega niechętnie alkilowaniu w tych warunkach. Następnie reakcja z bromooctanem *tert*-butylu i potraktowanie otrzymanego półproduktu glinowodorciem litu pozwoliło zredukować obie grupy – estrową i nitrylową – jednocześnie, co doprowadziło do związku **2.4-106**. W warunkach reakcji Garegg'a¹¹⁰ grupa hydroksylowa ulega podstawieniu atomem jodu, dzięki czemu atak grupy aminowej jest znacznie łatwiejszy, co w konsekwencji prowadzi do aminy drugorzędowej **2.4-107**. Wolny atom azotu można alkilować różnymi grupami, co w konsekwencji zmienia właściwości kompleksujące pierścienia. Tabela 2.1 przedstawia właściwości kompleksujące tak otrzymanych związków względem chlorku R/S fenyletyloamoniowego.¹¹¹



Rysunek 2.30: Związki makrocykliczne z niesymetrycznie rozmieszczonymi atomami azotu w pierścieniu

Tabela 2.1: Porównanie stałych kompleksowania kationu chlorku R i S fenyletyloamoniowego.

numer	podstawnik R	$K_a(R)$	$K_a(S)$
1	Bn	70 ± 7	a
2	4 – $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	140 ± 10	a
3	2-metylopirydyna	317 ± 33	67 ± 6
4	Allil	427 ± 42	a
5	MeOC(O)CH_2-	623 ± 48	a
6	$\text{MeOCH}_2\text{CH}_2-$	733 ± 69	a

a – nie obserwowano zmian przesunięcia sygnału diagnostycznego na widmie NMR

Interesujące wydawało się również zsyntezowanie związków makrocyklicznych, w których atomy azotu w pierścieniu makrocyklicznym rozmieszczone są „niesymetrycznie” (Rysunek 2.30). Zrealizowano to wykorzystując jako substrat związek **2.4-72** (lub odpowiednio **2.4-73**), który można otrzymać z dobrą wydajnością z diolu **2.4-69**. Następnie reakcja z bromooctanem *tert*-butylu, odbezpieczenie pozycji 6' jonami fluorkowymi i utlenianie Swerna dało związek **2.4-108**.

Reduktywne aminowanie *N*-benzylo-2-(benzyloamino)acetamidem dało związek **2.4-108a** z wydajnością 74%. Co ciekawe próba otrzymania tego związku w dwóch etapach: najpierw reduktywne aminowanie benzyloaminą, a następnie alkilowanie odpowiednim α -bromoacetamidem dawało wydajność jedynie 13%.¹¹² Kolejny etap polegał na redukcji obu nowo wbudowanych fragmentów glinowo-dorkiem litu. Jednak tylko prowadzenie reakcji we wrzącym THF pozwalało na redukcję obu tych grup równocześnie. W temperaturze pokojowej redukcji ulegała jedynie grupa estrowa. Jak się można było spodziewać, stałe kompleksowania związków **2.4-110** i **2.4-111** leżą pomiędzy wartościami stałych kompleksujących dla związku **2.4-104** (zawierającym trzy atomy azotu w pierścieniu makrocyklicznym) i związku **2.4-107a** zawierającym jeden atom azotu (Tabela 2.2).

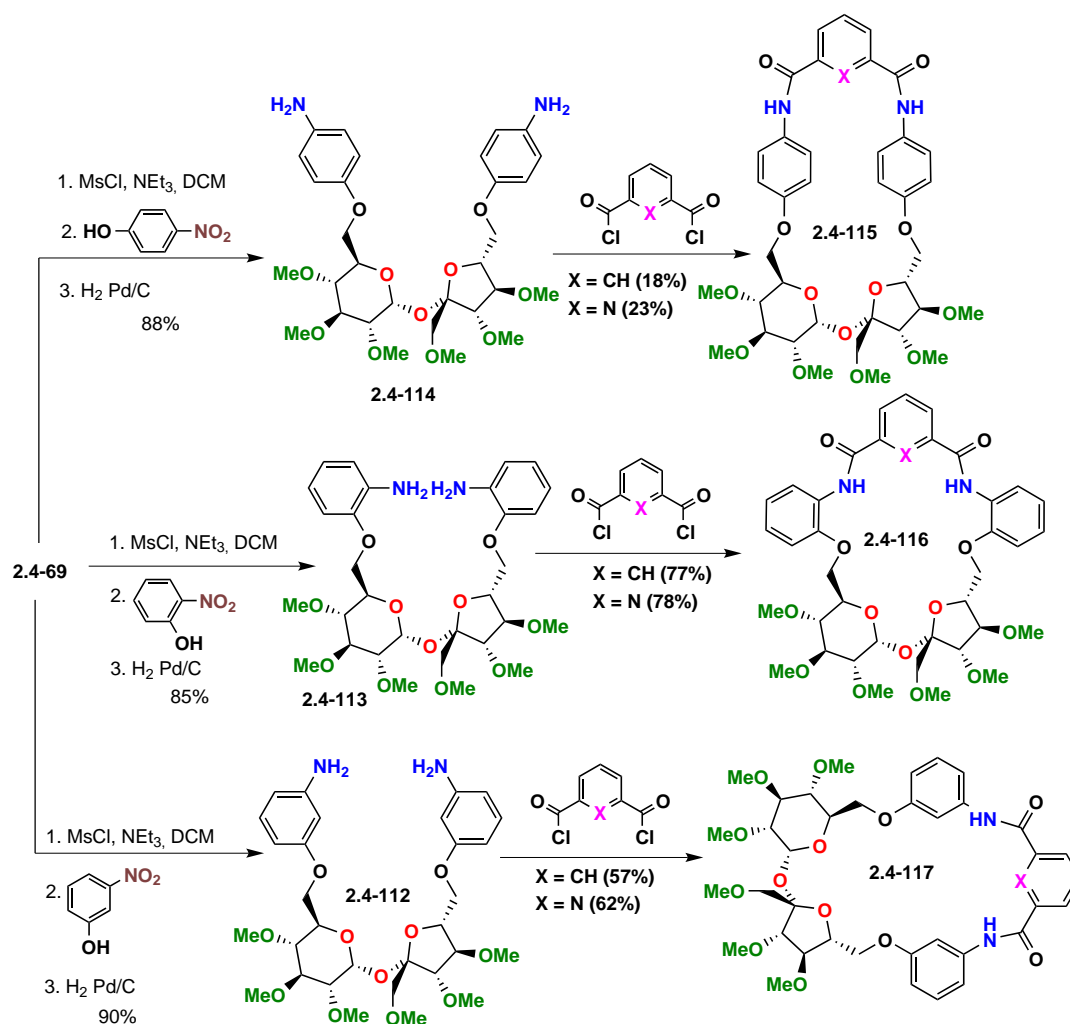
Tabela 2.2: Porównanie stałych kompleksowania kationu chlorku R i S fenyloetyloamoniowego dla „symetrycznych” i „niesymetrycznych” pochodnych

numer	związek	$K_a(R)$	$K_a(S)$
1	2.4-104	1224 ± 192	837 ± 104
2	2.4-107a	70 ± 7	a
3	2.4-110	522 ± 33	a
4	2.4-111	309 ± 23	132 ± 6

a – nie obserwowano zmian przesunięcia sygnału diagnostycznego na widmie NMR

Ważnym typem związków makrocyklicznych są takie, które posiadają układy laktamowe wbudowane w strukturę pierścienia makrocyklicznego. Grupa amidowa jest chętnie wykorzystywana ze względu na swoje własności donorowo-akceptorowe względem protonów.¹¹³ Dlatego przyłączenie do sacharozy fragmentu izoftalowego czy pirydino-2,6-dikarboksylowego pozwoliłoby otrzymać nowe związki makrocy-

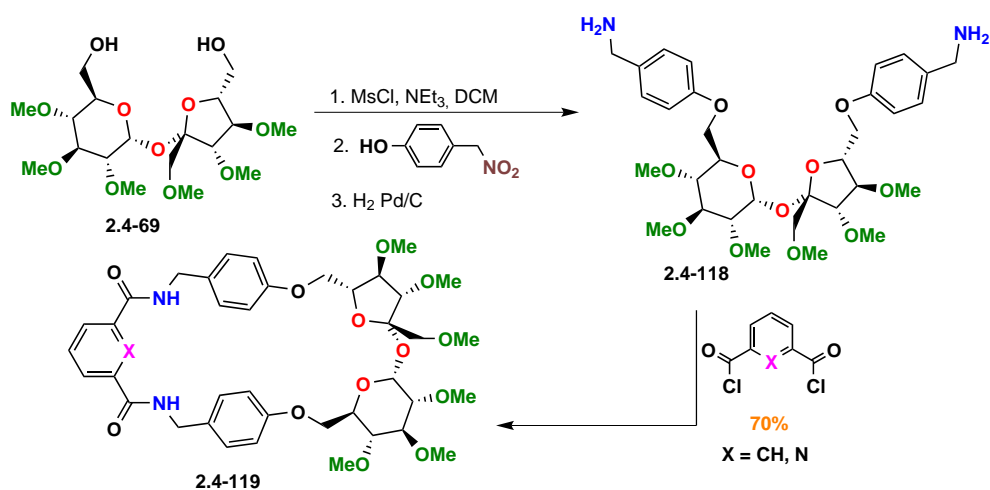
kliczne oparte na sacharozie.



Rysunek 2.31: Związki makrocykliczne o usztywnionej strukturze

W tym celu sacharozę z drugorzędowymi grupami hydroksylowymi zabezpieczonymi w postaci eterów metylowych (co znacznie upraszcza widmo NMR w porównaniu do zabezpieczeń benzytowych) poddano reakcji z odpowiednim *ortho*-, *meta*- lub *para*-nitrofenolem (Rysunek 2.31). Redukcja grup nitrowych wodorem w obecności palladu pozwoliła otrzymać z bardzo dobrymi wydajnościami odpowiednio związki 2.4-112, 2.4-113 i 2.4-114. Kolejnym etapem była reakcja domknięcia pierścienia makrocyklicznego chlorkiem kwasu izoftalowego lub chlorkiem kwasu pirydyno-2,6-dikarboksylowego w warunkach wysokiego rozcieńczenia, aby zapo-

biec oligomeryzacji. O ile w przypadku pochodnych zawierających grupy aminowe w pozycjach *ortho*- i *meta*- udało się to osiągnąć z dobrą wydajnością odpowiednio około 80% dla **2.4-116** i 60% dla **2.4-117** to w przypadku pochodnej *para*- (**2.4-115**) wydajność wynosiła jedynie 20%. Nieoczekiwanymi produktami mimo prowadzenia reakcji w warunkach wysokiego rozcieńczenia były dimery **2.4-120** i **2.4-121** (Rysunek 2.33) powstające w znaczących ilościach około 30%. Analiza NMR pozwoliła ustalić budowę tych dimerycznych produktów. Oba związki posiadają oś symetrii C_2 przy czym w związku **2.4-120** leży ona w „płaszczyźnie” pierścienia makrocyklicznego natomiast w związku **2.4-121** jest prostopadła do tej „płaszczyzny”.

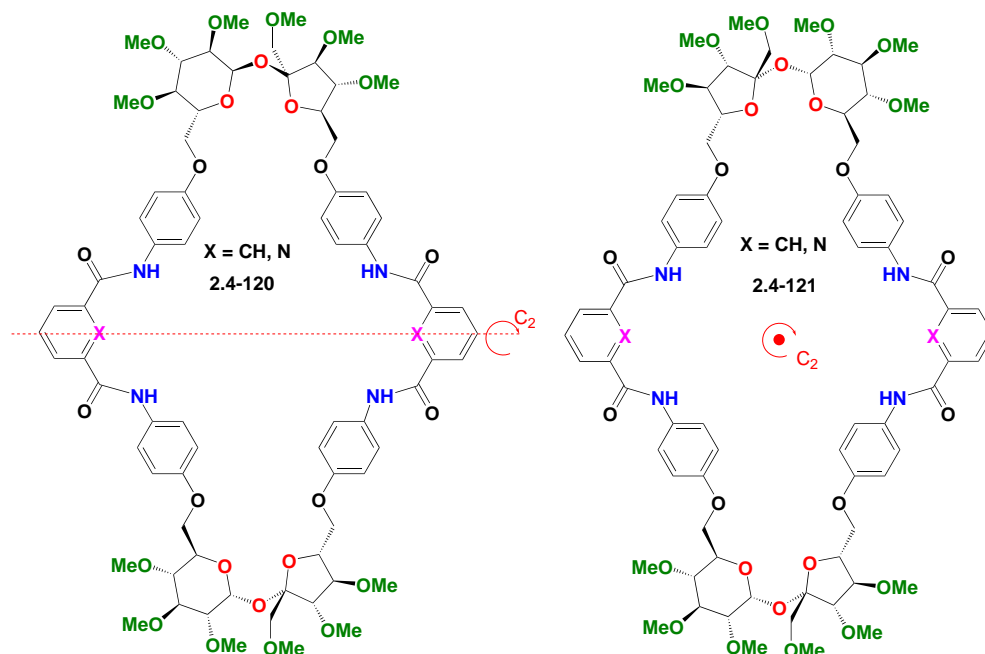


Rysunek 2.32: Dodatkowa grupa metylenowa jako rozwiązanie problemu powstawania produktów dimerycznych.

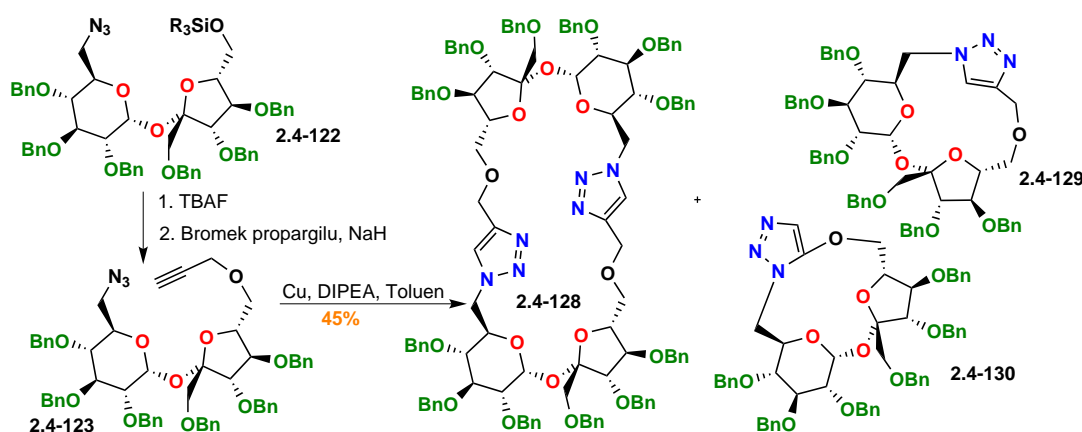
Rozwiązanie problemu tworzących się dimerów okazało się dość proste. Wystarczyło otrzymać pochodną **2.4-118** (Rysunek 2.32), w której grupy aminowe w pozycjach *para* pierścieni aromatycznych oddalone były od pierścienia o jedną grupę CH₂. W efekcie tej zmiany związek makrocykliczny **2.4-119** udało się otrzymać z wydajnością 74%.^{114,115}

Podjęte zostały również próby otrzymania związków dimerycznych w sposób bardziej systematyczny. Do tego celu wykorzystano reakcję 1,3-cykloaddycji Huisena w której funkcja azydkowa reaguje z funkcją alkinową dając 1,2,3-triazole.

Reakcja ta jest wysoce egzotermiczna, jednak wysoka bariera aktywacji sprawia, że biegnie dość wolno. Stwierdzono, że w reakcji prowadzonej w warunkach termicznych dwa możliwe regioizomery 1,4 i 1,5 powstają w proporcjach około 1:1.¹¹⁶



Rysunek 2.33: Dimeryczne produkty powstałe pomimo prowadzenia reakcji w dużym rozcieńczeniu

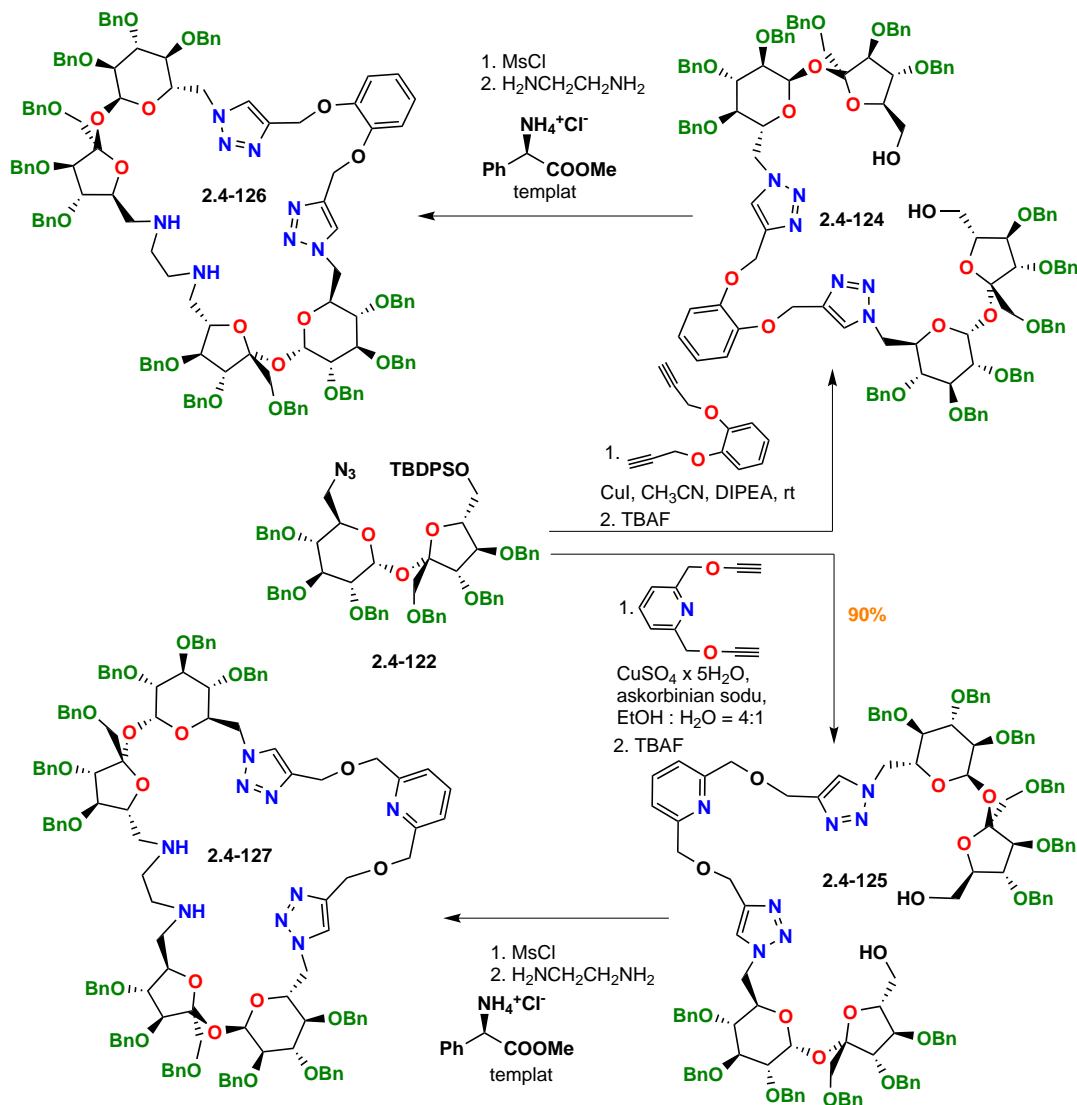


Rysunek 2.34: Reakcja Huisgena. Otrzymywanie dimerycznych związków makrocyclicznych opartych na podjednostkach sacharozowych

Użycie miedzi (I) pozwala w sposób kontrolowany otrzymać prawie wyłącznie produkt 1,4, jednak wadą tej reakcji jest to, że reagują tylko terminalne azydki.¹¹⁶ Opracowano również metody otrzymywania regioizomeru 1,5 wykorzystując w tym celu ruten jako katalizator. Tutaj w przeciwieństwie do katalizy Cu (I) reagują również azydki nieterminalne.¹¹⁷ W szeregu dość standardowych kroków diol **2.4-69** przekształcony został w 6-azydo-6-deoksy-6'-*O*-propargilo-1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-sacharozę **2.4-123** (Rysunek 2.34). Związek ten poddano reakcji makrocyclizacji w warunkach typowych dla reakcji cykloaddycji alkin – azydek z wykorzystaniem diizopropylloetyloaminy i jodku miedzi (I) jako katalizatora. W mieszaninie poreakcyjnej stwierdzono obecność C₂ symetrycznego produktu **2.4-128** oraz dwa regioizomery 1,4- i 1,5-podstawionego triazolu **2.4-129** i **2.4-130** w proporcji 1:1.¹¹⁸ Regioizomer 1,5-podstawiony był pewną niespodzianką, gdyż zgodnie z przyjętym mechanizmem dla katalizy Cu(I)¹¹⁶ powstać powinien jedynie produkt 1,4-podstawiony. Niemniej jednak znane są przypadki gdy w takich warunkach powstawał nietypowy produkt 1,5.¹¹⁹ Zmiana warunków reakcji polegająca na użyciu toluenu zamiast acetonitrylu oraz znaczącym wydłużeniu czasu reakcji (10 dni) pozwoliła otrzymać związek makrocycliczny **2.4-128** z wydajnością 45% przy jednocześnie śladowych ilościach produktów ubocznych. Tym razem, C₂ symetryczny produkt **2.4-128** tworzący się w reakcji był już wyłącznie regioizomerem 1,4-podstawionym co ustalono po dokładnej analizie widm NMR.³

Inne podejście do syntezy związków makrocyclicznych opartych na dwóch podjednostkach sacharozowych polegało na połączeniu (Rysunek 2.35) odpowiednio przygotowanego związku **2.4-122** za pomocą aromatycznych linkerów. W przypadku związku **2.4-124** wystarczyło zastosowanie standardowych dla reakcji cykloaddycji alkin – azydek warunków, aby otrzymać ten produkt. W drugim przypadku zastosowanie takich samych warunków prowadzi jedynie do utworzenia kompleksu użytej do katalizowania reakcji miedzi z pochodną pirydyny. Rozwiązaniem w tej sytuacji jest zastosowanie warunków opracowanych przez Sharplessa¹²⁰, czyli prowadzenie reakcji w układzie EtOH/H₂O (4:1), w którym użyte substraty nie rozpuszczają się. Miedź na pierwszym stopniu utlenienia powstaje w wyniku redukcji Cu²⁺ askorbinianem sodu, które kolei bardzo dobrze rozpuszczają się w

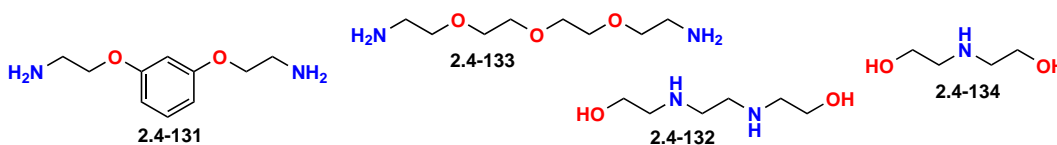
zastosowanej mieszanie rozpuszczalników. W takim układzie reakcja zachodzi na granicy faz rozpuszczalnik/reagenty.



Rysunek 2.35: Reakcja Huisgena. Otrzymywanie dimerycznych związków makrocyclicznych opartych na podjednostkach sacharozowych

W efekcie otrzymano związek **2.4-125** z bardzo dobrą wydajnością 90%. Kolejnym – identycznym dla obu związków – etapem było mesylowanie i próby zamknięcia pierścienia. Niestety próby z łącznikami **2.4-131** – **2.4-134** (Rysunek 2.36) mimo stosowania różnych warunków reakcji zakończyły się niepowodzeniem. Co zaska-

kujące, użycie „krótszej” etylenodiaminy zamiast związków **2.4-131** – **2.4-134** dało w obecności węgla sodu oczekiwany produkt **2.4-126** ale z wydajnością 10% (Rysunek 2.35). W przypadku związku **2.4-127** użycie etylenodiaminy okazało się jednak nieskuteczne. Tutaj konieczne było zastosowanie templaty, który wstępnie preorganizował substraty. Templatem takim okazał się chlorowodorek L-fenyloglicynianu metylu, dzięki któremu możliwe okazało się domknięcie pierścienia makrocyklicznego przy pomocy etylenodiaminy z wydajnością 20%.¹²¹ Inne templaty, takie jak jony potasu, cezu, benzyloamina czy chlorowodorek fenyletyloaminy nie sprawdziły się.



Rysunek 2.36: Związki wykorzystane jako linkery zamykające pierścień

2.4.1 Podsumowanie

Związki makrocykliczne zawierające w swojej strukturze układ sacharozowy stanowią ciekawy obszar poszukiwań układów zdolnych do enancjoselektywnego kompleksowania chiralnych kationów. W rozdziale tym przedstawiłem podstawowe własności i reakcje sacharozy, jak również dotychczasowe wyniki osiągnięte w zespole IV. W toku badań nad reaktywnością sacharozy udało się z powodzeniem zsyntezować układy, w których pozycje 6 i 6' połączone były łańcuchem o różnej długości i zawierającym różną liczbę heteroatomów. Związki takie wykazywały ciekawe własności kompleksujące względem kationu *R* i *S* fenyletyloamoniowego, w przypadku niektórych z nich (Tabela 2.2) można było zaobserwować zdolność do znaczącego różnicowania enancjomerów. Synteza cząsteczek zawierających dwie jednostki sacharozowe oraz własności kompleksujące takich związków jest stosunkowo słabo poznana. Wyniki uzyskane przez dr. Lewandowskiego^{3,121} dla takich układów wskazują jednak, że ich synteza może być trudnym zadaniem, gdyż konieczne tutaj może okazać się użycie odpowiedniego templaty organizującego wstępnie czą-

steczkę substratu. Niemniej jednak układy tego typu mogą mieć duży potencjał i należy kontynuować badania w tym zakresie.

3

Badania własne

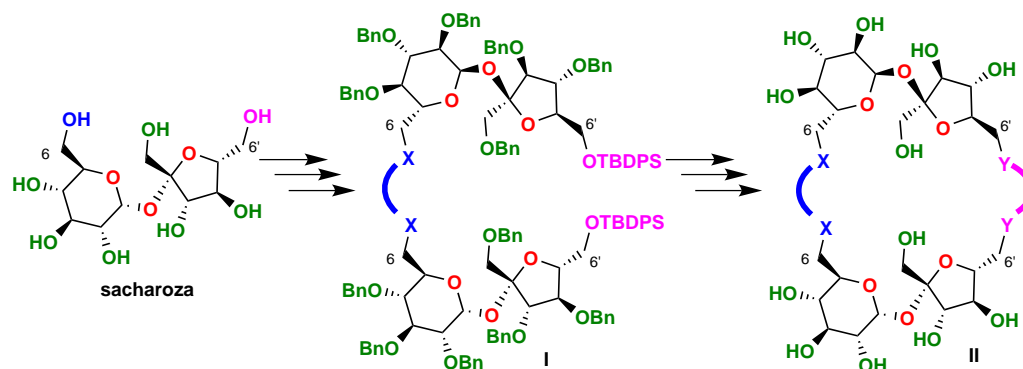
Przedstawione we wstępie literaturowym związki oparte o szkielet sacharozy wykazują nie tylko interesujące własności kompleksujące wobec prostych kationów (Li^+ , K^+ , Na^+) w tym kationu amoniowego, ale także zdolność enancjoselektywnego kompleksowania chiralnych amin. Badania związków typu eteru koronowego **2.4-86** czy **2.4-87** (Rys. 2.25, str. 43) otrzymane w wyniku połączenia końców 6 i 6' sacharozy łącznikiem polieterowym wykazały, że związki te posiadają umiarkowane zdolności kompleksujące. Opracowano również metody syntezy pochodnych zawierających funkcje azotowe w pierścieniu. Zdolności kompleksujące takich związków są lepsze niż ich odpowiedników tlenowych, a niektóre z nich (patrz Tabela 2.2) są w stanie rozpoznawać w sposób enancjoselektywny chiralne kationy amoniowe.

Z punktu widzenia syntezy i własności kompleksujących niemniej interesujące wydają się układy dimeryczne. Związki takie zostały otrzymane przez Lewandowskiego^{3,121} w wyniku reakcji cykloaddycji alkin-azydek z użyciem diizopropylotyloaminy jako zasady i jodku miedzi (I) jako katalizatora. W mieszaninie po reakcyjnej oprócz dwóch regioizomerów, będących rezultatem wewnątrzcząsteczkowej reakcji Huisgena został zidentyfikowany produkt C2 – symetryczny **2.4-128** powstający w reakcji dwóch cząsteczek substratu **2.4-123** (Rys. 2.34, str. 52). Układy takie posiadają dużą lukę, w którą mogłyby wpasować się inne cząsteczki, bardziej złożone niż kationy prostych metali czy kation NH_4^+ . Choć otrzymanie

takich związków nie jest wcale łatwe, to jednak nie oznacza to, że jesteśmy do razu na przegranej pozycji. Wskazówką w tym przypadku może być synteza związków **2.4-126** i **2.4-127** (Rysunek 2.35, str. 54), która była możliwa do zrealizowania dopiero po dodaniu w końcowej reakcji domykającej pierścień estru metylowego L-fenyloglicyny (w postaci chlorowodoru).¹²¹ Aminokwas ten pełnił rolę templaty, który zbliżał do siebie końce 6' obu jednostek sacharozowych, dzięki czemu możliwe stało się ich połączenie przy pomocy etylenodiaminy.

Dodatkowo, usunięcie grup benzytowych zabezpieczających drugorzędowe grupy hydroksylowe w szkielecie sacharozy, pozwoliłoby otrzymać związki, które dzięki dużej liczbie polarnych grup miałyby szansę rozpuszczać się w wodzie. Możliwe byłoby wtedy badanie zdolności kompleksujących w tym bardzo wymagającym rozpuszczalniku.

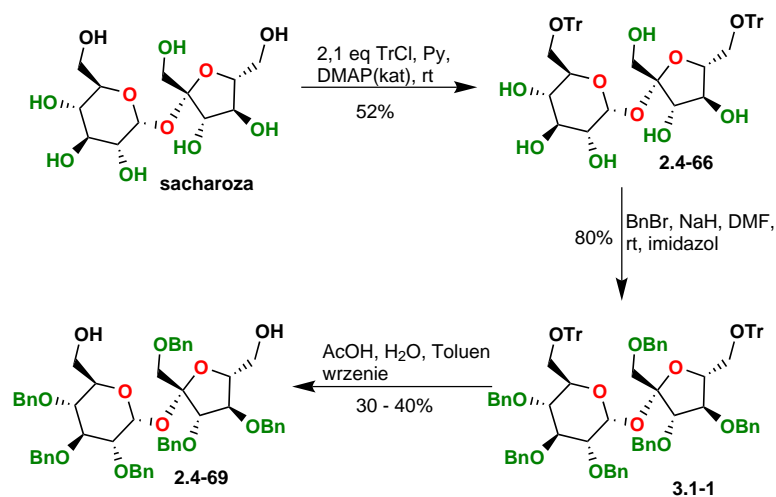
Dlatego naturalne wydawało się zbadanie możliwości syntezy i ewentualnych własności kompleksujących takich dimerycznych pochodnych, co też stało się celem mojej pracy. Jako podstawowy substrat w syntezie wybrałem pochodną 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę **2.4-69**, zawierającą dwie wolne grupy hydroksylowe w pozycjach 6 i 6'. Synteza tej pochodnej jest bardziej wymagająca w porównaniu z syntezą pentabenzylosacharozy z uwagi na fakt, że trzeba tutaj dodatkowo zabezpieczyć grupami trytylowymi selektywnie tylko jedną z trzech pierwszorzędowych grup OH. W efekcie, w reakcji powstają wszystkie możliwe trytylowane pochodne, co obniża wydajność i komplikuje całą reakcję. Jednak wysiłek ten powinien się opłacać, gdyż dodatkowa wolna grupa 1'-OH mogłaby sprawiać problemy na późniejszych etapach syntezy. Dodatkowo, aby ułatwić pracę i uniknąć problemów z regioselektywnością uznałem, że dobrym pomysłem będzie zabezpieczenie grupy 6'-OH przy pomocy chlorku *tert*-butylodifenylosililowego i skupić się wyłącznie na funkcjonalizacji grupy 6-OH w zabezpieczonej cząsteczce sacharozy (Rysunek 3.1). Grupę sililową, którą stosowała również w swojej pracy doktorskiej Anna Gawel^{122,123} można – po połączeniu dwóch fragmentów sacharozowych – usunąć jonami fluorkowymi i połączyć pozycje 6' otrzymując związek pierścieniowy. Jako grupy zabezpieczające wybrałem grupę benzylową, ponieważ jest odporna chemicznie, w szczególności na warunki zasadowe.



Rysunek 3.1: Strategia syntezy związków zawierających dwie jednostki sacharozowe

3.1 Przygotowanie substratów

W trakcie wieloletnich badań prowadzonych w zespole prof. Jarosza opracowano metodę syntezy 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy,¹⁰⁰ która stanowiła dogodny dla mnie związek wyjściowy.



Rysunek 3.2: Synteza 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozy opracowana w zespole prof. Jarosza

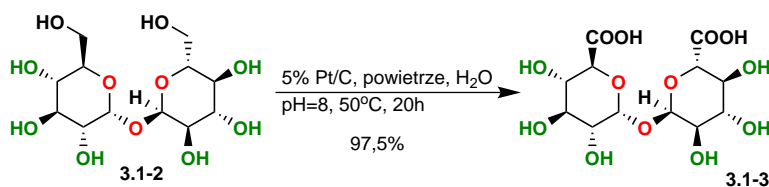
Pierwszym etapem jest selektywne trytylowanie (Rysunek 3.2) sacharozy, w wyniku którego otrzymujemy 6,6'-*O*-ditrytylosacharozę **2.4-66**. Niestety oprócz pożądanego regioizomeru **2.4-66** powstają tutaj w niewielkich ilościach również pozostałe możliwe regioizomery, a także produkt mono- i tritrytylowany oraz nieprzereagowana sacharoza. Dlatego też konieczne na tym etapie jest wydzielenie 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy. Można tutaj zastosować klasyczną chromatografię kolumnową, która pozwala na oddzielenie 6,6'-di-*O*-trytylosacharozy od innych ditrytylowanych regioizomerów. Wadą tej metody jest to, że kolumnę taką wykonuje się najczęściej w dużej skali.

Inna metoda izolacji związku **2.4-66** opisana przez dr Annę Gawel¹²² polega na zastosowaniu kilkukrotnej ekstrakcji i krystalizacji. W wyniku pierwszej ekstrakcji w układzie toluen/metanol/woda (2:1:1) możliwe jest łatwe usunięcie najbardziej polarnych składników mieszaniny poreakcyjnej, czyli nieprzereagowanej sacharozy oraz pochodnych monotrytylowanych. Druga ekstrakcja prowadzona w układzie toluen/metanol/woda (2,25:3,25:1) umożliwia oddzielenie ditrytylowanej sacharozy od najmniej polarnej tritrytylowanej pochodnej. Ostateczne doczyszczanie produktu ditrytylowanego **2.4-66** wykonano przy pomocy krystalizacji. Opisana metoda ekstrakcyjna ma niestety również swoje wady. Największą trudność tutaj sprawił mi układ dwufazowy woda/metanol/toluen, który po wytrząśnięciu tworzył emulsję. Rozdzielenie faz takiej emulsji trwało z reguły bardzo długo (nawet kilka godzin). Drugi problem pojawił się w trakcie krystalizacji. Okazało się, że nie tylko ditrytylowany produkt nie krystalizuje wydajnie (ilościowo) to na dodatek część, która wykrystalizowała tworzy osad drobnokrystaliczny. Dlatego zanotowałem tutaj znaczne straty otrzymanego produktu (rzędu 20%) a metoda ta mimo, że wydaje się atrakcyjna nie daje istotnego zysku w porównaniu z kolumną chromatograficzną.

Kolejny etap to reakcja z bromkiem benzylu w obecności wodoru sodu prowadzona w DMF prowadząca do produktu **3.1-1**. Wydajność reakcji wynosi około 80%. Tutaj również konieczne jest oczyszczenie produktu metodą chromatografii kolumnowej w dużej skali, co pozwala oddzielić śladowe ilości regioizomerów ditrytylowanych (na późniejszych etapach jest to już trochę trudniejsze zadanie).

Ostatni etap polega na usunięciu grup trytylowych w obecności kwasu octowego. Substrat **3.1-1** rozpuściłem w niewielkiej ilości toluenu, następnie dodałem kwas octowy i wodę (w proporcji odpowiednio 4:12:1) po czym ogrzałem wszystko do temperatury wrzenia. Reakcje monitorowałem na przy pomocy chromatografii TLC. Ten etap sprawia najwięcej trudności, przerwanie reakcji zbyt wcześnie lub zbyt późno skutkuje obniżeniem wydajności. Dlatego uzyskiwana wydajność produktu **2.4-69** wahała się od 30% w najgorszym przypadku do 40% w najlepszym. Po tym etapie również konieczne jest oczyszczenie produktu metodą chromatografii kolumnowej w dużej skali.

Opisana powyżej sekwencja reakcji jest bardzo pracochłonna, mimo to całkowita wydajność po trzech etapach nie przekracza 20%, dlatego zdecydowałem się przetestować inne możliwości wydajnego otrzymania diolu **2.4-69**. Przedstawiona na Rysunku 3.2 sekwencja reakcji trytylowanie – benzylowanie – detrytylowanie zawiera dwa etapy charakteryzujące się niską wydajnością. Dlatego postanowiłem sprawdzić, czy dałoby się łatwo otrzymać taką pochodną sacharozy, aby 1) wyeliminować konieczność zabezpieczania pierwszorzędowych grup hydroksylowych, 2) zabezpieczyć wszystkie grupy w reakcji benzylowania 3) przeprowadzić w łatwy i wydajny sposób odbezpieczenie grup pierwszorzędowych. Dlatego postanowiłem przetestować, czy do tego celu mogłaby się nadać reakcja utleniania Heynsa.¹²⁴ Reakcja ta odkryta w 1940 roku wymaga zastosowania katalizatora platynowego (Pt/C) oraz tlenu i pozwala utlenić selektywnie tylko pierwszorzędowe alkohole¹²⁵ do kwasu karboksylowego (Rysunek 3.3). W szczególności selektywność utlenienia pierwszorzędowych grup hydroksylowych rośnie w podwyższonym pH. Tak utlenioną do kwasu sacharozę można by poddać reakcji benzylowania i zabezpieczyć drugorzędowe grupy hydroksylowe w postaci eterów benzylowych a grupy karboksylowe w postaci estrów benzylowych, których redukcja do alkoholu byłaby łatwa.

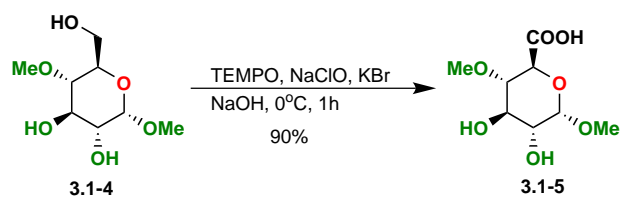


Rysunek 3.3: Selektywne utlenianie pierwszorzędowych grup hydroksylowych na przykładzie trehalozy

Pozostawało tylko problem, czy uda się utlenić tylko dwie grupy hydroksylowe 6 i 6'. Pytanie to nie jest pozbawione zupełnie sensu, ponieważ dzięki łagodnym warunkom utleniania znane są przypadki, kiedy to utlenieniu ulegała tylko jedna z dwóch grup hydroksylowych.^{126,127} W sacharozie grupa 1'-OH w środowisku wodnym jest trwale związana (Pośredniczy tutaj cząsteczka wody, której atomy wodoru tworzą wiązania wodorowe z atomami tlenu grup OH) z grupą 2-OH (Rysunek 2.5, część literaturowa). Dodatkowo reakcja Heynsa może przebiegać w wodzie, co ze względu na słabą rozpuszczalność sacharozy w rozpuszczalnikach organicznych było bardzo korzystne. Scenariusz ten wydawał mi się na tyle atrakcyjny, że postanowiłem go zrealizować, tym bardziej że podejście to z powodzeniem wykorzystano w przypadku trehalozy. Niestety procedura ta zastosowana do sacharozy nie dawała żadnego rezultatu, nawet pomimo przedłużonego czasu reakcji i wyższej niż w literaturze temperatury. Oczekiwany produkt nie powstał, obecny był jedynie nienaruszony substrat, co wskazywało, że warunki utlenienia w przypadku sacharozy były zbyt łagodne. Co ciekawe proces ten przy zastosowaniu dużego nadmiaru platyny, wysokiej temperatury rzędu 100°C oraz ciągłej elektrodializy w celu usunięcia powstającego 6,6'-dikarboksylanu sacharozy daje bardzo dobrą wydajność nawet do 70%.¹²⁸

Inną próbą uproszczenia syntezy diolu **2.4-69** podjętą przeze mnie było wykorzystanie zmodyfikowanych warunków reakcji utleniania Anelliego, która w niektórych przypadkach pozwala utlenić tylko pierwszorzędowe alkohole do kwasów.^{129,130} W metodzie tej stosuje się podchloryn sodu jako utleniacz stechiometryczny, natomiast TEMPO jest używane w ilości katalitycznej (Rysunek 3.4).

3.1. PRZYGOTOWANIE SUBSTRATÓW

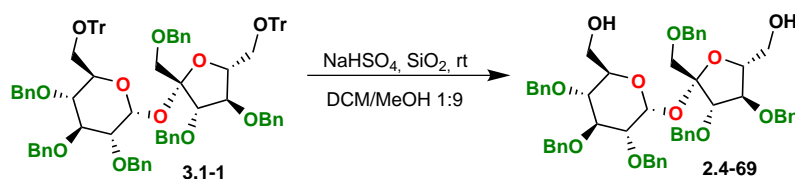


Rysunek 3.4: Przykład selektywnego utleniania pierwszorzędowej grupy hydroksylowej

Dodatek KBr powoduje generowanie HOBr, który jest lepszym utleniaczem niż HOCl. Niestety warunki reakcji okazały się zbyt brutalne i próby wykonania jej na sacharozie prowadziły do całkowitego rozpadu lub też do złożonej mieszaniny.

Niezrażony tymi niepowodzeniami postanowiłem zmienić podejście i sprawdzić, czy da się zdjąć grupy trytylowe w związku **3.1-1** w innych warunkach niż podane na Rysunku **3.2**. Pierwsza przetestowana przeze mnie metoda opracowana przez Nishizawa et al.¹³¹ polegała na wykorzystaniu układu Et₃SiH-TESOTf. W publikacji autorzy przedstawiają przykłady usuwania grupy trytylowej na kilku związkach cukrowych. Interesujące jest to, że metoda ta pozwala usunąć grupy trytowe z tritrytylowanej sacharozy z wydajnością 86%, przy czym należy zaznaczyć, że drugorzędowe grupy hydroksylowe zabezpieczone były grupami benzoilowymi. W przypadku pochodnej benzylowej warunki te okazały się jednak zbyt brutalne i prowadziły tylko do uzyskania skomplikowanej mieszaniny.

Ostatnią podjętą przeze mnie próbą było sprawdzenie metody usuwania grup trytylowych działaniem kwaśnego wodorosiarczanu sodu w obecności SiO₂ (Rysunek **3.5**).¹³²



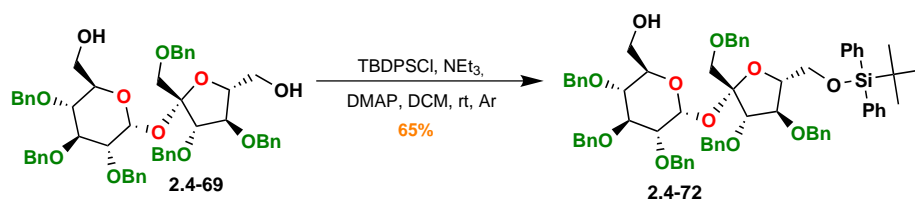
Rysunek 3.5: Detrytylowanie wodorosiarczanem w obecności żelu krzemionkowego

Jednak należy tutaj podkreślić pewne wady. Pierwszą z nich jest to, że nie udało mi

się określić ilości wodorosiarczanu i żelu krzemionkowego, którą należy dodać, aby reakcja przebiegła (autorzy publikacji niestety nie podają tej informacji). Druga wada tej metody to fakt, że reakcja przebiega z konwersją poniżej 25%. Pomimo tych niedogodności zdecydowałem się korzystać z tej metody, ponieważ w porównaniu z metodą usuwania grup trytylowych w obecności kwasu octowego i wody, tutaj rozkład sacharozy następował po bardzo długim czasie i był nieznaczny. W efekcie mimo znacznego nakładu pracy uzyskałem niemal dwukrotnie większą ilość diolu.

3.2 Synteza związków makrocyklicznych

Mając do dyspozycji związek **2.4-69** postanowiłem zabezpieczyć selektywnie grupę 6'-OH w postaci eteru sililowego. Bazując na pracach moich poprzedników¹²² użyłem do tego celu chlorku *tert*-butylodifenylosililowego (Rysunek 3.6), o którym wiadomo, że preferencyjnie blokuje najpierw pozycję 6'. W ten sposób po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej uzyskałem związek **2.4-72** z wydajnością 65%. Dodatkowo otrzymałem jako produkt uboczny pochodną 6,6'-disililowaną (15%), oraz nieprzereagowany diol (20%).

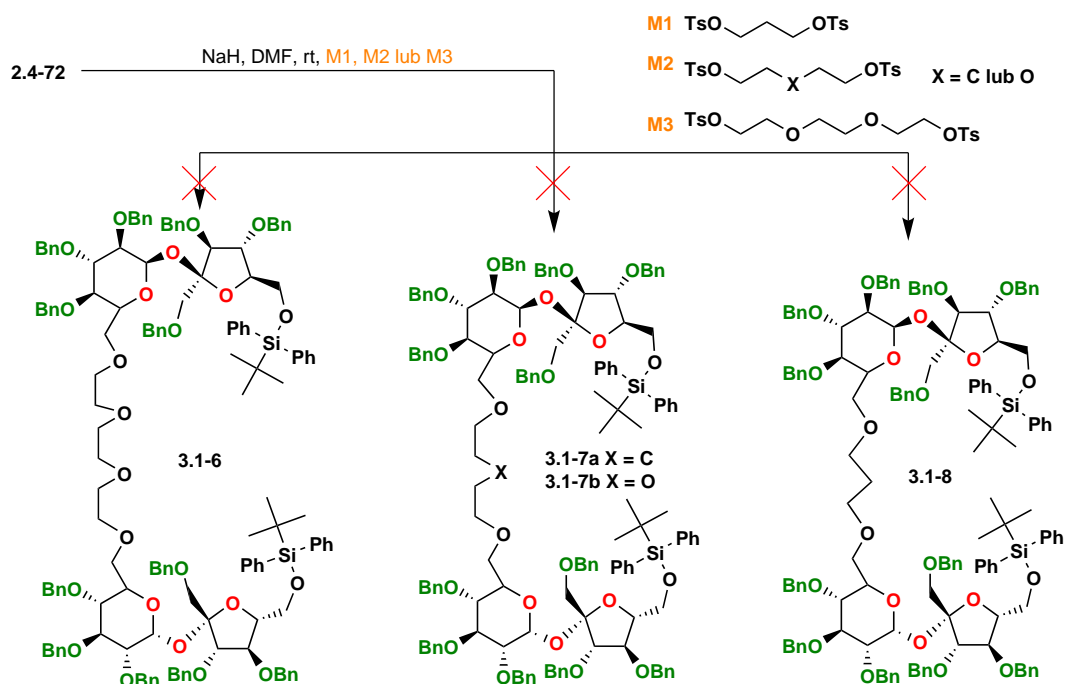


Rysunek 3.6: Synteza pochodnej sacharozowej zabezpieczonej grupą *tert*-butylodifenylosilową.

Mając w ręku przygotowane substraty przyszedł czas na sprawdzenie możliwości połączenia dwóch fragmentów sacharozowych prostym, nierozgałęzionym łącznikiem. Postanowiłem wykorzystać w tym celu najprostszą reakcję S_N2, w której nukleofilowy anion tlenowy w pozycji 6' atakuje centrum, z którym związana jest dobra grupa odchodząca, tak jak np. tosyłowa. Strategia ta (Rysunek 3.7) wyda-

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

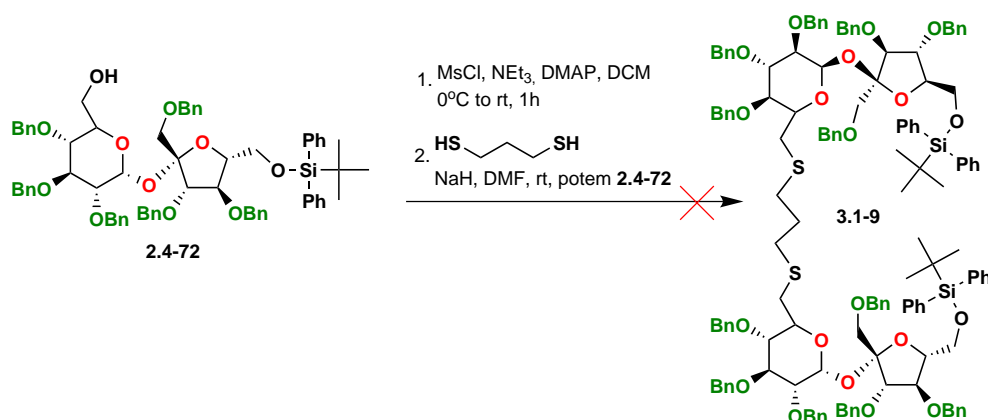
wała się prostą i szybką metodą dojścia do związków dimerycznych. Do pierwszej próby wykorzystałem krótki trójwęglowy mostek **M1** spodziewając się, że w ten sposób będę miał dostęp do związku **3.1-8**.



Rysunek 3.7: Próby otrzymania związków dimerycznych w reakcji substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej.

Niestety wynik reakcji był negatywny, przeprowadzone próby, nawet w temperaturze wrzenia DMF nie pozwoliły otrzymać oczekiwanego produktu, w reakcji obecna była jedynie znaczna ilość nieprzereagowanego substratu oraz niewielka ilość produktów jego częściowego rozkładu. Produkty te dały na widmie MS skomplikowany zbiór sygnałów, niestety próby ich identyfikacji zakończyły się niepowodzeniem. Sądziłem, że jest to spowodowane dużym zatłoczeniem sterycznym wynikającym z obecności licznych grup benzylowych oraz dwóch obszernych grup silylowych. Dlatego spróbowałem przeprowadzić tę reakcję z wykorzystaniem mostków typu **M2**, zawierających pięć atomów, co dałoby mi związki **3.1-7a** i **3.1-7b**. Jednak i tutaj spotkało mnie niepowodzenie, podobnie jak poprzednio w reakcji obserwowałem

jedynie obecność nieprzereagowanego substratu i ślady niezidentyfikowanych produktów jego rozpadu. Ostatnia podjęta przeze mnie próba wykorzystania prostych ditosylanów do złączenia dwóch cząsteczek benzylosacharozy polegała na użyciu fragmentu mostkującego **M3**, liczącego aż osiem atomów. Dzięki temu mógłbym otrzymać ciekawy związek **3.1-6**, w którym obok interesujących mnie fragmentów cukrowych miałbym dodatkowo fragment typu eteru koronowego. Przeprowadzenie reakcji w warunkach podobnych do poprzednich nie dało oczekiwanego rezultatu. Również w tym przypadku w reakcji obecny był jedynie substrat **2.4-72** oraz produkty jego rozkładu. W tej sytuacji postanowiłem sprawdzić, czy brak reaktywności jest spowodowany zatłoczeniem sterycznym, czy może nukleofilowość atomu tlenu jest niewystarczająca. Aby się o tym przekonać zmieniłem podejście i postanowiłem wykorzystać dobry nukleofil, jakim jest atom siarki (Rysunek 3.8). W tym celu grupę hydroksylową w pozycji 6' zastąpiłem w grupę mesylową a w roli nukleofila siarkowego użyłem 1,3-propanoditiolu.

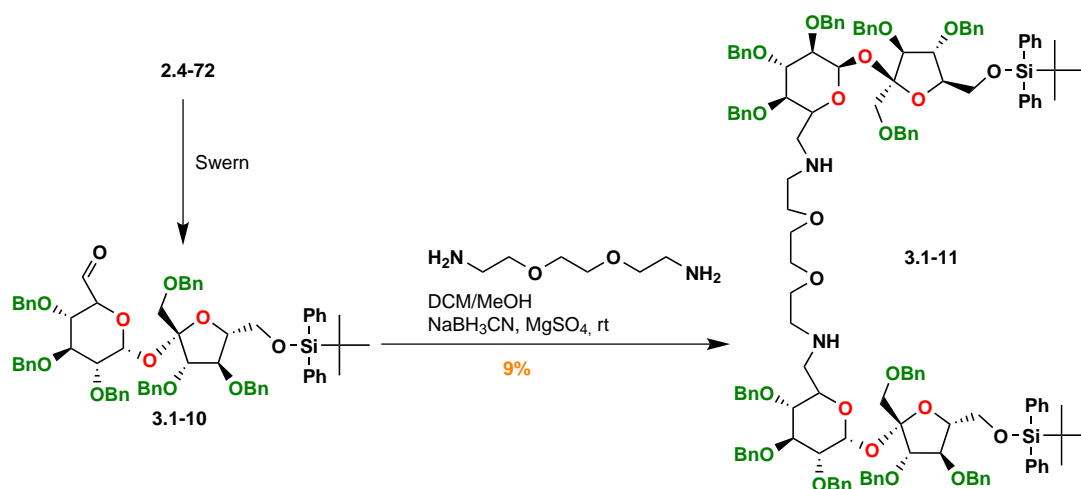


Rysunek 3.8: Nukleofil siarkowy

Aby mieć porównanie do poprzednich reakcji postanowiłem zastosować podobne warunki reakcji, czyli wodorek sodu i DMF, jako rozpuszczalnik. Jedyнным czynnikiem, który zmieniałem była temperatura (pokojowa lub podwyższona). Próby wykonane w pokojowej temperaturze nie dały żadnego produktu, na płycie TLC obserwowałem tylko substrat. W temperaturze wrzenia DMF z kolei otrzymywałem niewielką ilość (ok. 20%) produktu, którego masa ($m/z = 1210,51$) wskazywała

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

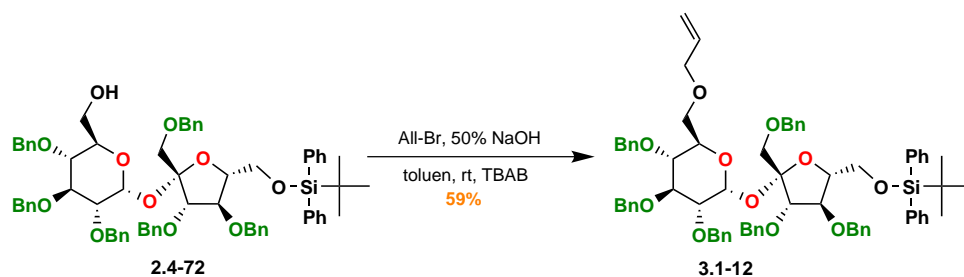
na przyłączenie się fragmentu di-siarkowego do cząsteczki sacharozy, ale dalsza reakcja drugiej, wolnej grupy tiolowej z kolejną cząsteczką sacharozy nie następowała. Wynik reakcji sugerował, że poprzednie niepowodzenia spowodowane były najprawdopodobniej zatłoczeniem sterycznym wynikającym z obecności dwunastu grup benzytowych i dwóch silylowych. Wobec powyższych niepowodzeń zdecydowałem się porzucić strategię wykorzystującą ditosylany i wykorzystać reakcję redukcyjnego aminowania (Rysunek 3.9).



Rysunek 3.9: Próba otrzymania dimeru sacharozy przez aminowanie redukcyjne.

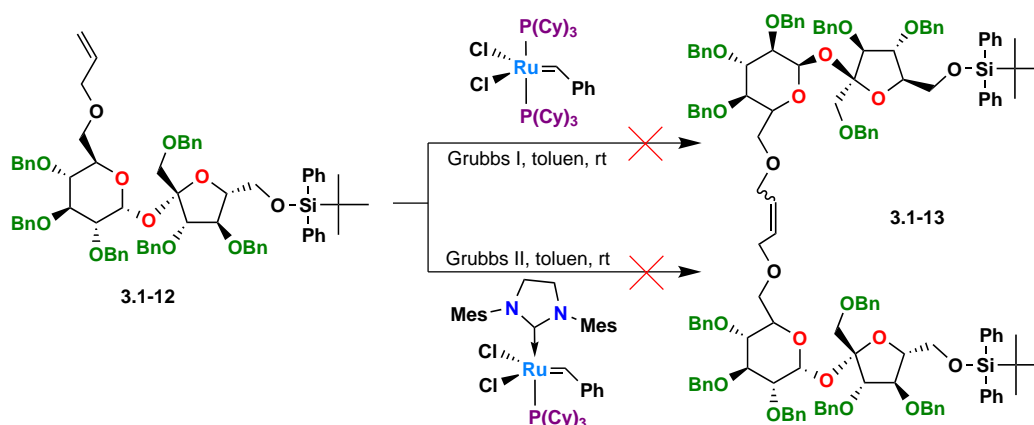
Produkt **2.4-72** poddałem reakcji utleniania Swerna, która dała oczekiwany produkt – aldehyd **3.1-10** otrzymałem z bardzo dobrą wydajnością 90%. Następnym etapem było reduktywne aminowanie.¹³³ Miałem nadzieję, że dwie cząsteczki sacharozy zostaną w ten sposób połączone w produkt **3.1-11**, w którym należałoby następnie usunąć grupy silylowe i przeprowadzić reakcję domknięcia pierścienia. Substrat **3.1-10** rozpuściłem w DCM/MeOH i dodałem 2,2'-(etylenodioxy)bis(etyloaminy) w ilości 0,5 ekwiwalentu względem aldehydu, po czym dodałem NaBH₃CN. Zaobserwowałem na TLC konsumpcję substratu i tworzenie się kilku nowych plam. W wyniku reakcji zaobserwowałem na TLC powstanie nowej plamy, która jak się okazało stanowiła mieszaninę co najmniej trzech bardzo polarnych związków. Analiza masowa tej mieszaniny pozwoliła wykryć obecność

jonu $[M+2H]^{2+}$ o masie $m/z = 1177.5735$, co odpowiadałoby strukturze związku **3.1-11**. Niestety spodziewany produkt stanowił nie więcej niż 10% tej mieszaniny. Oprócz tego obserwowałem obecność sygnałów o $m/z=1193.08$, 1208.58 , których nie byłem w stanie zidentyfikować. Nie udało mi się niestety wydzielić czystej substancji, słaba wydajność reakcji zmusiła mnie do porzucenia tej drogi syntezy.



Rysunek 3.10: Allilowanie w warunkach PTC.

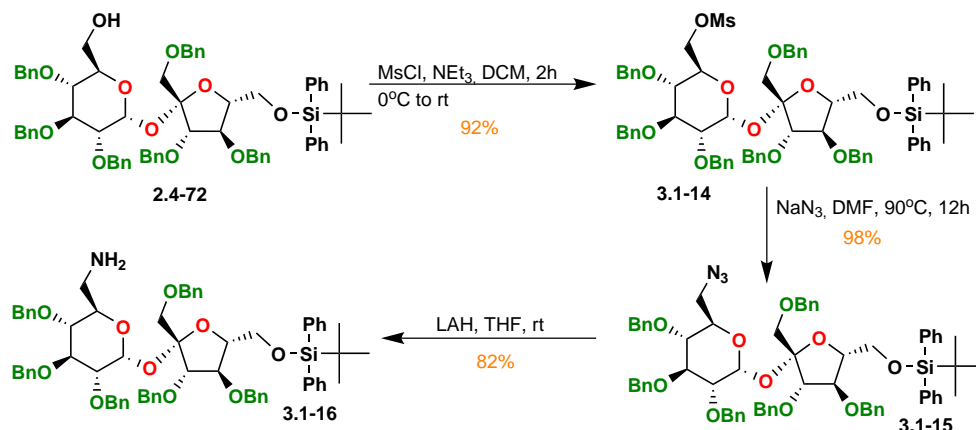
Aby otrzymać docelowy dimer w możliwie małej liczbie etapów postanowiłem przeprowadzić reakcję metatezy wykorzystując katalizatory Grubbsa. W tym celu konieczne było otrzymanie najpierw pochodnej allilowej (Rysunek 3.10). Reakcję tę próbowałem przeprowadzić w łagodnych warunkach wykorzystując 18-korona-6 i K_2CO_3 jako zasadę, jednak mimo przedłużonego czasu reakcji i podwyższonej temperatury nie otrzymałem żadnego produktu.



Rysunek 3.11: Próba wykonania reakcji metatezy z wykorzystaniem katalizatora Grubbsa I i II generacji.

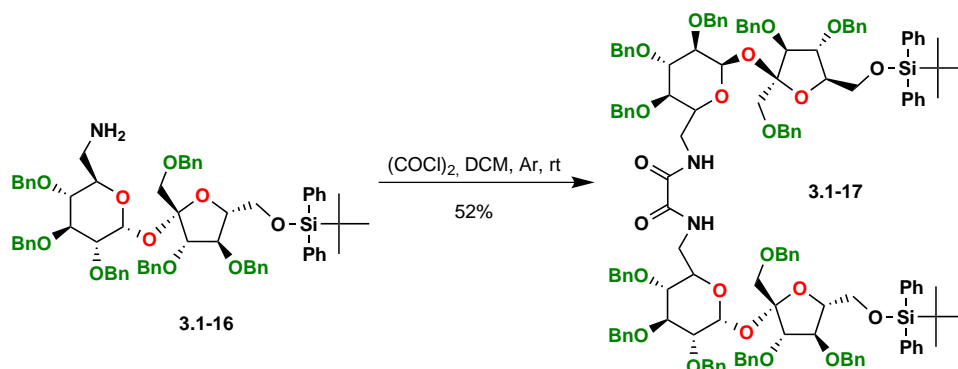
Zmiana warunków na DBU/THF również nie przyniosła efektu. Dopiero zastosowanie 50% roztworu wodorotlenku sodu jako zasady pozwoliło mi uzyskać produkt **3.1-12** z zadowalającą wydajnością 59%. Pierwszą próbę wykonania reakcji metatezy wykonałem w bezwodnym toluenie w temperaturze pokojowej, wykorzystując katalizator Grubbsa pierwszej generacji w ilości 15%mol (Rysunek 3.11). Niestety obserwując reakcję na płytce TLC zauważyłem jedynie pojawianie się w miarę upływu czasu dodatkowych sześciu plamek, świadczących rozkładzie lub izomeryzacji substratu. Reakcję przerwałem po upływie 20 godzin odzyskując 60% substratu. Postanowiłem również przetestować katalizator Grubbsa drugiej generacji w podobnych warunkach. Jednak i tym razem rezultat nie był zadowalający, na TLC naliczyłem ponad pięć plamek, przy czym po zakończeniu reakcji nie odzyskałem nawet substratu. W tym wypadku niepowodzenie obu reakcji ma pewne uzasadnienie literaturowe. Reakcję metatezy stosowano do zamykania pierścieni makrocyklicznych opartych na sacharozie, jednak były to związki typu **2.4-88** (Rysunek 2.25, część literaturowa), w których grupy allilowe znajdują się na końcach 6 i 6'. W takich związkach katalizator rutenowy ma bardzo łatwy dostęp do wiązania podwójnego, dlatego też reakcja przebiega łatwo. Potwierdza to wysoka wydajność reakcji, która w przypadku związku **2.4-89** wynosi 70%, oraz fakt, że powstały oba możliwe izomery cis i trans w proporcji 3:2 (co świadczy o pewnej swobodzie konformacyjnej układu). Sytuacja zmieniła się jednak zasadniczo, gdy w pozycja 6 podstawiona była grupą allikową natomiast 6' grupą estrową tak jak w związku **2.4-91** (Rysunek 2.26, część literaturowa). Układ ten poddany działaniu katalizatora Grubbsa drugiej generacji dał jedynie śladowe ilości zarówno produktu monomerycznego **2.4-93** jak i dimerycznego **2.4-95**. Wobec powyższych negatywnych wyników uznałem, że nie uda mi się w ten sposób przezwyciężyć negatywnego wpływu czynników sterycznych. Dlatego też postanowiłem opracować kilkietapową ścieżkę syntetyczną, dzięki której w miejscu atomu tlenu w pozycji 6' miałbym bardziej reaktywny atom azotu. Dodatkowo uznałem, że w kluczowym etapie łączenia dwóch szkieletów cukrowych należy użyć odczynnika o wysokiej reaktywności, ale niewielkiej zawadzie przestrzennej. Do tego celu wybrałem chlorek

oksalilu, który w reakcji z grupą aminową dałby fragment amidowy, który mógłbym następnie zredukować.



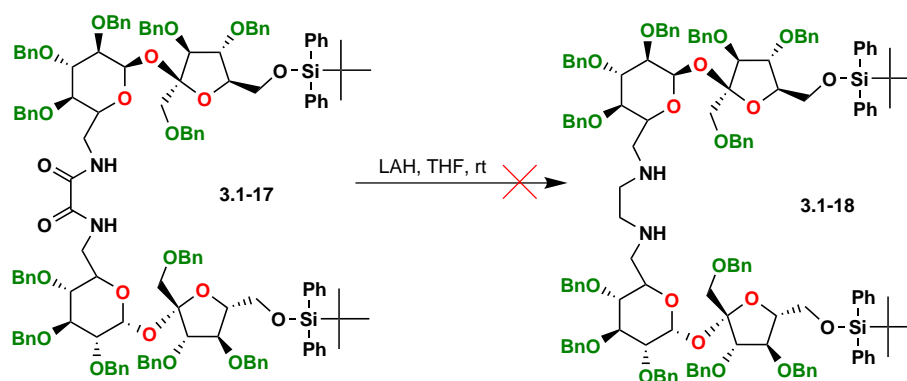
Rysunek 3.12: Reakcja z chlorkiem oksalilu – synteza substratu.

W tym celu związek **2.4-72** (Rysunek 3.12) przeprowadziłem z bardzo dobrą wydajnością w pochodną mesylową **3.1-14**, którą następnie udało mi się przeprowadzić w związek **3.1-15**, zawierający grupę azydową. Reakcja ta nie przebiegała w temperaturze pokojowej natomiast biegła z bardzo dobrą wydajnością w wysokiej temperaturze – rzędu 100°C . Ostatnim etapem syntezy substratu była reakcja redukcji związku **3.1-15** wodorkiem glinowo litowym. Otrzymałem w ten sposób związek **3.1-16** zawierający w pozycji 6' interesujący mnie atom azotu.



Rysunek 3.13: Otrzymywanie dimeru sacharozowego w reakcji aminy z chlorkiem oksalilu.

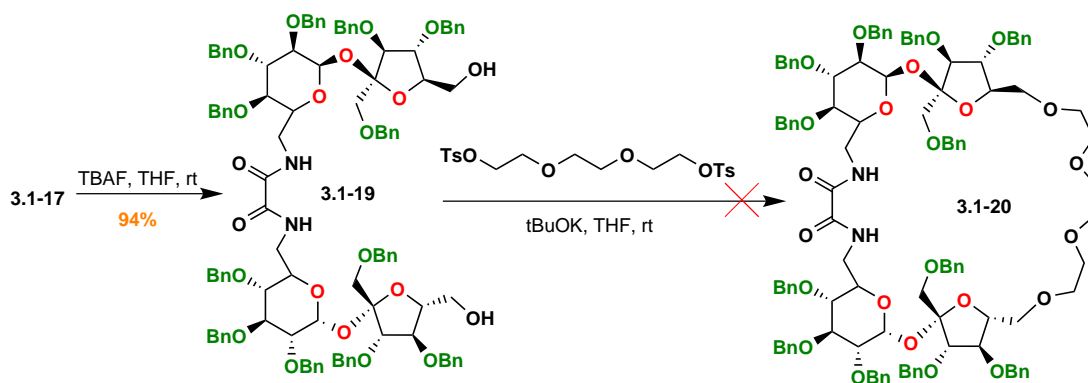
Spodziewałem się, że chlorek oksalilu powinien dość łatwo przereagować z grupą aminową pochodnej **3.1-16** dlatego pierwsze próby przeprowadziłem w suchym eterze dietylowym w temperaturze -10°C , jednak w takich warunkach zaobserwowałem powstawanie jedynie niewielkiej ilości nowego związku **3.1-17** (Rysunek 3.13). Przeprowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej podniosło wydajność z 10% do około 30%. Wykonałem jeszcze kilka prób, jednak najlepsze rezultaty otrzymywałem, gdy zmieniłem rozpuszczalnik z eteru dietylowego na dichlorometan. Maksymalną wydajność, jaką udało mi się osiągnąć wynosiła 59%.



Rysunek 3.14: Próba redukcji grup amidowych.

Ponieważ trzy etapy (Rysunek 3.12) wymagane do przygotowania związku **3.1-17** biegły z bardzo dobrą wydajnością uznałem, że wydajność na poziomie 50% w kluczowym etapie jest satysfakcjonująca. Kolejny etap polegał na prostej redukcji dwóch grup amidowych, co prowadziłoby do ciekawego związku **3.1-18** (Rysunek 3.14) zawierającego dwa atomy azotu, co mogłoby prowadzić do wzrostu zdolności kompleksujących. Etap ten wydawał się prosty do zrealizowania, jednak okazało się, że dodanie 3.0 eq glinowodoru litu prowadzi do rozkładu związku **3.1-17**. Kolejna próba, w której użyłem po jednym ekwiwalencie LAH na grupę amidową również zakończyła się niepowodzeniem. Kolejne próby przeprowadziłem zmieniając warunki reakcji – tetrahydrofuran zastąpiłem dichlorometanem lub też eterem dietylowym, próbowałem obniżać temperaturę, zmieniałem kolejność dodawania reagentów do reakcji – jednak bez powodzenia. Za każdym razem otrzymywałem

skomplikowaną mieszaninę reakcyjną. Podjąłem próbę rozdzielenia takiej mieszaniny w celu wykonania analizy MS, ale uzyskane w ten sposób wyniki nie pomogły w rozwiązaniu zagadkowego przebiegu reakcji. Spodziewanego pikę o wartości $m/z = 2265.09$, który odpowiadałby masie produktu nie udało się zaobserwować, zarejestrowałem jedynie pikę o wartościach $m/z = 2005.9$, 1915.9 , 1677.8 i kilka innych o mniejszych intensywnościach. Próby rozsądnego wytłumaczenia obserwowanych rezultatów zakończyły się niepowodzeniem. Zawiedziony tym wynikiem, postanowiłem mimo wszystko spróbować zamknąć pierścień makrocykliczny. Użyłem w tym celu łącznika ditosylowego, który liczył aż osiem atomów w łańcuchu. Najpierw usunąłem zabezpieczające grupy silylowe przy pomocy roztworu TBAF w THF z wydajnością prawie ilościową, następnie związek poddałem reakcji z triglykolem etylenowym, w którym terminalne grupy hydroksylowe zostały zamienione na łatwo odchodzące grupy tosyłowe. Liczyłem na to, że swoboda rotacji wokół wiązania NHCO-CONH będzie wystarczająca, aby zamknąć niezredukowany związek **3.1-19** i otrzymać **3.1-20** (Rysunek 3.15).

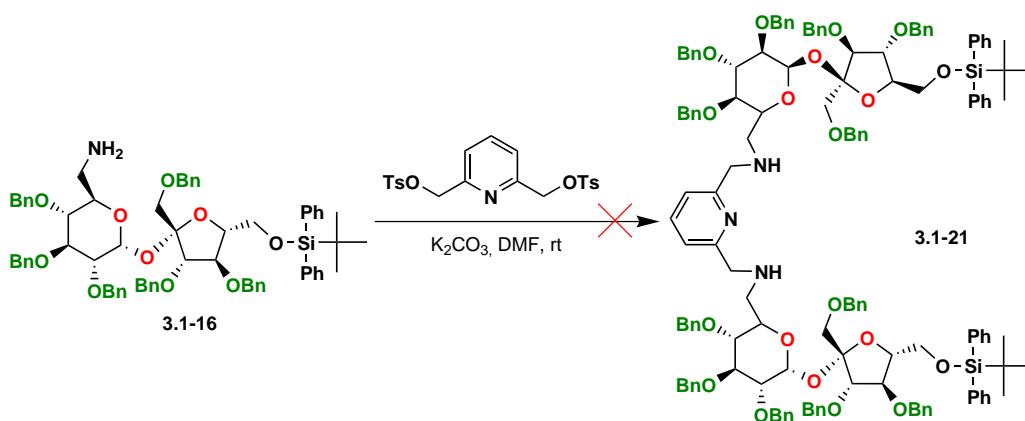


Rysunek 3.15: Próba zamknięcia pierścienia w pochodnej diamidoowej.

Niestety, zgodnie z przewidywaniami połączenie dwóch końców 6' okazało się niewykonalne. Manipulacja rozpuszczalnikami, podnoszenie temperatury czy użycie coraz silniejszych zasad (K_2CO_3 /18-korona-6; $tBuOK$, NaH) nie przyniosło rezultatu. Po reakcji najczęściej odzyskiwałem od 80 (reakcja w obecności K_2CO_3) do 50% (reakcja w obecności NaH) substratu. Pozostała część substratu tworzyła prawdopodobnie produkty polimeryczne (obserwowałem dużą start plamę) lub ule-

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

gałą rozkładowi, na co wskazywała analiza masowa produktów, które udało mi się wyizolować. Obserwowanych mas nie udało mi się w rozsądny sposób wytłumaczyć. Przyczyny tego stanu są prawdopodobnie dwie, po pierwsze należy się raczej spodziewać, że grupy benzytowe w pozycji 1' będą stanowiły dużą przeszkodę dla siebie w czasie domykania pierścienia makrocyklicznego. Po drugie ułożenie w przestrzeni dwóch fragmentów sacharozowych może nie być korzystne, fragmenty te mogą znajdować się po przeciwnych stronach z racji tego, że wiązania amidowe obecne w cząsteczce mają częściowo charakter wiązania podwójnego. Gdyby udało się je zredukować do grup aminowych nie stanowiłoby to problemu, jednak w obecnej sytuacji może to być główną przyczyną niepowodzenia. Choć jak wspomniałem łączniki zawierające fragmenty tosyłowe, jako grupy odchodzące nie sprawdziły się (Rysunek 3.7) w próbach połączenia dwóch fragmentów sacharozowych, to jednak mając dostęp do związku **3.1-16**, zawierającego atom azotu w pozycji 6, postanowiłem wykonać jeszcze jedną próbę połączenia dwóch fragmentów sacharozowych. Tym razem chciałem sprawdzić, czy tosyłowa pochodna 2,6-bis(hydroksymetylo)pirydyny (Rysunek 3.16) również okaże się mało reaktywna.

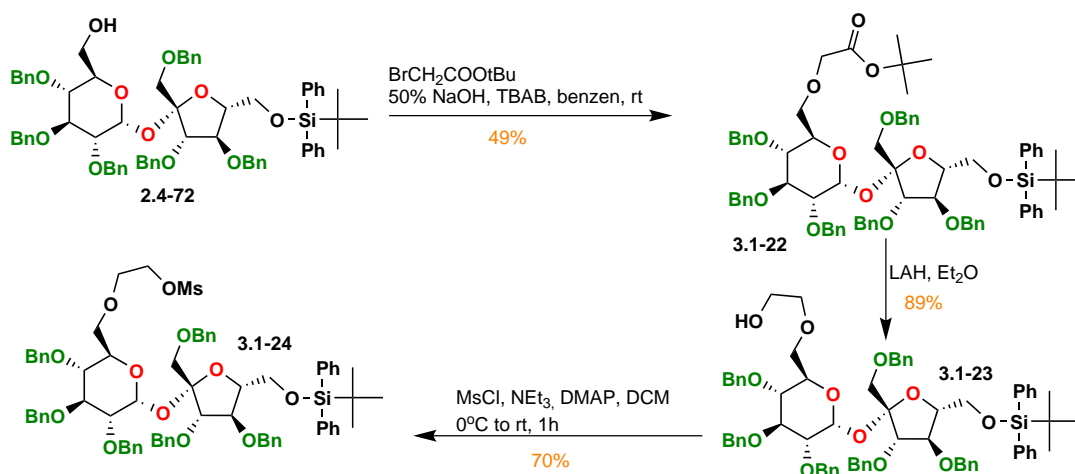


Rysunek 3.16: Wykorzystanie tosyłowej pochodnej 2,6-bis(hydroksymetylo)pirydyny, jako fragmentu mostkującego.

Przeprowadziłem szereg prób w różnych rozpuszczalnikach takich jak DMF, DMSO, acetonitryl czy DCM. Próbowałem podnosić stopniowo temperaturę do pokojowej, aż do $100^\circ C$, oraz wykorzystywałem różne zasady począwszy od K_2CO_3 /18-korona-

6, *tert*-butanolan potasu, woderek sodu czy nawet butylolit. W przypadku K_2CO_3 odzyskałem 90% substratu, natomiast w obecności *tert*-butanolanu potasu lub NaH obserwowałem produkt pojedynczego przyłączenia fragmentu mostkującego do cząsteczki sacharozy, który powstawał z wydajnością 40% (odzyskiwałem również 30% substratu). Przyłączenie drugiej cząsteczki sacharozy nie następowało. Z kolei butylolit powodował całkowitą destrukcję substratu. W efekcie – podobnie jak w poprzednich reakcjach – związku **3.1-21** nie udało mi się otrzymać.

W wyniku dotychczasowych niepowodzeń doszedłem do wniosku, że pokonanie zawady sterycznej pochodzącej od grupy benzylovej umieszczonej w pozycji 1' jest bardzo trudne. Dlatego postanowiłem spróbować obejść ten problem zmieniając nieco dotychczasową strategię polegającą na używaniu fragmentów, które stanowiły źródło wszystkich atomów tworzących mostek w docelowej cząsteczce. Strategia ta była bardzo wygodna, bowiem pozwalała ograniczyć do niezbędnego minimum operacje wykonywane na delikatnej cząsteczce sacharozy.

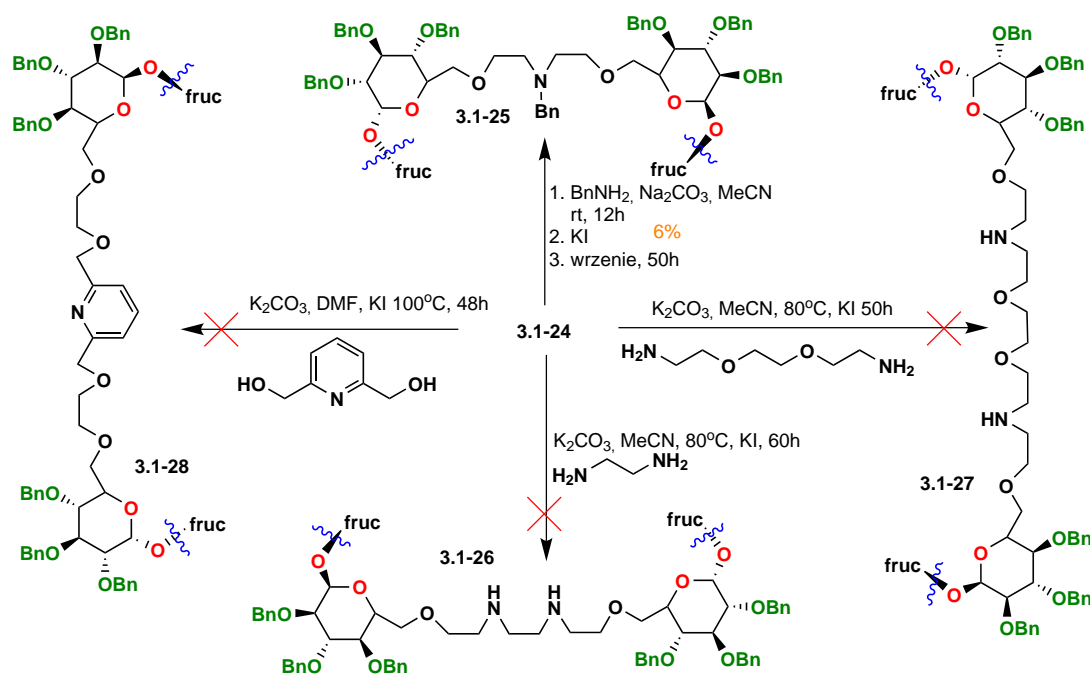


Rysunek 3.17: Reakcja z bromooctanem *tert*-butylu – przygotowanie substratów.

Nowe podejście polegało na dobudowaniu dwuwęglowego fragmentu, dzięki czemu miejsce kluczowej reakcji łączącej dwa fragmenty cukrowe byłoby odsunięte od szkieletu cukrowego. Dzięki temu przeszkoda steryczna spowodowana obecnością grupy benzylovej w pozycji C-1' sacharozy powinna się znacząco zmniejszyć. Pierwszym etapem było przereagowanie związku **2.4-72** z bromooctanem *tert*-butylu w

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

celu otrzymania związku **3.1-22** (Rysunek 3.17). Najlepsze rezultaty uzyskałem w klasycznych warunkach katalizy przeniesienia fazowego,¹³⁴ produkt **3.1-22** powstał z maksymalną wydajnością około 50%. Inne metody, które z powodzeniem były stosowane w naszym laboratorium, takie jak układ $K_2CO_3/18$ -korona-6 czy wodorek sodu w DMF, albo nie dawały żadnego produktu, albo produkt ten powstawał z niską wydajnością. Co ciekawe reakcja ta zatrzymywała się po pewnym czasie i, mimo że na TLC obserwowałem obecność substratów to reakcja dalej nie biegła. Kolejny etap polegał na zredukowaniu grupy octanowej przy użyciu glinowodoru litu. Etap ten przebiegł standardowo i produkt **3.1-23** uzyskałem z dobrą wydajnością 89%. Ostatnim krokiem było zamiana grupy hydroksylowej w mesyłową, w rezultacie udało mi się otrzymać związek **3.1-24** z wydajnością 70%.



Rysunek 3.18: Pochodna sacharozowa **3.1-24** zawierająca jednostkę CH_2CH_2OMs w pozycji 6 – próby tworzenia fragmentu mostkującego.

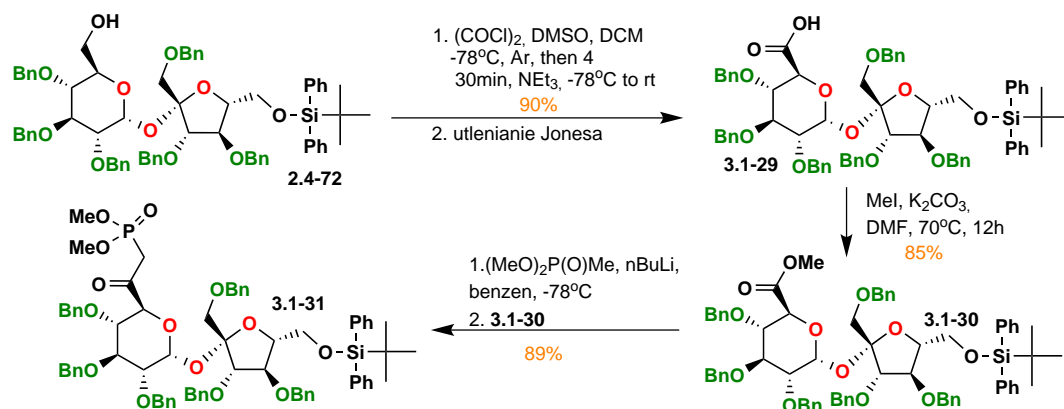
Mając w ręku gotowy związek **3.1-24** rozpocząłem badania nad reaktywnością takiej pochodnej. Wykonałem tutaj szereg reakcji (Rysunek 3.18) w warunkach przedstawionych w Tabeli 3.1. W pierwszym eksperymencie zastosowałem węglan

Tabela 3.1: Próby otrzymania związku **3.1-25** – warunki reakcji

numer	zasada	temperatura [°C]	czas [h]	rozpuszczalnik	dotatki
1	K ₂ CO ₃	rt	12	DMF	–
2	K ₂ CO ₃	50	12	DMF	–
3	K ₂ CO ₃	80	48	DMF	–
4	NaH	50	24	DMF	–
5	<i>t</i> -BuOK	50	72	acetonitryl	KI
6	Na ₂ CO ₃	wrzenie	70	acetonitryl	KI

potasu jako zasadę, reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej w DMF. W tych warunkach nie następowała żadna reakcja, odzyskałem tylko 70% substratu (Tabela 3.1, nr 1). W drugiej próbie (Tabela 3.1, nr 2) zastosowałem podobne warunki zmieniając jedynie temperaturę na nieco wyższą, gdyż zaobserwowałem, że w reakcji powstają liczne produkty uboczne. Jednak i tym razem reakcja zakończyła się niepowodzeniem, produkt nie powstał, udało mi się odzyskać 65% substratu. W trzeciej próbie postanowiłem sprawdzić, czy wpływ temperatury na przebieg reakcji (Tabela 3.1, nr 3). Jednak zgodnie z przypuszczeniami pozostawienie reakcji w 80°C na dwie doby doprowadziło jedynie do całkowitej destrukcji substratu. Próby częściowego rozdziału skomplikowanej mieszaniny i wstępna analiza masowa otrzymanych frakcji dały wynik negatywny, nie stwierdziłem obecności nawet śladu oczekiwanego produktu. W kolejnych dwóch próbach zmieniłem rodzaj zasady na wodorek sodu lub *tert*-butanolan potasu (Tabela 3.1, nr 4 i 5). Jednak w obu przypadkach reakcja zakończyła się niepowodzeniem. Nie pomogła zmiana rozpuszczalnika na acetonitryl, dodatek niewielkiej ilości jodku potasu oraz przedłużony do 72h czas reakcji. W ostatniej próbie otrzymania związku **3.1-25** zmieniłem zasadę ponownie na węglan sodu, ponieważ w obecności innych zasad obserwowałem szybki rozkład substratu. Jako rozpuszczalnika użyłem acetonitrylu i reakcję prowadziłem przez 70h w temperaturze wrzenia. Początkowo nie obserwowałem, aby na TLC powstawała jakaś nowa plamka dlatego po 12h od startu reakcji dodałem katalityczną ilość jodku potasu. Po rozdzielaniu mieszaniny udało mi się wyizolować produkt o nieznanym strukturze ($m/z = 1297,43$, niezidentyfikowany),

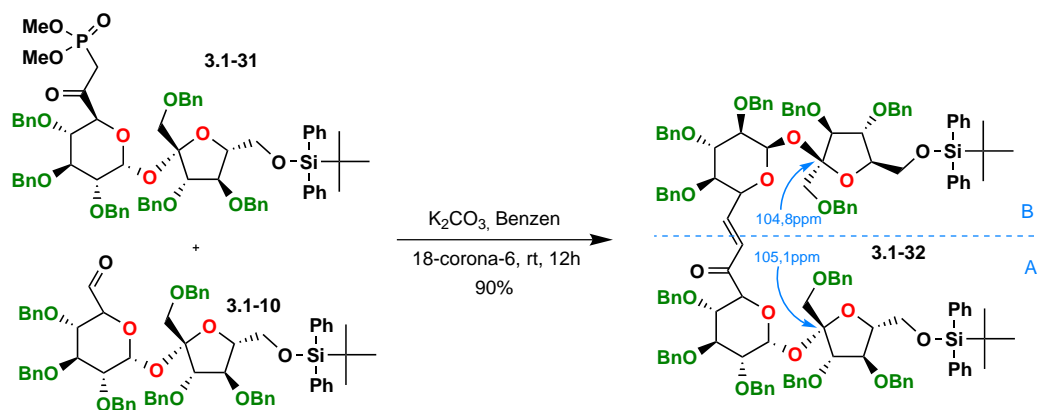
w ilości 12%. Następnie wydzieliłem związek o znacznie mniejszej polarności niż substrat. Wykonane widmo MS potwierdziło, że jest to produkt, któremu można przypisać strukturę **3.1-25** (m/z $[M + H]^+ = 2401,16$), jednak wydajność w tym przypadku była nie większa niż 11%. Oprócz tego zaobserwowałem powstawanie „półproduktu”, czyli podstawienia grupy mesylowej benzyloaminą w jednej cząsteczce fragmentu cukrowego. Potwierdzeniem tego faktu jest obecność pików m/z $[M + H]^+ = 1254,61$ na widmie MS, jednak nawet ten produkt powstawał z wydajnością zaledwie około 16%. Ponadto odzyskałem około 50% nieprzereagowanego substratu. W świetle powyższych wyników doszedłem do wniosku, że objętościowo duża benzyloamina może generować zawadę steryczną, która skutecznie niweluje korzyści płynące z wbudowania w cząsteczkę cukru dwuwęglowego mostka. Dlatego postanowiłem użyć w kolejnych reakcjach prostych diamin. Pierwszą była 1,2-etylenodiamina, którą – w warunkach podobnych do tych, które użyłem w ostatniej próbie (Tabela 3.1, nr 6) – przereagowałem ze związkiem **3.1-24** (Rysunek 3.18) w celu otrzymania produktu **3.1-26**. Jednak mimo wielu prób nie udało mi się tego zrobić, z reakcji izolowałem tylko około 40% „półproduktu” o $m/z = 1206,60$ (oraz podobną ilość substratu), w którym do jednej cząsteczki diamin przyłączyła się jedna cząsteczka pochodnej sacharozy. Przyłączenie drugiego fragmentu cukrowego nie następowało. Podobne wyniki uzyskałem przy próbie otrzymania związku **3.1-27** oraz **3.1-28**, gdzie również izolowałem znaczące ilości „półproduktów” (widma MS $m/z = 1294,64$ i $1285,59$ odpowiednio) oraz substratu, natomiast powstawania docelowego produktu nie zaobserwowałem. Podjęte dotychczas próby syntezy związków makrocyklicznych zawierających rdzeń sacharozowy okazały się bezskuteczne. Główną tego przyczyną jest duża zawada steryczna spowodowana obecnością dwunastu grup benzylowych. W efekcie skutkuje to tym, że wykorzystanie prostych reakcji typu S_N2 jest bezcelowe. Dlatego postanowiłem spróbować wykorzystać reakcję typu Wittiga-Hornera w celu wymuszenia połączenia się dwóch szkieletów cukrowych.



Rysunek 3.19: Przygotowanie pochodnej fosfonanowej.

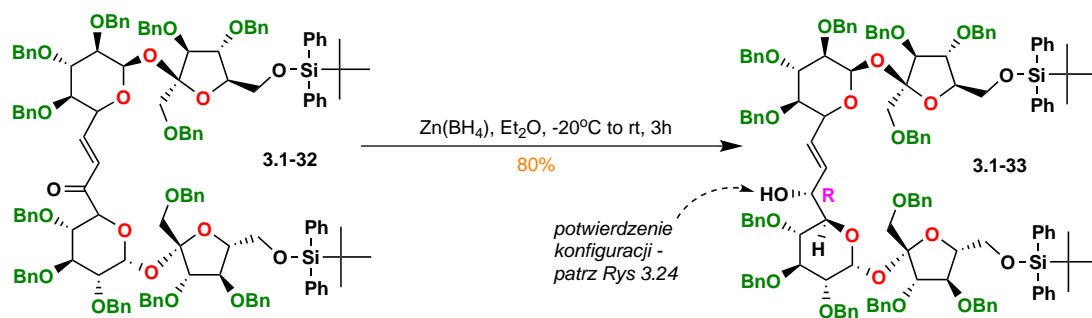
Ścieżka syntezy odpowiedniego substratu liczy cztery etapy (Rysunek 3.19). Pierwszym z nich jest utlenianie Swerna, które pozwala otrzymać funkcję aldehydową w pozycji 6 z bardzo dobrą wydajnością na poziomie 90%. Związek ten w późniejszym etapie poddam reakcji z fosfonianem. Kolejny etap to otrzymanie odpowiedniego kwasu **3.1-29**, który powstaje w wyniku utlenienia aldehydu z wykorzystaniem odczynnika Jonesa. Następnie surową mieszaninę rozpuszczoną w DMF poddałem reakcji z MeI. Pozostawienie reakcji w temperaturze 70°C na noc pozwalało otrzymać produkt **3.1-30** z bardzo dobrą wydajnością 85% po trzech etapach. Kluczowym etapem było opracowanie wydajnej metody syntezy fosfonianu **3.1-31**. Początkowo reakcje przeprowadzałem w suchym tetrahydrofuranie z użyciem $n\text{-BuLi}$ jako zasady, ale wydajności nie były najlepsze i oscylowały w granicach 65%. Zmiana rozpuszczalnika na toluen okazała się bardzo dobrym pomysłem, poprawiło to wydajność reakcji i maksymalna wydajność, jaką udało mi się osiągnąć wynosiła 80%. Późniejsze eksperymenty pokazały, że najlepiej jednak sprawuje się tutaj benzen jako rozpuszczalnik, najwyższa wydajność jaką udało mi się uzyskać wynosiła 89%. Następnym etapem była reakcja otrzymania związku **3.1-32**, której jak do tej pory nie udało mi się wydajnie przeprowadzić. Tym razem jednak ku mojemu zadowoleniu wydajności reakcji były znacznie wyższe niż kiedykolwiek wcześniej. Podobnie jak przy syntezie fosfonianu **3.1-31** okazało się, że wydajność reakcji wzrasta, gdy THF lub toluen zastąpi się benzenem.

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH



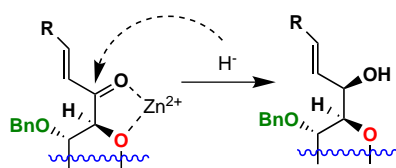
Rysunek 3.20: Kluczowy etap łączenia fosfonianu z aldehydem.

Reaktywność fosfonianu okazała się na tyle duża, że użycie węgla potasu z dodatkiem 18-korona-6 było wystarczające do otrzymania produktu **3.1-32** (Rysunek 3.20) z wysoką wydajnością. Po dopracowaniu warunków wydajność ta dochodziła do 90%. Struktura związku została potwierdzona przy pomocy MS ($m/z = 2255,9960$) i analizy elementarnej. Na widmie NMR można zaobserwować dwa sygnały od protonów H1 – A i H1 – B (5,90 i 5,82 Hz odpowiednio), mające stałą sprzężenia $J_{1,2} = 3,5\text{Hz}$. Sygnał atomu węgla grupy karbonylowej jest widoczny przy 195,2 Hz. Ponadto obecne są sygnały od bardzo charakterystycznych atomów C2' – A i C2' – B występujące przy 105,1 i 104,8 Hz (odpowiednio). Pełne dane analityczne są podane w części eksperymentalnej.



Rysunek 3.21: Stereoselektywna redukcja grupy karbonylowej przy użyciu borowodoru cynku.

Kolejnym etapem była selektywna redukcja grupy karbonylowej (Rysunek 3.21). Prace, które wykonano w tym zakresie wskazują, że redukcja wyższych D-cukrowych enonów przy użyciu borowodorku cynku biegnie z bardzo wysoką stereoselektywnością.¹³⁵ Nowo utworzone centrum stereogeniczne posiada konfigurację R, przy czym produktu S nie obserwuje się. Taki stan rzeczy może zostać wyjaśniony, jeśli przyjmiemy cykliczny stan przejściowy, w którym kation cynku skoordynowany jest do dwóch atomów tlenu, co tym samym blokuje atak anionu wodorowego od strony bardziej zatłoczonej (Rysunek 3.22).



Rysunek 3.22: Redukcja enonów cukrowych przy wykorzystaniu borowodorku cynku – proponowany mechanizm.

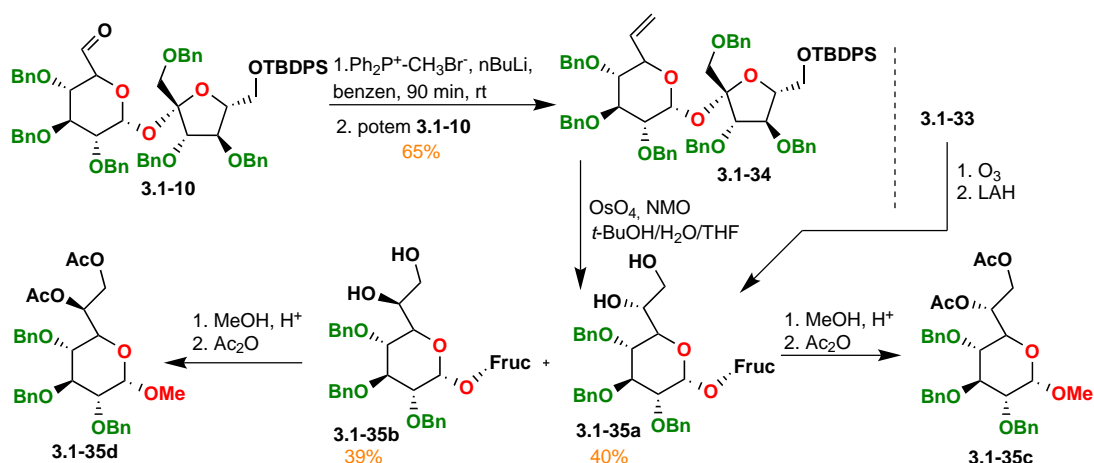
Podobne wyniki obserwujemy i w tym przypadku, użycie borowodorku cynku w eterze dietylowym w temperaturze -20°C pozwoliło otrzymać produkt **3.1-33** z wydajnością 65%.

Do potwierdzenia konfiguracji na nowo utworzonym centrum stereogenicznym doskonale nadaje się dichroizm kołowy. Jedną z metod wykorzystywanych do ustalania konfiguracji z użyciem CD jest metoda wykorzystująca tetrakarboksylian dimolibdenu. Pozwala to pracować ze związkami, które same nie absorbują promieniowania w zakresie UV-Vis, jednak mogą utworzyć kompleksy wykazujące taką absorpcję. Kompleks tetrakarboksylianowy dimolibdenu po dodaniu do roztworu zawierającego interesujący nas związek w postaci optycznie czystej, w wyniku procesu wymiany ligandów tworzy *in situ* kompleks aktywny, który można badać przy pomocy elektronowego dichroizmu kołowego. Wdzięcznym obiektem badań są w szczególności wicynalne diole, dla których opracowano regułę helikalności, dzięki której można powiązać dodatni/ujemny znak krzywej ECD w zakresie 300 – 400 nm. utworzonego kompleksu Mo_2 -ligand z dodatnim/ujemnym znakiem kontrotorsyjnego układu O-C-C-O. Podstawowym założeniem, które pozwala przypisywać

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

konfigurację absolutną diolu jest obserwacja, że preferowaną konformacją diolu jest konformacja gauche (Rysunek 3.24). W tej konformacji fragment O-C-C-O jest ułożony antiperiplanarnie, tak aby uniknąć oddziaływań sterycznych z pozostałymi grupami karboksylowymi obecnymi w kompleksie. Daje to możliwość określenia absolutnej konfiguracji w sposób niebudzący wątpliwości. Potwierdza to, dlaczego metoda ta w ostatnich latach zyskuje na popularności.¹³⁶⁻¹³⁸

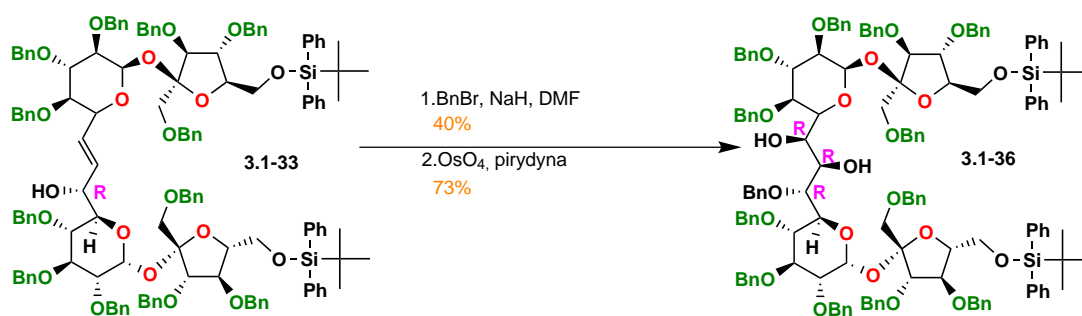
W pierwszym etapie związek **3.1-33** został poddany ozonolizie a pośredni ozonok został zredukowany przy pomocy LAH, co doprowadziło do powstania diolu o strukturze diolu **3.1-35a** lub **3.1-35b** (Rysunek 3.23). Następnie zarejestrowane zostało widmo CD dla tak otrzymanego produktu. Dodatni efekt Cottona świadczy o konfiguracji R na nowo powstałym centrum stereogenicznym. Jednak jest to dowód nie wprost. Aby wykluczyć wszelkie wątpliwości, wykonane zostały dodatkowe eksperymenty, polegające na syntezie drugiego epimeru i zarejestrowaniu jego widma CD. Do przygotowania odpowiedniego diolu (Rysunek 3.23)



Rysunek 3.23: Przygotowanie wicynalnych dioli do eksperymentów CD.

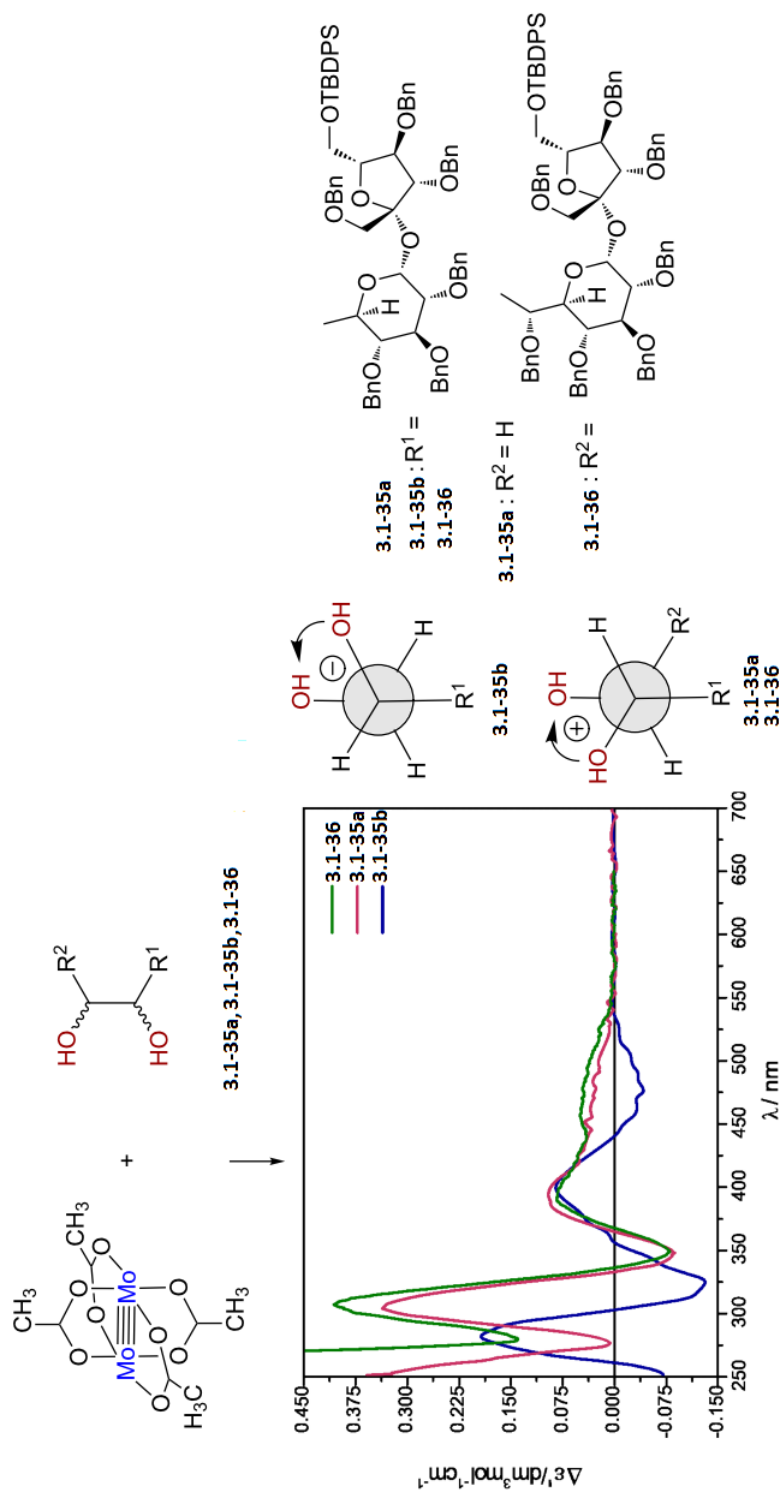
wykorzystałem reakcję Wittiga aldehydu **3.1-10** z najprostszym ylidem Ph₂P = CH₂. Reakcja ta przebiegła z wydajnością 65%. Kolejny krok to *cis*-dihydroksylacja przy pomocy czterotlenku osmu i NMO jako utleniacza pomocniczego; w rezultacie związki **3.1-35a** i **3.1-35b** zostały uzyskane z wydajnością odpowiednio 40 i 39%. Związki te nie były wcześniej znane w literaturze, dlatego też zostały przepro-

wadzone w odpowiednie glikozydy metylowe **3.1-35c** i **3.1-35d**, w których wolne grupy OH zostały zabezpieczone w postaci octanów. Porównanie przesunięć chemicznych odpowiednich protonów dla związków **3.1-35a** i **3.1-35b** uzyskanych w syntezie z danymi literaturowymi¹³⁹ pozwoliło przypisać im konfigurację na atomie C-6 taką, jak przedstawiono na Rysunku 3.23. Analiza widma CD (Rysunek 3.24) pokazuje, że w przypadku związku **3.1-35a** tworzącego kompleks z $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ efekt Cottona jest dodatni co bez wątpienia wskazuje na konfigurację R na centrum stereogenicznym w pozycji 6. Z kolei dla związku **3.1-35b** mamy sytuację odwrotną. Ujemny znak efektu Cottona widoczny w okolicy 308 nm. wskazuje, że związek ten posiada konfigurację S na centrum stereogenicznym w pozycji 6. Ponieważ efekty Cottona dla produktu uzyskanego z reakcji ozonolizy związku **3.1-33** i związku **3.1-35a** są identyczne, można na tej podstawie stwierdzić, że nowo powstałe centrum stereogeniczne C-6 w **3.1-33** ma rzeczywiście konfigurację R. Dalsze etapy syntezy docelowego związku makrocyklicznego polegały na otrzymaniu związku **3.1-36**. W tym celu nowo powstała wolna grupa hydroksylowa została zabezpieczona w postaci pochodnej benzylovej (Rysunek 3.25). Na tym etapie pojawił się problem, ponieważ reakcja benzylowania biegła z akceptowalną wydajnością, ale tylko w małej skali (rzędu 100 mg). W większej skali (rzędu 700 mg) uzyskiwane wydajności dramatycznie spadały. Skutkowało to niestety tym, że ta grupa zabezpieczająca nie mogła być wykorzystana w dalszej syntezie.



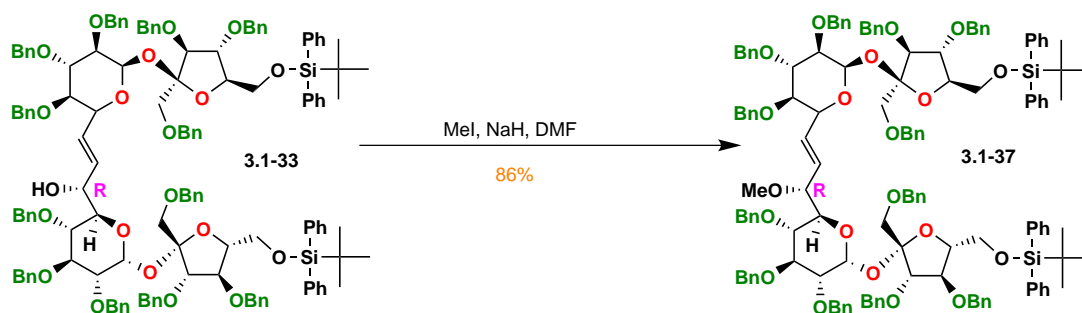
Rysunek 3.25: *cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego, przypisanie konfiguracji nowym centrom stereogenicznym.

Kolejny etap to *cis*-dihydroksylacja wiązania podwójnego prowadząca do diolu



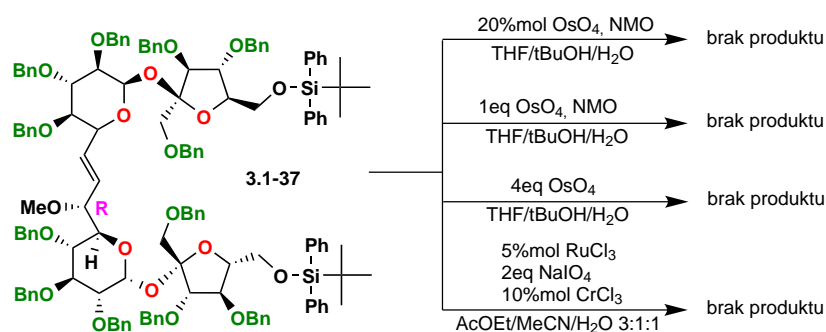
Rysunek 3.24: Widma CD dla kompleksów **3.1-36** (zielony), **3.1-35a**, (purpurowy) i **3.1-35b** (niebieski) z tetraoctanem dimolibdenu zarejestrowane w DMSO. Po prawej przedstawiono konformacje gausche odpowiednich wycinalnych dioli w kompleksie Mo_2 -ligand.

3.1-36. Tutaj również nie obyło się bez problemów, ponieważ związek ten okazał się mało reaktywny w większej skali. Jedynie w małej skali (ok. 30 mg) udało się uzyskać oczekiwany produkt z dobrą wydajnością 73%, co wystarczyło do wykonania badań CD. Na podstawie znaku efektu Cottona (Rysunek 3.24, zielony) dwóm nowo utworzonym centrom stereogenicznym udało się przypisać konfigurację (7R,8R). Tak jak wspomniałem wcześniej reakcja zabezpieczenia wolnej grupy OH w związku **3.1-33** wykonana na dużą skalę dawała bardzo niskie wydajności (rzędu 20%). Dlatego zdecydowałem się zabezpieczyć tę grupę hydroksylową grupą metylową. Zabezpieczenie grupami metylowymi dwóch pozostałych grup hydroksylowych, które są obecne w tym związku nie spowoduje zniszczenia symetrii C₂ a co za tym idzie widmo NMR (i tak już skomplikowane) będzie prostsze do analizy.



Rysunek 3.26: Zabezpieczenie grupy hydroksylowej w postaci pochodnej metylowej.

Reakcję metylowania przeprowadziłem w standardowych warunkach, uzyskując związek **3.1-37** z bardzo dobrą wydajnością 86% (Rysunek 3.26). Kolejna reakcja, której wynik w świetle poprzednich eksperymentów był niepewny to *cis*-dihydroksylacja. Reakcja ta na pochodnej benzylowej **3.1-36** w dużej przebiegała z bardzo małą wydajnością. Sądziłem, że w przypadku pochodnej metylowej **3.1-37** sytuacja będzie wyglądała znacznie lepiej, mniejsza zawada steryczna powinna ułatwić reakcję.



Rysunek 3.27: Nieudane próby wykonania cis-dihydroksylacji na pochodnej zmetylowanej.

Dlatego pierwsze próby przeprowadziłem w standardowych warunkach, czyli 20%mol OsO₄ w obecności stechiometrycznej ilości NMO w układzie acetonitryl/metanol/woda jako rozpuszczalniku (Rysunek 3.27). Jednak okazało się, że żadnego nowego produktu nie uzyskałem. Udało mi się jedynie odzyskać 90% substratu. W kolejnych próbach użyłem stechiometrycznej ilości czterotlenku osmu w obecności NMO, ale i to nie pomogło, znów odzyskałem tylko substrat. Ostatecznie próbowałem przeprowadzić tę reakcję z nadmiarem stałego OsO₄ bez dodawania NMO jednak nie odniosłem sukcesu. Ponieważ czterotlenek osmu nie sprawdził się w moim przypadku postanowiłem użyć innego sposobu, aby uzyskać metylowy odpowiednik produktu **3.1-36**. Układem, który jest stosowany w przypadku nie reaktywnych alkenów jest bimetaliczny układ RuCl₃/CeCl₃.¹⁴⁰ Substrat **3.1-37** rozpuściłem w mieszaninie octanu etylu, acetonitrylu i wody. Dodałem nadjodan i trójchlorek cezu a po nim chlorek rutenu. Reakcję prowadziłem przez 7h, lecz stwierdziłem na podstawie TLC, że w układzie nie dzieje się nic, nie ma nawet cienia jakiegokolwiek produktu. Przerwałem reakcję i odzyskałem substrat praktycznie ilościowo.

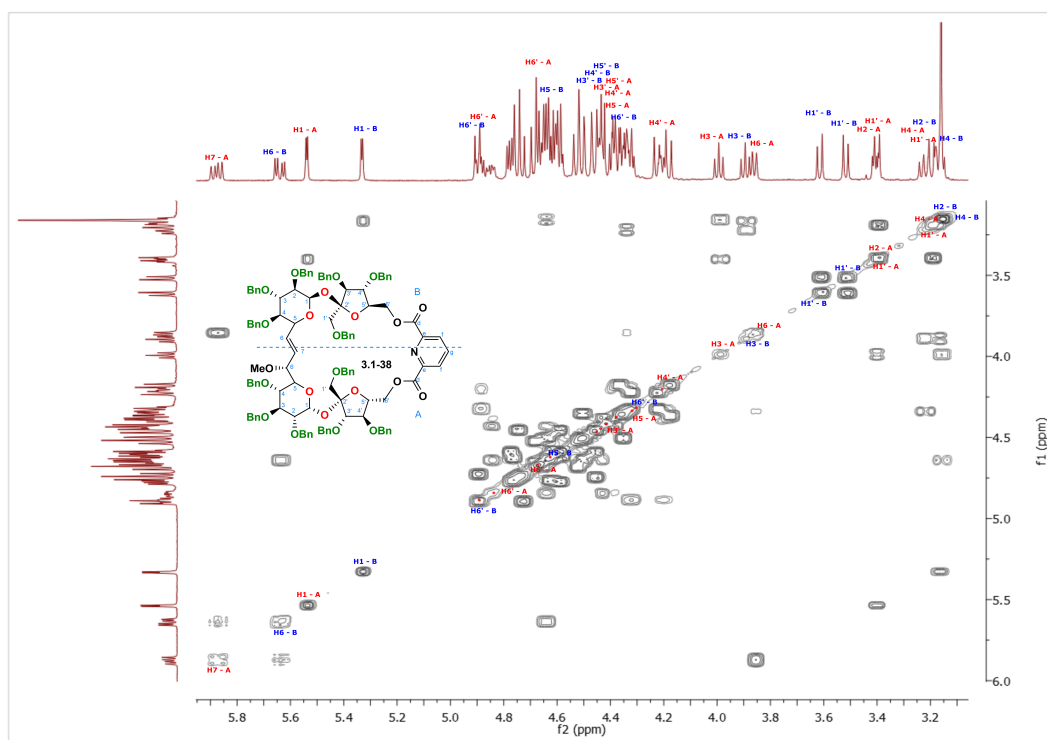


Rysunek 3.28: Udana próba domknięcia pierścienia makrocyklicznego.

Ponieważ wszystkie próby sfunkcjonalizowania wiązania podwójnego zawiodły, postanowiłem spróbować najpierw domknąć pierścień makrocykliczny a dopiero później opracować metodę jego funkcjonalizacji. W tym celu usunąłem zabezpieczające końce 6' grupy sililowe z bardzo dobrą wydajnością 86% (Rysunek 3.28). Następnie tak uzyskany diol poddałem reakcji z chlorkiem 2,6-pirydynodikarbonylowym. Reakcję prowadziłem w dichlorometanie przez 72h w temperaturze pokojowej, aby uniknąć rozpadu związku. Ku mojej radości udało mi się zaobserwować nowy mniej polarny produkt, któremu na podstawie analizy masowej i NMR przypisałem strukturę **3.1-38**, czyli oczekiwany produkt. Jediną niedogodnością było to, że produkt ten powstawał z wydajnością zaledwie 16%. Niestety dalszych reakcji nie mogłem przeprowadzić, w szczególności spróbować sfunkcjonalizować wiązanie podwójne z powodu niewielkiej ilości związku, jaką dysponowałem (około 12 mg). Aby wykazać, że otrzymany związek jest faktycznie oczekiwanym produktem wykonane zostały pomiary masy i pełen zestaw (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC) eksperymentów NMR. Analiza masowa wysokiej rozdzielczości wykazała, że masa otrzymanego związku wynosi $m/z [M + Na]^+ = 1926,7930$, co zgadza się z obliczeniami teoretycznymi. Widmo protonowe mimo dość złożonej budowy cząsteczki jest zaskakująco czytelne. Na widmie COSY (Rysunek 3.29) udało mi się przypisać praktycznie wszystkie sygnały protonowe należące do pierścieni glukozy. Proton anomeryczny fragmentu, który oznaczyłem na rysunku jako część A ma przesunięcie 5,54 ppm i sprzęga się z protonem H2-A, którego sygnał widoczny jest przy przesunięciu 3.40 ppm. Ten proton z kolei jest sprzężony z protonem

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

H3-A, którego przesunięcie wynosi 3,99 ppm. Dalsze sprzężenia udało mi się ustalić na podstawie widma HMBC, gdzie widoczne jest sprzężenie atomu węgla C3-A (81,35ppm) i protonu H4-A. Na tej podstawie ustaliłem, że proton ten znajduje się w zakresie 3,13 – 3,19 ppm. Proton H5-A znajduje się w zakresie 4,30 – 4,38 ppm i sprzęga się z H6-A przy 3.38 ppm. Analiza kolejnych sprzężeń na widmie COSY pokazuje, że słusznie przyjąłem, iż omówione sygnały należą do części A związku **3.1-38**. Proton H6-A sprzęga się bowiem wyraźnie z protonem H7-A, który znajduje się przy wiązaniu podwójnym, w efekcie czego jest bardzo mocno odsłaniany (5,88 ppm) i tworzy dublet dubletów o stałych sprzężenia $J_1=8,9$ i $J_2=15,5$ Hz. Kolejny proton z wiązania podwójnego, należący już do części oznaczonej jako B ma przesunięcie 5,64 ppm i stałe sprzężenia $J_1=5,9$ i $J_2=15,7$ Hz.



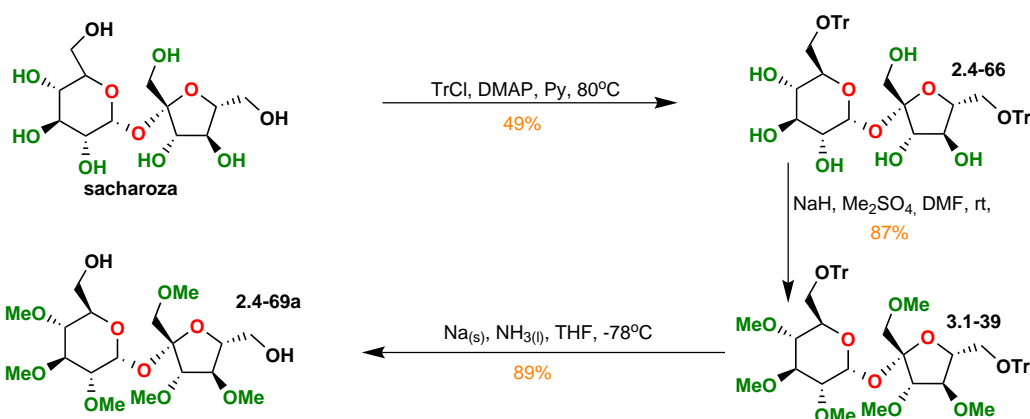
Rysunek 3.29: Analiza widma NMR związku **3.1-38** – widmo COSY. Oznaczenia: kolorem czerwonym zaznaczono wybrane protony części A, kolorem niebieskim te, które należą do części B..

W ten sposób zidentyfikowałem protony należące do pierścienia glukozowego części B, w efekcie czego otrzymujemy ciąg sygnałów: H5-B (4,64 ppm), H4-B (3,19 ppm), H3-B (3,88 ppm), H2-B (3,18 ppm) oraz proton anomeryczny H1-B (5,33 ppm; $J=3,44$ Hz). Jednoznaczne przypisanie protonów należących do fragmentów fruktozowych jest już znacznie trudniejsze. Praktycznie wszystkie te protony są skoncentrowane w zakresie 4,30-4,46 ppm, niestety obszar ten pokrywa się z zakresem protonów benzytowych obecnych w grupach zabezpieczających. Dlatego też nie jestem w stanie jednoznacznie przypisać, które sygnały na widmie należą do pierścienia fruktozowego części A, a które, do pierścienia fruktozowego części B związku **3.1-38**. Widmo HMBC nie dało odpowiedzi na to pytanie, ponieważ nie są widoczne sygnały korelacyjne dalekiego zasięgu między atomami węgla w pozycji 1 fragmentów glukozowych a protonami H3' fragmentów fruktozowych (w niektórych przypadkach innych pochodnych takie sprzężenia obserwowałem). Na widmie węglowym zidentyfikowałem praktycznie wszystkie sygnały z wyjątkiem tych, które pochodziły z pierścieni aromatycznych. Obecne są dwa sygnały pochodzące od grup karbonylowych (164,37 i 165,11 ppm), jak również sygnały z wiązania podwójnego: C6-B (134,27 ppm) i C7-A (128,95 ppm). Udało mi się również zidentyfikować dwa czwartorzędowe atomy węgla pierścienia pirydynowego (C(e), 148,52 i 147,52 ppm), lecz nie jestem w stanie ich jednoznacznie przypisać. Atomy węgla C2'-A i C2'-B mają przesunięcia odpowiednio 103,92 i 104,39 ppm, co jest charakterystyczne dla całej klasy pochodnych sacharozowych. Atomy węgla C1-A i C1-B znajdują się również w typowym dla siebie miejscu (odpowiednio 89,35 i 89,39 ppm). Analiza sygnałów części glukozowej nie nastęczała większych trudności, gdyż sygnały te są zazwyczaj dobrze rozseparowane (patrz część eksperymentalna). Co ciekawe wyjątek stanowią sygnały pochodzące od atomów węgla C5-A i C5-B, które w wielu pochodnych sacharozowych ułożone są w przedziale 70 – 75 ppm i nakładają się z sygnałami pochodzącymi od atomów węgla z grup benzytowych. Najwięcej trudności nastęczało mi zidentyfikowanie sygnałów pochodzących od fragmentów fruktozowych, (atomy C3'-A,B i C5'-A,B), na widmie węglowym sygnały te są położone tak blisko siebie, że ich przypisanie jest w dużej mierze kwestią intuicji. Opisane wyżej eksperymenty doprowadziły mnie do

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH

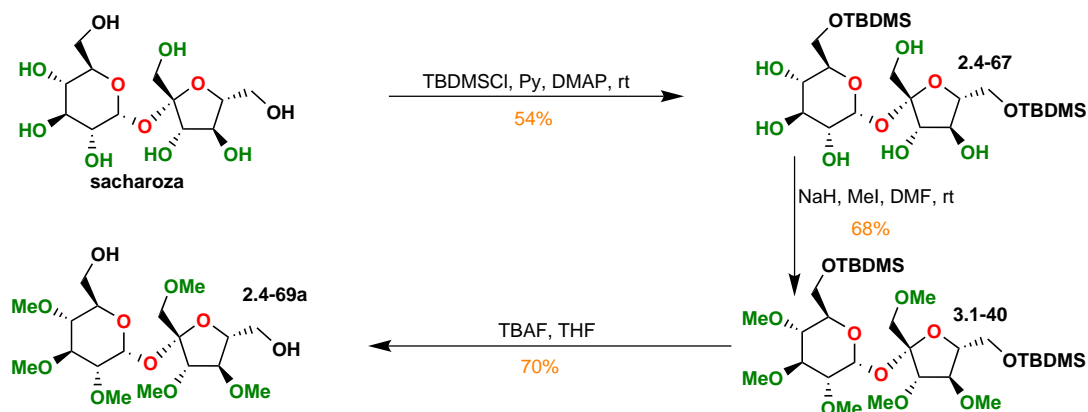
wniosku, że grupy benzytowe nie są w tym przypadku najlepszymi grupami zabezpieczającymi. Powodowane przez nie zatłoczenie sprawia, że wiele reakcji biegnie bardzo słabo albo nawet wcale.

Dlatego zdecydowałem się powtórzyć opisaną wyżej ścieżkę na pochodnej z grupami metylowymi w roli zabezpieczenia wolnych grup hydroksylowych. W tym celu musiałem najpierw przygotować odpowiednie substraty. Substraty postanowiłem przygotować wykorzystując dwie metody syntezy.¹¹⁵ Pierwsza (Rysunek 3.30) metoda polegała na zastosowaniu najpierw standardowego trytylowania, co pozwoliło otrzymać związek **2.4-66** z typową dla tego etapu wydajnością 49%. Po rozdzielaniu mieszaniny reakcyjnej na kolumnie, należało zabezpieczyć wolne grupy hydroksylowe w postaci zabezpieczeń metylowych w celu otrzymania związku **3.1-39**. Do tego celu użyłem siarczanu dimetylu oraz wodoroku sodu, co dało mi bardzo dobrą wydajność 87%. Ostatnim etapem było usunięcie grup trytylowych, co dzięki obecności trwałych grup metylowych można było wykonać w bardziej drastycznych warunkach.



Rysunek 3.30: Ścieżka metylowa – przygotowanie substratów z wykorzystaniem redukcji sodem w ciekłym amoniaku.

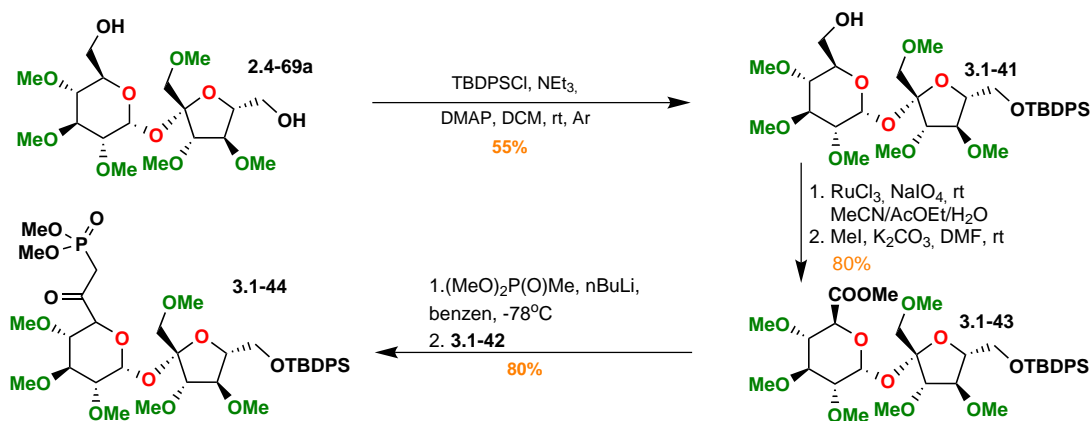
Redukcja za pomocą metalicznego sodu w ciekłym amoniaku przyniosła znakomite efekty, wydajność reakcji wynosiła prawie 90% przy jednoczesnym łatwym przerobieniu (związek **2.4-66a**).



Rysunek 3.31: Ścieżka metylowa – przygotowanie substratów z wykorzystaniem reakcji silylowania.

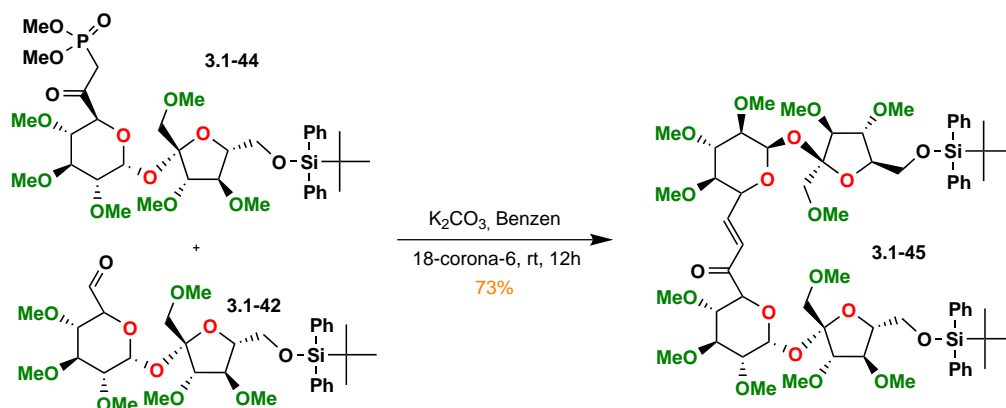
Druga metoda przygotowania substratów (Rysunek 3.31) polegała na zabezpieczeniu pozycji 6 i 6' w sacharozie grupą tert-butyldimetylosililową.¹¹² Pierwszy etap przebiegł w zasadzie z niewiele większą wydajnością 54% w porównaniu do trytylowania opisanego wyżej. W kolejnym etapie postanowiłem najpierw zastosować tak jak poprzednio siarczan dimetylu w roli czynnika metylującego, ale okazało się, że daje on znacznie gorsze rezultaty. Wydajność jest niższa a na TLC zamiast jednego związku **3.1-40** obserwowałem wszystkie możliwe produkty podstawienia grup hydroksylowych. Dlatego musiałem zastosować jodek metylu, który pozwolił przeprowadzić wszystkie nie całkowicie zmetylowane półprodukty w docelowy związek, niestety spowodował to obniżenie wydajności całego etapu do 68%. Ostatnim etapem było proste usunięcie zabezpieczeń sililowych działaniem jonów fluorokowych co dałoby mi związek **2.4-69a**. Etap ten przebiegł z wydajnością 70%, co w porównaniu z innymi reakcjami z udziałem tego odczynnika jest raczej poniżej oczekiwań.

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH



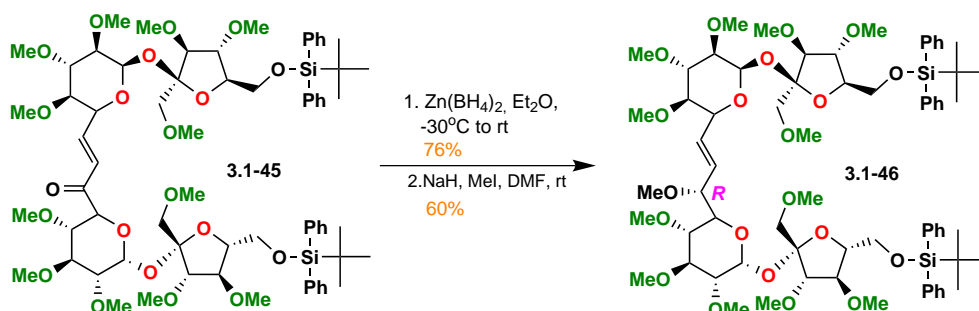
Rysunek 3.32: Ścieżka metylowa – synteza fosfonianu.

Mając do dyspozycji substraty mogłem przystąpić do syntezy pochodnej fosfonianowej (Rysunek 3.32). Pierwszym etapem było zabezpieczenie pozycji 6' grupą tert-butyldifenylosililową, która jest bardziej odporna na warunki zasadowe niż grupa tert-butyldimetylosililowa. W etapie tym otrzymałem związek **3.1-41** z wydajnością 55%. Następnie utleniłem do kwasu tak otrzymany alkohol wykorzystując układ chlorku rutenu i nadjodan, po czym surową mieszaninę poddałem reakcji z jodkiem metylu otrzymując związek **3.1-42** z bardzo dobrą wydajnością 80% po dwóch etapach (i po kolumnie). Reakcję z estrem dimetylowym kwasu metylofosfonowego przeprowadziłem w warunkach, które dały dobre rezultaty dla pochodnej benzylowej. Dzięki temu otrzymałem związek **3.1-43** z bardzo dobrą wydajnością 80%. Pewne problemy napotkałem w trakcie prób utlenienia związku **3.1-41** do odpowiedniego aldehydu potrzebnego w późniejszym etapie sprzęgania z fosfonianem. Okazało się, że związek **3.1-41** jest mało reaktywny, początkowo próbowałem go utlenić używając PCC w dichlorometanie, jednak po dwóch dobach na TLC nie zaobserwowałem żadnego produktu. Podobnie rzecz się miała, gdy zastosowałem układ IBX/DMSO, tutaj również nie zaobserwowałem powstawania produktu. Trzecim wypróbowanym przeze mnie układem był układ TEMPO/kwas trichloroizocyjanurowy, jednak i tym razem odzyskałem tylko substrat. Ostatecznie więc musiałem użyć reakcji Swerna, która dała dobre rezultaty, choć wydajność była niższa niż dla związków zabezpieczonych grupami benzyłowymi.



Rysunek 3.33: Sprzężanie fosfonianu z aldehydem.

Kluczowy etap, czyli sprzężenie aldehydu z fosfonianem (Rysunek 3.33) wykonałem w warunkach takich samych jak te opracowane dla pochodnej benzyłowej. Tutaj również uzyskałem dobre rezultaty, choć wydajność sprzężenia była nieco niższa niż dla pochodnej benzyłowej **3.1-32**



Rysunek 3.34: Etap redukcji borowodorkiem cynku i zabezpieczenie wolnej grupy hydroksylowej.

Po udanej reakcji sprzężenia wykonałem reakcję redukcji (Rysunek 3.34) nowo powstałej grupy karbonylowej przy pomocy borowodorku cynku. Podobnie jak w przypadku związku **3.1-33** obserwowałem powstawanie jednego produktu. Jediną różnicą w tym przypadku jest zmiana grup zabezpieczających z benzyli na metyle, co zgodnie z modelem redukcji przedstawionym dla pochodnej benzyłowej, nie powinno mieć żadnego znaczenia, ponieważ grupa 4-OH nie pełni żadnej roli w mechanizmie redukcji. W efekcie sytuacja jest tutaj zasadniczo identyczna jak

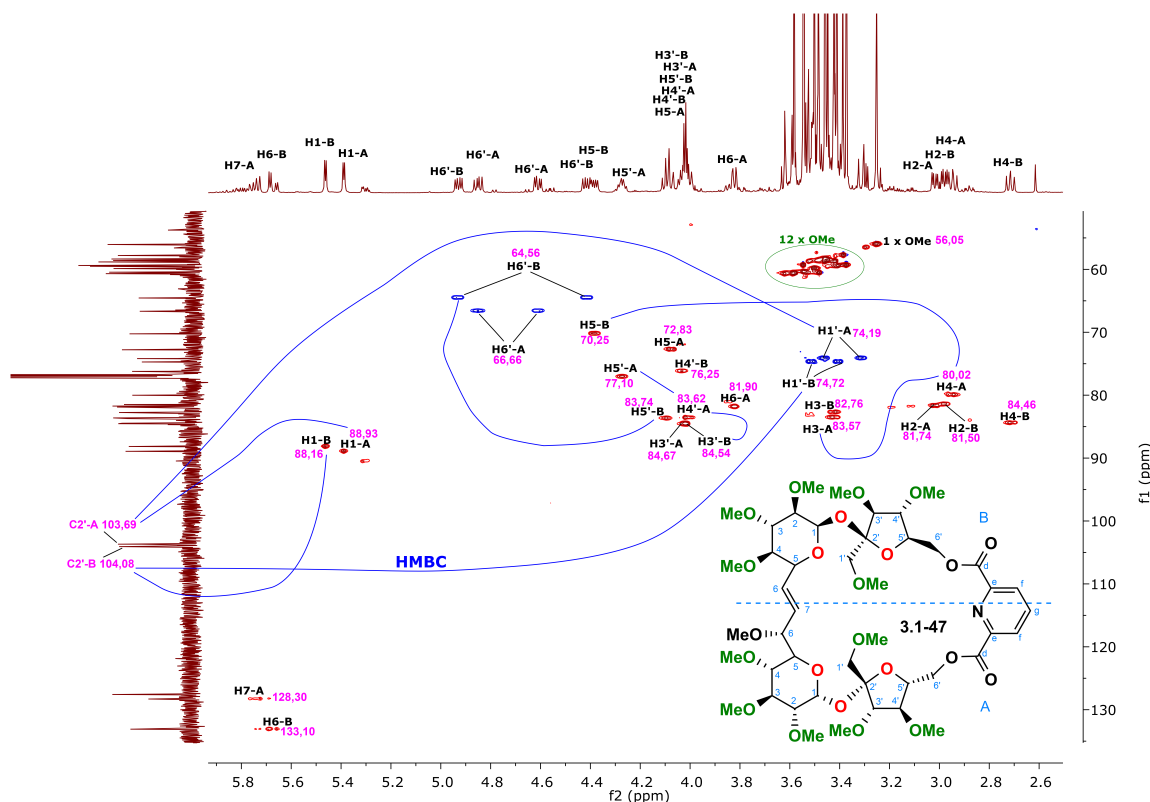
w przypadku pochodnej benzylovej. Dlatego też nowo powstałemu centrum stereogenicznemu przypisałem konfigurację R, taką samą jak w **3.1-33**. Wydajność etapu redukcji wynosiła 76%. Następnie wolną grupę hydroksylową zabezpieczyłem grupą metylową w celu uzyskania związku **3.1-46**. Zaskakujący jest tutaj fakt, że najwyższa wydajność, jaką udało mi się uzyskać w najlepszym przypadku to zaledwie 60%, jest to znacznie niżej niż dla odpowiedniej pochodnej benzylovej **3.1-37** gdzie ta wydajność sięgała niemal 90%. Mając w ręku związek **3.1-46** próbowałem wykonać reakcję cis-dihydroksylacji używając 15%mol OsO₄ w obecności NMO i w układzie acetonitryl/metanol/woda jako rozpuszczalniku. Jednak spotkało mnie tutaj to samo rozczarowanie, co w przypadku pochodnej benzylovej, mianowicie reakcja w tych warunkach nie zachodziła, odzyskałem jedynie 72% substratu. Przepuszczalnie zamiana grup benzylovej na metylowe, choć zlikwidowała problem zawady sterycznej najprawdopodobniej przyniosła też skutki uboczne w postaci znacznie niższej reaktywności pochodnych metylowych, którą zaobserwowałem już na etapie utleniania Swerna związku **3.1-41**. Kulminacja tej obniżonej reaktywności nastąpiła natomiast w momencie próby zabezpieczenia wolnej grupy hydroksylowej w związku **3.1-46**, wydajność około 60% jest znacznie niższą niż obserwowana dla pochodnych benzylovej. Dlatego też w tej sytuacji zmuszony byłem wykonać to samo posunięcie, które wykonałem dla pochodnych benzylovej. Usunięcie grup silylowych przy pomocy jonów fluorkowych w THF przebiegło gładko, wydajność tego etapu wyniosła 82%.



Rysunek 3.35: Etap domknięcia pierścienia makrocyklicznego w pochodnej metylowej.

Następnie przeprowadziłem reakcję połączenia dwóch końców 6' obu fragmentów sacharozowych przy pomocy chlorku 2,6-pirydynodikarbonylowego (Rysunek 3.35). Reakcję przeprowadziłem w bezwodnym dichlorometanie w temperaturze pokojowej. Przemiana ta biegnie jednak bardzo wolno, czas reakcji wynosił ponad 6 dni, na TLC obserwowałem bardzo wolno powiększającą się nową plamkę, choć trzeba przyznać reakcja biegła bardzo czysto. Produkt **3.1-47** uzyskałem z wydajnością 27% i wymagał on praktycznie tylko przefiltrowania przez żel, odzyskałem również 55% substratu. Niestety dalsze badania na tym związku nie były możliwe z racji niewielkiej ilości, która wystarczyła tylko do wykonania analiz. Analiza masowa wysokiej rozdzielczości potwierdziła, że otrzymany związek jest oczekiwanym produktem ($m/z [M + Na]^+ = 1014,4197$). Wykonałem także komplet (¹H, ¹³C, COSY, HSQC, HMBC) widm NMR, które pozwoliły na jednoznaczne potwierdzenie budowy (Rysunek 3.36). Dzięki zamianie benzyłowych grup zabezpieczających na metylowe widmo związku **3.1-47** jest bardzo proste. Tutaj również, podobnie jak w przypadku widma pochodnej **3.1-38** protony obu części glukozy A i B dają wyraźne sygnały korelacyjne na widmie COSY, co przy braku symetrii związku – wynikającej z obecności niesfunkcjonalizowanego wiązania podwójnego – pozwala je łatwo odróżnić od siebie. Jednak w odróżnieniu od pochodnej benzyłowej, gdzie sprzężenia na widmie HMBC między protonami H1-A,B a atomem węgla C2' nie były widoczne, tutaj takie sygnały da się zaobserwować (niebieskie linie na rysunku).

3.2. SYNTEZA ZWIĄZKÓW MAKROCYKLICZNYCH



Rysunek 3.36: Widmo HSQC związku 3.1-47. Kolorem czarnym zaznaczono zidentyfikowane sygnały protonowe, kolorem różowym odpowiednie przesunięcia na widmie węglowym. Linie niebieskie – obserwowane korelacje na widmie HMBC.

Pozwoliło to zidentyfikować protony fragmentów fruktozowych i przypisać je do części A i B cząsteczki **3.1-47**. Ponadto, oba karbonylowe atomy węgla (CO-A 165,28 i CO-B 164,33 ppm) wykazują silne sprzężenie z odpowiednimi protonami H6'-A i B. Proton H_g ma przesunięcie 7,96 ppm ($J_{Hf-A}=J_{Hf-B}=7,7$ Hz), natomiast protony H_f-A i H_f-B mają przesunięcia odpowiednio 8,23 ($J_{Hg}=7,8$; $J_{Hf-B}=1,1$ Hz) oraz 8,20 ppm ($J_{Hg}=7,8$; $J_{Hf-A}=0,9$ Hz). Atomy węgla C_f części A i B mają przesunięcie 127,59 ppm i nakładają się idealnie na siebie. Sygnały węglowe 147,84 i 147,73 ppm przypisałem atomom węgla odpowiednio C_e-A i C_e-B, na widmie HMBC widoczne są bardzo słabe sprzężenia tych sygnałów z protonami H_f-A i H_f-B, dzięki czemu można było je zidentyfikować. Nie udało się uzyskać widma

^{15}N z powodu bardzo słabego sprzężenia z protonami z H_f i H_g w pierścieniu aromatycznym.

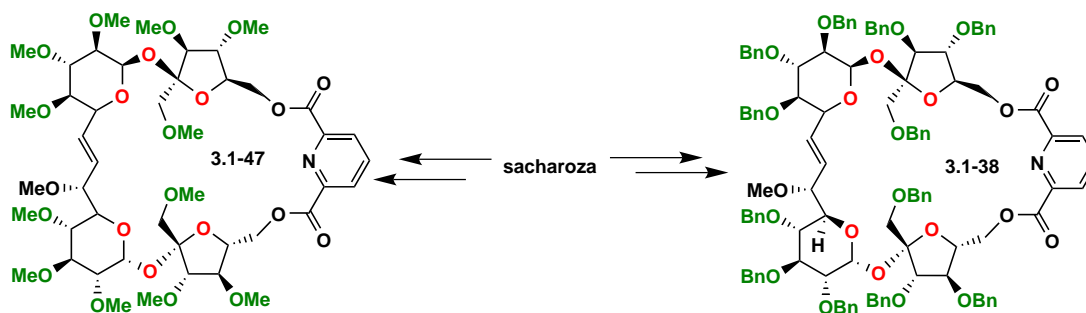
3.3 Podsumowanie prac badawczych

Celem mojej pracy było otrzymanie układów makrocyklicznych zawierających dwie podjednostki sacharozowe połączone razem poprzez pozycje 6 części glukozowej i 6' części fruktozowej. Początkowo jako związek wyjściowy w tych badaniach wybrałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę, ponieważ dawało to możliwość porównania wyników z wcześniejszymi osiągnięciami zespołu, jak również pozwalało czerpać z doświadczeń poprzedników. Ponadto grupy benzytowe można łatwo usunąć co powinno dać dostęp do niezabezpieczonych układów.

W trakcie prac badawczych:

- Zaproponowałem bardziej wydajną metodę otrzymywania kluczowego substratu jakim jest diol **2.4-69**. Metoda polegała na zastosowaniu kwaśnego siarczanu sodu oraz żelu krzemionkowego (Rys.3.5, str. 63) i przynosiła lepsze rezultaty niż stosowane do tej pory metody usówania grup trytylowych.
- Zbadałem możliwość wykorzystania RCM i katalizatorów Grubbsa I i II generacji do otrzymania symetrycznych układów dimerycznych zawierających wiązanie podwójne (Rys.3.11, str. 68)
- Sprawdziłem podejście polegające na wykorzystaniu reaktywnych cząsteczek o małej zawadzie przestrzennej takich jak chlorek oksalilu. Udało się otrzymać związek **3.1-17** (Rys. 3.13, str. 70) z dobrą wydajnością wynoszącą 52%, jednak w kolejnym etapie próby redukcji dwóch grup amidowych przy pomocy glinowodoru litu zakończyły się niepowodzeniem.
- W toku prac zsyntezowałem dwa układy makrocykliczne **3.1-38** i **3.1-47** (Rys. 3.37). W obu przypadkach w etapie kluczowym zastosowałem z powodzeniem reakcję typu Wittiga – Hornera między pochodną fosfonianową

(3.1-31 i 3.1-44) i odpowiednim aldehydem (3.1-10 i 3.1-42). Niestety nie udało mi się sfunkcjonalizować wiązania podwójnego obecnego w tych układach. Powodem tego w przypadku pochodnej benzyłowej była zawada steryczna dwunastu grup benzyłowych natomiast pochodna metylowa charakteryzowała się niską reaktywnością. Struktura pochodnej benzyłowej, jak i metylowej została potwierdzona przez pełną analizę widm NMR 1D i 2D.



Rysunek 3.37: Otrzymane w pracy układy makrocykliczne

4

Część eksperymentalna

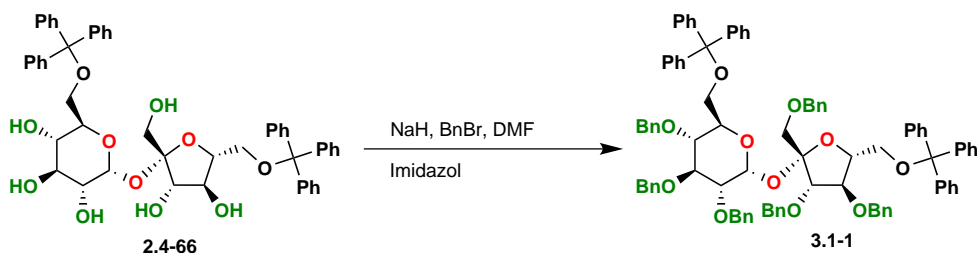
4.1 Uwagi ogólne

Widma NMR zarejestrowano za pomocą spektrometrów Bruker 500MHz, Varian Merkury 400 MHz i Varian-NMR-vnmrs 600 MHz, wobec TMS jako wzorca wewnętrznego w CDCl_3 (lub CD_3OD) jako rozpuszczalniku. Sygnały przypisano na podstawie widm korelacyjnych COSY, HSQC i HMBC. W opisach widm, sygnały pochodzące od pierścieni aromatycznych grup benzyłowych zostały pominięte. Ze względu na nakładanie się sygnałów od kilkudziesięciu protonów w zakresie 3-5 ppm, położenie protonów pierścieni sacharozowych przypisałem na podstawie widma HSQC. Widma MS wykonano na spektrometrze Mariner (PerSpective Biosystem) wykorzystując technikę ESI-MS. Analizy elementarne (H, C) zostały wykonane w pracowni analiz elementarnych Instytutu Chemii Organicznej PAN, w automatycznym analizatorze Perkin-Elmer 240 lub Vario EL Elemental. Wartości skręcalności właściwej oznaczyłem przy pomocy polarymetru Jasco P-2000 Polarimetr w kuwecie 100 mm dla stężenia $\sim 0,5$ g/100 ml w CH_2Cl_2 w temperaturze pokojowej (lampa sodowa, linia D). Rozdziały chromatograficzne wykonałem z użyciem żelu krzemionkowego firmy Merck o wielkości ziaren 63-230 μm , lub z wykorzystaniem gotowych kolumn GraceResolvTM (grubość ziaren 40 μm) i Reveleris[®] firmy GRACE. Postęp reakcji monitorowałem na dostępnych handlowo płytkach TLC firmy Merck. Jako środek suszący użyty został siarczan magnezu. Żadnego

ze związków nie udało się otrzymać w postaci krystalicznej.

4.2 Przepisy szczegółowe

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharoza (3.1-1)

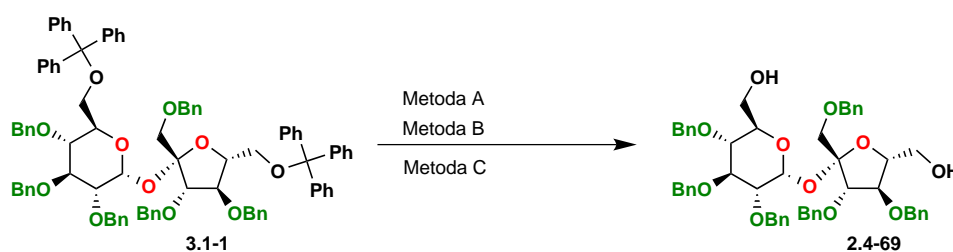


Substrat (3,92 g; 4,75 mmol) rozpuściłem w DMF (100 ml), dodałem katalityczną ilość imidazolu (14 mg). Następnie dodawałem porcjami wodorek sodu (60% w oleju mineralnym, 1,52 g; 3,80 mmol; 8 eq) tak, aby reakcja nie pieniała się zbyt szybko. Po dodaniu całego wodorku sodu mieszałem reakcję w temperaturze pokojowej przez 20 min. Po tym czasie dodałem bromek benzylu (3,82 ml; 33,25 mmol; 7 eq). Reakcję prowadziłem przez 24h, po tym czasie na płycie TLC (układ octan etylu/heksan 1:4) nie obserwowałem już plamki od substratu ($R_f = 0$ w tym układzie), powstał nowy mniej polarny produkt. Reakcję zakończyłem dodając metanol (5 ml). Gdy reakcja przestała się pieniać dodałem wodę (100 ml) i octan etylu (100 ml), fazę wodną ekstrahowałem jeszcze dwukrotnie octanem etylu (2×100 ml). Fazy organiczne połączyłem, wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:15 do 1:8 (2000 ml). Uzyskałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharozę w ilości 4,74 g (73%). Dane fizykochemiczne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰⁵

$[\alpha]_D = 19.8$; **MS** m/z : $[M(C_{92}H_{86}O_{11}) + Na^+]$; obliczona: 1389,6067; zmierzona: 1389,6012; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{92}H_{86}O_{11}$ (1366.62 Da): C 80.79; H 6.34; ozn.: C 80.62; H 6.43%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 6.33 [H1, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 4.80 [Ha(Bn-C3), m, 1H], 4.76 [H4', m, 1H], 4.74 [Ha(Bn-C4), m, 1H], 4.66 [Ha(Bn-C1'), m, 1H], 4.65 [Hb(Bn-C3), m, 1H], 4.60 [Ha(Bn-C2), m, 1H], 4.57 [Ha(Bn-C4'), m, 1H], 4.51 [Hb(Bn-C1')m, 1H], 4.46 [Ha(Bn-C3'), m,

1H], 4.45 [H3', m, 1H], 4.36 [Hb(Bn-C4), m, 1H], 4.35 [Hb(Bn-C3'), m, 1H], 4.32 [Hb(Bn-C4'), m, 1H], 4.23 [Hb(Bn-C2), m, 1H], 4.05 [H5, m, 1H], 4.00 [H4, m, 1H], 3.98 [H3', m, 1H], 3.84 [H3, m, 1H], 3.69 [H1' b/a, d, J = 10.8 Hz, 1H], 3.60 [H1' a/b, d, J = 10.7 Hz, 1H], 3.54 [H2, m, 1H], 3.35 [H6 a/b, m, 1H], 2.91 [H6 b/a, m, 1H]. ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 104.05 [C2'], 88.57 [C1], 84.32 [C3'], 82.11 [C3], 80.52 [C2], 80.03 [C4'], 78.49 [C5'], 77.65 [C4], 75.95 [Bn-C3], 74.72 [Bn-C4], 73.47 [Bn-C3'], 73.41 [Bn-C1'], 72.56 [Bn-C4'], 71.85 [Bn-C2], 70.92 [C5], 62.28 [C6'], 61.86 [C6].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharoza (2.4-69)

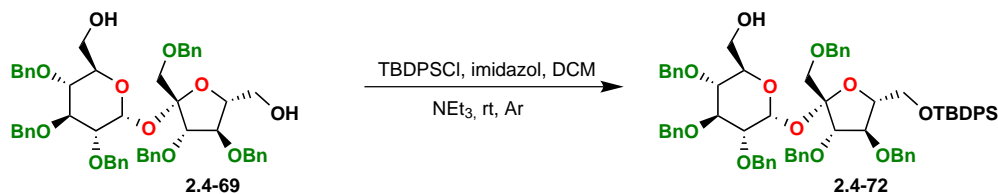


Metoda A: Substrat (5 g; 3,65 mmol) rozpuściłem w toluenie (15 ml), następnie dodałem wodę destylowaną (3,5 ml) i ogrzałem do wrzenia. Dodałem kwas octowy (40 ml) i prowadziłem reakcję dalej w temperaturze wrzenia. Reakcję monitorowałem co 15 min na TLC (układ octan etylu/heksan 1:1). Po około 1 h reakcję przerwałem odparowując szybko kwas octowy, dodałem 40 ml toluenu i stężony roztwór KOH (40%) tak, aby uzyskać odczyn zasadowy. Następnie całość ekstrahowałem octanem etylu, fazę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:3 do 1:1 (3000 ml) co pozwoliło otrzymać produkt 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę w ilości 1128,0 mg (35%). **Metoda B:** Substrat (6 g; 4,38 mmol) rozpuściłem w chlorku metylenu (50 ml), następnie dodałem roztwór jodu w metanolu (5% w/v, 60 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzałem do wrzenia a postęp reakcji monitorowałem na płytce TLC (układ octan etylu/heksan 1:4). Po 3,5h mieszaninę reakcyjną ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem roztwór tiosiarczanu sodu, tak aby mieszanina stała się bezbarwna. Dodałem wodę destylowaną (300 ml) i ekstrahowałem octanem etylu (3×200 ml). Fazy organiczne połączyłem, przemyłem

roztworem wodorotlenku sodu (10%), wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:3 do 1:1 (3200 ml). Otrzymałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylosacharozę w ilości 1,24 g, 32%. **Metoda C:** Substrat (2 g; 1,46 mmol) rozpuściłem w mieszaninie dichlorometan/metanol 10:1 (55 ml), następnie dodałem żel krzemionkowy (około 10 g; 240-400 mesh) i wodorosiarczan sodu (500 mg). Reakcję mieszałem w temperaturze pokojowej kontrolując na płytce TLC (układ octan etylu/heksan 1:1). Po 72h obserwowałem częściową konwersję substratu w produkt i pojawiające się produkty rozkładu, dlatego przerwałem reakcję, odsączyłem wodorosiarczan sodu i żel krzemionkowy. Całość przemyłem wodnym roztworem wodorotlenku sodu (5%). Fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Po kolumnie w układzie octan etylu/heksan od 1:3 do 1:1 (1600 ml) otrzymałem 322 mg (25%) produktu a odzyskany substrat (67%) zawróciłem ponownie do reakcji. Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi¹⁰¹.

$[\alpha]_D = 41.0$; **MS** m/z : $[M(C_{54}H_{58}O_{11}) + Na^+]$; obliczona: 905,3876; zmierzona: 905,3906Da. **Analiza Elementarna** obl dla $C_{54}H_{58}O_{11}$ (882.40 Da): C 73.45; H 6.62; ozn.: C 73.04; H 6.53%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ : 5.49 [H1, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 4.86 [OBn(C3), d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 4.86 [OBn(C4), d, $J = 11.0$ Hz, 1H], 4.76 [OBn(C3), d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 4.71 [OBn(C4'), d, $J = 11.5$ Hz, 1H], 4.69 [OBn(C2), d, $J = 11.6$ Hz, 1H], 4.67 [OBn(C3'), d, $J = 12.0$ Hz, 1H], 4.62 [OBn(C2), d, $J = 11.6$ Hz, 1H], 4.60 [OBn(C4), d, $J = 11.1$ Hz, 1H], 4.57 [OBn(C4'), d, $J = 11.5$ Hz, 1H], 4.49 [OBn(C3'), d, $J = 11.7$ Hz, 1H], 4.47 [OBn(C1'), d, $J = 12.1$ Hz, 1H], 4.42 [H3', d, $J = 7.6$ Hz, 1H], 4.33 [H4', t, $J = 7.9$ Hz, 1H], 4.31 [OBn(C1'), d, $J = 12.0$ Hz, 1H], 4.15 [H5, ddd, $J = 10.1, 5.1, 1.9$ Hz, 1H], 3.99 [H3, t, $J = 9.4$ Hz, 1H], 3.96 [H5', dt, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H], 3.82 [H6, m, 1H], 3.82 [H6', m, 1H], 3.63 [H6, dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H], 3.59 [H6', dd, $J = 12.7, 2.7$ Hz, 1H], 3.57 [H1', d, $J = 11.0$ Hz, 1H], 3.50 [H2, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.45 [H1', d, $J = 11.0$ Hz, 1H], 3.43 [H4, m, 1H] **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ : 103.87 [C2'], 90.63 [C1], 83.51 [C3'], 81.70 [C3], 80.94 [C5'], 79.83 [C4'], 79.48 [C2], 77.62 [C4], 75.52 [OBn(C3)], 74.95 [OBn(C4)], 73.37 [OBn(C2)], 73.30 [OBn(C1')], 73.05 [OBn(C4')], 72.93 [C5], 72.44 [OBn(C3')], 71.27 [C1'], 61.92 [C6], 60.95 [C6'].

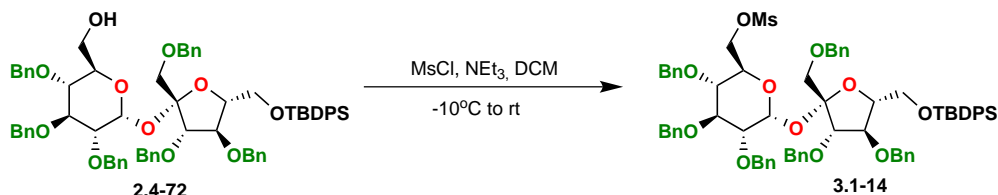
1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharoza
(2.4-72)



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. Do substratu (1,92 g; 2,18 mmol) dodałem katalityczną ilość imidazolu (10 mg) i rozpuściłem w suchym DCM (20 ml). Następnie dodałem w ciągu 10 min chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (0,68 ml; 2,61 mmol; 1,2 eq). Reakcję prowadziłem przez 12h monitorując na płycie TLC (układ octan etylu/heksan 1:4). Po zakończeniu reakcji dodałem trietyloaminę (0,60 ml; 4,36 mmol, 2 eq) i mieszałem przez 10 min. Dichlorometan odparowałem, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, odsączyłem osad i odparowałem do sucha. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan 1:12 do 1:8 (2200 ml). Otrzymałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharozę w ilości 1,71 g (70%). Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi.¹⁰¹

$[\alpha]_D = 31.4$; MS m/z : $[M(C_{70}H_{75}O_{11}Si) + Na^+]$; obliczona: 1142,498; zmierzona: 1143,5073; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{70}H_{75}O_{11}Si$ (1119.52 Da): C 74.97; H 6.83; ozn.: C 74.81; H 6.82%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ** : 5.92 [H1, d, $J = 3.8$ Hz, 1H], 4.86 [Ha (Bn-C3),m, 1H], 4.84 [Ha (Bn-C4),m, 1H], 4.70 [Ha (Bn-C2),m, 1H], 4.70 [Hb (Bn-C3),m, 1H], 4.70 [Ha (Bn-C3'),m, 1H], 4.62 [Ha (Bn-C4'),m, 1H], 4.60 [Ha (Bn-C1'),m, 1H], 4.58 [Hb (Bn-C4),m, 1H], 4.51 [Hb (Bn-C3'),m, 1H], 4.51 [Hb (Bn-C4'),m, 1H], 4.46 [Hb (Bn-C2),m, 1H], 4.46 [H3', m, 1H], 4.46 [Hb (Bn-C1'),m, 1H], 4.42 [H4', m, 1H], 3.98 [H5', m, 1H], 3.97 [H6' a/b, m, 1H], 3.90 [H3, m, 1H], 3.82 [H6' b/a, m, 1H], 3.65 [H1' b/a, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.54 [H1' a/b, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.50 [H6 a/b, m, 1H], 3.43 [H4, m, 1H], 3.43 [H6 a/b, m, 1H], 3.43 [H2, m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ** : 104.17 [C2'], 88.58 [C1], 83.48 [C3'], 81.87 [C3], 80.52 [C4'], 80.45 [C5'], 80.08 [C2], 77.65 [C4], 75.55 [Bn C4], 74.89 [Bn C3], 73.42 [Bn C1'], 73.08 [Bn C3'], 72.67 [Bn C4'], 72.28 [C1'], 72.12 [Bn C2], 71.24 [C5], 63.75 [C6'], 61.82 [C6].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-metanosulfonylo-6'-*O*-*tert*-
butylodifenylosacharoza
(3.1-14)

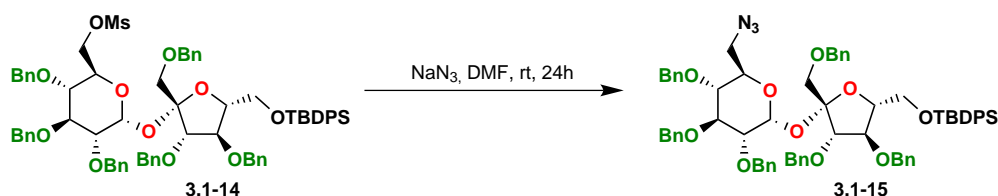


Substrat (1,05 g; 0,93 mmol) rozpuszczony w toluenie zatężyłem, następnie rozpuściłem w DCM (50 ml), schłodziłem do -10°C , dodałem trietyloaminę (0,18 ml; 2,34 mmol; 2,5 eq) i chlorek mesyłu (0,26 ml; 1,87 mmol; 2 eq). Po dodaniu trietyloaminy mieszałem jeszcze przez 3 min w -10°C i ogrzałem do temperatury pokojowej. Reakcję prowadziłem przez 2 h, po tym czasie na TLC stwierdziłem całkowitą konwersję substratu. Odparowałem rozpuszczalnik, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu (30 ml) i ekstrahowałem wodą (20 ml). Fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Otrzymałem produkt w ilości 1,20 g (99%) i był on dostatecznie czysty, aby użyć go bezpośrednio w następnym etapie.

$[\alpha]_D = 26.2$; **MS** m/z : $[M(C_{71}H_{78}O_{13}SSi) + Na^+]$; obliczona: 1221,4830; zmierzona: 1221,4801; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{71}H_{78}O_{13}SSi$ (1098.50 Da): C 71.09; H 6.55; ozn.: C 71.24; H 6.54%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ** : 5.92 [H1, d, $J = 3.7$ Hz, 1H], 4.87 [Ha (Bn-C3), d, $J = 10.7$ Hz, 1H], 4.86 [Ha (Bn-C4), d, $J = 9.3$ Hz, 1H], 4.69 [Hb (Bn-C4'), d, $J = 8.9$ Hz, 1H], 4.67 [Hb (Bn-C3), d, $J = 7.3$ Hz, 1H], 4.66 [Hb (Bn-C2), m, 1H], 4.63 [Ha (Bn-C3'), d, $J = 11.8$ Hz, 1H], 4.61 [Ha (Bn-C1'), d, $J = 10.4$ Hz, 1H], 4.57 [Hb (Bn-C4), d, $J = 11.4$ Hz, 1H], 4.57 [Ha (Bn-C4'), d, $J = 11.4$ Hz, 1H], 4.52 [Hb (Bn-C1'), d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 4.50 [Hb (Bn-C3'), d, $J = 12.1$ Hz, 1H], 4.46 [H3', d, $J = 7.6$ Hz, 1H], 4.42 [H4', m, 1H], 4.41 [Ha (Bn-C2), m, 1H], 4.07 [H5, dt, $J = 10.3, 2.3$ Hz, 1H], 4.01 [H6' b/a, dd, $J = 11.2, 3.8$ Hz, 1H], 3.97 [H5', m, 1H], 3.89 [H3, m, 1H], 3.88 [H6a i H6b, m, 2H], 3.84 [H6' a/b, dd, $J = 11.3, 4.2$ Hz, 1H], 3.69 [H1' b/a, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.55 [H1' a/b, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.47 [H4, dd, $J = 10.1, 9.1$ Hz, 1H], 3.43 [H2, dd, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H], 2.68 [Me(Ms), s, 3H], 1.05 [C-(Me)₃, s, 9H]. **$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ** : 104.28 [C2'], 88.72 [C1], 83.95 [C3'], 81.84

[C3], 80.91 [C4'], 80.56 [C5'], 79.89 [C2], 76.65 [C4], 75.48 [Bn-C3], 74.83 [Bn-C4], 73.48 [Bn-C1'], 73.44 [Bn-C3'], 72.69 [Bn-C4'], 72.10 [C1'], 72.02 [Bn-C2], 68.88 [C5], 68.28 [C6], 63.69 [C6'], 36.93 [Me_{M_s}], 26.90 [3×Me_{OTBDPS}], 19.24 [C_{quat}].

**1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-azydo-6'-*O*-*tert*-
butylodifenylosacharoza**
(3.1-15)



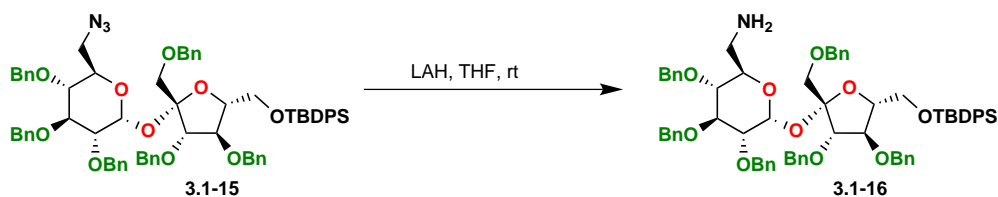
Substrat (167 mg; 0,14 mmol) rozpuściłem w DMF (20 ml) i dodałem azydek sodu (90 mg; 1,39 mmol; 10 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze 80°C przez noc. Następnie dodałem wodę (100 ml) i eter dietylowy (40 ml), fazy rozdzieliłem. Fazę wodną ekstrahowałem raz eterem dietylowym (40 ml). Fazy organiczne połączyłem i ekstrahowałem 5 razy wodą (50 ml) aby odmyć DMF a następnie wysuszyłem i zateżyłem. Otrzymałem 152 mg związku (95%). Związek był na tyle czysty, że użyłem go bezpośrednio w następnym etapie.

[α]_D = 49.3; **MS** *m/z*: [M(C₇₀H₇₅O₁₀N₃Si) + Na⁺]; obliczona: 1168,5119; zmierzona: 1168,5132; **Analiza Elementarna** obl. dla C₇₀H₇₅O₁₀N₃Si (1145.53 Da): C 73.34; H 6.59; ozn.: C 73.56; H 6.56%;. **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ**: 5.84 [H1, d, J = 3.7 Hz, 1H], 4.85 [Ha (Bn-C4), m, 1H], 4.83 [Ha (Bn-C3), m, 1H], 4.65 [Ha (Bn-C3'), m, 1H], 4.63 [Ha (Bn-C2), m, 1H], 4.63 [Hb (Bn-C3), m, 1H], 4.62 [Ha (Bn-C4'), m, 1H], 4.61 [Ha (Bn-C1'), m, 1H], 4.56 [Ha (Bn-C4'), m, 1H], 4.52 [Hb (Bn-C4), m, 1H], 4.52 [Hb (Bn-C3'), m, 1H], 4.45 [Hb (Bn-C1'), m, 1H], 4.45 [H3', m, 1H], 4.39 [Hb (Bn-C2), m, 1H], 4.38 [H4', m, J = 7.2 Hz, 1H], 4.00 [H5, m, 1H], 3.99 [H5', m, 1H], 3.98 [H6' b/a, m, 1H], 3.86 [H6' a/b, m, 1H], 3.86 [H3, m, 1H], 3.71 [H1' b/a, d, J = 10.9 Hz, 1H], 3.54 [H1' a/b, d, J = 10.9 Hz, 1H], 3.44 [H4, m, 1H], 3.41 [H2, m, 1H], 3.05 [H6 a/b, dd, J = 13.2, 2.5 Hz, 1H], 2.97 [H6 b/a, dddd, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H], 1.06 [3×Me_{OTBDPS}, s, 9H].

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ: 104.44 [C2'], 89.12 [C1], 83.95 [C3'], 81.77 [C3], 81.54 [C4'], 80.84 [C5'], 80.05 [C2], 77.99 [C4], 75.47 [Bn-C3], 74.84 [Bn-C4],

73.48 [Bn-C1'], 73.26 [Bn-C3'], 72.58 [Bn-C4'], 72.09 [Bn-C2], 71.75 [C1'], 70.03 [C5], 64.16 [C6'], 51.20 [C6], 26.95 [3×Me_{OTBDPS}], 19.27 [C_{quat}].

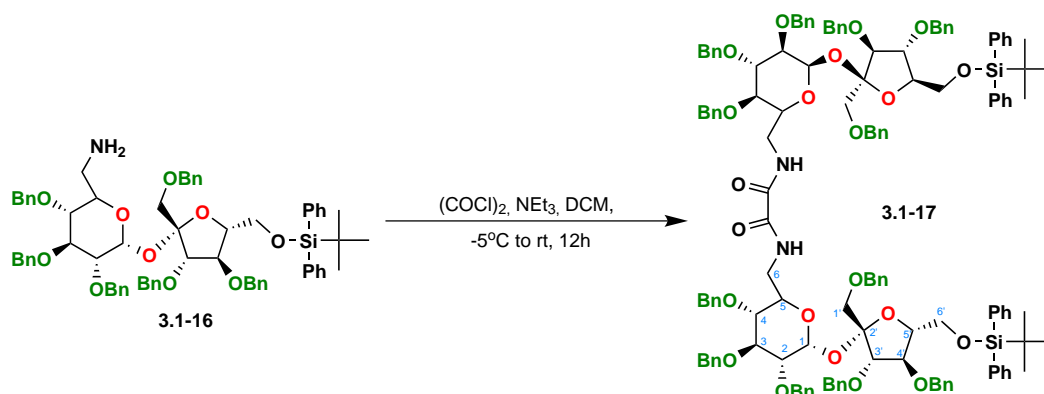
**1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-benzylo-6-*O*-amino-6'-*O*-*tert*-
butylodifenylosacharoza
(3.1-16)**



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. W kolbie umieściłem substrat (885 mg; 0,772 mmol) rozpuszczony w THF (10 ml). Następnie w trzech porcjach dodałem LAH (88 mg; 3,74 mmol; 4,5 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej monitorując na TLC (układ octan etylu/heksan 1:1) jej przebieg. Po 3h stwierdziłem zanik substratu. Schłodziłem reakcję do 0°C i dodałem zimny eter dietylowy (100 ml), następnie dodałem schłodzony nasycony roztwór siarczuanu sodu i mieszałem, aż wypadnie biały osad. Osad odsączyłem, fazę organiczną przemyłem wodą (30 ml) i wysuszyłem. Kolumna w układzie octan etylu/heksan od 1:3 do 1:1 (900 ml). Otrzymałem 692 mg produktu (80%).

[α]_D = 31.3; **MS** *m/z*: [M(C₇₀H₇₇O₁₀NSi) + Na⁺]; obliczona: 1120,5394; zmierzona: 1120,5391; **Analiza Elementarna** obl. dla C₇₀H₇₇O₁₀NSi (1097.55 Da): C 75.04; H 6.93; N 1.25; ozn.: C 74.96; H 6.95; N 1.18%. **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ : 5.90 [H1, d, J = 3.7 Hz, 1H], 4.44 [H3', m, 1H], 4.37 [H4', t, J = 7.3 Hz, 1H], 4.00 [H6', m, 1H], 3.99 [H5', m, 1H], 3.88 [H3, m, 1H], 3.87 [H5, m, 1H], 3.84 [H6', m, 1H], 3.72 [H1', d, J = 11.0 Hz, 1H], 3.56 [H1', d, J = 11.0 Hz, 1H], 3.42 [H2, dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H], 3.29 [H4, m, 1H], 2.72 [H6, dd, J = 13.6, 2.9 Hz, 1H], 2.51 [H6, dd, J = 13.6, 6.2 Hz, 1H]. **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ : 104.42 [C2'], 88.83 [C1], 83.89 [C3'], 81.87 [C3], 81.06 [C4'], 80.75 [C5'], 80.26 [C2], 78.58 [C4'], 75.46 [OBn], 74.69 [OBn], 73.49 [OBn], 73.17 [OBn], 72.59 [OBn], 72.02 [OBn], 71.93 [C1'], 71.31 [C5], 26.88 [6x×Me_{OTBDPS}], 19.23 [C_{quat}].

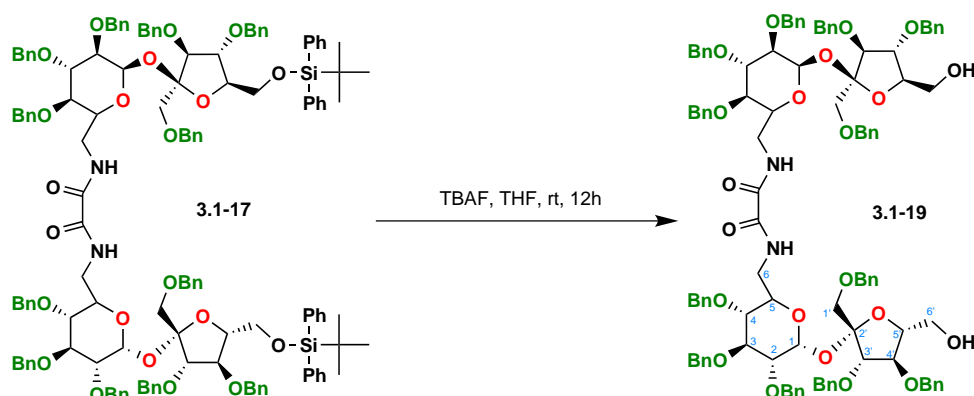
Związek 3.1-17



Substrat (756 mg; 0,659 mmol) rozpuściłem w DCM (20 ml) i dodałem 0,5M roztwór $(\text{COCl})_2$ w DCM (0,66 ml; 0,329 mmol; 0,5 eq). Reakcję mieszałem w temperaturze pokojowej przez 24 godziny monitorując na płytce TLC. Gdy plamka substratu znacząco zmalała przerwałem reakcję dodając 0,5 ml NEt_3 i wodę (2 ml). Fazę organiczną oddzieliłem od fazy wodnej, wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:15 do 1:5 (1450 ml). Otrzymałem 504 mg związku z wydajnością 67%.

$[\alpha]_D = 12.2$; MS m/z : $[\text{M}(\text{C}_{124}\text{H}_{152}\text{O}_{22}\text{N}_2\text{Si}_2) + 2\text{Na}^+]$; obliczona: 1069,5071; zmierzona: 1069,5086; **Analiza Elementarna** obl. dla $\text{C}_{124}\text{H}_{152}\text{O}_{22}\text{N}_2\text{Si}_2$ (2093.04 Da): C 75.04; H 6.93; N 1.25; ozn.: C 74.96; H 6.95; N 1.18%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ : 5.87 [H1, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 4.84 [OBn, d, $J = 10.8$ Hz, 1H], 4.77 [OBn, d, $J = 10.4$ Hz, 1H], 4.64 [4xOBn, m, 4H], 4.53 [4xOBn, m, 4H], 4.40 [H4', m, 1H], 4.39 [2xOBn, m, 2H], 4.38 [H5', m, 1H], 4.06 [H5, m, 1H], 3.98 [H3', m, 1H], 3.98 [H6', m, 1H], 3.88 [H3, t, $J = 9.2$ Hz, 1H], 3.81 [H6', dd, $J = 12.7, 5.6$ Hz, 1H], 3.67 [H1', d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.56 [H6, m, 1H], 3.51 [H1', d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.41 [H2, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.23 [H4, m, 1H], 3.00 [H6, m, 1H]. **$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)** δ : 159.72 [C=O], 104.64 [C2'], 89.07 [C1], 83.74 [C4'], 81.69 [C3], 81.38 [C5'], 80.86 [C3'], 80.12 [C2], 78.17 [C4], 75.52 [OBn], 75.09 [OBn], 73.41 [OBn], 73.21 [OBn], 72.53 [OBn], 72.00 [OBn], 71.52 [C1'], 68.94 [C5], 63.84 [C6'], 39.78 [C6], 26.74 [6xMe $_{\text{OTBDPS}}$], 19.17 [C $_{\text{quat}}$].

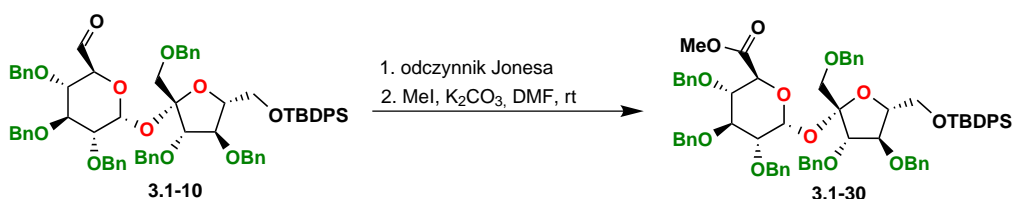
Związek 3.1-19



Substrat (160 mg; 0,069 mmol) rozpuściłem w THF (5 ml). Dodałem 1M roztwór TBAF (88 mg; 0,279 mmol; 4 eq) i mieszałem w temperaturze pokojowej monitorując reakcję na płytce TLC. Po 4h stwierdziłem zanik substratu. Dodałem eter dietylowy (50 ml) i wodę, rozdzieliłem fazy. Fazę wodną przemyłem jeszcze raz eterem dietylowym (20 ml). Fazy organiczne połączyłem, wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:4 do 1:1 (800 ml). Uzyskałem 119 mg produktu (94%).

$[\alpha]_D = 24.7$; **MS** m/z : $[M(C_{110}H_{116}O_{22}N_2) + Na^+]$; obliczona: 1839,7917; zmierzona: 1839,7913; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{110}H_{116}O_{22}N_2$ (1816.81 Da): C 72.67; H 6.43; ozn.: C 72.51; H 6.28%;. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 5.48 [H1, d, $J = 3.4$ Hz, 1H], 4.82 [2xOBn, m, 2H], 4.69 [OBn, dd, $J = 11.0, 4.1$ Hz, 1H], 4.50 [8xOBn, m, 8H], 4.37 [H3', d, $J = 7.4$ Hz, 1H], 4.26 [OBn, m, 1H], 4.23 [H5', m, 1H], 4.08 [H5, m, 1H], 3.95 [H4, m, 1H], 3.94 [H3', m, 1H], 3.77 [H6', dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, 1H], 3.66 [H6, ddd, $J = 14.0, 7.6, 4.4$ Hz, 1H], 3.57 [H6', m, 1H], 3.55 [H1', m, 1H], 3.44 [H2, dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H], 3.40 [H1', m, 1H], 3.38 [H6, m, 1H], 3.25 [H4, m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 159.95 [C=O], 104.18 [C2'], 90.67 [C1], 83.45 [C3'], 81.53 [C3], 81.26 [C4'], 80.07 [C5'], 79.58 [C2], 78.00 [C4], 75.53 [OBn], 75.16 [OBn], 73.27 [OBn], 73.24 [OBn], 72.85 [OBn], 72.56 [OBn], 70.91 [C1'], 70.01 [C5], 61.38 [C6'], 39.46 [C6].

Związek 3.1-30

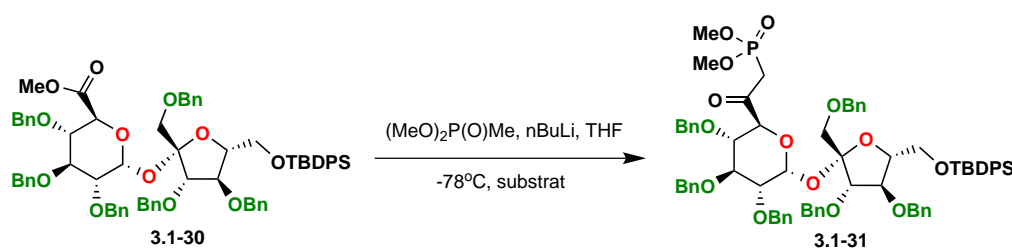


Substrat (2,70 g; 2,408 mmol) rozpuściłem w acetonie. Następnie dodawałem odczynnik Jonesa porcjami po 1 ml tak długo, aż na TLC zaobserwowałem zanik substratu (układ octan etylu/heksan 1:1, w sumie dodałem 9 ml odczynnika). Po zakończeniu reakcji dodałem izopropanol (5 ml) i mieszałem przez 20 min. Odsączyłem osad i odparowałem rozpuszczalnik. Surową mieszaninę bez oczyszczania użyłem do następnej reakcji. Otrzymany kwas (2,58 g; 2,27 mmol) rozpuściłem w DMF (100 ml). Dodałem węglanu potasu (627 mg, 4,54 mmol, 2 eq) i jodometan (0,72 ml, 11,35 mmol, 5 eq). Całość mieszałem w temperaturze pokojowej przez noc. Na podstawie TLC (układ octan etylu/heksan 1:4) stwierdziłem zanik substratu i powstanie nowej plamki. Dodałem ostrożnie wodę (300 ml) i eter dietylowy (200 ml). Fazę wodną ekstrahowałem eterem dietylowym trzykrotnie (po 100 ml). Połączone fazy organiczne przemyłem pięciokrotnie wodą (po 100 ml), wysuszyłem, zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:15 do 1:12 (3100 ml). Otrzymałem 1,82 g związku co daje wydajność 73% pod dwóch etapach.

$[\alpha]_D = 19.3$; **MS** m/z : $[M(C_{71}H_{76}O_{12}Si) + NH_4^+]$; obliczona: 1166,5449; zmierzona: 1166,5450; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{71}H_{76}O_{12}Si$ (1148.54 Da): C 74.19; H 6.66; ozn.: C 74.19; H 6.78%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 5.78 [H1, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 4.79 [H1a(OBn), dd, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1H], 4.75 [H2a(OBn), m, 1H], 4.73 [H4a(OBn), d, $J = 11.8$ Hz, 1H], 4.62 [H6a(OBn), m, 1H], 4.62 [H1b(OBn), m, 1H], 4.57 [H4b(OBn), d, 1H], 4.56 [H5m, 1H], 4.56 [H2b(OBn), m, 1H], 4.55 [H3a(OBn), m, 1H], 4.51 [H5b(OBn), d, $J = 5.3$ Hz, 1H], 4.51 [H5a(OBn), d, $J = 5.3$ Hz, 1H], 4.47 [H6b(OBn), m, 1H], 4.42 [H3b(OBn), m, 1H], 4.41 [H3', m, 1H], 4.32 [H4', dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H], 4.06 [H5, dd, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 1H], 3.95 [H6', m, 1H], 3.92 [H6', m, 1H], 3.88 [H3, m, 1H], 3.70 [H4, m, 1H], 3.69 [H1', d, $J = 10.7$ Hz, 1H], 3.52 [H1', d, $J = 11.1$ Hz, 1H], 3.48 [H2, m, 1H], 3.47 [COOMe, 3H].

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 170.34 [CO], 104.73 [C1'], 90.03 [C1], 83.74 [C3'], 82.65 [C4'], 81.54 [C5'], 81.28 [C3], 79.57 [C4], 79.39 [C2], 70.83 [C1'], 70.44 [C5], 64.87 [C6'], 51.94 [COOMe], 26.86 [$3 \times \text{Me}_{\text{OTBDPS}}$], 19.24 [C_{quat}].

Związek 3.1-31

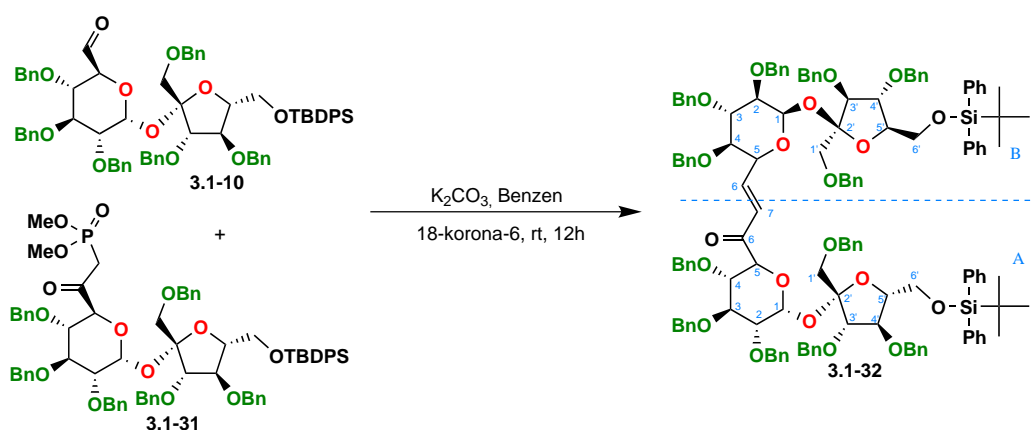


Reakcję prowadziłem w osłonie gazu obojętnego, argonu. Ester dimetylowy kwasu metylofosfonowego (1,14 g; 9,2 mmol; 6 eq) rozpuściłem w THF (30 ml) i schłodziłem do -78°C . Dodałem *n*-BuLi (2M w heksanie, 4,22 ml; 8,43 mmol; 5 eq) i mieszałem przez 20 min. Substrat **3.1-30** (1,76 g; 1,53 mmol) rozpuściłem w osobnej kolbie pod osłoną argonu w THF (5 ml) i wkropliłem do reakcji w ciągu 20 min. Reakcję monitorowałem na TLC (układ octan etylu/heksan 1:1), po 2h stwierdziłem całkowity zanik substratu. Dodałem ostrożnie wodę (50 ml) i octan etylu (50 ml). Fazę wodną przemyłem jeszcze trzykrotnie octanem etylu (20 ml), połączone fazy organiczne wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:6 do 1:1 (1750 ml). Uzyskałem 1,69 g produktu (89%).

$[\alpha]_D = 16.2$; MS m/z : $[\text{M}(\text{C}_{73}\text{H}_{81}\text{O}_{14}\text{PSi}) + \text{Na}^+]$; obliczona: 1263,5030; zmierzona: 1263,5059; **Analiza Elementarna** obl. dla $\text{C}_{73}\text{H}_{81}\text{O}_{14}\text{PSi}$ (1240.52 Da): C 70.62; H 6.58; ozn.: C 70.44; H 6.69%. ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.64-7.61 [m, 4H, Ar], 7.35-7.18 [m, 36H, aryl-H], 6.08 [d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1], 4.86 4.38 [m, 12H, PhCH_2], 4.54 [d, 1H, $J_{5,4}$ 9.9 Hz, H-5], 4.48 [d, 1H, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, H-3'], 4.45 [dd, 1H, $J_{4,3}$ 7.5, $J_{4,5}$ 15.0 Hz, H-4'], 4.03 [dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.8, $J_{6,6'}$ 11.5 Hz, H-6'], 3.94 [m, 2H, H-3, H-5'], 3.85 [dd, 1H, $J_{6,5}$ 4.1, $J_{6,6'}$ 11.5 Hz, H-6'], 3.71 [dd, 1H, $J_{4,3}$ 9.1, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4], 3.67 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, H-1'], 3.62 [d, 3H, $J_{\text{H,P}}$ 11.1 Hz, OCH_3], 3.61 [d, 3H, $J_{\text{H,P}}$ 11.2 Hz, OCH_3], 3.56 [d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, H-1'], 3.43 [dd, 1H, $J_{2,1}$ 3.6, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2], 3.26 [dd, 1H, $J_{7,7'}$ 15.7, $J_{\text{H,P}}$ 20.3 Hz, H-7], 2.97 [dd, 1H, $J_{7,7'}$ 15.7, $J_{\text{H,P}}$ 20.8 Hz, H-7], 1.06 [s, 9H, ^tBu]. ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3)

δ : 198.5 [d, J 7.4 Hz, C=O], 138.7, 138.5, 138.2, 138.1, 137.8, 137.7, 135.6, 135.4, 133.1, 132.7, 129.8, 129.8, 128.6–127.5 [Ar], 104.5 [C-2'], 89.2 [C-1], 83.3 [C 3'], 81.5 [C-3], 80.8 [C-4'], 80.5 [C-5'], 79.5 [C-2], 77.9 [C-4], 75.7 [PhCH₂], 74.9 [d, J 5.0 Hz, C-5], 74.8 [PhCH₂], 73.5 [PhCH₂], 73.4 [PhCH₂], 72.9 [PhCH₂], 72.0 [PhCH₂], 72.0 [C-1'], 63.5 [C-6'], 52.8 [d, J 6.3 Hz, OCH₃], 52.6 [d, J 6.4 Hz, OCH₃], 37.9 [d, J 136.9 Hz, C-7], 26.9 [3×Me_{OTBDPS}], 19.2 [C_{quat}]. ³¹P-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ : 23,5.

Związek 3.1-32

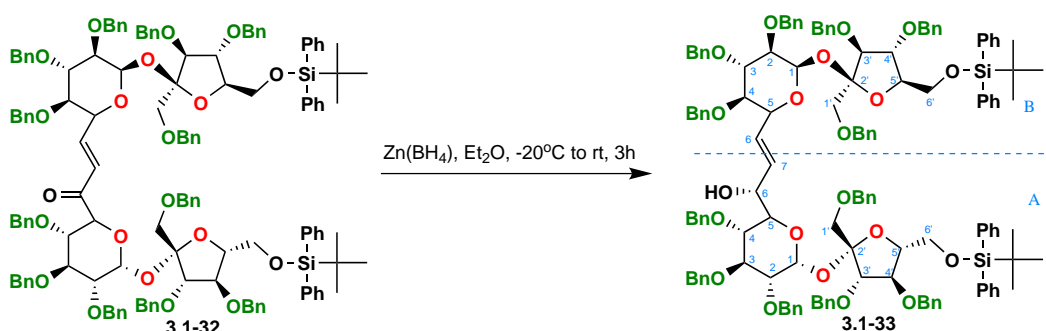


Fosfonian **3.1-31** (1,69 g; 1,36 mmol; 1eq) i aldehyd **3.1-10** (1,66 g; 1,49 mmol; 1,08 eq) rozpuściłem w benzenie (10 ml). Następnie do reakcji dodałem węglan potasu (276 mg; 2,73 mmol; 2 eq) i 18-korona-6 (180 mg; 0,68 mmol; 0,5 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 12h. Po 12h na TLC (układ octan etylu/heksan 1:3) stwierdziłem powstanie nowej plamy. Reakcję zakończyłem dodając wodę (20 ml) i eter dietylowy (20 ml). Fazę wodną przemyłem raz eterem etylowym, fazy organiczne połączyłem, wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octanie etylu/heksan 1:10 (1500 ml) pozwoliła uzyskać 2,76 g czystego związku (90%)

$[\alpha]_D = 41.8$; MS m/z : [M(C₁₄₁H₁₄₈O₂₁Si₂) + Na⁺]; obliczona: 2255,9949; zmierzona: 2255,9960; **Analiza Elementarna** obl. dla C₁₄₁H₁₄₈O₂₁Si₂ (2233.01 Da): C 75.78; H 6.68; ; ozn.: C 75.59; H 6.80%. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 7.62-7.61 [m, 8H, Ar], 7.28-7.06 [m, 73H, Ar, =CH-CO], 6.75 [dd, 1H, J 1.8, 15.7 Hz, =CH], 5.90 [d, 1H, J 3.5 Hz, H-1A], 5.82 [d, 1H, J 3.5 Hz, H 1B], 4.74-4.26 [m,

24H, 12 x PhCH₂], 4.67 [d, 1H, J 10.2 Hz, H-5A], 4.58 [d, 1H, J 12.3 Hz, H-5B], 4.37-4.26 [m, 4H, furanoza], 4.00-3.80 [m, 8H, H3A, H-3B, 4×H-6', 2×furanoza], 3.77 [d, 1H, J 11.0 Hz, H-1'B], 3.68 [d, 1H, J 10.9 Hz, H-1'A], 3.50 [dd, 1H, J 9.1, 10.0 Hz, H-4A], 3.46 [d, 1H, J 10.9 Hz, H-1'A], 3.42-3.38 [m, 2H, H-1'B, H-2A], 3.25 [dd, 1H, J 3.5, 9.6 Hz, H-2A], 2.97 [dd, 1H, J 9.1, 9.9 Hz, H-4B], 1.03 [s, 9H, *t*-Bu], 1.02 [s, 9H, *t*-Bu]. **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ: 195.2 [C=O], 144.7 [=CH-CO], 138.9, 138.8, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 138.1, 138.0, 137.9, 137.9, 137.8, 137.7, 135.6, 135.6, 135.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 129.7, 129.7, 129.7, 129.6, 128.4-127.4 [Ar], 124.8 [=CH] 105.1 [C-2'A], 104.8 [C-2'B], 90.3 [C-1A], 90.2 [C-1B], 84.4, 83.9, 83.3, 83.2, 81.8 [C-4B], 81.7, 81.7, 81.5 [C-3A], 81.4 [C-3B], 79.8 [C-2A, C-2B], 79.6 [C 4A], 75.7 [PhCH₂], 75.4 [PhCH₂], 74.9 [C-5A, PhCH₂], 74.4 [PhCH₂], 73.5 [PhCH₂], 73.4 [PhCH₂], 73.1 [PhCH₂], 73.0 [PhCH₂], 72.6 [PhCH₂], 72.4 [PhCH₂], 72.1 [PhCH₂], 71.8 [PhCH₂], 70.6 [C-1'], 70.4 [C-1'], 69.8 [C-5B], 65.3 [C-6'], 65.0 [C-6'], 27.0 [*t*-Bu], 27.0 [*t*-Bu], 19.3 [CH₃], 19.3 [CH₃].

Związek 3.1-33

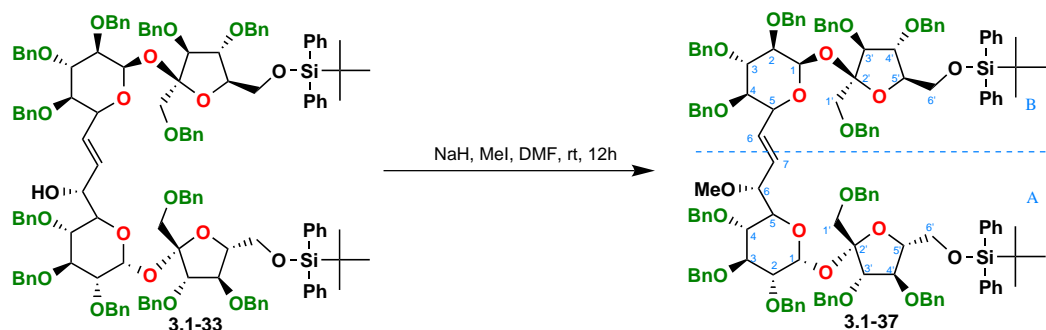


Substrat (2,76 g; 1,23 mmol) rozpuściłem w suchym eterze dietylowym (50 ml) i schłodziłem do -20°C. Borowodorek cynku dodawałem porcjami po 1 ml (w sumie dodałem 15 ml) tak długo, aż na TLC (układ octanie etylu/heksan 1:8) stwierdziłem zanik substratu i pojawienie się nowej bardziej polarnej plamki. Po zakończeniu reakcji odparowałem eter dietylowy. Kolumna w układzie octanie etylu/heksan 1:8 (2800 ml). Otrzymałem 2,21 g produktu (80%)

$[\alpha]_D = 30.5$; **MS** m/z : $[M(C_{141}H_{150}O_{21}Si_2) + 2Na^+]$; obliczona: 1140,5001; zmierzona: 1140,4985; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{141}H_{150}O_{21}Si_2$ (2235.04 Da): C 75.71; H 6.76; ozn.: C 75.82; H 6.77%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ: 5.97

[H7-A, dd, $J = 15.7, 8.0$ Hz, 1H], 5.83 [H1-A, H1-B, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 5.76 [H6'-B, dd, $J = 15.6, 5.5$ Hz, 1H], 4.48 [H5-B, m, 2H], 4.42 [H3'-A, m, 2H], 4.36 [H4'-B, m, 4H], 4.36 [H5'-B, m, 4H], 4.36 [H6-A, m, 4H], 4.31 [H4'-B, m, 1H], 4.25 [H5-A, m, 1H], 4.05 [H5'-B, dd, $J = 11.7, 5.9$ Hz, 1H], 3.97 [H6'-B, m, 2H], 3.97 [H6'-A, m, 2H], 3.91 [H3'-B, dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 2H], 3.91 [dd, $J = 10.6, 5.2$ Hz, 1H], 3.84 [H1'-A, m, 2H], 3.84 [H3-B, m, 1H], 3.83 [H6'-A, m, 3H], 3.80 [H3-A, m, 1H], 3.65 [H1'-B, d, $J = 11.0$ Hz, 1H], 3.51 [H1'-A, dd, $J = 16.3, 9.1$ Hz, 1H], 3.50 [H1'-B, m, 1H], 3.35 [H2-B, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.25 [H4-A, m, 1H], 3.20 [H2-A, dd, $J = 9.5, 3.6$ Hz, 1H], 3.17 [H4-B, m, 1H]. $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 105.01 [C2-B], 104.52 [C2-A], 90.17 [C1-A], 88.99 [C1-B], 84.47 [C3'-A], 83.65 [C4'-B], 83.11 [C4'-A], 82.31 [C4-B], 82.14 [C3-A], 81.78 [C3-B], 81.62 [C5'-B], 81.46 [C5'-A], 80.94 [C3'-B], 80.41 [C2-A], 80.03 [C2-B], 78.40 [C4-A], 75.54 [C_{OBn}], 75.34 [C_{OBn}], 74.55 [C_{OBn}], 74.39 [C_{OBn}], 73.58 [C_{OBn}], 73.40 [C_{OBn}], 73.34 [C5-A], 73.13 [C_{OBn}], 72.98 [C_{OBn}], 72.66 [C_{OBn}], 72.60 [C_{OBn}], 71.79 [C_{OBn}], 71.74 [C_{OBn}], 71.52 [C6-A], 71.41 [C1'-B], 70.50 [C1'-A], 69.99 [C5-B], 65.81 [C6'-B], 63.68 [C6'-A].

Związek 3.1-37

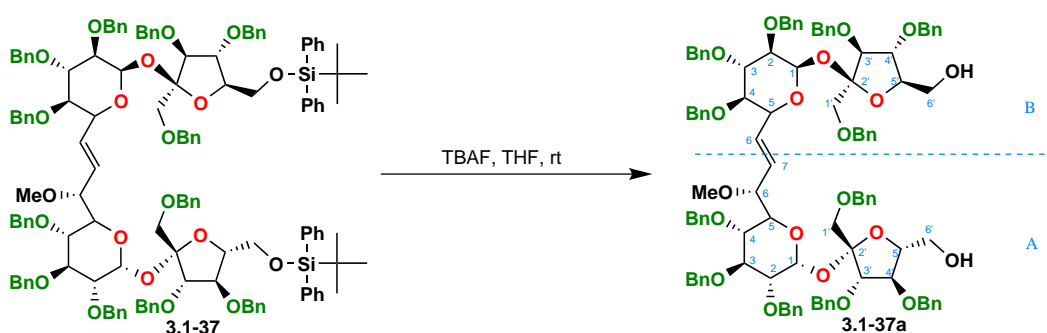


Substrat (2,80 g; 1,25 mmol) rozpuściłem w DMF (50 ml). Dodałem NaH (300 mg; 7,51 mmol; 6 eq) i jodometan (0,78 ml; 12,5 mmol; 10 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez noc. Po 12h zaobserwowałem na TLC (układ octan etylu/heksan 1:6) zanik substratu i pojawienie się mniej polarnego produktu. Dodałem wodę (100 ml) i eter dietylowy (100 ml). Fazę wodną ekstrahowałem trzykrotnie eterem dietylowym (po 50 ml), fazy organiczne połączyłem i przemyłem pięć razy wodą destylowaną (po 100 ml). Fazę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan

od 1:15 do 1:9 (2800 ml). Uzyskałem 2,54 g produktu (90%).

$[\alpha]_D = 27.8$; **MS** m/z : $[M(C_{142}H_{152}O_{21}Si_2) + Na^+]$; obliczona: 2272,0262; zmierzona: 2272,0278; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{142}H_{152}O_{21}Si_2$ (2249.04 Da): C 75.77; H 6.81; ozn.: C 75.87; H 6.89%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ** : 5.85 [H1-B, d, $J = 3.5$ Hz, 1H], 5.78 [H7-A, dd, $J = 15.9, 9.0$ Hz, 1H], 5.59 [H6-B, dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H], 5.49 [H1-A, d, $J = 3.5$ Hz, 1H], 4.46 [H5-B, m, 1H], 4.43 [H3-B, m, 1H], 4.40 [H3'-A, m, 1H], 4.29 [H4'-B, m, 1H], 4.27 [H4'-A, m, 1H], 4.20 [H5-A, dd, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H], 4.09 [H5'-A, m, 1H], 4.04 [H5'-B, m, 1H], 4.03 [H6'-B, m, 1H], 3.98 [H6'-B, m, 1H], 3.98 [H6'-A, m, 1H], 3.93 [H6'-A, m, 1H], 3.85 [H3-B, m, 1H], 3.79 [H1'-B, m, 1H], 3.74 [H3-A, m, 1H], 3.74 [H1'-A, m, 1H], 3.52 [H1'-A, m, 1H], 3.50 [H1'-B, m, 1H], 3.40 [H2-B, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.16 [H4-A, H4-B, dd, $J = 9.7, 9.1$ Hz, 2H], 2.94 [OMe, s, 3H], 2.92 [H2-A, dd, $J = 9.7, 3.5$ Hz, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ** : 104.42 [C1-A], 104.34 [C1-B], 89.94 [C1-A], 89.83 [C1-B], 84.38 [C3'-B], 84.26 [C3'-A], 84.05 [C4'-A], 83.22 [C4'-B], 82.07 [C5'-A], 82.03 [C6-A], 81.97 [C4-B], 81.64 [C5'-B], 81.63 [C3-B], 81.54 [C3-A], 80.35 [C2-A], 79.91 [C2-B], 78.18 [C4-A], 75.60 [C_{OBn}], 75.17 [C_{OBn}], 74.51 [C_{OBn}], 74.10 [C_{OBn}], 73.53 [C_{OBn}], 73.25 [C_{OBn}], 73.14 [C_{OBn}], 72.83 [C_{OBn}], 72.66 [C_{OBn}], 72.62 [C_{OBn}], 72.29 [C5-A], 71.96 [C_{OBn}], 71.85 [C_{OBn}], 70.88 [C1'-B], 70.23 [C5-B, C1'-A], 66.34 [C6'-B], 65.65 [C6'-A], 56.05 [OMe].

Związek 3.1-37a



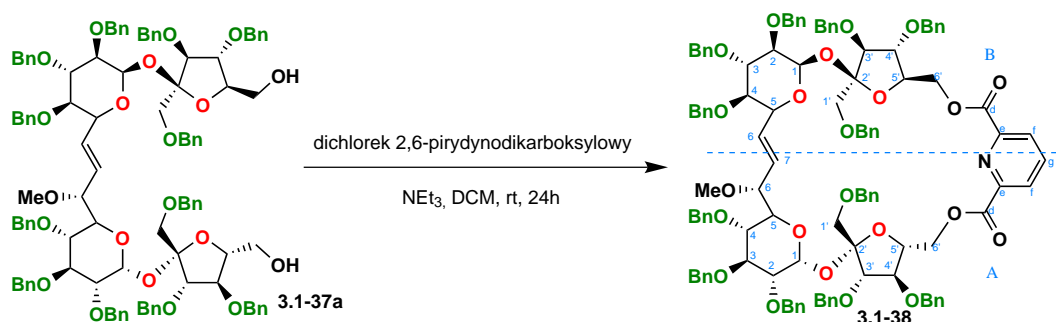
Substrat (403 mg; 0,17 mmol) rozpuściłem w THF (10 ml) i dodałem 1M roztwór TBAF w THF (0,37 ml; 0,37 mmol; 2,1 eq). Reakcję zostawiłem na noc w temperaturze pokojowej. Kontrola przy pomocy TLC (układ octan etylu/heksan 1:3) pozwoliła zaobserwować pojawienie się nowej znacznie bardziej polarnej plamy.

4.2. PRZEPISY SZCZEGÓŁOWE

Reakcję zakończyłem dodając wodę (20 ml) i DCM (30 ml). Fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octanu etylu/heksan od 1:4 do 1:2 (1200 ml). Otrzymałem 273 mg produktu (86%)

$[\alpha]_D = 31.7$; **MS** m/z : $[M(C_{110}H_{116}O_{21}) + Na^+]$; obliczona: 909,3902; zmierzona: 909,89; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{110}H_{116}O_{21}$ (1772.82 Da): C 74.47; H 6.59; ozn.: 74.46; H 6.47%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 5.88 [H7-A, dd, $J = 15.6, 8.9$ Hz, 1H], 5.65 [H6-B, dd, $J = 15.9, 5.3$ Hz, 1H], 5.52 [H1-A, d, $J = 3.4$ Hz, 1H], 5.45 [H1-B, d, $J = 3.3$ Hz, 1H], 4.48 [H3'-A, m, 1H], 4.46 [H5-B, m, 1H], 4.36 [H4'-B, m, 1H], 4.33 [H4'-A, m, 1H], 4.29 [H5-A, m, 1H], 3.98 [H3-B, m, 1H], 3.97 [H5'-B, m, 1H], 3.95 [H3-A, m, 1H], 3.94 [H5'-A, m, 1H], 3.85 [H6-A, d, $J = 9.6$ Hz, 1H], 3.79 [H6'-A, m, 1H], 3.74 [H1'-A, m, 1H], 3.70 [H6'-A, m, 1H], 3.68 [H6'-B, m, 1H], 3.59 [H1'-B, m, 1H], 3.50 [H1'-A, m, 1H], 3.48 [H4-A, m, 1H], 3.47 [H1'-B, m, 1H], 3.47 [H6'-B, m, 1H], 3.45 [H2-B, m, 1H], 3.29 [H2-A, dd, $J = 9.7, 3.4$ Hz, 1H], 3.21 [H4-B, d, $J = 9.4$ Hz, 1H], 3.18 [OMe, s, 3H], 3.00 [H5'-B, dd, $J = 9.6, 2.7$ Hz, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 104.23 [C2'a], 104.03 [C2'b], 90.89 [C2a], 90.63 [C2b], 84.38 [C4'b], 83.57 [C5b], 82.97 [C4b], 81.84 [C3-B], 81.60 [C3-A], 81.45 [C5'-A], 81.42 [C5'-B], 81.33 [C6-A], 81.24 [C4'a], 80.70 [C5a], 79.80 [C2a], 79.46 [C2b], 77.54 [C4a], 75.53 [C_{OBn}], 75.06 [C_{OBn}], 74.82 [C_{OBn}], 74.15 [C_{OBn}], 73.50 [C_{OBn}], 73.41 [C_{OBn}], 73.30 [C_{OBn}], 73.27 [C_{OBn}], 72.88 [C_{OBn}], 72.73 [C_{OBn}], 72.51 [C_{OBn}], 72.37 [C_{OBn}], 71.23 [C1'b], 70.64 [C1'a], 70.52 [C3'a], 61.97 [C6'a], 61.41 [C6'b], 56.36 [C_{OMe}].

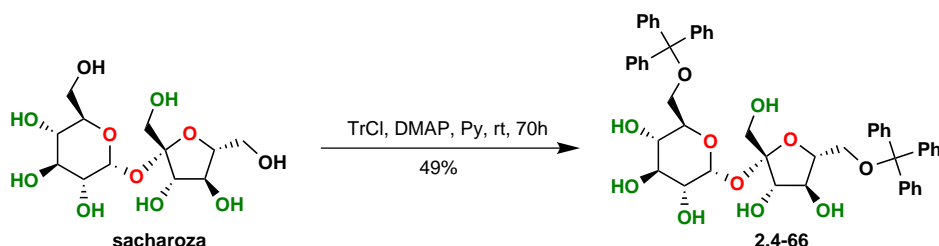
Związek 3.1-38



Reakcję prowadziłem w warunkach ściśle bezwodnych. Substrat (100 mg; 0,056 mmol) rozpuściłem w DCM (12 ml). Następnie dodałem suchą trietyloaminę (0,23

ml, 0,169 mmol; 3 eq) i 0,5 ml przygotowanego wcześniej rozcieńczonego roztworu dichlorku 2,6-pirydynodikarboksylogowego (13,80 mg; 0,068 mmol; 1,2 eq). Reakcję mieszałem przez 75 h w temperaturze pokojowej monitorując na TLC w układzie octan etylu/heksan 1:2. Po tym czasie reakcję przerwałem odparowując rozpuszczalnik i naniosłem od razu na kolumnę chromatograficzną. Kolumna w układzie octan etylu/heksan od 1:4 do 1:1 (600 ml). Otrzymałem 15 mg produktu (15%).
MS m/z : $[M(C_{117}H_{117}O_{23}N) + Na^+]$; obliczona: 1926,7914; zmierzona: 1926,7930;
 1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.88 [H7-A, dd, $J = 15.6, 8.9$ Hz, 1H], 5.64 [H6-B, dd, $J = 15.8, 6.0$ Hz, 1H], 5.54 [H1-A, d, $J = 3.4$ Hz, 1H], 5.33 [H1-B, d, $J = 3.4$ Hz, 1H], 4.89 [H6'-B, m, 2H], 4.85 [H6'-A, m, 1H], 4.65 [H6'-A, m, 4H], 4.64 [H5-B, m, 1H], 4.37 [H3'-B;H4'-B;H5'-B;H3'-A;H5'-A, m, 6H], 4.33 [H6'-B, m, 2H], 4.20 [H4'-A, m, 1H], 3.99 [H3-A, m, 1H], 3.88 [H3-B, m, 1H], 3.88 [H6-A, m, 1H], 3.62 [H1'-B, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.52 [H1'-B, d, $J = 10.9$ Hz, 1H], 3.40 [H2-A, m, 1H], 3.40 [H1'-A, m, 1H], 3.19 [H4-A, m, 1H], 3.18 [H4-B, m, 1H], 3.18 [H2-B, m, 1H], 3.17 [H1'-A, m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 165.11 [C=O], 164.37 [C=O], 104.39 [C2'-B], 103.92 [C2'-A], 89.39 [C1-B], 89.35 [C1-A], 83.22 [C3'-B], 83.12 [C3'-A], 83.11 [C5'-B], 83.09 [C5'-A], 82.46 [C2-B], 82.25 [C3-B], 81.73 [C6-A], 81.35 [C3-A], 80.08 [C4-B], 79.56 [C2-A], 78.28 [C4-A], 76.33 [C4'-B], 75.95 [C4'-A], 75.48 [C_{OBn}], 75.20 [C_{OBn}], 74.60 [C_{OBn}], 74.18 [C_{OBn}], 73.34 [C_{OBn}], 73.21 [C_{OBn}], 73.12 [C5-A], 72.92 [C_{OBn}], 72.81 [C_{OBn}], 72.79 [C_{OBn}], 72.62 [C_{OBn}], 72.51 [C_{OBn}], 72.25 [C_{OBn}], 71.86 [C1'-B], 71.40 [C1'-A], 71.00 [C5-B], 66.60 [C6'-A], 64.83 [C6'-B], 55.93 [OMe].

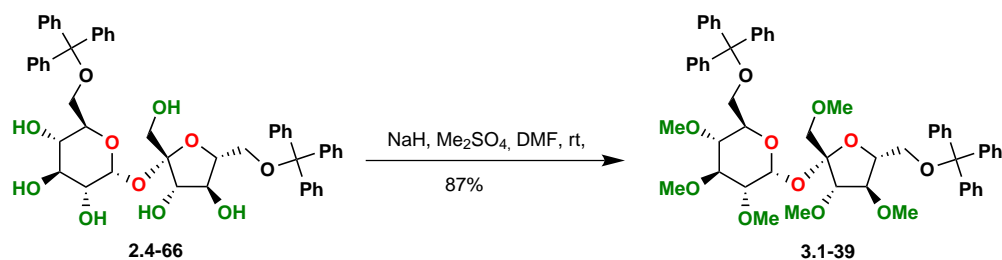
6,6'-di-*O*-trytylosacharoza (2.4-66)



Sacharozę (10g; 29,2 mmol) rozpuściłem we wrzącej pirydynie (200ml) a następnie ochłodziłem do temperatury pokojowej i dodałem chlorek trytylu (17,9 g; 64,3

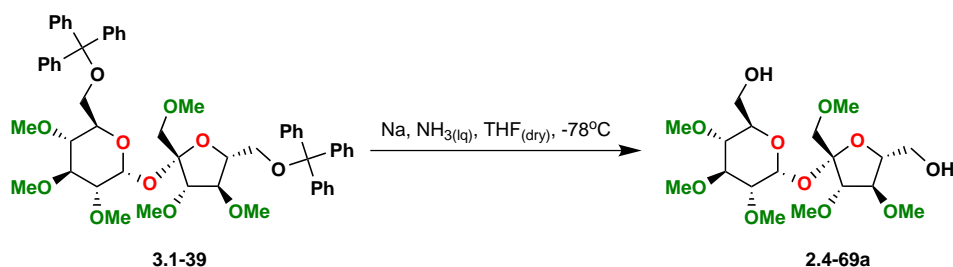
mmol; 2,2 eq) oraz katalityczną ilość DMAP (10 mg). Reakcję kontrolowałem na płytce TLC (układ octan etylu/metanol/woda 100:5:3). Po 70 godzinach stwierdziłem, że ilość ditrytylowanego produktu w porównaniu do pozostałych izomerów i nieprzereagowanej sacharozy jest duża. Większość pirydyny odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując brązowy syrop, który następnie ekstrahowałem w układzie octan etylu – woda (1000 ml), co pozwoliło usunąć nieprzereagowaną sacharozę. Fazę organiczną zachowałem i poddałem drugiej ekstrakcji układem toluen/metanol/woda 2:1:1 (1000 ml). Fazę wodno-metanolową zawierającą produkty mono-trytylowania wylałem, natomiast fazę toluenową wysuszyłem i zażężyłem. Otrzymany pomarańczowy syrop rozdzielałem na kolumnie stosując gradient: octan etylu/heksan od 1:2 do 1:0 (2000 ml) a następnie zmieniłem na octan etylu/metanol/woda od 400:5:3 do 100:5:3 (3000 ml). Otrzymałem produkt 6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (9,64g, 11,68 mmol, 40%) zanieczyszczoną niewielką ilością drugiego izomeru di-podstawionego. Związek ten jest znany, lecz został scharakteryzowany w postaci pochodnej zabezpieczonej grupami octanowymi.¹⁰⁵ Poniżej zamieszczam dane dla pochodnej z wolnymi grupami hydroksylowymi.

$[\alpha]_D$ = 39.0; **MS-HR** *m/z*: $[M(C_{50}H_{50}O_{11}) + Na^+]$; obliczona: 849,3251; zmierzona: 849,3238; **Analiza Elementarna** obl. dla $[M(C_{50}H_{50}O_{11})]$ (826,34 Da): C 72.62; H 6.09; ozn.: C 72.41; H 6.24%. **1H -NMR (600 MHz, CD_3OD)** δ : 5.57 [H1, d, *J* = 3.9 Hz, 1H], 4.21 [H4', t, *J* = 8.5 Hz, 1H], 4.10 [H3', d, *J* = 8.4 Hz, 1H], 4.00 [H5, ddd, *J* = 9.9, 5.6, 2.1 Hz, 1H], 3.90 [H5', ddd, *J* = 8.7, 6.3, 2.6 Hz, 1H], 3.72 [H1', d, *J* = 12.0 Hz, 1H], 3.66 [H1', d, *J* = 12.0 Hz, 1H], 3.59 [H3, t, *J* = 9.4 Hz, 1H], 3.47 [H6', m, 1H], 3.42 [H6', m, 1H], 3.34 [H6', m, 1H], 3.31 [H4, m, 1H], 3.27 [H2, m, 1H], 3.16 [H6', m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD)** δ : 105.79 [C2'], 92.87 [C1], 88.03 [Ph_3C], 87.94 [Ph_3C], 82.07 [C5'], 78.92 [C3'], 76.00 [C4'], 75.10 [C3], 73.19 [C5], 73.13 [C2], 72.24 [C4], 65.44 [C6'], 65.18 [C6], 64.76 [C1'].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharoza (3.1-39)

6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (12g; 14,51 mmol) rozpuściłem w DMF (100 ml), następnie dodałem katalityczną ilość DMAP (12 mg), całość umieściłem w łaźni woda-lód i schłodziłem do 5°C. Wodorek sodu (60% w oleju mineralnym, 3,77 g; 94,3 mmol; 6,5 eq) dodawałem porcjami, tak aby reakcja nie pieniała się zbyt mocno. Po zakończeniu dodawania wodorku sodu dodałem siarczan dimetylu (8,9 ml; 94,3 mmol; 6,5 eq) w czasie 20 min. Reakcję prowadziłem przez 5 h, po tym czasie zaobserwowałem na TLC całkowity zanik substratu (układ octan etylu/heksan 1:4). Reakcję przerwałem, dodałem wodę (300 ml) i ekstrahowałem eterem dietylowym (3 × 200 ml). 1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-metylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharozę oczyściłem na kolumnie w układzie octan etylu/heksan 1:12 do 1:2 otrzymując 11,5 g (87%) produktu, zanieczyszczonego niewielką ilością drugiego di-podstawionego izomeru. Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

$[\alpha]_D = 35.6$; **MS** m/z : $[M(C_{56}H_{62}O_{11}) + Na^+]$; obliczona: 933,4189; zmierzona: 933,4187; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{56}H_{62}O_{11}$ (910.43 Da): C 73.82; H 6.86; ozn.: C 74.02; H 7.12%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ : 5.97 [H1, d, J = 3.8 Hz, 1H], 4.28 [H4', t, J = 8.7 Hz, 1H], 3.99 [H3', d, J = 8.5 Hz, 1H], 3.94 [H5, d, J = 10.1 Hz, 1H], 3.77 [H5', ddd, J = 6.4, 5.2, 2.4 Hz, 1H], 3.61 [H4, dd, J = 17.1, 7.0 Hz, 1H], 3.59 [OMe, s, 3H], 3.49 [H1', m, 2H], 3.47 [H6', m, 2H], 3.45 [H6, m, 2H], 3.44 [H1', m, 1H], 3.40 [H6', m, 3H], 3.39 [OMe, s, 3H], 3.38 [OMe, s, J = 3.1 Hz, 3H], 3.32 [OMe, s, 3H], 3.25 [OMe, s, 3H], 3.20 [OMe, s, 3H], 3.16 [H6, m, 2H], 3.08 [H2, dd, J = 9.7, 3.8 Hz, 1H]. **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ : 103.71 [C2'], 87.97 [C1], 86.90 [Ph₃C], 85.97 [Ph₃C], 85.18 [C3'], 83.57 [C3], 81.30 [C2], 80.72 [C4'], 79.71 [C4], 78.51 [C5'], 75.75 [C1'], 70.60 [C5], 62.66 [C6'], 61.98 [C6], 60.79 [OMe], 60.35 [OMe], 59.45 [OMe], 58.57 [OMe], 58.18 [OMe], 57.63 [OMe].

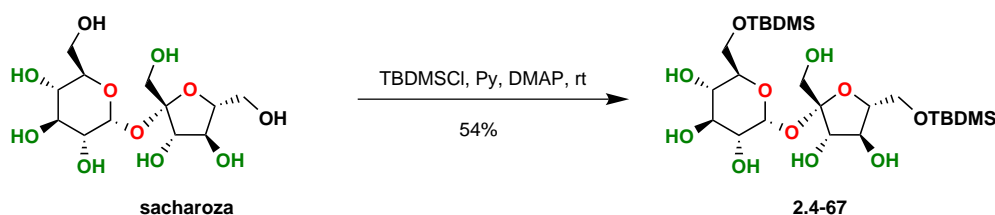
1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (2.4-69a)

1',2,3,3',4,4'-Heksa-*O*-metylo-6,6'-di-*O*-trytylosacharozę (22 g; 24.16 mmol) rozpuściłem w niewielkiej ilości THF (50 ml), schłodziłem do -78°C i przepuszczalem gazowy amoniak aż objętość wzrosła ok. 4 razy. Utrzymując -78°C dodawałem małe kawałki sodu (3,33 g; 145 mmol; 6 eq), kolor roztworu był łososiowy. Po dodaniu ostatniej porcji sodu mieszałem reakcję przez 3h w -78°C . Nadmiar sodu rozłożyłem dodając stały chlorek amonu (5 g). Reakcja ogrzała się powoli (nie usuwałem łaźni chłodzącej) do -36°C i pozostała w tej temperaturze, aż do odparowania amoniaku (zostawiłem reakcję na noc). Następnego dnia, gdy temperatura mieszaniny osiągnęła temperaturę pokojową odsączyłem żółty osad i odparowałem resztki THF. Surowy produkt oczyściłem na kolumnie zmieniając stopniowo eluent: octan etylu/heksan od 1:1 do 1:0 (4000 ml) a następnie octan etylu/metanol/woda od 400:5:3 do 45:5:3 (4000 ml). Otrzymałem 8,65 g (83%) 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozy. Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

$[\alpha]_D = 67.61$; **MS** m/z : $[M(C_{18}H_{34}O_{11}) + Na^+]$; obliczona: 449,1999; zmierzona: 449,2008; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{18}H_{34}O_{11}$ (426.21 Da): C 50.70; H 8.04; ozn.: C 50.63; H 8.07%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ : 5.45 [H1, d, $J = 3.7$ Hz, 1H], 4.04 [H5', m, 1H], 4.04 [H3'/H4', m, 1H], 3.99 [H5, ddd, $J = 10.2, 5.4, 1.9$ Hz, 1H], 3.87 [H6'a/b, m, 1H], 3.85 [H4'/H3', m, 1H], 3.85 [H6a/b, m, 1H], 3.66 [H6b/a, m, 1H], 3.63 [H6'b/a, m, 1H], 3.62 [Me, s, 3H], 3.54 [Me, s, 3H], 3.53 [H1'b/a, m, 1H], 3.49 [Me, s, 3H], 3.49 [Me, s, 3H], 3.49 [Me, s, 3H], 3.47 [H3, m, 1H], 3.42 [Me, s, 3H], 3.38 [H1'a/b, m, 1H], 3.10 [H2, dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H], 3.01 [H4, dd, $J = 10.1, 9.0$ Hz, 1H]. **$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)** δ : 103.43 [C2'], 89.96 [C1], 85.12 [C5'], 83.05 [C3], 81.51 [C2], 80.87 [C3'/C4'], 80.85 [C4'/C3'],

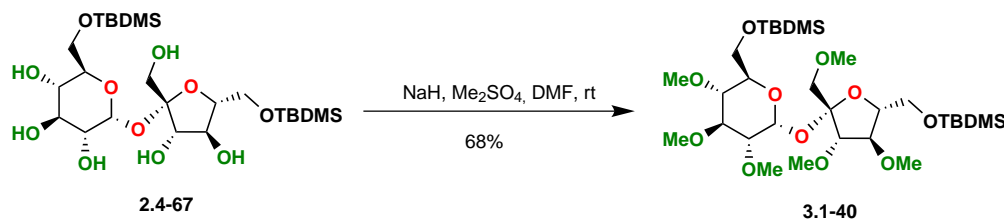
79.77 [C4], 74.43 [C1'], 72.98 [C5], 62.06 [C6], 60.98 [C6'], 60.71 [Me], 60.51 [Me], 59.49 [Me], 59.18 [Me], 58.77 [Me], 58.40 [Me].

6,6'-di-*O*-*tert*-butyldimetylosililosacharoza (2.4-67)



Sacharozę (10,5 g; 30,67 mmol) rozpuściłem w pirydynie (200 ml) w temperaturze 90°C. Chlorek *tert*-butyldimetylosililowy (9,38 g; 62,25 mmol, 2,0 eq) rozpuściłem w 60 ml pirydyny i dodawałem pompą strzykawkową przez 3h. Reakcję utrzymywałem w temperaturze 40°C przez noc. Następnego dnia stwierdziłem na TLC (układ octan etylu/metanol/woda 100:5:3) wyraźny zanik substratu, dlatego też zdecydowałem się przerwać reakcję. Odparowałem pirydynę a surową mieszaninę naniosłem na kolumnę chromatograficzną. Produkt oddzieliłem używając eluentów: octan etylu/metanol 10:1 a następnie octan etylu/metanol/woda od 400:5:3 do 45:5:3. Otrzymałem 6,6'-di-*O*-*tert*-butyldimetylosililosacharozę w ilości 9,04 g, (54%). Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi.^{115,141}

$[\alpha]_D = 43.2$; **MS** *m/z*: $[M(C_{24}H_{50}O_{11}Si_2) + Na^+]$; obliczona: 593.2789; zmierzona: 593.2778; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{24}H_{50}O_{11}Si_2$ (570.29 Da): C 50.50; H 8.83; ozn.: C 50.61; H 8.72%. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)** δ : 5.45 [H1, d, J = 3.8 Hz, 1H], 4.08 [H3', d, J = 8.2 Hz, 1H], 3.97 [H4', m, 1H], 3.94 [H6'b/a, m, 1H], 3.88 [H6ab/ba, m, 2H], 3.86 [H6'a/b, m, 1H], 3.82 [H5, m, 1H], 3.78 [H5', ddd, 1H], 3.70 [H3, m, 1H], 3.62 [H1'a/b, m, 1H], 3.42 [H4, m, 1H], 3.39 [H2, m, 1H], 0.95 [(Me)₃, s, 9H], 0.94 [(Me)₃, s, 9H], 0.13 [Si(Me)₂, s, 6H], 0.12 [Si(CH₃)₂, s, 6H]. **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ : 105.50 [C1'], 93.18 [C1], 84.11 [C5'], 79.31 [C3'], 75.07 [C3], 74.49 [C5], 73.42 [C4], 71.36 [C2], 66.16 [C6'], 64.47 [C1'], 64.06 [C6], 26.65 [3×CH₃], 19.53 [C_{quat}], 19.35 [C_{quat}], -4.75 [Si(CH₃)₂], -4.79 [Si(CH₃)₂], -4.89 [Si(CH₃)₂], -4.98 [Si(CH₃)₂].

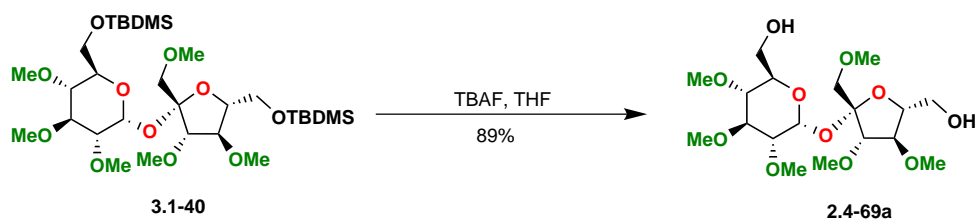
1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6,6'-di-*O*-*tert*-butylo-dimetylo-sililosacharoza (3.1-40)

Substrat, 6,6'-di-*O*-*tert*-butylo-dimetylosililosacharozę (5,07 g; 8,88 mmol) rozpuściłem w DMF (100 ml) a całość umieściłem w łaźni chłodzącej woda-lód. Następnie dodawałem porcjami wodorek sodu (60% w oleju mineralnym, 2,30 g; 57,7 mmol; 6,5 eq), tak aby reakcja nie pieniała się zbyt mocno. Po dodaniu NaH dodałem powoli siarczan dimetylu (5,22 ml; 55,7 mmol, 6,2 eq). Reakcję monitorowałem na płytce TLC w układzie octan etylu/heksan 1:5. Po stwierdzeniu zaniku substratu dodałem powoli wodę (200 ml) i eter dietylowy (200 ml), po czym rozdzieliłem fazy. Fazę organiczną przemywałem wodą trzykrotnie, aby odmyć DMF. Warstwę eterową wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem metodą chromatografii kolumnowej w układzie octan etylu/heksan 1:10 do 1:3, otrzymałem 3,66 g, (68%) 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6,6'-di-*O*-*tert*-butylo-dimetylosililosacharozę. Uzyskane dane fizykochemiczne są zgodne z danymi literaturowymi.¹¹⁵

$[\alpha]_D = 50.2$; **MS** m/z : $[M(C_{30}H_{62}O_{11}Si_2) + Na^+]$; obliczona: 677.3728; zmierzona: 677.3725; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{30}H_{62}O_{11}Si_2$ (654,39 Da): C 55.01; H 9.54; ozn.: C 55.11; H 9.46%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 4.02 [H3', m, 1H], 3.99 [H4', m, 1H], 3.87 [H6a/b, m, 1H], 3.87 [H6'a/b, m, 1H], 3.78 [H6b/a, m, 1H], 3.75 [H5, m, 1H], 3.73 [H6'b/a, m, 1H], 3.72 [H5', m, 1H], 3.63 [OMe, s, 3H], 3.56 [OMe, s, 3H], 3.54 [H1'a/b, m, 3H], 3.46 [OMe, s, 3H], 3.44 [OMe, s, 3H], 3.42 [H3, d, J = 2.0 Hz, 1H], 3.41 [OMe, s, 3H], 3.39 [H1'b/a, m, 1H], 3.30 [H4, m, 1H], 3.07 [H2, dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H], 0.90 [SiC(Me)₃, s, 9H], 0.90 [SiC(Me)₃, s, 9H], 0.07 [Si(Me), s, 3H], 0.07 [Si(Me), s, 3H], 0.06 [Si(Me), s, 3H], 0.06 [Si(Me), s, 3H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 103.64 [C2'], 88.43 [C1], 85.39 [C3'], 83.32 [C3], 82.65 [C4'], 81.53 [C2], 80.43 [C5'], 78.82 [C4], 74.77 [C1'], 71.34 [C5],

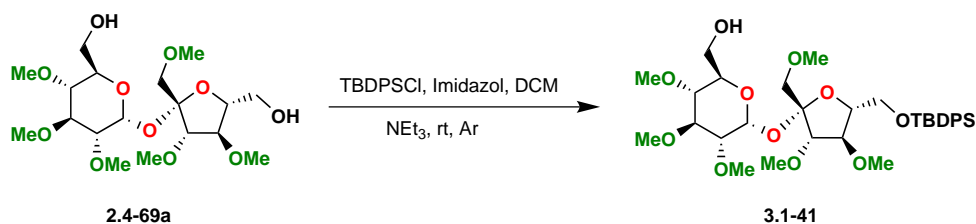
63.41 [C6], 61.65 [C6'], 60.69 [OMe], 60.24 [OMe], 59.45 [OMe], 58.60 [OMe], 58.43 [OMe], 57.66 [OMe].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharoza (2.4-69a)



Substrat (840 mg; 1,28 mmol) rozpuściłem w THF (40 ml), następnie dodałem roztwór 75% w/w TBAF (0,7 ml) w wodzie. Reakcję prowadziłem przez noc. Po tym czasie na płytce TLC stwierdziłem całkowity zanik substratu. Odparowałem THF i całość naniosłem na kolumnę (ekstrakcja wodą może obniżyć znacząco wydajność, gdyż produkt częściowo rozpuszcza się w wodzie). Związek oczyściłem metodą chromatografii kolumnowej stosując jako eluent najpierw octan etylu/heksan 1:1 (400 ml) a następnie octan etylu/metanol/woda 100:5:3. Otrzymałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylosacharozę w ilości 490 mg (89%).

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharoza (3.1-41)

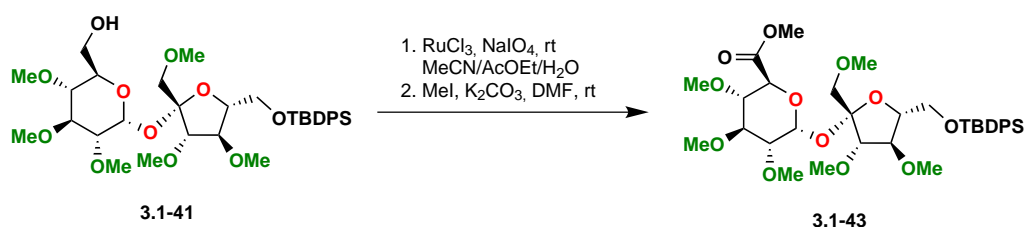


Substrat (2,59 g; 6,08 mmol) rozpuściłem w suchym DCM (50 ml), dodałem katalityczną ilość imidazolu (12 mg) i usunąłem powietrze przepuszczając argon. Następnie dodałem w ciągu 1h chlorek *tert*-butylodifenylosililowy (1,98 ml; 7,03 mmol, 1,2 eq) i trietyloaminę (1,27 ml, 9,12 mmol, 1,5 eq). Reakcję prowadziłem przez 24 h monitorując na płytce TLC (układ octan etylu/heksan 1:4). Dichlorometan odparowałem, pozostałość rozpuściłem w octanie etylu, odsączyłem

osad i odparowałem do sucha. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan 1:6 do 1:1. Otrzymałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharozę w ilości 2,21 g (54,6%). Wydzieliłem również produkt di-sililowany (873 mg, z którego odzyskałem wyjściowy substrat) i odzyskałem nieprzereagowany substrat (296 mg).

$[\alpha]_D = 50.7$; **MS** m/z : $[M(C_{34}H_{52}O_{11}Si) + Na^+]$; obliczona: 687.3177; zmierzona: 687.3174; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{34}H_{52}O_{11}Si$ (664.33 Da): C 61.42 H 7.88; ozn.: C 61.63; H 7.84%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7.68 [4xH(Ph), m, 4H], 7.40 [6xH(Ph), m, 6H], 5.91 [5xH(Ph), m, 1H], 4.24 [H4', m, 1H], 4.09 [H3', d, $J = 8.4$ Hz, 1H], 4.00 [H6' a/b, dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H], 3.88 [H5, m, 1H], 3.79 [H6 b/a, m, 1H], 3.76 [H6' b/a, dd, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 1H], 3.72 [H5', m, 1H], 3.61 [H6 a/b, m, 1H], 3.59 [Me, s, 3H], 3.53 [Me, s, 3H], 3.52 [H1'a/b, m, 1H], 3.51 [Me, s, 3H], 3.47 [H1'b/a, m, 1H], 3.45 [Me, s, 3H], 3.42 [Me, s, 3H], 3.39 [H3, d, $J = 4.9$ Hz, 1H], 3.37 [Me, s, 3H], 2.99 [H2, dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H], 2.94 [H4, dd, $J = 10.1, 9.0$ Hz, 1H], 1.07 [SiC(Me)₃, s, $J = 3.5$ Hz, 9H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 135.70 [CPh], 135.50 [CPh], 133.19 [CPh], 132.72 [CPh], 129.84 [CPh], 129.76 [CPh], 127.72 [2xCPh], 103.51 [C2'], 87.34 [C1], 85.45 [C3'], 83.21 [C3], 81.13 [C2], 80.58 [C4'], 80.33 [C4], 79.66 [C5'], 75.98 [C1'], 71.43 [C5], 62.86 [C6'], 62.58 [C6], 60.74 [Me], 60.54 [Me], 59.54 [Me], 58.85 [Me], 58.59 [Me], 57.59 [Me], 26.81 [3xMe_{OTBDPS}], 19.26 [C_{quat}].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6-metoksy-6-oksometylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharoza
(3.1-43)

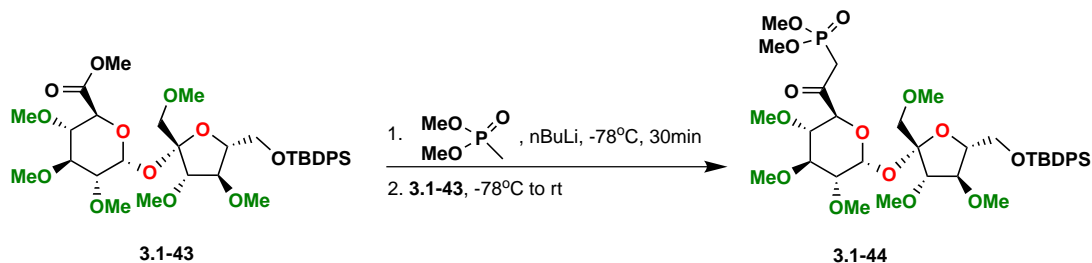


Substrat (3,57 g; 5,37 mmol) rozpuściłem w układzie octan etylu/acetonytryl/woda

2:3:2 (70 ml) następnie dodałem nadjodan sodu (4,60 g; 21,50 mmol; 4 eq) i katalityczną ilość RuCl_3 (ok. 55 mg; 0,05 mmol). Reakcję monitorowałem na płytce TLC w układzie octan etylu/metanol/woda 45:5:3. Po 3h stwierdziłem całkowity zanik substratu. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem eter dietylowy (50 ml) i rozdzieliłem fazy. Fazę wodną ekstrahowałem dwa razy octanem etylu (30 ml). Fazy organiczne połączyłem i zateżyłem uzyskując 3,59 g mieszaniny, którą użyłem natychmiast w kolejnym etapie. Uzyskany surowy kwas uronowy (3,59 g) rozpuściłem w DMF (50 ml), dodałem węglan potasu (2,24 g; 16,22 mmol; 3 eq) i MeI (1,00 ml; 16,22 mmol; 3 eq). Reakcję mieszałem przez 12h, po tym czasie na TLC (układ octan etylu/heksan 1:2) stwierdziłem zanik substratu i powstanie nowego produktu. Mieszaninę reakcyjną podzieliłem między eter dietylowy (100 ml) i wodę (100 ml). Fazę wodną ekstrahowałem dwa razy eterem dietylowym (30 ml). Fazy organiczne połączyłem, wysuszyłem i zateżyłem. Produkt wyizolowałem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan 1:7 do 1:1 otrzymując 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6-metoksy-6-oksometylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylosacharozę w ilości 2,76 g (74% po dwóch etapach).

$[\alpha]_D = 43.4$; **MS** m/z : $[\text{M}(\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{12}\text{Si}) + \text{Na}^+]$; obliczona: 715,3126; zmierzona: 715,3118; **Analiza Elementarna** obl. dla $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_{12}\text{Si}$ (692.33 Da): C 60.67; H 7.56; ozn.: C 60.55; H 7.46%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ : 7.66 [4xH(Ph), m, 4H], 7.39 [6xH(Ph), m, 6H], 5.68 [H1, d, $J = 3.8$ Hz, 1H], 4.41 [H5, d, $J = 10.1$ Hz, 1H], 4.04 [H4', m, 1H], 4.01 [H3', d, $J = 7.8$ Hz, 1H], 3.93 [H6' b/a, m, 1H], 3.83 [H6' a/b, m, 1H], 3.83 [H5', m, 1H], 3.67 [OMe, s, 3H], 3.56 [OMe, s, 3H], 3.53 [H1' b/a, m, 1H], 3.49 [OMe, s, 3H], 3.48 [OMe, s, 3H], 3.41 [2xOMe, s, 6H], 3.39 [H1' a/b, m, 1H], 3.39 [H3, m, 1H], 3.37 [OMe, s, 3H], 3.30 [H4, m, 1H], 3.04 [H2, dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H], 1.06 [3xMe, s, 9H]. **$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)** δ : 170.50 [C6], 135.53 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 133.47 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 133.18 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 129.67 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 129.62 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 127.67 [$\underline{\text{C}}\text{Ph}$], 103.91 [C2'], 88.65 [C1], 85.19 [C3'], 82.83 [C4'], 82.66 [C3], 81.30 [C4], 80.88 [C2], 80.67 [C5'], 74.59 [C1'], 70.15 [C5], 60.79 [OMe], 60.28 [OMe], 59.52 [OMe], 58.67 [OMe], 58.48 [OMe], 58.00 [OMe], 52.03 [COOMe], 26.81 [3xMe_{OTBDPS}], 19.27 [C_{quat}].

1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6-(metylodimetoksyfosforylo)-6-oksometylo-6'-*O*-*tert*-butylodifenylsacharoza (3.1-44)

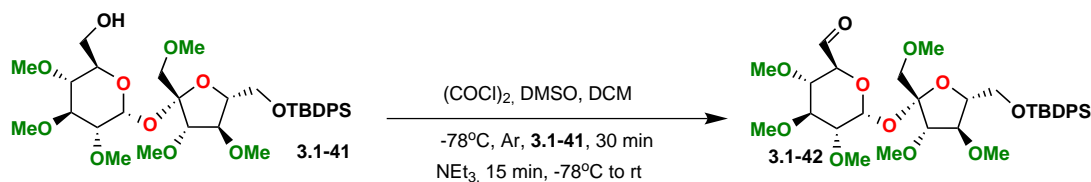


Reakcję prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego. W kolbie umieściłem suchy THF (50 ml) i ester dimetylowy kwasu metylofosfonowego (2,09 g; 16,87 mmol) a następnie całość schłodziłem do -78°C . Po schłodzeniu wkropliłem *n*-BuLi (2,5M roztwór w heksanie 5,40 ml; 13,49 mmol; 4 eq). Roztwór mieszałem w -78°C przez 40 min. Substrat (2,33 g; 3,37 mmol) rozpuszczony w suchym THF (5 ml) wkropliłem w ciągu 20 min. Po 2h stwierdziłem na TLC (układ octan etylu/metanol/woda 100:5:3) całkowity zanik substratu. Reakcję ogrzałem do temperatury pokojowej, dodałem ostrożnie wodę (100 ml) i eter dietylowy (100 ml). Fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan 1:2 do 1:0 (1300 ml). Otrzymałem 1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6-(metylodimetoksyfosforylo)-6'-*O*-*tert*-butylodifenylsacharozę w ilości 5,19 g (84%) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D = 31.2$; **MS** *m/z*: $[\text{M}(\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_{14}\text{PSi}) + \text{Na}^+]$; obliczona: 807,3153; zmierzona: 807,3143; **Analiza Elementarna** obl. dla $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{O}_{14}\text{PSi}$ (784.33 Da): C 56.62; H 7.32; ozn.: C 55.99; H 7.31%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ : 7.64 [4xH(Ph), m, 4H], 7.40 [6xH(Ph), m, 7H], 6.00 [H1, d, $J = 3.8$ Hz, 1H], 4.35 [H5, d, $J = 10.0$ Hz, 1H], 4.20 [H4', m, 1H], 4.08 [H3', d, $J = 8.4$ Hz, 1H], 4.01 [H6' a/b, dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H], 3.78 [OMe, m, 3H], 3.76 [H6' b/a, m, 1H], 3.76 [OMe, m, 3H], 3.70 [H5', m, 1H], 3.57 [OMe, s, 3H], 3.54 [OMe, s, 3H], 3.52 [OMe, s, 3H], 3.51 [H1' a/b, m, 1H], 3.46 [OMe, s, 3H], 3.46 [H1' b/a, m, 1H], 3.44 [H3, m, 1H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.41 [H7 a/b, dd, $J = 29.8, 14.8$ Hz, 1H], 3.38 [H7 b/a, m, 1H], 3.34 [OMe, s, 3H], 3.31 [H4, m, 1H], 2.96 [H2, dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H], 1.06 [3xMe_{OTBDPS}, s, 9H]. **$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)** δ : 198.74 [C6], 135.78

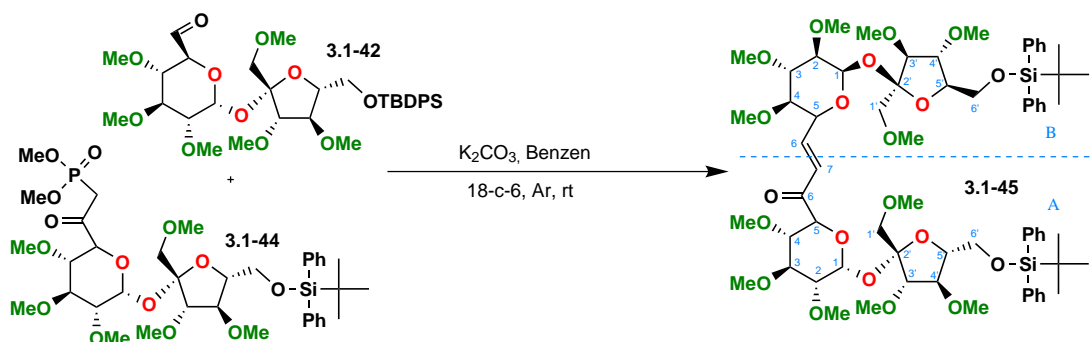
[CPh], 135.63 [CPh], 135.58 [CPh], 135.42 [CPh], 133.08 [CPh], 132.59 [CPh], 129.87 [CPh], 129.79 [CPh], 127.78 [CPh], 127.72 [CPh], 103.67 [C2'], 87.98 [C1], 85.43 [C3'], 83.06 [C3], 80.52 [C2], 80.48 [C4'], 79.68 [C5'], 79.54 [C4], 75.57 [C1'], 74.92 [C5], 62.70 [C6'], 60.80 [OMe], 60.29 [OMe], 59.53 [OMe], 59.03 [OMe], 58.50 [OMe], 57.66 [OMe], 52.89 [OMe], 52.79 [OMe], 37.32 [C7], 26.82 [3×Me_{OTBDPS}], 19.22 [C_{quat}].

**1',2,3,3',4,4'-heksa-*O*-metylo-6-oksometylo-6'-*O*-*tert*-
butylodifenylosacharoza
(3.1-42)**



Reakcję prowadziłem w atmosferze argonu. W kolbie umieściłem DCM (15 ml) i schłodziłem do -78°C . Dodałem chlorek oksalilu (0,60 ml; 7,00 mmol; 5 eq) i następnie DMSO (0,99 ml; 14,01 mmol; 10 eq), obserwowałem wydzielanie się pęcherzyków gazu. Całość mieszałem jeszcze przez 10 min, po tym czasie dodałem substrat (932 mg, 1,40 mmol) rozpuszczony w 2 ml suchego DCM. Reakcję prowadziłem przez 80 min, po tym czasie obserwowałem na TLC (układ octan etylu/heksan 1:1) zanik substratu i powstanie nowego bardziej polarnego produktu. Dodałem trietyloaminę (1,56 ml, 11,21 mmol, 8 eq), mieszałem jeszcze przez 5 min w -78°C a następnie odstawiłem łaźnię chłodzącą. Dodałem eter dietylowy (150 ml) i ekstrahowałem dwukrotnie wodnym roztworem kwasu siarkowego (1%, $2 \times 50 \text{ ml}$). Następnie wysuszyłem i zateżyłem uzyskując 951 mg mieszaniny poreakcyjnej, którą użyłem bezpośrednio w następnej reakcji sprzęgania z fosfonianem.

Związek 3.1-45

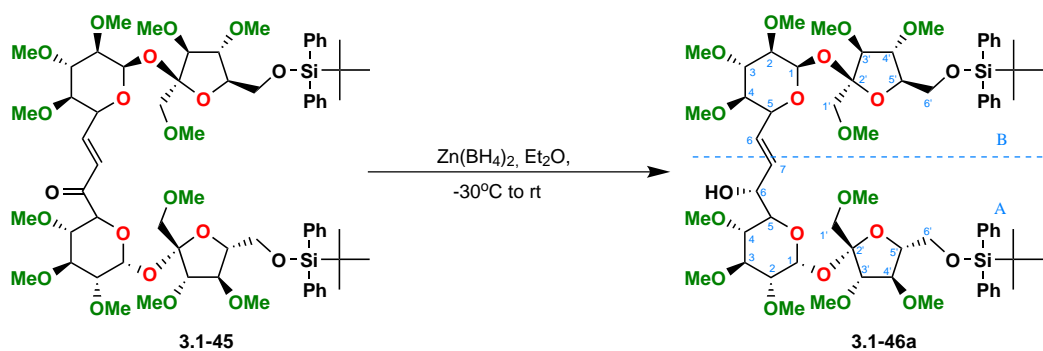


Fosfonian **3.1-44** (1,10 g; 1,40 mmol; 1 eq) i świeżo otrzymany aldehyd **3.1-42** (928 mg; 1,40 mmol; 1 eq) rozpuściłem w suchym toluenie (30 ml). Następnie dodałem 18-korona-6 (225 mg; 0,85 mmol; 0,61 eq) i węglan potasu (387 mg; 2,80 mmol; 2,0 eq). Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej, monitorując na płytce TLC (układ octan etylu/heksan 1:1). Obserwowałem stopniowe pojawianie się nowego mniej polarnego produktu. Po 48h przerwałem reakcję, odsączyłem węglan potasu i odparowałem toluen. Uzyskaną mieszaninę poreakcyjną rozdzieliłem na kolumnie chromatograficznej w układzie octan etylu/heksan od 1:10 do 1:1 (1000 ml). Otrzymałem tytułowy związek w ilości 1,35 g (73%).

$[\alpha]_D = 50.1$; **MS** m/z : $[M(C_{69}H_{100}O_{21}Si_2) + Na^+]$; obliczona: 1343,6190; zmierzona: 1343,6183; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{69}H_{100}O_{21}Si_2$ (1320.64 Da): C 62.70; H 7.63; ozn.: C 62.78; H 7.73%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$)** δ : 7.05 [H7-A, dd, $J = 15.8, 4.9$ Hz, 1H], 6.73 [H6-A, dd, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1H], 5.81 [1H-B, d, $J = 3.8$ Hz, 1H], 5.79 [1H-A, d, $J = 3.7$ Hz, 1H], 4.57 [H5-B, d, $J = 10.2$ Hz, 1H], 4.47 [H5-A, ddd, $J = 10.2, 4.8, 1.2$ Hz, 1H], 4.04 [H5'-AB, m, 2H], 3.99 [H3'-AB, m, 2H], 3.96 [H6'-AB, m, 2H], 3.80 [H4'-AB, m, 2H], 3.79 [H6'-AB, m, 2H], 3.54 [H1'-AB, m, 2H], 3.53 [2xOMe, 6H], 3.44 [OMe, s, 3H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.41 [OMe, s, 3H], 3.39 [H3-B, m, 1H], 3.38 [2xOMe, 6H], 3.38 [H1'-AB, m, 2H], 3.38 [H3-A, m, 1H], 3.38 [OMe, s, 3H], 3.36 [2xOMe, 6H], 3.34 [2xOMe, 6H], 3.15 [H4-B, dd, $J = 10.1, 8.9$ Hz, 1H], 3.00 [H2-B, dd, $J = 9.6, 3.8$ Hz, 1H], 2.96 [H2-A, dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H], 2.77 [H4-A, dd, $J = 10.0, 8.9$ Hz, 1H], 1.07 [6xMe(OTBDPS), 18H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$)** δ : 196.09 [CO], 144.14 [\underline{C} Ph], 135.58 [\underline{C} Ph], 133.36 [\underline{C} Ph], 132.99 [\underline{C} Ph], 129.71 [\underline{C} Ph], 127.70 [\underline{C} Ph], 126.78 [\underline{C} Ph], 103.90 [abC2']

88.63 [aC1], 88.31 [bC1], 85.56 [abH4'], 83.73 [bC4], 82.95 [abC3], 82.49 [abC5'], 81.91 [aC4], 81.23 [bC2], 80.96 [aC2], 80.41 [abC4'], 74.77 [abC1'], 73.75 [aC5], 70.03 [bC5], 64.10 [abC6'], 60.82 [OMe], 60.74 [OMe], 60.49 [OMe], 60.16 [OMe], 59.55 [OMe], 59.52 [OMe], 58.74 [OMe], 58.63 [OMe], 58.48 [OMe], 58.45 [OMe], 57.83 [OMe], 57.76 [OMe], 26.87 [6×Me_{OTBDPS}], 19.28 [2×C_{quat}].

Związek 3.1-46a

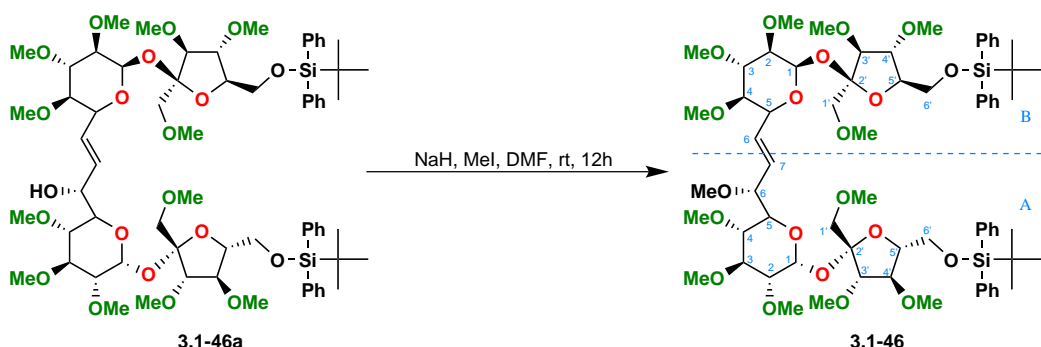


Reakcję prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego. Substrat (100 mg; 0,076 mmol) rozpuściłem w suchym eterze dietylowym (3 ml), schłodziłem do -30°C i w tej temperaturze wkropliłem roztwór $\text{Zn(BH}_4)_2$ (1 ml). Następnie po 5 min odstawilem łaźnię chłodzącą i ogrzałem reakcję do temperatury pokojowej. Reakcję monitorowałem na płytce TLC (układ octan etylu/heksan 1:1) obserwując stopniowy zanik substratu. Po 3h plamka substratu była niewidoczna, przerwałem reakcję dodając wodę (5 ml) i rozdzieliłem fazy. Fazę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octan etylu/heksan od 1:2 do 1:1 (100 ml). Związek **3.1-46a** otrzymałem w ilości 67 mg (67%) jako bezbarwne ciało stałe.

$[\alpha]_D = 32.5$; **MS** m/z : $[\text{M}(\text{C}_{69}\text{H}_{102}\text{O}_{21}\text{Si}_2) + \text{Na}^+]$; obliczona: 1345,6350; zmierzona: 1345,6337; **Analiza Elementarna** obl. dla $\text{C}_{69}\text{H}_{102}\text{O}_{21}\text{Si}_2$ (1322.65 Da): C 62.61; H 7.77; ozn.: C 62.77; H 7.84%. **$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)** δ : 5.96 [H1-A, d, $J = 3.9$ Hz, 1H], 5.93 [H6-B, dd, $J = 15.2, 7.2$ Hz, 1H], 5.64 [H1-B, d, $J = 3.9$ Hz, 1H], 5.64 [H7-A, m, 1H], 4.34 [H6-A, H5-B, m, 2H], 4.27 [H4'-A, m, 1H], 4.11 [H3'-A, m, 1H], 4.01 [H6'-A, m, 1H], 4.01 [H5-A, m, 1H], 4.01 [H3'-A, m, 1H], 4.01 [H4'-B, m, 1H], 4.01 [H3'-B, m, 1H], 3.95 [H6'-B, dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H], 3.85 [H6'-B, m, 1H], 3.84 [H5'-B, m, 1H], 3.77 [H6'-A, dd, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 1H],

3.65 [H5'-A, m, 1H], 3.53 [OMe, s, 3H], 3.53 [OMe, s, 3H], 3.50 [OMe, s, 3H], 3.50 [OMe, s, 3H], 3.50 [OMe, s, 3H], 3.48 [H1'-A, m, 1H], 3.47 [H1'-A, m, 1H], 3.45 [OMe, s, 3H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.39 [OMe, s, 3H], 3.38 [OMe, s, 3H], 3.37 [OMe, s, 3H], 3.36 [H3-B, m, 1H], 3.35 [H3-A, m, 1H], 3.29 [OMe, s, 3H], 2.99 [H2-B, dd, $J = 9.7, 3.8$ Hz, 1H], 2.95 [H4-A, dd, $J = 10.2, 8.9$ Hz, 1H], 2.90 [H2-A, m, 1H], 2.83 [H4-B, m, 1H]. $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ : 131.77 [C6-B], 131.03 [C7-A], 103.85 [C2'-A], 103.42 [C2'-B], 88.45 [C1-B], 87.29 [C1-A], 85.71 [C3'-B], 85.58 [C3'-A], 83.77 [C4-B], 83.52 [C3-A], 83.46 [C4'-B], 82.97 [C3-B], 81.64 [C2-B], 80.98 [C2-A], 80.94 [C5'-B], 80.01 [C4-A], 79.78 [C4'-A], 79.17 [C5'-A], 76.05 [C1'-A], 74.22 [C1'-B], 73.25 [C5-A], 71.99 [C5-B], 70.38 [C6-A], 65.03 [C6'-B], 62.25 [C6'-A], 60.61 [OMe], 60.56 [OMe], 60.17 [OMe], 60.02 [OMe], 59.61 [OMe], 59.54 [OMe], 59.11 [OMe], 58.60 [OMe], 58.59 [OMe], 58.52 [OMe], 57.75 [OMe], 57.30 [OMe], 26.87 [Me_{OTBDPS}], 19.27 [C_{quat}].

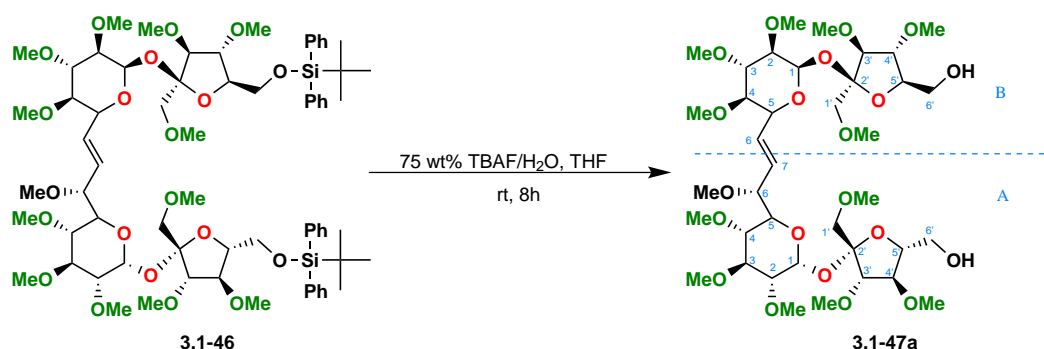
Związek 3.1-46



Substrat (399 mg; 0,256 mmol) rozpuściłem w DMF (10 ml) i dodałem wodorek sodu (40,9 mg; 1,024 mmol; 4 eq) – roztwór natychmiast stał się malinowy. Po 10 minutach dodałem jodek metylu (0,16 ml; 2,56 mmol; 10 eq) i mieszałem przez 14h w temperaturze pokojowej. Reakcję monitorowałem na TLC (układ octanu etylu/heksan 1:1), stwierdziłem zanik substratu i powstanie nieco mniej polarnego produktu. Reakcję zakończyłem dodając wodę i eter dietylowy. Fazę organiczną wysuszyłem i zateżyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie octanu etylu/heksan od 1:8 do 1:1 (100 ml). Otrzymałem 202 mg produktu (59%) i odzyskałem 68 mg substratu.

$[\alpha]_D = 42.7$; MS m/z : $[M(C_{70}H_{104}O_{21}Si_2) + NH_4^+]$; obliczona: 1354,6952; zmierzona: 1354,6953; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{70}H_{104}O_{21}Si_2$ (1336.66 Da): C 62.85; H 7.84; ozn.: C 62.76; H 8.01%. **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ** : 5.75 [H7-A, dd, $J = 15.4, 8.4$ Hz, 1H], 5.71 [H1-A, d, $J = 3.8$ Hz, 1H], 5.61 [H6-B, dd, $J = 15.7, 6.3$ Hz, 1H], 5.52 [H1-B, d, $J = 3.7$ Hz, 1H], 4.33 [H5-B, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz, 1H], 4.02 [H3'-B, m, 1H], 4.02 [H4'-B, m, 1H], 4.02 [H5'-B, m, 1H], 4.01 [H5'-A, m, 1H], 3.95 [H5'-A, m, 1H], 3.93 [H6'-B, m, 1H], 3.92 [H6'-A, m, 1H], 3.92 [H6'-B, m, 1H], 3.88 [H4'-A, m, 1H], 3.86 [H3'-A, m, 1H], 3.84 [H6'-A, m, 1H], 3.72 [H6-A, d, $J = 9.1$ Hz, 1H], 3.55 [OMe, s, 3H], 3.55 [H1'-A, m, 1H], 3.54 [H1'-B, m, 1H], 3.49 [OMe, s, 3H], 3.47 [OMe, s, 3H], 3.45 [OMe, s, 3H], 3.43 [OMe, s, 3H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.41 [OMe, s, 3H], 3.39 [OMe, s, 3H], 3.37 [OMe, s, 3H], 3.36 [OMe, s, 3H], 3.35 [H1'-A, m, 1H], 3.35 [H1'-B, m, 1H], 3.13 [OMe, s, 3H], 3.02 [H4-A, m, 1H], 3.01 [H2-B, m, 1H], 2.89 [H2-A, dd, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H], 2.81 [H4-B, m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ** : 132.57 [C6-B], 129.63 [C7-A], 103.75 [C2'-B], 103.71 [C2'-A], 88.51 [C1-A], 88.05 [C1-B], 85.43 [C5'-B], 85.38 [C4'-B], 84.11 [C4-B], 83.60 [C3'-B], 83.36 [C3-A], 82.87 [C3-B], 82.54 [C6-A], 82.54 [C5'-A], 81.55 [C2-A], 81.47 [C2-B], 81.01 [C4'-A], 80.63 [C3'-A], 79.61 [C4-A], 74.82 [C1'-A], 74.10 [C1'-B], 72.35 [C5-A], 70.31 [C5-B], 65.11 [C6'-A], 64.47 [C6'-B], 60.66 [OMe], 60.55 [OMe], 60.35 [OMe], 59.56 [OMe], 59.54 [OMe], 59.45 [OMe], 58.53 [OMe], 58.51 [OMe], 58.43 [OMe], 58.40 [OMe], 57.90 [OMe], 57.75 [OMe], 56.39 [OMe], 26.82 [$6 \times Me_{OTBDPS}$], 19.24 [C_{quat}].

Związek 3.1-47a

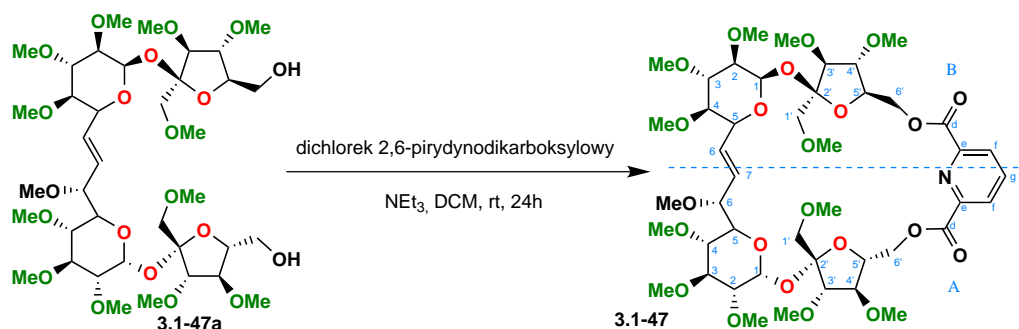


Substrat (170 mg; 0,127 mmol) rozpuściłem w THF (5 ml) i dodałem 75 wt% wodny roztwór TBAF (1 ml) i mieszałem przez noc w temperaturze pokojowej.

Po około 13h zaobserwowałem na TLC (układ aceton/octan etylu 1:3) powstanie nowego znacznie bardziej polarnego produktu. Reakcję zakończyłem dodając wodę (20 ml) i DCM (30 ml). Fazę organiczną wysuszyłem i zatężyłem. Produkt oczyściłem chromatograficznie w układzie aceton/octan etylu od 1:6 do 1:1 (200 ml). Otrzymałem 90,4 mg produktu(84%).

$[\alpha]_D = 42.5$; **MS** m/z : $[M(C_{38}H_{68}O_{21}) + Na^+]$; obliczona: 883,4150; zmierzona: 883,4146; **Analiza Elementarna** obl. dla $C_{38}H_{68}O_{21}$ (860.43 Da): C 53.01; H 7.96; ozn.: C 53.24; H 7.84%. . **1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ** : 5.85 [H7-A, dd, $J = 16.0, 8.7$ Hz, 1H], 5.78 [H6-B, dd, $J = 15.8, 5.9$ Hz, 1H], 5.48 [H1-A, d, $J = 3.5$ Hz, 1H], 5.46 [H1-B, d, $J = 3.6$ Hz, 1H], 4.36 [H5-B, dd, $J = 9.8, 5.8$ Hz, 1H], 4.09 [H5-A, m, 1H], 4.07 [H4'-B, m, 1H], 4.03 [3'-A, m, 1H], 4.03 [H5'-A, m, 1H], 3.92 [H4'-A, m, 1H], 3.92 [H5'-B, m, 1H], 3.89 [H3'-B, m, 1H], 3.88 [H6-A, m, 1H], 3.82 [H6'-A, dd, $J = 12.6, 2.4$ Hz, 1H], 3.77 [H6'-B, dd, $J = 12.2, 2.5$ Hz, 1H], 3.70 [H6'-A, dd, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 1H], 3.62 [OMe, s, 3H], 3.60 [H1'-A, m, 1H], 3.60 [H6'-B, m, 1H], 3.57 [OMe, s, 3H], 3.55 [H1'-B, m, 1H], 3.54 [OMe, s, 3H], 3.52 [OMe, s, 3H], 3.50 [OMe, s, 3H], 3.50 [OMe, s, 3H], 3.50 [H3-B, m, 1H], 3.48 [OMe, s, 3H], 3.47 [H3-A, m, 1H], 3.47 [OMe, s, 3H], 3.45 [OMe, s, 3H], 3.42 [OMe, s, 3H], 3.40 [OMe, s, 3H], 3.40 [H1'-B, m, 1H], 3.40 [H1'-A, m, 1H], 3.32 [OMe, s, 3H], 3.16 [H4-A, dd, $J = 10.1, 9.0$ Hz, 1H], 3.11 [H2-B, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.08 [H2-A, dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H], 2.86 [H4-B, m, 1H]. **^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ** : 132.64 [C7-A], 129.48 [C6-B], 103.65 [C2'-A], 103.64 [C2'-B], 90.03 [C1-B], 89.86 [C1-A], 85.65 [C5'-A], 85.15 [C4'-B], 84.54 [C4-B], 83.16 [C3-A], 82.90 [C3-B], 82.17 [C5'-B], 81.84 [C3'-A], 81.72 [C2-A], 81.59 [C3'-B], 81.52 [C2-B], 81.44 [C4'-A], 81.32 [C3'-B], 79.33 [C4-A], 74.19 [C1'-B], 73.97 [C1'-A], 73.04 [C5-A], 70.71 [C5-B], 62.01 [C6'-A], 61.91 [C6'-B], 60.68 [OMe], 60.55 [OMe], 59.77 [OMe], 59.48 [OMe], 59.40 [OMe], 59.20 [OMe], 58.65 [OMe], 58.50 [OMe], 58.44 [OMe], 58.33 [OMe].

Związek 3.1-47



Reakcję prowadziłem w warunkach bezwodnych. Substrat (90 mg; 0,105 mmol) rozpuściłem w DCM (5 ml). Następnie dodałem trietyloaminę (0,043 ml, 0,314 mmol; 3 eq) i 0,36 ml przygotowanego roztworu dichlorku 2,6-pirydynodikarboksylowego (20,90 mg; 0,102 mmol; 0,98 eq). Reakcję mieszałem przez 96 h w temperaturze pokojowej monitorując na TLC w układzie octan etylu/heksan 1:6. Reakcję przerwałem odparowując rozpuszczalnik i naniosłem od razu na kolumnę chromatograficzną. Kolumnę wykonałem w układzie octan etylu/heksan 1:6 (150 ml). Otrzymałem 28 mg produktu (27%).

MS m/z : $[M(C_{45}H_{69}O_{23}N) + Na^+]$; obliczona: 1014,4158; zmierzona: 1014,4197;
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 8.22 [Hf-A, Hf-B, m, 2H], 7.96 [Hg, t, $J=7.8$ Hz, 1H], 5.77 [H7-A, dd, $J=16.1, 8.8$ Hz, 1H], 5.69 [H6-B, dd, $J=15.8, 4.9$ Hz, 1H], 5.48 [H1-B, d, $J=3.7$ Hz, 1H], 5.41 [H1-A, d, $J=3.6$ Hz, 1H], 4.95 [H6'-B, dd, $J=11.5, 5.1$ Hz, 1H], 4.87 [H6'-A, dd, $J=11.7, 7.2$ Hz, 1H], 4.63 [H6'-A, dd, $J=11.7, 4.6$ Hz, 1H], 4.44 [H6'-B, dd, $J=11.5, 6.0$ Hz, 1H], 4.40 [H5-B, dd, $J=10.0, 4.8$ Hz, 1H], 4.30 [H5'-A, m, 1H], 4.10 [H5'-B, m, 1H], 4.07 [H5-A, m, 1H], 4.04 [H3'-A, m, 1H], 4.02 [H3'-B, m, 1H], 4.02 [H4'-A, m, 1H], 4.02 [H4'-B, m, 1H], 3.84 [H6-A, m, 1H], 3.60 [OMe, s, 3H], 3.56 [OMe, s, 3H], 3.56 [OMe, s, 3H], 3.52 [OMe, s, 3H], 3.51 [OMe, s, 3H], 3.48 [OMe, s, 3H], 3.48 [OMe, s, 3H], 3.47 [OMe, s, 3H], 3.44 [OMe, s, 3H], 3.42 [H3-B, H3-A, m, 6H], 3.41 [OMe, s, 3H], 3.39 [OMe, s, 3H], 3.27 [OMe, s, 3H], 3.04 [H2-A, dd, $J=9.7, 3.6$ Hz, 1H], 3.00 [H2-B, m, 1H], 2.96 [H4-A, dd, $J=10.2, 9.0$ Hz, 1H], 2.73 [H4-B, dd, $J=9.8, 9.1$ Hz, 1H]. **¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃)** δ : 165.28 [CO-A], 164.33 [CO-B], 148.73 [C,e-A], 147.84 [C,e-B], 137.69 [C,g], 133.11 [C6-B], 128.32 [C7-A], 127.60 [C,f-A, C,f-B], 104.09

4.2. PRZEPISY SZCZEGÓŁOWE

[C2'-B], 103.70 [C2'-A], 88.94 [C1-A], 88.18 [C1-B], 84.69 [C3'-B], 84.55 [C3'-A], 84.47 [C4-B], 83.74 [C5'-B], 83.63 [C4'-A], 83.59 [C3-A], 82.77 [C3-B], 81.91 [C6-A], 81.75 [C2-A], 81.50 [C2-B], 80.03 [C4-A], 77.11 [C5'-A], 76.23 [C5'-A], 74.74 [C1'-B], 74.21 [C1'-A], 72.80 [C5-A], 70.27 [C5-B], 66.68 [C6'-A], 64.57 [C6'-B], 60.63 [OMe], 60.47 [OMe], 59.89 [OMe], 59.53 [OMe], 59.41 [OMe], 59.39 [OMe], 58.84 [OMe], 58.81 [OMe], 58.60 [OMe], 58.37 [OMe], 57.82 [OMe], 56.07 [OMe].

Bibliografia

- (1) M. Mach; Praca doktorska: „Syntezy modyfikowanych pochodnych sacharozy w oparciu o selektywne blokowanie pierwszorzędowych grup hydroksylowych.” *ICHO PAN 2002*, Warszawa.
- (2) A. Listkowski; Praca doktorska: „Synteza i właściwości układów makrocyclicznych zawierających rdzeń sacharozy”. *ICHO PAN 2004*, Warszawa.
- (3) B. Lewandowski; Praca doktorska: „Synteza i właściwości makrocyclicznych receptorów zawierających rdzeń sacharozy.” *ICHO PAN 2008*, Warszawa.
- (4) C. Ponting; *World History: A New Perspective*. Chatto & Windus: London, **2000**.
- (5) F.W. Lichtenthaler; Emil Fischer’s Establishment of the Configuration of Sugars: A Centennial Tribute. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1541–1556.
- (6) D.E. Levy, P. Fügedi; *The organic chemistry of sugars*; Taylor & Francis Group: Boca Raton, Florida, **2006**.
- (7) M.G. Rolph; *Something about sugar*; J.J. Newbegin: San Francisco, **1917**, 129–130.
- (8) Achard; Procédé d’extraction du sucre de bette (Process for extracting sugar from beets). *Annales de Chimie* **1799**, *32*, 163–168.
- (9) O.J. Sanchez, C.A. Cardona; Trends in biotechnological production of fuel ethanol from different feedstocks. *Biores. Technol.* **2008**, *99*, 5270–5295.

-
- (10) Ch.Ch. Chen, H.P. Chen, J.H. Wu, Ch.Y. Lin; Fermentative hydrogen production at high sulfate concentration. *Int. J. Hyd. Energy* **2008**, *33*, 1573–1578.
- (11) D.W. Penfold, L.E. Macaskie; Production of H_2 from sucrose by *Escherichia coli* strains carrying the pUR400 plasmid, which encodes invertase activity. *Biores. Technol.* **2004**, *26*, 1879–1883.
- (12) H. Li, Q. Zhang, J. Liu, X. Liu, F. Chang, Y. Liu, W. Xue, S. Yang; Selective transformation of carbohydrates into HMF promoted by carboxylic acids modified ZrMo mixed oxides. *Biomass Conv. Bioref.* **2014**, *4*, 59–66.
- (13) L. Wei, B. Clement, J. Zelang, L. Xin, C. Rich, V. Sean, L. Yuhao, L. Jong-Jan, J. Xiulei; Low-Surface-Area Hard Carbon Anode for Na-Ion Batteries via Graphene Oxide as a Dehydration Agent. *ACS Applied Materials Interfaces* **2015**, *7*, 2626–2631.
- (14) P. Zahra, H.A. Hossein, Z.Hongwei, Z. Liang, K. Nematolah, K.Mahmood, Y. Chengzhong; A systematic study on the synthesis of [small alpha]- Fe_2O_3 multi-shelled hollow spheres. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10304–10309.
- (15) Q. Zhao, X. Wang, J. Liu, H. Wang, Y. Zhang, J. Gao, Q. Lu, H. Zhou; Design and synthesis of three-dimensional hierarchical ordered porous carbons for supercapacitors. *Electrochim. Acta.* **2015**, *154*, 110–118.
- (16) Y. Liu, T. Chen, T. Lu, Z. Sun, D.H.C. Chua, L. Pan; Nitrogen-doped porous carbon spheres for highly efficient capacitive deionization. *Electrochim. Acta.* **2015**, *158*, 403–409.
- (17) A.S. Mestre, E. Tyszko, M.A. Andrade, A. M. Galhetas, C. Freire, A.P. Carvalho; Sustainable activated carbons prepared from a sucroserived hydrochar: remarkable adsorbents for pharmaceutical compounds. *RSC Adv* **2015**, *5*, 19696–19707.
- (18) Y. Karakirova, N.D. Yordanov; Sucrose as a dosimetric material for photon and heavy particle radiation: A review. *Radiation Physics and Chemistry* **2015**, *110*, 42–50.

- (19) T.M.S. Wolever; *The Glycaemic Index: A Physiological Classification of Dietary Carbohydrate*. CABI Publishing: Wallingford, **2006**.
- (20) J.C. Hanson, L.C. Sieker, L.H. Jansen; Sucrose: X-ray refinement and comparison with neutron refinement. *Acta Cryst. B* **1973**, *29*, 797–808.
- (21) F.G. Wiechmann; Allotropy of Sucrose. *J. Phys. Chem.* **1896**, *1*, 69–74.
- (22) J.E.T. Corrie, G.H. Green, E. Ritchie, W.C. Taylor; The chemical constituents of Australian Zanthoxylum species. V. The constituents of *Z. pluviatile* Hartley; the structures of two new lignans. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 133–145.
- (23) J.F. Robyt; *Essentials of Carbohydrate Chemistry*; Springer: **1998**, 70–71.
- (24) G.M. Brown, H.A. Levy; Further refinement of the structure of sucrose based on neutron diffraction data. *Acta Crystallogr. B* **1973**, *29*, 790–797.
- (25) R. Khan; Chemistry and new uses of sucrose: how important? *Pure Appl. Chem.* **1984**, *56*, 833–844.
- (26) Y. Queneau, S. Jarosz, B. Lewandowski, J. Fitremann; Sucrose chemistry and applications of sucrochemicals. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2007**, *61*, 217–292.
- (27) M.W. Fey, C.M. Weil, J.B. Segur; Solubility of Sucrose in Aqueous Glycerol and Propylene Glycol. *Industr. Eng. Chem.* **1951**, *43*, 1435–1436.
- (28) A. Bouchard, G.W. Hofland, G.-J. Witkamp; Properties of Sugar, Polyol, and Polysaccharide Water-Ethanol Solutions. *J. Chem. Eng. Data* **2007**, *52*, 1838–1842.
- (29) Douglas C. McCain, John L. Markley; The solution conformation of sucrose: concentration and temperature dependence. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 73–80.
- (30) C.J. Christofides, B.D. Davies; Co-operative and competitive hydrogen bonding in sucrose determined by SIMPLE 1H n.m.r. spectroscopy. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1533–1534.

- (31) F.W. Lichtenthaler, S. Immel, P. Pokinskyj, Molecular modeling of saccharides, 8. Selective 2-O-benzoylation of sucrose: A facile entry to its 2-deoxy- and 2-keto-derivatives and to sucrosamine. *Liebigs Annalen* **1995**, *1995*, 1939–1947.
- (32) B. Bernet, A. Vasella; Intra- and Intermolecular H-Bonds of Alcohols in DMSO, ¹H-NMR Analysis of Inter-Residue H-Bonds in Selected Oligosaccharides: Cellobiose, Lactose, N,N'-Diacetylchitobiose, Maltose, Sucrose, Agarose, and Hyaluronates. *Helv.Chim. Acta* **2000**, *83*, 2055–2071.
- (33) F.E. Young, F.T. Jones; Sucrose hydrates. The sucrose-water phase diagram. *J. Phys. Colloid. Chem.* **1949**, *59*, 1334–1350.
- (34) J.J. Max, C. Chapados; Sucrose Hydrates in Aqueous Solution by IR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10681–10688.
- (35) E.V. Parfenyuk, O.I. Davydova, N.Sh. Lebedeva; Thermodynamics of Complexation of Sucrose with 18-Crown-6 in Water. *Russ. J. Coordinat. Chem.* **2002**, *28*, 822–824.
- (36) E. Reinefeld, K.D. Heincke; Selektive O-Alkylierung von Saccharose. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 265–269.
- (37) C.H. Hamann, S. Fischer, H. Polligkeit, P. Wolf; The alkylation of mono- and disaccharides via an initialising electrochemical step. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 173–190.
- (38) T. Otake; Studies of Tritylated Sucrose. I. Mono-O-tritylsucroses. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 3199–3205.
- (39) L. Hough, K.S. Mufti, R. Khan; Sucrochemistry. II. 6,6'-Di-O-tritylsucrose. *Carbohydr. Res.* **1972**, *21*, 144–147.
- (40) F. Franke, R.D. Guthrie; 6,6'-Di-O-t-butyltrimethylsilylsucrose: Studies on the rearrangements accompanying deblocking of such silyl ethers. *Aust. J. Chem.* **1978**, *31*, 1285–1290.
- (41) H. Karl, C.K. Lee, R. Khan; Synthesis and reactions of tert-butyl diphenyl silyl ethers of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 31–38.

- (42) K. Josephson; Uber Triphenylmethyl-aether einiger Di- und Trisaccharide. Ein Beitrag zur Kenntnis der Konstitution der Maltose, Saccharose und Raffinose. *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *472*, 230–240.
- (43) S. Jarosz, M. Mach, A. Listkowski; Crown ether analogues from sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
- (44) T. Otake; Studies on tritylated sucrose. II. Di-O-tritylsucroses. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2895–2898.
- (45) J. Gelas; The reactivity of cyclic acetals of aldoses and aldosesides. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1981**, *39*, 71–156.
- (46) P. Calinaud, J. Gelas; *Synthesis of isopropylidene, benzylidene, and related acetals*, in *S. Hanessian (Ed.) Preparative Carbohydrate Chemistry*; Marcel Dekker: New York, **1997**, 3–32.
- (47) S. Carbonel, C. Fayet, J. Gelas; Introduction of a carboxyl group through an acetal as a new route to carboxylic acid derivatives of sugars. *Carbohydr. Res.* **1999**, *319*, 63–73.
- (48) R. Khan, K.S. Mufti; Sucrochemistry. XVII. Synthesis and reactions of 1',2:4,6-di-O-isopropylidenesucrose. *Carbohydr. Res.* **1975**, *43*, 247–253.
- (49) E. Fanton, J. Gelas, D. Horton, H. Karl, R. Khan, C.K. Lee, G. Patel; Kinetic acetonation of sucrose: Preparative access to a chirally substituted 1,3,6-trioxacyclooctane system. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4057–4060.
- (50) R. Khan, H. Lindseth; Selective deacetalation of 10,2,4,6-di-O-isopropylidenesucrose tetraacetate. *Carbohydr. Res.* **1979**, *71*, 327–330.
- (51) R. Khan; Sucrochemistry. Part XIII. Synthesis of 4,6-benzylidenesucrose. *Carbohydr. Res.* **1974**, *32*, 375–379.
- (52) R. Khan, K.S. Mufti, M.R. Jenner; Synthesis and reactions of 4,6-acetals of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1978**, *65*, 109–113.
- (53) N. Panaud, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau; Consequences of the preeminent reactivity of 2-OH in sucrose: Cyclic acetalation at 2-OH and 3-OH under basic conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3393–3398.

- (54) S. Porwanski, P. Salanski, N. Panaud, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau; Regioselectivity in acid- or base-catalysed acetalation of sucrose: Selection of [OH-2; OH-3] or [OH-4;OH-6] diols. *Top. Catal.* **2000**, *13*, 335–338.
- (55) C.C. Akoh; Lipid-based synthetic fat substitutes. *Food Sci. Technol. (NY, USA)* **2002**, *117*, 695–727.
- (56) I. Janicot, A. Bouchu, G. Descotes, E. Wong; Correlation structure-activity in the bleaching properties of peracetylated carbohydrates. *Tenside Surfactants Deterg.* **1996**, *33*, 290–296.
- (57) S.A. Forsyth, D.R. MacFarlane, R.J. Thomson, M. von Itzstein; Rapid, clean and mild O-acetylation of alcohols and carbohydrates in a ionic liquid. *Chem. Commun.* **2002**, 714–715.
- (58) D.M. Clode, D. McHaleand, J.B. Sheridan, G.G. Birch, E.B. Rathbone; Partial benzylation of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 141–146.
- (59) T. Ogawa, M. Matsui; A new approach to regioselective acylation of polyhydroxy compounds. *Carbohydr. Res.* **1977**, *56*, C1–C6.
- (60) I.R. Vlahov, P.I. Vlahova, R.J. Lindhardt; Regioselective synthesis of sucrose monoesters as surfactants. *Carbohydr. Res.* **1997**, *16*, 1–10.
- (61) S. Bottle, I.A. Jenkins; Improved synthesis of ‘cord factor’ analogues. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 385.
- (62) K. Baczko, C. Nugier-Chauvin, J. Banoub, P. Thilbault, D. Plusquellec; A new synthesis of 6-O-acylsucroses and of mixed 6,6'-di-O-acylsucroses. *Carbohydr. Res.* **1995**, *269*, 79–88.
- (63) V. Molinier, J. Fitremann, A. Bouchu, Y. Queneau; Sucrose esterification under Mitsunobu conditions: Evidence for the formation of 6-O-acyl-3',6'-anhydrosucrose besides mono and diesters of fatty acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1753–1762.
- (64) C. Chauvin, K. Baczko, D. Plusquellec; New highly regioselective reactions of unprotected sucrose. Synthesis of 2-O-acylsucroses and 2-O-(N-alkylcarbamoyl)sucroses. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2291–2295.

- (65) V. Molinier, K. Wiesniewski, A. Bouchu, J. Fitremann, Y. Queneau; Transesterification of sucrose in organic medium: Study of acyl group migrations. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 657–669.
- (66) K. Teranishi; Direct regioselective 2-O-(p-toluenesulfonylation) of sucrose. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 613–619.
- (67) S.J. Angyal; Complexes of metal cations with carbohydrates in solution. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 1–43.
- (68) J.L. Navia, R.A. Roberts, R.E. Wingard Jr.; Study on the selectivity of benzoylation of metal chelates of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1995**, *14*, 465–480.
- (69) S. Thevenet, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau; Hydrophobic effect driven esterification of sucrose in aqueous medium. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 691–696.
- (70) A. Wernicke, S. Belniak, S. Thevenet, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau; Synthesis of sucrose carbonates in aqueous medium. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *1*, 1179–1181.
- (71) S. Thevenet, A. Wernicke, S. Belniak, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau; Esterification of unprotected sucrose with acid chlorides in aqueous medium: Kinetic reactivity versus acyl- or alkyloxycarbonyl-group migrations. *Carbohydr. Res.* **1999**, *318*, 52–66.
- (72) D. Christian, J. Fitremann, A. Bouchu, Y. Queneau; Preparation of amphiphilic sucrose carbamates by reaction with alkyl isocyanates in water–alcohol mixtures. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 583–586.
- (73) K. Capek, T. Vydra, M. Ranny, P. Sedmera; Structure of hexa-O-acetylsucroses formed by deacetylation of sucrose octa-O-acetate. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 2191–2200.
- (74) K. Capek, M. Vodrazkova-Medonosova, J. Moravlova, P. Sedmera; Partially acetylated sucrose. Structure of hepta-O-acetylsucroses formed by deacetylation of octa-O-acetylsucrose. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51*, 1476–1485.

- (75) A.H. Haines, P. Konowicz, H.F. Jones; Selective deacetylation of sucrose octa-acetate with primary amines to give 2,3,4,6,1',6'-hexa-O-acetylsucrose. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 406–409.
- (76) M. Kloosterman, J.G.J. Weijnen, N.K. de Vries, J. Mentech, I. Caron, G. Descotes, H.E. Schoemaker, E.M. Meijer; Octa-O-acetylsucrose: Regioselective deacetylation by lipolytic enzymes. *J. Carbohydr. Chem.* **1989**, *8*, 693–704.
- (77) G.T. Ong, K.Y. Chang, S.H. Wu, K.T. Wang; Selective deacetylation on the glucosyl moiety of octa-O-acetylsucrose by enzymic hydrolysis: Formation of 2,1',3',4',6'-penta-O-acetylsucrose. *Carbohydr. Res.* **1993**, *241*, 327–333.
- (78) K.Y. Chang, S.H. Wu, K.T. Wang; Preparation of hepta-O-acetyl sucroses and hexa-O-acetyl sucroses by enzymatic hydrolysis. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 251–261.
- (79) K.Y. Chang, S.H. Wu, K.T. Wang; Regioselective enzymic deacetylation of octa-O-acetyl-sucrose: Preparation of hepta-O-acetylsucroses. *Carbohydr. Res.* **1991**, *222*, 121–129.
- (80) C. Chauvin, D. Plusquellec; A new chemoenzymatic synthesis of 6'-O-acetylsucroses. *Tetra-hedron Lett.* **1991**, *32*, 3495–3498.
- (81) M.T. Barros, C.D. Maycock, C. Thomassigny; Preparation of sucrose heptaesters unsubstituted at the C-1 hydroxyl group of the fructose moiety via selective O-desilylation. *Carbohydr. Res.* **2000**, *338*, 419–423.
- (82) M. Namekata, T. Tanaka, N. Sakamoto, K. Moro; Oligosaccharide sulfates and monosaccharide sulfates for medical purposes. Antiulcerogenic properties of sucrose sulphate-aluminium complex. *Yakugaku Zasshi* **1967**, *87*, 889–893.
- (83) K. Ochi, Y. Watanabe, K. Okui, M. Shindi; Crystalline salts of sucrose octasulfate. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 638–641.

- (84) W. Szeja; Convenient synthesis and application of sucrose sulfates, in F. W. Lichtenthaler (Ed.) *Carbohydrates as Organic Raw Materials* **1980**, Vol. 1, VCH, Weinheim, 1991, 117–125.
- (85) H.G. Bazin, T. Polat, R.J. Linhardt; Synthesis of sucrose-based surfactants through regioselective sulfonation of acylsucrose and the nucleophilic opening of a sucrose cyclic sulfate. *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 189–205.
- (86) R.U. Lemieux, J.P. Barrette; A chromatographic analysis of the product from the tritosylation of sucrose: Crystalline 6,6'-di-O-tosylsucrose. *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 656–662.
- (87) J.M. Ballard, L. Hough, S.P. Phadnis, A.C. Richardson; Selective tetra-tosylation of sucrose: Isolation of the 2,6,1',6'-tetrasulphonate. *Carbohydr. Res.* **1980**, 83, 138–141.
- (88) A.S.M. Sofian, C.K. Lee, A. Linden; Regioselective sulfonylation of 6,1',6'-tri-O-trityl-sucrose through dibutyl-stannylation: Synthesis of 4'-O-sulfonyl derivatives of sucrose. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 2377–2381.
- (89) G.G. McKeown, R.S.E. Serenius, L.D. Hayward, R. Khan; Selective substitution in sucrose: I. The synthesis of 1'-4,6'-tri-O-methyl sucrose. *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 28–36.
- (90) G.W. O'Donnell, G.N. Richards; Synthesis of some partially methylated sucrose derivatives. *Austr. J. Chem.* **1972**, 25, 407–412.
- (91) N.D. Sachinvala, W.P. Niemczura, M.H. Litt; Monomers from sucrose. *Carbohydr. Res.* **1991**, 218, 237–245.
- (92) S. Jarosz; Selective Reactions of the Free Hydroxyl Groups of 2,3,4,3',4'-Penta-O-Benzylsucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15, 73–79.
- (93) I.R. Vlahov, P.I. Vlahova, R.J. Linhardt; Regioselective Synthesis of Sucrose Monoesters as Surfactants. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, 16, 1–10.
- (94) W.M. Macindoe, A. Williams, R. Khan; Tin(IV)-functionalised polymer supports; non-toxic and practical reagents for regioselective acetylation of sucrose. *Carbohydr. Res.* **1996**, 283, 17–25.

- (95) Z. Ciunik, S. Jarosz; Synthesis and Crystal Structures of 6,6'-Dichloro-6,6'-dideoxy-2,3,4,3',4',-penta-O-benzyl-sucrose. *Pol. J. Chem.* **1997**, *71*, 207–212.
- (96) S. Jarosz, M. Mach; Higher Sucrose Analogs: Homologation of a Glucose Unit of Sucrose by Two Carbon Atoms. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1111–1122.
- (97) S. Jarosz, M. Mach, J. Frelek; Synthesis and Structural Analysis of Higher Analogs of Sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 693–705.
- (98) A. Kashem, M. Anissuzzaman, R. L. Whistler; Selective replacement of primary hydroxyl groups in carbohydrates: preparation of some carbohydrate derivatives containing halomethyl groups. *Carbohydr. Res.* **1978**, *61*, 511–518.
- (99) J.M. Garcia Fernandez, A. Gabelle, J. Defaye; Difructose dianhydrides from sucrose and fructo-oligosaccharides and their use as building blocks for the preparation of amphiphiles, liquid crystals, and polymers. *Carbohydr. Res.* **1994**, *265*, 249–270.
- (100) S. Jarosz, A. Listkowski; Synthesis of Macrocyclic Derivatives Containing a Sucrose Unit. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 753–763.
- (101) M.A. Potopnyk, S. Jarosz; Synthesis and Complexation Properties of “Unsymmetrical” Sucrose-Based Receptors. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *23*, 5117–5126.
- (102) A. Gaweł, S. Jarosz; Synthesis of Phosphorylated Derivatives of Sucrose: 6,6'-di-Phosphonate, 6- and 6'-Phosphonates, and 6,6'-di-Phosphine. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 332–347.
- (103) S. Jarosz, B. Lewandowski, A. Listkowski; Sucrose Analogs Containing Sulfur Functionalities. *Phosphorus, silicon, sulfur* **2009**, *184*, 1285–1295.
- (104) J. Burdyńska, B. Lewandowski, S. Jarosz; New Methodology for the Differentiation of the Primary Hydroxyl Groups in 2,3,3',4,4'-Penta-O-Benzylsucrose: Convenient Approach to Sucrose Monophosphines. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 403–415.

- (105) M. Mach, S. Jarosz, A. Listkowski; Crown ethers analogs from sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 485–493.
- (106) F.W. Lichtenthaler, S. Immel, U. Kreis; *in: Carbohydrates as organic raw materials* **1991**, Vol. 1, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1991.
- (107) S. Jarosz, A. Listkowski, M. Mach; Coupling of the C6 and C6' positions of sucrose by metathesis reaction. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 683–687.
- (108) S. Jarosz, A. Listkowski; Towards C-2 symmetrical macrocycles with an incorporated sucrose unit. *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 492–496.
- (109) B. Lewandowski, S. Jarosz; Chiral recognition of α -phenylethylamine by sucrose-based macrocyclic receptors. *Chem. Comm.* **2008**, 6399–6401.
- (110) P.J. Garegg, R. Johansson, C. Ortega, B. Samuelsson; Novel reagent system for converting a hydroxy-group into an iodogroup in carbohydrates with inversion of configuration. Part 3. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 681–683.
- (111) M.A. Potopnyk, B. Lewandowski, S. Jarosz; Novel sucrose-based macrocyclic receptors for enantioselective recognition of chiral ammonium cations. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1474–1479.
- (112) M.A. Potopnyk, S. Jarosz; Synthesis and complexation properties of “unsymmetrical” sucrose-based receptors. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5117–5126.
- (113) F. Davis, S. Higson; *Macrocycles: construction, chemistry, and nanotechnology application*; Wiley, Ltd.: **2011**.
- (114) M.A. Potopnyk; Praca doktorska: „Macrocyclic nitrogen-containing receptors with sucrose unit: synthesis and complexing properties.” *ICHO PAN* **2013**, Warszawa.
- (115) M.A. Potopnyk, P. Cmoch, S. Jarosz; Short Synthesis of Diamide-Linked Sucrose Macrocycles. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4258–4261.
- (116) V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless; A stepwise hydrogen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.

- (117) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia; Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- (118) S. Jarosz, B. Lewandowski; Towards sucrose macrocycles with higher symmetry via a ‘Click Chemistry’ route. *Synthesis* **2008**, *6*, 913–916.
- (119) S. Chandrasekhar, C.L. Rao, C. Nagesh, C.R. Reddy, B. Sridhar; Inter and intramolecular copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azidoalkynes: synthesis of furanotriazole macrocycles. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 5869–5872.
- (120) T.R. Chan, R. Hilgraf, K.B. Sharpless, V.V. Fokin; Polytriazoles as copper(I)-stabilizing ligands in catalysis. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.
- (121) B. Lewandowski, S. Jarosz; Amino-Acid Templated Assembly of Sucrose-Derived Macrocycles. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2532–2535.
- (122) A. Gaweł; Praca doktorska: „Fosfonowe i fosfinowe pochodne sacharozy. Synteza i właściwości.” *ICHO PAN* **2010**, Warszawa.
- (123) A. Gaweł, S. Jarosz; Synthesis of Phosphorylated Derivatives of Sucrose: 6,6'-di-Phosphonate, 6- and 6'-Phosphonates, and 6,6'-di-Phosphine. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 332–347.
- (124) G. Tojo, M. Fernández; Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids. *Basic Reactions in Organic Synthesis* **2007**, 43–60.
- (125) A. Hasuoka, Y. Nishikimi, Y. Nakayama, K. Kamiyama, M. Nakao, K.I. Miygawa, O. Nishimura, M. Fujino; Total synthesis of novel antibiotics pyloricidin A, B and C and their application in the study of pyloricidin derivatives. *J. Antibiot* **2002**, *55*, 191–203.
- (126) L. A. Edye, G. V. Meehan, G. N. Richards; Platinum Catalysed Oxidation of Sucrose. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, *10*, 11–23.
- (127) L. Johnson, D. L. Verraest, J. van Haveren, K. Hakala, J. A. Peters, H. van Bakkum; Methyl α -D-fructofuranoside: Synthesis and conversion into carboxylates. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2475–2484.

- (128) F. W. Lichtenthaler, S. Peters; Carbohydrates as green raw materials for the chemical industry. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 65–90.
- (129) K. Li, R.F. Helm; A practical synthesis of methyl 4-O-methyl- α -D-glucopyranosiduronic acid. *Carbohydr. Res.* **1995**, *273*, 249–253.
- (130) S.R. Carl, G.S Withers; Elucidation of the mechanism of polysaccharide cleavage by chondroitin AC Lyase from flavobacterium heparinum. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9756–9767.
- (131) H. Imagawa, T. Tsuchihashi, R.K. Singh, H. Yamamoto, T. Sugihara, M. Nishizawa; Triethyl- (or trimethyl-)silyl triflate-catalyzed reductive cleavage of triphenylmethyl (trityl) ethers with triethylsilane. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 153–155.
- (132) B. Das, G. Mahender, V.S. Kumar, N. Chowdhury; Chemoselective deprotection of trityl ethers using silica-supported sodium hydrogen sulfate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6709–6711.
- (133) R.F. Borch; Reductive amination with sodium cyanoborohydride: N,N-Dimethylcyclohexylamine. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 124.
- (134) M. Makosza; Phase-transfer catalysis. A general green methodology in organic synthesis. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1399–1403.
- (135) S. Jarosz; Stereoselective reduction of higher sugar enones with zinc borohydride. *Carbohydr. Res.* **1988**, *183*, 201–207.
- (136) M. Jawiczuk, M. Górecki, A. Suszczyńska, M. Karchier, J. Jaźwiński, J. Frelek; Dimolybdenum Tetracarboxylates as Auxiliary Chromophores in Chiroptical Studies of vic-Diols. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8250–8263.
- (137) A. Biela, F. Oulaidi, E. Gallienne, M. Górecki, J. Frelek, O. R. Martin; An improved methodology for the synthesis of 1-C-allyl imino-d-xylitol and -l-arabinitol and their rapid functionalization. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3348–3354.

- (138) W. Schönemann, E. Gallienne, K. Ikeda-Obatake, N. Asano, S. Nakagawa, A. Kato, I. Adachi, M. Górecki, J. Frelek, O. R. Martin; Glucosylceramide Mimics: Highly Potent GCCase Inhibitors and Selective Pharmacological Chaperones for Mutations associated with Types 1 and 2 Gaucher Disease. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 1805–1817.
- (139) S. Jarosz; *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.*, **1985**, 391–396.
- (140) B. Plietker, M. Niggemann; RuCl₃/CeCl₃/NaIO₄: A New Bimetallic Oxidation System for the Mild and Efficient Dihydroxylation of Unreactive Olefins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2402–2405.
- (141) F. Franke, R.D. Guthrie; t-Butyldimethylsilyl ethers of sucrose. *Aust. J. Chem.* **1978**, *30*, 639–647.

B. Org. 383/16



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.383/16



90000000193743