

REAZIONI DI FUNZIONALIZZAZIONE DEI MONOSACCARIDI

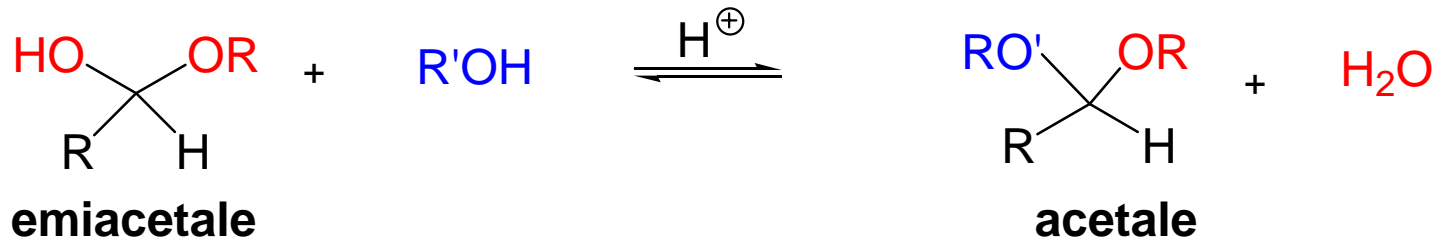
Reazioni della funzione CARBONILICA (aldeide o chetone)

- ✓ ❖ Mutarotazione
- ✓ ❖ Riduzione ad alditoli
- ✓ ❖ Ossidazione ad acidi aldonici
- ❖ Formazione di acetali/chetali
- ❖ Isomerizzazione in ambiente alcalino
- ✗ ❖ Allungamento ed accorciamento della catena carboniosa

Reazioni delle funzioni OSSIDRILICHE

- ❖ Attivazione & sostituzione
- ❖ Epimerizzazione
- ❖ Deossigenazione
- ❖ Scissione ossidativa → determinazione della struttura dei polisaccaridi
- ❖ Protezione & deprotezione → sintesi di oligosaccaridi

FORMAZIONE DI ACETALI



E' possibile controllare la posizione dell'equilibrio:

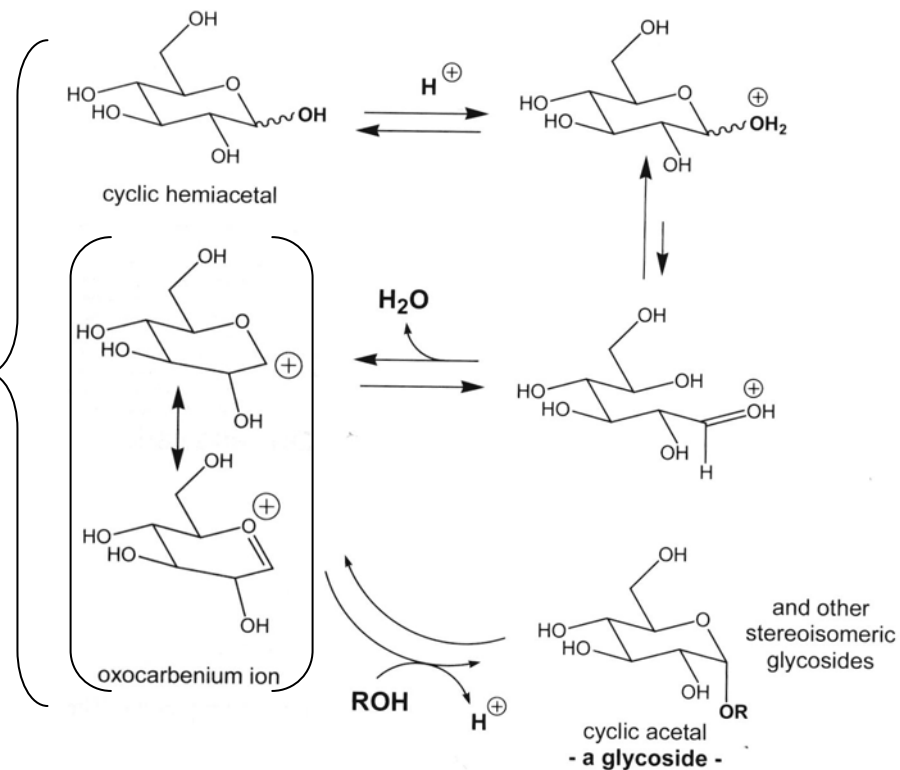
❖ per formare l'acetale: eccesso di alcool

❖ per distruggere l'acetale: eccesso di acqua

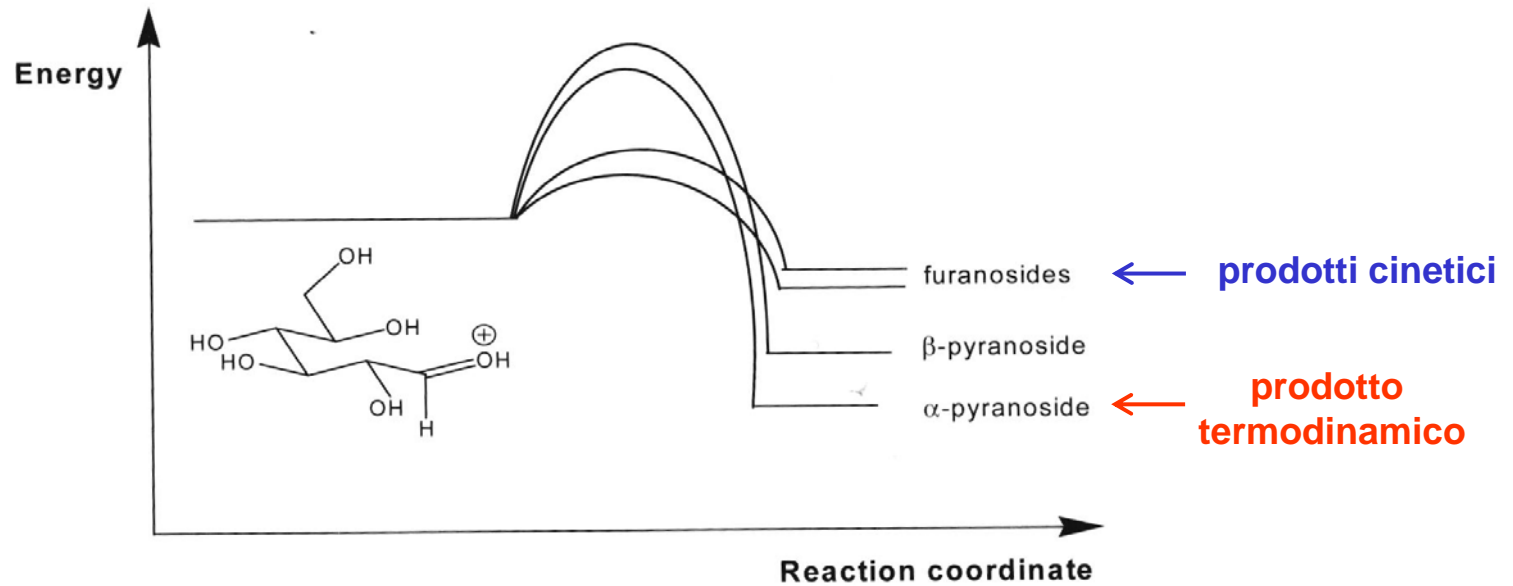
determinazione della
struttura dei polisaccaridi

Reazione di Fisher

meccanismo:



FORMAZIONE DI ACETALI



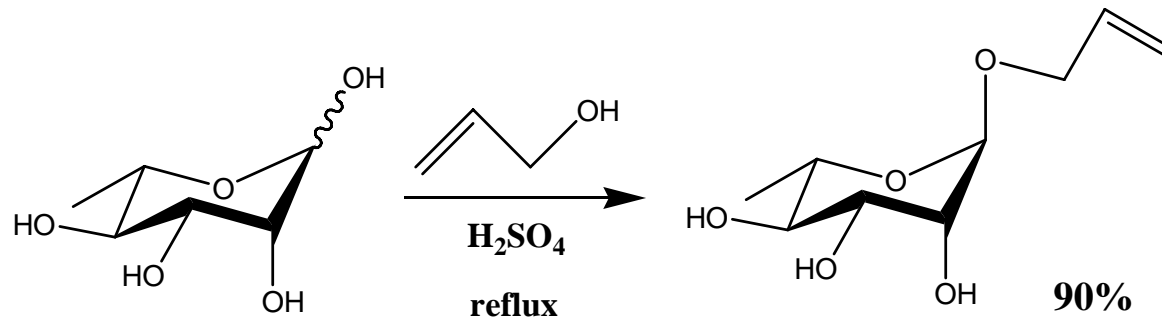
• R'OH = solvente

• catalizzatore: acido forte

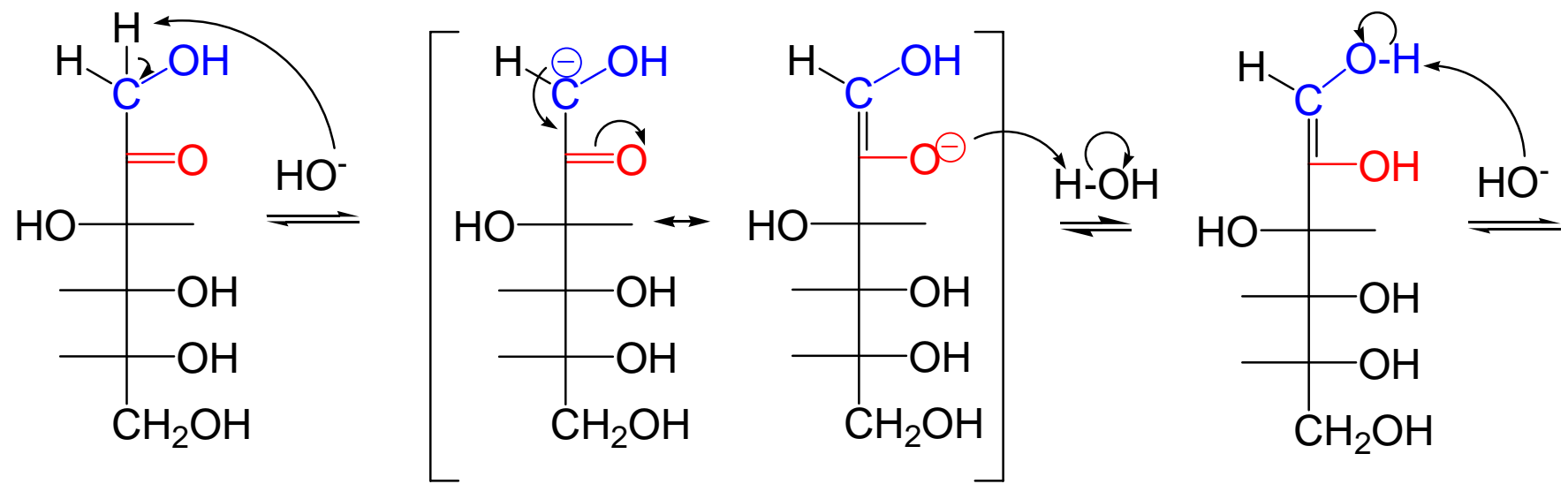
• alta temperatura

controllo
termodinamico

α-piranoside
generalmente
prevalente



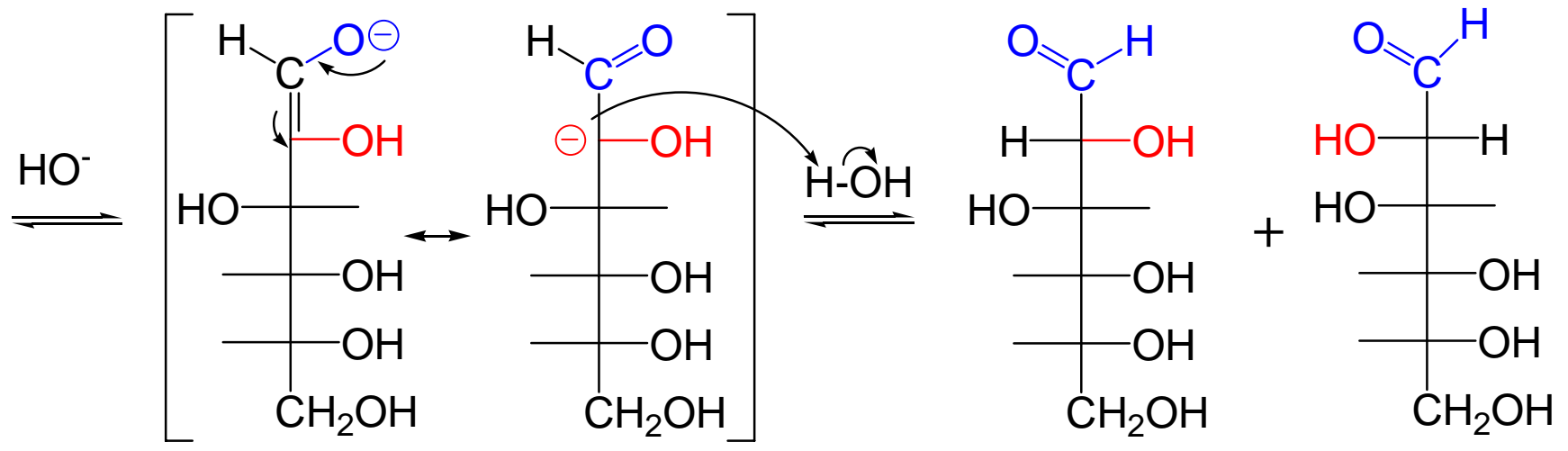
ISOMERIZZAZIONE IN AMBIENTE ALCALINO



D-fruttosio

ione enolato

endiolo



ione enolato

D-glucosio

D-mannosio

REAZIONI DI FUNZIONALIZZAZIONE DEI MONOSACCARIDI

Reazioni della funzione CARBONILICA (aldeide o chetone)

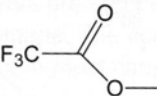
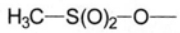
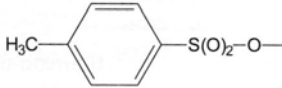
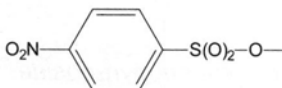
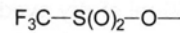
- ✓ ❖ Mutarotazione
- ✓ ❖ Riduzione ad alditoli
- ✓ ❖ Ossidazione ad acidi aldonici
- ✓ ❖ Formazione di acetali/chetali
- ✓ ❖ Isomerizzazione in ambiente alcalino
- ✗ ❖ Allungamento ed accorciamento della catena carboniosa

Reazioni delle funzioni OSSIDRILICHE

- ❖ Attivazione & sostituzione
- ❖ Deossigenazione
- ❖ Epimerizzazione
- ❖ Scissione ossidativa → determinazione della struttura dei polisaccaridi
- ❖ Protezione & deprotezione → sintesi di oligosaccaridi

ATTIVAZIONE & SOSTITUZIONE

❖ Attivazione degli ossidril con gruppi uscenti

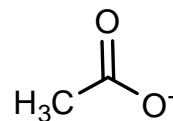
	Leaving group	Name
Lower reactivity	Cl-	Chloro-
		Trifluoroacetyl- (TfAc)
Higher reactivity	Br-	Bromo-
	I-	Iodo-
		Mesyl- (Ms)
		Tosyl- (Ts)
		p-Nitrophenylsulfonyl- (Ns)
Significantly more reactive than all others		Triflyl- (Tf)

❖ Sostituzione con nucleofili: - ioni alogenuro (I⁻, Br⁻, Cl⁻, F⁻)

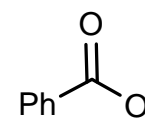
- ione idruro (H⁻)

- ione azide: $\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}$ (N₃⁻)

- ioni acilato:



acetato (AcO⁻)



benzoato (BzO⁻)

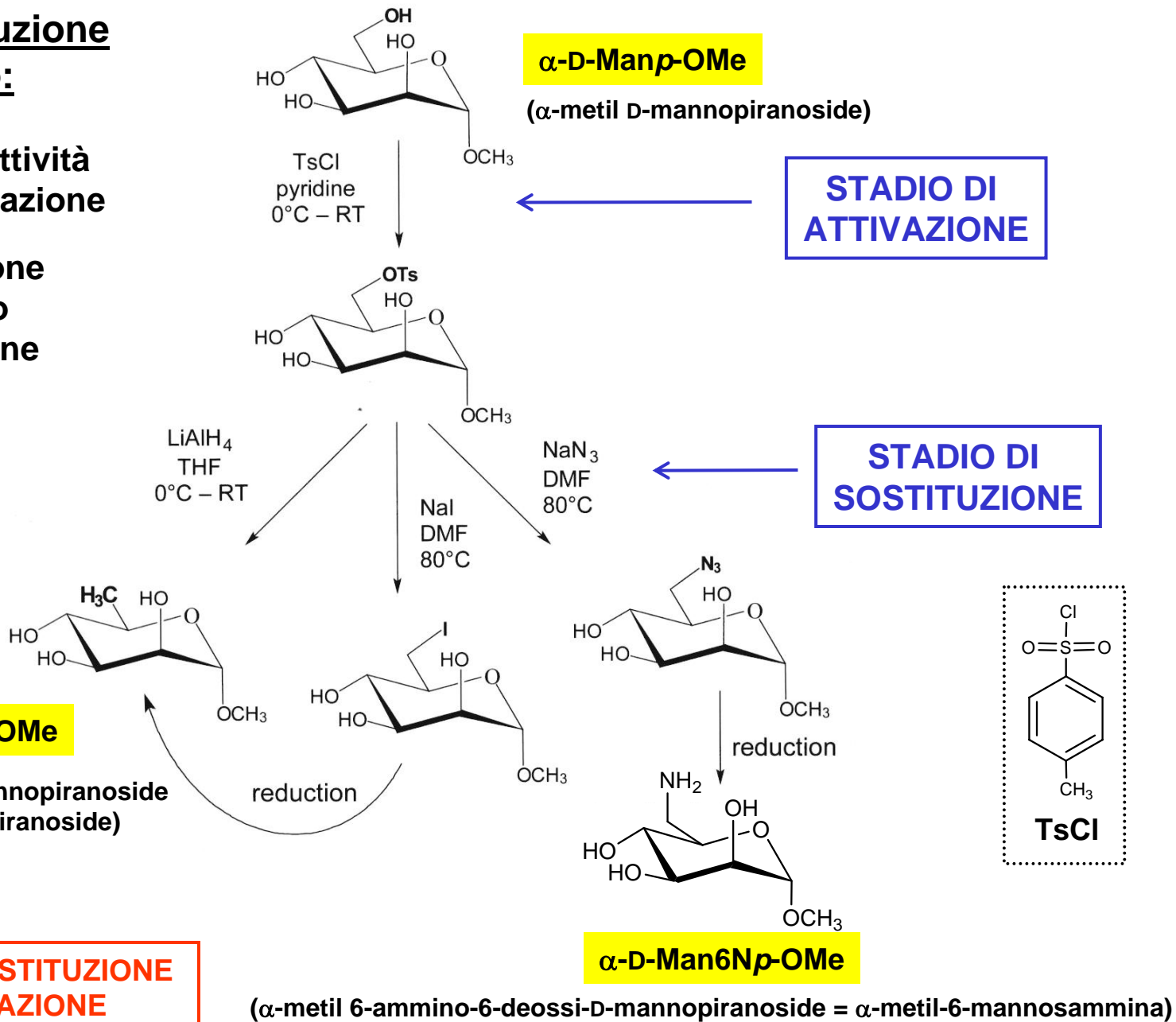
ATTIVAZIONE & SOSTITUZIONE

Attivazione/sostituzione su alcool primario:

- possibile regioselettività nello stadio di attivazione
- nessuna implicazione stereochimica nello stadio di sostituzione

**ATTIVAZIONE & SOSTITUZIONE
= DEOSSIGENAZIONE**

α -D-Rhap-OMe
(α -metil 6-deossi-D-mannopiranoside
= α -metil D-ramnopiranoside)



Attivazione/sostituzione su alcool secondario:

- difficile regioselettività nello stadio di attivazione

↓
necessità di gruppi protettori

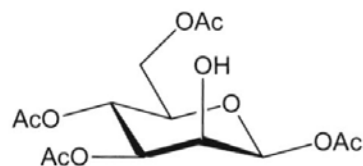
- implicazioni stereochimiche nello stadio di sostituzione

S_N2

↓
inversione di configurazione

ATTIVAZIONE & SOSTITUZIONE

STADIO DI SOSTITUZIONE (S_N2)



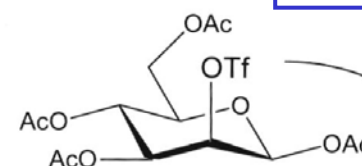
Tf₂O, pyridine
CH₂Cl₂, -10 °C

93%

1,3,4,6-Ac-β-D-Manp

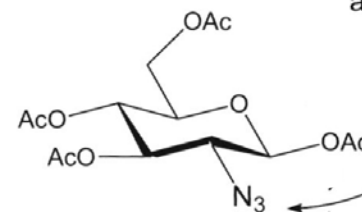
(1,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-mannopiranoside)

STADIO DI ATTIVAZIONE

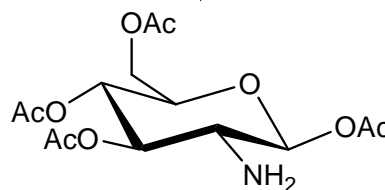


NaN₃, DMF
60 °C
86%

Epimerization at C-2



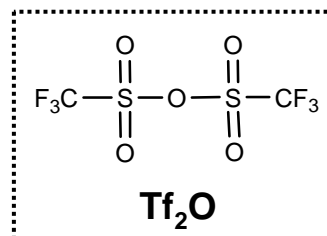
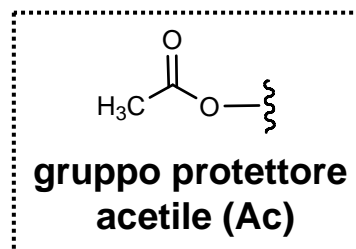
riduzione



1,3,4,6-Ac-β-D-GlcNp

(1,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosammina)

ATTIVAZIONE & SOSTITUZIONE
= EPIMERIZZAZIONE

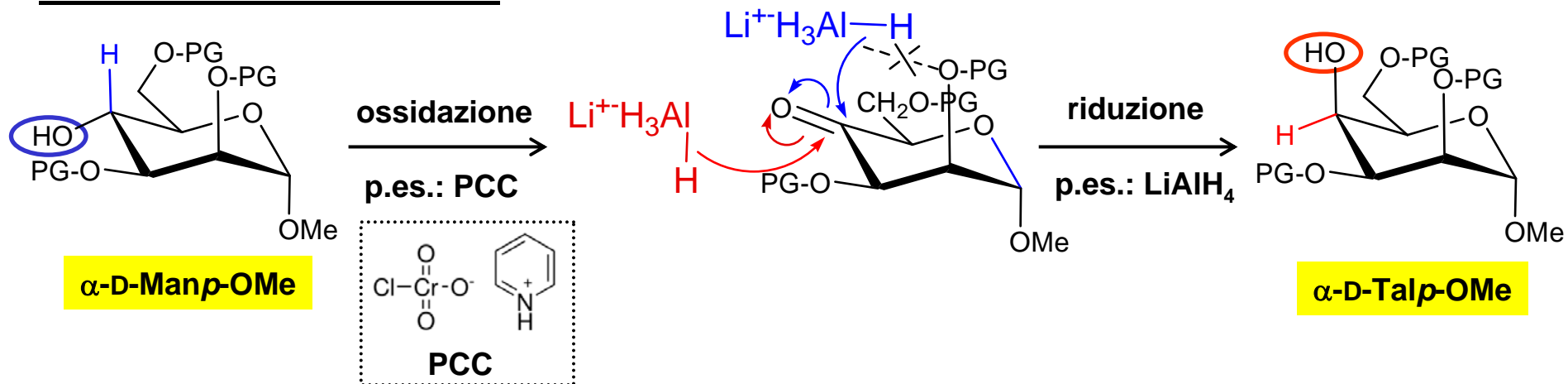


EPIMERIZZAZIONE

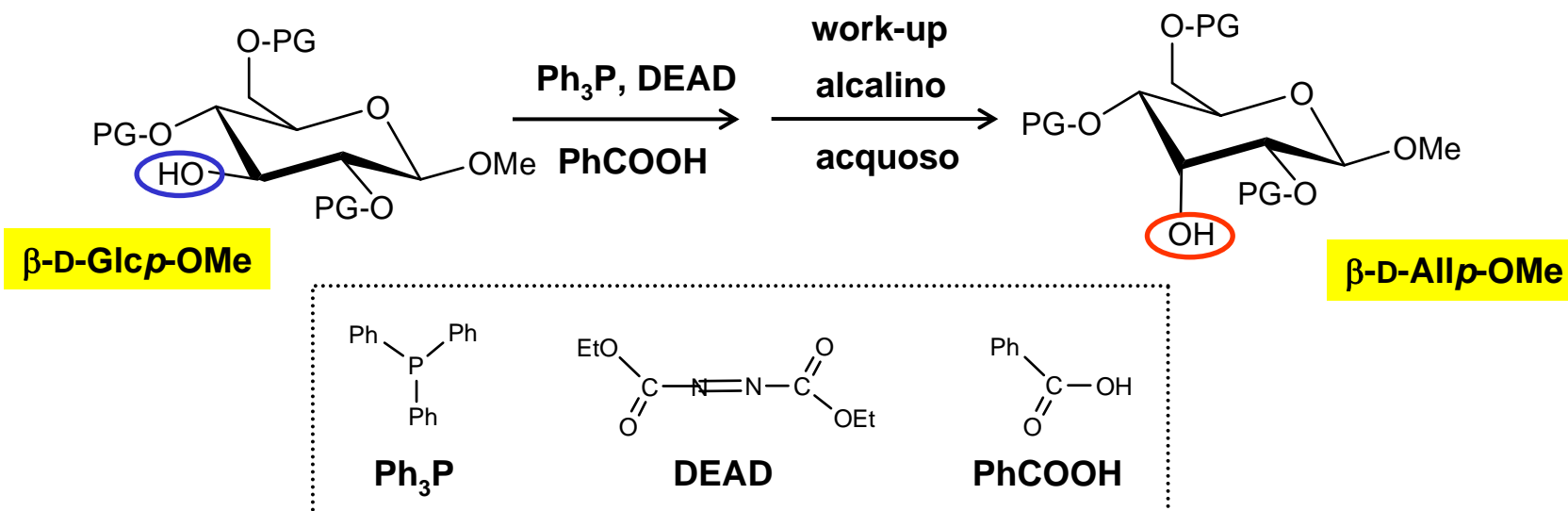
- Attivazione & sostituzione

- Ossidazione & riduzione

PG = gruppo protettore

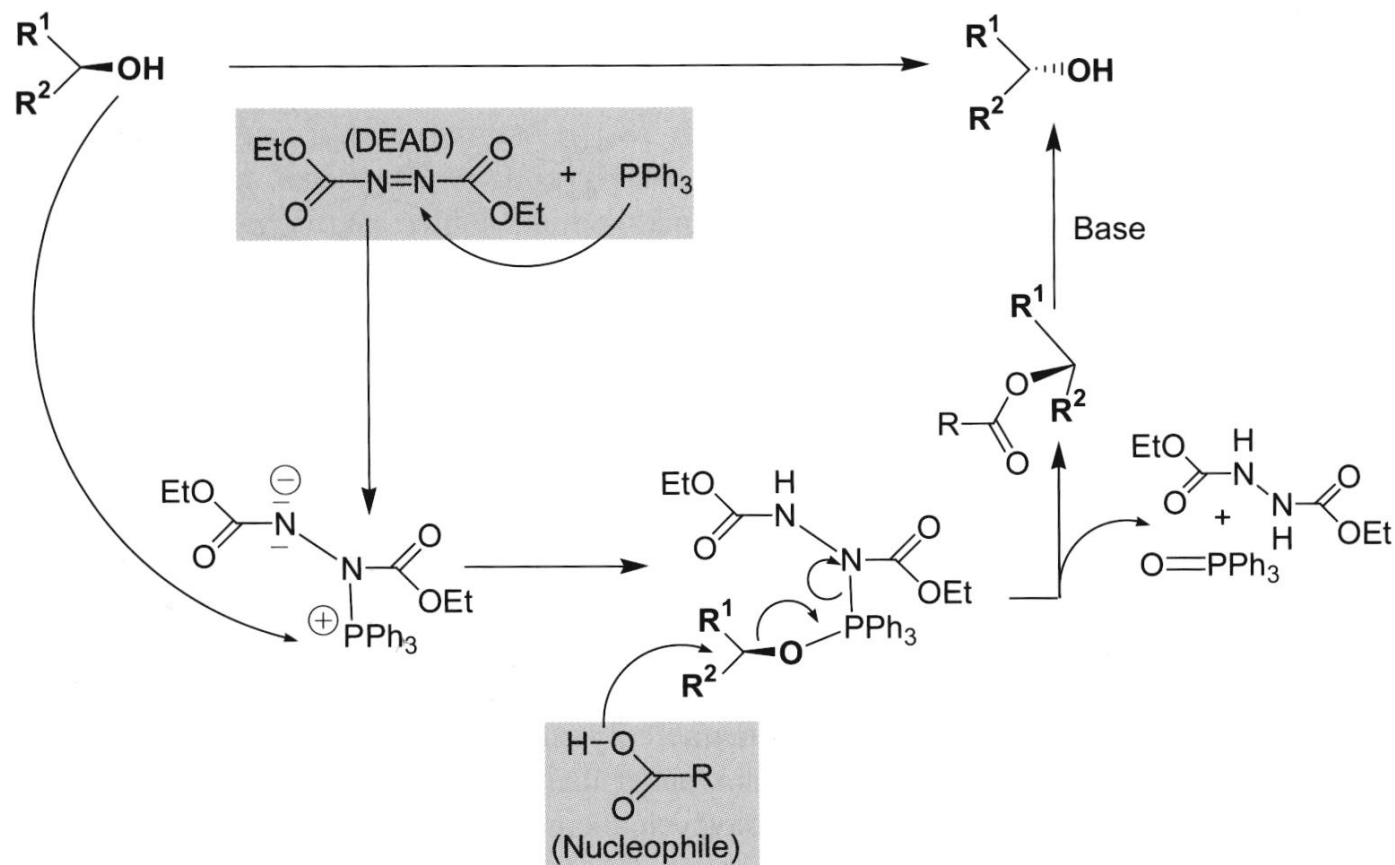


- Reazione di Mitsunobu



EPIMERIZZAZIONE

- Reazione di Mitsunobu (meccanismo):



REAZIONI DI FUNZIONALIZZAZIONE DEI MONOSACCARIDI

Reazioni della funzione CARBONILICA (aldeide o chetone)

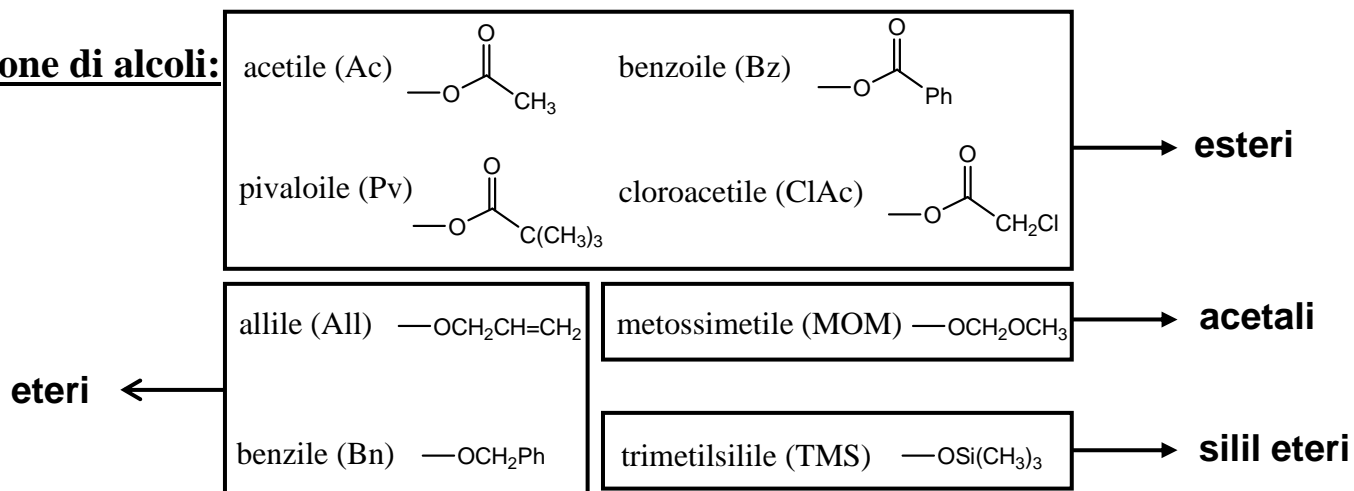
- ✓ ❖ Mutarotazione
- ✓ ❖ Riduzione ad alditoli
- ✓ ❖ Ossidazione ad acidi aldonici
- ✓ ❖ Formazione di acetali/chetali
- ✓ ❖ Isomerizzazione in ambiente alcalino
- ✗ ❖ Allungamento ed accorciamento della catena carboniosa

Reazioni delle funzioni OSSIDRILICHE

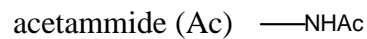
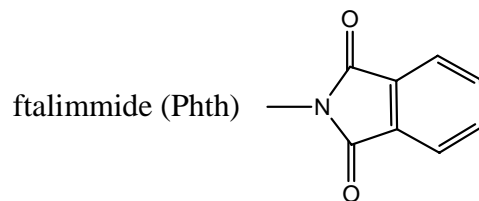
- ✓ ❖ Attivazione & sostituzione
- ✓ ❖ Deossigenazione
- ✓ ❖ Epimerizzazione
- ❖ Scissione ossidativa → determinazione della struttura dei polisaccaridi
- ❖ Protezione & deprotezione → sintesi di oligosaccaridi

GRUPPI PROTETTORI

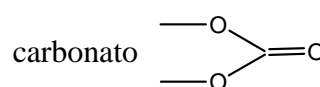
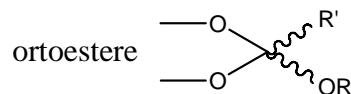
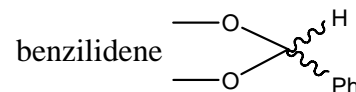
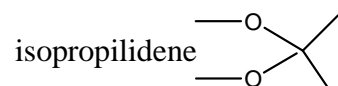
Protezione di alcoli:



Protezione di ammine:



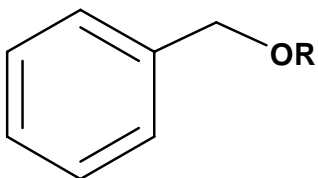
Protezione di dioli:



ETERI

GRUPPI PROTETTORI

BENZILE (Bn)

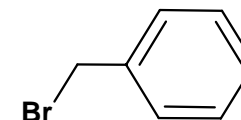


Protezione – Condizioni basiche (sintesi di Williamson degli eteri):
BnBr, NaH, DMF

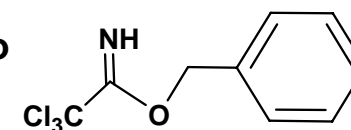
– Condizioni neutre:
BnBr, Ag₂O, DMF

– Condizioni acide:
BnOC(NH)CCl₃, acido trifluorometansolfonico

Deprotezione – Condizioni riduttive:
i) H₂, Pd/C
ii) Na, NH₃

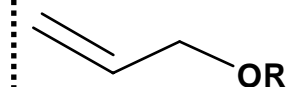


BnBr



BnOC(NH)CCl₃

ALLILE (AlI)



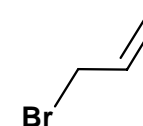
Protezione – Condizioni basiche (sintesi di Williamson degli eteri):
AlIbBr, NaH, DMF

– Condizioni neutre:
AlIbBr, Ag₂O, DMF

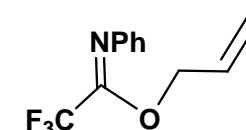
– Condizioni acide:
AlIOC(NPh)CF₃, acido trifluorometansolfonico

Deprotezione – Catalisi con metalli di transizione (p.es.: PdCl₂)

– Isomerizzazione con catalizzatori metallici & idrolisi acida



AlIbBr

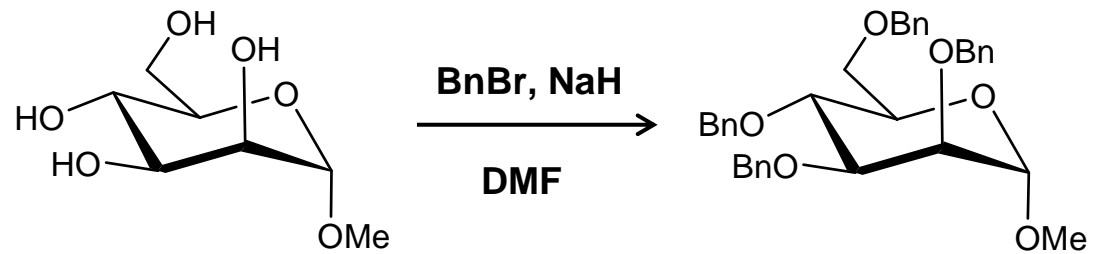


AlIOC(NPh)CF₃

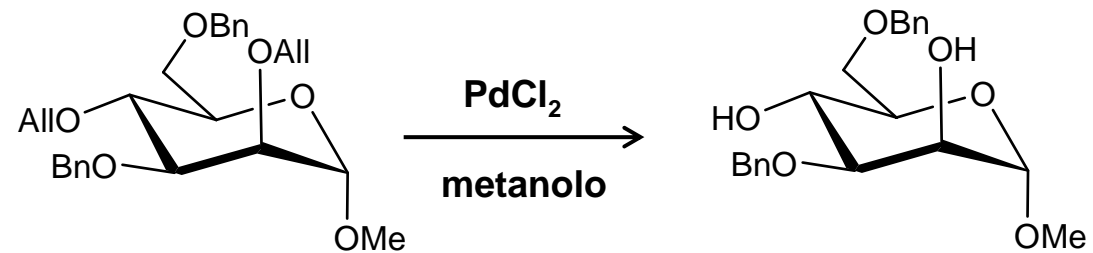
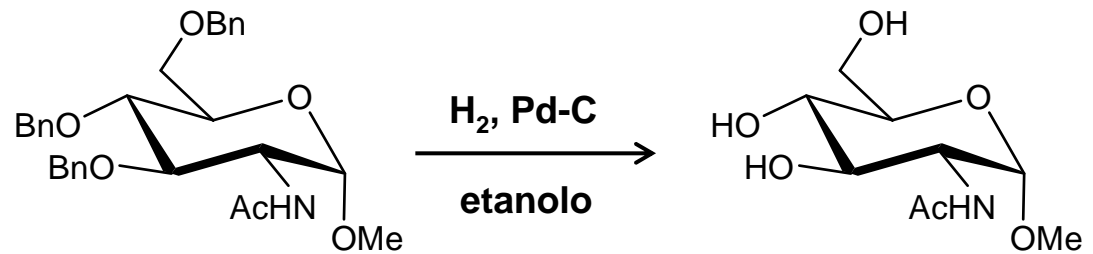
ETERI

GRUPPI PROTETTORI

Protezione:



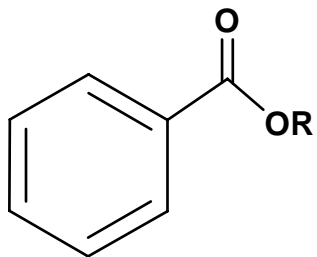
Rimozione:



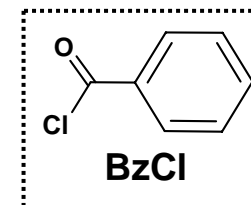
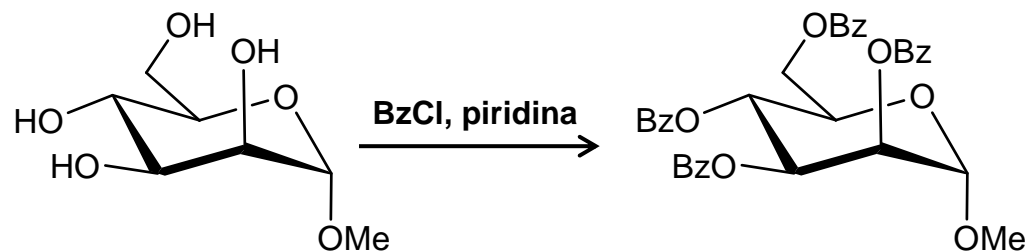
ESTERI

GRUPPI PROTETTORI

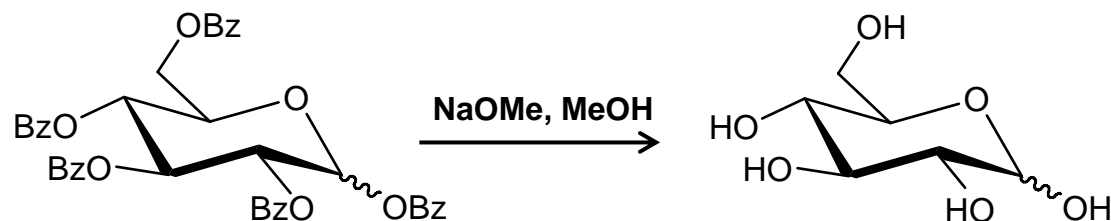
BENZOILE (Bz)



Protezione – Condizioni di catalisi nucleofila:
BzCl, piridina



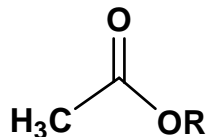
Deprotezione – Condizioni basiche:
i) NaOMe, MeOH
ii) NaOH, H₂O



ESTERI

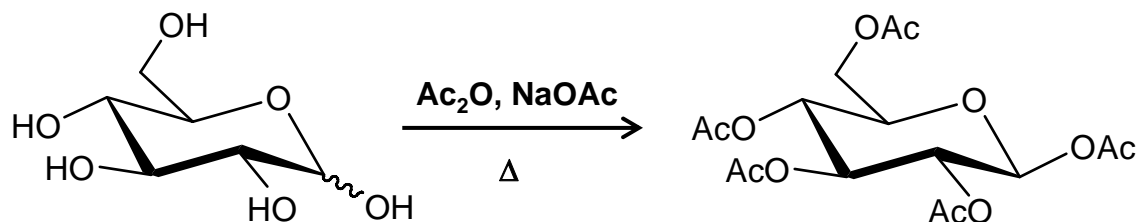
GRUPPI PROTETTORI

ACETILE (Ac)



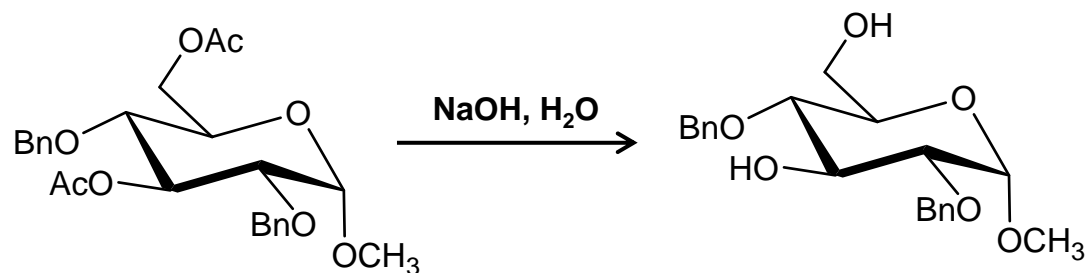
Protezione – Condizioni di catalisi nucleofila:

- i) Ac_2O , piridina
- ii) Ac_2O , NaOAc

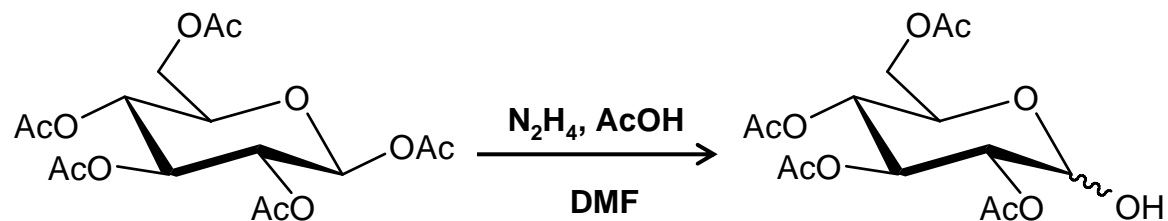


Deprotezione – Condizioni basiche:

- i) NaOMe, MeOH
- ii) NaOH, H_2O



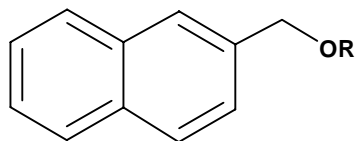
**Deprotezione
selettiva sulla
posizione
anomeric**



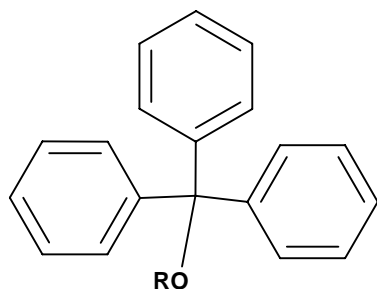
GRUPPI PROTETTORI

ETERI

2-NAFTIL-METILE (NAP)



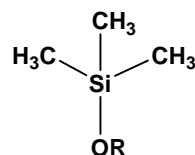
TRITILE (Tr)



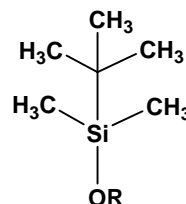
Gruppi protettori
ingombranti selettivi
per alcoli primari
al C-6

SILIL ETERI

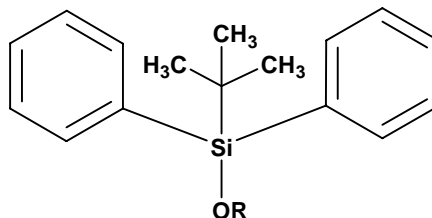
TRIMETIL-SILILE (TMS)



t-BUTIL-DIMETIL-SILILE (TBDMS)

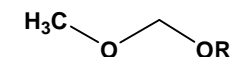


t-BUTIL-DIFENIL-SILILE (TBDPS)

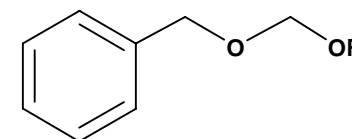


ACETALI

METOSSI-METILE (MOM)

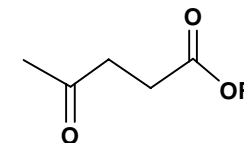


BENZILOSSI-METILE (BOM)

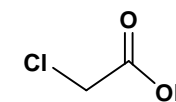


ESTERI

LEVULINOILE (Lev)



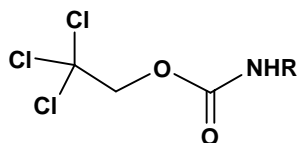
CLOROACETILE (ClAc)



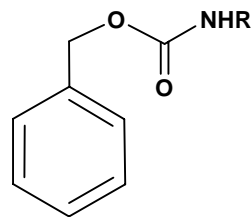
GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER AMMINE

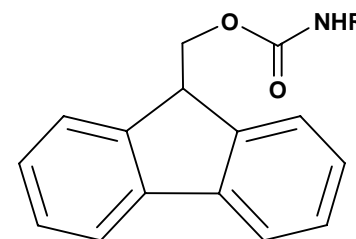
**2,2,2-TRICLOROETIL
CARBAMMATO (NHTroc)**



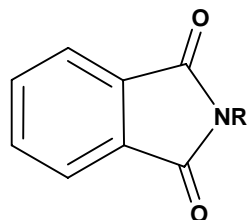
**BENZIL CARBAMMATO
(NHCbz oppure NHZ)**



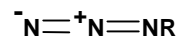
**9-FLUORENILMETIL
CARBAMMATO (NHFmoc)**



FTALIMMIDE (NHPhth)

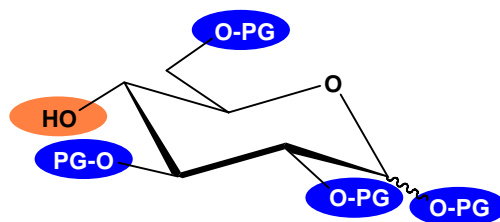


AZIDE



GRUPPI PROTETTORI

COME SI POSSONO INSTALLARE I GRUPPI PROTETTORI IN MODO REGIOSELETTIVO ?

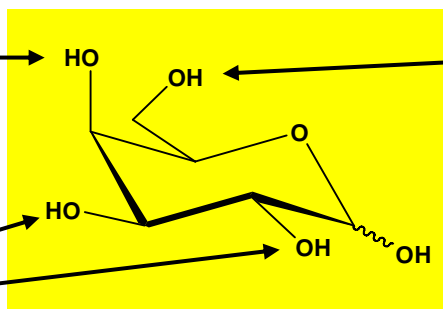


ALCOOL SECONDARIO
(ASSIALE)

ALCOOL PRIMARIO

ALCOOL SECONDARIO
(EQUATORIALE)

EMIACETALE



ALCOOL
PRIMARIO

EMIACETALE

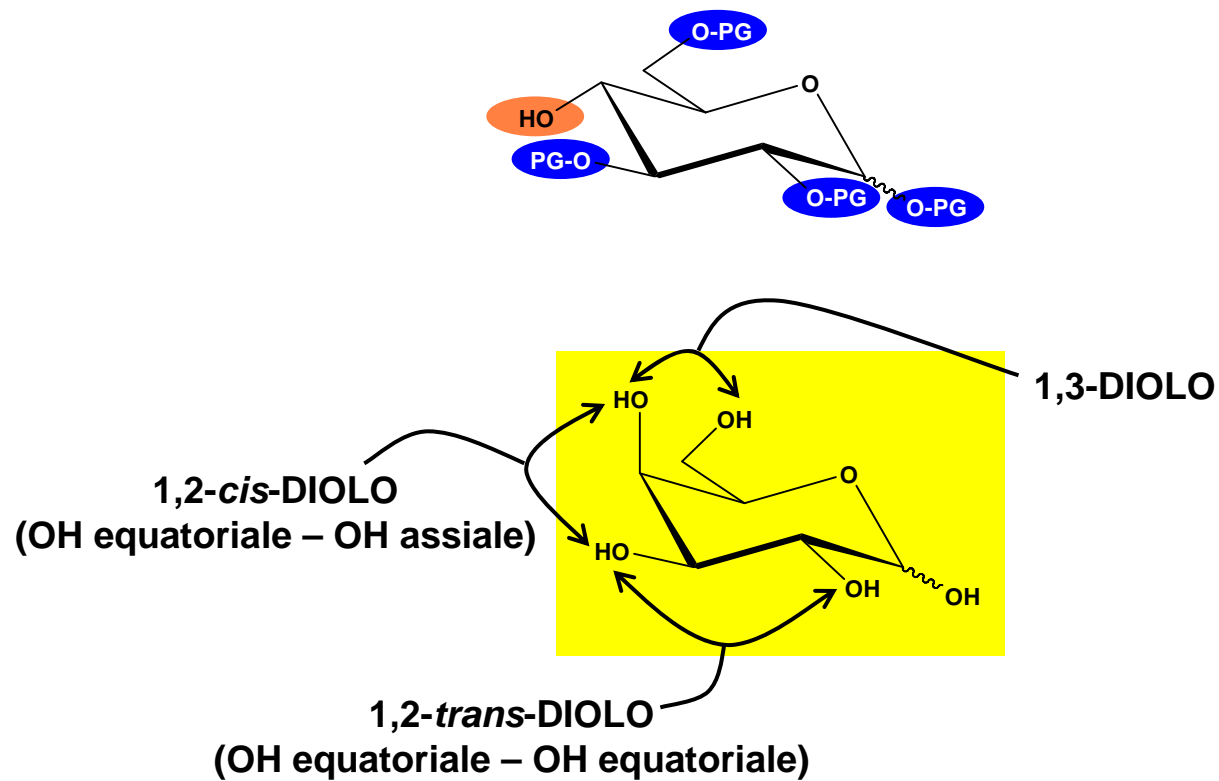
ALCOOL SECONDARIO
(EQUATORIALE)

ALCOOL SECONDARIO
(ASSIALE)

NUCLEOFILICITA' DECRESCENTE

GRUPPI PROTETTORI

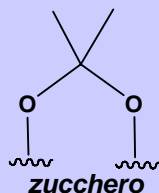
COME SI POSSONO INSTALLARE I GRUPPI PROTETTORI IN MODO REGIOSELETTIVO ?



GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI

ISOPROPILIDENE



Installazione – Catalisi acida (in assenza d'acqua):

i) acetone, H^+

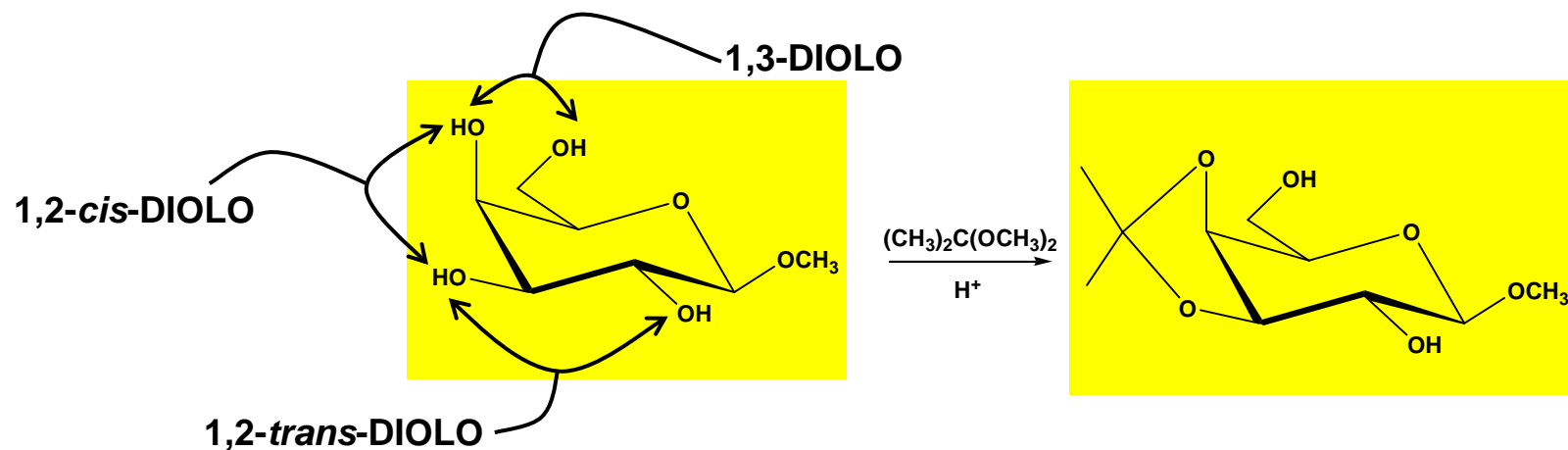
ii) $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$, H^+

Rimozione – Catalisi acida (in presenza d'acqua):

i) acido acetico, H_2O , Δ

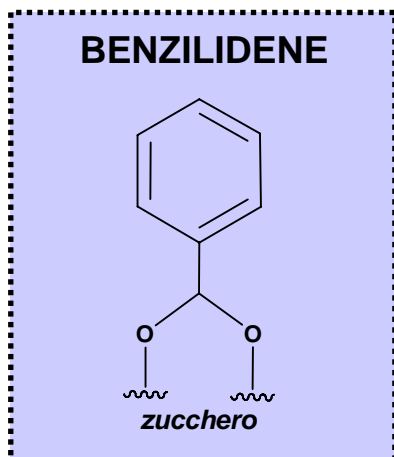
ii) acido trifluoroacetico (TFA), H_2O

Regioselettività (installazione): 1,2-cis-DIOLO > 1,3-DIOLO >> 1,2-trans-DIOLO



GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI



Installazione – Catalisi acida (in assenza d'acqua):

- benzaldeide, H^+
- $PhCH(OCH_3)_2$, H^+

Rimozione – Catalisi acida

- (in presenza d'acqua):
- acido acetico, H_2O , Δ

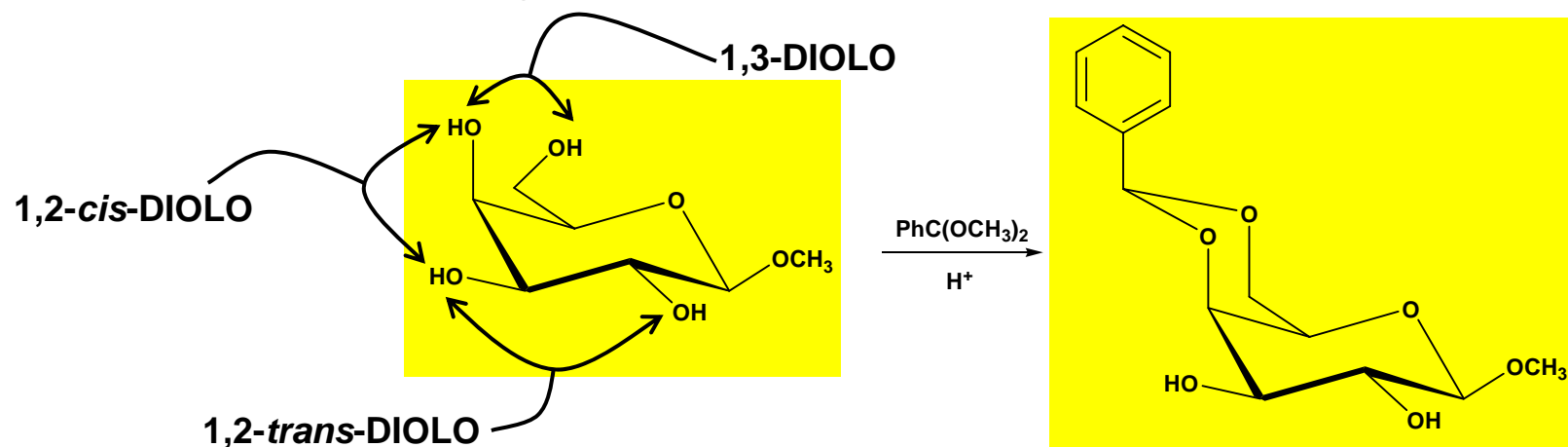
– Ossidazione:

- $NaBrO_3$, $Na_2S_2O_4$ (o $NaHSO_3$), H_2O -acetato di etile

– Riduzione:

- idrogenolisi (H_2 , Pd/C)
- agente riducente (p.es. $LiAlH_4$, $NaCNBH_3$) + cat. acido

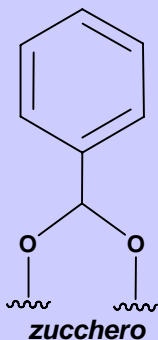
Regioselettività (installazione): 1,3-DIOLO > 1,2-cis-DIOLO >> 1,2-trans-DIOLO



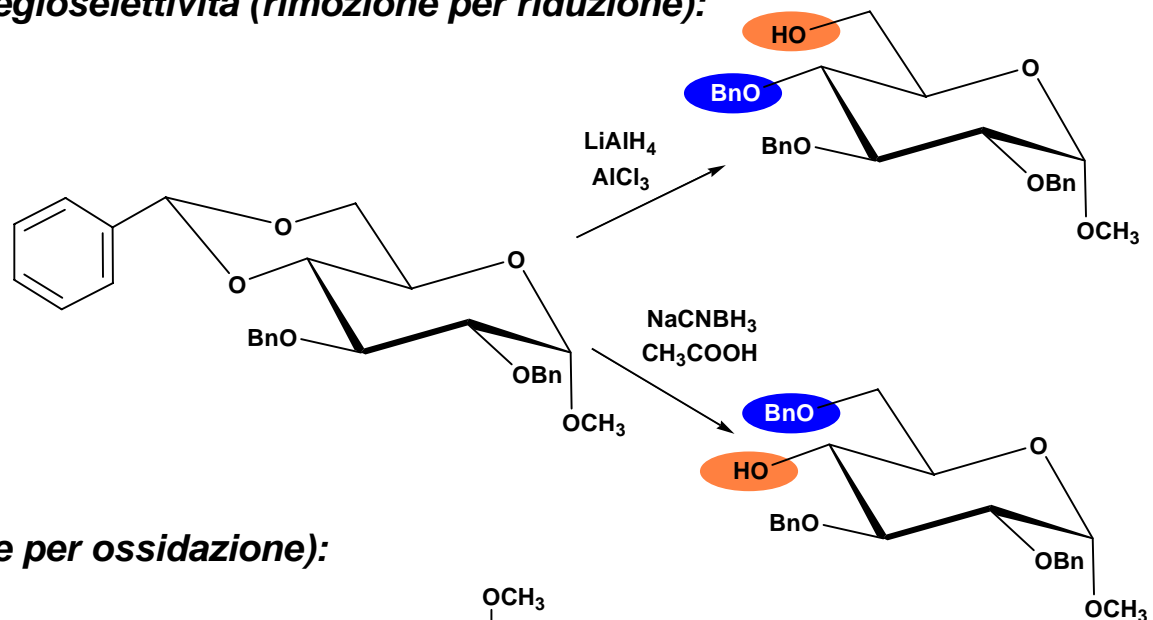
GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI

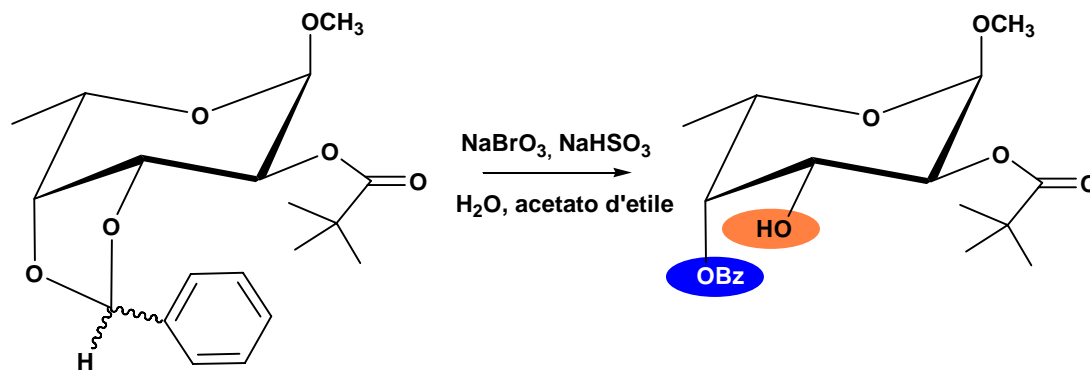
BENZILIDENE



Regioselettività (rimozione per riduzione):

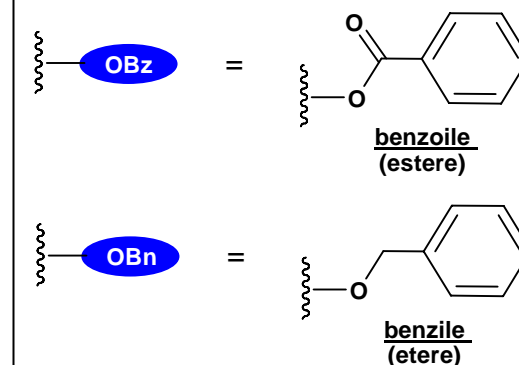


Regioselettività (rimozione per ossidazione):



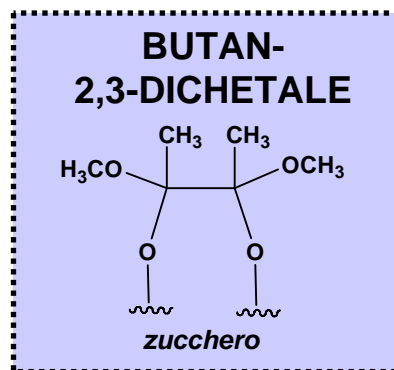
Adinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8439-8441

NOTA BENE



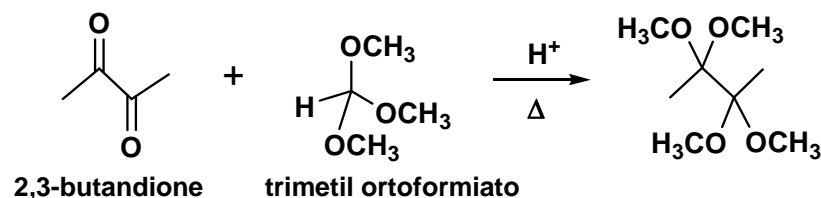
GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI



Installazione – Catalisi acida (in assenza d'acqua):

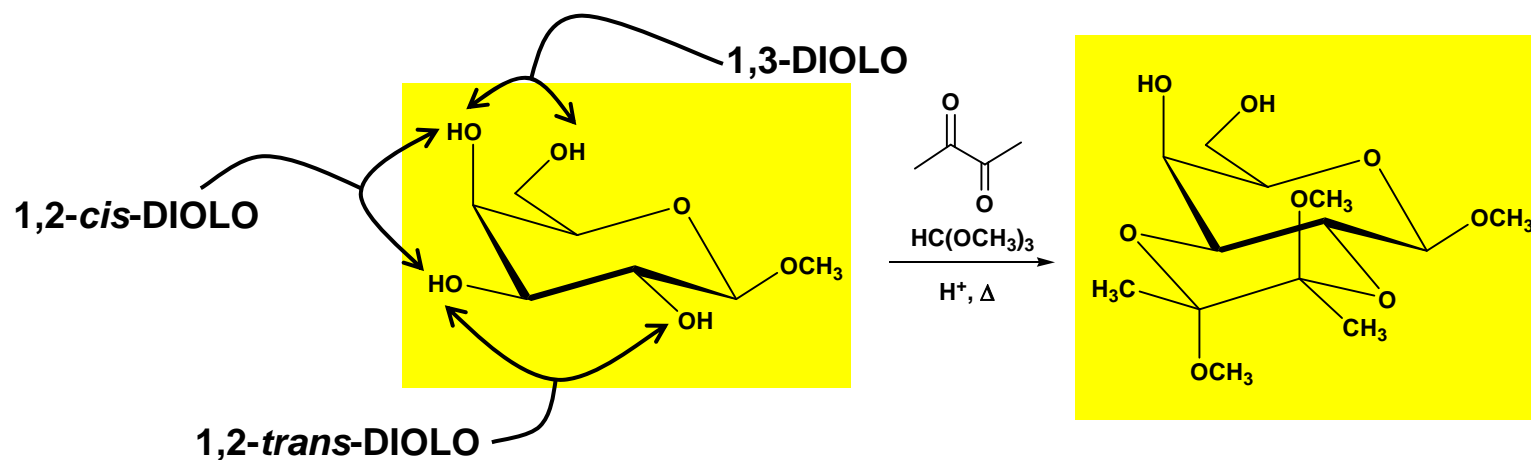
i) $\text{CH}_3\text{COCOCH}_3$, $\text{HC}(\text{OCH}_3)_3$, H^+ , Δ



Rimozione – Catalisi acida (in presenza d'acqua):

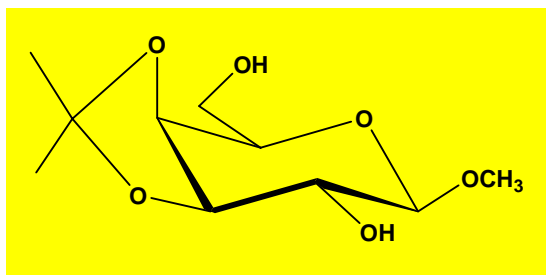
i) acido trifluoroacetico (TFA), H_2O

Regioselettività (installazione): 1,2-trans-DIOLO >> 1,3-DIOLO e 1,2-cis-DIOLO

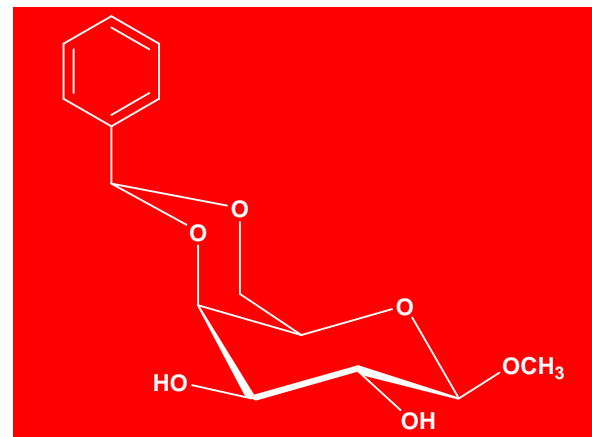


GRUPPI PROTETTORI

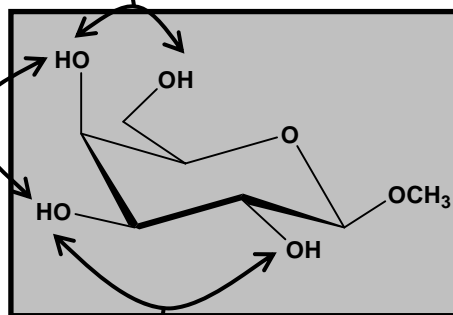
GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI



ISOPROPILIDENE



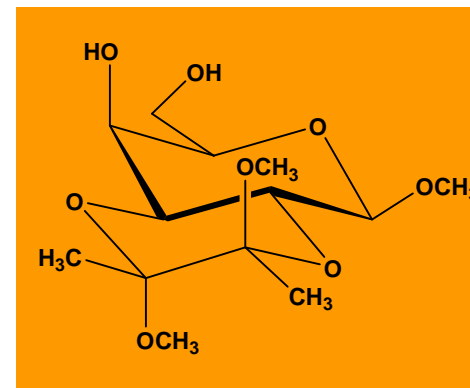
BENZILIDENE



1,2-cis-DIOLO

1,3-DIOLO

1,2-trans-DIOLO

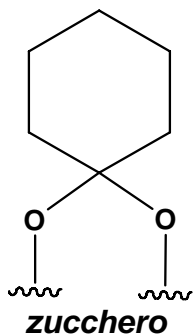


BUTAN-2,3-DICHETALE

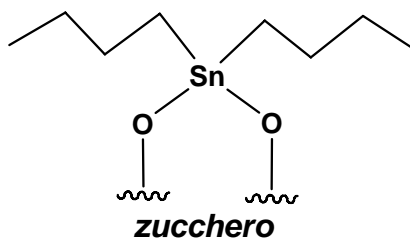
GRUPPI PROTETTORI

GRUPPI PROTETTORI PER 1,2- E 1,3-DIOLI

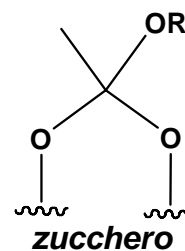
CICLOESILIDENE



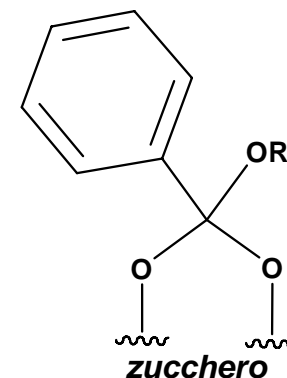
STANNILIDENE



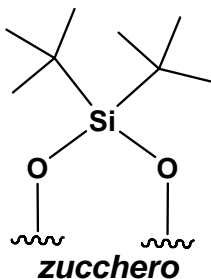
ORTOACETATO



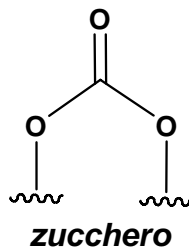
ORTOBENZOATO



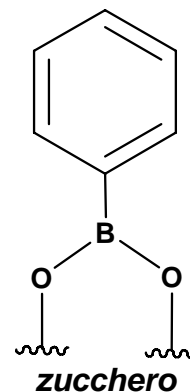
SILILENE



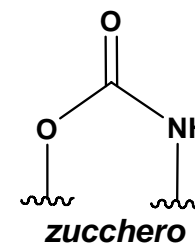
CARBONATO CICLICO



BORONATO
CICLICO

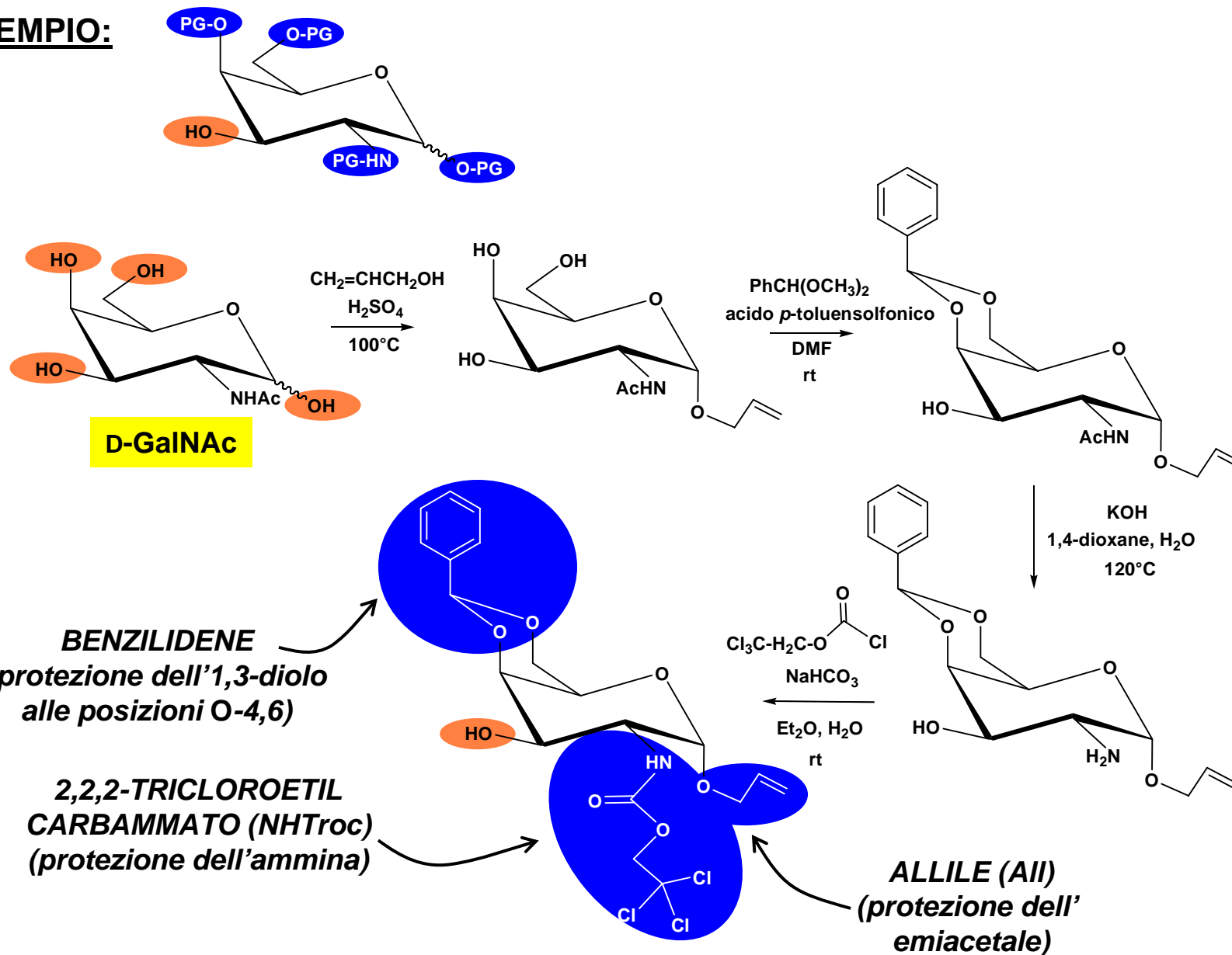


CARBAMMATO
CICLICO

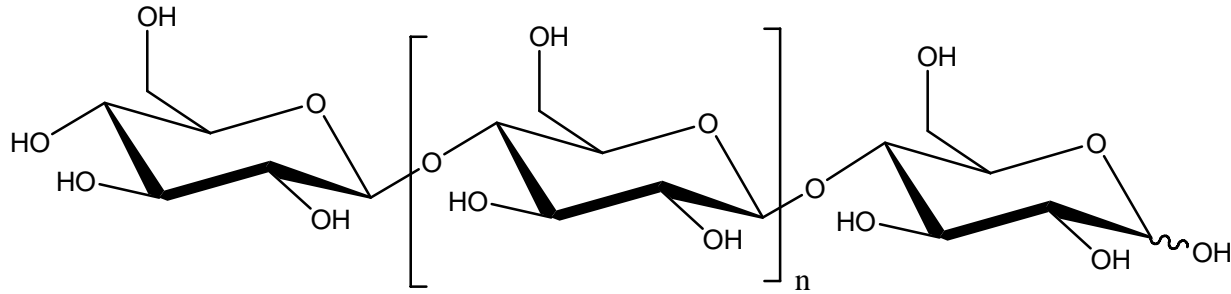


GRUPPI PROTETTORI

ESEMPIO:



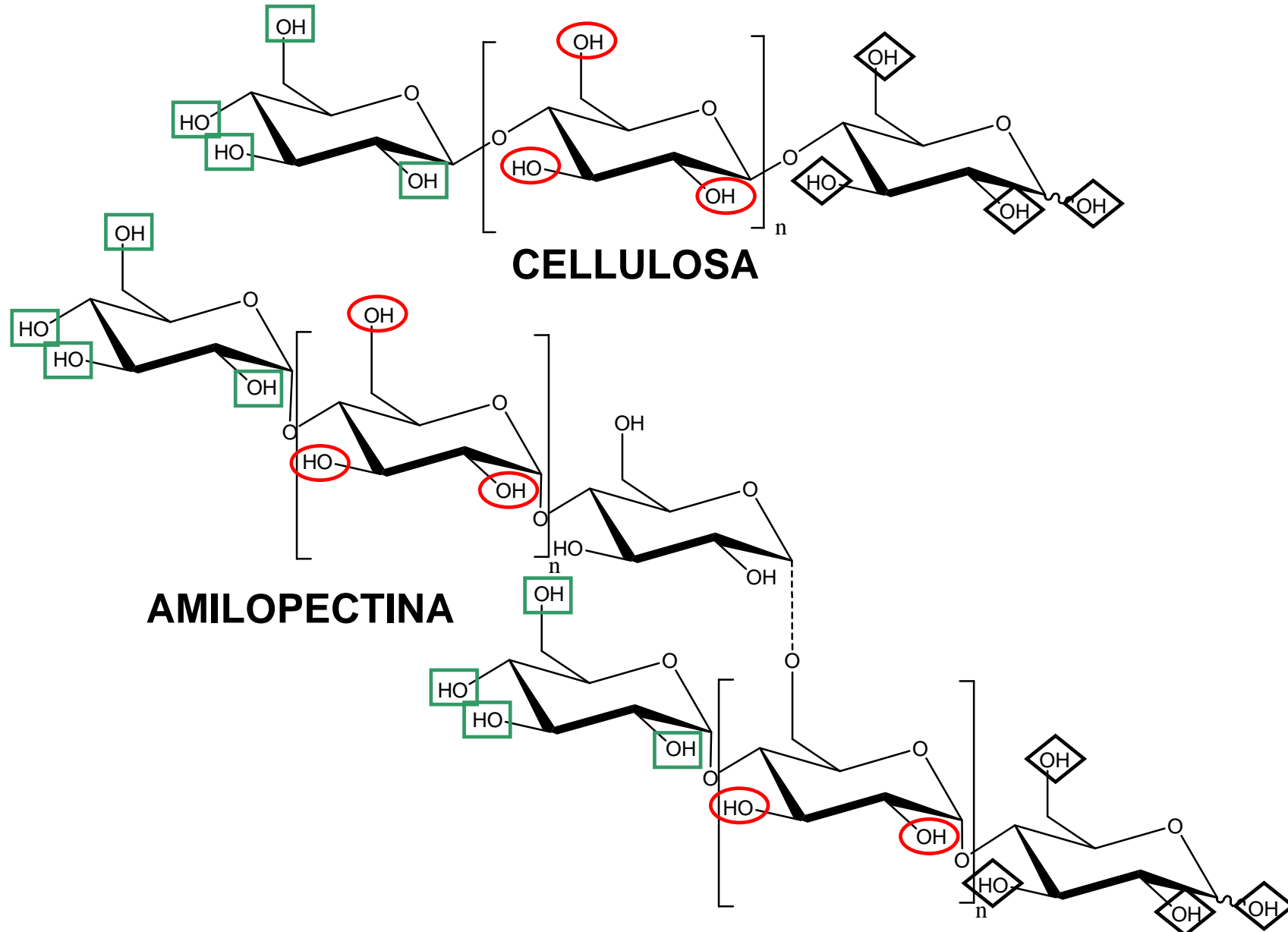
GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI



- **Problemi di eterogeneità intrinseca**
- **Problemi di solubilità**
- **Problemi di protezione non quantitativa**

GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Problemi di eterogeneità intrinseca



GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Problemi di solubilità

Table 5.1. Solubility of polysaccharides in DMSO, DMF and water

Polysaccharide	Solubility in			
	DMF	DMSO	Py	H ₂ O
Cellulose	-	+ (TBAF)	-	-
Chitin	-	-	-	-
Starch	-	+ (80 °C)	-	- ^a
Amylopectin	-	+ (80 °C)	-	+
Curdlan	-	+	-	-
Schizophyllan	+ (80 °C, LiCl)	+	-	-
Scleroglucan	-	-	-	-
Pullulan	+ (80 °C)	+	+ ^b	+
Xylan	+ (LiCl)	+	-	- (NaOH)
Guar	-	-	-	-
Alginate	-	-	-	+
<u>Inulin</u>	+	+	+	+
Dextran	+ (LiCl)	+ (40 °C)	-	+ ^c

GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Problemi di protezione non quantitativa

Mono- e oligosaccaridi → RESA MOLARE

Polisaccaridi → {
RESA PONDERALE
DS = GRADO DI SOSTITUZIONE (Degree of Substitution)
DS% = GRADO DI SOSTITUZIONE PERCENTUALE

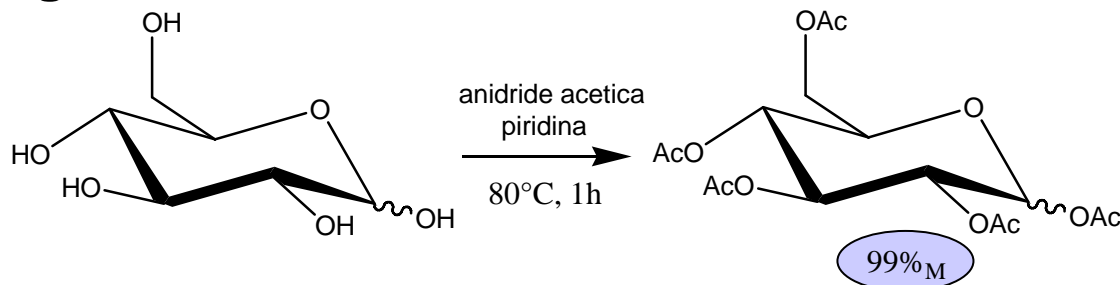
DS = Numero medio di posizioni che si vogliono derivatizzare
e che vengono effettivamente sostituite per unità ripetitiva

$$DS\% = \frac{DS}{DS \text{ quantitativo}} \times 100$$

GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Problemi di protezione non quantitativa

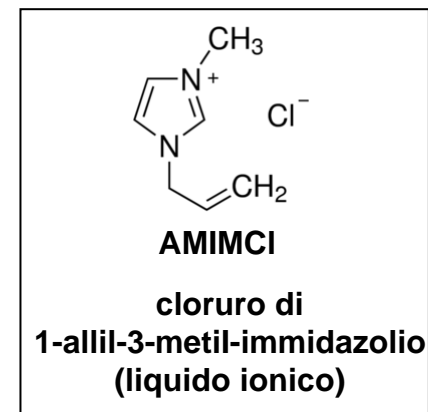
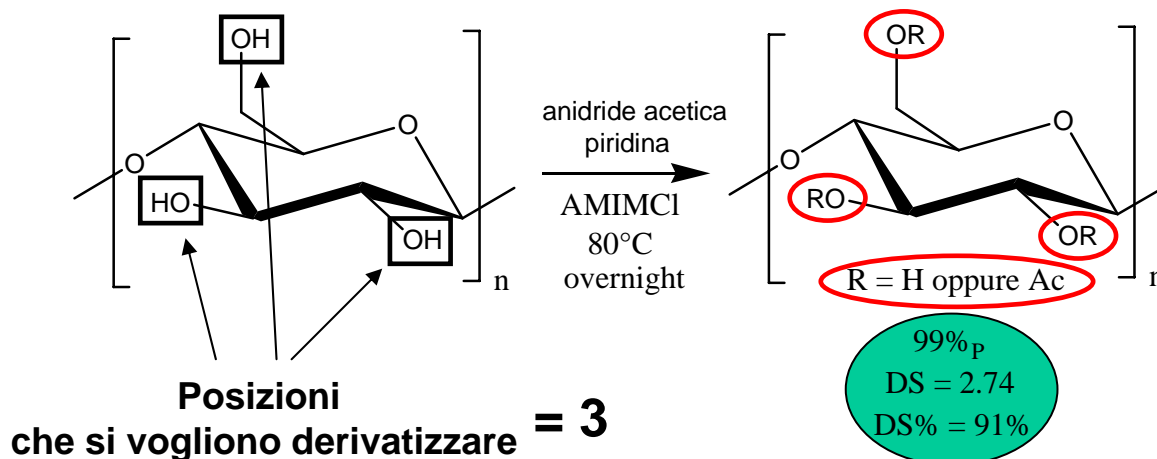
Mono- e oligosaccaridi → RESA MOLARE



RESA PONDERALE

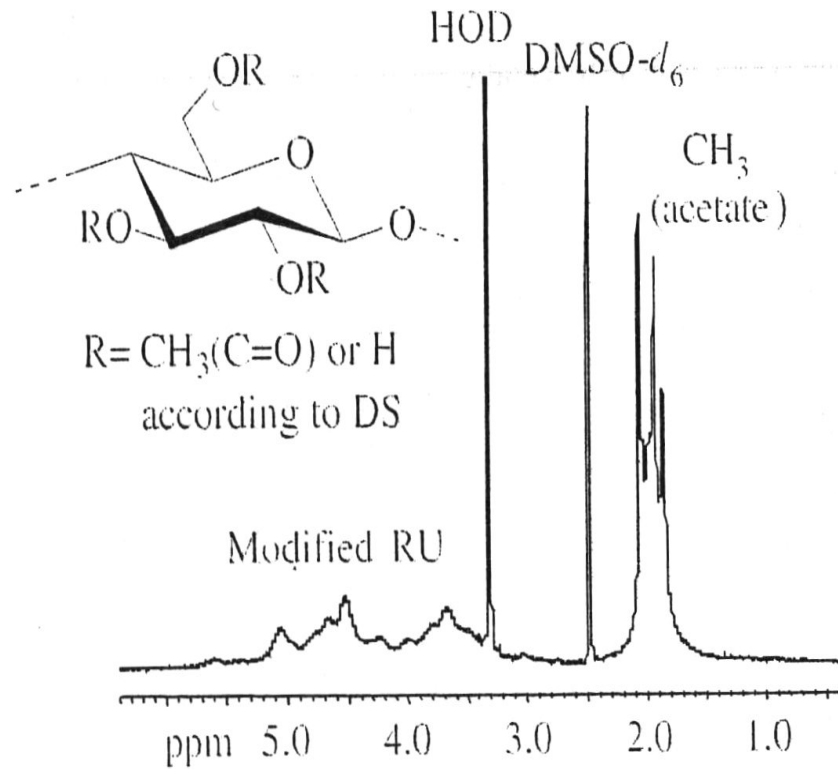
Polisaccaridi → **DS =** Numero medio di posizioni che si vogliono derivatizzare e che vengono effettivamente sostituite per unità ripetitiva

$$\text{DS}\% = \frac{\text{DS}}{\text{DS quantitativo}} \times 100$$



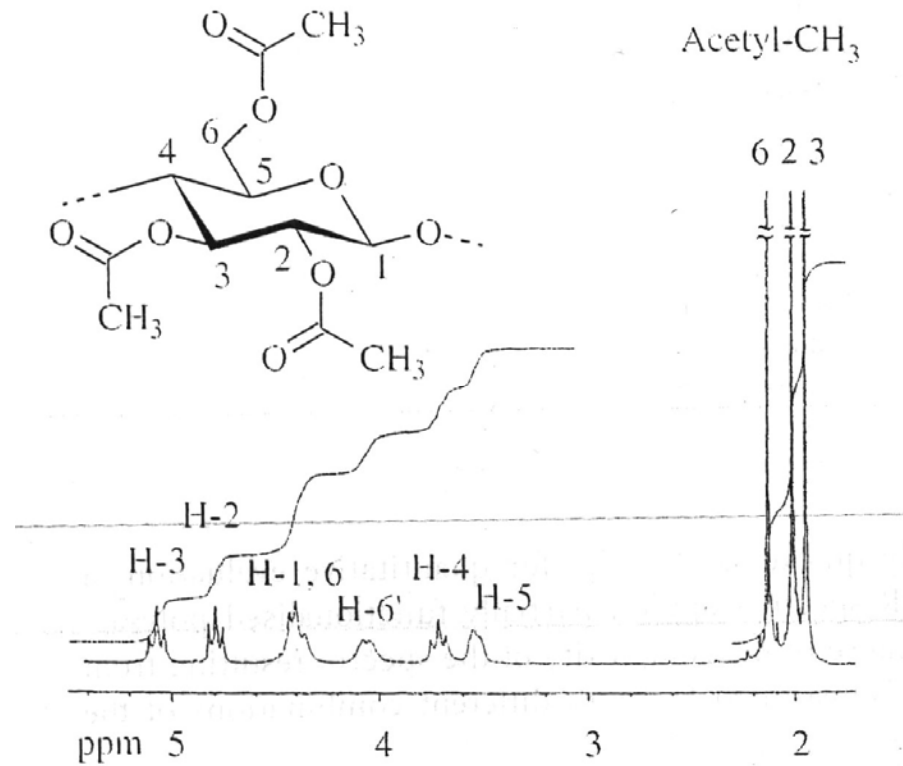
GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Problemi di protezione non quantitativa



$$\text{DS} = 2.37$$

$$\text{DS}\% = (2.37/3) = 79\%$$



$$\text{DS} = 3.0$$

$$\text{DS}\% = (3.0/3) = 100\%$$

GRUPPI PROTETTORI E POLISACCARIDI

Esempio: Sintesi della cellulosa 2,3-acetato-6-butirrato

