

ALDITOLE I ANHYDROALDITOLE
ALDITOLS AND ANHYDROALDITOLS

**Karol Sikora^{1,2}, Justyna Samaszko-Fiertek¹,
Rafał Ślusarz¹, Beata Liberek¹, Janusz Madaj¹,
Barbara Dmochowska^{*1}**

¹ *Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
ul. Wita Stwosza 63, 80-308 Gdańsk*

² *Wydział Farmaceutyczny Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Al. Gen. Hallera 107, 80-416 Gdańsk
e-mail: basia.dmochowska@ug.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Alditole jako składniki strukturalne aktywnych biologicznie związków
2. Zastosowanie alditoli w syntezie polimerów
3. Metody syntezy alditoli oraz anhydroalditoli

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane

Dr Barbara Dmochowska w roku 1994 ukończyła studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii UG. Tematyka badawcza: tworzenie czwartorzędowych soli *N-D*-glikoamoniowych i alditoliloamoniowych z udziałem amin o potencjalnych właściwościach biologicznych.

Dr hab. Beata Liberek, prof. nadzw. UG, ukończyła studia chemiczne na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Pracę doktorską obroniła w roku 1998, a stopień doktora habilitowanego uzyskała w roku 2009. W latach 1996–1998 asystent, 1998–2009 adiunkt, a od roku 2009 profesor nadzwyczajny UG, Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego. Od roku 2014 kieruje Pracownią Glikochemii. Jest współautorką kilkudziesięciu prac naukowych, głównie z dziedziny chemii węglowodanów.

Dr hab. Janusz Madaj, prof. nadzw. UG, ukończył studia chemiczne na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w roku 1989. W tym samym roku podjął pracę w Zakładzie Chemii Cukrów UG. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał w roku 1995. W latach 1997–8 odbył staż naukowy w Case Western Reserved University w Cleveland, Ohio USA w grupie profesora Vincenta M. Monnier. W roku 2004 uzyskał stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych po przedstawieniu rozprawy na temat: „Badania dróg tworzenia i przemian wybranych związków cukrowych”. Jego aktualne zainteresowania naukowe skupiają się na chemii organicznej ze szczególnym uwzględnieniem chemii węglowodanów. Ostatnio swoje prace koncentruje na badaniach mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich oraz wpływem na to oddziaływanie fragmentów cukrowych.

Dr Justyna Samaszko-Fiertek w roku 2004 ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskała w roku 2010. Jest adiunktem w Pracowni Chemii Cukrów na Wydziale Chemii UG. Tematyka badawcza: badanie mechanizmu oddziaływania wankomycyny ze ścianą komórkową bakterii Gram-dodatnich, opracowanie metod syntezy nowych pochodnych antybiotyków glikopeptydowych.

Mgr Karol Sikora w roku 2010 ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego w Gdańsku - na kierunku chemia, specjalność chemia biologiczna. Tematyka badawcza: synteza, oczyszczanie oraz analiza struktury pochodnych cukrów oraz czwartorzędowych soli amoniowych pochodnych alditoli oraz cukrów. Obecnie zatrudniony na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Nieorganicznej, Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Dr Rafał Ślusarz ukończył studia chemiczne na Uniwersytecie Gdańskim. Także na Wydziale Chemii UG, w 2004 roku uzyskał stopień doktora nauk chemicznych, po obronie rozprawy pt. „Symulowanie dynamiką molekularną blokowania i aktywacji receptorów sprzężonych z białkiem G”. Obecnie zajmuje się badaniem zmian konformacyjnych układów cukrowych i glikoproteinowych podczas swoistego oddziaływania z fragmentami konstrukcyjnymi komórek bakteryjnych oraz enzymami organizmów wyższych metodami modelowania molekularnego. Jego warsztat pracy obejmuje dynamikę molekularną, analizę statystyczną, optymalizację, dokowania oraz badanie oddziaływań międzycząsteczkowych.

ABSTRACT

Alditols belong to the group of acyclic polyols. Formally, they are obtained from the aldose or ketose by reduction of the carbonyl group. Single or double dehydration of alditols provides the cyclic compounds named anhydroalditols and dianhydroalditols, respectively.

Alditols and anhydroalditols are widespread in both animal and plant kingdoms. They are in human blood and urine, and in the amniotic and cerebrospinal fluids.

Herein the applications of alditols and anhydroalditols in medicine and human nutrition are presented. (For example D-mannitol is used as a diuretic agent or in osmotherapy to reduce acutely raised intracranial pressure; isosorbide mononitrate is used against angina pectoris. Xylitol (pentitol) can counteract several diseases, among others, the acute *otitis media*, osteoporosis, tooth decay and helps the remineralization of teeth, thanks to that it found use as an additive to chewing gum [4]. Most alditols including D-mannitol, D-glucitol and 1,4-anhydro-D,L-galactitol, are used as sweeteners and as well as additives for low caloric food or as diets for diabetics. Although they show lower sweetness than glucose or saccharose, their great advantage is that it does not cause a rapid increase of glucose level in blood [5,6]. While nitrates 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol and 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol thanks to the ability of blood vessels relaxant are commonly used for years in the treatment of heart diseases and blood system [10]). It is demonstrated that introduction of alditol or anhydroalditol to biologically active compound may improve its activity. Anhydroalditols are also useful substrates for the stereospecific synthesis of bicyclic compounds. Additionally, alditols and anhydroalditols are promising monomers for synthesis of polymers with interesting properties.

Finally, methods of alditols and anhydroalditols syntheses are presented. Among them we consider: cyclization in an acid medium involving intramolecular dehydration, S_N2 reaction with suitable leaving groups, deamination reaction combined with reduction, reduction of glycosyl halide, tioglycoside and glycoside, and addition of water or hydrogen to the double bond in glycals.

Keywords: alditol, anhydroalditol, dianhydroalditol

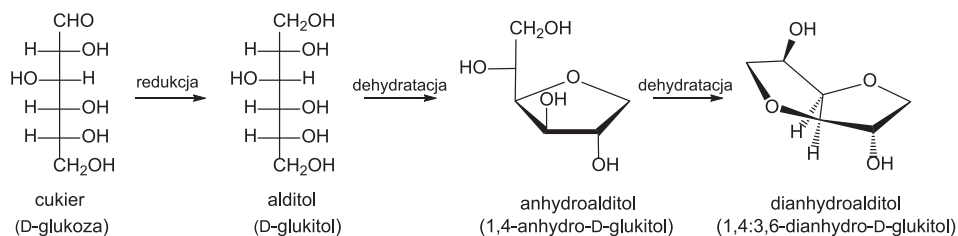
Słowa kluczowe: alditol, anhydroalditol, dianhydroalditol

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	– acetyl
AIBN	– 2-(2-cyjanopropan-2-ylodiazonylo)-2-metylopropanonitril
Bn	– benzyl
Et	– etyl
HIV	– ludzki wirus niedoboru odporności
Ms	– metanosulfonyl (mesyl)
Ph	– fenyl
Tf	– trifluorometanosulfonyl (triflił)

WPROWADZENIE

Alditole to acykliczne poliole, otrzymywane w wyniku redukcji grupy karbonylowej w cukrach, zarówno aldozach jak i ketozach [1]. Jako, że są to pochodne cukrów nazwa alditolu wywodzi się od monosacharydu o danej budowie, poprzez zastąpienie końcówki –oza końcówką –itol. Natomiast anhydro i dianhydroalditole otrzymywane są poprzez pojedyncze (lub podwójne) odwodnienie alditolu, utworzenie wiązania eterowego i powstanie formy pierścieniowej – heterocyklicznej. Dianhydroalditole posiadają dwa wiązania eterowe oraz dwa sprzężone pierścienie heterocykliczne. Na Schemacie 1 przedstawiono przykładowy szlak otrzymywania alditolu, anhydroalditolu i dianhydroalditolu z D-glukozy.



Schemat 1. Otrzymywanie alditolu, anhydroalditolu oraz dianhydroalditolu z D-glukozy

Scheme 1. Preparation of alditol, anhydroalditol and dianhydroalditol from D-glucose

Alditole oraz anhydroalditole rozpowszechnione są zarówno w świecie roślinnym jak i zwierzęcym. W wyniku wielu badań rozpoznano liczne funkcje oraz znaczenie biologiczne niektórych z tych związków. Alditole występują w wielu preparatach medycyny naturalnej, przykładem może być ocet z rośliny sorgo stosowany od wieków w chińskiej medycynie. Zawiera on liczne pochodne cukrów i alditoli, które wykazują czynność przeciw agregacji płytek krwi, w związku z czym przeciwdziałają chorobom sercowo-naczyniowym i udarom [2].

D-Mannitol jest używany jako środek diuretyczny oraz obniżający ciśnienie wewnątrzczaszkowe w urazach głowy. Wykazuje on zdolność do pokonywania bariery krew–mózg, przez co stosowany jest jako dodatek do leków ułatwiających przeniknięcie ich do mózgu. Stosunkowo niedawno odkryto, że D-mannitol może zmniejszać objawy choroby Parkinsona poprzez inhibicję agregacji białek, w tym α -synukleiny [3].

Ksylitol (pentitol) może przeciwdziałać kilkunastu chorobom, między innymi zapaleniu ucha środkowego, osteoporozie, próchnicy a także wspomagać remineralizację zębów, dzięki czemu znalazł zastosowanie jako dodatek do gum do żucia. Ksylitol jako przedstawiciel pentitoli jest wchłaniany przez bakterie próchnicotwórcze jednak w odróżnieniu od alditoli oraz cukrów o sześciu atomach węgla nie jest metabolizowany. W ten sposób inhibuje ich wzrost oraz zapobiega zakwaszeniu jamy ustnej [4].

Bardzo często alditole, w tym: D-mannitol, D-glukitol a także 1,4-anhydro-D,L-galaktitol, stosowane są jako słodziki oraz dodatki do żywności niskokalorycznej, np. w dietach diabetyków. Mimo, że wykazują one słodkość niższą niż glukoza czy sacharoza, ich ogromną zaletą jest to, że nie powodują wzrost poziomu glukozy we krwi [5,6].

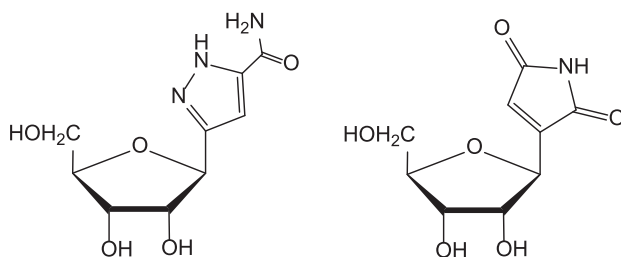
1,5-Anhydro-D-glukitol, który naturalnie występuje we krwi oraz moczu, jest wykorzystywany w diagnostyce jako pierwszy wskaźnik chorób sercowo-naczyniowych [7] oraz cukrzycy [8]. Podanie samego anhydroalditolu pozwala regulować poziom glukozy w trakcie hiperglikemii poprzez obniżenie poziomu glukozy we krwi oraz zwiększenie jej wydalania z moczem [9].

Natomiast, azotany (niesłusznie określane potocznie nitratami) 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu i 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu dzięki zdolności rozkurczającej naczynia krwionośne od lat stosowane są powszechnie w leczeniu chorób serca i układu krwionośnego [10].

1. ALDITOLE JAKO SKŁADNIKI STRUKTURALNE ZWIĄZKÓW AKTYWNYCH BIOLOGICZNIE

Istnieje sporo doniesień literaturowych dotyczących korzystnego wpływu dodania jednostki alditolowej do aktywnego biologicznie związku, pozwalającego w znacznym stopniu zmienić właściwości biologiczne.

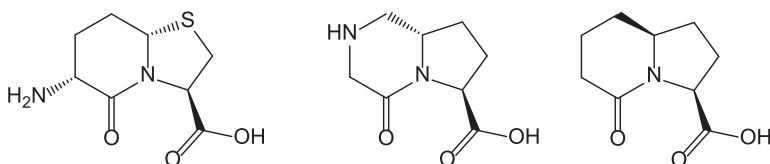
Dużym zainteresowaniem cieszy się wykorzystanie alditoli jako prekursorów w syntezie pseudonukleozydów o aktywności biologicznej: przeciwwirusowej, antybakteryjnej czy przeciwnowotworowej. Najczęstsze modyfikacje to zastąpienie jednostki 2-deoksy-D-rybozy lub D-rybozy w nukleotydach i nukleozydach cząsteczkami 1,5-anhydro-, 2,5-anhydro- oraz 1,4-anhydroalditoli o różnej długości łańcucha węglowodorowego. Związki takie mogą następnie zostać włączone w łańcuch DNA lub RNA. Ważnym czynnikiem w tych procesach jest zdolność wiązania ich przez polimerazy DNA lub RNA, a także ich zdolność do oddziaływań w celu utworzenia par w łańcuchu DNA [11, 12]. Analogi nukleozydów wykazują czynność również w formie niezwiązanej. Przykładem takich związków o strukturze podobnej do nukleozydów są pochodne zaprezentowane na Rysunku 1. Te wyizolowane z bakterii z rodziny *Streptomyces* związki wykazują czynność przeciwbakteryjną, przeciwwirusową oraz przeciwnowotworową [13].



Rysunek 1. Struktura biologicznie aktywnych analogów nukleozydów, pochodnych 1,4-anhydrybitytolu
 Figure 1. Structure of biologically active of nucleosides analogues, derivatives of 1,4-anhydroribitol

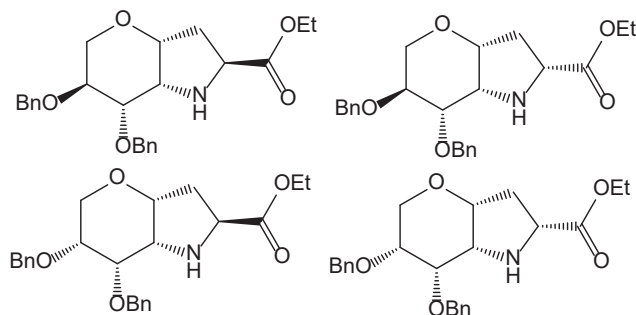
Alditole wykorzystywane są w preparatach farmaceutycznych jako stabilizatory, chronią przed degradacją aktywnych biologicznie związków podczas ich przechowywania oraz zamrażania. W podobny sposób stosowane są pochodne oligogliceroli, których ponadto używa się jako surfaktanty i emulsyfikatory w farmaceutyce i kosmetyce. Pochodne oligogliceroli można otrzymać z anhydroalditoli w tym z 1,5-anhydro-D-mannitolu, 1,5-anhydro-D-galaktitolu oraz 2,5-anhydro-D-mannitolu [14].

Anhydroalditole wykorzystane są jako użyteczne substraty w syntezie aktywnych biologicznie związków. Dzięki swojej budowie, a w szczególności posiadaniu licznych centrów asymetrii są świetną platformą, na bazie której można otrzymać bardzo wiele różnych związków [10]. Na przykład, Ella-Menye i in. [15] w oparciu o anhydroalditole przeprowadzili syntezę analogów usztywnionych bicyklicznych aminokwasów (aeruginozany, Rys. 2), które są częstym motywem strukturalnym, występującym między innymi w związkach pozyskiwanych z organizmów morskich. Związki z tej grupy wykazują właściwości inhibitujące trombiny oraz proteazy serynowe i dlatego stosowane są jako antykoagulanty.



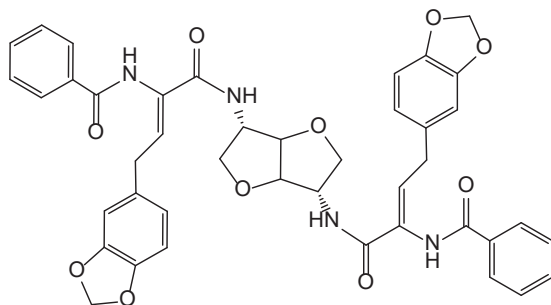
Rysunek 2. Struktura usztywnionych, bicyklicznych aminokwasów występujących w aeruginozanach
 Figure 2. Structure of strained cyclic amino acids found in aeruginosa

Wspomniani autorzy, wychodząc z 1,5-anhydro-D-mannitolu oraz 1,5-anhydro-D-glukitolu, na drodze wieloetapowych syntez otrzymali zaprezentowane na Rysunku 3 związki, które mogą być wykorzystane do syntezy związków z grupy aeruginozanów.



Rysunek 3. Struktura analogów bicyklicznych aminokwasów, zsyntezowanych przez Ella-Menye i in. [15]
 Figure 3. Structure of cyclic analogues of amino acids, synthesized by Ella-Menye et al. [15]

1,4:3,6-Dianhydroheksitole mogą być wykorzystane również do syntezy mime-tyków aminokwasów. I tak, na przykład 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol użyto do syntezy pseudopeptydów (Rys. 4), które przebadano pod kątem inhibicji proteaz wirusowych, w tym wirusa zapalenia wątroby typu C. Okazało się, że takie pseudo-peptydy wykazują czynność przeciwwirusową, poprzez blokowanie proteazy serynowej, która jest niezbędna w replikacji wirusa [16, 17].



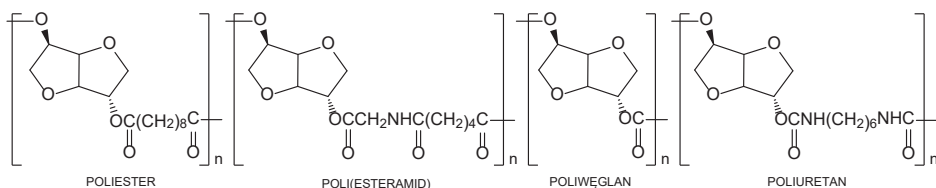
Rysunek 4. Struktura pseudopeptydu pochodzącego od dianhydroheksitolu
 Figure 4. Structure of pseudopeptid derived from dianhydrohexitol

Otrzymano także peptyd posiadający przyłączyoną jednostkę 2-amino-1,4-anhydro-2-deoksy-D-glukitolu. Modyfikowany peptyd stanowi fragment domeny białkowej wirusa HIV, odpowiedzialnej za łączenie się z komórkami podczas infekcji. W porównaniu z samym peptydem pochodną zawierającą przyłączyoną jednostkę 2-amino-1,4-anhydro-2-deoksy-D-glukitolu wykazuje większą stabilność *in vivo* oraz lepsze pobudzenie odpowiedzi immunologicznej i wydzielanie przeciwciał neutralizujących wirus HIV-1 [18].

2. ZASTOSOWANIE ALDITOLI W SYNTEZIE POLIMERÓW

Dzięki dostępności oraz ze względu na pochodzenie ze źródeł naturalnych, niektóre alditole i anhydroalditole znalazły zastosowanie w chemii polimerów. Potencjalnie polimery, pochodne alditoli, powinny cechować się lepszymi właściwościami, biokompatybilnością oraz być bardziej przyjazne środowisku, co może pozwolić na ich bardzo szerokie zastosowanie, np. w medycynie.

Szczególne zainteresowanie skierowane jest w stronę wykorzystania 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitolu oraz 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu. Otrzymano liczne kopolimery tych dianhydroheksitoli: poliamidy, poliestry, poli(estroamidy), poli(estroimidy), poliwęglany, poliuretany oraz polieterany (Rys. 5). Spośród nich częściej stosowany jest 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitol, który jest znacznie tańszy oraz handlowo dostępny.

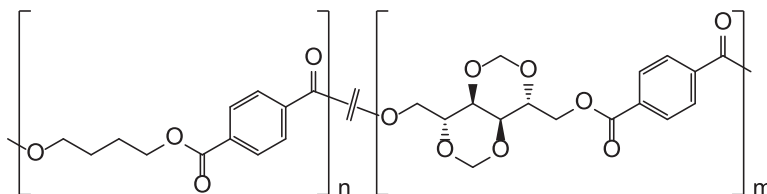


Rysunek 5. Przykładowe kopolimery 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu

Figure 5. Examples of copolymers of 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol

Otrzymane polimery przeważnie cechowały się bardzo dobrymi właściwościami termicznymi, szczególnie temperaturą zeszklenia a także biodegradowalnością. Zwiększona odporność termochemiczna spowodowana była sztywnością monomeru dianhydroalditolowego. Jednakże, na chwilę obecną, zastosowanie 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu jako monomeru jest ograniczone ze względu na niską reaktywność drugorzędowych grup hydroksylowych. Z tego też powodu większość znanych dziś kopolimerów 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu cechuje się stosunkowo niskimi masami cząsteczkowymi. Wyjątkiem okazały się poliuretany 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu, które otrzymuje się z dobrymi wydajnościami i wysokimi masami cząsteczkowymi, w stosunkowo łagodnych warunkach. W większości pozostałych polimerów zwiększenie zawartości monomerów 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu powyżej 10% (w stosunku molowym) znacznie utrudnia polimeryzację, wymuszając zastosowanie bardziej drastycznych warunków polimeryzacji. Powoduje to częściowy rozkład i ciemnienie otrzymanych polimerów. Pomimo sporych trudności, prace badawcze są kontynuowane i prawdopodobnie niebawem wprowadzone zostaną do użytku materiały zawierające monomery 1,4:3,6-dianhydro-D-heksitolowe. Spory potencjał aplikacyjny mają poliestry 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu stosowane do pakowania oraz produkcji przedmiotów otrzymywanych metoda wtryskową [19–22].

Podobne prace zostały przeprowadzone z zastosowaniem łańcuchowych alditoli. Otrzymane zostały poliestry, poliamidy a także politereftalany, gdzie zastosowano jednostki alditolowe: D-mannitolu [23,24], L-iditolu [25], L-arabinitolu oraz ksylitolu [26, 27]. Na etapie syntezy omawianych polimerów drugorzędowe grupy hydroksylowe, w celu zapobieżenia niepożądanym reakcjom, zostały przekształcone w pochodne eterowe, metylowe a także benzytowe. Następnie, tak otrzymane pochodne poddane zostały reakcjom polimeryzacji. Przykładem może być synteza poliestrów D-mannitolu posiadających mostki metylenowe pomiędzy grupami hydroksylowymi przy atomach węgla 2 i 4 oraz 3 i 5 (Rys. 6).



Rysunek 6. Struktura kopolimeru poli(tereftalan butylenu) oraz D-mannitolu
Figure 6. Structure of copolymer of poly(butylene terephthalate) and D-mannitol

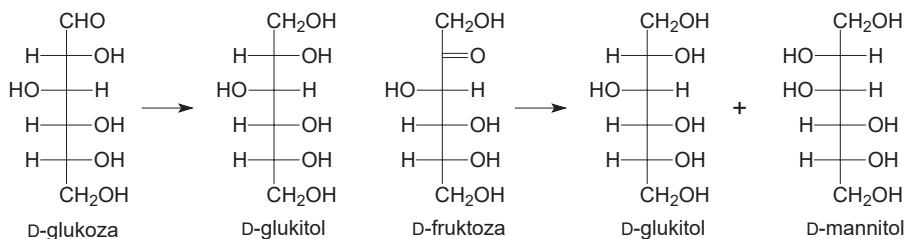
Usztywnienie łańcucha alditolowego powoduje wzrost stabilności termicznej otrzymanych kopolimerów. Zastosowanie D-mannitolu z chronionymi drugorzędowymi grupami hydroksylowymi pozwala na otrzymanie polimerów o wysokich masach cząsteczkowych, porównywalnych z klasycznymi politereftalanami. Wiąże się to z dużo wyższą reaktywnością pierwszorzędowych grup hydroksylowych zaangażowanych w reakcję polimeryzacji, w porównaniu z omawianymi 1,4:3,6-dianhydroheksitolowymi monomerami [23].

Mimo sporych wad, polimery zawierające podstawniki alditolowe wciąż znajdują się w centrum zainteresowania i prawdopodobnie w niedługim czasie znajdą zastosowanie ze względu na ich biokompatybilność, wynikającą z zastosowania nietoksycznych jednostek monomerycznych.

3. METODY SYNTEZY ALDITOLI, ANHYDROALDITOLI ORAZ DIANHYDROALDITOLI

Synteza alditoli, anhydro- i diahydroalditoli została w szeroki sposób opisana w literaturze. Alditole będące polihydroksyalkoholami otrzymuje się najczęściej w wyniku reakcji redukcji grupy karbonylowej monoz: aldoz lub ketoz. Najczęściej stosowanymi odczynnikami redukującymi są LiAlH_4 w przypadku środowisk niewodnych lub NaBH_4 dla roztworów wodnych. Mechanizm tych reakcji zakłada redukcję grupy aldehydowej bądź ketonowej przez anion wodorkowy. W wyniku redukcji aldoz powstaje jeden alditol, natomiast w przypadku redukcji ketoz powstają dwa produkty, alditole będące epimerami. Tak więc, redukcja D-glukozy

prowadzi do D-glukitolu, a redukcja D-fruktozy do mieszaniny D-glukitolu i D-mannitolu (Schemat 2).



Schemat 2. Redukcja aldozy (D-glukoza) oraz ketozy (D-fruktoza)

Scheme 2. Reduction of aldose (D-glucose) and ketose (D-fructose)

Metody wykorzystujące wodorki metali są powszechnie stosowane w skali laboratoryjnej. Jednak, w syntezie na skalę przemysłową szersze zastosowanie znalazły metody polegające na redukcji wodorem w obecności odpowiednich katalizatorów (np. Pd/C).

O ile synteza alditoli nie nastęrcza specjalnych problemów, to synteza anhydro i dianhydroalditoli jest dużo bardziej skomplikowana. Synteza anhydroalditolu polega na odwodnieniu alditolu i utworzeniu mostka eterowego pomiędzy dwoma fragmentami alditolu. Mnogość grup wodorotlenowych w alditolu powoduje, że dehydratacja, a tym samym cyklizacja alditolu do anhydroalditolu, może przebiegać na różne sposoby prowadząc do powstania wielu izomerów.

W literaturze odnotowano kilka metod syntezy anhydroalditoli. Najczęściej spotykane to:

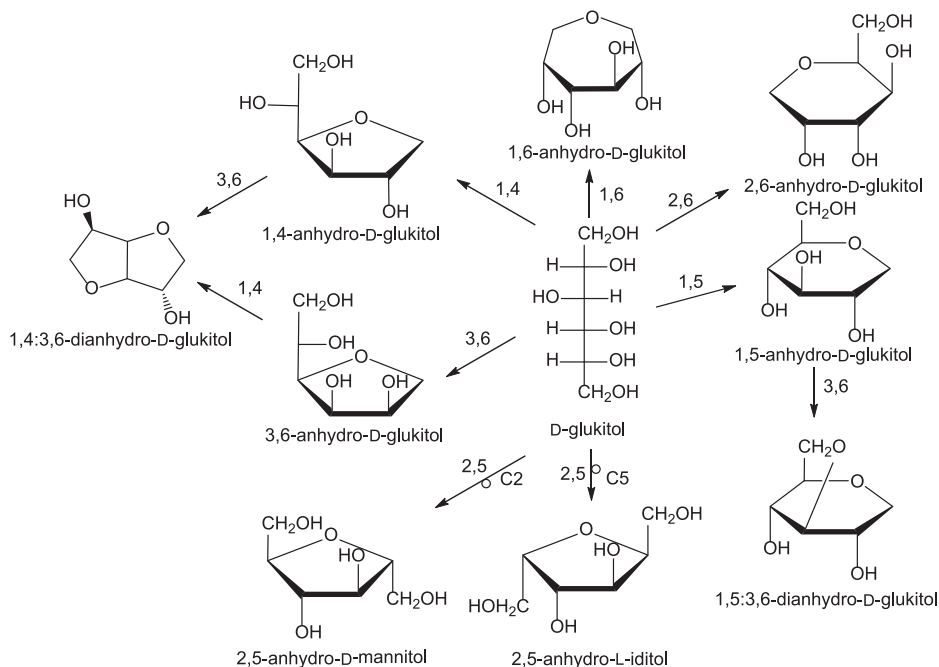
- cyklizacja w środowisku kwaśnym polegająca na wewnątrzcząsteczkowej dehydratacji,
- reakcja S_N2 z odpowiednimi grupami odchodzącymi,
- reakcja deaminacji połączona z redukcją,
- redukcja halogeno- i tiopochodnych cukrów oraz glikozydów,
- addycja wody lub wodoru do wiązania podwójnego w glikalach,
- przekształcenie biomasy.

Pierwsza z wymienionych metod, dehydratacja w środowisku kwaśnym, polega na ogrzewaniu roztworu alditolu oraz kwasu. Najczęściej stosowane są kwasy nieorganiczne takie jak kwas siarkowy(VI) lub solny [28–30]. Istnieją doniesienia dotyczące dehydratacji alditoli bez dodatku kwasu, a w obecności zeolitów [31, 32].

Cykliczna dehydratacja w środowisku kwaśnym w wykonaniu jest niezwykle prosta, jednak posiada jedną bardzo ważną wadę. W większości przypadków prowadzi do skomplikowanej mieszaniny produktów. Poza możliwością reakcji pomiędzy różnymi centrami w cząsteczce alditolu, powodującą powstanie różnej wielkości pierścieni heterocyklicznych, pod uwagę należy brać także możliwość zmiany konfiguracji atomu węgla w wyniku reakcji oraz otrzymanie innych produktów, np.:

międzycząsteczkowej dehydratacji lub chloropochodnych, gdy użyty zostanie kwas solny.

Istnieje wiele doniesień dotyczących dehydratacji alditoli o różnej wielkości (tetrityli, pentityli i heksityli). Jednym z przykładów może być odwodnienie D-glukitolu, D-mannitolu lub galaktitolu prowadzone w 5% roztworze kwasu siarkowego(VI) w temperaturze 200°C opisane przez Wiśniewskiego i in. [28]. Za pomocą kapilarnej chromatografii gazowej ustalili oni skład mieszaniny produktów odwodnienia (Schemat 3).

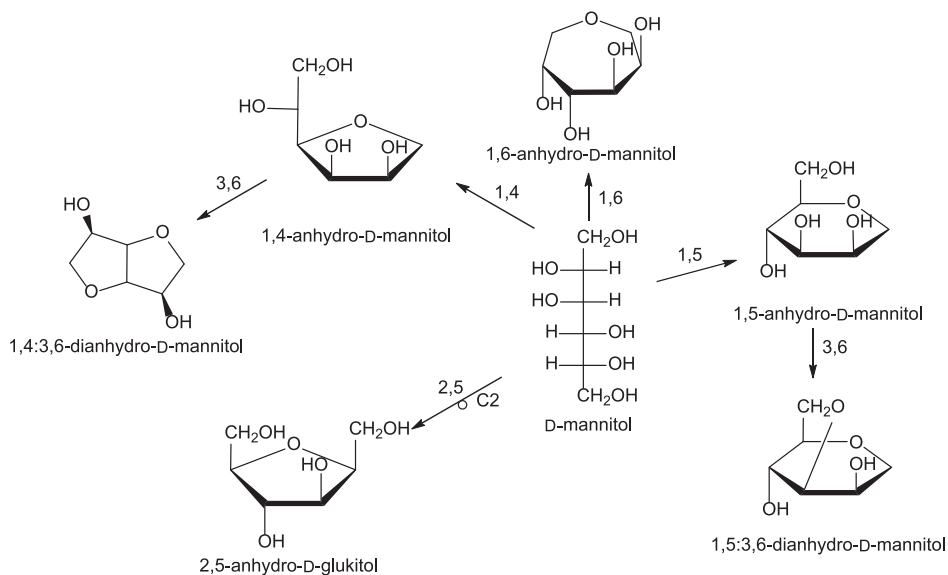


Schemat 3. Możliwe produkty odwodnienia D-glukitolu w środowisku kwaśnym [28]

Scheme 3. Possible dehydration products of D-glucitol in an acidic solution [28]

W wyniku reakcji dehydratacji D-glukitolu (trwającej 30 min.) otrzymano mieszaninę siedmiu produktów składających się z: 1,4-anhydro-D-glukitolu oraz 3,6-anhydro-D-glukitolu z sumaryczną wydajnością 68%, 1,5-anhydro-D-glukitolu oraz 2,6-anhydro-D-glukitolu (około 2%), 2,5-anhydro-L-itytolu (27%), 2,5-anhydro-D-mannitolu (3%) oraz śladowe ilości 1,6-anhydro-D-glukitolu (Schemat 3). Natomiast, w reakcji dehydratacji D-mannitolu otrzymano mieszaninę trzech produktów: 1,4-anhydro-D-mannitolu (37%), 2,5-anhydro-D-glukitolu (61%) oraz 1,5-anhydro-D-mannitolu (2%). Wyniki sugerują, że w opisanych warunkach preferowane jest powstawanie pierścieni pięciocłonowych (furanozowy) oraz, że możliwa jest zmiana konfiguracji atomu węgla nawet w stosunkowo łagodnych warunkach.

Analogiczne badania wykonano dla D-glukitolu i D-mannitolu, stosując do dehydratacji 3 M kwas siarkowy(VI) [33]. Głównym produktem dehydratacji D-glukitolu w tych warunkach był 1,4-anhydro-D-glukitol, natomiast wydłużenie czasu reakcji prowadziło do dalszej reakcji dehydratacji i powstania 1,4:3,6-dianhydro-D-glukitolu. Z kolei, w przypadku D-mannitolu powstała bardziej złożona mieszanina produktów. Podobnie, jak w przypadku opisanym wyżej, w przewodzie powstały produkty o pierścieniu pięcioczołowym: 1,4-anhydro-D-mannitol oraz 2,5-anhydro-D-glukitol. Zaobserwowano także tworzenie niewielkich ilości 1,5-anhydro-D-mannitolu. Przedłużenie czasu reakcji prowadziło do następczych reakcji dehydratacji i przekształcenia 1,4-anhydro-D-mannitolu w 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol (Schemat 4) [33].

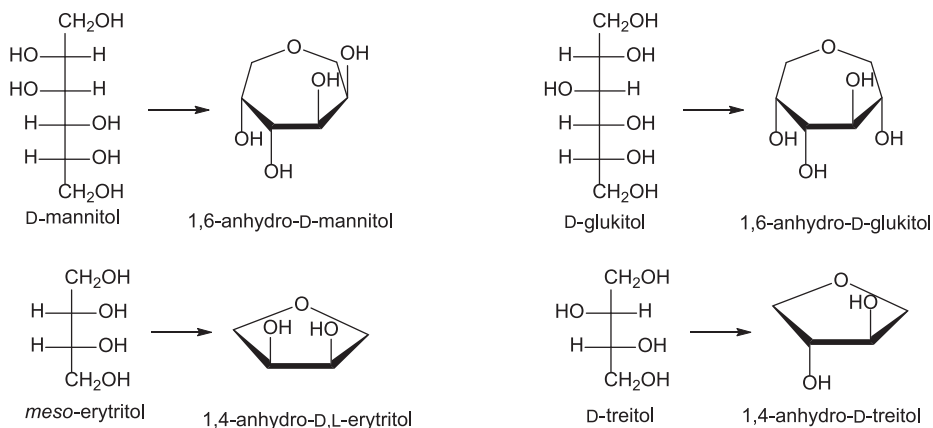


Schemat 4. Wybrane produkty dehydratacji D-mannitolu [33]

Scheme 4. Selected products of dehydration of D-mannitol [33]

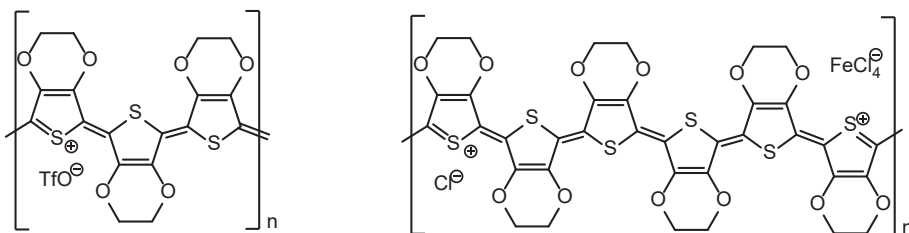
Mechanizm reakcji cyklizacji w środowisku kwaśnym zakłada w pierwszym etapie protonowanie grupy hydroksylowej, a następnie atak nukleofilowy kolejnej grupy hydroksylowej z równoczesnym oderwaniem cząsteczki wody. W ten sposób powstaje wiązanie eterowe. Do zmiany konfiguracji jednostki alditolowej dochodzi w przypadku przebiegu reakcji na asymetrycznym atomie węgla [33].

W dwóch pracach, Onorato i in. [34] oraz Pavlik i in. [35] opisali cyklodehydratację alditoli prowadzącą do pierścieni heterocyklicznych o maksymalnej wielkości. Oznacza to, że z tetritoli otrzymano 1,4-anhydroalditole, a z heksitoli 1,6-anhydroheksitole (Schemat 5). Wydajności otrzymanych produktów wyniosły około 80%. Należy podkreślić, że wcześniej nie opisano tak wydajnych syntez tego typu anhydroalditoli. Zazwyczaj powstawały one w ilościach śladowych.



Schemat 5. Cyklodehydratacja alditoli prowadząca do anhydroalditoli o maksymalnej wielkości pierścienia
Scheme 5. Cyclodehydration of alditols to anhydroalditols with a maximum ring size

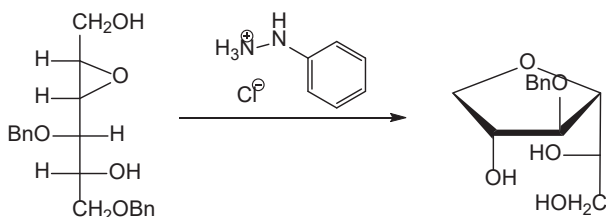
W reakcjach tych wykorzystano jako katalizatory: kwas trifluorometanosulfony, kwas *p*-toluenosulfony [35] lub polimeryczne katalizatory, których struktura przedstawiona została na Rysunku 7 [34].



Rysunek 7. Struktura polimerów zastosowanych przez Onorato i in. [33]
Figure 7. Structure of the polymers used by Onorato et al. [33]

Mimo niezaprzeczalnej użyteczności metody prowadzenia odwodnienia alditoli za pomocą kwasów, bardziej preferowane są metody prowadzące w sposób selektywny do jednego produktu. Reakcje takie wymagają przeważnie zastosowania substratu częściowo chronionego, zawierającego co najmniej jedną dobrze odchodzącą grupę w reakcji S_N2 . Budowa taka pozwala na lepszą kontrolę rodzaju powstającego anhydroalditoli. Najczęściej wykorzystuje się pochodne alditoli zawierające grupy epoksydowe [36, 37] oraz estry sulfonowe [38–40]. Przykładem wykorzystania grup epoksydowych może być opisana przez Reddy i in. [36] synteza anhydroheksitoli. W reakcji zastosowane zostały alditole posiadające grupy hydroksylowe przeprowadzone w pochodne benzylowe oraz posiadające mostki epoksydowe pomiędzy drugim i trzecim atomem węgla w jednostce alditolu. Na Schemacie 6 zaprezentowana została jedna z przeprowadzonych syntez. W obecności katalizatora (chlorowodorku fenylodrazyny) doszło do cyklizacji z rozerwaniem mostka

epoksydowego i utworzeniem 3,6-anhydroheksitolu o pierścieniu furanozowym. W reakcji zamknięcia pierścienia bierze udział terminalna grupa hydroksylowa w postaci pochodnej benzylowej. W trakcie reakcji dochodzi do usunięcia grupy benzylowej i utworzenia wiązania eterowego. Przeprowadzono szereg syntez, gdzie jako substraty zastosowano alditole o różnej konfiguracji, otrzymując produkty z bardzo dobrymi (około 80%) wydajnościami.

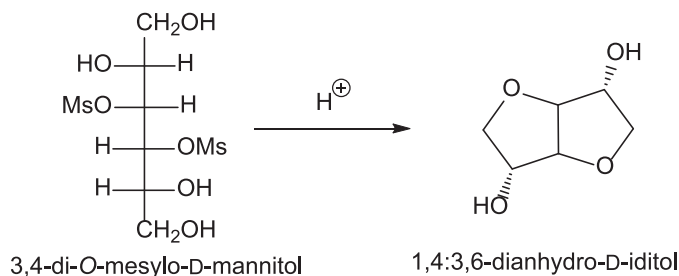


Schemat 6. Synteza 3,6-anhydroalditolu opisana przez Reddy i in. [36]

Scheme 6. Synthesis of 3,6-anhydroalditol described by Reddy et al. [36]

W podobnej reakcji z 1,2:5,6-dianhydro-3,4-di-*O*-benzylo-*D*-mannitolu, poprzez rozerwanie mostków epoksydowych, otrzymano 2,5-anhydro-*D*-glukitol [13].

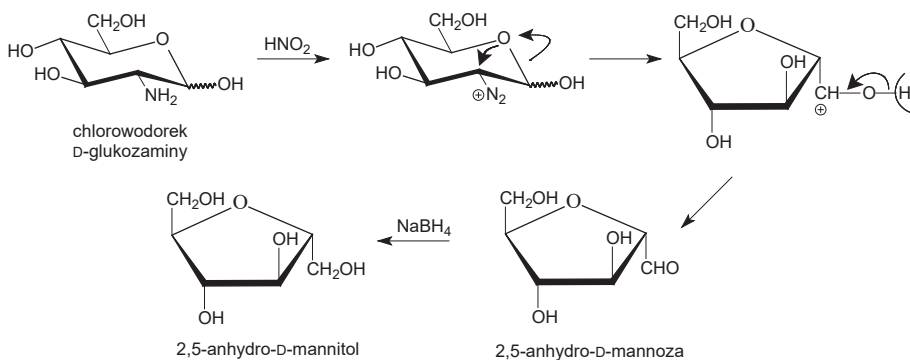
1,4:3,6-Dianhydro-*D*-iditol otrzymano z 3,4-di-*O*-mesylo-*D*-mannitolu. W reakcji w środowisku kwaśnym, dochodzi do powstania ilościowego dianhydroheksitolu o zmienionej konfiguracji atomów węgla C-3 oraz C-4 (Schemat 7) [38].



Schemat 7. Synteza 1,4:3,6-dianhydro-*D*-iditolu [38]

Scheme 7. Synthesis of 1,4:3,6-dianhydro-*D*-iditol [38]

Bardzo użyteczną metodą syntezy anhydroalditoli, zarówno wydajną jak i bardzo selektywną, jest reakcja deaminacji *D*-glukozaminy przy pomocy kwasu azotowego(III), połączona z redukcją ugrupowania aldehydowego. Metoda ta okazała się szczególnie użyteczna w syntezie 2,5-anhydro-*D*-mannitolu. Do reakcji zastosowano chlorowodorek *D*-glukozaminy oraz inne pochodne, np. metylowy glikozyd. Jednakże najlepsze wyniki uzyskano dla 2-amino-2-deoksy-*D*-glukozy. Ogólny schemat reakcji został przedstawiony na poniższym Schemacie 8 [41, 43].



Schemat 8. Synteza 2,5-anhydro-D-mannitolu w reakcji deaminacji D-glukozaminy

Scheme 8. Synthesis of 2,5-anhydro-D-mannitol in deamination reaction of D-glucosamine

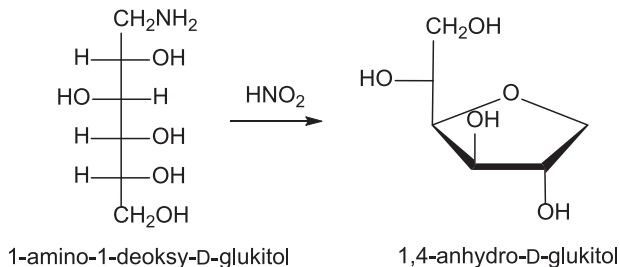
Przeprowadzono szereg reakcji deaminacji połączonych z redukcją dla D-glukozaminy oraz jej pochodnych [41, 42]. Na podstawie przeprowadzonych syntez stwierdzono, że w reakcji tej istotne jest utworzenie formy cyklicznej (piranozowej) D-glukozaminy, występującej w przewodzie w roztworze wodnym. Następnie, pod wpływem kwasu azotowego(III) otrzymanego w reakcji kwasu octowego oraz azotynu sodu, grupa aminowa przeprowadzona zostaje w kation diazoniowy. Mechanizm zakłada następnie atak nukleofilowy heterocyklicznego atomu tlenu z jednoczesnym rozerwaniem wiązań: tlen heterocykliczny-węgiel anomeryczny oraz azot-węgiel z utworzeniem wiązania eterowego. Ponieważ reakcja zachodzi według mechanizmu S_N2 powstający produkt ma konfigurację D-manno. W ostatnim etapie grupa aldehydowa zostaje zredukowana przy pomocy NaBH_4 do 2,5-anhydro-D-mannitolu (Schemat 8).

Próby otrzymania 2,5-anhydro-D-glukitolu w podobnej reakcji deaminacji z wykorzystaniem chlorowodoru 2-amino-2-deoksy-D-mannozy nie powiodły się. W reakcji tej zamiast wewnątrzcząsteczkowego ataku nukleofilowego z utworzeniem anhydrozwiązku dochodzi do ataku cząsteczki rozpuszczalnika – wody, co prowadzi do powstania D-glukozy [44]. Zaplanowany produkt otrzymano inną metodą, poprzez zastosowanie do reakcji tlenku rtęci(II) zamiast kwasu azotowego(III). Taki katalizator powoduje powstanie 2,5-anhydro-D-glukozy, którą w dalszych etapach można zredukować do 2,5-anhydro-D-glukitolu [45].

W oparciu o powyższe wyniki Horton i in. [41] wywnioskowali, że reakcja deaminacji zależy zarówno od konfiguracji jak i konformacji jaką przyjmuje jednostka cukrowa. Reakcja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji połączona z deaminacją preferowana jest gdy grupa aminowa (przy drugim atomie węgla) jest w położeniu ekwatorialnym (D-glukozamina), natomiast gdy grupa jest w położeniu aksjalnym dochodzi do przyłączenia cząsteczki wody (D-mannozamina).

Deaminacja połączona z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją znalazła także zastosowanie w syntezie innych anhydrozwiązków a także epoksydowych pochodnych cukrów. Na przykład, z 1-amino-1-deoksy-D-heksitolu otrzymano

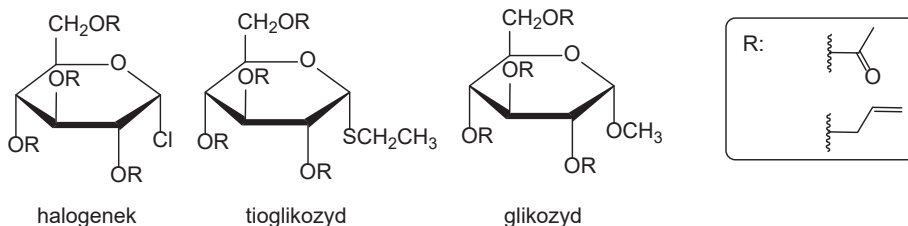
1,4-anhydro-D-heksitole (Schemat 9) [46-48]. Z kolei, z 2-amino-1,6-anhydro-4-O-benzylo-2-deoksy- β -D-glukopiranozy uzyskano 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzylo- β -D-mannopiranozę a 1,6:3,4-dianhydro- β -D-galaktopiranozę zsyntezowano z 4-amino-1,6-anhydro-2-deoksy- β -D-glukopiranozy [49].



Schemat 9. Synteza 1,4-anhydro-D-glukitolu z 1-amino-1-deoksy-D-glukitolu [46-48]

Scheme 9. Synthesis of 1,4-anhydro-D-glucitol from 1-amino-1-deoxy-D-glucitol [46-48]

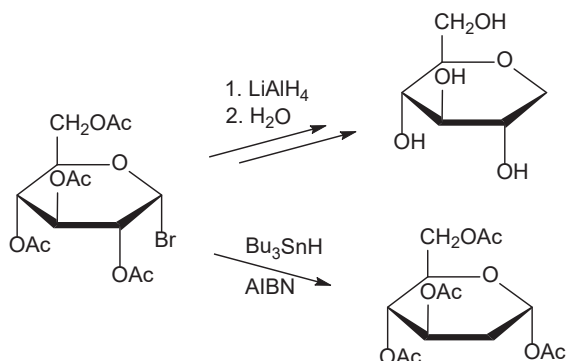
Kolejną bardzo użyteczną metodą syntezy 1,4- i 1,5-anhydroalditoli jest substytucja anionem wodorowym z usuwaniem podstawników znajdujących się przy anomerycznym atomie węgla piranoz i furanoz. Najczęściej wykorzystywane są do tego halogenki glikozyłu [50], tioglikozydy [51], a także glikozydy [52] (Rys. 8).



Rysunek 8. Struktura przykładowych substratów stosowanych w reakcji redukcji anomerycznego atomu węgla

Figure 8. Examples of structure of substrates used in the reduction reaction of the anomeric carbon

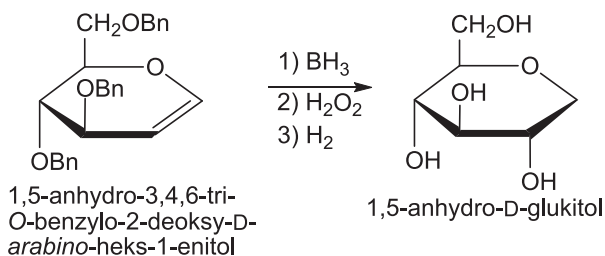
Powyzsze związki redukuje się do anhydroalditoli przy pomocy wodorków metali takich jak: LiAlH_4 [50], Bu_3SnH [52,53] lub Et_3SiH [52]. Przykładem takich syntez może być otrzymywanie 1,5-anhydroheksitoli, w których to bromek lub chlorek tetra-O-acetyloglikopiranozyli redukowany jest przy pomocy tetrahydroglinianu litu (Schemat 10).



Schemat 10. Redukcja bromku 2,3,4,6-tetra-*O*-acetylo- α -*D*-glukopiranozyli
 Scheme 10. Reduction of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -*D*-glucopyranosyl bromide

Z powodzeniem otrzymano w ten sposób anhydroalditole takie jak: 1,5-anhydro-*D*-glukitol, 1,5-anhydro-*D*-galaktitol, 1,5-anhydro-*D*-mannitol [15, 50, 55], 2-amino-1,5-anhydro-2-deoksy-*D*-glukitol [54]. W przypadku redukcji glikofuranozydów otrzymano odpowiednio 1,4-anhydroalditole [56]. W trakcie redukcji acetylowanych halogenków glikozyli za pomocą wodorków metali dochodzi czasem do niepożądanego migracji grupy *O*-acetylowej. Wówczas produktem redukcji jest 2-deoksycukier zamiast anhydroalditolu (Schemat 10) [57]. Główną zaletą tej metody jest fakt otrzymywania jednego anhydroalditolu o ściśle określonej wielkości pierścienia heterocyklicznego i konfiguracji centrów stereogenicznych.

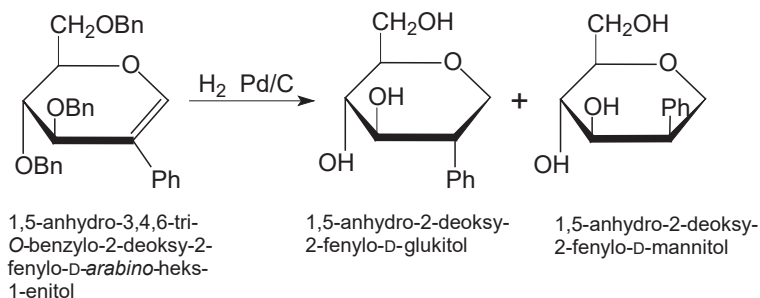
Kolejną ciekawą metodą jest wykorzystanie 1,2-nienasyconych pochodnych cukrów - glikali. Addycja cząsteczki wody poprzez hydroborowanie, połączona z utlenieniem, prowadzi do powstania anhydroalditolu. Dla przykładu, z 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzylo-2-deoksy-*D*-*arabino*-heks-1-enitolu poprzez addycję wody i usunięcie osłon *O*-benzylowych otrzymano 1,5-anhydro-*D*-mannitol (Schemat 11) [58].



Schemat 11. Addycja wody do 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzylo-2-deoksy-*D*-*arabino*-heks-1-enitolu
 Scheme 11. Addition of water to 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-*D*-*arabino*-hex-1-enitol

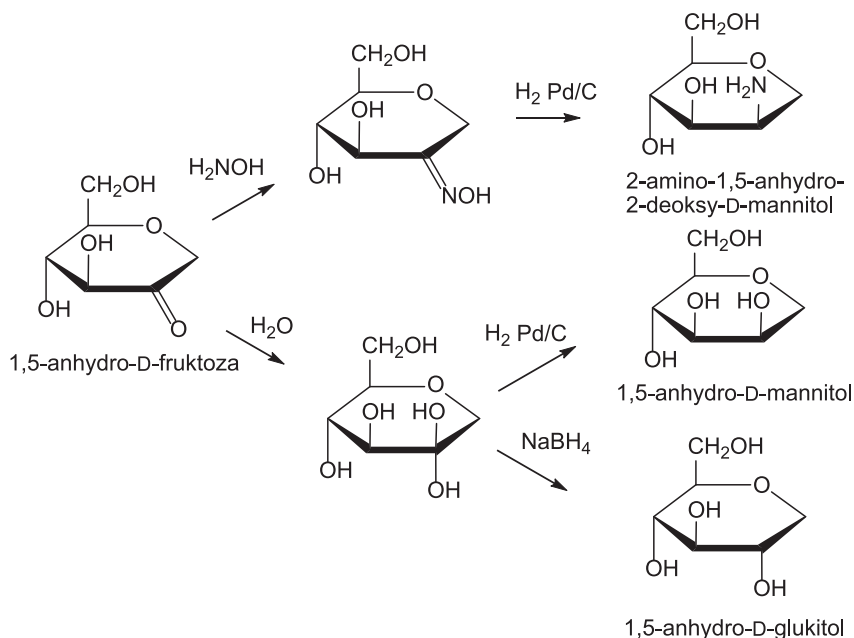
Natomiast, poprzez redukcję wodorem 1,5-anhydro-3,4,6-tri-*O*-benzylo-2-deoksy-2-fenilo-*D*-*arabino*-heks-1-enitolu można otrzymać 1,5-anhydro-2-deoksy-2-fenilo-*D*-mannitol oraz 1,5-anhydro-2-deoksy-2-fenilo-*D*-glukitol. Jednakże,

reakcja addycji wodoru jest mniej stereospecyficzna niż opisana wyżej addycja wody, dlatego też w reakcjach tego typu powstaje mieszanina dwóch epimerów. W tym szczególnym wypadku powstaje w znaczącej przewadze produkt o konfiguracji D-manno (Schemat 12) [59].



Schemat 12. Uwodornienie 1,5-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoksy-2-fenylo-D-arabino-heks-1-enitolu
 Scheme 12. Hydrogenation of 1,5-anhydro-3,4,6-tri-O-benzyl-2-deoxy-2-phenyl-D-arabino-hex-1-enitol

W syntezie różnych pochodnych anhydroalditoli użytecznym substratem może być 1,5-anhydro-D-fruktoza. Można z niej, w kilku etapach, z bardzo dobrymi wydajnościami otrzymać m.in. takie anhydroalditole jak: 1,5-anhydro-D-mannitol, 1,5-anhydro-D-glukitol, 2-amino-1,5-anhydro-2-deoksy-D-mannitol (Schemat 13) [60, 61].



Schemat 13. Synteza anhydroalditoli z 1,5-anhydro-D-fruktozy
 Scheme 13. Synthesis of anhydroalditols from 1,5-anhydro-D-fructose

UWAGI KOŃCOWE

Obecnie wprowadzane na rynek substancje chemiczne powinny wykazywać się istotnymi cechami: pochodzić z źródeł odnawialnych, łatwo dostępnych, o dobrym czynnikiem ekonomicznym, być specyficzne, skuteczne oraz biodegradowalne. Przedstawicielami tej klasy związków mogą być alditole (i pochodne), które mają szerokie zastosowanie, np. jako: leki, stabilizatory szczepionek antywirusowych, solubilizatory, czynniki korygujące smak czy surowce do produkcji żywic i olejów szybko schnących.

W niniejszej pracy omówiono metody syntezy, budowę i zastosowanie alditoli i anhydroalditoli, które mogą być użyte jako substraty w syntezie związków aktywnych biologicznie. Dodanie jednostek alditolowych (anhydroalditolowych) może poprawić specyficzność leków przeciwnowotworowych oraz ograniczyć niepożądaną cytotoksyczność leku wobec innych komórek organizmu.

PODZIĘKOWANIA

Praca dedykowana jest śp. Profesorowi Andrzejowi Wiśniewskiemu.
Praca została wykonana w ramach funduszu DS 530-8455-D 501-16.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] IUPAC Recommendations, *Pure & Appl. Chem.*, 1995, **67**, 1307.
- [2] J. Li, G. Yu, J. Fan, *J. Ethnopharmacol.*, 2014, **155**, 285.
- [3] R. Shaltiel-Karyo, M. Frenkel-Pinter, E. Rockenstein, C. Patrick, M. Levy-Sakin, A. Schiller, N. Egoz-Matia, E. Masliah, D. Segal, E. Gazit, *J. Biol. Chem.*, 2013, **288**, 17579.
- [4] K.K. Mäkinen, *Med. Hypotheses*, 2000, **54**, 603.
- [5] G. Livesey, *Nutr. Res. Rev.*, 2003, **16**, 163.
- [6] M. Hendrick, B. J. Morton, R. J. Rafka, *Use of 1,4-anhydroglucitol/galactitol in low calorie food products, and a method of preparing 1,4-anhydro-DL-galactitol*, US006007848, 1999.
- [7] M. Watanabe, Y. Kokubo, A. Higashiyama, Y. Ono, Y. Miyamoto, T. Okamura, *Atherosclerosis*, 2011, **216**, 477.
- [8] M. Koga, J. Murai, H. Saito, M. Mukai, S. Kasayama, A. Imagawa, T. Hanafusa, *Clin. Biochem.*, 2010, **43**, 1265.
- [9] A. Kato, T. Kunitatsu, Y. Yamashita, I. Adachi, K. Takeshita, F. Ishikawa, *J. Agric. Food Chem.*, 2013, **61**, 611.
- [10] E.M.F. Muri, B.A. Abraham, T.G. Barros, J.S. Williamson, O.A.C. Antunes, *Mini. Rev. Org. Chem.*, 2010, **7**, 75.
- [11] C. Jiang, B. Li, Z. Guan, Z. Yang, L. Zhang, L. Zhang, *Bioorganic Med. Chem.*, 2007, **15**, 3019.
- [12] M. Fisher, M. Abramov, A. van Aerschoot, J. Rozenski, V. Dixit, R.L. Juliano, P. Herdewijn, *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, **606**, 38.
- [13] V. Aragão-Leoneti, I. Carvalho, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1087.
- [14] S. Cassel, C. Debaig, T. Benvegno, P. Chaimbault, M. Lafosse, D. Plusquellec, P. Rollin, *European J. Org. Chem.*, 2001, **5**, 875.

- [15] J.R. Ella-Menye, X. Nie, G. Wang, *Carbohydr. Res.*, 2008, **343**, 1743.
- [16] T.G. Barros, S. Pinheiro, J.S. Williamson, A. Tanuri, M. Gomes, H.S. Pereira, R.M. Brindeiro, J.B.A. Neto, O.A.C. Antunes, E.M.F. Muri, *Amino Acids*, 2010, **38**, 701.
- [17] E.M.F. Muri, M. Gomes, M.G. Albuquerque, E.F.F. da Cunha, R.B. de Alencastro, J.S. Williamson, O.A.C. Antunes, *Amino Acids*, 2005, **28**, 413.
- [18] A. Schafer, G. Klich, M. Schreiber, H. Paulsen, J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, 1998, **313**, 107.
- [19] F. Fenouillot, A. Rousseau, G. Colomines, R. Saint-Loup, J.P. Pascault, *Prog. Polym. Sci.*, 2010, **35**, 578.
- [20] R. Sablong, R. Duchateau, C.E. Koning, G. de Wit, D. va Es, R. Koelewijn, J. van Haveren, *Biomacromolecules*, 2008, **9**, 3090.
- [21] J. Wu, P. Eduard, S. Thiyagarajan, L. Jasinska-Walc, A. Rozanski, C. Fonseca Guerra, B.A.J. Noordover, J. van Haveren, D.S. van Es, C.E. Koning, *Macromolecules*, 2012, **45**, 5069.
- [22] S. Thiyagarajan, J. Wu, R.J.I. Knoop, J. van Haveren, M. Lutz, D.S. van Es, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 47937.
- [23] C. Lavilla, A. Martínez de Ilarduya, A. Alla, M.G. García-Martín, J.A. Galbis, S. Muñoz-Guerra, *Macromolecules*, 2012, **45**, 8257.
- [24] M. Mancera, I. Roffé, S.S.J. Al-Kass, M. Rivas, J.A. Galbis, *Macromolecules*, 2003, **36**, 1089.
- [25] M. Mancera, I. Roffe, M. Rivas, C. Silva, J.A. Galbis, *Carbohydr. Res.*, 2002, **337**, 607.
- [26] A. Alla, K. Hakkou, F. Zamora, M.A. de Ilarduya, J.A. Galbis, S. Munoz-Guerra, *Macromol. Biosci.*, 2006, **39**, 1410.
- [27] M. Violante de Paz Bañez, J.A. Aznar Moreno, J. A. Galbis, *J. Carbohydr. Chem.*, 2008, **27**, 120.
- [28] A. Wiśniewski, E. Skorupowa, J. Sokolowski, *J. Carbohydr. Chem.*, 1991, **10**, 77.
- [29] H.G. Fletcher, H.W. Diehl, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 3175.
- [30] A. Wiśniewski, *Wiad. Chem.*, 1992, **46**, 847.
- [31] M. Kurszewska, E. Skorupa, R. Kasprzykowska, P. Sowiński, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.*, 2000, **326**, 241.
- [32] M. Kurszewska, E. Skorupowa, J. Madaj, A. Konitz, W. S. Wojnowski, A. Wiśniewski, *Carbohydr. Res.*, 2002, **337**, 1261.
- [33] K. Bock, C. Pedersen, H. Thogersen, *Acta Chem. Scand. B*, 1981, **35**, 441.
- [34] A. Onorato, C. Pavlik, M.A. Invernale, I.D. Berghorn, G.A. Sotzing, M.D. Morton, M.B. Smith, *Carbohydr. Res.*, 2011, **346**, 1662.
- [35] C. Pavlik, A. Onorato, S. Castro, M. Morton, M. Peczuh, M.B. Smith, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 3722.
- [36] L.V.R. Reddy, A.D. Roy, R. Roy, A.K. Shaw, *Chem. Commun.*, 2006, 3444.
- [37] T. Satoh, T. Imai, S. Umeda, K. Tsuda, H. Hashimoto, T. Kakuchi, *Carbohydr. Res.*, 2005, **340**, 2677.
- [38] P. Stoss, H. Reinhard, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1991, **49**, 93.
- [39] V.S. Rao, A.S. Perlin, *Can. J. Chem.*, 1984, **62**, 886.
- [40] F.L. van Delft, A. Rob, P.M.M. Valentijn, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, 1999, **18**, 191.
- [41] D. Horton, K.D. Philips, *Carbohydr. Res.*, 1973, **30**, 367.
- [42] S. Akiya, T. Osawa, *Pharmaceutical Society of Japan*, 1959, **7**, 277.
- [43] B.B.C. Bera, A.B. Foster, M. Stacey, *J. Chem. Soc.*, 1956, 4531.
- [44] D. Horton, K.D. Philips, *Carbohydr. Res.*, 1972, **21**, 417.
- [45] F. Shafizadeh, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 1958, **13**, 9.
- [46] R. Barker, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 869.
- [47] V.G. Bashford, L.F. Wiggins, *J. Chem. Soc.*, 1948, 299.
- [48] D.D. Heard, B.G. Hudson, R. Barker, *J. Org. Chem.*, 1970, **35**, 464.
- [49] T. Elbert, M. Černý, J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, 1979, **76**, 109.
- [50] R.K. Ness, H.G. Fletcher, C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4547.
- [51] L. Hough, M.I. Taha, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2042.

- [52] C. Yuan, R.I. Hollingsworth, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 5421.
- [53] U. Mühlhausen, R. Schirmmacher, M. Piel, B. Lecher, M. Brieger, A. Piee-Staffa, B. Kaina, F. Rösch, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 263.
- [54] Z.J. Witczak, R.L. Whistler, *Carbohydr. Res.*, 1986, **150**, 121.
- [55] P. Kocienski, C. Pant, *Carbohydr. Res.*, 1982, **110**, 330.
- [56] R.K. Ness, H.G.F. Jr., C.S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3742.
- [57] B. Giese, K.S. Gröniger, *Org. Synth.*, 1990, **8**, 66.
- [58] R. Murali, M. Nagarajan, *Carbohydr. Res.*, 1996, **280**, 351.
- [59] I. Cobo, M. I. Matheu, S. Castill, O. Boutureira, B.G. Davis, *Org. Lett.*, 2013, **14**, 1728.
- [60] S.M. Andersen, I. Lundt, J. Marcussen, *J. Carbohydr. Chem.*, 2000, **19**, 717.
- [61] I. Lundt, S. Yu, *Carbohydr. Res.*, 2010, **345**, 181.

Praca wpłynęła do Redakcji 10 stycznia 2017