

ZBIGNIEW PAKULSKI

**Nowa, stereoselektywna synteza deoksycukrów
z wykorzystaniem kompleksu acetylożelazowego
i aldehydów monosacharydowych**

Praca przedstawiona Radzie Naukowej
Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
celem uzyskania stopnia
doktora nauk chemicznych

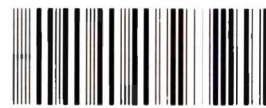
Promotor: Prof. dr hab. Aleksander Zamojski

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

WARSZAWA, 1994

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.198/94



7000000017359



B Orig. 198/94

Rodzicom

Panu Profesorowi Aleksandrowi Zamojskiemu
- mojemu Promotorowi - pragnę podziękować
za wskazanie tematu pracy, wszechstronną
opiekę i stałą gotowość do twórczej dyskusji
w trakcie jej wykonywania.

Wszystkim współpracownikom z Zespołu XX
dziękuję za stworzenie wspaniałej atmosfery.

SPIS TREŚCI

I.	WSTĘP	1
II.	CZEŚĆ LITERATUROWA	
	1. Acetyloželazo i jego zastosowanie w syntezie organicznej	3
	2. Zastosowanie kompleksów metali w syntezie węglowodanów	16
	3. Deoksycukry; występowanie, własności, synteza	20
	3.1 2-Deoksypentozy i 2-deoksyheksozy	20
	3.2 6-Deoksyheptozy	25
	4. Indukcja asymetryczna 1,2	30
III.	BADANIA WŁASNE	37
	1. Reakcje kompleksu acetyloželazowego z aldehydami cukrowymi	38
	1.1 Reakcje aldehydu D-rybozowego (88) z kompleksem acetyloželazowym	40
	1.2 Reakcje aldehydu L-mlekowego (40) z kompleksem acetyloželazowym	41
	1.3 Reakcje aldehydu D-glicerynowego (45) z kompleksem acetyloželazowym ..	42
	1.4 Reakcje aldehydu D-tetrozowego (86) z kompleksem acetyloželazowym	44
	1.5 Reakcje aldehydu D-arabinozowego (89) z kompleksem acetyloželazowym ..	45
	1.6 Reakcje aldehydu L-arabinozowego (90) z kompleksem acetyloželazowym ..	47
	1.7 Reakcje aldehydu D-ksylozowego (91) z kompleksem acetyloželazowym	47
	1.8 Reakcje aldehydu D-liksozowego (92) z kompleksem acetyloželazowym	49
	1.9 Reakcje aldehydu D-galaktozowego (93) z kompleksem acetyloželazowym ..	50
	2. Ustalanie konfiguracji otrzymanych kompleksów żelazowych 94 - 103	52
	3. Mechanizm reakcji kompleksu acetyloželazowego z aldehydami cukrowymi ..	56
	3.1 Reakcje aldehydu L-mlekowego (40) z kompleksem acetyloželazowym	57
	3.2 Reakcje aldehydu D-glicerynowego (45) z kompleksem acetyloželazowym ..	59
	3.3 Reakcje aldehydu D-tetrozowego (86) z kompleksem acetyloželazowym	62
	3.4 Reakcje aldehydów pentozowych (88 - 92) i aldehydu D-galaktozowego (93) z kompleksem acetyloželazowym	62
	3.5 Mechanizm reakcji kompleksu acetyloželazowego z aldehydami cukrowymi ..	63
	4. Otrzymywanie deoksycukrów z kompleksów 94 - 103	71
	4.1 Dekompleksowanie 94	71
	4.2 Dekompleksowanie 95	73
	4.3 Dekompleksowanie 97	74
	4.4 Dekompleksowanie 96	75
	4.5 Dekompleksowanie 98	75
	4.6 Dekompleksowanie 99 i 100	78
	4.7 Dekompleksowanie 101	82
	4.8 Dekompleksowanie 102	83
	4.9 Dekompleksowanie 103	85
	5. Korelacje pomiędzy konfiguracją a widmami ¹ H NMR	87
	5.1 Widma ¹ H NMR estrów	87

	6. Korelacje pomiędzy konfiguracją a widmami CD	91
	6.1 Badanie widm CD β -hydroksyestrów	91
	6.2 Badanie widm CD 1,3-dioli	92
IV.	PODSUMOWANIE	95
V.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	96
	1. Synteza kompleksu acetyloželazowego	96
	2. Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno- β -D- i - β -L-arabinofuranozy	97
	3. Otrzymywanie aldehydów cukrowych	98
	4. Reakcja kompleksu acetyloželazowego z aldehydami cukrowymi	100
	5. Synteza estrów kwasów uronowych	107
	6. Redukcja estrów kwasów uronowych	113
	7. Synteza trioli 85 i 151	115
	8. Metylowanie dioli 130 - 133	116
	9. Synteza laktonów	117
	10. Synteza peracetylowanych 6-deoksyheptoz	120
	11. Otrzymywanie 6-deoksyheptoz	122
	12. Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- α -D-galakt- heptofuranozy (146)	123
	13. Debenzylowanie estrów 147 i 148	126
VI.	LITERATURA	128

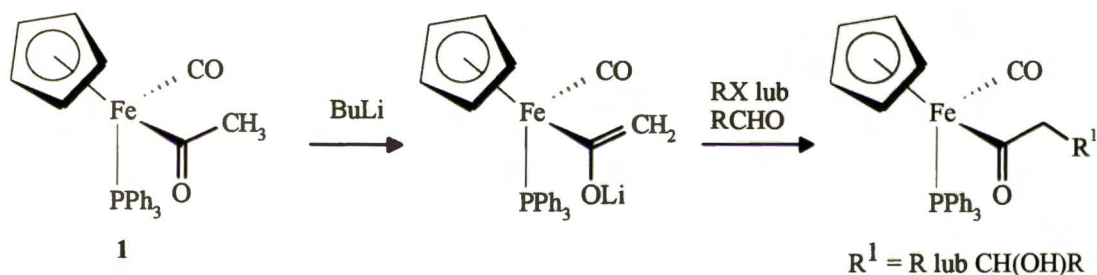
Wykaz stosowanych w pracy skrótów:

AIBN	azo-bis-izobutyronitryl
All	allil
BuLi	butylolit
Bzl	benzyl
CAN	azotan amonowo - cerowo
Cp, η^5 -C ₅ H ₅	cyklopentadienyl
DCC	dicykloheksylokarbodiimid
DIBAH	wodorek diizobutyloglinowy
Fp'	CpFe(CO)(PPh ₃)
LDA	diizopropylamidek litowy
mCPBA	kwasy m-chloronadbenzoesowy
NBS	N-bromoimid kwasu bursztynowego
NOE	efekt jądrowy Overhausera
PPTS	p-toluenosulfonian pirydyny
Py	pirydyna
TBDPS	tert-butyldifenylsilyl
Tr, TrCl	trytyl, chlorek trytylu
Ts, TsCl	tosyl, chlorek tosyłu

I. WSTĘP

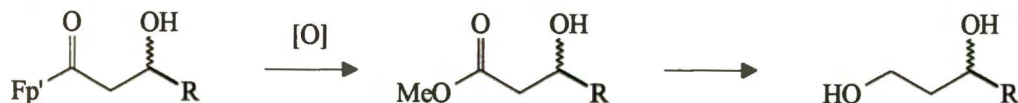
W Zespole XX IChO od kilku lat prowadzone są prace mające na celu opracowanie nowych, stereokontrolowanych metod syntezy z wykorzystaniem kompleksu acetylożelazowego (1). Związek ten, występujący w postaci pary enancjomerów, ulega łatwo deprotonowaniu pod wpływem silnych zasad (butylolit, LDA), a otrzymany enolan reaguje z szeregiem odczynników elektrofilowych. Tę zdolność do rozbudowy ligandu acetylowego po raz pierwszy wykorzystali w syntezie Davies¹ i Liebeskind². Kompleks acetylożelazowy wykazuje bardzo wysoką stereoselektywność w reakcjach z odczynnikami elektrofilowymi, szczególnie halogenkami alkilowymi, a także aldehydami i ketonami. Jego dodatkową zaletą jest łatwa synteza, duża trwałość i odporność na działanie tlenu. Reakcje z udziałem kompleksu acetylożelazowego umożliwiają przedłużanie łańcucha węglowego w wyjściowym związku elektrofilowym o dwa atomy węgla. Literaturowe przykłady reakcji tego kompleksu dotyczą jednak tylko prostych przemian z udziałem achiralnych substratów (**Schemat 1**).

Schemat 1



Dekompleksowanie otrzymanych produktów prowadzi najczęściej do estrów, a w dalszej kolejności (po redukcji grupy estrowej) do alkoholi (**Schemat 2**).

Schemat 2



Chemia węglowodanów w znacznej swej części zajmuje się poszukiwaniem wysoce stereoselektywnych reakcji służących do przedłużania łańcucha węglowego. W tej sytuacji, myśl wykorzystania kompleksu acetylożelazowego, o udokumentowanej, wysokiej stereoselektywności w reakcjach z prostymi aldehydami i ketonami alifatycznymi, wydawała nam się wyjątkowo atrakcyjna. Badanie reakcji kompleksu acetylożelazowego z chiralnymi aldehydami cukrowymi (o określonej konfiguracji) umożliwia określenie wpływu dodanego chiralnego reagenta na wynik

stereochemiczny procesu. Dodatkowo, badania dotyczące wpływu przeciwkationu pozwalają na pogłębienie wiedzy o mechanizmie reakcji i roli zawał sterycznych pochodzących od cząsteczki kompleksu acetylożelazowego.

Przedłużanie szkieletu węglowego w cukrach o dwa atomy węgla (o grupę $-\text{CH}_2\text{COOR}$ lub $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) prowadzi do pochodnych deoksycukrów, ważnej biologicznie klasy związków. Jest to szczególnie istotne, ponieważ praktycznie brak jest dobrej i ogólnej metody syntezy tego typu pochodnych. Opracowanie ogólnych metod i reguł rządzących reakcjami acetylożelaza w układach cukrowych umożliwiło by wypełnienie tej luki.

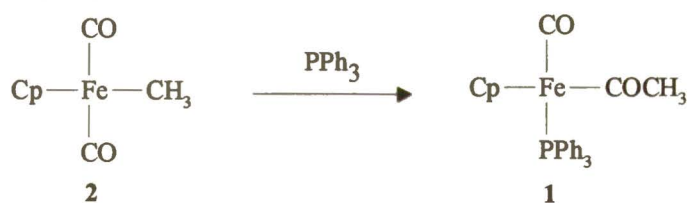
Przedstawiona praca opisuje rezultaty badań nad reakcjami aldehydów cukrowych z anionem kompleksu acetylożelazowego. W wyniku tych badań opracowano dogodną metodę syntezy deoksycukrów oraz sposoby sterowania stereoselektywnością przez manipulowanie zastosowanymi przeciwkationami oraz enancjomerycznie czystymi formami kompleksu acetylożelazowego.

II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

1. Acetylożelazo i jego zastosowanie w syntezie organicznej

η^5 -Cyklopentadienylokarbonylotrifenylofosfino acetylożelazo [$(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)\text{COCH}_3$] (**1**) - zwane dalej kompleksem acetylożelazowym lub acetylożelazem, tworzy pomarańczowe kryształy, praktycznie niewrażliwe na działanie powietrza. Roztwory tego kompleksu ulegają natomiast dość szybkiemu utlenieniu z utworzeniem brunatnego osadu tlenków żelaza. Kompleks acetylożelazowy ulega także rozkładowi pod działaniem silnych kwasów mineralnych. Silne zasady organiczne (BuLi, LDA, MeLi itp.) powodują z kolei deprotonowanie grupy acetylowej. Kompleks acetylożelazowy został otrzymany po raz pierwszy przez Biblera i Wojcickiego w 1966 roku w reakcji η^5 -cyklopentadienylo-dykarbonylometylożelaza (**2**) z trifenylofosfiną³. Ogrzewanie do wrzenia tetrahydrofuranowego roztworu mieszaniny tych związków przez 48 godzin prowadzi do kompleksu acetylożelazowego z bardzo dużą wydajnością. Późniejsze modyfikacje polegające na zamianie tetrahydrofuranu jako rozpuszczalnika w reakcji insercji trifenylofosfiny na acetonitryl pozwoliły na znaczne skrócenie czasu reakcji, przy niewielkim tylko obniżeniu wydajności^{4,5}. Metoda ta umożliwia także otrzymanie w jednej szarży dużych (100 - 150 g) ilości produktu (**Schemat 3**).

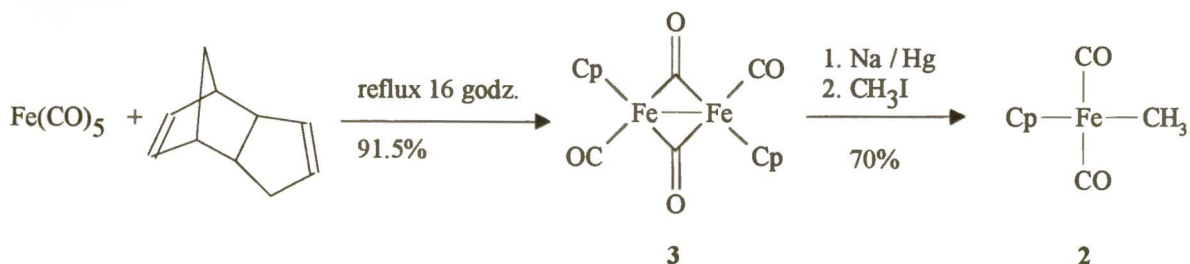
Schemat 3



THF, reflux, 48 godz., 96%
 CH₃CN, reflux, 20 godz., 86%

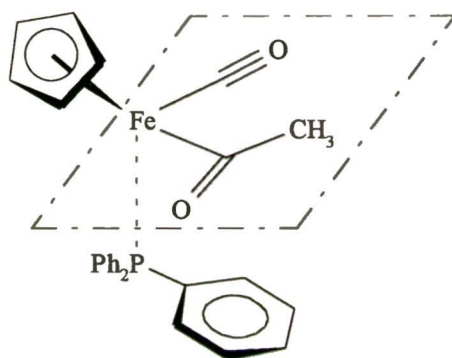
Wyjściowy kompleks metylowy **2** jest łatwo dostępny w dwuetapowej syntezie. W reakcji pomiędzy pentakarbonylkiem żelaza i dicyklopentadienem otrzymuje się dimeryczny kompleks **3**⁶, który poddany redukcji amalgamatem sodowym, a następnie metylowany⁷, daje z wysoką wydajnością sumaryczną pożądaný kompleks metylowy (**Schemat 4**).

Schemat 4



Warto zwrócić szczególną uwagę na budowę przestrzenną kompleksu acetylożelazowego. Cztery ligandy nie są w nim bowiem rozmieszczone równomiernie w układzie tetraedrycznym. Kąty pomiędzy wiązaniami: P-Fe-COCH₃, P-Fe-CO i CO-Fe-COCH₃ wynoszą około 90°, natomiast kąt pomiędzy wiązaniami P-Fe-Cp wynosi około 125° (ponieważ atomy węgla w ligandzie cyklopentadienylowym są równocenne i połączone z atomem żelaza wiązaniami jednakowej długości, za wiązanie Fe-Cp przyjmuje się w tym przypadku odcinek łączący atom żelaza z środkiem pierścienia cyklopentadienylowego). Ligandy acetylowy i tlenek węgla leżą niemal w jednej płaszczyźnie, a ich atomy tlenu ustawione są *anti* względem siebie (**Rys. 1**).

Rys. 1



Budowa ta została wykazana przez badania rentgenostrukturalne których wyniki zostały opublikowane w 1988 roku przez Brunnera i wsp.^{8,9} oraz, niezależnie, przez Eriksa i wsp.¹⁰ w 1990 roku (**Rys. 2**).

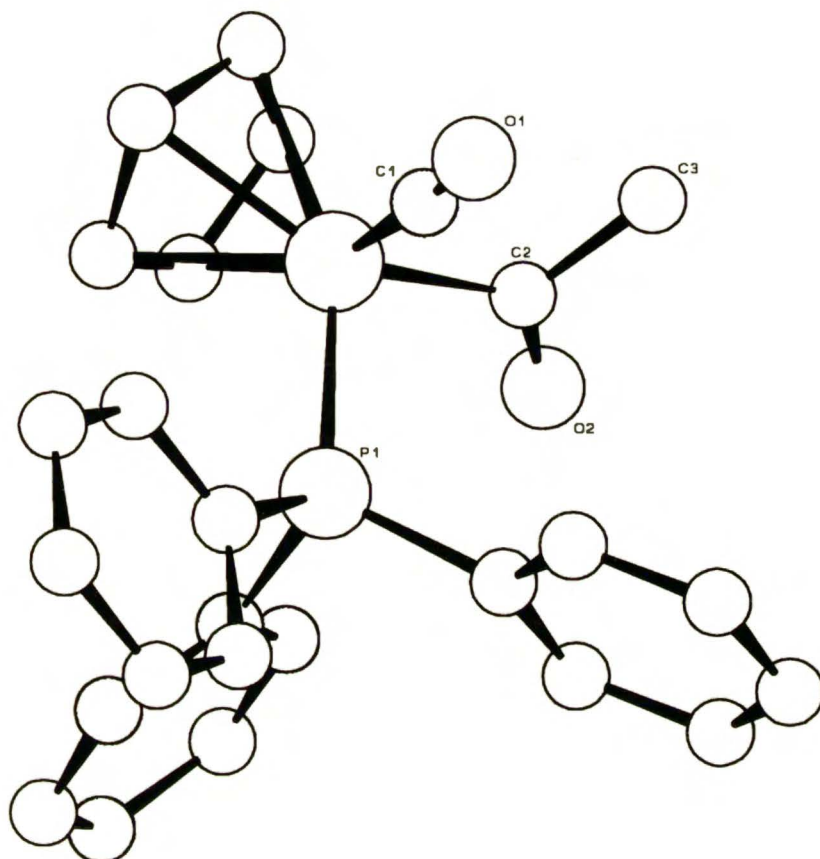
Opisano także szereg struktur rentgenowskich dla pochodnych kompleksu acetylożelazowego^{11,12,13,14}. Taka budowa jest w zasadzie regułą dla kompleksów typu CpM(PPh₃)(L)R [M = Fe, Co, Mn, Re; L = CO, NO]¹⁵⁻¹⁸.

Ligand trifenylfosfinowy, ze względu na swoją wielkość, tworzy płaszczyznę położoną pod ligandem acetylowym, praktycznie uniemożliwiając dostęp do niego od swojej strony. Pierścień cyklopentadienylowy utrudnia natomiast dostęp do grupy acetylowej z drugiej strony. Występujące duże zawady przestrzenne mają, jak się dalej okaże, ogromny wpływ na stereochemię reakcji przebiegających z udziałem grupy acetylowej.

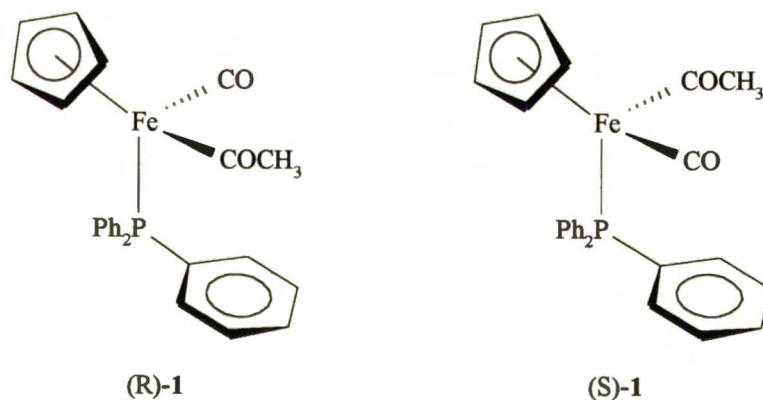
Obecność czterech różnych ligandów warunkuje chiralność atomu żelaza w kompleksie acetylożelazowym. Związek ten występuje w postaci dwóch enancjomerów. Określenie ich konfiguracji absolutnej wymaga ustalenia starszeństwa podstawników. W tym przypadku zakłada się następującą ich kolejność: Cp > PPh₃ > CO > COCH₂R, traktując ligand cyklopentadienylowy jako jeden atom (**Rys. 3**).

Opisana metoda syntezy kompleksu acetylożelazowego prowadzi oczywiście do racematu. Synteza czystych enancjomerów acetylożelaza jest znacznie trudniejsza. Pierwszą i do niedawna

Rys. 2



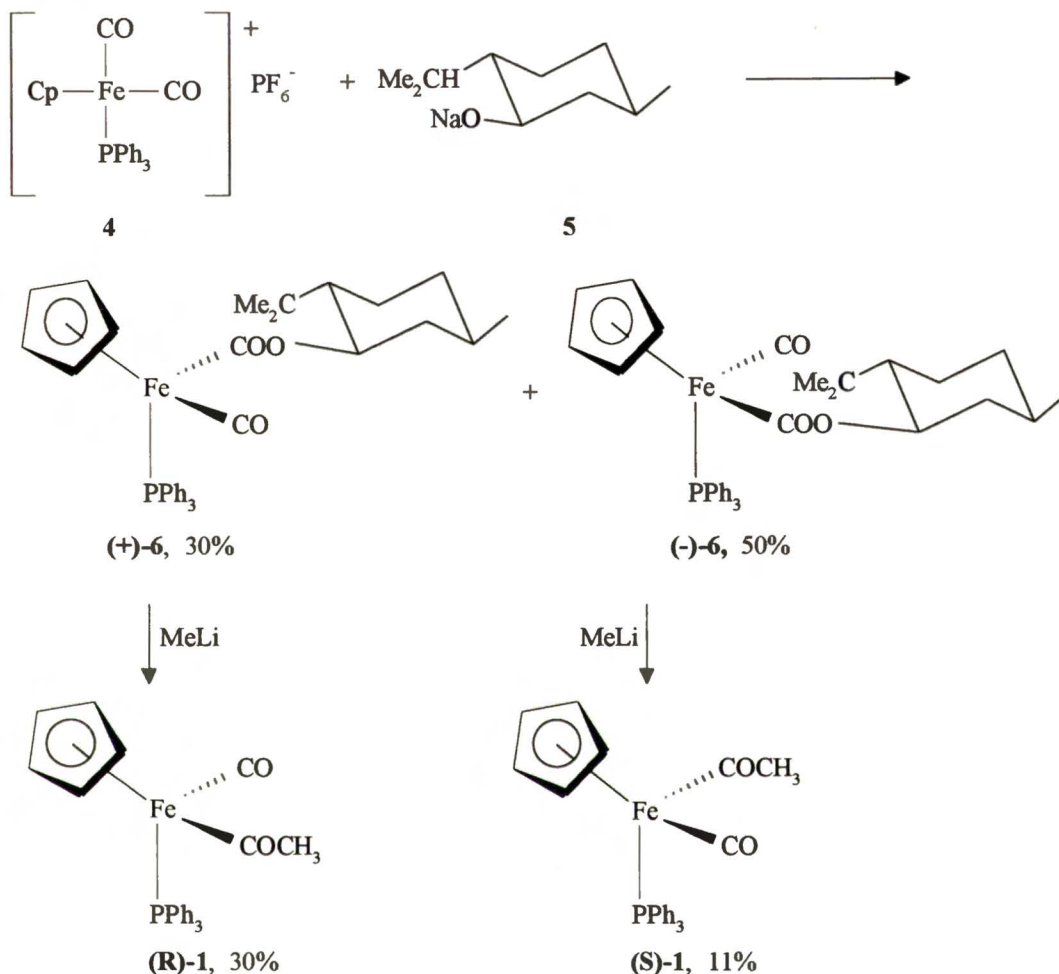
Rys. 3



jedyną opisaną w literaturze metodą syntezy optycznie czynnego acetylożelaza była metoda Brunnera^{19,20}. Substratem w tej syntezie jest kompleksowy fluorofosforan **4**, który poddawany reakcji z solą sodową mentolu (**5**) tworzy mieszanę diastereoizomerycznych estrów **6**. Po ich rozdzieleniu przez krystalizację, działa się na każdy z nich z osobną metylolitem, otrzymując w reakcji przebiegającej z inwersją konfiguracji, optycznie czynne acetylożelazo. Wadą metody jest

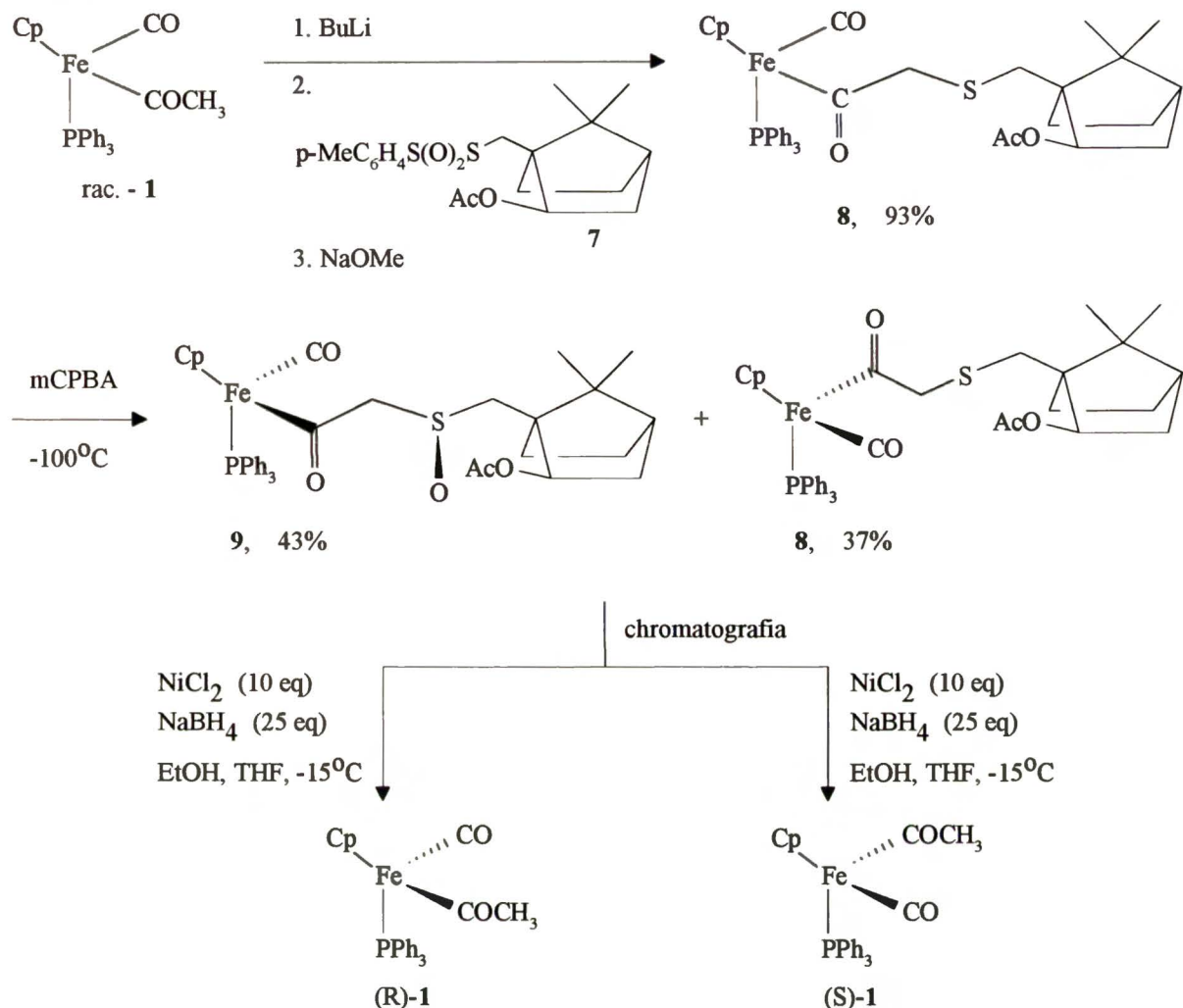
jej bardzo niska wydajność sumaryczna wynosząca ok. 9% dla enancjomeru R i ok 5% dla enancjomeru S (**Schemat 5**).

Schemat 5



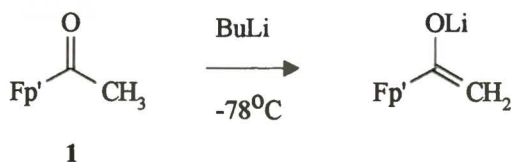
Ostatnio, Davies zaproponował metodę rozdzielania racemicznego acetylożelaza²¹. W tym celu, racemat poddawano reakcji z chiralnym tiosulfonianem (1S)-10-merkaptioizoborneolu (**7**). Utworzonych diastereomerycznych kompleksów **8**, niestety, nie udało się rozdzielić. Ich zróżnicowanie osiągnięto przez utlenienie atomu siarki za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego w temperaturze -100°C . W tej temperaturze utlenieniu ulega atom siarki tylko w jednym z diastereoizomerów. Otrzymana mieszanina chiralnego siarczku **8** i chiralnego sulfotlenku **9** jest już łatwa do rozdzielania chromatograficznego. Dalsze postępowanie jest identyczne dla obu związków. Redukcja za pomocą borku niklu, otrzymywanego *in situ* z borowodorku sodowego i chlorku niklu (II), prowadzi do usunięcia reszty merkaptioizobornylowej i otrzymania enancjomerycznie czystych kompleksów acetylożelazowych. Sumaryczna wydajność procesu jest dobra i wynosi 27% dla enancjomeru S i 21% dla enancjomeru R (**Schemat 6**).

Schemat 6



Pierwsze reakcje przebiegające na grupie acetylowej opisano na przełomie lat 1982 - 83. Ukazały się wtedy dwie prace traktujące o deprotonowaniu kompleksu acetylożelazowego (1) za pomocą silnych zasad (butylolit i LDA)^{1,2} (Schemat 7).

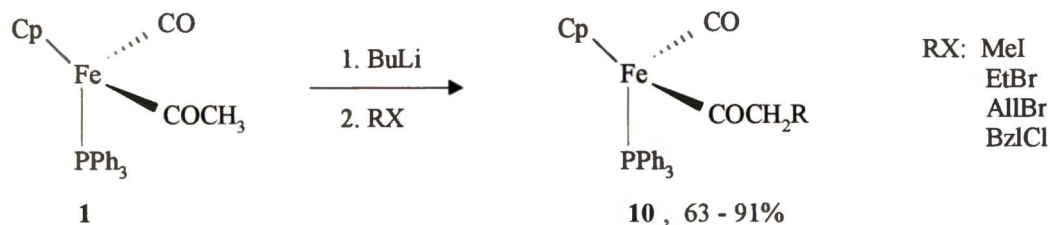
Schemat 7



Otrzymany po deprotonowaniu enolan okazał się związkiem bardzo reaktywnym, ulegającym reakcjom z szeregiem klasycznych odczynników elektrofilowych. I tak, alkirowanie enolanu za pomocą halogenków alkilowych pozwala otrzymać kompleksy 10 z przedłużonym łańcuchem węglowym w grupie acetylowej. Reakcje te zachodzą na ogół z bardzo dobrymi

wydajnościami^{1,2} (Schemat 8).

Schemat 8



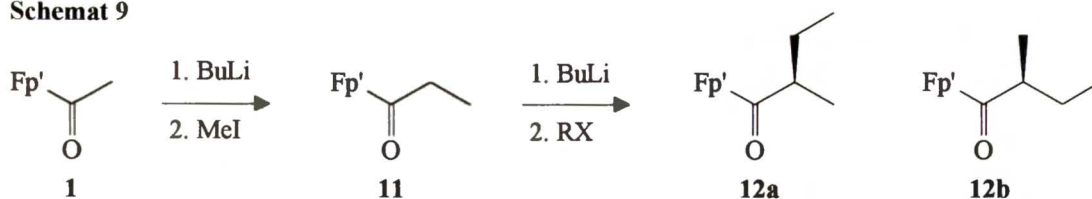
Jeżeli otrzymane po alkirowaniu kompleksy podda się powtórnie deprotonowaniu i alkirowaniu, to w reakcji tworzy się nowe centrum chiralności. Procesy te przebiegają na ogół z wysoką stereoselektywnością. Zmiana kolejności odczynników alkirowujących powoduje odwrócenie stereoselektywności i otrzymanie związków epimerycznych. I tak np. reakcja anionu acetylożelazowego z jodkiem metylu prowadzi do kompleksu propionylożelazowego (**11**), który poddany deprotonowaniu i alkirowaniu jodkiem etylu daje dwa diastereoizomeryczne produkty **12** o konfiguracji RR/SS i RS/SR w proporcji 45 : 1. Odwrócenie procedury, a więc najpierw reakcja z jodkiem etylu, a następnie metylowanie powstałego kompleksu butyrylożelazowego (**13**), daje w przewadze drugi z diastereoizomerów (w proporcji 1 : 30). Przy okazji zaobserwowano, że dodanie do roztworu enolanu litowego dietylochloglinu, przed dodaniem czynnika alkirowującego, a więc przeprowadzenie wymiany kationu litowego na kation dietyloglinowy, w istotny sposób wpływa na proporcje powstających diastereoizomerów^{22,23} (Schemat 9).

Należy tutaj dodać, że reakcje alkirowania kompleksu metoksyacetylożelazowego (**14**) są w pełni stereoselektywne i prowadzą do otrzymania tylko jednego diastereoizomeru²⁴ (Schemat 10).

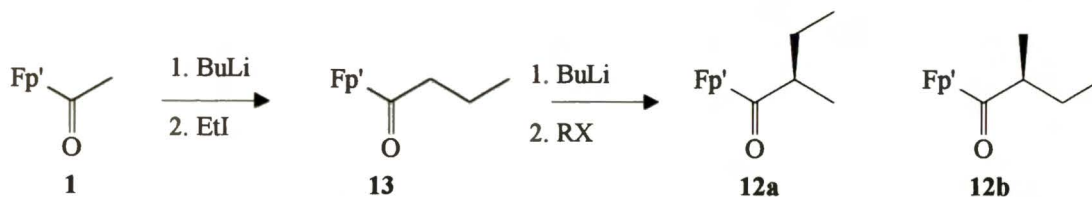
W przeciwieństwie do poprzedniego przykładu, kompleks fenyloacetylożelazowy (**15**) ulega alkirowaniu tylko z małą stereoselektywnością. Co ciekawsze, proporcje powstających diastereoizomerów **16** zależą od użytej zasady²⁵ (Schemat 11).

Opisane reakcje prowadzą do ciekawych i użytecznych produktów. Z preparatywnego punktu widzenia najważniejsze są jednak bez wątpienia reakcje kompleksu acetylożelazowego z aldehydami i ketonami, a więc związkami zawierającymi grupę karbonylową. W ich wyniku generuje się nowe centrum chiralności w położeniu β , a otrzymane kompleksy z funkcją hydroksylową mogą być prekursorami chiralnych β -hydroksykwasów. W tych reakcjach szczególna rola przypada kationowi metalicznemu związanemu z anionem acetylożelazowym. O ile w przypadku reakcji z enolanem litowym stereoselektywności kondensacji są na ogół niskie, to wymiana kationu litowego na kation dietyloglinowy względnie di-*sec*-butyloglinowy, znacznie podwyższa stereoselektywność procesu. W przypadku prostych aldehydów alifatycznych i aromatycznych typowe proporcje diastereoizomerów powstających w reakcji z enolanem litowym

Schemat 9

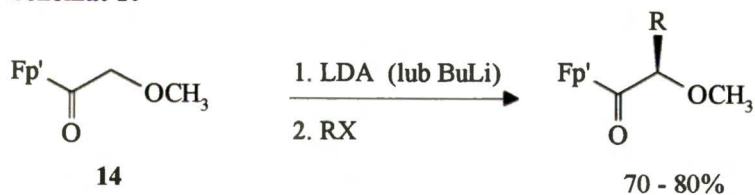


RX:	12a	:	12b
EtI	45	:	1
EtI / Et ₂ AlCl	200	:	1



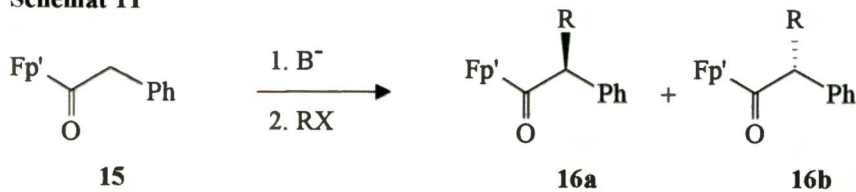
RX:	12a	:	12b
MeBr	1	:	30
MeI	1	:	30
MeOTs	1	:	>200
MeI / Et ₂ AlCl	1	:	>200

Schemat 10



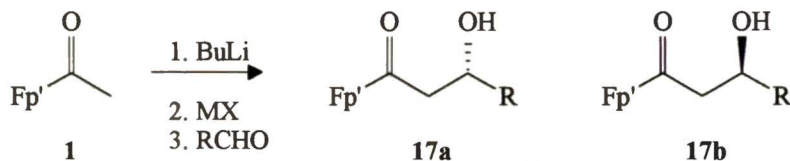
RX = MeI, EtBr, iBuBr, iPrBr, AllBr, BzlBr

Schemat 11



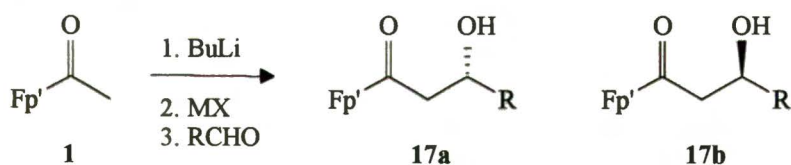
RX	16a : 16b		
	LDA	tBuLi	nBuLi
MeI	1.0 : 2.4	1.6 : 1.0	6.3 : 1.0
EtBr	1.0 : 2.4	1.6 : 1.0	3.5 : 1.0
AllBr	1.0 : 1.8		6.4 : 1.0
BzlBr	1.0 : 2.3	1.4 : 1.0	8.2 : 1.0

wynoszą ok. 1.2 - 1.7 : 1.0. Natomiast zastosowanie enolanu dialkiloglinowego prowadzi do wyraźnej zmiany. Tworzenie jednego ze stereoizomerów jest preferowane i proporcje produktów wynoszą - wg. Daviesa - ok. 20 - 100 : 1¹² (**Schemat 12**).

Schemat 12

RCHO	17a : 17b	
	enolan litowy	enolan dietyloglinowy
CH ₃ CHO	1.4 : 1	24 : 1
EtCHO	1.2 : 1	>100 : 1
iPrCHO	1.7 : 1	>100 : 1
PhCHO	1.3 : 1	20 : 1

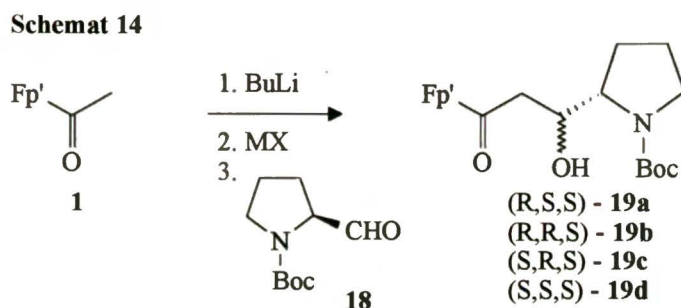
Liebeskind wykazał, że w tych samych warunkach enolan cyny (II) powoduje odwrócenie stereosektywności procesu w porównaniu z enolanem dialkiloglinowym^{26,27} (**Schemat 13**).

Schemat 13

RCHO	MX	17a : 17b
MeCHO	iBu ₂ AlCl	4.4 : 1.0
	SnCl ₂	1.0 : 5.4
EtCHO	iBu ₂ AlCl	5.2 : 1.0
	SnCl ₂	1.0 : 11.6
iPrCHO	iBu ₂ AlCl	8.2 : 1.0
	SnCl ₂	1.0 : 11.0
PhCHO	iBu ₂ AlCl	3.5 : 1.0
	SnCl ₂	1.0 : 13.3

W opisanych przykładach wpływ stereoróżnicujący wywiera tylko chiralna budowa kompleksu. Możliwe jest jednak wprowadzenie dodatkowego centrum chiralności wraz z

reagującym aldehydem. Taka kombinacja pozwala na określenie wzajemnego wpływu centrum chiralności na atomie żelaza i atomie (atomach) węgla pochodzącego z cząsteczki aldehydu. Literaturowe przykłady reakcji acetylożelaza z optycznie czynnymi aldehydami są jednak bardzo nieliczne. Ograniczają się one tylko do prostych pochodnych α -aminoaldehydów i aldehydu D-glicerynowego. Optycznie czynny aldehyd **18** otrzymany z L-proliny, w reakcji z acetylożelazem tworzy, zgodnie z oczekiwaniami, cztery diastereoizomeryczne produkty **19a** - **19d**. Obserwuje się tu preferencję ataku na stronę *Si* grupy karbonylowej (w przypadku enolanu dietyloglinowego enancjomeru R_{Fe}) lub stronę *Re* (w przypadku enancjomeru S_{Fe}). Enolan cyny (II) powoduje odwrócenie stereoselektywności kondensacji^{28,29} (**Schemat 14**).



MX	19a	19b	19c	19d
Et_2AlCl	51	: 1.5	: 47	: 0.5
$SnCl_2$	1	: 51	: 7	: 41

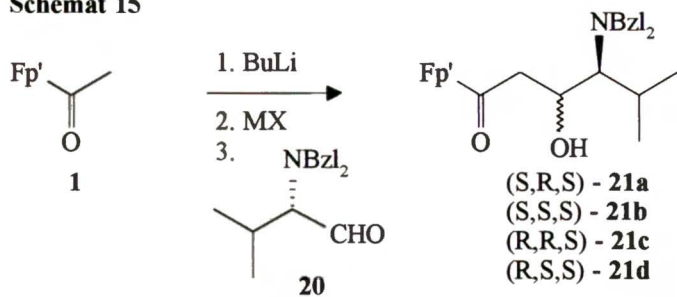
Podobne wyniki otrzymano w reakcjach pochodnych (S)-waliny **20** i (S)-leucyny **22**³⁰ (**Schemat 15**).

Wyniki otrzymane przez Daviesa w reakcji anionu acetylożelazowego z aldehydem D-glicerynowym³¹ będą szczegółowo dyskutowane w **Badaniach własnych**.

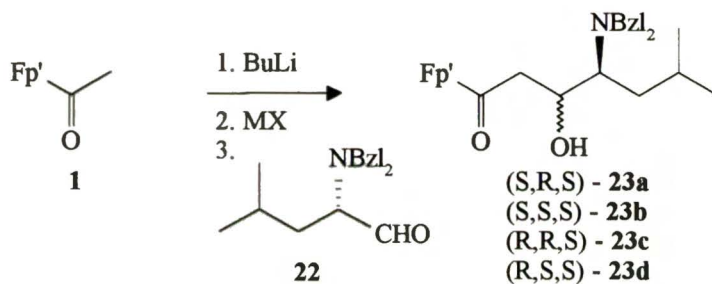
Anion acetylożelazowy reaguje także z iminami. W reakcji tej powstają β -aminozwiązki **24**. Podobnie jak w poprzednich przykładach, następuje tu generowanie nowego centrum chiralności. Reakcje przebiegające z dodatkiem chlorku dietyloglinowego, a więc z udziałem enolanu dietyloglinowego, charakteryzują się wysoką stereoselektywnością. Badano tu głównie aryłowe pochodne imin w których podstawnik aryłowy znajdował się na atomie azotu lub węgla²⁷ (**Schemat 16**).

O użyteczności otrzymanych w reakcjach z aldehydami kompleksów decyduje możliwość ich przekształcenia do produktów nie zawierających atomu żelaza. Opisano kilka metod dekompleksowania. Są one bardzo podobne i polegają na łagodnym utlenianiu. Jako utleniacze stosuje się brom, jod, N-bromoimid kwasu bursztynowego lub azotan cerowo-amonowy. Reakcje prowadzi się w obecności wody, alkoholi lub amin, co pozwala otrzymać odpowiednio kwasy,

Schemat 15

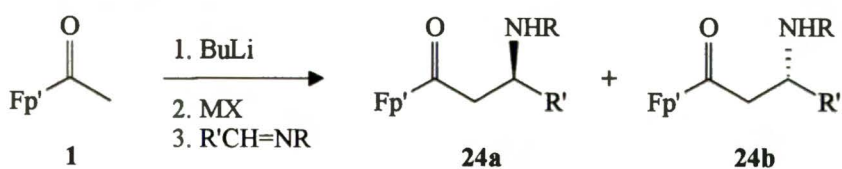


1	MX	21a	21b	21c	21d
(R,S)-1	Li	8.9	: 6.0	: 8.3	: 5.0
(R)-1	Et ₂ AlCl	-	: -	: 1.0	: 4.0
(S)-1	Et ₂ AlCl	23.0	: 1.0	: -	: -



1	MX	23a	23b	23c	23d
(R,S)-1	Li	3.2	: 1.0	: 2.8	: 1.3
(R,S)-1	Et ₂ AlCl	5.0	: -	: 1.0	: 4.3
(S)-1	Et ₂ AlCl	25.0	: 1.0	: -	: -

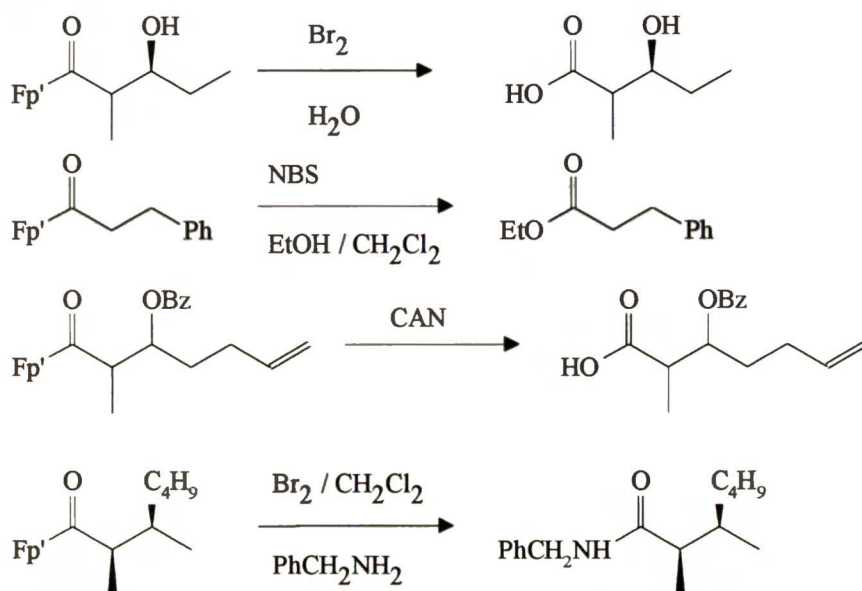
Schemat 16



R'CH=NR	MX	24a : 24b
	Li	5.7 : 1.0
	Et ₂ AlCl	20.0 : 1.0
	Et ₂ AlCl	20.0 : 1.0
	Et ₂ AlCl	25.0 : 1.0
	Et ₂ AlCl	1.3 : 1.0

estry lub amidy. Istniejące centra chiralności pozostają w tych warunkach nienaruszone i nie obserwuje się racemizacji^{2,11,32-34} (**Schemat 17**).

Schemat 17



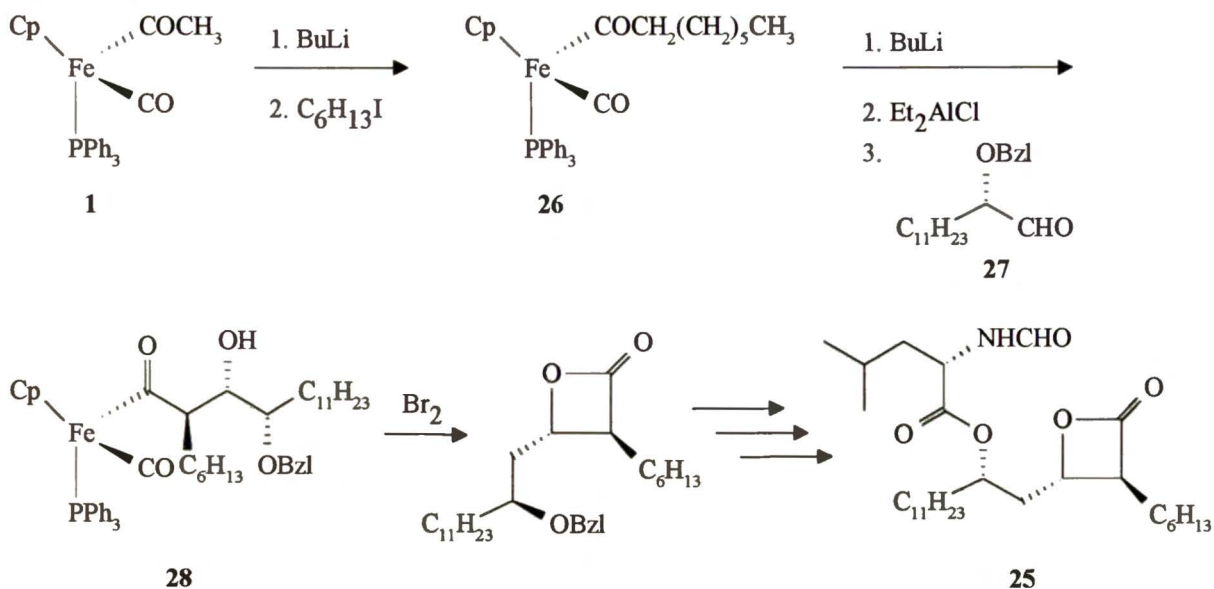
Dostępność enancjomerycznie czystych form kompleksu acetylożelazowego oraz możliwość przeprowadzania reakcji z wysoką stereoselektywnością i w kierunku określonego stereoizomeru, umożliwiło zastosowanie tego związku w syntezie szeregu pochodnych naturalnych i biologicznie czynnych. Kompleks acetylożelazowy umożliwia syntezę chiralnych cząsteczek, trudno dostępnych na innej drodze.

Połączenie alkilowania i kondensacji aldolowej umożliwiło syntezę tetrahydrolipstatyny (**25**), związku będącego inhibitorem esteraz³⁵ oraz obniżającego poziom cholesterolu i zwalczającego otyłość³⁶. Alkilowanie acetylożelaza za pomocą jodku heksylu, a następnie, po deprotonowaniu otrzymanego kompleksu oktanoilożelazowego (**26**) i jego kondensacji z (*S*)-3-benzylotetradekanołem (**27**) wobec chlorku dietyloglinowego generuje z wysoką wydajnością kompleks **28** zawierający mniej niż 5% diastereoizomeru. Jego dalsze przekształcenia prowadzą do tetrahydrolipstatyny³⁷ (**Schemat 18**).

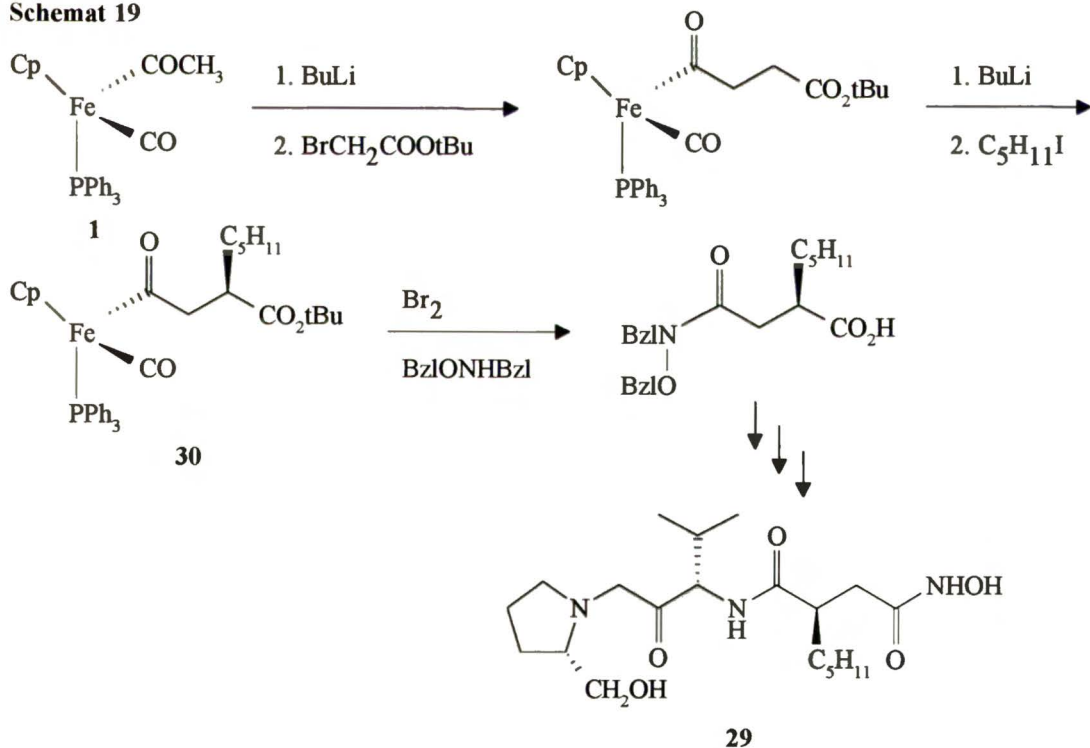
Podobny tryb postępowania zastosowano przy stereoselektywnej syntezie (-)-aktynoniny (**29**), związku naturalnego o własnościach antybiotycznych³⁸ izolowanego z bakterii szczepu *Actinomycetae* i *Streptomycetae*³⁹. Kompleks acetylożelazowy wykorzystano w tym przypadku przy syntezie pochodnej kwasu bursztynowego, stanowiącej fragment aktynoniny. Alkilowanie enancjomeru S_{Fe} bromooctanem tert-butylovym, a następnie jodkiem pentylu prowadzi do pochodnej **30** z grupą pentylową w pozycji β do grupy karbonylowej pochodzącej z acetylożelaza⁴⁰. Wskazuje to na wyższą kwasowość protonów znajdujących się w sąsiedztwie reszty estrowej. Dalsze przekształcenia kompleksu **30** prowadzą do (-)-aktynoniny (**Schemat 19**).



Schemat 18



Schemat 19



Przedstawione przykłady nie wyczerpują możliwości preparatywnych zastosowań kompleksu acetylożelazowego. Pełny przegląd syntez z wykorzystaniem tego kompleksu można znaleźć w pracach przeglądowych⁴¹⁻⁴⁵. We wszystkich opisanych przykładach, poświęconych syntezie związków optycznie czynnych, wykorzystuje się olbrzymie możliwości sterowania

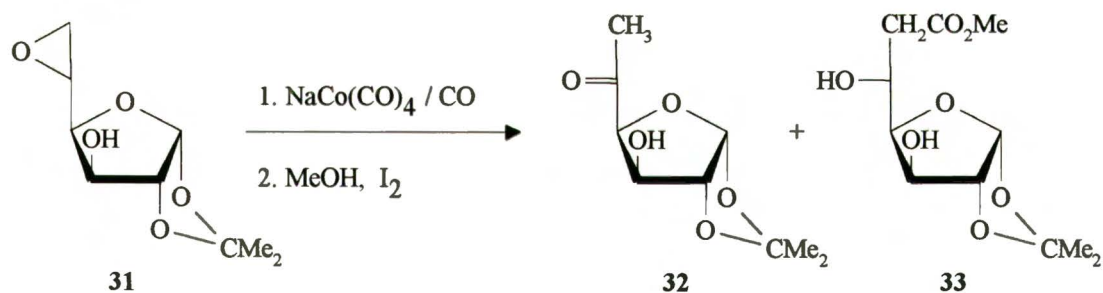
stereochemią procesu przez kompleks acetylożelazowy. Reakcje z tym kompleksem charakteryzują się na ogół dobrymi wydajnościami chemicznymi oraz wysoką stereoselektywnością. W literaturze publikowane są co roku prace poświęcone badaniom nad kompleksem acetylowym i jego wykorzystaniem w syntezie organicznej.

2. Zastosowanie kompleksów metali w syntezie węglowodanów

Chemia związków metaloorganicznych przeżywa obecnie okres bardzo intensywnego rozwoju. Ostatnio wzrasta także liczba aplikacji syntetycznych tej dziedziny chemii. Generalnie, kompleksy metali przejściowych stosowanych w chemii organicznej można podzielić na dwie grupy. Pierwszą stanowią związki stosowane jako katalizatory umożliwiające przeprowadzenie regio- i stereoselektywnych reakcji. Drugą grupę, bardzo nieliczną, tworzą kompleksy stosowane w ilościach stechiometrycznych, będące *de facto* substratami w syntezie. Wśród nich można wyróżnić takie, w których metal stanowi centrum asymetrii (np. kompleks acetylożelazowy) lub jego wprowadzenie do podstawowej cząsteczki powoduje pojawienie się czynności optycznej (np. kompleksy trikarbonożelaza z dienami). Mimo wielu zalet, m. in. wysokiej stereoselektywności reakcji, liczba ich zastosowań syntetycznych jest nadal bardzo niewielka. Wynika to prawdopodobnie z występujących niekiedy trudności w syntezie czystych enancjomerycznie kompleksów, problemów z regeneracją oraz związaną z tym dość wysoką ceną. W tym rozdziale chciałbym, w dużym skrócie, omówić zastosowanie kompleksów drugiej grupy w syntezie węglowodanów.

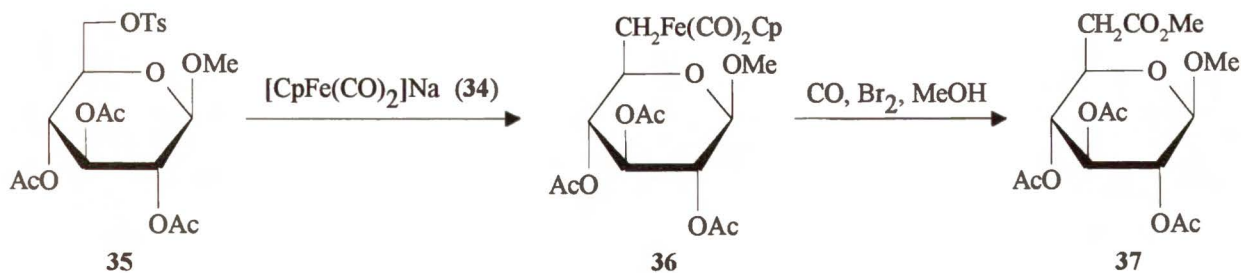
Pierwszymi związkami metaloorganicznymi stosowanymi w chemii cukrów były bez wątpienia związki Grignarda stosowane do przedłużania łańcucha węglowego⁴⁶⁻⁴⁹. Metale przejściowe natomiast, zostały wprowadzone przez Rosenthala który stosował związki kobaltu do przeprowadzania reakcji otwarcia pierścienia epoksydowego⁵⁰⁻⁵² (**Schemat 20**).

Schemat 20



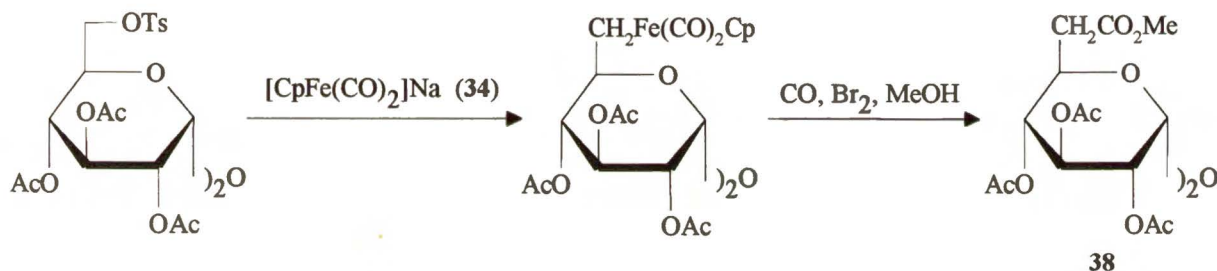
Metoda ta gwarantowała co prawda wysokie wydajności, jednakże konieczność stosowania wysokiego ciśnienia, wysokiej temperatury lub długiego czasu reakcji, a także konieczność syntezy terminalnych epoksydów ogranicza znacznie jej użyteczność. Baer i Hanna zaproponowali stosowanie w reakcjach soli sodowej cyklopentadienylodikarbonożelaza (**34**), która alkilowana za pomocą 6-bromo- lub 6-O-tosylo-heksopiranoz (**35**) daje odpowiednie kompleksy cukrowe **36**. Otrzymany produkt można dekompleksować w strumieniu tlenu węgla za pomocą bromu, otrzymując estry kwasów uronowych **37**⁵³ (**Schemat 21**).

Schemat 21



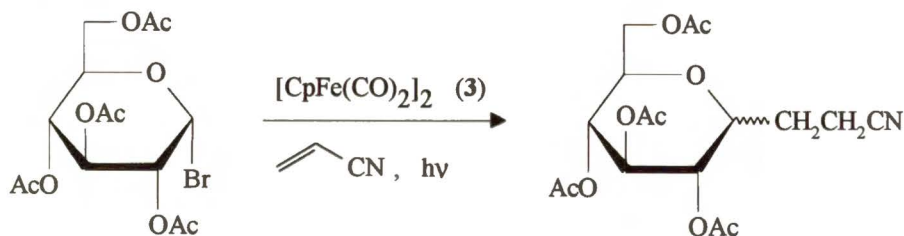
Ta sama procedura została wykorzystana do syntezy homologów trehalozy **38**⁵⁴ (Schemat 22).

Schemat 22



Poprzednie metody służyły do przedłużania łańcucha węglowego od strony końcowego atomu węgla. Giese zaproponował metodę wolnorodnikowego dołączania grupy allylowej do anomerycznego atomu węgla. Ze względu na rodnikowy przebieg reakcji metoda ma jednak znaczne ograniczenia⁵⁵ (Schemat 23).

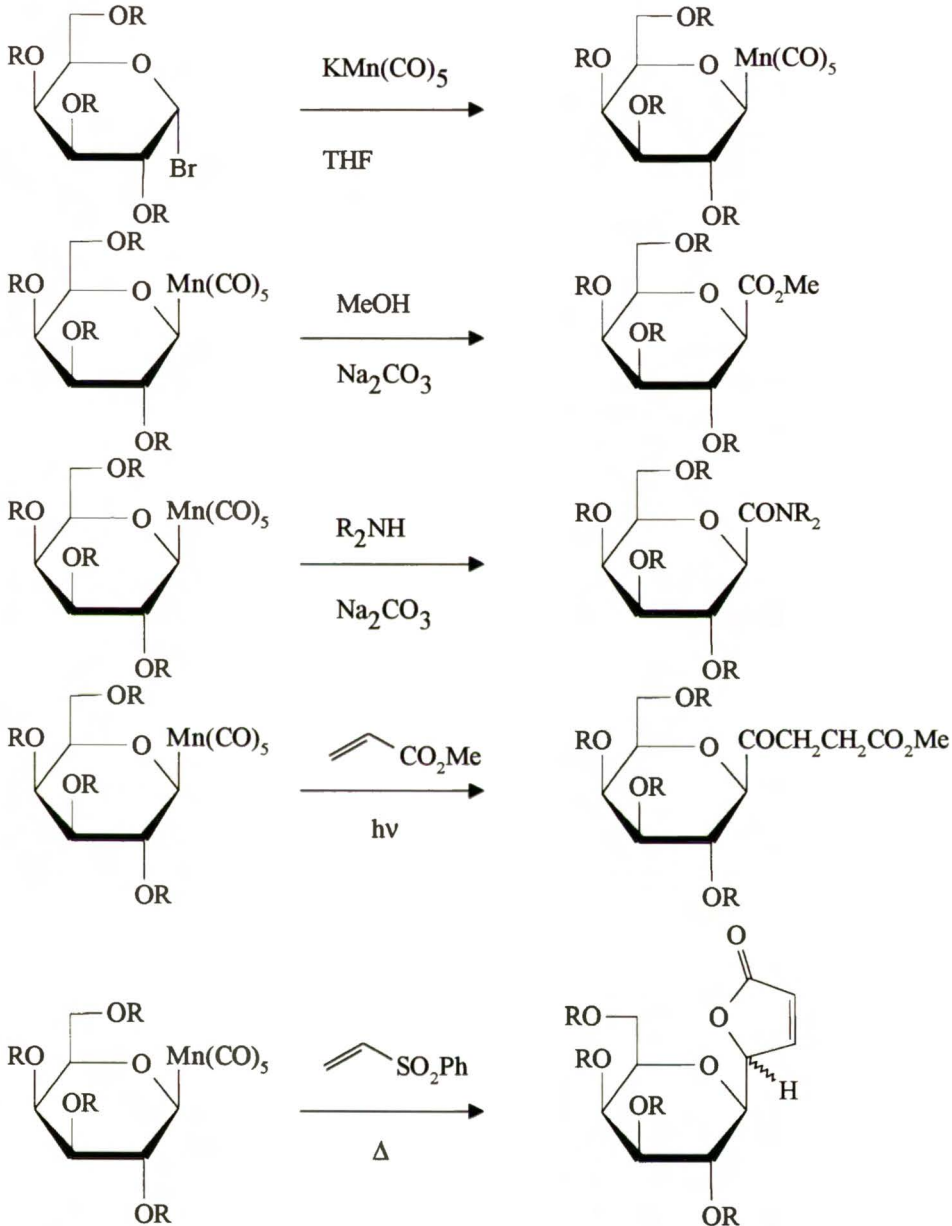
Schemat 23



Funkcjonalizacja węgla anomerycznego jest możliwa także przez zastosowanie kompleksów manganowych. DeShong otrzymywał je z bromków glikozylowych (odpowiednio zabezpieczone pochodne glukozy, mannozy, galaktozy, rybozy i arabinozy). Ich reakcje z alkoholami, aminami,

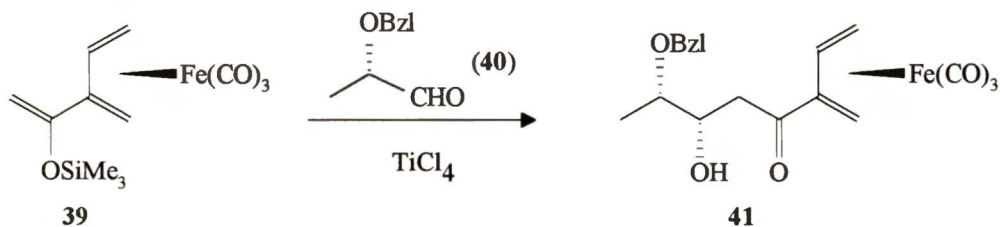
akrylanem metylu czy sulfonem fenylo-winylovym prowadzą do odpowiednich pochodnych⁵⁶ (Schemat 24).

Schemat 24



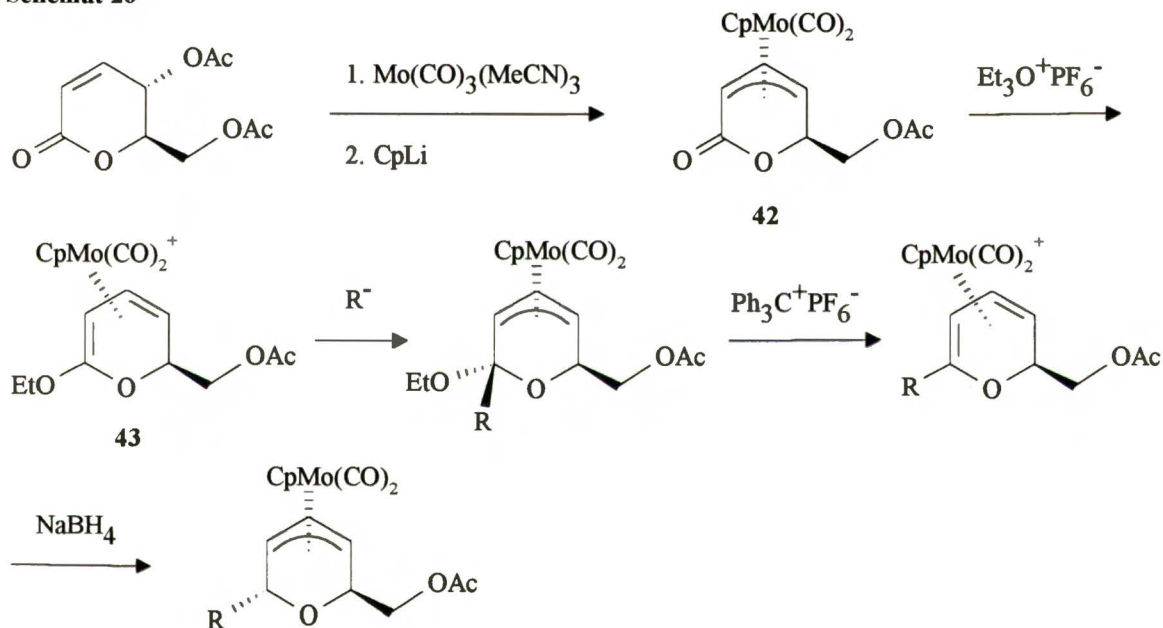
Interesującym przykładem kompleksów żelaza są pochodne typu η^4 z dienami. Związki te są łatwo dostępne w optycznie czystej postaci przez rozdzielanie racematu⁵⁷. Dienowy kompleks trikarbonylożelaza **39** reaguje z aldehydem mlekowym **40** w obecności czterochlorku tytanu dając addukt **41** jako jedyny produkt reakcji⁵⁸ (Schemat 25).

Schemat 25



Kompleksy molibdenowe znalazły miejsce w chemii cukrów dzięki ostatnim pracom Liebeskinda⁵⁹. Łatwy w syntezie kompleks **42** typu η^3 reaguje z $\text{Et}_3\text{O}^+\text{PF}_6^-$ dając odpowiedni acetal **43**. Związek ten ulega regio- i stereoselektywnemu alkiwowaniu⁶⁰ (Schemat 26).

Schemat 26



Z przedstawionego przeglądu widać, że jakkolwiek chemia metaloorganiczna należy do najszybciej rozwijających się gałęzi chemii, to jednak jej aplikacje w syntezie węglowodanów są nadal bardzo nieliczne.

3. Deoksycukry; występowanie, własności, synteza

Uwagi ogólne

Literatura dotycząca deoksycukrów jest bardzo bogata. Wynika to z dużego znaczenia biologicznego i syntetycznego tej klasy związków. Niestety, brak jest dobrego i aktualnego przeglądu chemii deoksycukrów. Opublikowane prace są już przestarzałe⁶¹⁻⁶². Ponieważ w części **Badania własne** będę omawiał syntezę 2-deoksyntoz, 2-deoksyheksoz i 6-deoksyheptoz, w tym rozdziale przedstawię, z konieczności w dużym skrócie, chemię tylko tych klas związków.

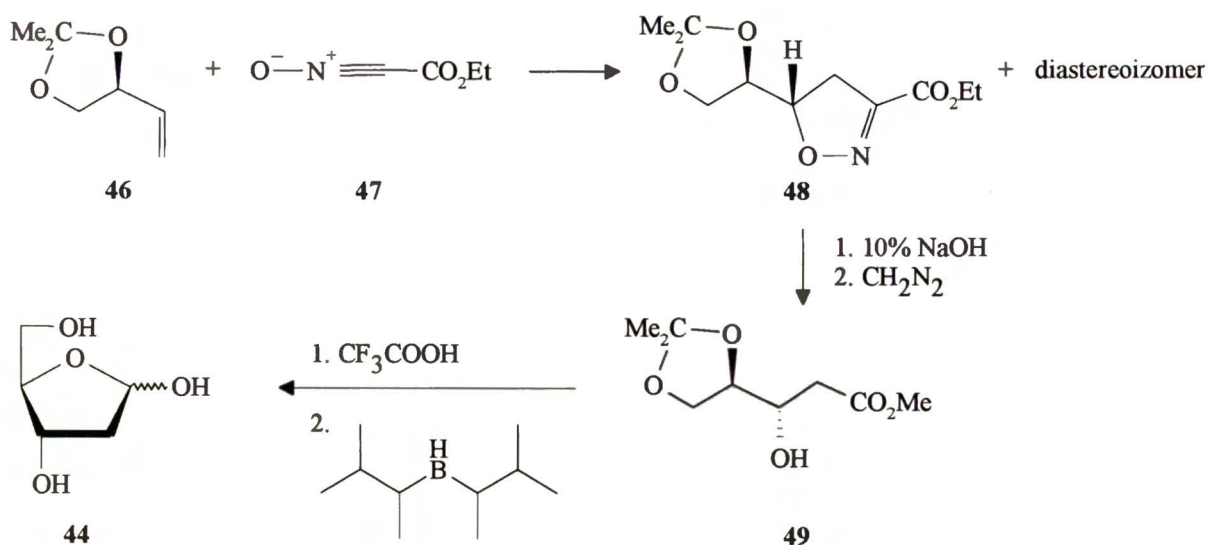
3.1 2-Deoksyntozy i 2-deoksyheksozy

Syntezę 2-deoksycukrów można realizować na trzy sposoby: przez modyfikację gotowego fragmentu cukrowego, przez degradację cukru wyższego lub przedłużenie łańcucha węglowego w monosacharydach niższego rzędu. Charakterystyczne jest, że metoda pierwsza, teoretycznie najprostsza jest stosowana stosunkowo rzadko. Najczęściej do syntezy stosuje się aldehyd D-glicerynowy, erytrozę czy pochodne kwasu winowego przedłużając ich szkielet węglowy. Głównym problemem pozostającym do rozwiązania przy tego typu syntezie jest rozdzielenie powstających na ogół równocześnie epimerów oraz opracowanie metod zapewniających wysoce stereoselektywny przebieg kondensacji.

Najczęściej syntezowanym 2-deoksy-sacharydem jest bez wątpienia 2-deoksy-D-ryboza, co jednak nie powinno dziwić, jako że jest ona głównym składnikiem cukrowym kwasów nukleinowych. Inne 2-deoksycukry spotyka się w przyrodzie stosunkowo rzadko. I tak np. 2-deoksy-D-glukozę i jej pochodne znaleziono w paprociach z gatunku *Pteridaceae*⁶³. Ten sam związek wydzielono z grzybów rodzaju *Penicillium brevicompactum*⁶⁴ i *Penicillium citrinum*⁶⁵ jako składnik inhibitora enzymów - kompaktyny. Inne 2-deoksy-cukry są składnikami kwasów aureolowych stosowanych jako związki przeciwnowotworowe (olivomycyna, chromomycyna, mitramycyna)^{66,67}.

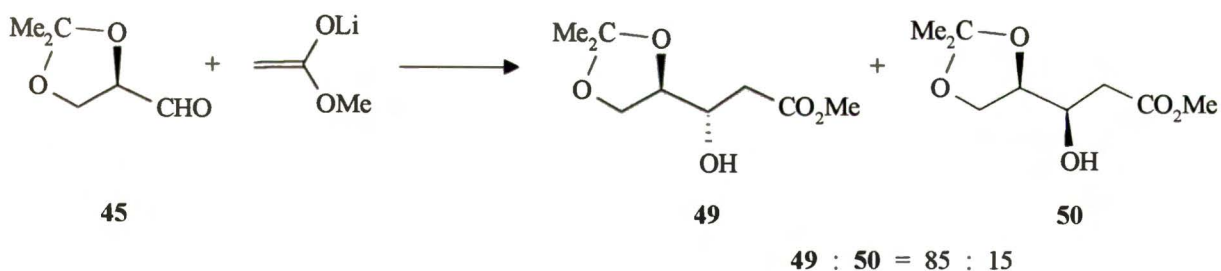
Pierwszą syntezę 2-deoksy-D-rybozy (**44**) przeprowadził Fischer⁶⁸ w 1914 roku wychodząc z D-arabinalu. Jednakże wydajność tej syntezy była bardzo mała. Późniejsze modyfikacje wykorzystywały D-erytrozę^{69,70} lub aldehyd 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowy (**45**). Szczególnie ten ostatni związek jest często stosowanym substratem w syntezie 2-deoksy-D-*treo*- i 2-deoksy-D-*erytro*-pentoz. Jedną z pierwszych syntez z jego udziałem opisał Hough⁷¹ poddając go reakcji z bromkiem allilomagnezowym, a otrzymany produkt, po odpowiedniej funkcjonalizacji przekształcił w 2-deoksy-D-rybozę. Opisano także inne odczynniki magnezoorganiczne w tej syntezie⁷². Z nowszych prac należy wspomnieć o metodzie Kozikowskiego w której związkami przejściowymi są izoksazoliny **48** otrzymywane w reakcji cykloaddycji tlenków nitryli (**47**) z (S)-izopropylideno-3-buten-1,2-diolem (**46**)^{73,74} (**Schemat 27**).

Schemat 27



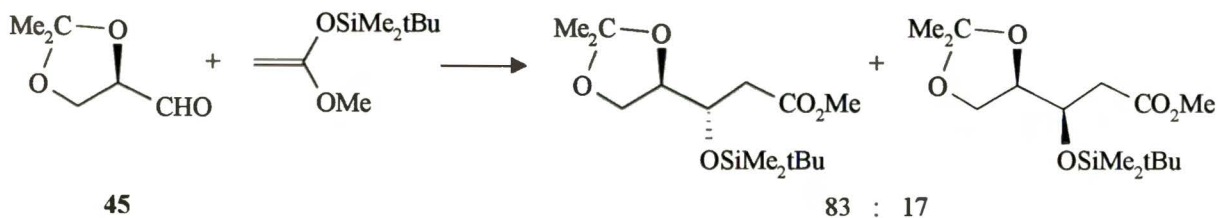
Addycja enolanów do aldehydu D-glicerynowego (45) była intensywnie badana przez Heathcocka i wsp.⁷⁵⁻⁷⁸ (Schemat 28).

Schemat 28



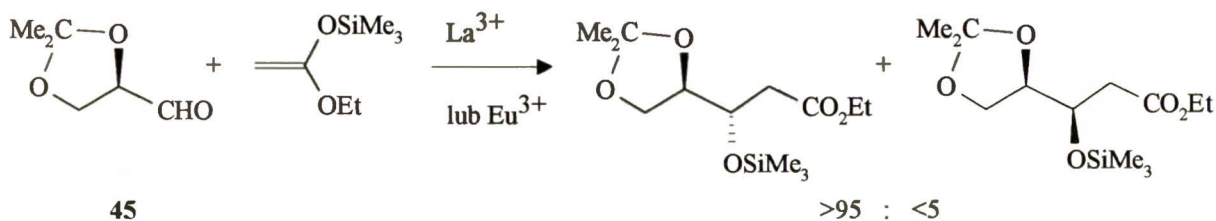
Enolany silylowe wykorzystywał w syntezie Kita i wsp.^{79,80} (Schemat 29).

Schemat 29



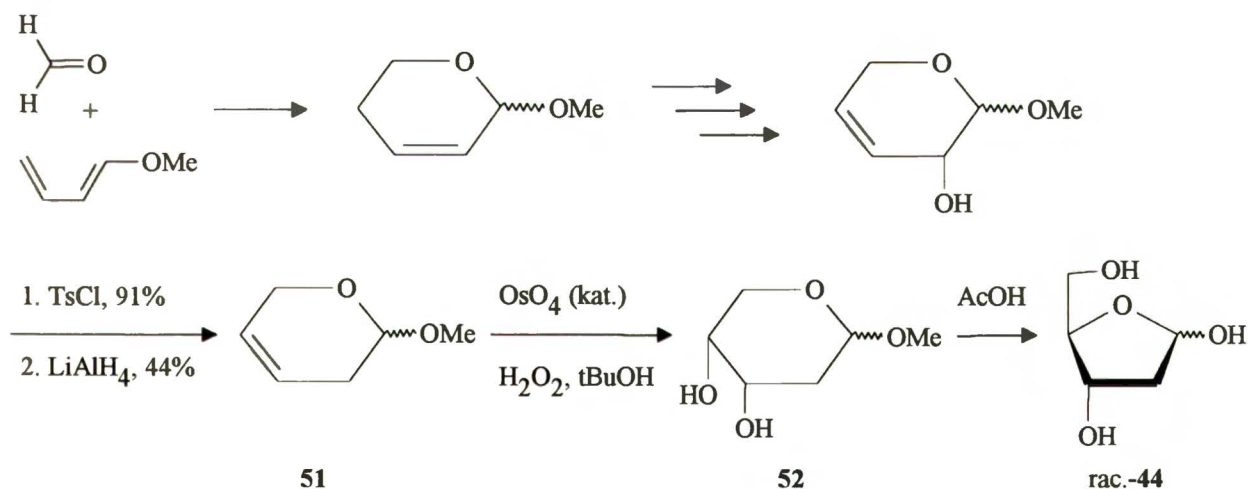
Ta sama reakcja prowadzona wobec katalitycznych ilości soli lantanowców przebiega z bardzo wysoką stereoselektywnością⁸¹ (Schemat 30).

Schemat 30



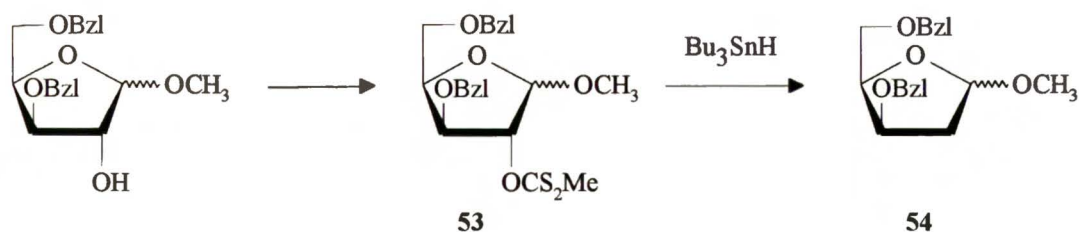
Reakcja cykloaddycji formaldehydu i metoksybutadienu, a następnie, po odpowiednich przekształceniach, *cis* - hydroksylowanie pochodnej dihydropiranu **51** i hydroliza diolu **52** prowadzi do racemicznej 2-deoksy-D-rybozy⁸² (rac-**44**) (Schemat 31).

Schemat 31



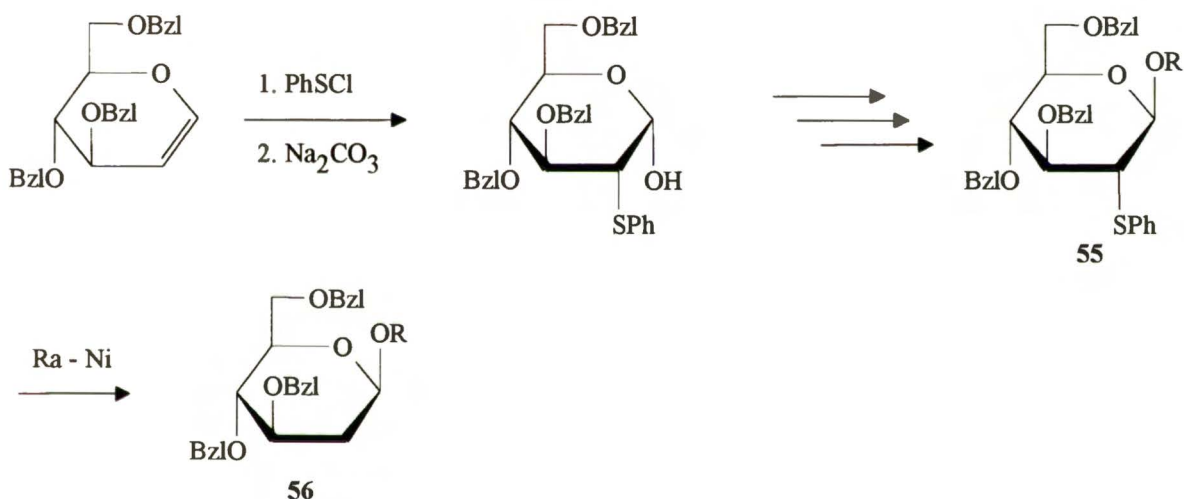
Modyfikacje gotowych struktur polegają najczęściej na otrzymaniu pochodnych siarkowych i redukcyjnym usunięciu atomu siarki. Rolę grupy siarkowej mogą spełniać np. ksantogeniany. Odpowiednio zabezpieczony ksantogenian ksylofuranozydu **53** użyto do syntezy *D-treo* pochodnej **54** przeprowadzając jego redukcję wodorkiem tributyllocynowym⁸³ (Schemat 32).

Schemat 32



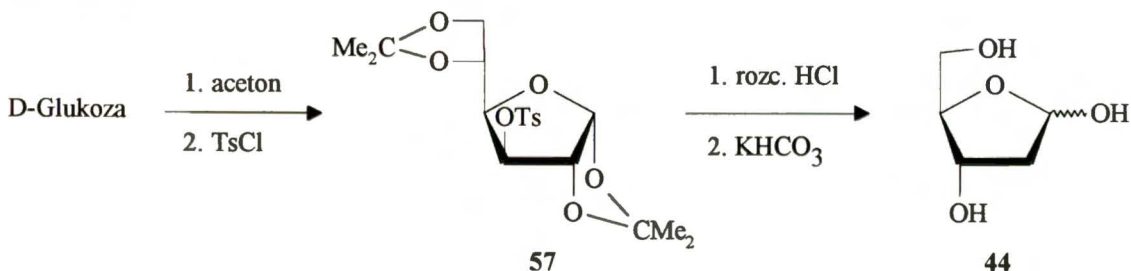
Preuss i Schmidt użyli 2-deoksy-2-fenylotio-D-glukopiranozydu **55** do syntezy 2-deoksy-D-glukopiranozydu **56**. W tym przypadku do redukcji grupy tiofenylowej użyto niklu Raneya⁸⁴ (Schemat 33).

Schemat 33



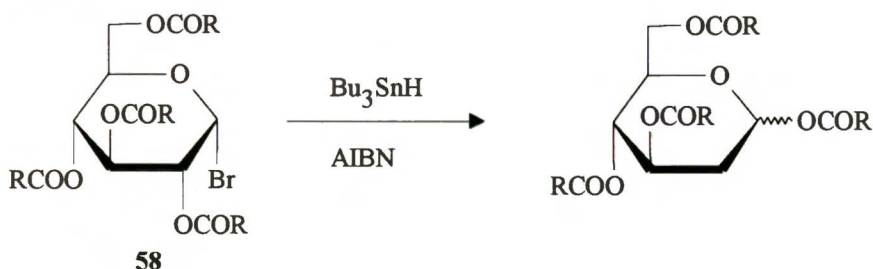
Wygodną metodą syntezy 2-deoksy-D-rybozy (**44**) w skali preparatywnej jest piroliza 3-O-tosylo-D-glukozy (**57**). Całkowita wydajność syntezy (wychodząc z D-glukozy) wynosi ok. 10%⁸⁵ (Schemat 34).

Schemat 34



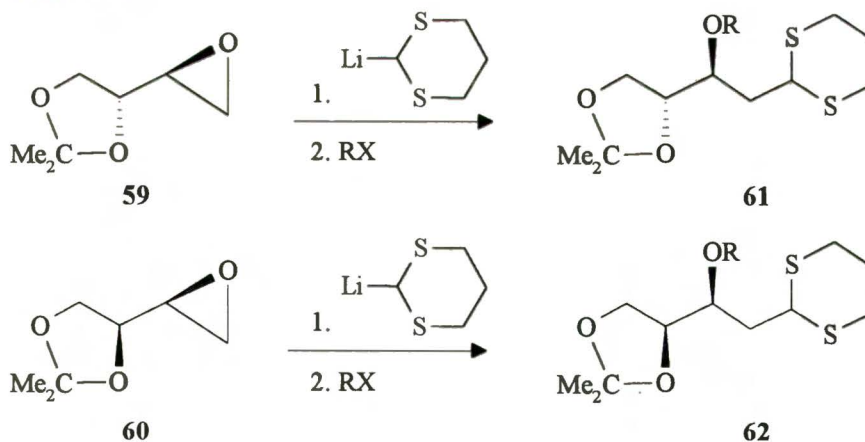
Rodnikową redukcję bromków glikozytowych **58** wodorkiem tributylowym zastosował Giese. Metoda posłużyła do syntezy układów 2-deoksy-D-glukozy, 2-deoksy-D-galaktozy, 2-deoksy-D-allozy i 2-deoksy-D-ksylozy. Wydajności tych reakcji wyniosły 80 - 95%⁶⁶ (Schemat 35).

Schemat 35



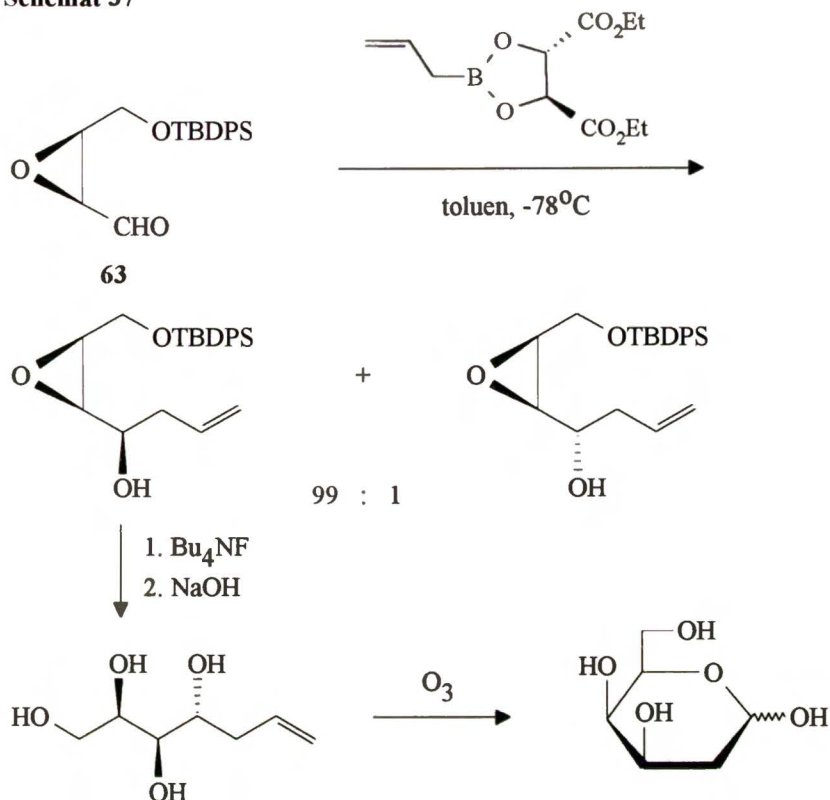
Ostatnio opublikowane prace wykorzystują do syntezy 2-deoksycukrów epoksydy **59** i **60**, otrzymywane z kwasów L-askorbinowego i D-izoaskorbinowego. Związki te, poddane reakcji z solą litową ditanu ulegają regioselektywnemu otwarciu, a otrzymane pochodne **61** i **62** są prekursorami 2-deoksy-pentofuranoz⁸⁶ (Schemat 36).

Schemat 36



Alkiloborowanie 2,3-epoksy aldehydów (np. **63**) pozwala otrzymać wszystkie możliwe izomery 2-deoksy-heksoz^{67,87} (Schemat 37).

Schemat 37

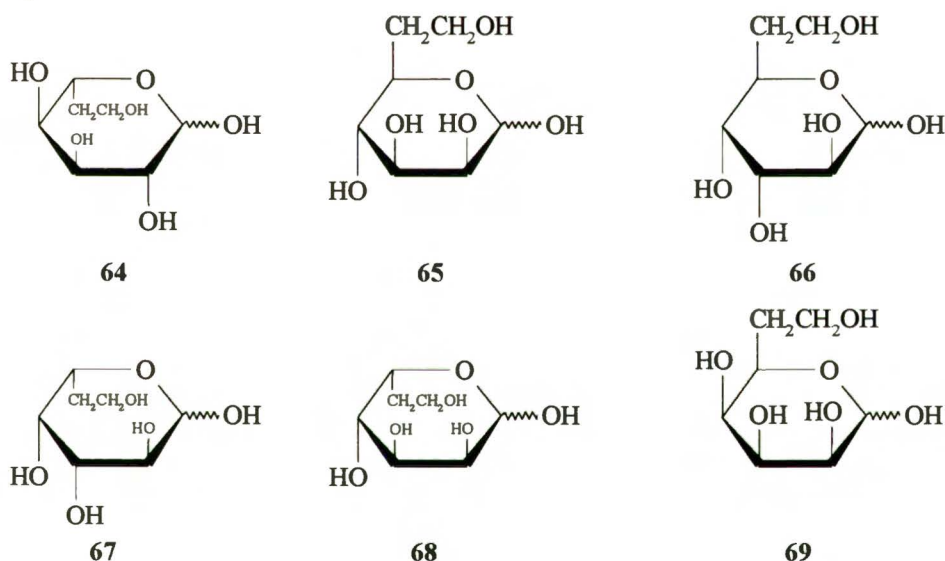


3.2 6-Deoksyheptozy

W końcu XIX w. duński lekarz H. Ch. Gram opisał metodę selektywnego wybarwienia bakterii. Na tej podstawie wprowadzono ich podział na dwie główne grupy: bakterie Gram-dodatnie które zatrzymują barwnik w ścianie komórkowej, oraz bakterie Gram-ujemne nie ulegające wybarwieniu. Późniejsze badania wykazały, że bakterie te różnią się między sobą przede wszystkim budową błony komórkowej. Bakterie Gram-ujemne, oprócz różnic w grubości i rodzaju warstw wchodzących w skład błony komórkowej, zawierają w jej zewnętrznej części duże ilości związków zwanych lipopolisacharydami (LPS) lub endotoksynami. Ich obecność decyduje o występowaniu podczas zakażeń tymi drobnoustrojami szeregu objawów klinicznych, takich jak dreszcze czy podwyższona temperatura. Z tego powodu, badania mające na celu poznanie budowy LPS są bardzo ważne. Westphal i Lüderitz w latach 50-tych wykazali, że endotoksyny składają się z tzw. lipidu A, rdzenia oligosacharydowego, oraz O-swoistego łańcucha cukrowego, zwanego antygenem O. O ile lipid A i część rdzeniowa polisacharydu są prawie identyczne u większości szczepów bakterii Gram-ujemnych, to łańcuch O-swoisty wykazuje dużą zmienność budowy. Lipid A odpowiedzialny jest za występowanie objawów klinicznych podczas zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi. Wyeksponowany na zewnątrz komórki łańcuch O-swoisty, oraz część rdzeniowa polisacharydu, stymulują wytwarzanie przeciwciał. Szczególne zainteresowanie chemików wzbudza część polisacharydowa, ponieważ zawiera ona cząsteczki cukrów prostych rzadko występujące w

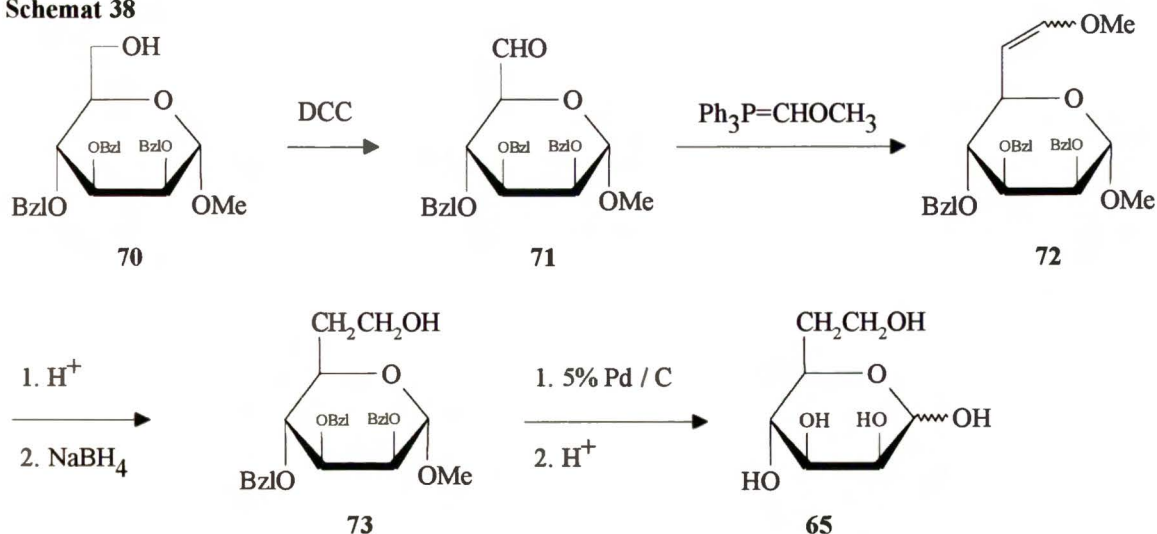
innych organizmach. Należą do nich np. kwas 2-keto-3-deoksyoktonowy (KDO) oraz *L-glicero-D-manno*-heptoza (dokładne informacje dotyczące budowy, biosyntezy i funkcji lipopolisacharydów można znaleźć w literaturze⁸⁸). Sporadycznie wykrywa się w niej także 6-deoksyheptozy. Pierwszą z nich była 6-deoksy-*L-altro*-heptoza (**64**) wyizolowana z LPS *Yersinia enterocolitica* przez Elwooda i Kirka⁸⁹ w 1971 roku. Wkrótce, Lindberg i wsp. udowodnili występowanie 6-deoksy-*D-manno*-heptozy (**65**) w części O-specyficznej LPS *Yersinia (Pasteurella) pseudotuberculosis*⁹⁰. W 1992 roku doniesiono o wykryciu tego samego związku w polisacharydzie bakterii *Pseudomonas pseudomallei*⁹¹. Z kolei polisacharyd bakterii *Eubacterium saburreum*⁹² oraz LPS *Camphylobacter jejuni*⁹³ zawierają 6-deoksy-*D-altro*-heptozę (**66**). Bakterie z grupy *Camphylobacter* zawierają także szereg innych 6-deoksy-heptoz, a więc 6-deoksy-*L-galacto*-heptozę (**67**)⁹⁴, 6-deoksy-*L-gulo*-heptozę (**68**)⁹⁴ i 6-deoksy-*D-talo*-heptozę (**69**)⁹⁵ (Rys. 4).

Rys. 4



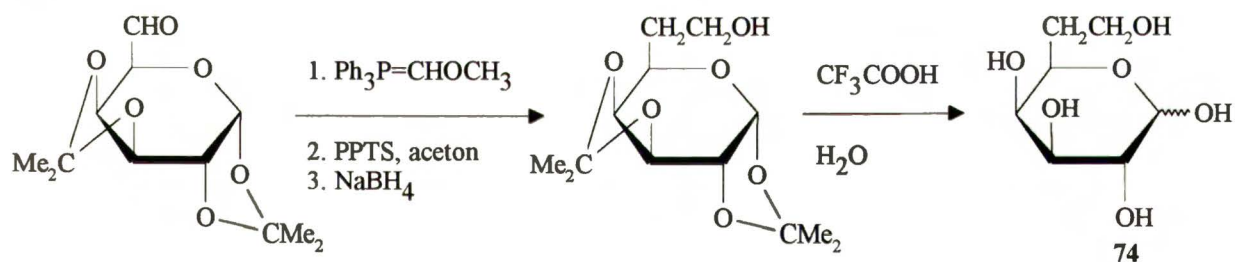
W celu potwierdzenia budowy wyizolowanych związków rozpoczęto prace nad ich syntezą chemiczną. Jako pierwszą zsyntezowano 6-deoksy-*D-manno*-heptozę (**65**). Lindberg i wsp. wykorzystali w tym celu reakcję Wittiga do przedłużenia łańcucha węglowego w *D*-mannozie. Odpowiednio zabezpieczony mannopiranozyd **70** utleniono do aldehydu **71** i poddano reakcji z chlorkiem metoksymetylotrifenylofosfoniowym wobec butylolitu. Mieszaninę enoloeterów **72** hydrolizowano wobec kwasu siarkowego i redukowano borowodorkiem sodowym otrzymując heptozę **73**. Po debenzylowaniu i hydrolizie **73** otrzymano 6-deoksy-*D-manno*-heptozę (**65**). Główny etap syntezy przebiega z bardzo niską wydajnością. Całkowita wydajność reakcji nie została jednak podana przez autorów⁹⁶ (Schemat 38).

Schemat 38



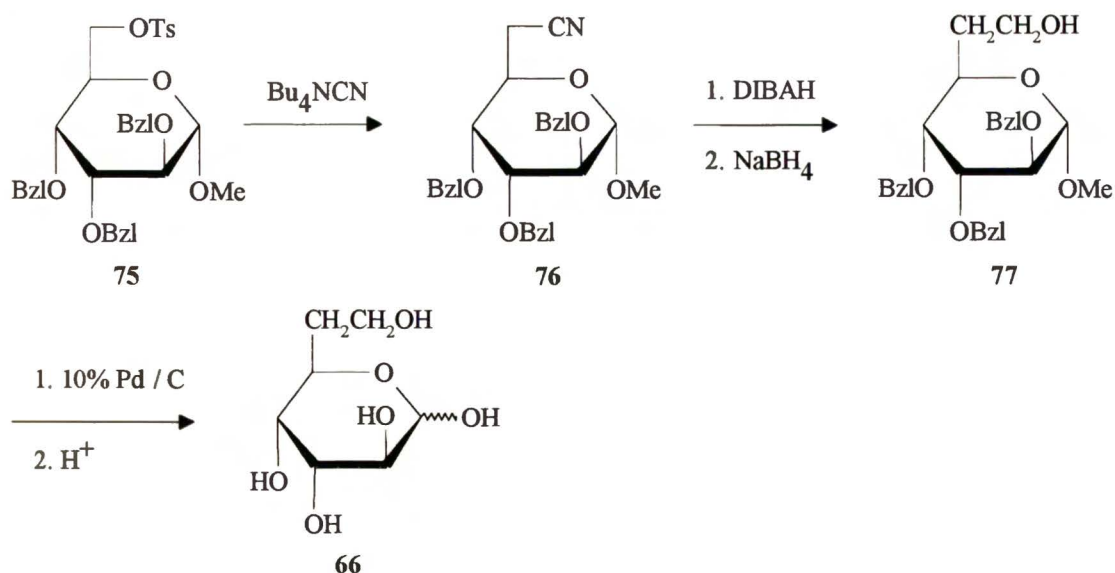
Niemal identyczną metodę zastosowano do syntezy nie występującej (nie wyizolowanej do tej pory) w naturze 6-deoksy-D-galakto-heptozy (74). Różnica polegała na zastosowaniu do hydrolizy enoloeterów soli rtęci (II) zamiast kwasu siarkowego. Całkowita wydajność reakcji była niska (ok. 10%) i limitowana przez niewielką wydajność reakcji Wittiga⁹⁷. Ostatnio opublikowane modyfikacje tej metody pozwalają na zwiększenie wydajności 6-deoksy-D-galakto-heptozy (74) do 48%⁹⁸ (Schemat 39).

Schemat 39



Do syntezy 6-deoksy-D-*altro*-heptozy (66) wykorzystano reakcję pomiędzy metylo 2,3,4-tri-O-benzyl-6-O-tosylo- α -D-*altro*piranozydem (75) i cyjankiem tetrabutylamoniowym. Powstały produkt 76 zredukowano za pomocą wodoru di-izobutyloglinowego, powstający aldehyd poddano kolejnej redukcji, tym razem borowodorkiem sodowym, otrzymując heptozę 77. Jej debenzylowanie i hydroliza daje 6-deoksy-D-*altro*-heptozę (66). Niestety, i w tym przypadku autorzy nie podali wydajności syntezy⁹⁹ (Schemat 40).

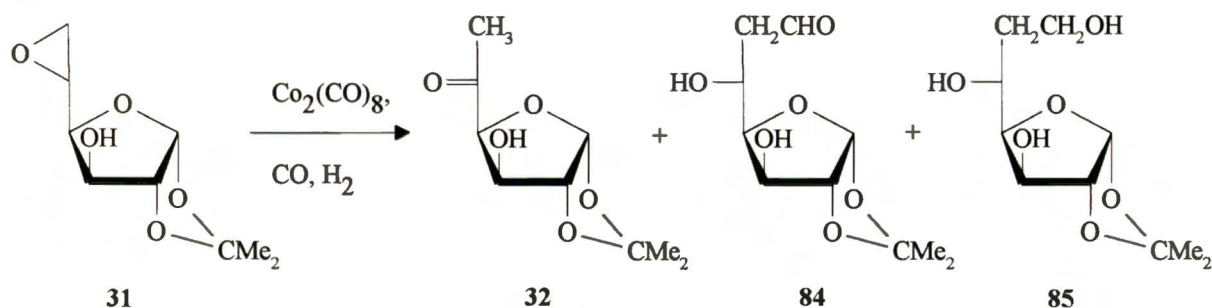
Schemat 40



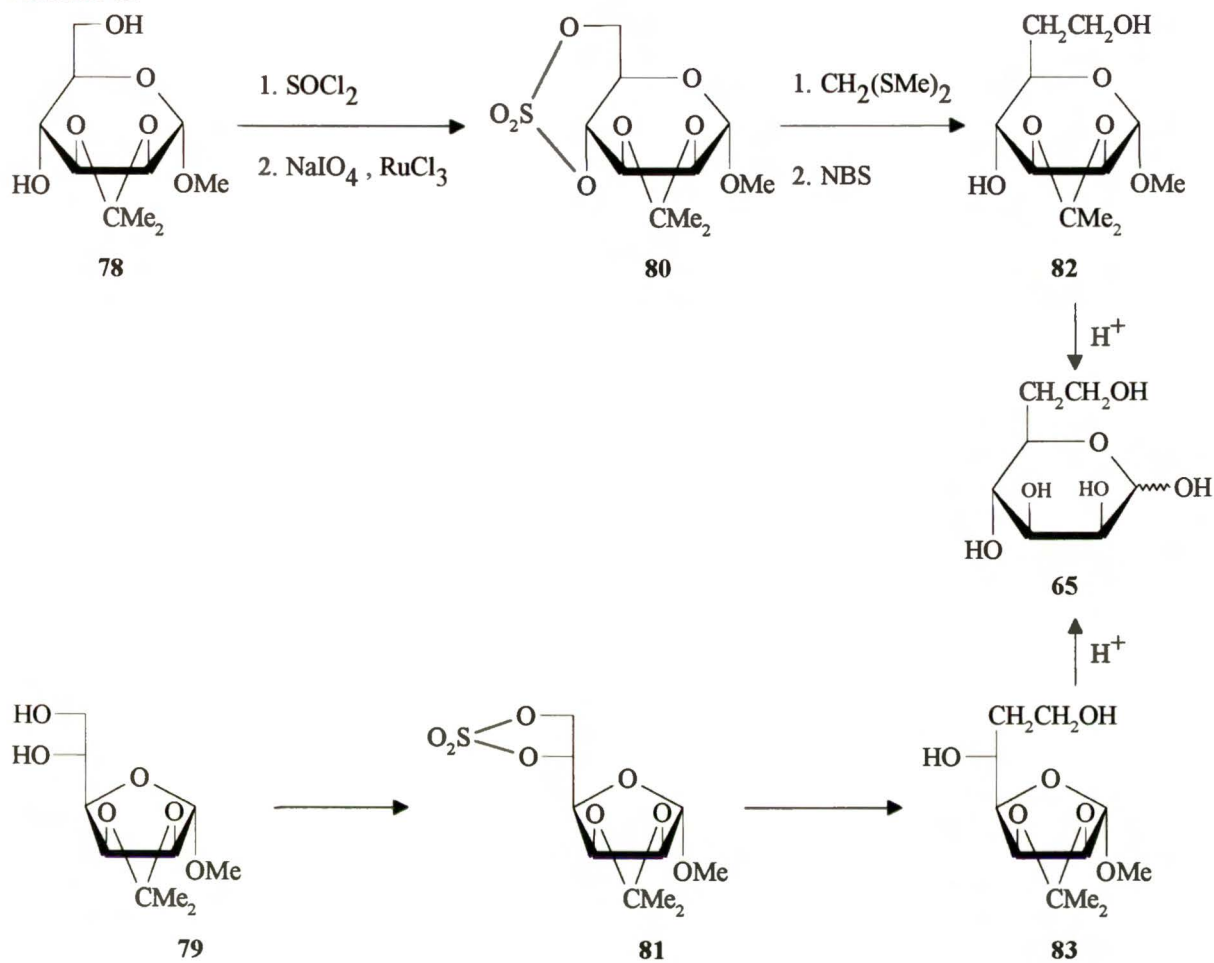
Interesującą metodę syntezy 6-deoksy-D-manno-heptozy (**65**) podał vanBoom. Substratami w tej syntezie mogą być: metylo 2,3-O-izopropylideno- α -D-mannopiranozyd (**78**) lub metylo 2,3-O-izopropylideno- α -D-mannofuranozyd (**79**). Na związki te działa się chlorkiem tionylu i powstające siarczyny utlenia nadjodanem sodu w obecności soli rutenu do cyklicznych siarczanów **80** i **81**. Następnie, regioselektywne otwarcie siarczanu anionem bis(metylotio)metanu i desulfuracja za pomocą N-bromoimidu kwasu bursztynowego prowadzi do prekursorów 6-deoksy-D-manno-heptozy (**82** i **83**). Ich hydroliza prowadzi do czystej 6-deoksy-D-manno-heptozy (**65**). Całkowite wydajności tych syntez są dobre i wynoszą odpowiednio ok. 60% lub 53%^{100,101} (Schemat 41).

Rosenthal i Kan otrzymali nie wykrytą w produktach naturalnych 6-deoksy-D-gluko-heptozę w reakcji epoksydu **31** z tlenkiem węgla i wodorem wobec octakarbonylku dikobaltu. Związek ten został wydzielony w postaci 6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- α -D-gluko-heptofuranozy **85**⁵² (Schemat 42).

Schemat 42



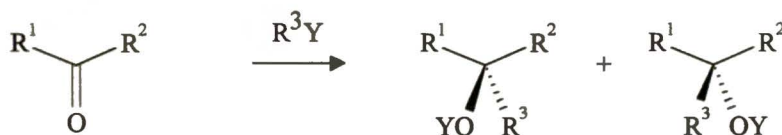
Schemat 41



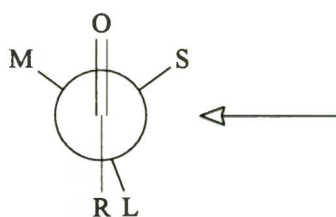
Jak więc widać, mimo dużego znaczenia biologicznego deoksycukrów, brak jest ogólnej metody syntezy tych klas związków, a stosowane procedury w wielu przypadkach są mało wydajne.

4. Indukcja asymetryczna 1,2

Addycja nukleofilowa do prochiralnej grupy karbonylowej prowadzi do utworzenia nowego centrum chiralności (**Schemat 43**).

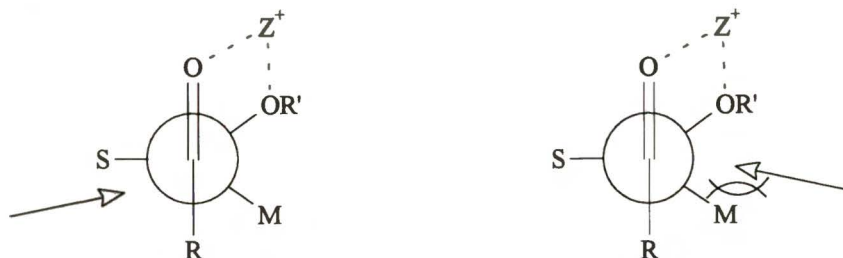
Schemat 43

Jeżeli grupy R^1 i R^2 są achiralne, to otrzymany produkt jest oczywiście racemiczny. Sytuacja zmienia się, gdy jeden z podstawników zawiera atomy węgla będące centrami chiralności. Wtedy, w produktach reakcji jeden ze stereoizomerów występuje na ogół w przewadze. W przypadku gdy grupa chiralna znajduje się przy α -atomie węgla, mówimy o indukcji asymetrycznej 1,2. Pierwsze obserwacje dotyczące tworzenia w nadmiarze jednego ze stereoizomerów sięgają początku XX wieku¹⁰²⁻¹⁰⁴. Jednak pierwszą udaną próbę stworzenia reguły określającej stereochemię addycji do chiralnych ketonów i aldehydów podjął dopiero Cram¹⁰⁵ w 1952 roku. Według jego koncepcji, grupa karbonylowa znajduje się pomiędzy dwoma najmniejszymi podstawnikami S i M (S - small, M - medium), natomiast największy podstawnik L (L - large) zajmuje położenie naprzeciwległe do grupy R. Atak nukleofila następuje od strony najmniejszego podstawnika (**Rys. 5**).

Rys. 5

Ze związkami posiadającymi na α -atomie węgla grupę alkoksylową związany jest tzw. model cykliczny Crama. Zakłada on koordynację fragmentu Z^+ nie tylko do karbonylowego, ale także do alkoksylowego atomu tlenu. Atak następuje od strony najmniejszego podstawnika, co wynika ze znacznie mniejszych oddziaływań sterycznych niż przy ataku od strony większej grupy^{106,107} (**Rys. 6**).

Rys. 6



preferowana strona ataku

Karabatsos¹⁰⁸ poddał krytyce interpretację Crama sugerując, że preferowane konformacje stanów przejściowych są takie same jak wyjściowego aldehydu. Konformacje te były dedukowane z danych spektralnych (¹H NMR) i proporcji produktów reakcji tych aldehydów z różnymi nukleofilami. Karabatsos stwierdził, że jeden z podstawników (L lub M) zajmuje położenie naprzeciwległe do grupy karbonylowej. Atak nukleofila zachodzi od strony podstawnika S tak, aby oddziaływania steryczne były najmniejsze. Proporcje produktów zależą głównie od istniejącej równowagi między dwiema uprzywilejowanymi konformacjami (Rys. 7).

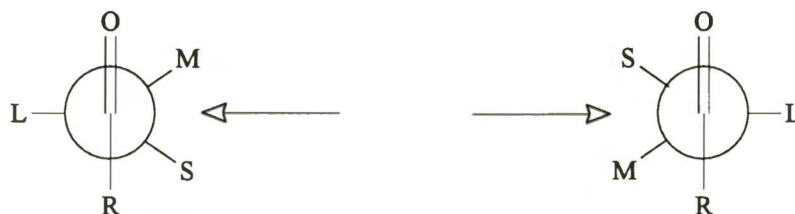
Rys. 7



preferowana strona ataku

Rok później, Cherest, Felkin i Prudent przedstawili inny model, w którym zakłada się, że dominujący wpływ na stereochemię addycji mają oddziaływania pomiędzy nukleofilem a największym podstawnikiem związanym z centrum chiralności na α -atomie węgla¹⁰⁹. Atak następuje *anti* w stosunku do największego podstawnika. O tym, który z konformerów będzie przeważał, decydują oddziaływania pomiędzy podstawnikiem R a grupami S i M (Rys. 8).

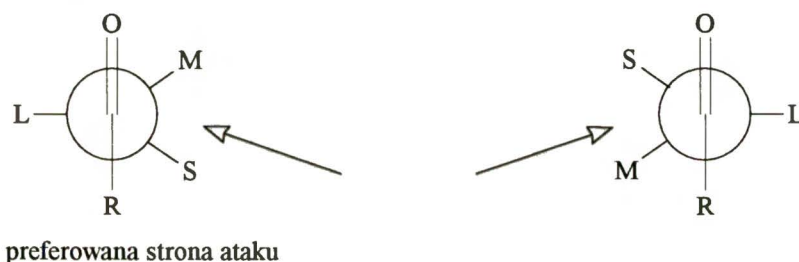
Rys. 8



preferowana strona ataku

Anh i Eisenstein podjęli próbę porównania zaproponowanych wcześniej modeli z obliczeniami wykonanymi metodą *ab initio*^{110,111}. Używając aldehydu 2-chloropropionowego jako związku karbonylowego i anionu wodorkowego jako nukleofila, obliczali oni energię stanów przejściowych w funkcji kątów torsyjnych, przy założonej odległości nukleofila od grupy karbonylowej (1.5 Å). Okazało się, że najmniejszą energię mają konformacje odpowiadające założeniom Felkina. Konformacje zaproponowane przez Crama i Karabatsosa są znacznie bogatsze energetycznie. Obliczenia te pozwoliły także na stwierdzenie, że mniejsze znaczenie mają oddziaływania steryczne pomiędzy grupą R a podstawnikami M i S. Decydującą rolę odgrywa kąt ataku nukleofila na grupę karbonylową. Jest on większy od 90° i zgodnie z wcześniejszą propozycją Bürgi i Dunitza¹¹² wynosi ok. 110 ± 5° (**Rys. 9**).

Rys. 9



Druga część rozważań Anha i Eisensteina dotyczy uwzględnienia efektów elektronowych w wyjaśnieniu antiperiplanarnego ustawienia się podstawników polarnych w stosunku do atakującego nukleofila. Zakładają oni, że główne oddziaływania zachodzą pomiędzy orbitalami HOMO nukleofila i LUMO aldehydu. Dlatego, najbardziej reaktywną konformacją aldehydu jest ta z najniżej energetycznie leżącym orbitalem LUMO. Odpowiada to takiej geometrii, w której wiązanie C-L jest równoległe do układu elektronów π . Zachodzi wtedy dobre nałożenie orbitali π^*_{CO} i σ^*_{C-L} prowadzące do stabilizacji LUMO. Nukleofil może atakować ten konformer *anti*- lub *syn*periplanarnie w stosunku do podstawnika L. Atak *syn* jest niekorzystny, ponieważ prowadzi do oddziaływań pomiędzy orbitalami nukleofila i σ^*_{C-L} niezgodnych w fazie. Atak *anti*, jako prowadzący do oddziaływań zgodnych w fazie jest uprzywilejowany.

Wadą obliczeń Anha i Eisensteina jest pominięcie wpływu przeciwkationu na stereochemię addycji do wiązania podwójnego. Obliczenia wykonane ostatnio przez Frenkinga, Kohlera i Reetz, miały na celu wyjaśnienie roli przeciwkationu w reakcji addycji nukleofilowej. Autorzy ci, we wcześniejszych pracach, zajęli się obliczeniem energii rotamerów aldehydu propionowego, 2-chloropropionowego i chlorooctowego, oraz energii stanów przejściowych dla reakcji tych związków z wodorkiem litu^{113,114}. Późniejsze prace dotyczyły tego samego problemu w odniesieniu do aldehydu 2-metoksypropionowego i 2-N,N-dimetyloaminopropionowego^{115,116}. Ze względu na zbieżność z wykonywaną przeze mnie pracą, skupię się na omówieniu ich wyników tylko dla aldehydu 2-metoksypropionowego (O-metylomlekowego). Obliczenia energii konformacji wolnego

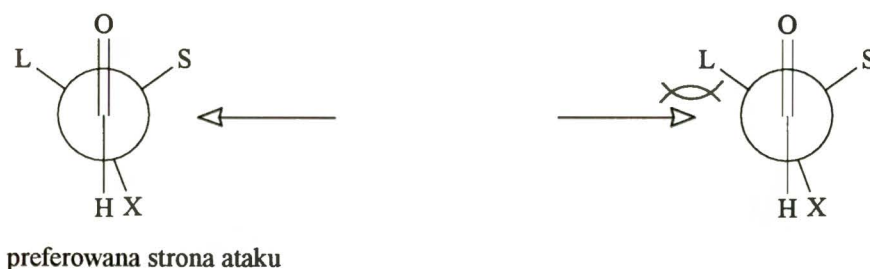
aldehydu 2-metoksypropionowego wskazują na istnienie sześciu minimów energetycznych (**Rys. 10**).

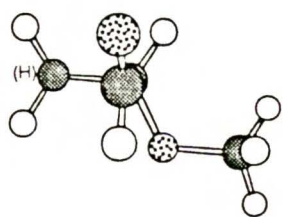
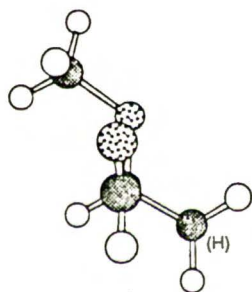
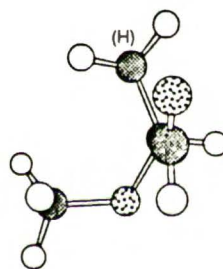
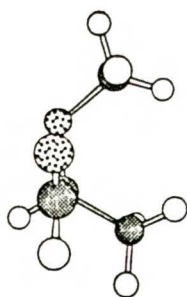
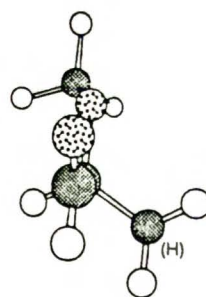
Dwa najniższe minima odpowiadają spodziewanym konformerom o prawie antiperiplanarnym ustawieniu wiązań C-OMe i C=O, preferowanym ze względu na najmniejsze oddziaływania typu dipol - dipol. W trzecim konformerze wiązania te są ustawione prostopadle względem siebie. W trzech pozostałych konformerach, atomy tlenu są naprzeciwległe, co powoduje pojawienie się dodatkowych oddziaływań dipolowych i w efekcie wyraźny wzrost ich energii. Obliczenia energii stanów przejściowych w reakcji 2-metoksypropanalu z wodorkiem litu wskazują na istnienie trzynastu minimów energetycznych. Osiem z nich prowadzi do produktu *treo*, pięć do produktu *erytro*. Co ciekawsze, najniżej energetyczne stany przejściowe nie odpowiadają uprzywilejowanym konformerom wolnego aldehydu. Trzy pierwsze konformacje wskazują bowiem na istnienie silnych oddziaływań kulombowskich pomiędzy kationem litu a tlenem grupy metoksylovej. Odpowiada to chelatowaniu litu przez atomy tlenu. *Anti* ułożenie grupy metoksylovej do atakującego nukleofila pojawia się dopiero w stanach przejściowych e^* i f^* , a więc znacznie bogatszych energetycznie od tych, w których następuje chelatowanie litu (**Rys. 11**).

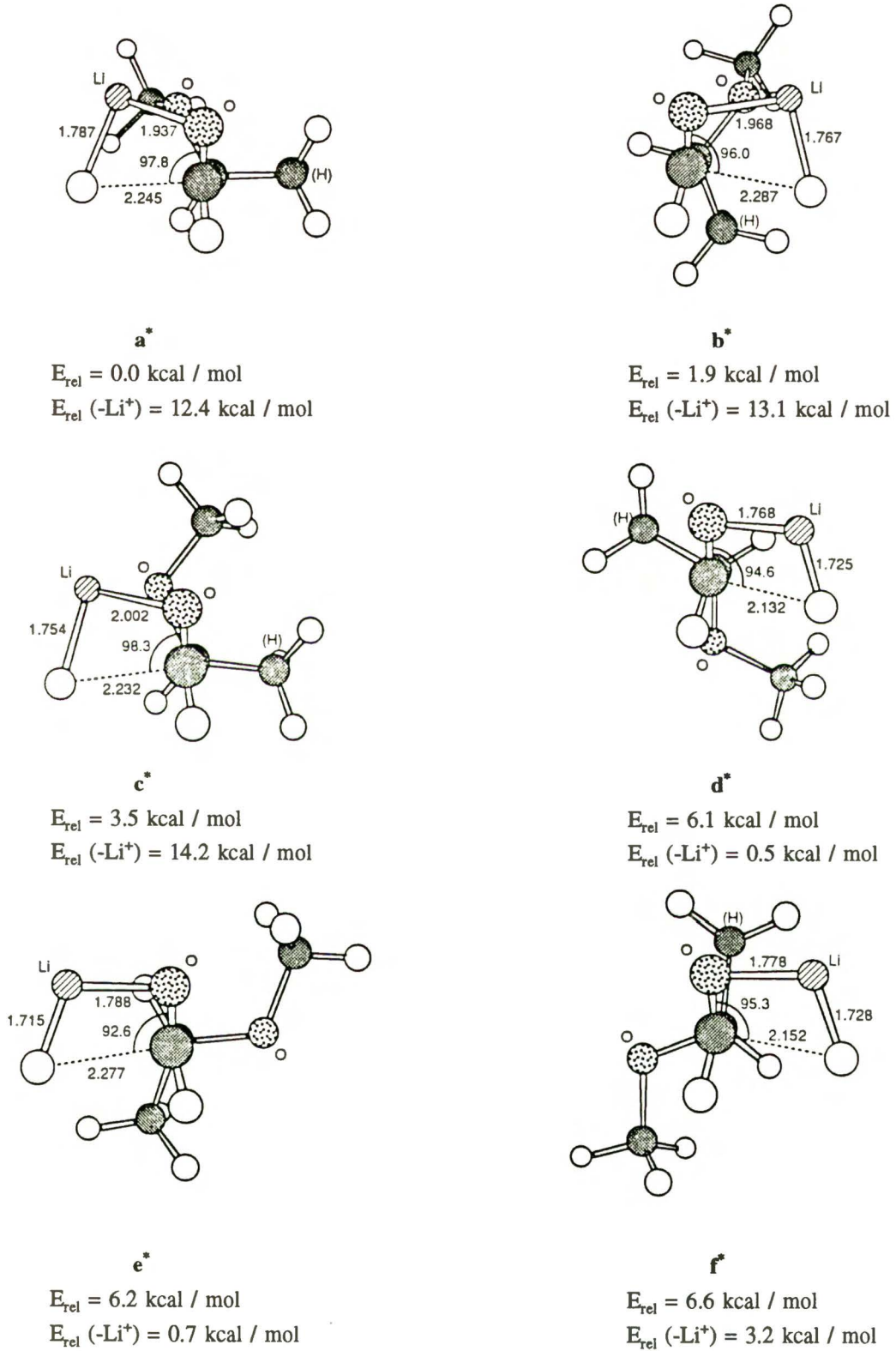
Otrzymane wyniki skłoniły autorów do stwierdzenia, że efekty elektronowe, steryczne i kulombowskie mogą być równie ważne dla stereochemicznego przebiegu reakcji addycji nukleofilowej. Konsekwencje tych obliczeń dla proporcji powstających w reakcji addycji nukleofilowej produktów będą omówione w **Badaniach własnych**.

Dla związków karbonylowych zawierających na α -atomie węgla atom chlorowca, Cornforth zaproponował model uwzględniający wzajemny wpływ dipoli istniejących w cząsteczce. Dipole wiązań C=O i C-X ustawiają się względem siebie antiperiplanarnie w celu zminimalizowania oddziaływań elektrostatycznych. I w tym przypadku atak następuje od strony mniejszego podstawnika¹¹⁷ (**Rys. 12**).

Rys. 12

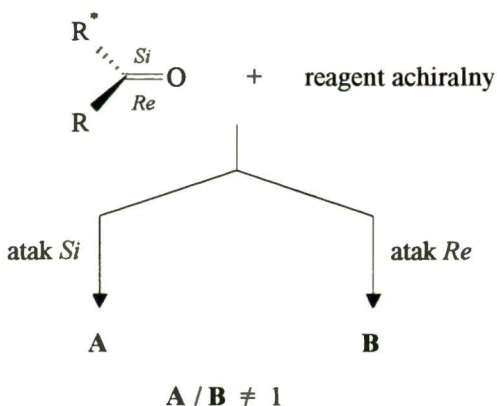


Rys. 10. Obliczone energie konformerów aldehydu 2-metoksypropionowego¹¹⁵**a** $E_{\text{rel}} = 0.0 \text{ kcal / mol}$ **b** $E_{\text{rel}} = 0.3 \text{ kcal / mol}$ **c** $E_{\text{rel}} = 0.9 \text{ kcal / mol}$ **d** $E_{\text{rel}} = 1.4 \text{ kcal / mol}$ **e** $E_{\text{rel}} = 3.1 \text{ kcal / mol}$ **f** $E_{\text{rel}} = 3.5 \text{ kcal / mol}$

itu¹¹⁶**Rys. 11.** Obliczone energie stanów przejściowych dla reakcji aldehydu 2-metoksypropionowego z wodorkiem

Omówione reguły dotyczą najprostszego przypadku, gdy chiralność układu związana jest tylko ze związkiem karbonylowym. Sytuacja komplikuje się znacznie, gdy zarówno reagent karbonylowy, jak i nukleofil zawierają asymetryczne atomy węgla. Wpływ na stereochemię reakcji mają wtedy oba reagenty. Pierwsi zwrócili na to uwagę Horeau, Kagan i Vigneron, proponując dla tego typu reakcji nazwę "asymetrique par double induction" - podwójna indukcja asymetryczna¹¹⁸. Nazwę tę rozpowszechnił Masamune (w angielskim brzmieniu "double asymmetric induction"), który podjął także próbę ilościowego oszacowania wpływu obu reagentów na diastereoselektywność reakcji¹¹⁹. Reguła Masamune dotyczy reakcji przebiegających na węglu o hybrydyzacji sp^2 (np. kondensacja aldolowa, reakcja Dielsa - Aldera). Jeżeli substrat w tej reakcji jest chiralny, to jeden ze stanów przejściowych (atak na stronę *Re* lub stronę *Si*) jest niżej energetyczny i odpowiadający mu produkt powstaje w przewadze ($A/B \neq 1$) (Schemat 44).

Schemat 44



Otrzymana proporcja A/B określa jednocześnie diastereoselektywność reagenta chiralnego. Jeżeli znane są diastereoselektywności (względem achiralnych odczynników) reagujących ze sobą dwóch chiralnych związków, to diastereoselektywność tej reakcji jest w przybliżeniu równa iloczynowi ich wartości (gdy preferowane strony ataku są zgodne dla obu związków), lub ich ilorazowi (przy niezgodności stron ataku). W pierwszym przypadku mówimy o parach zgodnych (*matched pair*), w drugim, o parach niezgodnych (*mismatched pair*). Pary zgodne powodują zwiększenie stereoselektywności reakcji w porównaniu z reakcjami z odczynnikami achiralnymi. Dla par niezgodnych następuje jej obniżenie.

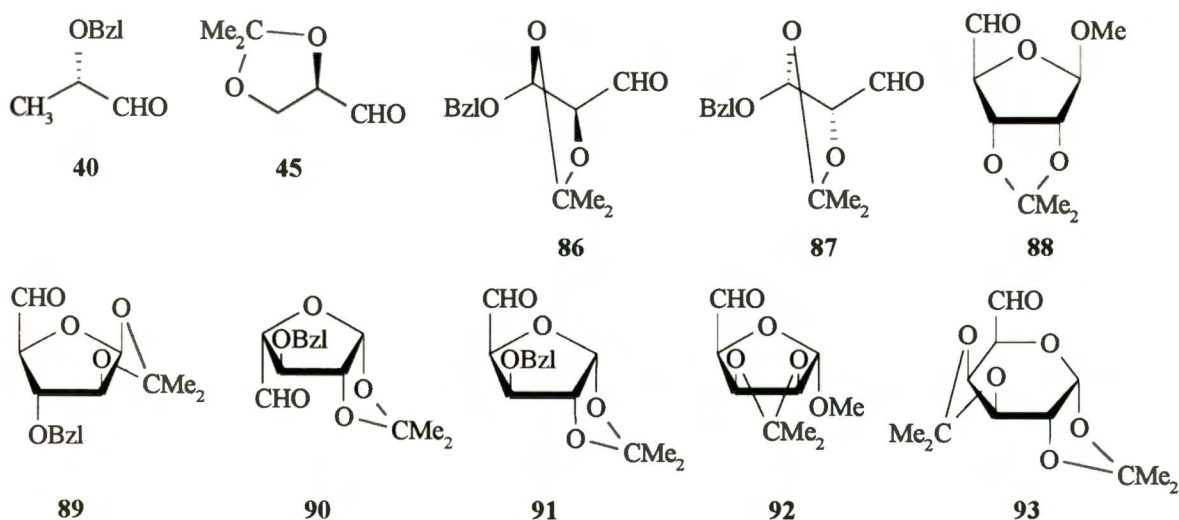
Przedstawione modele stanowią oczywiście tylko pewne przybliżenie rzeczywistości. Z ich pomocą można co prawda objaśnić lub przewidzieć stereoselektywny przebieg reakcji, ale w wielu przypadkach dają one wyniki sprzeczne z eksperymentem. Mnogość stosowanych modeli wskazuje także na brak dobrej i spójnej z doświadczeniem teorii stereochemicznego przebiegu reakcji.

III. BADANIA WŁASNE

Uwagi ogólne

Deprotonowanie kompleksu acetylożelazowego za pomocą silnych zasad (BuLi, LDA) prowadzi do otrzymania enolanu którego reaktywność została po raz pierwszy wykorzystana w syntezie przez Daviesa i Liebeskinda^{1,2}. Otrzymany enolan reagował z wieloma odczynnikami elektrofilowymi, z których najważniejszymi z preparatywnego punktu widzenia są halogenki alkilowe i związki z grupą karbonylową (aldehydy i ketony). Szczególnie interesujące są reakcje z aldehydami i ketonami, ponieważ w ich wyniku generuje się nowe centrum chiralności. Reaktywność kompleksu acetylożelazowego względem achiralnych, alifatycznych aldehydów została dobrze zbadana. Bardzo nieliczne są natomiast literaturowe przykłady reakcji z chiralnymi aldehydami²⁸⁻³¹, a więc znacznie ciekawsze z preparatywnego punktu widzenia. W tym przypadku mamy bowiem do czynienia z tzw. "podwójną indukcją asymetryczną"^{118,119}. Wpływ na stereoselektywność reakcji ma, z jednej strony, chiralna budowa kompleksu acetylożelazowego, z drugiej strony, obecność asymetrycznych atomów węgla w cząsteczce aldehydu. Był to główny powód rozpoczęcia przeze mnie prac mających na celu zbadanie reaktywności kompleksu acetylożelazowego wobec chiralnych aldehydów. Do badań wybrałem aldehydy cukrowe. Ich zalety to dostępność, łatwa synteza, określona i trwała budowa stereochemiczna oraz możliwość wykorzystania ich do syntezy produktów o dużym znaczeniu biologicznym (deoksycukry). Badaniami objąłem aldehydy o trzech atomach węgla w cząsteczce (aldehyd D-glicerynowy **45**), czterech atomach węgla (D- i L-tetrozy, **86** i **87**), aldehydy pentozowe (o konfiguracji D-rybo **88**; D- i L-arabino, **89** i **90**; D-ksylo **91**; D-likso **92**) i aldehyd D-galaktozowy **93**, będący przedstawicielem cukrów sześciowęglowych. Jako związku wzorcowego używałem aldehydu L-mlekowego **40**, najprostszego chiralnego α -hydroksyaldehydu (**Rys. 13**).

Rys. 13



Badania można podzielić na dwie główne części. Pierwsza część objęła badanie reakcji kompleksu acetylożelazowego z tymi aldehydami oraz badanie wpływu przeciwkationu na

stereoselektywność procesu. Druga część dotyczyła wykorzystania powstających kompleksów żelazowych w syntezie deoksycukrów. Ponieważ większość otrzymywanych przeze mnie związków nie była do tej pory opisana w literaturze, integralnym fragmentem obu części stało się opracowanie metod umożliwiających określenie konfiguracji nowo utworzonego centrum chiralności.

1. *Reakcje kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi*

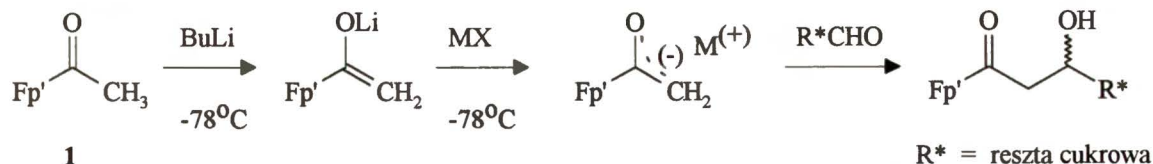
Reakcje kompleksu acetylożelazowego można podzielić na dwie grupy. Pierwsza zawiera reakcje wykonywane w skali preparatywnej (standardowo 10 mM kompleksu) i służące do otrzymania dużej ilości produktów umożliwiających wykonanie analiz chemicznych oraz przeprowadzenia dalszych przemian kompleksów żelazowych prowadzących do związków docelowych w mojej pracy, a więc deoksycukrów lub ich prekursorów. Reakcje te prowadziłem z racemicznym kompleksem acetylożelazowym. Jedynie w przypadku reakcji z aldehydem L-mlekowym stosowałem enancjomerycznie czyste kompleksy acetylożelazowe. Wynikało to z faktu, że otrzymana z racemicznego substratu mieszanina czterech diastereoizomerycznych produktów nie ulegała wystarczającemu podziałowi, co uniemożliwiło otrzymanie enancjomerycznie czystych produktów dekompleksacji. Na tym etapie pracy nie zajmowałem się oddzielaniem nieprzereagowanego kompleksu acetylożelazowego oraz rozdzielaniem mieszanin poreakcyjnych na poszczególne składniki. Całość (po przesączeniu przez cienką warstwę żelu) poddawałem reakcji dekompleksowania. Tylko niewielką ilość mieszaniny rozdzielałem za pomocą preparatywnej HPLC w celu otrzymania próbek analitycznych.

Druga, znacznie obszerniejsza grupa, zawiera reakcje prowadzone w skali analitycznej mające na celu określenie wydajności reakcji, procentowego składu mieszaniny produktów oraz, określenie wpływu przeciwkationu na stereoselektywność kondensacji aldolowej. Proporcje produktów określałem za pomocą HPLC stosując kolumny analityczne wypełnione Nucleosilem 100-7. Jeżeli wszystkie cztery produkty oraz kompleks acetylożelazowy ulegały dobremu rozdzielaniu na HPLC, to reakcje prowadziłem wobec racemicznego acetylożelaza. Jeżeli występowały problemy z separacją mieszaniny, stosowałem enancjomerycznie czyste kompleksy acetylożelazowe. Takie postępowanie umożliwiało osiągnięcie pełnego rozdziału produktów i dokładne określenie składu mieszaniny poreakcyjnej.

Generowanie anionu z kompleksu acetylożelazowego za pomocą butylolitu prowadziłem w temperaturze -78°C przez 15 minut, następnie przeprowadzałem wymianę kationu litowego na kation innego metalu dodając, w tej samej temperaturze, odpowiednią sól lub związek metaloorganiczny. Po upływie 1 godziny, wkraplałem roztwór aldehydu i mieszałem całość przez 45 minut. Reakcję przerywałem przez dodanie metanolu (**Schemat 45**).

W celu znalezienia przeciwkationów dających najwyższe stereoselektywności w reakcji addycji, wykorzystywałem reakcję kompleksu acetylożelazowego z aldehydem rybozowym (**88**). Zaletą tego aldehydu jest jego duża trwałość, nie ulega on widocznemu rozkładowi nawet po kilku miesiącach. Dlatego łatwo jest przygotować z niego czystą i dokładną naważkę zapewniającą

Schemat 45



powtarzalność wyników. Dodatkowo, otrzymane po reakcji kompleksy ulegają bardzo dobremu rozdzielaniu na kolumnie analitycznej. Wyniki reakcji prowadzonej z enolanem litowym przyjąłem jako wzorcowe i względem nich określałem zmiany stereoselektywności wywołane przez inne przeciwkationy. Ponieważ liczba stosowanych w literaturze do wymiany kationu litowego w enolanie kationów jest bardzo ograniczona, postanowiłem sprawdzić wpływ szeregu innych metali na reakcje acetylożelaza z chiralnymi aldehydami cukrowymi. Oprócz opisywanych w literaturze soli i związków metaloorganicznych dających wysokie stereoselektywności w reakcjach addycji nukleofilowej (dietylochloroglin, chlorek cyny (II))^{27,31}, przebadłem również szereg innych soli kationów dla których nie stwierdzano wpływu na stereoselektywność reakcji w porównaniu z kationem litowym (dichlorek cyrkonocenu, bromek magnezu, triizopropoksychlorotytan)^{26,27}, lub nie opisywano ich zastosowania (trietyloglin, chlorek niklu (II), chlorek lantanu (III), dichlorek tytanocenu, czterochlorek tytanu, czterochlorek cyrkonu). Stwierdziłem, że wyraźny wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji wywierają: dietylochloroglin, trietyloglin, chlorek cyny (II), triizopropoksychlorotytan i czterochlorek cyrkonu. Czterochlorek tytanu powodował rozkład kompleksu acetylożelazowego. Pozostałe sole metali dawały wyniki identyczne jak w reakcji prowadzonej z enolanem litowym. Należy podkreślić, że przy zastosowaniu chlorku cyny (II) należy używać do reakcji świeże, przygotowane bezpośrednio przed użyciem roztwory tego związku. Przy dłuższym przechowywaniu ulegają one bowiem rozkładowi powodując znaczne obniżenie stereoselektywności. Reakcje z pozostałymi aldehydami cukrowymi wykonywałem analogicznie do opisanej powyżej. W przypadku aldehydu L-tetrozowego (87) nie prowadziłem badań nad stereoselektywnością jego reakcji z enolanami acetylożelaza. Wykorzystałem go jedynie do syntezy 2-deoksy-heksoz w prostej reakcji z racemicznym enolanem litowym kompleksu acetylożelazowego.

Produkty reakcji zawierają trzy istotne dla wyjaśnienia przebiegu reakcji centra chiralności: atom żelaza, atom węgla β (nowo tworzone centrum asymetrii) i atom węgla γ (α do grupy karbonylowej w aldehydzie cukrowym). Uważam, że najwygodniejsze przy określaniu budowy produktów jest stosowanie dla powstających diastereoizomerycznych kompleksów nazewnictwa *erythro* i *treo*. Odnosi się ono do części cukrowej kompleksu i oznacza jednakową (*erythro*) lub odwrotną (*treo*) konfigurację cukrową na utworzonym w reakcji centrum chiralności i węglu α , z pominięciem konfiguracji na atomie żelaza.

W **Tabelach** podane są konfiguracje absolutne dla wspomnianych centrów asymetrii w następującej kolejności: konfiguracja na atomie żelaza, atomie węgla β i atomie węgla γ .

1.1 Reakcje aldehydu *D*-rybozowego (**88**) z kompleksem acetylożelazowym

Reakcje aldehydu **88** prowadziłem z racemicznym kompleksem acetylożelazowym (**Tabela 1**). Jednak, jak stwierdziłem eksperymentalnie, na proporcje diastereoizomerów różniących się konfiguracją tylko na atomie węgla nie ma wpływu, czy reakcja prowadzona jest z racemicznym, czy enancjomerycznie czystym kompleksem. Dlatego, aby ułatwić analizę wpływu przeciwkationów na proporcje produktów, zamieściłem **Tabele 2** zawierającą dane z **Tabeli 1** przeliczone na czyste enancjomery kompleksu acetylożelazowego.

W reakcjach kompleksu (**R**)-**1** można wyróżnić trzy grupy przeciwkationów. Pierwsza grupa nie powoduje stereoróżnicowania produktów i tworzą się one w równych ilościach. Taka sytuacja ma miejsce przy zastosowaniu do reakcji enolanu dietyloglinowego (*erythro* : *treo*, 50 : 50). Druga grupa to kationy wywołujące taki sam efekt jak kation litowy i preferujące tworzenie izomeru *erythro* (*erythro* : *treo*, ok. 80 : 20). Należy tutaj triizopropoksychlorotytan, czterochlorek cyrkonu, dichlorek tytanocenu oraz sole ceru, niklu, lantanu i magnezu. I wreszcie trzecia grupa przeciwkationów dająca bardzo wysokie stereoselektywności, powodująca tworzenie w przewadze izomeru *erythro* (*erythro* : *treo*, ok. 95 : 5). Należą tu: trietyloglin i chlorek cyny (II).

Tabela 1. Reakcje aldehydu *D*-rybozowego (**88**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	98a (RRR) (<i>erythro</i>) [*]	98b (SRR) (<i>erythro</i>) [*]	98c (SSR) (<i>treo</i>) [*]	98d (RSR) (<i>treo</i>) [*]
RS	BuLi	60	43	35	15	7
	(iPrO) ₃ TiCl	65	35	43	9	13
	ZrCl ₄	64	39	39	12	10
	Et ₂ AlCl	65	21	56	2	21
	Et ₃ Al	35	61	25	10	4
	SnCl ₂	10	65	21	11	3
	CeCl ₃	55	43	35	14	8
	NiCl ₂	58	43	35	14	8
	LaCl ₃	50	45	35	13	7
	Cp ₂ TiCl ₂	40	42	39	12	7
	MgBr ₂	12	43	35	13	9

* Konfiguracje absolutne podane są w następującej kolejności: konfiguracja na atomie żelaza, atomie węgla β i atomie węgla γ. Oznaczenia *erythro* i *treo* odnoszą się do konfiguracji na atomach węgla z pominięciem konfiguracji na atomie żelaza.

Reakcje z enancjomerem (S)-1 są mniej zróżnicowane. Większość przeciwkationów daje wyniki zbliżone do kationu litowego (*erythro* : *treo*, ok. 70 : 30). Niewielkie podwyższenie tej proporcji na korzyść związku *erythro* widać w obecności triizopropoksychlorotytanu (*erythro* : *treo*, 83 : 17). Chlorek cyny (II) obniża z kolei stereoselektywność (*erythro* : *treo*, 66 : 34). Najwyższą stereoselektywność zapewnia enolan dietyloglinowy (*erythro* : *treo*, 97 : 3).

W przypadku reakcji aldehydu rybozowego (**88**) można wyróżnić kilka par zgodnych (enancjomer (R)-1 w obecności trietyloglinu i chlorku cyny (II) oraz (S)-1 wobec dietylochloglinu) i niezgodnych (enancjomer (R)-1 wobec dietylochloglinu i (S)-1 wobec chlorku cyny (II) oraz trietyloglinu).

Tabela 2. Reakcje aldehydu D-rybozowego (**88**): dane przeliczone na chiralne kompleksy acetylożelazowe.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	98a (RRR) (<i>erythro</i>)*	98b (SRR) (<i>erythro</i>)*	98c (SSR) (<i>treo</i>)*	98d (RSR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	85	-	-	15
	(iPrO) ₃ TiCl	73	-	-	27
	ZrCl ₄	79	-	-	21
	Et ₂ AlCl	50	-	-	50
	Et ₃ Al	94	-	-	6
	SnCl ₂	95	-	-	5
S	BuLi	-	70	30	-
	(iPrO) ₃ TiCl	-	83	17	-
	ZrCl ₄	-	76	24	-
	Et ₂ AlCl	-	97	3	-
	Et ₃ Al	-	71	29	-
	SnCl ₂	-	66	34	-

* Zobacz uwagę pod Tabelą 1.

1.2 Reakcje aldehydu L-mlekowego (**40**) z kompleksem acetylożelazowym

Reakcje kompleksu (R)-1 z aldehydem L-mlekowym (**40**) są niestereoselektywne zarówno wobec kationu litowego jak i kationów tytanowego i glinowego. Produkty powstają w niemal równych ilościach. Jedynie reakcja z enolanem cynawym pozwoliła na otrzymanie produktu *erythro* z bardzo dobrą wydajnością optyczną (*erythro* : *treo*, 92 : 8).

Kompleks (S)-1 generalnie daje przewagę związku *erythro* w proporcji ok. 2 : 1 do izomeru

treo. Związek *treo* jest produktem głównym tylko w reakcji prowadzonej wobec chlorku cyny (II) (*erytro* : *treo*, 20 : 80) (**Tabela 3**).

W reakcji kompleksu (R)-**1** wobec chlorku cyny (II) mamy do czynienia z parami zgodnymi (matched pair), w tej samej reakcji z enancjomerem (S)-**1** z parami niezgodnymi (mismatched pair).

Tabela 3. Reakcje aldehydu L-mlekowego (**40**) z chiralnymi kompleksami acetylożelazowymi.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	94a (RRS) (<i>erytro</i>)*	94b (RSS) (<i>treo</i>)*	94c (SRS) (<i>erytro</i>)*	94d (SSS) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	50	50	50	-	-
	(iPrO) ₃ TiCl	70	56	44	-	-
	Et ₂ AlCl	60	56	44	-	-
	Et ₃ Al	35	50	50	-	-
	SnCl ₂	20	92	8	-	-
S	BuLi	45	-	-	67	33
	(iPrO) ₃ TiCl	65	-	-	68	32
	Et ₂ AlCl	60	-	-	70	30
	Et ₃ Al	40	-	-	65	35
	SnCl ₂	25	-	-	20	80

* Zobacz uwagę pod **Tabela 1**.

1.3 Reakcje aldehydu D-glicerynowego (**45**) z kompleksem acetylożelazowym

Reakcja enolanu litowego kompleksu (R)-**1** przebiega niestereoselektywnie i oba produktu powstają w równych ilościach, podobnie jak w obecności czterochlorku cyrkonu. Dominację produktu *erytro* widać wyraźnie w przypadku reakcji prowadzonych z dodatkiem triizopropoksychlorotytanu, dietylochloroglinu i trietyloglinu. Produkt *treo* powstaje w przewadze (*erytro* : *treo*, 35 : 65) po dodaniu do reakcji chlorku cyny (II).

Odwrotną stereoselektywność obserwowałem w reakcji enolanu cynawego (S)-**1** prowadzącej do związku *erytro* jako głównego produktu (*erytro* : *treo*, 90 : 10). Izomer ten dominuje także w obecności czterochlorku cyrkonu (*erytro* : *treo*, 86 : 14) i trietyloglinu (*erytro* : *treo*, 79 : 21). Reakcje prowadzone w obecności kationu litowego, tytanowego i dietyloglinowego są niestereoselektywne (**Tabela 4**).

W tym przypadku możemy mówić o parach zgodnych w reakcjach enolanów cynawego i cyrkonowego (S)-**1**. Pary niezgodne występują natomiast w reakcjach tych enolanów z

kompleksem (R)-1.

Tabela 4. Reakcje aldehydu D-glicerynowego (**45**) z chiralnymi kompleksami acetylożelazowymi.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	95a (RSR) (<i>erythro</i>)*	95b (RRR) (<i>treo</i>)*	95c (SSR) (<i>erythro</i>)*	95d (SRR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	40	50	50	-	-
	(iPrO) ₃ TiCl	45	64	36	-	-
	ZrCl ₄	20	54	46	-	-
	Et ₂ AlCl	60	72	28	-	-
	Et ₃ Al	45	60	40	-	-
	SnCl ₂	30	35	65	-	-
S	BuLi	50	-	-	54	46
	(iPrO) ₃ TiCl	50	-	-	58	42
	ZrCl ₄	25	-	-	86	14
	Et ₂ AlCl	50	-	-	60	40
	Et ₃ Al	50	-	-	79	21
	SnCl ₂	40	-	-	90	10

* Zobacz uwagę pod Tabelą 1.

Tabela 5. Reakcje aldehydu D-glicerynowego (**45**) z kompleksem acetylożelazowym. Wybrane wyniki opublikowane przez Daviesa i wsp.³¹⁾

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	95a (RSR)	95b (RRR)	95c (SSR)	95d (SRR)	temp. [°C]
R	BuLi	79	58	42	-	-	-78
	Et ₂ AlCl	26	>99	<1	-	-	-100
	SnCl ₂	24	5	95	-	-	-78
	SnCl ₂	0	0	0	-	-	-100
S	BuLi	90	-	-	59	41	-78
	Et ₂ AlCl	25	-	-	3	97	-100
	SnCl ₂	38	-	-	96	4	-78
	SnCl ₂		-	-	96	4	-100

Ostatnio, Davies i wsp. opisali reakcje kompleksu acetylożelazowego z aldehydem D-glicerynowym (**45**) prowadzone wobec dietylochloroglinu i chlorku cyny (II)³¹. Wybrane wyniki ich pracy znajdują się w **Tabeli 5**. Bezpośrednie porównanie wyników jest możliwe tylko w przypadku reakcji z enolanem litowym i cynawym, gdyż były one prowadzone w temperaturze -78°C . Dla enancjomeru (S)-**1** występuje duża zgodność wyników uzyskanych przez mnie i grupę Daviesa. Niewielkie różnice mieszczą się raczej w zakresie błędu pomiaru. Zgodność wyników otrzymałem także dla reakcji aldehydu D-glicerynowego z enolanem litowym obu enancjomerów kompleksu acetylożelazowego. Wyraźna rozbieżność występuje natomiast w przypadku wyników uzyskanych w obecności chlorku cyny (II) dla enancjomeru (R)-**1**. Davies obserwował wysoką stereoselektywność tej reakcji (*erythro* : *treo*, 5 : 95), uzyskane przez mnie wyniki, wskazują na znacznie niższą przewagę produktu *treo* (*erythro* : *treo*, 35 : 65). Zgodny jest natomiast kierunek reakcji prowadzący do produktu *treo*. Davies stwierdził także, że obniżenie temperatury reakcji do -100°C nie zmienia proporcji produktów w przypadku enancjomeru (S)-**1**, natomiast enancjomer (R)-**1** w tych warunkach nie reaguje.

Porównanie wyników reakcji z enolanem dietyloglinowym nie jest możliwe, ponieważ Davies opisał wyniki reakcji prowadzonej w temperaturze -100°C . Stwierdził on, że w tych warunkach reakcja zachodzi z bardzo wysoką stereoselektywnością, odwrotną niż w przypadku reakcji enolanu cynawego. W pracy znalazła się także uwaga, że podwyższenie temperatury do -78°C drastycznie obniża stereoselektywność kondensacji. Uwaga ta może być potwierdzona przez moje wyniki. W temperaturze -78°C obserwowałem tylko niewielką stereoselektywność reakcji z enolanem dietyloglinowym.

1.4 Reakcje aldehydu D-tetrozowego (**86**) z kompleksem acetylożelazowym

Reakcja aldehydu **86** z kompleksem (R)-**1** daje w przewadze (*erythro* : *treo*, ok. 80 : 20) produkt *erythro*. Enolan cynawy reaguje z bardzo wysoką stereoselektywnością i zdecydowanie faworyzuje produkt *erythro* (*erythro* : *treo*, 94 : 6). Dla enolanu dietyloglinowego obserwowałem natomiast nieznaczne obniżenie stereoselektywności (*erythro* : *treo*, 69 : 31).

Różnice w proporcjach produktów otrzymanych z kompleksu (S)-**1** są nieznaczne i dają produkt *erythro* w proporcji ok. 70 : 30 do izomeru *treo*. Najniższą wartość proporcji *erythro* : *treo* = 63 : 37 obserwowałem po dodaniu trietyloglinu, najwyższą (*erythro* : *treo*, 83 : 17) po dodaniu triizopropoksychlorotytanu (**Tabela 6**).

W tym przypadku charakterystyczne jest to, że zarówno enancjomer (R)-**1** jak i (S)-**1**, niezależnie od zastosowanego przeciwkationu, preferują tworzenie produktu *erythro*.

Para zgodna występuje w reakcji enolanu cynawego (R)-**1**, para niezgodna w reakcji enolanu cynawego (S)-**1**.

Tabela 6. Reakcje aldehydu D-tetrozowego (**86**) z chiralnymi kompleksami acetylożelazowymi.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	96a (RRR) (<i>erytro</i>)*	96b (RSR) (<i>treo</i>)*	96c (SRR) (<i>erytro</i>)*	96d (SSR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	50	82	18	-	-
	(iPrO) ₃ TiCl	40	76	24	-	-
	ZrCl ₄	20	82	18	-	-
	Et ₂ AlCl	50	69	31	-	-
	Et ₃ Al	40	79	21	-	-
	SnCl ₂	25	94	6	-	-
S	BuLi	50	-	-	65	35
	(iPrO) ₃ TiCl	40	-	-	83	17
	ZrCl ₄	30	-	-	67	33
	Et ₂ AlCl	50	-	-	70	30
	Et ₃ Al	40	-	-	63	37
	SnCl ₂	25	-	-	77	23

* Zobacz uwagę pod **Tabela 1**.

1.5 Reakcje aldehydu D-arabinozowego (**89**) z kompleksem acetylożelazowym

Podobnie jak w poprzednim przykładzie, także reakcje z aldehydem D-arabinozowym (**89**) prowadziłem z racemicznym kompleksem acetylożelazowym (**Tabela 7**). Stereoselektywność w kondensacji z enancjomerem (R)-**1** jest w większości przypadków zbliżona do siebie i wynosi ok. 80 : 20 na korzyść produktu *erytro*. Jej wyraźne obniżenie obserwowałem natomiast po dodaniu dietylochloglinu (*erytro* : *treo*, 54 : 46). W przeciwieństwie do dietyloglinowego, enolan cynowy daje doskonałą stereoselektywność i pozwala na otrzymanie praktycznie czystego izomeru *erytro* (*erytro* : *treo*, >99 : <1).

Enancjomer (S)-**1** daje bardziej zróżnicowane wyniki. Enolan dietyloglinowy zdecydowanie preferuje tworzenie produktu *erytro* (*erytro* : *treo*, 97 : 3), natomiast kation cynawy obniża stereoselektywność reakcji (*erytro* : *treo*, 72 : 28) w porównaniu z enolanem litowym (*erytro* : *treo*, 84 : 16). Dodatek czterochlorku cyrkonu pozwala otrzymać w przewodzie związek *treo* (*erytro* : *treo*, 32 : 68). **Tabela 8** zawiera dane przeliczone na czyste enancjomery kompleksu acetylożelazowego.

O parach zgodnych możemy tu mówić w reakcjach enancjomeru (R)-**1** wobec czterochlorku cyrkonu i chlorku cyny (II) oraz enancjomeru (S)-**1** w obecności dietylochloglinu.

Tabela 7. Reakcje aldehydu D-arabinozowego (**89**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	99a (RRR) (<i>erythro</i>)*	99b (SRR) (<i>erythro</i>)*	99c (SSR) (<i>treo</i>)*	99d (RSR) (<i>treo</i>)*
RS	BuLi	68	39	43	8	10
	(iPrO) ₃ TiCl	48	36	42	10	12
	ZrCl ₄	45	41	16	34	9
	Et ₂ AlCl	56	22	58	2	18
	Et ₃ Al	63	39	43	8	10
	SnCl ₂	15	609	28	11	<1
	CeCl ₃	43	37	44	8	11

* Zobacz uwagę pod Tabelą 1.

Tabela 8. Reakcje aldehydu D-arabinozowego (**89**): dane przeliczone na chiralne kompleksy acetylożelazowe.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	99a (RRR) (<i>erythro</i>)*	99b (SRR) (<i>erythro</i>)*	99c (SSR) (<i>treo</i>)*	99d (RSR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	79	-	-	21
	(iPrO) ₃ TiCl	75	-	-	25
	ZrCl ₄	82	-	-	18
	Et ₂ AlCl	55	-	-	45
	Et ₃ Al	79	-	-	21
	SnCl ₂	>99	-	-	<1
S	BuLi	-	84	16	-
	(iPrO) ₃ TiCl	-	80	20	-
	ZrCl ₄	-	32	68	-
	Et ₂ AlCl	-	97	3	-
	Et ₃ Al	-	84	16	-
	SnCl ₂	-	72	28	-

* Zobacz uwagę pod Tabelą 1.

Pary niezgodne to odpowiednio (S)-1 wobec czterochlorku cyrkonu i chlorku cyny (II) oraz (R)-1 w obecności dietylochloroglinu.

1.6 Reakcje aldehydu L-arabinozowego (90) z kompleksem acetylożelazowym

Ponieważ aldehydy **89** i **90** są enancjomerami to wyniki otrzymanywane dla nich w reakcjach z kompleksem acetylożelazowym powinny być lustrzanym odbiciem. Tak jest w rzeczywistości. Stwierdziłem praktycznie pełną zgodność wyników doświadczeń prowadzonych z tymi aldehydami. Minimalne różnice mieszczą się w granicach błędu pomiaru (**Tabela 9** i **Tabela 10**).

Tabela 9. Reakcje aldehydu L-arabinozowego (**90**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	100a (SSS) (erytro)*	100b (RSS) (erytro)*	100c (RRS) (treo)*	100d (SRS) (treo)*
RS	BuLi	65	39	39	11	11
	(iPrO) ₃ TiCl	50	36	42	11	11
	ZrCl ₄	20	35	18	38	9
	Et ₂ AlCl	55	24	56	2	18
	Et ₃ Al	30	48	38	6	8
	SnCl ₂	25	54	32	13	<1

* Zobacz uwagę pod **Tabelą 1**.

1.7 Reakcje aldehydu D-ksylozowego (91) z kompleksem acetylożelazowym

Aldehyd ksylozowy (**91**) jest bardzo interesującym przykładem, ponieważ, w przeciwieństwie do poprzednio omówionych aldehydów można, w reakcji z racemicznym kompleksem acetylożelazowym, otrzymać z niego produkt *treo* w znacznej przewadze. Taka sytuacja ma miejsce, gdy reakcję prowadzi się w obecności trietyloglinu. Dla obu enancjomerów acetylożelaza obserwowałem wtedy wysoką stereoselektywność tworzenia związku *treo* (*erytro* : *treo*, 20 : 80 dla (R)-1 i 7 : 93 dla (S)-1). Jest on produktem preferowanym także w reakcji enolanu dietyloglinowego (R)-1 (*erytro* : *treo*, 33 : 67) i (S)-1 wobec czterochlorku cyrkonu (*erytro* : *treo*, 35 : 65). Bardzo wysoką wydajność optyczną związku *erytro* otrzymałem w reakcji enolanu cynawego kompleksu (R)-1 (*erytro* : *treo*, 97 : 3). Dla enancjomeru (S)-1 reakcja wobec chlorku cyny (II) jest niestereoselektywna (*erytro* : *treo*, 47 : 53) (**Tabela 11** i **Tabela 12**).

Tabela 10. Reakcje aldehydu L-arabinozowego (**90**): dane przeliczone na chiralne kompleksy acetylożelazowe.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	100a (SSS) (<i>erytro</i>) [*]	100b (RSS) (<i>erytro</i>) [*]	100c (RRS) (<i>treo</i>) [*]	100d (SRS) (<i>treo</i>) [*]
R	BuLi	-	78	22	-
	(iPrO) ₃ TiCl	-	79	21	-
	ZrCl ₄	-	32	68	-
	Et ₂ AlCl	-	97	3	-
	Et ₃ Al	-	87	13	-
	SnCl ₂	-	71	29	-
S	BuLi	78	-	-	22
	(iPrO) ₃ TiCl	76	-	-	24
	ZrCl ₄	79	-	-	21
	Et ₂ AlCl	57	-	-	43
	Et ₃ Al	86	-	-	14
	SnCl ₂	>99	-	-	<1

* Zobacz uwagę pod **Tabela 1**.**Tabela 11.** Reakcje aldehydu D-ksylozowego (**91**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	101a (SRR) (<i>erytro</i>) [*]	101b (RRR) (<i>erytro</i>) [*]	101c (RSR) (<i>treo</i>) [*]	101d (SSR) (<i>treo</i>) [*]
RS	BuLi	50	35	37	10	18
	(iPrO) ₃ TiCl	37	39	33	12	16
	ZrCl ₄	45	19	30	16	35
	Et ₂ AlCl	46	41	14	29	16
	Et ₃ Al	55	4	9	35	52
	SnCl ₂	10	17	62	2	19
	LaCl ₃	45	28	39	13	20

* Zobacz uwagę pod **Tabela 1**.

Tabela 12. Reakcje aldehydu D-ksylozowego (**91**); dane przeliczone na chiralne kompleksy acetylożelazowe.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	101a (SRR) (<i>erytro</i>)*	101b (RRR) (<i>erytro</i>)*	101c (RSR) (<i>treo</i>)*	101d (SSR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	-	79	21	-
	(iPrO) ₃ TiCl	-	73	27	-
	ZrCl ₄	-	65	35	-
	Et ₂ AlCl	-	33	67	-
	Et ₃ Al	-	20	80	-
	SnCl ₂	-	97	3	-
S	BuLi	66	-	-	34
	(iPrO) ₃ TiCl	71	-	-	29
	ZrCl ₄	35	-	-	65
	Et ₂ AlCl	72	-	-	28
	Et ₃ Al	7	-	-	93
	SnCl ₂	47	-	-	53

* Zobacz uwagę pod **Tabelą 1**.

"Matched pair" obserwujemy w tym przypadku w reakcjach (R)-**1** wobec chlorku cyny (II), czterochlorku cyrkonu i dietylochloglinu oraz (S)-**1** wobec trietyloglinu. "Mismatched pair" odpowiednio dla reakcji (S)-**1** wobec chlorku cyny (II), czterochlorku cyrkonu i dietylochloglinu oraz (R)-**90** wobec trietyloglinu.

1.8 Reakcje aldehydu D-liksozowego (**92**) z kompleksem acetylożelazowym

Enolan cynawy enancjomeru (R)-**1** reaguje z bardzo wysoką stereoselektywnością (*erytro* : *treo*, 98 : 2). Nieco niższą stereoselektywność obserwuje się po dodaniu czterochlorku cyrkonu (*erytro* : *treo*, 89 : 11). Pozostałe przeciwkationy dają niską stereoselektywność (*erytro* : *treo*, 60-70 : 40-30).

Zastosowanie enolanu dietyloglinowego (S)-**1** daje głównie związek *erytro* (*erytro* : *treo*, 93 : 7). Podobną, wysoką stereoselektywność zapewnia dodatek triizopropoksytytanu (*erytro* : *treo*, 89 : 11). Na uwagę zasługuje także reakcja prowadzona wobec czterochlorku cyrkonu prowadząca do produktu *treo* (*erytro* : *treo*, 28 : 72) (**Tabela 13**).

W przypadku aldehydu liksozowego (**92**) "matched pair" stanowią układy (R)-**1** z dodatkiem czterochlorku cyrkonu lub chlorku cyny (II); "mismatched pair" odpowiednio

mieszaniny (S)-1 z dodatkiem czterochlorku cyrkonu lub chlorku cyny (II).

Tabela 13. Reakcje aldehydu D-liksozowego (**92**) z chiralnymi kompleksami acetylożelazowymi.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	102a (RRR) (<i>erythro</i>)*	102b (SRR) (<i>erythro</i>)*	102c (SSR) (<i>treo</i>)*	102d (RSR) (<i>treo</i>)*
R	BuLi	60	67	-	-	33
	(iPrO) ₃ TiCl	75	77	-	-	23
	ZrCl ₄	50	89	-	-	11
	Et ₂ AlCl	13	61	-	-	39
	Et ₃ Al	44	63	-	-	37
	SnCl ₂	25	98	-	-	2
S	BuLi	60	-	68	32	-
	(iPrO) ₃ TiCl	70	-	89	11	-
	ZrCl ₄	35	-	28	72	-
	Et ₂ AlCl	63	-	93	7	-
	Et ₃ Al	54	-	79	21	-
	SnCl ₂	20	-	70	30	-

* Zobacz uwagę pod **Tabelą 1**.

1.9 Reakcje aldehydu D-galaktozowego (**93**) z kompleksem acetylożelazowym

Reakcje aldehydu galaktozowego (**93**) z kompleksem acetylożelazowym okazały się niezwykle interesujące. Przede wszystkim, w reakcji enolanu cynawego (R)-1 powstaje wyłącznie produkt *erythro*. Izomeru *treo* nie wykryłem w mieszaninie poreakcyjnej. Dla enancjomeru (R)-1 wszystkie pozostałe przeciwkationy powodowały obniżenie stereoselektywności w porównaniu z enolanem litowym (*erythro* : *treo*, 79 : 21). Dodatek triizopropoksychlorotytanu dawał jedynie bardzo niską stereoselektywność (*erythro* : *treo*, 64 : 36). W obecności dietylochloroglinu i trietyloglinu, produktem dominującym był związek *treo* (*erythro* : *treo* odpowiednio - 42 : 58 i 21 : 79).

Dla enancjomeru (S)-1, stereoselektywność generowana przez enolan litowy (*erythro* : *treo*, 75 : 25) jest zbliżona do odpowiedniej wartości dla enancjomeru (R)-1. Jej wyraźne podwyższenie obserwuje się natomiast w obecności triizopropoksychlorotytanu (*erythro* : *treo*, 89 : 11) i dietylochloroglinu (*erythro* : *treo*, 93 : 7). Dwa pozostałe przeciwkationy, a więc trietyloglin (*erythro* : *treo*, 32 : 68) i chlorek cyny (II) (*erythro* : *treo*, 33 : 67) preferują tworzenie związku *treo*. Dla trietyloglinu mamy więc do czynienia z powtórzeniem sytuacji obserwowanej dla aldehydu

ksylozowego (**91**). Oba enancjomery acetylożelaza generują w obecności trietyloglinu w przewadze produkt *treo* (**Tabela 14** i **Tabela 15**).

Tabela 14. Reakcje aldehydu D-galaktozowego (**93**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	wyd. [%]	103a (SRR) (<i>erytro</i>) [*]	103b (RRR) (<i>erytro</i>) [*]	103c (SSR) (<i>treo</i>) [*]	103d (RSR) (<i>treo</i>) [*]
RS	BuLi	40	39	38	13	10
	(iPrO) ₃ TiCl	50	49	29	6	16
	Et ₂ AlCl	60	48	20	4	28
	Et ₃ Al	55	13	13	27	47
	SnCl ₂	20	2	94	4	0

* Zobacz uwagę pod **Tabełą 1**.

Tabela 15. Reakcje aldehydu D-galaktozowego (**93**): dane przeliczone na chiralne kompleksy acetylożelazowe.

Konfiguracja na atomie żelaza	MX	103a (SRR) (<i>erytro</i>) [*]	103b (RRR) (<i>erytro</i>) [*]	103c (SSR) (<i>treo</i>) [*]	103d (RSR) (<i>treo</i>) [*]
R	BuLi	-	79	-	21
	(iPrO) ₃ TiCl	-	64	-	36
	Et ₂ AlCl	-	42	-	58
	Et ₃ Al	-	21	-	79
	SnCl ₂	-	100	-	0
S	BuLi	75	-	25	-
	(iPrO) ₃ TiCl	89	-	11	-
	Et ₂ AlCl	93	-	7	-
	Et ₃ Al	32	-	68	-
	SnCl ₂	33	-	67	-

* Zobacz uwagę pod **Tabełą 1**.

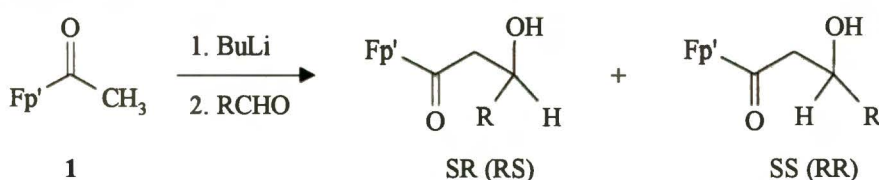
W tym przypadku można wyróżnić następujące pary zgodne: (R)-**1** w obecności chlorku cyny (II) i (S)-**1** z dodatkiem triizopropoksychlorotytanu i dietylochloglinu, oraz pary niezgodne,

odpowiednio (S)-**1** w obecności chlorku cyny (II) i (R)-**1** z dodatkiem triizopropoksychlorotytanu i dietylochloroglinu.

2. Ustalanie konfiguracji otrzymanych kompleksów żelazowych **94** - **103**

Produkty reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi zawierają trzy, istotne dla przebiegu i wyniku procesu, centra chiralności: atom żelaza, α -atom węgla w stosunku do grupy aldehydowej i nowo tworzone centrum chiralności. Konfiguracja dwóch pierwszych jest określona przez budowę użytych w reakcji substratów - kompleksu acetylożelazowego i aldehydu cukrowego. Konfiguracja na atomie węgla z nową grupą hydroksylową musi być natomiast oznaczona. Dla produktów reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydami alifatycznymi, Liebeskind^{26,27}, zaproponował regułę wiążącą konfigurację absolutną na atomie żelaza z konfiguracją absolutną na nowo utworzonym centrum chiralności. W tym celu porównuje się wzajemne położenie sygnałów protonów grup metylenowych w obu diastereoizomerach. Widmo wykonuje się w roztworze deuterobenzenowym. Konieczne jest także założenie następującego starszeństwa podstawników: $\text{OH} > \text{R} > \text{COCH}_2 > \text{H}$. Takie starszeństwo podstawników, ustalone przez Liebeskinda dla produktów reakcji aldehydu benzoowego odpowiada także ich kolejności w przypadku produktów reakcji aldehydów cukrowych. Reguła ta mówi, że sygnały protonów metylenowych w widmie ^1H NMR dla związków o konfiguracji RS (SR) są położone pomiędzy sygnałami protonów metylenowych dla związków o konfiguracji RR (SS). Generalnie, protony leżące w wyższym polu mają większą stałą sprzężenia z sąsiadującym protonem metinowym niż protony leżące w niższym polu. W tym przypadku oznaczenia konfiguracji absolutnej dotyczą atomu żelaza i nowo utworzonego centrum asymetrii (węgla β). Pomija się tu konfigurację na węglu γ (Schemat 46).

Schemat 46



Prostota reguły zachęciła mnie do próby zastosowania jej w przypadku kompleksów zawierających reszty węglowodanowe w cząsteczce. Wybrane dane spektralne kompleksów otrzymanych przeze mnie zamieszczone są w Tabeli 16. Niefortunnie, część widm ^1H NMR kompleksów miała zbyt małą rozdzielczość aby jednoznacznie przypisać sygnały i obliczyć wartości sprzężeń. Taka sytuacja wystąpiła w przypadku związków **94a,b,d**, **99d**, **103a,c**. Wyniki otrzymane dla pozostałych kompleksów wykazują w zasadzie zgodność z pierwszą częścią reguły. Jedynie związki **99b,c** nie odpowiadają jej warunkom. Położenie sygnałów protonów metylenowych dla **99c** (konfiguracja SS, 3.20 i 3.51 ppm) znajdują się poza obszarem zajmowanym przez protony metylenowe związku **99b** (konfiguracja SR, 3.45 i 3.80 ppm). Liczne

są natomiast niezgodności z częścią reguły dotyczącą wielkości stałych sprzężenia wicynalnego. Większa stała sprzężenia wicynalnego dla sygnałów leżących w niższym polu w porównaniu z odpowiednią wartością dla sygnałów leżących w polu wyższym występuje w kompleksach **95d**, **98b,c,d**, **99b**, **101a,c**, **102d**, **103d**. Z powodu nałożenia się sygnału protonu H-2 na sygnały protonów H-6 i OH w związku **96b**, nie można określić wartości jego sprzężenia wicynalnego. Jednakże mała wartość odpowiedniego sprzężenia dla protonu H-2' sugeruje, że i w tym przypadku mamy do czynienia z odstępstwem od reguły.

Podsumowując, można stwierdzić, że w przypadku kompleksów żelazowych badanych przeze mnie, reguła Liebeskinda może być stosowana tylko w ograniczonym zakresie do określania konfiguracji nowo tworzonego centrum chiralności. Zgodność z regułą w jej pełnym brzmieniu występuje tylko w nielicznych przypadkach (pary kompleksów: **95a,b**, **96c,d** i **102b,c**). Pozostałe związki nie spełniają reguły Liebeskinda. Natomiast pominięcie części reguły mówiącej o wielkości stałych sprzężenia i pozostawienie tylko części mówiącej o położeniu sygnałów grup metylenowych znacznie rozszerza jej zasięg. Reguły nie spełnia w tym przypadku tylko para **99b,c**.

Przedstawione odstępstwa od reguły pozwalają na stwierdzenie, że otrzymane wyniki należy traktować z rezerwą, a ich potwierdzenie za pomocą innych metod wydaje się niezbędne. Należy jednak docenić jej charakter wspomagający i uzupełniający inne metody wykorzystywane w tym celu. Podobne zastrzeżenia, choć dla widm otrzymanych w roztworze deuteriochloroformowym zgłosił także Davies^{29,31}.

Tabela 16. Położenie sygnałów protonów metylenowych w kompleksach **95 - 103** i wartości ich sprzężeń wycynalnego i geminalnego.

Produkt nr	Konfiguracja produktu	¹ H NMR (C ₆ D ₆), CH ₂ , δ	J _{vic} [Hz]	J _{gem} [Hz]
95a	RSR	3.48	2.7	17.3
		3.31	7.9	
95b	RRR	3.47	3.1	16.7
		2.91	8.5	
95c	SSR	3.78	2.0	17.2
		3.01	9.3	
95d	SRR	3.34	9.5	17.2
		3.17	1.3	
96a	RRR	3.82	1.9	17.2
		3.05	9.5	
96b	RSR	3.55	-	17.2
		3.24	1.1	
96c	SRR	3.49	2.3	17.3
		3.37	8.0	
96d	SSR	3.56	3.6	16.7
		3.09	9.2	
98a	RRR	3.73	3.6	17.3
		3.18	7.7	
98d	RSR	3.47	6.5	16.5
		3.27	4.6	
98b	SRR	3.49	6.7	16.8
		3.43	2.9	
98c	SSR	3.55	7.5	16.5
		3.19	5.5	
99b	SRR	3.80	5.8	17.5
		3.45	2.0	
99c	SSR	3.51	3.9	16.7
		3.20	8.6	
101a	SRR	3.70	5.9	17.4
		3.48	2.8	
101d	SSR	3.76	4.7	16.7
		3.22	7.8	
101b	RRR	4.05	0.0	17.3
		3.22	9.8	
101c	RSR	3.75	9.5	16.5
		3.11	2.4	

c.d. na następnej stronie

Tabela 16 - c.d.

Produkt nr	Konfiguracja produktu	^1H NMR (C_6D_6), CH_2 , δ	J_{vic} [Hz]	J_{gem} [Hz]
102a	RRR	3.95 3.15	1.7 9.9	17.2
102d	RSR	3.55 3.34	9.0 2.5	16.5
102b	SRR	3.69 3.51	2.5 8.2	17.6
102c	SSR	3.79 3.19	3.2 7.7	16.8
103b	RRR	4.03 3.03	0.0 10.0	17.6
103d	RSR	3.69 3.24	8.8 0.0	16.6

3. Mechanizm reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi

Uwagi ogólne

Jak już wspomniałem w **Części literaturowej** (rozdz. II.4), w celu wyjaśnienia wyników reakcji addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej (indukcji asymetrycznej-1,2) zaproponowano kilka modeli^{105,106,108,109,117}. Obliczenia wykonane przez Anha^{110,111} wskazują na model Felkina, jako energetycznie uprzywilejowany. Obliczenia te wykonywane były jednak dla α -chloroaldehydów. W przypadku reakcji z aldehydami cukrowymi, α -podstawnikiem jest grupa alkoksylowa, a więc różniąca się znacznie od atomu chlorowca. Dlatego, bardziej wiarygodne są obliczenia wykonane ostatnio przez Frenkinga, Kohlera i Reetzta dotyczące aldehydu 2-metoksypropionowego (O-metylomlekowego)^{115,116}. Punktem wyjścia do rozważań mechanistycznych są obliczone konformacje wolnego aldehydu 2-metoksypropionowego¹¹⁵. Autorzy wspomnianej pracy rozpatrywali zmiany energii konformerów z uwzględnieniem rotacji wokół wiązań C-1 - C-2 i C-2 - OMe. Stwierdzili oni występowanie sześciu minimów energetycznych (**Rys. 10**, rozdz. II.4).

Dwa pierwsze (**a** i **b**), o najniższej energii, mają antiperiplanarnie ustawione atomy tlenu grupy metoksylowej i karbonylowej. Odpowiada to minimalnej energii oddziaływań dipol - dipol. Z pozostałych konformerów jeszcze tylko konformer **d** ma takie ułożenie atomów tlenu. Jego energia jest jednak znacznie wyższa ze względu na bliskość obu grup metylowych. Pozostałe konformery zawierają naprzeciwległe ułożone atomy tlenu, co wywołuje niekorzystne oddziaływania dipol - dipol.

Uwzględnienie atakującego nukleofila (LiH) dramatycznie zmienia energetyczne preferencje konformerów¹¹⁶ (**Rys. 11**, rozdz. II.4). Obliczenia wskazują na istnienie trzynastu uprzywilejowanych stanów przejściowych, z których osiem prowadzi do produktu *treo* a pięć do produktu *erytro*. Trzy pierwsze kompleksy aktywne (**a***, **b*** i **c***) o najniższej energii, są silnie preferowane ze względu na oddziaływania pomiędzy kationem litowym a atomami tlenu grupy metoksylowej i karbonylowej. Może to być interpretowane jako chelatowanie. Potwierdzają to obliczenia energii układu wykonane po usunięciu kationu litowego z adduktu bez zmiany geometrii układu. Jego energia rośnie wtedy gwałtownie. Dwa z omówionych stanów przejściowych prowadzą do produktu *treo* (**a*** i **c***), jeden do produktu *erytro* (**b***).

Stan przejściowy **d*** daje produkt *erytro*. W tym przypadku nie występuje chelatowanie grupy metoksylowej ze względu na jej antiperiplanarne ustawienie względem atomu tlenu grupy karbonylowej. Stan przejściowy **e***, prowadzący do produktu *treo* ma tylko minimalnie wyższą energię (o 0.1 kcal / mol) od stanu **d***. Atom tlenu grupy metoksylowej jest w nim ustawiony antiperiplanarnie do atakującego nukleofila, co odpowiada modelowi Felkina - Anha. Pozostałe stany przejściowe mają już znacznie wyższą energię, tak, że można je pominąć w dalszych rozważaniach.

Obliczenia te w zasadzie wykluczają klasyczny model Felkina - Anha. Preferowane są cykliczne stany przejściowe typu Crama. W przypadku braku chelatowania tylko jeden z

rozważanych kompleksów aktywnych (e^*) przypomina model Felkina. Podstawniki M (CH_3) i S (H) ustawione są w nim jednak odwrotnie niż w preferowanym stanie przejściowym postulowanym przez Felkina.

Jeżeli założymy, że o przebiegu reakcji decyduje chelatowanie przez atom litu, to, zgodnie ze wzorem:

$$\frac{erytro}{treo} = \frac{\sum e^{-\Delta E_{erytro}/RT}}{\sum e^{-\Delta E_{treo}/RT}}$$

w produktach reakcji będzie zawsze znacznie przeważał izomer *treo* (po uwzględnieniu energii kompleksów aktywnych a^* , b^* i c^*). Obliczenie tej proporcji dla stanów przejściowych d^* i e^* (a więc z pominięciem chelatowania) daje zbliżone zawartości obu izomerów z niewielką przewagą produktu *erytro*.

Aldehyd mlekowy jest oczywiście bardzo prostym modelem. Obliczenia kwantowe wykonywane dla niego są trudne do przeniesienia na inne α -hydroksyaldehydy. Można wyciągnąć z nich jednak pewne wnioski, ułatwiające dalsze rozważania. Tak więc, zdecydowana przewaga izomeru *treo* w produktach reakcji świadczy o chelatowaniu grupy alkoksylowej w położeniu α . Niewielka różnica energetyczna pomiędzy konformerami d^* i e^* odpowiada z kolei za niskie stereoselektywności reakcji biegnących bez chelatowania.

3.1. Reakcje aldehydu L-mlekowego (40) z kompleksem acetylożelazowym

Badany przeze mnie aldehyd (S)-2-benzylloksypropionowy (L-mlekowy 40) wykazuje duże podobieństwo budowy do omawianego wyżej aldehydu 2-metoksypropionowego. Dlatego można podjąć próbę przeniesienia modelowania dokonanego przez Reetza na opisywany w tej pracy związek.

Reakcje aldehydu 40 z enolanem litowym acetylożelaza przebiegają z bardzo niską stereoselektywnością (Tabela 17, poz. 1a,b). Świadczy to jednoznacznie o braku chelatowania grupy benzylloksylowej przez kation litowy, a więc należy rozważać stany przejściowe typu d^* i e^* . Podobne wyniki eksperymentalne dotyczące reakcji pochodnych aldehydu mlekowego z prostymi enolanami są opisywane w literaturze^{120,121}. W reakcjach tych, przebiegających z niską stereoselektywnością w przewodzie otrzymywano produkt *erytro* (*erytro* : *treo* ok. 58 : 42). Ta wartość zbliżona jest do otrzymywanych w moich badaniach. Podobieństwo to pojawia się pomimo zastosowania bardzo rozbudowanego sterycznie enolanu acetylożelazowego w porównaniu z anionem wodorkowym u Reetza.

Zastosowanie przeciwkationu z dużymi grupami izopropoksytytanowymi (triiizopropoksytytan) praktycznie nie zmienia proporcji produktów (Tabela 17, poz. 1c,d). Wynika z tego, że kation triizopropoksytytanowy nie wnosi zawaad sterycznych do układu reakcyjnego.

Tabela 17. Reakcje kompleksu acetylożelazowego (1) z aldehydami cukrowymi wobec różnych przeciwkationów - proporcje *erythro* : *treo*; komplet danych.

Aldehyd*	<i>erythro</i> : <i>treo</i>												Poz.
	Li		(iPrO) ₃ TiCl		ZrCl ₄		Et ₂ AlCl		Et ₃ Al		SnCl ₂		
	(R)-1	(S)-1	(R)-1	(S)-1	(R)-1	(S)-1	(R)-1	(S)-1	(R)-1	(S)-1	(R)-1	(S)-1	
(S)-40	50 : 50	67 : 33	56 : 44	68 : 32	-	-	56 : 44	70 : 30	50 : 50	65 : 35	92 : 8	20 : 80	1
(R)-45	50 : 50	54 : 46	64 : 36	58 : 42	54 : 46	86 : 14	72 : 28	60 : 40	60 : 40	79 : 21	35 : 65	90 : 10	2
(S)-86	82 : 18	65 : 35	76 : 24	83 : 17	82 : 18	67 : 33	69 : 31	70 : 30	79 : 21	63 : 37	94 : 6	77 : 23	3
(S)-88	85 : 15	70 : 30	73 : 27	83 : 17	79 : 21	76 : 24	50 : 50	97 : 3	94 : 6	71 : 29	95 : 5	66 : 34	4
(S)-89	79 : 21	84 : 16	75 : 25	80 : 20	82 : 18	32 : 68	55 : 45	97 : 3	79 : 21	84 : 16	>99:<1	72 : 28	5
(R)-90	78 : 22	78 : 22	79 : 21	76 : 24	32 : 68	79 : 21	97 : 3	57 : 43	87 : 13	86 : 14	71 : 29	>99:<1	6
(S)-91	79 : 21	66 : 34	73 : 27	71 : 29	65 : 35	35 : 65	33 : 67	72 : 28	20 : 80	7 : 93	97 : 3	47 : 53	7
(S)-92	67 : 33	68 : 32	77 : 23	89 : 11	89 : 11	28 : 72	61 : 39	93 : 7	63 : 37	79 : 21	98 : 2	70 : 30	8
(S)-93	79 : 21	75 : 25	64 : 36	89 : 11	-	-	42 : 58	93 : 7	21 : 79	32 : 68	100 : 0	33 : 67	9
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	

* Przed numerem związku podano konfigurację absolutną na α-atomie węgla w stosunku do grupy karbonylowej.

Także enolan dietyloglinowy nie zmienia obrazu reakcji (**Tabela 17**, poz. 1g,h). W świetle dostępnych danych literaturowych jest to wynik zaskakujący. Opisywane bowiem dla aldehydu propionowego (a więc pozbawionego grupy benzyloksylowej) stereoselektywności w reakcjach z enolanem dietyloglinowym są bardzo wysokie. Wg. Daviesa wynoszą one $>100 : 1^{32}$. Liebeskind, stosując enolan diizobutyloglinowy osiągnął w tej reakcji proporcję $5.2 : 1^{27}$. Tak wysokie stereoselektywności autorzy tłumaczą zawadami sterycznymi pochodzącymi od grup alkilowych kationu. Wyciągnąć zatem można wniosek, że model z zawadami przestrzennymi proponowany przez Daviesa i Liebeskinda nie jest prawidłowy. Założenie, że wprowadzenie grupy benzyloksylowej do cząsteczki aldehydu propionowego likwiduje przeszkody steryczne (powodując drastyczne obniżenie stereoselektywności reakcji) nie wydaje się bowiem prawdopodobne.

Istotne jest także podkreślenie, że dla omawianych przeciwkationów różnice w proporcjach produktów, generowanych przez oba enancjomery acetylożelaza, są niewielkie.

Od przedstawionych wyników zdecydowanie odbiegają doświadczenia, w których reakcja przebiega z udziałem enolanu cynawego. W reakcji z enancjomerem (R)-1 kompleksu acetylożelazowego w przewodzie powstaje produkt *erytro* (*erytro* : *treo* 92 : 8), natomiast enancjomer (S)-1 preferuje tworzenie izomeru *treo* (*erytro* : *treo* 20 : 80) (**Tabela 17**, poz. 1k,l). Zmiany wywoływane przez chlorek cyny (II) i bardzo wysokie stereoselektywności w tych reakcjach spowodowane są niewątpliwie innym mechanizmem reakcji. Prawdopodobnie wysoka przewaga produktu *treo* w reakcji enancjomeru (S)-1 (nie obserwowana w reakcjach z innymi aldehydami) wynika z chelatowania grupy benzyloksylowej przez atom cyny. W drugim enancjomerze acetylożelaza chelatowanie takie jest niemożliwe ze względów sterycznych.

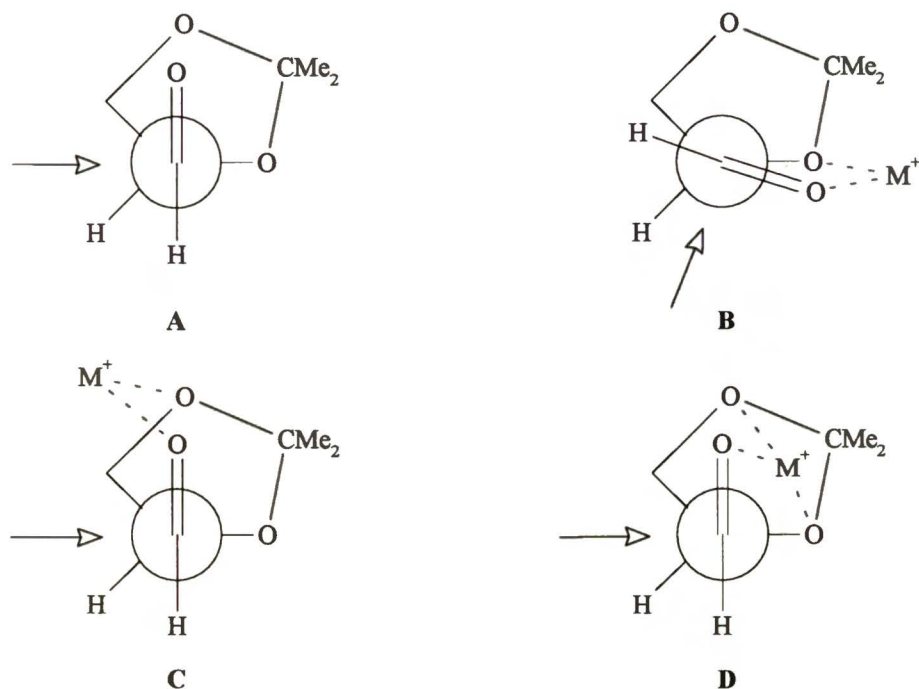
Podwyższona łatwość chelatowania grupy benzyloksylowej w porównaniu z innymi grupami alkoksyłowymi była wcześniej obserwowana w reakcjach z odczynnikami magnezoorganicznymi¹²⁴.

3.2. Reakcje aldehydu D-glicerynowego (45) z kompleksem acetylożelazowym

Wprowadzenie do cząsteczki α -alkoksyaldehydu dodatkowych funkcji tlenowych na dalszych atomach węgla znacznie komplikuje sytuację. Obecność kilku atomów tlenu w cząsteczce użytego aldehydu cukrowego wprowadza inne, nie występujące w przypadku aldehydu mlekowego efekty, wpływające na stereochemię procesu. W reakcjach przebiegających z udziałem najlepiej chyba zbadanego, prostego aldehydu cukrowego jakim jest aldehyd D-glicerynowy, zaproponowano kilka równorzędnych modeli tłumaczących wyniki eksperymentalne¹²² (**Rys. 14**).

Model A odpowiada modelowi Felkina i prowadzi do otrzymania w przewodzie produktu *erytro*. Model B, uwzględniający chelatowanie do α -podstawnika, to typowy model cykliczny Crama, dający związek *treo* jako dominujący. Modele C i D prowadzące do produktu *erytro* są podobne do modelu A. Zakłada się w nich chelatowanie tylko do podstawnika β (model C) lub jednocześnie do α - i β -podstawników (model D).

Rys. 14



Badane przeze mnie reakcje aldehydu D-glicerynowego (**45**) z enolanem litowym kompleksu acetylożelazowego wykazują brak stereoselektywności (**Tabela 17**, poz. 2a,b). Oba produkty powstają niemal w tych samych ilościach. Podobnie jak w poprzednim przypadku można więc i tu założyć stan przejściowy bez chelatowania. Zastosowanie enolanu triizopropoksytytanowego nieco podwyższa stereoselektywność, szczególnie w reakcji enancjomeru (R)-**1** acetylożelaza (**Tabela 17**, poz. 2c,d). Przewagi izomeru *erythro* są jednak nadal niewielkie. Podobnie zachowują się inne enolany badane w tym procesie (cyrkonowy, dietyloglinowy i trietyloglinowy).

Jedynie dodatek chlorku cyny (II) daje dobre stereoselektywności reakcji (**Tabela 17**, poz. 2k,l).

Już w trakcie wykonywania przeze mnie tej pracy, ukazał się artykuł Daviesa poświęcony reakcjom kompleksu acetylożelazowego z aldehydem glicerynowym³¹. Porównanie otrzymanych wyników zamieściłem w **Tabeli 18**.

Dokładne omówienie podobieństw i różnic w przedstawionych wynikach zamieściłem w rozdziale III.1.3. Analiza danych zamieszczonych w **Tabeli 18** pozwala na stwierdzenie, że osiągnięte przeze mnie i grupę Daviesa wyniki są zbieżne (**Tabela 18**, poz. 1,2,4). Duża różnica w wynikach reakcji z enolanem cynawym (R)-**1** (**Tabela 18**, poz. 3) wynika być może z innych proporcji chlorku cyny (II) do kompleksu acetylożelazowego, zastosowanych przez Daviesa (nie podał on tej proporcji). Stereoselektywność reakcji zależy bowiem wyraźnie od ilości użytej soli metalu²⁷. Porównanie wyników dla reakcji z enolanem dietyloglinowym jest niemożliwe ze względu na inne temperatury stosowane w trakcie kondensacji przez Daviesa (**Tabela 18**, poz. 5,6).

Tabela 18. Porównanie otrzymywanych stereoselektywności w reakcjach kompleksu acetylożelazowego z aldehydem D-glicerynowym (**45**) z wynikami opublikowanymi przez Daviesa.

Nr	1	MX	95a (RSR) (<i>erytro</i>)*,#	95b (RRR) (<i>treo</i>)*,#	95c (SSR) (<i>erytro</i>)*,#	95d (SRR) (<i>treo</i>)*,#	Temp. [°C]
1	R	BuLi	50 (58)	50 (42)	-	-	-78 (-78)
2	S	BuLi	-	-	54 (59)	46 (41)	-78 (-78)
3	R	SnCl ₂	35 (5)	65 (95)	-	-	-78 (-78)
4	S	SnCl ₂	-	-	90 (96)	10 (4)	-78 (-78)
5	R	Et ₂ AlCl	72 (>99)	28 (<1)	-	-	-78 (-100)
6	S	Et ₂ AlCl	-	-	60 (3)	40 (97)	-78 (-100)

* Zobacz uwagę pod **Tabelą 1**# W nawiasach podano zawartości danego izomeru wg. Daviesa²⁸

W tym miejscu warto jeszcze wspomnieć o ciekawej obserwacji dokonanej przez Daviesa, a dotyczącej stereoselektywności reakcji enolanu litowego kompleksu acetylożelazowego (**Tabela 19**).

Tabela 19. Proporcje produktów w zależności od temperatury w reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydem D-glicerynowym (**45**) wg. Daviesa³¹.

1	Temperatura	12a (RSR) (<i>erytro</i>)*	12b (RRR) (<i>treo</i>)*	12c (SSR) (<i>erytro</i>)*	12d (SRR) (<i>treo</i>)*
RS	-78°C	50	8	25	17
RS	-100°C	8	50	17	25

* Zobacz uwagę pod **Tabelą 1**

W temperaturze -78°C produktem dominującym jest izomer *erytro* co odpowiada stanowi przejściowemu bez chelatowania. Obniżenie temperatury do -100°C odwraca stereoselektywność i wywołuje preferencję dla związku *treo*. Zdaniem Daviesa świadczy to o pojawieniu się chelatowania do grupy α-alkoksylowej.

3.3 Reakcje aldehydu *D*-tetrozowego (**86**) z kompleksem acetylożelazowym

Aldehyd tetrozowy **86** można traktować w przybliżeniu jako homolog aldehydu *D*-glicerynowego. Grupy funkcyjne na trzech pierwszych atomach węgla są w obu związkach identyczne. Należy jednak pamiętać o odwrotnej konfiguracji absolutnej na α -atomie węgla.

Reakcje z tym aldehydem przebiegają podobnie jak poprzednio omówione. Dominującym produktem jest zawsze izomer *erytro* (**Tabela 17**, poz. 3). Różnice polegają na znacznie wyższej stereoselektywności w reakcjach z enolanami litowymi i triizopropoksytytanowymi. Także w tym przypadku wyniki otrzymane w reakcjach z enolanem cynawym różnią się znacznie od pozostałych. Wykazuje on bardzo dobrą stereoselektywność w reakcji enolanu (R)-1 z **86**.

3.4 Reakcje aldehydów pentozowych **88** - **92** i aldehydu galaktozowego **93** z kompleksem acetylożelazowym

Stereoselektywności osiągnane w reakcjach z tymi aldehydami są zbliżone do siebie, dlatego omówię je razem.

Reakcje kondensacji aldolowej aldehydów pentozowych **88** - **92** i aldehydu galaktozowego **93** z enolanem litowym kompleksu acetylożelazowego (obu enancjomerów) prowadzą zawsze do otrzymania w przewadze związku *erytro*. Proporcje izomerów *erytro* : *treo* wahają się w granicach od 66 : 34 do 85 : 15 (**Tabela 17**, poz. 4a,b - 9a,b). W tym przypadku można więc, zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, pominąć chelatowanie przez kation litu.

Te same wnioski dotyczą reakcji z enolanem triizopropoksytytanowym także preferującym tworzenie izomeru *erytro* (*erytro* : *treo* od 64 : 36 do 89 : 11) (**Tabela 17**, poz. 4c,d - 9c,d).

Dla aldehydów pentozowych i aldehydu galaktozowego wyraźny jest wpływ enolanu dietyloglinowego prowadzącego do izomeru *erytro* w reakcjach kompleksu (S)-1 z aldehydami o konfiguracji S (**Tabela 17**, poz. 4h, 5h, 8h, 9h).

Enolan cynawy wykazuje bardzo dobre stereoselektywności (związek *erytro* jako dominujący), szczególnie w reakcjach kompleksu (R)-1 z aldehydami o konfiguracji S na α -atomie węgla (**Tabela 19**, poz. 4k, 5k, 7k - 9k). Kombinacja kompleksu (S)-1 z aldehydami o konfiguracji S prowadzi do obniżenia zawartości związku *erytro* kosztem izomeru *treo*.

Tetrachlorek cyrkonu (nie opisywany wcześniej w literaturze jako odczynnik wymieniający kation litowy w enolanie acetylożelazowym) umożliwia przesunięcie równowagi w stronę związku *treo* w reakcjach kompleksu (S)-1 z aldehydami o konfiguracji S. Wykazuje więc on ten sam wpływ na stereoselektywność, co enolan cynawy.

Dodatek trietyloglinu zmienia wyraźnie proporcje produktów (w porównaniu z enolanem litowym) w trzech przypadkach. W reakcji aldehydu rybozowego **88** z kompleksem (R)-1 produktem głównym jest związek *erytro* (*erytro* : *treo* 94 : 6) (**Tabela 17**, poz. 4i). Aldehyd ksylozowy **91** i galaktozowy **93** w reakcjach zarówno z enancjomerem (R)-1 jak i (S)-1 tworzą z dobrymi stereoselektywnościami izomery *treo* (**Tabela 19**, poz. 7i,j, 9i,j).

3.5 Mechanizm reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi

Wyniki stereochemiczne reakcji kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi można wytłumaczyć za pomocą dwóch, z preparatywnego punktu widzenia tożsamyh, modeli - modelu Reetza i modelu Felkina - Anha. Ten pierwszy, zaproponowany na podstawie obliczeń mechaniki molekularnej dotyczy jak dotąd tylko pochodnych aldehydu mlekowego. Nie jest on dostatecznie udowodniony eksperymentalnie i przenoszenie go na inne hydroksyaldehydy jest raczej ryzykowne. Tym niemniej, może być stosowany także dla aldehydu glicerynowego prowadząc do niesprzecznych z doświadczeniem wyników. Próby zastosowania go do reakcji z udziałem aldehydów cyklicznych (aldehydy pentozowe, aldehyd galaktozowy, a także chyba aldehyd tetrozowy) należy podejmować z dużą ostrożnością. Znaczny wzrost stereoselektywności w reakcjach enolanu litowego acetylożelaza przy przejściu od aldehydów otwartołańcuchowych do aldehydów cyklicznych świadczy zapewne o innych preferencjach konformacyjnych tych pochodnych.

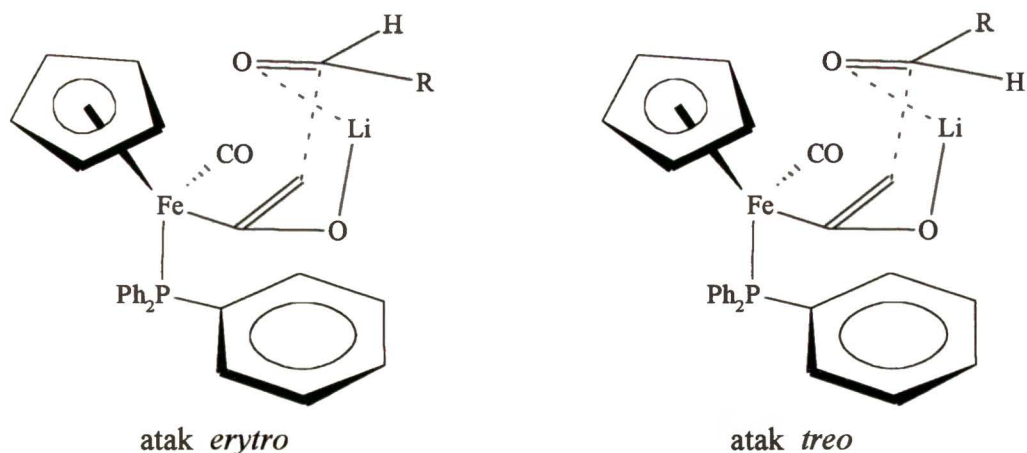
Model Felkina - Anha, od lat stosowany z powodzeniem przez chemików, bez wątpienia zasługuje na większe zaufanie. Ponieważ oba modele prowadzą do tych samych produktów, uważam, że można podejmować próby ich równoprawnego traktowania przy rozważaniu stanów przejściowych w reakcjach addycji do grupy karbonylowej.

Konstruowanie modeli kompleksów przejściowych w reakcjach rozbudowanego sterycznie anionu acetylożelazowego wymaga także uwzględnienia innych parametrów wpływających na przebieg reakcji. Są to przede wszystkim zawady steryczne stwarzane zarówno przez cząsteczkę kompleksu acetylożelazowego, jak i grupy funkcyjne wnoszone przez użyty przeciwkation. Te efekty są szczególnie widoczne w reakcjach aldehydów cyklicznych o ograniczonych możliwościach rotacji wokół wiązań węgiel - węgiel.

Wyniki stereochemiczne wskazują, że kation metalu nie bierze udziału w chelatowaniu, a jedynie pośredniczy pomiędzy atomem tlenu acetylożelaza i tlenem karbonylowym. Dlatego założyłem, że reakcje z litem jako przeciwkationem, przebiegają poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy. Niskie stereoselektywności w tych reakcjach wskazują, że o konfiguracji powstającego produktu decydują różnice energetyczne pomiędzy reaktywnymi konformerami aldehydu, a nie oddziaływania steryczne z cząsteczką kompleksu. Stan przejściowy powinien mieć więc raczej kształt łodzi skrzyśonej w której to konformacji nie występują niekorzystne oddziaływania przestrzenne pomiędzy reagentami, niż krzesła. W tym drugim przypadku pojawiają się bowiem takie oddziaływania (**Rys. 15**).

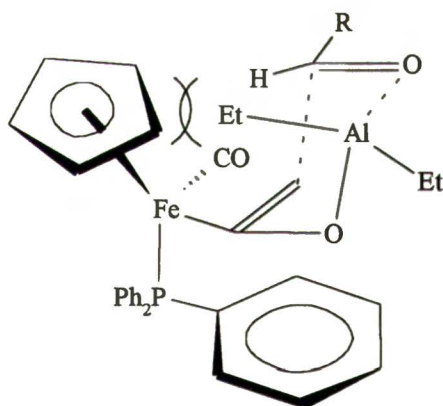
Bardzo podobne wyniki dla wszystkich użytych aldehydów (*erythro* : *treo* od 56 : 44 do 89 : 11) otrzymałem w reakcjach z udziałem enolanu triizopropoksytytanowego. Model stereochemiczny reakcji z enolanem triizopropoksytytanowym jest prawdopodobnie identyczny. Grupy izopropoksyłowe, mimo że stosunkowo duże, są odsunięte od centrum reaktywnego przez pośredniczące atomy tlenu i nie wpływają w sposób istotny na stereochemiczny przebieg reakcji.

Rys. 15



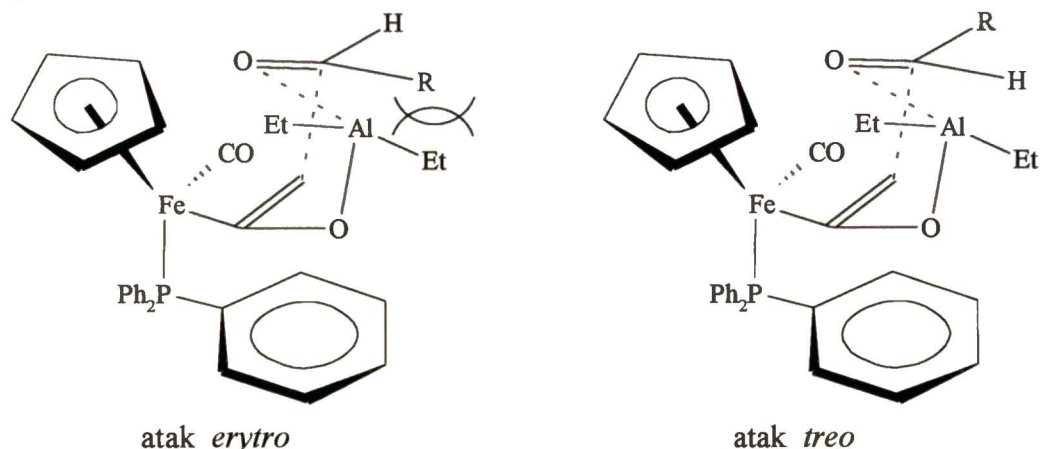
Reakcje enolanu dietyloglinowego przebiegają również poprzez sześcioczłonowy stan przejściowy typu krzesła lub łodzi skróconej. W pierwszym przypadku mamy do czynienia z silnymi oddziaływaniami sterycznymi pomiędzy jedną z grup etylowych a pierścieniem cyklopentadienylowym¹² (Rys. 16).

Rys. 16



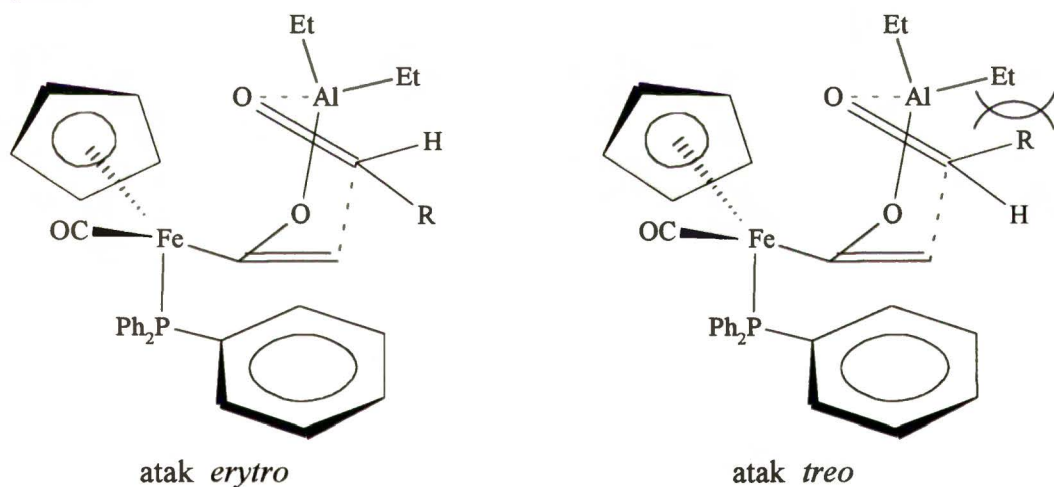
Oddziaływania te zanikają przy rozważaniu stanu przejściowego typu łodzi (łodzi skróconej), pojawiają się natomiast zawady przestrzenne pochodzące od zbliżającej się cząsteczki aldehydu. Przy ataku aldehydu o konfiguracji *S* na α -atomie węgla na enolan dietyloglinowy (R)-1 obserwowałem, szczególnie dla aldehydów pentozowych i aldehydu galaktozowego, spadek wydajności produktu *erytro* na korzyść *treo*. Wynika to z nakładania się fragmentów cząsteczki aldehydu na jedną z grup etylowych. Oddziaływania te są wyjątkowo duże w przypadku aldehydu ksylozowego (**91**), co powoduje tworzenie związku *treo* w dużym nadmiarze (*erytro* : *treo* 33 : 67) (Tabela 17, poz. 7g), oraz aldehydu galaktozowego (**93**) choć tu efekty te są słabsze (*erytro* : *treo* 42 : 58) (Tabela 17, poz. 9g) (Rys. 17).

Rys. 17



Przy zamianie enancjomeru (R)-1 na (S)-1, atak *erythro* następuje spoza obszaru zajmowanego przez kompleks. Atak *treo* powoduje oddziaływania cząsteczki aldehydu z jedną z grup etylowych. W tej sytuacji preferowany jest atak *erythro* (Rys. 18).

Rys. 18

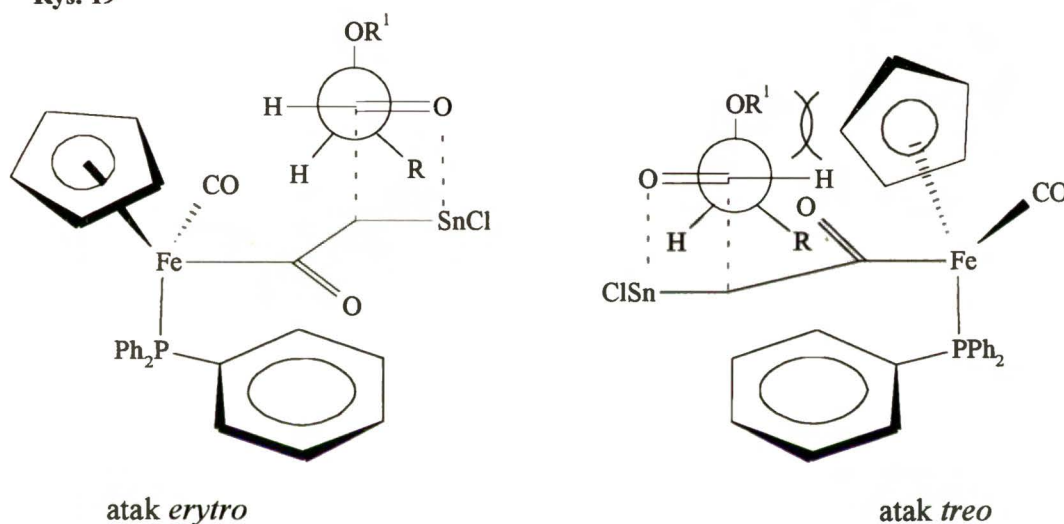


Reakcje prowadzone w obecności enolanu cynawego charakteryzują się bardzo wysoką stereoselektywnością, szczególnie w reakcjach pomiędzy (R)-1 i aldehydami o konfiguracji S. Osiągane proporcje produktów *erythro* : *treo* wahają się od 92 : 8 do 100 : 0. Liebeskind zaproponował istnienie stanów przejściowych w których atom cyny łączy się nie z enolanowym atomem tlenu, lecz z enolanowym atomem węgla²⁷. Jest to analogia do obserwowanej równowagi pomiędzy C- i O-enolanami cyny (IV), przesuniętej zdecydowanie w stronę C-enolanu¹²³. Swoją propozycję Liebeskind poparł badaniami widm IR enolanów, które wykazały istnienie silnego pasma absorpcyjnego przy 1611 cm⁻¹ świadczące o obecności wolnej grupy karbonylowej; w widmie enolanu dietyloglinowego pasmo takie nie występuje. Te założenia implikują oczywiście

czterocłonowy stan przejściowy.

W reakcji enolanu cynawego enancjomeru (**R**)-1 z aldehydami o konfiguracji **S**, przy ataku prowadzącym do produktu *erythro*, cząsteczka aldehydu zbliża się spoza obszaru zajmowanego przez kompleks. Nie występują więc żadne zawady steryczne. Atak *treo* musi następować znad kompleksu, co powoduje nakładanie cząsteczki aldehydu na pierścień cyklopentadienylowy i ligand karbonylkowy, uniemożliwiając taki przebieg reakcji. Otrzymywane proporcje *erythro* : *treo* potwierdzają ten mechanizm (**Rys. 19**).

Rys. 19



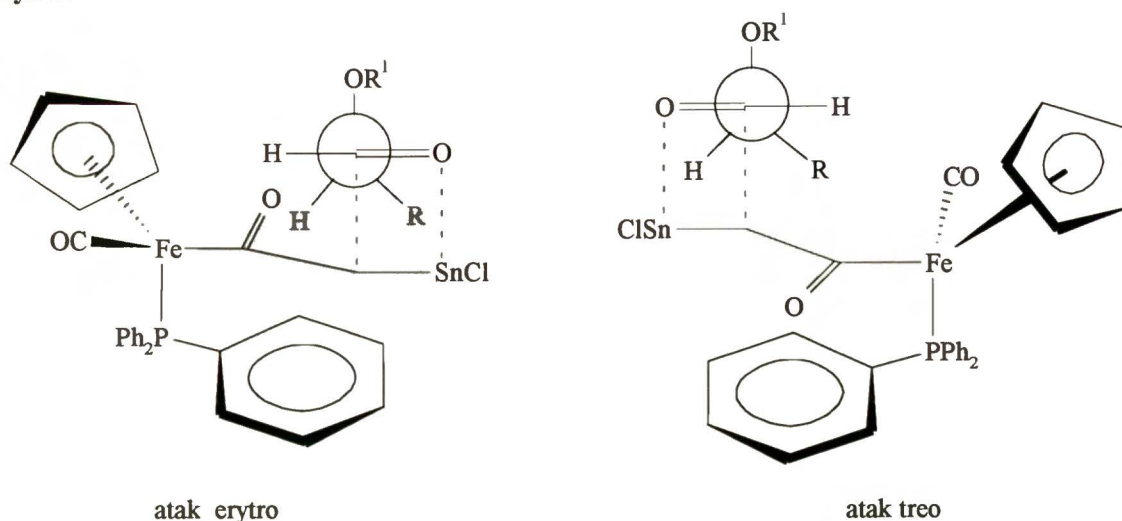
Analogiczne reakcje z enancjomerem (**S**)-1 przebiegają z utworzeniem w przewadze produktu *treo* (reakcje z aldehydami **40**, **91** i **93**). Pozostałe aldehydy preferują tworzenie izomeru *erythro*, choć z niskimi stereoselektywnościami. Modelowanie tych reakcji wskazuje na niewielkie różnice pomiędzy atakiem *erythro* i *treo*. W obu przypadkach nie występują istotne zawady przestrzenne (**Rys. 20**).

Obserwowana w kilku przypadkach przewaga produktu *treo* wynika prawdopodobnie z powodu istnienia zawad sterycznych pochodzących od grup zabezpieczających (aldehydy **91** i **93**).

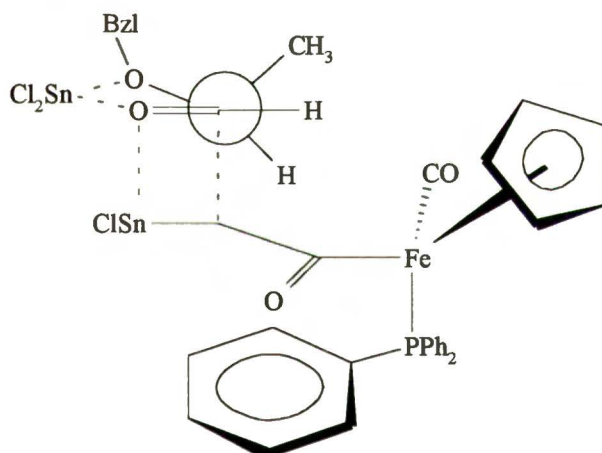
Duży nadmiar produktu *treo* w reakcji aldehydu mlekowego **40** (**Tabela 17**, poz. 11) wynika prawdopodobnie (jak już wspomniałem w rozdziale III.3.1) z chelatowania (**Rys. 21**).

Metalem o zbliżonej do cyny elektroujemności jest cyrkon, dlatego zastosowanie do wymiany kationu litu w enolanie acetylożelazowym tetrachlorku cyrkonu daje zbliżone wyniki addycji do aldehydów. Zakładany mechanizm z udziałem cyrkonu powinien być zbliżony do omówionego dla cyny. Obserwacje te są zgodne z danymi literaturowymi dla dichlorku cyrkonocenu²⁶.

Rys. 20

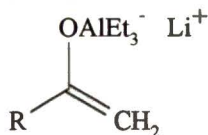


Rys. 21



Zastosowanie trietyloglinu w reakcjach z kompleksem acetylożelazowym było opisane w literaturze tylko dla jednego przypadku²⁷. Związek ten powodował odwrócenie stereoselektywności w porównaniu z dietylochloroglinem. Dodatek trietyloglinu do reakcji przebiegających z udziałem aldehydów cukrowych powoduje niestandardowe zmiany stereoselektywności. Wynika to prawdopodobnie z innego mechanizmu wymiany kationu litu w enolanie. Omówione poprzednio przeciwkationy wprowadzano przez reakcję enolanu litowego z solami zawierającymi atom chloru ulegający przeniesieniu do kationu litowego. Otrzymany nowy kation był zdolny do utworzenia wiązania z enolanowymi atomami acetylożelaza. Trietyloglin nie posiada fragmentu zdolnego do odejścia, dlatego tworzy on sole z enolanem litowym¹²⁵ (Rys. 22).

Rys. 22



Reakcje kompleksu (R)-1 z aldehydami o konfiguracji S prowadzone w obecności trietyloglinu dają na ogół produkt *erythro*. W przypadku aldehydu rybozowego (**88**) obserwowałem bardzo dobrą stereoselektywność tej reakcji (*erythro* : *treo* 94 : 6) (Tabela 17, poz. 4i). Aldehydy ksylozowy (**91**) i galaktozowy (**93**) dawały z wysoką wydajnością optyczną izomery *treo* (*erythro* : *treo* ok. 20 : 80) (Tabela 17, poz. 7i, 9i).

Podobnie, w reakcji kompleksu (S)-1 preferowane były produkty *erythro*. Jedyne aldehydy **91** i **93** (tak jak poprzednio) tworzyły związki *treo* (*erythro* : *treo* odpowiednio 7 : 93 i 32 : 68) (Tabela 17, poz. 7j, 9j).

Warto podkreślić, że za wyjątkiem wymienionych, pozostałe reakcje przebiegały ze stereoselektywnością bardzo zbliżoną do uzyskiwanej wobec enolanu litowego.

Wnioski końcowe

Opisywane w literaturze reakcje aldehydów cukrowych i innych α -alkoksyaldehydów z prostymi związkami metaloorganicznymi i enolanami wskazują na tworzenie w przewodzie (w warunkach niechelatujących) produktów o konfiguracji *erythro*. Przewagi te są na ogół niewielkie^{72,76,78,121,126-130}.

Analiza proporcji powstających produktów w badanych przeze mnie reakcjach (Tabela 17) wskazuje na podobne zależności w przypadku enolanów litowego i triizopropoksytytanowego. W obu przypadkach, wszystkie badane aldehydy preferowały tworzenie izomeru *erythro*, na ogół z niewielką stereoselektywnością. Wynika z tego, że konfiguracja na α -atomie węgla w cząsteczce aldehydu ma w tych przypadkach decydujący wpływ na stereochemiczny przebieg reakcji. Konfiguracja kompleksu acetylożelazowego jest tu mniej istotna.

Najbardziej znaczące różnice (w odniesieniu do reakcji z enolanem litowym) występują przy zastosowaniu enolanów dietyloglinowego i cynawego.

Enolan dietyloglinowy kompleksu (R)-1 reagując z aldehydami o konfiguracji S tworzy parę niezgodną (mismatched pair) odwracając stereoselektywność i preferując tworzenie pochodnej *treo*. Te same reakcje z kompleksem (S)-1 dają z wysoką stereoselektywnością (szczególnie dla aldehydów pentozowych i aldehydu galaktozowego) produkt *erythro*. Konkluzje Daviesa i Liebeskinda o olbrzymim wpływie kationu dietyloglinowego na stereoselektywność reakcji nie znajdują pełnego potwierdzenia w reakcjach z łańcuchowymi aldehydami cukrowymi (**40**, **45** i **86**). Przebiegają one bowiem praktycznie tak samo jak z enolanami litowymi acetylożelaza. Dopiero wprowadzenie aldehydów cyklicznych (**88** - **93**) umożliwi osiągnięcie wysokich stereoselekcji.

Znacznie silniejsze efekty wywołuje dodatek chlorku cyny (II). Generuje on odwrotną niż dietylochloroglin stereoselektywność tworząc pary zgodne z aldehydów o konfiguracji S i kompleksu (R)-1. We wszystkich badanych przykładach stereoselektywność była wyższa od 90 : 10 na korzyść izomeru *erythro*. Druga para (kompleks (S)-1 - aldehyd o konfiguracji S) obniża wydajności produktu *erythro* a w niektórych reakcjach produktem głównym staje się związek *treo* (pary niezgodne).

Wpływ tetrachlorku cyrkonu jest mniej wyraźny niż wymienionych soli. Generalnie wykazuje on te same preferencje co chlorek cyny (II). Identyczny wpływ obu tych metali na stereoselektywność reakcji addycji wynika prawdopodobnie ze zbliżonych wartości elektroujemności (1.8 dla cyny i 1.9 ± 0.3 dla cyrkonu). Odpowiednie wartości dla pozostałych metali wynoszą: 1.0 dla litu i 1.5 dla glinu i tytanu¹³¹.

Powyższe wnioski przedstawiłem w uproszczonej formie w **Tabeli 20**.

Tabela 20. Preferowane kierunki ataku anionu acetylożelazowego na aldehydy cukrowe wobec różnych przeciwkationów. Określenie par zgodnych i niezgodnych w tych reakcjach.

Konfig. 1	Konfig. aldehydu	MX	Kierunek reakcji przesunięty w stronę izomeru:	Uwagi
R, S	R, S	Li	<i>erythro</i>	
R S	S R	(iPrO) ₃ TiCl	<i>erythro</i> <i>erythro</i>	
R S S R	S R S R	Et ₂ AlCl	<i>treo</i> <i>treo</i> <i>erythro</i> <i>erythro</i>	pary niezgodne pary niezgodne pary zgodne pary zgodne
R S S R	S R S R	SnCl ₂	<i>erythro</i> <i>erythro</i> <i>treo</i> <i>treo</i>	pary zgodne pary zgodne pary niezgodne pary niezgodne
R S S R	S R S R	ZrCl ₄	<i>erythro</i> <i>erythro</i> <i>treo</i> <i>treo</i>	pary zgodne pary zgodne pary niezgodne pary niezgodne

Należy także podkreślić, że badane przeciwkationy prawdopodobnie nie uczestniczą w chelatowaniu, lecz tylko pośredniczą w etapie wzajemnego zbliżania enolanu acetylożelazowego i aldehydu cukrowego przez tworzenie cztero- lub sześciocząonowych kompleksów aktywnych. Wydaje się, że przestrzenna budowa kompleksu acetylożelazowego nie odgrywa większej roli w reakcjach prostych, łańcuchowych aldehydów (szczególnie aldehydu mlekowego **40** i D-glicerynowego **45**). Jej wpływ jest wyraźny dopiero w reakcjach z aldehydami cyklicznymi (pentozyowymi **88** - **92** i aldehydem galaktozowym **93**). Zawady przestrzenne stwarzane przez ligandy kompleksu acetylożelazowego decydują wtedy o stereochemicznym przebiegu reakcji.

Podsumowując, można stwierdzić, że zastosowanie enolanów metali o wyższej elektroujemności (cyna, cyrkon) jako przeciwkationów, pozwala otrzymywać z wysoką stereoselektywnością produkty o konfiguracji *erythro*. Kationy te dają pary zgodne w reakcjach kompleksu (R)-**1** z aldehydami o konfiguracji S.

Metale o niższej elektroujemności (glin) dają dobre stereoselektywności w parach kompleks (S)-**1** - aldehyd o konfiguracji S tworząc w przewadze produkty *erythro*, lub niskie stereoselektywności w kierunku izomeru *erythro* dla obu enancjomerów acetylożelaza (lit, tytan) (**Tabela 20**).

Na zakończenie należy wyraźnie podkreślić, że możliwe jest otrzymanie w przewadze produktu o pożądanej konfiguracji. Odpowiednie połączenie przeciwkationu z enancjomerycznie czystym kompleksem acetylożelazowym (stosownie do wniosków zamieszczonych w **Tabeli 20**), pozwala wymusić preferencję dla tworzenia produktu *erythro* lub *treo*.

4. Otrzymywanie deoksycukrów z kompleksów 94 - 103

Uwagi ogólne

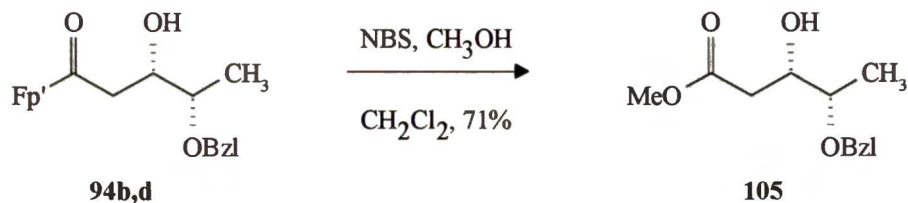
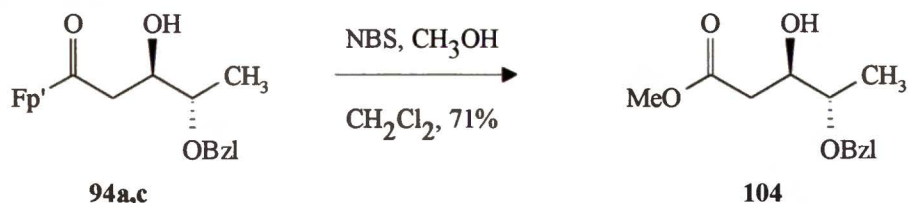
Kompleks acetylożelazowy umożliwia przedłużanie łańcucha węglowego o ugrupowanie $-\text{CH}_2\text{COOR}$. Jego reakcje z aldehydami cukrowymi prowadzą więc do otrzymania produktów z przedłużonym szkieletem węglowym, a wprowadzenie grupy $-\text{CH}_2-$ stwarza możliwość syntezy deoksycukrów. Manipulowanie dodawanymi przeciwkationami pozwala także na sterowanie konfiguracją tworzącego się układu. Znane metody dekompleksowania produktów kondensacji aldolowej prowadzą do estrów, amidów lub kwasów karboksylowych^{2,11,32-34}. Sądziłem, że najlepszymi substratami w syntezie deoksycukrów będą pochodne z funkcją estrową, którą można łatwo przekształcić w inne grupy funkcyjne. Dlatego reakcje dekompleksowania prowadziłem w obecności alkoholu metylowego, otrzymując odpowiednie estry metylowe. Początkowo, jako czynnik utleniający próbowałem zastosować roztwór bromu w dichlorometanie. Jednakże powstające estry były bardzo trudne do wydzielenia i oczyszczenia, a w reakcji powstawało dużo produktów ubocznych. Zamiana bromu na N-bromoimid kwasu bursztynowego (NBS), pozwoliła uniknąć tych problemów. Reakcja dekompleksowania za pomocą NBS jest bardzo prosta i wygodna. Do roztworu odpowiedniego kompleksu (lub surowej mieszaniny poreakcyjnej) w dichlorometanie i alkoholu metylowym dodaje się, w temperaturze -78°C , NBS. Po ogrzaniu mieszaniny do temperatury pokojowej usuwa się rozpuszczalniki, a utworzone estry wymywa eterem z osadu przez dekantację. Wydajności sumaryczne po dwóch etapach (reakcja aldehydu cukrowego z kompleksem acetylożelazowym i dekompleksowanie), po oczyszczeniu i rozdzieleniu chromatograficznym produktów są na ogół bardzo dobre.

4.1 *Dekompleksowanie 94*

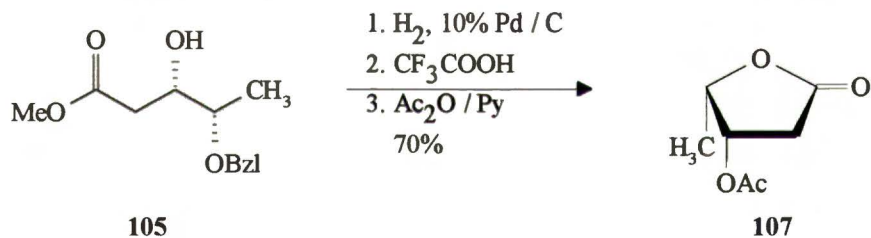
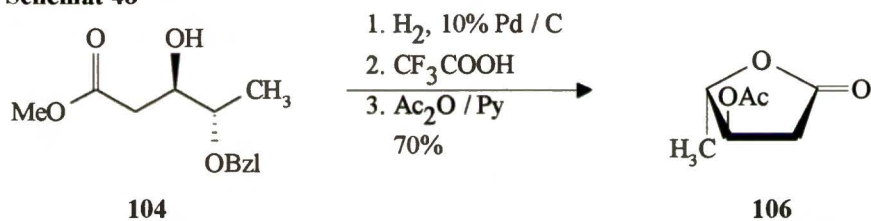
Dekompleksowanie mieszaniny **94abcd** otrzymanej w reakcji aldehydu L-mlekowego (**40**) z racemicznym kompleksem acetylożelazowym, prowadzi do mieszaniny estrów **104** i **105**. Niestety, mieszaniny tej nie udało mi się rozdzielić na czyste składniki metodami chromatograficznymi. Problem syntezy czystych diastereoizomerów **104** i **105** rozwiązałem przez przeprowadzenie reakcji aldehydu **40** oddzielnie z kompleksami (R)-**1** i (S)-**1** i rozdzielenie za pomocą HPLC powstających mieszanin na czyste składniki: **94a**, **94b**, **94c** i **94d**. Dekompleksowanie **94a** i **94c** prowadzi do estru **104** (wyd. 71%), kompleksy **94b** i **94d** dają ester **105** z identyczną wydajnością (**Schemat 47**).

Estry **104** i **105** są, co prawda, opisane w literaturze^{76,120}, jednak brak wartości skręcalności właściwej przy prawie identycznych widmach ^1H NMR uniemożliwia przypisanie im konfiguracji. Dlatego przeprowadziłem ich debenzylowanie, hydrolizę wobec kwasu trifluorooctowego i acetylowanie otrzymując laktony **106** i **107**, oba z wydajnością 70% (**Schemat 48**).

Schemat 47

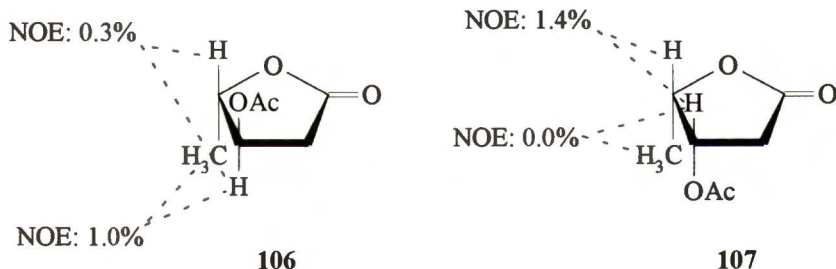


Schemat 48



Stałe sprzężenia pomiędzy protonami H-3 i H-4 wynoszą 1.7 Hz dla związku **106** i 4.0 Hz dla **107**. Zgodnie z danymi literaturowymi^{72,80}, mniejsza stała sprzężenia w tego typu układach odpowiada konfiguracji *erythro* (trans), natomiast większa stała sprzężenia, konfiguracji *theo* (cis). Tak więc lakton **106** powinien mieć konfigurację *erythro*, natomiast **107**, *theo*. Dodatkowe potwierdzenie wnosi pomiar efektów NOE. W związku **106** efekt NOE pomiędzy protonami H-3 i H-4 wynosi 0.3%, oraz 1.0% pomiędzy protonami H-3 i CH₃. Dla laktonu **107** zmierzony efekt NOE wynosi 1.4% pomiędzy protonami H-3 - H-4, natomiast pomiędzy protonami H-3 i CH₃ nie obserwowaliśmy wystąpienia tego efektu. Wyniki te w pełni potwierdzają wcześniejsze przypuszczenia (Schemat 49).

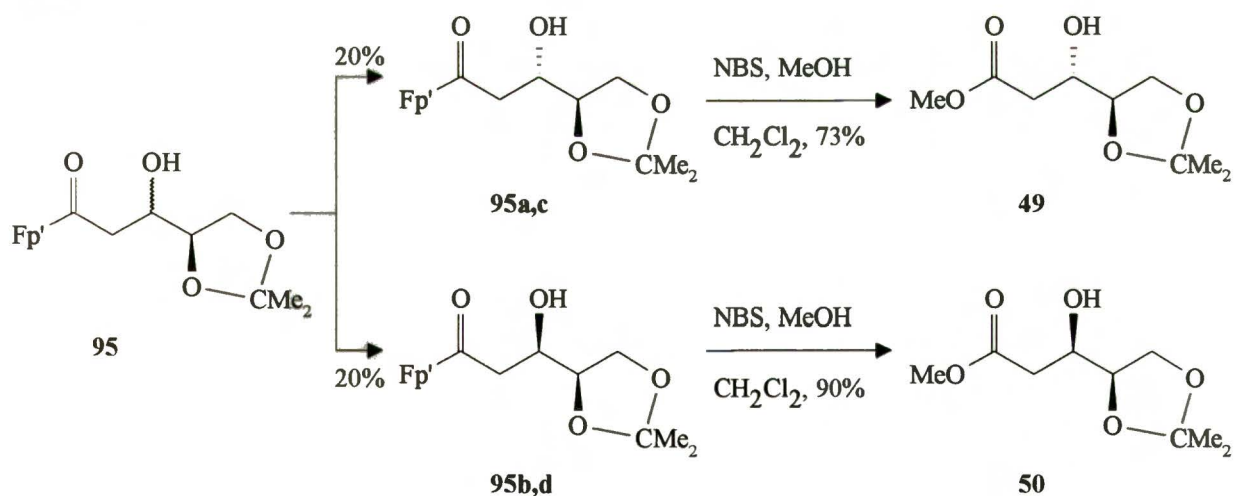
Schemat 49



4.2 Dekompleksowanie 95

Podobnie jak w poprzednim przypadku, dekompleksowanie mieszaniny preakcyjnej zawierającej cztery diastereoizomeryczne produkty prowadzi do mieszaniny dwóch estrów 49 i 50. Ich chromatograficzny podział jest bardzo utrudniony ze względu na zbliżone wartości R_f . Wygodniej jest przeprowadzić rozdział kompleksów na dwie pary zawierające odpowiednio 95a,c i 95b,d. Ich oddzielne dekompleksowanie prowadzi do czystych estrów 49 (wyd. 73%) i 50 (wyd. 90%) (Schemat 50).

Schemat 50

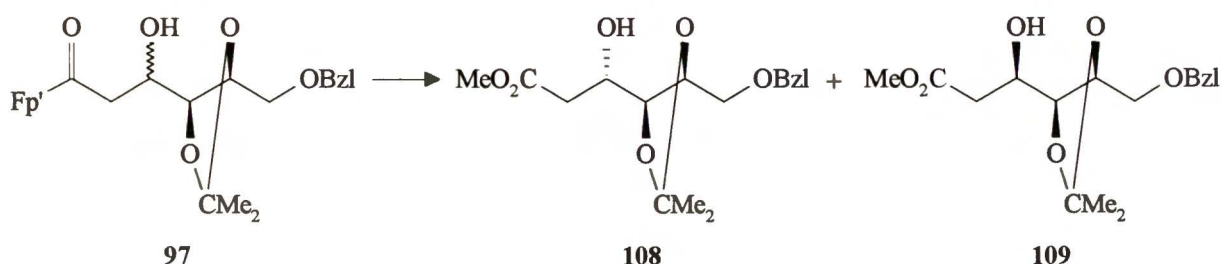


Związki te wykazują skręcalność właściwą odpowiednio: $[\alpha]_D^{20}$ -10.6 (c 1.0, chloroform) i +16.9 (c 1.1, chloroform). Porównanie z danymi literaturowymi¹³² dla związku *erythro*: $[\alpha]_D^{20}$ -11.8 (c 0.6, chloroform) i *treo*: $[\alpha]_D^{20}$ +13.3 (c 1.2, chloroform) pozwala na jednoznaczne przypisanie izomerowi 49 konfiguracji *erythro* i pochodnej 50 konfiguracji *treo*.

4.3 Dekompleksowanie 97

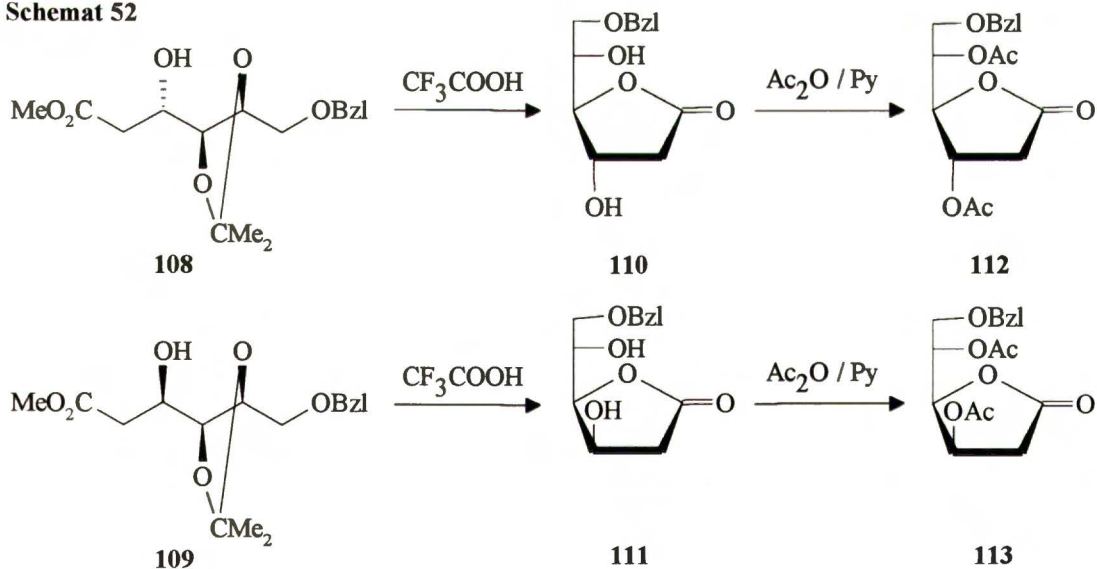
Dekompleksowanie mieszaniny kompleksów 97 prowadzi do estrów 108 (wyd. 36%) i 109 (wyd. 20%). Można je bez trudu rozdzielić chromatograficznie (Schemat 51).

Schemat 51



W celu oznaczenia konfiguracji otrzymanych estrów, poddałem je hydrolizie za pomocą kwasu trifluoroctowego otrzymując odpowiednio laktony 110 (82%) i 111 (57%). Ich acetylowanie prowadzi do pochodnych 112 (89%) i 113 (85%). Laktony te są prekursorami 2-deoksyheksoz (Schemat 52).

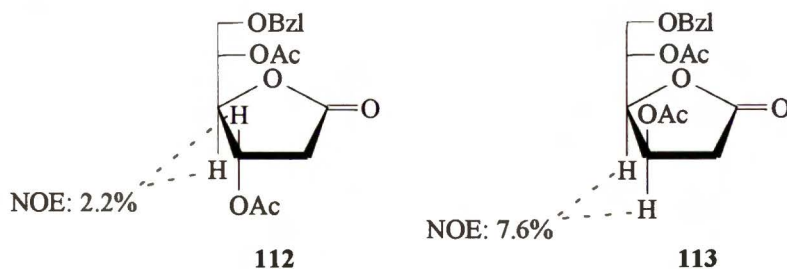
Schemat 52



Stałe sprzężenia pomiędzy protonami H-3 i H-4 w związkach 112 i 113 wynoszą odpowiednio 1.5 Hz i 4.8 Hz. Zgodnie z wcześniejszymi ustaleniami, mniejsza stała sprzężenia odpowiada konfiguracji *erythro* z podstawnikami na węglach C-3 i C-4 w pozycji *trans*, większa stała sprzężenia świadczy o konfiguracji *treo* (*cis*). Również w tym przypadku wykonałem pomiary efektu NOE. Wynosi on 2.2% dla protonów H-3 i H-4 w pochodnej 112 (*erythro*), oraz

7.6% dla związku **113** (*treo*) (Schemat 53).

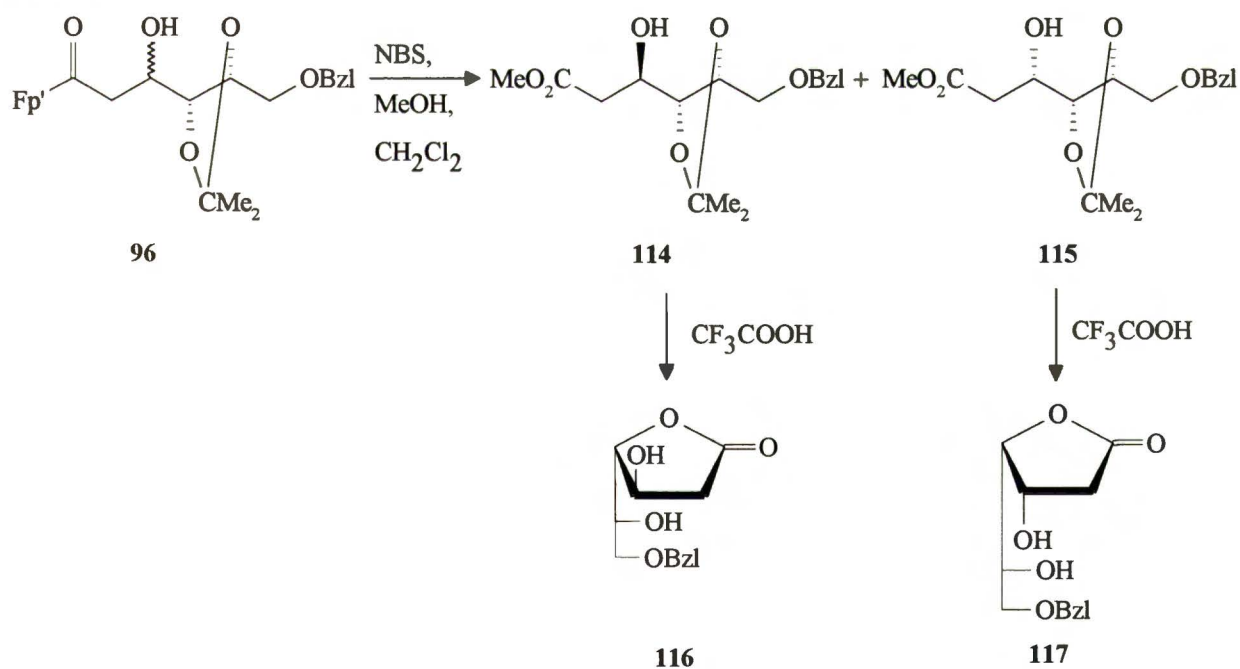
Schemat 53



4.4 Dekompleksowanie **96**

Dekompleksowanie mieszaniny **96** prowadzi do estrów **114** (24%) i **115** (17%). Związki te są enancjomerami względem produktów dekompleksowania **97** (estry **108** i **109**). Różnią się więc od nich tylko znakiem skręcalności optycznej. Porównanie skręcalności właściwej pozwala na jednoznaczne przypisanie im konfiguracji. Ich hydroliza w opisanych wcześniej warunkach daje laktony **116** (wyd. 85%) i **117** (wyd. 60%) (Schemat 54).

Schemat 54

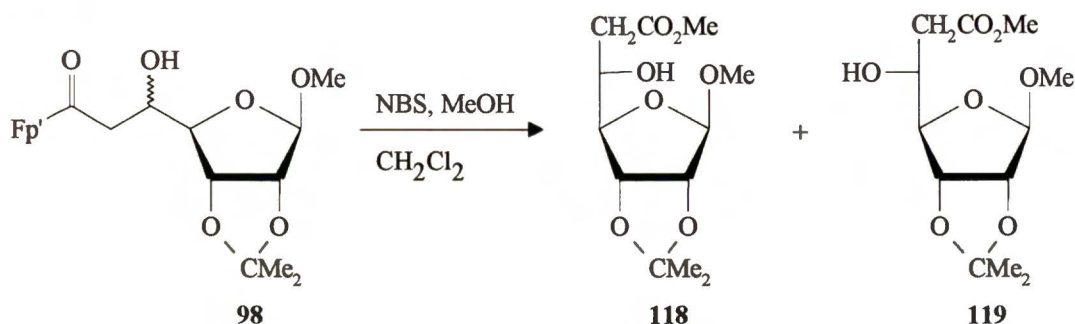


4.5 Dekompleksowanie **98**

Dekompleksowanie produktów reakcji kompleksu acetyloželazowego z aldehydem D-rybozowym **88** prowadzi do estrów metylowych kwasów uronowych **118** (22%) i **119** (67%)

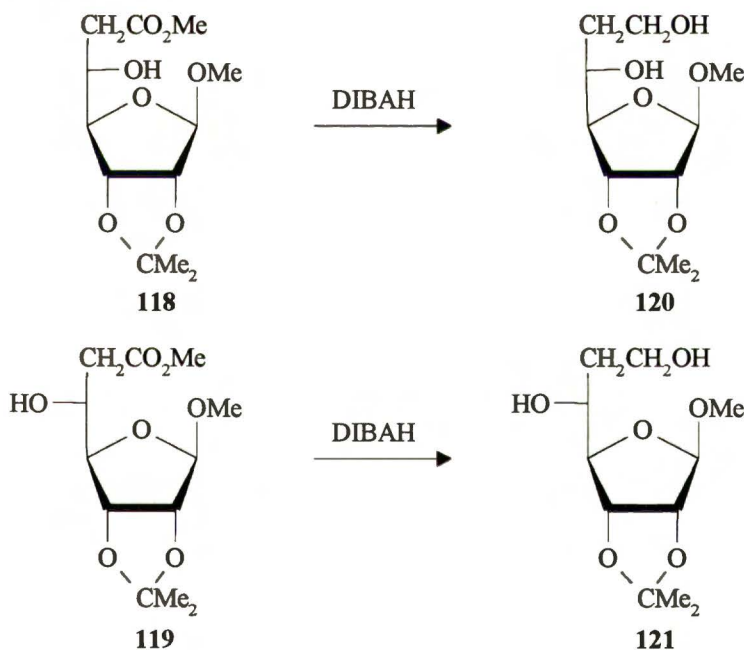
(Schemat 55).

Schemat 55



Redukcja grupy estrowej za pomocą wodoru diizobutyloglinowego (DIBAH) daje odpowiednio diole **120** (wyd. 59%) i **121** (wyd. 92%) (Schemat 56).

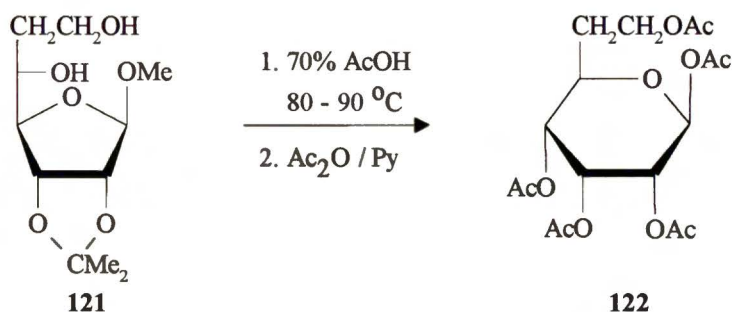
Schemat 56



Otrzymane diole są bezpośrednimi prekursorami 6-deoksyheptoz. Ich hydroliza w 70% kwasie octowym w temperaturze 80 - 90°C, a następnie acetylowanie bezwodnikiem octowym w pirydynie, daje, po oczyszczeniu chromatograficznym, peracetylowane 6-deoksyheptozy. Z diolu **121** powstaje produkt **122** (81%). Z widma ¹H NMR wynika, że jest to pojedynczy związek, jego stała sprzężenia $J_{1,2}$ wynosi 8.6 Hz. Odpowiada to spodziewanej wartości dla sprzężenia diaksjalnego, a więc mamy do czynienia z anomerem β. Stała sprzężenia $J_{4,5}$ wynosząca 10.1 Hz również odpowiada sprzężeniu diaksjalnemu. Takie położenie protonów może występować tylko

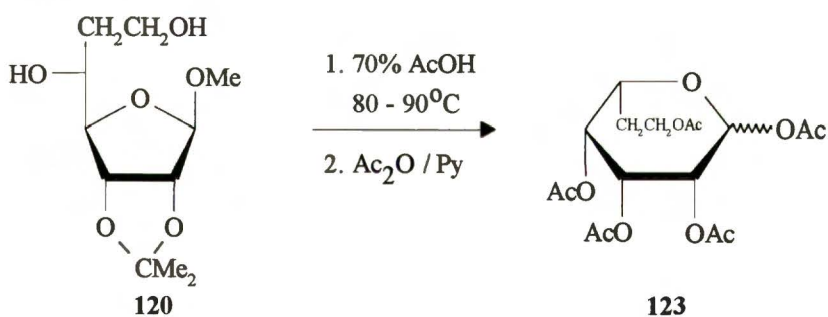
w związku o konfiguracji *D-allo*, a więc otrzymany związek jest perocetanem 6-deoksy- β -*D-allo*-heptozy (**Schemat 57**).

Schemat 57



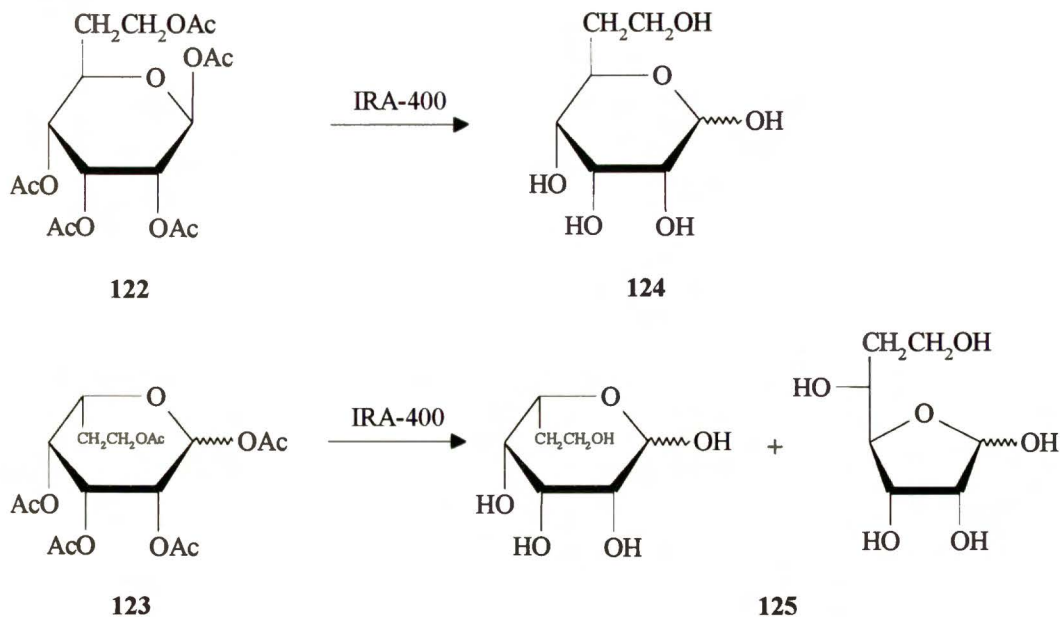
Analogiczne reakcje przeprowadzone na diolu **120** dają z wydajnością 73% peracetylowaną pochodną **123** w postaci mieszaniny dwóch anomerów. Ich rozdzielanie jest możliwe za pomocą HPLC. Stała sprzężenia $J_{4,5} = 1.3$ Hz dla jednego ze związków sugeruje aksjalno - ekwatorialne położenie tych protonów co może mieć miejsce tylko w związku o konfiguracji *L-talo*. Niestety, odpowiednia wartość dla drugiego związku jest niemożliwa do odczytania. Bardzo zbliżone wartości sprzężeń $J_{1,2}$ (1.7 Hz dla **123a** i 1.5 Hz dla **123b**) uniemożliwiają określenie który ze związków jest anomerem α a który β (**Schemat 58**).

Schemat 58



Deacetylowanie otrzymanych pochodnych za pomocą żywicy jonowymiennej IRA-400 (w formie OH) prowadzi do wolnych 6-deoksyheptoz: 6-deoksy-*D-allo*-heptozy (**124**) z wydajnością 84% i 6-deoksy-*L-talo*-heptozy (**125**) z wydajnością 87% (**Schemat 59**).

Schemat 59

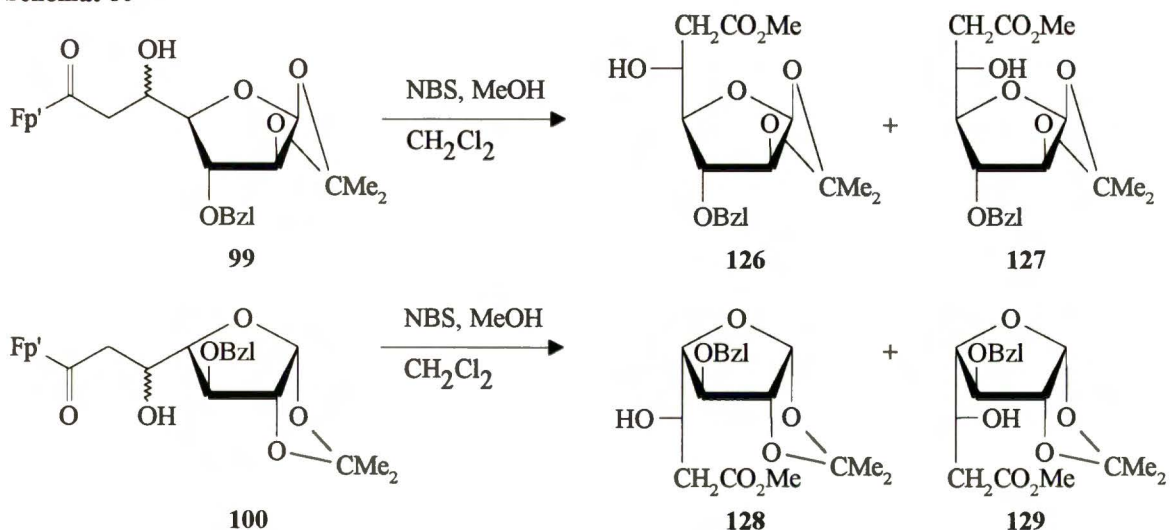


Heptoza **124** istnieje wyłącznie w postaci piranozowej jako jeden anomer. Związek **125** tworzy w roztworze obie możliwe formy furanozowe i obie piranozowe.

4.6 Dekompleksowanie **99** i **100**

Dekompleksowanie **99** daje dwa estry: **126** (37%) i **127** (12%), a dekompleksowanie **100** odpowiednio produkty **128** (wyd. 43%) i **129** (wyd. 15%). Ponieważ do syntezy wyjściowych kompleksów użyłem enancjomerycznych aldehydów, to otrzymane estry są oczywiście parami enancjomeryczne (**126** i **128**, oraz **127** i **129**) (Schemat 60).

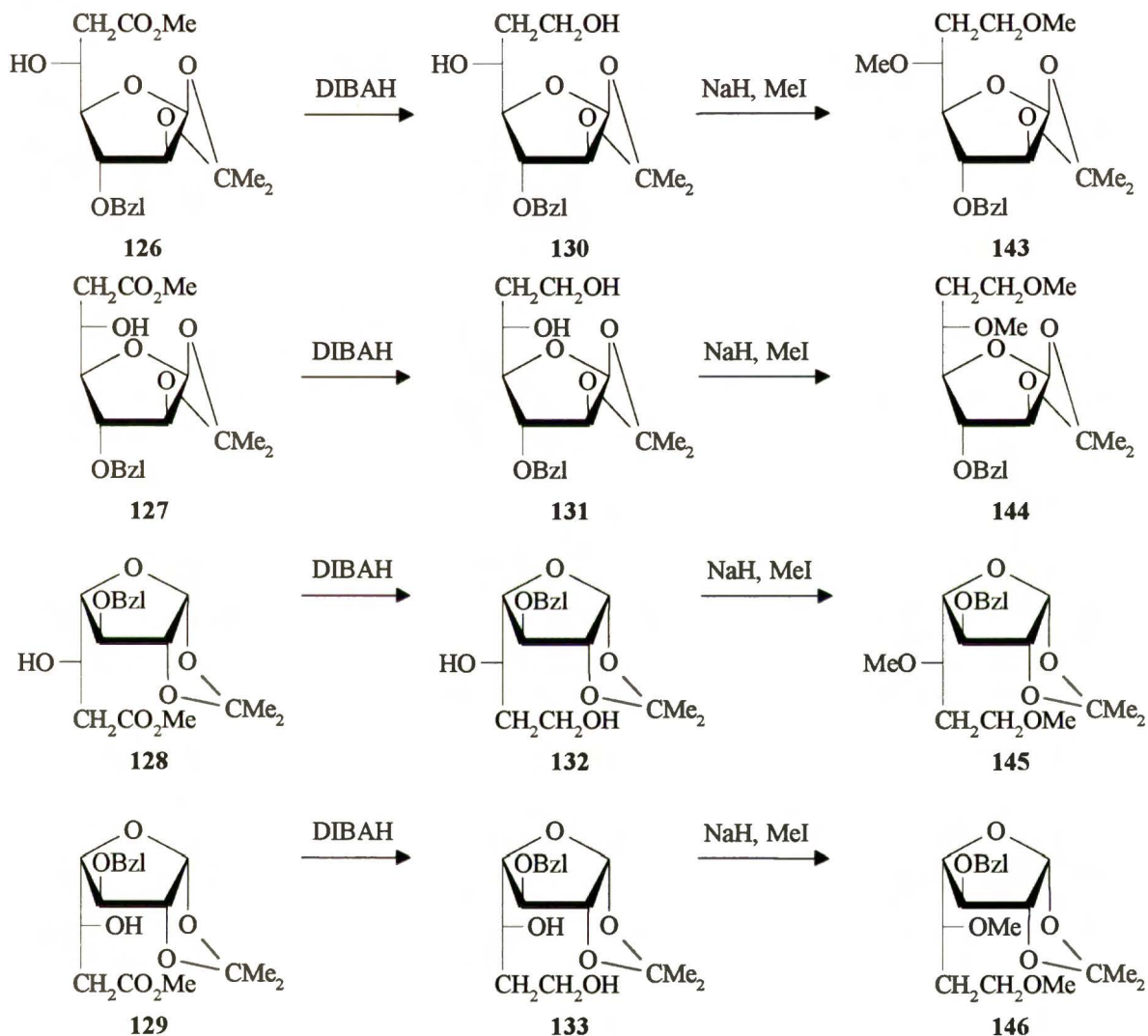
Schemat 60



Należy podkreślić, że estry **126 - 129**, w przeciwieństwie do innych estrów otrzymanych w tej serii, są bardzo nietrwałe i ulegają szybkiemu rozkładowi (w ciągu ok. jednego miesiąca następuje ich całkowita destrukcja).

Redukcja otrzymanych estrów za pomocą DIBAH-u prowadzi do dioli **130 - 133** z dobrymi wydajnościami wynoszącymi 37 - 60% (**Schemat 61**).

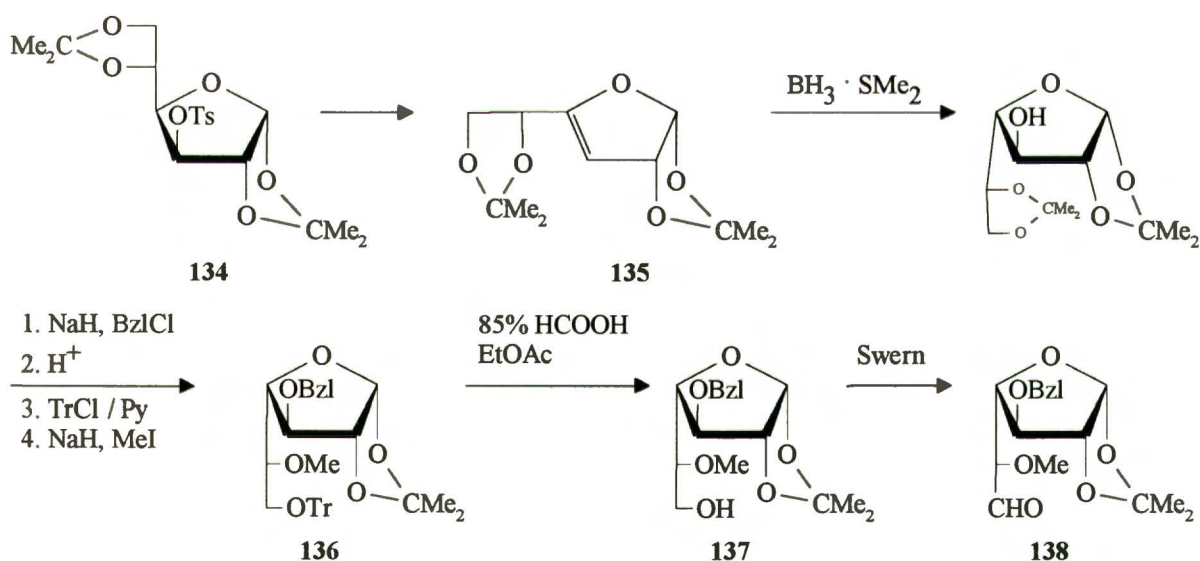
Schemat 61



Podobieństwo otrzymanych związków do dioli **120** i **121** sugerowało możliwość otrzymania z nich, po odbezpieczeniu grup hydroksylowych, 6-deoksy-heptoz o konfiguracjach D(L)-*altro* i D(L)-*galakto*. Niestety, okazało się, że w diolach **130 - 133** nie można usunąć grupy benzylovej przez redukcję katalityczną. Reakcja ta prowadzi do całkowitego rozkładu substratów i utworzenia szeregu niezidentyfikowanych produktów. Także próby usunięcia grupy izopropylidenu, z pozostawieniem zabezpieczenia benzylovego, zakończyły się niepowodzeniem. Wynika to

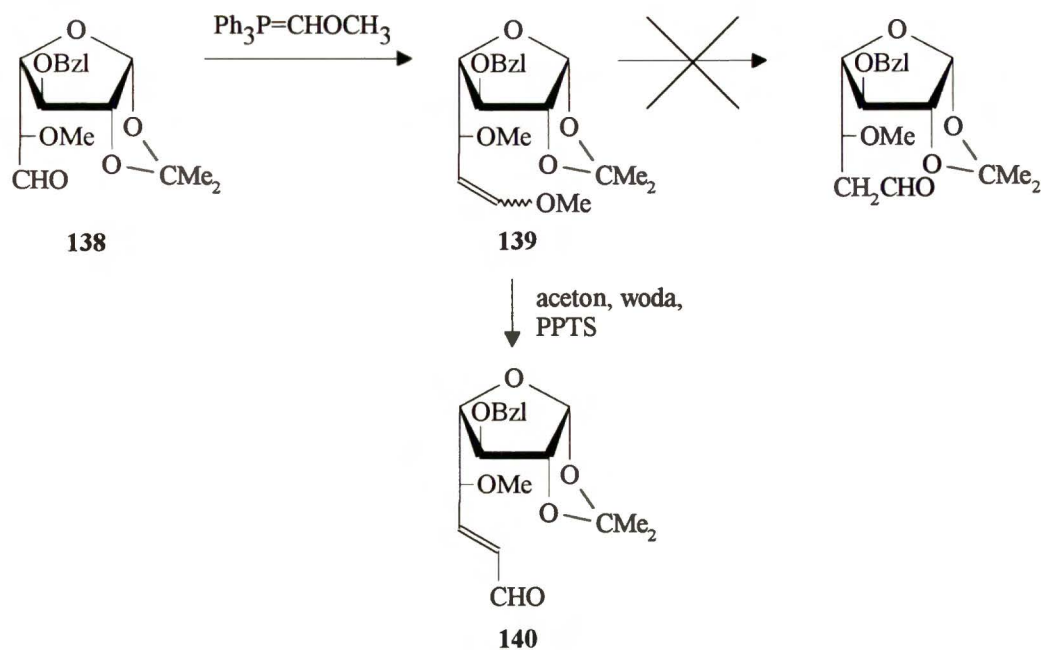
prawdopodobnie z ich dużej nietrwałości (patrz wyżej). W tej sytuacji, aby jednoznacznie określić konfiguracje produktów musiałem zastosować porównanie ich z niezależnie zsyntezowanym wzorcem. Wzorzec powinien być furanozą benzylowaną w pozycji O-3 z ugrupowaniem izopropylidenowym w położeniu O-1,2. Pożądana była konfiguracja D(L)-*altro* lub D(L)-*galakto*. Zarówno pochodne D(L)-*altrozy* jak i L-*galaktozy* są trudno dostępne. Najwygodniejszą drogą syntezy wydawało się więc zastosowanie odpowiedniej pochodnej D-*galaktozy* i przedłużenie jej o jeden atom węgla. Niestety, otrzymanie furanazowej pochodnej D-*galaktozy* nastęrcza wiele problemów. Co prawda opisana jest w literaturze synteza 1,2;5,6-di-O-izopropylideno- α -D-galaktofuranazy bezpośrednio z D-*galaktozy*¹³³, jednakże w warunkach podanych przez autorów nie obserwowałem powstawania jakichkolwiek produktów. Dlatego konieczne było wykorzystanie długiej (kilkunastoetapowej) i uciążliwej metody wykorzystującej jako substrat 1,2;5,6-di-O-izopropylideno-3-O-tosylo- α -D-glukofuranozę (**134**)¹³⁴. Piroliza tej pochodnej wobec mieszaniny sproszkowanego wodorotlenku sodowego z tlenkiem wapnia prowadzi do olefiny **135**. Hydroborowanie powoduje odwrócenie konfiguracji na węglu C-4. Odpowiednie zabezpieczenie grup hydroksylowych prowadzi do aldehydu **138** (Schemat 62).

Schemat 62



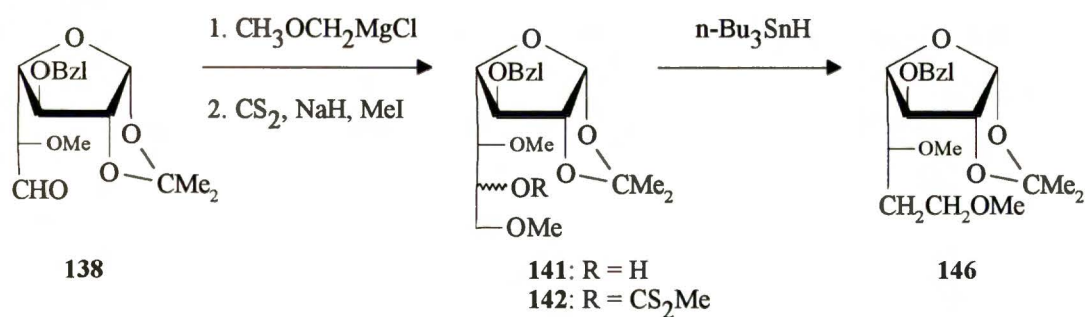
Najprostszą metodą przedłużenia łańcucha węglowego o jeden atom węgla w aldehydzie **138** wydawało mi się zastosowanie reakcji Wittiga. Reakcja **138** z chlorkiem metoksymetylo-trifenylofosfoniowym w obecności butylolitu daje mieszaninę eterów enoli **139**, niestety, z niewielką wydajnością (16%). Hydroliza otrzymanych enoloeterów doprowadziła, wbrew oczekiwaniom, do α,β -nienasyconego aldehydu **140**, który powstaje zresztą z bardzo dobrą wydajnością (75%) (Schemat 63).

Schemat 63



W tej sytuacji zmuszony byłem do zmiany procedury. Ponieważ wygodną metodą otrzymywania *L-glicero-D-manno-heptozy* jest reakcja Grignarda aldehydu otrzymanego z *D-mannopiranozydu* z chlorkiem alliloksymetylomagnezowym lub benzyloksymetylomagnezowym¹³⁵, postanowiłem zastosować ją w syntezie pożądanego przeze mnie wzorca. Odczynnik Grignarda przygotowałem z eteru chlorometylowo-metylowego¹³⁶. Jego reakcja z aldehydem **138** prowadzona w temperaturze -20°C (wyższa temperatura powoduje rozkład związku magnezoorganicznego) doprowadziła do mieszaniny dwóch epimerycznych alkoholi **141**. Nie rozdzielając ich, poddałem je reakcji z dwusiarczkiem węgla i jodkiem metylu otrzymując mieszaninę odpowiednich ksantogেনianów **142**. Ich redukcja za pomocą wodoru tributylcynowego daje 3-O-benzylo-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- α -*D-galacto*-heptofuranozę (**146**) (Schemat 64).

Schemat 64

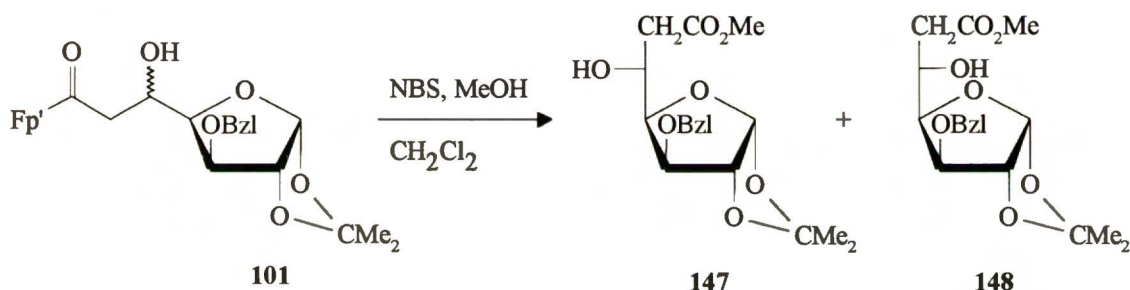


Związek ten jest identyczny z produktem metylowania diolu **133** (Schemat 61). Z dwóch otrzymanych pochodnych dimetylowych **145** (wyd. 69%) i **146** (wyd. 54%), identyczne z wzorcem widmo ^1H NMR i skręcalność optyczną ma związek **146**. Pozwala to na przypisanie mu konfiguracji *D-galakto*. Związek **145** ma w tej sytuacji konfigurację *L-altro*, a epimeryczne pochodne **144** i **143** odpowiednio konfiguracje *L-galakto* i *D-altro*.

4.7 Dekompleksowanie 101

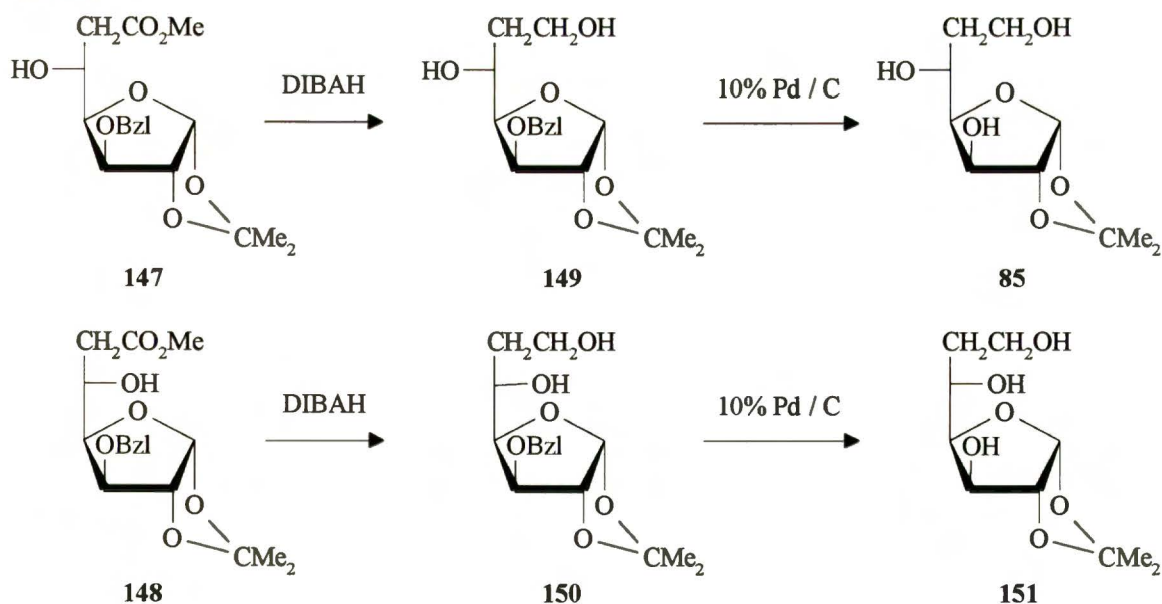
Dekompleksowanie **101** prowadzi do mieszaniny dwóch produktów, która po rozdziale chromatograficznym daje estry **147** (wyd. 46%) i **148** (wyd. 18%) (Schemat 65).

Schemat 65



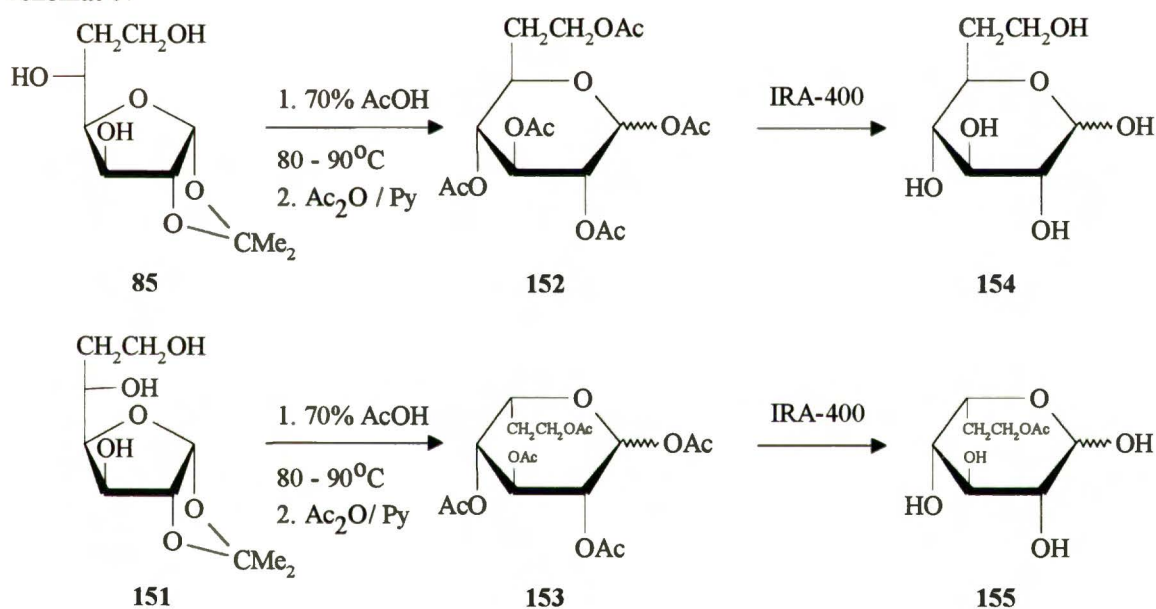
Ich redukcja za pomocą DIBAH-u prowadzi do dioli **149** (wyd. 51%) i **150** (wyd. 56%). Debenzylowanie przebiega w tym przypadku bez problemów, a odpowiednie triole **85** i **151** powstają z wydajnością ilościową (Schemat 66).

Schemat 66



Hydroliza ugrupowania izopropylidenowego w otrzymanych triolach, a następnie acetylowanie mieszaniny poreakcyjnej daje peracetylowane 6-deoksy-heptozy **152** (wyd. 89%) oraz **153** (wyd. 77%). Związek **152** występuje w postaci mieszaniny dwóch piranoz różniących się konfiguracją na węglu anomerycznym. Stała sprzężenia $J_{4,5}$ wynosząca 9.7 Hz (anomer α) i 9.3 Hz (β) świadczy o konfiguracji D-*gluko* otrzymanej heptozy, ponieważ tylko w tym przypadku możliwe jest diaksjalne położenie protonów H-4 i H-5. Drugi produkt (**153**) musi mieć w tej sytuacji konfigurację L-*ido*. Niestety, potwierdzenie tego przez pomiar sprzężenia $J_{4,5}$ jest niemożliwe, ponieważ związek ten występuje w postaci mieszaniny dwóch piranoz i dwóch furanoz. Jego widmo ^1H NMR jest w związku z tym bardzo skomplikowane. Deacetylowanie pochodnych peracetylowych za pomocą żywicy IRA-400 daje wolne 6-deoksy-heptozy o konfiguracji D-*gluko* (**154**, wyd. 85%) i L-*ido* (**155**, wyd. 60%) (Schemat 67).

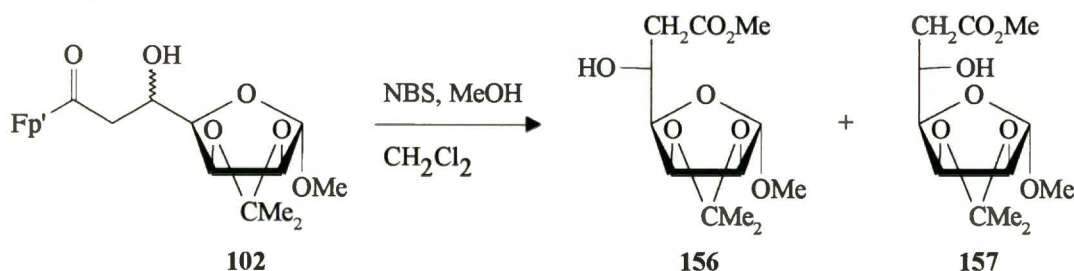
Schemat 67



4.8 Dekompleksowanie **102**

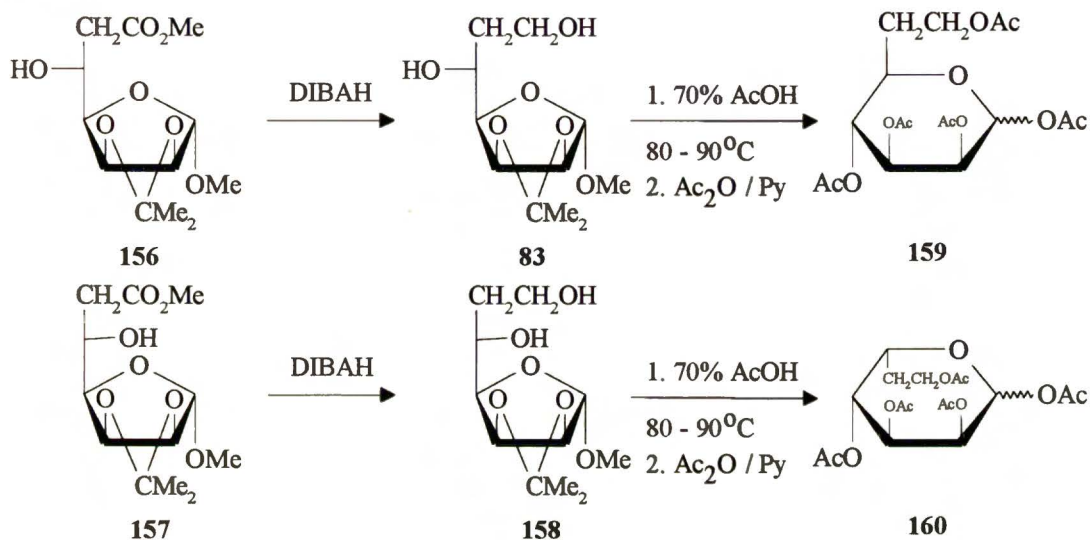
Dekompleksowanie **102** daje dwa estry: **156** (wyd. 50%) i **157** (wyd. 25%) (Schemat 68).

Schemat 68



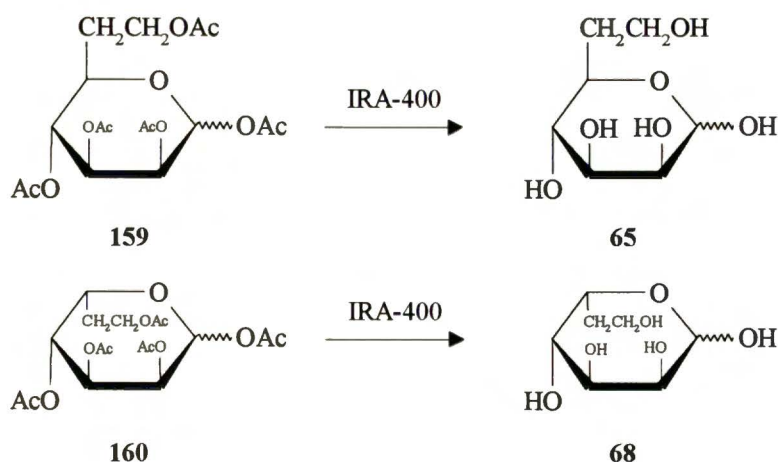
Ich redukcja za pomocą DIBAH-u prowadzi do dioli **83** (wyd. 67%) i **158** (wyd. 66%), które poddane hydrolizie i acetylowane dają peracetylowane 6-deoksy-heptozy **159** (wyd. 84%) i **160** (wyd. 86%) (Schemat 69).

Schemat 69



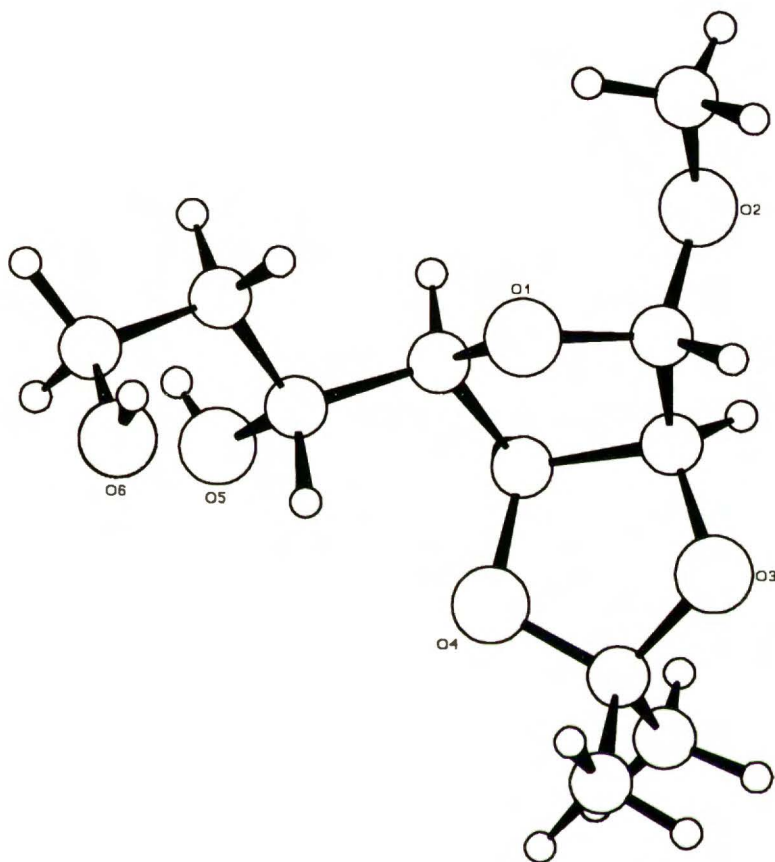
Związek **159** występujący jako mieszanina dwóch piranoz wykazuje stałą sprzężenia $J_{4,5} = 10.0$ Hz (dla anomeru α) i 9.2 Hz (β). Świadczy to o konfiguracji *D-manno* tego związku. Pochodna **160** również występuje jako mieszanina piranoz. Stała sprzężenia $J_{4,5}$ wynosi w tym przypadku 1.4 Hz dla anomeru α i 5.6 Hz dla anomeru β . Otrzymane wartości potwierdzają konfiguracją *L-gulo* pochodnej **160**. Deacetylowanie **159** i **160** prowadzi odpowiednio do 6-deoksy-*D-manno*-heptozy (**65**, wyd. 87%) i 6-deoksy-*L-gulo*-heptozy (**68**, wyd. 81%) (Schemat 70).

Schemat 70



Widmo ^{13}C NMR heptozy **65** jest identyczne z opisanym w literaturze⁹¹ dla 6-deoksy-D-*manno*-heptozy co potwierdza moje przypisania konfiguracyjne. Dodatkowo, dla diolu **83** została oznaczona struktura rentgenograficzna¹³⁷ (Rys. 23).

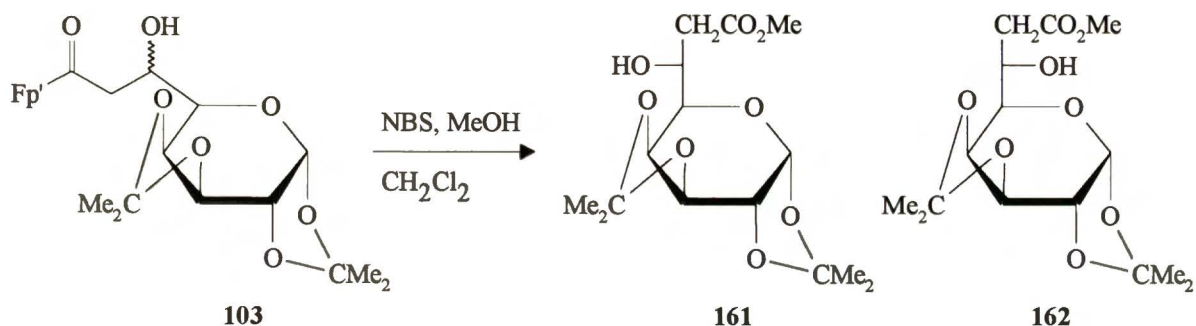
Rys. 23



4.9 Dekompleksowanie 103

Dekompleksowanie **103** prowadzi do estrów **161** (o konfiguracji *D-glicero-D-galakto*, wyd. 50%) i **162** (o konfiguracji *L-glicero-D-galakto*, wyd. 11%). Konfigurację otrzymanych estrów ustaliłem na podstawie analizy danych z widm ^1H NMR. Metoda ta będzie omówiona w dalszej części pracy (Schemat 71).

Schemat 71



Opisana metoda pozwoliła na otrzymanie szeregu deoksycukrów, trudno dostępnych na innej drodze. I tak np. estry **49** i **50** są prekursorami 2-deoksy-D-rybozy (synteza tego związku z pochodnej **49** została opisana w literaturze⁷³) i 2-deoksy-L-liksozy (możliwa synteza wg identycznego schematu z pochodnej **50**).

Zastosowanie jako związków wyjściowych tetroz **86** i **87** pozwala otrzymać laktony **110**, **111**, **116** i **117** będące prekursorami 2-deoksyheksoz: 2-deoksy-D-ksylo- i -L-ksylo-heksozy oraz 2-deoksy-D-likso- i -L-likso-heksozy (redukcja laktonów do acetali jest szczegółowo opisana w literaturze^{73,138}).

Zastosowanie w syntezie aldehydów pentozowych prowadzi do ważnej biologicznie klasy sacharydów, czyli 6-deoksyheptoz. W postaci wolnych cukrów otrzymałem 6-deoksy-D-*allo*-heptozę (**124**), 6-deoksy-D-*gluko*-heptozę (**154**), 6-deoksy-D-*manno*-heptozę (**65**), 6-deoksy-L-*talo*-heptozę (**125**), 6-deoksy-L-*ido*-heptozę (**155**) i 6-deoksy-L-*gulo*-heptozę (**68**). Izomery 6-deoksy-D-*altro*- i -L-*altro*-heptozy oraz 6-deoksy-D-*galakto*- i -L-*galakto*-heptozy otrzymałem w postaci odpowiednich pochodnych furanozowych (**130** - **133**).

Należy podkreślić, że opisana metoda umożliwia otrzymywanie związków o konfiguracjach trudnych do syntezy innymi, klasycznymi metodami. Zastosowanie reakcji Wittiga (najczęściej stosowanej w tym celu) do syntezy np. 6-deoksy-L-*talo*-heptozy wymagało by użycia trudno dostępnej i drogiej L-talozy. Kompleks acetylożelazowy pozwala na użycie jako związku wyjściowego taniej i dostępnej D-rybozy.

Na przykładzie syntezy 6-deoksy-D-*galakto*-heptofuranozy (**146**) widać możliwości znacznego skrócenia procedury przy zastosowaniu kompleksu acetylożelazowego. Klasyczna metoda wykorzystująca jako substrat wyjściowy D-glukozę wymaga przeprowadzenia trzynastu etapów. Zastosowanie L-arabinozy jako substratu cukrowego i kompleksu acetylożelazowego, pozwala na skrócenie syntezy do ośmiu etapów.

Należy dodać, że opisywane reakcje nie były optymalizowane, a więc istnieje potencjalna możliwość znacznego nawet podwyższenia wydajności poszczególnych etapów. Ponieważ reakcje w skali preparatywnej prowadziłem z enolanem litowym racemicznego kompleksu acetylożelazowego, w przewodzie powstawały związki o konfiguracji *erythro*. Zastosowanie innych przeciwkationów oraz enancjomerycznie czystych form kompleksu acetylożelazowego umożliwia syntezę produktów o pożądanej konfiguracji.

5. Korelacje pomiędzy konfiguracją a widmami ^1H NMR

Uwagi ogólne

Konfigurację większości produktów opisanych do tej pory określiłem w sposób jednoznaczny. Wykorzystywałem w tym celu przede wszystkim dane otrzymane z widm rezonansowych, a więc wielkości stałych sprzężenia w układach cyklicznych oraz pomiar efektu NOE. Duże znaczenie ma także porównywanie otrzymanych danych analitycznych z danymi literaturowymi, choć dotyczy tylko bardzo niewielkiej liczby substancji. W przypadku kompleksów żelazowych pewne zastosowanie ma opisana wcześniej reguła Liebeskinda. Wspomniane metody mają jednak pewne ograniczenia. Od reguły Liebeskinda, jak wykazałem wcześniej, istnieją poważne odstępstwa. Pomiar efektu NOE i wyciąganie z niego prawidłowych wniosków zależy od dwóch czynników. Po pierwsze, najlepiej badać oba stereoizomery równocześnie, aby wykluczyć przypadkowe błędy interpretacyjne. Po drugie, aby pomiar miał jakiś sens, badane centrum asymetrii powinno znajdować się w usztywnionej części cząsteczki, a nie np. w łańcuchu bocznym. Z kolei wykorzystywanie zależności stałej sprzężenia $J_{4,5}$ w piranozowych pochodnych 6-deoksyheptoz od konfiguracji na węglu C-5 wymaga doprowadzenia reakcji do tego etapu, w dodatku, nie wszystkie cukry tworzą przy acetylowaniu wyłącznie formę piranozową. Często powstają mieszaniny zawierające duże ilości furanoz. Utrudnia to oczywiście analizę widm. Poza tym, nie zawsze celem syntezy są wolne cukry, trzeba więc wykonywać niepotrzebne z punktu widzenia celu syntezy reakcje. Dlatego warto wspomnieć o innych metodach oznaczania konfiguracji wykorzystywanych przeze mnie, a mających równie istotne znaczenie, co wspomniane powyżej.

5.1 *Widma ^1H NMR estrów*

Wyraźna korelacja pomiędzy konfiguracją cząsteczki a jej widmem protonowym zachodzi w zakresie pasm protonów metylenowych. Zależność ta przypomina nieco regułę Liebeskinda. Analiza położenia sygnałów protonów metylenowych oraz wielkości wicynalnej stałej sprzężenia z sąsiadującym protonem metinowym (**Tabela 21**) pozwoliła mi na zaproponowanie reguły wiążącej te wartości z konfiguracją na tymże atomie węgla. Stwierdziłem, że wielkość wicynalnej stałej sprzężenia w związkach o konfiguracji *treo*, dla protonów leżących w wyższym polu ulega zmniejszeniu, a protonów leżących w niższym polu zwiększeniu, w porównaniu z odpowiednimi wartościami dla związku o konfiguracji *erytro*. Na ogół, choć nie jest to warunkiem koniecznym, sygnały protonów metylenowych związku *treo* leżą pomiędzy sygnałami tych protonów dla związku *erytro*.

W celu dodatkowego potwierdzenia reguły zsyntezowano także estry **33** i **163** poprzez katalityczną redukcję eterów benzylowych **147** i **148** z wydajnością odpowiednio 67% i 81% (**Schemat 72**).

Schemat 72

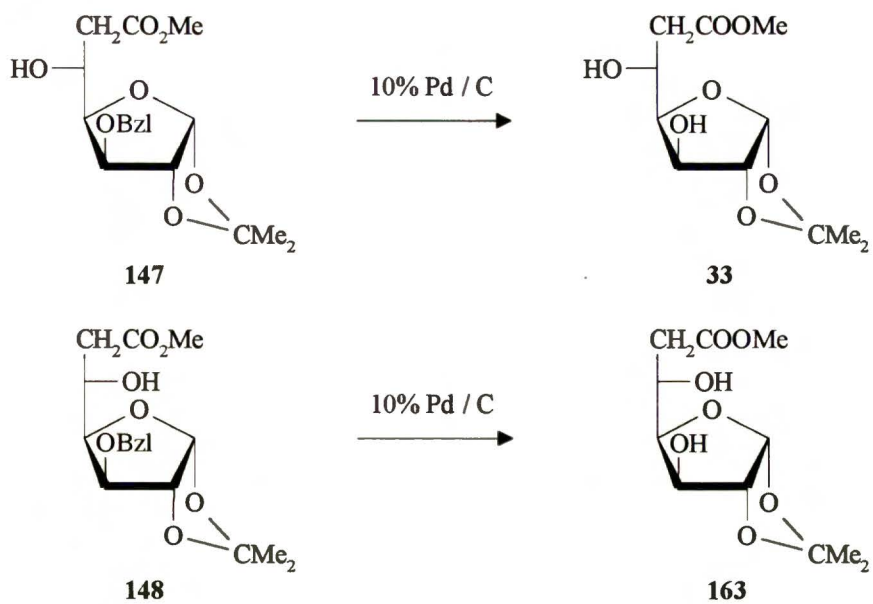


Tabela 21. Położenie sygnałów protonów metylenowych estrów kwasów uronowych w widmie ^1H NMR (w roztworze CDCl_3), oraz stałe sprzężenia wicynalnego z sąsiadującym protonem metinowym.

Ester	δ (ppm)	J_{vic}	Konfiguracja
104	2.62	4.1	<i>erytro</i>
	2.51	8.3	
105	2.53		<i>treo</i>
49	2.73	2.8	<i>erytro</i>
	2.48	8.4	
50	2.57	7.5	<i>treo</i>
	2.49	4.5	
108, 114	2.76	3.1	<i>erytro</i>
	2.50	9.0	
109, 115	2.58		<i>treo</i>
119	2.62	3.9	<i>erytro</i>
	2.54	8.6	
118	2.56		<i>treo</i>
126, 128	2.82	3.0	<i>erytro</i>
	2.50	8.9	
127, 129	2.55	8.6	<i>treo</i>
	2.47	4.1	
147	2.80	3.0	<i>erytro</i>
	2.53	9.1	
148	2.55	8.4	<i>treo</i>
	2.43	4.3	
156	2.82	3.2	<i>erytro</i>
	2.60	9.0	
157	2.71	4.5	<i>treo</i>
	2.66	8.1	
161	2.86	3.1	<i>erytro</i>
	2.52	8.4	
162	2.73	6.2	<i>treo</i>
	2.62	6.7	

c.d. na następnej stronie

Tabela 21 c.d.

Ester	δ (ppm)	J_{vic}	Konfiguracja
33	2.78 2.64	3.1 9.3	<i>erytro</i>
163	2.84 2.64	8.4 4.5	<i>treo</i>

6. Korelacje pomiędzy konfiguracją a widmami CD

Uwagi ogólne

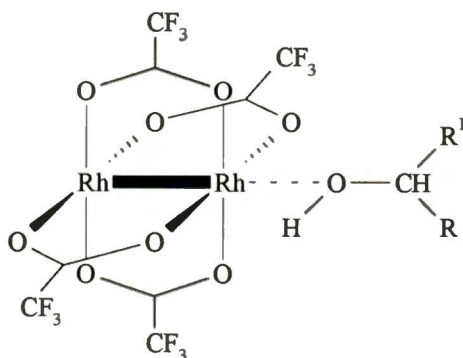
Na początku lat 80-tych, Snatzke¹³⁹⁻¹⁴³ zaproponował metodę dichroizmu kołowego (CD) do oznaczania konfiguracji absolutnej chiralnych alkoholi, aminoalkoholi, amin, kwasów karboksylowych i olefin nieaktywnych w UV wykorzystującą tworzone *in situ* kompleksy z metalami przejściowymi. Polega ona na dodaniu chiralnego związku organicznego do achiralnego kompleksu metalu przejściowego. Jeżeli związek organiczny zdolny jest do kompleksowania lub wymiany ligandów na atomie metalu, to w zakresie jego pasm absorpcyjnych powstają efekty dichroizmu kołowego. O tym, czy zachodzi wymiana ligandów związanych z metalem na badany związek organiczny, czy jego koordynacja do pozycji aksjalnej kompleksu decyduje charakter zastosowanego związku metaloorganicznego. W praktyce stosuje się najczęściej kompleksy molibdenu i rod. I tak np., tetraoctan dimolibdenu daje silne efekty Cottona z chiralnymi, dwuwiązącymi ligandami takimi jak diole, aminoalkohole, diaminy czy kwasy karboksylowe wymieniając jeden lub więcej ligandów octanowych¹³⁹. Z kolei kompleksy rodowe, np. *tetrakis*(trifluorooctan) dirodu, wykazują tendencję do wiązania chiralnych ligandów w wolnej pozycji aksjalnej. Zostały one wykorzystane przez Snatzke i Gerarda¹⁴⁴ do oznaczania konfiguracji ligandów monowiązających, takich jak drugorzędowe alkohole i monoolefiny. Opisane w literaturze przykłady dotyczące węglowodanów obejmowały związki w których badane centrum chiralności znajduje się w usztywnionym, cyklicznym fragmencie cząsteczki¹⁴².

W swojej pracy wykazałem użyteczność *tetrakis*(trifluorooctanu) dirodu do oznaczania konfiguracji β -hydroksyestrów¹⁴⁵, produktów dekompleksowania kompleksów żelazowych, a więc pochodnych z centrum asymetrii w labilnym łańcuchu bocznym. 1,3-Diole, produkty redukcji wspomnianych wyżej estrów, można z kolei badać w postaci kompleksów z tetraoctanem dimolibdenu¹⁴⁵.

6.1 *Badanie widm CD β -hydroksyestrów*

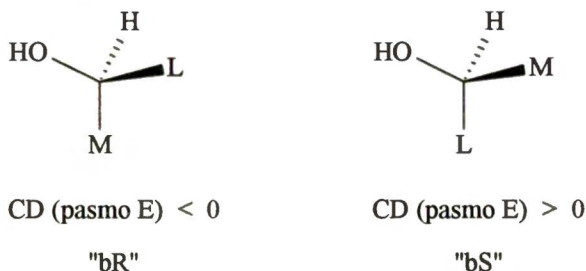
Jak już wspomniałem, kompleks rodowy $(CF_3COO)_4Rh_2$ wiąże chiralne, drugorzędowe alkohole w pozycji aksjalnej (**Rys. 24**).

Rys. 24



Widmo CD otrzymanego kompleksu zawiera pięć efektów Cottona pomiędzy 700 - 300 nm. Znak efektu Cottona dla pasma leżącego ok. 350 nm (pasma E) jest skorelowany z geometrią cząsteczki. Zgodnie z regułą "bulkiness"¹⁴⁴, dodatni efekt związany jest z konfiguracją "bS", ujemny, z konfiguracją "bR". Przeniesienie tej reguły na układy cukrowe wiąże dodatni efekt Cottona z konfiguracją *D*, ujemny, z konfiguracją *L* (**Rys. 25**).

Rys. 25



Otrzymane wyniki podane są w **Tabeli 22**. Pozostałe β -hydroksyestry nie dawały efektów Cottona w podanych warunkach.

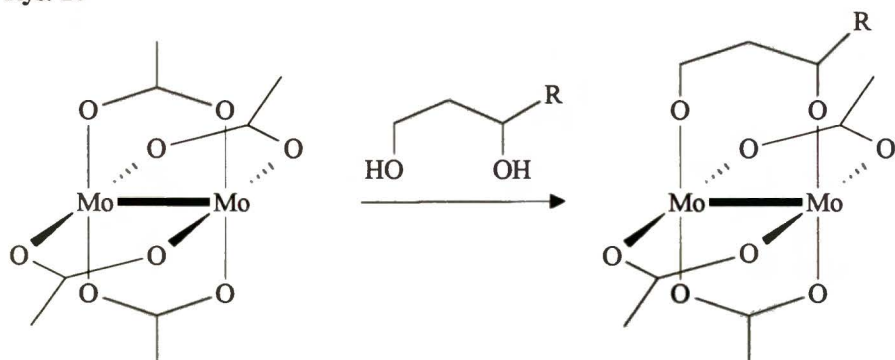
Tabela 22. Wartości $\Delta\epsilon'$ dla kompleksów $\text{Rh}_2(\text{CF}_3\text{COO})_4$ z estrami **147**, **148**, **156** i **157** w heksanie.

Ester	Pasma E λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)	Pasma D λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)	Pasma C λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)	Pasma B λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)	Pasma A λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)
147	358 negative maximum		441 (-0.031)	512 (+0.015)	582 (-0.005)
148	346 (-0.031)	418 (-0.037)		516 (+0.012)	570 (-0.017)
156	355 (+0.162)	407 (+0.105)		540 (+0.015)	619 (-0.015)
157	346 (-0.063)	413 (-0.033)	446 (-0.024)	511 (+0.014)	573 (-0.016)

6.2 Badanie widm CD 1,3-dioli

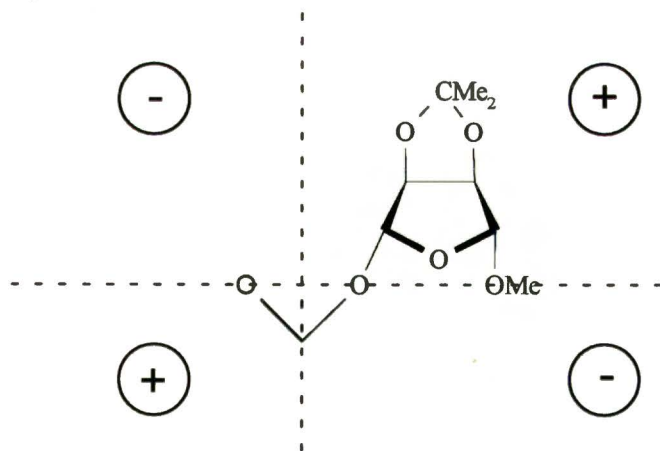
W przeciwieństwie do kompleksu rodowego, reakcja tetraoctanu dimolibdenu $\text{Mo}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4$ z chiralnymi 1,3-diolami prowadzi do wymiany co najmniej jednej grupy octanowej na chiralny ligand (**Rys. 26**).

Rys. 26



Na podstawie wyników otrzymanych dla serii cholestanodioli, Frelek i wsp. zaproponowali regułę sektorów wiążącą znak efektu Cottona ze stereochemią ligandu¹⁴⁶. Odnosi się ona do pasma leżącego ok. 400 nm. W chemii cukrów była ona do tej pory stosowana tylko do układów heksopiranoz w których co najmniej jedna grupa hydroksylowa znajdowała się w pierścieniu¹⁴². Badania związków otrzymywanych przeze mnie, a więc furanoz z grupami hydroksylowymi w łańcuchu bocznym, udowodniły jej użyteczność także w tym przypadku. Zastosowałem ją także dla trioli w których występuje podwójny układ 1,3-diolu. Badane związki dają jeden efekt Cottona w zakresie 381 - 433 nm (**Tabela 23**). Dwie z badanych pochodnych (**110** i **33**) nie dawały widma CD. W związku **110** wynika to prawdopodobnie z transoidowego ułożenia grup hydroksylowych, a więc zbyt dużej odległości pomiędzy atomami tlenu aby nastąpiło utworzenia wiązania z molibdenem. Otrzymane wyniki są zgodne z regułą sektorów (**Rys. 27**).

Rys. 27



(Atomy węgla C-5 i C-7 położone są pod atomami tlenu)

Ujemny znak efektu Cottona związany jest tu z konfiguracją *D*, natomiast dodatni efekt Cottona z konfiguracją *L*. W przypadku dioli **130** - **133** nie obserwowałem efektów Cottona w widmie CD.

Tabela 23. Wartości $\Delta\epsilon'$ dla kompleksów $\text{Mo}_2(\text{OAc})_4$ z 1,3-diolami w DMSO.

Diol	λ_{max} [nm]	$\Delta\epsilon'$	Inne pasma λ [nm] ($\Delta\epsilon'$)
111	381	-0.121	
110	brak efektów Cottona		
121	418	-0.109	
120	415	+0.067	
149	433	-0.074	
150	427	+0.095	
83	431	-0.067	
158	410	+0.059	
85	411	+0.836	547 (+0.073) 338 (+0.757) 299 (-0.463) 268 (+1.588)
151	394	-0.234	332 (+0.219) 300 (dodatnie minimum) 271 (+0.415)
33	brak efektów Cottona		
163	406	-0.043	

Obie opisane metody wykazały swoją użyteczność w analizie budowy stereochemicznej otrzymanych produktów. Badane do tej pory związki nie wykazały żadnych odstępstw od przedstawionych zależności.

IV. PODSUMOWANIE

Zgodnie z tematem pracy, badania dotyczyły dwóch, związanych ze sobą problemów - reakcji kondensacji aldehydów cukrowych z kompleksem acetylożelazowym i wykorzystania otrzymanych produktów do syntezy deoksycukrów.

W trakcie pracy zbadałem wpływ zastosowanych przeciwkationów na stereoselektywność kondensacji. Na tej podstawie zaproponowałem metodę przewidywania konfiguracji produktu głównego lub, traktując problem z drugiej strony, dobierania warunków reakcji w zależności od pożądanej stereochemii produktu.

W drugiej części pracy zająłem się problemem utylizacji otrzymywanych w reakcjach aldehydów z kompleksem acetylożelazowym produktów. Proste dekompleksowanie daje z dobrymi wydajnościami estry kwasów uronowych. Ich dalsze przemiany (redukcja, deprotekcja) pozwalają na syntezę szeregu deoksycukrów.

Opracowana metoda jest pierwszą ogólną metodą syntezy tej klasy związków. Pozwala ona na syntezę pochodnych o konfiguracjach niedostępnych na innej drodze korzystając z tanich substratów. Omawiane reakcje przebiegają na ogół z dobrymi wydajnościami.

V. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Uwagi ogólne

Wszystkie operacje ze związkami metaloorganicznymi były wykonywane w atmosferze argonu. Tetrahydrofuran był destylowany z nad glinowodoru litowego w atmosferze argonu. Pozostałe rozpuszczalniki oczyszczano i destylowano wg. ogólnie znanych metod¹⁴⁷. Odczynniki dostępne handlowo używano bez oczyszczania. Enancjomerycznie czyste formy kompleksu acetylożelazowego były zakupione w firmie Fluka; racemiczny kompleks otrzymano wg. metody opisanej w literaturze⁵. Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach firmy Merck (Silica Gel HF-254). Produkty wydzielano i oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej typu "flash"¹⁴⁸ używając żelu krzemowego firmy Merck (Kieselgel 60, 230-400 mesh) oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) - chromatograf Shimadzu wyposażony w kolumny preparatywne Macherey - Nagel Nucleosil 100-7 (ET 250/1"/20). Ilościowe oznaczenia składu mieszanin poreakcyjnych prowadzono za pomocą HPLC wykorzystując kolumny analityczne Macherey - Nagel, Nucleosil 100-7 (ET 250/8/4). Składy eluentów podano w opisach doświadczeń. Widma IR wykonano na aparacie Perkin - Elmer 1640 FT-IR. Widma ¹H NMR wykonano na aparacie Bruker AM-500 (500MHz) i Varian AC-200 (200MHz), a widma ¹³C NMR na tych samych aparatach odpowiednio przy 125MHz i 50MHz, stosując tetrametylosilan (TMS) jako wzorzec wewnętrzny. Widma masowe i widma wysokiej rozdzielczości mierzono na spektrometrze masowym AMD-604. Pomiary skręcalności optycznej wykonano za pomocą polarymetru JASCO DIP-360 a widma CD na spektrometrze Jobin - Yvon ISA. Temperatury topnienia mierzono na aparacie Koflera i nie korygowano ich.

1. Synteza kompleksu acetylożelazowego ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)\text{COCH}_3$) (1)

1.1 Synteza dicyklopentadienylotetrakarbonylodizelaza [$(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2$)]₂ (3)⁶

Mieszaninę pentakarbonyliku żelaza (270 mL, 2.0 M) i świeżo destylowanego dicyklopentadienu (temp. wrz. 84 - 85°C / 30 mmHg, 1300 mL, 9.6 M) ogrzewano do wrzenia, w atmosferze argonu, przez 16 godzin. Następnie mieszaninę wolno ochłodzono do 0°C, wytrącone kryształy odsączono i przemyto heksanem do zaniku zapachu dicyklopentadienu. Po wysuszeniu pod próżnią otrzymano 296.2 g (84%) dimeru **3** (wydajność lit.⁶: 91.5%);

IR (KBr): 1932 i 1756 cm⁻¹;

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.23 (s, Cp).

1.2 Synteza cyklopentadienylodikarbonylometylożelaza ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5\text{Fe}(\text{CO})_2\text{CH}_3$) (2)⁷

Do ok. 1% amalgamatu sodowego przygotowanego z 1000 g rtęci i 10 g sodu dodano tetrahydrofuran (800 mL) i wsypano dimer **3** (56.6 g, 0.16 M). Mieszano całość przez 2.5 godziny, następnie roztwór CpFe(CO)₂Na oddzielono od nadmiaru amalgamatu przelewając za pomocą

rukki teflonowej do drugiej kolby i wolno wkroplono do niego jodek metylu (54.5 g, 23.9 mL, 0.38 M). Mieszano w temperaturze pokojowej przez 21 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt sublimowano (0.4 - 0.5 mmHg). Otrzymano 46.7 g (76%) związku **2** w postaci woskowej masy (wydajność lit.⁷: 70%). Związek ten jest nietrwały i powinien być jak najszybciej poddany następnej reakcji.

IR (film): 2003 i 1941 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6): δ 4.00 (s, 5H, Cp), 0.31 (s, 3H, CH_3).

1.3 Synteza cyklopentadienylokarbonylotrifenylofosfino acetylożelaza (kompleksu acetylożelazowego) ($\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) $\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)\text{COCH}_3$ (**1**)⁵

W acetonitrylu (500 mL) rozpuszczono **2** (46.7 g, 0.243 M), dodano trifenylofosfinę (73.4 g, 0.280 M) i ogrzewano do wrzenia, w atmosferze argonu, przez 20 godzin. Mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i przesączono na lejku Schotta przez warstwę obojętnego tlenku glinu. Odparowano rozpuszczalniki. Pozostałość rozpuszczono na gorąco w octanie etylu (200 mL) i dodano, utrzymując wrzenie, heksan (400 mL). Mieszaninę wolno ochłodzono do 0°C. Wytrącone kryształy odsączono, przemyto heksanem i wysuszono pod próżnią otrzymując 86.0 g kompleksu **1**. Z ługów pokrystalicznych, po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (heksan - octan etylu, 3 : 1), otrzymano dodatkowo 8.8 g kompleksu **1**. Całkowita wydajność wyniosła 94.8 g (86%) kompleksu acetylożelazowego (wydajność lit.⁵: 82%).

IR (KBr): 1911 i 1599 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6): δ 4.23 (d, 5H, $J_{\text{P,H}}$ 1.3 Hz, Cp), 2.56 (s, 3H, CH_3).

HR-MS / EI: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}^{56}\text{FeO}_2\text{P}$ (M)⁺. Obl.: 454.0785. Otrzym.: 454.0786.

2. Synteza 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -D- i β -L-arabinofuranozy

2.1 3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno-5-O-(tert-butylo-difenylosililo)- β -D-arabinofuranoza (**164**)

Doroztworu 1,2-O-izopropylideno-5-O-(tert-butylo-difenylosililo)- β -D-arabinofuranozy¹⁴⁹ (1.39 g, 3.24 mM) w dimetyloformamidzie (10 mL) ochłodzonego do -20°C dodano wodorek sodowy (85 mg, 3.57 mM) i mieszano 30 min. Dodano chlorek benzylu (450 mg, 3.55 mM) i po 15 min usunięto chłodzenie. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 2.5 godziny. Następnie ostrożnie dodano wodę (20 mL) i ekstrahowano eterem (5 × 20 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (20 mL) i osuszono siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 5 : 1). Otrzymano **164** z wydajnością 1.08 g (64%);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1.0^\circ$ (c 1.0, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.88 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.1 Hz, H-1), 4.67 (d, 1H, H-2), 4.62 (s, 2H, CH_2Ph), 4.22 (m, 2H, H-3,4), 3.80 (m, 2H, H-5,5'), 1.34 i 1.30 (2s, 6H, CMe_2), 1.04 (s, 9H, ^tBu).

Anal.: $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}$ (518.72). Obl.: C 71.78, H 7.38. Otrzym.: C 71.71, H 7.26.

2.2 3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno-5-O-(tert-butyldifenylosililo)- β -L-arabinofuranoza (**166**)

Stosując procedurę opisaną dla **164** i używając jako substratu 1,2-O-izopropylideno-5-O-(tert-butylo-difenylosililo)- β -D-arabinofuranozę¹⁴⁹ (1.39 g, 3.24 mM), otrzymano 1.29 g (77%) **166**;

$[\alpha]_D^{20}$ -1.5° (c 1.3, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla **164**.

Anal.: C₃₁H₃₈O₅Si (518.72). Obl.: C 71.78, H 7.38. Otrzym.: C 71.60, H 7.25.

2.3 3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -D-arabinofuranoza (**165**)

Do roztworu **164** (830 mg, 1.60 mM) w tetrahydrofuranie (10 mL) dodano fluorek tetrabutylamoniowy (760 mg, 2.40 mM) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1.5 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 2 : 1). Otrzymano 341 mg (76%) **165**;

temp. topn.: 77 - 78°C; lit.¹⁵⁰ : 79 - 80°C;

$[\alpha]_D^{22}$ +20.6° (c 1.1, chloroform); lit.¹⁵⁰ : $[\alpha]_D^{25}$ +23.2° (c 0.5, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.92 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.1 Hz, H-1), 4.68 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.9 Hz, H-2), 4.65 i 4.57 (ABq, 2H, J 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.20 (m, 1H, H-4), 3.98 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-3), 3.74 (m, 2H, H-5,5'), 2.08 (1H, OH), 1.53 i 1.35 (2s, 6H, CMe₂).

Anal.: C₁₅H₂₀O₅ (280.32). Obl.: C 64.27, H 7.19. Otrzym.: C 64.00, H 7.17.

2.4 3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -L-arabinofuranoza (**167**)

Stosując procedurę opisaną dla **165** i używając jako substratu **166** (830 mg, 1.60 mM), otrzymano 360 mg (80%) **167**;

temp. topn.: 77 - 78°C; lit.¹⁵¹ 74 - 75°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -19.2° (c 1.7, chloroform); lit.¹⁵¹: $[\alpha]_D^{26}$ -22.5° (c 1.2, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla **165**.

Anal.: C₁₅H₂₀O₅ (280.32). Obl.: C 64.27, H 7.19. Otrzym.: C 64.26, H 7.30.

3. Otrzymywanie aldehydów cukrowych

3.1 Aldehyd (S)-2-benzyl-2-oksopropionowy (**40**)¹⁵²

Do roztworu N-[(S)-2-benzyl-2-oksopropionyl]pirolidyny¹⁵² (5.83 g, 25.0 mM) w toluenie (80 mL) ochłodzonego do temperatury -20°C wkraplano roztwór diwodorku bis(2-metoksyetoksy)glinowo-sodowego (Red-Al[®], 3.5 M roztwór w toluenie, 5.4 mL, 18.6 mM) w toluenie (5 mL). Mieszano w tej temperaturze przez 4 godziny, następnie dodano aceton (1 mL) i po 15 min mieszaninę wylano do 1 M roztworu kwasu solnego (100 mL). Produkt ekstrahowano octanem etylu (5 × 50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto 0.5 M roztworem kwasu solnego (50 mL), nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego (50 mL), nasyconym roztworem chlorku sodowego (50 mL) i osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu

rozpuszczalników produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 5 : 1). Otrzymano **40** z wydajnością 3.02 g (74%).

3.2 4-O-Benzyl-2,3-O-izopropylideno-D- i -L-trezoza (**86** i **87**)¹⁵³

Do roztworu chlorku oksalilu (1.96 g, 15.4 mM) w dichlorometanie (30 mL) ochłodzonego do temperatury -78°C dodano roztwór dimetylosulfotlenku (2.30 g, 29.4 mM) w dichlorometanie (6 mL) i mieszano przez 5 min. Wkroplono roztwór 4-O-benzyl-2,3-O-izopropylideno-D-treitolu¹⁵⁴ (3.34 g, 13.2 mM) w dichlorometanie (12 mL) w ciągu 5 min. Mieszanie w temperaturze -78°C kontynuowano przez 2 godziny. Następnie dodano roztwór trietyloaminy (6.7 g, 66 mM) w dichlorometanie (12 mL) i ogrzano wolno do temperatury 0°C. Mieszaninę wylano do 200 mL zimnego roztworu buforu fosforanowego o pH 7.0 (bufor wg. Sorensena: zmieszano 1/15 M wodny roztwór fosforanu monopotasowego - 82.6 mL z 1/15 M roztworem fosforanu disodowego - 117.4 mL). Całość mieszano 10 min. Produkt ekstrahowano eterem (4 × 75 mL). Połączone warstwy eterowe przemyto wodą (3 × 50 mL) i osuszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość poddano destylacji w aparacie Kugelrohr. Zbierano frakcję o temperaturze wrzenia 130-140°C (temperatura łaźni) / 0.4 mmHg. Otrzymano **86** z wydajnością 2.9 g (86%).

Prowadząc reakcję z 4-O-benzyl-2,3-O-izopropylideno-L-treitolu¹⁵⁴ otrzymano **87** z identyczną wydajnością.

3.3 Aldehyd 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowy (**45**)¹⁵⁵

Do zawiesiny żelu krzemowego (Merck, 230-400 mesh, 50 g) w dichlorometanie (400 mL) dodano roztwór meta-nadjodanu sodowego (6.95 g, 32.5 mM) w wodzie (50 mL) i mieszano do utworzenia się zawiesiny (ok. 15 min). Następnie dodano roztwór 1,2;5,6-di-O-izopropylideno-D-mannitolu¹⁵⁶ (6.56 g, 25.0 mM) w dichlorometanie (50 mL). Mieszano do zaniku substratu (TLC) przez ok. 20 min. Odsączono żel, przemyto go dichlorometanem (3 × 50 mL), a z przesączu odparowano rozpuszczalniki. Pozostałość poddano destylacji próżniowej. Zbierano frakcję o temperaturze wrzenia 50-55°C / 20 mmHg. Otrzymano 2.7 g (42%) aldehydu **45**.

3.4 3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno- α -D-ksylo-pentodialdo-1,4-furanoza (**91**)¹⁵⁵

Stosując procedurę opisaną dla **45** i używając jako substratu 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranozę¹⁵⁷ (7.75 g, 25.0 mM), otrzymano, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1), 6.26 g (90%) aldehydu **91**.

3.5 Metylo 2,3-O-izopropylideno- α -D-likso-pentodialdo-1,4-furanozyd (**92**)¹³⁷

Stosując procedurę opisaną dla **45** i używając jako substratu metylo 2,3-O-izopropylideno- α -D-mannofuranozydu¹⁵⁸ (5.86 g, 25.0 mM) otrzymano, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1), 4.80 g (95%) aldehydu **92**.

3.6 *Przepis ogólny na otrzymywanie aldehydów z alkoholi przez utlenienie metodą Swerna*

Do roztworu chlorku oksalilu (3.17 g, 25.0 mM) w dichlorometanie (60 mL) ochłodzonego do temperatury -78°C wkroplono roztwór dimetylosulfotlenku (3.90 g, 50 mM) w dichlorometanie (50 mL) i mieszano kilka minut. Następnie wkroplono roztwór odpowiedniego alkoholu (20 mM) w dichlorometanie (50 mL). Mieszano 15 min., dodano trietyloaminę (14.0 mL, 100 mM) i wolno ogrzano mieszaninę do temperatury pokojowej. Po 2 godzinach dodano wodę (100 mL) i ekstrahowano produkt dichlorometanem (3×100 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto 1 M roztworem kwasu solnego (do odczynu kwaśnego), nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego (100 mL), wodą (100 mL) i osuszono siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt wydzielano chromatograficznie.

3.6.1 *Metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybo-pentodialdo-1,4-furanozyd (88)* otrzymano z metylo 2,3-O-izopropylideno- β -D-rybofuranozydu¹⁵⁹ (4.08 g, 20.0 mM). Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - aceton, 2 : 1) otrzymano 3.80 g (94%) aldehydu **88**.

3.6.2 *3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -D-arabino-pentodialdo-1,4-furanozę (89)* otrzymano z 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -D-arabinofuranozy (**165**, 5.60 g, 20.0 mM). Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1) otrzymano 5.09 g (92%) aldehydu **89**.

3.6.3 *3-O-Benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -L-arabino-pentodialdo-1,4-furanozę (90)* otrzymano z 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno- β -L-arabinofuranozy (**167**, 5.60 g, 20.0 mM). Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1) otrzymano 4.67 g (84%) aldehydu **90**.

3.6.4 *1,2;3,4-Di-O-izopropylideno- α -D-galakto-heksodialdo-1,5-piranozę (93)* otrzymano z 1,2;3,4-di-O-izopropylideno- α -D-galaktopiranozy¹⁶⁰ (5.20 g, 20.0 mM). Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 2 : 1) otrzymano 4.90 g (95%) aldehydu **93**.

4. **Reakcje kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi**

Przepis ogólny na reakcję kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi

Do roztworu kompleksu acetylożelazowego (**1**, 4.54 g, 10.0 mM) w tetrahydrofuranie (100 mL) ochłodzonego do -78°C dodano butylolit (1.6 M roztwór w heksanie, 7.8 mL, 12.5 mM) i mieszano przez 15 min. Następnie wkroplono roztwór aldehydu (12.0 mM) w tetrahydrofuranie (20 mL) i mieszano przez 1 godzinę w temperaturze -78°C . Dodano metanol (10 mL) i ogrzano mieszaninę do temperatury pokojowej. Całość przesączono przez 10 cm warstwę żelu krzemowego wymywając produkty octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalników, otrzymaną mieszaninę użyto do następnej reakcji bez oczyszczania. Próbkki analityczne rozdzielano na poszczególne

produkty za pomocą HPLC. Jako eluenta używano mieszanin: heksan - octan etylu, 8 : 3 (reakcje 4.6 i 4.10); heksan - octan etylu, 4 : 1 (reakcje 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8, 4.9, 4.11); heksan - octan etylu, 7 : 1 (reakcje 4.1 i 4.2).

Określenia konfiguracji absolutnych kompleksów żelazowych podano w następującej kolejności: 1. konfiguracja absolutna na atomie żelaza; 2. konfiguracja absolutna na nowo powstałym centrum chiralności (węgiel β); 3. konfiguracja absolutna na węglu γ .

4.1 Reakcja kompleksu *R(-)*-acetylożelazowego z **40**



¹H NMR (C₆D₆): δ 4.52 i 4.38 (ABq, 2H, *J* 11 Hz, CH₂Ph), 4.19 (bs, 5H, Cp), 3.79 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 1.26 (bs, 3H, CH₃).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₆H₃₆FeO₄P (M+H)⁺. Obl.: 619.1701. Otrzym.: 619.1697.

MS / LSIMS - NBA: 1259 (2M+Na)⁺, 739 (M+CpFe)⁺, 641 (M+Na)⁺, 619 (M+H)⁺.



¹H NMR (C₆D₆): δ 4.46 i 4.38 (ABq, 2H, *J* 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.20 (s, 5H, Cp), 3.81 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.39 (m, 1H, H-4), 3.28 (m, 2H), 1.16 (d, 3H, *J*_{5,4} 6.3 Hz, CH₃).

MS / LSIMS - NBA: 1259 (2M+Na)⁺, 739 (M+CpFe)⁺, 641 (M+Na)⁺, 619 (M+H)⁺.

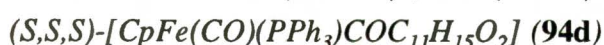
4.2 Reakcja kompleksu *S(+)*-acetylożelazowego z **40**



¹H NMR (C₆D₆): δ 4.51 i 4.42 (ABq, 2H, *J* 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.18 (s, 5H, Cp), 3.72 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.52 (bd, 1H, *J*_{2,2'} 17 Hz, H-2), 3.38 (m, 1H), 3.27 (dd, 1H, *J*_{2',3} 9 Hz, H-2'), 1.20 (d, 3H, *J*_{5,4} 6.1 Hz, CH₃).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₆H₃₆FeO₄P (M+H)⁺. Obl.: 619.1701. Otrzym.: 619.1697.

MS / LSIMS - NBA: 1259 (2M+Na)⁺, 641 (M+Na)⁺, 619 (M+H)⁺.



¹H NMR (C₆D₆): δ 4.46 i 4.33 (ABq, 2H, *J* 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.20 (s, 5H, Cp), 3.58 (m, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.4, *J*_{2,2'} 16.6 Hz, H-2), 1.18 (d, 3H, *J*_{5,4} 6.3 Hz, CH₃).

MS / LSIMS - NBA: 1259 (2M+Na)⁺, 739 (M+CpFe)⁺, 641 (M+Na)⁺, 619 (M+H)⁺.

4.3 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **45**



¹H NMR (C₆D₆): δ 4.19 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 3.98 - 4.05 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.48 (dd, 1H, *J*_{2,3} 2.7, *J*_{2,2'} 17.3 Hz, H-2), 3.31 (dd, 1H, *J*_{2',3} 7.9 Hz, H-2'), 1.40 i 1.29 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₂H₃₄FeO₅P (M+H)⁺. Obl.: 585.1493. Otrzym.: 585.1487.

MS / LSIMS - NBA: 1191 (2M+Na)⁺, 607 (M+Na)⁺, 585 (M+H)⁺.

(R,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₇H₁₃O₃] (**95b**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.21 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 4.13 (m, 1H), 3.88 (dd, 1H, *J*_{5,4} 6.3, *J*_{5,5'} 8.1 Hz, H-5), 3.79 (dd, 1H, *J*_{5,4} 6.6 Hz, H-5'), 3.57 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.1, *J*_{2,2'} 16.7 Hz, H-2), 3.05 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H, *J*_{2',3} 8.5 Hz, H-2'), 1.49 i 1.29 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 607 (M+Na)⁺, 585 (M+H)⁺.

(S,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₇H₁₃O₃] (**95c**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.14 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 3.98 - 4.08 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H, *J*_{2,3} 2.0, *J*_{2,2'} 17.2 Hz, H-2), 3.57 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, *J*_{2',3} 9.3 Hz, H-2'), 1.42 i 1.29 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₂H₃₄FeO₅P (M+H)⁺. Obl.: 585.1493. Otrzym.: 585.1487.

MS / LSIMS - NBA: 607 (M+Na)⁺, 585 (M+H)⁺.

(R,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₇H₁₃O₃] (**95d**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.18 (bs, 5H, Cp), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.86 (m, 1H), 3.72 (m, 1H, H-5'), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.5, *J*_{2,2'} 17.2 Hz, H-2), 3.17 (dd, 1H, *J*_{2',3} 1.3 Hz, H-2'), 1.52 i 1.32 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 607 (M+Na)⁺, 585 (M+H)⁺.

4.4 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **86***(R,R,R)*-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (**96a**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.47 i 4.44 (ABq, 2H, *J* 12.3 Hz, CH₂Ph), 4.41 (m, 1H, *J*_{5,6} 2.5, *J*_{5,6'} 5.8, *J*_{5,4} 7.8 Hz, H-5), 4.13 (m, 6H, *J*_{Cp,P} 1.2 Hz, Cp, H-3), 3.87 (dd, 1H, *J*_{6,6'} 10.6 Hz, H-6), 3.82 (dd, 1H, *J*_{2,3} 1.9, *J*_{2,2'} 17.2 Hz, H-2), 3.73 (t, 1H, *J*_{4,3} 7.9 Hz, H-4), 3.66 (dd, 1H, H-6'), 3.05 (dd, 1H, *J*_{2',3} 9.5 Hz, H-2'), 1.45 i 1.42 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₄₀H₄₂FeO₆P (M+H)⁺. Obl.: 705.2068. Otrzym.: 705.2070.

MS / LSIMS - NBA: 727 (M+Na)⁺, 705 (M+H)⁺, 676 (M - CO)⁺, 648 (M - 2CO)⁺.

(R,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (**96b**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.61 (m, 1H, H-5), 4.44 (s, 2H, CH₂Ph), 4.16 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.1 Hz, Cp), 3.80 (m, 1H, H-3), 3.66 (dd, 1H, *J*_{4,5} 8.0, *J*_{4,3} 2.2 Hz, H-4), 3.50 - 3.60 (m, 3H, H-2,6,OH), 3.35 (dd, 1H, *J*_{6',5} 6.0, *J*_{6',6} 9.9 Hz, H-6'), 3.24 (dd, 1H, *J*_{2',3} 1.1, *J*_{2',2} 17.2 Hz, H-2'), 1.60 i 1.50 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 727 (M+Na)⁺, 705 (M+H)⁺, 648 (M - 2CO)⁺.

(S,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (**96c**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.47 i 4.43 (ABq, 2H, *J* 12.4 Hz, CH₂Ph), 4.27 (m, 1H, *J*_{5,6} 2.6, *J*_{5,6'} 5.5 Hz, H-5), 4.20 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.2 Hz, Cp), 3.96 (t, 1H, *J*_{4,3} 7.8 Hz, H-4), 3.85 (dd, 1H, *J*_{6,6'} 10.5 Hz, H-6), 3.68 (dd, 1H, H-6'), 3.59 (m, 1H, H-3), 3.49 (dd, 1H, *J*_{2,3} 2.3, *J*_{2,2'} 17.3 Hz, H-2), 3.37 (dd, 1H, *J*_{2',3} 8.0 Hz, H-2'), 1.46 i 1.40 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₄₀H₄₂FeO₆P (M+H)⁺. Obl.: 705.2068. Otrzym.: 705.2063.

MS / LSIMS - NBA: 727 (M+Na)⁺, 705 (M+H)⁺, 648 (M - 2CO)⁺.

(S,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (96d)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.51 (m, 1H, *J*_{5,6} 4.1, *J*_{5,6'} 5.1, *J*_{5,4} 8.1 Hz, H-5), 4.40 (s, 2H, CH₂Ph), 4.25 (m, 1H, H-3), 4.21 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.2 Hz, Cp), 4.05 (dd, 1H, *J*_{4,3} 2.8 Hz, H-4), 3.63 (dd, 1H, *J*_{6,6'} 10.4 Hz, H-6), 3.56 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.6 Hz, H-2), 3.55 (dd, 1H, H-6'), 3.09 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.2, *J*_{2,2'} 16.7 Hz, H-2'), 1.50 i 1.45 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 727 (M+Na)⁺, 705 (M+H)⁺, 648 (M - 2CO)⁺.

4.5 *Reakcja kompleksu acetylożelazowego z 87**(S,S,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (97a)*

¹H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **96a**.

(S,R,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (97b)

¹H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **96b**.

(R,S,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (97c)

¹H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **96c**.

(R,R,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₅H₂₁O₄] (97d)

¹H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **96d**.

4.6 *Reakcja kompleksu acetylożelazowego z 88**(R,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (98a)*

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.08 (d, 1H, *J*_{2,3} 5.8 Hz, H-2), 5.04 (s, 1H, H-1), 4.59 (d, 1H, H-3), 4.21 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 4.03 (m, 1H, H-5), 3.73 (dd, 1H, *J*_{6,5} 3.6, *J*_{6,6'} 17.3 Hz, H-6), 3.62 (m, 1H, H-4), 3.18 (dd, 1H, *J*_{6',5} 7.7 Hz, H-6'), 3.08 (s, 3H, OCH₃), 1.46 i 1.14 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₅H₃₈FeO₇P (M+H)⁺. Obl.: 657.1705. Otrzym.: 657.1705.

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(S,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (98b)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.06 (s, 1H, H-1), 5.03 (d, 1H, *J*_{2,3} 6.0 Hz, H-2), 4.59 (d, 1H, H-3), 4.40 (d, 1H, *J*_{4,5} 8.3 Hz, H-4), 4.22 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 0.6 Hz, Cp), 3.83 (m, 1H, H-5), 3.49 (dd, 1H, *J*_{6,5} 6.7, *J*_{6,6'} 16.8 Hz, H-6), 3.43 (dd, 1H, *J*_{6',5} 2.9 Hz, H-6'), 3.13 (s, 3H, OCH₃), 1.48 i 1.14 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(S,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (98c)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.98 (s, 1H, H-1), 4.89 (bs, 1H, H-4), 4.85 (d, 1H, *J*_{2,3} 5.9 Hz, H-2), 4.61 (d, 1H, H-3), 4.34 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 4.05 (m, 1H, H-5), 3.55 (dd, 1H, *J*_{6,5} 7.5, *J*_{6,6'} 16.5 Hz, H-6), 3.19 (dd, 1H, *J*_{6',5} 5.5 Hz, H-6'), 3.05 (s, 3H, OCH₃), 1.44 i 1.10 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(R,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (98d)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.00 (s, 1H, H-1), 4.66 (d, 1H, *J*_{2,3} 6.7 Hz, H-2), 4.59 (d, 1H, H-3), 4.25 (d, 6H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, H-4, Cp), 4.01 (m, 1H, H-5), 3.47 (dd, 1H, *J*_{6,5} 6.5, *J*_{6,6'} 16.5 Hz, H-6), 3.27 (dd,

^1H , $J_{6',5}$ 4.6 Hz, H-6'), 3.15 (s, 3H, OCH₃), 1.44 i 1.12 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

4.7 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **89**.

(R,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**99a**)

^1H NMR (C₆D₆): δ 5.87 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 4.53 (d, 1H, H-2), 4.48 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.2 Hz, H-3), 4.44 i 4.35 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.43 (m, 1H, H-5), 4.21 (d, 5H, $J_{\text{Cp,P}}$ 1.2 Hz, Cp), 4.08 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-4), 4.03 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 2.2, $J_{6,6'}$ 17.6 Hz, H-6), 3.19 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 9.2 Hz, H-6'), 1.48 i 1.07 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₄₁H₄₂FeO₇P (M+H)⁺. Obl.: 733.2018. Otrzym.: 733.2014.

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(S,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**99b**)

^1H NMR (C₆D₆): δ 5.85 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.27 (bs, 5H, Cp), 3.80 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 5.8, $J_{6,6'}$ 17.5 Hz, H-6), 3.45 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 2.0 Hz, H-6'), 1.38 i 1.08 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(S,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**99c**)

^1H NMR (C₆D₆): δ 5.70 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.2 Hz, H-1), 4.23 (bs, 5H, Cp), 3.51 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.9, $J_{6,6'}$ 16.7 Hz, H-6), 3.20 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 8.6 Hz, H-6'), 1.25 (s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(R,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**99d**)

^1H NMR (C₆D₆): δ 5.68 (bs, 1H, H-1), 4.18 (bs, 5H, Cp), 1.70 i 1.29 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

4.8 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **90**

(S,S,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**100a**)

^1H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **99a**.

HR-MS / LSIMS - NBA: C₄₁H₄₂FeO₇P (M+H)⁺. Obl.: 733.2018. Otrzym.: 733.2014.

MS / LSIMS - NBA: 853 (M + CpFe)⁺, 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(R,S,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**100b**)

^1H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **99b**.

MS / LSIMS - NBA: 853 (M + CpFe)⁺, 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(R,R,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**100c**)

^1H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **99c**.

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(S,R,S)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (**100d**)

^1H NMR (C₆D₆): identyczny jak dla **99d**.

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

4.9 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **91***(S,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (101a)*

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.90 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.5 Hz, H-1), 4.54 i 4.41 (ABq, 2H, *J* 11.9 Hz, CH₂Ph), 4.48 (dd, 1H, *J*_{4,3} 2.4, *J*_{4,5} 9.0 Hz, H-4), 4.40 (d, 1H, H-2), 4.31 (s, 5H, Cp), 4.22 (d, 1H, H-3), 4.15 (m, 1H, H-5), 3.70 (dd, 1H, *J*_{6,5} 5.9, *J*_{6,6'} 17.4 Hz, H-6), 3.48 (dd, 1H, *J*_{6',5} 2.8 Hz, H-6'), 1.44 i 1.09 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(R,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (101b)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.93 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.2 Hz, H-1), 4.74 (m, 1H, H-5), 4.61 i 4.43 (ABq, 2H, *J* 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.38 (d, 1H, H-2), 4.33 (d, 1H, *J*_{3,4} 1.6 Hz, H-3), 4.25 (dd, 1H, *J*_{4,5} 9.0 Hz, H-4), 4.09 (s, 5H, Cp), 4.05 (d, 1H, *J*_{6,6'} 17.3 Hz, H-6), 3.22 (dd, 1H, *J*_{6',5} 9.8 Hz, H-6'), 1.35 i 1.09 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₄₁H₄₂FeO₇P (M+H)⁺. Obl.: 733.2018. Otrzym.: 733.2014.

MS / LSIMS - NBA: 1488 (2M + Na + H)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(R,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (101c)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.97 (d, 1H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 4.50 (m, 1H, H-5), 4.40 (dd, 1H, *J*_{2,3} 0.7 Hz, H-2), 4.28 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.2 Hz, Cp), 4.25 i 4.20 (ABq, 2H, *J* 12.0 Hz, CH₂Ph), 4.18 (dd, 1H, *J*_{4,3} 4.1, *J*_{4,5} 5.3 Hz, H-4), 3.87 (d, 1H, H-3), 3.75 (dd, 1H, *J*_{6,5} 9.5, *J*_{6,6'} 16.5 Hz, H-6), 3.11 (dd, 1H, *J*_{6',5} 2.4 Hz, H-6'), 1.42 i 1.15 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

(S,S,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₆H₂₁O₅] (101d)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.97 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.9 Hz, H-1), 4.58 (m, 1H, H-5), 4.44 (dd, 1H, *J*_{4,3} 3.8, *J*_{4,5} 4.3 Hz, H-4), 4.36 (d, 1H, H-2), 4.30 i 4.18 (ABq, 2H, *J* 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.21 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.1 Hz, Cp), 3.91 (d, 1H, H-3), 3.76 (dd, 1H, *J*_{6,5} 4.7, *J*_{6,6'} 16.7 Hz, H-6), 3.22 (dd, 1H, *J*_{6',5} 7.8 Hz, H-6'), 1.41 i 1.15 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 755 (M+Na)⁺, 733 (M+H)⁺, 676 (M - 2CO)⁺.

4.10 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **92***(R,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (102a)*

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.98 (s, 1H, H-1), 4.78 (m, 1H, H-5), 4.74 (dd, 1H, *J*_{3,2} 5.8, *J*_{3,4} 3.3 Hz, H-3), 4.52 (d, 1H, H-2), 4.16 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 3.95 (dd, 1H, *J*_{6,5} 1.7, *J*_{6,6'} 17.2 Hz, H-6), 3.85 (dd, 1H, *J*_{4,5} 8.4 Hz, H-4), 3.15 (dd, 1H, *J*_{6',5} 9.9 Hz, H-6'), 3.07 (s, 3H, OCH₃), 1.47 i 1.11 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(S,R,R)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (102b)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.94 (s, 1H, H-1), 4.66 (dd, 1H, *J*_{3,2} 5.8, *J*_{3,4} 3.4 Hz, H-3), 4.52 (d, 1H, H-2), 4.25 (m, 1H, H-5), 4.22 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 0.9 Hz, Cp), 4.00 (dd, 1H, *J*_{4,5} 7.7 Hz, H-4), 3.69 (dd, 1H, *J*_{6,5} 2.5, *J*_{6,6'} 17.6 Hz, H-6), 3.51 (dd, 1H, *J*_{6',5} 8.2 Hz, H-6'), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 1.45 i 1.14 (2s,

6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(*S,S,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (**102c**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.02 (s, 1H, H-1), 4.53 (m, 1H, H-5), 4.51 (d, 1H, *J*_{2,3} 5.9 Hz, H-2), 4.25 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.0 Hz, Cp), 4.24 (dd, 1H, *J*_{4,5} 6.0 Hz, H-4), 3.97 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.4 Hz, H-3), 3.79 (dd, 1H, *J*_{6,5} 3.2, *J*_{6,6'} 16.8 Hz, H-6), 3.19 (dd, 1H, *J*_{6',5} 7.7 Hz, H-6'), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 1.42 i 1.12 (2s, 6H, CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 625 (M - OCH₃)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

(*R,S,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₀H₁₇O₅] (**102d**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 4.99 (s, 1H, H-1), 4.52 (d, 1H, *J*_{2,3} 5.9 Hz, H-2), 4.46 (m, 1H, H-5), 4.28 (m, 6H, *J*_{Cp,P} 1.1 Hz, H-4, Cp), 3.83 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.4 Hz, H-3), 3.55 (dd, 1H, *J*_{6,5} 9.0, *J*_{6,6'} 16.5 Hz, H-6), 3.34 (dd, 1H, *J*_{6,5} 2.5 Hz, H-6'), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 1.39 i 1.10 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₅H₃₈FeO₇P (M+H)⁺. Obl.: 657.1704. Otrzym.: 657.1704.

MS / LSIMS - NBA: 679 (M+Na)⁺, 657 (M+H)⁺, 600 (M - 2CO)⁺.

4.11 Reakcja kompleksu acetylożelazowego z **93**

(*S,R,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₃H₂₁O₆] (**103a**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.52 (bs, 1H, H-1), 4.34 (s, 5H, Cp), 1.57, 1.46, 1.16 i 1.05 (4s, 12H, 2 × CMe₂).

HR-MS / LSIMS - NBA: C₃₈H₄₂FeO₈P (M+H)⁺. Obl.: 713.1967. Otrzym.: 713.1956.

MS / LSIMS - NBA: 735 (M+Na)⁺, 713 (M+H)⁺.

(*R,R,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₃H₂₁O₆] (**103b**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.54 (d, 1H, *J*_{1,2} 4.9 Hz, H-1), 4.65 (dd, 1H, *J*_{4,3} 8.1, *J*_{4,5} 1.2 Hz, H-4), 4.52 (dd, 1H, *J*_{3,2} 2.1 Hz, H-3), 4.17 (dd, 1H, H-2), 4.11 (d, 5H, *J*_{Cp,P} 1.1 Hz, Cp), 4.03 (d, 1H, *J*_{7,7'} 17.6 Hz, H-7), 3.77 (d, 1H, *J*_{OH,6} 9.0 Hz, OH), 3.57 (m, 2H, H-5,6), 3.03 (dd, 1H, *J*_{7',6} 10.0 Hz, H-7'), 1.49, 1.45, 1.16 i 1.06 (4s, 12H, 2 × CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 735 (M+Na)⁺, 713 (M+H)⁺.

(*S,S,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₃H₂₁O₆] (**103c**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.58 (d, 1H, *J*_{1,2} 4.5 Hz, H-1), 4.31 (s, 5H, Cp).

MS / LSIMS - NBA: 735 (M+Na)⁺, 713 (M+H)⁺.

(*R,S,R*)-[CpFe(CO)(PPh₃)COC₁₃H₂₁O₆] (**103d**)

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.50 (d, 1H, *J*_{1,2} 4.9 Hz, H-1), 4.41 (1H), 4.31 (s, 5H, Cp), 4.14 (dd, 1H, *J* 1.6 i 4.3 Hz), 4.04 (m, 1H, *J* 8.0 i 0.8 Hz), 3.83 (d, 1H, *J* 6.2 Hz), 3.69 (dd, 1H, *J*_{7,6} 8.8, *J*_{7,7'} 16.6 Hz, H-7), 3.56 (2H), 3.24 (d, 1H, H-7'), 1.12 i 1.04 (2s, 12H, 2 × CMe₂).

MS / LSIMS - NBA: 735 (M+Na)⁺, 713 (M+H)⁺.

4.12 *Reakcje kompleksu acetylożelazowego z aldehydami cukrowymi wobec kationów metali innych niż lit*

Do roztworu kompleksu acetylożelazowego (**1**, 91 mg, 0.2 mM) w tetrahydrofuranie (2 mL) ochłodzonego do -78°C dodano butylolit (1.6 M roztwór w heksanie, 0.25 mL, 0.4 mM) i mieszano przez 15 min. Dodano 0.5 mM soli metalu wymieniającego lit w enolanie i mieszano przez 1 godzinę. Następnie wkroplono roztwór odpowiedniego aldehydu (0.25 mM) w tetrahydrofuranie (1 mL) i mieszano przez 45 min. Reakcję przerwano przez dodanie metanolu (0.1 mL). Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i przesączono przez ciekłą warstwę żelu krzemowego, wymywając produkty octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalników skład mieszaniny analizowano za pomocą HPLC. Wydajności reakcji i proporcje produktów podane są w części "**Badania własne**".

Do wymiany kationu litu w enolanie kompleksu acetylożelazowego stosowano:

- $(i\text{PrO})_3\text{TiCl}$ jako 1.0 M roztwór w heksanie;
- SnCl_2 jako świeżo przygotowany roztwór w tetrahydrofuranie (ok. 1 M);
- Et_2AlCl jako 1.8 M roztwór w toluenie;
- Et_3Al jako 1.0 M roztwór w heksanie;
- ZrCl_4 , Cp_2TiCl_2 , Cp_2ZrCl_2 i MgBr_2 w postaci stałej.

Warunki ilościowych oznaczeń za pomocą HPLC:

- 4.12.1 Kompleks acetylożelazowy + **40**: eluent: heksan - octan etylu, 7 : 1; przepływ 2.5 mL/min;
- 4.12.2 Kompleks acetylożelazowy + **45**: eluent: heksan - octan etylu, 8 : 3; przepływ 1.5 mL/min;
- 4.12.3 Kompleks acetylożelazowy + **86**: eluent: heksan - octan etylu, 4 : 1; przepływ 2.0 mL/min;
- 4.12.4 Kompleks acetylożelazowy + **88**: eluent: heksan - octan etylu, 8 : 3; przepływ 1.5 mL/min;
- 4.12.5 Kompleks acetylożelazowy + **89**: eluent: heksan - octan etylu, 4 : 1; przepływ 3.0 mL/min;
- 4.12.6 Kompleks acetylożelazowy + **90**: eluent: heksan - octan etylu, 4 : 1; przepływ 3.0 mL/min;
- 4.12.7 Kompleks acetylożelazowy + **91**: eluent: heksan - octan etylu, 8 : 3; przepływ 1.5 mL/min;
- 4.12.8 Kompleks acetylożelazowy + **92**: eluent: heksan - octan etylu, 8 : 3; przepływ 3.0 mL/min;
- 4.12.9 Kompleks acetylożelazowy + **93**: eluent: heksan - octan etylu, 8 : 3; przepływ 2.5 mL/min;

5. **Synteza estrów kwasów uronowych**

*Przepis ogólny na dekompleksowanie związków **94** - **103***

Mieszaninę kompleksów z poprzedniej reakcji rozpuszczono w dichlorometanie (100 mL), dodano metanol (50 mL) i całość ochłodzono do -78°C . Dodano N-bromosukcynoimid (1.87 g, 10.5 mM) i roztwór wolno ogrzano do temperatury pokojowej. Rozpuszczalniki odparowano, ciemnozieloną pozostałość ekstrahowano eterem (10 × 20 mL) w celu wymycia produktów reakcji. Połączone ekstrakty eterowe odparowano do sucha. Produkty wydzielono i oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej. Wydajności obliczano w stosunku do ilości kompleksu acetylożelazowego (**1**) użytego w poprzedniej reakcji.

5.1 Dekompleksowanie **94a** i **94c**

Z 309 mg (0.5 mM) mieszaniny **94a,c** otrzymano, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3), 85 mg (71%) *estru metylowego kwasu 4-O-benzyl-2,5-dideoksy-L-erytro-pentonowego (104)*;

$[\alpha]_D^{20} +31.5^\circ$ (*c* 1.95, chloroform);

IR (film): 1736 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.63 i 4.49 (ABq, 2H, *J* 11.7 Hz, CH_2Ph), 4.03 (m, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.56 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 6.3, $J_{4,3}$ 4.9 Hz, H-4), 2.89 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}$ 4.9 Hz, OH), 2.62 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4.1, $J_{2,2'}$ 16.2 Hz, H-2), 2.51 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 8.3 Hz, H-2'), 1.22 (d, 3H, H-5,5',5'').

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4$ (M+H)⁺. Obl.: 239.1283. Otrzym.: 239.1283.

5.2 Dekompleksowanie **94b** i **94d**

Z 185 mg (0.3 mM) mieszaniny **94b,d** otrzymano, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3), 51 mg (71%) *estru metylowego kwasu 4-O-benzyl-2,5-dideoksy-L-treo-pentonowego (105)*;

$[\alpha]_D^{20} +14.5^\circ$ (*c* 2.8, chloroform);

IR (film): 1735 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.66 i 4.45 (ABq, 2H, *J* 11.5 Hz, CH_2Ph), 4.00 (m, 1H, H-3), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 3.53 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 6.2, $J_{4,3}$ 4.9 Hz, H-4), 2.85 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}$ 4.8 Hz, OH), 2.53 (d, 2H, H-2,2'), 1.23 (d, 3H, H-5,5',5'').

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4$ (M+H)⁺. Obl.: 239.1283. Otrzym.: 239.1283.

5.3 Dekompleksowanie **95**

Mieszaninę kompleksów **95a-d** rozdzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 7 : 3) na dwie pary kompleksów: **95a,c** (1.17 g, 20%) i **95b,d** (1.17 g, 20%).

Dekompleksowanie **95a,c** (1.17 g, 2.0 mM) daje, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3), 298 mg (73%) *estru metylowego kwasu 2-deoksy-4,5-O-izopropylideno-D-erytro-pentonowego (49)*;

$[\alpha]_D^{22} -10.6^\circ$ (*c* 1.0, chloroform); lit.¹³²: $[\alpha]_D^{20} -11.8^\circ$ (*c* 0.6, chloroform);

IR (film): 1737 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.90 - 4.15 (m, 4H, H-3,4,5,5'), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.12 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}$ 3.8 Hz, OH), 2.73 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 2.8, $J_{2,2'}$ 16.7 Hz, H-2), 2.48 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 8.4 Hz, H-2'), 1.41 i 1.35 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5$ (M- CH_3)⁺. Obl.: 189.0763. Otrzym.: 189.0761.

Dekompleksowanie **95b,d** (1.17 g, 2.0 mM) daje, po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3), 367 mg (90%) *estru metylowego kwasu 2-deoksy-4,5-O-*

izopropylideno-*D*-treo-pentonowego (**50**);

$[\alpha]_D^{22} +16.9^\circ$ (c 1.1, chloroform); lit.¹³²: $[\alpha]_D^{20} +13.3^\circ$ (c 1.2, chloroform);

IR (film): 1738 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.98 - 4.20 (m, 3H, H-3,4,5), 3.85 (dd, 1H, J 5.9 i 8.0 Hz, H-5'), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 2.79 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}$ 5.6 Hz, OH), 2.57 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 7.5, $J_{2,2'}$ 15.9 Hz, H-2), 2.49 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4.5 Hz, H-2'), 1.45 (d, 3H, J 0.5 Hz, *MeCMe*), 1.37 (d, 3H, J 0.5 Hz, *MeCMe*).

HR-MS / EI: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_5$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 189.0763. Otrzym.: 189.0765

5.4 Dekompleksowanie **97**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3) otrzymano 1.17 g (36%) *estru metylowego kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-4,5-O-izopropylideno-L-likso-heksonowego* (**108**);

$[\alpha]_D^{22} -10.2^\circ$ (c 1.4, chloroform);

IR (film): 1740 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.59 (s, 2H, CH_2Ph), 4.11 (m, 1H, H-5), 4.04 (m, 1H, H-3), 3.70 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 7.7, $J_{4,5}$ 7.5 Hz, H-4), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 3.67 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 5.3, $J_{6,6'}$ 9.8 Hz, H-6), 3.62 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 5.5 Hz, H-6'), 3.49 (bs, 1H, OH), 2.76 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.1, $J_{2,2'}$ 16.3 Hz, H-2), 2.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.0 Hz, H-2'), 1.39 i 1.38 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1344.

i 650 mg (20%) *estru metylowego kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-4,5-O-izopropylideno-L-ksylo-heksonowego* (**109**);

$[\alpha]_D^{22} +2.7^\circ$ (c 1.3, chloroform);

IR (film): 1735 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.58 (s, 2H, CH_2Ph), 4.21 (m, 1H, H-5), 4.09 (m, 1H, H-3), 3.85 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 3.1, $J_{4,5}$ 8.0 Hz, H-4), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.65 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 5.2, $J_{6,6'}$ 10.2 Hz, H-6), 3.58 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 5.0 Hz, H-6'), 2.79 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}$ 7.5 Hz, OH), 2.58 (m, 2H, H-2,2'), 1.43 i 1.41 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1344.

5.5 Dekompleksowanie **96**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3) otrzymano 780 mg (24%) *estru metylowego kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-4,5-O-izopropylideno-D-likso-heksonowego* (**114**);

$[\alpha]_D^{20} +13.4^\circ$ (c 1.5, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): identyczny jak dla **108**.

HR-MS / EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1332.

i 550 mg (17%) *estru metylowego kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-4,5-O-izopropylideno-D-ksylo-heksonowego* (**115**);

$[\alpha]_D^{20} -2.4^\circ$ (c 1.7, chloroform);

^1H NMR (CDCl_3): identyczny jak dla **109**.

HR-MS / EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1335.

5.6 Dekompleksowanie **98**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - aceton, 6 : 1) otrzymano 607 mg (22%) *estru metylowego kwasu (metylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno- α -L-talo-hepto-1,4-furanozydu)uronowego (118)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -64.3° (c 5.3, chloroform);

IR (film): 1745 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.98 (s, 1H, H-1), 4.85 (d, 1H, $J_{3,2}$ 6.0 Hz, H-3), 4.59 (d, 1H, H-2), 4.42 (d, 1H, $J_{4,5}$ 2.6 Hz, H-4), 4.07 (m, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 3.47 (s, 3H, OCH_3), 2.56 (m, 2H, H-6,6'), 1.48 i 1.32 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_7$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 261.0974. Otrzym.: 261.0974.

i 1.85 g (67%) *estru metylowego kwasu (metylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno- β -D-allo-hepto-1,4-furanozydu)uronowego (119)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -51.6° (c 10.3, chloroform);

IR (film): 1740 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 4.97 (s, 1H, H-1), 4.87 (d, 1H, $J_{3,2}$ 6.0 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.18 (d, 1H, $J_{4,5}$ 4.7 Hz, H-4), 4.08 (m, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.62 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.9, $J_{6,6'}$ 15.9 Hz, H-6), 2.54 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 8.6 Hz, H-6'), 1.48 (d, 3H, J 0.4 Hz, MeCMe), 1.32 (d, 3H, J 0.5 Hz, MeCMe).

HR-MS / EI: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_7$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 261.0974. Otrzym.: 261.0969.

5.7 Dekompleksowanie **99**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 7 : 3) otrzymano 1.30 g (37%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- β -D-altro-hepto-1,4-furanozydu)uronowego (126)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +9.8° (c 1.5, chloroform);

IR (film): 1730 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.90 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 4.66 (d, 1H, H-2), 4.61 (ABq, 2H, J 11.7 Hz, CH_2Ph), 4.23 (m, 2H, H-3,5), 3.98 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 2.1, $J_{4,5}$ 8.6 Hz, H-4), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 2.82 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.0, $J_{6,6'}$ 16.9 Hz, H-6), 2.50 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 8.9 Hz, H-6'), 1.49 i 1.31 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 337.1287. Otrzym.: 337.1285.

i 420 mg (12%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- α -L-galaktio-hepto-1,4-furanozydu)uronowego (127)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +19.3° (c 2.5, chloroform);

IR (film): 1740 cm^{-1} ;

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.89 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.2 Hz, H-1), 4.69 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.3 Hz, H-2), 4.67 i 4.55

(ABq, 2H, J 11.7 Hz, CH₂Ph), 4.18 (m, 1H, H-5), 4.02 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 4.2 Hz, H-3), 3.97 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.5 Hz, H-4), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 2.55 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 8.6, $J_{6,6'}$ 15.9 Hz, H-6), 2.47 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 4.1 Hz, H-6'), 1.55 i 1.36 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₇H₂₁O₇ (M-CH₃)⁺. Obl.: 337.1287. Otrzym.: 337.1285.

5.8 Dekompleksowanie 100

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 7 : 3) otrzymano 1.51 g (43%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-β-L-altro-hepto-1,4-furanozo)uronowego (128)*;

$[\alpha]_D^{20}$ -11.3° (c 1.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla 126.

HR-MS / EI: C₁₇H₂₁O₇ (M-CH₃)⁺. Obl.: 337.1287. Otrzym.: 337.1285.

i 530 mg (15%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-α-D-galakto-hepto-1,4-furanozo)uronowego (129)*;

$[\alpha]_D^{20}$ -22.1° (c 2.5, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla 127.

HR-MS / EI: C₁₇H₂₁O₇ (M-CH₃)⁺. Obl.: 337.1287. Otrzym.: 337.1286.

5.9 Dekompleksowanie 101

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 7 : 3) otrzymano 1.62 g (46%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-α-D-gluko-hepto-1,4-furanozo)uronowego (147)*;

$[\alpha]_D^{20}$ -17.5° (c 0.75, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.90 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1), 4.71 i 4.60 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.61 (d, 1H, H-2), 4.37 (m, 1H, H-5), 4.10 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.2 Hz, H-3), 4.05 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 8.4 Hz, H-4), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 2.80 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.0, $J_{6,6'}$ 16.6 Hz, H-6), 2.53 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 9.1 Hz, H-6'), 1.48 i 1.31 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₈H₂₅O₇ (M+H)⁺. Obl.: 353.1600. Otrzym.: 353.1597.

i 634 mg (18%) *estru metylowego kwasu (3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-β-L-ido-hepto-1,4-furanozo)uronowego (148)*;

$[\alpha]_D^{20}$ -44.5° (c 0.8, chloroform);

IR (film): 1745 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.00 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1), 4.72 i 4.48 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.65 (d, 1H, H-2), 4.43 (m, 1H, H-5), 4.14 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 3.8, $J_{4,5}$ 5.0 Hz, H-4), 4.01 (d, 1H, H-3), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 2.55 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 8.4, $J_{6,6'}$ 15.8 Hz, H-6), 2.43 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 4.3 Hz, H-6'), 1.48 i 1.33 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₈H₂₅O₇ (M+H)⁺. Obl.: 353.1600. Otrzym.: 353.1600.

5.10 *Dekompleksowanie 102*

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 7 : 3) otrzymano 1.38 g (50%) *estru metylowego kwasu (metylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno- α -D-manno-hepto-1,4-furanozydo)uronowego (156)*;

$[\alpha]_D^{20} +64.5^\circ$ (*c* 1.4, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.89 (s, 1H, H-1), 4.83 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 5.9, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 4.57 (d, 1H, H-2), 4.37 (m, 1H, H-5), 3.82 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 8.3 Hz, H-4), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.30 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.2, $J_{6,6'}$ 16.3 Hz, H-6), 2.60 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 9.0 Hz, H-6'), 1.48 i 1.33 (2s, 6H, CMe_2).

Anal.: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (276.29). *Obl.*: C 52.17; H 7.30. *Otrzym.*: C 52.50; H 7.56.

i 690 mg (25%) *estru metylowego kwasu (metylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno- β -L-gulo-hepto-1,4-furanozydo)uronowego (157)*;

$[\alpha]_D^{20} +54.4^\circ$ (*c* 1.3, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.96 (s, 1H, H-1), 4.74 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 5.9, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.45 (m, 1H, H-5), 3.90 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.7 Hz, H-4), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 2.71 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 4.5, $J_{6,6'}$ 15.8 Hz, H-6), 2.66 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 8.1 Hz, H-6'), 1.47 i 1.30 (2s, 6H, CMe_2).

Anal.: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (276.29). *Obl.*: C 52.17; H 7.30. *Otrzym.*: C 52.30; H 7.48.

5.11 *Dekompleksowanie 103*

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 8 : 3) otrzymano 1.66 g (50%) *estru metylowego kwasu (7-deoksy-1,2;3,4-di-O-izopropylideno- α -D-glicero-D-galakto-octo-1,5-piranozo)uronowego (161)*;

$[\alpha]_D^{20} -48.3^\circ$ (*c* 1.25, chloroform);

IR (film): 1737 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.50 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.9 Hz, H-1), 4.63 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 2.3, $J_{3,4}$ 7.9 Hz, H-3), 4.49 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.8 Hz, H-4), 4.31 (dd, 1H, H-2), 4.18 (m, 1H, H-6), 3.71 (s, 3H, COOCH_3), 3.66 (dd, 1H, $J_{5,6}$ 8.6 Hz, H-5), 3.21 (d, 1H, $J_{\text{OH},6}$ 5.7 Hz, OH), 2.86 (dd, 1H, $J_{7,6}$ 3.1, $J_{7,7'}$ 16.8 Hz, H-7), 2.52 (dd, 1H, $J_{7',6}$ 8.4 Hz, H-7'), 1.51, 1.46, 1.37 i 1.32 (4s, 12H, $2 \times \text{CMe}_2$).

HR-MS / EI: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_8$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. *Obl.*: 317.1236. *Otrzym.*: 317.1235.

i 365 mg (11%) *estru metylowego kwasu (7-deoksy-1,2;3,4-di-O-izopropylideno- α -L-glicero-D-galakto-octo-1,5-piranozo)uronowego (162)*;

temp. topn.: 106-107°C;

$[\alpha]_D^{20} -54.6^\circ$ (*c* 0.35, chloroform);

IR (KBr): 1732 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5.1 Hz, H-1), 4.64 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 2.4, $J_{3,4}$ 8.0 Hz, H-3), 4.30 - 4.42 (m, 3H, H-2,4,6), 3.79 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 1.8, $J_{5,6}$ 4.5 Hz, H-5), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.34 (bs, 1H, OH), 2.73 (dd, 1H, $J_{7,6}$ 6.2, $J_{7,7'}$ 16.3 Hz, H-7), 2.62 (dd, 1H, $J_{7',6}$ 6.7 Hz, H-7'), 1.49, 1.47,

1.34 i 1.33 (4s, 12H, 2 × CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₄H₂₁O₈ (M-CH₃)⁺. Obl.: 317.1236. Otrzym.: 317.1235.

6. Redukcja estrów kwasów uronowych

Przepis ogólny na redukcję estrów kwasów uronowych do dioli

Ester kwasu uronowego (2.5 mM) rozpuszczono w dichlorometanie (25 mL) i ochłodzono roztwór do -20°C. Wolno wkroplono wodorek diizobutyloglinowy (DIBAH, 1.2 M roztwór w toluenie, 12.5 mL, 15.0 mM). Całość mieszano przez 3 godziny doprowadzając temperaturę roztworu do temperatury pokojowej. Następnie ostrożnie dodano, chłodząc mieszaninę w wodzie z lodem, metanol (5 mL), a po kilku minutach wodę (1 mL). Mieszano do wytrącenia osadu związków glinu, dodano żel krzemowy i odparowano rozpuszczalniki. Produkty wydzielano chromatograficznie (heksan - aceton, 2 : 1).

6.1 Redukcja 118

Otrzymano 366 mg (59%) *metrylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno-α-L-talo-heptofuranozydu (120)*;

temp. topn.: 52 - 53°C;

[α]_D²⁴ -43.8° (c 1.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.98 (s, 1H, H-1), 4.81 (d, 1H, J_{3,2} 6.0 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.33 (d, 1H, J_{4,5} 3.2 Hz, H-4), 3.83 (m, 2H, H-7,7'), 3.78 (m, 1H, H-5), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 1.70 - 1.83 (m, 2H, H-6,6'), 1.48 (d, 3H, J 0.4 Hz, MeCMe), 1.32 (d, 3H, J 0.5 Hz, MeCMe).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₇O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 233.1025. Otrzym.: 233.1017.

6.2 Redukcja 119

Otrzymano 570 mg (92%) *metrylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno-β-D-allo-heptofuranozydu (121)*;

[α]_D²⁰ -52.3° (c 8.5, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.98 (s, 1H, H-1), 4.88 (d, 1H, J_{3,2} 6.0 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.23 (d, 1H, J_{4,5} 2.2 Hz, H-4), 3.93 (m, 1H, H-5), 3.85 (m, 2H, H-7,7'), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 1.72 - 1.83 (m, 2H, H-6,6'), 1.48 (d, 3H, J 0.5 Hz, MeCMe), 1.33 (d, 3H, J 0.5 Hz, MeCMe).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₇O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 233.1025. Otrzym.: 233.1022.

6.3 Redukcja 126

Otrzymano 486 mg (60%) *3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-β-D-altro-heptofuranozy (130)*;

[α]_D²⁰ +10.3° (c 1.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.90 (d, 1H, J_{1,2} 4.1 Hz, H-1), 4.68 (dd, 1H, J_{2,3} 1.0 Hz, H-2), 4.65 i 4.59 (ABq, 2H, J 11.6 Hz, CH₂Ph), 4.21 (dd, 1H, J_{3,4} 3.3 Hz, H-3), 4.07 (m, 1H, H-5), 4.00 (dd, 1H,

$J_{4,5}$ 6.3 Hz, H-4), 3.89 (m, 2H, H-7,7'), 1.88 (m, 1H, H-6), 1.70 (m, 1H, H-6'), 1.53 i 1.34 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1339.

6.4 Redukcja 127

Otrzymano 390 mg (48%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -*L*-galaktoheptofuranozy (**131**);

$[\alpha]_D^{20}$ +21.8° (c 3.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.92 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.1 Hz, H-1), 4.68 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.8 Hz, H-2), 4.65 i 4.54 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 3.96 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 3.0, $J_{4,5}$ 7.1 Hz, H-4), 3.93 (m, 2H, H-3,5), 3.81 (m, 2H, H-7,7'), 1.66 (m, 2H, H-6,6'), 1.53 i 1.34 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1261.

6.5 Redukcja 128

Otrzymano 470 mg (58%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- β -*L*-altroheptofuranozy (**132**);

$[\alpha]_D^{20}$ -10.8° (c 1.3, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla **130**.

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1339.

6.6 Redukcja 129

Otrzymano 300 mg (37%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -*D*-galaktoheptofuranozy (**133**);

$[\alpha]_D^{20}$ -25.0° (c 1.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): identyczny jak dla **131**.

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1327.

6.7 Redukcja 147

Otrzymano 413 mg (51%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno- α -*D*-glukoheptofuranozy (**149**);

temp. topn.: 51 - 52°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -52.5° (c 1.1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.95 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1), 4.74 i 4.55 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.64 (d, 1H, H-2), 4.16 (m, 1H, H-5), 4.11 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.3 Hz, H-3), 4.04 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.7 Hz, H-4), 3.87 (m, 2H, H-7,7'), 1.92 (m, 1H, H-6), 1.75 (m, 1H, H-6'), 1.49 i 1.32 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1338.

6.8 *Redukcja 148*

Otrzymano 455 mg (56%) *3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-β-L-ido-heptofuranozy (150)*;

temp. topn.: 68 - 69°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -62.2° (c 0.36, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.00 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1), 4.72 i 4.46 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.66 (d, 1H, H-2), 4.20 (m, 1H, H-5), 4.07 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 3.5, $J_{4,5}$ 5.4 Hz, H-4), 3.98 (d, 1H, H-3), 3.80 (m, 2H, H-7,7'), 1.80 (m, 1H, H-6), 1.58 (m, 1H, H-6'), 1.49 i 1.33 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₆H₂₁O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1338.

6.9 *Redukcja 156*

Otrzymano 415 mg (67%) *metrylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno-α-D-manno-heptofuranozydu (83)*;

temp. topn.: 94 - 95°C;

$[\alpha]_D^{20}$ +58.8° (c 1.1, chloroform); lit.¹⁰¹: $[\alpha]_D^{20}$ +48° (c 1, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.92 (s, 1H, H-1), 4.85 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 5.9, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.15 (m, 1H, H-5), 3.91 (m, 2H, H-7,7'), 3.83 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.8 Hz, H-4), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 1.97 (m, 1H, H-6), 1.87 (m, 1H, H-6'), 1.49 i 1.33 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₇O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 233.1025. Otrzym.: 233.1024.

6.10 *Redukcja 157*

Otrzymano 410 mg (66%) *metrylo 6-deoksy-2,3-O-izopropylideno-β-L-gulo-heptofuranozydu (158)*;

temp. topn.: 55 - 57°C;

$[\alpha]_D^{20}$ +67.6° (c 1.4, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.95 (s, 1H, H-1), 4.74 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 5.9, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 4.58 (d, 1H, H-2), 4.26 (m, 1H, H-5), 3.88 (m, 2H, H-7,7'), 3.83 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 5.6 Hz, H-4), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 1.88 (m, 2H, H-6,6'), 1.47 i 1.30 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₇O₆ (M-CH₃)⁺. Obl.: 233.1025. Otrzym.: 233.1026.

7. **Synteza trioli 85 i 151***Przepis ogólny na debenzylowanie 149 i 150*

Do roztworu odpowiedniego eteru benzyloвого (1.5 mM) w etanolu (96%, 10 mL) dodano 10% pallada na węglu (300 mg) i mieszano w atmosferze wodoru, pod ciśnieniem atmosferycznym, przez 1 godzinę. Następnie odsączono katalizator na Celicie, przemyto go gorącym metanolem i przesącz odparowano do sucha. Pozostałość stanowi produkt który jest dostatecznie czysty do dalszych syntez.

7.1 *Debenzylowanie 149*

Otrzymano 6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- α -D-gluko-heptofuranozę (**85**) z wydajnością ilościową (350 mg).

$[\alpha]_D^{20}$ -3.5° (c 1.4, etanol);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.96 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.53 (d, 1H, H-2), 4.35 (m, 1H, H-3), 3.98 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 2.8, $J_{4,5}$ 5.4 Hz, H-4), 3.85 - 3.97 (m, 3H, H-5,7,7'), 1.89 (m, 2H, H-6,6'), 1.48 i 1.32 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 219.0868. Otrzym.: 219.0869.

7.2 *Debenzylowanie 150*

Otrzymano 6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- β -L-ido-heptofuranozę (**151**) z wydajnością ilościową (350 mg).

temp. topn.: 98 - 101°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -32.9° (c 1.2, metanol);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.52 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.5 Hz, H-2), 4.30 (m, 2H, H-3,5), 4.05 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 3.0$ Hz, H-4), 3.94 (m, 1H, H-7), 3.87 (m, 1H, H-7'), 1.97 (m, 1H, H-6), 1.85 (m, 1H, H-6'), 1.49 i 1.33 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 219.0868. Otrzym.: 219.0868.

8. **Metylowanie dioli 130 - 133***Przepis ogólny na metylowanie dioli 130 - 133*

Do roztworu diolu (32 mg, 0.1 mM) w dimetyloformamidzie (2 mL) dodano wodorek sodowy (10 mg, 0.4 mM) i mieszano przez 1 godzinę. Następnie dodano jodek metylu (32 μL , 0.5 mM) i mieszano przez noc. Dodano dwie krople wody w celu rozłożenia nadmiaru wodorku sodowego, rozpuszczalniki odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie (heksan - aceton, 2 : 1).

8.1 *Metylowanie 130*

Otrzymano 25 mg (71%) 3-O-benzylo-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- β -D-alto-heptofuranozy (**143**);

$[\alpha]_D^{20}$ +14.8° (c 2.7, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.87 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.1 Hz, H-1), 4.63 (d, 1H, H-2), 4.59 (s, 2H, CH_2Ph), 4.07 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 3.94 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 7.8 Hz, H-4), 3.46 - 3.57 (m, 3H, H-5,7,7'), 3.39 i 3.32 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 2.00 (m, 1H, H-6), 1.73 (m, 1H, H-6'), 1.54 i 1.33 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 337.1651. Otrzym.: 337.1652.

8.2 *Metylowanie 131*

Otrzymano 32 mg (91%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-5,7-di-*O*-metylo- α -*L*-galakto-heptofuranozy (**144**);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22.6^\circ$ (*c* 3.0, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.84 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.2 Hz, H-1), 4.64 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.5 Hz, H-2), 4.66 i 4.54 (ABq, 2H, J 11.6 Hz, CH_2Ph), 3.90 (m, 2H, H-3,4), 3.42 - 3.52 (m, 3H, H-5,7,7'), 3.43 i 3.31 (2s, 6H, 2 \times OCH_3), 1.79 (m, 1H, H-6), 1.68 (m, 1H, H-6'), 1.56 i 1.37 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 337.1651. Otrzym.: 337.1649.

8.3 *Metylowanie 132*

Otrzymano 24 mg (69%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-5,7-di-*O*-metylo- β -*L*-altro-heptofuranozy (**145**);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -14.0^\circ$ (*c* 2.9, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): identyczny jak dla **143**.

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 337.1651. Otrzym.: 337.1646.

8.4 *Metylowanie 133*

Otrzymano 19 mg (54%) 3-*O*-benzylo-6-deoksy-1,2-*O*-izopropylideno-5,7-di-*O*-metylo- α -*D*-galakto-heptofuranozy (**146**);

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -21.2^\circ$ (*c* 2.2, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): identyczny jak dla **144**.

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ (M-CH_3)⁺. Obl.: 337.1651. Otrzym.: 337.1656.

9. **Synteza laktonów 106, 107, 110 - 113, 116, 117***Przepis ogólny na otrzymywanie laktonów 106 i 107*

Do roztworu hydroksyestru (220 mg, 0.92 mM) w etanolu (3 mL) dodano 10% pallad na węglu i mieszano w atmosferze wodoru pod ciśnieniem atmosferycznym przez 20 godzin. Katalizator odsączono na Celicie, przemyto go gorącym metanolem i przesącz odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w tetrahydrofuranie (2 mL), dodano wodę (0.5 mL) i kwas trifluoroctowy (2.5 mL). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 20 godzin, odparowano rozpuszczalniki, pozostałość rozpuszczono w pirydynie (2 mL) i dodano bezwodnik octowy (1 mL) oraz kryształek DMAP-u. Po 24 godzinach odparowano rozpuszczalniki, resztki pirydyny usunięto przez odparowanie z toluenem (2 \times 10 mL). Produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 2 : 1).

9.1 *Hydroliza i acetylowanie 104*

Otrzymano 102 mg (70%) 1,4-laktonu kwasu 3-*O*-acetylo-2,5-dideoksy-*L*-erytro-pentonowego (**106**);

$[\alpha]_D^{22} +19.6^\circ$ (c 0.8, chloroform);

IR (film): 1786, 1740 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6): δ 4.45 (m, 1H, H-3), 4.16 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 6.6, $J_{4,3}$ 1.7 Hz, H-4), 2.24 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6.2, $J_{2,2'}$ 18.4 Hz, H-2), 2.12 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 2.8 Hz, H-2'), 1.54 (s, 3H, OAc), 0.83 (d, 3H, H-5,5',5'').

HR-MS / EI: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M)⁺. Obl.: 158.0579. Otrzym.: 158.0581.

9.2 *Hydroliza i acetylowanie 105*

Otrzymano 102 mg (70%) *1,4-laktonu kwasu 3-O-acetylo-2,5-dideoksy-L-treo-pentonowego (107)*;

$[\alpha]_D^{24} -32.4^\circ$ (c, 1.3, chloroform);

IR (film): 1786, 1742 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6): δ 4.72 (m, 1H, H-3), 3.80 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 6.5, $J_{4,3}$ 4.0 Hz, H-4), 2.16 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.7, $J_{2,2'}$ 18.0 Hz, H-2), 2.03 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 5.6 Hz, H-2'), 1.53 (s, 3H, OAc), 1.00 (d, 3H, H-5,5',5'').

HR-MS / EI: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (M)⁺. Obl.: 158.0579. Otrzym.: 158.0581.

Przepis ogólny na otrzymywanie laktonów 110 - 113, 116 i 117

Do roztworu hydroksyestru (820 mg, 2.53 mM) w tetrahydrofuranie (5 mL) dodano wodę (1 mL) i kwas trifluorooctowy (10 mL). Mieszano w temperaturze pokojowej przez ok. 3 godziny (do zaniku substratu na TLC, eluent: dichlorometan - metanol, 9 : 1). Rozpuszczalniki odparowano na wyparce. Produkt wydzielono chromatograficznie (dichlorometan - metanol, 95 : 5).

9.3 *Hydroliza 108*

Otrzymano 523 mg (82%) *1,4-laktonu kwasu 6-O-benzylo-2-deoksy-L-likso-heksonowego (110)*;

temp. topn.: 61 - 62°C;

$[\alpha]_D^{20} +34.7^\circ$ (c 1.6, chloroform);

IR (film): 1770 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.53 - 4.59 (m, 3H, J 11.7 Hz, CH_2Ph , H-3), 4.32 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 3.2$ Hz, H-4), 4.00 (m, 1H, $J_{5,6}$ 5.7, $J_{5,6'}$ 7.0 Hz, H-5), 3.62 (m, 2H, H-6,6'), 2.95 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 7.1, $J_{2,2'}$ 17.9 Hz, H-2), 2.47 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 4.0 Hz, H-2').

HR-MS / EI: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M)⁺. Obl.: 252.0998. Otrzym.: 252.0995.

9.4 *Hydroliza 109*

Otrzymano 363 mg (57%) *1,4-laktonu kwasu 6-O-benzylo-2-deoksy-L-ksylo-heksonowego (111)*;

temp. topn.: 95 - 97°C

$[\alpha]_D^{25} +42.8^\circ$ (*c* 1.95, chloroform);

IR (film): 1777 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.57 (m, 3H, CH_2Ph , H-3), 4.35 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 5.5$ Hz, H-4), 4.28 (dt, 1H, H-5), 3.71 (dd, 1H, $J_{6,5} 5.4$, $J_{6,6'}$ 9.5 Hz, H-6), 3.60 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 7.3 Hz, H-6'), 2.77 (dd, 1H, $J_{2,3} 6.5$, $J_{2,2'}$ 17.8 Hz, H-2), 2.60 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 2.3 Hz, H-2').

9.5 Hydroliza 114

Otrzymano 542 mg (85%) 1,4-laktonu kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-D-likso-heksonowego (116);

temp. topn.: 62 - 64°C;

$[\alpha]_D^{20} -34.4^\circ$ (*c* 1.15, chloroform);

IR (film): 1770 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): identyczny jak dla 110.

HR-MS / EI: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+). Obl.: 252.0998. Otrzym.: 252.1000.

9.6 Hydroliza 115

Otrzymano 382 mg (60%) 1,4-laktonu kwasu 6-O-benzyl-2-deoksy-D-ksylo-heksonowego (117);

temp. topn.: 96 - 98°C;

$[\alpha]_D^{20} -51.1^\circ$ (*c* 1.1, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): identyczny jak dla 111.

HR-MS / EI: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (M^+). Obl.: 252.0998. Otrzym.: 252.0998.

Przepis ogólny na acetylowanie 110 i 111

Do roztworu laktonu (370 mg, 1.46 mM) w pirydynie (5 mL) dodano bezwodnik octowy (1.5 mL) i kryształek DMAP-u. Mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Odparowano rozpuszczalniki, resztki pirydyny usunięto przez odparowanie z toluenem (2 × 10 mL). Produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - aceton, 2 : 1).

9.7 Acetylowanie 110

Otrzymano 437 mg (89%) 1,4-laktonu kwasu 3,5-di-O-acetylo-6-O-benzyl-2-deoksy-L-likso-heksonowego (112);

$[\alpha]_D^{20} +18.6^\circ$ (*c* 0.6, chloroform);

IR (film): 1790, 1747 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6): δ 5.29 (m, 1H, H-5), 4.96 (dt, 1H, H-3), 4.62 (dd, 1H, $J_{4,3} 1.5$, $J_{4,5} 3.4$ Hz, H-4), 4.20 (ABq, 2H, J 12.1 Hz, CH_2Ph), 3.46 (dd, 1H, $J_{6,5} 5.7$, $J_{6,6'}$ 9.8 Hz, H-6), 3.42 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 6.7 Hz, H-6'), 2.45 (dd, 1H, $J_{2,3} 7.4$, $J_{2,2'}$ 18.6 Hz, H-2), 2.13 (dd, 1H, $J_{2',3}$ 1.8 Hz, H-2'), 1.52

i 1.43 (2s, 6H, 2 × OAc).

HR-MS / EI: C₁₇H₂₀O₇ (M)⁺. Obl.: 336.1209. Otrzym.: 336.1210.

9.8 Acetylowanie **111**

Otrzymano 417 mg (85%) 1,4-laktonu kwasu 3,5-di-O-acetylo-6-O-benzyl-2-deoksy-L-ksylo-heksonowego (**113**);

[α]_D²⁰ +21.6° (c 1.1, chloroform);

IR (film): 1792, 1744 cm⁻¹;

¹H NMR (C₆D₆): δ 5.41 (m, 1H, H-5), 4.94 (m, 1H, H-3), 4.50 (dd, 1H, J_{4,3} 4.8, J_{4,5} 5.9 Hz, H-4), 4.19 (ABq, 2H, J 11.9 Hz, CH₂Ph), 3.44 (dd, 1H, J_{6,5} 5.6, J_{6,6'} 10.2 Hz, H-6), 3.41 (dd, 1H, J_{6',5} 5.4 Hz, H-6'), 2.20 (dd, 1H, J_{2,3} 4.8, J_{2,2'} 17.9 Hz, H-2), 2.13 (dd, 1H, J_{2',3} 7.4 Hz, H-2').

HR-MS / EI: C₁₇H₂₀O₇ (M)⁺. Obl.: 336.1209. Otrzym.: 336.1210.

10. Synteza peracetylowanych 6-deoksyheptoz

*Przepis ogólny na hydrolizę i acetylowanie heptofuranoz **83, 85, 120, 121, 151 i 158***

Heptofuranozę (0.5 mM) ogrzewano w 70% kwasie octowym (20 mL) w temperaturze 80-90°C przez ok. 20 godzin (do zaniku substratu na TLC, eluent: heksan - aceton, 2 : 1). Następnie odparowano rozpuszczalniki i usunięto resztki wody przez odparowanie z toluenem (2 × 10 mL). Pozostałość rozpuszczono w pirydynie (3 mL), dodano bezwodnik octowy (1.5 mL) i kryształek DMAP-u. Mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Odparowano rozpuszczalniki. Produkt wydzielono chromatograficznie.

10.1 Hydroliza **121**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - aceton, 4 : 1) otrzymano 164 mg (81%) 6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo-β-D-allo-heptopiranozy (**122**). W reakcji powstaje wyłącznie anomer β;

[α]_D²⁰ +8.4° (c 6.2, chloroform);

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.95 (d, 1H, J_{1,2} 8.6 Hz, H-1), 5.67 (t, 1H, J_{3,2} = J_{3,4} = 3.0 Hz, H-3), 4.96 (dd, 1H, H-2), 4.80 (dd, 1H, J_{4,5} 10.1 Hz, H-4), 4.18 (m, 2H, H-7,7'), 4.08 (m, 1H, J_{5,6} 3.0, J_{5,6'} 9.0 Hz, H-5), 2.17, 2.11, 2.05, 2.03 i 2.01 (5s, 15H, 5·OAc), 1.93 (m, 1H, H-6), 1.77 (m, 1H, H-6').

HR-MS / EI: C₁₅H₂₁O₉ (M-OAc)⁺. Obl.: 345.1186. Otrzym.: 345.1177.

10.2 Hydroliza **120**

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - aceton, 2 : 1) otrzymano 148 mg (73%) 6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo-L-talo-heptopiranozy (**123**). Próbkę analityczną mieszaniny (w proporcji a : b ≈ 1.5 : 1.0) rozdzielono za pomocą HPLC (heksan - aceton, 3 : 1). Otrzymano 6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo-L-talo-heptozę (**123a**);

$[\alpha]_D^{27} -75.3^\circ$ (c 7.3, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.13 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.7 Hz, H-1), 5.33 (t, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 5.25 (m, 1H, H-4), 5.10 (m, 1H, $J_{2,3}$ 3.9, $J_{2,4}$ 1.0 Hz, H-2), 4.19 (m, 2H, H-7,7'), 4.15 (m, 1H, H-5), 2.16, 2.15, 2.14, 2.03 i 2.01 (5s, 15H, 5 \times OAc), 2.00 (m, 1H, H-6), 1.77 (m, 1H, H-6').

HR-MS / EI: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_9$ (M-OAc)⁺. Obl.: 345.1186. Otrzym.: 345.1170;

i *6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo-L-talo-heptoze* (**123b**);

$[\alpha]_D^{27} -15.2^\circ$ (c 3.8, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.81 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, H-1), 5.40 (m, 1H, $J_{2,3}$ 3.6, $J_{2,4}$ 0.9 Hz, H-2), 5.23 (m, 1H, $J_{4,3}$ 3.7, $J_{4,5}$ 1.3 Hz, H-4), 5.15 (t, 1H, H-3), 4.20 (m, 1H, H-7), 4.13 (m, 1H, H-7'), 3.91 (m, 1H, $J_{5,6}$ 4.1, $J_{5,6'}$ 9.0 Hz, H-5), 2.20, 2.15, 2.11, 2.05 i 2.00 (5s, 15H, 5 \times OAc), 2.05 (m, 1H, H-6), 1.83 (m, 1H, H-6').

HR-MS / EI: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_9$ (M-OAc)⁺. Obl.: 345.1186. Otrzym.: 345.1170.

10.3 Hydroliza 85

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1) otrzymano 180 mg (89%) *6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo- $\alpha\beta$ -D-gluko-heptopiranozy* (**152**);

temp. topn.: 83 - 85°C;

$^1\text{H NMR}^\circ$ (CDCl_3): δ 6.28 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-1 α), 5.67 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1 β), 5.44 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 10.3$ Hz, H-3 α), 5.22 (t, 1H, $J_{3,2}$ 9.6 Hz, H-3 β), 5.10 (dd, 1H, H-2 β), 5.07 (dd, 1H, H-2 α), 4.93 (t, 2H, H-4 α ,4 β), 4.19 (m, 2H, H-7 α ,7 β), 4.12 (m, 2H, H-7' α ,7' β), 4.01 (m, 1H, $J_{5,4}$ 9.7, $J_{5,6}$ 2.8, $J_{5,6'}$ 9.7 Hz, H-5 α), 3.72 (m, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 9.3$, $J_{5,6'}$ 2.9 Hz, H-5 β), 1.90 (m, 2H, H-6 α ,6 β), 1.80 (m, 2H, H-6' α ,6' β).

Anal.: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ (404.37). Obl.: C 50.49, H 5.98. Otrzym.: C 50.39, H 6.05.

10.4 Hydroliza 151

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1) otrzymano 156 mg (77%) *6-deoksy-penta-O-acetylo-L-ido-heptozy* (**153**) w postaci mieszaniny czterech związków. Przypisania sygnałów wykonano na podstawie widma COSY ^1H - ^1H . Opisano tylko dwa związki dominujące. Występują one w proporcji a / b \approx 2 / 1.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.03 (m, H-1a,1b), 5.18 (t, J 3.8 Hz, H-3a), 5.05 (m, J 0.9, 4.7 Hz, H-3b), 5.00 (m, J 0.7, 1.9 i 4.0 Hz, H-2a), 4.93 (m, J 0.6, 2.7 i 4.7 Hz, H-2b), 4.89 (m, H-4b), 4.81 (m, J 0.6, 2.4 i 3.4 Hz, H-4a), 4.32 (m, J 2.7, 3.5 i 9.7 Hz, H-5b), 4.03 - 4.25 (m, H-5a,7a,7'a,7b,7'b), 1.74 - 2.10 (m, H-6a,6'a,6b,6'b), 2.04 - 2.15 (OAc).

HR-MS / EI: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_9$ (M-OAc)⁺. Obl.: 345.1186. Otrzym.: 345.1184.

10.5 Hydroliza 83

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - aceton, 2 : 1) otrzymano 170 mg (84%) *6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo- $\alpha\beta$ -D-manno-heptopiranozy* (**159**);

^1H NMR (CDCl_3): δ 6.02 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.9 Hz, H-1 α), 5.82 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, H-1 β), 5.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, H-2 β), 5.32 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 3.5, $J_{3,4}$ 10.0 Hz, H-3 α), 5.25 (dd, 1H, H-2 α), 5.18 (t, 1H, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-4 α), 5.13 (m, 1H, $J_{4,3}$ 9.9, $J_{4,5}$ 9.2 Hz, H-4 β), 5.10 (dd, 1H, H-3 β), 4.23 (m, 2H, H-7 α , 7' α), 4.12 (m, 2H, H-7 β , 7' β), 3.93 (m, 1H, H-5 α), 3.67 (m, 1H, H-5 β), 1.90 (m, 4H, H-6 α , 6' α , 6 β , 6' β).

Anal.: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ (404.37). Obl.: C 50.49, H 5.98. Otrzym.: C 50.62, H 6.14.

10.6 Hydroliza 158

Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 1 : 1) otrzymano 174 mg (86%) 6-deoksy-1,2,3,4,7-penta-O-acetylo- $\alpha\beta$ -L-gulo-heptopiranozy (**160**);

^1H NMR (CDCl_3): δ 5.97 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.7 Hz, H-1 α), 5.55 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 5.6$ Hz, H-3 β), 5.43 (m, 1H, $J_{3,2}$ 3.4, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3 α), 5.31 (m, 1H, H-5 β), 5.20 (dd, 1H, $J_{2,1}$ 2.4 Hz, H-2 β), 5.10 (dd, 1H, H-2 α), 5.01 (d, 1H, H-1 β), 4.92 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 1.4 Hz, H-4 α), 4.30 (t, 1H, $J_{4,5}$ 5.6 Hz, H-4 β), 4.19 (m, 1H, H-5 α), 4.10 (m, 4H, H-7 α , 7' α , 7 β , 7' β), 1.75 - 1.98 (m, 4H, H-6 α , 6' α , 6 β , 6' β).

HR-MS / LSIMS - NBA: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_{11}$ (M+H) $^+$. Obl.: 405.1397. Otrzym.: 405.1380.

11. Otrzymywanie 6-deoksyheptoz

Przepis ogólny na deacetylowanie 122, 123, 152, 153, 159 i 160

Do roztworu peracetylowanej 6-deoksyheptozy (404 mg, 1.0 mM) w metanolu (10 mL) dodano wodę (100 μL) i żywicę jonowymienną IRA-400 (w postaci OH). Zawiesinę mieszano przez 24 godziny. Osad odsączono na Celicie i przemyto go gorącym metanolem. Po odparowaniu rozpuszczalników z przesączu i wysuszeniu pod próżnią pozostaje czysta 6-deoksyheptoz w postaci wolnego cukru.

11.1 Deacetylowanie 122

Otrzymano 163 mg (84%) 6-deoksy-D-*allo*-heptozy (**124**);

temp. topn.: 104 - 106 $^\circ\text{C}$;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29.6^\circ$ (c 1.05, metanol, po 24h);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 95.28 (C-1), 73.58, 72.87, 72.80, 71.92, 59.86 (C-7), 35.95 (C-6).

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Na}$ (M+Na) $^+$. Obl.: 217.0688. Otrzym.: 217.0695.

11.2 Deacetylowanie 123

Otrzymano 170 mg (87%) 6-deoksy-L-*talo*-heptozy (**125**) w postaci mieszaniny czterech związków;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -31.8^\circ$ (c 1.1, metanol, po 24h);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ (związek dominujący): 96.54 (C-1), 73.66, 73.13, 68.73, 67.01, 59.61 (C-7), 35.05 (C-6).

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M+H) $^+$. Obl.: 195.0869. Otrzym.: 195.0869.

11.3 *Deacetylowanie 152*

Otrzymano 165 mg (85%) 6-deoksy-D-gluko-heptozy (**154**);

$[\alpha]_D^{20} +62.9^\circ$ (c 1.0, metanol, po 24h);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 98.06 (C-1 β), 93.76 (C-1 α), 77.96 (β), 76.40 (β), 75.90 (α), 75.48 (β), 74.77 (α), 74.28 (β), 73.96 (α), 69.54 (α), 60.03 (C-7 α), 59.59 (C-7 β), 35.90 (C-6 α), 35.82 (C-6 β).

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M+H) $^+$. Obl.: 195.0869. Otrzym.: 195.0866.

11.4 *Deacetylowanie 153*

Otrzymano 117 mg (60%) 6-deoksy-L-ido-heptozy (**155**);

$[\alpha]_D^{20} -9.2^\circ$ (c 1.0, metanol, po 24h);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 95.79, 93.94, 78.72, 72.58, 72.40, 72.16, 72.08, 71.68, 71.39, 67.58, 59.70, 59.57, 34.89, 33.15.

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M+H) $^+$. Obl.: 195.0869. Otrzym.: 195.0866.

11.5 *Deacetylowanie 159*

Otrzymano 169 mg (87%) 6-deoksy-D-manno-heptozy (**65**);

$[\alpha]_D^{20} +37.0^\circ$ (c 1.4, metanol, po 24h); lit.⁹⁶: $[\alpha]_D^{20} +25^\circ$ (c 0.7, woda);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 95.72 (C-1 α), 95.50 (C-1 β), 75.23 (β), 74.51 (β), 73.06 (β), 72.76 (α), 72.48 (α), 72.19 (α), 71.98 (β), 70.52 (α), 60.07 (C-7 α), 59.76 (C-7 β), 35.66 (C-6 α), 35.58 (C-6 β).

HR-MS / LSIMS - GLY: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M+H) $^+$. Obl.: 195.0869. Otrzym.: 195.0866.

11.6 *Deacetylowanie 160*

Otrzymano 157 mg (81%) 6-deoksy-L-gulo-heptozy (**68**);

$[\alpha]_D^{20} -1.1^\circ$ (c 1.4, metanol, po 24h);

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 95.73 (C-1 α), 95.47 (C-1 β), 73.81 (β), 73.35 (α), 73.03 (α), 72.92 (β), 71.20 (α), 70.91 (α), 65.97 (β), 63.54 (β), 59.79 (C-7 β), 59.75 (C-7 α), 34.41 (C-6 α), 34.17 (C-6 β).

HR-MS / LSIMS - NBA: $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_6$ (M+H) $^+$. Obl.: 195.0869. Otrzym.: 195.0866.

12. **Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- α -D-galakto-heptofuranozy (146)⁹⁸**12.1 **Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-5-O-metylo-6-O-trytylo- α -D-galaktofuranozy (136)**

Do roztworu 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-6-O-trytylo- α -D-galaktofuranozy¹³⁴ (5.33 g, 7.5 mM) w dimetyloformamidzie (50 mL) ochłodzonego do -20°C dodano woderek sodowy (330 mg, 13.8 mM) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Dodano jodek metylu

(1 mL) i mieszanie kontynuowano przez noc. Po ochłodzeniu roztworu w lodzie, dodano ostrożnie wodę (100 mL) i ekstrahowano dichlorometanem (4 × 50 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto wodą (2 × 50 mL). Po osuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalników, produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 5 : 1). Otrzymano **136** z wydajnością 3.67g (86%);

$[\alpha]_D^{20}$ -14.5° (c 0.9, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.83 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.2 Hz, H-1), 4.60 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.3 Hz, H-2), 4.48 i 4.37 (ABq, 2H, J 11.7 Hz, CH_2Ph), 4.10 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 4.4, $J_{4,5}$ 6.7 Hz, H-4), 3.87 (dd, 1H, H-3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (m, 1H, H-5), 3.33 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 4.1, $J_{6,6'}$ 10.4 Hz, H-6), 3.23 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 5.4 Hz, H-6'), 1.50 i 1.34 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / LSIMS - NBA: $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. Obl.: 589.2566. Otrzym.: 589.2560.

12.2 Synteza 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno-5-O-metylo- α -D-galaktofuranozy (**137**)

Do roztworu **136** (3.47 g, 6.12 mM) w octanie etylu (20 mL) dodano 85% kwas mrówkowy (14 mL) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Mieszaninę ochłodzono do -78°C i ostrożnie dodano trietyloaminę (56 mL). Po ogrzaniu roztworu do temperatury pokojowej dodano wodę (50 mL) i ekstrahowano dichlorometanem (3 × 30 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego (20 mL) i wodą (50 mL). Po osuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalników, produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 1 : 1). Otrzymano **137** z wydajnością 1.39g (70%);

temp. topn.: 48 - 49°C;

$[\alpha]_D^{20}$ -34.6° (c 0.6, chloroform);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.85 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.2 Hz, H-1), 4.68 i 4.56 (ABq, 2H, J 11.7 Hz, CH_2Ph), 4.65 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 1.5 Hz, H-2), 4.05 (dd, 1H, $J_{4,3}$ 5.1, $J_{4,5}$ 6.8 Hz, H-4), 3.98 (dd, 1H, H-3), 3.73 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 4.0, $J_{6,6'}$ 12.1 Hz, H-6), 3.57 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 4.9 Hz, H-6'), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (m, 1H, H-5), 1.55 i 1.38 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS / EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_6$ ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺. Obl.: 309.1338. Otrzym.: 309.1338.

12.3 Synteza 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno-5-O-metylo- α -D-galacto-heksodialdo-1,4-furanozy (**138**)

Do roztworu chlorku oksalilu (1.5 mM) w dichlorometanie (1 mL) ochłodzonego do -78°C dodano roztwór dimetylosulfotlenku (3.0 mM) w dichlorometanie (1 mL) i mieszano przez 5 min. Wkroplono roztwór **137** (325 mg, 1.0 mM) w dichlorometanie (1 mL) i mieszano przez 15 min. Dodano trietyloaminę (5.0 mM) i wolno ogrzano do temperatury pokojowej. Mieszanie kontynuowano przez 2 godziny, po czym dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano dichlorometanem (3 × 10 mL). Połączone warstwy organiczne przemyto 1 M roztworem kwasu solnego (do odczynu kwaśnego), nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego (10 mL), wodą (10 mL) i osuszono

siarczanem sodowym. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 2 : 1). Otrzymano **138** z wydajnością 270 mg (83%);

IR (film): 1736 i 1702 cm^{-1} ;

12.4 Synteza 3-O-benzyl-6-deoksy-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- α -D-galakto-hept-6-eno-1,4-furanozy (**139**)

Mieszaninę trifenylofosfiny (5.24 g, 20.0 mM), eteru chlorometylowo-metylowego (2 mL, 26 mM) i benzenu (20 mL) ogrzewano do wrzenia, intensywnie mieszając, przez 7 godzin. Wytrącony osad odsączono, przemyto benzenem i wysuszono pod próżnią. Otrzymano 6.14 g (90%) chlorku metoksymetylotrifenylofosfoniowego ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{OCH}_3 \text{Cl}^-$). Do zawiesiny tej soli (690 mg, 2.0 mM) w tetrahydrofuranie (5 mL) ochłodzonej do -20°C dodano butylolit (1.6 M roztwór w heksanie, 1.2 mL, 1.9 mM) i mieszano przez 30 minut. Następnie dodano roztwór **138** (253 mg, 0.79 mM) w tetrahydrofuranie (2 mL) i mieszano w -20°C przez 5 godzin. Dodano nasycony roztwór chlorku amonowego (5 mL), rozdzielono warstwy, warstwę wodną ekstrahowano eterem ($3 \times 10 \text{ mL}$). Połączone warstwy organiczne osuszono siarczanem sodowym. Odparowano rozpuszczalniki. Po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 2 : 1) otrzymano 43 mg (16%) mieszaniny eterów enoli **139**.

12.5 Synteza 3-O-benzyl-5,6-dideoksy-1,2-O-izopropylideno- β -L-arabino-heptodialdo-5(E)-eno-1,4-furanozy (**140**)

Mieszaninę **139** (36 mg, 0.1 mM), acetonu (2 mL), wody (0.1 mL) i p-toluenosulfonianu pirydyny (PPTS, 10 mg) ogrzewano do wrzenia przez 6 godzin. Po odparowaniu rozpuszczalników i oczyszczeniu chromatograficznym (heksan - octan etylu, 3 : 1) otrzymano 26 mg (75%) aldehydu **140**;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -72.0^\circ$ (c 2.8, chloroform);

IR (film): 1683 cm^{-1} ;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.55 (d, 1H, $J_{7,6}$ 7.8 Hz, CHO), 6.84 (dd, 1H, $J_{5,4}$ 4.9, $J_{5,6}$ 15.8 Hz, H-5), 6.31 (ddd, 1H, $J_{6,4}$ 1.8 Hz, H-6), 5.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.0 Hz, H-1), 4.80 (m, 1H, H-4), 4.68 i 4.58 (ABq, 2H, J 11.8 Hz, CH_2Ph), 4.69 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.8 Hz, H-2), 4.01 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 1.46 i 1.33 (2s, 6H, CMe_2).

HR-MS/EI: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5$ (M-CH_3) $^+$. Obl.: 289.1076. Otrzym.: 289.1073.

12.6 Synteza 3-O-benzyl-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo-D/L-glicero-D-galakto-heptofuranozy (**141**)

Odczynnik Grignarda przygotowano w następujący sposób¹³⁶: do magnezu (150 mg, 6.1 mM) dodano tetrahydrofuran (0.5 mL) i kilka kryształków chlorku rtęci(II). Po ochłodzeniu mieszaniny do -20°C dodano świeżo destylowany eter chlorometylowo-metylowy (1 mL). Mieszaninę trzymano w temperaturze -20°C lekko potrząsając co pewien czas kolbą. Po ok. 1.5

godzinie magnez rozpuszcza się prawie całkowicie. Dodano tetrahydrofuran (1 mL) i mieszano w -20°C przez 1 godzinę. Następnie wkroplono roztwór **138** (270 mg, 0.84 mM) w tetrahydrofuranie (2 mL) i mieszano w -20°C przez 2.5 godziny. Ostrożnie wkroplono nasycony roztwór chlorku amonowego (5 mL), całość przesączono przez Celit i warstwę wodną ekstrahowano eterem (3×20 mL). Po osuszeniu siarczanem sodowym i odparowaniu rozpuszczalników, produkt wydzielono chromatograficznie (heksan - octan etylu, 1 : 1). Otrzymano **141** z wydajnością 161 mg (52%). Proporcja izomerów (z ^1H NMR) wynosi ok. 5.2 : 1.0.

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7$ (M- CH_3)⁺. Obl.: 353.1600. Otrzym.: 353.1599.

12.7 Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo-6-O-(tiometoksytiokarbonylo)-D/L-glicero-D-galakto-heptofuranozy (**142**)

Do roztworu **141** (152 mg, 0.41 mM) w tetrahydrofuranie (4 mL) ochłodzonego w lodzie dodano imidazol (10 mg) i wodorek sodowy (20 mg, 0.8 mM). Mieszano w 0°C przez 1.5 godziny. Wkroplono disiarczek węgla (300 μL , 5.0 mM) i mieszanie kontynuowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po ochłodzeniu mieszaniny w lodzie, dodano jodek metylu (310 μL , 5.0 mM) i mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Dodano wodę (0.5 mL), osuszono siarczanem sodowym i po odparowaniu rozpuszczalników wydzielono produkt chromatograficznie (heksan - octan etylu, 4 : 1). Otrzymano 104 mg (55%) surowego **142**.

12.8 Synteza 3-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno-5,7-di-O-metylo- α -D-galakto-heptofuranozy (**146**)

Mieszaninę **142** (100 mg, 0.22 mM), wodoroku tri-n-butylocynowego (185 μL , 0.7 mM), α,α' -azoizobutyronitrylu (AIBN, 10 mg) i toluenu (4 mL) ogrzewano do wrzenia przez 3 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt wydzielono chromatograficznie (najpierw wymyto z kolumny związki cynoorganiczne używając ok. 300 mL heksanu; produkt wydzielono przepłukując kolumnę mieszaniną heksan - octan etylu, 4 : 1). Otrzymano 43 mg (56%) **146**.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -23.6^{\circ}$ (c 4.3, chloroform);

^1H NMR (CDCl_3): identyczny jak dla związku otrzymanego w reakcji metylowania **133** (reakcja 7.4).

HR-MS / EI: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6$ (M- CH_3)⁺. Obl.: 337.1651. Otrzym.: 337.1655.

13. Debenzylowanie estrów 147 i 148

Przepis ogólny na debenzylowanie **147** i **148**

Do roztworu benzylowanego estru (176 mg, 0.50 mM) w etanolu (5 mL) dodano 10% pallad na węglu (200 mg) i wodorowano przez 16 godzin. Całość przesączono przez cienką warstwę żelu wymywając produkt octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalników i wysuszeniu pozostałości pod próżnią otrzymano czysty produkt.

13.1 *Debenzylowanie 147*

Otrzymano 88 mg (67%) *estru metylowego kwasu (6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- α -D-gluko-hepto-1,4-furanozo)uronowego (33)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -10.3° (c 4.8, metanol); lit.⁵¹ $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -5° (c 3.5, chloroform);

IR (film): 1730 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.95 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.54 (d, 1H, H-2), 4.40 (m, 1H, H-5), 4.36 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 4.01 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 6.8 Hz, H-4), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 2.78 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 3.1, $J_{6,6'}$ 16.7 Hz, H-6), 2.64 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 9.3 Hz, H-6'), 1.48 i 1.32 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₅O₇ (M-CH₃)⁺. Obl.: 247.0818. Otrzym.: 247.0816.

13.2 *Debenzylowanie 148*

Otrzymano 106 mg (81%) *estru metylowego kwasu (6-deoksy-1,2-O-izopropylideno- β -L-ido-hepto-1,4-furanozo)uronowego (163)*;

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -28.9° (c 3.3, metanol);

IR (film): 1729 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃): δ 5.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 0.6 Hz, H-2), 4.50 (m, 1H, H-5), 4.27 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 4.03 (t, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 2.84 (dd, 1H, $J_{6,5}$ 8.4, $J_{6,6'}$ 16.7 Hz, H-6), 2.64 (dd, 1H, $J_{6',5}$ 4.5 Hz, H-6'), 1.48 i 1.32 (2s, 6H, CMe₂).

HR-MS / EI: C₁₀H₁₅O₇ (M-CH₃)⁺. Obl.: 247.0818. Otrzym.: 247.0816.

VI. LITERATURA

1. N. Aktogu, H. Felkin, S. G. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 1303 - 1304.
2. L. S. Liebeskind, M. E. Welker, *Organometallics*, **2** (1983) 194 - 195.
3. J. P. Bibler, A. Wojcicki, *Inorg. Chem.*, **5** (1966) 889 - 892.
4. M. Green, D. J. Westlake, *J. Chem. Soc. A*, (1971) 367 - 371.
5. M. Brookhart, J. R. Tucker, G. Husk, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (1983) 258 - 264.
6. R. B. King, *Organometallic Syntheses*, **1** (1965) 114.
7. R. B. King, *Organometallic Syntheses*, **1** (1965) 151.
8. I. Bernal, H. Brunner, M. Muschiol, *Inorg. Chim. Acta*, **142** (1988) 235 - 242.
9. R. E. Marsh, *Inorg. Chim. Acta*, **157** (1989) 1 - 2.
10. H. Y. Lin, L. L. Koh, K. Eriks, W. P. Giering, A. Prock, *Acta Cryst.*, **C-46** (1990) 51 - 54.
11. R. J. Capon, J. K. MacLeod, S. J. Coote, S. G. Davies, G. L. Gravatt, I. M. Dordor - Hedgecock, M. Whittaker, *Tetrahedron*, **44** (1988) 1637 - 1650.
12. S. G. Davies, I. M. Dordor - Hedgecock, P. Warner, R. H. Jones, K. Prout, *J. Organometal. Chem.*, **285** (1985) 213 - 223.
13. S. G. Davies, I. M. Dordor - Hedgecock, K. H. Sutton, J. C. Walker, R. H. Jones, K. Prout, *Tetrahedron*, **42** (1986) 5123 - 5137.
14. Z.-W. Guo, A. Zamojski, J. W. Krajewski, P. Gluziński, *J. Cryst. Spectr. Res.*, **23** (1993) 209 - 221.
15. C. K. Chou, D. L. Miles, R. Bau, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.*, **100** (1978) 7271 - 7278.
16. K. H. Theopold, P.N. Becker, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 5250 - 5252.
17. U. Schubert, *Organometallics*, **1** (1982) 1085.
18. W. K. Wong, W. Tam, C. E. Strouse, J. A. Gladysz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1979) 530 - 532.
19. H. Brunner, E. Schmidt, *J. Organometal. Chem.*, **36** (1972) C18 - C22.
20. H. Brunner, E. Schmidt, *J. Organometal. Chem.*, **50** (1973) 219 - 225.
21. R. W. Baker, S. G. Davies, *Tetrahedron: Asym.*, **4** (1993) 1479 - 1480.
22. G. J. Baird, J. A. Bandy, S. G. Davies, K. Prout, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1202 - 1203.
23. S. L. Brown, S. G. Davies, D. F. Foster, J. I. Seeman, P. Warner, *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986) 623 - 626.
24. Z. W. Guo, A. Zamojski, *Pol. J. Chem.*, **66** (1992) 119 - 129.
25. Z. W. Guo, A. Zamojski, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 1105 - 1108.
26. L. S. Liebeskind, M. E. Welker, *Tetrahedron Lett.*, **25** (1984) 4341 - 4344.
27. L. S. Liebeskind, M. E. Welker, R. W. Fengl, *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (1986) 6328 - 6343.
28. R. P. Beckett, S. G. Davies, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 160 - 161.

29. R. P. Beckett, S. G. Davies, A. A. Mortlock, *Tetrahedron: Asym.*, **3** (1992) 123 - 136.
30. J. W. B. Cooke, S. G. Davies, A. Naylor, *Tetrahedron*, **49** (1993) 7955 - 7966.
31. G. J. Bodwell, S. G. Davies, A. A. Mortlock, *Tetrahedron*, **47** (1991) 10077 - 10086.
32. S. G. Davies, I. M. Dordor, P. Warner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 956 - 957.
33. S. G. Davies, P. Warner, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1985) 4815 - 4818.
34. S. G. Davies, I. M. Dordor - Hedgecock, K. H. Sutton, J. C. Walker, *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986) 3787 - 3790.
35. E. Hochuli, E. Kupfer, R. Maurer, W. Meister, Y. Mercadal, K. Schmidt, *J. Antibiotics*, **40** (1987) 1086 - 1091.
36. P. Hadavary, W. Sidler, W. Meister, W. Vetter, H. Wolfer, *J. Biol. Chem.*, **266** (1991) 2021.
37. S. C. Case - Green, S. G. Davies, C. J. R. Hedgecock, *Synlett*, (1991) 781 - 782.
38. N. H. Anderson, J. P. Devlin, S. Jones, W. D. Ollis, J. E. Thorpe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, (1975) 852 - 857.
39. J. J. Gordon, K. Kelly, G. A. Miller, *Nature*, **195** (1962) 701 - 702.
40. G. Bashiardes, S. G. Davies, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 6509 - 6512.
41. S. G. Davies, I. M. Dordor - Hedgecock, R. J. C. Easton, S. C. Preston, K. H. Sutton, J. C. Walker, *Bull. Soc. Chim. France*, (1987) 608 - 630.
42. S. G. Davies, *Pure Appl. Chem.*, **60** (1988) 13 - 20.
43. S. G. Davies, *Chem. Brit.*, (1989) 268 - 272.
44. S. L. Blystone, *Chem. Rev.*, **89** (1989) 1663 - 1679.
45. S. G. Davies, *Aldrichimica Acta*, **23** (1990) 31 - 37.
46. J. S. Burton, W. G. Overend, N. R. Willims, *Chem. Ind. (London)*, (1961) 175 - 176.
47. D. J. Walton, *Can. J. Chem.*, **45** (1967) 2921 - 2925.
48. D. Horton, J. B. Hughes, J. K. Thomas, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 728 - 734.
49. D. Horton, F. O. Swanson, *Carbohydrate Res.*, **14** (1970) 159 - 171.
50. A. Rosenthal, G. Kan, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 477 - 479.
51. A. Rosenthal, J. N. C. Whyte, *Can. J. Chem.*, **46** (1968) 2239 - 2243.
52. A. Rosenthal, G. Kan, *Carbohydrate Res.*, **19** (1971) 145 - 150.
53. H. H. Baer, H. R. Hanna, *Carbohydrate Res.*, **102** (1982) 169 - 183.
54. H. H. Baer, R. L. Breton, Y. Shen, *Carbohydrate Res.*, **200** (1990) 377 - 389.
55. G. Thoma, B. Giese, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 2907 - 2910.
56. P. DeShong, G. A. Slough, D. R. Sidler, P. J. Rybczynski, L. J. Smith, T. A. Lessen, T. X. Le, 6th - *IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 6)*, 25 - 29.08.1991, Utrecht, poster B-73.
57. A. Monpert, J. Martinelli, R. Gree, R. Carrie, *Tetrahedron Lett.*, **22** (1981) 1961 - 1964.
58. M. Franck - Neumann, P. J. Colson, P. Geoffroy, K. M. Taba, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 1903 - 1906.

59. S. Hausson, J. F. Miller, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 9660 - 9661.
60. A. Rubio, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 891 - 901.
61. S. Hanessian, *Adv. Carbohydrate Chem.*, **21** (1966) 143 - 207.
62. R. F. Butterworth, S. Hanessian, *Adv. Carbohydrate Chem. Biochem.*, **26** (1971) 279 - 296.
63. T. Murakami, M. Kudo, S. Taguchi, N. Tanaka, Y. Saiki, C.-M. Chen, *Chem. Pharm. Bull.*, **26** (1978) 643 - 645.
64. A. G. Brown, T. C. Smale, T. J. King, R. Hasenkamp, R. M. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, (1976) 1165.
65. A. Endo, M. Kuroda, Y. Tsujita, *J. Antibiot.*, **29** (1976) 1346.
66. B. Giese, K. S. Groninger, T. Witzel, H.-G. Korth, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26** (1987) 233 - 234.
67. W. R. Roush, X. Lin, J. A. Straub, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 1649 - 1655.
68. E. Fischer, *Ber.*, **47** (1914) 186.
69. W. G. Overend, M. Stacey, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, (1949) 1358 - 1363.
70. J. R. Hauske, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **44** (1979) 2472 - 2476.
71. L. Hough, *J. Chem. Soc.*, (1953) 3066 - 3068.
72. B. Rague, Y. Chapleur, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1982) 2063 - 2066.
73. A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 5788 - 5789.
74. A. P. Kozikowski, A. K. Ghosh, *J. Org. Chem.*, **49** (1984) 2762 - 2772.
75. C. H. Heathcock, C. T. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **101** (1979) 7076 - 7077.
76. C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **45** (1980) 3846 - 3856.
77. C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 1296 - 1309.
78. C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse, S. D. Young, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 2290 - 2300.
79. Y. Kita, H. Yasuda, O. Tamura, F. Itoh, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1985) 5777 - 5780.
80. Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, H. Kishino, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 554 - 561.
81. K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron: Asym.*, **2** (1991) 993 - 996.
82. M. Chmielewski, A. Zamojski, *Bull. Acad. Pol. Sci.*, **20** (1972) 751 - 754.
83. N. B. Dyatkina, A. V. Azhayev, *Synthesis*, (1984) 961 - 963.
84. R. Preuss, R. R. Schmidt, *Synthesis*, (1988) 694 - 697.
85. J. Tomasz, *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.*, **70** (1971) 263 - 266.
86. C. Vargeese, E. Abushanab, *J. Org. Chem.*, **55** (1990) 4400 - 4403.
87. W. R. Roush, J. A. Straub, M. S. VanNieuwenhze, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 1636 - 1648.
88. Z. Markiewicz, *Struktura i funkcje osłon bakteryjnych*, PWN, 1993, Warszawa.

89. D. C. Elwood, G. R. A. Kirk, *Biochem. J.*, **122** (1971) 14P.
90. C. G. Hellerqvist, B. Lindberg, K. Samuelsson, R. R. Brubaker, *Acta Chem. Scand.*, **26** (1972) 1389 - 1393.
91. Y. A. Knirel, N. A. Paramonov, A. S. Shashkov, N. K. Kochetkov, R. G. Yarullin, S. M. Farber, V. I. Efremenko, *Carbohydrate Res.*, **233** (1992) 185 - 193.
92. J. Hoffman, B. Lindberg, J. Lonngren, T. Hofstad, *Carbohydrate Res.*, **47** (1976) 261 - 267.
93. G. O. Aspinall, A. G. McDonald, H. Pang, *Carbohydrate Res.*, **231** (1992) 13 - 30.
94. G. O. Aspinall, korespondencja prywatna.
95. G. O. Aspinall, A. G. McDonald, H. Pang, L. A. Kurjanczyk, J. L. Penner, *J. Biol. Chem.*, **268** (1993) 18321 - 18329.
96. H. B. Boren, K. Eklind, P. J. Garegg, B. Lindberg, A. Pilotti, *Acta Chem. Scand.*, **26** (1972) 4143 - 4146.
97. K. Eklind, P. J. Garegg, B. Lindberg, A. Pilotti, *Acta. Chem. Scand. B*, **28** (1974) 260 - 261.
98. Z. Pakulski, A. Zamojski, *Pol. J. Chem.*, (1994), w druku.
99. P. J. Garegg, J. Hoffman, B. Lindberg, B. Samuelsson, *Carbohydrate Res.*, **67** (1978) 263 - 266.
100. P. A. M. van der Klein, G. J. P. H. Boons, G. H. Veeneman, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 5477 - 5480.
101. P. A. M. van der Klein, J. H. van Boom, *Carbohydrate Res.*, **224** (1992) 193 - 200.
102. W. Marckwald, *Ber.*, **37** (1904) 349 - 354.
103. W. Marckwald, *Ber.*, **37** (1904) 1368 - 1370.
104. A. McKenzie, *J. Chem. Soc.*, **85** (1904) 1249 - 1262.
105. D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74** (1952) 5828 - 5835.
106. D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81** (1959) 2748 - 2755.
107. D. J. Cram, D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85** (1963) 1245 - 1249.
108. G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, **89** (1967) 1367 - 1371.
109. M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 2199 - 2204.
110. N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 155 - 158.
111. N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.*, **88** (1980) 145 - 162.
112. H. B. Burgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipf, *Tetrahedron*, **30** (1974) 1563 - 1572.
113. G. Frenking, K. F. Kohler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **47** (1991) 8991 - 9004.
114. G. Frenking, K. F. Kohler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **47** (1991) 9005 - 9018.
115. G. Frenking, K. F. Kohler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **49** (1993) 3971 - 3982.
116. G. Frenking, K. F. Kohler, M. T. Reetz, *Tetrahedron*, **49** (1993) 3983 - 3994.
117. J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, K. K. Mathew, *J. Chem. Soc.*, (1959) 112 - 127.
118. A. Horeau, H.-B. Kagan, J.-P. Vigneron, *Bull. Soc. Chim. France*, (1968) 3795 - 3797.

119. S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24** (1985) 1 - 76.
120. C. H. Heathcock, S. K. Davidsen, K. T. Hug, L. A. Flippin, *J. Org. Chem.*, **51** (1986) 3027 - 3037.
121. E. P. Lodge, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 3353 - 3361.
122. J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, *Tetrahedron*, **42** (1986) 447 - 488.
123. A. G. Davies, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon, **2** (1982) 581.
124. W. C. Still, J. H. McDonald, *Tetrahedron Lett.*, (1980) 1031 - 1034.
125. B. Mudryk, T. Cohen, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 5760 - 5761.
126. C. H. Heathcock, S. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.*, **24** (1983) 4637 - 4640.
127. C. H. Heathcock, S. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1985) 1001 - 1004.
128. R. Hems, D. Horton, M. Nakadate, *Carbohydrate Res.*, **25** (1972) 205 - 216.
129. N. Berg, O. Kjolberg, *Carbohydrate Res.*, **57** (1977) 65 - 71.
130. D. R. Williams, F. D. Klinger, *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987) 869 - 872.
131. G. M. Barrow, *Chemia fizyczna*, PWN, Warszawa, 1978, 264.
132. F. J. Lopez - Herrera, M. Valpuesta - Fernandez, S. Garcia - Claros, *Tetrahedron*, **46** (1990) 7165 - 7174.
133. S. Morgenlie, *Acta Chem. Scand.*, **27** (1973) 3609 - 3610.
134. P. E. Morris, D. E. Kiely, *J. Org. Chem.*, **52** (1987) 1149 - 1152.
135. K. Dziewiszek, A. Zamojski, *Carbohydrate Res.*, **150** (1986) 163 - 171.
136. B. Castro, *Bull. Soc. Chim. France*, (1967) 1533 - 1540.
137. J. W. Krajewski, P. Gluziński, Z. Pakulski, A. Zamojski, A. Mishnev, A. Kemme, *Carbohydrate Res.*, **252** (1994) 97 - 105.
138. R. Kanazawa, T. Tokoroyama, *Synthesis*, (1976) 526 - 527.
139. G. Snatzke, U. Wagner, H. P. Wolf, *Tetrahedron*, **37** (1981) 349.
140. J. Frelek, A. Perkowska, G. Snatzke, M. Tima, U. Wagner, H. P. Wolf, *Spectros. Int. J.*, **2** (1983) 274.
141. J. Frelek, G. Snatzke, *Fresenius J. Anal. Chem.*, **316** (1983) 261 - 264.
142. A. Liptak, J. Frelek, G. Snatzke, J. Vlahov, *Carbohydrate Res.*, **164** (1987) 149 - 159.
143. G. Snatzke, Z. Raza, I. Habus, V. Sunjic, *Carbohydrate Res.*, **182** (1988) 179 - 196.
144. M. Gerards, G. Snatzke, *Tetrahedron: Asym.*, **1** (1990) 221 - 236.
145. J. Frelek, Z. Pakulski, A. Zamojski, *J. Carbohydrate Chem.*, **12** (1993) 625 - 639.
146. J. Frelek, G. Snatzke, W. J. Szczepek, *Fresenius J. Anal. Chem.*, **345** (1993) 683 - 687.
147. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of laboratory chemicals*, Pergamon Press Inc, 1980.
148. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43** (1978) 2923 - 2925.
149. O. Dahlman, P. J. Garegg, H. Mayer, S. Schranek, *Acta Chem. Scand. B*, **40** (1986) 15 - 20.

150. L. Kalvoda, M. Prystas, F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **41** (1976) 788 - 799.
151. H. C. Jarell, W. A. Szarek, *Carbohydrate Res.*, **67** (1978) 43 - 54.
152. Y. Ito, Y. Kobayashi, T. Kawabata, M. Takase, S. Terashima, *Tetrahedron*, **45** (1989) 5767 - 5790.
153. T. Mukaiyama, K. Suzuki, T. Yamada, F. Tabusa, *Tetrahedron*, **46** (1990) 265 - 276.
154. E. Hungerbuhler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **64** (1981) 687 - 702.
155. M. Daumas, Y. Vo-Quang, L. Vo-Quang, F. Le Goffic, *Synthesis*, (1989) 64 - 65.
156. L. W. Hertel, C. S. Grassman, J. S. Kroin, *Synth. Commun.*, **21** (1991) 151 - 154.
157. C. Bonini, R. Di Fabio, G. Sotgiu, S. Cavagnero, *Tetrahedron*, **45** (1989) 2895 - 2904.
158. M. E. Evans, F. W. Parrish, *Carbohydrate Res.*, **28** (1973) 359 - 364.
159. N. J. Leonard, K. L. Carraway, *J. Heterocyclic Chem.*, **3** (1966) 485 - 489.
160. O. T. Schmidt, *Methods in Carbohydrate Chem.*, **2** (1963) 324.



B Org. 198/34

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.198/94



7000000017359