



INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKIEJ AKADEMII NAUK

Jacek Młynarski



**Nowe metody syntezy kwasów
3-deoksy-2-keto-aldonowych oraz analogów**

A-21.6
K-C-130
K-C-132

Praca doktorska wykonana pod kierunkiem
Profesor dr hab. Anny Banaszek

Warszawa, 1999 r.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.232/2000



70000000015232



B Org. 232/
/2000

*Serdeczne podziękowania składam
Pani Profesor Annie Banaszek
– mojemu promotorowi-
za wskazanie tematu
oraz wszechstronną opiekę nad moją pracą*

Stosowane skróty i symbole

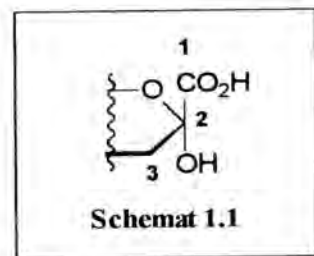
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Bz	benzoil
Fur	furyl
Tf	trifluorometanosulfonyl
Th	tiazolil
Tbs	<i>tert</i> -butyloдимetylosilil
Tps	<i>tert</i> -butyloдифенylosilil
Tms	trimetylosilil
AIBN	azoizobisbutyronitryl
9-BBN	9-borabicyklo[3.3.1]nonan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	dicykloheksylokarbodiimid
DCMME	eter dichlorometylometylowy
DEAD	dietyloazadikarboksylan
DMF	<i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMP	dimetoksypropan
MCBA	kwasi <i>meta</i> -chloronadbenzoesowy
NBS	<i>N</i> -bromoimid kwasu bursztynowego
NCS	<i>N</i> -chloroimid kwasu bursztynowego
NIS	<i>N</i> -jodoimid kwasu bursztynowego
PCC	chlorochromian pirydyny
Py	pirydyna
TBAF	fluorek tetrabutylamoniowy
TEA	trietyloamina
TEMPO	1-oksylo-2,2,6,6,-tetrametylopiperydyna
TFA	kwasi trifluorooctowy
TPP	trifenylfosfina
TsOH	kwasi <i>para</i> -toluenosulfonowy
18-c-6	eter koronowy, 18-korona-6

SPIS TREŚCI

1.	Wprowadzenie	1
2.	Występowanie i biologiczna rola kwasów ulozonowych	5
3.	Przegląd opublikowanych metod syntez kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych	9
	3.1. <i>Pentozy i heksozy</i>	9
	3.2. <i>Heptozy</i>	16
	3.3. <i>Oktozy i nonozy</i>	27
	3.4. <i>Podsumowanie</i>	43
4.	Aldonolaktony; synteza i reakcje	45
5.	Badania własne	51
	5.1. <i>Synteza 1-metoksykarbonyloglikali</i>	52
	5.2. <i>Funkcjonalizacja 4,5,7-tri-O-acetylo-1-metoksykarbonyloglikalu.</i> <i>Synteza Dahp i 3-deoksy-Dahp</i>	56
	5.3. <i>Reakcje epimeryzacji grup hydroksylowych w cząsteczkach kwasów ulozonowych. Synteza kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i –ulozarowych</i>	60
	5.4. <i>Halogenki kwasu 3-deoksy-D-likso-hept-2-ulozonowego jako donory glikozyłu</i>	70
	5.5. <i>Synteza ketenoditioacetali z aldono-1,5-laktonów - badanie reakcji</i>	73
	5.6. <i>Przekształcenia ketenoditioacetali w kwasy ulozonowe i ich pochodne</i>	79
	5.7. <i>Synteza Kdo</i>	86
6.	Podsumowanie i wnioski	89
7.	Część eksperymentalna	93
8.	Literatura cytowana	141
9.	Suplement	149

1. Wprowadzenie

Kwasy 3-deoksy-2-keto-aldonowe (3-deoksy-ulozonowe) stanowią szczególną, niedawno poznaną grupę naturalnych monosacharydów. Są to węglowodany, których cechą charakterystyczną jest obecność ugrupowania α -hydroksykwasu na centrum anomerycznym i brak grupy hydroksylowej przy sąsiednim atomie węgla (C-3). Numerację atomów węgla w cząsteczkach kwasów ulozonowych rozpoczynamy umownie od atomu węgla grupy karboksylowej (Schemat 1.1).



Wydzielone dotychczas kwasy 3-deoksy-2-ulozonowe charakteryzuje duża różnorodność strukturalna, wyrażająca się w różnej długości łańcucha węglowego, wynoszącej 5-9 atomów, oraz obecnością różnych grup funkcyjnych (jedna lub dwie grupy aminowe, jedna lub dwie funkcje karboksylowe, brak jednej lub kilku grup hydroksylowych).

Kwasy ulozonowe są bardzo szeroko rozprzestrzenione w przyrodzie, występują w świecie zwierzęcym, roślinnym i mikroorganizmach. Jako składniki glikoprotein są odpowiedzialne za różnorakie procesy enzymatyczne (kwas neuraminowy). Jako składniki lipopolisacharydów patogennych bakterii Gram-ujemnych pełnią funkcję antygenowe, lub są determinantami wzrostu tych bakterii (Kdo).

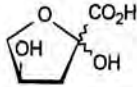
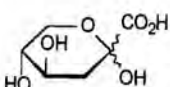
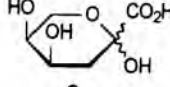
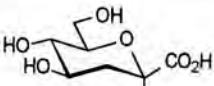
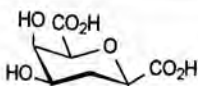
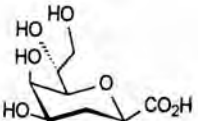
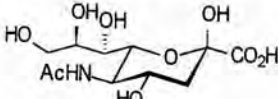
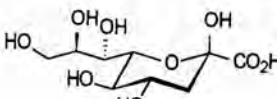
Podobną różnorodność wykazują ich funkcje biologiczne. Najniższymi znanymi reprezentantami tej klasy połączeń są pięcio- i sześciowęglowe struktury 1-3 (Tabela 1.1).¹ Związki te są znanymi składnikami polisacharydów występujących w komórkach bakteryjnych oraz metabolitami wielu bioprocessów.

Liczniej reprezentowaną w przyrodzie i lepiej poznaną klasą połączeń są wyższe* kwasy 3-deoksy-2-keto-aldonowe. I tak, 7-fosforan siedmiowęglowego kwasu 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowego (Dah, 4) jest głównym metabolitem katalizowanej enzymatycznie, roślinnej biosyntezy aromatycznych aminokwasów z glukozy (tzw. cykl szikimowy).² Jego analog, o konfiguracji D-likso 5 (Dha), posiada w położeniu C-6 dodatkową funkcję karboksylową; jest to jedyny znany, naturalnie występujący przedstawiciel kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozarowych, wyizolowany z różnych organizmów roślinnych i komórek bakterii.

Klasycznym reprezentantem kwasów ulozonowych o strukturze ośmiowęglowej jest występujący w lipopolisacharydach wszystkich bakterii Gram-ujemnych kwas 3-deoksy-D-manno-okt-2-ulozonowy (Kdo, 6). Kdo determinuje m.in. proces replikacji komórek tych bakterii.³

* Terminem *wyższe cukry* określamy monosacharydy posiadające 7 i więcej atomów węgla w cząsteczce.

Tabela 1.1

Liczba atomów węgla w cząsteczce	Struktura
5	 <p style="text-align: center;">1</p>
6	 <p style="text-align: center;">2</p>  <p style="text-align: center;">3 (Kdg)</p>
7	 <p style="text-align: center;">4 (Dah)</p>  <p style="text-align: center;">5 (Dha)</p>
8	 <p style="text-align: center;">6 (Kdo)</p>
9	 <p style="text-align: center;">7 (Neu5Ac)</p>  <p style="text-align: center;">8 (Kdn)</p>

Dziewięciowęglowy kwas *N*-acetylo-5-amino-3,5-dideoksy-*D*-glicero-*D*-galakto-non-2-ulozonowy (kwas *N*-acetylo-neuraminowy, Neu5Ac, **7**) jest przedstawicielem kwasów aminonulozonowych (tzw. kwasów sjałowych)^{4,5} które zajmują terminalną pozycję w większość naturalnie występujących glikoprotein, glikolipidów i oligosacharydów. Koniugaty sjałowe, często zlokalizowane w błonach komórkowych i tkankach nerwowych wielu organizmów wyższych odgrywają istotną rolę w procesach rozpoznawania molekularnego, jak np. adhezja komórkowa. Znany jest również nieaminowy analog Neu5Ac - kwas 3-deoksy-*D*-glicero-*D*-galakto-non-2-ulozonowy (Kdn, **8**).

Zainteresowanie metodami syntezy kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych wiąże się z coraz lepszym poznaniem ich roli w procesach biochemicznych. Mała zawartość tych związków w materiale biologicznym i trudności związane z ich wydzieleniem uniemożliwiają prowadzenie szerszych badań biochemicznych. Związki syntetyczne o zdefiniowanej strukturze są niezwykle użyteczne dla badań biologicznych oraz dla celów porównawczej analizy strukturalnej. Stanowią zatem pomost pomiędzy chemią organiczną i biochemią. Kwasy ulozonowe, dzięki unikalnej strukturze, są fascynującym obiektem stereoselektywnych i stereokontrolowanych syntez. W ostatnich latach obserwuje się bardzo intensywny rozwój badań w tej dziedzinie, a mimo to brak jest ciągle uniwersalnego sposobu ich syntezy.

Praca w Instytucie Chemii Organicznej PAN, w zespole o ugruntowanym doświadczeniu w obszarze stereokontrolowanej syntezy złożonych związków cukrowych, umożliwiła mi podjęcie badań nad syntezą kwasów ulozonowych. Celem moich badań była synteza wszystkich izomerycznych kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i ich analogów o prognozowanej aktywności biologicznej. Warunkiem realizacji tak sformułowanego celu było opracowanie nowej dogodnej metody syntezy kwasów ulozonowych.

2. Występowanie i biologiczna rola kwasów ulozonowych

Rozpowszechnienie kwasów ulozonowych w świecie żywym jest ogromne. Związki te są znanymi regulatorami oraz metabolitami wielu procesów biochemicznych. Występują w organizmach zwierzęcych, roślinnych i mikroorganizmach. W tych ostatnich są integralną częścią lipopolisacharydów (LPS, endotoksyn), zawartych we wszystkich ścianach komórkowych bakterii Gram-ujemnych (jak *Enterobacteriaceae*, *Naisseriaceae* i *Pseudomonadaceae*).

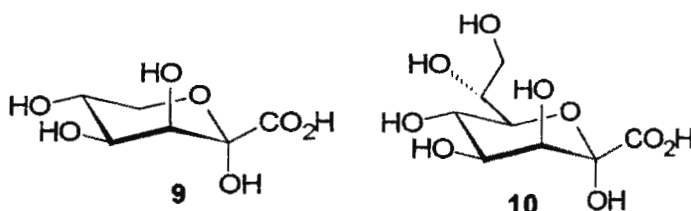
Wszystkie znane lipopolisacharydy bakterii Gram-ujemnych mają podobny schemat budowy⁶ i zawierają przede wszystkim cukry połączone wiązaniami *O*-glikozydowymi. LPS składa się z trzech genetycznie i chemicznie odmiennych regionów nazywanych: łańcuchem *O*-specyficznym, rdzeniem oligosacharydowym i lipidem A.

Wykazujący największą zmienność łańcuch *O*-specyficzny jest heteropolimerycznym polisacharydem. Ta część struktury LPS odpowiada za *O*-antygenowe właściwości bakterii. Łańcuch *O*-specyficzny może tworzyć do 60 powtarzających się jednostek, każda złożona z dwóch do sześciu elementów cukrowych. Ta potencjalna zmienność strukturalna stanowi, że łańcuch *O*-specyficzny jest charakterystyczną i niepowtarzalną częścią LPS każdego szczepu bakterii Gram-ujemnych.

Oligosacharyd rdzeniowy jest podzielony na dwa regiony: rdzeń wewnętrzny i rdzeń zewnętrzny. Rdzeń wewnętrzny zawiera neutralne cukry: *D*-galaktozę i *D*-glukozę. Rdzeń wewnętrzny składa się najczęściej z połączonych *L*-glicero-*D*-manno-heptozy i kwasu 3-deoksy-*D*-manno-oktulozonowego (Kdo).

Lipid A budują kowalencyjnie połączone jednostki cukrowe podstawione resztami kwasów tłuszczowych.

Struktura kwasów ulozonowych zawartych w LPS jest bardzo zróżnicowana.⁷ Najwcześniej wykryto związki posiadające w pozycji C-3 grupę hydroksylową - kwasy trwalsze od odpowiednich 3-deoksy analogów. Rozwój nowoczesnych metod analitycznych, a w szczególności zdrowego rezonansu magnetycznego i analizy rentgenostrukturalnej, umożliwił dokładne poznanie ich budowy. Kwas *D*-likso-



ksulozonowy, występujący w formie α -*D*-piranozowej (9), jest składnikiem polisacharydów komórkowych *Rhodococcus*.⁸ Lipopolisacharydy *Acinetobacter calcoaceticus* NCTC 10305 zawierają kwas *D*-glicero-*D*-talo-oktulozonowy (10) (Schemat 2.1) o strukturze izosterycznej

z Kdo (6).⁹ Wydaje się, że kwas *D-glicero-D-talo*-oktulozonowy zastępuje w LPS *A. calcoaceticus* Kdo i pełni tam tę samą funkcję, łącząc część polisacharydową z lipidem A.

3-Deoksy pochodne kwasów ulozonowych, jako związki szczególnie wrażliwe na warunki powszechnie stosowanej hydrolizy kwaśnej, były do niedawna niezauważane w procesach analizy materiału biologicznego. Dopiero opracowanie niezwykle delikatnych metod hydrolizy polisacharydów (w tym metod enzymatycznych) umożliwiło wykrycie tych połączeń i ustalenie ich struktury. Najniższym wyizolowanym związkiem z tej grupy jest kwas 3-deoksy-*L-glicer* pentulozonowy (1), występujący jako terminalna grupa w polisacharydzie (obok *D*-glukozy i *D*-galaktozy) wyizolowanym z *Klebsiella* K 38.¹⁰ Jest to jedyny znany pięciowęglowy kwas 3-deoksy-2-keto-aldonowy.

Połączenia sześciowęglowe w bakteryjnych lipopolisacharydach reprezentowany zidentyfikowany w 1989 roku kwas 3-deoksy-*D-treo*-heksulozonowy (2).¹¹ Piranozowa forma tego związku jest składnikiem LPS *Vibrio parahaemolyticus* O7 i O12. Ten sam kwas o strukturze β -piranozowej występuje w komórkowych polisacharydach *Azotobacter vinelandii*.¹²

Wspomnieć należy również, że w bakteryjnych lipopolisacharydach (*E. coli* K3) odnaleziono jeszcze jedną sześciowęglową strukturę – kwas 4-deoksy-heksulozonowy¹⁸ o nieustalonej dotychczas konfiguracji.

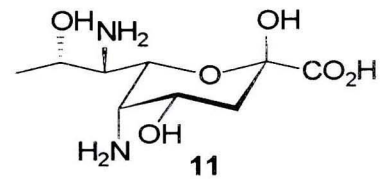
Jedynym znanym, naturalnie występującym przedstawicielem kwasów 1,7-dikarboksylowych jest kwas 3-deoksy-*D-likso*-hept-2-ulozowy (Dha, 5), występujący w lipopolisacharyda *Acinetobacter calcoaceticus* NCTC10305,¹³ *Rhizobium leguminosarum* bv. *trifolii* 24¹⁴ jak również w glikoproteinach ścian komórkowych alg.¹⁵ Dha jest częstym koopartnerem Kdo i obojętny cukrów w ramnogalakturonanach (RGII); są to złożone kwaśne polisacharydy pierwszej ściany komórkowej roślin wyższych.^{16,17}

Najbardziej rozpowszechnionym związkiem, obecnym w lipopolisacharydach wszystkich bakterii Gram-ujemnych jest kwas 3-deoksy-*D-manno*-oktulozonowy (Kdo 6).³ Jak już wspomniany ten unikalny cukier jest składnikiem rdzenia zewnętrznego LPS, a tym samym stanowi połączenie części polisacharydowej i podstawionego kwasami tłuszczowymi disacharydu 2-amino-2-deoksyglukozowego (lipid A). Inkorporacja Kdo jest kluczowym etapem w biosyntezie LPS i pośredniczy w całym procesie wzrostu szczepu bakterii. Odkryte w 1959 roku przez Levina i Rackera¹⁹ formy 8-fosforanu Kdo przez długi czas stanowiły zagadkę strukturalną. Stosunkowo niedawno ustalono, że w bakteryjnych lipopolisacharydach Kdo występuje jako α -piranozyd.²⁰ W niektórych I (np. *Aeromonas salmonicida*) wykryto również formy furanozowe Kdo.²¹ Cukier ten jest pona

Składnikiem polisacharydów wewnątrzkomórkowych, gdzie występuje zarówno jako forma α -piranozowa (*Escherichia coli* LP1092),²² β -piranozowa (*E. coli* K13, K20 i K23)^{22a} lub furanozowa (*E. coli* K95).^{22b}

LPS patogennych bakterii Gram-ujemnych zawierają w swoim składzie również kwasy nonulozonowe o zróżnicowanej strukturze. Jednym z nich jest, niedawno wydzielony z LPS *Neisseria meningitidis* K4, kwas 3-deoksy-D-glicero-D-galakto-nonulozonowy (Kdn, 8).²³ Związek ten został charakteryzowany jako stereochemiczny analog kwasu neuraminowego. Ponadto jest on składnikiem polisialoglikoprotein (PSGP) ikry pstrąga tęczowego, gdzie zajmuje terminalne położenie na nieredukującym końcu koniugatów sialowych.

Zwraca uwagę fakt, iż główny składnik glikokoniugatów zwierzęcych (tkanek nerwowych) kwas 5-amino-3,5-dideoksy-D-glicero-D-galakto-nonulozonowy (kwas neuraminowy, 7)^{4,5} występuje również w polisacharydach bakteryjnych (jako homopolisacharyd w *E. coli* K1),²⁴ w lipopolisacharydach bakteryjnych (szczyty *Rhodobacter*).²⁵ W lipopolisacharydach patogennych bakteryjnych (*Pseudomonas*



Schemat 2.2

Shigella) są również obecne kwasy nonulozonowe zawierające w cząsteczce dwie grupy aminowe.²⁶ Stwierdzono przy tym, że kwas 5,7-diamino-3,5,7,9-tetradeksoxy-L-glicero-L-manno-nonulozonowy (kwas pseudoaminowy, 11) występuje zarówno w formie β -piranozowej (w LPS *P. aeruginosa* serogrupy O10),²⁷ jak również α -piranozowej (serogrupa O5 tej samej bakterii).²⁸ Jest on również składnikiem O-antygenowej części LPS *Vibrio cholerae* O2.²⁹ Drugi izomer o konfiguracji: D-glicero-L-galakto odnaleziono w LPS *P. aeruginosa* O13.³⁰

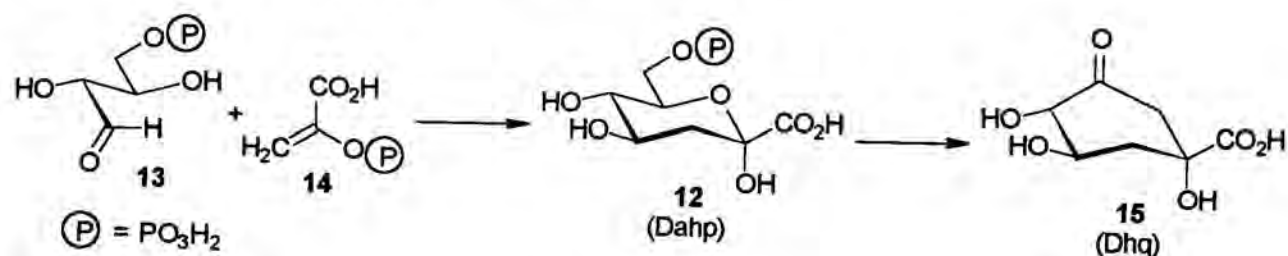
Wiedza na temat biosyntezy kwasów ulozonowych jest raczej skromna. Ustalono dotychczas, że Kdo (i kwas neuraminowy) powstają na drodze stereospecyficznej kondensacji 5-fosforanu D-arabinozy (A5P) (2-acetamido-2-deoksy-D-mannozy w przypadku Neu5Ac) z fosfoenolopirogronianem (PEP) w procesie katalizowanym enzymami.³¹⁻³³ Nie jest jasny mechanizm bakteryjnej biosyntezy pozostałych kwasów ulozonowych.

Niektóre z omawianych kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych zidentyfikowano jako metabolity oksydacyjnej degradacji aldoz, prowadzącej do pochodnych kwasu pirogronowego i niższych hydroksyaldehydów. Entner i Doudoroff ustalili, że jednym ze składników cyklu bakteryjnego metabolizmu glukozy jest 6-fosforan otwartej formy kwasu 3-deoksy-D-erythro-heks-2-

ulozonowego (3-deoksy-2-keto-glukonowego, Kdg, **3**).³⁴ Wynikiem tych samych badań było stwierdzenie, że kwasy 3-deoksy-D- i L-glicero-pent-2-ulozonowe są elementami metabolicznego cyklu *Pseudomonas*, prowadzącego od D- i L-arabinozy do pochodnych kwasu glutarowego, a Kdg jest intermediatem wielu innych procesów biochemicznych.³⁵⁻³⁹

Spośród poznanych naturalnych metabolitów roślinnych szczególną uwagę zwraca 7-fosfora kwasu 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowego (Dahp, **12**). Dahp rozpoczyna katalizowany enzymatycznie kaskadowy proces, podczas którego siedmiowęglowy cukier zostaje przekształcony w aromatyczne aminokwasy: fenyloalaninę, tyrozinę i tryptofan, na drodze tzw. cyklu szikimowego.²

W roślinach i organizmach prokariotycznych Dahp syntezowany jest z 4-fosforanu D-erytrozy (**13**) i fosfoenolopirogronianu (PEP, **14**) w procesie katalizowanym enzymem - syntazą Dahp (Schemat 2.3). Cukier ten jest następnie przekształcany w karbocykliczny kwas dehydrochinowy (Dhq, **15**) – pierwszy karbocykliczny produkt tego cyklu. Mechanizm przemiany Dahp w Dhq (katalizowanej syntazą Dhq EC 4.6.1.3) w komórkach *E. coli* został w ostatnich latach wyjaśniony w szczególności dzięki pracom zespołu Knowlesa.^{40,41}



Schemat 2.3

3. Przegląd opublikowanych metod syntezy kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych

Syntezy kwasów 3-deoksy-2-keto-ulozonowych nie różnią się w swych założeniach od metod otrzymywania innych produktów naturalnych posiadających wiele centrów asymetrii. Generalnie strategia ich preparacji powinna więc łączyć dwa zagadnienia tj. konstrukcję szkieletu węglowego i wygenerowanie odpowiedniej stereochemii na wyznaczonych atomach węgla. Syntezę kwasów ulozonowych można zrealizować z substratów niecukrowych, wykorzystując metody syntezy asymetrycznej, bądź z substratów chiralnych, jakimi są monosacharydy, poddając je odpowiednim reakcjom. Drugi sposób wydaje się prostszy ponieważ pozwala na wprowadzenie do syntezowanego układu fragmentu struktury docelowego związku o określonej stereochemii, co znacznie upraszcza syntezę.

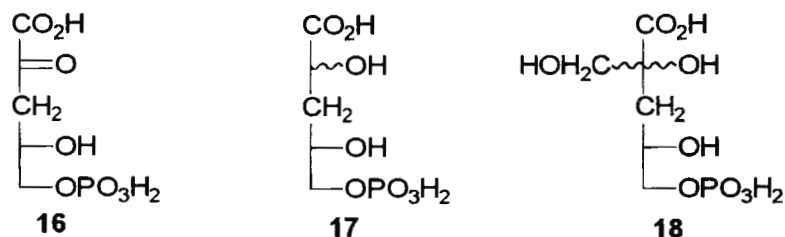
Przedstawione w poprzednich rozdziałach różnice w strukturze kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych wymuszają stosowanie różnych substratów oraz różnych metod ich homologowania. Podstawową różnicą w budowie tych związków, w oczywisty sposób rzutującą na przebieg syntezy jest długość łańcucha węglowego. Z tej przyczyny przegląd opisanych syntez został przeze mnie podzielony na rozdziały dotyczące kwasów pięcio- i sześciowęglowych, siedmiowęglowych oraz ośmio- i dziewięciowęglowych.

Kwasy sjałowe, których występowanie i rola zostały omówione wcześniej, stanowią odrębną klasę połączeń. Ich synteza z uwagi na odmienne elementy strukturalne (grupy aminowe, dłuższy łańcuch boczny) stanowią tematy oddzielnych opracowań naukowych.^{4,5} Z tej przyczyny zostały wyłączone z dalszej części tej rozprawy.

3.1. Pentozy i heksozy

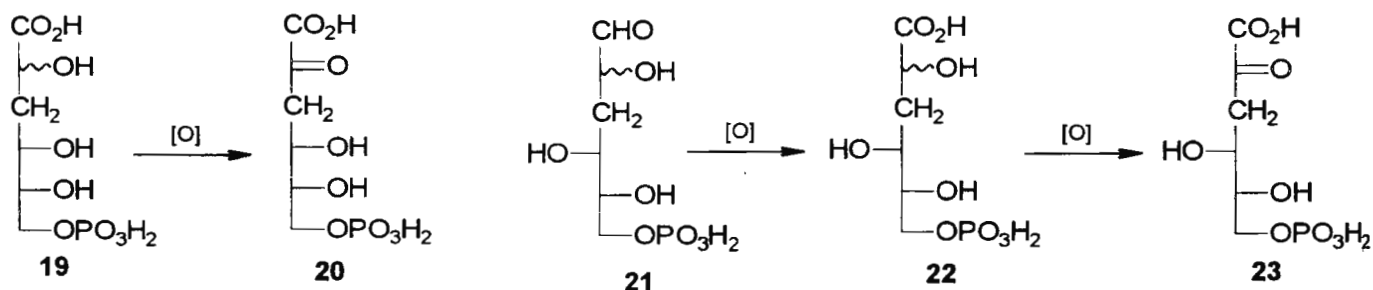
Ogromna rola kwasów ulozonowych i ich interesująca struktura inspirowały chemików do prowadzenia badań nad ich syntezą. Jednym z pionierów w tej dziedzinie był Szabó, który opisał syntezę kilku wybranych pięcio-, sześcio- i siedmiowęglowych kwasów z tej grupy.^{42,43} Zaprezentowana metodyka opiera się na selektywnym utlenianiu kwasów 3-deoksy-aldonowych za pomocą nadchloranu (bądź nadjodanu) sodu w obecności tlenku wanadu(V). Synteza najprostszego kwasu 3-deoksy-pentulozonowego, w formie fosforanu **16** (Schemat 3.1) zastała przeprowadzona na dwóch niezależnych drogach. W pierwszej z nich 5-fosforan kwasu ksylometasacharynowego (mieszanka 5-fosforanów kwasów 3-deoksy-*D*-erytro- i *D*-treo-pentonowych) (**17**), otrzymany w

wyniku alkalicznej degradacji 3,5-fosforanu ksylozy, był utleniany w opisanych wyżej warunkach a otrzymany α -oksokwas izolowano jako sól litową metodą chromatografii jonowymienną. W drugiej metodzie 6-fosforan kwasu izosacharynowego (mieszanina 6-fosforanów kwasów 2-C hydroksymetylo-D-erytro- i D-treo-pentonowych) (**18**), otrzymany na drodze alkalicznej degradacji 4,6-fosforanu D-glukozy, był traktowany NaIO_4 . Rozszczepienie wiązania z jednoczesnym utlenieniem grupy hydroksylowej prowadziło do kwasu **16**, również wyizolowanego w formie soli.



Schemat 3.1

W analogiczny sposób opisano syntezę kwasów heksulozonowych. Utlenianie 6-fosforan kwasu glukometasacharynowego **19** prowadzi do 6-fosforan kwasu 3-deoksy-D-erytro heksulozonowego (**20**) (Schemat 3.2). W celu otrzymania kwasu 3-deoksy-D-treo heksulozonowego (również w postaci naturalnie występującego 6-fosforan **23**) dwuetapowym utlenianiu poddawano 6-fosforan 3-deoksy-D-ksylo-heksozy (**21**) (Schemat 3.2.). W pierwszym etapie, w wyniku utleniania bromem, otrzymano odpowiedni fosforan kwasu deoksyaldonowego **22**, który utleniany dalej nadchlorańcem ulegał przekształceniu w oczekiwany kwas heksulozonowy **23**.

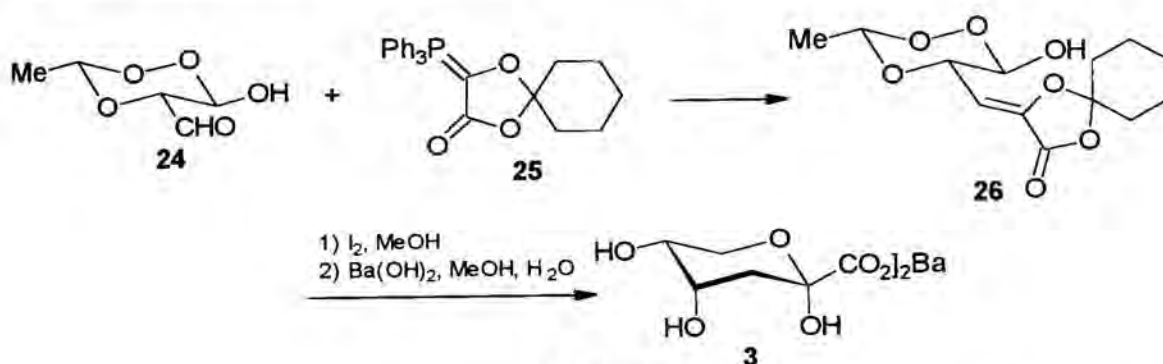


Schemat 3.2

Opisana metoda pozwoliła na otrzymanie i potwierdzenie struktury naturalnie występujących fosforanów kwasów ulozonowych. Z uwagi jednak na niskie wydajności całkowite (nie przekraczające 10%) ma ona obecnie znaczenie wyłącznie historyczne.

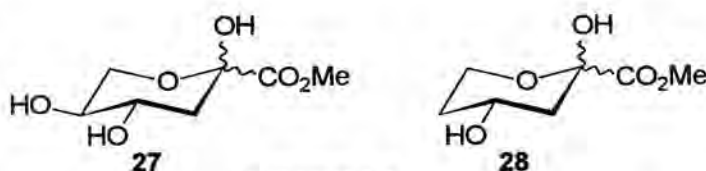
Interesującą, stereokontrolowaną metodę syntezy kilku podstawowych kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych, zaprezentował Ramage.⁴⁴ Jej istotą jest homologacja odpowiednich aldehydów aldozowych o jeden, bądź dwa atomy węgla metodą Wittiga. Założenia pracy ilustruje synteza kwasu 3-deoksy-2-keto-glukonowego (Kdg, **3**) przedstawiona na Schemacie 3.3. W reakcji aldehydu **24**

(otrzymywanego z 4,6-etylideno-D-glukozy w wyniku reakcji z NaIO_4) z reagentem Wittiga **25** powstaje addukt **26** (mieszanina izomerów geometrycznych). Jego deprotekcja za pomocą 1% roztworu jodu w metanolu prowadzi do odpowiedniego triolu, przekształconego po hydrolizie w oczekiwany kwas heksulozonowy **3** w postaci soli barowej.



Zaletą opisaną syntezą obok wysokiej stereoselektywności jest możliwość jej aplikacji do wyższych kwasów ulozonowych. Jej zastosowanie do otrzymywania kwasów siedmio- i ośmiowęglowych zostanie opisane w dalszej części rozprawy.

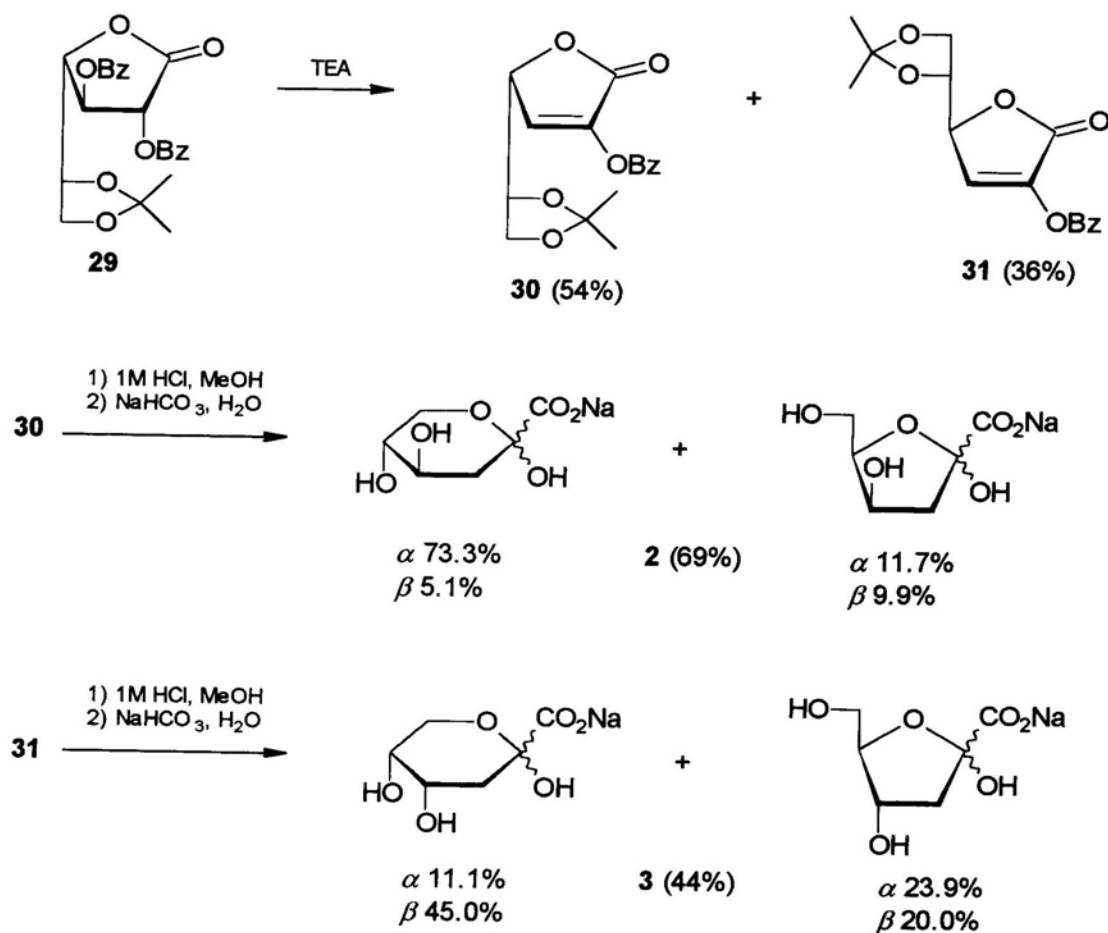
W 1991 roku Anker⁴⁵ przedstawił syntezę kwasu 3-deoksy-D-erythro-heksulozonowego (**3**), z glukono-1,5-laktonu. Kluczową reakcją sześćoetapowej syntezy był proces zasadowej β -eliminacji laktonu (podobnie jak na Schemacie 3.5). Finalny produkt izolowano z wieloskładnikowej mieszaniny, z umiarkowaną wydajnością, w postaci pary anomerów. Kilka lat później, ten sam autor przedstawił syntezę dwóch nowych analogów Kdg: ⁴⁶ estru metylowego kwasu 3-deoksy-L-treo-heks-2-ulozonowego (5-*epi*-Kdg, **27**) i estru metylowego kwasu 3,5-dideoksy-D-glicero-heks-2-ulozonowego (5-deoksy-Kdg, **28**) (Schemat 3.6). Zaproponowana metodyka,



nawiązuje do poprzednich badań; opisane analogi otrzymano na drodze reakcji epimeryzacji, bądź eliminacji grupy hydroksylowej.

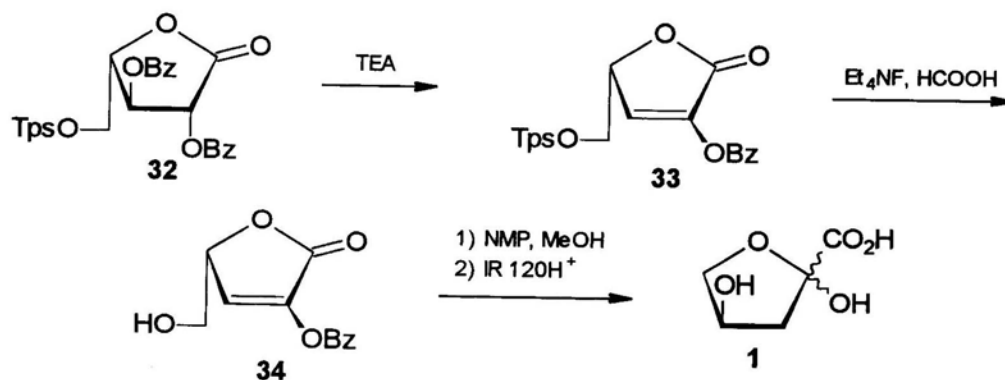
Rozwinięciem tych badań była przedstawiona przez Thiema generalna metoda syntezy kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych, opierająca się na reakcji β -eliminacji 1,4-alidonolaktonów.¹ Schemat 3.5 przedstawia syntezę kwasów 3-deoksy-heksulozonowych. Odpowiednio zabezpieczony D-galaktono-1,4-lakton **29** w wyniku reakcji eliminacji prowadzonej wobec trietyloaminy, zostaje przekształcony w dwa izomeryczne C-4 epimery **30** i **31** z wydajnościami, odpowiednio 54 i 36%. Po rozdzieleniu otrzymanych enoli metodami chromatograficznymi, związki poddano reakcjom deprotekcji i zasadowej hydrolizy, prowadzącym do spontanicznego otwarcia pierścienia

laktonowego i ponownej cyklizacji do form furanozowych i piranozowych soli sodowych kwas 3-deoksy-D-*treo*-heks-2-ulozonowego (2) i 3-deoksy-D-*erythro*-heks-2-ulozonowego (3).



Schemat 3.5

Podobna sekwencja reakcji, zastosowana dla L-arabino-1,4-laktonu (32) (Schemat 3.0 daje ester metylowy formy furanozowej kwasu 3-deoksy-L-*glicero*-pent-2-ulozonowego 1.

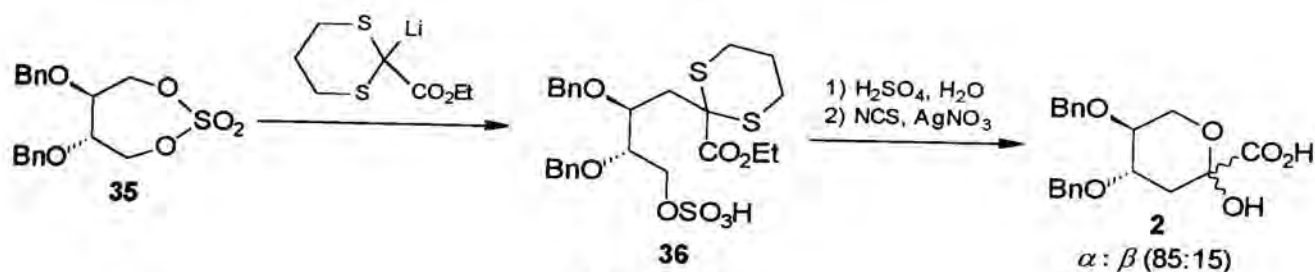


Schemat 3.6

Powyższa praca pozwala na zaprojektowanie syntezy naturalnych kwasów pentulo i heksulozonowych, jak również ich analogów. Autorzy anonsują również badania na wykorzystaniem metody w syntezie wyższych kwasów 3-deoksy-ulozonowych. Największy

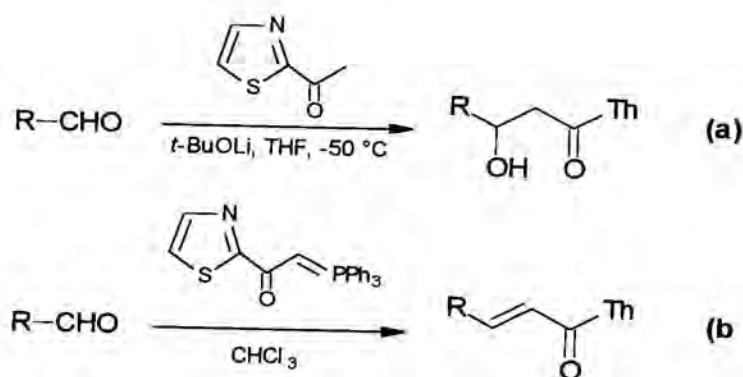
ograniczeniem tej metody jest fakt powstawania wszystkich możliwych form izomerycznych produktów.

Interesującą syntezę kwasu 3-deoksy-L-treo-heks-2-ulozonowego zaprezentował Baudouy.⁴⁷ Kluczowym etapem procesu, wzorowanego na wcześniejszych badaniach van Booma, jest reakcja cyklicznego sulfonu **35** (otrzymanego w trój etapowej sekwencji reakcji z L-(+)-winianu dietylu) z anionem 2-etoksykarbonylo-1,3-ditianu (Schemat 3.7). Produkt kondensacji **36** przekształcono w kwas aldonowy **2** w wyniku utleniającej hydrolizy i cyklizacji. Całkowita wydajność ośmioetapowej syntezy wynosiła ok. 40%.



Schemat 3.7

Oryginalne syntezy kilku naturalnych kwasów 3-deoksy-ulozonowych przedstawił Dondoni.⁴⁸ W metodzie Dondoniego syntetycznym ekwiwalentem funkcji karboksylowej jest grupa tiazolowa. Aldehydy cukrowe ulegają kondensacji z 2-acetylo-tiazolem. Cyklizacja produktów reakcji i kolejna utleniająca hydroliza pierścienia heterocyklicznego daje finalne kwasy ulozonowe. Pierwszy etap kondensacji zrealizowany może być dwojako. W pierwszej metodzie aldehyd poddawany jest reakcji z enolową formą 2-acetylo-tiazolu, generowaną za pomocą *tert*-butanolanu litu w tetrahydrofuranie (Schemat 3.8 a).^{48a} Wydajności produktów wahają się w granicach 50-60%, a uzyskiwany stosunek diastereoizomerów może dochodzić do (92:8) na korzyść formy *anti*, co autor tłumaczy kinetyczną kontrolą reakcji, w oparciu o „niechelatowy” mechanizm Felkina-Ahna-Houka indukcji asymetrycznej.⁴⁹

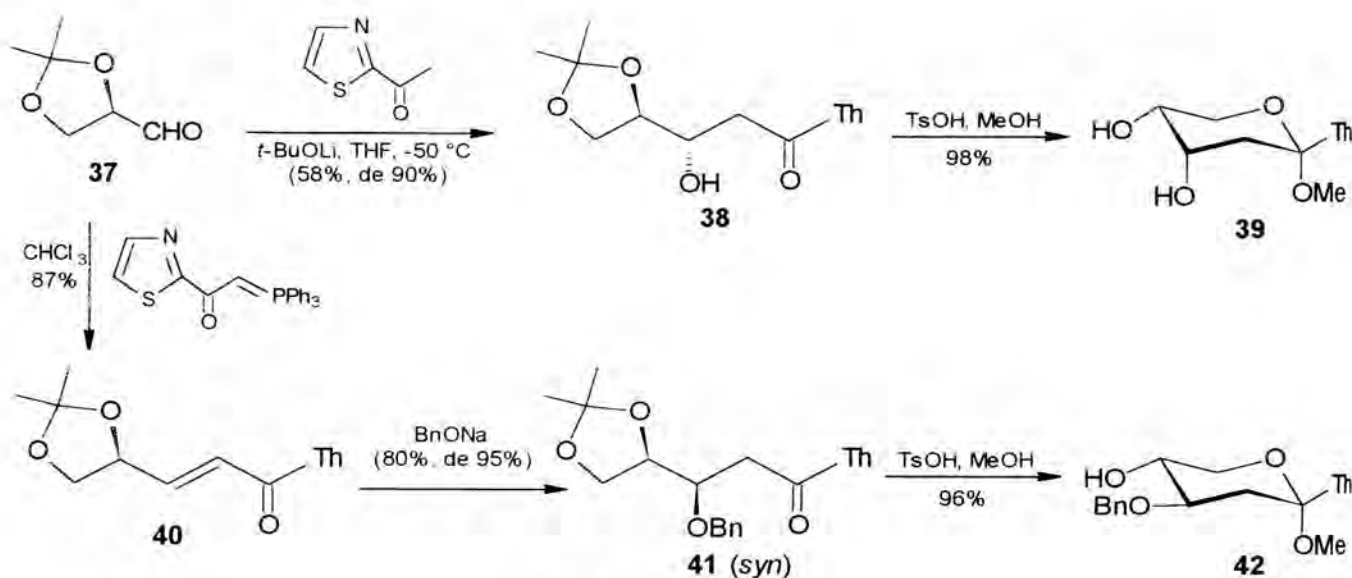


Schemat 3.8



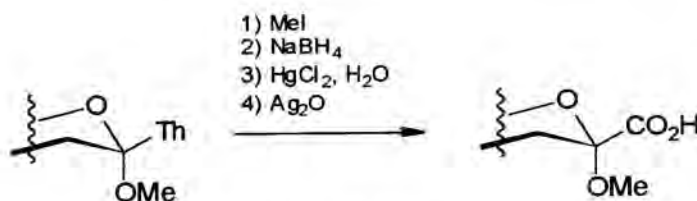
Druga metoda jest klasyczną reakcją Wittiga aldehydu z ylidem tiazolowym (Schemat 3.9b).^{48b} Reakcje kondensacji przebiegają z dobrymi wydajnościami (60-80%), prowadząc do oczekiwanych, z uwagi na stabilizujący charakter ylidu karbonylowego, *E*-2-tiazoilo- α,β -enonów. Kolejnym etapem jest diastereo selektywna *syn* addycja typu Michaela anionu alkoksylogowego (zwykle benzoksylanu sodu). Orientację reakcji autorzy tłumaczą w oparciu o model stanu przejściowego Felkina-Ahna, według którego stereochemia produktu powstającego w reakcji addycji do wiązania podwójnego alkenów jest wynikiem takiego usytuowania podstawników, że α -podstawnik lokuje się antyperiplanarnie do tworzącego się nowego wiązania, a podstawnik „średni” jest usytuowany, jak piszą autorzy, „on the side position”.⁴⁹

Schemat 3.9 przedstawia zastosowanie opisanych metod w syntezie kwasów sześciowęglowych. Aldehyd **37** poddawany reakcji z enolową formą 2-acetylo-tiazolu daje triol **38** z 58% wydajnością i dobrą diastereo selektywnością. Kwasna metanoliza tego połączenia prowadzi do cyklicznej formy o szkielecie Kdg: 3-deoksy-*D*-erytro **39**,^{48a} w której grupa tiazolowa jest prekursorem ugrupowania karbonylowego. Ten sam aldehyd **37** poddany reakcji Wittiga z pochodną tiazolu, a następnie stereoselektywnej addycji tlenu benzylu i cyklizacji w analogicznych warunkach prowadzi do izomeru *D*-treo (**42**).^{48b}



Schemat 3.9

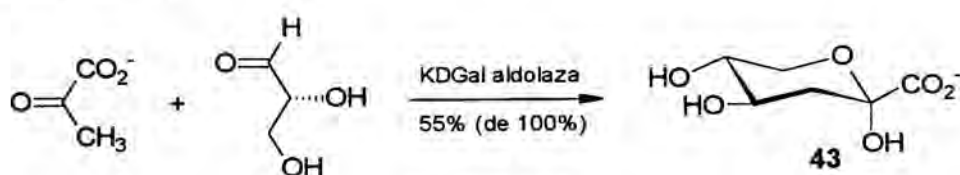
Klasyczne metody hydrolizy pierścienia tiazolowego pozwalają, zdaniem autorów, na stosunkowo łagodne przekształcenie go w grupę aldehydową, utlenianą dalej do funkcji karboksylowej. Schemat 3.10 przedstawia zaproponowaną przez Dondoniego sekwencję reakcji.



Schemat 3.10

Przedstawiona metodologia pozwala na otrzymanie również wyższych kwasów ulozonowych, co zostanie zaprezentowane w dalszych częściach tej pracy.

Wyjaśnienie przez Entnera i Doudoroffa³⁴ biosyntezy kwasów 3-deoksy-ulozonowych *in vivo* pociągnęło za sobą próby laboratoryjnej syntezy tych połączeń na drodze kondensacji aldolowej pochodnych kwasu pirogronowego. Portsmouth,^{50a} opierając się na wcześniejszych wynikach Cornfortha,^{50b} przeprowadził kondensację aldehydu D-glicerynowego z kwasem pirogronowym. Wynikiem piętnastogodzinnej reakcji, prowadzonej w roztworze buforu fosforanowego, było wyizolowanie mieszaniny diastereoizomerycznych kwasów 3-deoksy-D-erytro- i D-treo-heks-2-ulozonowego z niskimi wydajnościami. Brak stereoselektywności reakcji, a co za tym idzie konieczność żmudnego rozdzielania produktów kondensacji sprawiają, że metoda ta nie znalazła szerszego wykorzystania. Dopiero zastosowanie w tej reakcji enzymów pozwoliło na uzyskanie zadowalających wyników. Augé⁵¹ przeprowadziła analogiczną reakcję kondensacji przy udziale enzymów zawartych w ekstrakcie z grzyba *Aspergillus terreus* (Schemat 3.11). Kwas 3-deoksy- α -D-treo-heks-2-ulozonowy **43** był jedynym wydzielonym produktem reakcji. Uzyskane w eksperymencie rezultaty zachęciły badaczy do wykorzystania tej metody w celu otrzymania wyższych kwasów ulozonowych (Dah i 5-*epi*-Dah).



Schemat 3.11

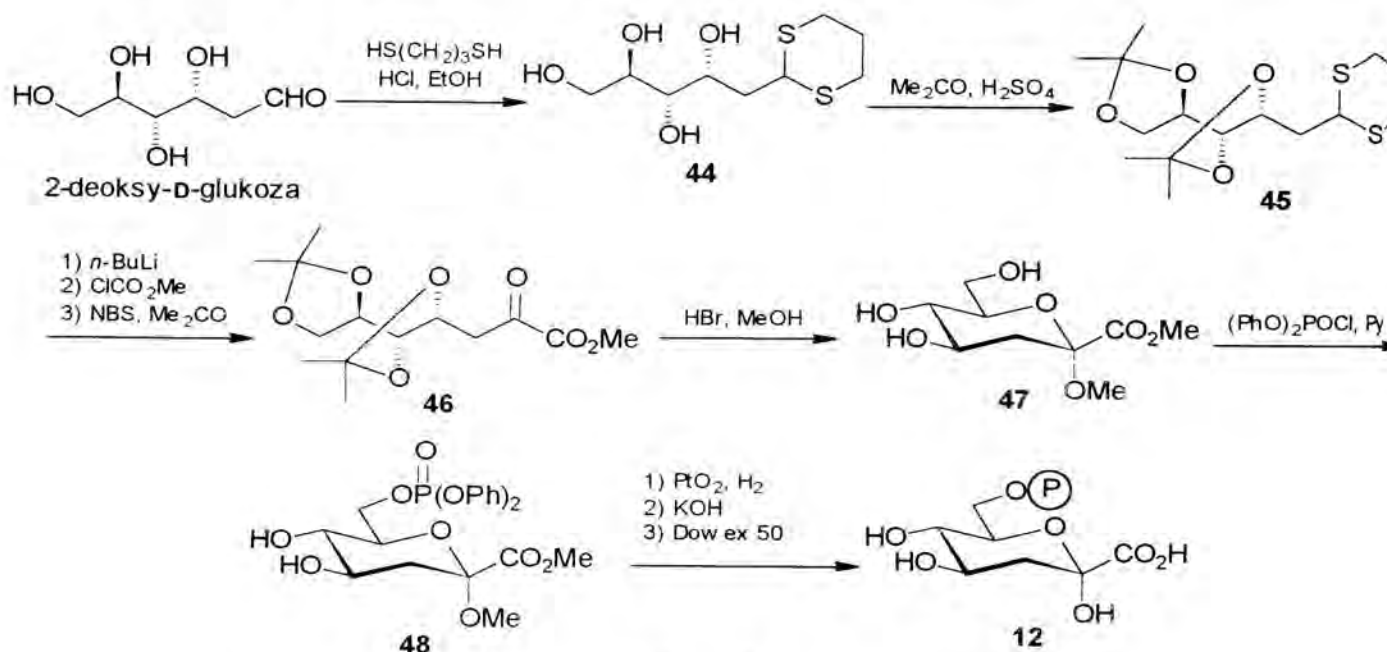
Wong,⁵² stosując aldolazę Kdo (EC 4.1.2.23) z ekstraktu z *Auereobacterium barkerei*, przeprowadził serię udanych kondensacji aldolowych dwudziestu naturalnych i modyfikowanych cukrów prostych. Wykazał tym samym wszechstronność badanej katalizy enzymatycznej. Stosując jako substrat analog aldehydu D-glicerynowego konfiguracji L, otrzymał, zgodnie z przewidywaniami C-5 epimer kwasu **43**, czyli Kdg.

W ostatnich latach, Toone⁵³ przeprowadził taką samą kondensację katalizowaną wydzielonym z ekstraktu roślinnego enzymem – aldolazą KDGal, potwierdzając wyniki Augé i Wonga.

3.2. Heptozy

Jak już wspomniałem, kwas 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowy (Dah, **4**) jest jedyn naturalnie występującym (w postaci 7-fosforanu) przedstawicielem siedmiowęglowych kwas 3-deoksy-ulozonowych. Pierwsza opisana synteza tego połączenia opierała się na reakcji przyłączenia cząsteczki cyjanowodoru do 2-deoksy-D-arabino-heksozy.⁵⁴ Transformacja otrzymanego kwasu 3-deoksy-D-gluko-heptonowego w 7-fosforan i jego utlenianie prowadziło do oczekiwanej kwasu aldulozonowego z bardzo niskimi wydajnościami. Próby ulepszenia tej procedury przez Szabó⁴³ również nie zwiększyły atrakcyjności metody.

Klasyczna synteza tego związku w postaci 7-fosforanu (Dahp) pochodzi z laboratorium Knowlesa.⁵⁵ Substratem w syntezie była 2-deoksy-glukoza, posiadająca tę samą stereochemię trzech atomów węgla co Dah. Przekształcenie jej w formę ditioacetalu (Schemat 3.12) i przeprowadzenie reakcji typu *umpolung* z chloromrówczanem metylu „wzbogaciło” cząsteczkę cukru o jeden atom węgla. Utleniająca hydroliza pierścienia ditianowego i usunięcie zabezpieczeń izopropylidenowych doprowadziło do otrzymania estru metylowego **47**, który w prosty sposób został przekształcony w 7-fosforan kwasu 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowego (**12**).

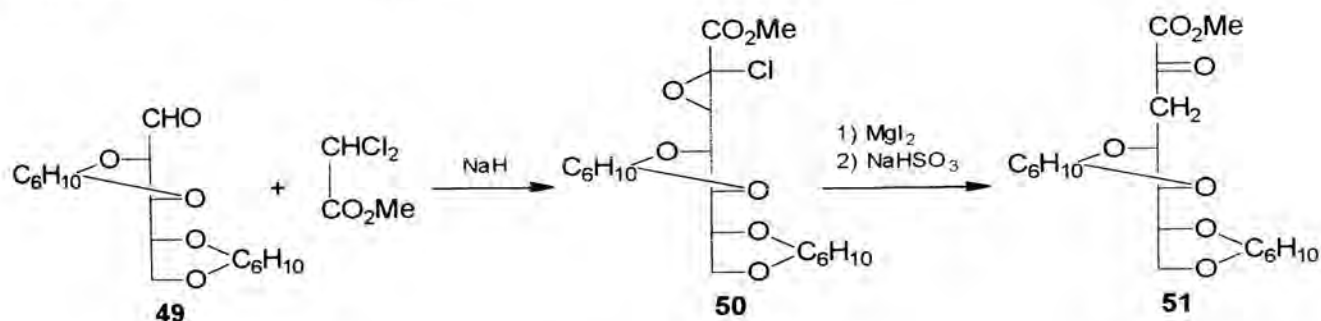


Schemat 3.12

Całkowita wydajność ośmioetapowej syntezy wynosi ok. 6%. Jej główną wadą jest stosowanie jako substratu 2-deoksy-glukozy, której cena rzutuje na koszt całej syntezy.

W zaproponowanej przez Zhdanova⁵⁶ syntezie Dah, otwarta forma pięciowęglowej 2,3:4,5-di-O-cykloheksylideno-aldehydo-D-arabinozy (**49**) została poddana kondensacji z dichlorooctanem

metylu w obecności wodoru sodu (Schemat 3.13). Produktem reakcji była 2-chloro-2,3-epoksy pochodna **50**. Ten związek potraktowany jodkiem magnezu, a następnie poddany redukcji wodorosiarczynem sodu przekształca się w 3-deoksy-2-keto ester **51**. Deacetalizacja tego związku pod działaniem 50% kwasu trifluorooctowego prowadzi do piranozowej formy estru metylowego Dah w postaci mieszaniny anomerów.



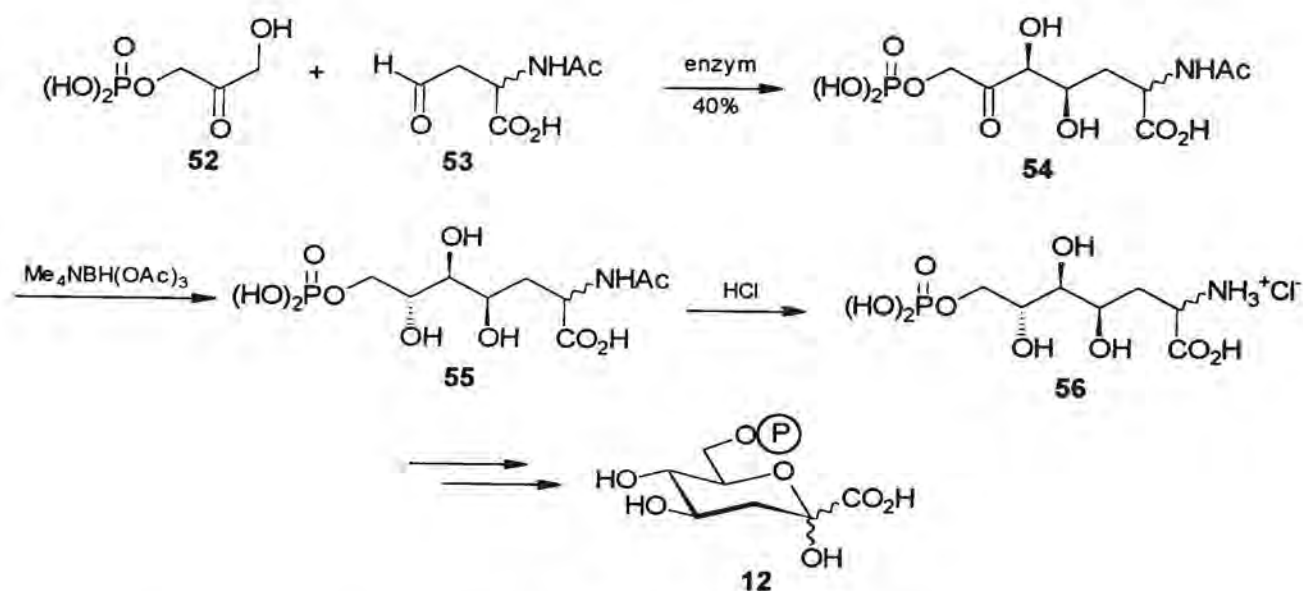
Schemat 3.13

Podobnie jak poprzednio, stereochemia końcowego produktu wynika wprost ze stereochemii wykorzystanego substratu. Tworzenie się w wyniku reakcji cyklizacji mieszaniny anomerów znacznie obniża wartość syntezy.

W 1975 roku Hermann i Poling,⁵⁷ wzorując się na dobrze poznanym cyklu szikimowym, przedstawili syntezę Dahp, bazującą na katalizowanej jonami metali kondensacji aldolowej kwasu pirogronowego i 4-fosforanu erytrozy. W jednoetapowym, mało wydajnym procesie autorzy otrzymali mieszaninę Dahp (**12**) i C-4-*epi*-Dahp (7-fosforan kwasu 3-deoksy-D-rybo-hept-2-ulozonowego).

Frost ze współpracownikami⁵⁸ zastosował skomplikowany układ enzymatyczny do otrzymywania Dahp z D-fruktozy. Jednak użycie kosztownych i nietrwałych enzymów, jak również niepowtarzalność wyników spowodowało, że metoda nie okazała się konkurencyjna w stosunku do klasycznej, chemicznej syntezy Dahp opracowanej przez to samo laboratorium.⁵⁵

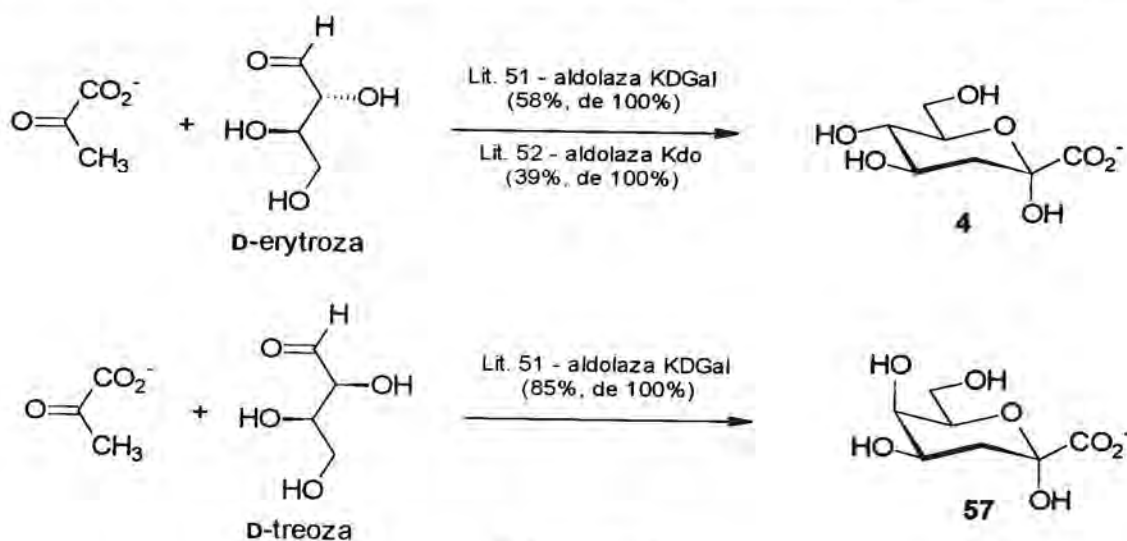
Ciekawym rozwiązaniem było połączenie metody enzymatycznej z zaletami klasycznej syntezy organicznej. Whitesides⁵⁹ badał kondensację fosforanu dihydroksyacetonu (**52**) z aldehydem **53** w obecności enzymu – aldolazy wyizolowanej z mięśni królika (EC 4.1.2.13), otrzymując wyłącznie jeden produkt kondensacji – fosforan **54** (Schemat 3.14). Redukcja ugrupowania ketonowego przebiegała z niską stereoselektywnością, prowadząc w najlepszym z przypadków do mieszaniny stereoizomerów w proporcji (4:1) na korzyść oczekiwanego izomeru **55**. Kwaśna hydroliza pozwoliła na usunięcie grupy N-acetylowej, pozostawiając nienaruszony ester fosforanowy, który w wyniku kilkusetapowego procesu transaminowania i cyklizacji przekształcony został w mieszaninę anomerów Dahp (**12**).



Schemat 3.14

Zastosowanie w opisanej reakcji enzymu pozwoliło na stereospecyficzne wygenerowanie dwóch nowych centrów chiralności. Niska wydajność całkowita procesu (13%) i otrzymanie finalnego produktu w postaci mieszaniny anomerów są poważnymi ograniczeniami opisanej metody.

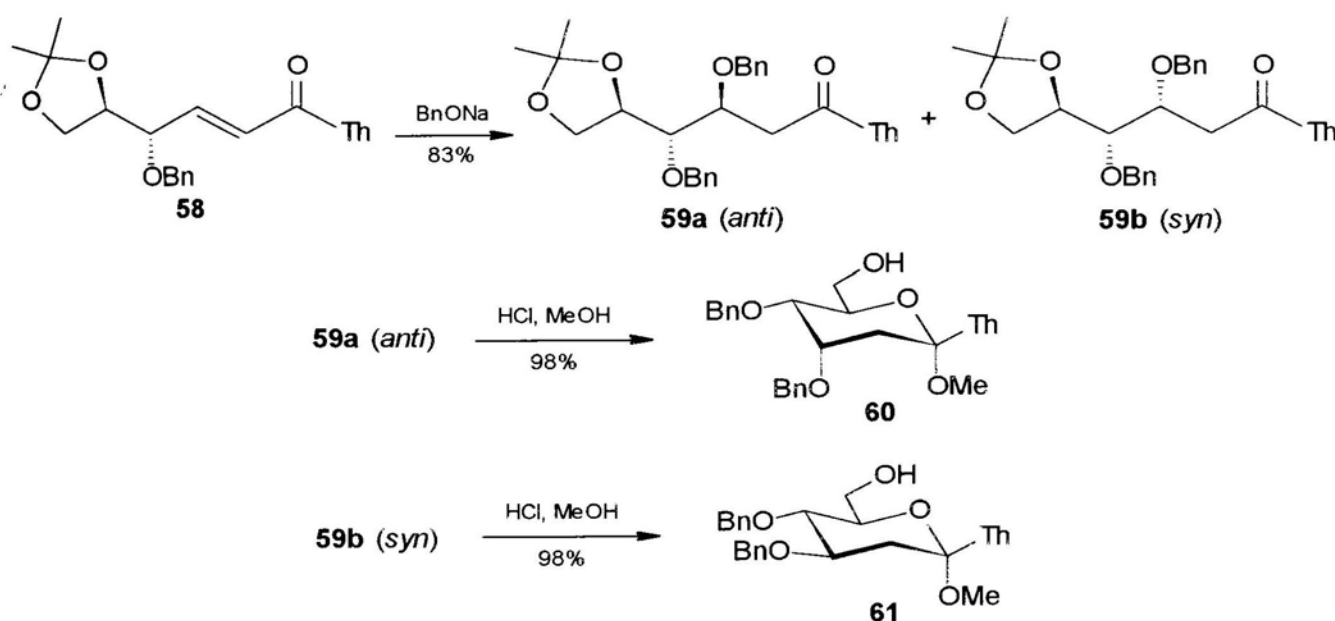
Najciekawsze wyniki w obszarze syntezy enzymatycznej kwasów 3-deoksy-heptulozonowych otrzymali Augé⁵¹ i Wong.⁵² Wyniki ich eksperymentów przedstawia Schemat 3.15.



Schemat 3.15

Kondensacja D-erytrozy z kwasem pirogronowym prowadzi w obydwu przypadkach do kwasu 3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulozonowego (4) z całkowitą stereoselektywnością. Ponadto, Wong kondensując D-treozę z kwasem pirogronowym wobec aldolazy Kdo, zawartej w ekstrakcie z *Auereobacterium barkerei*, otrzymał 5-epi-Dah (kwas 3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulozonowy, 57).

W celu otrzymania kwasów siedmiowęglowych Dondoni poddawał kondensacji jednostki pięciowęglowe z dwuwęglowym syntonem acetylotiazolu.⁴⁸ Reakcje przeprowadzone były według schematu opisanego poprzednio dla heksoz. I tak, addycja tlenku benzylu do α,β -enonu **58** otrzymanego z aldehydu 2-*O*-benzylo-3,4-*O*-izopropylideno-*D*-erytrozowego prowadzi do mieszaniny adduktów **59** *anti* i *syn* w proporcji (78:22) (Schemat 3.16). Po rozdziale metodami chromatograficznymi, obydwa związki przekształcono w formy piranozowe o konfiguracjach odpowiednio: *D*-*rybo* (**60**) i *D*-*arabino* (**61**). Niespodziewanie, zamiana grup zabezpieczających w wyjściowym aldehydzie (4-*O*-benzylo-2,3-*O*-izopropylideno) spowodowała odwrócenie orientacji w reakcji addycji, w wyniku czego otrzymano związki *anti* i *syn* w proporcji (19:81).^{48b} Zastosowanie do otrzymywania związku **59** reakcji kondensacji aldolowej (zamiast reakcji Wittiga) prowadzi wyłącznie do związku *anti*-**59**, a w konsekwencji do kwasu 3-deoksy- α -*D*-*rybo*-hept-2-ulozonowego.^{48a}

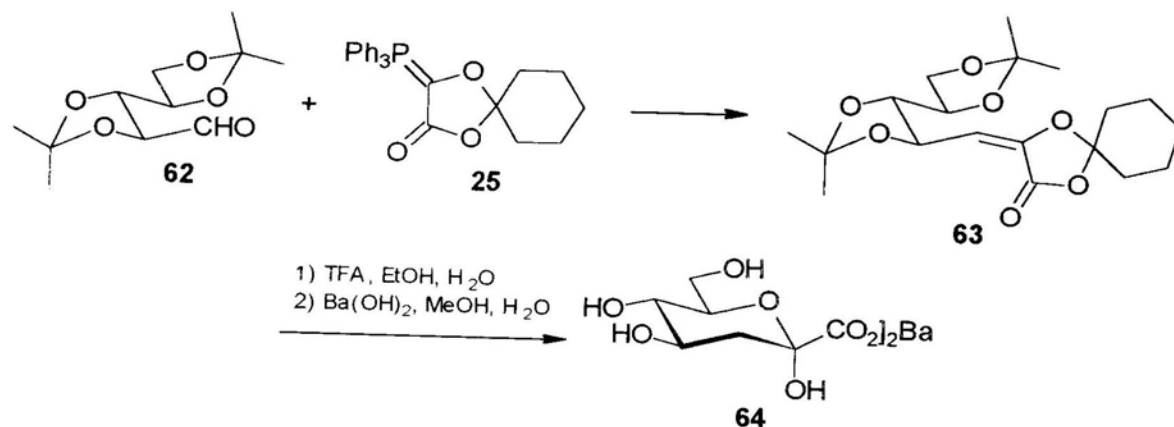


Schemat 3.16

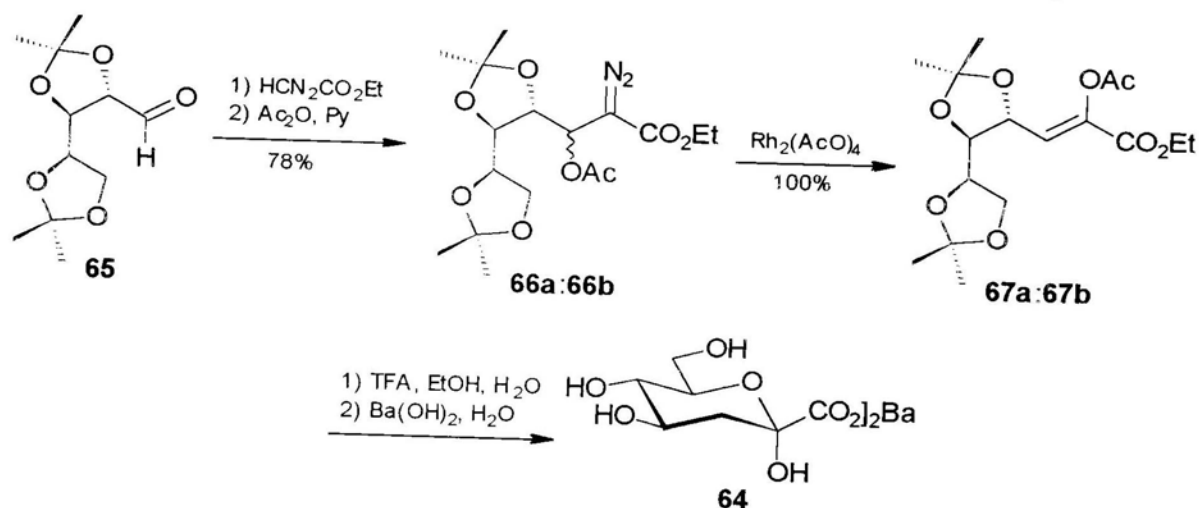
Najczęściej stosowana w syntezie siedmiowęglowego układu Dah metodologia polega na homologacji naturalnego cukru pięciowęglowego - *D*-arabinozy - dwuwęglowym syntonem. Cukier ten oferuje zgodną z Dahp stereochemię trzech centrów asymetrii. Przedstawione poniżej metody różni sposób homologacji cząsteczki cukru.

W syntezie Ramage⁴⁴ aldehyd arabinozowy **62** ulega kondensacji z odczynnikiem Wittiga **25** (Schemat 3.17). Otrzymywane w wyniku reakcji obydwie formy związku **63**: *Z* (powstająca w znacznej przewadze) i *E* mogą być następnie przekształcane w Dah. Usunięcie zabezpieczeń

izopropylidenowych następowało pod działaniem kwasu trójfluorooctowego, a otrzymany układ ylidendioksolanonu był przekształcany w sól barową Dah **64** pod działaniem zasady barowej mokrym metanolem. W celu zademonstrowania retencji stereochemii centrów asymetrii arabino autorzy otrzymali również tą metodą 6-*epi* pochodną **64**, stosując L-arabinozę jako substrat.

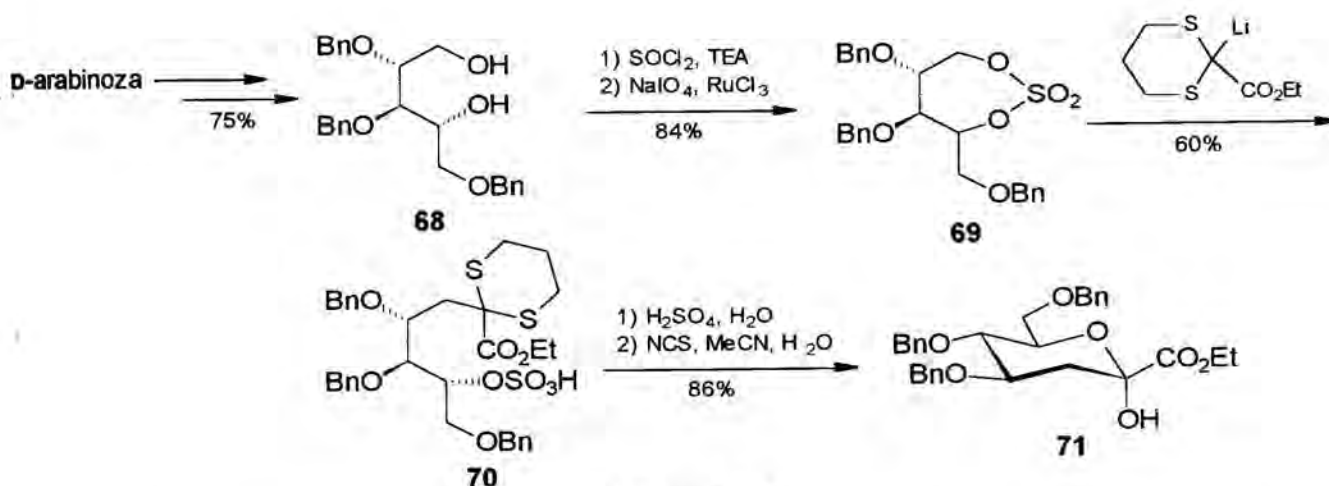


Stereochemiczną analogię pomiędzy Dah i D-arabinozą wykorzystał López-Herrera. W pierwszym etapie jego syntezy, aldehyd 2,3:4,5-di-O-izopropylideno-D-arabinozowy **65** uległ kondensacji z diazoocetanem etylu bez rozpuszczalnika i udziału katalizatorów (Schemat 3.18) dając β -hydrokso- α -diazo ester **66** w postaci mieszaniny diastereoizomerów w proporcji (3:2). Składniki tej mieszaniny rozdzielono chromatograficznie i ustalono ich struktury za pomocą technik NMR. Katalizowana jonami rodem dekompozycja **66a** prowadzi do Z octanu enolu **67** ilościowo i stereospecyficznie. Taka sama reakcja w przypadku drugiego diastereoizomeru **66b** prowadzi do odpowiedniego E-**67** izomeru. W wyniku kwaśnej hydrolizy obu izomerów otrzymano Dah teoretyczną wydajnością. Produkt został scharakteryzowany w postaci soli barowej **64**.



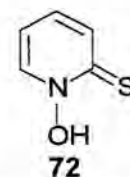
Praca Lópeza-Herrery prezentuje jedną z najciekawszych i najlepszych syntez Dahp. Uzyskiwane wydajności są wysokie, a stosowane, łagodne metody umożliwiają rozszerzenie metody na bardziej labilne analogi kwasów ulozonowych. Wykorzystanie tej metody do syntezy Kdo zostanie przedstawione w dalszej części tego rozdziału.

W metodzie van Booma⁶¹ otwarta forma D-arabinozy jest homologowana dwoma atomami węgla pochodzącymi z 2-etoksykarbonylo-1,3-ditianu (atomy węgla C-1 i C-2 przyszłego układu Dahp). W pracy przedstawiono syntezy kilku związków, będących początkowymi elementami cyklu szikimowego. Substratem do wszystkich reakcji był cykliczny sulfon **69**, otrzymany w kilkietapowej sekwencji reakcji z arabinozy (Schemat 3.19). Jego reakcja z 2-lito-2-etoksykarbonylo-1,3-ditianem prowadzi do związku **70**, który w wyniku prowadzonej *in situ* łagodnej reakcji usunięcia grupy SO₃H i hydrolizy funkcji ditioketalowej daje anomerycznie czysty ester etylowy Dah **71**. Całkowita wydajność procesu, w przeliczeniu na arabinozę wynosi 32%.

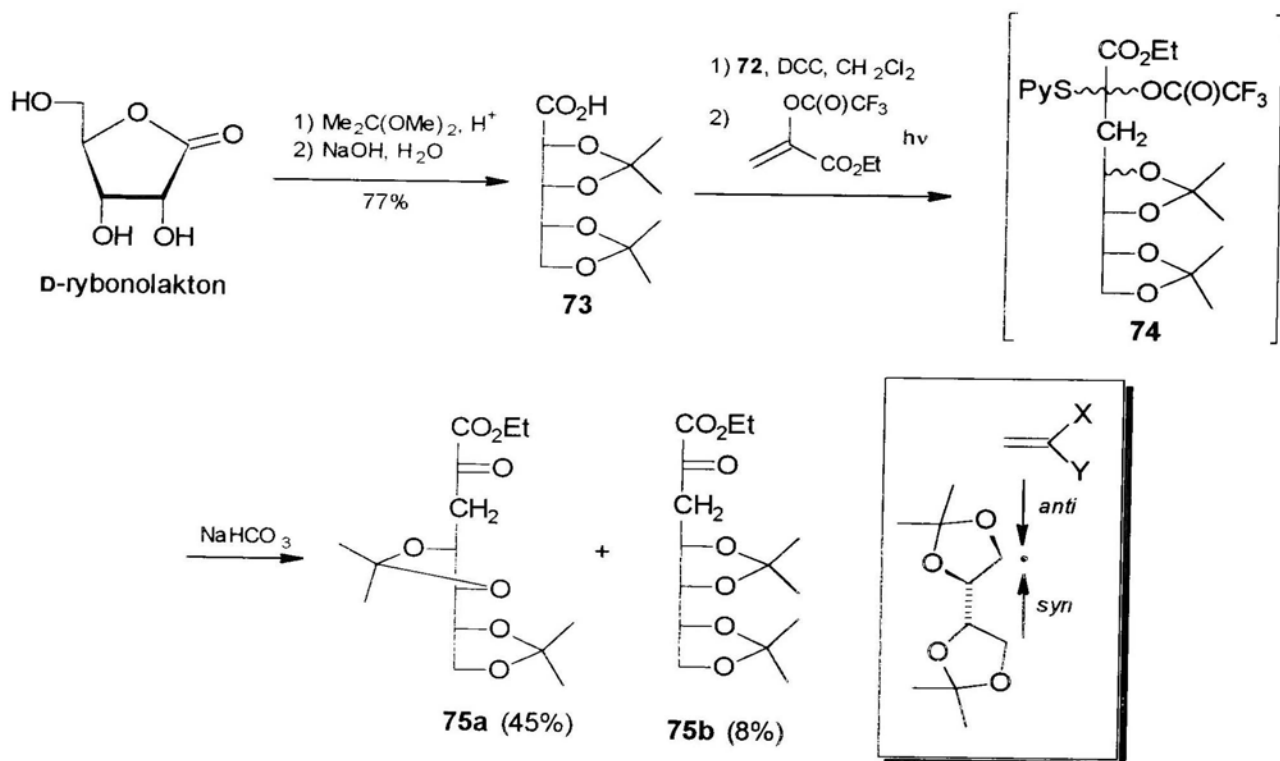


Schemat 3.19

Reakcje wolnorodnikowego tworzenia wiązania węgiel-węgiel były badane przez Bartona. W swoich syntezach najczęściej generował układy wolnorodnikowe z *O*-acylowych pochodnych *N*-hydroksy-2-tiopyridonu **72** (ester Bartona). W zaproponowanej metodzie syntezy Dahp jako substrat zastosowano D-rybonolakton.⁶² Otwarcie pierścienia laktonowego, wymuszone założeniem zabezpieczeń izopropylidenowych, a następnie zasadowa hydroliza estru metylowego, doprowadziły do utworzenia kwasu **73** (Schemat 3.20). Estryfikację otrzymanego kwasu *N*-hydroksy-2-tiopyridonem prowadzono wobec 1,3-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) w dichloroetanie. Fotoliza powstałego połączenia w obecności 2-(trifluoroetoksy)-akrylanu etylu doprowadziły do oczekiwanego adduktu **74**. Ten intermediat był hydrolizowany w wodnym roztworze NaHCO₃, dając ester etylowy kwasu 4,5:6,7-di-*O*-

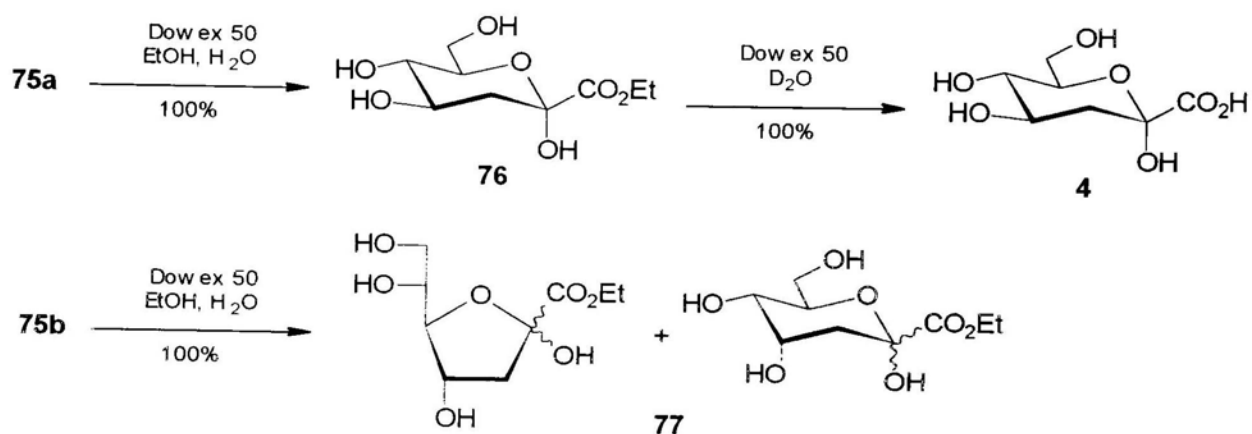


izopropylideno-3-deoksy-D-*arabino*-hept-2-ulozonowego **75a** z 45% wydajnością, po oczyszczeniu metodą chromatografii kolumnowej od jego C-4 epimeru. Jak można było oczekiwać związek o konfiguracji *arabino* był produktem dominującym. Wynika to z trudności zbliżenia się olefiny pięciocząłowego rodnika od strony *syn* z uwagi na zawady przestrzenne (Schemat 3.20).



Schemat 3.20

Usunięcie zabezpieczeń izopropylidenowych z **75a** prowadzi do otrzymania cyklicznej formy estylowego Dah **76**, a w konsekwencji dalszej hydrolizy do wolnego kwasu **4** (Schemat 3.21).



Schemat 3.21

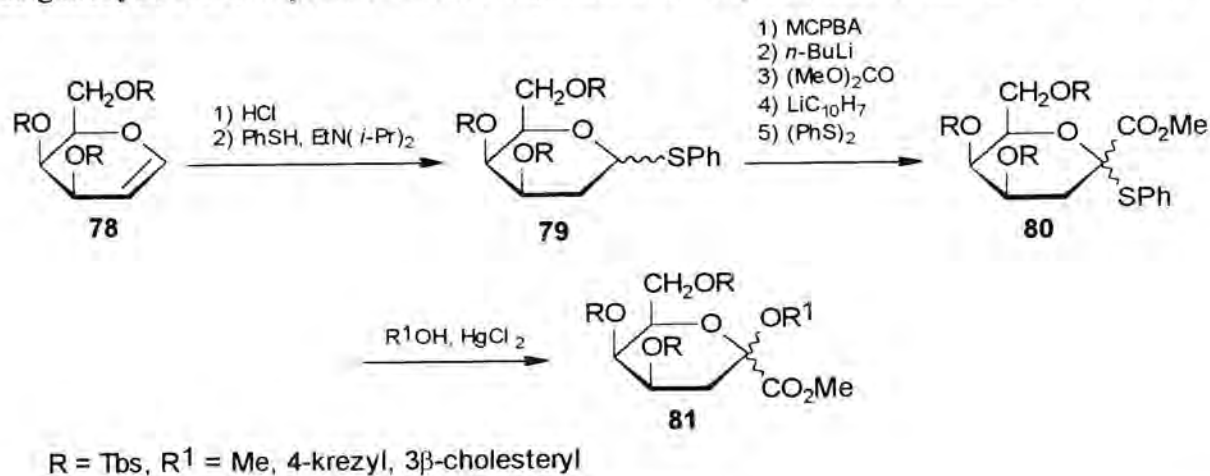
Analogiczna hydroliza została przeprowadzona również dla izomeru *rybo* **75b**. W tym wypadku badania technikami NMR potwierdziły występowanie w mieszaninie poreakcyjnej form

furanozowej i piranozowej obu anomerów 77. Wszystkie otrzymane kwasy zostały scharakteryzowane również w postaci soli barowych.

Przedstawiona synteza Bartona powinna być traktowana raczej jako ciekawostka eksperymentalna niż metoda otrzymywania docelowych kwasów. Jej główną wadą jest niska stereoselektywność kluczowego etapu syntezy.

Wszystkie przedstawione dotychczas metody opierały się na reakcji homologacji o jeden, bądź więcej atomów węgla otwartych form cukrowych. Co najmniej równie interesujące wydają się sposoby tworzenia wiązania węgiel-węgiel w przypadku formy acetalowej cukru. W tym przypadku regułą jest, że reakcje prowadzone są na centrum anomerycznym, a substrat cukrowy posiada stereochemię finalnego produktu.

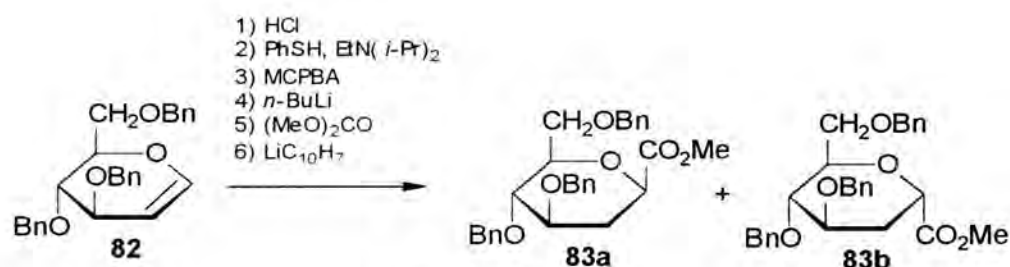
W pracach Cricha^{63,64} prekursorem szkieletu cukrowego jest pierścień glikalu. Reakcja 3,4,6-tri-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-*D*-galaktalu (78) z chlorowodem, a następnie z tiofenolem wobec zasady Hüniga, prowadzi do tioglikozydu 79 (Schemat 3.22), w proporcji anomerów $\alpha:\beta$ jak (1:14). W tej samej reakcji galaktalu z tiofenolem prowadzonej wobec katalitycznych ilości kwasu kamforosulfonowego otrzymano tioglikozyd 79 o dokładnie odwróconej proporcji anomerów. Utlenianie tioglikozydów kwasem *meta*-chloronadbenzoesowym daje sulfony, które po deprotonowaniu butylolem reagują z węglanem dimetylu, przyłączając resztę metoksykarbonylową. Produkt poddano kolejnej reakcji z naftalenkiem litu i disiarczkiem difenyłu, otrzymując tioglikozyd 80. Ten doskonały donor glikozyłu w reakcji z alkoholami, aktywowanej chlorkiem rtęci(II) prowadzi do glikozydów 81, w postaci mieszaniny anomerów o przewadze β nad α ok. (8-16:1).



Schemat 3.22

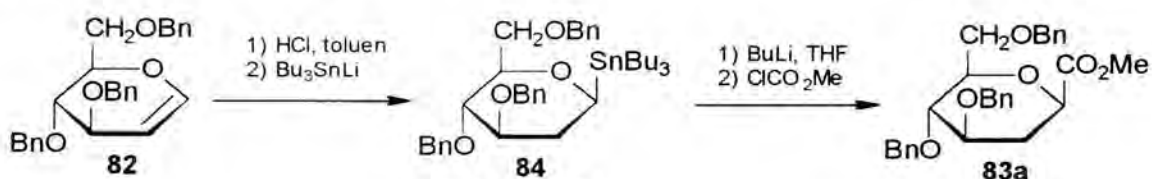
Kontynuując te badania,⁶⁴ autorzy ustalili, że po reakcji z naftalenkiem litu, można wydzielić kwasy 2,3-dideoksy-hept-2-ulozonowe. Zastosowanie w przedstawionej powyżej sekwencji reakcji

tri-*O*-benzylo- α -D-glukalu (**82**) pozwoliło na uzyskanie mieszaniny estrów metylowych kwasów 2,3-dideoksy- α -D- (**83a**) i β -D-*arabino*-hept-2-ulozonowego (**83b**) w proporcji (2:1) (Schemat 3.23).



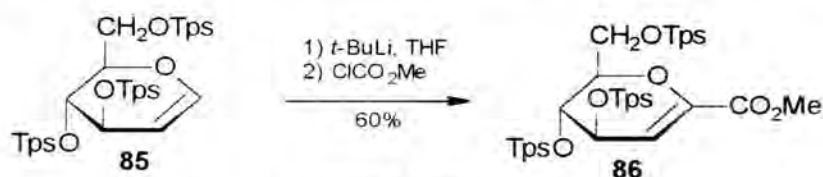
Schemat 3.23

Zainteresowanie się podobną tematyką przez Wightmana⁶⁵ zaowocowało opracowanie interesującej metody stereoselektywnej syntezy α -anomerów kwasów 2,3-dideoksy aldonowych. Otrzymany podobnie jak w poprzednich metodach, w wyniku reakcji addycji, anomeryczny chloro poddano reakcji z Bu₃SnLi otrzymując wyłącznie α -anomer **84** (Schemat 3.24). Ten z kolei reakcji z butylolitem i chloromrówczanem metylu ulegał przekształceniu w ester **83a** z całkowitą stereospecyficznością i 56% wydajnością.



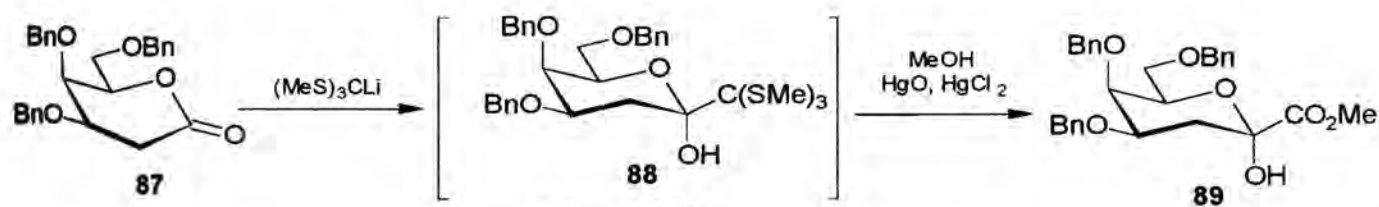
Schemat 3.24

W tej samej pracy zamieszczono opis innego, ciekawego eksperymentu. Tri-*O*-silylowany glukal (**85**) ulega deprotonowaniu pod wpływem *tert*-butylolitu i reaguje następnie z chloromrówczanem metylu (Schemat 3.25). Powstający α,β -nienasycony ester **86** jest doskonałym prekursorem glikozydów kwasów ulozonowych, jak również ich 2-deoksy analogów.



Schemat 3.25

Szczególnie duże zainteresowanie badaczy zwracały zawsze cząsteczki aldonolaktonów. Anomeryczna grupa karbonylowa stwarza możliwość łatwej funkcjonalizacji (np. w warunkach reakcji anionowej). Układy 2-deoksy-1,5-heksonolaktonów wydają się być szczególnie dogodnymi prekursorami siedmiowęglowych kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych. Lartej⁶⁶ zaproponował tris(metylotio)metylolit jako syntetyczny ekwiwalent grupy karbonylowej. Jego syntezę przedstawia Schemat 3.26. 3,4,6-Tri-*O*-benzylo-D-liksono-1,5-lakton (**87**) (otrzymywany w prostej syntezie z odpowiedniego galaktalu)⁶⁷ w reakcji z odczynnikiem litoorganicznym tworzy związek **88**, który z kolei poddany hydrolizie w metanolu wobec soli rtęci prowadzi bezpośrednio do estru **89**.

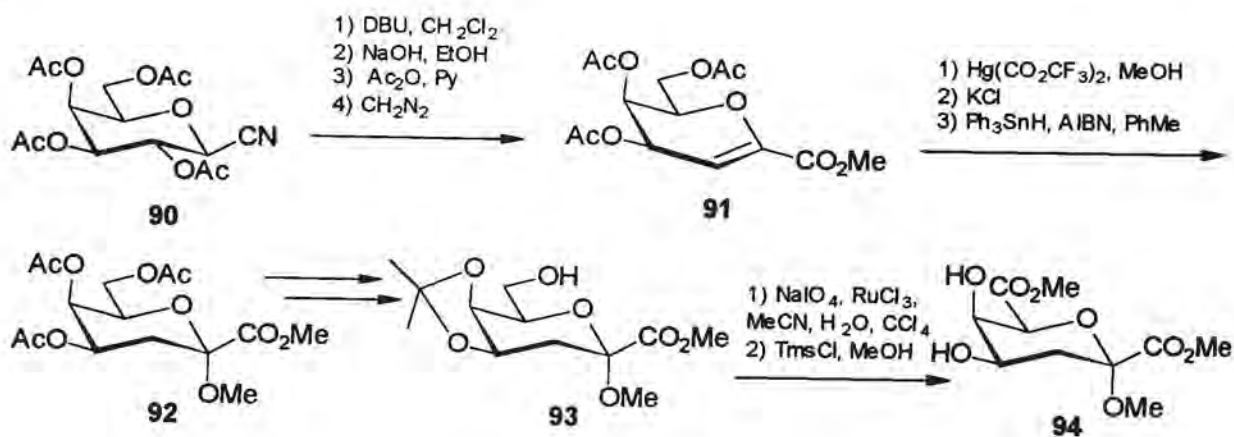


Schemat 3.26

W pracy anonsowano syntezę kilku związków o konfiguracji *likso* – będących niejako siedmiowęglowymi analogami Kdo. Niestety, publikacja ta stanowi precedens literaturowy w tej dziedzinie. Autorzy nigdy nie opublikowali pełnej pracy z danymi fizykochemicznymi związków. Z drugiej strony w literaturze znaleźć można wiele przykładów nie potwierdzających łatwości hydrolizy układu tioketalowego w podobnych strukturach.^{64,68}

Dotychczas w literaturze pojawiła się tylko jedna praca opisująca syntezę kwasu 3-deoksy-D-*likso*-hept-2-ulozarowego (Dha, **5**).⁶⁹ W tej syntezie Banaszek wykorzystała 1-cyjano-galaktozę **90**, posiadającą stereochemię na atomach C-4, C-5 i C-6 zgodną ze stereochemią cząsteczki docelowego kwasu. Związek ten można otrzymać w reakcji substytucji nukleofilowej bromku cukrowego anionem nitrylowym.⁷⁰ Zasadowa eliminacja cząsteczki kwasu octowego, hydroliza grupy nitrylowej i estryfikacja utworzonej funkcji kwasowej doprowadziły do estru **91** (Schemat 3.27). Alkoksyręciowanie i redukcja tego związku pozwoliły na stereoselektywne wprowadzenie grupy metoksylowej na centrum anomeryczne. Otrzymany ester kwasu 3-deoksy- α -D-*likso*-hept-2-ulozonowego **92** poddano przekształceniu w kwas heptulozarowy. W tym celu przygotowano związek **93**, posiadający wolną grupę hydroksylową w położeniu C-7. Utlenianie tego związku przeprowadzono nadjodanem sodu wobec katalitycznych ilości soli rutenu. Estryfikacja utworzonej grupy karboksylowej metanolem, wobec chlorku trimetylosililowego, prowadzi do podwójnego estru

metylowego kwasu **94**, czyli glikozydu metylowego kwasu 3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulozarowe (Dha).



Schemat 3.27

W literaturze znajduje się jedna praca przedstawiająca chemoenzymatyczną syntezę Dah niecukrowego, achiralnego cykloheptatrienu.⁷¹ Ta wieloetapowa i skomplikowana synteza wyłącznie aspekt teoretyczny i nie może być wykorzystana dla preparatyki Dah.

3.3. Oktozy i nonozy

Jedynym naturalnym, ośmiowęglowym kwasem 3-deoksy-2-keto-aldonowym jest związek o konfiguracji α -D-manno – Kdo (**6**). Ten ważny składnik lipopolisacharydów komórkowych wciąż inspirowa badania w obszarze jego syntezy. Co więcej - niedawno odkryto, że 2-deoksy Kdo hamuje wzrost niektórych szczepów bakterii,⁷² a tym samym może być składnikiem nowej generacji antybiotyków. Dzięki temu odkryciu, obok syntez Kdo (który jest jednym z najczęściej syntezowanych układów cukrowych), publikowanych jest coraz więcej prac dotyczących otrzymywania analogów Kdo.

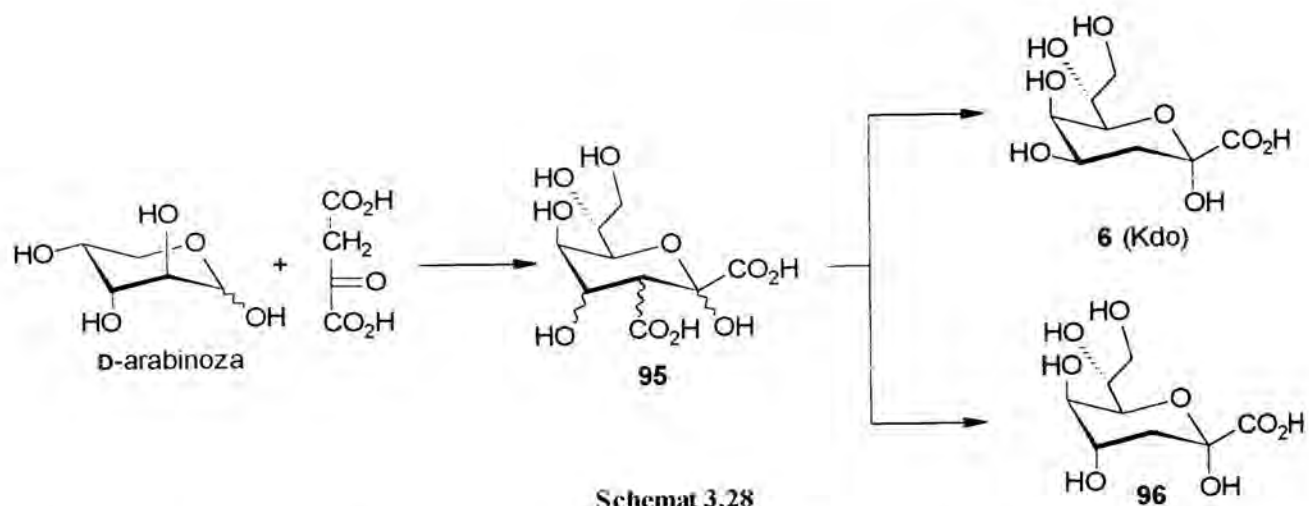
Coraz więcej uwagi poświęca się również dziewięciowęglowej cząsteczce Kdn (**8**).⁷³ Strukturalne podobieństwo do Kdo sprawia, że w kilku laboratoriach trwają równoległe badania nad syntezą obydwu związków.

Opracowano szereg metod syntezy ośmiowęglowej cząsteczki Kdo; polegają one na wydłużaniu łańcucha węglowego pentoz jednostką trójwęglową (C_5+C_3), heksoz o dwa atomy węgla (C_6+C_2), lub na drodze syntezy totalnej.

Najczęściej wykorzystywanym substratem w syntezach Kdo, przebiegających według schematu (C_5+C_3), jest D-arabinoza. Sekwencja trzech centrów asymetrii cząsteczki tego cukru jest zgodna ze stereochemią atomów C-5, C-6 i C-7 cząsteczki Kdo.

Klasyczna synteza Kdo opracowana przez Cornfortha^{50b} polega na kondensacji D-arabinozy z kwasem oksaloctowym, w środowisku zasadowym. Kolejnym etapem jest dekarboksylacja powstającego kwasu **95**, prowadząca wprost do Kdo **6** (i jego C-4 epimeru **96**) (Schemat 3.28). Wydajności syntezy są raczej małe, z uwagi na małą wydajność procesu dekarboksylacji i niską stereoselektywność etapu kondensacji aldolowej. Jednak Shirai i Ogura⁷⁴ wykazali, że ten sam proces prowadzony wobec jonów niklu, daje Kdo ze znacznie lepszymi wydajnościami. Stosując chlorek niklu(II) w procesie kondensacji i dekarboksylacji zanotowano 66% wydajności, a stosunek izomerów **6:96** (10:1) świadczy o wysokiej stereoselektywności etapu kondensacji (Schemat 3.28).

Zastosowanie tych samych warunków, z wykorzystaniem D-mannozy jako substratu, daje Kdn (**8**) i jego 4-*epi* izomer w proporcji (4.5:1) z wydajnością 70%.⁷⁴

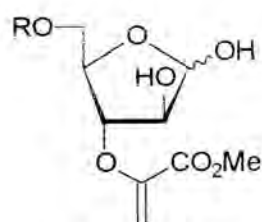


Schemat 3.28

Proces kondensacji aldolowej katalizowanej enzymatycznie był często wykorzystywany w syntezie Kdo. Kondensacja anionu pirogronianowego z *D*-arabinozą wobec enzymu liaz acyloneuraminowej prowadzi do mieszaniny Kdo i 4-*epi* Kdo z około 40% wydajnością.¹ Zastosowanie do tego procesu aldolazy Kdo wydzielonej z *Aerobacterium barkerei* daje Kdo z 67% wydajnością i pełną diastereoselektywnością.⁵² Te same prace^{75,52} opisują syntezę Kdo z *D*-mannozy. Katalizowana ekstraktem z *Aspergillus terreus* kondensacja 2-deoksy-*D*-rybozy z anionem pirogronianowym prowadzi do 5-deoksy-Kdo z 33% wydajnością i wysoką diastereoselektywnością.⁵¹

Powtarzając biochemiczną ścieżkę syntezy 8-fosforanu Kdo (Kdo8P), Whitesides⁷⁶ poddał kondensacji *D*-arabinozę z pirogronianem **14**. Katalizowana trzema enzymami reakcja dała Kdo z 42% wydajnością i praktycznie całkowitą stereoselektywnością. Jak można sądzić, wyłącznie na podstawie schematów reakcji, autorzy otrzymali β -anomer kwasu.

Pierwszą nieenzymatyczną syntezę Kdo8P, symulującą biosyntezę tego związku, przedstawił Baasov.⁷⁷ Selektynie zabezpieczona *D*-arabinoza poddana została kondensacji z diazomalonianem dimetylu w obecności octanu rodu(II), dając z 36% wydajnością związek przedstawiony na Schemacie 3.29. Ten, w kilkuetapowym procesie hydrolizy i cyklizacji prowadził do Kdo8P. Autorzy

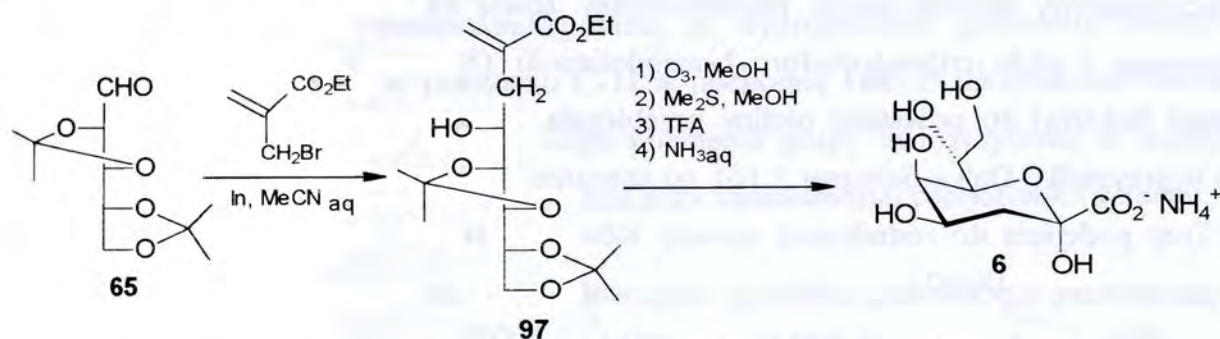


Schemat 3.29

badali mechanizm procesu, wpływ pH roztworu i dodatki jonów metali na jego przebieg. Końcowe etapy procesu przebiegały analogicznie do postulowanego, biochemicznego cyklu syntezy Kdo. Zwraca jednak uwagę fakt, że przedstawione wyniki omówione są w sposób mało czytelny.

Ciekawe podejście do syntezy Kdo przedstawił Whitesides.¹ Kluczowym etapem jego syntezy jest kondensacja typu aldolowego aldehydu arabinozowego **6f** z α -(bromometylo)akrylanem etylu, prowadzona w środowisku wodnym, wobec metalicznego indu

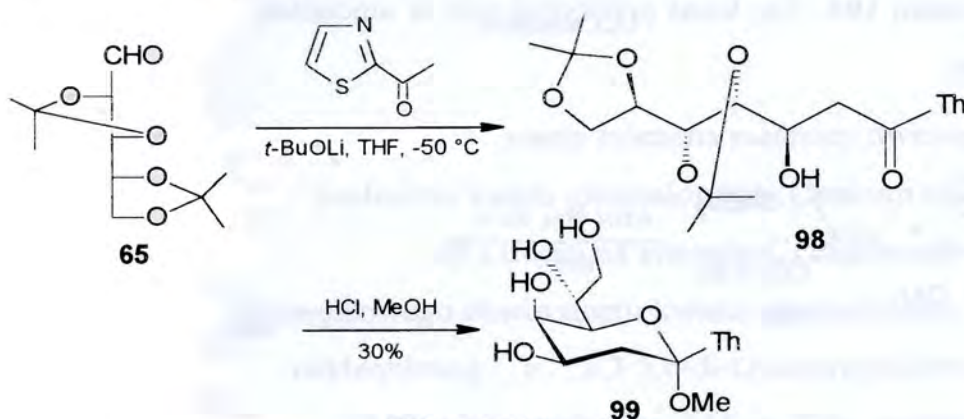
(Schemat 3.30). Otrzymany z 42% wydajnością ester **97** (powstający w mieszaninie z izomerem *treo* - 19%) poddano ozonolizie, otrzymując α -keto-ester, który w wyniku dalszych przekształceń doprowadził do soli amonowej Kdo z wydajnością całkowitą 20%.



Schemat 3.30

Walory tej niezwykle oryginalnej syntezy obniżają niestety: niska stereoselektywność i wydajność procesu kondensacji.

Ta sama di-*O*-izopropylidenowa pochodna aldehydu arabinozowego **65** jest substratem w syntezie Dondoniego^{48a,79} (Schemat 3.31). Reakcja związku **65** z enolową formą 2-acetylotiazolu prowadzi z wysoką diastereoselektywnością (>95:5) do otrzymania *anti* aldolu **98** z 56% wydajnością. Hydroliza grup zabezpieczających w produkcie **98**, posiadającym pożądaną konfigurację *D-manno* pięciu centrów chiralności prowadzi do cyklicznego układu **99**, który może być przekształcony w Kdo w sposób przedstawiony na Schemacie 3.10.



Schemat 3.31

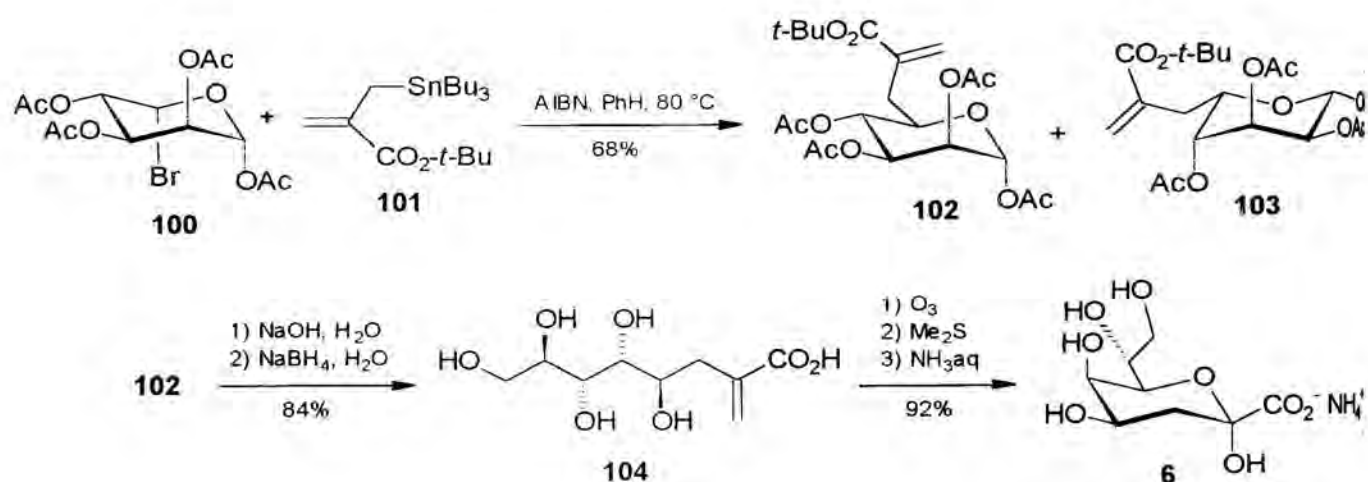
Pewne trudności pojawiły się na etapie metanolizy związku **98**. Stosowany z powodzeniem w przypadku Kdg i Dah kwas *para*-toluenosulfonowy okazał się nieskuteczny. Rezultatem reakcji było wyłącznie otwarcie terminalnego pierścienia 1,3-dioksolanu. Nie zaobserwowano powstawania produktu hemiacetalizacji. Dopiero użycie silniejszego kwasu (8% metanolowy roztwór HCl) pozwoliło na otrzymanie prekursora Kdo **99** z niską, ok. 30% wydajnością. Dalsze przekształcenia

wykonano w oparciu o wcześniej uzyskane wyniki (Schemat 3.10). Całkowita wydajność sześciopiętowego procesu wynosi ok. 7%.

Dondoni przedstawił również syntezy Kdn i 4-*epi*-Kdn,⁴⁸ bazujące na tym samym schemacie. Dziewięciowęglowy szkielet cukru skonstruowany został na drodze reakcji Wittiga z aldehydem mannozowym i ylidu trifenylfosforo-2-acetylotiazolu (Schemat 3.8). Addycja tlenku benzylu (w postaci BnONa) do powstałej olefiny przebiegała niesterospecyficznie (podobnie jak miało miejsce w przypadku Dah – Schemat 3.16), co znacznie zmniejsza atrakcyjność syntezy.

Trzy podejścia do rodnikowej syntezy Kdo przedstawił Giese.⁸⁰⁻⁸² W dwóch przypadkach rodnik generowany z pochodnej arabinozy reagował z pochodnymi kwasu akrylowego. Generowanie wolnego rodnika odbywało się na drodze inicjowanego wodorkiem tributylcynowym rozpadu pochodnej fenylselenowej arabinozy,⁸⁰ albo fotolizy pochodnej kobaltowej.⁸¹ Otrzymane otwartołancuchowe prekursory Kdo nie były dalej przekształcane do formy piranozowej.

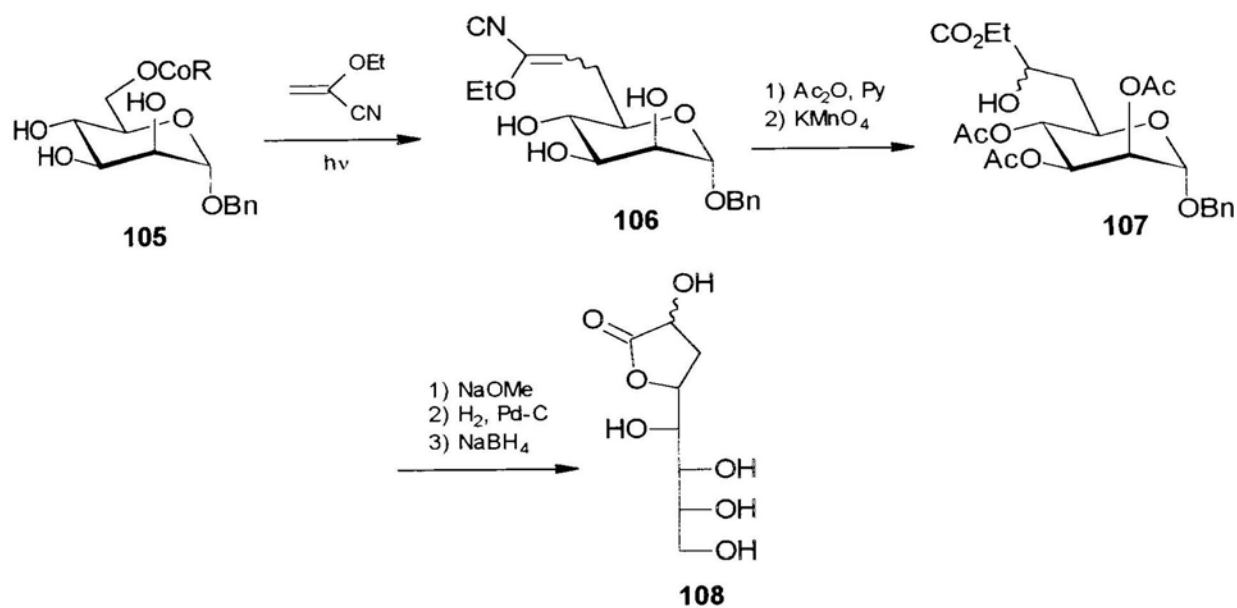
Substratem trzeciej syntezy⁸² był 5-bromek per-*O*-acetylo- α -*D*-liksozy (**100**) (otrzymywany z liksozy w dwóch etapach z 24% wydajnością). Wolnorodnikowe tworzenie wiązania C–C pomiędzy bromkiem **100**, a alkenem **101**, daje diastereoizomeryczną mieszaninę związków **102** i **103** w proporcji (3:1) z wydajnością 68% (Schemat 3.32). Otrzymywany w przewadze izomer *D*-manno **102**, oddzielono metodami HPLC. Następnym etapem była deprotekcja i redukcja hemiacetału. Potraktowanie **102** w procesie typu *one-pot* wodorotlenkiem sodu i borowodorkiem sodowym prowadzi do związku **104**. Ten kwas przekształcono w amonową sól Kdo **6** w wyniku ozonolizy z 94% wydajnością.



Schemat 3.32

Branchaud i Mayer⁸³ zastosowali reakcję rodnikową do homologowania łańcuchów *D*-mannozy. Kompleks kobaltowy **105** (otrzymywany z ok. 80% wydajnością z benzylo- α -

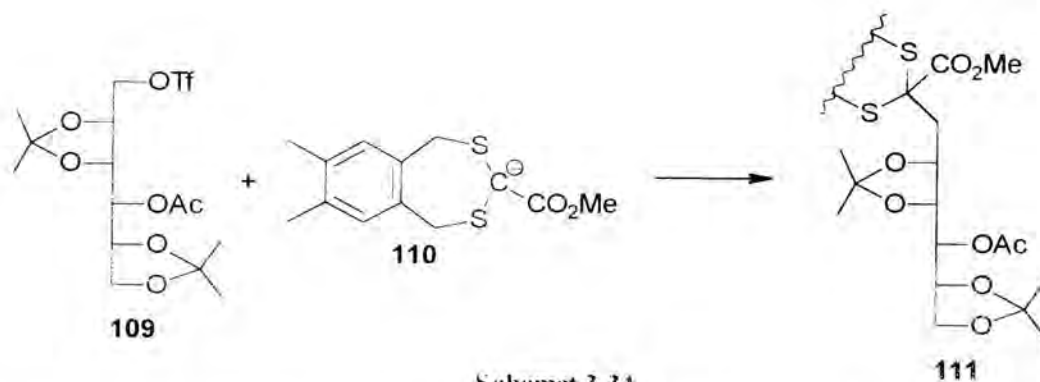
mannopiranozydu) był naświetlany w obecności α -etoksyakrylonitrylu, dając z 87% wydajnością olefinę **106** (Schemat 3.33). *Cis*-hydroksylacja podwójnego wiązania za pomocą nadmanganianu potasu prowadzi do hydroksyestru **107**, który przekształcono w trzyetapowym procesie (*i.* usunięcie grup acetylowych za pomocą metanolanu potasu, *ii.* hydrogenoliza glikozydu benzyłowego, *iii.* redukcja grupy karbonylowej w położeniu C-1) w pochodną **108**. Przekształcenie laktonu **108** w cykliczną formę Kdo wymagało selektywnego utlenienia grupy hydroksylowej w pozycji C-2. Proces ten zrealizowano z bardzo niską wydajnością przy zastosowaniu pięciotlenku wanadu.



Schemat 3.33

Najczęściej stosowaną procedurą homologowania łańcucha mannozy dwuwęglową jednostką (C_6+C_2) jest reakcja tego cukru z ekwiwalentem kwasu glioksalowego. Centrum reakcyjne może być zlokalizowane w pozycji C-1, bądź C-6 mannozy z uwagi na symetrię C_2 cząsteczki.

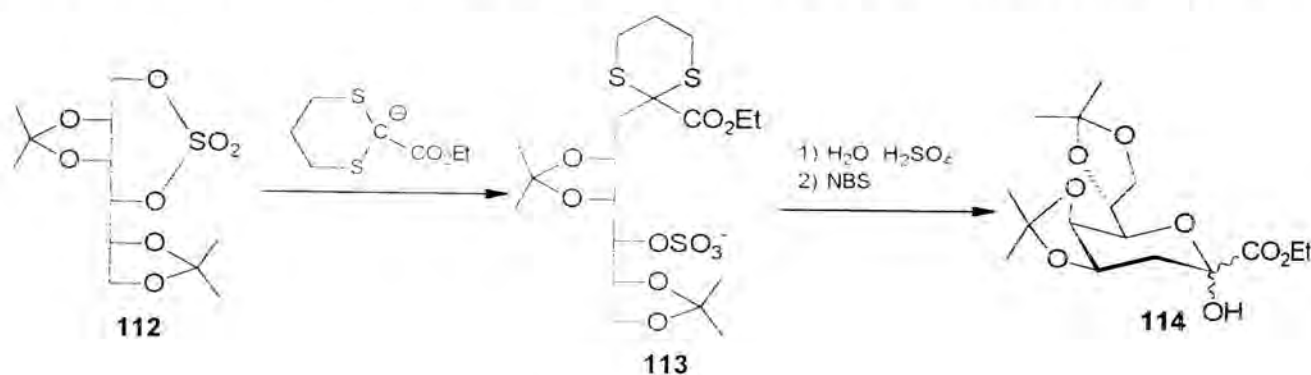
W syntezie Shibby⁸⁴ rolę dwuwęglowego ekwiwalentu kwasu glioksalowego pełni anion **110**, który w reakcji substytucji nukleofilowej z 2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-4-*O*-acetylo-1-trifluorometanosulfonylo-*D*-mannitolem (**109**) daje pochodną **111** z 73% wydajnością (Schemat 3.34). W wyniku reakcji zasadowej hydrolizy grupy acetylowej i usunięcia zabezpieczenia ditioacetalowego, za pomocą NBS, z cząsteczki prekursora **111** otrzymano di-*O*-izopropylidenową pochodną Kdo z wydajnością 57% (w przeliczeniu na związek **111**).



Schemat 3.34

Kluczowe etapy przedstawionej syntezy są wydajne i nieskomplikowane syntetycznie. Pamiętać należy jednak, że cała trudność procesu polega na przygotowaniu odpowiednich substratów, zarówno pochodnej ditianowej, jak i selektywnie zabezpieczonego, nietrwałego trifluranu mannitolu.

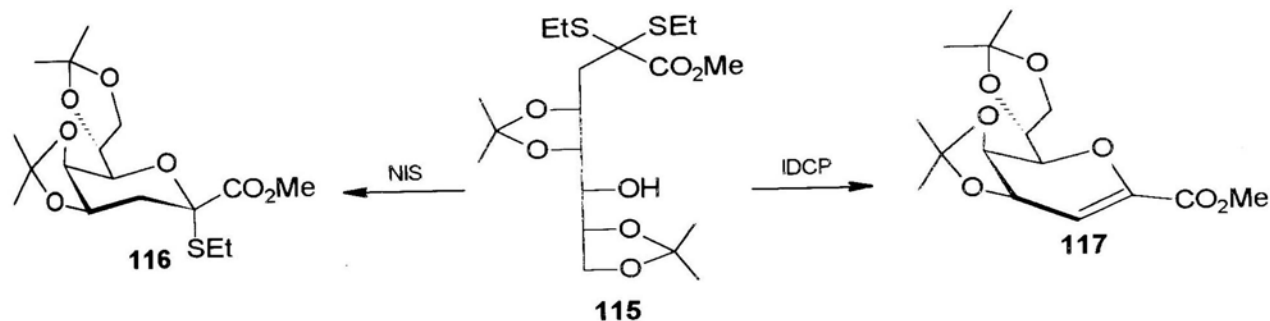
Podobny schemat syntezy zastosował w swych pracach van Boom^{85,86}. Przebieg syntezy przypomina opisane wcześniej badania, mające na celu otrzymanie kwasów siedmiowęglowych. W pierwszej z prac,⁸⁵ cykliczny sulfon **112**, otrzymany z mannitolu, w sekwencji reakcji opisanej poprzednio na Schemacie 3.19, w reakcji z anionem 2-etoksykarbonylo-1,3-ditianu, prowadzi do osmiowęglowego układu **113** (Schemat 3.35). Hydroliza zabezpieczeń siarkowych prowadzi wprost do 4,5,7,8-di-(*O*)-izopropylideno-Kdo **114** (w postaci mieszaniny anomerów) z 57% wydajności całkowitą. Otrzymane wydajności przewyższają znacznie wyniki zanotowane przez Shibę, ale brak stereoselektywności na etapie cyklizacji jest nadal dużym ograniczeniem stosowalności procesu.



Schemat 3.35

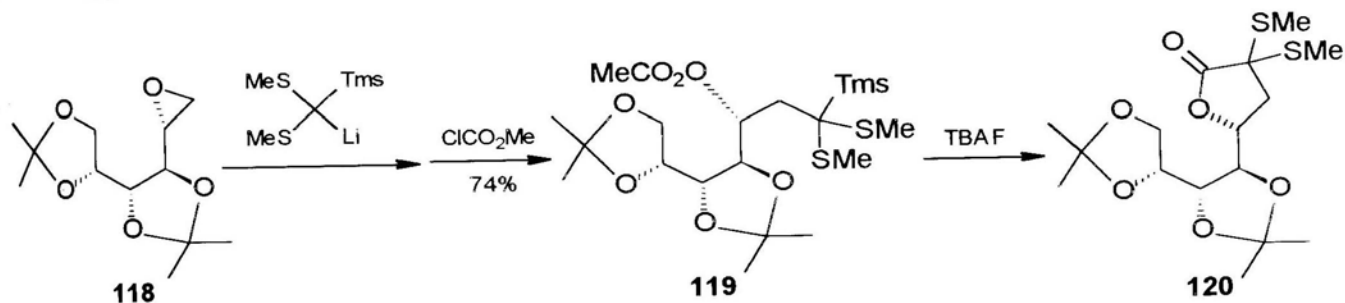
Zastosowanie otwartego dietyloditioacetatu estru kwasu glioksalowego, zamiast pochodnej ditianowej, prowadzi do układu **115**⁸⁶. W wyniku cyklizacji uzyskano dwa interesujące analogi Kdo (Schemat 3.36). Użycie *N*-jodoimidu kwasu bursztynowego prowadzi stereoselektywnie do tioglikozydu **116** – potencjalnego donora glikozydu Kdo, natomiast zastosowanie nadchloranu (*sym*-dikolidyno)jodu (IDCP), przekształca układ **115** w α,β -nienasycony ester **117**. W prac

przedstawiono również syntezy bardziej skomplikowanych *O*-glikozydów Kdo, w oparciu o związki 116 i 117.



Schemat 3.36

1,2-Anhydro-3,4:5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannitol (**118**) jest substratem syntezy Schaumanna.⁸⁷ W wyniku reakcji pierścienia oksiranowego z anionem trimetylosililo(ditiometylo)metanu powstaje alkohol, który w reakcji acylowania daje węglan **119** (Schemat 3.37). Rozerwanie wiązania węgiel-krzem (pod wpływem fluorku tetrabutylamoniowego) indukuje spontaniczny proces laktonizacji związku. Otrzymany dithioacetal **120** przekształcono w sól amonową Kdo stosując standardowe procedury usuwania grup zabezpieczających.



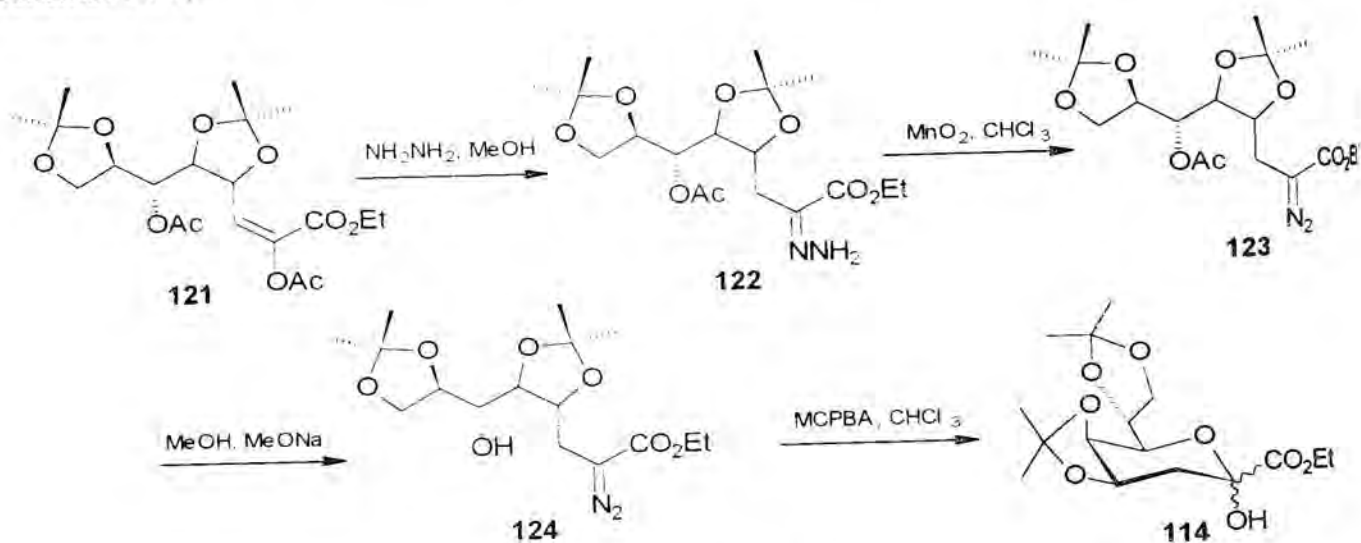
Schemat 3.37

Ten sam 1,2-anhydro-3,4:5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannitol (**118**) wykorzystał Kornilov.⁸⁸ Do otwierania pierścienia epoksydowego zastosował dithioacetalowy anion kwasu gliksalowego. Jednak główne etapy syntezy (w tym najważniejszy – reakcje homologacji) charakteryzuje bardzo niska wydajność.

W syntezie Takahaskiego⁸⁹ ekwiwalentem kwasu gliksalowego jest anion 2-alkoksy-2-cyanoctowy, który w reakcji z odpowiednio zabezpieczonym 1-jodo-*D*-mannitolem tworzy ośmiowęglowy addukt. Jego transformacja w piranozową formę Kdo (sól amonową) przebiegała według typowego schematu, a wydajność samego tylko procesu cyklizacji nie przekracza 40%. Ten sam anion wykorzystali autorzy do homologowania handlowo dostępnego, siedmiowęglowego *D*-glicero-*D*-gulo-1,4-laktonu w celu otrzymania Kdn.

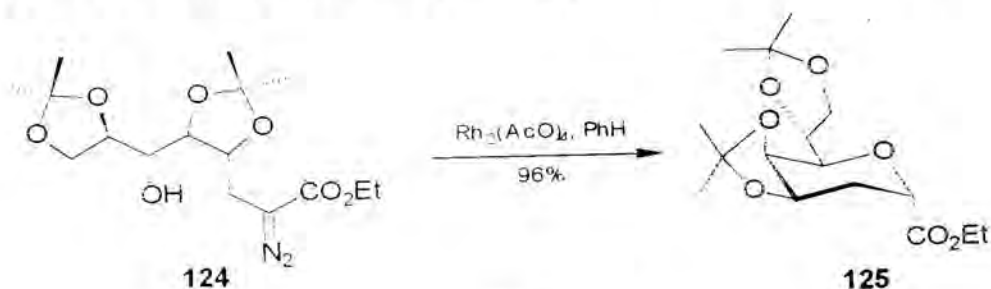
Innym, równie często stosowanym sposobem otrzymywania Kdo jest reakcja grą karbonylowej β -mannozy z różnymi elektrofilami

Kluczowym etapem syntezy Lópeza-Herrery⁹⁰ jest kondensacja aldehydu mannozowego z diazoctanem etylu. Opierając się na poprzednio uzyskanych wynikach (synteza Dah, Schemat 3.18), otrzymano α -enoloester **121**, który w następnym kroku przekształcono w hydrazon **122** (Schemat 3.38).



Schemat 3.38

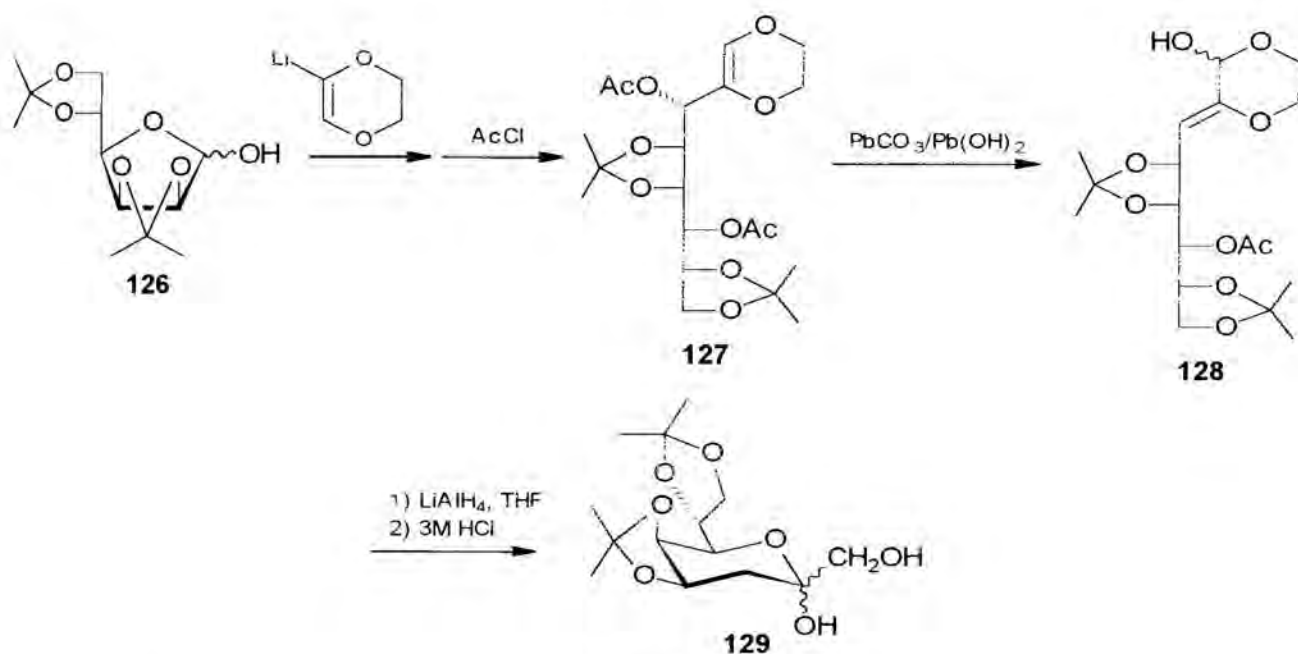
Kolejnym etapem syntezy było przekształcenie hydrazonu w keton. Standardowa procedura polegająca na ozonolitycznym przecięciu wiązania podwójnego okazała się w tym przypadku wydajna. Zastosowano więc łagodną metodę utleniania za pomocą tlenku manganu. Z otrzymanego z teoretyczną wydajnością, związku dwuazowego **123** usunięto zabezpieczenie acetylowe. Finalne utlenianie kwasem *meta*-chloronadbenzoesowym przekształciło **124** w izopropylidenową pochodną estru etylowego Kdo **114**. Wszystkie etapy przedstawionej syntezy przeprowadzono z wydajnością bliską teoretycznej. W tej samej pracy⁹⁰ autorzy przedstawił również dogodną metodę syntezy 2-deoksy- β -Kdo. Jej przebieg przedstawia Schemat 3.39.



Schemat 3.39

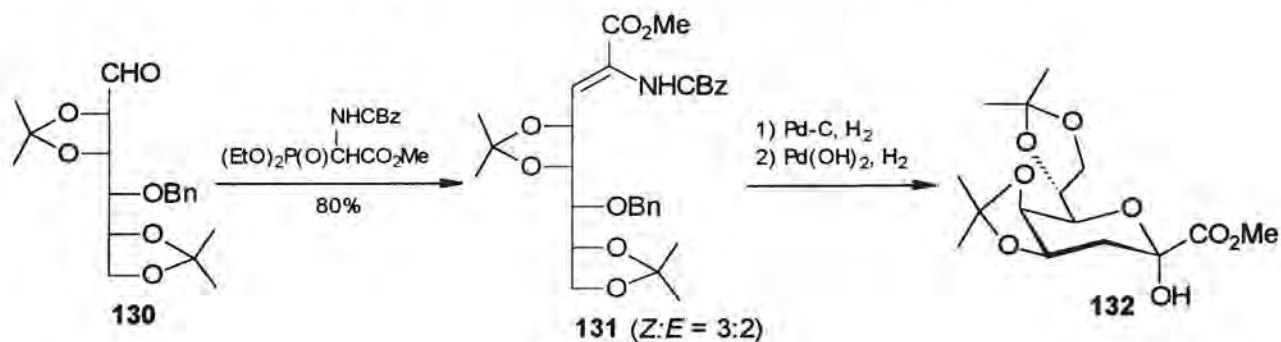
Związek **124** w wyniku wewnątrzcząsteczkowej insercji karbenu (wygenerowanego w pozycji α grupy estrowej, pod wpływem katalitycznych ilości soli rodu w bezwodnym benzenie) przekształcony został w pochodną Kdo **125**. Zmiana środowiska reakcji na chloroform, albo mokry benzen, powoduje powstanie mieszaniny anomerów α,β w stosunku (4:1).

Japońska grupa badaczy⁹¹ poddała kondensacji 2,3:5,6-di-*O*-izopropylideno-*D*-mannofuranozę (**126**) z 2-lito-dioksenem (Schemat 3.40). Otrzymany związek **127** (po oddzieleniu od otrzymanego z 17% wydajnością odpowiedniego 2-eno-aldehydu) przekształcono w hydroksyaldehyd **128** (forma acetalowa). Redukcja tego układu przy użyciu glinowodoru litowego prowadzi do skomplikowanej mieszaniny związków, z której wydzielono diol **129** z ponad pięćdziesięcioprocentową wydajnością. Ten prekursor Kdo przekształcono w związek docelowy w wyniku kilkuetapowego procesu utleniania grupy CH_2OH (metoda Swerna, a następnie utlenianie cząsteczkowym bromem). Wszystkie etapy syntezy, a w szczególności te końcowe charakteryzuje niezbyt wysoka wydajność (najczęściej związek właściwy oddzielano od produktów ubocznych metodami chromatograficznymi).



Reakcja Hornera-Wittiga jest kluczowym etapem syntezy Sato⁹². Aldehyd **130** (otrzymany w sześćoetapowej syntezie z *D*-mannozy) w reakcji z 2-benzylotoksykarbonyloamino-2-(dietoksyfosforylo)octanem metylu, w obecności wodoru sodu, daje olefinę **131** (Schemat 3.41). W dwóch selektywnych procesach redukcji usunięto funkcję azotową i zabezpieczenie benzylowe, otrzymując pochodną Kdo **132**. Podobna procedura została zastosowana do otrzymania cząsteczki Kdn.⁹² Mannozę, w wyniku kondensacji z nitrometanem homologowano o jeden atom węgla i po

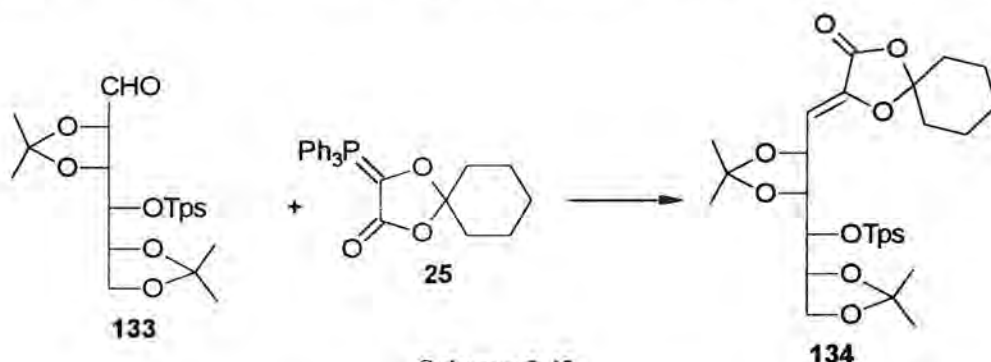
przekształceniu w odpowiedni aldehyd poddano kondensacji, podobnie jak powyżej, z odczynnikiem fosforoorganicznym. Dalsze przekształcenia wykonano analogicznie jak w przypadku Kdo. Kdn otrzymano z bardzo niską wydajnością całkowitą w postaci estru/glikozydu metylowego.



Schemat 3.41

Według podobnego schematu przebiegają pozostałe opisane w literaturze syntezy Kdo, bazujące na reakcji Wittiga.^{93,94,44} We wszystkich przypadkach odpowiednio zabezpieczony aldehyd mannozowy reaguje z odczynnikiem fosforoorganicznym. Itoh⁹³ zastosował reakcję Hornera-Emmons, natomiast Schmidt⁹⁴ klasyczną syntezę Wittiga. Otrzymane w obydwu przypadkach olefiny przekształcano w zamknięte formy Kdo znanymi metodami. Opisywane procesy nie są wydajne, a otrzymywany produkt finalny otrzymuje się w postaci mieszaniny anomerów.

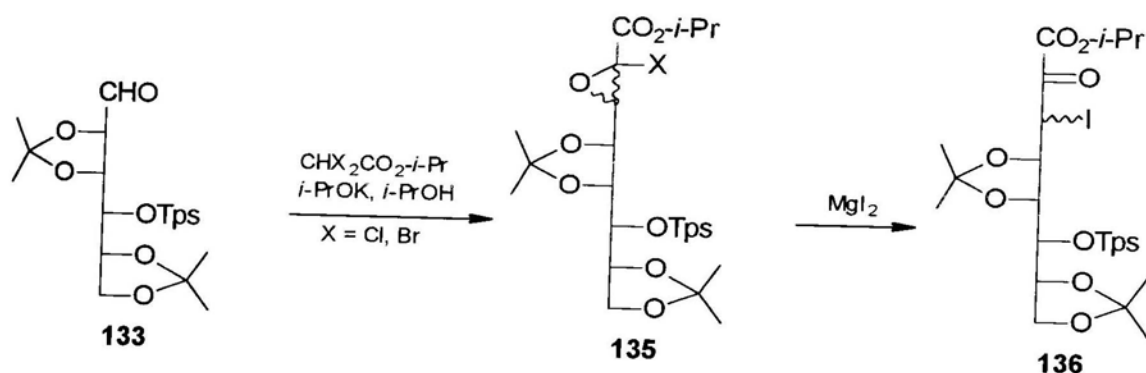
Warta wyeksponowania jest synteza Ramage,⁴⁴ przebiegająca według schematu opisanego wcześniej dla Kdn (Schemat 3.3) i Dah (Schemat 3.17). W wyniku kondensacji Wittiga aldehydu **133** z ylidem **25** otrzymano olefinę **134** z 70% wydajnością (Schemat 3.42). Przekształcenie olefiny w sól barową (i amonową) Kdo przebiegało analogicznie jak w przypadku opisanych wcześniej syntez Kdn i Dah. Niestety, umiarkowane wydajności etapu cyklizacji (ok. 30%) są raczej mało zadowalające.



Schemat 3.42

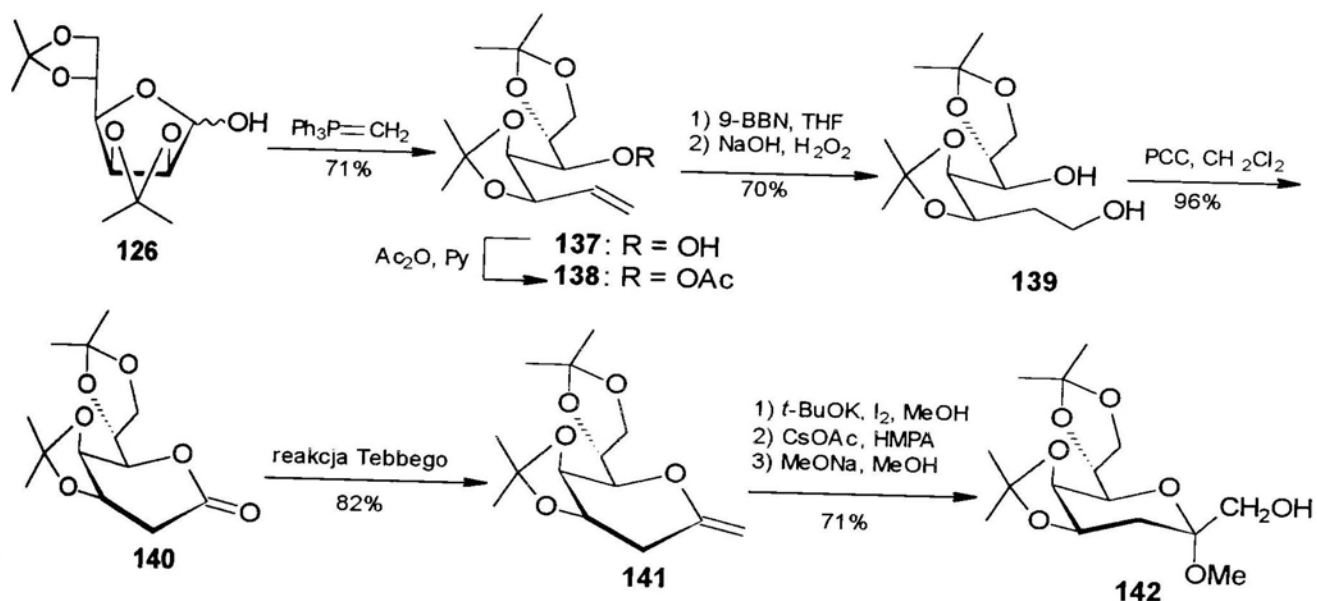
Ten sam, konwencjonalnie zabezpieczony aldehyd mannozowy **133** jest substratem syntezy Coutrota⁹⁵. Aldehyd w wyniku reakcji z anionem wygenerowanym z dichloro-, bądź dibromooctanu izopropylu daje izomeryczną mieszaninę epoksydów **135** (Schemat 3.43). Potraktowanie epoksydów jodkiem magnezu w eterze prowadzi do otrzymania mieszaniny diastereoizomerycznych

α -jodoketoestrów **136**. Stosunek izomerów zależy od warunków procesu (czas i temperatura), jednak jest to nieistotne z syntetycznego punktu widzenia. Obydwa związki mogą być równie łatwo przekształcone w Kdo. W tym celu izomery **136** poddano redukcji za pomocą nasyconego, wodnego roztworu wodorosiarczyny sodu, a otrzymany w ten sposób α -ketoester ogrzewany w 90% kwasie octowym prowadzi do wolnego Kdo, w postaci anomerycznej mieszaniny. Synteza Coutrota jest jedną z najwydajniejszych opisanych w literaturze syntez Kdo (według autorów przekształcenie aldehydu **133** w sól amonową Kdo przebiega z 63% wydajnością). Wartość syntezy podniosłoby w znaczny sposób opublikowanie pełnej pracy z częścią eksperymentalną.



Schemat 3.43

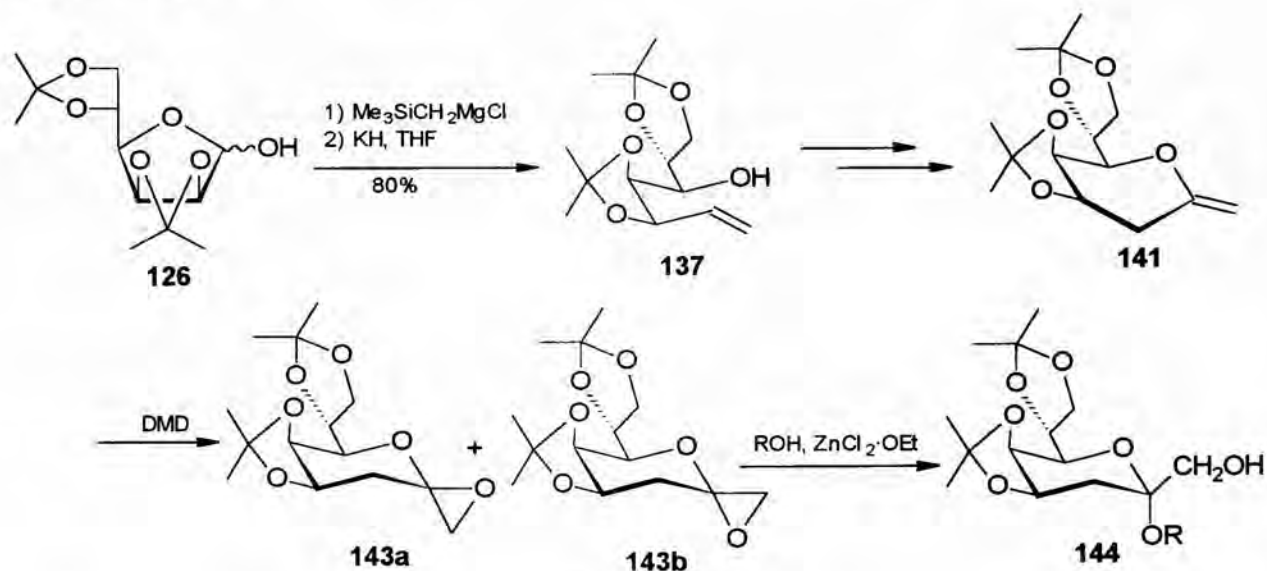
Interesująca synteza glikozydów Kdo, w tym również disacharydów, pochodzi z laboratorium Sinaję.⁹⁶ W syntezie zastosowano dwukrotne, jednowęgłowe homologowanie cząsteczki mannozy. W pierwszym etapie precedensowa reakcja Wittiga di-*O*-izopropylideno-mannofuranozy z ylidem doprowadziła do olefiny **137** (Schemat 3.44).



Schemat 3.44

Do terminalnej hydroksylacji podwójnego wiązania autorzy zastosowali 9-BBN. Wydajność procesu znacznie podniosło zablokowanie wolnej grupy hydroksylowej estrem acetylowym. Otrzymany diol **139** z łatwością przekształcono w lakton **140** w wyniku kilkietapowego procesu utleniania i cyklizacji pod działaniem chlorochromianu pirydyny. W kolejnym etapie lakton przekształcono w egzoglikal **141**, stosując reagent Tebbego ($\text{CpTiCl}_2/2\text{AlMe}_3$). W sekwencji reakcji addycji jodu i grupy metoksyłowej, substytucji nukleofilowej przeprowadzonej octanem cezu i hydrolizy zabezpieczenia octanowego, uzyskano związek **142**. Jego przekształcenie w Kdo, wymagało utleniania anomerycznej grupy $-\text{CH}_2\text{OH}$. Ten proces zrealizowano z umiarkowaną wydajnością stosując standardowe reakcje (m.in. utlenianie metodą Swerna). Modyfikacja kilku etapów tej syntezy umożliwiła autorom otrzymanie disacharydów, zawierających w strukturze element Kdo. Należy zauważyć, że przeprowadzenie powyższego procesu jest raczej pracochłonne.

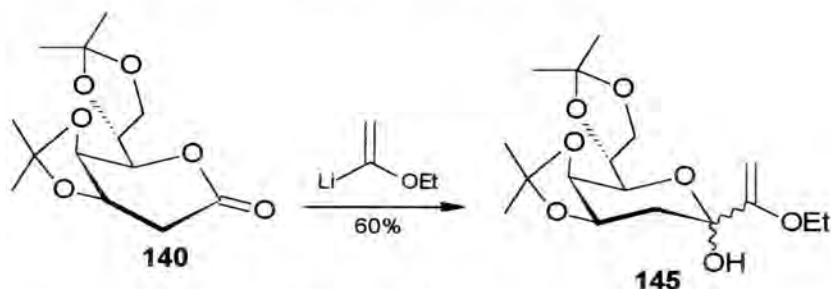
Syntezę Sinaÿa udoskonalili Nicotra.⁹⁷ Pierwsza zmiana polegała na zastąpieniu reakcji Wittiga procesem Grignarda. W wyniku kilkugodzinnego ogrzewania do wrzenia mieszaniny mannozy **126** z chlorkiem (trimetylosililo)metylomagnezowym i zasadowej eliminacji grupy siliłowej, otrzymano olefinę **137** (Schemat 3.45). Do jej przekształcenia w egzoglikal **141** zastosowano opisaną procedurę.⁹⁶



Schemat 3.45

Epoksydacja egzoglikalu przebiegająca pod działaniem 3,3-dimetylo dioksiranu (DMD) daje izomeryczne epoksydy **143a** i **b**. Związki te ulegają otwarciu pod działaniem alkoholi, przy katalitycznym udziale eteratu chlorku cynku(II) dając glikozydy **144**. Wydajności procesu otwierania pierścienia oksiranowego wahały się w granicach 37-80%, w zależności od użytego alkoholu.

Otrzymany przez Sinaÿa siedmiowęglowy lakton **140**, posiadający stereochemię *D-manno*, może być użytecznym substratem do otrzymania Kdo. Syntezę z jego udziałem przedstawili chińscy badacze.⁹⁸ Autorzy badali reakcje laktonów cukrowych z 1-etoksywinylolem. Po potraktowaniu laktonu **140** tym anionem w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, otrzymano hemiacetal **145** z 60% wydajnością (Schemat 3.46). Związek ten poddany reakcji ozonolitycznego rozcięcia wiązania podwójnego prowadzi do anomerycznej mieszaniny estrów etylowych Kdo.

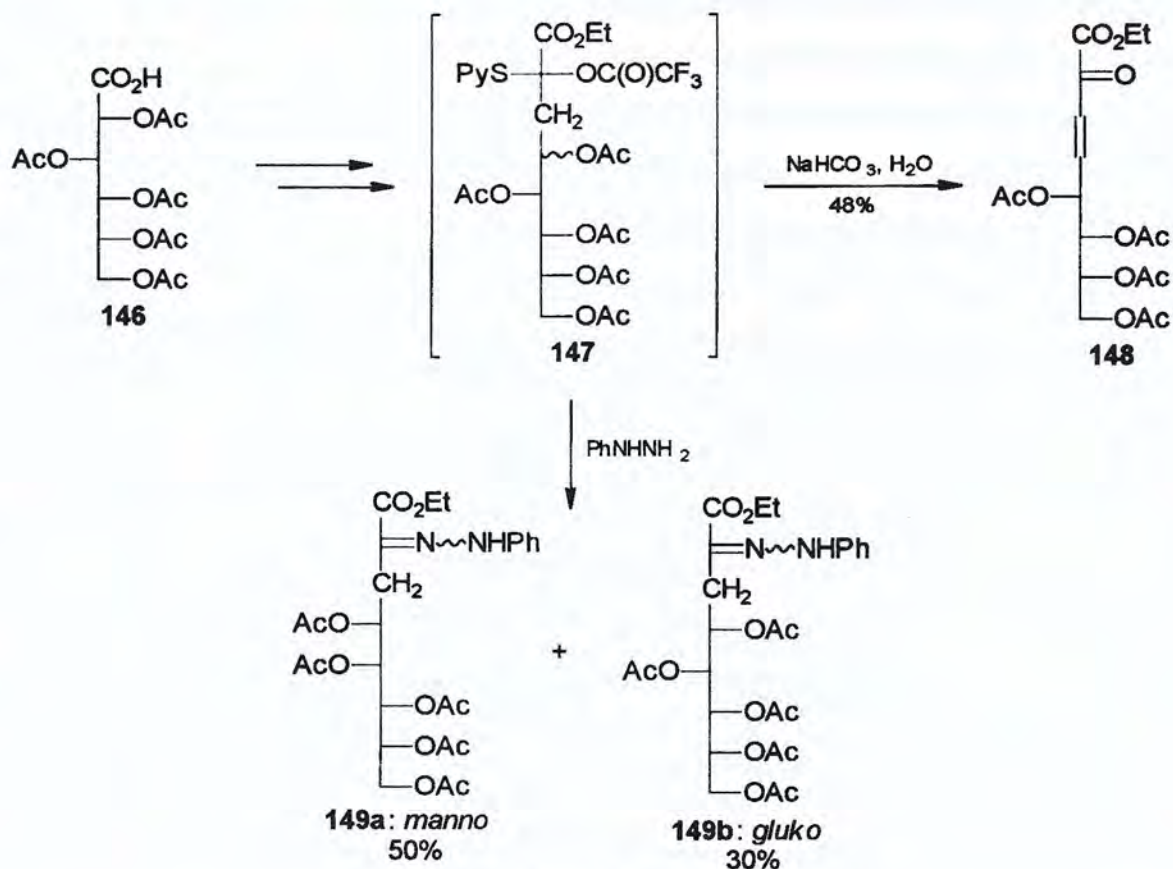


Schemat 3.46

Przedstawiona synteza jest bez wątpienia jedną z najprostszych z opisanych w literaturze. Otrzymanie laktonu **140**, w skali kilku- czy nawet kilkudziesięciogramowej, nie nastęca większych trudności. Zwraca uwagę fakt, że autorzy nie obserwują konkurencyjnej reakcji eliminacji, tak charakterystycznej dla 2-deoksy laktonów, pod wpływem silnych zasad.¹ Wadą jest niestety brak stereoselektywności na etapie reakcji addycji związku metaloorganicznego do laktonu.

Kluczowym etapem syntezy Kdo opracowanej przez Bartona jest wolnorodnikowe homologowanie łańcucha heksozy α -trifluoroacetoksyakrylanem etylu.⁹⁹ Sama reakcja została już opisana przy okazji omawiania syntez kwasów siedmiowęglowych (Schemat 3.20). Podobnie jak w przypadku syntezy Dah,⁶² kwas (w tym przypadku pentaocjan kwasu glukonowego **146**) poddano estryfikacji *N*-hydroksy-2-tiopirydonem **72**. Otrzymany ester Bartona w wyniku fotoreakcji z α -trifluoroacetoksy akrylanem etylu dał intermediat **147** (Schemat 3.47). Zastosowanie poprzednio opisanej metodologii⁶² do jego hydrolizy doprowadziło do otrzymania α,β -nienasyconego ketonu **148**. W celu omińnięcia niepożądanego reakcji eliminacji, związek **147** potraktowano fenylhydrazyną otrzymując mieszaninę hydrazonów o konfiguracji *manno* **149a** i *gluko* **149b** w proporcji (5:3). Otrzymane w ten sposób związki są prekursorami Kdo (izomer **149a**) i jego 4-*epi*-analogu (izomer **149b**). W pracy nie opisano jednak ich przekształceń w finalne produkty cykliczne o strukturze Kdo.

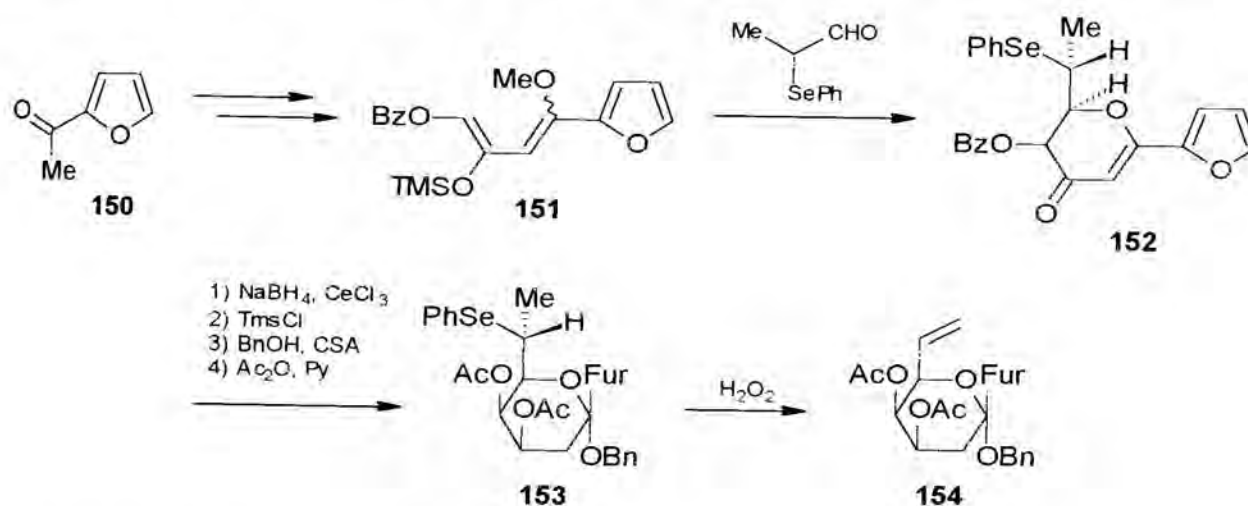
Metoksyrtęciowanie związku **148**¹⁰⁰ prowadzi do otrzymania otwartołańcuchowego prekursora 4-*O*-metylo-Kdo i analogicznego 4-*epi* związku, z wydajnościami odpowiednio 28% i 30%. W wyniku reakcji deacetylowania i cyklizacji pierwszego z nich otrzymano z 37% wydajnością mieszaninę anomerów form furanozowych i piranozowych 4-*O*-metylo-Kdo.



Jak już wspomniałem, odkrycie, że 2-deoksy-Kdo hamuje biosyntezę LPS, spowodowało wzrost zainteresowania metodami otrzymywania analogów Kdo (i innych kwasów ulozonowych). W literaturze opisano syntezy kilku różnych modyfikowanych struktur Kdo, w tym: różnych układów deoksy,¹⁰¹ analogów aza-¹⁰² tio-¹⁰³ i karbocyklicznych.^{101d} Coutrot¹⁰⁴ przedstawił syntezę związku, w którym grupa karboksylowa zastąpiona została resztą kwasu fosforowego.

Wszystkie omówione do tej pory syntezy Kdo wykorzystywały jako substraty związki cukrowe. Jest to zrozumiałe z uwagi na znaczne uproszczenie syntezy. Naturalne, zwykle łatwo dostępne węglowodany „wnoszą” do cząsteczki syntezowanego związku swoje elementy strukturalne. Stosowane substraty posiadają sekwencje asymetrycznych atomów węgla zgodną z planowanym produktem. W literaturze odnaleźć można kilka syntez Kdo angażujących niecukrowe substraty. Proponowana metodologia tzw. syntez totalnych jest zwykle skomplikowana, a osiągnięte całkowite wydajności reakcji niewielkie. Syntezy *de novo* mają zatem charakter raczej teoretyczny, rozszerzający „warsztat syntetyczny” chemii organicznej. Nie sposób jednak pominąć ich w tej rozprawie i z tej przyczyny zostaną omówione, lecz w ujęciu najbardziej podstawowym.

Klasyczna synteza totalna Kdo pochodzi z laboratorium Danishefsky'ego.¹⁰⁵ Pierwszym jej etapem jest reakcja cykloaddykcji dienu **151** (otrzymanego z 2-acetylofuranu **150**) z racemicznym 2-fenyloseleno aldehydem propionowym (Schemat 3.48). Otrzymane addukty *trans* i *cis* w proporcji (2.5:1) zostały rozdzielone, a powstający w przewadze izomer *trans* **152** poddano kolejnym przemianom w celu otrzymania Kdo. Redukcja grupy karbonylowej metodą Luche'a i zablokowanie powstającego alkoholu eterem silylowym, a następnie addycja alkoholu benzylowego do podwojnego wiązania, hydroliza i acetylowanie powstałego produktu prowadziły do związku **153**. Po eliminacji grupy fenyloselenowej otrzymano olefinę **154**. *Cis*-hydroksylowanie podwojnego wiązania przeprowadzono tlenkiem osmu(VIII). W celu otrzymania Kdo należało już tylko dokonać degradacji pierścienia furanu. Utlenianie za pomocą NaIO₄ wobec katalitycznych ilości tlenku rutenu(IV) umożliwiło otrzymanie glikozydu benzylowego Kdo.



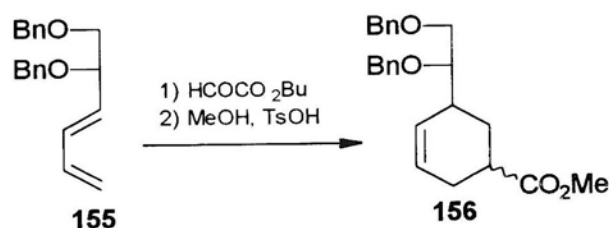
Schemat 3.48

Otrzymane w przedstawiony sposób Kdo jest mieszaniną form enancjomerycznych, co wynika z zastosowania racemicznego aldehydu propionowego. Użycie czystego izomeru *R* tego związku umożliwia otrzymanie Kdo w enancjomerycznie czystej formie.¹⁰⁶

Kluczowymi etapami syntezy ogłoszonej przez Martina¹⁰⁷ jest stereoselektywna addycja 2-litofuranu do aldehydu *D*-glicerynowego i utleniająca transformacja pierścienia furanowego. Przekształcenie substratów w Kdo wymaga przeprowadzenia dwunastu etapów.

Strategię bazującą na reakcji hetero Dielsa-Aldera pomiędzy rozpuszczalnym w wodzie dieniem **155** (otrzymanym z aldehydu *D*-glicerynowego) i pochodnymi kwasu glioksalowego (estrem butylowym, bądź solą sodową) opisał Lubineau.¹⁰⁸ Zaobserwowana selektywność reakcji, przedstawionej na Schemacie 3.49, nie była wysoka (*si/re* = 75:25). Proces hydroksylacji utworzonego wiązania podwojnego w olefinie **156** (reakcja osmolizy) przebiegał również

niestereospecyficznie, prowadząc do mieszaniny *cis*-diolu o zamierzonej konfiguracji *D-manno* (2-deoksy-Kdo) i jego 4,5-di-*epi*-izomeru. W pracy przedstawiono również syntezy glikozydów Kdo z tioglikozydowych donorów glikozyłu.



Schemat 3.49

Reakcja hetero Dielsa-Aldera jest również kluczowym etapem syntezy Wu.¹⁰⁹ W reakcji cykloaddycji autorzy zastosowali nowy katalizator selenowo-kobaltowy.

2-Deoksy-Kdo jest finalnym produktem syntezy Craiga,¹¹⁰ w której szkielet cukru powstaje w wyniku katalizowanej triflanem srebra cyklizacji eteru cynamonowego, otrzymanego w reakcji kondensacji dwóch jednostek węglowych (C₃+C₃).

2-Deoksy-Kdo jest również produktem syntezy Burke'a.¹¹¹ Pierwszym etapem procesu jest przekształcenie *D*-mannitolu w symetryczny dienodiol i jego desymetryzacja do odpowiedniego 1,4-dioksanonu. W wyniku podwójnej dihydroksylacji Sharplessa otrzymano tetraol będący prekursorem Kdo i 2-deoksy-Kdo.

Kluczowym etapem syntezy Schlessingera¹¹² była asymetryczna *syn*-selektywna reakcja aldolowa winylouretanu przebiegająca według schematu intramolekularnej δ -laktonizacji. Opisany dziesięcioetapowy proces zrealizowano z 30% wydajnością.

3.4. Podsumowanie

Analiza przedstawionych syntez kwasów ulozonowych prowadzi do wniosku, iż są one bardzo zróżnicowane. Dotyczy to zarówno wykorzystywanych substratów, jak i proponowanych metod ich homologowania. Najliczniejszą grupę stanowią metody opierające się na kondensacji acyklicznych aldoz z anionem pirogronowym, lub oksaloocetowym. Wydajności tych procesów są raczej niskie, a stereoselektywność mało satysfakcjonująca. W efekcie związku docelowe izolowane są w postaci anomerycznych mieszanin, a separacja składników mieszanin stanowi problem. Prowadzenie tych reakcji wobec jonów metali przejściowych, wzorem procesów typu *template*, zdaniem niektórych autorów znacznie poprawia parametry syntezy, jednak wyniki te są zwykle niepowtarzalne. Wyjątkiem są oczywiście procesy katalizowane enzymatycznie, które stanowią oddzielny aspekt syntezy organicznej.

Wczesne metody otrzymywania kwasów pięcio-, sześć- i siedmiowęglowych, opierające się na selektywnym utlenianiu grupy hydroksylowej w pozycji C-2 odpowiednich cukrów, pomimo zadowalającej stereoselektywności cechuje bardzo niska wydajność całkowita. Wynikiem reakcji są zwykle skomplikowane mieszaniny produktów utleniania i rozpadu substratów. Jak już wspomniano metody te mają znaczenie raczej marginalne.

Najkorzystniej wypadają więc w tym zestawieniu, metody stopniowej homologacji łańcucha cukru o jeden, dwa, bądź trzy atomy węgla (w tej liczbie różne kondensacje aldoz i mannitoli, przebiegające według schematu reakcji Wittiga, Grignarda itp.). Kreowanie nowego wiązania węgiel-węgiel w tych procesach wymaga otwarcia pierścienia cukrowego, przeprowadzenia właściwej reakcji elongacji i wreszcie cyklizacji nowopowstałego związku. Realizacja takiego procesu wymaga w praktyce sporego nakładu pracy. Dodatkowy problem wynika z istoty finalnego etapu cyklizacji. Może on oczywiście prowadzić do mieszaniny anomerów docelowego związku, co w przypadku stereokontrolowanej syntezy zorientowanej na określoną strukturę stanowi spore ograniczenie metody.

Najbardziej racjonalne wydają się metody polegające na reakcji homologowania cyklicznych układów cukrowych od strony centrum anomerycznego. W przypadku syntezy kwasów ulozonowych metoda sprowadza się do wprowadzenia grupy karboksylowej na centrum anomeryczne substratu, posiadającego zwykle wszystkie pozostałe elementy strukturalne zgodne ze strukturą związku docelowego. Ominięcie etapów otwierania i cyklizacji znacznie upraszcza całą

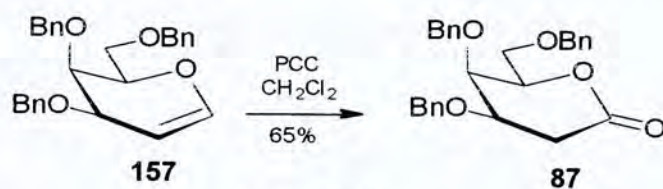
syntezę. Metodyka ta, wykorzystująca jak dotychczas glikale i cukrowe laktony, wymaga dalsz badań

4. Aldonolaktony; synteza i reakcje

Przedstawiony w poprzednim rozdziale przegląd metod syntez kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych zwraca uwagę na duże zróżnicowanie w wyborze substratów oraz sposobów ich homologowania. Związki wyjściowe były zwykle otrzymywane ogólnie znanymi metodami, opisywanymi w preparatykach chemii węglowodanów (*Methods in Carbohydrate Chemistry, Preparative Carbohydrate Chemistry*), dlatego często rezygnowałem z omawiania ich syntez. Nieco więcej uwagi poświęcę syntezie i reakcjom 2-deoksy-aldonolaktonów. Związki te bowiem są substratami w opracowanych przeze mnie syntezach kwasów ulozonowych.

Aldonolaktony są często wykorzystywanymi substratami w syntezach modyfikowanych cukrów.¹¹³ Z uwagi na łatwą dostępność w postaci optycznie czystej są również bazą wielu syntez produktów naturalnych. Można je zwykle otrzymać z monosacharydów, przy wykorzystaniu standardowych procedur syntetycznych.

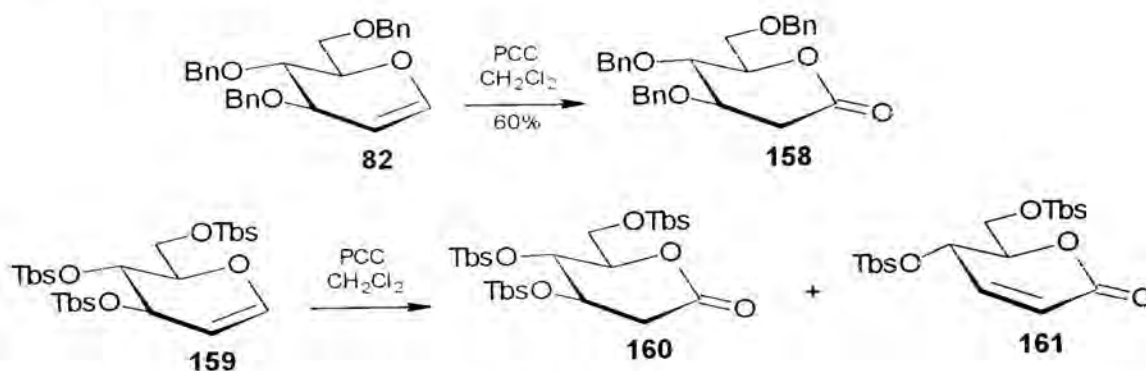
Grupa karbonylowa aldonolaktonów ulega charakterystycznym dla niej reakcjom, co w tym przypadku daje możliwości stosunkowo prostej funkcjonalizacji centrum anomerycznego cukru. Addycja reagentów metaloorganicznych do konwencjonalnie zabezpieczonych aldonolaktonów jest często stosowaną procedurą przedłużania łańcucha węglowego monosacharydów.^{113a} Reakcja prowadzi do utworzenia nowego wiązania węgiel-węgiel w pozycji anomerycznej. Taka procedura może być, przy zastosowaniu odpowiednich reagentów, z powodzeniem wykorzystana do otrzymywania kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych. Wygodnymi substratami dla tego celu są 2-deoksy-aldono-1,5-laktony. Związki tego typu są bardzo łatwo osiągalne na drodze utleniania odpowiednich glikali.⁶⁷ Szkic takiej syntezy z tri-*O*-benzylo-galaktalu (**157**) przedstawia Schemat 4.1. Utlenianie związku za pomocą chlorochromianu pirydyny prowadzi do laktonu **87**, który był jedynym wyizolowanym produktem reakcji.⁶⁷



Schemat 4.1

Nieco inne rezultaty otrzymano w przypadku utleniania glukalu. Wynik reakcji uzależniony był od zastosowanych osłon grup hydroksylowych. Utlenianie tri-*O*-benzylo-glukalu (**82**) dało zgodnie z oczekiwaniami odpowiedni lakton **158** z 60% wydajnością, jednak zamiana grup zabezpieczających na etery *tert*-butylodimetylosililowe prowadzi do ubocznego produktu

konkurencyjnej reakcji β -eliminacji (Schemat 4.2). Obok właściwego laktonu **160**, otrzymano jego α,β -nienasycony analog **161** w proporcji (4:1)



Schemat 4.2

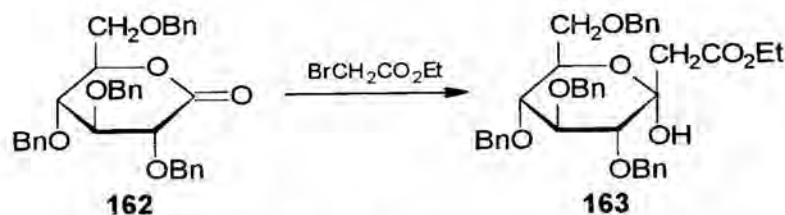
β -Eliminacja uniemożliwia przeprowadzenie reakcji utleniania w przypadku aldonolaktonów zabezpieczonych grupami estrowymi (np. acetylowymi, czy benzoilowymi). Proces eliminacji jest w tych przypadkach reakcją dominującą.⁶⁷

Omówiony przykład ilustruje ogólną tendencję aldonolaktonów do ulegania reakcji β -eliminacji. Jedną z pierwszych obserwacji tego zjawiska, autorstwa Hawortha i Longa¹¹⁴ dotyczyła powstawania kwasu furano-2-karboksylowego, podczas ogrzewania wodnego roztworu 2,3,4-tri-*O*-metylo-*D*-ksylono-1,5-laktonu w obecności pirydyny. Mechanizm tej reakcji, zakładający enolizację i β -eliminację laktonu, zaproponował Isbell.¹¹⁵ Procesy eliminacji zaobserwowano przy okazji różnego rodzaju przekształceń aldonolaktonów^{115a} (m.in. acetylowanie w środowisku bezwodnika octowego i pirydyny,¹¹⁶ utlenianie za pomocą mieszaniny bezwodnika octowego i DMSO).¹¹⁷

W świetle powyższych doniesień można oczekiwać, że przedstawiona reakcja eliminacji może być niekorzystnym procesem ubocznym w reakcji funkcjonalizacji grupy karbonyłowej aldonolaktonów, prowadzonej w środowisku alkalicznym.

Addycja związku metaloorganicznego, jak już wspominałem, jest dogodnym sposobem homologowania cząsteczki aldonolaktonu na centrum anomerycznym. W literaturze znajduje się wiele przykładów tego typu reakcji.^{113a}

Laktony cukrowe używane były w reakcji Reformatskiego. Reakcje tego typu badał Csuk¹¹⁸. Schemat 4.3 przedstawia reakcję typu Reformatskiego tetra-*O*-benzylo-glukono-1,5-laktonu (**162**) z α -bromooctanem etylu.



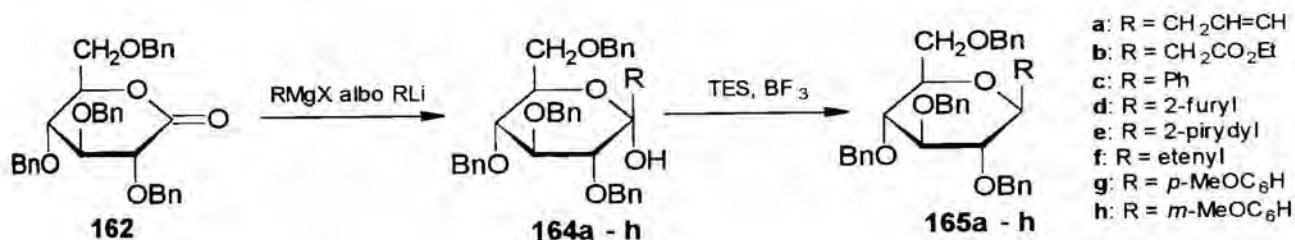
Schemat 4.3

Czynnikami aktywującym halogenek (i biorącym udział w reakcji) może być cynk,^{118a} jodek samaru(II),^{118b} lub osadzony na graficie magnez.^{118c}

Interesującą modyfikacją tej metody jest reakcja aldonolaktonu ze związkiem, w którym atom halogenu zastąpiony został grupą trimetylosililową (np. $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$). Reakcja inicjowana jest katalitycznymi ilościami fluorku tetrabytyloamoniowego, a jej przebieg przypomina klasyczną reakcję Reformatskiego.^{118a}

Specyfika reakcji Reformatskiego (konieczność stosowania α -halogenoestru) narzuca pewne ograniczenia. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku związku **163**, grupa karboksylowa jest oddalona od centrum anomerycznego o jeden atom węgla. Wynika stąd, iż metoda nie nadaje się do bezpośredniego otrzymywania kwasów 2-keto-aldonowych.

Znacznie większe możliwości oferuje reakcja laktonów z odczynnikami magnezowymi i litoorganicznymi. Addycja litowych pochodnych różnych układów heterocyklicznych (np. 2-pirydyli, 2-benzotiazolu) do laktonów prowadzi do *C*-nukleozydów.¹¹⁹ Hemiacetolowa grupa hydroksylowa, będąca wynikiem reakcji addycji reagenta metaloorganicznego do grupy karbonylowej aldonolaktonu, może być w łatwy sposób zredukowana, co dodatkowo rozszerza stosowalność metody. Przykładowo, potraktowanie 2,3,4,6-tetra-*O*-benzylo-D-glukono-1,5-laktonu (**162**) bromkiem allilomagnezowym, bądź α -litoocetanem etylu prowadzi do odpowiednich hemiacetali **164a,b**, które redukowano trietylosilanem wobec trójfluorku boru, otrzymując stereoselektywnie układy β -*C*-glikozyłowe **165a** i **165b** (Schemat 4.4).¹²⁰ Podobne reakcje przeprowadzono z laktonami posiadającymi konfiguracje *galakto* i *manno*.



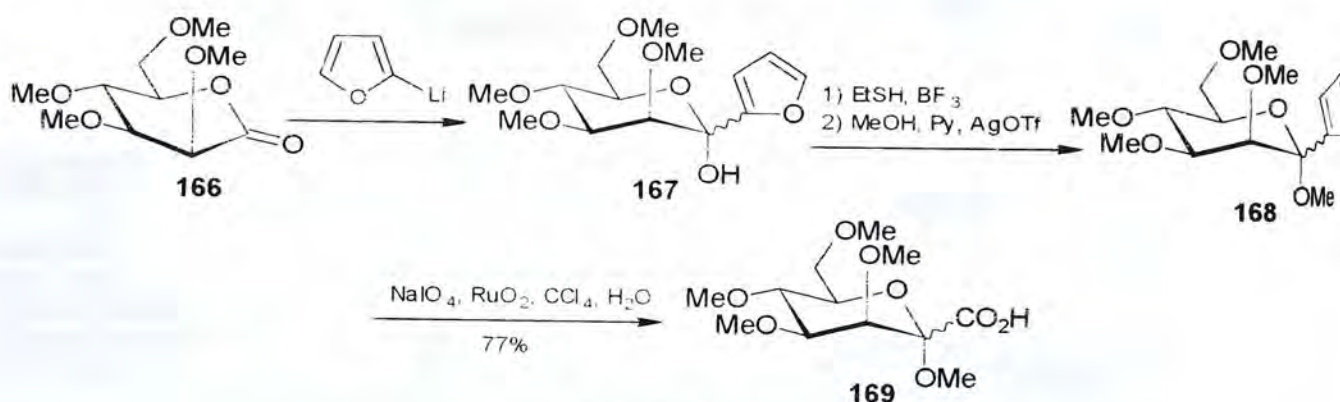
Schemat 4.4

Badaniem wpływu grup zabezpieczających na reakcję addycji odczynników metaloorganicznych i redukcję utworzonych hemiacetali zajmował się Molina.¹²¹ Uzyskane wyniki

sugerują, że najwszechstronniejszą grupą zabezpieczającą jest eter benzytowy. Reakcje otrzymywania związków **163c-h** charakteryzowały najwyższe osiągnięte wydajności w porównaniu z tym samym glukono-laktonem zabezpieczonym w inny sposób (grupy metoksymetylowe i izopropylidenu).

Przy odpowiednim doborze partnera metaloorganicznego możliwe jest otrzymanie układu kwasu ulozonowego. Bezpośrednie wprowadzenie grupy karbonylowej, w postaci związku metaloorganicznego, jest oczywiście niemożliwe. Problem ten omija się najczęściej wykorzystaniem syntetycznych ekwiwalentów, które na drodze stosunkowo prostych przemian mogą być przekształcone w oczekiwane układy. Najczęściej stosowanymi „zamaskowanymi” grupami karbonyłowymi pochodne furanu, tiazolu i różnych tioacetali.¹²²

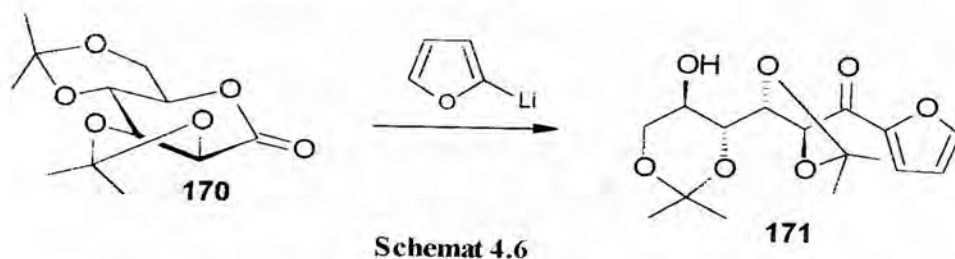
W pracach Cricha ekwiwalentem grupy karboksylowej jest pierścień furanowy.¹²³ Badając reakcję 2,3,4,6-tetra-*O*-metylo-mannono-1,5-laktonu (**166**) z 2-furylolitem, otrzymał addukt **167** postaci mieszaniny anomerów (Schemat 4.5). Po przekształceniu związku w glikozyd metylowy przeprowadzono transformację pierścienia furanowego w funkcję karboksylową. Crich wykorzystał metodę utleniania Sharplessa, wcześniej stosowaną z powodzeniem przez Danishefskyego w syntezie Kdo.¹⁰⁵



Schemat 4.5

Otrzymane wyniki były bardzo zachęcające. Jest oczywiste, iż grupy metoksy uniemożliwiają wykorzystanie otrzymanego cukru w badaniach biologicznych. Kolejnym krokiem miała więc być zamiana grup zabezpieczających w cząsteczce laktonu, na łatwiejsze do planowanych przekształceń etery benzytowe. Analogiczny, 2,3,4,6-*tert*-*O*-benzylo-mannono-1,5-lakton reagował z 2-furylolitem dając po przekształceniach glikozyd metylowy. Niestety, zastosowanie metody Sharplessa do utleniania pierścienia furanowego zakończyło się niepowodzeniem. W bardziej drastycznych warunkach, utlenianiu ulegały w pierwszej kolejności grupy benzytowe. Prowadzony w sposób kontrolowany ozonoliza doprowadziła do rozerwania wiązania C-4'—C-5' pierścienia

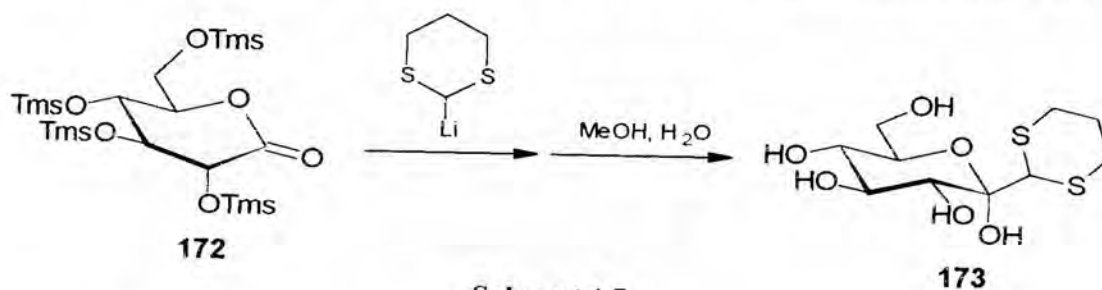
furanowego, nie naruszając wiązania C-2'-C-3'. Dowodzi to w sposób jednoznaczny, że za bierność tego układu odpowiada zatłoczenie przestrzenne wynikające z bezpośredniego sąsiedztwa osłon grup hydroksylowych cząsteczki cukru. Objawia się to jeszcze mocniej w cząsteczce 2,3:4,6-di-*O*-izopropylideno-mannono-1,5-laktonu (**170**), który w reakcji z 2-furylolitem daje nieoczekiwane keton **171**, zamiast formy piranozowej (Schemat 4.6).¹²³



Schemat 4.6

Dondoni¹²⁴ przedstawił omówioną wcześniej metodę addycji 2-tiazoilolitu do układów laktonowych. Jednak przemiana heterocyklicznego pierścienia w grupę karboksylową jest procesem kilkietapowym i wymagającym sporego nakładu pracy, co więcej kończącym się nierzadko niepowodzeniem.⁷⁹

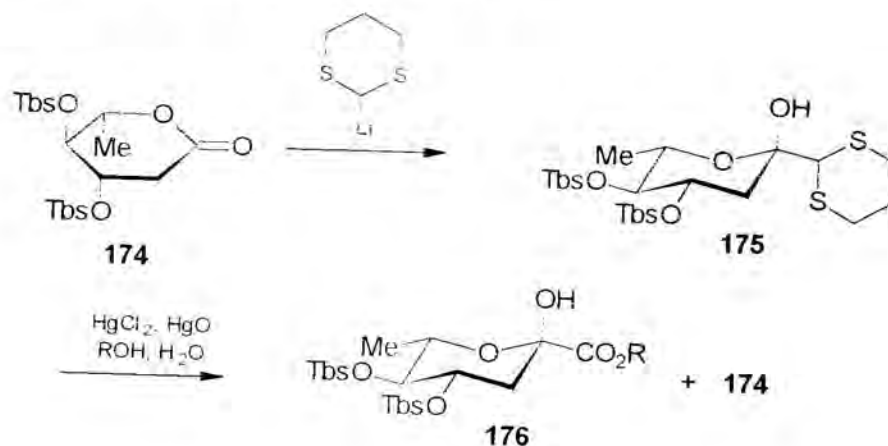
Znacznie efektywniejszym syntetycznym ekwiwalentem grupy karboksylowej jest pierścień 1,3-ditianu, stosowany przez Hortona.¹²⁵ Zaletą tego układu jest wysoce stereoselektywna addycja do laktonów cukrowych, wynikająca nie tylko z przyczyn sterycznych pierścienia ditianowego, ale również ze specyficznych oddziaływań stereoelektronowych pomiędzy atomami siarki a centrum anomerycznym cukru. Horton przedstawił reakcję laktonu **172** z 2-lito-1,3-ditianem, prowadzącą po hydrolizie grup zabezpieczających do α -adduktu **173** z 63% wydajnością (Schemat 4.7).^{125a}



Schemat 4.7

Podobną reakcję opisano dla 3,4-di-*O*-*tert*-butylodimetylosililo-2,6-dideoksy-1-*arabino*-heksono-1,5-laktonu (**174**).^{125b} Poddając związek reakcji z anionem ditianowym, otrzymano α -addukt **175** z 70% wydajnością. (Schemat 4.8). Hydrolizę pierścienia ditianowego przeprowadzono standardową metodą, stosując sole rtęci w środowisku metanolu, w wyniku czego otrzymano ester metylowy **176** (R = Me). Zamiana reagenta na alkohol etylowy lub *izo*-propylowy,

spowodowała wydzielenie, obok oczekiwanych produktów, wyjściowego laktonu **174**, który przypadku wyższych alkoholi był produktem dominującym.



Schemat 4.8

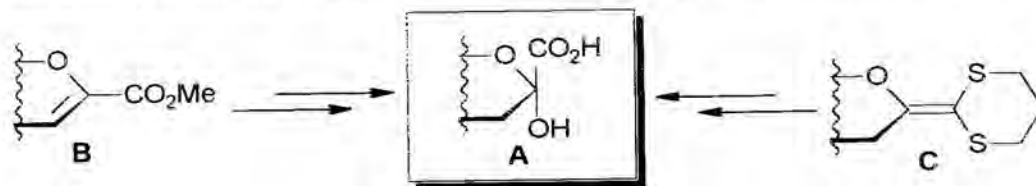
Reakcję tris(metylotio)metylo litu z grupą karbonylową aldonolaktonów przedstawił Lartey. Praca ta została szerzej omówiona w części dotyczącej syntezy Dah (Schemat 3.26). O ile wyniki uzyskane przez autorów na etapie reakcji anionowej nie budzą wątpliwości, to jednak etap hydrolyzacji acetalu wymaga pewnego komentarza. Krytyczną ocenę tej reakcji przedstawiono w literaturze.^{64,68} Produkty reakcji są bardzo labilne w warunkach samego procesu, jak i podczas wyodrębniania. Autorzy donoszą, że w warunkach opisanych przez Hortona i Larteya nie udało się otrzymać finalnych produktów tj. estrow kwasów ułożonowych. Analogiczne obserwacje były poczynione w naszym laboratorium. Stosując zaproponowane przez autorów pracy warunki, nie udało mi się przeprowadzić hydrolyzy związku **88**.

i. Badania własne

Kluczowym problemem, który musiałem rozwiązać planując syntezy kwasów 3-deoksyulozonowych był wybór metody homologowania naturalnych, łatwo dostępnych substratów cukrowych. Moim celem było otrzymanie związków w formie ściśle określonych izomerów w wyniku stereoselektywnych syntez. Przyjęcie takiego założenia narzucało spore ograniczenia wyboru strategii syntetycznej. Żadna z opisanych w literaturze syntez nie ma walorów metody ogólnej. Przedstawione prace nie proponują stereoselektywnej i zarazem wydajnej metody otrzymywania określonego związku o dowolnie wybranej długości łańcucha węglowego.

Rozważając wybór optymalnej metody elongacji nie brałem pod uwagę możliwości stosowania otwartych form cukrów. Przekształcenie handlowo dostępnego cukru w formę acykliczną wymaga przeprowadzenia wielu etapów syntezy związanych z selektywnym blokowaniem grup funkcyjnych w układzie otwartołańcuchowym. Ponadto przeprowadzenie właściwych reakcji homologowania na układach acyklicznych wiąże się prawie zawsze z ryzykiem otrzymywania zomerycznych mieszanin.

Z tej przyczyny (wieloetapowość procesu i małe prawdopodobieństwo kontroli tereochemicznej takich syntez) skoncentrowałem swoją uwagę na mniej eksplorowanych metodach tworzenia wiązania C—C na centrum anomerycznym piranoz. Przyjęcie takiej strategii syntetycznej wymagało wybrania odpowiednich cyklicznych substratów, umożliwiających wprowadzenie na centrum anomeryczne ekwiwalentu grupy karboksylowej. Warunkiem powodzenia tak zaplanowanego przedsięwzięcia było opracowanie ogólnej metody stereoselektywnego generowania ugrupowania charakterystycznego dla kwasów ulozonowych (A) na centrum anomerycznym.



Schemat 5.1

Analiza problemu syntezy tytułowych związków w oparciu o studia literaturowe wskazała na możliwość ich otrzymania z 1-metoksykarbonyloglikali B (Schemat 5.1), z wykorzystaniem opisanych, odpowiednich sposobów funkcjonalizacji tego układu. Z drugiej strony, ogromnie atrakcyjna wydawała się możliwość skonstruowania unikatowego układu ketenotioacetali C z odpowiednich laktonów cukrowych. Układ taki poddany reakcji utleniającej hydrolyzy powinien

ulegać przekształceniu w ugrupowanie α -hydroksykwasu **A**. Fakt ten skłaniał do podjęcia badań nad metodami syntezy i funkcjonalizacji syntonów **B** i **C**.

Podkreślić należy, iż moim celem, poza opracowaniem metod stereoselektywnych syntez kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych, było również otrzymanie określonych związków. Opracowane metody miały umożliwić otrzymanie wszystkich izomerycznych kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i -ulozarowych. Wyniki badań powinny dostarczyć wiele interesujących informacji na temat chemii tych połączeń, a otrzymane związki byłyby cennym materiałem dla badań biochemicznych i biologicznych. Rozszerzeniem pracy powinna być aplikacja uzyskanych wyników do syntezy kwasów ośmiowęglowych (Kdo).

5.1. Synteza 1-metoksykarbonyloglikali

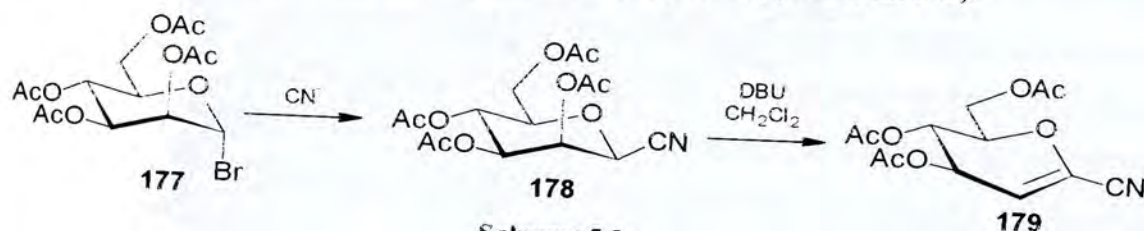
Układ metoksykarbonyloglikalu typu **B** był wykorzystany w syntezie siedmiowęglowych kwasów 3-deoksy-ulozonowych.⁶⁹ Łatwość z jaką ulega reakcjom addycji różnych reagentów do wiązania podwójnego sprawia, że jest on niezwykle atrakcyjnym syntonem syntez wyższych kwasów ulozonowych i ich analogów.¹²⁶⁻¹³⁰

W opracowanej wcześniej w naszym laboratorium syntezie Dha⁶⁹ (Schemat 3.27) substratem był 4,5,7-tri-*O*-acetylo-1-metoksykarbonylo-*D*-galaktal (**91**). Związek ten otrzymano w reakcji eliminacji cząsteczki kwasu octowego z 1-cyjano- α -*D*-galaktozy (**90**)⁷⁰ z kolejną hydrolizą grupy nitrylowej i estryfikacją diazometanem. Użycie galaktozy miało na celu „przeniesienie” stereochemii trzech atomów węgla jej cząsteczki do produktu o konfiguracji *D*-*likso*, będącego syntetycznym prekursorem Dha.

Zmierzając do syntezy Dahp uznałem, że najbardziej dogodnym substratem byłby 1-metoksykarbonylo-*D*-glukal posiadający stereochemię na atomach C-4 i C-5 identyczną z konfiguracją planowanego kwasu. Poddanie cząsteczki *D*-glukozy przemianom opisanym powyżej, powinno doprowadzić do związku o konfiguracji *D*-*arabino*, będącego prekursorem kwasu 3-deoksy-*D*-*arabino*-hept-2-ulozonowego.

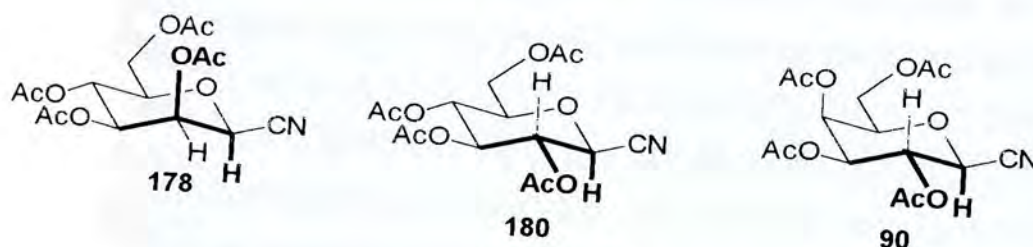
Dobrze zbadana reakcja substytucji nukleofilowej bromków cukrowych anionem nitrylowym (Schemat 5.2) umożliwia otrzymanie 1-cyjano związku z dowolnie wybranego bromku cukrowego.⁷⁰ Jest to jednocześnie wygodna metoda „wzbogacania” cząsteczki substratu o jeden atom węgla na centrum anomerycznym. Reaktywność grupy nitrylowej gwarantuje nie tylko łatwe przekształcenie jej w funkcję karboksylową, lecz również np. konstruowanie pierścieni heterocyklicznych na centrum anomerycznym cukru.¹³¹

Tri-*O*-acetylo-1-cyano-*D*-glukal (**179**) był otrzymany wcześniej przez Wightmana¹³¹ w wyniku reakcji eliminacji cząsteczki kwasu octowego z 3,4,5,7-tetra-*O*-acetylo-2,6-anhydro-*D*-glicero-*D*-galakto-heptononitrylu (tetra-*O*-acetylo-1-cyano- α -*D*-mannozy) (**178**) pod działaniem 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) z 60% wydajnością (Schemat 5.2).



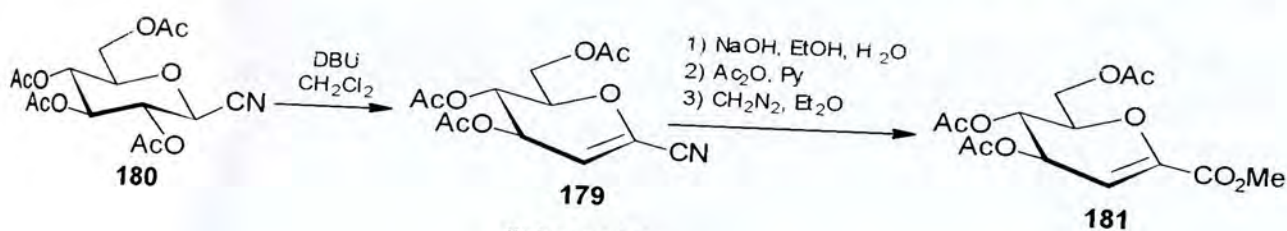
Schemat 5.2

Trans-diaksjalne usytuowanie reszty octanowej i atomu wodoru jest w tym przypadku idealne dla przebiegu reakcji eliminacji (struktura **178** na schemacie 5.3). W cząsteczce tetra-*O*-acetylo-1-cyano- α -*D*-glukozy (**180**) grupa *OAc* zajmuje położenie ekwatorialne. Podobna sytuacja ma jednak miejsce w przypadku tetra-*O*-acetylo-1-cyano- α -*D*-galaktozy (**90**), a w tym przypadku analogiczna reakcja eliminacji przebiega z 69% wydajnością.⁶⁹ Taki wynik zachęcił mnie do przeprowadzenia reakcji eliminacji na pochodnej glukozy. Uzyskanie pozytywnych wyników byłoby cenne z uwagi na znacznie niższą cenę katalogową cząsteczki *D*-glukozy w porównaniu z *D*-mannozą.



Schemat 5.3

Otrzymany standardową metodą tetra-*O*-acetylo-nitryl **180**⁷⁰ poddałem reakcji z DBU (Schemat 5.4). Wynikiem reakcji prowadzonej w temperaturze -20 °C przez 5 h, a następnie pozostawionej na noc w temperaturze -5 °C, było wydzielenie 4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-deoksy-*D*-arabino-hept-2-enonitrylu (**179**) z 70% wydajnością po odliczeniu nieprzereagowanego substratu. Tak uzyskany wynik sugeruje, iż stereochemia wiązania C-2—C-3 nie ma wpływu na wynik reakcji eliminacji.

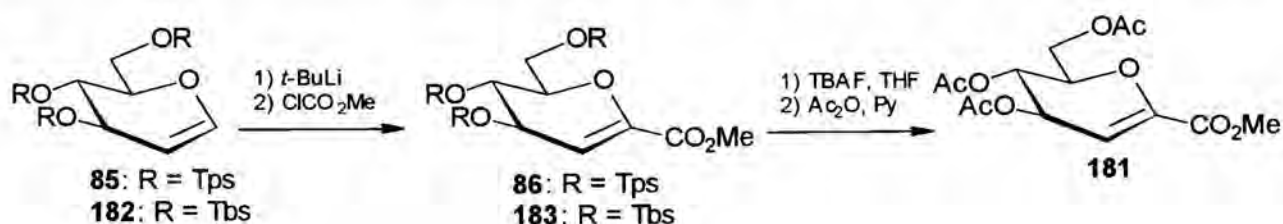


Schemat 5.4

W trakcie reakcji hydrolizy nitrilu **179**, w wodno-etanolowym roztworze NaOH usunięciu uległy również acetylowe osłony grup hydroksylowych. W celu łatwego wydzielenia właściwego związku, mieszaninę reakcyjną potraktowałem bezwodnikiem octowym i pirydyną. Powstały trójocian w warunkach ekstrakcji w układzie woda-octan etylu przechodził łatwo do fazy organicznej. Po odparowaniu rozpuszczalników surowy kwas poddałem estryfikacji eterowym roztworem diazometanu. Po oczyszczeniu metodą chromatografii kolumnowej otrzymałem ester **181** z 91% wydajnością.

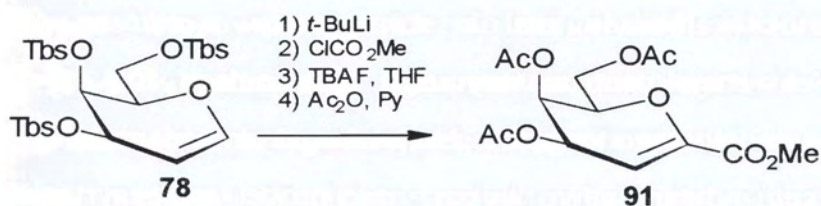
Syntezę tego związku można zrealizować również w inny, prostszy sposób. Możliwe jest bezpośrednio wprowadzenie grupy $-\text{CO}_2\text{Me}$ w pozycję C-1 cząsteczki glukalu. W wyniku reakcji deprotonowania odpowiednio zabezpieczonego D-glukalu, w pozycji winylowej, pod wpływem *tert*-butylolitu powstaje związek litoorganiczny, który reaguje z chloromrówczanem metylu dając 1-metoksykarbonyloglikal. Jak wykazały badania^{132,133} do reakcji deprotonowania trzeba użyć *tert*-butylolitu w temperaturze ok. 0 °C. Tak drastyczne warunki wymuszają zastosowanie odpornych na warunki alkaliczne osłon grup hydroksylowych. Zwykle do tego celu stosuje się etery silylowe. Użycie do reakcji 3,4,6-tri-*O*-(*tert*-butylodifenylsilylo)-D-glukalu (**85**) prowadzi do estru (**86**) z 59% wydajnością całkowitą (Schemat 5.5).⁶⁵ Również grupa *tert*-butylodimetylosilowa może stanowić osłonę grup hydroksylowych w warunkach omawianej reakcji,¹³³ pomimo wcześniej sformułowanej hipotezy łatwego rozrywania wiązania C-H grupy metylowej w pozycji α w stosunku do atomu krzemu.⁶⁵ Powtarzając dokładnie opisane przez autorów warunki uzyskałem pochodną glukalu **181** z wydajnością 50% (wydajność literaturowa – 71%)¹³³. Osiągnięcie takiego rezultatu w opisanym jednoetapowym procesie jest wynikiem satysfakcjonującym. Wyjściowy glikal jest związkiem łatwo dostępnym w dużych ilościach, a skrócenie całej syntezy do jednego etapu (nie licząc prostej reakcji wprowadzania grup zabezpieczających) jest bardzo korzystne.

Potraktowanie związków **86** lub **183** stechiometryczną ilością fluorku tetrabutylamoniumowego w roztworze tetrahydrofuranu usuwa zabezpieczenia silylowe. Proces deprotekcji można prowadzić na mieszaninie reakcyjnej bez konieczności wydzielenia czystych związków. Następnie w wyniku jej acetylowania otrzymuje się ester **181** z wysoką wydajnością.



Schemat 5.5

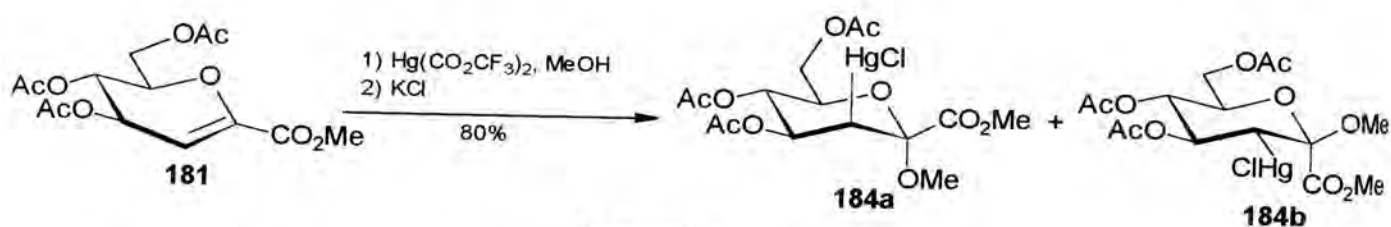
Stosując te same warunki, z 3,4,6-tri-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-*D*-galaktalu (78) otrzymałem ester (91) (Schemat 5.6) z 50% wydajnością całkowitą.



Schemat 5.6

5.2. Funkcjonalizacja 4,5,7-tri-O-acetylo-1-metoksykarbonyloglikalu. Synteza Dahp i 3-deoksy-Dahp

Otrzymany metoksykarbonyloglikal o konfiguracji *D-arabino* (**181**) jest doskonałym prekursorem Dahp. Sekwencja centrów asymetrii na atomach C-4, C-5 i C-6 tego syntonu odpowiada konfiguracji docelowego związku. Najważniejszym zadaniem było wprowadzenie reszty glikozydowej. W tym celu postanowiłem wykorzystać proces metoksyrtęciowania. Jak wynikało z wcześniejszych ustaleń, w reakcjach tego typu (alkoksyrtęciowanie, addycja NBS i NIS w metanolu) czynniki stereoelektronowe gwarantują umiejscowienie grupy alkoksylowej na centrum anomerycznym.^{69,126-130} Opisana wcześniej reakcja analogicznego związku o konfiguracji *D-likso* (**91**) z trifluoroctanem rtęci w metanolu prowadziła wyłącznie do α -glikozydu metylowego z doskonałą wydajnością.⁶⁹ W ten sam sposób przeprowadziłem funkcjonalizację izomeru *D-arabino* (**181**). I tak, glikal **181** potraktowałem solą rtęci w roztworze absolutnego metanolu. Dodatek chlorku potasu pod koniec reakcji powoduje wymianę anionu, co umożliwiło chromatograficzne oczyszczenie związku metaloorganicznego. Niespodziewanie, z mieszaniny reakcyjnej wydzieliłem dwa diastereoizomery o konfiguracjach α -*D-manno* (**184a**) i β -*D-gluko* (**184b**) w proporcji (4:1), jak to przedstawiono na Schemacie 5.7.

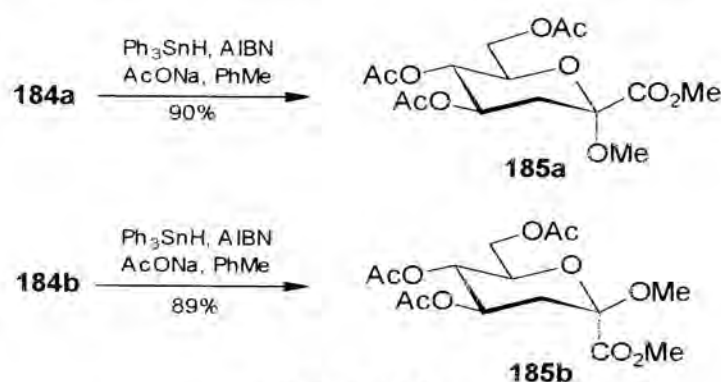


Schemat 5.7

Bezspornych dowodów, potwierdzających stereochemię atomów C-2 i C-3 dostarczyło widmo ^1H NMR (500 MHz). Sygnał odpowiadający protonowi H-3 w widmie dominującego produktu **184a** jest dobrze zdefiniowanym dubletem przy wartości skali δ 3.36 ppm. Związana z nim stała sprzężenia $J_{3,4}$ o wartości 5.2 Hz odpowiada *cis*-aksjalno-ekwatorialnemu usytuowaniu protonów wiązania C-3—C-4, co w konsekwencji dowodzi *trans*-diaksjalnego ułożenia podstawników 2-OMe i 3-HgCl, a co za tym idzie α -konfiguracji rozpatrywanego związku. Analogiczny sygnał w widmie drugiego związku (**185b**) przy wartości 2.53 ppm jest dubletem o stałej sprzężenia $J_{3,4}$ 12.4 Hz, co jednoznacznie wskazuje na *trans*-ekwatorialno-ekwatorialne usytuowanie względem siebie grup 2-OMe i 3-HgCl. Przewaga produktu addycji *trans*-diaksjalnej **184a** nad *trans*-diekwatorialnym **184b** jest zgodna z wcześniejszymi obserwacjami reakcji

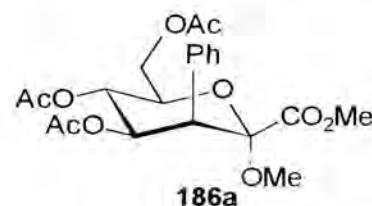
glikozydowania 1-metoksykarbonyloglikali (w serii związków ośmio- i dziewięciowęglowych) pod działaniem *N*-bromo-^{126,127,129,130} i *N*-jodoimidu kwasu bursztynowego^{128,134} w metanolu.

Do redukcyjnego odrtęciowania rozdzielonych glikozydów metylowych **184a** i **184b** użyłem wodorku trifenylocynowego. Stosowany zwykle do tej reakcji wodorek tri-*n*-butylocynowy powodował częściową (15-20%) eliminację ugrupowania metoksyrtęciowego, prowadzącą do odtworzenia glukozy **181**. Zastosowanie łagodniejszego reagenta trifenylocynowego, w obecności octanu sodu, wyeliminowało ten problem. Wynikiem potraktowania indywidualnych izomerów **184** wodorkiem trifenylocynowym, wobec katalitycznych ilości AIBN w suchym toluenie, było wydzielenie estrów **185a** i **185b** z wydajnościami odpowiednio 90% i 89% (Schemat 5.8).



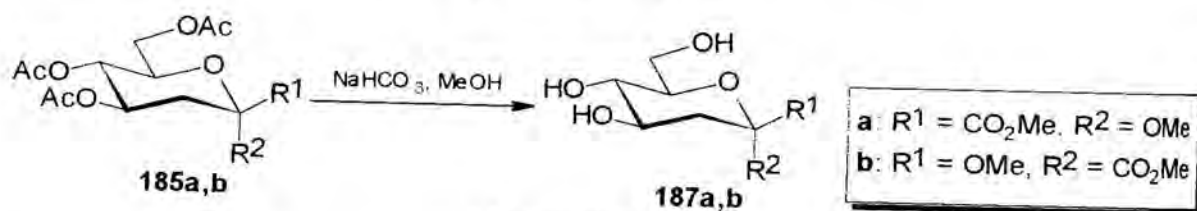
Schemat 5.8

W czasie badań ustaliłem również, iż warunki prowadzenia reakcji w dużej mierze rzutują na jej wynik. Najlepsze rezultaty uzyskiwałem wprowadzając roztwory związków rtęciowych **184** do mieszaniny pozostałych reagentów, zawierającej niewielki nadmiar wodorku. Zmiana tej kolejności powodowała powstawanie konkurencyjnego produktu **186a** (stereoselektywnie z **184a**), który w szczególnym przypadku wolnego dozowania wodorku do substratu był produktem dominującym. Oczywiście analogiczne obserwacje dotyczą również drugiego izomeru. Warto podkreślić w tym miejscu, że nie jest konieczne rozdzielanie izomerów po reakcji rtęciowania. Reakcji redukcji można poddać uzyskaną mieszaninę reakcyjną, a podziału dokonać na następnym etapie. Otrzymane anomeryczne estry **185a** i **185b** można z łatwością rozdzielić metodą chromatografii kolumnowej wykonaną techniką *flash* na żelu krzemionkowym.



Otrzymanie 7-fosforanu kwasu 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowego (Dahp) wymagało selektywnego wprowadzenia reszty fosforowej w pozycję O-7. W tym celu jednak należało pozbyć się acetylowych osłon grup hydroksylowych. Zastosowanie jednej z powszechnie stosowanych metod^{135,136} spowodowałoby również hydrolizę estru metylowego anomerycznej grupy karboksylowej, co uniemożliwia przeprowadzenie dalszych przekształceń i utrudnia izolację oraz

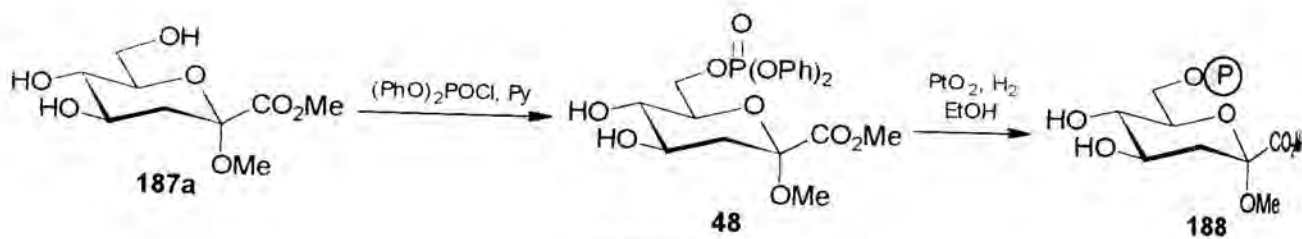
identyfikacje produktów. Problem ten udało mi się ominąć stosując do tej reakcji metano zawiesinę NaHCO_3 . Całkowitą hydrolizę grup acetylowych obserwowałem po około godzinie intensywnym mieszaniu metanolewych roztworów estrów ze sporym nadmiarem kwaśnego węgla sodu w temperaturze pokojowej. Nie obserwowałem naruszenia estru metylowego w tych warunkach. Użycie tej łagodnej metody do octanów **185** zakończyło się praktycznie ilościowym wyizolowaniem związków **187a** i **187b** (Schemat 5.9).



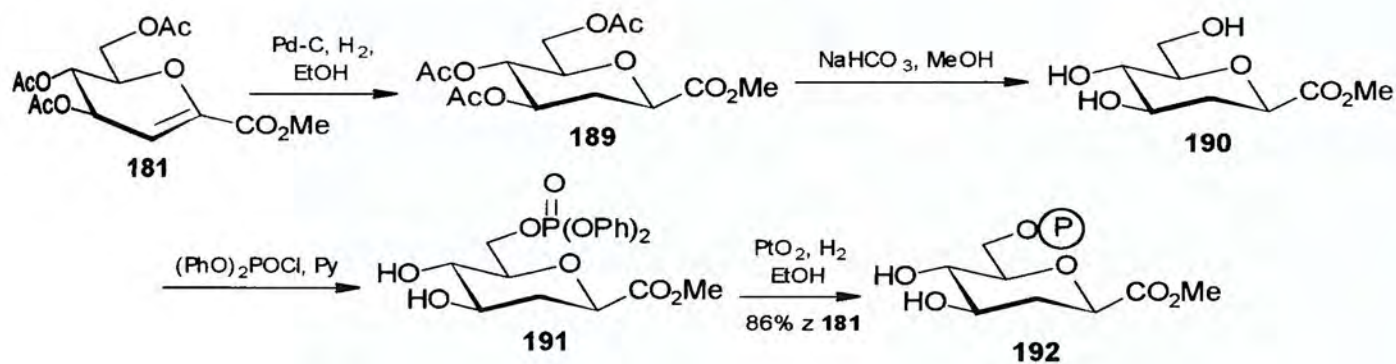
Podobny wynik reakcji zanotowałem przy zastosowaniu kwaśnych warunków hydrolizy grup acetylowych. Estry **185** ulegały analogicznej reakcji hydrolizy pod działaniem metanolewego roztworu chlorotrimetylosilanu (10:1).

Następne etapy syntezy wykonałem wzorując się na pracach zespołu Knowles. Fosforylacja estru **187a** za pomocą chlorodifenylofosforanu w pirydynie w temp. $-20\text{ }^\circ\text{C}$, przy rygorystycznym przestrzeganiu czasu reakcji i ilości reagentów, pozwala na selektywną estryfikację pierwszorzędowej grupy hydroksylowej (Schemat 5.10). Oczyszczenie związku na tym etapie, możliwe przy zastosowaniu chromatografii kolumnowej. Jego strukturę potwierdziłem porównaniem widma ^1H NMR związku z analogicznymi danymi zamieszczonymi w literaturze.⁵⁵ Do usunięcia estru fenylowego zastosowałem reakcję hydrogenolizy wobec katalizatora platynowego. Ester/glikozyd metylowy **Dahp** (**188**) wyizolowałem z teoretyczną wydajnością.

Reakcje hydrolizy estru i glikozydu metylowego tego związku są doskonale znane i dobrze opisane w literaturze.⁵⁵ Jednak wykonanie reakcji deprotekcji jest uzasadnione dopiero na etapie badań biochemicznych, bowiem jak podkreśla wielu autorów, **Dahp** (**12**) jest związkiem bardzo nietrwałym.



Obecność α,β -nienasyconego wiązania w cząsteczce metoksykarbonyloglukalu **181** sprawia, że jest on potencjalnym prekursorem modyfikowanych pochodnych Dahp. Najprostszym analogiem jest związek 2-deoksy. Jego zrealizowaną z powodzeniem syntezę przedstawia Schemat 5.11. Kluczowym etapem było uwodornienie wiązania podwójnego w cząsteczce olefiny **181**, prowadzące z pełną stereoselektywnością do związku α -2-deoksy **189**. W wyniku kolejnych przekształceń, wykonanych analogicznie do tych zaprezentowanych w syntezie Dahp, otrzymałem ester metylowy 2-deoksy-Dahp (**192**) z wysoką, 86% wydajnością całkowitą.



Schemat 5.11

5.3. Reakcje epimeryzacji grup hydroksylowych w cząsteczkach kwasów ulozonowych. Synteza kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i –ulozarowych

Analizując strukturę kwasu 3-deoksy-D-arabino-hept-2-ulozonowego **187**, otrzymanego w wyniku reakcji oksyrtęciowania, uznałem, iż poddany reakcjom selektywnego blokowania grup hydroksylowych i stosownej epimeryzacji może prowadzić do izomerów o konfiguracjach D-ksylo, D-rybo i D-likso.

W tej sytuacji brak stereoselektywności reakcji metoksyrtęciowania 1-karbometoksyglukalu **181** uznałem za okoliczność pomyślną. Posiadanie obu anomerów o niewątpliwej konfiguracji, wynikającej z konfiguracji przejściowych związków rtęciowych, pozwoliło mi na zaprojektowanie syntez wszystkich izomerycznych kwasów heptulozonowych szeregu α i β , w tej liczbie również związku o konfiguracji β -D-likso, niedostępnego w reakcji metoksyrtęciowania galaktalu **91**. Niski koszt glukalu i łatwa preparacja anomerycznych związków **185a** i **b** racjonalizuje dodatkowo ich wykorzystanie do przekształcenia w pozostałe izomery. Zrealizowanie takiego zadania wymagało przeprowadzenia reakcji epimeryzacji grup hydroksylowych w pozycjach C-4 lub/i C-5 selektywnie zabezpieczonych substratów.

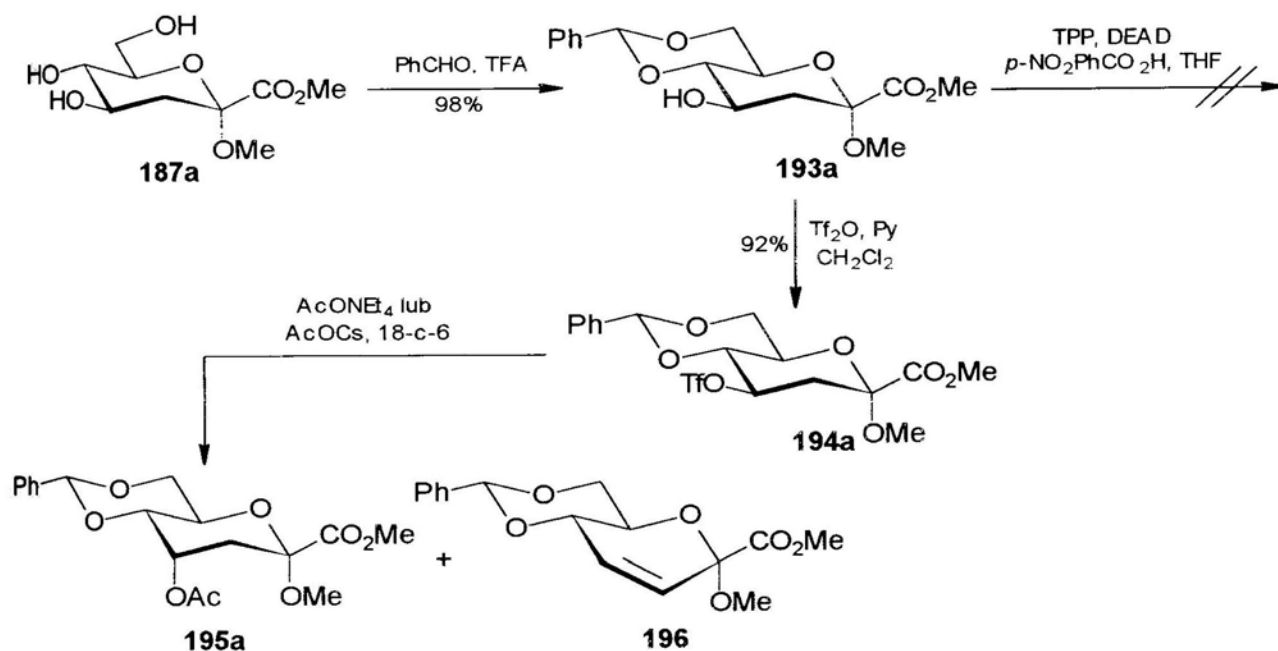
Selektywne blokowanie grup hydroksylowych w cząsteczkach kwasów ulozonowych jest mało zbadane. Można jednak oczekiwać analogii do podobnych reakcji w monosacharydach.

Badania postanowiłem rozpocząć od przeprowadzenia reakcji epimeryzacji w pozycji C-4 otrzymanego wcześniej estru o konfiguracji α -D-arabino (**187a**). W tym celu należało selektywnie zabezpieczyć pozostałe grupy hydroksylowe. Najprostszą osłoną grup w pozycjach C-5 i C-7 powinno być ugrupowanie benzylidenowe. W wyniku reakcji triolu **187a** z dimetylowym acetalem benzaldehydu, wobec katalitycznych ilości kwasu kamforosulfonowego, otrzymywałem skomplikowaną mieszaninę produktów, z której wyizolowałem właściwy związek z bardzo niską wydajnością. Znacznie lepszą metodą była reakcja substratu z benzaldehydem i kwasem trifluorooctowym (10:1).¹³⁷ W jej wyniku otrzymałem właściwy związek **193a** z wysoką wydajnością (Schemat 5.12).

Spśród znanych metod epimeryzacji grup hydroksylowych wybrałem do badań reakcję Mitsunobu¹³⁸ oraz, jako metodę alternatywną, substytucję nukleofilową grupy triflowej z udziałem soli cezu bądź soli tetraalkiloamoniumowych. Pozostałe metody mogły spowodować hydrolizę grupy estrowej (sole potasu¹³⁹ i nadtlenek potasu¹⁴⁰), lub nie gwarantowały dostatecznej

stereoselektywności (różne metody oparte na sekwencji reakcji utleniania i redukcji grupy hydroksylowej).

Najszerzej stosowaną metodą epimeryzacji grup hydroksylowych w cząsteczkach węglowodanów jest reakcja Mitsunobu.¹³⁸ Ta niezwykle użyteczna reakcja jest jednak bardzo wrażliwa na zawady steryczne w otoczeniu reagującego centrum, co w wielu przypadkach hamuje jej przebieg,^{138,141-142} bądź wymusza powstawanie produktu z retencją konfiguracji.^{143,144}



Schemat 5.12

Z przyczyn sterycznych, prawdopodobnie, związek **193a** nie reaguje w klasycznym układzie Mitsunobu (DEAD , TPP , kwas *para*-nitrobenzoesowy, THF). Nie pomogła również proponowana przez Jarosza¹⁴² zamiana rozpuszczalnika i prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia 1,4-dioksanu. W takiej sytuacji należało poszukiwać innej metody epimeryzacji.

Reakcje substytucji nukleofilowej wymagały zestryfikowania funkcji hydroksylowej i przeprowadzenie jej w grupę łatwo opuszczającą. Najczęściej w tego typu reakcjach stosuje się grupę trifluorometanosulfonową (triflową).¹⁴⁵ Zastosowanie soli cezu w reakcjach substytucji nukleofilowej jest dobrze poznane. Zamiast stosowanych najczęściej benzoesu¹⁴⁶ i propionianu^{142a,147} postanowiłem jednak użyć octanu cezu. Zaletą tego reagenta jest wprowadzanie do cząsteczki grupy octanowej, co upraszczając widma NMR produktów ułatwia ich identyfikację. Ponadto grupa octanowa jako najpopularniejsze zabezpieczenie w tego typu związkach gwarantuje możliwość porównania produktów reakcji z danymi literaturowymi. Zastosowanie octanu cezu było

dotychczas ograniczone do kilku przypadków,^{148,149} przede wszystkim z uwagi na jego higroskopijność.^{148a} Stosowalność metody znakomicie poprawiła zamiana rozpuszczalnika z DMF¹⁴⁸ na toluen^{149,150} (w tym przypadku konieczny okazał się stechiometryczny dodatek eteru koronowego 18-c-6 poprawiający rozpuszczalność soli). Dotychczas w literaturze pojawiły się dwie prace prezentujące pozytywne rezultaty reakcji substytucji S_N2 grupy triflowej octanem cezu w cząsteczkach węglowodanów¹⁵⁰ (w tym jedna opublikowana równoległe z ogłoszeniem wyników naszych badań).^{150b}

Grupę hydroksylową (4-OH) w cząsteczce estru **193a** przekształciłem w pochodną triflową pod działaniem bezwodnika octowego wobec pirydyny w roztworze chlorku metylenu, otrzymując po oczyszczeniu związek **194a** z 92% wydajnością. Reakcje substytucji grupy triflowej prowadziłem równoległe z octanem tetraetyloamoniowym i octanem cezu wobec eteru koronowego (Schemat 5.12), w toluenie, w zakresie temperatur od pokojowej do ok. 60 °C. W obydwu przypadkach produktowi reakcji epimeryzacji **195a** towarzyszyła olefina **196**, będąca wynikiem konkurencyjnej reakcji eliminacji. Ich proporcja była znacznie korzystniejsza w przypadku reakcji prowadzonej wobec AcOCs, w wyniku której nowy izomer kwasu heptulozonowego o konfiguracji α -D-rybo (**195a**) wydzieliłem z wydajnością 60%; ester kwasu 3,4-nienasyconego powstawał w ilości ok. 15%. W przypadku soli amoniowej stosunek produktów wynosił 2:3 na niekorzyść właściwego produktu. Wyniki reakcji przedstawia Tabela 5.1.

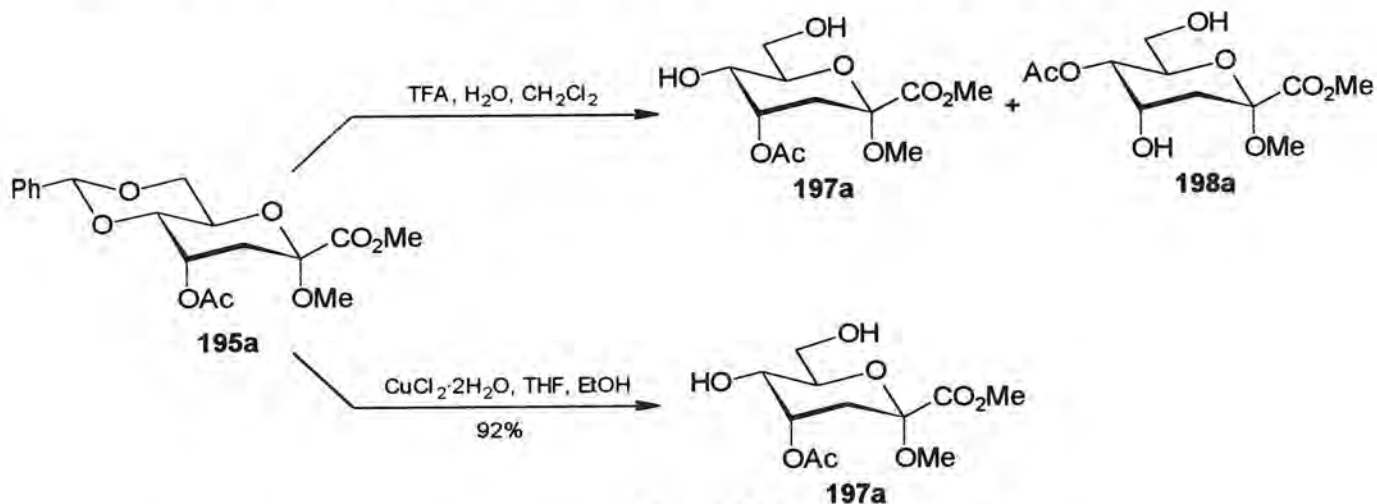
Tabela 5.1

	Wydajność	
	195a	196
AcOCs	60%	15%
AcOEt ₄ N	35%	50%

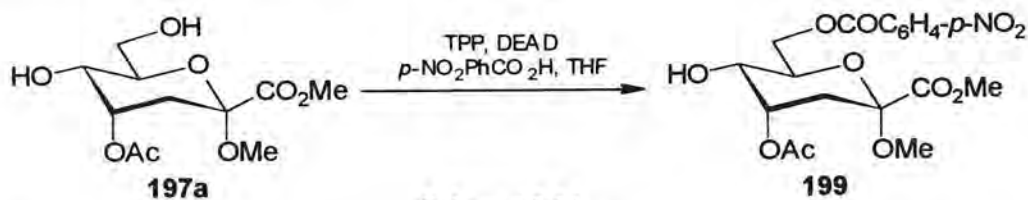
Uzyskane rezultaty dowodzą lepszej nukleofilowości i niższej zasadowości octanu cezu w porównaniu z octanem tetraetyloamoniowym w badanej reakcji substytucji. Wyciągnięte wnioski są w zgodzie z podobnymi obserwacjami konkurencyjnej reakcji substytucji i eliminacji z udziałem grupy trifluorometanosulfonowej wobec różnych nukleofilów.¹⁵¹ W kolejnych reakcjach epimeryzacji stosowałem wyłącznie octan cezu.

Najefektywniejszą metodą usunięcia zabezpieczenia benzylidenu było ogrzewanie otrzymanego związku **195a** w etanolowo-tetrahydrofuranowym roztworze dihydratu chlorku miedzi(II) (Schemat 5.13).¹⁵² Zastosowanie standardowej metody hydrolizy tego ugrupowania, w

warunkach kwaśnych,¹³⁷ prowadziło do mieszaniny produktów, będącej wynikiem reakcji migracji reszty octanowej, a użycie metanolowego roztworu jodu¹⁵³ wiązało się z destrukcją związku.



Obecność grupy acetylowej w pozycji C-4 związku **197a** stwarzała szansę na epimeryzację na atomie C-5 prowadzącą do izomeru o konfiguracji α -D-ksylo. Podjęta próba izomeryzacji w warunkach reakcji Mitsunobu, nawet przy sporym nadmiarze reagentów, prowadziła wyłącznie do estryfikacji grupy pierwszorzędowej (Schemat 5.14). Zastosowanie reakcji substytucji nukleofilowej przy wolnej grupie 7-OH również prowadziło do negatywnych wyników. Postanowiłem więc zmodyfikować strategię syntetyczną.



W tym celu związek o konfiguracji α -D-rybo **195a** poddawałem reakcji z chlorkiem miedzi, a następnie, po odparowaniu rozpuszczalników, reakcji acetylowania *in situ* (Schemat 5.15). Taka procedura umożliwia łatwiejsze wyizolowanie i oczyszczenie związku metodą chromatografii kolumnowej. Po odbezpieczeniu grup hydroksylowych w pozycjach C-4, C-5 i C-7 za pomocą metanolowej zawiesiny wodorowęglanu potasu otrzymałem triol **201a**. Dalsza epimeryzacja związku wymagała regioselektywnego zabezpieczenia grupy hydroksylowej w położeniu C-7. W wyniku reakcji cukru z *tert*-butylodifenylochlorosilanem wobec trietyloaminy, otrzymałem pochodną **202a** z wysoką wydajnością i pełną regioselektywnością. Związek **202a**, gotowy do inwersji na atomach C-5 i C-6, poddałem reakcji estryfikacji i substytucji w warunkach analogicznych do opisanych poprzednio. W literaturze znajduje się precedens opisujący pozytywny rezultat takiej „podwójnej

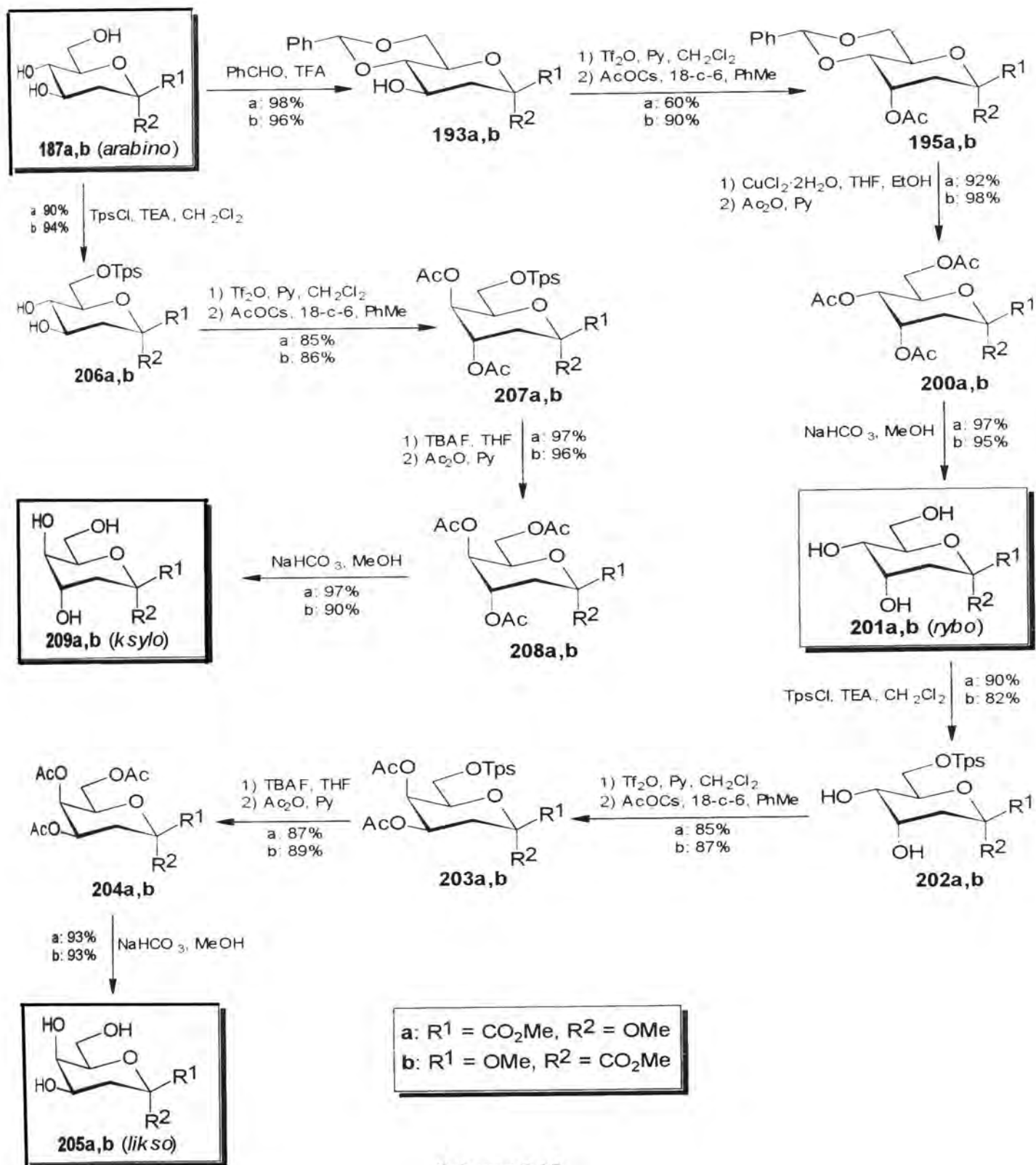
substytucji^{150a} Uzyskane przeze mnie wyniki były zadowalające. Dioctan o konfiguracji α -D-likso **203a**, który był jedynym produktem reakcji, wydzielilem z ponad 80% wydajnością. Po usunięciu grupy silylowej i acetylowaniu związku otrzymałem trioctan **204a**, którego strukturę mogłem potwierdzić, porównując jego dane fizykochemiczne z analogicznymi wartościami zamieszczonymi w literaturze.⁶⁹ Otrzymany związek przeprowadziłem również w triol **205a**.

W analogicznej sekwencji reakcji izomer o konfiguracji α -D-arabino **187a** przekształciłem w α -D-ksylo **209a**, z wysoką wydajnością.

Repliką opisanego powyżej cyklu przekształceń izomeru D-arabino **187a**, prowadzących do uzyskania α glikozydów wszystkich izomerycznych estrów kwasów 3-deoksy-heptulozonowych, jest cykl reakcji prowadzących z równym powodzeniem do wszystkich izomerów szeregu β , z izomeru D-arabino **187b** (Schemat 5.15 – struktury oznaczone literą "b"). Interesujące, że przekształceniu związku **187b** w **195b** nie towarzyszyło powstawanie konkurencyjnego produktu eliminacji, podobnie jak miało to miejsce w przypadku związku **187a**. Takiej różnicy w reaktywności obydwu związków nie można oczywiście wytłumaczyć w oparciu o przeszkody steryczne, bowiem w obu strukturach najbliższe otoczenie centrum reakcji w pozycji C-4 nie różni się. Prawdopodobnie decydujące znaczenie ma tu oddziaływanie anionu nukleofila z bogatą w elektrony grupą α -metoksylową.¹⁵⁴ Podobne różnice reaktywności par anomerów α i β były zaobserwowane wcześniej w reakcji Mitsunobu.¹⁵⁵

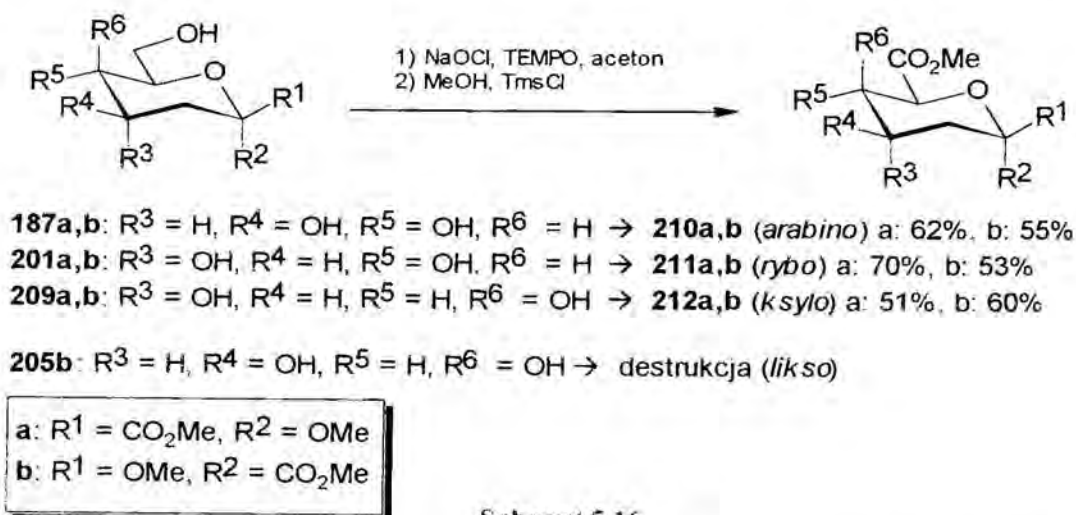
Podjęta praca zaowocowała otrzymaniem wszystkich ośmiu izomerycznych kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych szeregu D. Kolejnym etapem pracy miało być utlenienie grupy 6-CH₂OH w tych związkach prowadzące do izomerycznych kwasów heptulozarowych. Dotychczas wydzielono wyłącznie jeden związek z tej grupy – kwas o konfiguracji D-likso. Omówione w części literaturowej szerokie rozpowszechnienie tego monosacharydu stymuluje dalsze badania, w tym syntezy pozostałych, nieznanych jego izomerów. Otrzymanie wszystkich izomerów kwasów heptulozarowych mogłoby być przydatne w porównawczej analizie związków wydzielanych z materiału biologicznego.

Kwas heptulozarowy o konfiguracji α -D-likso otrzymano w wyniku reakcji utleniania odpowiedniego kwasu heptulozonowego metodą Scharplessa.⁶⁹ Wygodniejsze jednak wydawało się zastosowanie zaproponowanej przez Daviesa¹⁵⁶ metody, w której czynnikiem utleniającym jest wodno-acetonowy roztwór podchlorynu sodu wobec katalitycznych ilości wolnego rodnika 1-oksyl-2,2,6,6-tetrametylopiperdydy (TEMPO). Zaletą tej metody jest zdaniem Thiema¹⁵⁷ m.in. brak konieczności stosowania osłon drugorzędowych grup hydroksylowych.



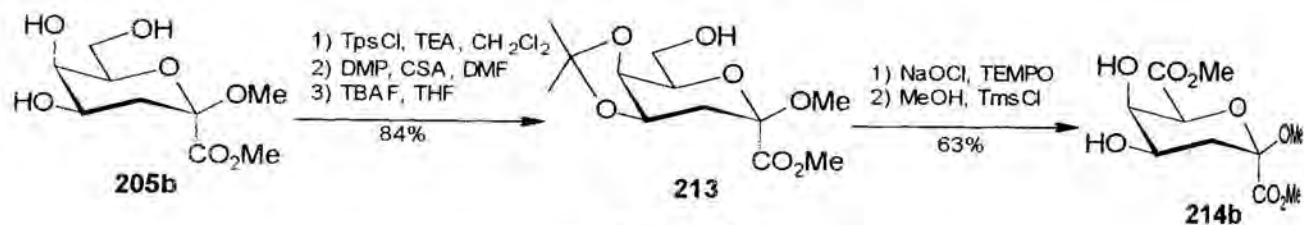
Schemat 5.15

Metodę tę zastosowałem do utleniania wszystkich otrzymanych wcześniej związków z wyjątkiem znanego⁶⁹ kwasu o konfiguracji α -D-likso (**205a**). W celu łatwego wydzielenia i scharakteryzowania produktów, otrzymane kwasy przeprowadzałem w estry metylowe, stosując jako reagenty metanol i trimetylochlorosilan. We wszystkich przypadkach z wyjątkiem związku β -likso **205b** otrzymałem kwasy heptulozarowe z wydajnościami w granicach 50-70% (Schemat 5.16). W tym ostatnim przypadku reakcja prowadziła do mieszaniny produktów degradacji cząsteczki. Wydawało się prawdopodobne, że może to być spowodowane wzajemnym usytuowaniem wolnych grup hydroksylowych, co sprzyja w tym przypadku utleniającemu rozcięciu wiązania C-4—C-5.



Schemat 5.16

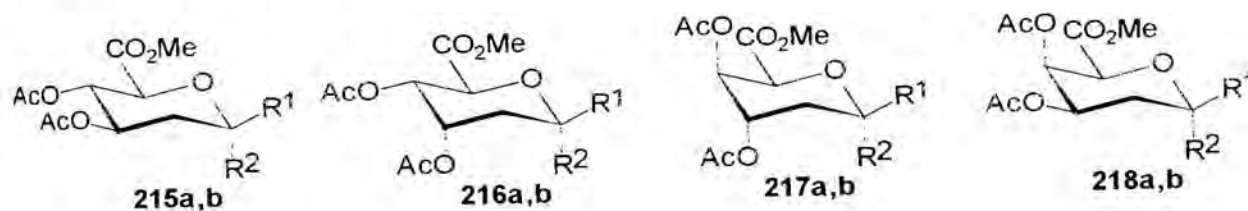
Aby zweryfikować to przypuszczenie utlenianiu poddałem związek, w którym grupy hydroksylowe przy C-5 zablokowałem pochodną izopropylidenową **213**. Jego syntezę przedstawia Schemat 5.17.



Schemat 5.17

Zastosowanie opisanych wcześniej warunków do utleniania związku **213** daje kwas heptulozarowy o konfiguracji β -D-likso **214b** z wydajnością 63%. Estryfikacji grupy karboksylowej metanolem wobec trimetylochlorosilanu towarzyszyło otwarcie pierścienia izopropylidenowego (Schemat 5.17). Zaobserwowane zachowanie się izomeru *likso* w warunkach utleniania za pomocą NaOCl jest w sprzeczności ze wspomnianą wcześniej teorią Thiema.¹⁵⁷ W tym przypadku zastosowanie osłon drugorzędowych grup hydroksylowych jest niezbędnym warunkiem prawidłowego przebiegu reakcji utleniania grupy 6-CH₂OH.

W wyniku reakcji acetylowania wszystkich produktów otrzymałem ilościowo pochodne przedstawione na Schemacie 5.18.



a. R¹ = CO₂Me, R² = OMe
b. R¹ = OMe, R² = CO₂Me

Schemat 5.18

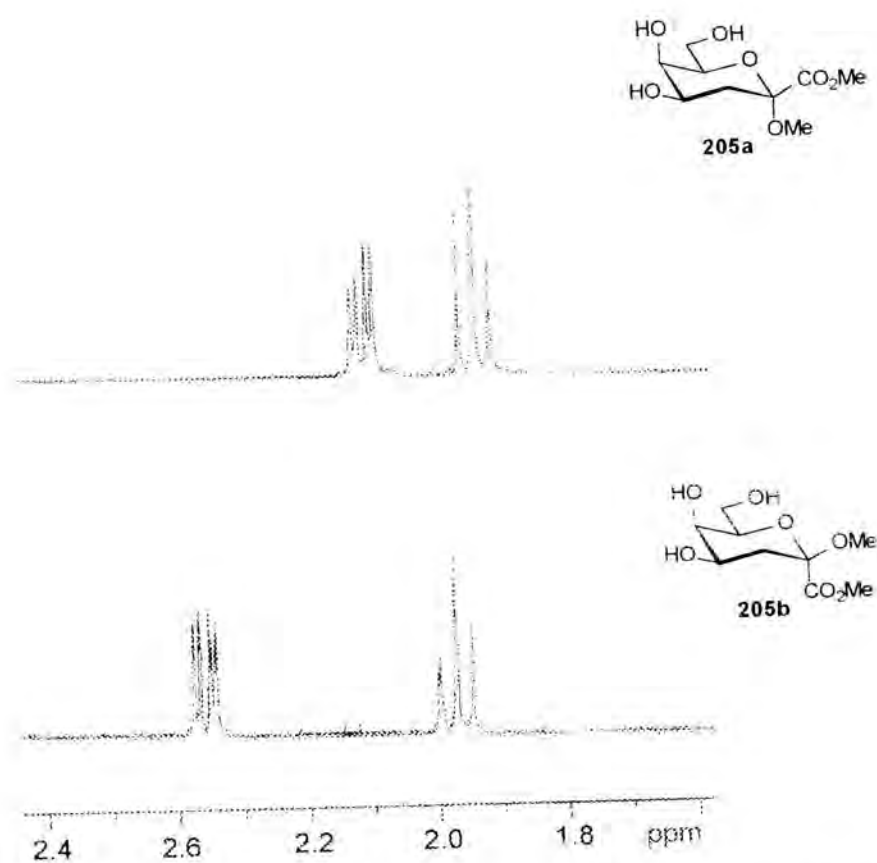
Posiadanie wszystkich anomerycznych par kwasów 3-deoksy-heptulozonowych i heptulozarowych umożliwiło zaobserwowanie w ich widmach ¹H NMR kilku prawidłowości, które ilustruje Tabela 5.3.

Porównując widma protonowe poszczególnych par związków można dostrzec, że sygnał protonów H-3_{eq} i H-6 rejestrowany jest przy większych wartościach skali δ w anomerach β w porównaniu do analogicznych wartości przypisanych protonom anomeru α . Te obserwacje są zgodne z poznanymi wcześniej zależnościami anomerycznych par pochodnych Kdo.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Wyciągnięte wnioski mogą być niezwykle pomocne przy określaniu stereochemii centrum anomerycznego kwasów ulozonowych w obliczu braku protonów w pozycji C-2 tych związków. Analogiczne obserwacje dotyczą związków acetylowanych, jednak w tym przypadku występuje jeden wyjątek. Sygnał protonu H-3_{eq} kwasu heptulozarowego o konfiguracji α -D-rybo **216a** znajduje się przy wyższej wartości na skali δ niż analogiczny sygnał anomeru β . Prawdopodobnie jest to wynikiem zmiany typowej konformacji krzesłowej ⁵C₂ tego związku (charakterystycznej dla prawie wszystkich znanych kwasów 3-deoksy-ulozonowych)¹⁶¹ wywołanej wprowadzeniem podstawnika acetylowego. Potwierdza to również wzrost stałej sprzężenia $J_{3eq,4}$ w pochodnej acetylowej **216b** (8.8 Hz) w porównaniu do diolu **211b** (3.4 Hz). W pozostałych przypadkach zmiana wartości stałej sprzężenia jest nieznaczna.

Cechą diagnostyczną jest również wzajemne usytuowanie względem siebie protonów H-3_{ax} i H-3_{eq}. W przypadku anomerów α sygnały odpowiadające tym protonom leżą bliżej siebie, natomiast w widmie anomerów β są lepiej rozseparowane. Prawidłowość tę ilustruje różnica w omawianym

* W przypadku kwasów o konfiguracji *rybo* (i niektórych *ksylo*) zmiana konformacji krzesłowej pierścienia piranozowego pociąga za sobą zmianę stałych sprzężenia związanych z protonami H-3_{ax} i H-3_{eq}; przyjęto więc umownie, że sygnał rejestrowany przy niższych wartościach pola odpowiada protonowi H-3_{eq}, a przy wyższych protonowi H-3_{ax}. Taka zależność jest regułą obserwowaną we wszystkich pozostałych kwasach ulozonowych.

fragmencie widm kwasów 3-deoksy- α - (**205a**) i β -D-likso-hept-2-ulozonowego (**205b**) pokazana na Schemacie 5.19. Ogólną prawidłowość przedstawia Tabela 5.2. Również i w tym przypadku analogiczne dane dla związków acetylowanych zawierają jeden wyjątek związany z konfiguracją *rybo*.

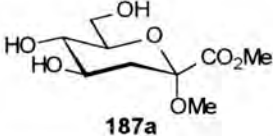
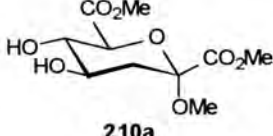
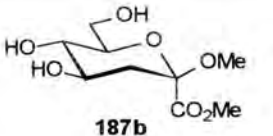
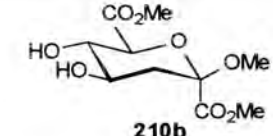
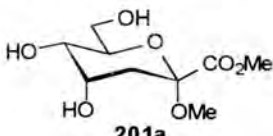
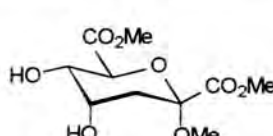
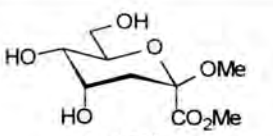
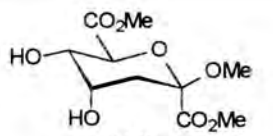
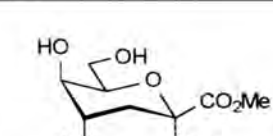
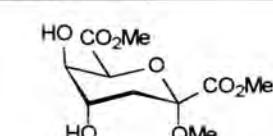
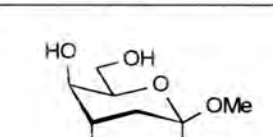
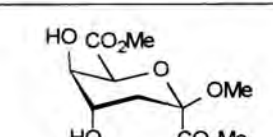
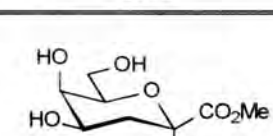
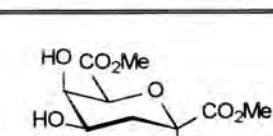
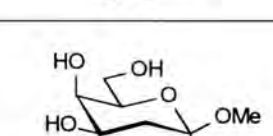
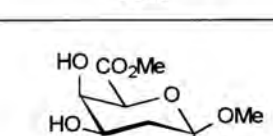


Schemat 5.19 Fragmenty widm ^1H NMR (500 MHz, D_2O) związków **205a** i **205b**

Tabela 5.2 Odległość pomiędzy protonami H-3ax i H-3eq [ppm].

Struktura	a	b	Struktura	a	b
187	0.61	0.82	210	0.59	0.76
201	0.23	0.55	211	0.19	0.32
209	0.10	0.23	212	0.11	0.20
205	0.18	0.38	214	0.27	0.36

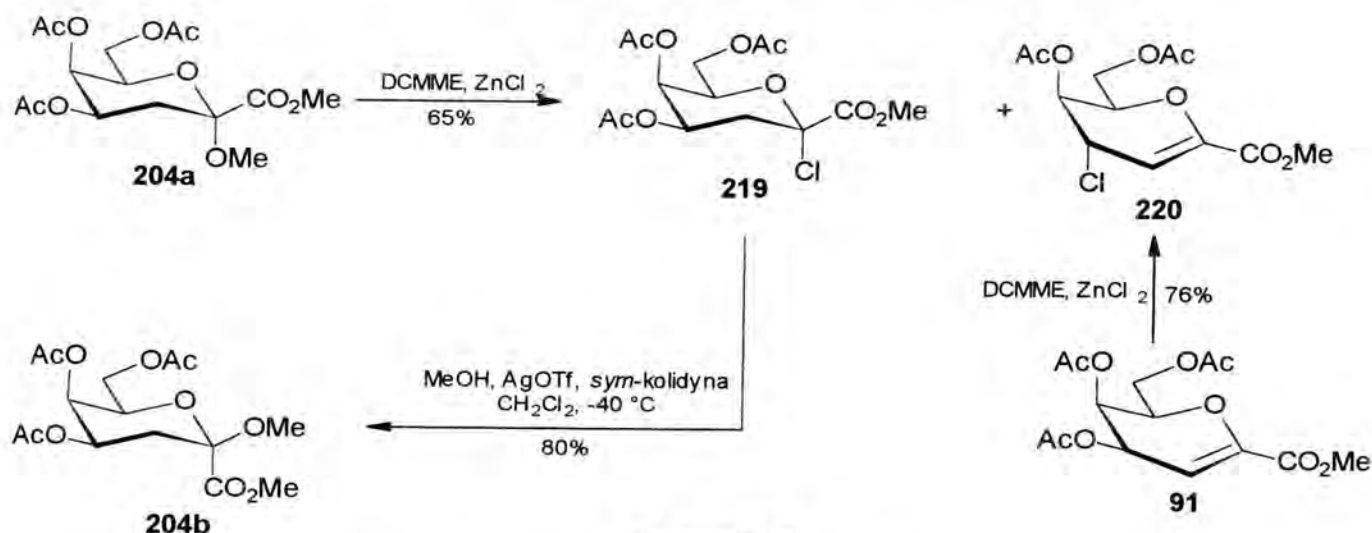
Tabela 5.3 Wartości przesunięć chemicznych protonów H-3ax i H-6 kwasów ulozonowych i ulozarowych (^1H NMR 500 MHz, D_2O).

Struktura	H-3eq	H-6	Struktura	H-3eq	H-6
 187a	2.36	3.59	 210a	2.40	4.15
 187b	2.45	3.59	 210b	2.64	4.24
 201a	2.29	3.90	 211a	2.18	4.32
 201b	2.52	4.15	 211b	2.40	4.70
 209a	2.14	4.11	 212a	2.17	4.80
 209b	2.35	4.33	 212b	2.36	4.99
 205a	2.09	3.85	 214a	2.19	4.30
 205b	2.36	3.90	 214b	2.36	4.63

5.4. Halogenki kwasu 3-deoksy-D-likso-hept-2-ulozonowego jako donory glikozyłu

Spośród wszystkich kwasów heptulozonowych, których syntezy przedstawiłem w poprzednim rozdziale, największe znaczenie mają występujące naturalnie związki o konfiguracjach *arabino* i *likso*. Obie formy anomeryczne izomeru *D-arabino* można z łatwością otrzymać – cc przedstawiłem poprzednio – na drodze odpowiednich funkcjonalizacji metoksykarbonyloglukalu **181**. Uzyskanie związku o konfiguracji β -*likso* w wyniku epimeryzacji pochodnych β -*arabino* nie jest sposobem optymalnym. O wiele korzystniejsza wydawała się więc być transformacja kwasu 3-deoksy- α -*D-likso*-hept-2-ulozonowego (**204a**) w jego β -anomer (**204b**). Jedną z możliwości było przekształcenie glikozydu metylowego kwasu ulozonowego w 2-halogenek, który następnie, w odpowiednio zaprojektowanej reakcji glikozydowania mógł dać oczekiwany β -glikozyd. Poznanie przebiegu reakcji glikozydowania kwasów 3-deoksy-ulozonowych jest istotne również z uwagi na brak podstawników w pozycji C-3, zwykle kierujących reakcjami tego typu. Z kolei, otrzymane w wyniku reakcji halogenowe pochodne kwasów ulozonowych mogą być cennymi donorami glikozyłu w reakcjach syntezy złożonych struktur *O*-^{162a} i *C*-glikozydowych.^{162b}

Bezpośrednia transformacja glikozydu metylowego kwasów ulozonowych w 2-chlorek nie była znana. Użyłem do tego celu eteru dichlorometylometylowego, wcześniej stosowanego do podobnej konwersji glikozydów *O*-silylowych¹⁶³ i *O*-metylowych¹⁶⁴ w cząsteczkach prostych cukrów. Zastosowanie tego reagenta wobec katalitycznych ilości chlorku cynku w roztworze chlorku metylenu¹⁶⁴ zakończyło się niepowodzeniem. Dopiero stechiometryczny dodatek chlorku cynku i wyeliminowanie rozpuszczalnika umożliwiły przekształcenie glikozydu o konfiguracji *likso* (**204a**) w 2-chlorek **219** z 65% wydajnością (Schemat 5.20). Właściwy przebieg reakcji był uzależniony od rygorystycznego przestrzegania dopracowanych warunków. W przeciwnym wypadku, w szczególności przy przekraczaniu optymalnego czasu reakcji kontrolowanego techniką TLC, dominującym produktem stawał się nienasycony 4-chlorek **220**. Jego strukturę jednoznacznie potwierdziłem wykonanymi analizami i nowoczesnymi technikami NMR (widma typu COSY). W wyniku przeprowadzonych dodatkowych eksperymentów ustaliłem, że związek ten powstaje również w reakcji metoksykarbonylogalaktału (**91**) z eterem dichlorometylometylowym (Schemat 5.20). Potwierdziło to moje przypuszczenia, że związek **220** powstaje z chlorku **219** w wyniku sekwencji reakcji eliminacji i szybkiej substytucji w powstałym układzie α,β -nienasyconym.



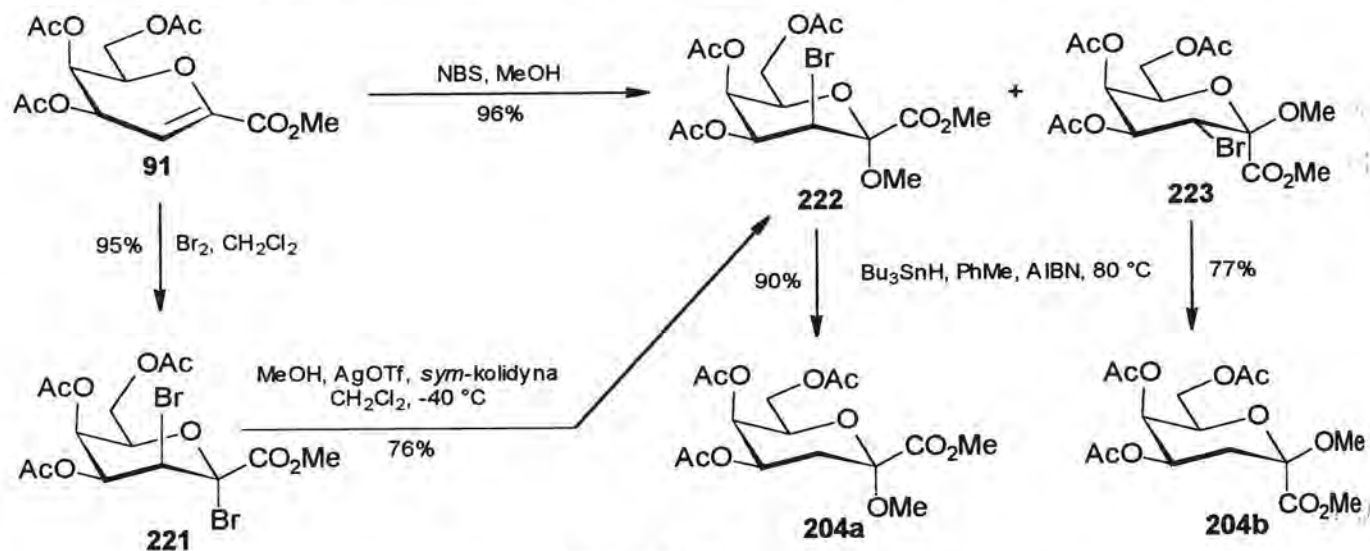
Schemat 5.20

Chlorek **219** wykorzystałem jako donor glikozyłu w reakcji sprzęgania z alkoholem metylowym. Opierając się na wcześniejszych obserwacjach reakcji glikozydowania w układzie kwasów sjałowych,^{162a} a w szczególności kwasu neuraminowego,¹⁶⁵ zdecydowałem prowadzić reakcję wobec triflanu srebra i *sym*-kolidyny. W tych warunkach, zgodnie z oczekiwaniem, powstaje β -glikozyd **204b** z wydajnością 80% i wysoką stereoselektywnością ($\alpha:\beta > 1:16$) (Schemat 5.20). Zaobserwowana stereochemia reakcji jest wynikiem ataku reszty metoksyłowej z przeciwnej strony grupy opuszczającej, co potwierdza, że reakcja przebiega według klasycznych reguł procesów glikozydowania. Ustalenie jednoznacznej struktury otrzymanego związku było możliwe w oparciu o określone wcześniej reguły dotyczące widm NMR par anomerów kwasów ułożonych.

Pozytywne wyniki uzyskane w reakcji glikozydowania chlorku **219** skłoniły mnie do pełniejszego zbadania tych reakcji. Podobnie jak w przypadku 2,3-nienasyconych prekursorów kwasów sjałowych,^{162a} również i metoksykarbonylogalaktał **91** mógł być użytecznym substratem w stereokontrolowanych syntezach określonych glikozydów. W szczególności skoncentrowałem swoją uwagę na reakcjach addycji do podwójnego wiązania, dobrze zbadanych w układach kwasów sjałowych na przykładzie reakcji addycji NBS w metanolu^{126,129,130,134} i cząsteczki bromu.^{126a}

W wyniku reakcji addycji bromu do podwójnego wiązania galaktalu **91** w roztworze dichlorometanu w temperaturze 0 °C otrzymałem, zgodnie z przewidywaniami, wyłącznie produkt *trans*-diaksjalnej addycji **221** z 95% wydajnością (Schemat 5.21). Strukturę produktu potwierdza wartość stałej sprzężenia $J_{3,4}$ 4.2 Hz odpowiadająca ekwatorialno-aksjalnemu usytuowaniu oddziałujących atomów wodoru. Jedynym produktem glikozydowania dibromku **221** w opisanych wcześniej warunkach (AgOTf, *sym*-kolidyna) jest α -anomer **222**, który wydzieliłem z 67% wydajnością (Schemat 5.21). Ten rezultat potwierdza kierującą rolę podstawnika w pozycji C-3 w

reakcji glikozydowania. W tym przypadku przeciwna stereochemia reakcji wynika z kierującego efektu atomu bromu w pozycji C-3 (efekt grupy sąsiedniej).



Schemat 5.21

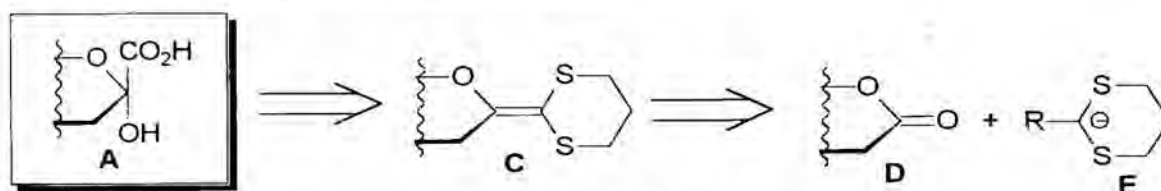
Ten sam bromek 222 jest dominującym produktem reakcji galaktalu 91 z NBS i metanolem. Reakcja ta prowadzi do mieszaniny produktów addycji *trans*-diaksjalnej 222 i *trans*-diekwatorialnej 223 w proporcji (5:1). Nierównomierna dystrybucja produktów (jak ma to miejsce w przypadku kwasu neuraminowego)¹²⁹ jest wynikiem zawaad przestrzennych na jakie napotyka jon metoksylowy atakujący od góry cykliczny kation bromoniowy. Również i w tym przypadku rozróżnienie powstających izomerów jest możliwe na podstawie analizy prostych widm ¹H NMR. Z obydwu związków można z łatwością usunąć atom bromu w wyniku reakcji rodnikowej redukcji za pomocą wodorku tributylocynowego, otrzymując odpowiedni α- (204a) i β-glikozyd (204b) (Schemat 5.21).

Otrzymane wyniki pokazują, iż można z łatwością zaprojektować i przeprowadzić stereoselektywne syntezy określonych glikozydów kwasów ulozonowych z odpowiednich halogenków. Jednocześnie wykazałem, że synteza tych ostatnich jest również możliwa w wyniku prostych reakcji addycji do wiązania podwójnego galaktalu 91.

5.5. Synteza ketenoditioacetalu z aldono-1,5-laktonów - badanie reakcji

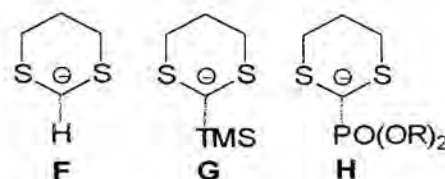
Osiągnięcie wyznaczonego celu jakim była synteza kwasów 3-deoksy-heptulozonowych na drodze selektywnej epimeryzacji grup hydroksylowych nie wyczerpuje poszukiwań w obszarze syntezy tych związków. W dalszych badaniach starałem się znaleźć metodę syntezy tytułowych kwasów poprzez uniwersalne związki pośrednie, będące jednocześnie syntonami związków modyfikowanych

Kontynuując badania nad konstrukcją wiązania C—C na centrum anomerycznym skontrowałem swoją uwagę na reakcjach związków karbonylowych z anionami 2-podstawionego 1,3-ditianu, tworzącymi układ ketenotioacetalowy **C** (Schemat 5.22). Jest interesujące, iż mimo szerokiego stosowania ketenoditioacetalu w syntezie organicznej, w celu homologacji związków karbonylowych,¹⁶⁶ nie ma w piśmiennictwie naukowym ketenów typu **C**, w których w utworzenie układu tioacetalowego byłyby zaangażowane ugrupowania laktonowe. Fakt ten stał się stymulatorem podjęcia badań nad konstrukcją układu ketenoditioacetalu z 2-deoksy-aldono-1,5-laktonów. W wyniku prostych przekształceń układ ten powinien prowadzić do kwasów 3-deoksy-ulozonowych. Analiza retrosynteniczna na Schemacie 5.22



Schemat 5.22

Ketenoditioacetale są otrzymywane najczęściej w reakcji odpowiednich związków karbonylowych z 2-podstawionymi anionami ditianowymi **G** i **H**. Procesy tego typu przebiegają zwykle według schematu olefinowania Petersona,^{167,168} Wittiga,¹⁶⁹ bądź Hornera-Emmons.¹⁷⁰ Podstawową przeszkodą, uniemożliwiającą ewentualnie prawidłowy przebieg zaplanowanych procesów mogą być konkurencyjne reakcje zachodzące w pierścieniu laktonowym w warunkach reakcji.

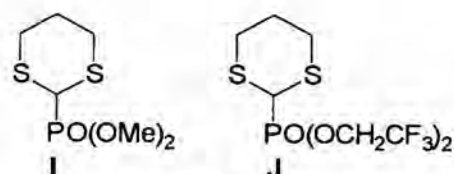


Schemat 5.23

Największe niebezpieczeństwo stanowiłyby reakcje eliminacji, opisane w rozdziale 4. Dużą szansą na wyeliminowanie procesów konkurencyjnych jest zastosowanie w reakcjach z laktonami cukrowymi 2-podstawionych-1,3-ditianów **G** i **H**, zamiast klasycznie stosowanego anionu **F**. Taki wybór uzasadniały obserwacje, iż tworzą one lepiej stabilizowane intermediały karboanionowe, co ogranicza możliwość przebiegu innych, konkurencyjnych reakcji w cząsteczce związku

karbonylowego.^{171,172} Postanowiłem więc zbadać możliwość syntezy unikatowego układu **C** w reakcjach Petersona (reagent **G**) i Hornera-Emmonsa (reagent typu **H**).

Dobrze znanym utrudnieniem reakcji syntezy ketenów jest jej ograniczona stosowalność w przypadku związków posiadających kwaśne protony w pozycji α do grupy karbonylowej.¹⁶⁶ Ma to miejsce również w przypadku 3-deoksy-1,5-aldonolaktonów, stanowiących materiał wyjściowy w projektowanych syntezach. Jednak przeszkody te można ominąć, stosując odpowiednie 2-podstawione 1,3-ditiany, co wykazał Deslongchamps, badając reakcje różnych ketonów



Schemat 5.24

(m.in. cyklopentanonu, *tert*-butylocykloheksanonu, acetofenonu) z fosfonianem **I**.¹⁷³ Użycie tego klasycznego reagenta w reakcji Hornera-Emmonsa prowadziło do destrukcji substratów. Stosując trifluoroetoksyfosfonian **J**, reagent opisany wcześniej przez Mikołajczyka,¹⁷⁴ uzyskał

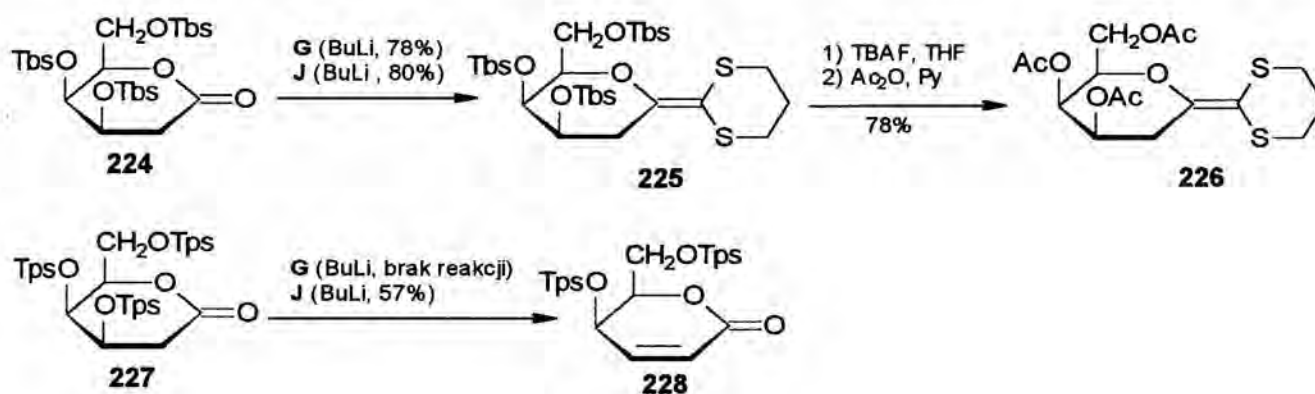
ketenoditioacetale z dobrymi wydajnościami. Ten rezultat może wyjaśnić elektronoakceptorowy charakter grupy $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ stabilizujący powstający anion i przyspieszający etap eliminacji w reakcji Hornera-Emmonsa.¹⁷⁵ Mając na uwadze wszystkie omówione czynniki do dalszych badań wybrałem dwa reagenty: 2-trimetylosililo-1,3-ditian **G** (do reakcji Petersona) i 2-[bis(trifluoroetoksy)fosforylo]-1,3-ditian **J** (do reakcji Hornera-Emmonsa).

Eksperymenty prowadziłem niezależnie z laktonami o konfiguracjach *likso*, *arabino*, *ksylo* i *rybo*, posiadającymi grupy hydroksylowe zabezpieczone eterami siliłowymi, izopropylidenowymi i benzyłowymi. Warunki generowania anionów modyfikowałem w bardzo szerokim zakresie. Dotyczy to zarówno czasu i temperatury procesu, jak również stosowanych zasad do generowania anionów (BuLi , *tert*- BuLi , LDA, HMDSL_i, KHMDS, K_2CO_3 , zasada azotowa P4) oraz rozpuszczalników. Szczegółowy opis wykonanych doświadczeń znajduje się w części eksperymentalnej.

Jak zaobserwowałem, wynik reakcji zależy przede wszystkim od konfiguracji substratu i rodzaju użytych grup zabezpieczających. Zależność tę dobrze ilustruje przykład reakcji 3-deoksy-*D*-*likso*-heksono-1,5-laktonu (Schemat 5.25). Związek, w którym grupy hydroksylowe zostały zabezpieczone eterami *tert*-butylo-dimetylosililowym (**224**) można łatwo przekształcić w odpowiedni keten **225** zarówno w reakcji Petersona (78%) jak i Hornera-Emmonsa (80%); szczegóły reakcji znajdują się w części eksperymentalnej. Strukturę związku potwierdziłem wykonując odpowiednie analizy. Dokładnego przypisania sygnałów w widmach (w tym również w pierścieniu ditianowym) dokonałem w oparciu o nowoczesne wielowymiarowe techniki NMR (szczególnie użyteczny był w tym przypadku eksperymenty GHMQC). Potwierdzeniem tych wyników była również analiza widm

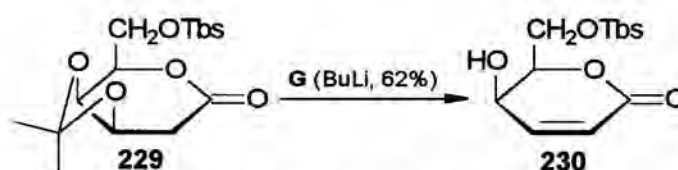
acetylowanej pochodnej **226**, otrzymanej w wyniku usunięcia zabezpieczeń silylowych fluorkiem tetrabutylamoniowym i acetylowania *in situ* powstałego związku. Ta ostatnia reakcja świadczy o nadspodziewanie wysokiej trwałości struktury ketenowej.

Ten sam lakton zabezpieczony eterami *tert*-butylodifenylosilylowymi (**227**) jest bierny w reakcji Petersona, a w warunkach reakcji Hornera-Emmonsa ulega szybkiej eliminacji do olefiny **228**.



Schemat 5.25

Zabezpieczenie pozycji 3,4-OH w substracie grupą izopropylidenową również nie prowadzi do powstania ketenu w opisanych warunkach. Pod działaniem anionu 2-trimetylosilylo-1,3-ditianowego, lakton **229** ulega łatwej eliminacji z usunięciem reszty izopropylidenowej, dając olefinę **230** (Schemat 5.26). Użycie w reakcji ditianu **J** prowadzi do całkowitej destrukcji laktonu.

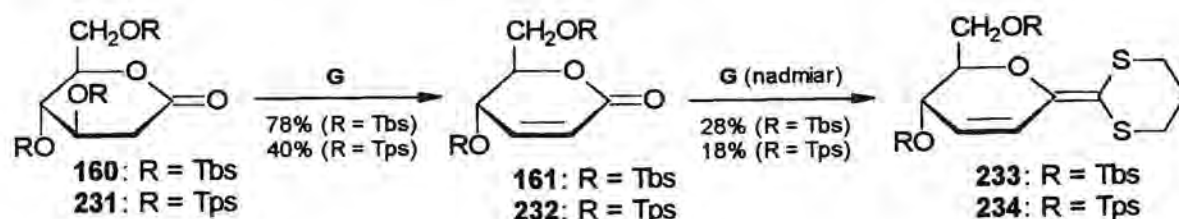


Schemat 5.26

Prawdopodobną przyczyną różnic w reaktywności tego samego laktonu o konfiguracji *n-likso* jest różnica w konformacji cząsteczki, wymuszona różnymi rozmiarami stosowanych grup osłonowych. Tylko to może tłumaczyć zmianę kierunku reakcji przy przejściu od grupy *tert*-butylodimetylosilylowej do *tert*-butylodifenylosilylowej. Wnioski te potwierdza zachowanie się pochodnej 3,4-*O*-izopropylidenowej (**229**). Mały podstawnik izopropylidenowy nie stanowi przeszkód sterycznych, a jedynie wymusza utrwalenie i tak już dość „zamrożonej” konformacji pierścienia 1,5-laktonu.

Reakcja izomerów *arabino*, zabezpieczonych zarówno eterami *tert*-butylodifenylosilylowymi (**160**) jak i *tert*-butylodimetylosilylowymi (**231**) z nadmiarem anionu ditianowego prowadzi do nienasyconych ketenów **233** i **234** (Schemat 5.27). W tym przypadku proces β -eliminacji jest

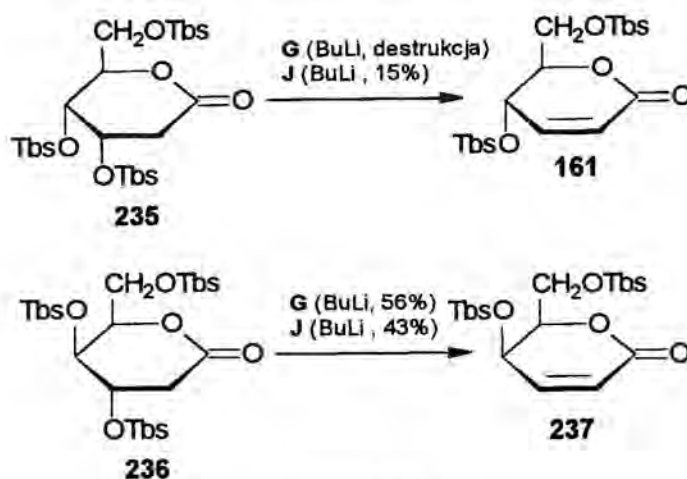
również zjawiskiem pierwotnym, świadczy o tym fakt powstawania nienasyconych laktonów **161** i **232** w przypadku użycia tylko niewielkiego nadmiaru anionu ditianowego w stosunku do substratu. Ten wynik potwierdza również, że przyczyną niepowodzenia transformacji laktonów w keteno-ditioacetale mogą być oddziaływania steryczne, wywołujące zmiany konformacyjne w cząsteczkach substratów. Usunięcie grupy 3-OTbs (czy 3-OTps) eliminuje te przyczyny i umożliwia wstąpienie grupy karbonylowej w reakcję z ditianem.



Schemat 5.27

Skomentowania wymaga również fakt różnicy reaktywności laktonów o konfiguracji *D-likso* **224** i *D-arabino* **160** zabezpieczonych tymi samymi grupami Tbs. Wynik ten jest zgodny z wcześniejszymi obserwacjami potwierdzającymi większą podatność laktonów o konfiguracji *arabino* na reakcje eliminacji w porównaniu z izomerami *likso*.⁶⁷ Zagadnienie to szerzej omawiałem w rozdziale 4. Warto w tym miejscu podkreślić, że badania Sinaję⁶⁷ dostarczyły dowodów potwierdzających 1,5-laktonową strukturę produktów eliminacji typu **161** i **232**, dzięki czemu mogłem wykluczyć możliwość przebiegu zjawiska kontrakcji pierścienia laktonowego, charakterystycznego dla tych związków.

Reakcja eliminacji jest również dominującym procesem w przypadku laktonów o konfiguracji *rybo* i *ksylo* (Schemat 5.28). W tym przypadku proces ten jest jeszcze dodatkowo uprzywilejowany przez aksjalne usytuowanie grupy *O*-silylowej w położeniu C-3.



Schemat 5.28

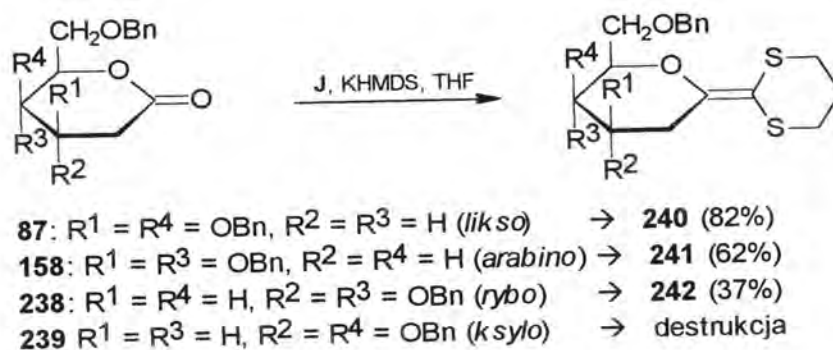
Tendencję tych związków do wstępowania w inne reakcje uboczne potwierdza fakt, że z mieszanin poreakcyjnych izolowałem olefiny **161** i **237** z wydajnościami znacznie mniejszymi niż w przypadku analogicznych reakcji związków *arabino* i *likso*, posiadających usytuowaną ekwatorialnie grupę hydroksylową w pozycji C-3. W przypadku ostatnich związków jednak, przeprowadzone eksperymenty ograniczyłem do niezbędnego minimum z uwagi na wyjątkową trudność w otrzymaniu laktonów o wymaganej strukturze.¹⁷⁶

W przypadku prezentowanych dotąd reakcji laktonów zabezpieczonych eterami silylowymi zastosowane reagenty ditianowe **G** i **J** zawsze wstępowały w reakcję z substratami. W przypadku pochodnych 3,4-*O*-izopropylidenowych, pod działaniem bardziej reaktywnego ditianu **J** (bez względu na rodzaj użytej do jego generowania zasady) obserwowałem zawsze pełną destrukcję substratu. Z mieszaniny reakcyjnej nie udawało mi się wyizolować możliwych do zanalizowania składników.

Już przy pierwszych wykonanych eksperymentach zaintrygował mnie zaobserwowany fakt absolutnej bierności laktonów o konfiguracjach *likso* i *arabino* zabezpieczonych grupami benzyłowymi. Brak wstępowania tych związków również w reakcje eliminacji (grupy benzyłowe oczywiście są mniej podatne na nią od eterów silylowych) pozwalał mieć nadzieję, że zastosowanie reaktywniejszego anionu ditianowego umożliwi otrzymanie pożądaných ketenów. Zgodnie z tymi oczekiwaniami, 3,4,6-tri-*O*-benzylo-*D*-*likso*- (**87**) i *arabino* (**158**) laktony w reakcji z anionem fosforyloditianu **J** przekształciłem w odpowiednie keteny **240** i **241** (Schemat 5.29). W czasie badań ustaliłem, że w tym przypadku zmiana użytej do generowania anionu zasady wpływa na wydajność reakcji. Zaobserwowany wzrost wydajności odpowiadał następującemu uszeregowaniu zasad: BuLi (26%), *tert*-BuLi (36%), LDA (36%), HMDSL*i* (42%), KHMDS (82%) (w nawiasach podano wydajności wyizolowanego ketenu **240**). Najlepsze rezultaty uzyskałem generując anion za pomocą bis(trimetylosililoamidku) potasowego (KHMDS) w roztworze tetrahydrofuranu w atmosferze gazu obojętnego przez godzinę w temperaturze $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po wkropleniu roztworów laktonów podnosiłem temperaturę do pokojowej przez około 2-3 h. Po zneutralizowaniu mieszaniny reakcyjnej kwasem trifluoroctawym i odparowaniu rozpuszczalników keteny wydzielałem za pomocą chromatografii kolumnowej.

Również i w tym przypadku wydajność uzyskiwanych produktów była uzależniona od konfiguracji substratów. Najlepsze rezultaty, podobnie jak w przypadku reakcji Petersona, dały izomery *likso* i *arabino* (Schemat 5.29). Lakton o konfiguracji *rybo* dawał keten z 37% wydajnością, i to tylko pod warunkiem nie przekraczania temperatury $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ w czasie prowadzenia reakcji. Natomiast cząsteczka laktonu o konfiguracji *ksylo* ulegała rozkładowi przed powstaniem

oczekiwanego ketenu. Podobnie jak poprzednio tłumaczy to *trans*-diaksjalne usytuowanie podstawników 3-OBn i 2-H, idealne dla przebiegu konkurencyjnej reakcji eliminacji.

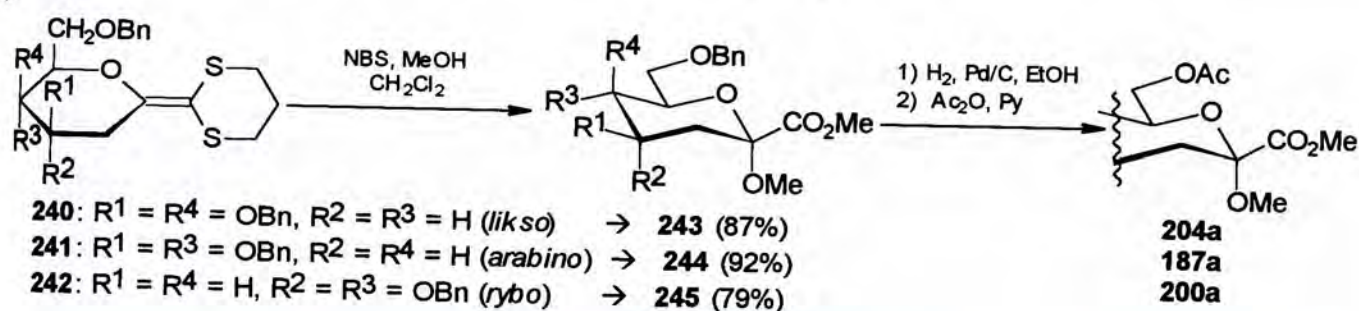


Schemat 5.29

Opisanie reakcji laktonów cukrowych z anionami ditianowymi jest niewątpliwie uzupełnieniem wiedzy na temat reakcji tworzenia ketenoditioacetali. Sporym osiągnięciem było zoptymalizowanie procesu, wynikiem czego było uzyskanie unikatowych układów ketenowych ze związków posiadających benzylove osłony grup hydroksylowych. Zabezpieczenia te gwarantują łatwą ich wymianę (w szczególności usunięcie) w produktach przekształceń ketenów w pochodne kwasów ulozonowych, których otrzymanie planowałem w dalszych etapach pracy.

5.6. Przekształcenia ketenoditioacetali w kwasy ulozonowe i ich pochodne

Warunkiem przydatności otrzymanych ketenoditioacetali w syntezie kwasów ulozonowych było znalezienie efektywnej metody odpowiedniego przekształcenia olefiny ditianowej w ugrupowanie hydroksykwasu. Wprowadzając pierścień ditianowy do cząsteczki cukru zakładałem, na podstawie analizy literatury,^{166b} że jego przekształcenie w funkcję kwasową będzie możliwe w oparciu o jedną z wielu opisanych metod.^{177,178} Niestety, żadna z przetestowanych przeze mnie znanych metod (sole rtęci, jod, NBS w klasycznych warunkach) nie prowadziła bezpośrednio do ugrupowania hydroksykwasowego. Poszukując optymalnych warunków reakcji keteny **240-242** poddałem reakcji z NBS (2 ekwiwalenty) i metanolem w roztworze chlorku metylenu. W tych warunkach otrzymałem oczekiwane estry/glikozydy metylowe kwasów ulozonowych **243-245** (Schemat 5.30). Ta prosta reakcja (stosowana wcześniej do utleniania siarczków do sulfotlenków)¹⁷⁹ umożliwiła wydajne i stereoselektywne przekształcenie ketenów w odpowiednie kwasy ulozonowe. Związek **244** o konfiguracji *arabino* był już wcześniej opisany w literaturze.⁶⁴



Schemat 5.30

Wysoka stereoselektywność reakcji sugeruje, że pierwszym jej etapem jest *trans*-diaksjalna addycja grupy metoksyłowej na centrum anomeryczne i atomu bromu w pozycję C-1 pierścienia ditianowego. Orientację warunkują opisane wcześniej czynniki stereoelektronowe,¹²⁶⁻¹³⁰ a stereochemię wymusza dodatkowo duży pierścień ditianowy lokujący się chętniej w pozycji ekwatorialnej. Utleniająca hydroliza takiej (prawdopodobnej) struktury przejściowej prowadzi do estru/glikozydu metylowego.

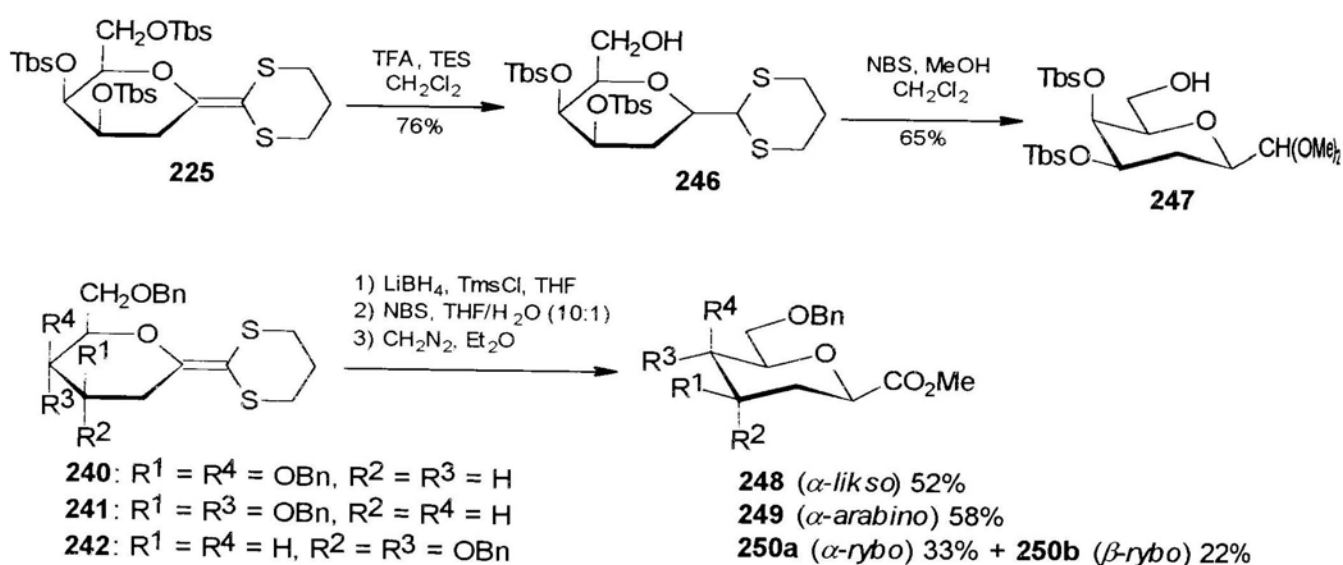
Grupy benzyłowe w otrzymanych związkach ulegały łatwemu, wodorolitycznemu usunięciu w klasycznych warunkach (Schemat 5.30). Otrzymane związki poddałem acetylowaniu, otrzymując opisane wcześniej estry **204a**, **187a** i **200a**. Zgodność ich widm NMR z zarejestrowanymi poprzednio była ostatecznym dowodem struktury produktów reakcji ketenów z układem NBS/MeOH.

Analogicznej reakcji ulegał również keten **225**; w tym przypadku jednak ubocznym efektem reakcji z NBS była hydroliza grupy silylowej w pozycji O-7.

Niestety, opisana metoda alkoholizy jest skuteczna wyłącznie w obecności alkoholu metylowego. Wyższe alkohole w tych warunkach nie ulegają addycji do wiązania podwójnego ketenów, a co za tym idzie nie można na tej drodze otrzymać innych glikozydów kwasów ulozonowych.

Mając na uwadze opisywane poprzednio interesujące właściwości biomedyczne 2-deoksy pochodnych kwasów ulozonowych, postanowiłem zbadać możliwość przekształcenia ketenów również i w te związki. Mój plan zakładał przeprowadzenie kolejno reakcji redukcji wiązania podwójnego i hydrolizę pierścienia ditianowego.

Używając opisanej przez Careya¹⁶⁸ metody redukcji wiązania podwójnego w keteno-ditioacetalach za pomocą trietylosilanu i kwasu trifluorooctowego, otrzymałem ditian **246** z 76% wydajnością (Schemat 5.31). Obserwowałem równocześnie deprotekcję pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, wywołaną kwaśnym środowiskiem reakcji.



Schemat 5.31

Metoda ta okazała się zupełnie nieskuteczna w przypadku ketenów z grupami benzyłowymi. Zastosowanie wielu innych reagentów (m.in. NH₂NHTs, Mg/MeOH, TES/HBF₄·EtO₂) również nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Pozytywny wynik uzyskałem aplikując do redukcji kompleks LiBH₄·TmsCl, wykorzystany wcześniej do selektywnej redukcji oksymów do amin.¹⁸⁰ Reagent przygotowuje się mieszając zawiesinę borowodorku litowego i trimetylochlorosilanu w THF w osłonie argonowej. Po wkropleniu roztworu ketenu i łagodnym podniesieniu temperatury następuje

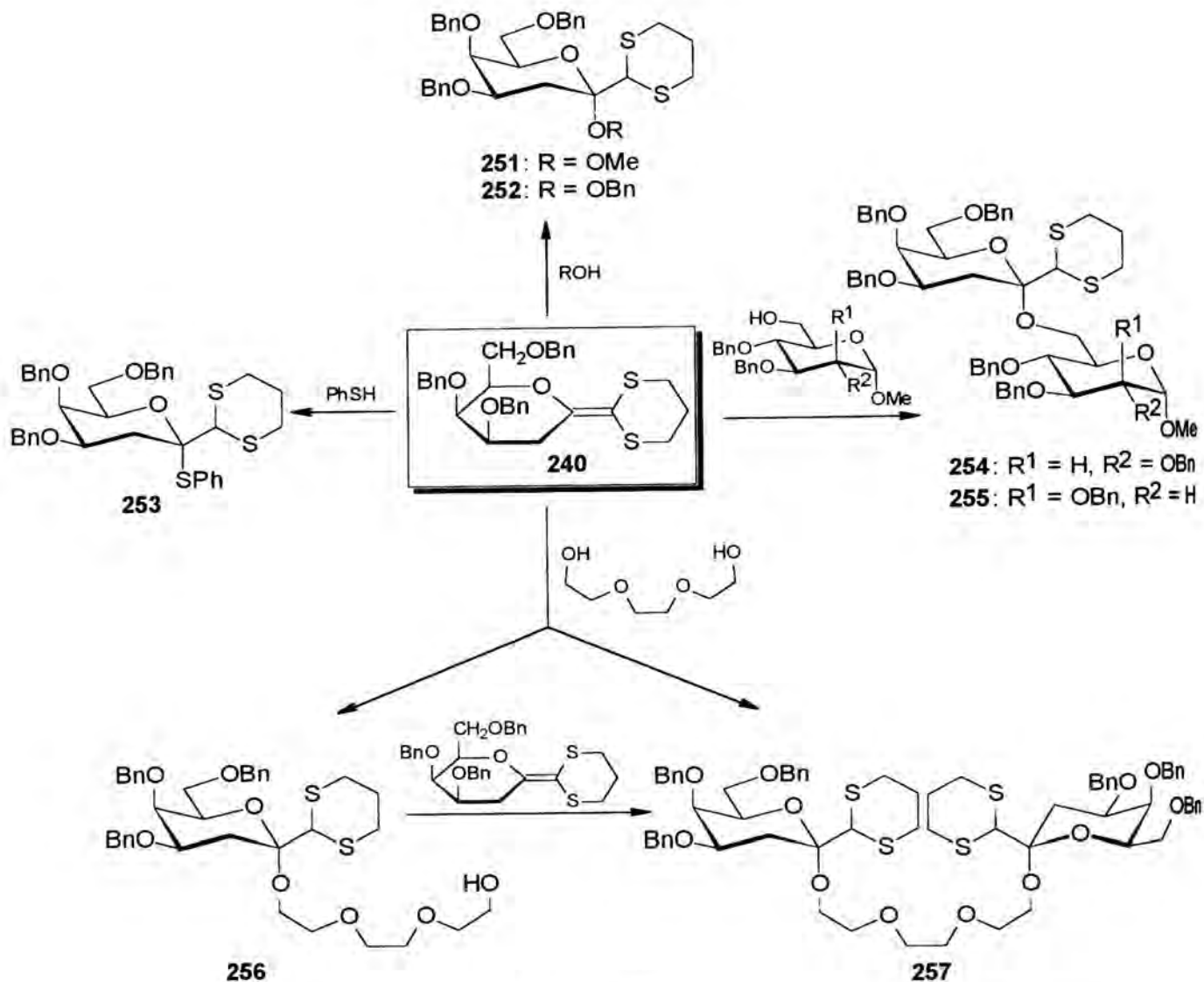
redukcja podwójnego wiązania. Otrzymane związki pośrednie bez dodatkowego oczyszczania poddałem reakcji hydrolizy pierścienia ditianowego.

W opisanych poprzednio warunkach (NBS/MeOH) otrzymane ditiany ulegały łatwemu przekształceniu w acetale metylowe typu **247** (Schemat 5.31). Aby uniknąć powstawania tych produktów (blokujących dalsze utlenianie), otrzymane po redukcji układu ketenowego ditiany, potraktowałem 10-krotnym nadmiarem NBS w roztworze THF-H₂O (10:1), a otrzymane w ten sposób kwasy przekształciłem w estry metylowe kwasów 2,3-dideoksy-ulozonowych w reakcji z diazometanem. Reakcja redukcji była stereoselektywna w przypadku związków *likso* i *arabino*, prowadząc wyłącznie do α -anomerów, odpowiednio **248** i **249**. Sekwencja reakcji redukcji-hydrolizy-estryfikacji w przypadku ketenu o konfiguracji *rybo* **242** daje mieszaninę α - (**250a**) i β -anomeru (**250b**) w proporcji (3:2). Konfigurację związków **248-250** ustaliłem w oparciu o widma ¹H NMR. Obecność atomu wodoru na centrum anomerycznym (H-2) i jego sprzężenia z protonami H-3_{ax} i H-3_{eq} w sposób jednoznaczny określają konfigurację badanego związku. Strukturę związku **249** potwierdza dodatkowo porównanie jego danych fizykochemicznych z analogicznymi wartościami opublikowanymi w literaturze.⁶⁴

Kontynuując badania nad reaktywnością czwartorzędowego wiązania podwójnego w unikatowym układzie ketenoditioacetalu, za zasadne uznałem zbadanie reakcji addycji prostych i złożonych alkoholi. Wynikiem takich procesów powinny być odpowiednie glikozydy pochodnych ditianowych, będące prekursorami glikozydów kwasów ulozonowych.

Układ ketenoditioacetalu powinien być reaktywny zarówno wobec reagentów nukleofilowych jak i elektrofilowych dzięki stabilizującym efektom atomów siarki pierścienia ditianowego.¹⁶⁶ Wybierając reagenty, postanowiłem obok prostych alkoholi (metylowego i benzylowego) sprawdzić zachowanie się układu wobec „alkoholi cukrowych” i α,ω -glikolu. Stereospecyficzna synteza układów cukrowych połączonych mostkami glikolowymi jest niezwykle cenna w świetle ostatnich doniesień o biochemicznych właściwościach tych związków.^{181a} Mimetyki tego typu mają własności zbliżone do specyficznych receptorów cukrowych zlokalizowanych na powierzchni komórek.¹⁸¹ Mają również cechy tzw. α,ω -surfaktantów bolaamfifilnych (zawierających łańcuch hydrofobowy zakończony z dwóch stron grupami hydrofilowymi).¹⁸²

Prace rozpocząłem od zbadania reakcji ketenu **240** z metanolem i alkoholem benzylowym (Schemat 5.32). Do katalizowania reakcji używałem kwasu trifluorooctowego oraz różnych kwasów Lewisa (BF₃·Et₂O, PPh₃·HBr, TmsOTf). Wszystkie reakcje prowadziłem w roztworze CH₂Cl₂.



Schemat 5.32

W reakcji z nadmiarem metanolu, wobec wymienionych kwasów, keten **240** ulegał szybko reakcji glikozydowania. Wydajności wydzielonego ditianu **251** były wysokie i wynosiły: 79% (TFA) 86% ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), 95% ($\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$), 98% (TmsOTf). Najskuteczniejszym katalizatorem okazał się triflan trimetylosililowy. Żaden z pozostałych alkoholi nie reagował z ketenem wobec TFA i $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Równie wydajnie jak w przypadku alkoholu metylowego przebiegała reakcja z alkoholem benzylowym i tiofenolem (Tabela 5.4).

Stosując jako alkohole 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -*D*-gluko i -mannopiranozyd, otrzymałem w reakcji addycji disacharydy **254** i **255**. Produkty powstają szybko już w temperaturze -70 °C. Niestety, nie obserwowałem powstawania produktów reakcji w przypadku piranozydów z wolną grupą hydroksylową w pozycji C-2, C-3, lub C-4. Wynika to prawdopodobnie z zatłoczenia

przestrzennego wokół wiązania podwójnego w cząsteczce ketenu. Potwierdza to bierność tego układu w reakcjach z prostymi alkoholami drugorzędowymi, jak 2-butanol, lub cykloheksanol.

Tabela 5.4

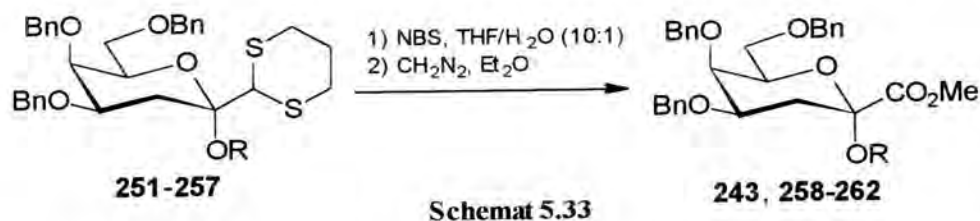
Produkt	Wydajność	
	PPh ₃ ·HBr	TmsOTf
251	95% ^a	98% ^a
252	93% ^a	89% ^a
253	66%	75%
254	72% ^b	87% ^c
255	64% ^b	90% ^c
256	39% ^d	55%, ^e 45% ^f
257	6% ^d	8%, ^e 25% ^f

^{a)} nadmiar alkoholu, -20 °C → rt, 2 h; ^{b)} 3 ekwiwalenty alkoholu, -20 °C, 20 min.;
^{c)} 1.2 ekwiwalenta alkoholu, -70 °C, 1 h; ^{d)} 3 ekwiwalenty glikolu, -20 °C → rt, 2 h;
^{e)} 1.2 ekwiwalenta ketenu **240**, -20 °C → -5 °C, 2 h; ^{f)} 2.5 ekwiwalenta ketenu **240**,
-20 °C → -5 °C, 2 h.

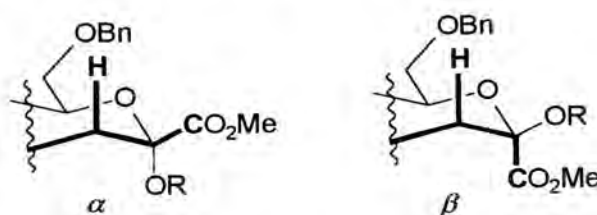
W reakcji ketenu z glikolem trietylenowym obserwowaliśmy powstawanie mieszaniny glikozydu **256** i bis-glikozydu **257**. Pomimo, że powstawanie monoprodktu było oczywiście uprzywilejowane to odległość pomiędzy obydwojma końcami mostka glikolowego była wystarczająca dla takiego przebiegu reakcji. Wyizolowany alkohol **256** w reakcji z ketenem tworzył symetryczny glikozyd **257**.

Uzyskane w reakcji addycji-„glikozydowania” rezultaty są bardzo cenne. Glikozyd (bądź disacharyd) można otrzymać w bezpośredniej reakcji bez konieczności przygotowywania specjalnego donora glikozyłu, co w przypadku kwasów ulozonowych jest zadaniem trudnym. Reakcje mają przebieg całkowicie stereospecyficzny, α -stereochemię produktu wymusza duży podstawnik ditianowy, lokujący się w wyniku stereoelektronowych i sterycznych oddziaływań z centrum anomerycznym cukru w pozycji β . Warto podkreślić, że klasyczne metody glikozydowania kwasów 3-deoksy-ulozonowych prowadzą zwykle do mieszanin α i β anomerów z powodu braku sterującego stereochemią reakcji podstawnika w położeniu C-3.

Przekształcenie pierścienia ditianowego w grupę karboksylową w glikozydach **251-257** wykonałem stosując uprzednio opracowane warunki (Schemat 5.33). Otrzymane glikozydy **243** i **258-262** scharakteryzowałem jako estry metylowe.



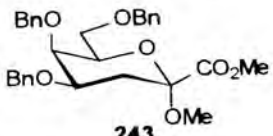
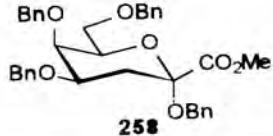
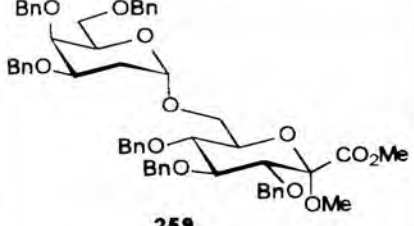
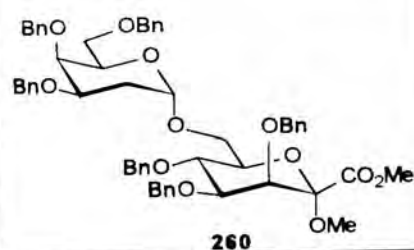
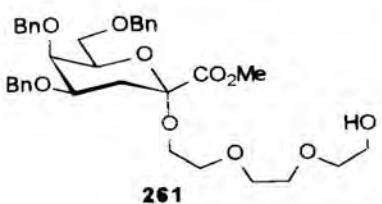
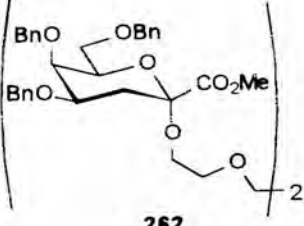
W ustaleniu konfiguracji otrzymanych kwasów pomocne okazały się reguły opracowane wcześniej dla α i β glikozydów wyższych kwasów ulozonowych, przede wszystkim dla Kdo.¹⁵⁹ Zauważono, że stała sprzężenia dalekiego zasięgu $^3J_{C-1,C,CH-3ax}$ w przypadku anomeru α ma wartość mniejszą niż 2 Hz. Ta sama stała w przypadku *trans*-diaksjalnego usytuowania grupy estrowej i atomu H-3ax w anomerze β ma wartość wyższą niż 4 Hz (Schemat 5.34).



Zmierzone wartości dla otrzymanych przeze mnie związków (Tabela 5.5) wskazują, że reakcje glikozydowania przebiegają stereospecyficznie, prowadząc do α -glikozydów. Dodatkowo potwierdzają to również niewielkie odległości protonów H-3ax i H-3eq w widmach NMR związków. Tak małe wartości (poniżej 0.1 ppm) w różnicach przesunięć chemicznych tych protonów są charakterystyczne dla anomerów α kwasów sjalowych o konfiguracji *likso*.¹⁶⁰

W rozpatrywanym układzie ketenoditioacetalu reszta glikozydowa alkoholu przyłącza się selektywnie na centrum anomeryczne cukru (atom C-2). Taka orientacja reakcji jest w pozornej sprzeczności z wynikami zaobserwowanymi przez Careya.¹⁶⁸ W wyniku protonowania cząsteczki „prostych ketenów” atak następuje na atom C-2 układu, czego rezultatem jest zlokalizowanie ładunku dodatniego w stabilizującym otoczeniu atomów siarki pierścienia ditanowego. W drugim etapie reakcji, reszta glikozydowa przyłącza się więc do centrum elektrofilowego (atom C-1). W układach cukrowych dystrybucja elektronów związana z obecnością centrum anomerycznego sprawia, że reagent nukleofilowy przyłącza się w pozycję C-2. Podobne rezultaty addycji reagentów nukleofilowych do wiązań podwójnych związanych z centrum anomerycznym cukrów były obserwowane przez Thiema¹²⁸ i Sinaÿa.⁹⁶

Tabela 5.5

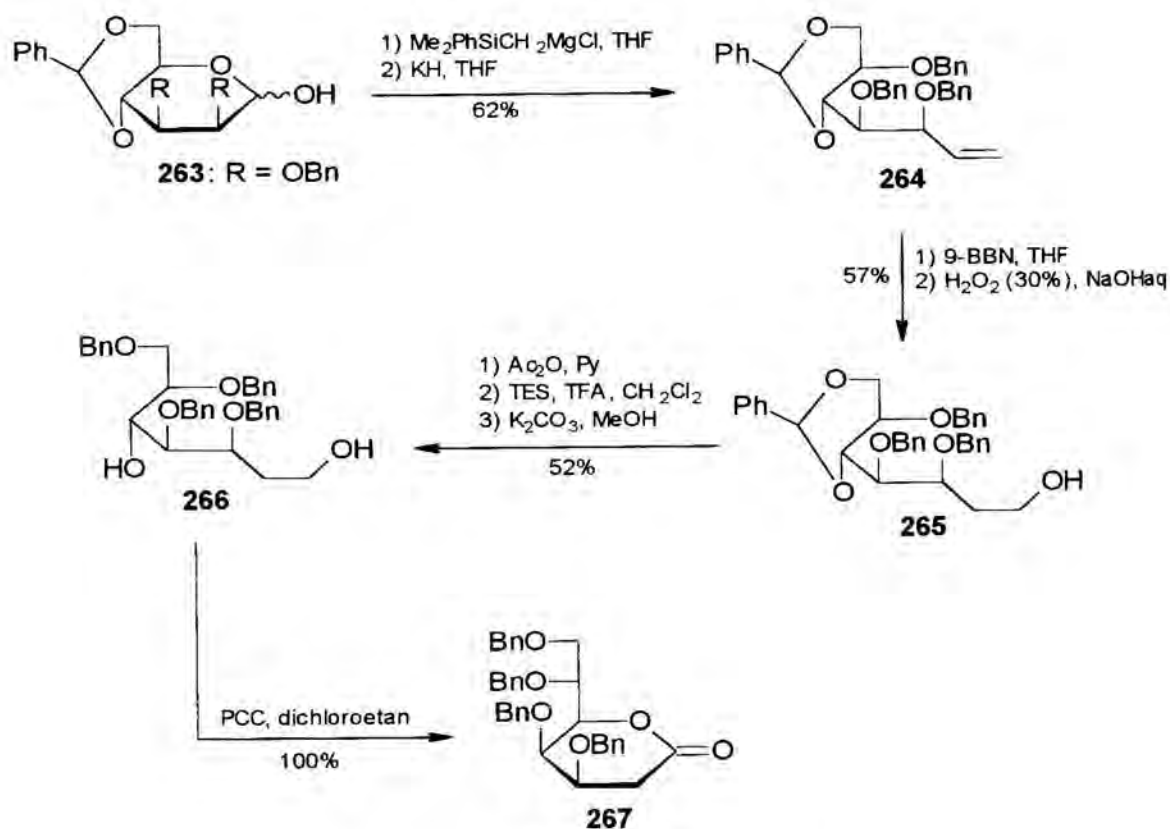
Struktura	$^3J_{C-1,C,C,H-3ax}$ [Hz]	$3eq-3ax$ [ppm]
 <p>243</p>	1.4	0.04
 <p>258</p>	1.6	0.09
 <p>259</p>	1.5	0.09
 <p>260</p>	1.5	0.08
 <p>261</p>	1.5	0.06
 <p>262</p>	1.5	0.06

5.7. Synteza Kdo

Opracowaną przeze mnie unikalną metodę stereokontrolowanej syntezy kwasów ulozonowych z aldono-1,5-laktonów postanowiłem wykorzystać do syntezy kwasu 3-deoksu- α -D-manno-okt-2-ulozonowego (Kdo).

Podstawowym problemem było otrzymanie odpowiedniego, siedmiowęglowego laktonu, zabezpieczonego grupami benzyłowymi. Opisany w literaturze,⁹⁶ analogiczny 3,4:6,7-di-O-izopropylideno-D-manno-1,5-heptonolakton **140** nie mógł być wykorzystany jako substrat; nie tworzył ketenu w reakcji z pochodnymi 1,3-ditianu **G** i **J** z omówionych wcześniej przyczyn konformacyjno-sterycznych. Zmiana osłon grup hydroksylowych w gotowym substracie również nie była możliwa z uwagi na opisaną podatność pierścienia 1,5-laktonowego na kontrakcje w warunkach reakcji.¹⁸³

Schemat 5.35 przedstawia zaproponowaną przeze mnie metodę syntezy odpowiedniego heptonolaktonu **267**.



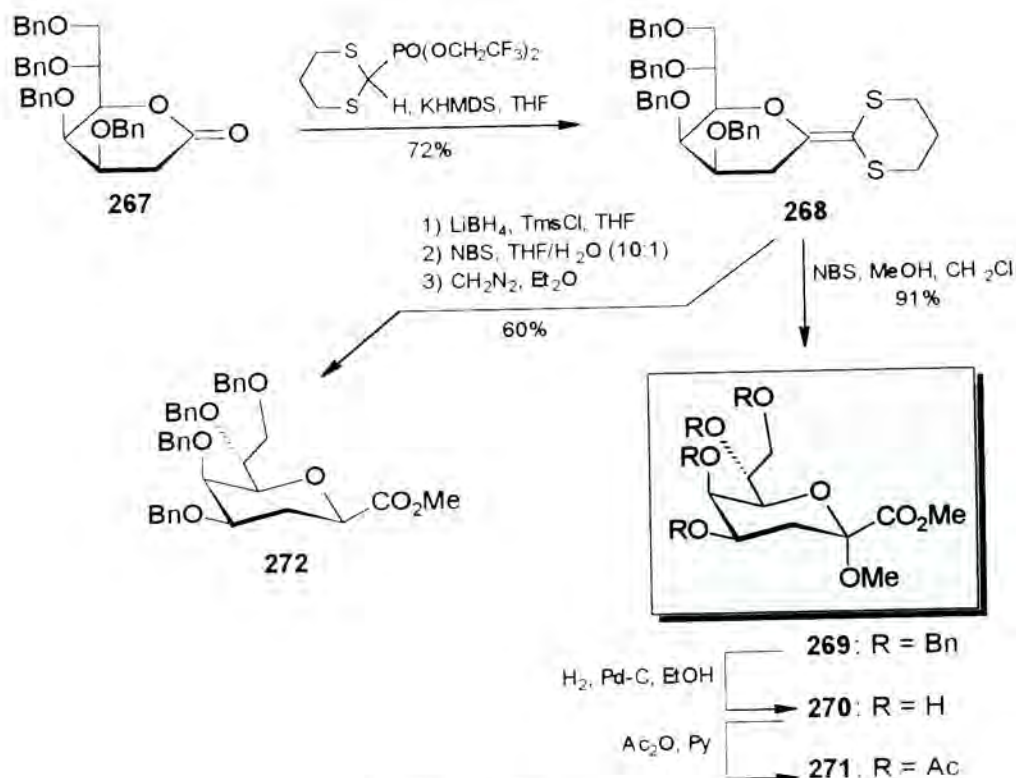
Schemat 5.35

Substratem była selektywnie zabezpieczona mannoza **263**.¹⁸⁴ Cząsteczka tego cukru posiada stereochemię atomów C-2, C-3, C-4 i C-5 zgodną z Kdo. Do homologowania sześciowęglowej

cząsteczki pochodnej mannopiranozy zastosowałem reakcję Grignarda, przez analogię do syntezy di-*O*-izopropylidenowego heptonolaktonu **140**.⁹⁷ W wyniku reakcji grupy aldehydowej cukru z generowanym w temperaturze wrzenia THF chlorkiem (dimetylofenylosililo)metylomagnezowym, otrzymałem mieszaninę obydwu możliwych produktów addycji, którą bez rozdziału poddałem reakcji eliminacji wobec wodoru potasu. Uzyskaną olefinę przekształciłem *in situ* w pochodną benzylową **264** działając bromkiem benzyłu. Do przekształcenia olefiny w terminalny alkohol zastosowałem reakcję hydroborowania i utleniania boranu. Użycie w tej reakcji 9-BBN, zamiast prostszych reagentów, było poprzedzone precedensem literaturowym, opisującym analogiczną reakcję w syntezie laktonu **140**.⁹⁶ Ponadto jak ustaliłem, olefina **264** była niereaktywna wobec kompleksu borowodoru w tetrahydrofuranie. Stosując standardowe warunki otrzymałem alkohol **265** z 57% wydajnością. Reakcja cyklizacji do właściwego laktonu wymagała selektywnego odbezpieczenia grupy hydroksylowej w położeniu C-5. Badając kilka sposobów, ustaliłem, że najlepsze wyniki uzyskać można stosując redukcyjne otwarcie pierścienia benzylidenowego za pomocą kwaśnego roztworu trietylosilanu w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej.¹⁸⁵ Regioselektywność reakcji znacznie poprawiało uprzednie zabezpieczenie wolnej grupy hydroksylowej resztą acetylową (Schemat 5.35). W czasie reakcji obok oczekiwanego diolu **267**, powstawała pewna domieszka produktu całkowitego usunięcia grupy benzylidenowej. Finalny etap cyklizacji zrealizowałem z wysoką wydajnością, stosując standardową reakcję utleniania diolu za pomocą PCC.⁶⁷

W celu przekształcenia otrzymanego laktonu **267** w pochodną Kdo, zastosowałem opracowane przeze mnie poprzednio warunki. W reakcji z bis(trifluoroetoksyfosforylo)-1,3-ditianem lakton **267** tworzył keten **268** z 72% wydajnością (Schemat 5.36). Przekształcenie tego związku w ester/glikozyd metylowy Kdo **269** pod działaniem NBS i metanolu było reakcją równie wydajną i stereoselektywną, jak w przypadku kwasów heptulozonowych.

Proste, hydrogenolityczne usunięcie grup benzylowych dało związek **270**, który w wyniku acetylowania przekształciłem w tetraoctan **271**. Potwierdzeniem struktury pochodnej acetylowej **261** było porównanie widm NMR związku z danymi opisanymi w literaturze.¹⁵⁹



Schemat 5.36

Keten **268** wykorzystalem również w syntezie 2-deoksy-Kdo. Przekształcenie takie wymagało przeprowadzenia kolejno reakcji: (a) redukcji wiązania podwójnego (LiBH_4 -TmsCl), (b) utleniającej hydrolizy pierścienia ditianowego (NBS, THF- H_2O), (c) estryfikacji funkcji karboksylowej (CH_2N_2). W wyniku tych reakcji otrzymałem z wysoką wydajnością i całkowitą stereoselektywnością trtra-*O*-benzylo-2-deoksy- α -Kdo (**272**). Jego stereochemię potwierdza wykonane widmo ^1H NMR, szczególnie diagnostyczna jest wartość stałej sprzężenia $J_{2,3ax}$ 12.6 Hz, która odpowiada aksjalno-aksjalnemu oddziaływaniu protonów, wskazując na ekwatorialne (β) usytuowanie grupy $-\text{CO}_2\text{Me}$.

6. Podsumowanie i wnioski

Problem syntezy kwasów 3-deoksy-2-keto-aldonowych, jak starałem się to wykazać w części literaturowej niniejszej pracy, jest zagadnieniem niezwykle interesującym i istotnym. Poznanie roli, jaką pełnią te związki w różnych procesach biochemicznych jest w dużej mierze uzależnione od opracowania metod ich pozyskiwania na drodze syntezy chemicznej. Z drugiej strony, przyjęcie programu badań, skierowanego na syntezę kwasów ulozonowych, było interesujące z uwagi na mało poznana chemię tych połączeń. Planując badania, uznałem za uzasadnione otrzymanie nie tylko znanych, wydzielonych z materiału biologicznego związków, lecz również wszystkich ich izomerów, tworzących odrębną klasę nowych, nieopisanych dotychczas połączeń. Ponadto przy planowaniu syntez starałem się tak dobierać warunki reakcji, aby możliwe było w ich wyniku otrzymanie nie tylko związków docelowych, lecz również pewnych ich modyfikacji.

Synteza tytułowych związków zwykle jest realizowana w procesie elongacji acyklicznych form prostych cukrów o odpowiedni ekwiwalent α -ketokwasu. Znacznie mniej uwagi poświęcono reakcjom homologacji piranoz. Ten fakt stanowił motywację do zbadania reakcji konstrukcji wiązania C—C na centrum anomerycznym.

Pierwszą zbadaną przeze mnie metodą była funkcjonalizacja 1-metoksykarbonyloglikalu, otrzymanego w wyniku transformacji 1-cyjano-glukozy, lub w reakcji anionu glikalu z chloromrówczanem metylu. Reakcja metoksyrtęciowania tego związku prowadziła do obu anomerycznych glikozydów. Ten rezultat był satysfakcjonujący z uwagi na małą dostępność formy β tych związków, co z kolei umożliwiło zaplanowanie i przeprowadzenie syntez wszystkich izomerycznych kwasów heptulozonowych szeregu α i β , o konfiguracji: *arabino*, *likso*, *ksylo* i *rybo*. Do tego celu została wykorzystana z powodzeniem reakcja substytucji odpowiednich pochodnych *O*-triflowych octanem cezu. Podkreślenia wymaga fakt, że metoda ta nie była wcześniej stosowana w układach kwasów ulozonowych. Bardzo dobre wyniki substytucji wskazują na celowość wykorzystania octanu cezu w reakcjach typu S_N2 w węglowodanach, zamiast używanego zwykle propionianu cezu. Szczególną zaletą metody jest możliwość jej stosowania dla jednoczesnej epimeryzacji dwóch grup hydroksylowych.

Drugą grupę zsyntezowanych kwasów stanowią wszystkie izomeryczne kwasy heptulozarowe szeregu α i β . Zostały one otrzymane przez proste utlenianie grupy 6-CH₂OH w analogach ulozonowych. Posiadanie obu form anomerycznych nowych kwasów ulozarowych

(dotychczas znany był tylko izomer *likso*) umożliwiło znalezienie w widmach NMR wartości diagnostycznych, pozwalających na proste rozróżnienie anomerycznej konfiguracji badanych związków. I tak:

- w przypadku anomerycznych par kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i ulozarowych o tej samej konfiguracji, wartości przesunięć chemicznych protonów H-3_{eq} i H-6 anomerów α rejestrowane są przy niższych wartościach skali δ , natomiast wartości przesunięć chemicznych protonów H-3_{eq} i H-6 anomerów β rejestrowane są przy wyższych wartościach tej skali;
- w widmach par anomerów kwasów 3-deoksy-hept-2-ulozonowych i ulozarowych sygnały odpowiadające protonom H-3_{ax} i H-3_{eq} leżą bliżej siebie w przypadku anomerów α , natomiast w widmie anomerów β są lepiej rozseparowane.

W świetle braku protonów na centrum anomerycznym w kwasach ulozonowych; te zależności są niezwykle cenne i użyteczne dla określania struktury związków izolowanych z materiału biologicznego.

Rozszerzając pole badawcze skoncentrowałem uwagę na konstrukcji nie mającego precedensu układu ketenoditioacetalu z laktonów. Zaprojektowane, unikatowe ketenoditioacetały otrzymałem w reakcji izomerycznych 2-deoksy-aldono-1,5-laktonów a anionem bis(trifluoroetoksy)fosfonianu 1,3-ditianu. Zaobserwowałem różnice w przebiegu reakcji uwarunkowane czynnikami sterycznymi, oraz charakterem osłon grup hydroksylowych w substratach. Laktony o konfiguracji *arabino* i *likso* (łatwo dostępne związki otrzymywane z glukozy i galaktozy) dają wysokie wydajności ketenów cukrowych. Gorsze rezultaty uzyskałem z izomerów o konfiguracjach *ksylo* i *rybo*. Konfiguracja dwóch ostatnich związków sprzyja konkurencyjnej *trans*-diakksjalnej eliminacji w warunkach reakcji.

Badając własności otrzymanych połączeń stwierdziłem iż układ ketenoditioacetalu jest bardzo reaktywny i w reakcji z metanolem wobec NBS daje się z łatwością przekształcić w α -glikozydy estrów kwasów 3-deoksy-2-ulozonowych z doskonałą wydajnością i całkowitą stereoselektywnością. Z równą łatwością układ ulega reakcji redukcji podwójnego wiązania i kolejnej hydrolizie pierścienia ditianowego, co prowadzi do otrzymania serii kwasów 2,3-dideoksy ulozonowych o potencjalnej aktywności biologicznej.

W reakcjach ze złożonymi alkoholami oraz monosacharydami, katalizowanych kwasami Lewisa (TmsOTf, $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) następuje addycja aglikonu do podwójnego, czwartorzędowego wiązania, tworząc odpowiednie *O*-glikozydy oraz disacharydy kwasów ulozonowych z wysoką wydajnością i pełną α -selektywnością. W wyniku przeprowadzonej reakcji hydrolizy pierścienia ditianowego, otrzymałem serię *O*-glikozydów kwasów ulozonowych. Jest to, wśród dotąd opisanych metod syntezy disacharydów kwasów 3-deoksy-ulozonowych, metoda najprostsza; co więcej – całkowita stereoselektywność syntezy jest w tej grupie związków zjawiskiem unikalnym, bowiem w reakcjach glikozydowania kwasów ulozonowych brak podstawnika w położeniu C-3, zwykle sterującego reakcjami glikozydowania w cukrach, powoduje powstawanie mieszaniny α, β -produktów.

W sposób analogiczny do syntezy kwasów heptulozonowych, zrealizowanej według schematu: lakton \rightarrow keten \rightarrow kwas ulozonowy, przeprowadziłem syntezę kwasu 3-deoksy- α -*D*-manno-okt-2-ulozonowego (Kdo) i jego 2-deoksy analogu. Wysoce wydajna (68%) metoda otrzymywania tego ważnego związku jest praktycznie 2-etapowa i pozwala na preparację tego kwasu w ilościach kilkugramowych.

Opracowana z powodzeniem metoda syntezy ketenoditioacetali cukrowych i ich transformacji w kwasy 3-deoksy-ulozonowe jest bardzo efektywna. Określiłem przy tym czynniki determinujące tworzenie się ketenoditioacetali z laktonów cukrowych w warunkach reakcji Petersena i Hornera-Emmons. Należą do nich: rodzaj reagenta tworzącego anion 1,3-ditianowy, konfiguracja i konformacja pierścienia piranozowego laktonów oraz rodzaj zabezpieczeń grup hydroksylowych.

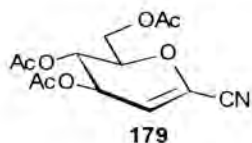
Zaprezentowane przeze mnie metody są oryginalnym rozszerzeniem wiedzy na temat konstrukcji układu α -hydroksykwasu na centrum anomerycznym piranoz. Pozwalają ponadto na proste przekształcenie naturalnie dostępnych monosacharydów w kwasy 3-deoksy-2-ketoaldonowe i ich analogi.

6. Część eksperymentalna

- Widma jądrowego rezonansu magnetycznego wykonano przy użyciu aparatów *Varian AC-200* (200 MHz) i *Bruker AM-500* (500 MHz) w roztworach CDCl_3 , C_6D_6 i D_2O . Przesunięcia chemiczne wyrażono w skali δ [ppm].
- Skręcalności optyczne mierzono na aparacie *JASCO Dip-360 Digital Polarimeter* w roztworach chloroformowych lub metanolowych, w temperaturze pokojowej.
- Pomiar absorpcji w zakresie podczerwieni wykonano na aparacie *Perkin Elmer FT-IR*.
- Widma spektrometrii mas wysokiej rozdzielczości (MS-HR) zarejestrowano na aparacie *AMD-604 Intectra GmbH*, stosując metody jonizacji elektronowej (EI) lub wtórną jonizację jonami metali (LSIMS).
- Postęp reakcji kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC) przy użyciu płytek chromatograficznych Merck Kieselgel aluplates 60/F₂₅₄.
- Preparatywną chromatografię kolumnową wykonywano techniką ciśnieniową *flash* na zelu krzemionkowym Merck Kieselgel 60 (mesh 230-400, lub 70-230).
- Analizy elementarne wykonało Laboratorium Mikroanalizy Instytutu Chemii Organicznej PAN.
- Rozpuszczalniki i reagenty handlowe oczyszczano według ogólnie przyjętych metod. Szczególne przypadki zostały omówione w odpowiednich miejscach części eksperymentalnej.
- Do suszenia mieszanin reakcyjnych stosowano MgSO_4 .
- Hydrogenolityczny proces usunięcia zabezpieczeń benzyłowych prowadzono w roztworach etanolowych (96% cz.d.a.) wobec katalizatora palladowego (10% Pd na węglu produkcji firmy Degussa).
- Wszystkie procesy acetylowania prowadzono w równoobjętościowej mieszaninie bezwodnika octowego i pirydyny przy katalitycznym dodatku 4,4-dimetyloaminopirydyny (DMAP) w temperaturze pokojowej.
- W przypadku związków otrzymanych w wyniku standardowej reakcji acetylowania grup hydroksylowych w scharakteryzowanych wcześniej substratach zrezygnowano z prezentowania analiz elementarnych.

4,5,7-Tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-deoksy-*D*-arabino-hept-2-enonitryl (179)

Do mieszanego roztworu nitrilu **180**⁷⁰ (2.0 g, 5.60 mM) w suchym chlorku metylenu (50 ml) wdroplono DBU (2.0 ml, 13.3 mM) w temperaturze -20 °C. Mieszanie kontynuowano przez kolejne 5 godzin, następnie mieszaninę pozostawiono na noc w temperaturze -5 °C. Kontrola reakcji techniką TLC (heksan-eter, 1:1) wykazała, że część substratu nie wstąpiła w reakcję, jednak przedłużanie czasu reakcji i podnoszenie temperatury prowadzi do destrukcji substratu. Mieszaninę rozcieńczono eterem, przemyto nasyconym roztworem chlorku amonu i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem mieszaninę rozdzielano metodą chromatografii kolumnowej. Elucja roztworem heksan-eter (2:3) pozwoliła oddzielić nieprzereagowany nitril **180** i wydzielić czysty związek **179**, krystalizujący podczas odparowywania rozpuszczalników w postaci igiel (1.2 g, 70%).



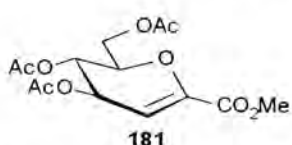
t.t. 78-80 °C; $[\alpha]_D -42.4^\circ$ (*c* 2.0, CHCl₃); lit.⁷⁰ t.t 79-81 °C; $[\alpha]_D -46.6^\circ$ (*c* 1.10, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.08, 2.10, 2.12 (3s, 3×3H, Ac), 4.19 (m, 1H, H-7a), 4.38-4.50 (m, 2H, H-6, H-7b), 5.22 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 5.5, $J_{5,6}$ 6.5 Hz), 5.38 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ 3.7, $J_{4,5}$ 5.5 Hz), 5.72 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 3.7 Hz);

Analiza elementarna dla C₁₃H₁₅O₇N [297.26]. obliczono: C, 52.53; H, 5.09; N, 4.71, otrzymano: C, 52.34; H, 5.11; N, 4.73.

Metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-deoksy-*D*-arabino-hept-2-enonian (181)

Do roztworu nitrilu **179** (3.0 g, 10.0 mM) w etanolu (100 ml, 98%) dodano 1M wodny roztwór NaOH (80 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do około 90 °C przez 12 godzin, stale mieszając. Po tym czasie roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej i zneutralizowano kwasem octowym. Po odparowaniu rozpuszczalników na wyparce próżniowej pozostałość potraktowano mieszaniną bezwodnika octowego i pirydyny (1:1, 100 ml) i mieszano przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Po wylaniu do wody z lodem, mieszaninę zakwaszono roztworem kwasu solnego do pH ~3 i ekstrahowano kilkakrotnie octanem etylu. Połączone fazy organiczne przemyto wodą, osuszono i zatężono na wyparce, pod zmniejszonym ciśnieniem. Po rozpuszczeniu pozostałości w niewielkiej ilości metanolu traktowano ją eterowym roztworem diazometanu (kontrola TLC). Po odparowaniu rozpuszczalników i przesączeniu przez krótką kolumnę żelu krzemionkowego (heksan-aceton, 7:3) otrzymano ester **181** (3.0 g, 91%) w postaci bezbarwnego oleju.



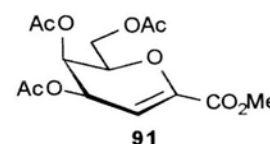
$[\alpha]_D -55.7^\circ$ (c 0.69, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.07, 2.08, 2.10 (3s, 3×3H, Ac), 3.83 (s, 3H, CO_2Me), 4.22 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.8, $J_{7a,7b}$ 11.8), 4.44 (m, 1H, H-6), 4.47 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 5.8, $J_{7b,7a}$ 11.8 Hz), 5.25 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 5.4, $J_{5,6}$ 6.7 Hz), 5.44 (m, 1H, H-4, $J_{4,6}$ 0.8, $J_{4,3}$ 3.7, $J_{4,5}$ 5.4 Hz), 6.04 (dd, 1H, H-3, $J_{3,5}$ 0.3, $J_{3,4}$ 3.7 Hz);

Analiza elementarna dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_9$ [330.29], obliczono: C, 50.91; H, 5.49, otrzymano: C, 51.20; H, 5.62.

Metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-deoksy-D-likso-hept-2-enonian (91)

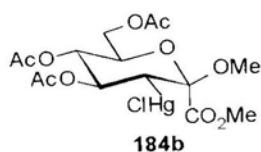
Mieszaninę galaktalu (1.46 g, 10 mM), *tert*-butylodimetylochlorosilanu (6.0 g, 40 mM) i imidazolu (3.4 g, 50 mM) w DMF (20 ml) z dodatkiem DMAP (100 mg) ogrzewano do 80 °C przez 48 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę rozcieńczono eterem, przemyto nasyconym roztworem NaHCO_3 i wodą. Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej i osuszono przez trójkratne odparowanie z toluenem na wyparce próżniowej. Zanotowana wydajność tego etapu to 85%. Otrzymany zabezpieczony galaktal (1.0 g, 2.0 mM) rozpuszczono w suchym THF (25 ml), ochłodzono do -78 °C i dodano *t*-BuLi (4.0 ml, 6 mM) pod argonem. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podniesiono stopniowo do 0 °C i mieszano przez godzinę. Po ponownym ochłodzeniu do -78 °C dodano chloromrówczan metylu (1.6 ml, 10 mM) w jednej porcji. Po osiągnięciu temperatury pokojowej, mieszaninę rozcieńczono eterem, przemyto roztworem NH_4Cl i wodą. Po odparowaniu rozpuszczalników na wyparce próżniowej, pozostałość rozpuszczono w THF (30 ml) i potraktowano fluorkiem tetrabutylamoniowym (2.5 g, 8 mM). Po zateżeniu na wyparce mieszaninę poddano acetylowaniu. Bezwodnik octowy i pirydynę usunięto odparowując trzy razy z toluenem, a pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, otrzymując 1.65 g właściwego estru **91** (50%) w postaci białego ciała stałego, którego dane spektralne były w zgodzie z analogicznymi wartościami zamieszczonymi w literaturze.⁶⁹



Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-chloromerkurio-3-deoksy- α -*D*-manno- (184a) i metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,6-anhydro-3-chloromerkurio-3-deoksy- β -*D*-gluko-hept-2-ulopiranozyd)onian (184b)

Do mieszanego roztworu estru **181** (3.0 g, 9.08 mM) w metanolu (60 ml) dodano w trzech porcjach trifluorooctan rtęci(II) (7.8 g, 18.16 mM) w temperaturze 0 °C w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez kolejne pół godziny, do momentu kiedy TLC (heksan-aceton, 3:2) wykazało całkowite przereagowanie substratu. Następnie dodano KCl (2.0 g) i mieszanie kontynuowano przez noc. Po odparowaniu metanolu, pozostałą mieszaninę rozdzielano chromatograficznie (heksan-eter, 1:3).

W pierwszej frakcji zebrano diastereoizomer β -*D*-gluko (**184b**) (16%).

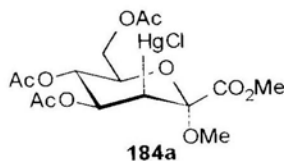


t.t. 61-63 °C; $[\alpha]_D^{25} +75.3^\circ$ (*c* 1.7, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.03, 2.07, 2.10 (3s, 3×3H, Ac), 2.53 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 12.4 Hz), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.89 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.5, $J_{6,5}$ 9.9 Hz), 3.93 (s, 3H, CO₂Me), 4.13-4.35 (m, 2H, H-7a, H-7b),

4.93-5.15 (m, 2H, H-4, H-5).

Druga frakcja zawierała α -*D*-manno izomer (**184a**) (64%).

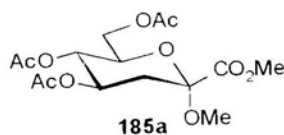


t.t. 145 °C; $[\alpha]_D^{25} -25.2^\circ$ (*c* 1.75, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.05, 2.06, 2.14 (3s, 3×3H, Ac), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.36 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 5.2 Hz), 3.88 (s, 3H, CO₂Me), 3.93 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.5, $J_{6,7b}$ 4.5, $J_{6,5}$ 9.9 Hz), 4.18 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,7b}$ 12.4 Hz), 4.28 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 4.6, $J_{7b,7a}$ 12.4 Hz), 4.98 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 8.8, $J_{5,6}$ 9.9 Hz), 5.81 (dd, 1H, H-4, $J_{4,3}$ 5.2, $J_{4,5}$ 8.7 Hz).

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- α -*D*-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (185a)

Do zawiesiny suchego NaOAc (2.1 g, 25.0 mM), wodorku trifenylocynowego (2.1 g, 6.0 mM) i AIBN (10 mg) w suchym toluenie (50 ml) wkraplano roztwór związku **184a** (3.2 g, 5.36 mM) w toluenie (5 ml) w temperaturze 0 °C w atmosferze argonu. Po podniesieniu temperatury do pokojowej mieszanie kontynuowano przez noc. Pozostałość po odparowaniu roztworu, rozpuszczono w eterze i przez noc mieszano z wodnym 30% roztworem KF. Po przesączeniu przez Celite, fazę organiczną oddzielono, osuszono i odparowano. Właściwy est



185a wydzielono metodą chromatografii kolumnowej (heksan-eter, 2:3) otrzymując produkt w postaci bezbarwnego oleju (1.7 g, 90%).

$[\alpha]_D +46.4^\circ$ (c 1.04, CHCl_3);

H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 1.87 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.5, $J_{3ax,3eq}$ 13.0 Hz), 2.01, 2.05, 2.09 (3s, 3×3H, Ac), 2.52 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.4, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, COOMe), 3.90 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.4, $J_{6,7b}$ 5.2, $J_{6,5}$ 10.0 Hz), 4.15 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.5, $J_{7a,7b}$ 12.3 Hz), 4.32 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 5.2, $J_{7b,7a}$ 12.3 Hz), 5.04 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.8 Hz), 5.34 (m, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 9.5 Hz); δ_C 20.6, 20.7, 20.8, 37.0, 51.0, 52.8, 62.3, 68.8, 68.9, 69.8, 98.5, 167.5, 169.8, 170.0, 170.7;

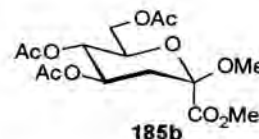
Analiza elementarna dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$ [362.33], obliczono: C, 49.72; H, 6.12, otrzymano: C, 49.52; H, 6.30.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- β -*D*-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (185b)

Stosując procedurę opisaną poprzednio dla preparatu **185a**, ester **184a** poddano redukcji, otrzymując pochodną rtęciową **185b** (89%).

$[\alpha]_D +46.5^\circ$ (c 1.49, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 1.94 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.2, $J_{3ax,3eq}$ 13.1 Hz), 2.03, 2.04 2.10 (3s, 3×3H, Ac), 2.65 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 4.9, $J_{3eq,3ax}$ 13.3 Hz), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, CO_2Me), 4.01 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.6, $J_{6,7b}$ 4.4, $J_{6,5}$ 9.4 Hz), 4.20 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.6, $J_{7a,7b}$ 12.3 Hz), 4.31 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 4.4, $J_{7b,7a}$ 12.3 Hz), 4.99 (m, 1H, H-4), 5.05 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.4 Hz); δ_C 20.6, 20.7, 20.8, 36.4, 51.8, 52.8, 62.2, 68.6, 69.0, 71.9, 98.6, 168.2, 169.7, 170.0, 170.7;



MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$, obliczono $[M+\text{Na}]$: m/z 385.1111, otrzymano: 385.1116.

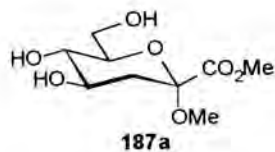
Przepis ogólny ①

Hydroliza estrów octanowych

Roztwór octanu (500 mg) w metanolu (5 ml) intensywnie mieszano z nadmiarem NaHCO_3 (1 g) przez 1 godzinę. W szczególnych przypadkach mieszaninę pozostawiano na noc. Po zaobserwowaniu całkowitej deprotekcji grup zabezpieczających (TLC - najczęściej CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1) mieszaninę rozcieńczano acetonem, sączono przez Celite, a następnie przez krótką kolumnę wypełnioną żelazem krzemionkowym.

Metylo (metylo 3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (187a)

Korzystając z **Przepisu ogólnego ①**, trioctan **185a** (2.0 g, 5.52 mM) poddano hydrolizie otrzymując ester **187a** w postaci białych kryształów (1.2 g, 90%).



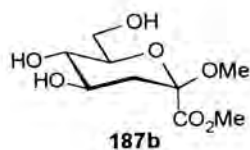
t.t. 146-147 °C; $[\alpha]_D +79.4^\circ$ (*c* 0.90, MeOH);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.75 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.6, $J_{3ax,3eq}$ 13.4 Hz), 2.36 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.2, $J_{3eq,3ax}$ 13.4 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe),

3.42 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.5 Hz), 3.59 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.3, $J_{6,7b}$ 5.5, $J_{6,5}$ 9.9 Hz), 3.84 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 5.5, $J_{7b,7a}$ 12.4 Hz), 3.87 (s, 3H, CO₂Me), 3.91-3.98 (m, 2H, H-4, H-7a); δ_C 41.7, 53.6, 56.4, 63.3, 70.9, 73.0, 77.1, 101.8, 173.1.

Metylo (metylo 3-deoksy- β -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (187b)

Korzystając z **Przepisu ogólnego ①**, trioctan **185b** poddano hydrolizie otrzymując ester **187b** w postaci bezbarwnego oleju (95%).



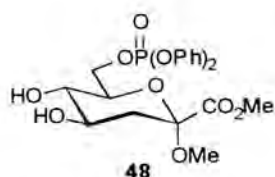
$[\alpha]_D +44.3^\circ$ (*c* 0.89, MeOH);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.63 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.9, $J_{3ax,3eq}$ 12.9 Hz), 2.45 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,3ax}$ 12.9 Hz), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.25 (t,

1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.5 Hz), 3.50-3.60 (m, 2H, H-4, H-6), 3.64 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 5.0, $J_{7b,7a}$ 12.4 Hz), 3.72 (s, 3H, CO₂Me), 3.76 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.3, $J_{7a,7b}$ 12.4 Hz); δ_C 40.8, 54.4, 56.2, 63.5, 71.7, 72.9, 79.2, 102.1, 172.7.

Metylo (metylo 3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian 7-difenylofosforan (48)

Ester **187b** (100 mg, 0.42 mM) rozpuszczono w suchej, świeżo destylowanej pirydynie (2 ml). Po ochłodzeniu do -20 °C wkraplano świeżo destylowany chlorotrifenylofosforan (0.1 ml, 0.50 mM) w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania substratu (20-30 min., TLC - EtOAc). Mieszaninę rozcieńczono toluenem i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografii kolumnowej (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) wydzielono 190 mg trifenylofosforanu **48** (95%) w postaci jasnożółtego oleju.



$[\alpha]_D +14.5^\circ$ (*c* 2.52, CHCl₃);

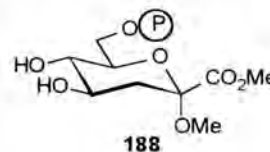
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.58 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.4, $J_{3ax,3eq}$ 13.1 Hz), 2.34 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.1, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 3.19 (s, 3H, OMe), 3.24 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.7 Hz), 3.56 (m, 1H, H-6), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 3.94 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.1, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{4,3ax}$ 11.4 Hz), 4.43 (td, 1H

H-7a, $J_{7a,6}$ 2.0, $J_{7a,7b} = J_{7a,P}$ 7.9 Hz) 4.63 (ddd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 3.5, $J_{7b,7a}$ 11.9, $J_{7b,P}$ 9.8 Hz), 7.20-7.37 (m, 10H, Ar).

Wydzielony związek poddano od razu reakcji deprotekcji grupy fosforanowej.

Metylo (metylo 3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian 7-fosforan (**188**)

Fosforan **48** (100 mg, 0.21 mM) rozpuszczono w etanolu (96%, 6 ml) i intensywnie mieszano z PtO_2 (50 mg) w atmosferze H_2 przez 12 godzin. Po tym czasie mieszaninę przefiltrowano przez Celite. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalników przemyto trzykrotnie eterem i wysuszono pod wysoką próżnią, otrzymując 65 mg związku **188** w postaci białej, higroskopijnej pianki (100%).



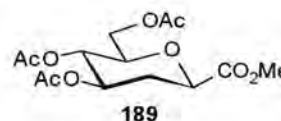
$[\alpha]_D +51.5^\circ$ (c 1.20, MeOH);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ_{H} 1.77 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.6, $J_{3ax,3eq}$ 13.3 Hz), 2.35 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.2, $J_{3eq,3ax}$ 13.4 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.49 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.5 Hz), 3.70 (m, 1H, H-6), 3.85 (s, 3H, CO_2Me), 3.94 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.2, $J_{4,5}$ 9.2, $J_{4,3ax}$ 11.5 Hz), 4.12-4.22 (m, 2H, H-7a, H-7b);

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_{10}\text{P}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 339.0457, otrzymano: 339.0453.

Metylo (4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,3-dideoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (**189**)

Ester **181** (250 mg, 0.75 mM) rozpuszczony w etanolu (5 ml) i intensywnie mieszano z katalizatorem palladowym (Pd-C, 200 mg) w atmosferze wodoru przez 12 godzin. Mieszaninę przefiltrowano przez Celite i po zatężeniu otrzymano tytułowy ester **189** (250 mg, 100%) w postaci bezbarwnego oleju.



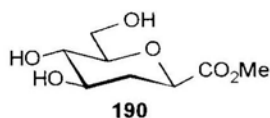
$[\alpha]_D -0.8^\circ$ (c 1.05, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ_{H} 1.63, 1.68, 1.69 (3s, $3 \times 3\text{H}$, Ac), 1.66 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 9.5, $J_{3ax,2}$ 12.1, $J_{3ax,3eq}$ 12.9 Hz), 2.20 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,2}$ 2.2, $J_{3eq,4}$ 5.3, $J_{3eq,3ax}$ 12.9 Hz), 3.15 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.1, $J_{6,7b}$ 4.6, $J_{6,5}$ 10.2 Hz), 3.25 (s, 3H, CO_2Me), 3.54 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3eq}$ 2.2, $J_{2,3ax}$ 12.1 Hz), 4.07 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.0, $J_{7a,7b}$ 12.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 4.6, $J_{7b,7a}$ 12.4 Hz), 4.99 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.3, $J_{4,5}$ 9.8, $J_{4,3ax}$ 9.5 Hz), 5.18 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.8 Hz);

Analiza elementarna dla $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_9$ [332.31], obliczono: C, 50.60; H, 6.07, otrzymano: C, 50.48; H, 6.21.

Metylo (2,3-dideoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (190)

Hydrolizę zabezpieczeń acetylowych w związku **189** wykonano w oparciu o **Przepis ogólny** ① (TLC, CH₂Cl₂-MeOH, 9:1), otrzymując ester **190** w krystalicznej postaci



(95%).

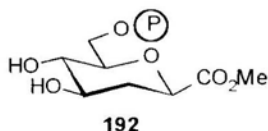
t.t. 139-141 °C, $[\alpha]_D +24.8^\circ$ (*c* 0.9, MeOH);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.62 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,2}$ 12.2, $J_{3ax,4} = J_{3ax,3eq}$ 12.3 Hz), 2.40 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,2}$ 2.3, $J_{3eq,4}$ 5.1, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 3.31 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.2 Hz), 3.42 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 2.2, $J_{6,7b}$ 5.9, $J_{6,5}$ 8.2 Hz), 3.76 (dd, 1H, H-7_b, $J_{7b,6}$ 2.2, $J_{7b,7a}$ 12.4 Hz), 3.77 (m, 1H, H-4), 3.80 (s, 3H, CO₂Me), 3.92 (dd, 1H, H-7_a, $J_{7a,6}$ 5.9, $J_{7a,7b}$ 12.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3eq}$ 2.3, $J_{2,3ax}$ 12.2 Hz);

Analiza elementarna dla C₈H₁₄O₆ [206.20], obliczono: C, 46.60; H, 6.84, otrzymano: C, 46.42; H, 7.04.

Metylo (2,3-dideoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian 7-fosforan (192)

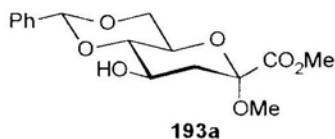
Ester **190** (100 mg, 0.48 mM) poddano estryfikacji chlorotrifenylofosforanem i redukcji w warunkach opisanych uprzednio dla związków **48** i **188**, otrzymując fosforan **192** (120 mg, 90%).

 $[\alpha]_D +17.5^\circ$ (*c* 1.20, MeOH);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.63 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4} = J_{3ax,2}$ 12.3, $J_{3ax,3eq}$ 12.9 Hz), 2.38 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,2}$ 2.2, $J_{3eq,4}$ 5.1, $J_{3eq,3ax}$ 12.9 Hz), 3.40 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.5 Hz), 3.53 (m, 1H, H-6), 3.76 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.1, $J_{4,5}$ 9.2, $J_{4,3ax}$ 12.3 Hz), 3.78 (s, 3H, CO₂Me), 4.08 (m, 1H, H-7_a), 4.17 (ddd, 1H, H-7_b, $J_{7b,6}$ 1.8, $J_{7b,P}$ 5.4, $J_{7b,7a}$ 11.5 Hz), 4.33 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3eq}$ 2.2, $J_{2,3ax}$ 12.2 Hz);
MS-HR (LSIMS) dla C₈H₁₅O₉P, obliczono [M+Na]: *m/z* 309.0351, otrzymano: 309.0341.

Metylo (metylo 5,7-O-benzylideno-3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (193a)

Ester **187a** (470 mg, 2 mM) mieszano intensywnie z benzaldehydem (5 ml) i kwasem trifluorooctowym (0.5 ml) w temperaturze pokojowej przez około 1 godzinę (TLC, heksan-eter, 1:1+5% MeOH). Mieszaninę reakcyjną po rozcieńczeniu CH₂Cl₂ i zneutralizowaniu trietyloaminą wylano na kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym. Po chromatografii otrzymano ester **193a** (630 mg, 98%) w postaci białego ciała stałego.

t.t. 104 °C; $[\alpha]_D +53.0^\circ$ (*c* 1.05, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.82 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 11.0, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 13.3 Hz), 2.42 (d, 1H, OH, J 2.7 Hz), 2.49 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},4}$ 5.3, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 13.3 Hz), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, CO_2Me), 3.56 (t, 1H, H-5, $J_{5,4} = J_{5,6}$ 9.2 Hz), 3.74 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7\text{a}}$ 1.0, $J_{6,7\text{b}}$ 4.5, $J_{6,5}$ 9.1 Hz), 3.92 (dd, 1H, H-7a, $J_{7\text{a},6}$ 1.0, $J_{7\text{a},7\text{b}}$ 10.1 Hz), 4.24 (m, 1H, H-4), 4.36 (dd, 1H, H-7b, $J_{7\text{b},6}$ 4.5, $J_{7\text{b},7\text{a}}$ 10.0 Hz), 5.59 (s, 2H, PhCH), 7.35-7.55 (m, 5H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_7$, obliczono $[\text{M}+\text{H}]$: m/z 325.1287 otrzymano: 325.1264.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ [324.33], obliczono: C, 59.25; H, 6.21, otrzymano: C, 59.18; H, 6.15.

Metylo (metylo 5,7-*O*-benzylideno-3-deoksy- β -*D*-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (193b)

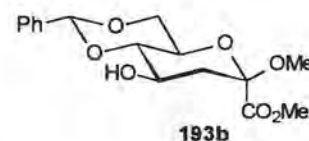
Postępując analogicznie jak w przypadku związku 193a, ester 187b (470 mg, 2 mM) przekształcono w 193b (620 mg, 96%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_{\text{D}} +7.9^\circ$ (c 0.86, CHCl_3);

H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.90 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 10.9, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 13.3 Hz), 2.51 (d, 1H, OH, J 2.9 Hz), 2.78 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},4}$ 5.1, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 13.3 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, CO_2Me), 3.50-4.00 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a), 4.42 (dd, 1H, H-7b, $J_{7\text{b},6}$ 4.2, $J_{7\text{b},7\text{a}}$ 9.9 Hz), 5.58 (s, 2H, PhCH), 7.35-7.55 (m, 5H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_7$, obliczono $[\text{M}+\text{H}]$: m/z 325.1287, otrzymano: 325.1288.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ [324.33], obliczono: C, 59.25; H, 6.21, otrzymano: C, 59.19; H, 6.18.



Przepis ogólny ②

Otrzymywanie estrów trifluorometanosulfonowych (triflowych) i ich reakcja z octanem cezu

Do roztworu kwasu ulozonowego (1.0 mM) w CH_2Cl_2 (5-10 ml) zawierającego pirydynę (0.25 ml, 3 mM) dodawano mieszając bezwodnik triflowy (0.2 ml, 1.1 mM) w temperaturze -10°C pod argonem. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze przez 10 min (TLC, heksan-eter, 1:1+5% MeOH), a następnie rozcieńczoną chlorkiem metylenu mieszaninę przefiltrowano szybko przez krótką kolumnę z żelem krzemionkowym. Po odparowaniu przesącza pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymywano nietrwałe triflany, które poddawano natychmiast kolejnej reakcji.

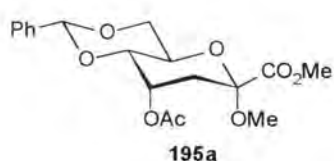
Po wysuszeniu na linii próżniowej i rozpuszczeniu związku w suchym toluenie (20 ml) dodano 18-korona-6 (790 mg, 3 mM) oraz suchy octan cezu (580 mg, 3 mM, związek suszono przez rozpuszczenie i odparowanie z bezwodnika octowego). Zawiesinę mieszano w temperaturze 60-70

°C (TLC, heksan-eter, 1:1+5% MeOH). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę naniesiono na kolumnę wypełnioną żelem i oczyszczono chromatograficznie.

Metylo (metylo 4-O-acetylo-5,7-O-benzylideno-3-deoksy- α -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (195a) i metylo (metylo 3,4-dideoksy- α -D-erytro-hept-3-eno-2-ulopiranozyd)onian (196)

(a) Reakcję wykonano zgodnie z **Przepisem ogólnym** ②, otrzymując z estru **193a** (420 mg, 1.3 mM) mieszaninę produktów reakcji substytucji i eliminacji. Chromatografia mieszaniny (heksan-eter, 1:1) pozwoliła wyizolować związek **195a**, zebrany w drugiej frakcji (280 mg, 60%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +88.1^\circ$ (*c* 0.63, CHCl₃);

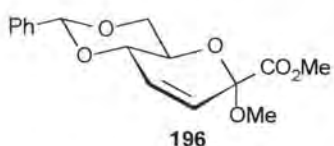


NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.04 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 3.6, $J_{3ax,3eq}$ 15.3 Hz), 2.11 (s, 3H, Ac), 2.58 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 2.8, $J_{3eq,3ax}$ 15.4 Hz), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 3.75-3.95 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.20-3.45 (m, 2H, H-5, H-6), 5.32 (q, 1H, H-4, $J_{3eq,4}$ 3.0,

$J_{3ax,4}$ 3.2 Hz), 5.60 (s, 2H, PhCH), 7.35-7.50 (m, 5H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla C₁₈H₂₂O₈, obliczono [M+Na]: *m/z* 389.1212, otrzymano 389.1203.

Pierwsza frakcja zawierała olefinę **196** (60 mg, 15%).



t.t. 87-88 °C; $[\alpha]_D +142.8^\circ$ (*c* 1.55, CHCl₃);

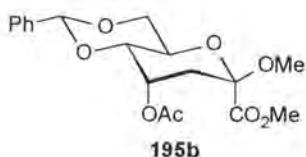
NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 3.63 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, CO₂Me), 3.90-4.04 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.20-4.42 (m, 2H, H-5, H-6), 5.85 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.6, $J_{4,3}$ 10.2 Hz), 6.26 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 10.2), 5.61 (s, 2H, PhCH),

7.30-7.60 (m, 5H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla C₁₆H₁₈O₆, obliczono [M+H]: *m/z* 307.1182, otrzymano: 307.1173.

(b) Otrzymany jak poprzednio 4-O-triflan (1.3 mM) rozpuszczono w toluenie (20 ml) i potraktowano octanem trietyloamoniowym (470 mg, 2.5 mM) w temperaturze 70 °C przez 1 godzinę. W wyniku chromatografii wyizolowano związki: **195a** (170 mg, 35%) i **196** (200 mg, 50%).

Metylo (metylo 4-O-acetylo-5,7-O-benzylideno-3-deoksy- β -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (195b)



Związek **193b** (320 mg, 1 mM) poddano reakcji epimeryzacji według **Przepisu ogólnego** ②, otrzymując po chromatografii octan **195b** (330 mg, 90%).

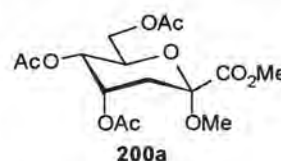
t.t. 102-103 °C; $[\alpha]_D +46.7^\circ$ (*c* 2.02, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.00 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 2.7, $J_{3ax,3eq}$ 14.8 Hz), 2.05 (s, 3H, Ac), 2.86 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.5, $J_{3eq,3ax}$ 14.8 Hz), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, CO₂Me), 3.70-3.85 (m, 2H, H-7_a, H-7_b), 4.25-4.55 (m, 2H, H-5, H-6), 5.40 (m, 1H, H-4) 5.58 (s, 2H, PhCH), 7.30-7.50 (m, 5H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla C₁₈H₂₂O₈, obliczono [M+H]: *m/z* 367.1393 otrzymano: 367.1393.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- α -*D*-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (200a)

Benzylidenową pochodną **195a** (100 mg, 0.27 mM) oraz CuCl₂·2H₂O (420 mg, 2.5 mM) rozpuszczono w mieszaninie THF-etanol (1:1, 5 ml) i ogrzewano do wrzenia przez 1 godzinę. Po odparowaniu rozpuszczalników pozostałość acetylowano *in situ*. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę wylano do wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Fazy organiczne zebrano, osuszono i odparowano na wyparce próżniowej. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 1:1) uzyskując trioctan **200a** (90 mg, 92%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +114.3^\circ$ (*c* 1.67, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.09 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.7, $J_{3ax,3eq}$ 15.3 Hz), 2.03, 2.09 2.11 (3s, 3×3H, Ac), 2.41 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.1, $J_{3eq,3ax}$ 15.3 Hz), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 4.21-4.35 (m, 3H, H-6, H-7_a, H-7_b), 4.96 (m, 1H, H-5), 5.36 (q, 1H, H-4, $J_{4,3}$ 3.4 Hz); δ_C 20.63, 20.76, 21.04, 35.34, 51.12, 52.75, 62.63, 65.92, 65.97, 66.45, 97.89, 168.18, 169.53, 170.43, 170.76;

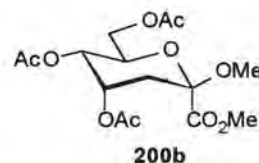
MS-HR (LSIMS) dla C₁₅H₂₂O₁₀ obliczono [M+Na]: *m/z* 385.1111 otrzymano 385.1115.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- β -*D*-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (200b)

Związek otrzymano z estru **195b** (100 mg, 0,27 mM) stosując poprzednio opisaną procedurę. Otrzymano 96 mg produktu **200b** (98%).

t.t. 68-69 °C; $[\alpha]_D +59.1^\circ$ (*c* 1.38, CHCl₃);

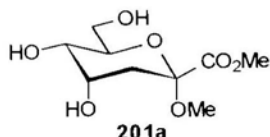
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.08 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.1, $J_{3ax,3eq}$ 14.3 Hz), 2.02, 2.03 2.10 (3s, 3×3H, Ac), 2.57 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 5.4, $J_{3eq,3ax}$ 14.4 Hz), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, CO₂Me), 4.29 (dd, 1H, H-7_a, $J_{7a,6}$ 3.6, $J_{7b,7a}$ 12.1 Hz), 4.31 (dd, 1H, H-7_b, $J_{7b,6}$ 4.3, $J_{7b,7a}$ 12.1 Hz), 4.47 (m, 1H, H-6), 4.98 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.0,



$J_{5,6}$ 8.8 Hz), 5.44 (m, 1H, H-4); δ_C 20.68, 20.69, 20.78, 35.64, 51.65, 52.40, 62.67, 66.18, 66.63, 70.42, 97.93, 168.66, 169.37, 169.73, 170.76;
MS-HR (LSIMS) dla $C_{15}H_{22}O_{10}$, obliczono $[M+Na]$: m/z 385.1111, otrzymano: 385.1115.

Metylo (metylo 3-deoksy- α -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (201a)

Opierając się na **Przepisie ogólnym** ①, octan **200a** (100 mg, 0.28 mM) przekształcono w triol **201a** (65 mg, 97%).

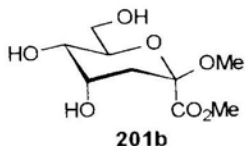


Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +103.9^\circ$ (c 1.10, MeOH);

NMR (500 MHz, D_2O): δ_H 2.06 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 3.7, $J_{3ax,3eq}$ 15.2 Hz), 2.29 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 3.1, $J_{3eq,3ax}$ 15.2 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.68 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.4, $J_{5,6}$ 10.1 Hz), 3.84 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,6}$ 5.5, $J_{7b,7a}$ 12.2 Hz), 3.86 (s, 3H, CO_2Me), 3.90 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,7a}$ 1.9, $J_{6,7b}$ 5.5, $J_{6,5}$ 10.2 Hz), 3.95 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 2.0, $J_{7b,7a}$ 12.2 Hz), 4.14 (m, 1H, H-4); δ_C 39.93, 53.77, 56.31, 63.74, 68.60, 69.27, 77.47, 101.34, 173.47.

Metylo (metylo 3-deoksy- β -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (201b)

Opierając się na **Przepisie ogólnym** ①, octan **200b** (100 mg, 0.28 mM) przekształcono w triol **201b** (63 mg, 95%).

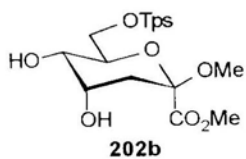


Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +50.2^\circ$ (c 0.95, MeOH);

NMR (500 MHz, D_2O): δ_H 1.97 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 2.7, $J_{3ax,3eq}$ 14.1 Hz), 2.52 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.4, $J_{3eq,3ax}$ 14.1 Hz), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.0, $J_{5,6}$ 8.9 Hz), 3.79 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,6}$ 5.3, $J_{7b,7a}$ 12.3 Hz), 3.85 (s, 3H, CO_2Me), 3.91 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 3.1, $J_{7a,7b}$ 12.3 Hz), 4.13-4.19 (m, 1H, H-6, H-4); δ_C 40.30, 54.11, 55.92, 64.05, 68.71, 68.90, 77.33, 100.90, 173.71.

Metylo [metylo 7-O-(tert-butyldifenylosililo)-3-deoksy- β -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd]onian (202b)

Do roztworu triolu **201b** (100 mg, 0.42 mM) w suchym CH_2Cl_2 (5 ml) dodano trietyloaminy (0.07 ml, 0.5 mM), 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP, 10 mg)



i tert-butyldifenylochlorosilanu (0.13 ml, 0.5 mM). Roztwór mieszano przez noc w temperaturze pokojowej (TLC, heksan, eter, 1:1+5% MeOH). Pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczono

chromatograficznie otrzymując ester **202b** (163 mg, 82%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D$ 0.0° (c 0.60, CHCl_3);

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_H 1.12 (s, 9H, *t*-Bu), 1.86 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 2.1, $J_{3ax,3eq}$ 14.3 Hz), 2.60 (d, 1H, OH, J 1.7 Hz), 2.70 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 4.1, $J_{3eq,3ax}$ 14.3 Hz), 3.26 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, CO_2Me), 3.70-3.94 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.05-4.20 (m, 2H, H-5, H-6), 4.33 (m, 1H, H-4), 7.35-7.80 (m, 10H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{SiO}_7$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 497.1972, otrzymano: 497.1971.

Metylo [metylo 4,5-di-*O*-acetylo-7-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-3-deoksy- β -*D*-likso-hept-2-ulo-piranozyd]onian (203b)

Stosując metodę epimeryzacji opisaną w Przepisie ogólnym ② związek 202b (60 mg, 0.13 mM) przeprowadzono w izomer *likso* 203b (63 mg, 87%).

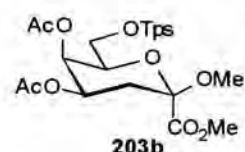
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D$ +11.7° (c 0.65, CHCl_3);

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_H 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 2.15 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$

5.3, $J_{3ax,3eq}$ 12.6 Hz), 2.00, 2.01 (2s, 2×3H, Ac), 2.35 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$

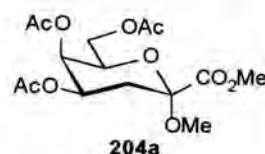
5.0, $J_{3eq,3ax}$ 12.6 Hz), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.80 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.84 (s, 3H, CO_2Me), 4.15 (m, 1H, H-6), 4.95 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3ax}$ 2.1, $J_{4,3eq}$ 4.1 Hz), 5.50 (m, 1H, H-5), 7.35-7.70 (m, 10H, Ar).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{Si}$ [558.70], obliczono: C, 62.34; H, 6.86, otrzymano: C, 62.45; H, 6.92.



Dane spektralne dla metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- α -*D*-likso-hept-2-ulo-piranozyd)onianu (204a)⁶⁹

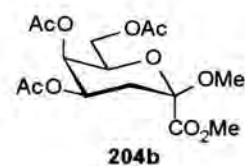
NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 1.98, 2.05, 2.14 (3s, 3×3H, Ac), 2.10 (m, 1H, H-3_{ax}), 2.17 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,5}$ 0.9, $J_{3eq,4}$ 5.2, $J_{3eq,3ax}$ 12.7 Hz), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, CO_2Me), 4.08 (td, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.2 Hz), 4.20 (m, 2H, H-7a, H-7b), 5.30-5.35 (m, 2H, H-4, H-5); δ_C 20.70, 20.77, 32.03, 51.19, 52.73, 62.11, 65.66, 66.44, 68.80, 98.90, 167.79, 169.89, 170.30, 170.44.



Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- β -*D*-likso-hept-2-ulo-piranozyd)onian (204b)

Fluorek tetrabutylamoniowy (50 mg, 0.15 mM) dodano do roztworu pochodnej 203b (56 mg, 0.1 mM) w THF (3 ml). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez około 1 godzinę (TLC, CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1).

Odparowanie rozpuszczalników i acetylowanie pozostałości *in situ* dało



związek **204b** który oczyszczono chromatograficznie otrzymując 32 mg produktu (89%).

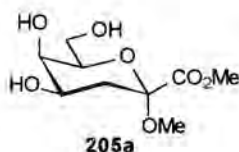
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +62.3^\circ$ (c 1.20, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 1.99, 2.05, 2.14 (3s, 3×3H, Ac), 2.14 (t, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4} = J_{3ax,3eq}$ 11.3 Hz), 2.36 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 1.0, $J_{3eq,4}$ 5.2, $J_{3eq,3ax}$ 12.6 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.84 (s, 3H, CO_2Me), 4.19 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.23 (m, 1H, H-6), 4.93 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.9, $J_{4,3eq}$ 4.7, $J_{4,3ax}$ 13.0 Hz), 5.30 (m, 1H, H-5); δ_C 20.67, 20.74, 20.74, 31.90, 51.82, 52.82, 61.68, 65.19, 67.22, 71.08, 99.42, 168.44, 169.89, 170.26, 170.44;

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 385.1111, otrzymano: 385.1123.

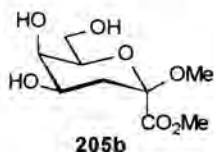
Dane spektralne dla metylo (metylo 3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onianu (**205a**)⁶⁹

NMR (500 MHz, D_2O): δ_H 1.91 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 12.1, $J_{3ax,3eq}$ 13.0 Hz), 2.09 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.1, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.77-3.90 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a, H-7b), 3.87 (s, 3H, CO_2Me), 4.10 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 3.1, $J_{4,3eq}$ 5.1, $J_{4,3ax}$ 12.0 Hz); δ_C 36.34, 53.76, 56.32, 64.31, 68.03, 69.68, 76.26, 101.95, 173.18.



Metylo (metylo 3-deoksy- β -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (**205b**)

Hydrolizę zabezpieczeń acetylowych w **204b** (30 mg, 0.08 mM) wykonano zgodnie **Przepisem ogólnym** ① otrzymując ester **205b** (18 mg, 93%) w postaci bezbarwnego oleju.

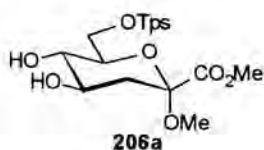


$[\alpha]_D +52.5^\circ$ (c 1.89, MeOH);

NMR (500 MHz, D_2O): δ_H 1.98 (td, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 1.5, $J_{3ax,3eq}$ 12.4 Hz), 2.36 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 0.8, $J_{3eq,4}$ 4.6, $J_{3eq,3ax}$ 12.5 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, CO_2Me), 3.75-3.85 (m, H-4, H-5, H-6, H-7a, H-7b); δ_C 35.70, 54.34, 56.17, 64.38, 69.30, 69.32, 78.53, 102.58, 173.02.

Metylo [metylo 7-O-(tert-butyldifenylsilylo)-3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd]onian (**206a**)

Z triolu **187a** (100 mg, 0.42 mM) według procedury opisanej poprzednio dla związku **202b**, otrzymano pochodną siliową **206a** (180 mg, 90%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +16.9$ (c 1.85, CHCl_3);

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_H 1.08 (s, 9H, *t*-Bu), 1.70 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.4, $J_{3ax,3eq}$ 13.0 Hz), 2.39 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.2, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 2.45

(bs, 1H, OH), 3.18 (s, 3H, OMe), 3.28 (bs, 1H, OH), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.80 (s, 3H, CO₂Me), 3.98 (m, 3H), 7.35-7.75 (m, 10H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla C₂₅H₃₄SiO₇, obliczono [M+Na]: *m/z* 497.1971, otrzymano 497.1980.

Metylo [metylo 7-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-3-deoksy-β-*D*-arabino-hept-2-ulo-piranozyd]onian (206b)

Związek otrzymano w wyniku eteryfikacji pochodnej **187b** (100 mg, 0.42 mM), postępując analogicznie jak w przypadku związku **202b**. Po chromatografii otrzymano

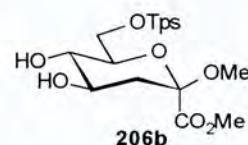
206b (188 mg, 94%).

Bezbarwny olej; [α]_D +4.4 (*c* 1.15, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 1.09 (s, 9H, *t*-Bu), 1.77 (dd, 1H, H-3_{ax}, *J*_{3_{ax},4}

11.7, *J*_{3_{ax},3_{eq}} 12.8 Hz), 2.52 (d, 1H, OH, *J* 2.4 Hz), 2.63 (dd, 1H, H-3_{eq}, *J*_{3_{eq},4} 4.2, *J*_{3_{eq},3_{ax}} 12.6 Hz), 3.23 (s, 1H, OH), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.55-3.80 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 3.90 (dd, 1H, H-7_b, *J*_{7_a,6} 5.5, *J*_{7_b,7_a} 10.3 Hz), 4.04 (dd, 1H, H-7_a, *J*_{7_a,6} 3.9, *J*_{7_a,7_b} 10.3 Hz), 7.35-7.80 (m, 10H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla C₂₅H₃₄SiO₇ obliczono [M+Na]: *m/z* 497.1971, otrzymano 497.1976.



Metylo [metylo 4,5-di-*O*-acetylo-7-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-3-deoksy-α-*D*-ksylo-hept-2-ulo-piranozyd]onian (207a)

Stosując procedurę opisaną w **Przepisie ogólnym** ②, związek **206a** (200 mg, 0.42 mM) przeprowadzono w pochodną *ksylo* **207a** (200 mg, 85%).

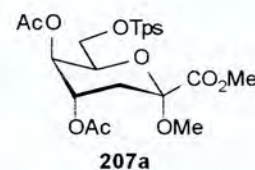
Bezbarwny olej; [α]_D +20.3 (*c* 1.00, CHCl₃);

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 1.08 (s, 9H, *t*-Bu), 2.00 (dd, 1H, H-3_{ax},

*J*_{3_{ax},4} 3.9, *J*_{3_{ax},3_{eq}} 15.3 Hz), 2.04, 2.14 (2s, 2×3H, Ac), 2.35 (ddd, 1H, H-3_{eq},

*J*_{3_{eq},5} 0.7, *J*_{3_{eq},4} 2.5, *J*_{3_{eq},3_{ax}} 15.2 Hz), 3.24 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 3H, CO₂Me), 3.85 (m, 2H, H-7_a, H-7_b), 4.26 (m, 1H, H-6), 4.92-5.06 (m, 2H, H-4, H-5), 7.35-7.80 (m, 10H, Ar);

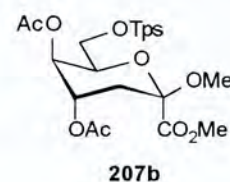
MS-HR (LSIMS) dla C₂₉H₃₈SiO₉, obliczono [M+Na]: *m/z* 581.2183, otrzymano 581.2170.



Metylo [metylo 4,5-di-*O*-acetylo-7-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-3-deoksy-β-*D*-ksylo-hept-2-ulo-piranozyd]onian (207b)

Stosując procedurę opisaną w **Przepisie ogólnym** ②, związek **206b** (160 mg,

0.34 mM) przeprowadzono w epimer **207b** (160 mg, 86%).



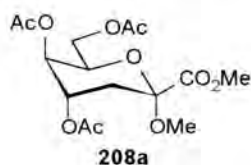
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +13.0$ (c 1.19, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.05 (s, 9H, *t*-Bu), 2.00 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 3.3, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 14.7 Hz), 1.99, 2.04 (2s, $2 \times 3\text{H}$, Ac), 2.57 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},5}$ 0.9, $J_{3\text{eq},4}$ 3.2, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 14.7 Hz), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, CO_2Me), 3.76 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 1.7, $J_{7a,7b}$ 9.8 Hz), 3.90 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 6.0, $J_{7b,7a}$ 9.8 Hz), 4.48 (dd, 1H, H-6, $J_{6,7b}$ 1.8, $J_{6,7a}$ 6.0 Hz), 4.97 (m, 1H, H-5), 5.10 (m, 1H, H-4), 7.30-7.70 (m, 10H, Ar);

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{SiO}_9$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 581.2183, otrzymano: 581.2164.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- α -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)onian (208a)

Postępując zgodnie z procedurą opisaną dla związku **204b**, pochodną siliową **207a** (110 mg 0.2 mM) przekształcono w trioctan **208a**, który oczyszczono chromatograficznie otrzymując 70 mg produktu (97%).



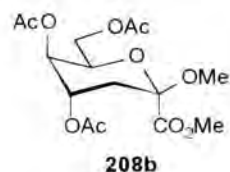
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +78.0^\circ$ (c 1.09, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.05 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 4.2, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 15.4 Hz), 2.08, 2.09 2.12 (3s, $3 \times 3\text{H}$, Ac), 2.30 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},5}$ 1.0, $J_{3\text{eq},4}$ 2.7, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 15.3 Hz), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, CO_2Me), 4.20 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 7.5, $J_{7b,7a}$ 11.4 Hz), 4.26 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 5.6, $J_{7a,7b}$ 11.4 Hz), 4.36 (m, 1H, H-6), 4.89 (m, 1H, H-5, $J_{5,6}$ 1.5 Hz), 4.93 (m, 1H, H-4), δ_{C} 20.76, 20.78, 21.10, 30.82, 51.15, 52.96, 62.65, 65.74, 65.96, 66.17, 97.74, 168.30, 169.65, 169.80, 170.54;

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 385.1111, otrzymano: 385.1108.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- β -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)onian (208b)

Ester **207b** (110 mg, 0.2 mM) pod działaniem TBAF, w warunkach analogicznych do opisanych poprzednio daje po zacetylowaniu związek **208b** (69 mg, 96%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +64.4$ (c 1.13, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.09 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 3.3, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 14.6 Hz), 2.02, 2.08, 2.13 (3s, $3 \times 3\text{H}$, Ac), 2.52 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},5}$ 0.9, $J_{3\text{eq},4}$ 3.5, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 14.7 Hz), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.81 (s, 3H, CO_2Me), 4.22 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 6.8, $J_{7b,7a}$ 11.4 Hz), 4.26 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 6.4, $J_{7a,7b}$ 11.2 Hz), 4.56 (td, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.9, $J_{6,7a} = J_{6,7b}$ 6.5), 4.85 (m, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.9 Hz), 5.08 (m, 1H, H-4); δ_{C} 20.71, 20.72, 20.74, 32.30, 51.46, 52.34, 62.15, 65.16, 66.97, 69.61, 97.60, 168.65, 168.72, 169.69, 170.55;

MS-HR (LSIMS) dla $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 385.1111, otrzymano: 385.1112.

Metylo (metylo 3-deoksy- α -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)onian (209a)

Stosując metodę hydrolizy grup acetylowych opisaną w **Przepisie ogólnym** ① ester **208a** (50 mg, 0.14 mM) przeprowadzono w związek **209a** (32 mg, 97%).

tt. 85-90 °C; $[\alpha]_D +76.2^\circ$ (*c* 0.85, MeOH);

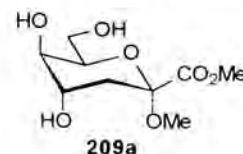
NMR (500 MHz, D₂O): δ_{H} 2.04 (ddd, 1H, H-3aX, $J_{3aX,5}$ 0.7, $J_{3aX,4}$ 2.5, $J_{3aX,3eq}$

15.3 Hz), 2.14 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 4.1, $J_{3eq,3ax}$ 15.3 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe),

3.69 (bd, 1H, H-5, J 3.5 Hz), 3.80 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 4.3, $J_{7a,7b}$ 12.0 Hz), 3.86 (s, 3H, CO₂Me),

3.89 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 8.0, $J_{7b,7a}$ 12.0 Hz), 4.00 (m, 1H, H-4), 4.11 (ddd, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.3, $J_{6,7a}$

4.3, $J_{6,7b}$ 7.7 Hz); δ_C 35.00, 53.75, 56.22, 64.30, 69.21, 69.63, 72.05, 101.35, 173.42.

**Metylo (metylo 3-deoksy- β -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)onian (209b)**

Postępując zgodnie z procedurą opisaną w **Przepisie ogólnym** ① ester **208b** (50 mg, 0.14 mM) przeprowadzono w triol **209b** (30 mg, 90%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +42.4^\circ$ (*c* 1.33, MeOH);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_{H} 2.12 (dd, 1H, H-3aX, $J_{3aX,4}$ 2.9, $J_{3aX,3eq}$ 14.3 Hz),

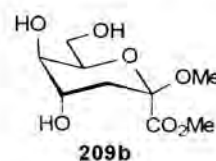
2.35 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 0.4, $J_{3eq,4}$ 3.6, $J_{3eq,3ax}$ 14.2 Hz), 3.34 (s, 3H, OMe),

3.67 (m, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 4.0, $J_{5,6}$ 1.5 Hz), 3.81 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 4.8, $J_{7a,7b}$ 11.8 Hz), 3.84 (dd, 1H,

H-7b, $J_{7b,6}$ 7.4, $J_{7b,7a}$ 11.7 Hz), 3.84 (s, 3H, CO₂Me), 4.09 (m, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 3.7 Hz), 4.33 (dd, 1H,

H-6, $J_{6,5}$ 1.8, $J_{6,7a}$ 4.8, $J_{6,7b}$ 6.9 Hz); δ_C 36.74, 53.91, 55.81, 64.35, 68.95, 69.83, 76.27, 100.84,

173.74.

**Przepis ogólny** ③**Utlenianie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w kwasach ulozonowych; estryfikacja kwasów ulozarowych**

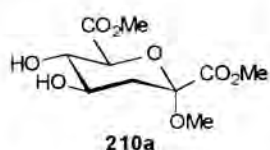
Ester kwasu ulozonowego (1 mM) rozpuszczono w mieszaninie acetonu (5 ml) i nasyconego wodnego roztworu NaHCO₃ (8ml), zawierającej KBr (12 mg) i TEMPO (12 mg). Otrzymaną zawiesinę ochłodzono w łaźni wodno-lodowej i stale mieszając, po kropli dodawano nasycony roztwór NaOCl (6.8 ml) do utrzymującej się przez kilka minut żółto-zielonej barwy. Łaźnię chłodzącą odstawiono i podniesiono temperaturę mieszaniny do pokojowej. Po zakończeniu reakcji (TLC, CH₂Cl₂-MeOH, 9:1) mieszaninę zneutralizowano kwasem octowym i odparowano do sucha na wyparce próżniowej. Pozostałość rozpuszczono w metanolu (10 ml) i po dodaniu chlorotrimetylosilanu (~0.5 ml) mieszano przez noc. Po zneutralizowaniu mieszaniny stałym

NaHCO₃, odparowano rozpuszczalniki, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie (CH₂Cl₂-MeOH, 9:1). Po zwiększeniu polarności eluenta (CH₂Cl₂-MeOH, 1:1) z kolumny wyeluowano porcję kwasu ulozarowego, którą poddano reakcji z MeOH-TmsCl, otrzymując kolejną porcję diestru.

Dimetylo (metylo 3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)aronian (210a)

Poddając utlenianiu związek **187a** (100 mg, 0.42 mM) w sposób opisany w **Przepisie ogólnym** ③,

otrzymano diester **210a** (68 mg, 62%).



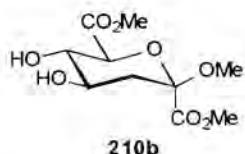
Bezbarwny olej, $[\alpha]_D +61.4^\circ$ (*c* 1.26, CHCl₃);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.81 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 11.5, $J_{3ax,3eq}$ 13.5 Hz), 2.40 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 5.1, $J_{3eq,3ax}$ 13.5 Hz), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.59 (t, 1H, H-5, J 9.5 Hz), 3.87, 3.88 (2s, 2x3H, CO₂Me), 3.97 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.1, $J_{4,5}$ 9.3, $J_{4,3ax}$ 11.5 Hz), 4.15 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 10.0 Hz); δ_C 41.46, 54.04, 56.03, 56.49, 70.39, 74.60, 75.69, 102.40, 172.06, 173.74; MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: *m/z* 287.0743, otrzymano: 287.0738.

Dimetylo (metylo 3-deoksy- β -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)aronian (210b)

Utleniając alkohol **187b** (50 mg, 0.21 mM) według **Przepisu ogólnego** ③, otrzymano związek **210b**

z 55% wydajnością (30 mg) jako bezbarwny olej.



$[\alpha]_D +18.0^\circ$ (*c* 0.78, CHCl₃);

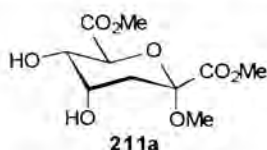
NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.88 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 11.3, $J_{3ax,3eq}$ 13.3 Hz), 2.64 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,3ax}$ 13.3 Hz), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.66 (t, 1H, H-5, J 9.3 Hz), 3.69 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 4.7, $J_{4,5}$ 9.0, $J_{4,3ax}$ 11.3 Hz), 3.86, 3.91 (2s, 2x3H, CO₂Me), 4.24 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 9.4 Hz); δ_C 40.62, 54.80, 56.00, 56.47, 70.85, 74.44, 77.97, 102.65, 172.18, 173.79;

MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: *m/z* 287.0743, otrzymano: 287.0750.

Dimetylo (metylo 3-deoksy- α -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (211a)

Stosując **Przepis ogólny** ③ ester **201a** (50 mg, 0.21 mM) przekształcono w **211a** z 70%

wydajnością (39 mg).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +66.7^\circ$ (*c* 0.80, CHCl₃);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 1.99 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.8, $J_{3ax,3eq}$ 15.2 Hz), 2.18 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.2, $J_{3eq,3ax}$ 15.3 Hz), 3.12 (s, 3H, OMe), 3.71 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.2, $J_{5,6}$

10.2 Hz), 3.72, 3.73 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.06 (m, 1H, H-4), 4.32 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 10.2 Hz); δ_c 39.59, 54.14, 55.96, 56.41, 68.94, 70.38, 71.74, 101.53, 172.52, 174.55;

MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: m/z 287.0743, otrzymano: 287.0746.

Dimetylo (metylo 3-deoksy- β -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (211b)

Stosując procedurę opisaną w **Przepisie ogólnym** ③ ester **201b** (30 mg, 0.13 mM) przekształcono w diester **211b** (53%, 18 mg).

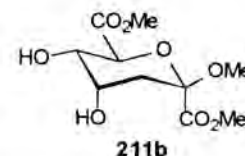
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +7.7^\circ$ (c 0.83, CHCl₃);

NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 2.08 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.4, $J_{3ax,3eq}$ 13.9 Hz),

2.40 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.4, $J_{3eq,3ax}$ 13.9 Hz), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.84, 3.88

(2s, 2×3H, CO₂Me), 4.06 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 2.9, $J_{5,6}$ 6.9 Hz), 4.23 (m, 1H, H-4), 4.70 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 6.9 Hz); δ_c 39.07, 54.87, 55.78, 56.21, 67.32, 70.00, 76.79, 102.02, 172.72, 174.52;

MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: m/z 287.0743, otrzymano: 287.0745.



Dimetylo (metylo 3-deoksy- α -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (212a)

Utleniając alkohol **209a** (50 mg, 0.21 mM) według **Przepisu ogólnego** ③ otrzymano związek **212a** (28 mg, 51 %) w formie bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D +34.9^\circ$ (c 0.60, CHCl₃);

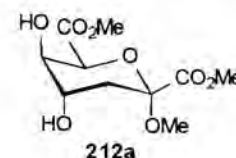
NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 2.06 (ddd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,5}$ 1.0, $J_{3ax,4}$ 2.3, $J_{3ax,3eq}$

15.3 Hz), 2.17 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.8, $J_{3eq,3ax}$ 15.3 Hz), 3.25 (s, 3H, OMe),

3.86, 3.88 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.04-4.08 (m, 2H, H-4, H-5), 4.80 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.5 Hz);

δ_c 34.65, 54.22, 55.73, 56.33, 69.31, 70.23, 71.76, 72.70, 101.91, 172.73, 174.34;

MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: m/z 287.0743, otrzymano: 287.0751.



Dimetylo (metylo 3-deoksy- β -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (212b)

Utlenianie estru **209b** (30mg, 0.13 mM) prowadzi do **212b** z 60% wydajnością (20 mg).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D -0.6^\circ$ (c 0.95, CHCl₃);

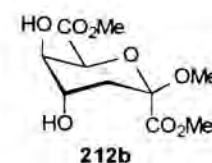
NMR (500 MHz, D₂O): δ_H 2.16 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 2.7, $J_{3ax,3eq}$ 14.3 Hz),

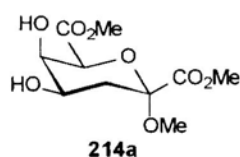
2.36 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,5}$ 0.7, $J_{3eq,4}$ 3.4, $J_{3eq,3ax}$ 14.3 Hz), 3.38 (s, 3H, OMe),

3.84, 3.85 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.00 (m, 1H, H-5), 4.16 (m, 1H, H-4), 4.99 (d,

1H, H-6, $J_{6,5}$ 2.0 Hz); δ_c 36.05, 54.24, 55.70, 56.03, 69.64, 69.68, 75.90, 101.23, 173.38, 174.36;

MS-HR (LSIMS) dla C₁₀H₁₆O₈, obliczono [M+Na]: m/z 287.0743, otrzymano: 287.0803.

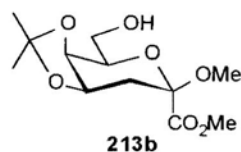


Dane spektralne dla dimetylo (metylo 3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)aronianu (214a)⁶⁹

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_{H} 1.92 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3\text{ax},4}$ 11.7, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 13.0 Hz), 2.19 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3\text{eq},5}$ 0.8, $J_{3\text{eq},4}$ 5.2, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 13.0 Hz), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.84, 3.86 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.11 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 4.9, $J_{4,3\text{ax}}$ 11.7 Hz), 5.21 (bs, 1H, H-5, $J_{5,6}$ 1.5 Hz), 4.30 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.5 Hz).

Metylo (metylo 3-deoksy-4,5-O-izopropylideno- β -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (213)

Do roztworu triolu **205b** (50 mg, 0.21 mM) w bezwodnym CH₂Cl₂ (1 ml) dodano trietyloaminę (0.04 ml, 0.3 mM), DMAP (10 mg) i *tert*-butylo-difenylochlorosilan (0.08 ml, 0.3 mM). Roztwór mieszano przez noc w temperaturze pokojowej (TLC, heksan-eter, 1:1+5%MeOH). Po zakończeniu reakcji chlorek metylenu usunięto na wyparce próżniowej, a pozostałość



przesączono przez krótką kolumnę wypełnioną żel krzemionkowym. Otrzymaną pochodną siliłową rozpuszczono w DMF (2 ml) i potraktowano dimetoksypropanem (0.05 ml, 0.4 mM) wobec kwasu kamforosulfonowego (2 mg). Po około godzinnym mieszaniu w temperaturze 50 °C DMF usunięto poprzez kilkakrotne odparowanie z toluenem. Pozostałość chromatografowano, otrzymując pochodną 7-O-siliłową: 90 mg, 85%;

$[\alpha]_{\text{D}} +4.9$ (c 1.10, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_{H} 1.06 (s, 9H, *t*-Bu), 1.33, 1.48 (2s, 2×3H, *i*-Pr), 2.05-2.20 (m, 2H, H-3_{ax}, H-3_{eq}), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.77 (s, 3H, CO₂Me), 3.94 (m, 3H, H-6, H-7a, H-7b), 4.32 (m, 1H, H-5), 4.46 (m, 1H, H-4) 7.30-7.80 (m, 10H, Ar).

Do roztworu otrzymanej pochodnej siliłowej (50 mg, 0.1 mM) w THF (3 ml) dodano fluorek tetrabutylamonowy (47 mg, 0.15 mM). Po około godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej (TLC), odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie otrzymując 25 mg związku **213** (98%) w formie bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_{\text{D}} +6.4^{\circ}$ (c 1.45, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_{H} 1.32, 1.51 (2s, 2×3H, *i*-Pr), 2.09 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3\text{ax},4}$ 4.5, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 15.2 Hz), 2.25 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3\text{eq},4}$ 4.5, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 15.2 Hz), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, CO₂Me), 3.81 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.92 (m, 1H, H-6), 4.19 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ 1.9, $J_{4,5}$ 7.3 Hz), 4.50 (m, 1H, H-4).

Analiza elementarna dla $C_{12}H_{20}O_7$ [276.28], obliczono: C, 53.92, H, 7.54, otrzymano: C, 53.98, H, 7.62.

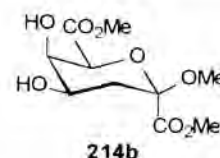
Dimetylo (metylo 3-deoksy- β -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)aronian (214b)

Postępując w sposób opisany w **Przepisie ogólnym** ③ alkohol **213** (30 mg, 0.11 mM) utleniono, otrzymując ester **214b** (18 mg, 63%) w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D +27.2^\circ$ (c 0.48, $CHCl_3$);

1H NMR (500 MHz, D_2O): δ_{H} 2.04 (t, 1H, H-3_{ax}, J 12.7 Hz), 2.36 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,5}$ 0.7, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,3ax}$ 12.8 Hz), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.84, 3.88 (2s, 2 \times 3H, CO_2Me), 3.90 (m, 1H, H-4), 4.19 (m, 1H, H-5), 4.63 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.5 Hz); δ_C 35.20, 54.62, 55.75, 56.32, 68.46, 70.02, 77.79, 102.81, 172.43, 173.38;

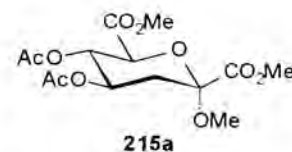
MS-HR (LSIMS) dla $C_{10}H_{16}O_8$, obliczono $[M+Na]$: m/z 287.0743, otrzymano: 287.0751.



Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)aronian (215a)

Bezbarwny olej, $[\alpha]_D +44.9^\circ$ (c 2.53, $CHCl_3$);

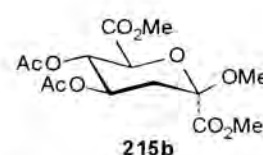
NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 1.91 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 11.5, $J_{3ax,3eq}$ 13.1 Hz), 2.02, 2.04 (2s, 2 \times 3H, Ac), 2.54 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 5.4, $J_{3eq,3ax}$ 13.0 Hz), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.77, 3.83 (2s, 2 \times 3H, CO_2Me), 4.20 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 10.0 Hz), 5.18 (t, 1H, H-5, J 10.8 Hz), 5.37 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.4, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{4,3ax}$ 11.5 Hz); δ_C 20.53, 20.81, 36.68, 51.38, 52.87, 52.89, 68.14, 69.50, 70.62, 98.87, 167.02, 167.67, 169.60, 169.87.

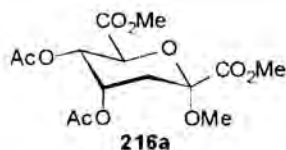


Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- β -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)aronian (215b)

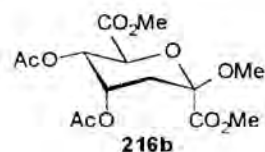
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +24.4^\circ$ (c 1.10, $CHCl_3$);

NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.01 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 11.0, $J_{3ax,3eq}$ 13.4 Hz), 2.03, 2.04 (2s, 2 \times 3H, Ac), 2.62 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 5.0, $J_{3eq,3ax}$ 13.3 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.76, 3.87 (2s, 2 \times 3H, CO_2Me), 4.41 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 8.9 Hz), 5.03 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.0, $J_{4,5}$ 8.9, $J_{4,3ax}$ 11.0 Hz), 5.22 (t, 1H, H-5, J 8.9 Hz); δ_C 20.61, 20.85, 35.83, 52.22, 52.71, 52.97, 67.98, 69.52, 72.78, 98.92, 167.94, 167.98, 169.74, 169.89.

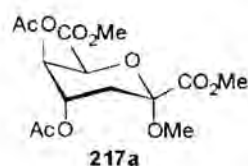


Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- α -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (216a)Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +96.9^\circ$ (*c* 1.17, CHCl₃);

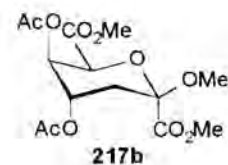
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.12 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.7, $J_{3ax,3eq}$ 15.3 Hz), 2.03, 2.11 (2s, 2×3H, Ac), 2.44 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 3.3, $J_{3eq,3ax}$ 15.3 Hz), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.80, 3.81 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.60 (d; 1H, H-6, $J_{6,5}$ 10.2 Hz), 5.17 (dd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 3.3, $J_{5,6}$ 10.2 Hz), 5.37 (m, 1H, H-4); δ_C 20.54, 21.02, 34.97, 51.51, 52.79, 52.89, 65.79, 67.18, 67.64, 98.08, 167.69, 168.15, 169.33, 170.33.

Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- β -D-rybo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (216b)Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +12.3^\circ$ (*c* 0.75, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.03, 2.08 (2s, 2×3H, Ac), 2.24 (ddd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,5}$ 0.7, $J_{3ax,4}$ 4.0, $J_{3ax,3eq}$ 13.5 Hz), 2.34 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,4}$ 8.8, $J_{3eq,3ax}$ 13.5 Hz), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.80, 3.85 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.71 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 5.3 Hz), 5.44 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,3eq}$ 0.5, $J_{5,4}$ 3.0, $J_{5,6}$ 5.3 Hz), 5.51 (m, 1H, H-4); δ_C 20.76, 20.77, 34.09, 52.52, 52.55, 52.68, 64.90, 67.03, 72.70, 99.38, 167.90, 168.43, 169.40, 169.87.

Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- α -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (217a)Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +21.5^\circ$ (*c* 0.60, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.08 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 4.1, $J_{3ax,3eq}$ 15.4 Hz), 2.09 (s, 2×3H, Ac), 2.34 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,5}$ 1.1, $J_{3eq,4}$ 2.5, $J_{3eq,3ax}$ 15.4 Hz), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.79, 3.83 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.77 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.7 Hz), 4.98 (m, 1H, H-4), 5.20 (m, 1H, H-5); δ_C 20.75, 21.05, 29.69, 30.33, 51.66, 52.66, 52.83, 66.02, 66.40, 67.72, 98.24, 167.78, 167.97, 169.48.

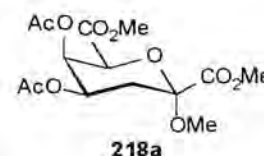
Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- β -D-ksylo-hept-2-ulopiranozyd)aronian (217b)t.l. 109-111 °C; $[\alpha]_D +63.7^\circ$ (*c* 0.85, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.03, 2.09 (2s, 2×3H, Ac), 2.14 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,4}$ 3.0, $J_{3ax,3eq}$ 14.8 Hz), 2.54 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3eq,5}$ 0.9, $J_{3eq,4}$ 3.0, $J_{3eq,3ax}$ 14.8 Hz), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.78, 3.81 (2s, 2×3H, CO₂Me), 5.02 (d,

1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.8 Hz), 5.10-5.15 (m, 2H, H-4, H-5); δ_C 20.66, 20.67, 31.94, 51.86, 52.45, 52.52, 66.11, 66.91, 71.47, 97.95, 167.85, 168.41, 168.65, 169.35.

Dane spektralne dla dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)aronianu (218a)⁶⁹

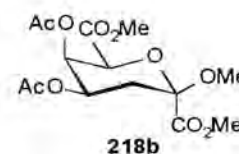
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.99, 2.10 (2s, 2×3H, Ac), 2.13 (t, 1H, H-3ax, J 12.2 Hz), 2.20 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 1.0, $J_{3eq,4}$ 5.3, $J_{3eq,3ax}$ 12.8 Hz), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.77, 3.86 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.47 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 1.6 Hz), 5.37 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 3.1, $J_{4,3eq}$ 5.3, $J_{4,3ax}$ 12.1 Hz), 5.69 (m, 1H, H-5).



Dimetylo (metylo 4,5-di-O-acetylo-3-deoksy- β -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)aronian (218b)

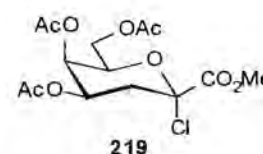
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +91.3^\circ$ (c 0.80, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.01, 2.10 (2s, 2×3H, Ac), 2.21 (t, 1H, H-3ax, J 13.0 Hz), 2.36 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 1.0, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,3ax}$ 12.7 Hz), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.76, 3.85 (2s, 2×3H, CO₂Me), 4.74 (d, 1H, H-6, $J_{6,5}$ 2.9 Hz), 4.95 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.9, $J_{4,3eq}$ 4.7, $J_{4,3ax}$ 13.1 Hz), 5.62 (m, 1H, H-5); δ_C 20.60, 20.70, 31.80, 52.26, 52.56, 52.93, 66.42, 66.74, 73.00, 99.65, 167.03, 168.40, 169.80, 169.84.



Metylo (4,5,7-tri-O-acetylo-2-chloro-2,3-dideoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (219)

Mieszaninę estru **204a** (200 mg, 0.55 mM) i eteru dichlorometylometylowego (2 ml) mieszano z dodatkiem stałego ZnCl₂ (100 mg, 0.58 mM) w temperaturze 35 °C pod osłoną gazu obojętnego, do momentu zaobserwowania powstawania mniej polarnego, drugiego produktu reakcji (TLC). Mieszaninę reakcyjną natychmiast rozcieńczono CH₂Cl₂ i reakcję przerwano dodatkiem pirydyny (1-2 krople). Po przesączeniu przez Celite, rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie otrzymując chlorek **219** (130 mg, 65%) jako olej.

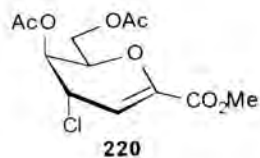


$[\alpha]_D +139.5$ (c 0.89, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.02, 2.07, 2.13 (3s, 3×3H, Ac), 2.40-2.65 (m, 2H, H-3ax, H-3eq), 3.91 (s, 3H, CO₂Me), 4.11-4.30 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.53 (td, 1H, H-6, J 1.3, 6.7 Hz), 5.44 (m, 1H, H-5), 5.50 (dd, 1H, H-4, J 2.9, 5.3, 11.3 Hz);

MS-HR (LSIMS): dla $C_{14}H_{19}O_9Cl$, obliczono $[M+Na]$: m/z 389.0615, otrzymano: 389.0611.

W wyniku przedłużania czasu reakcji otrzymano **metrylo 5,7-di-O-acetylo-2,6-anhydro-4-chloro-3,4-dideoksy-D-ksylo-hept-2-enonian (220)**, który wydzielono z 72% wydajnością (120 mg) w postaci krystalizującego w lodówce oleju.



t.t. 56 °C; $[\alpha]_D +228.8$ (c 1.27, $CHCl_3$);

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 2.10, 2.12 (2s, $2 \times 3H$, Ac), 3.85 (s, 3H, CO_2Me), 4.35 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.44 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.0, $J_{4,3}$ 5.4 Hz), 4.57 (t, 1H, H-6, J 6.4 Hz), 5.20 (m, 1H, H-5), 6.16 (dd, 1H, H-3, $J_{3,5}$ 1.5, $J_{3,4}$ 5.4 Hz); δ_C 21.17, 21.24 ($2 \times Ac$), 48.84 (C-4), 53.22 (CO_2CH_3), 62.24 (C-7), 68.82 (C-5), 70.98 (C-6), 107.56 (C-3), 145.67 (C-2), 162.33 (CO_2CH_3), 170.16, 170.90 ($2 \times Ac$);

MS-HR (EI): dla $C_{12}H_{15}O_7Cl$, obliczono $[M-Cl]$: m/z 271.0818, otrzymano: 271.0816;

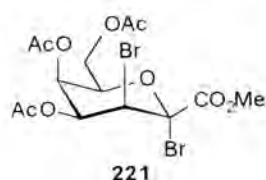
Analiza elementarna dla $C_{12}H_{15}O_7Cl$ [306.05], obliczono: C, 46.99, H, 4.93, Cl, 11.56, otrzymano: C, 47.19, H, 5.18, Cl, 11.44.

Metylo (metrylo 4,5,7-tri-O-acetylo-3-deoksy- β -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (204b)

Do mieszaniny metanolu (25 μ l, 0.60 mM), triflanu srebra (308 mg, 1.2 mM), i *sym.* kolidyny (80 μ l, 0.60 mM) w suchym chlorku metylenu (5 ml) dodano roztwór chlorku **219** (200 mg, 0.55 mM) w 2 ml CH_2Cl_2 w temperaturze -40 °C pod argonem. Zawiesinę mieszano w tej temperaturze przez 0.5 godziny, następnie rozcieńczono CH_2Cl_2 i przefiltrowano przez Celite. Pozostały po odparowaniu rozpuszczalników syrop rozdzielono chromatograficznie. Przy elucji roztworem heksan-eter (3:2) w pierwszej frakcji zebrano β -glikozyd **204b** (150mg, 80%). Jego dane fizykochemiczne były w pełni zgodne z wartościami poprzednio opisanymi.

W drugiej frakcji zebranej z kolumny chromatograficznej był α anomer **204a** (10 mg, 5%), którego strukturę potwierdziła zgodność widma 1H NMR z danymi opisanymi wcześniej.

Metylo 4,5,7-tri-O-acetylo-2,3-dibromo-3-deoksy- α -D-talo-hept-2-ulopiranozydonian (221)



Do roztworu galaktalu **91** (150 mg, 0.45 mM) w dichlorometanie (5 ml) wkraplano roztwór bromu (0.5 ml 1M roztworu w CH_2Cl_2 , 0.5 mM) w 0 °C pod argonem. Po około 10 minutowym mieszananiu w tej temperaturze rozpuszczalniki odparowano na wyparce próżniowej, a pozostały syrop oczyszczono chromatograficznie. Tytułowy dibromek **221** (210 mg, 95%)

wydzielono w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D +132.0$ (c 1.15, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.07, 2.10, 2.14 (3s, 3×3H, Ac), 3.94 (s, 3H, CO_2Me), 4.28 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 6.5, $J_{7a,7b}$ 11.4 Hz), 4.36 (dd, 1H, H-7b, $J_{6,7b}$ 6.8, $J_{7b,7a}$ 11.4 Hz), 4.62 (td, 1H, H-6, J 2.0, 6.6 Hz), 4.88 (dd, 1H, H-3, $J_{3,5}$ 1.0, $J_{3,4}$ 4.2 Hz), 5.48 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,3}$ 1.0, $J_{5,6}$ 2.0, $J_{5,4}$ 3.7 Hz), 5.73 (t, 1H, H-4, J 4.0 Hz);

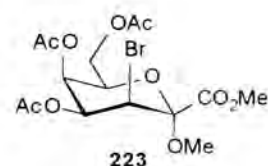
MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{Br}_2$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 510.9215, otrzymano: 510.9208.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-bromo-3-deoksy- α -*D*-talo (222) oraz β -*D*-galakto-hept-2-ulopiranozyd)onian (223)

Roztwór galaktalu **91** (500 mg, 1.5 mM) i NBS (360 mg, 2.0 mM) w metanolu (20 ml) mieszano w temperaturze pokojowej przez około 2 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalników, mieszaninę dwóch izomerów rozdzielono na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym (heksan-eter 1:1+3% MeOH) otrzymując bromki: **222** (530 mg, 80%) i **223** (105 mg, 16%).

Związek **222**: bezbarwny syrop; $[\alpha]_D +7.7$ (c 0.66, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.05, 2.07, 2.14 (3s, 3×3H, Ac), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.87 (s, 3H, CO_2Me), 4.19 (m, 1H, H-6), 4.27-4.34 (m, 2H, H-7a,

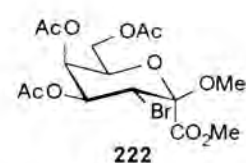


H-7b), 4.41 (dd, 1H, H-3, $J_{3,5}$ 0.8, $J_{3,4}$ 4.4 Hz), 5.36 (m, 1H, H-5), 5.44 (m, 1H, H-4);

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_{10}\text{Br}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 463.0216, otrzymano: 463.0197.

Związek **223**: bezbarwny olej; $[\alpha]_D +76.3$ (c 0.64, CHCl_3);

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.04, 2.05, 2.16 (3s, 3×3H, Ac), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, CO_2Me), 4.12 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.25 (d, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 11.4 Hz), 4.73 (td, 1H, H-6, $J_{5,6}$ 1.5, $J_{6,7a} = J_{6,7b}$ 6.7 Hz), 5.44 (dd, 1H, H-5, $J_{5,6}$ 1.5, $J_{5,4}$ 3.2 Hz), 5.70 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 3.2, $J_{4,3}$ 11.4 Hz);



MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_{10}\text{Br}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 463.0216, otrzymano: 463.0197.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-bromo-3-deoksy- α -*D*-talo-hept-2-ulopiranozyd)onian (222)

Prowadząc reakcję glikozydowania analogicznie jak w przypadku chlorku **219**, bromek **221** (100 mg, 0.2 mM) został przekształcony w glikozyd metylowy **221** (67 mg, 76%). Dane fizykochemiczne tego związku zostały przedstawione wcześniej.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- α -*D*-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (204a)

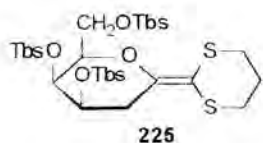
Mieszaninę bromku **222** (880 mg, 2 mM), wodorku tributyllocynowego (1.33 ml, 5 mM) i AIBN 10 mg) w suchym toluenie (20 ml) ogrzewano mieszając do 80 °C w atmosferze argonu przez 1 godzinę. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej, toluen usunięto na wyparce próżniowej, a pozostałość po rozpuszczeniu w eterze mieszano przez noc z 30% roztworem wodnym KF. Po przesączeniu przez Celite, fazę organiczną wysuszono i odparowano na wyparce. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 1:1) otrzymując glikozyd **204a** (650 mg, 90%).

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-acetylo-3-deoksy- β -*D*-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (204b)

Bromek **223** (100 mg, 0.23 mM) w reakcji z Bu₃SnH (0.19 ml, 0.7 mM), przeprowadzonej analogicznie jak w przypadku bromku **222**, daje glikozyd **204b** z 93% wydajnością (77 mg).

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)-1,3-dideoksy-*D*-likso-hept-1-enitol (225)

Do roztworu 2-trimetylosililo-1,3-ditianu (79 μ l, 0.42 mM) w suchym THF (3 ml) wkrapiano roztwór *n*-BuLi w heksanie (0.26 ml, 0.42 mM, FLUKA) w temperaturze -78 °C pod argonem. Po około 30 minutowym mieszaniu w tej temperaturze, tak przygotowany roztwór anionu wprowadzono wolno (pod argonem) do mieszanego roztworu 3,4,6-tri-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-2-deoksy-*D*-likso-heksono-1,5-laktonu (**224**)⁶⁷ (200 mg, 0.40 mM) w THF (5 ml) w -78 °C. Po 0.5 godziny reakcję przerwano dodatkiem kwasu trifluorooctowego (38 μ L, 0.5 mM). Po odparowaniu rozpuszczalników na wyparce próżniowej, pozostałość poddano chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (heksan-eter, 45:1). Po oddzieleniu zanieczyszczeń otrzymano keten **225** (187 mg, 78%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D^{20} +40.0$ (*c* 0.78, CHCl₃);

IR ν_{\max} (film) 2929.2, 2857.1, 1684.2, 1596.4, 1471.6, 1253.3, 1102.2 cm⁻¹;

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 0.06, 0.07, 0.09, 0.10, 0.11, 0.12 (6s, 6×3H, 3×Me₂Si), 0.89, 0.90, 0.92 (3s, 3×9H, 3×*t*-BuSi), 2.06-2.17 (m, 2H, H-2'*ax*, H-2'*eq*), 2.58 (dd, 1H, H-3'*ax*, *J*_{3'*ax*,4} 10.8, *J*_{3'*ax*,3'*eq*} 14.1 Hz), 2.75-2.82 (m, 4H, H-1'*ax*, H-1'*eq*, H-3'*ax*, H-3'*eq*), 2.90 (dd, 1H, H-3'*eq*, *J*_{3'*eq*,4} 4.7, *J*_{3'*eq*,3'*ax*} 14.1 Hz), 3.62 (m, 1H, H-6, *J* 1.6, 5.6 Hz), 3.73 (ddd, 1H, H-4, *J* 2.1, 4.7, 10.7 Hz), 3.74-3.82 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.94 (s, 1H, H-5); δ_C -4.8, -4.7, -4.4, -4.1, -4.0, -3.5 (3×Si(Me)₂CMe₃), 18.2.

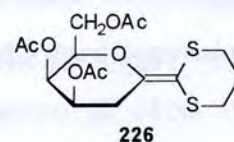
18.3, 18.5 ($3 \times \text{Si}(\text{Me})_2\text{CMe}_3$), 26.5, 26.6, 26.7 ($3 \times \text{Si}(\text{Me})_2\text{CMe}_3$), 26.3, 30.2, 30.9, 31.7, 62.0, 69.9, 71.7, 81.8, 101.2 (C-1), 151.9 (C-2);

MS-HR (EI): dla $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_3$, obliczono $[M]$: m/z 606.3084, otrzymano: 606.3111.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{28}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_3$ [607.15], obliczono: C, 55.39, H, 9.63, otrzymano: C, 55.28, H, 9.68.

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-acetylo-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)-1,3-dideoksy-D-likso-hept-1-enitol (226)

Fluorek tetrabutylamoniowy (252 mg, 0.80 mM) dodano do roztworu ketenu **225** (120 mg, 0.20 mM) w THF (3 ml). Mieszano w temperaturze pokojowej do momentu zakończenia reakcji (TLC). Usunięcie rozpuszczalnika na wyparce próżniowej i acetylowanie pozostałości *in situ* dało pochodną acetylową **226** który oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 1:1) (60 mg, 78%).



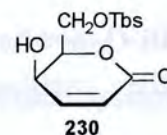
Bezbarwny olej: $[\alpha]_D +94.3$ (c 1.00, CHCl_3);

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_H 2.02, 2.08, 2.14 (3s, $3 \times 3\text{H}$, $3 \times \text{Ac}$), 2.00-2.15 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.47 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.9, $J_{3ax,3eq}$ 19.9 Hz), 2.70-2.90 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.20 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 5.3, $J_{3eq,3ax}$ 13.9 Hz), 3.98 (m, 3H, H-6, H-7a, H-7b), 5.00 (ddd, 1H, H-4, J 2.9, 5.3, 11.9 Hz), 5.38 (m, 1H, H-5); δ_C 21.2, 21.3, 21.4 ($3 \times \text{Ac}$), 25.6, 27.7, 29.5, 30.4, 62.3, 66.6, 68.8, 75.9, 110.9 (C-1), 147.2 (C-2), 170.5, 170.7, 171.1 ($3 \times \text{Ac}$).

Analiza elementarna dla $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}_2$ [390.48], obliczono: C, 49.22, H, 5.68, otrzymano: C, 49.17, H, 5.60.

6-*O*-(*tert*-butylo-dimetylosililo)-2,3-dideoksy-D-*treo*-heks-2-eno-1,5-lakton (230)

Opierając się na procedurze opisanej dla związku **225**, wykonano reakcję laktonu **229**¹⁷⁶ (100 mg, 0.32 mM) z 2-Tms-1,3-ditianem. Wydzielonym produktem reakcji była olefina **230** (51 mg, 62%).



Bezbarwny olej: $[\alpha]_D -88.5$ (c 0.83, CHCl_3);

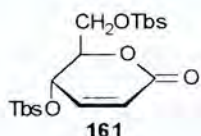
NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_H 0.13 (s, 6H, Me_2Si), 0.90 (s, 9H, $^t\text{BuSi}$), 3.09 (d, 1H, OH, J 5.5 Hz), 4.02 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,5}$ 4.8, $J_{6a,6b}$ 10.8 Hz), 4.10 (dd, 1H, H-6b, $J_{6b,5}$ 6.2, $J_{6b,6a}$ 10.8 Hz), 4.34-4.46 (m, 2H, H-4, H-5), 6.14 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 9.7 Hz), 7.00 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 5.5, $J_{3,2}$ 9.7 Hz);

MS-HR (LSIMS): $C_{12}H_{22}O_4Si$, obliczono dla $[M+H]$: m/z 259.1366, otrzymano: 259.1337.

4,6-Di-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-2,3-dideoksy-*D*-erythro-heks-2-eno-1,5-lakton (161) i 2,6-anhydro-5,7-di-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-3,4-dideoksy-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)-*D*-erythro-hept-3-en-1-enitol (233)

Postępując w opisany poprzednio sposób lakton **160**⁶⁷ (100 mg, 0.20 mM) poddano reakcji z anionem 2-Tms-1,3-ditianu (1.5 ekw.) w -78 °C. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej podnoszono do -20 °C przez około 2 godziny. Po zneutralizowaniu za pomocą kwasu trifluorooctowego mieszaninę oczyszczono chromatograficznie, otrzymując olefinę **161** w formie białego ciała stałego (57 mg, 78%).

t.t. 45 °C $[\alpha]_D +44.5$ (c 0.87, $CHCl_3$); (lit.⁶⁷ t.t. $36-38$ °C; $[\alpha]_D +29.0$ (c 1.0, $CHCl_3$));

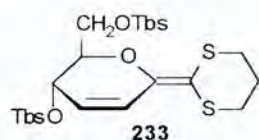


NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.09, 0.09, 0.13, 0.13 (4s, $4 \times 3H$, $2 \times Me_2Si$), 0.90, 0.91 (2s, $2 \times 9H$, $2 \times tBuSi$), 3.79-3.94 (m, 2H, H-6a, H-6b), 4.18 (m, 1H, H-5, J 2.8, 6.1 Hz), 4.70 (m, 1H, H-4, J 2.0, 8.8 Hz), 4.91 (dd, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{2,4}$ 1.9 Hz), 5.72 (dd, 1H, H-3, $J_{3,2}$ 10.0, $J_{3,4}$ 2.2 Hz);

MS-HR (LSIMS): dla $C_{18}H_{36}O_4Si_2$, obliczono $[M+H]$: m/z , 373.2230, otrzymano: 373.2235.

Gdy lakton **160** połączono z 4.5 ekwiwalenta anionu w temperaturze -40 °C (~ 2 godziny) z mieszaniny reakcyjnej wyizolowano keten **233** (26 mg, 28%) w postaci jasnożółtego oleju.

$[\alpha]_D +56.6$ (c 1.43, $CHCl_3$);

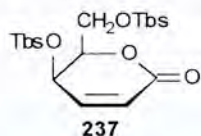


NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.09, 0.10, 0.10, 0.12 (4s, $4 \times 3H$, $2 \times Me_2Si$), 0.98, 0.99 (2s, $2 \times 9H$, $2 \times tBuSi$), 2.05-2.20 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.75-2.92 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.64 (m, 1H, H-6), 3.86 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.47 (m, 1H, H-5), 5.75 (dd, 1H, H-3, $J_{3,5}$ 2.5, $J_{3,4}$ 10.2 Hz), 6.67 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 1.9, $J_{4,3}$ 10.2 Hz);

MS-HR (LSIMS): dla $C_{22}H_{42}O_3S_2Si_2$, obliczono $[M]$: m/z 474.2114, otrzymano: 474.2112.

4,6-Di-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-2,3-dideoksy-*D*-treo-heks-2-eno-1,5-lakton (237)

Prowadząc reakcję anionową zgodnie z procedurą opisaną w przypadku związku **225**, lakton **236**¹⁷⁶ (100 mg, 0.20 mM) przeprowadzono w krystaliczną olefinę **237** (41 mg, 56%)



t.t. $58-60$ °C; $[\alpha]_D -148.2$ (c 1.12, $CHCl_3$);

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.08, 0.10, 0.10, 0.11 (4s, $4 \times 3H$, $2 \times Me_2Si$), 0.88, 0.89 (2s, $2 \times 9H$, $2 \times tBuSi$), 3.82 (dd, 1H, H-6a, $J_{6a,5}$ 5.3, $J_{6a,6b}$ 10.0 Hz),

3.96 (dd, 1H, H-6b, $J_{6b,5}$ 7.6, $J_{6b,6a}$ 10.0 Hz), 4.22-4.34 (m, 2H, H-4, H-5), 6.08 (dd, 1H, H-2, $J_{2,4}$ 0.8, $J_{2,3}$ 9.7 Hz), 6.88 (dd, 1H, $J_{3,2}$ 9.7, $J_{3,4}$ 5.5 Hz);

MS-HR (EI): dla $C_{18}H_{36}O_4Si_2$, obliczono $[M-Bu]$: m/z 315.1448, otrzymano: 315.1439.

Przepis ogólny ④

Reakcja 2-deoksy-aldono-1,5-laktonów z anionem bis(2,2,2-trifluoroetoksy)fosforylo]-1,3-ditianu.

Roztwór amidku bis(trimetylosililo)potasowego w toluenie (2.0 ekw. FLUKA) dodano kroplami do intensywnie mieszanego roztworu 2-[bis(2,2,2-trifluoroetoksy)fosforylo]-1,3-ditianu (2.0 ekw.) w suchym THF (5 ml/mM laktonu) w temperaturze -78 °C pod argonem. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze przez około godzinę, a następnie wkroplono roztwór odpowiedniego laktonu w THF (1.5-2 ml/mM). Temperaturę mieszaniny reakcyjnej wolno podnoszono do około 0 °C (w niektórych przypadkach nawet do temperatury pokojowej). Po zakończeniu reakcji (TLC) mieszaninę zneutralizowano kwasem trifluoroctowym, rozpuszczalniki odparowano, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie.

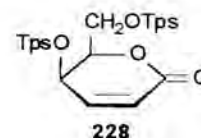
4,6-Di-*O*-(*tert*-butylodifenylosililo)-2,3-dideoksy-*D*-treo-heks-2-eno-1,5-lakton (228)

Postępując zgodnie z **Przepisem ogólnym ④** liksonolakton **227**¹⁷⁶ (175 mg, 0.20 mM) poddano reakcji z anionem ditianu (generowanym *n*-BuLi), otrzymując po standardowych operacjach olefinę **228** w formie bezbarwnego oleju (57%).

$[\alpha]_D -81.4$ (c 1.15, $CHCl_3$);

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 0.97, 1.07 (2s, $2 \times 9H$, $2 \times tBuSi$), 3.98-4.16 (m, 2

H, H-6a, H-6b), 4.26 (ddd, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 2.7, $J_{5,6}$ 6.0 Hz), 4.38 (dd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.8, $J_{4,3}$ 5.4 Hz), 5.88 (d, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 9.7 Hz), 6.36 (dd, 1H, H-3, $J_{3,4}$ 5.3, $J_{3,2}$ 9.7 Hz), 7.25-7.75 (m, 20H, Ar).



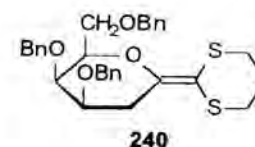
2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzylo-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)-1,3-dideoksy-*D*-likso-hept-1-enitol (240)

Postępując zgodnie z **Przepisem ogólnym ④** lakton **87**⁶⁷ (1.29 g, 3 mM) poddano reakcji z ditianem, otrzymując po chromatografii keten **240** (82%).

Krzepnący olej; t.t. $69-70$ °C, $[\alpha]_D +51.9$ (c 1.19, $CHCl_3$);

IR $\nu_{max}(KBr)$ 3061.1, 3027.8, 2896.5, 1868.3, 1807.7, 1586.3, 1227.4,

1103.3 cm^{-1} ;



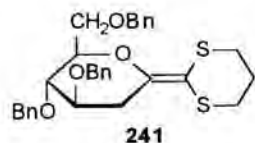
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_{H} 2.08-2.14 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.63 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 11.8, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 14.2 Hz), 2.71-2.85 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.30 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},5}$ 0.9, $J_{3\text{eq},4}$ 5.1, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 14.2 Hz), 3.64 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 2.2, $J_{4,3\text{eq}}$ 4.9, $J_{4,3\text{ax}}$ 11.6 Hz), 3.73 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.83 (td, 1H, H-6, J 1.3, 6.2 Hz), 3.93 (bs, 1H, H-5), 4.46-4.94 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph), 7.22-7.40 (m, 15H, Ar); δ_{C} 25.5 (C-2'), 28.0 (C-3), 29.6 (C-3'), 30.3 (C-1'), 68.8 (C-7), 70.4 (Bn), 72.5 (C-5), 73.5 (Bn), 74.1 (Bn), 76.7 (C-4), 78.7 (C-6), 105.6 (C-1), 127.3-128.4 oraz 138.1-138.6 (Ar), 150.3 (C-2);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₁H₃₄O₄S₂, obliczono [M+Na]: m/z 557.1796, otrzymano: 557.1823.

Analiza elementarna dla C₃₁H₃₄O₅S₂ [534.73], obliczono: C, 69.63, H, 6.41, otrzymano: C, 69.25, H, 6.18.

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzylo-1-(propano-1,3-diylditioacetalo)-1,3-dideoksy-D-arabino-hept-1-enitol (**241**)

Lakton **158**⁶⁷ (864 mg, 2 mM) w wyniku reakcji a anionem ditianu, prowadzonej według wskazówek zawartych w **Przepisie ogólnym** ④ przekształcono w pochodną ketenową **241** z wydajnością 62%.



t.t. 40-42 °C, $[\alpha]_{\text{D}} +44.9$ (c 1.08, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_{H} 2.09-2.14 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.47 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 8.8, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 14.5 Hz), 2.73-2.84 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.32 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},4}$ 4.8, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 14.7 Hz), 3.67-3.76 (m, 3H, H-4, H-5, H-6), 3.77 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,6}$ 3.5, $J_{7a,7b}$ 11.3 Hz), 3.81 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,6}$ 2.4, $J_{7b,7a}$ 11.3 Hz), 4.54-4.82 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph), 7.15-7.40 (m, 15H, Ar); δ_{C} 25.5 (C-2'), 29.7 (C-3), 30.4 (C-3'), 30.5 (C-1'), 68.9 (C-7), 71.2 (Bn), 73.5 (C-5), 74.1 (Bn), 77.4 (Bn), 78.2 (C-4), 79.3 (C-6), 105.6 (C-1), 127.5-128.4 oraz 138.1-138.3 (Ar), 150.2 (C-2);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₁H₃₄O₄S₂, obliczono [M]: m/z 534.1899, otrzymano: 534.1889.

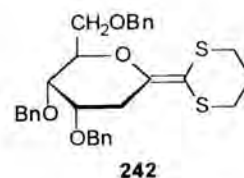
Analiza elementarna dla C₃₁H₃₄O₅S₂ [534.73], obliczono: C, 69.63, H, 6.41, otrzymano: C, 69.55, H, 6.40.

2,6-Anhydro-4,5,7-tri-*O*-benzylo-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)-1,3-dideoksy-D-rybo-hept-1-enitol (242)

Opierając się na **Przepisie ogólnym** ④ lakton **238**¹⁷⁶ (150 mg, 0.35 mM) przekształcono w keten **242** (69 mg, 37%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D^{20} +96.0$ (*c* 1.02, CHCl₃);

IR ν_{\max} (film) 3029.6, 2918.8, 1878.0, 1811.3, 1683.4, 1495.9, 1453.2, 1094.8 cm⁻¹;



NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.06 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.18 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 2.75, $J_{3ax,3eq}$ 15.0 Hz), 2.65 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.48 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 4.8, $J_{3eq,3ax}$ 15.2 Hz), 3.75-3.88 (m, 3H, H-5, H-7a, H-7b), 3.92 (m, 1H, H-4), 4.29 (dt, 1H, H-6, J 3.0, 8.9 Hz), 4.44-4.25 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph), 7.20-7.40 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₁H₃₄O₄S₂, obliczono [M]: *m/z* 534.1899, otrzymano: 534.1907.

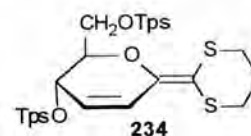
Analiza elementarna dla C₃₁H₃₄O₅S₂ [534.73], obliczono: C, 69.63, H, 6.41, otrzymano: C, 69.29, H, 6.65.

4,6-Di-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-2,3-dideoksy-D-erythro-heks-2-eno-1,5-lakton (232) i 2,6-anhydro-3,4-dideoksy-5,7-di-*O*-(*tert*-butylo-difenylosililo)-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)-D-erythro-hept-3-en-1-enitol (234)

Lakton **231**¹⁷⁶ (175 mg, 0.20 mM) w reakcji z anionem 2-[bis(2,2,2-trifluoroetoksy)fosforylo]-1,3-ditianu, generowanym za pomocą *n*-BuLi (2.0 eq.) prowadzonej w warunkach opisanych w **Przepisie ogólnym** ④, dawał mieszaninę produktów reakcji addycji i eliminacji. Po rozdzieleniu chromatograficznym (heksan-eter, 4:1) otrzymano w pierwszej frakcji keten **234** (30 mg, 18%).

Żółty olej; $[\alpha]_D^{20} +38.6$ (*c* 1.33, CHCl₃);

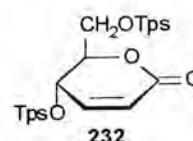
NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 0.99, 1.00 (2s, 2×9H, 2×^tBuSi), 2.05-2.21 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.75-2.94 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.52-3.85 (2×dd, 2H, H-7a, H-7b, J 3.2, 5.0, 11.0 Hz), 4.06 (m, 1H, H-6), 4.51 (m, 1H, H-5), 5.55 (dd, 1H, H-3, J 2.9, 10.3 Hz), 6.58 (dd, 1H, H-4, J 1.7, 10.3 Hz), 7.25-7.72 (m, 20H, Ar).



Druga frakcja zawierała lakton **232** (92 mg, 75%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D^{20} +55.0$ (*c* 1.08, CHCl₃);

IR ν_{\max} (film) 3071.1, 2957.7, 3931.5, 2857.8, 1893.8, 1825.4, 1738.7, 1427.7, 1111.8 cm⁻¹;



NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_{H} 0.96, 1.03 (2s, 2×9H, 2×^tBuSi), 3.72 (dd, 1H, H-6a, J 4.4, 11.1 Hz), 3.82 (dd, 1H, H-6b, J 3.9, 11.2 Hz), 4.52 (m, 1H, H-5), 4.62 (ddd, 1H, H-4, J 1.2, 4.0, 6.1 Hz), 5.80 (dd, 1H, H-2, J 1.2, 9.9 Hz), 6.40 (dd, 1H, H-3, J 3.3, 10.2 Hz), 7.25-7.72 (m, 20H, Ar).

Przy zamianie zasady z *n*-BuLi na KHMDS, jedynym wydzielonym produktem był lakton **232** (63%). Użycie 4 ekwiwalentów anionu prowadzi do ketenu **234** z 72% wydajnością.

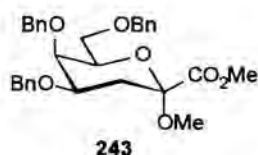
Przepis ogólny ⑤

Reakcja transformacji ketenoditioacetali w α -glikozydy metylowe kwasów ulozonowych

Na ketenoditioacetale (100 mg, 0.19 mM) w CH₂Cl₂ (3 ml) działano metanolem (1 ml) i NBS (68 mg, 0.38 mM). Roztwory mieszano w temperaturze pokojowej przez około 0.5 godziny, a następnie sączone przez krótką kolumnę wypełnioną żelom krzemionkowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika na wyparce próżniowej, pozostałość oczyszczono chromatograficznie, otrzymując pożądaną estry/glikozydy metylowe. Wszystkie otrzymane związki w wyniku reakcji hydrogenolizy (H₂-Pd/C, EtOH) i acetylowania przekształcono w *per-O*-acetylo- α -metoksy estry, których widma NMR porównywano z analogicznymi widmami zarejestrowanymi w przypadku wcześniej otrzymanych połączeń.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (**243**)

Stosując Przepis ogólny ⑤ keten **240** przekształcono w związek **243** (87%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_{\text{D}} +23.0$ (c 0.92, CHCl₃);

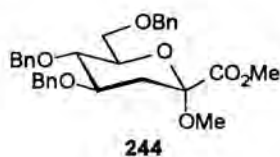
NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_{H} 2.20-2.30 (m, 2H, H-3ax, H-3eq), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.64-3.77 (m, 3H, H-6, H-7a, H-7b), 3.79 (s, 3H, CO₂Me), 3.90 (bs, 1H, H-5), 3.93 (m, 1H, H-4), 4.41-4.95 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph),

7.22-7.35 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₀H₃₄O₇, obliczono $[M+Na]$: m/z 529.2202, otrzymano: 529.2200.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (**244**)

Stosując Przepis ogólny ⑤ keten **241** przekształcono w ester **244** (92%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_{\text{D}} +41.3$ (c 1.16, CHCl₃); [lit.⁶⁴ $[\alpha]_{\text{D}} +36.5$ (c , 2.0 CHCl₃)];

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_{H} 1.76 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},4}$ 11.2, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 13.0 Hz), 2.52 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{eq},4}$ 5.1, $J_{3\text{eq},3\text{ax}}$ 13.0 Hz), 3.24 (s, 3H,

OMe), 3.54-3.80 (m, 4H, H-5, H-6, H-7a, H-7b), 3.81 (s, 3H, CO₂Me), 4.02 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3eq}$ 5.1, $J_{4,5}$ 8.4, $J_{4,3ax}$ 11.2 Hz), 4.50-4.90 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph), 7.15-7.40 (m, 15H, Ar);
MS-HR (LSIMS): dla C₃₀H₃₄O₇, obliczono [M+Na]: m/z 529.2202, otrzymano: 529.2189.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -*D*-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (245)

Postępując według **Przepisu ogólnego** ⑤ keten **242** przekształcono w glikozyd **245** (79%), wydzielony w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{+61.7}$ (c 1.50, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 2.72 (dd, 1H H-3ax, $J_{3ax,4}$ 3.4, $J_{3ax,3eq}$ 15.0

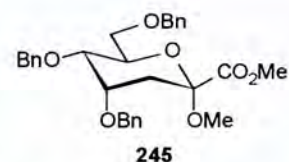
Hz), 2.53 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,4}$ 3.5, $J_{3eq,3ax}$ 15.0 Hz), 3.30 (s, 3H, OMe),

3.65 (dd, 1H, H-5, J 3.0, 9.5 Hz), 3.79 (s, 3H, CO₂Me), 3.94 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.94 (m, 1H,

H-4), 4.30 (dt, 1H, H-6, J 3.1, 6.6, 9.7 Hz), 4.37-4.83 (3×2H, 3×ABq, CH₂Ph), 7.20-7.40 (m, 15H,

Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₀H₃₄O₇, obliczono [M+Na]: m/z 529.2202, otrzymano: 529.2189.



2,6-Anhydro-4,5-di-*O*-(*tert*-butylodimetylosililo)-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)-1,2,3-trideoksy-*D*-likso-heptopiranoza (246)

Do roztworu ditioacetalu **225** (110 mg, 0.18 mM) i trietylosilanu (114 μ l, 0.72 mM) w bezwodnym CH₂Cl₂ (2 ml) dodano, podczas mieszania, po kropli kwas trifluoroctowy (55 μ l, 0.72 mM) w temperaturze -20 °C w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano przez noc w temperaturze pokojowej.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę zneutralizowano trietyloaminą i po

odparowaniu rozpuszczalników oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 3:2), otrzymując krystaliczny ditian **246** (65 mg, 73%).

tt. 124 °C; $[\alpha]_D^{-7.7}$ (c 0.93, CHCl₃);

IR ν_{max} (KBr) 3556.4, 2954.0, 2856.9, 1471.2, 1103.0 cm⁻¹;

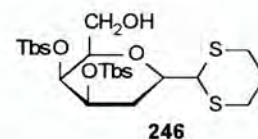
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 0.04, 0.08, 0.09, 0.11 (4s, 4×3H, 2×Me₂Si), 0.89, 0.91 (2s, 2×9H,

2×^tBuSi), 1.63 (m, 1H, H-3eq, $J_{3eq,2}$ 2.1, $J_{3eq,4}$ 3.6, $J_{3eq,3ax}$ 13.6 Hz), 1.86-1.96 (m, 2H, H-2'ax,

H-2'eq), 2.12 (m, 1H, H-3ax, J 11.5 Hz), 2.80-2.94 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.40

(dd, 1H, J 4.0, 8.1 Hz), 3.53 (m, 1H), 3.63 (ddd, 1H, H-2, $J_{2,3ax}$ 2.2, $J_{2,1}$ 5.3, $J_{2,3eq}$ 11.5 Hz), 3.68-

3.71 (m, 2H, H-7a, H-7b), 3.87 (m, 1H), 4.14 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ 5.3 Hz); δ_C -4.7, -4.6, -4.3, -3.7

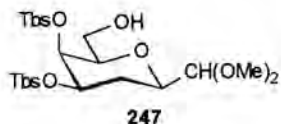


($2 \times \text{Si}(\text{Me})_2\text{CMe}_3$), 18.4, 18.5 ($2 \times \text{Si}(\text{Me})_2\text{CMe}_3$), 26.0, 26.2 ($2 \times \text{Si}(\text{Me})_2\text{CMe}_3$), 26.1, 30.1, 30.2, 32.5, 51.5, 63.6, 70.2, 72.7, 78.4, 80.3;

MS-HR (EI): dla $\text{C}_{22}\text{H}_{46}\text{O}_4\text{S}_2\text{Si}_2$, obliczono $[M]$: m/z 494.2376, otrzymano: 494.2381.

Dimetylo [4,5-di-*O*-(*tert*-butyldimetylosililo)-2,3-dideoksy- α -*D*-likso-hept-2-ulopiranoza] (247)

Roztwór ditianu **246** (100 mg, 0.20 mM) w CH_2Cl_2 (4 ml) traktowano metanolem (1 ml) i NBS (80 mg, 0.45 mM), powtarzając warunki opisane w **Przepisie ogólnym**



⑤. Stosując standardową procedurę wydzielono acetal dimetylowy **247** (59 mg, 65%).

Bezbarwny olej, $[\alpha]_D +23.5$ (c 1.74, CHCl_3);

IR ν_{max} (film) 3468.3, 2954.8, 2857.4, 1471.4, 1255.2, 1107.2 cm^{-1} ;

NMR (200 MHz, CDCl_3): δ_{H} 0.05, 0.08, 0.10, 0.12 (4s, $4 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{Me}_2\text{Si}$), 0.90, 0.91 (2s, $2 \times 9\text{H}$, $2 \times \text{t-BuSi}$), 1.57 (m, 1H, H-3eq, J 2.2, 4.0, 12.4 Hz), 1.88 (m, 1H, H-3ax), 2.06 (dd, 1H, OH, J 2.9, 9.2 Hz), 2.24-3.60 (m, 2H), 3.39, 3.42 (2s, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{OMe}$), 3.58-3.80 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.27 (d, 1H, H-1, $J_{1,2}$ 5.6 Hz);

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{Si}_2$, obliczono $[M+\text{Na}]$: m/z 473.2731, otrzymano: 473.2719.

Przepis ogólny ⑥

Redukcja wiązania podwójnego w ketenoditioacetalach i hydroliza pierścienia ditianowego

Do intensywnie mieszanej zawiesiny LiBH_4 (11 mg, 0.5 mM) w suchym THF (2 ml) dodano chlorotrimetylosilan (160 μl , 1.25 mM) w temperaturze pokojowej pod argonem. Po wkropleniu reagenta mieszanie kontynuowano przez około godzinę. Po tym czasie do mieszaniny reakcyjnej wprowadzono roztwór ketenoditioacetalu (55 mg, 0.1 mM) w THF. Temperaturę podniesiono wolno do około 40-50 $^\circ\text{C}$ i mieszanie kontynuowano do zaniku substratu (TLC, heksan-eter, 1:1). Po zakończeniu reakcji i ochłodzeniu zawartości kolby do temperatury pokojowej, dodano ostrożnie kilka kropli metanolu, a następnie mieszaninę rozcieńczono wodnym roztworem NaHCO_3 . Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną ekstrahowano trzykrotnie eterem. Połączone fazy organiczne, po wysuszeniu, odparowano na wyparce próżniowej. Surowy produkt rozpuszczono w mieszaninie THF-woda (9:1, 3 ml) i dodano w jednej porcji NBS (178 mg, 1 mM) w temperaturze pokojowej. Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania substratu (TLC). Do mieszaniny dodano nasyconego roztworu Na_2SO_3 , do zaniku żółto-pomarańczowej barwy. Po rozcieńczeniu solanką, mieszaninę ekstrahowano kilkakrotnie octanem etylu. Połączone ekstrakty, po wysuszeniu,

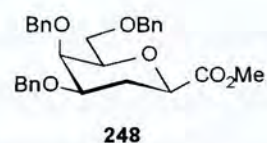
odparowano. Po rozpuszczeniu pozostałości w niewielkiej ilości eteru (w razie potrzeby dodawano kilka kropel octanu etylu) wkroplono eterowy roztwór diazometanu (kontrola TLC) w temperaturze około 0 °C. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatograficznym oczyszczeniu produktu, wydzielono 2-deoksy ester.

Metylo (4,5,7-tri-*O*-benzylo-2,3-dideoksy- α -*D*-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (248)

Postępując zgodnie z **Przepisem ogólnym** ⑥, ketenoditioacetal **240** przekształcono w 2-deoksy ester **248** (52%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D -6.4$ (c 1.34, CHCl_3);

NMR (200 MHz, C_6D_6): δ_{H} 2.20 (m, 1H, H-3eq, J 12.3 Hz), 2.50 (q, 1H, H-3ax, J 12.1 Hz), 3.27 (ddd, 1H, H-4, J 2.2, 4.2, 11.4 Hz), 3.41 (s, 3H, CO_2Me), 3.46 (m, 1H, H-6), 3.75-3.92 (m, 4H, H-2, H-5, H-7a, H-7b), 4.20-5.20 (3 \times 2H, 3 \times ABq, CH_2Ph), 7.15-7.50 (m, 15H, Ar);



MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_6$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 499.2097, otrzymano: 499.2039.

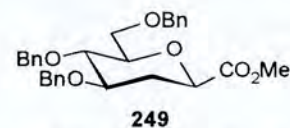
Po hydrogenolitycznym odbezpieczeniu grup hydroksylowych i acetylowaniu związku otrzymano: **metylo (4,5,7-tri-*O*-acetylo-2,3-dideoksy- α -*D*-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian**: (200 MHz, C_6D_6): δ_{H} 1.71, 1.72, 1.79 (3s, 3 \times 3H, Ac), 1.97 (ddd, 1H, H-3eq, J 1.0, 2.5, 5.0, 12.6 Hz), 2.22 (q, 1H, H-3ax, J 12.3 Hz), 3.34 (s, 3H, CO_2Me), 3.42 (td, 1H, H-6, J 1.1, 6.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-2, J 2.6, 12.1 Hz), 4.28 (m, 2H, H-7a, H-7b), 4.90 (ddd, 1H, H-4, J 3.2, 5.0, 12.1 Hz), 5.46 (m, 1H, H-5).

Metylo (4,5,7-tri-*O*-benzylo-2,3-dideoksy- α -*D*-arabino-hept-2-ulopiranozyd)onian (249)

Używając procedury opisanej w **Przepisie ogólnym** ⑥, ketenoditioacetal **241** przekształcono w ester **249** (58%). Dane fizykochemiczne związku były w pełni zgodne z podobnymi wartościami zamieszczonymi w literaturze.⁶⁴

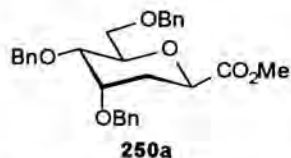
Przedstawione widmo ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) związku **249** jest

pełniejsze od danych literaturowych: δ_{H} 1.72 (q, 1H, H-3ax, J 12.3 Hz), 2.50 (ddd, 1H, H-3eq, J 2.1, 4.8, 12.9 Hz), 3.46-3.80 (m, 5H), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 4.02 (dd, 1H, H-2, J 2.2, 12.1 Hz), 4.50-4.92 (3 \times 2H, 3 \times ABq, CH_2Ph), 7.12-7.40 (m, 15H, Ar).



Metylo (4,5,7-tri-*O*-benzylo-2,3-dideoksy- α (250a) i β -*D*-rybo-hept-2-ulopiranozyd)onian (250b)

Stosując metodę hydrolizy-redukcji opisaną w **Przepisie ogólnym** ⑥, reakcji poddano keten **242**, otrzymując po rozdzieleniu chromatograficznym (toluen-eter, 95:5) dwa czyste anomery w proporcji α : β (3:2) (wydajność całkowita 55%). W pierwszej frakcji zebrano α -izomer **250a** (33%).



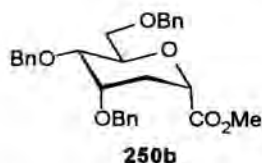
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +27.0$ (*c* 0.90, CHCl₃);

NMR (200 MHz, C₆D₆): δ_H 1.69 (ddd, 1H, H-3_{ax}, *J* 2.1, 12.1, 14.0 Hz), 2.26 (ddd, 1H, H-3_{eq}, *J* 2.2, 3.7, 13.9 Hz), 3.43 (s, 3H, CO₂Me), 3.65 (dd, 1H, H-5, *J* 2.6, 9.7 Hz), 3.75 (m, 1H, H-4), 3.28-4.00 (m, 2H,

H-7_a, H-7_b), 4.20-4.52 (m, 8H, H-2, H-6, 3×CH₂Ph), 7.10-7.50 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₂₉H₃₂O₆, obliczono [M+Na]: *m/z* 499.2097, otrzymano: 499.2057.

Druga frakcja zawierała β -izomer **250b** (22%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +68.1$ (*c* 0.36, CHCl₃);

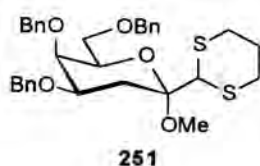
NMR (200 MHz, C₆D₆): δ_H 1.52 (ddd, 1H, H-3_{ax}, *J* 1.9, 6.9, 14.2 Hz), 2.55 (ddd, 1H, H-3_{eq}, *J* 1.3, 3.8, 14.1 Hz), 3.37 (s, 3H, CO₂Me), 3.55-4.05 (m, 4H, H-4, H-5, H-7_a, H-7_b), 4.30-4.52 (m, 7H, H-2, 3×CH₂Ph),

4.95 (m, 1H, H-6), 7.10-7.50 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): C₂₉H₃₂O₆, obliczono [M+Na]: *m/z* 499.2097, otrzymano: 499.2044.

Metylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)- α -*D*-likso-heptopiranozyd (251)

Do mieszanego roztworu ketenu **240** (50 mg, 0.094 mM) i MeOH (100 μ l) w suchym CH₂Cl₂ (2 ml)



dołączono kwas trifluorooctowy (50 μ l) [lub BF₃·Et₂O (50 μ l)] w temperaturze -20 °C w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano przez około 2 godziny, do zakończenia reakcji (TLC). Po zneutralizowaniu mieszaniny reakcyjnej pirydyną, rozpuszczalniki odparowano na wyparce próżniowej, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie, izolując glikozyd **251** w formie bezbarwnego oleju (wydajności zamieszczono w Tabeli 5.4).

$[\alpha]_D +2.4$ (*c* 1.5 w CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.78-1.87 oraz 2.05-2.11 (2×m, 2×1H, H-2'_{ax}, H-2'_{eq}), 2.22 (ddd, 1H, H-3_{eq}, *J*_{3_{ax},3_{eq}} 12.6, *J*_{3_{eq},4} 4.5, *J*_{3_{eq},5} 0.9 Hz), 2.45 (dd, 1H, H-3_{ax}, *J*_{3_{ax},3_{eq}} 12.5, *J*_{3_{ax},4} 11.9 Hz), 2.81-2.92 (m, 4H, H-1'_{ax}, H-1'_{eq}, H-3'_{ax}, H-3'_{eq}), 3.26 (s, 1H, OMe), 3.61 (dd, 1H, H-7_a, *J*_{7_a,7_b}

9.2, $J_{7a,6}$ 5.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, H-7b, $J_{7b,7a}$ 9.2, $J_{7b,6}$ 7.2 Hz), 3.77 (m, 1H, H-6, J 6.9, 5.8, 1.0 Hz), 3.86 (m, 1H, H-5), 3.89 (ddd, 1H, H-4, $J_{3ax,4}$ 12.0, $J_{3eq,4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 2.5 Hz), 4.55 (s, 1H, H-1), 4.42-4.99 (3×ABq, 6H, CH₂Ph), 7.15-7.30 (m, 15H, Ar);

Analiza elementarna dla C₃₂H₃₈O₅S₂ [566.77], obliczono: C, 67.81, H, 6.76, otrzymano: C, 67.83, H, 6.88.

Przepis ogólny ⑦

Reakcja glikozydowania ketenoditioacetali wobec bromowodorku trifenylofosfiny

Do ochłodzonego (-20 °C) roztworu enitolu **240** (200 mg, 0.37 mM) i odpowiedniego alkoholu (1.2-3 ekwiwalenta, Tabela 5.4) w suchym CH₂Cl₂ (5 ml) dodano, pod argonem, przekrystalizowany bromowodorek trifenylofosfiny (20 mg). Zawartość kolby mieszano do momentu zakończenia procesu (TLC), a następnie zneutralizowano dodatkiem pirydyny. Po usunięciu rozpuszczalników na wyparce próżniowej, pozostałość oczyszczono chromatograficznie

Przepis ogólny ⑧

Reakcja kondensacji ketenoditioacetali z alkoholami katalizowana triflanem trimetylosililowym

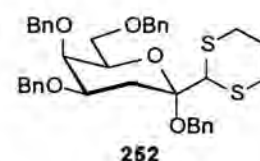
Triflan trimetylosililowy (10 μl) dodano do roztworu ketenu **240** (200 mg, 0.37 mM) i odpowiedniego alkoholu (1.1 ekwiwalenta) w suchym CH₂Cl₂ (5 ml) w temperaturze -78 °C pod argonem. Mieszanie kontynuowano w tej temperaturze do zakończenia reakcji (TLC), po czym zawartość kolby zneutralizowano dodatkiem kilku kropel pirydyny. Po odparowaniu rozpuszczalników na wyparce próżniowej, otrzymany produkt oczyszczono chromatograficznie.

Benzylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)- α -D-likso-heptopiranozyd (**252**)

Postępując zgodnie z **Przepisem ogólnym ⑧**, keten **240** (200 mg, 0.37 mM) poddano reakcji z BnOH (100 μl), przez 2 godziny w temperaturze -10 °C. Po oczyszczeniu metodą chromatograficzną (heksan-eter, 4:1) otrzymano glikozyd **252** (89%).

Bezbarwny olej: $[\alpha]_D$ -4.7 (*c* 1.3, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.80-1.90 oraz 2.06-2.13 (2×m, 2×1H, H-2'ax, H-2'eq), 2.33 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3ax,3eq}$ 12.6, $J_{3eq,4}$ 4.6, $J_{3eq,5}$ 0.8 Hz), 2.49 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,3eq}$ 12.5, $J_{3ax,4}$ 11.8 Hz),



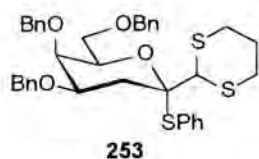
2.82-2.94 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.62 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,7b}$ 9.5, $J_{7a,6}$ 6.0 Hz), 3.66 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,7b}$ 9.5, $J_{7b,6}$ 6.8 Hz), 3.82 (m, 1H, H-6), 3.84 (m, 1H, H-5), 3.93 (ddd, 1H, H-4, $J_{3ax,4}$ 11.6, $J_{3eq,4}$ 4.6, $J_{4,5}$ 2.4 Hz), 4.66 (s, 1H, H-1), 4.39-4.98 (4×ABq, 8H, CH₂Ph), 7.15-7.30 (m, 20H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₈H₄₂O₅S₂, obliczono [M+Na]: m/z 665.2371, otrzymano: 665.2390;

Analiza elementarna dla C₃₈H₄₂O₅S₂ [642.86], obliczono: C, 70.99, H, 6.58 %H, otrzymano: C, 70.93, H, 6.69.

Fenyl 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)-2-tio- α -D-likso-heptopiranozyd (253)

Bromowoderek trifenylofosfiny (20 mg) dodano do ochłodzonego (-20 °C) roztworu ketenoditioacetalu **240** (200 mg, 0.37 mM) zawierającego tiofenol (57 μ L, 0.56 mM) w suchym CH₂Cl₂ (5 ml) pod argonem. Po dodaniu katalizatora odstawiono łaźnię chłodzącą i mieszanie kontynuowano przez około godzinę w temperaturze pokojowej (TLC, heksan-eter, 3:2). Postępując w sposób opisany poprzednio, otrzymano tioglikozyd, który po chromatograficznym oczyszczeniu (heksan-eter, 4:1) wydzielono w postaci bezbarwnego oleju (160 mg, 66%).

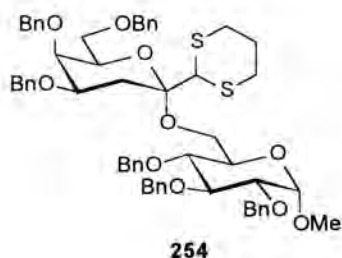


$[\alpha]_D +46.3$ (c 1.6, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.70-1.83 oraz 1.92-2.04 (2×m, 2×1H, H-2'ax, H-2'eq), 2.22 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3ax,3eq}$ 13.4, $J_{3eq,4}$ 4.5, $J_{3eq,5}$ 0.7 Hz), 2.60-2.88 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 2.86 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,3eq}$ 13.4, $J_{3ax,4}$ 12.3 Hz), 3.66 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,7b}$ 9.4, $J_{7a,6}$ 5.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,7b}$ 9.4, $J_{7b,6}$ 6.8 Hz), 3.95 (m, 1H, H-6), 4.00 (bs, 1H, H-5), 4.01 (ddd, 1H, H-4, $J_{3ax,4}$ 12.0, $J_{3eq,4}$ 4.6, $J_{4,5}$ 2.4 Hz), 4.57 (s, 1H, H-1), 4.45-5.02 (3×ABq, 6H, CH₂Ph), 7.10-7.60 (m, 20H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₇H₄₀O₄S₃, obliczono [M+Na]: m/z 667.1987, otrzymano: 667.1958.

4,5,7-Tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)- α -D-likso-heptopiranozylo-(2→6)-(metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd) (254)



Keten **240** poddano kondensacji z metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozydem, w sposób opisany w **Przepisie ogólnym 8**, otrzymując disacharyd **254** w formie bezbarwnego oleju (87%)

$[\alpha]_D +15.6$ (c 1.1, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.73-1.84 oraz 1.99-2.05 ($2 \times m$, $2 \times 1\text{H}$, H-2'ax, H-2'eq), 2.22 (m, 1H, H-3eq, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 12.9, $J_{3\text{eq},4}$ 5.8 Hz), 2.40 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 12.6, $J_{3\text{ax},4}$ 11.2 Hz), 2.65-2.83 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.21 (dd, 1H, H-4'', J 10.2, 8.9 Hz), 3.41 (dd, 1H, H-3'', J 9.9, 8.3 Hz), 3.46 (dd, 1H, H-2'', J 9.6, 3.6 Hz), 3.58 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,7b}$ 9.5, $J_{7a,6}$ 5.9 Hz), 3.64 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,7b}$ 9.5, $J_{7b,6}$ 7.1 Hz), 3.81 (m, 1H, H-6, J 9.8, 8.4 Hz), 3.83 (m, 1H, H-5), 3.84 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3\text{eq}}$ 4.5, $J_{4,5}$ 2.4 Hz), 3.94-4.00 (m, 3H, H-5'', H-6a'', H-6b'') 4.42 (s, 1H, H-1), 4.52 (d, 1H, H-1'', J 3.6 Hz), 4.38-4.99 ($6 \times \text{ABq}$, 12H, CH_2Ph), 7.10-7.35 (m, 30H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{S}_2$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 1021.3995, otrzymano: 1021.3952;

Analiza elementarna dla $\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{S}_2$ [999.27], obliczono dla: C, 70.91, H, 6.66, otrzymano: C, 70.89, H, 6.65.

4,5,7-Tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diylo-ditioacetalo)- α -D-likso-heptopiranozylo-(2 \rightarrow 6)-(metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-mannopiranozyd) (255)

Keten **240** poddano kondensacji z metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-mannopiranozydem według

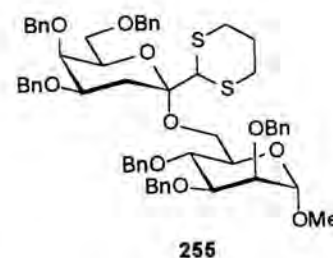
Przepisu ogólnego ⑧, otrzymując po oczyszczeniu chromatograficznym (heksan-eter, 3:2), disacharyd **255** w postaci amorficznej piany (90%).

t.t. 38-40°; $[\alpha]_{\text{D}} +24.2$ (c 0.7, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.73-1.84 oraz 1.99-2.07 ($2 \times m$, $2 \times 1\text{H}$, H-2'ax, H-2'eq), 2.22 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 12.6, $J_{3\text{eq},4}$ 4.3, $J_{3\text{eq},5}$

0.9 Hz), 2.40 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3\text{ax},3\text{eq}}$ 12.3, $J_{3\text{ax},4}$ 11.6 Hz), 2.69-2.83 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.09 (s, 3H, OMe), 3.54 (dd, 1H, H-4'', J 9.5, 8.6 Hz), 3.59 (dd, 1H, H-7a, $J_{7a,7b}$ 9.4, $J_{7a,6}$ 5.6 Hz), 3.65 (dd, 1H, H-6b'', J 9.4, 9.8 Hz), 3.71 (dd, 1H, H-7b, $J_{7a,7b}$ 9.5, $J_{7b,6}$ 7.9 Hz), 3.73 (dd, 1H, H-2'', J 3.14, 1.8 Hz), 3.77 (m, 1H, H-6, J 9.9, 1.4 Hz), 3.84 (dd, 1H, H-3'', J 9.1, 3.2 Hz), 3.89 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3\text{ax}}$ 11.4, $J_{3\text{eq},4}$ 4.5, $J_{4,5}$ 2.4 Hz), 4.03 (dd, 1H, H-6a'', J 9.6, 1.5 Hz), 4.11 (m, 1H, H-5''), 4.57 (d, 1H, H-1'', J 1.77 Hz), 4.59 (s, 1H, H-1), 4.40-4.99 ($6 \times \text{ABq}$, 12H, CH_2Ph), 7.15-7.35 (m, 30H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{59}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{S}_2$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 1021.3995, otrzymano: 1021.4002.

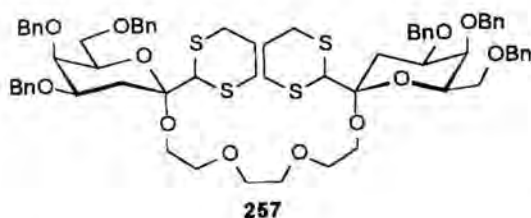


255

3,6-Dioksaoktano-1,8-diol-1-ylo [4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diył dithioacetalo)- α -D-likso-heptopiranozyd] (256) i 3,6-dioksaoktano-1,8-diol-1,8-diylo bis[4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1-(propano-1,3-diył dithioacetalo)- α -D-likso-heptopiranozyd] (257)

Ketenodithioacetal **240** (200 mg, 0.37 mM) i glikol trietylenowy (53 μ l, 0.40 mM) poddano kondensacji wobec TmsOTf (10 μ l). Katalizator dodano w temperaturze -78 °C. Temperaturę mieszaniny reakcyjnej wolno podnoszono do -5 °C i mieszano w tej temperaturze przez 2 godziny (TLC). Po zneutralizowaniu mieszaniny i odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 1:1). Pierwsza frakcja zawierała podwójny glikozyd **257** (128 mg, 55%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +4.6$ (*c* 1.5, CHCl₃);



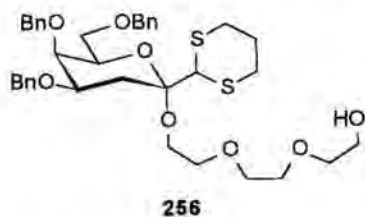
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.60-1.70 oraz 2.24-2.35 (2 \times m, 2 \times 2H, 2 \times H-2'ax, 2 \times H-2'eq), 2.17 (dd, 2H, 2 \times H-3eq, $J_{3eq,3ax}$ 12.3, $J_{3eq,4}$ 4.5 Hz), 2.50 (dd, 2H, 2 \times H-3ax, $J_{3ax,3eq}$ 12.3, $J_{3ax,4}$ 11.7 Hz), 2.75-2.90 (m, 8H, 2 \times H-1'ax, 2 \times H-1'eq, 2 \times H-3'ax, 2 \times H-3'eq), 3.50-3.78 (m, 16H,

2 \times H-7a, 2 \times H-7b, oktan), 3.85-3.99 (m, 6H, 2 \times H-5, 2 \times H-6, 2 \times H-4), 4.50 (s, 2H, 2 \times H-1), 4.42-5.03 (3 \times ABq, 12H, CH₂Ph), 7.20-7.35 (m, 30H, Ar);

MS (LSIMS): $[M+Na]^+$ *m/z* 1241;

Analiza elementarna dla C₆₈H₈₂O₁₂S₄ [1219.62], obliczono: C, 66.97, H, 6.78, otrzymano: C, 66.80, H, 6.75.

W drugiej frakcji obecny był monoglikozyd **256** (36 mg, 8%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +1.5$ (*c* 1.2, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 1.77-1.85 oraz 2.05-2.10 (2 \times m, 2H, H-2'ax, 2 \times H-2'eq), 2.24 (dd, 1H, H-3eq, $J_{3ax,3eq}$ 12.6, $J_{3eq,4}$ 4.3 Hz), 2.44 (dd, 1H, H-3ax, $J_{3ax,3eq}$ 12.2, $J_{3ax,4}$ 11.7 Hz), 2.52 (m, 1H, OH), 2.82-2.87 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.50-3.80 (m,

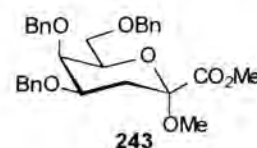
14H, H-7a, H-7b, oktan), 3.88 (m, 1H, H-5), 3.91-3.97 (m, 2H, H-6, H-4), 4.55 (s, 1H, H-1), 4.40-5.00 (3 \times ABq, 6H, CH₂Ph), 7.20-7.35 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₇H₄₈O₈S₂, obliczono $[M+Na]^+$: *m/z* 707.2689, otrzymano: 707.2668;

Analiza elementarna dla C₃₇H₄₈O₈S₂ [684.89], obliczono: C, 64.89, H, 7.06, otrzymano: C, 64.80, H, 7.13.

Metylo (metylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (243)

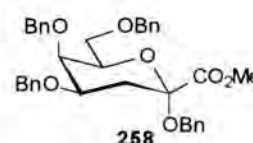
Glikozyd metylowy **251** przekształcono zgodnie z **Przepisem ogólnym** ⑥, w ester **243** (53%). Dane fizykochemiczne związku zostały już umieszczone poprzednio.

**Metylo (benzylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyd)onian (258)**

Postępując zgodnie z **Przepisem ogólnym** ⑥, ditian **252** przekształcono w ester **258** (56%).

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +17.0$ (c 0.7, CHCl_3);

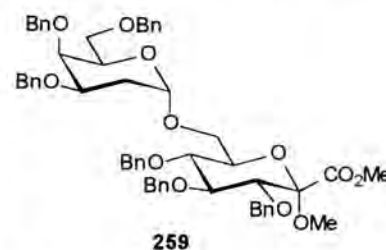
NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.29 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3_{ax},3_{eq}}$ 12.5, $J_{3_{ax},4}$ 11.9 Hz), 2.38 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3_{eq},3_{ax}}$ 12.7, $J_{3_{eq},4}$ 4.6, $J_{3_{eq},5}$ 1.0 Hz), 3.65 (dd, 1H, H-7_a, $J_{7_a,7_b}$ 9.4, $J_{7_a,6}$ 6.1 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-7_b, $J_{7_a,7_b}$ 9.4, $J_{7_b,6}$ 6.9 Hz), 3.75 (s, 3H, CO_2Me), 3.84 (m, 1H, H-6, J 7.0, 1.1 Hz), 3.89 (m, 1H, H-5), 3.98 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3_{ax}}$ 11.7, $J_{4,3_{eq}}$ 4.6, $J_{4,5}$ 2.5 Hz), 4.42-4.93 (4 \times ABq, 8H, CH_2Ph), 7.15-7.30 (m, 20H, Ar);
MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_7$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 605.2515, otrzymano: 605.2531.

**[Metylo (4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulopiranozyl)oniano]-(2 \rightarrow 6)-(metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-glukopiranozyd) (259)**

Opierając się na **Przepisie ogólnym** ⑥, disacharyd **254** przekształcono w ester **259** z 48% wydajnością.

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +29.8$ (c 1.8, CHCl_3);

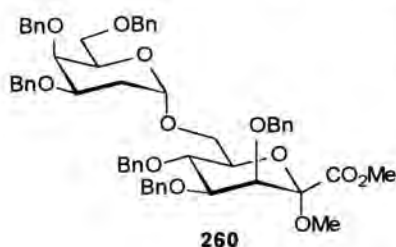
NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.22 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3_{ax},3_{eq}}$ 12.4, $J_{3_{ax},4}$ 11.9 Hz), 2.30 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3_{ax},3_{eq}}$ 12.6, $J_{3_{eq},4}$ 3.9, $J_{3_{eq},5}$ 0.8 Hz), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.21 (dd, 1H, H-4', J 10.1, 8.7 Hz), 3.47 (dd, 1H, J 9.6, 3.6 Hz), 3.53 (dd, 1H, H-6'a, J 10.4, 6.9 Hz), 3.59 (dd, 1H, H-7_a, $J_{7_a,7_b}$ 9.4, $J_{6,7_a}$ 5.9 Hz), 3.63 (dd, 1H, H-7_b, $J_{7_a,7_b}$ 9.4, $J_{7_b,6}$ 7.1 Hz), 3.66 (s, 3H, CO_2Me), 3.73 (m, 1H, H-5'), 3.83 (m, 1H, H-5), 3.87 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3_{ax}}$ 11.7, $J_{4,3_{eq}}$ 4.6, $J_{4,5}$ 2.5 Hz), 3.90 (m, 1H, H-6, J 6.9, 0.9 Hz), 3.94 (t, 1H, H-3', J 9.2 Hz), 4.53 (d, 1H, H-1', J 3.6 Hz), 4.37-4.82 (6 \times ABq, 12H, CH_2Ph), 7.15-7.35 (m, 30H, Ar);



MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{57}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 961.4139, otrzymano: 961.4172.

[Metylo (4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulo-piranozyl)oniano]-(2 \rightarrow 6)-(metylo 2,3,4-tri-*O*-benzylo- α -D-mannopiranozyd) (260)

Opierając się na **Przepisie ogólnym** ⑥, disacharyd **255** przekształcono w ester **260** (40%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +37.0$ (*c* 0.7, CHCl₃);

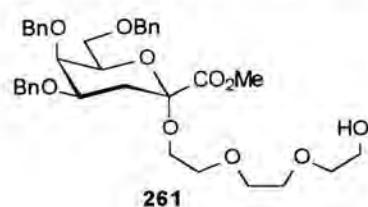
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.24 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,3eq}$ 12.4, $J_{3ax,4}$ 11.8 Hz), 2.32 (dd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3ax,3eq}$ 12.9, $J_{3eq,4}$ 4.5 Hz), 3.12 (s, 3H, OMe), 3.61-3.75 (m, 7H, H-7_a, H-7_b, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6_a'), 3.66 (s, 3H, CO₂Me), 3.83 (dd, 1H, H-6_a', J 8.7, 3.2

Hz), 3.90 (bs, 1H, H-5), 3.93 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3ax}$ 11.6, $J_{4,3eq}$ 4.5, $J_{4,5}$ 2.5 Hz), 4.05 (m, 1H, H-6, J 6.6 Hz), 4.61 (d, 1H, H-1', J 1.7 Hz), 4.41-4.92 (6 \times ABq, 12H, CH₂Ph), 7.15-7.35 (m, 30H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₅₇H₆₂O₁₂, obliczono [M+Na]: *m/z* 961.4139, otrzymano: 961.4145.

Metylo (3,6-dioksaoktano-1,8-diol-1-ylo 4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-likso-hept-2-ulo-piranozyl)onian (261)

Glikozyd **256** przekształcono w ester **261** (48%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +20.9$ (*c* 1.1, CHCl₃);

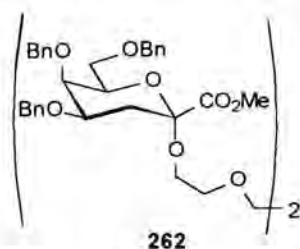
NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.25 (dd, 1H, H-3_{ax}, $J_{3ax,3eq}$ 12.5, $J_{3ax,4}$ 11.7 Hz), 2.31 (ddd, 1H, H-3_{eq}, $J_{3ax,3eq}$ 12.6, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,5}$ 0.8 Hz), 2.52 (t, 1H, OH, J 7.8 Hz), 2.49-3.71 (m, 14H, H-7_a, H-7_b, oktan),

3.76 (s, 3H, CO₂Me), 3.91 (m, 1H, H-5), 3.95 (m, 1H, H-6, J 7.0, 1.4 Hz), 4.00 (ddd, 1H, H-4, $J_{4,3ax}$ 11.6, $J_{4,3eq}$ 4.7, $J_{4,5}$ 2.5 Hz), 4.44-4.92 (3 \times ABq, 6H, CH₂Ph), 7.15-7.30 (m, 15H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₅H₄₄O₁₀, obliczono [M+Na]: *m/z* 647.2832, otrzymano: 647.2837.

Metylo [3,6-dioksaoktano-1,8-diol-1,8-diylo bis(4,5,7-tri-*O*-benzylo-3-deoksy-1- α -D-likso-hept-2-ulo-piranozyd)]onian (262)

Stosując **Przepis ogólny** ⑥, bisglikozyd **257** przekształcono w diester **262** (40%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +22.1$ (*c* 1.0, CHCl₃);

NMR (500 MHz, CDCl₃): δ_H 2.24 (dd, 2H, 2 \times H-3_{ax}, $J_{3ax,3eq}$ 12.5, $J_{3ax,4}$ 11.6 Hz), 2.30 (ddd, 2H, 2 \times H-3_{eq}, $J_{3ax,3eq}$ 12.6, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{3eq,5}$ 0.6 Hz), 3.47-3.71 (m, 16H, 2 \times H-7_a, 2 \times H-7_b, oktan), 3.74 (s, 6H, 2 \times CO₂Me), 3.89-3.93 (m, 4H, 2 \times H-5, 2 \times H-6), 3.96 (ddd, 2H, 2 \times H-4, $J_{3ax,4}$ 11.5, $J_{3eq,4}$ 4.7, $J_{4,5}$ 2.4

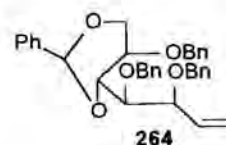
Hz), 4.41-4.91 (3 \times ABq, 12H, CH₂Ph), 7.15-7.30 (m, 30H, Ar);

MS (LSIMS): $[M+Na]$ m/z 1121;

Analiza elementarna dla $C_{64}H_{74}O_{16}$ [1099.28], obliczono: C, 69.93, H, 6.78, otrzymano: C, 69.87, H, 6.70.

3,4,6-Tri-*O*-benzylo-5,7-*O*-benzylideno-1,2-dideoksy-*D*-manno-hept-1-enitol (**264**)

Do mieszaniny magnezu (390 mg, 16.05 mM) i $HgCl_2$ (kilka kryształków) w suchym tetrahydrofuranie (25 ml) dodawano po kropli chlorometylo-



dimetylochlorosilan (2.96 ml, 16.05 mM) w temperaturze wrzenia roztworu. Po zakończeniu wkraplania reagenta, mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez około 2 godziny, do całkowitego przereagowania magnezu. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej, wkroplono roztwór mannozy **263**¹⁸⁴ (2.4 g, 5.35 mM) w suchym THF, po czym ogrzano ponownie mieszaninę i utrzymywano w stanie wrzenia przez około 3-4 godziny (TLC). Po ochłodzeniu mieszaninę rozcieńczono eterem i wylano do nasyconego, wodnego roztworu NH_4Cl . Fazę organiczną oddzielono, a fazę wodną ekstrahowano dwa razy eterem. Połączone fazy eterowe przemyto solanką i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników, surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 1:1). Otrzymano dwie izomeryczne pochodne sililowe [MS-HR (LSIMS): dla $C_{36}H_{42}O_6Si$, obliczono dla $[M+Na]$: m/z 621.2648, otrzymano: 621.2654]. Obydwa addukty (~2 g, bez rozdzielania) rozpuszczono w suchym THF (20 ml) i traktowano nadmiarem wodorku potasowego (~13.4 mM, zawiesina w oleju mineralnym) w temperaturze około 0 °C. Po podniesieniu temperatury mieszaniny reakcyjnej do około 50 °C, zawartość kolby mieszano przez około 1 godzinę (TLC). Po zakończeniu procesu eliminacji, mieszaninę ponownie ochłodzono do 0 °C i wkroplono bromek benzylu (0.83 ml, 7.0 mM). Łażnię chłodzącą odstawiono i zawartość kolby mieszano w temperaturze pokojowej przez około godzinę. Po tym czasie rozcieńczono eterem, dodano ostrożnie, po kropli, metanol w celu rozłożenia nadmiaru wodorku. Roztwór eterowy przemyto kilkakrotnie solanką i osuszono. Po odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość oczyszczono chromatograficznie (heksan-eter, 5:1) otrzymując związek **264** (1.75 g, 62%) w postaci bezbarwnego syropu.

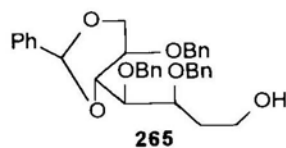
$[\alpha]_D -30.3$ (c 1.08, $CHCl_3$);

NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ_H 3.64 (t, 1H, J 10.3 Hz), 3.90 (m, 1H), 4.10-4.50 (m, 4H), 4.50-4.80 (3×ABq, 3×2H, CH_2Ph), 5.24-5.56 (m, 2H, H-1a, H-1b), 5.35 (s, 1H, benzyliden), 5.80-6.06 (m, 1H, H-2), 7.15-7.50 (m, 20H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla $C_{35}H_{36}O_5$, obliczono $[M+Na]$: m/z 559.2460, otrzymano: 559.2476.

3,4,6-Tri-*O*-benzylo-5,7-*O*-benzylideno-2-deoksy-*D*-manno-heptitol (265)

Do roztworu olefiny **264** (1.7 g, 3.17 mM) w suchym THF (20 ml) dodawano po kropli roztwór 9-BBN (20 ml, ~0.5 M roztwór w THF, 9.5 mM) w temperaturze pokojowej. Zawartość kolby mieszano przez około 5 godzin w temperaturze pokojowej, po czym rozcieńczono tetrahydrofuranem (30 ml) i dodano 30% H₂O₂ (30 ml) oraz wodny 4% roztwór NaOH (30 ml). Mieszano przez 1 godzinę, rozcieńczono chloroformem, przemyto dwukrotnie wodą i wysuszono. Po usunięciu rozpuszczalników za pomocą wyparki próżniowej i chromatograficznym oczyszczeniu pozostałości (heksan-eter, 1:1) otrzymano alkohol **265** (1.0 g, 57%).



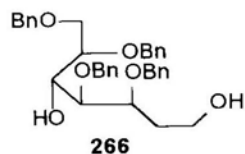
Bezbarwny syrop: $[\alpha]_D -11.5$ (*c* 1.60, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 1.85-2.15 (m, 2H, H-2a, H-2b), 3.64 (t, 1H, *J* 9.9 Hz), 3.75 (m, 1H), 3.82-4.10 (m, 6H), 4.42-4.85 (3×ABq, 3×2H, CH₂Ph), 5.42 (s, 1H, benzyliden), 7.20-7.50 (m, 20H, Ar);

Analiza elementarna dla C₃₅H₃₈O₆ [554.68], obliczono: C, 75.79, H, 6.91 otrzymano: C, 75.69, H, 6.90.

3,4,6,7-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-*D*-manno-heptitol (266)

Otrzymany poprzednio związek **265** (1.5 g, 2.70 mM) po zacetylowaniu (Ac₂O-Py) rozpuszczono w CH₂Cl₂ (10 ml). Po ochłodzeniu do 0 °C dodano kolejno: trietylosilan (2.0 ml, 12.55 mM) i kwas trifluorooctowy (0.86 ml, 11.3 mM). Mieszając podnoszono stopniowo (1 godzinę) temperaturę zawartości kolby do pokojowej (TLC). Po zakończeniu reakcji mieszaninę rozcieńczono eterem, przemyto nasyconym roztworem NaHCO₃, wodą i odparowano. Pozostałość przesączono przez krótką kolumnę wypełnioną żel krzemionkowym, co pozwoliło oddzielić właściwy związek od mniej polarnego produktu całkowitego usunięcia zabezpieczenia benzylidenu. Wydzielony, surowy związek rozpuszczono w metanolu (10 ml) dodano K₂CO₃ (500 mg) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 min. Po przesączeniu mieszaniny przez Celite, a następnie przez kolumnę żelu krzemionkowego otrzymano krystaliczny diol **266** (780 mg, 52%).



t.t. 49 °C; $[\alpha]_D -20.3$ (*c* 0.62, CHCl₃);

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ_H 1.90-2.10 (m, 3H, H-2a, H-2b, OH), 3.12 (d, 1H, OH, *J* 5.9 Hz), 3.60-3.98 (m, 8H), 4.32-4.79 (4×ABq, 4×2H, CH₂Ph), 7.20-7.50 (m, 20H, Ar);

MS-HR (LSIMS): dla C₃₅H₄₀O₆, obliczono [M+Na]: *m/z* 579.2723, otrzymano: 579.2743.

3,4,6,7-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-*D*-manno-heptono-1,5-lakton (267)

Mieszaninę PCC (700 mg, 3.24 mM) i diolu **266** (450 mg, 0.81 mM) w 1,2-dichloroetanie (20 ml) ogrzewano do 60 °C przez 1 godzinę; po ochłodzeniu wylano na kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym. W wyniku elucji roztworem heksan-eter (3:2) zebrano lakton

267 z teoretyczną wydajnością (440 mg).

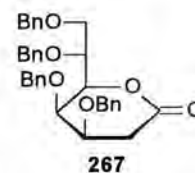
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D -4.2$ (c 1.09, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 2.90 (dd, 1H, H-2eq, $J_{2eq,3}$ 7.17, $J_{2eq,2ax}$ 17.8 Hz),

2.96 (dd, 1H, H-2ax, $J_{2ax,3}$ 10.8, $J_{2ax,2eq}$ 17.7 Hz), 3.70 (dd, 1H, H-7a, J 3.5, 10.8 Hz), 3.85 (dd 1H, H-7b, J 2.01, 10.9 Hz), 3.89-3.94 (m, 2H, H-3, H-6), 4.36 (dd, 1H, H-5, J 1.5, 9.3 Hz), 4.39 (bs, 1H, H-4), 4.35-5.07 (4×ABq, 4×2H, CH_2Ph), 7.23-7.36 (m, 20H, Ar); δ_C 33.1, 67.4, 70.3, 70.8, 71.8, 73.5, 74.0, 74.8, 75.5, 76.3, 127.3-128.6 oraz 137.3-138.3 (Ar), 169.0;

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 575.2410, otrzymano: 575.2455.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$ [552.66], obliczono: C, 76.07, H, 6.57, otrzymano: C, 76.16, H, 6.55.

**2,6-Anhydro-4,5,7,8-tetra-*O*-benzylo-1-(propano-1,3-diyl-ditioacetalo)-1,3-dideoksy-*D*-manno-okt-1-enitol (268)**

Powtarzając procedurę opisaną w **Przepisie ogólnym** ④, lakton **267** (250 mg, 0.45 mM) poddano reakcji z anionem ditianu, otrzymując po chromatograficznym oczyszczeniu

(heksan-eter, 4:1), 215 mg ketenu **268** (72%).

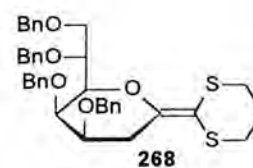
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +61.4$ (c 0.70, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_H 2.12-2.17 (m, 2H, H-2'ax, H-2'eq), 2.63 (dd,

1H, H-3ax, $J_{3ax,4}$ 11.0, $J_{3ax,3eq}$ 13.9 Hz), 2.75-2.90 (m, 4H, H-1'ax, H-1'eq, H-3'ax, H-3'eq), 3.37 (ddd, 1H, H-3eq, $J_{3eq,5}$ 0.8, $J_{3eq,4}$ 5.0, $J_{3eq,3ax}$ 14.0 Hz), 3.69 (ddd, 1H, H-4, J 2.1, 5.0, 11.9 Hz), 3.74 (d 1H, H-6, J 9.5 Hz), 3.84 (dd, 1H, H-8a, J 4.2, 10.7 Hz), 4.00-4.05 (m, 2H, H-7, H-8b), 4.27 (bs, 1H, H-5), 4.41-5.11 (4×ABq, 4×2H, CH_2Ph), 7.25-7.40 (m, 20H, Ar); δ_C 25.58, 27.9, 29.6, 30.2, 69.1, 70.4, 72.0, 72.1, 73.5, 74.0, 76.0, 76.7, 77.5, 77.7, 127.3-128.4 oraz 138.1-139.0 (Ar), 150.3;

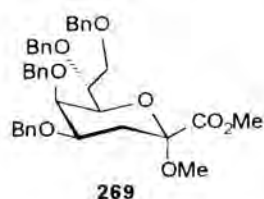
MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}_2$, obliczono $[\text{M}]$: m/z 654.2474, otrzymano: 654.2490.

Analiza elementarna dla $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}_2$ [654.88], obliczono: C, 71.53, H, 6.46, otrzymano: C, 71.59, H, 6.40.



Metylo (metylo 4,5,7,8-tetra-*O*-benzylo-3-deoksy- α -D-manno-okt-2-ulopiranozyd)onian (269)

Roztwór ketenu **268** (160 mg, 0.24 mM) w CH_2Cl_2 (2 ml) traktowano metanolem (0.5 ml) i NBS



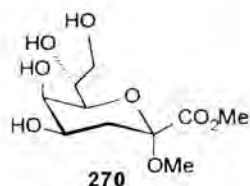
(88 mg, 0.50 mM), zgodnie z opisem zawartym w **Przepisie ogólnym 5**, otrzymując po chromatografii (heksan-eter, 4:1) ester **269** w formie bezbarwnego oleju (140 mg, 91%).

$[\alpha]_D +12.8$ (c 1.00, CHCl_3);

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 2.23-2.27 (m, 2H, H-3ax, H-3eq), 3.18 (s, 3H, OMe), 3.74 (dd, 1H, J 3.4, 10.7 Hz), 3.77 (s, 3H, CO_2Me), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.16 (bs, 1H, H-5), 4.33-5.04 (4 \times ABq, 4 \times 2H, CH_2Ph), 7.21-7.34 (m, 20H, Ar); δ_{C} 32.9, 50.9, 52.4, 67.7, 70.5, 71.0, 71.7, 72.1, 73.3, 74.0, 75.5, 75.9, 99.3, 127.2-128.3 oraz 138.2-139.2 (Ar), 168.6;

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_8$, obliczono $[\text{M}+\text{Na}]$: m/z 649.2777, otrzymano: 649.2778.

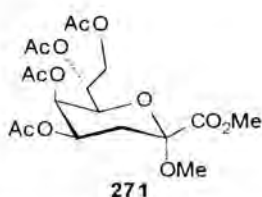
W wyniku hydrogenolitycznego usunięcia grup benzytowych otrzymano tetraol **270**:



NMR (500 MHz, D_2O): δ_{H} 1.98 (dd, 1H, H-3ax, J 11.3, 12.9 Hz), 2.12 (ddd, H-3eq, 1H, J 0.8, 5.1, 12.9 Hz), 3.28 (s, 3H, OMe), 3.71 (dd, 1H, H-6, J 1.0, 9.0 Hz), 3.73 (dd, 1H, H-8a, J 6.1, 11.8 Hz), 3.92 (s, 3H, CO_2Me), 3.97 (dd, 1H, H-8b, J 2.9, 11.8 Hz), 4.02 (ddd, 1H, H-7, J 3.2, 6.1, 9.0 Hz), 4.12 (m, 1H, H-5), 4.14 (ddd, 1H, H-4, J 2.9, 5.1, 11.6 Hz); δ_{C} 33.4, 51.1,

53.4, 62.8, 65.3, 65.7, 68.9, 71.6, 99.3, 170.3.

Acetylowanie alkoholu **270** w klasycznych warunkach (Ac_2O -Py) prowadzi do tetraoctanu **271**:



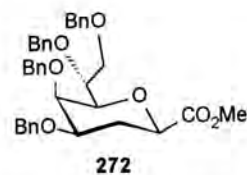
$[\alpha]_D +65.7$ (c 1.04, CHCl_3); [lit. +76.8 (c 0.62, CHCl_3)];

NMR (500 MHz, C_6D_6): δ_{H} 1.63, 1.67, 1.75, 1.80 (4s, 4 \times 3H, 4Ac), 2.25 (dd, 1H, H-3ax, J 11.9, 12.6 Hz), 2.30 (ddd, 1H, H-3eq, J 0.8, 5.4, 12.6 Hz), 3.10 (s, 3H, OMe), 3.27 (s, 3H, CO_2Me), 3.90 (dd, 1H, H-6, J 1.4, 9.8

Hz), 4.16 (dd, 1H, H-8a, J 4.9, 12.2 Hz), 4.66 (dd, 1H, H-8b, J 2.4, 12.2 Hz), 5.51 (ddd, 1H, H-7, J 2.4, 4.8, 9.8 Hz), 5.56 (ddd, 1H, H-4, J 3.0, 5.4, 11.9 Hz), 5.62 (m, 1H, H-5); δ_{C} 20.1, 20.2, 20.3, 20.3, 32.5, 51.1, 51.9, 62.6, 64.7, 66.7, 67.9, 69.1, 99.6, 167.4, 169.3, 169.4, 169.7, 170.2.

Metylo (metylo 4,5,7,8-tetra-*O*-benzylo-2,3-dideoksy- α -*D*-manno-okt-2-ulopiranozyd)onian (272)

Postępując zgodnie z metodą redukcji i hydrolizy opisaną w **Przepisie ogólnym** ⑤ keten **268** (65 mg, 0.1 mM) przekształcono w 2-deoksy ester **272** (60%).



Bezbarwny olej; $[\alpha]_D +3.6$ (c 0.80, CHCl_3);

NMR (500 MHz, C_6D_6): δ_{H} 2.10 (m, 1H, H-3eq), 2.40 (dd, 1H, H-3ax, J 12.6 Hz), 3.24 (ddd, 1H, H-4, J 2.5, 4.4, 11.8 Hz), 3.32 (s, 3H, CO_2Me), 3.55 (dd, 1H, H-6, J 1.0, 9.0 Hz), 3.73 (dd, 1H, H-2, J 2.4, 12.1 Hz), 3.86 (m, 2H, H-8a, H-8b), 4.14 (dt, 1H, H-7, J 2.9, 6.0, 8.9 Hz), 4.17 (m, 1H, H-5), 4.19-5.20 (4 \times ABq, 4 \times 2H, CH_2Ph), 7.05-7.24 (m, 20H, Ar); δ_{C} 29.8, 51.3, 69.2, 70.2, 72.0, 73.0, 73.5, 74.7, 75.3, 77.5, 79.1, 96.4, 127.3-128.5 oraz 139.4-139.9 (Ar), 170.2;

MS-HR (LSIMS): dla $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_7$ obliczono $[M]$: m/z 619.2672, otrzymano: 619.2680.

8. Literatura cytowana

1. G. Limberg, J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **275** (1995) 107.
2. E. Haslam, *Shikimic acid. Metabolism and metabolites.*, Wiley, New York, 1993.
3. F. Unger, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **38**, (1981) 323.
4. R. Schauer, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **40**, (1982) 131.
5. *Sialic acids chemistry, metabolism and function* in Cell Biography Monographs, R. Schauer, Ed., Springer Verlag, Wien, New York, 1982, vol. 10.
6. U. Zähringer, B. Lindner, E.Th. Rietschel, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **50**, (1994) 211.
7. B. Lindberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **48**, (1990) 279.
8. E.V. Vinogradov, Yu.A. Knirel, A.S. Shashkov, S.E. Gorin, T.F. Vustina, V.S. Soyfer, S.E. Esipov, L.V. Lisak, N.K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.*, **14** (1988) 1214.
9. K. Kawahara, H. Brade, E.Th. Rietschel, U. Zähringer, *Eur. J. Biochem.*, **163** (1987) 489.
10. B. Lindberg, K. Samuelsson, W. Nimmich, *Carbohydr. Res.*, **30** (1973) 63.
11. S. Kondo, U. Zähringer, E.Th. Rietschel, K. Hisatsune, *Carbohydr. Res.*, **188** (1989) 99.
12. F. Ferreira, L. Kenne, B. Lindberg, W. Nimmich, *Carbohydr. Res.*, **210** (1991) 255.
13. H. Brade, E. Th. Rietschel, *Eur. J. Biochem.*, **153** (1985) 249.
14. R. Russa, T. Urbanik-Sypniewska, A.S. Shashkov, A. Banaszek, A. Zamojski, H. Mayer, *System. Appl. Microbiol.*, **19** (1996) 1.
15. E. Becker, K. Hard, M. Melkonian, J.P. Kamerling, J.F.G. Vliegthart, *Eur. J. Biochem.*, **82** (1989) 153.
16. T.T. Stevenson, A.G. Darvill, P. Albersheim, *Carbohydr. Res.*, **179** (1988) 269.
17. K.S. Shin, H. Kiyohara, T. Matsumoto, H. Yamada, *Carbohydr. Res.*, **307** (1998) 97.
18. T. Dengler, K. Himmelspach, B. Jann, K. Jann, *Carbohydr. Res.*, **178** (1988) 191.
19. D.H. Levin, E. Racker, *J. Biol. Chem.*, **234** (1959) 2532.
20. H. Brade, U. Zähringer, E.Th. Rietschel, R. Christian, G. Schulz, F.M. Unger, *Carbohydr. Res.*, **134** (1984) 157.
21. D.H. Shaw, M.J. Squires, E.E. Ishiguro, T.J. Trust, *Eur. J. Biochem.*, **161** (1986) 309.
22. (a) A. Neszmélyi, P. Kosma, R. Christian, G. Schulz, F.M. Unger, *Carbohydr. Res.*, **139** (1985) 13; (b) T. Dengler, B. Jann, K. Jann, *Carbohydr. Res.*, **142** (1985) 269.
23. Yu.A. Knirel, V.A. Mamontova, N.A. Kocherova, A.S. Shashkov, T.F. Solovéva, N.K. Kochetkov, *Bioorg. Khim.*, **14** (1998) 1583.
24. E.J. McGuire, S.B. Binkley, *Biochemistry*, **3** (1964) 247.
25. J.H. Krauss, G. Reuter, J. Schauer, J. Weckeser, H. Mayer, *Arch. Microbiol.*, **150** (1988) 584.

26. Yu.A. Knirel, N.K. Kochetkov, *FEMS Microbiol. Rev.*, **46** (1987) 381.
27. Yu.A. Knirel, E.V. Vinogradov, A.S. Shashkov, B.A. Dmitriev, N.K. Kochetkov, E.S. Stanislavsky, G.M. Mashilova, *Eur. J. Biochem.*, **157** (1986) 129.
28. Yu.A. Knirel, N.A. Kocherova, A.S. Shashkov, B.A. Dmitriev, N.K. Kochetkov, E.S. Stanislavsky, G.M. Mashilova, *Eur. J. Biochem.*, **163** (1987) 639.
29. L. Kenne, B. Lindberg, E. Schweda, B. Gustafsson, T. Holme, *Carbohydr. Res.*, **180** (1988) 285.
30. Yu.A. Knirel, E.V. Vinogradov, A.S. Shashkov, B.A. Dmitriev, N.K. Kochetkov, E.S. Stanislavsky, G.M. Mashilova, *Eur. J. Biochem.*, **163** (1987) 627.
31. H.G. Floss, D.K. Onderka, M. Carrol, *J. Biol. Chem.*, **247** (1972) 736.
32. A. Kohen, R. Berkovich, V. Belakhov, T. Baasov, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3** (1993) 1577
33. G.D. Dotson, P. Nanjappan, M.D. Reily, R.W. Woodard, *Biochemistry*, **32** (1993) 12392.
34. N. Entner, M. Doudoroff, *J. Biol. Chem.*, **196** (1952) 853.
35. N.J. Palleroni, M. Doudoroff, *J. Biol. Chem.*, **223** (1956) 499.
36. J. Deley, M. Doudoroff, *J. Biol. Chem.*, **227** (1957) 745.
37. G. Ashwell, A.J. Wahba, J. Hickman, *Biochim. Biophys. Acta*, **30** (1958) 186.
38. H.P. Meloche, W.A. Wood, *Methods Enzymol.*, **9** (1966) 653.
39. J.M. Merrick, S. Roseman, *Methods Enzymol.*, **9** (1966) 657.
40. S.L. Bender, T. Widlansky, J.R. Knowles, *Biochemistry*, **28** (1989) 7560.
41. T. Widlansky, S.L. Bender, J.R. Knowles, *Biochemistry*, **28** (1989) 7572.
42. D. Charon, L. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1973) 1175.
43. F. Trigalo, W. Jachymczyk, J.C. Young, L. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1975) 593; F. Trigalo, L. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1975) 598; F. Trigalo, M. Level, L. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1975) 600; A. Chiron, P. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1975) 603; F. Trigalo, L. Szabó, *J. Chem. Soc. PT1*, (1975) 604.
44. R. Ramage, A.M. MacLeod, G.W. Rose, *Tetrahedron*, **47** (1991) 5625.
45. R. Plantier-Royon, F. Cardona, D. Anker, G. Condemine, W. Nasser, J. Robert-Boudouy, *J. Carbohydr. Chem.*, **10** (1991) 787.
46. F. Alessi, A. Doutheau, D. Anker, *Tetrahedron*, **52** (1996) 4625.
47. B. Fössel, M. Stenzel, R. Baudouy, G. Condemine, J. Robert-Baudouy, B. Fenet, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **132** (1995) 829.
48. (a) A. Dondoni, P. Merino, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 5294; (b) A. Dondoni, A. Marra, P. Merino, *J. Am. Chem. Soc.*, **116** (1994) 3324.

49. (a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, (1968) 2199; (b) N. Ahn, *J. Top. Curr. Chem.*, **88** (1980) 145; (c) Y.-D. Wu, N.K. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 908.
50. (a) D. Portsmouth, *Carbohydr. Res.*, **8** (1968) 193; (b) J.W. Cornforth, M.E. Firth, A. Gottschalk, *J. Biol. Chem.*, **68** (1958) 57.
51. C. Augé, V. Delest, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6** (1995) 863.
52. T. Sugai, G.-J. Shen, Y. Ichikawa, Ch.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **115** (1993) 413.
53. D.P. Henderson, I.C. Cotterill, M.C. Shelton, E.J. Toone, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 906.
54. D.B. Sprinson, J. Rothschild, M.J. Sprecher, *J. Biol. Chem.*, **238** (1963) 3170.
55. J.W. Frost, J.R. Knowles, *Biochemistry*, **23** (1984) 4465.
56. V.I. Kornilov, I.I. Bicherova, S.V. Turik, Y.A. Zhdanov, *Bioorg. Khim.*, **14** (1988) 938.
57. K.M. Herrmann, M.D. Poling, *J. Biol. Chem.*, **250** (1975) 6817.
58. L.M. Reimer, D.L. Conley, D.L. Pompliano, J.W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (1986) 8010.
59. N.J. Turner, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **111** (1989) 624.
60. F.J. López-Herrera, F. Sarabia-Garcia, *Tetrahedron Lett.*, **35** (1994) 6705.
61. P.A.M. van der Klein, A.E.J. de Nooy, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Synthesis*, (1991) 347.
62. D.H.R. Barton, W. Liu, *Tetrahedron*, **53** (1997) 12067.
63. D. Crich, T.J. Ritchie, *Carbohydr. Res.*, **190** (1989) c3.
64. D. Crich, T.J. Ritchie, *J. Chem. Soc. PT1*, (1990) 945.
65. N.J. Barnes, M.A. Probert, R.H. Wightman, *J. Chem. Soc. PT1*, (1995) 431.
66. J.E. Hengeveld, V. Grief, J. Tadanier, C.-M. Lee, D. Riley, P.A. Lartey, *Tetrahedron Lett.*, **25** (1984) 4075.
67. P. Rollin, P. Sinaÿ, *Carbohydr. Res.*, **98** (1981) 139.
68. P. Yates, J.J. Krepinsky, A. Seif-el-nasr, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, (1989) 177.
69. A. Banaszek, *Tetrahedron*, **51** (1995) 4231.
70. R.W. Myers, Y.C. Lee, *Carbohydr. Res.*, **132** (1984) 61.
71. C.R. Johnson, J. Kozak, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 2910.
72. S.M. Hammond, A. Claesson, A.M. Jansson, L.-G. Larson, B.G. Pring, C.M. Town, B. Ekström, *Nature*, **327** (1987) 162.
73. D. Nadano, M. Iwasaki, S. Endo, K. Kitajima, S. Inoue, Y. Inoue, *J. Biol. Chem.*, **261** (1986) 11550.
74. R. Shirai, H. Ogura, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 2263.
75. C. Augé, B. Bouxom, B. Cavayé, Ch. Gautheron, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 2217.

76. M.D. Bednarski, D.C. Crans, R. DiCosimo, E.S. Simon, P.D. Stein, G.M. Whiteside, *Tetrahedron Lett.*, **29** (1988) 427.
77. (a) S. Du, D. Plat, T. Baasov, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 3545; (b) S. Du, D. Plat, T. Baasov, *J. Org. Chem.*, **62** (1997) 794.
78. J. Gao, R. Härter, D.M. Gordon, G.M. Whitesides, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 3714.
79. A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. Merino, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 4513.
80. B. Giese, T. Linker, R. Muhn, *Tetrahedron*, **45** (1989) 935.
81. B. Giese, B. Carboni, T. Göbel, R. Muhn, F. Wetterich, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 2673.
82. B. Giese, T. Linker, *Synthesis*, (1992) 46.
83. (a) B.P. Branchaud, M.S. Meier, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3191; (b) B.P. Branchaud, M.S. Meier, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 1320.
84. M. Imoto, S. Kusumoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987) 6235.
85. 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.
86. P.A.M. van der Klein, G.J.P.H. Boons, G.H. Veeneman, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Synlett*, (1990) 311.
87. N. Bräuer, A. Kirschning, E. Schaumann, *Eur. J. Org. Chem.*, (1998) 2729.
88. W.I. Kornilov, Y.A. Zhdanov, Y.M. Mikshyev, B.B. Paydak, O.M. Makarova, *Bioorg. Khim.*, **13** (1987) 708.
89. H. Tsukamoto, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 6415.
90. F.J. López-Herrera, F. Sarabia-Garcia, *Tetrahedron*, **53** (1997) 3325.
91. S. Horito, M. Amano, H. Hashimoto, *J. Carbohydr. Chem.*, **8** (1989) 681.
92. K. Sato, T. Miyata, I. Tanai, Y. Yonezawa, *Chem. Lett.*, (1994) 129.
93. H. Itoh, T. Kaneko, K. Tanami, K. Yoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61** (1988) 3356.
94. W. Frick, T. Krülle, R.R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, (1991) 435.
95. P. Coutrot, C. Grison, M. Tobyauoi, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 5089.
96. (a) A. Haudrechy, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.*, **40** (1990) 5765; (b) A. Haudrechy, P. Sinaÿ, *J. Org. Chem.*, **57** (1992) 4142.
97. L. Lay, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, G. Sello, *J. Carbohydr. Chem.*, **17** (1998) 1269.
98. S. Jiang, A.D. Rycroft, G. Sing, X.-Z. Wang, Y.-L. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **39** (1998) 3809.
99. D.H.R. Barton, J.C. Jaszberenyi, W. Liu, T. Shinada, *Tetrahedron*, **52** (1996) 2717.
100. Z. Pakulski, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **53** (1997) 3723.

101. (a) T.K.M. Shing, *Tetrahedron*, **48** (1992) 6777; (b) K. Luthman, M. Orbe, T. Waglund, A. Claesson, *J. Org. Chem.*, **52** (1987) 3777; (c) A. Cleasson, *J. Org. Chem.*, **52** (1987) 4414; (d) H. Molin, B.G. Pring, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1986) 677.
102. D.W. Norbeck, J.B. Kramer, *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987) 773.
103. (a) B. Classon, P.J. Garegg, Z. Liu, B. Samuelsson, *Carbohydr. Res.*, **174** (1988) 369; (b) Z. Liu, B. Classon, P.J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Carbohydr. Chem.*, **10** (1991) 65.
104. P. Coutrot, C. Grison, M. Lecouvey, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 1595.
105. S.J. Danishefsky, W.H. Pearson, B.E. Segmuller, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 1280.
106. S.J. Danishefsky, M.P. DeNinno, S.H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 3929.
107. S.F. Martin, P.W. Zinke, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 6600.
108. A. Lubineau, J. Augé, N. Lubin, *Tetrahedron*, **49** (1993) 4639.
109. Y.-J. Hu, X.-D. Huang, Z.-J. Yao, Y.-L. Wu, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 2456.
110. D. Craig, M.W. Pennington, P. Warner, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 5815.
111. S.D. Burke, G.M. Sametz, *Org. Lett.*, **1** (1999) 71.
112. R.H. Schlessinger, L.H. Pettus, *J. Org. Chem.*, **63** (1998) 9089.
113. (a) R.M. de Lederkremer, O. Varela, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **50** (1994) 125; (b) T.C. Crawford, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **38** (1981) 287; (c) K.L. Bhat, S.-Y. Chen, M.M. Joullié, *Heterocycles*, **23** (1985) 691.
114. W.N. Haworth, C.W. Long, *J. Chem. Soc.*, (1929) 345.
115. H.S. Isbell, *J. Res. Natl. Bur. Stand.*, **32** (1944) 45.
116. (a) I. Dijong, U. Wittköetter, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 3793; (b) D. Horton, J.K. Thomson, O. Varela, A. Nin, R.M. de Laderkremer, *Carbohydr. Res.*, **193** (1989) 49.
117. N. Pravdič, H.G. Fletcher Jr, *Carbohydr. Res.*, **19** (1971) 353.
118. (a) R. Csuk, B.I. Glänzer, *J. Carbohydr. Chem.*, **9** (1990) 797, 809; (b) R. Csuk, U. Höring, M. Schaade, *Tetrahedron*, **52** (1996) 9759; (c) R. Csuk, C. Schröder, C. Krieger, *Tetrahedron*, **53** (1997) 12947.
119. H. Ogura, H. Takahashi, *J. Org. Chem.*, **39** (1974) 1374.
120. M.D. Lewis, J.K. Cha, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **104** (1982) 4976.
121. G.A. Kraus, M.T. Molina, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 752.
122. S.F. Martin, *Synthesis*, (1979) 633.
123. D. Crich, J.-T. Hwang, H. Yuan, *J. Org. Chem.*, **61** (1996) 6189.
124. A. Dondoni, M.-C. Scherrmann, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 6404.
125. (a) D. Horton, W. Priebe, *Carbohydr. Res.*, **94** (1981) 27; (b) D. Horton, M. Issa, W. Priebe, M.L. Szneidman, *Carbohydr. Res.*, **246** (1993) 105.

126. (a) K. Okamoto, T. Kondo, T. Goto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60** (1987) 631; (b) K. Okamoto, T. Kondo, T. Goto, *Tetrahedron*, **43** (1987) 5909.
127. B.P. Bandgar, S.V. Patil, E. Zbiral, *Carbohydr. Res.*, **276** (1995) 337.
128. E. Kirchner, F. Thiem, R. Dernick, J. Heukeshoven, J. Thiem, *J. Carbohydr. Chem.*, **7** (1988) 453.
129. R. Julina, I. Müller, A. Vasella, R. Wyler, *Carbohydr. Res.*, **164** (1987) 415.
130. X.-L. Sun, T. Kai, H. Takayanagi, K. Furuhashi, *Carbohydr. Res.*, **298** (1997) 181.
131. J.G. Buchanan, A.P.W. Clelland, T. Johnson, R.A.C. Rennie, R.H. Wightman, *J. Chem. Soc. PT1*, (1992) 2593.
132. (a) R.K. Boeckman Jr., K.J. Bruza, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 4187; (b) R.K. Boeckman Jr., K.J. Bruza, *Tetrahedron*, **23** (1981) 3997.
133. R.W. Friesen, C.F. Sturino, A.K. Daljeet, A. Kolaczewska, *J. Org. Chem.*, **56** (1991) 1944.
134. P. Kosma, H. Sekljic, G. Balint, *J. Carbohydr. Chem.*, **15** (1996) 701.
135. T.W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, New York: John Wiley and Sons, Inc., 1991.
136. P.J. Kocienski, *Protecting groups*, Stuttgart, Georg Thieme Verl., 1994.
137. C. Tabeur, F. Machetto, J.M. Mallet, P. Duchaussoy, M. Petitou, P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **281** (1996) 253.
138. (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, (1981) 1; (b) D.L. Hughes, *Org. React.*, **42** (1992) 335.
139. J.M. Dener, D.J. Hart, S. Ramesh, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 6022.
140. E.J. Corey, K.C. Nicolau, M. Shibasaki, Y. Machida, C.S. Shiner, *Tetrahedron Lett.*, (1975) 3183.
141. (a) G. Alfredsson, P.J. Garegg, *Acta Chem. Scand.*, **27** (1973) 724; (b) A.B. Charette, B. Côté, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 6833.
142. (a) S. Jarosz, J. Głodek, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **163** (1987) 298; (b) S. Jarosz, *Carbohydr. Res.*, **183** (1988) 201.
143. G. Gryniewicz, *Rocz. Chem.*, **50** (1976) 1449.
144. H. Kunz, P. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 2123.
145. E.R. Binkley, R.W. Binkley, *S_N2-Type halogenation and azidation reaction with carbohydrate triflates in Preparative Carbohydrate Chemistry*, S. Hanessian (ed.) (1996) 87.
146. M.A. Nashed, R.I. El-Sokkary, L. Rateb, *Carbohydr. Res.*, **131** (1984) 47.
147. W.H. Kruizinga, B. Strijtveen, R.M. Kellogg, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 4321.
148. (a) J.W. Huffman, R.C. Desai, *Synthetic Commun.*, **13** (1983) 553; (b) S.F. Martin, C.L. Campbell, *J. Org. Chem.*, **53** (1988) 3184.

149. (a) Y. Torisawa, H. Okabe, S. Ikegami, *Chem. Lett.*, (1984) 1555; (b) C.L. Willis, *Tetrahedron Lett.*, **28** (1987) 6705.
150. (a) K. Sato, A. Yoshimoto, *Chem. Lett.*, (1995) 39; (b) K. Ajisaka, *Tetrahedron Lett.*, **37** (1996) 8795.
151. (a) T. Tsuchiya, Y. Takahashi, M. Endo, S. Umezawa, H. Umezawa, *J. Carbohydr. Chem.*, **4** (1985) 587; (b) W. Karpiesiuk, A. Banaszek, A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **186** (1989) 156.
152. Y. Ichikawa, R. Monden, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Res.*, **172** (1988) 37.
153. W. Szarek, A. Zamojski, *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986) 3827.
154. (a) R.W. Binkley, M.G. Ambrose, *J. Carbohydr. Chem.*, (1984) 1; (b) T.-L. Su, R.S. Klein, J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, **46** (1981) 1790.
155. M. Chmielewski, J. Jurczak, A. Zamojski, *Tetrahedron*, **34** (1978) 2977.
156. N.J. Davies, S.L. Flitsch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1994) 359.
157. Z. Györgydeák, J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, **268** (1995) 85.
158. H. Paulsen, Y. Hayauchi, F.M. Unger, *Liebigs Ann. Chem.*, (1984) 1270 i 1278.
159. F.M. Unger, D. Stix, G. Schulz, *Carbohydr. Res.*, **80** (1980) 191.
160. P.A. McNicholas, M. Batley, J.W. Redmond, *Carbohydr. Res.*, **146** (1986) 219.
161. D. Charon, L. Szabó, M. Cesario, J. Guilhem, *J. Chem. Soc. PT1*, (1982) 3055.
162. (a) K. Okamoto, T. Goto, *Tetrahedron*, **46** (1990) 5835; (b) M.H.D. Postema, *C-Glycoside synthesis*, CRC Press Inc., USA, 1995.
163. K.P. Ravindranathan Kartha, H.J. Jennings, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 2537.
164. H. Gross, I. Farkas, R. Bognar, *Z. Chem.*, **18** (1978) 201.
165. D.J. van der Vleugel, J.W. Zwikker, J.F.G. Vliegthart, *Carbohydr. Res.*, **105** (1982) 19.
166. (a) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis*, (1977) 357; (b) M. Kolb, *Synthesis*, (1990) 171.
167. (a) D.J. Peterson, *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 780.
168. F.A. Carey, A.S. Court, *J. Org. Chem.*, **37** (1972) 1926.
169. J. Nakayawa, K. Fujiwara, M. Hoshino, *Chem. Lett.*, (1975) 1099.
170. (a) K. Arai, M. Oki, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1975) 2183; (b) M. Mikołajczyk, S. Grzejszczak, A. Zatorski, B. Mlotkowska, H. Gross, B. Costisella, *Tetrahedron*, **34** (1978) 3081.
171. E. Calvin, *Silicon in organic synthesis*, Butterworth, Londyn, (1981) 15.
172. M. Mikołajczyk, *Reviews on heteroatom chemistry*, S. Oae (ed.), **2** (1989) 19.
173. D. Mink, G. Deslongchamps, *Synlett*, (1996) 875.
174. M. Mikołajczyk, P. Graczyk, M.W. Wiczorek, *J. Org. Chem.*, **59** (1994) 1672.
175. W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **24** (1983) 4405.
176. A. Banaszek, J. Młynarski, wyniki nieopublikowane.

177. E.J. Corey, B.W. Erickson, *J. Org. Chem.*, **36** (1971) 3553.
178. D. Seebach, E.J. Corey, *J. Org. Chem.*, **40** (1975) 231.
179. R. Harville, S.F. Reed Jr., *J. Org. Chem.*, **33** (1968) 3976.
180. A. Banaszek, W. Karpiesiuk, *Carbohydr. Res.*, **251** (1994) 233.
181. (a) H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.*, **98** (1998) 637; (b) P.P. Kanakamma, N.S. Mani, V. Nair, *Synth. Commun.*, **25** (1995) 3777; (c) H. Huang, Ch.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, **60** (1995) 3100.
182. D. Lafont, P. Boullanger, Y. Chevalier, *J. Carbohydr. Chem.*, **14** (1995) 533.
183. A.R. Beacham, I. Bruce, S. Choi, O. Doherty, A.J. Fairbanks, G.W.J. Fleet, B.M. Skead, J.M. Peach, J. Saunders, D.J. Watkin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9** (1991) 883.
184. A. Vasella, C. Witzig, C. Waldraff, P. Uhlmann, K. Briner, B. Bernet, L. Panza, R. Husi, *Helv. Chim. Acta*, **76** (1993) 2847.
185. M.P. DeNinno, J.B. Etienne, K.C. Duplantier, *Tetrahedron Lett.*, **36** (1995) 669.

9. Supplement

Prezentowany w niniejszej pracy materiał naukowy został opublikowany w formie następujących artykułów:

1. J. Młynarski, A. Banaszek
A novell chemical synthesis of a 3-deoksy-*D-arabino*-heptulosonic acid 7-phosphate (DAHP) derivative and its 2-deoxy analogue
Carbohydr. Res., **295** (1996) 69.
2. J.W. Krajewski, A. Banaszek, J. Młynarski
X-Ray and conformational investigation of isomeric methyl 2,6-anhydro-3-deoxy-hept-2-enoates
Polish J. Chem., **71** (1997) 1618.
3. J. Młynarski, A. Banaszek
New stereoselective routes to the α or β glycosides of 3-deoxy-*D-lyxo*-hept-2-ulosonic acid ester; a simple conversion of methyl glycoside of 3-deoxy-2-ulosonic acid to the α -2-chloride
Carbohydrate Lett., **2** (1997) 409.
4. J. Młynarski, A. Banaszek
Convenient preparation of α - and β -glycosides of novel isomeric 3-deoxy-hept-2-ulosaric acid diesters
Tetrahedron, **53** (1997) 10643.
5. J. Młynarski, A. Banaszek
The first synthesis of the ketene dithioacetals from sugar lactones: a convenient access to 3-ulosonic acids
Tetrahedron. Lett., **39** (1998) 5425.
6. J. Młynarski, A. Banaszek
Synthetic routes to methyl 3-deoxy-aldulosonic acid methyl esters and their 2-deoxy isomers based on the Horner-Emmons and Peterson reaction of sugar lactones
Tetrahedron, **55** (1999) 2785.
7. J. Młynarski, A. Banaszek
Stereospecific synthesis of α glycosides and α disaccharides of ulosonic acids *via* direct addition of alcohols to sugar ketene dithioacetal
Polish J. Chem., **73** (1999) 973.



8. J. Młynarski, A. Banaszek
Synthesis of 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid glycoside (Kdo) and its 2-deoxy analogue: a Horner-Emmons approach
Organic Lett., **1** (1999) 1709.

Niektóre z prezentowanych zagadnień były przedstawione na konferencjach:

1. J. Młynarski, A. Banaszek
Synteza izomerycznych kwasów 3-deoksy-2-heptulozonowych i ich 7-karboksy analogów
IV Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, Łódź, 22-24 stycznia 1997
Poster Abstr. P-59
2. J. Młynarski, A. Banaszek
Synthesis of α - and β -glycosides of all isomeric 3-deoxy-hept-2-ulosaric acids
First German - East-European Carbohydrate Workshop for Field Researches, Rostock-Güstrow
24-27 marca 1997
Referat Abstr. p.35
3. J. Młynarski, A. Banaszek
Ketene thioacetals synthesis from sugar lactones: one carbon homologation of 2-deoxy-hexopyranoses at C-1
XVII Conference on Isoprenoids, Kraków, 21-26 września 1997
Poster Abstr. p 98
4. J. Młynarski, A. Banaszek
The Horner-Emmons reaction of 2-deoxy-hexono-1,5-lactones with 1,3-dithianyl anion: a novel route to 3-deoxy-aldulosonic acid derivatives and their 2,3-dideoxy isomers
Second German - East-European Carbohydrate, Rostock-Güstrow, 24-27 marca 1999
Referat Abstr. p.16
5. J. Młynarski, A. Banaszek
Direct addition of alcohols to sugar ketene dithioacetals: a novel route to the α linked disaccharides of 3-deoxy-2-ulosonic acids
10th European Carbohydrate Symposium, 11-16 lipca 1999, Galway, Irlandia.
PA069

B Org. 232/2000



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.232/2000



70000000015232