



UNIwersytet Jagielloński
w Krakowie

Streszczenie pracy doktorskiej

Stereokontrolowana synteza Idraparyny

mgr Grzegorz Łopatkiewicz

Promotor: prof. dr hab. Jacek Młynarski

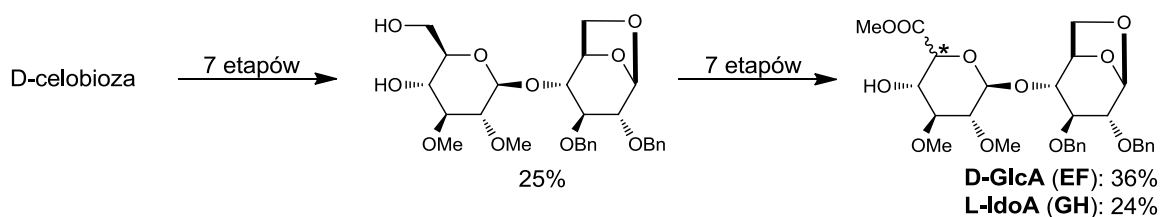
Praca została wykonana w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej

Kraków 2017

Wstępną optymalizację warunków reakcji borowodorowania z następczym utlenieniem przeprowadzono dla 2,3,4-tri-*O*-benzylo-6-deoksy- α -D-ksylo-heks-5-enopiranozydu metylu oraz 2,3,4-tri-*O*-metylo-6-deoksy- α -D-ksylo-heks-5-enopiranozydu metylu. Najlepsze rezultaty otrzymano z zastosowaniem kompleksu $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ jako odczynnika borowodorującego. Wykonano syntezę szeregu pochodnych mono- oraz disacharydów, różniących się grupami zabezpieczającymi, dla których przeprowadzono reakcje borowodorowania. Na podstawie przeprowadzonych badań dowiedziono, że kluczowe dla epimeryzacji są grupy zabezpieczające w pozycjach 1 oraz 4.

Otrzymane rezultaty pozwoliły na zbudowanie generalnego modelu borowodorowania w cukrach. Opisuje on zależność stereoselektywności od rodzaju grup i może stanowić wzór dla odpowiedniego przygotowania cząsteczki przed wykonaniem reakcji epimeryzacji. Pozwala również w dużym stopniu przewidzieć, czy reakcja borowodorowania dla konkretnej pochodnej będzie prowadziła do otrzymania L-cukru jako głównego produktu.

Drugą część pracy stanowiła synteza tytułowej idraparyny. Zgodnie z analizą retrosyntetyczną, konieczne było wprowadzenie grup metylowych w pozycje 2' oraz 3' celobiozy. Oczekiwana selektywność uzyskano przez zabezpieczenie pozostałych grup hydroksylowych w postaci acetonidów i wykonanie reakcji metylowania w pozycjach 2' i 3'. Aby w dalszych etapach otrzymać założony pentasacharyd w wyniku reakcji glikozydowania, konieczne było zabezpieczenie grupy w pozycji 1, w sposób który umożliwiałby do niej łatwy dostęp. Zaproponowano utworzenie pierścienia 1,6-anhydro, który w jednym etapie można otworzyć a następnie przekształcić do postaci z wolną grupą hydroksylową. Dla odpowiednio zabezpieczonego disacharydu, który otrzymano w siedmiu etapach z wydajnością 25% (rysunek 4), wykonano kolejne reakcje przygotowujące do epimeryzacji, wg metodologii opracowanej we wcześniejszej części pracy. Korzystając z zaproponowanego generalnego modelu borowodorowania, pozostawiono wolną grupę hydroksylową w pozycji 4'. W kolejnych siedmiu etapach otrzymano fragmenty **EF** (D-GlcA) oraz **GH** (L-IdoA) pentasacharydu, z wydajnościami odpowiednio 36 oraz 24%.



Rys. 4 Ogólny schemat reakcji otrzymywania fragmentu EF oraz GH.

Fragment **GH** poddano następnie przekształceniom, w wyniku czego w ośmiu etapach otrzymano jego glikozyd metylowy o konfiguracji α z wydajnością 32%.

Monosacharyd, stanowiący fragment **D** pentasacharydu, a zarazem donor do reakcji glikozydowania, zsyntezowano w pięciu etapach z całkowitą wydajnością 58%. Otrzymane fragmenty połączono ze sobą w reakcji glikozydowania korzystając z metody Schmidta.

W wyniku przeprowadzonych badań uzyskano w pełni zabezpieczoną idraparynę w 32 etapach z najdłuższą liniową ścieżką liczącą 23 etapy. Całkowita wydajność reakcji liczona względem 23 etapowej drogi wyniosła 1.7%. Jest to dotąd najkrótsza droga syntezy zabezpieczonej idraparyny.

Produkty uzyskane w trakcie prowadzonych badań poddano wnikliwej analizie (^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, HRMS, skręcalność właściwa, temperatura topnienia). Wartości otrzymanych nadmiarów diastereoizomerycznych określono na podstawie mas wydzielonych czystych diastereoizomerów. Dla kluczowych związków wykonano również analizę 2D NMR (COSY, HSQC), w celu dokładnego potwierdzenia struktury.

Prezentowane w pracy wyniki zostały opublikowane w dwóch artykułach:

1. G. Łopatkiewicz, J. Młynarski *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7545. (IF=4.849)
2. G. Łopatkiewicz, S. Buda, J. Młynarski *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12701. (IF=4.849)