
INSTYTUT CHEMII ORGANICZNEJ
POLSKA AKADEMIA NAUK

ROZPRAWA DOKTORSKA

REAKCJE 1,3-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI Z UDZIAŁEM
CYKLICZNYCH NITRONÓW I NIENASYCONYCH LAKTONÓW.
STEREOCHEMIA REAKCJI I PRZEMIANY ADDUKTÓW

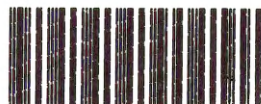
A-21-6
K-C-125
K-C-119
K-C-130

mgr inż. Sebastian Stecko

H. O. S.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.307/08



8000000247784

*Praca przedstawiona Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w celu
uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych*

Promotor: prof. dr hab. Marek Chmielewski

Warszawa 2008

Serdeczne podziękowania składam mojemu promotorowi Panu Profesorowi Markowi Chmielewskiemu za wskazanie tematu, wszechstronną pomoc, cenne rady oraz opiekę nad moją pracą.

Serdeczne podziękowania składam również wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zespołów II, VI, XIII oraz XIV IChO PAN za wszelką pomoc, życzliwość oraz wspaniałą atmosferę pracy.

Rodzinie i Przyjaciółom

"Playfulness is an incentive for the scientist and driving force of progress"
Rolf Huisgen

SPIS TREŚCI

ROZDZIAŁ 1	WPROWADZENIE I CEL PRACY	11
CZĘŚĆ I		
ROZDZIAŁ 2	REAKCJE 1,3-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI	17
2.1	Wprowadzenie.....	17
2.2	Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddykcji – podstawy.....	18
2.3	Zastosowanie reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddykcji nitronów do olefin w syntezie organicznej. Wybrane zagadnienia.....	24
2.4	Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddykcji udziałem cyklicznych nitronów i cyklicznych dipolarofili.....	27
ROZDZIAŁ 3	1,3-DIPOLARNE CYKLOADDYCJE CYKLICZNYCH NITRONÓW DO NIENASYCONYCH LAKTONÓW. BADANIA WŁASNE	32
3.1	Wprowadzenie.....	32
3.2	Substraty do badań.....	32
3.3	Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddykcji pięciocłonowych cyklicznych nitronów do pięciocłonowych nienasyconych laktonów.....	49
3.4	Rozdziały kinetyczne w oparciu o reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddykcji cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.....	50
3.5	Zastosowanie metod DFT i modelowania molekularnego w analizie reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddykcji cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.....	52
3.6	Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddykcji z udziałem sześciocłonowego nitronu i pięciocłonowych laktonów.....	65
3.7	Właściwości chiralooptyczne cykloadduktów.....	66
CZĘŚĆ II		
ROZDZIAŁ 4	IMINOCUKRY – WŁAŚCIWOŚCI, METODY SYNTETY	71
4.1	Polihydroksylowe alkaloidy – występowanie i właściwości biologiczne.....	71
4.2	Metody syntezy związków azabicyklicznych o szkieletcie pirolizydynowym, indolizydynowym lub chinolizydynowym.....	73
4.3	Zastosowanie reakcji cykloaddykcji w syntezie bicyklicznych iminocukrów.....	75
4.4	Podsumowanie.....	95
ROZDZIAŁ 5	TRANSFORMACJE CYKLOADDUKTÓW. SYNTeza IMINOCUKRÓW. BADANIA WŁASNE	96
5.1	Wprowadzenie.....	96
5.2	Synteza indolizydyny 22 z cykloadduktu 122	96
5.3	Synteza 1-homo-3- <i>epi</i> -kasuariny.....	99
5.4	Synteza 2,6-dihydroksyhastaneciny.....	101
5.5	Synteza metylowych analogów pirolizydyny 23	103
5.6	Synteza aminoiminocukrów.....	108
5.7	Transformacje grupy CH ₂ OH przy C ₁ w pirolizydynie 23	111
5.8	Podsumowanie.....	116
ROZDZIAŁ 6	BADANIA AKTYWNOŚCI BIOLOGICZNEJ UZYSKANYCH IMINOCUKRÓW	118
ROZDZIAŁ 7	PODSUMOWANIE	120
CZĘŚĆ III		
ROZDZIAŁ 8	BADANIA WŁASNE – CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	124
8.1	Informacje ogólne.....	124
8.2	Synteza substratów do badań.....	124
8.3	Cykloaddykcje z udziałem cyklicznych nitronów i nienasyconych laktonów.....	125
8.4	Wykorzystanie metod kwantowo-mechanicznych i modelowania molekularnego w analizie reakcji 1,3-DC cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.....	133
8.5	Transformacje cykloadduktów. Synteza iminocukrów.....	135

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W NINIEJSZEJ DYSERTACJI

1,3-DC	1,3-Dipolarna cykloaddycja	Ms	Mesyl (metanosulfonyl)
Ac	Acetyl	MS	Spektrometria mas
Ar	Aryl	MM	Modelowanie molekularne
AIBN	2,2'-Azobis(izobutyronitryl)	MTBE	Eter <i>t</i> -butylometylowy
Bn	Benzyl	o-NB	o-Nitrobenzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoksykarbonyl	NMR	Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	NOE	Jądrowy efekt Overhausera
Bz	Benzoil	Nu	Nukleofil
Cbz	Benzyloksykarbonyl	PDC	Dichromian pirydyniowy
CC	Chromatografia kolumnowa	Ph	Fenyl
CD	Dichroizm kolowy	Piv	Piwaloil
COSY	Spektroskopia korelacyjna	PMB	<i>p</i> -Metoksybenzyl
<i>m</i> -CPBA	Kwas <i>m</i> -chloronadbenzoesowy	PNB	<i>p</i> -Nitrobenzyl
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Propyl
d.e.	Nadmiar diastereomeryczny	PPTS	Tosylan pirydyniowy
DIBAL-H	Wodorek diisobutyloglinowy	Py	Pirydyna
DCC	Dicykloheksylokarbodiimid	R	Alkil
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyjanochinon	<i>rac</i>	Racemiczny
DEAD	Azodikarboksylan dietylu	RaNi	Nikiel Raney'a
DFT	Teoria funkcjonału gęstości	TBAF	Fluorek tetrabutylamoniowy
DMAP	<i>N,N</i> -4-Dimetyleaminopirydyna	TEMPO	2,2,6,6-Tetrametylopiperydyl-1-oksyl
DMF	Dimetyloformamid	Tf	Tryflan (trifluorometylosulfonyl)
DMP	2,2-Dimetoksypropan	THF	Tetrahydrofuran
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butylo-4-metylopirydyna	THP	2-Tetrahydropiran
EDG	Grupa elektronodonorowa	TIPS	Triizopropyllosilil
e.e.	Nadmiar enancjomeryczny	TLC	Chromatografia cienkowarstwowa
EI	Jonizacja elektronowa	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametyloetylenodiamina
ESI	Jonizacja techniką elektrosprej	TMS	Trimetylosilil
Et	Etyl	Trt	Trytyl (trifenylometyl)
EWG	Grupa elektronoakceptorowa	Ts	Tosyl (<i>p</i> -toluenosulfonyl)
HOMO	Najwyższy obsadzony orbital molekularny	TS	Stan przejściowy
HR MS	Wysokorozdzielcza spektrometria mas	<i>p</i> -TsOH	Kwas <i>p</i> -toluenosulfonowy
IR	Spektroskopia w podczerwieni	<i>t.p.</i>	Temperatura pokojowa
LUMO	Najniższy nieobsadzony orbital molekularny	<i>t.t.</i>	Temperatura topnienia
MC	Kompleks molekularny, kompleks van der Waalsa	<i>t.w.</i>	Temperatura wrzenia
Me	Metyl	Wyd.	Wydajność chemiczna
Mes	Mezityl	[Aux]	Pomocnik chiralny
Moc	Metoksykarbonyl	[LG]	Grupa opuszczająca
MOM	Metoksymetyl	[PG]	Grupa ochronna

Wyniki badań zaprezentowane w niniejszej dysertacji zostały opublikowane w następujących czasopismach:

1. **S. Stecko**, K. Paśniczek, M. Jurczak, M. Chmielewski
"Double asymmetric induction in 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to 2-(5*H*)-furanones."
Tetrahedron: Asymmetry **2006**, *17*, 68
2. **S. Stecko**, K. Paśniczek, M. Jurczak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski
„Kinetic and thermodynamic aspects in 1,3-dipolar cycloaddition of five-membered cyclic nitrones to α,β -unsaturated γ - and δ -lactones."
Tetrahedron: Asymmetry **2007**, *18*, 1085
3. **S. Stecko**, M. Jurczak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski
"Synthesis of pyrrolizidine alkaloids via 1,3-dipolar cycloadditions involving cyclic nitrones and unsaturated lactones."
Carbohydr. Res. **2008**, *343*, 2215
4. **S. Stecko**, K. Paśniczek, A. Milet, C. Michel, S. Perez, M. Chmielewski
„A DFT study of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of five-membered cyclic nitrones with α,β -unsaturated lactones and with cyclic vinyl ethers. Part I."
Tetrahedron: Asymmetry **2008**, *19*, 1660
5. **S. Stecko**, K. Paśniczek, A. Milet, C. Michel, S. Perez, M. Chmielewski
„A DFT studies on 1,3-dipolar cycloadditions of cyclic nitrones with unsaturated lactones. Part II."
Artykuł wysłany do redakcji
6. **S. Stecko**, J. Frelek, M. Chmielewski
„1,3-Dipolar cycloaddition of cyclic nitrones to γ -lactones: stereochemistry and chiralopical properties of cycloadducts - combined experimental and theoretical studies."
Artykuł wysłany do redakcji
7. **S. Stecko**, K. Paśniczek, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski
„Synthesis of the potential mannosidase inhibitor via 1,3-dipolar cycloaddition involving cyclic nitron and unsaturated chiral γ -lactone."
Artykuł wysłany do redakcji

Zostały one również zaprezentowane na następujących konferencjach:

1. *Sugars in the synthesis of natural products* CEDNETS, 8–13 czerwca 2005, Paszówka, Polska
2. *21st Conference on Isoprenoids*, 23–29 września 2005, Białowieża, Polska
3. *4th German – Polish Workshop Modern Aspects in Organic Synthesis, Bioorganic Chemistry and Natural Product Research* 6–10 czerwca 2006, Hamburg, Niemcy
4. *Sugars as renewable materials for the synthesis of compound of biological interests* CEDNETS, 22–27 września, 2006, Klekotki, Polska
5. *8th Tetrahedron Symposium: Challenges in Organic Chemistry*, 26–29 czerwca 2007, Berlin, Niemcy
6. *14th European Carbohydrate Symposium*, 2–7 września 2007, Lubeka, Niemcy
7. *3rd ERA-Chemistry "Flash" Conference „Carbohydrates at the Interfaces of Biology, Medicine and Material Science”*, 9–13 marca 2008, Killarney, Irlandia
8. *10 Frühjahrssymposium*, 26–29 marca 2008, Rostok, Niemcy
9. *VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 10-12 kwietnia 2008, Łódź, Polska
10. *VIII Warszawskie Sympozjum Doktorantów ChemSession'08*, 16 kwietnia 2008, Warszawa
11. *VI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku*, 26-28 maja 2008, Przemyśl-Krasiczyn, Polska

Wprowadzenie i cel pracy

Ubiegłe stulecie zapoczątkowało bardzo intensywny rozwój naukowo-techniczny we wszystkich dziedzinach życia, którego najlepszym przykładem są osiągnięcia na polu medycyny. Intensywne badania pozwoliły na poznanie i zrozumienie wielu mechanizmów chorobowych oraz opracowanie metod diagnozowania i efektywnego leczenia. Stosowane rozwiązania coraz częściej sięgają do poziomu molekularnego zjawiska. Wymaga to szczególowej znajomości procesów chemicznych i zjawisk fizycznych zachodzących w komórce, w tym poznania szlaków metabolicznych, metod biosyntezy biomolekuł itd.

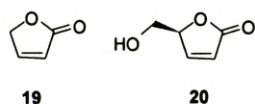
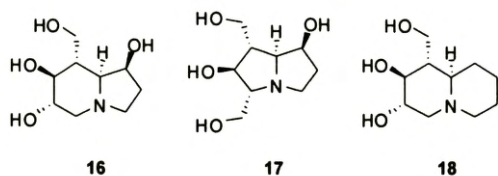
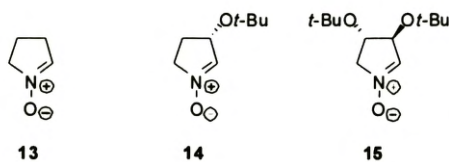
Temu między innymi służą szeroko prowadzone badania nad enzymami, tj. biomolekułami sterującymi przemianami chemicznymi zachodzącymi w każdej komórce. Doskonałym przykładem są glikozydazy, enzymy odpowiedzialne za tworzenie i rozcinanie wiązań glikozydowych. Posiadają one kluczowe znaczenie w biosyntezie i biotransformacjach glikoprotein, które są odpowiedzialne między innymi za procesy rozpoznania komórka-komórka, oddziaływania komórka-patogen oraz za kontrolę procesów biochemicznych. Zdolność do inhibowania działania tych enzymów w ognisku chorobowym – a tym samym do zaburzenia szlaków biosyntetycznych odpowiednich glikoprotein może doprowadzić do zahamowania stanu chorobowego lub/i do cofnięcia się choroby. Z tego względu związki chemiczne zdolne do inhibowania glikozydaz stanowią bardzo ważne potencjalne czynniki antybakteryjne, antywirusowe, antynowotworowe czy antydiabetyczne i są przedmiotem zainteresowania ogromnej liczby laboratoriów zarówno uniwersyteckich jak i farmaceutycznych.¹

Wysoka specyficzność glikozydaz w stosunku do substratu sprawia, iż ich inhibitorami mogą być jedynie związki wykazujące strukturalne podobieństwo do cukrów. W grupie tego typu związków na szczególną uwagę zasługują iminocukry. Iminocukry, nazywane również polihydroksylowymi alkaloidami, są strukturalnymi analogami cukrów, w których pierścieniowy atom tlenu został zastąpiony atomem azotu. Ta pozornie niewielka zmiana pociąga za sobą ogromne konsekwencje. Ze względu na strukturalne podobieństwo, cząsteczka iminocukru jest zdolna do oddziaływania z enzymem (glikomimetyk). Jednakże związana z miejscem aktywnym enzymu cząsteczka glikomimetyku nie jest w stanie ulegać dalszym przemianom jakim ulegałyby same cukry. W ten sposób następuje zablokowanie pracy enzymu (w zależności od struktury, inhibitory te mogą działać jako inhibitory kompetycyjne, niekompetycyjne oraz allosteryczne).

Pod względem strukturalnym iminocukry możemy podzielić na dwie grupy, tj. układy monocykliczne i bicykliczne. Wśród tych pierwszych najczęściej spotyka się układy pięcio- (pirolidyny) i sześcioczłonowe (piperidyny). Struktury siedmio- i ośmioczłonowe są rzadziej spotykane. Natomiast w układach bicyklicznych najczęściej spotka się struktury pirolizydynowe, indolizydynowe, chinolizydynowe lub tropanowe/nortropanowe.² Dla prostych iminocukrów, zwłaszcza monocyklicznych, czynność biologiczna iminocukrów jest bezpośrednio

¹ (a) P. Griemel, J. Spreitz, A.E. Stütz, T.M. Wrodnigg, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513; (b) V. Schramm, P.C. Tyler, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 525; (c) P. Compain, O. Martin, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 541; (d) T.D. Butters, R.A. Dwek, F.M. Platt, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 561; (e) Y. Nishimura, *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 575; (f) K. Afarinkina, A. Bahar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239.

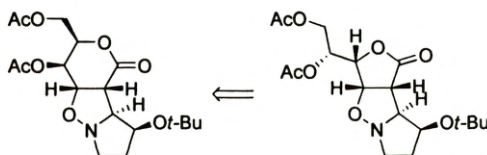
² A. Stütz, Ed., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, Wiley-VCH: Weinheim, 1999.



Niektóre spośród uzyskanych na drodze 1,3-DC izoksazolidyn zostały wykorzystane przez Sochę i Pańniczkę jako substraty w syntezie indolizydyn **4**⁸ i **16**,¹² pirolizydyny **17**¹³ oraz chinolizydyny **18**.¹⁴

Jednym z etapów syntezy tych związków była transformacja cykloadduktu, która polegała na przemianie sześcioczłonowego pierścienia laktonowego w pierścień pięcioczłonowy (Schemat 1.1).^{12,13} Natychmiast nasunęło się pytanie, czy nie można by rozpocząć syntezy iminocukrów wychodząc bezpośrednio z cykloadduktów uzyskanych w reakcji z udziałem pięcioczłonowych laktonów. Takie podejście pozwoliłoby znacząco uprościć i skrócić syntezę docelowych iminocukrów, zwłaszcza, że w przeciwieństwie do δ -laktonów, γ -laktony **19** i **20** są handlowo dostępne.

Powyższa koncepcja stała się punktem wyjścia mojej pracy doktorskiej. Pierwszoplanowym zadaniem stała się analiza reakcji 1,3-dipolamej cykloaddycji uprzednio wykorzystanych nitronów **13-15** z pięcioczłonowymi laktonami **19** i **20**. Zamierzałem przeprowadzić badania stereochemicznego przebiegu cykloaddycji, z uwzględnieniem wpływu podstawników w nitronie i/lub laktonie na indukcję asymetryczną, a następnie uzyskane rezultaty postanowiłem skonfrontować ze znanymi wynikami odpowiednich reakcji z udziałem laktonów sześcioczłonowych.



Schemat 1.1

Zaobserwowane w trakcie realizacji pracy istotne różnice w reaktywności obu typów laktonów rozszerzyły zakres moich badań. Stąd też kolejnym zadaniem stała się wnikliwa analiza powyższych reakcji obejmująca między innymi analizę termodynamicznych i kinetycznych aspektów cykloaddycji. Postanowiłem również podjąć próbę wyjaśnienia wyników eksperymentalnych w oparciu o metody chemii obliczeniowej wykorzystujące mechanikę kwantową i modelowanie molekularne. Tego typu analizę zamierzałem najpierw przeprowadzić na prostych układach modelowych, a następnie rozszerzyć na bardziej skomplikowane.

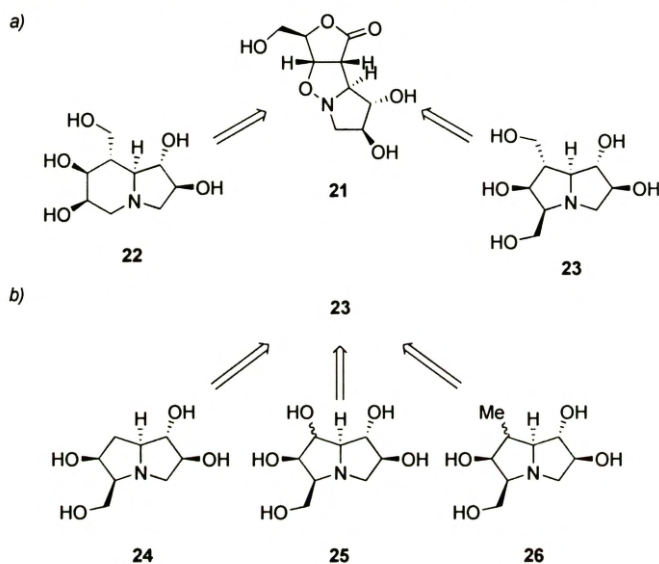
Ostatnim zadaniem tej części badań była analiza widm dichroizmu kołowego uzyskanych cykloadduktów, obejmująca poszukiwania korelacji pomiędzy konfiguracją absolutną a kształtem krzywej CD, analizę widm CD w roztworze i ciele stałym, wyznaczenie teoretycznych krzywych CD i ich porównanie z krzywymi eksperymentalnymi.

¹² K. Pańniczek, D. Socha, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski, *Can. J. Chem.* **2006**, *84*, 534.

¹³ K. Pańniczek, D. Socha, M. Jurczak, J. Solecka, M. Chmielewski, *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2005.

¹⁴ K. Pańniczek, M. Jurczak, J. Solecka, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 195.

Druga część moich badań poświęcona była transformacjom uzyskanych cykloadduktów w wybrane iminocukry. Szczególnie atrakcyjnym wydawał się związek **21** ze względu na fakt, iż można go poddać przemianie do indolizydyny **22** posiadającej konfigurację *manno* w pierścieniu sześciocłonowym (Schemat 1.2a), umożliwiało to uzyskanie potencjalnego inhibitora mannozydazy. Ten sam addukt umożliwia również syntezę pirolizydyny **23** (1-homo-3-*epi*-kasuaryny). Rozwinięciem tych prac były badania nad transformacjami podstawników hydroksymetylowych w związku **23** do pochodnych typu **24-26** (Schemat 1.2b). Opracowane transformacje planowałem zastosować również w syntezie analogów indolizydyny **22**.



Schemat 1.2

Ze względu na dwukierunkowość prezentowanych badań zdecydowałem się na rozdzielenie obu tematów w niniejszej dysertacji, odchodząc od klasycznego układu rozpraw doktorskich. Na początku omówię moje prace dotyczące reakcji 1,3-dipolanej cykloaddycji z udziałem γ -laktonów (Rozdz. 3). Dyskusja ta zostanie poprzedzona krótkim wstępem literaturowym prezentującym podstawowe informacje dotyczące 1,3-dipolarnych cykloaddycji (Rozdz. 2). Druga część dysertacji poświęcona będzie iminocukrom. W skrócie omówione zostaną ich właściwości biologiczne oraz podstawowe metody syntezy (Rozdz. 4). Znaczną część rozprawy zajmie dyskusja sposobów syntezy polihydroksyloanych alkaloidów w oparciu o różne typy reakcji cykloaddycji. W dalszej części zaprezentuję własne badania nad transformacją cykloadduktów do polihydroksyloanych indolizydyn i pirolizydyn (Rozdz. 5). Na zakończenie zamieszczona zostanie część eksperymentalna wspólna dla omawianych zagadnień. Uznałem, że tego typu układ materiału będzie łatwiejszy do śledzenia przez Czytelnika.

CZĘŚĆ PIERWSZA

REAKCJE 1,3-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI

2.1. Wprowadzenie

Addycja 1,3-dipola do wiązania wielokrotnego stanowi jedną z podstawowych metod tworzenia pierścieni pięciocłonowych. Odpowiedni dobór 1,3-dipola pozwala na uzyskanie zarówno układów hetero- jak i karbacyklicznych.

Początek badań nad 1,3-dipolarnymi cykloaddycjami datuje się na lata 60-te ubiegłego wieku i wiąże się z pionierskimi pracami Huisgena (stąd też reakcje te nazywa się czasami od jego nazwiska).¹⁵ Jednak w rzeczywistości reakcje 1,3-DC są dużo starsze, a badania z ich udziałem zapoczątkowali Curtius,¹⁶ Buchner,¹⁷ Beckmann¹⁸ już pod koniec XIX wieku. Warto podkreślić, że reakcje te były znane na długo przed pracami Dielsa i Aldera,¹⁹ a jednak przez lata pozostawały w cieniu opracowanej przez nich reakcji. Dopiero prace Huisgena¹⁵ w połączeniu z pracami Woodwarda i Hoffmanna²⁰ oraz późniejsze prace Houka²¹ stanowiły milowy krok w rozwoju tej chemii, stanowiąc siłę napędową późniejszych szeroko zakrojonych badań. Bardzo szybko uzmysłowiono sobie ogromny syntetyczny potencjał reakcji 1,3-DC i ich ogromne znaczenie w syntezie zarówno produktów naturalnych jak i ich biologicznie aktywnych analogów.

Dużo uwagi poświęcano analizie możliwości kontroli zarówno regio-, diastereo- jak i enancjoselektrywności reakcji 1,3-DC. Należy w tym miejscu wspomnieć pionierskie prace nad diastereoselekcją w 1,3-DC prowadzone w Instytucie Chemii Organicznej PAN przez Belżeckiego i Panfil,²² stanowiące jeden z pierwszych przykładów asymetrycznej reakcji 1,3-DC z udziałem optycznie czynnego jednego z reagentów.

Obecnie szczególnie intensywnie rozwijana jest asymetryczna wersja reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji, ze szczególnym naciskiem na wariant enancjoselektywny z użyciem kompleksów metali²³ lub związków organicznych (organokataliza)²⁴ jako katalizatorów. Sporo uwagi poświęca się również analizie tych reakcji z wykorzystaniem metod chemii obliczeniowej. Stale ukazują się prace demonstrujące użyteczność reakcji 1,3-DC w syntezie związków pochodzenia naturalnego oraz ich analogów.

¹⁵ (a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357; (b) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 565; (c) R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, 2, 633.

¹⁶ T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230.

¹⁷ (a) E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2637; (b) E. Buchner, M. Frisch, A. Papendieck, H. Witter, *Liebigs Ann. Chem.* **1893**, 273, 214.

¹⁸ E. Beckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3331.

¹⁹ O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.

²⁰ R.B. Woodward, R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry* Verlag, Chemie: Weinheim, 1970.

²¹ (a) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R. Strozier, J.K. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 95, 604; (b) K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts, L. Luksus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301; (c) K.N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81.

²² (a) C. Belżecki, I. Panfil, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 303; (b) C. Belżecki, I. Panfil, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1212.

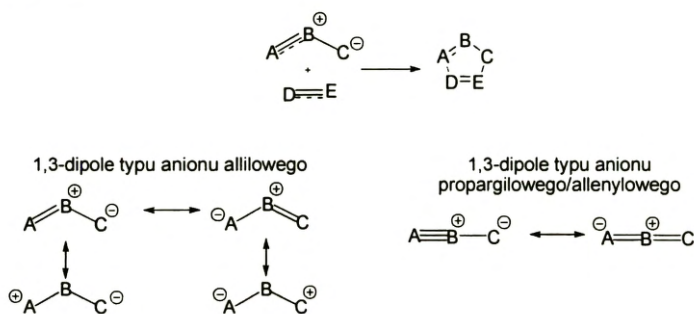
²³ (a) K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863; (b) K.V. Gothelf, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449; (c) S. Kobayashi, K.A. Jørgensen, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

²⁴ (a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis* Wiley-VCH, Weinheim, 2005, str. 256; (b) G. Lelais, D. MacMillan w *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, P.I. Dalko (ed.), Wiley-VCH, Weinheim, 2007, str. 95.

2.2. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji – podstawy

2.2.1. 1,3-dipole i dipolarofile

Ogólny schemat reakcji 1,3-DC przedstawiono na schemacie 2.1. W reakcji biorą udział dwa reagenty; pierwszy z nich to 1,3-dipol – związek posiadający strukturę dipolarną typu A-B-C – drugi zaś nazywany jest dipolarofilem *per analogia* do terminologii stosowanej w reakcji Dielsa-Aldera. W przypadku tego drugiego najczęściej stosowane są alkeny oraz alkiны choć mogą nimi być również związki posiadające wiązanie wielokrotne węgiel-heteroatom.



Schemat 2.1

1,3-Dipole dzieli się na dwa typy; dipole allilowe, będące izoelektronowe z anionem allilowym, oraz dipole typu anionu propargilowego/allenyowego (Schemat 2.1). Dipole allilowe posiadają cztery elektrony na trzech równoległe ułożonych orbitalach p_z usytuowanych prostopadle do płaszczyzny dipola. Ułożenie atomów dipola jest niewspółliniowe, przez co dipol jest zgięty. Dipole te można przedstawić za pomocą czterech struktur rezonansowych – dwóch, w których wszystkie trzy centra A-B-C posiadają oktet elektronowy oraz dwóch kolejnych, w których A lub C posiadają sekstet elektronowy. Dla tych dipoli centralnym atomem B może być atom azotu, tlenu lub siarki. Dipole drugiego typu posiadają dodatkowy orbital π ułożony w płaszczyźnie ortogonalnej do płaszczyzny, w której ułożone są orbitale anionu allenyowego. Ten dodatkowy orbital nie jest bezpośrednio zaangażowany w strukturach rezonansowych, a co za tym idzie również w samej reakcji cykloaddycji. Dipole tego typu są liniowe i ograniczone do struktur posiadających azot jako atom centralny.

Tabela 2.1. Klasyfikacja 1,3-dipoli.

1,3-Dipole typu anionu allilowego					
Atom centralny - azot			Atom centralny - tlen		
nitrony	ylidy azometinowe	iminy azometinowe	ylidy karbonylowe	iminy karbonylowe	tlenu karbonylowe
azaiminy	azoksy pochodne	nitro pochodne	nitrozoiminy	nitrozotlenki	ozon

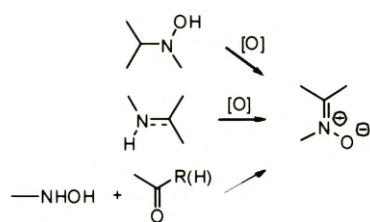
Tabela 2.1 c.d. Klasyfikacja 1,3-dipoli.

1,3-Dipole typu anionu propargilowego/allenyowego					
Betainy nitrylowe			Betainy diazoniowe		
tlenki nitryli	iminy nitryli	ylidy nitryli	diazo pochodne	azydki	tlenek azotawy

Przykłady 1,3-dipoli zebrano w Tabeli 2.1. Jak widać z zamieszczonych tam przykładów, dipole tworzą głównie pierwiastki grup głównych IV, V i VI występujące w drugim lub trzecim okresie. Głównie są to węgiel, tlen oraz azot (z uwzględnieniem wymagań dotyczących atomu centralnego). Znane są również dipole zawierające siarkę i fosfor, jak również dipole w pełni węglowe (trimetylenometan). Największe znaczenie spośród dipoli pierwszego typu mają nitrony, ylidy azometinowe, ylidy karbonylowe oraz ozon. Ten ostatni przede wszystkim ze względu na ogromną użyteczność reakcji ozonolizy wiązań podwójnych w syntezie organicznej, która również formalnie jest reakcją cykloaddycji.²⁵ W drugiej grupie na uwagę zasługują tlenki nitryli oraz azydki.²⁶ Należy jednak podkreślić, iż spośród wszystkich dipoli najlepiej poznanymi są nitrony sporadycznie nazywane tlenkami azometinowymi, lub po prostu tlenkami imin. Ich chemia jest bardzo bogata, jednak ze względu na jej rozmiary, jak również cel niniejszej pracy będzie ona zawężona jedynie do udziału nitronów w reakcjach cykloaddycji. Szczegółowe informacje znajdzie Czytelnik w licznych artykułach przeglądowych i pracach monograficznych.²⁷ Ponadto, ze względu na temat mojej rozprawy doktorskiej, przy omawianiu dalszych aspektów reakcji 1,3-DC skupię się na przykładach z udziałem nitronów.

2.2.2. Nitrony – metody syntezy

Na schemacie 2.2 przedstawiono główne metody syntezy nitronów. Transformację *N,N*-dipodstwnych



Schemat 2.2

hydroksyloamin do acyklicznych i cyklicznych nitronów można przeprowadzić poprzez utlenianie tlenem,²⁸ nadmanganianem potasu,²⁹ wodoronadtlenkiem *tert*-butylu,³⁰ nadtlakiem wodoru³⁰ lub podchlorynem sodu.³⁰ Powszechnie stosuje się również tlenki metali: Ag_2O ,³¹ PbO_4 ,³² MnO_2 ³³ oraz żółty HgO .³⁴ W przypadku utleniania II-rzędowych amin stosuje się głównie nadtlenek wodoru wobec katalitycznych ilości związków wolframu³⁵ lub selenu.³⁶

²⁵ R. Criegee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 745.

²⁶ (a) R.A. Evans, *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 384; (b) C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

²⁷ (a) D. Black, R.F. Crozier, V.C. Davies, *Synthesis* **1975**, *4*, 205; (b) E. Breuer, w *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, S. Patai, Z. Rappoport (ed.), Wiley, New York, 1989; (c) K.B.G. Torrsell, *Nitrile Oxide, Nitrones and Nitronates in Organic Chemistry*, VCH Publishers Inc., New York, 1998; (d) S. Karlson, H.-E. Högborg, *Org. Prep. Prod. Int.* **2001**, *33*, 103; (e) P. Merino, w *Science of Synthesis*, A. Padwa (ed.), George Thieme, New York, 2004, Vol. 27, str. 511

²⁸ D.H. Jonson, M.A. Rogers, G. Trappe, *J. Org. Chem.* **1956**, 1093.

²⁹ G.E. Utzinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *55*, 903.

³⁰ H.E. DeLa Mare, G.M. Coppinger, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1068.

³¹ H.F. Schmitthener, K.S. Bhatki, R.A. Olofson, J. Heicklen, *Org. Prep. Proc. Int.* **1979**, *11*, 249.

³² J. Thesing, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 507.

³³ S. Cicchi, M. Marraoli, A. Goti, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503.

³⁴ J. Thesing, W. Sirrenberg, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1748.

³⁵ S. Murahashi, T. Shiota, Y. Imada, *Org. Syn. Coll. Vol. IX*, 632.

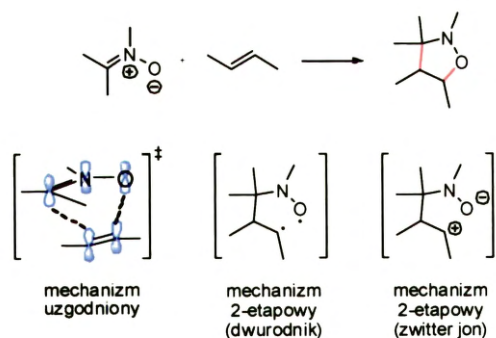
³⁶ a) R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316; (b) T. Markowicz, J. Skolimski, R. Skowronski, *Pol. J. Chem.* **1981**, *55*, 2505.

Szeroko stosowane jako utleniacze są oksazyrydyny.^{37,38} Opracowano również kilka metod syntezy nitronów poprzez utlenianie imin,³⁹ jednak są one rzadziej stosowane.

Ważną metodą syntezy nitronów jest kondensacja aldehydów lub ketonów z *N*-podstawionymi hydroksyloaminami. Metoda ta jest szczególnie użyteczna w przypadku, gdy alternatywne metody utleniania amin/hydroksyloamin prowadzą do mieszaniny regioizomerycznych nitronów lub racemicznego nitronu (aminy/hydroksyloaminy o symetrii C_2). Wewnątrzcząsteczkowy wariant kondensacji prowadzi do cyklicznych nitronów.⁴⁰ Alternatywą dla tej metodologii jest wewnątrzcząsteczkowe *N*-alkilowanie generowanego *in situ* aldoksyumu.⁴¹ Szereg innych metod syntezy nitronów, w szczególności cyklicznych, można znaleźć w opublikowanym przez Brandiego artykule przeglądowym.⁴²

2.2.3. Mechanizm 1,3-dipolarnej cykloaddycji

W przypadku użycia alkeny jako dipolarofila, reakcje 1,3-DC nitronów prowadzą do utworzenia pięciocłonowego cyklicznego produktu – izoksazolidyny (Schemat 2.3).^{23,27d,43} Możliwe jest również użycie innych związków nienasyconych – alkinów, alkenów, izocyjanianów, nitryli itd.^{27a} W reakcji bezpośrednio zaangażowane są cztery elektrony π dipola oraz dwa elektrony π dipolarofila. Mechanizm reakcji jest uzgodniony, a więc tworzenie produktu cyklicznego przebiega bez tworzenia produktu(ów) pośrednich. Cały proces jest termicznie dozwoloną *supra-supra* [$4\pi_s+2\pi_s$] pericykliczną reakcją wedle reguł Woodwarda-Hoffmanna.²⁰ Reakcja biegnie z wytworzeniem dwóch nowych wiązań (Schemat 2.3), choć ich tworzenie nie musi być procesem synchronicznym.



Schemat 2.3

Uzgodniony suprafacialny przebieg reakcji sprawia, że jest ona stereospecyficzna – tym samym względna konfiguracja podstawników pochodzących od dipolarofila jest taka sama jak w wyjściowym alkenie. Choć przedstawiony mechanizm jest powszechnie uznawany, to w niektórych przypadkach postuluje się mechanizm 2-etapowy z udziałem produktu pośredniego, dwurodnikowego, lub tzw. zwitter jonu (Schemat 2.3), co może przekładać się na obniżenie stereoselektywności reakcji.^{21c,44}

³⁷ (a) W.W. Zajac, T.R. Walters, M.G. Darcy, *J. Org. Chem.* **1988**, 62, 3119; (b) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5703; (c) A. Brandi, S. Cichi, V. Paschetta, D. Parolo, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9357.

³⁸ (a) F.A. Davis, A.C. Sheppard, *Tetrahedron* **1989**, 45, 5703; (b) B.-C. Chen, F.A. Davis, w *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; L.A. Paquette, John Wiley & Sons: Chichester, 1995; Vol. 6, str. 4054.

³⁹ (a) F. Busque, P. deMarch, M. Figueredo, J. Font, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 437; (b) G. Soldaini, F. Cardona, A. Goti, *Org. Lett.* **2007**, 9, 473.

⁴⁰ J. H. Hamer, A. Macaluso, *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473.

⁴¹ A. Goti, S. Cicchi, M.F. Cordero, V. Fedi, A. Brandi, *Molecules* **1999**, 4, 1.

⁴² J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *Synthesis* **2007**, 4, 485

⁴³ (a) G. Bianchi, C. DeMicheli, R. Gadolfi, w *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups, Part 1*, S. Patai (ed.), Wiley, London, 1977, rozdz. 6, str. 369; (b) N. Balasubramanin, *Org. Prep. Proc. Int.* **1985**, 17, 25; (c) P. DeShong, S.W. Lander, J.M. Leginus, C.M. Dicken, w *Advances in Cycloaddition*, D.P. Curran (ed.), Vol.1 JAI Press, 1988, str. 87; (d) P. N. Confalone, E.M. Huie, *Org. React.* **1988**, 36, 1; (e) M. Frederickson, *Tetrahedron* **1997**, 53, 403; (f) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Wiley, New York, 1984.

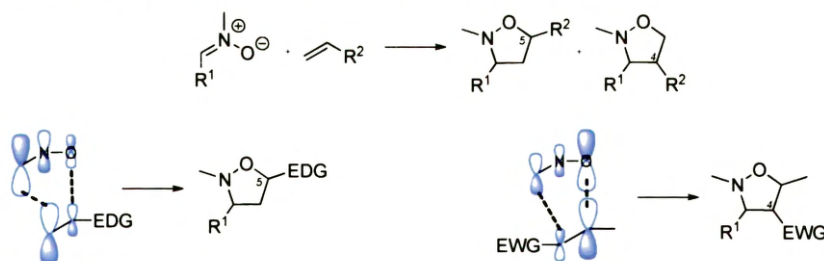
⁴⁴ (a) R.A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285; (b) R.A. Firestone, *J. Chem. Soc. (A)* **1970**, 1570; (c) R.A. Firestone, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2181; (d) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 403; (e) R. Huisgen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2291; (f) R. Huisgen, R. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5119; (g) R. Huisgen, G. Mlostoj, E. Langhals, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4085.

Zgodne z wprowadzoną przez Sustmanna⁴⁵ klasyfikacją opierającą się na energiach granicznych orbitali molekularnych (FMO) dipola i dipolarofila, reakcje nitron-alken zaliczane są do reakcji typu II.⁴⁶ Ten typ charakteryzuje się zbliżonymi wartościami FMO zarówno dipola jak i olefiny. Oznacza to, że oba możliwe typy oddziaływań HOMO-LUMO odgrywają ważną rolę w przebiegu cykloaddycji. Wprowadzenie elektronodonorowych lub elektronoakceptorowych podstawników w dipolu lub olefinie może jednak zmienić względne energie FMO, a tym samym zmienić typ reakcji. Podstawniki elektronoakceptorowe w alkenie powodują obniżenie energii LUMO_{alkenu} przez co preferowanym staje się oddziaływanie HOMO_{nitron}-LUMO_{alken}. Przeciwny charakter podstawników elektronodonorowych powoduje wzrost energii HOMO_{nitron}, a co za tym idzie uprzywilejowanie oddziaływań HOMO_{nitron}-LUMO_{alken}.

Wprowadzenie metalu (kwasu Lewisa) do reakcji 1,3-DC może zmienić zarówno współczynniki orbitali reagujących atomów, jak również energię FMO dipola lub alkenu w zależności od ich właściwości elektronowych. Koordynacja kwasu Lewisa do nitronu lub olefiny stanowi podstawę katalitycznych asymetrycznych reakcji 1,3-dipolamej cykloaddycji. Ten aspekt dotyczący 1,3-DC nie będzie szerzej dyskutowany, gdyż nie jest on bezpośrednio związany z tematem mojej pracy doktorskiej. Szczegółowe informacje znajdzie Czytelnik w odpowiednich publikacjach.^{23,24,27d,43,47}

2.2.4. Stereoselektywność w reakcjach 1,3-DC

Analizując stereochemiczny przebieg reakcji cykloaddycji nitronów do olefin należy mieć na uwadze aż trzy typy stereoselektywności, tj. regio-, diastereo- oraz enancjoselektywność.



Schemat 2.4

Regioselektywność reakcji 1,3-DC jest kontrolowana czynnikami sterycznymi i elektronowymi.⁴⁸ W addycji z udziałem terminalnego alkenu bardziej zatłoczony „koniec” 1,3-dipola stara się połączyć z terminalnym atomem węgla dipolarofila dając tym samym 5-podstawioną izoksazolidynę (Schemat 2.4). Silne efekty elektronowe mogą jednak zaburzyć tę preferencję, dając mieszaninę izoksazolidyn podstawionych w pozycji 4 lub 5 bądź wyłącznie 4-podstawiony produkt. W reakcjach z udziałem bogatych w elektrony olefin prawie wyłącznie tworzą się 5-podstawione regioizomery. W tym przypadku przebieg reakcji jest kontrolowany przez oddziaływania LUMO_{nitron}-HOMO_{alken}. Największe współczynniki orbitali są zlokalizowane na atomie węgla w LUMO_{nitron} oraz na terminalnym atomie węgla w HOMO_{alken}. Dzięki temu 5-podstawiony regioizomer jest uprzywilejowany, a preferencja ta jest dodatkowo wspomagana czynnikami sterycznymi. Regioselektywność w przypadku

⁴⁵ (a) R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717; (b) R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569.

⁴⁶ W reakcjach typu I dominujące są oddziaływania HOMO_{dipol}-LUMO_{alken}, natomiast w typie III oddziaływania LUMO_{dipol}-HOMO_{alken}.

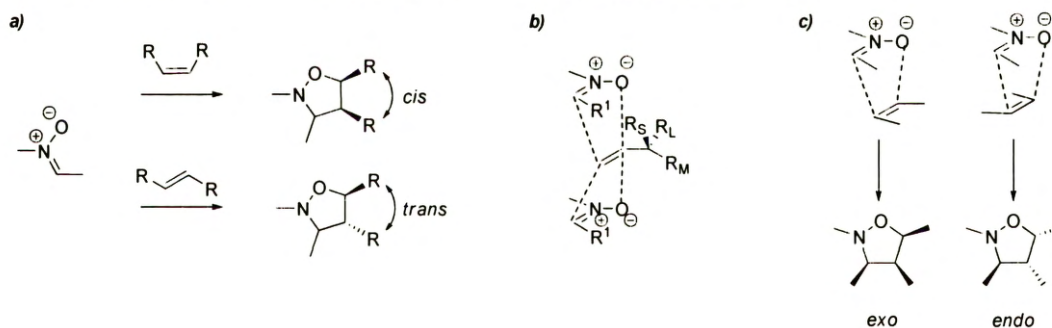
⁴⁷ (a) H. Lantets, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 49; (b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.

⁴⁸ K.N. Houk, *Top. Curr. Chem.* **1979**, 79, 1.

terminalnych alkenów ubogich w elektrony jest bardziej skomplikowana. Choć dominuje tu oddziaływanie $\text{HOMO}_{\text{nitron}}\text{-LUMO}_{\text{alken}}$ i uprzywilejowane na skutek efektywnego nakładania orbitali tworzenie 4-podstawionych regioizomerów, to jednak przeciwny efekt wywołany czynnikami sterycznymi powoduje często powstanie mieszaniny regioizomerów. W dwupodstawionych alkenach ubogich w elektrony czynniki steryczne są minimalne lub jest ich brak przez co regioselektywność kontrolowana jest oddziaływaniem orbitali prowadząc wyłącznie do izoksazolidyn podstawionych w położeniu 4 grupą elektronoakceptorową (Schemat 2.4).

Uzgodniony mechanizm reakcji pomiędzy nitronami a olefinami sprawia, że reakcje te stanowią doskonałą metodę stereospecyficznego tworzenia centrów stereogenicznych w cząsteczce utworzonego związku organicznego. W przypadku 1,2-podstawionych olefin podejście nitronu do podwójnego wiązania powoduje wytworzenie dwóch centrów stereogenicznych o względnej konfiguracji takiej samej jak w wyjściowej olefinie (Schemat 2.5a). Jeśli dodatkowo uwzględnić podstawnik przy węglu α (sp^2) w nitronie, reakcja ta pozwala na wytworzenie do trzech nowych centrów stereogenicznych w jednym etapie!

W przypadku, gdy którykolwiek z komponentów cykloaddycji posiada centrum lub centra stereogeniczne, podejście nitronu lub alkenu do jednej z dwóch stron drugiego komponentu reakcji może być bardziej preferowane, co powoduje, że cykloaddycja przebiega diastereoselektywnie z różnicowaniem stron nitronu (Schemat 2.5b). Ten typ stereoselektywności kontrolowany jest głównie czynnikami strukturalnymi reagentów, choć możliwy jest również wpływ poprzez koordynację z jonem metalu.



Schemat 2.5

W 1,3-DC nitronów do olefin, podobnie jak to ma miejsce w reakcji Dielsa-Aldera, podejście reagentów może zachodzić na sposób *exo* lub *endo* prowadząc do dwóch diastereomerycznych struktur (Schemat 2.5c). *Endo* izomer tworzy się, gdy atom azotu dipola i podstawniki alkenu znajdują się po tej samej stronie, jak to zaprezentowano na Schemacie 2.5c. W przeciwieństwie do reakcji Dielsa-Aldera, gdzie *endo* stan przejściowy jest stabilizowany przez drugorzędowe oddziaływanie π -orbitali, w 1,3-DC ta dodatkowa π -stabilizacja ma mniejsze znaczenie.

Cykloaddycje z udziałem achiralnych reagentów mogą przebiegać enancjoselektywnie. W tym przypadku czynnikiem enancjoróżnicującym jest chiralny kompleks metalu lub organokatalizator.

Omawiając reakcje 1,3-DC rozważałem dotąd wyłącznie ich międzycząsteczkowy wariant, jednakże reakcje te mogą równie dobrze przebiegać wewnątrzcząsteczkowo. Pionierskie prace nad tym wariantem cykloaddycji prowadził LeBel.⁴⁹ Reakcje wewnątrzcząsteczkowe posiadają wiele zalet w stosunku do

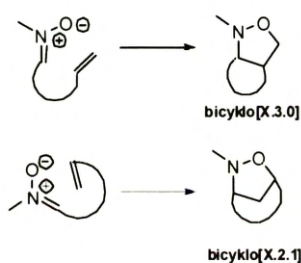
⁴⁹ (a) N.A. LeBel, T.A. Lajiness, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2173; (b) N.A. LeBel, M.E. Post, J.J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3759.

analogicznych procesów międzycząsteczkowych. Po pierwsze czynniki entropowe sprawiają, że reakcje wewnątrzcząsteczkowe posiadają niższe energie aktywacji, co pozwala prowadzić reakcję w łagodniejszych warunkach oraz stosować mniej reaktywne substraty. Poza tym, ze względu na ograniczoną liczbę stopni swobody substratu reakcje wewnątrzcząsteczkowe charakteryzują się wyższą regio-, *exo/endo* oraz diastereoafacjalną selektywnością niż reakcje międzycząsteczkowe.

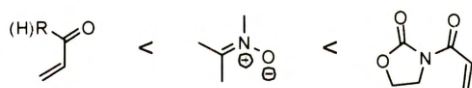
W reakcji cykloaddycji terminalny atom olefiny może połączyć się z atomem tlenu lub węgla nitronu jak zobrazowano to na Schemacie 2.6. Pierwszy sposób łączenia, przez atom tlenu, jest częściej obserwowany. W konsekwencji można uzyskać dwa regioizomeryczne produkty bicykliczne (Schemat 2.6). Bardziej preferowane jest zwykle tworzenie produktu bicyklicznego [X.3.0]. Podobnie jak w przypadku reakcji międzycząsteczkowych, każdy z regioizomerów jest w stanie tworzyć izomery *exo* i *endo*, aczkolwiek ze względów sterycznych tworzenie tych pierwszych jest zwykle preferowane. Szerszą dyskusję odnośnie wewnątrzcząsteczkowego wariantu

cykloaddycji nitronów do olefin znajdzie Czytelnik w pracach przeglądowych.^{23,43}

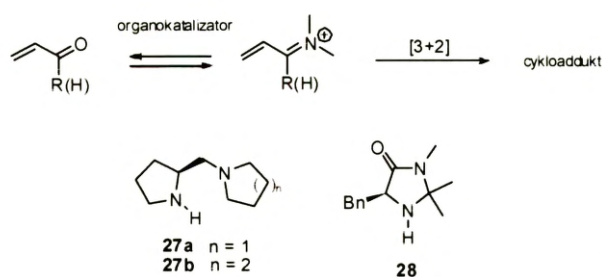
Na początku tego rozdziału wspomniałem o zastosowaniu organokatalizy w 1,3-DC.²⁴ Jak dotąd stosowność organokatalizatorów ogranicza się głównie do reakcji z udziałem dipolarofili aldehydowych lub ketonowych. W przypadku reakcji z udziałem α,β -nienasyconych aldehydów lub ketonów kataliza reakcji za pomocą kwasów Lewisa nie jest efektywna ze względu na większe powinowactwo nitronu do aktywatora niż do związku karbonylowego.⁵⁰ Tak więc w układzie reakcyjnym, gdzie znajduje się dipolarofil (aldehyd, keton, ester) i nitron, to ten ostatni wiąże kwas Lewisa przez co uzyskiwany efekt jest dokładnie przeciwny do oczekiwanego. W przypadku estrów rozwiązaniem jest przekształcenie monokoordynacyjnego układu w układ dwukoordynacyjny (ligand Evansa, Schemat 2.7), co zwiększa powinowactwo kwasu Lewisa do dipolarofila. W przypadku aldehydów/ketonów efekt ten daje wykorzystanie katalizy iminiowej. Związki typu **27a,b**,⁵¹



Schemat 2.6



Schemat 2.7



Schemat 2.8

⁵⁰ (a) S. Kanemasa, N. Ueno, M. Shirahase, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 657; (b) F. Viton, G. Bernardinelli, E.P. Kundig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4968; (c) T. Mita, N. Ohtsuki, T. Ikeno, T. Yamada, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2457; (d) S. Kezuka, N. Ohtsuki, T. Mita, Y. Kogami, T. Ashizawa, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, 76, 2197.

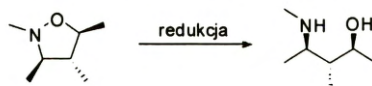
⁵¹ (a) S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, 13, 923; (b) S. Karlsson, H.-E. Högberg, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2782.

28⁵² będące II-rz. aminami są zdolne do odwracalnego reagowania z dipolarofilem. Przedstawiona na schemacie 2.8 iminiowa aktywacja aldehydu powoduje obniżenie energii LUMO_{dipolarofili} i przyspieszenie reakcji. Dodatkowo chiralny organokatalizator może wpłynąć na indukcję asymetryczną.

Cykloaddycję nitronów do alkenów można również realizować na nośniku stałym. Jedne z pierwszych badań prowadził zespół Junga.⁵³ Uzyskane wyniki, jak również późniejsze prace innych grup badawczych⁵⁴ wykazały, że immobilizacji można poddać zarówno nitron jak i alken. W przypadku tych ostatnich jednak uzyskuje się znacznie niższe wydajności powstających izoksazolidyn na skutek szeregu reakcji ubocznych immobilizowanych olefin. Osadzone na fazie stałej nitrony można uzyskać zarówno z immobilizowanych aldehydów (ketonów) na drodze kondensacji z hydroksyloaminą lub też poprzez utlenianie immobilizowanej hydroksyloaminy. Przeprowadzenie na nośniku stałym innych metod syntezy, o których była mowa wcześniej, też jest możliwe. Trzecie podejście do cykloaddycji na fazie stałej opiera się na immobilizacji stosowanych w wariacie katalitycznym aktywatorów (kompleksów metali, organokatalizatorów). Ogromną zaletą tego typu podejścia jest łatwość oddzielenia katalizatora od produktów reakcji, jak również możliwość regeneracji katalizatora. Obszerny przegląd przedstawiający 1,3-DC nitronów do olefin na fazie stałej ukazał się w 2005r.⁵⁴

2.3. Zastosowanie reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do olefin w syntezie organicznej

Powstający w reakcji 1,3-DC pierścień izoksazolidynowy sam w sobie nie stanowi atrakcyjnego celu syntetycznego ze względu na znikome rozpowszechnienie tego elementu strukturalnego w przyrodzie. Tak naprawdę użyteczność izoksazolidyn wynika z możliwości uzyskania z nich 1,3-aminoalkoholi poprzez redukcję wiązania N-O z zachowaniem konfiguracji centrów wytworzonych na etapie cykloaddycji (schemat 2.9). Najpowszechniej stosowaną metodą redukcyjnego otwarcia pierścienia jest katalityczne uwodornienie wobec palladu lub niklu Raney'a oraz działanie na izoksazolidynę cynkiem wobec kwasu, najczęściej octowego. Uzyskane w ten sposób β -aminoalkohole stanowią bardzo użyteczne bloki budulcowe w syntezie organicznej.



Schemat 2.9

Ogromna liczba przykładów zastosowania addycji nitronów do olefin nie pozwala zaprezentować wszystkich, a jedynie zasygnalizować podstawowe kierunki jej wykorzystania.⁵⁵ Cykloaddycje z udziałem chiralnych nitronów stały się kluczowym etapem w syntezie między innymi nukleozydów i ich analogów,^{56,57} aminokwasów i aminocukrów,^{58,59,60,61,62} alkaloidów, antybiotyków β -laktamowych,^{63,64,65,66,67} analogów witaminy D

⁵² W.S. Jen, J.J.M. Wiener, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.

⁵³ W.J. Haap, D. Kaiser, T.B. Walk, G. Jung, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3705.

⁵⁴ K. Rűch-Braun, T. Fresoldt, F. Wiershen, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 507.

⁵⁵ A. Padwa, W.H. Pearson (ed), *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2003.

⁵⁶ A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 426.

⁵⁷ (a) A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F.L. Merchain, P. Merino, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5497; (b) P. Merino, S. Franco, F.L. Merchain, T. Tejero, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6411; (c) P. Merino, S. Franco, N. Garces, F.L. Merchain, T. Tejero, *Chem. Commun.* **1998**, 493; (d) P. Merino, S. Franco, F.L. Merchain, T. Tejero, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5575.

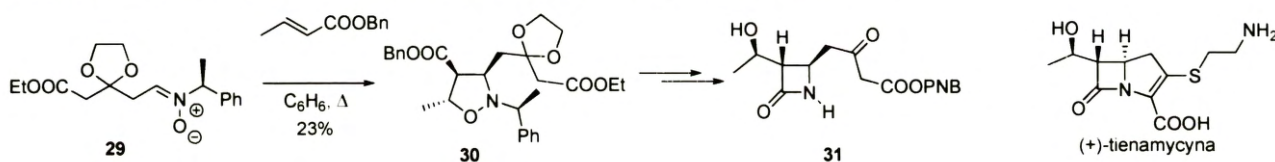
⁵⁸ A. Vasella, R. Voefray, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 97.

⁵⁹ A. Vasella, R. Voefray, *Helv. Chim. Acta* **1982**, 65, 1134.

⁶⁰ (a) D. Kiers, D. Moffat, K. Overton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 654; (b) D. Kiers, D. Moffat, K. Overton, R. Tomanek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1991**, 1041; (c) D. Kiers, K. Overton, *Heterocycles* **1989**, 28, 841.

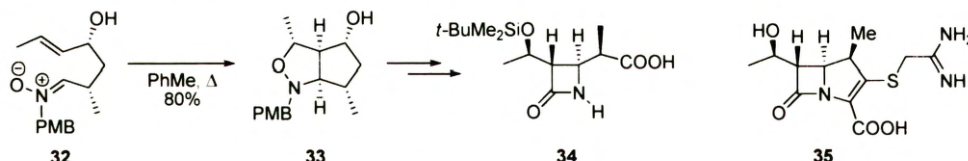
oraz wielu innych układów.⁶⁸ Przykładów syntez w których reakcje 1,3-DC z udziałem nitronów stanowią etap kluczowy w syntezie docelowej jest tak wiele, że trudno wybrać konkretne przykłady. Po dłuższym zastanowieniu zdecydowałem przedstawić kilka wybranych przykładów syntezy β -laktamów poprzez reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji. Jak Czytelnik przekona się później wybór ten nie był przypadkowy. Natomiast rozdział 4.3 w całości będzie poświęcony zastosowaniu cykloaddycji w syntezie kluczowych dla mojej rozprawy doktorskiej iminocukrów.

W zespole Kametaniego⁶³ dokonano syntezy szeregu prekursorów penamów i karbapenamów w oparciu o cykloaddycję z udziałem nitronów z pomocnikiem chiralnym na atomie azotu lub węgla. Jednakże efektywność syntezy docelowych izoksazolidyn była niska ze względu na słabą indukcję asymetryczną i tworzenie regio- i diastereoizomerów. Na przykład nitron **29** w reakcji z krotonianem benzylu we wrzącym benzenie utworzył produkt **30** z zaledwie 23% wydajnością. Izoksazolidyna **30** została następnie w sześciu etapach przekształcona w azytydynon **31**, który był prekursorem antybiotyku (+)-tienamycyny (Schemat 2.10).



Schemat 2.10

Koreańscy badacze⁶⁷ zademonstrowali inny sposób konstrukcji karbapenemów. Wykazali, że nitron **32** w procesie wewnątrzcząsteczkowym tworzy wyłącznie jeden bicykliczny produkt **33** (Schemat 2.11). Związek ten został następnie przekształcony w β -laktam **34**, który był związkiem pośrednim w syntezie antybiotyku **35**.⁶⁷



Schemat 2.11

Pod koniec lat 70-tych ubiegłego wieku Tufariello zademonstrował, że izoksazolidyny stosowane w syntezie zasad necinowych¹¹ można również wykorzystać w syntezie β -laktamów.⁶⁹ Przyjęta strategia syntezy jest prosta i obejmuje rozcięcie wiązania N-O, a następnie wewnątrzcząsteczkowe acylowanie atomu azotu (Schemat 2.12). W syntezie można użyć zarówno nitrony pięcio- lub sześcioczłonowe jak również nitrony acykliczne.

⁶¹ C. M. Tice, B. Ganem, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048.

⁶² F. Machetti, F. M. Cordero, F. de Sarlo, A. Guama, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4205.

⁶³ (a) T. Kametani, T. Nagahara, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2327; (b) T. Kametani, S. Chu, T. Honda, *Heterocycles* **1987**, *25*, 241; (c) T. Kametani, S. Chu, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1593; (d) M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, *Heterocycles* **1988**, *27*, 327; (e) M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 2215.

⁶⁴ Y. Ito, Y. Kimura, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3337.

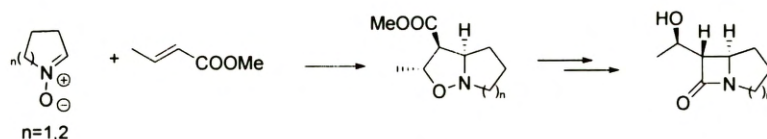
⁶⁵ A. Papchikhin, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5279.

⁶⁶ M. Ihara, M. Takahashi, K. Fukuoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 9.

⁶⁷ S. Kang, H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6713.

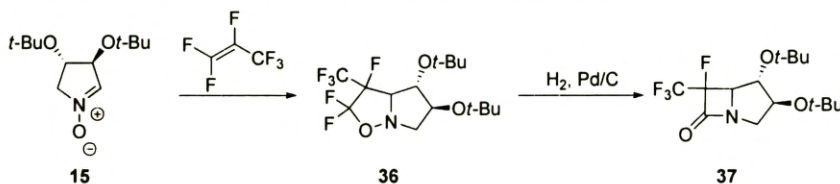
⁶⁸ A. Vasella, R. Voefray, R. Pless, J. Huguenin, *Helv. Chem. Acta* **1985**, *66*, 1241.

⁶⁹ J. Tufariello, G. Lee, P. Senaratne, M. Al-Nuri, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *45*, 4359.



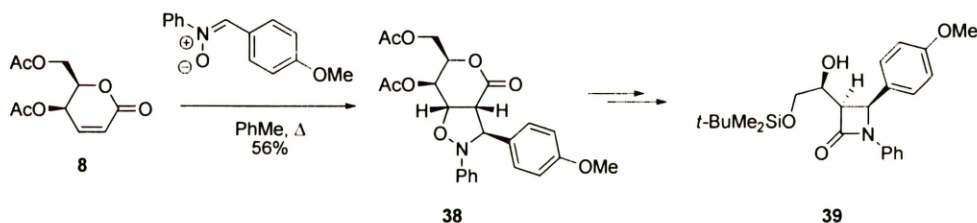
Schemat 2.12

Niedawno Mąkosza i Loska⁷⁰ pokazali, że cykloaddycja nitronów (np. **15**) do heksafluoropropenu prowadzi do trwałych izoksazolidyn (**36**), które na drodze reduktywnego rozcięcia wiązania N-O można przekształcić do fluorowanych pochodnych karbapenamów **37** (Schemat 2.13).



Schemat 2.13

Stereokontrolowana synteza β-laktamów stanowi kolejny przedmiot badań prowadzonych w zespole Chmielewskiego, który jest rozwijany równoległe do studiów nad 1,3-DC,⁹ syntezą iminocukrów^{6-8,12-14} i wodoronadtlenków cukrowych.⁷¹ Prace te opierają się głównie na syntezie azetydynonów poprzez [2+2] cykloaddycję izocyjanianu chlorosulfonylowego do eterów winylowych i ich następcze transformacje prowadzące do układów bicykliczych.⁷² Początkowo, w syntezie pierścienia β-laktamowego stosowano również reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do wspomnianych już nienasyconych laktonów cukrowych **7-9** (Schemat 2.14).⁷³



Schemat 2.14

W wysoce regio- i diastereoselektywnej cykloaddycji C-(4-metoksyfenylo)-N-fenylnitronu do laktonu **8** uzyskano bicykliczną izoksazolidynę **38**, którą po rozcięciu wiązania N-O, przekształcono w związek **39**.

Ostatnio w naszym zespole podjęte zostały badania nad diastereoselektywną syntezą karbapenamów i karbacefamów w oparciu o promowaną solami Cu(I) reakcję terminalnych acetylenów z nieracemicznymi pięcio-

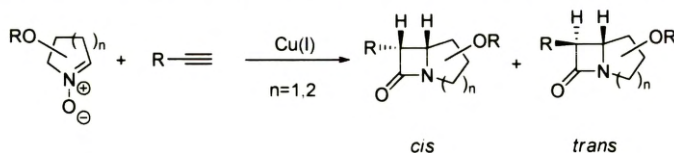
⁷⁰ J. Jakowiecki, R. Loska, M. Mąkosza, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436.

⁷¹ (a) H. Hamann, E. Höft, D. Mostowicz, A. Mishnev, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 185; (b) D. Mostowicz, M. Jurczak, H. Hamann, E. Höft, M. Chmielewski, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2617; (c) W. Kośnik, A. Stachulsky, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1975; (d) W. Kośnik, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski, *Synlett* **2007**, *18*, 2837; (e) W. Kośnik, W. Bocian, M. Chmielewski, I. Tvaroška, *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1463; (f) W. Kośnik, W. Bocian, L. Kozerski, I. Tvaroška, M. Chmielewski, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6087.

⁷² (a) M. Chmielewski, Z. Kałuża, B. Furman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2689; (b) B. Furman, K. Borsuk, Z. Kałuża, R. Łysek, M. Chmielewski, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 463; (c) R. Łysek, K. Borsuk, B. Furman, Z. Kałuża, A. Kazimierski, M. Chmielewski, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1813; (d) Cierpucha, M.; Panfil, I.; Tong Thanh Danh; Chmielewski, M.; Kurzątkowski, W.; Rajnisz, A.; Solecka, J. *J. Antibiot.* **2007**, *60*, 622; (e) B. Furman, Z. Kałuża, A. Stencel, B. Grzeszczyk, M. Chmielewski, w *Topics in Heterocyclic Chemistry*, S. El Ashry Ed. Springer Verlag, **2007**, vol. 7, s. 101.

⁷³ (a) I. Panfil, C. Bełzecki, M. Chmielewski, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 463; (b) I. Panfil, C. Bełzecki, K. Suwińska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 233; (c) I. Panfil, C. Bełzecki, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 10087.

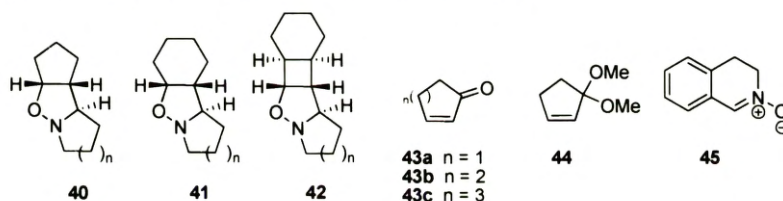
sześciocłonowych nitronami (Schemat 2.15).⁷⁴ Reakcja ta, zwana reakcją Kinugasy,⁷⁵ obejmuje 1,3-dipolarną cykloaddycję nitronu do acetylenu i następnie przegrupowanie pośrednio powstającej izoksazoli.⁷⁶



Schemat 2.15

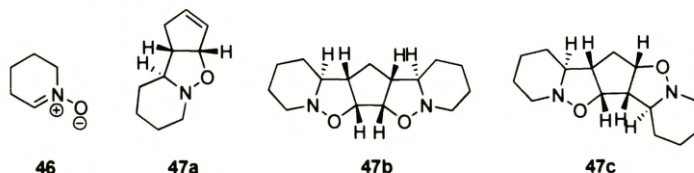
2.4. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem cyklicznych reagentów

Cykloaddycja pięcio- lub sześciocłonowych nitronów z cykloalkenami stanowi prostą metodę syntezy policyklicznych izoksazolidyn. Olefiny takie jak cyklopenten,⁷⁷ cykloheksen,⁷⁸ bicyklo[4.2.0]okt-7-en⁷⁹ tworzą odpowiednio poliskondensowane pochodne **40**, **41**, **42**. We wszystkich tych przypadkach obserwowano wysoką, prowadzącą głównie do *exo*-adduktów, diastereoselektywność reakcji.



W przypadku cyklicznych enonów **43a-b** oraz ketalu **44** Gandolfi⁸⁰ obserwował wysoką regioselektywność reakcji z udziałem *N*-tlenku 3,4-dihydroizochinoliny **45**. Wyjątek stanowił cyklohept-2-enon **43c**, który prowadził do uzyskania mieszaniny regioizomerów. We wszystkich przedstawionych reakcjach dominującym był *exo* diastereoizomer.

Podobne wyniki dała cykloaddycja cyklopentadienu do nitronu **46**. W reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej uzyskano wyłącznie monoaddukt **47a**. Natomiast zmiana warunków reakcji, tj. prowadzenie jej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika (toluen) doprowadziła do uzyskania dwóch regioizomerycznych bis-adduktów (**47b,c**).⁸¹



Gandolfi wraz ze współpracownikami⁸² prowadził badania nad chemoselektywnością cykloaddycji z udziałem dipolarofila posiadającego różne wiązania podwójne. W przypadku tricyklo[4.2.2.0^{2,5}]deka-3,7,9-trien-

⁷⁴ S. Stecko, A. Mames, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* (2008), DOI: 10.1021/jo801212q.

⁷⁵ M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1972, 466.

⁷⁶ (a) L.K. Ding, W.J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1976, 2382; (b) M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. Nomura, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 4999; (c) M. Lo, G.C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4572; (d) R. Shintani, G.C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 4082; (e) M.-C. Ye, J. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3576.

⁷⁷ R. Huisgen, H. Hauck, H. Seidl, M. Burger, *Chem. Ber.* 1969, 102, 1117.

⁷⁸ C. W. Brown, K. Marsden, M. A. Roers, C. M. Taylor, R. Wright, *Proc. Chem. Soc.* 1960, 254.

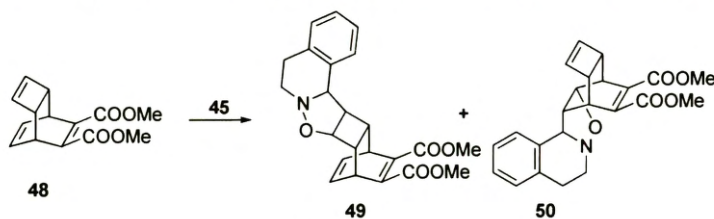
⁷⁹ L.W. Boyle, M.J. Peagram, G.H. Whiting, *J. Chem. Soc., B.* 1971, 1728.

⁸⁰ R. Gandolfi, L. Toma, C. De Micheli, *Heterocycles* 1979, 12, 5.

⁸¹ H. Oinuma, S. Dan, H. Kakisawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1990, 2593.

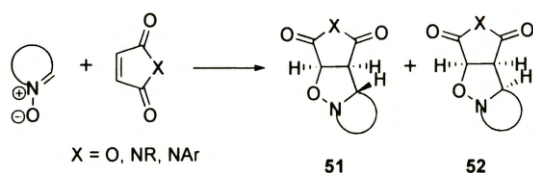
⁸² G. Bianchi, A. Gamba, R. Gandolfi, *Tetrahedron* 1972, 28, 1601.

7,8-dikarboksylationem dimetylu **48** w 1,3-DC uczestniczy zarówno fragment cyklobutenowy jak i mniej podstawione wiązanie podwójne fragmentu cykloheksadienowego dając mieszaninę produktów **49** i **50** (Schemat 2.16).



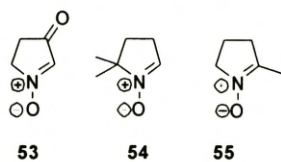
Schemat 2.16

Reakcje 1,3-dipolamej cykloaddycji cyklicznych nitronów do bezwodnika maleinowego oraz *N*-arylo i *N*-alkilo maleinoimidów były przedmiotem badań zespołu z Arabii Saudyjskiej.⁸³ Dipolarofile te zwykle tworzą mieszaniny stereoizomerycznych cykloadduktów, jednak jako główny powstaje produkt *exo* podejścia reagentów **51** (Schemat 2.17).



Schemat 2.17

Tak na przykład, w reakcji bezwodnika maleinowego z nitronami **13**,⁸³ **46**^{83,84} oraz **53**⁸⁵ uzyskano mieszaninę adduktów **51** i **52** odpowiednio w stosunku 63:37, 81:19 oraz 70:30 z dobrymi wydajnościami w zakresie 70-90%. Podobnie wysokie wydajności cykloadduktów uzyskano dla reakcji *N*-metylo i *N*-fenylo maleimidów. *N*-metylowa pochodna w reakcji z nitronami **54** oraz **45** dała mieszaninę adduktów **51** i **52** odpowiednio w stosunku 86:14 i 98:2.⁸⁶ Zaś w reakcji **13** i **54** z *N*-fenylo imidem uzyskano również mieszaninę adduktów odpowiednio w stosunkach 55:45, 94:6.⁸⁶ Odmianą regiochemię obserwowano dla reakcji pochodnej nitronu **13** z dodatkowym podstawnikiem przy C₂ (**55**). W reakcji nitronu **55** z *N*-fenylo maleimidem obserwowano tworzenie mieszaniny stereoizomerycznych produktów, przy czym głównym izomerem był *endo*-addukt.⁸⁷



Tufariello i Tette¹¹ jako pierwsi zaprezentowali reakcję cykloaddycji pomiędzy nitronem **13** a laktonem **19** (Schemat 2.18). Prowadząc ją we wrzącym chloroformie uzyskali tylko jeden produkt z wydajnością 43%, o regiochemii przedstawionej za pomocą struktur **56a** i **57a**. Analiza widma ¹H NMR wykluczyła regioizomer **58**. Autorzy nie oznaczyli jednak, który z izomerów otrzymali, *exo* (**56a**) czy *endo* (**57b**).

Szczegółowe badania nad addycjami cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów przeprowadzili na początku lat 90-tych ubiegłego wieku Font i de March.⁸⁸ Szczegółowo przebadali reakcje nitronów **13** i **46** z

⁸³ S. Ali, J.H. Khan, M. Wazeer, H. Perzanowski, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5979.

⁸⁴ A. Ali, M. Wazeer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1988**, 597.

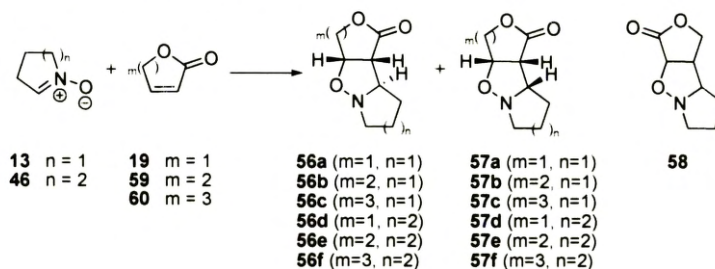
⁸⁵ A. Ali, M. Wazeer, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 187.

⁸⁶ M. Burdisso, R. Gandolfi, P. Grunanger, A. Rastelli, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3427.

⁸⁷ R. Grigg, J. Markandu, S. Surendrakumar, *Tetrahedron* **1990**, *112*, 1191.

⁸⁸ (a) P. Cid, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Milan, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 667; (b) D. Alonso-Perarnau, P. de March, M. Figueredo, J. Font, A. Soria, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4267; (c) P. Cid, P. de March, M. Figueredo, J. Font, S. Milan, A. Soria, A. Virgili, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3857.

laktonami: 2-(5*H*)-furanonem **19**, 5,6-dihydro-2-pironem **59** oraz 6,7-dihydro-2-(5*H*)-oksepinonem **60**. Uzyskane przez nich wyniki zebrano w Tabeli 2.1.



Schemat 2.18

Wszystkie przebadane przez nich cykloaddycje przebiegały z pełną regioselektywnością dając wyłącznie produkty **56** i **57** z podstawnikiem karbonylowym przy węglu C_{4a}. Taki rezultat świadczy o dużej przewadze czynników elektronowych nad sterycznymi.

Podobnie jak w przypadku innych cyklicznych dipolarofili, α,β -nienasycone laktony tworzą przede wszystkim *exo* addukty. Stanowią one główny produkt reakcji bez względu na to czy reakcja jest prowadzona w warunkach kinetycznych czy termodynamicznych. Należy jednak podkreślić, że w przypadku tych ostatnich warunków udział *endo* produktu wzrasta. W trakcie prowadzenia badań autorzy zauważyli, że reaktywność laktonów zmniejsza się wraz ze wzrostem pierścienia laktonowego. Przyczyn tego upatrywali w zmniejszeniu się efektywnego sprzężenia α,β -nienasyconego układu na skutek zmniejszania się planarności ugrupowania C=C-C=O. Dowodem na to mogą być zbliżone wartości przesunięć chemicznych protonów olefinowych w laktonach. Dodatkowo odnotowali oni mniejszą reaktywność nitronu **13** w porównaniu z nitronem **46**. Reakcje z udziałem nitronu **13** charakteryzowały się również niższą *exo/endo* selektywnością cykloaddycji.

Tabela 2.1. Cykloaddycje nitronów **13** i **46** do nienasyconych laktonów

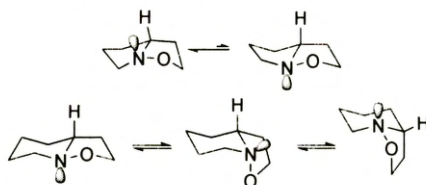
L.p.	Nitron	Lakton	Rozpuszczalnik	T (°C)	Czas	Wyd. [%](^a)	<i>exo/endo</i>	<i>exo anti/syn</i>
1.	46	19	CHCl ₃	4	30d	90	31	-
2.	46	19	PhMe	110	15h	79	6	-
3.	46	59	CHCl ₃	20	13d	86	^b	-
4.	46	59	PhMe	110	15h	85	^b	-
5.	46	60	CHCl ₃	20	24d	31(59)	^b	-
6.	46	60	PhMe	110	9h	59(79)	^b	-
7.	13	19	CHCl ₃	20	40d	74(86)	7	-
8.	13	19	CHCl ₃	60	50h	76(84)	5	-
9.	13	19	PhMe	110	2h	84(88)	3	-
10.	13	59	CHCl ₃	20	82d	73	^b	-
11.	13	59	CHCl ₃	60	7d	86	85	-
12.	13	59	PhMe	110	22h	88	43	-
13.	13	60	CHCl ₃	20	6 miesięcy	22(74)	^b	-
14.	13	60	CHCl ₃	60	11d	58(78)	54	-
15.	13	60	PhMe	110	4h	69(87)	23	-
16.	13	61	CHCl ₃	20	40d	70	6	11
17.	13	61	PhMe	110	3h	85	3	4
18.	52	19	PhMe	110	18h	45	50	50
19.	52	60	PhMe	110	26h	45	50	50

^a wydajność ustalona w oparciu o odzyskany lakton

^b wydzielono tylko *exo* addukt

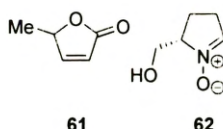
W oparciu o analizę widm ¹H NMR wykazano,⁸⁸ że cykloaddukty otrzymane z pięciocłonowego nitronu **13** posiadają *cis* skondensowany układ perhydropirol[1,2-*b*]izoksazolu w swej strukturze, a utworzony pierścień izoksazolidynowy preferuje konformację kopertową. Podczas gdy addukty otrzymane z nitronu **46** w roztworze mogą występować jako mieszaniny trzech konformerów; jednego sztywnego *trans* oraz dwóch konformacyjnie

labilnych form *cis* – Schemat 2.19. Ta różnica w stabilności konformacyjnej wynika z możliwości inwersji pierścienia sześciocząłowego oraz inwersji na atomie azotu.



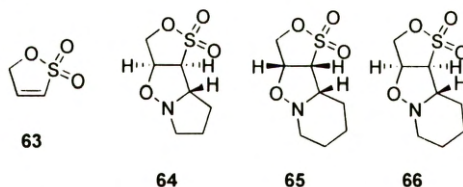
Schemat 2.19

W przypadku użycia podstawionych reagentów, laktonu **61** lub nitronu **62**, obserwowano powstawanie mieszaniny produktów. Ze względów sterycznych preferowane było podejście *anti* do obecnego w laktonie lub nitronie podstawnika.

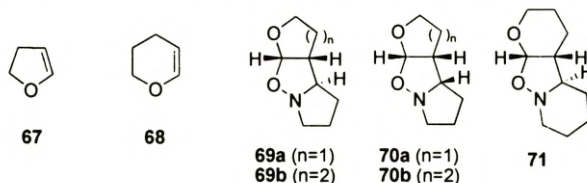


Rozwinięciem tych badań są prace Chmielewskiego i Brandiego^{9,10} dotyczące stereochemii cykloaddycji z udziałem podstawionych sześciocząłowych laktonów. Prace te stanowią punkt odniesienia dla moich własnych badań z udziałem γ -laktonów stąd też zostaną przedstawione w następnym rozdziale.

Liu i współpracownicy⁸⁹ poddali nitrony **13** i **46** cykloaddycji do sultamu **63**. W reakcji z pięciocząłowym nitronem uzyskano wyłącznie *exo* cykloaddukt **64**. W przypadku nitronu **46** w reakcji otrzymano mieszaninę produktów **65** i **66** w stosunku 68:32. Niespodziewanie, w przeciwieństwie do reakcji tego samego nitronu **46** z laktonem **19**, głównym produktem był *endo* addukt **65**.



Kakisawa i współpracownicy⁹⁰ przebadali reakcję cykloaddycji nitronu **13** z cyklicznymi eterami winylowymi – 2,3-dihydrofuranem (**67**) i 3,4-dihydro-2H-piranem (**68**). Przeciwny charakter elektronowy tych dipolarofili wymusza przeciwną regioselektywność reakcji, prowadząc wyłącznie do regioizomerów typu **69** i **70**.



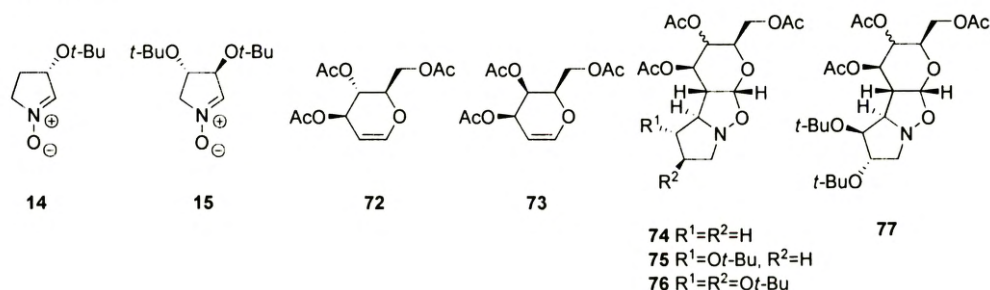
W reakcji z eterem **67** uzyskano dwa produkty **69a** i **70a** w stosunku 31:1 z 95% sumaryczną wydajnością.⁹⁰ Analogicznie jak dla reakcji z wcześniej prezentowanymi dipolarofilami dominującym produktem był *exo*-addukt. W przypadku użycia sześciocząłowego eteru **68** otrzymano prawie wyłącznie addukt **69b** z zaledwie 20% wydajnością.⁹⁰ Równie wysoką diastereoselektywnością i niską wydajnością (30%)

⁸⁹ L.Tian, G.Y. Xu, Y. Ye, L.-Z. Liu, *Synthesis* **2003**, 9, 1329.

⁹⁰ T. Iwashita, T. Kusumi, H. Kakisawa, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 230.

charakteryzowała się reakcja tego samego eteru **68** z sześcioczłonowym nitronem **46** prowadząca do produktu **71**. W obu ostatnich przykładach niskie wydajnością wynikają z niskiej reaktywności dihydropirany oraz wysokiej nietrwałości stosowanych nitronów w warunkach reakcji (170-190°C, zatopiona ampula).⁹⁰

Kilkanaście lat później Brandi⁹¹ przedstawił wyniki prac nad reakcjami nitronów **13**, **14**, **15** i *ent*-**15** z D-glukalem **72** i D-galaktem **73**. Słaba reaktywność obu dipolarofili wymagała użycia co najmniej trzykrotnego ich nadmiaru oraz ostrych warunków reakcji (temperatura reakcji powyżej 100°C, kilkudniowy czas reakcji). Mimo niskich wydajności, rzadko dochodzących do 60%, reakcje przebiegały regio- i diastereo selektywnie prowadząc do adduktów **74-77**.^{91a,b}



Kluczowe znaczenie dla wydajności reakcji miało zastosowanie technik wysokościściennych.^{91c} Prace te prowadzone były wspólnie z zespołem Chmielewskiego w IChO PAN.^{91c} Przeprowadzenie reakcji pod ciśnieniem ok. 10 kbar pozwoliło obniżyć temperaturę reakcji do 60°C, skróciło czasy reakcji do około 3-4 dni oraz znacząco podniosło wydajności reakcji do 70-98%. Dzięki zastosowaniu wysokich ciśnień udało się również zmniejszyć ilości stosowanych glikali do 1.5-2 równoważników.

Dalsze omawianie podstaw teoretycznych reakcji 1,3-DC oraz analizy wybranych literaturowych przykładów cykloaddycji z udziałem cyklicznych reagentów przekraczają założenia niniejszej pracy. W kolejnym rozdziale szczegółowo omówione zostaną przeprowadzone przez mnie reakcje pięcioczłonowych nitronów **13-15** z nienasyconymi laktonami, które stanowią przedmiot niniejszej rozprawy.

⁹¹ (a) F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8097; (b) F. Cardona, S. Valenza, S. Picasso, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7311; (c) F. Cardona, P. Salański, M. Chmielewski, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, *Synlett*, **1999**, 1444.

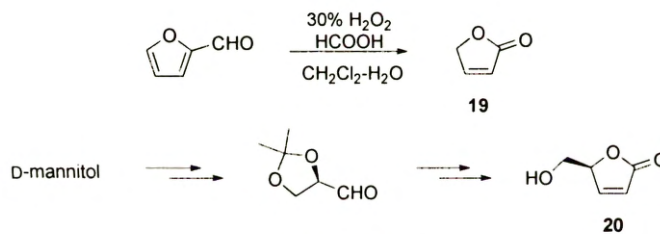
REAKCJE 1,3-DIPOLARNEJ CYKLOADDYCJI CYKLICZNYCH NITRONÓW DO NIENASYCONYCH LAKTONÓW - BADANIA WŁASNE

3.1. Wprowadzenie

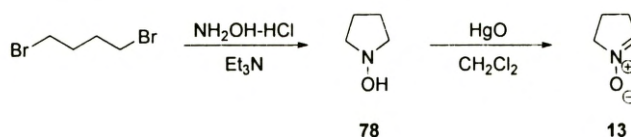
W Rozdziale 1 zasygnalizowałem główne cele niniejszej dysertacji. W niniejszym rozdziale szczegółowo omówię rezultaty własnych badań nad reakcjami 1,3-dipolarnej cykloaddykcji z udziałem cyklicznych substratów – pięciocłonowych nitronów i laktonów. Uzyskane wyniki zostaną porównane z wcześniejszymi pracami prowadzonymi w zespole Chmielewskiego, które dotyczyły reakcji z udziałem laktonów sześciocłonowych. Tego typu zestawienie moich badań z wcześniejszymi pozwala na głębsze zrozumienie rozpatrywanych reakcji.

3.2. Substraty do badań

Lakton **19** otrzymałem z furfuralu na drodze przegrupowania Baeyera-Villigera wykorzystując procedurę opracowaną przez Näsmana.⁹² Natomiast jego chiralny analog podstawiony na atomie C₅ (**20**) uzyskałem z D-mannitolu.⁹³ Lakton **20**, podobnie jak jego enancjomer, który można otrzymać z kwasu askorbinowego,⁹⁴ jest dostępny handlowo.



Achiralny nitron **13** otrzymałem w dwuetapowej syntezie opracowanej w zespole Brandiego wychodząc z handlowo dostępnego 1,4-dibromobutanu (Schemat 3.2).⁹⁵ W pierwszym etapie dwubromopochodną poddałem reakcji cyklizacji z chlorowodorkiem hydroksyloaminy, a następnie uzyskaną cykliczną hydroksyloaminę **78** utleniłem za pomocą żółtego tlenku rtęci w chlorku metylenu.



Optycznie czynny monopodstawiony nitron **14** otrzymałem z estru dimetylowego kwasu (S)-jabłkowego w pięcioetapowej syntezie – Schemat 3.3.⁹⁶ W pierwszym etapie wolną grupę hydroksylową przekształciłem w eter *t*-butylowy w reakcji z izobutylenem w środowisku kwaśnym. Zabezpieczony diester **79** poddałem kolejno redukcji (**80**), mesylowaniu (**81**), cyklizacji z hydroksyloaminą (**82**) i utlenianiu, analogicznie jak w przypadku

⁹² J. Näsman, *Org. Synth.* **1990**, 68, 162.

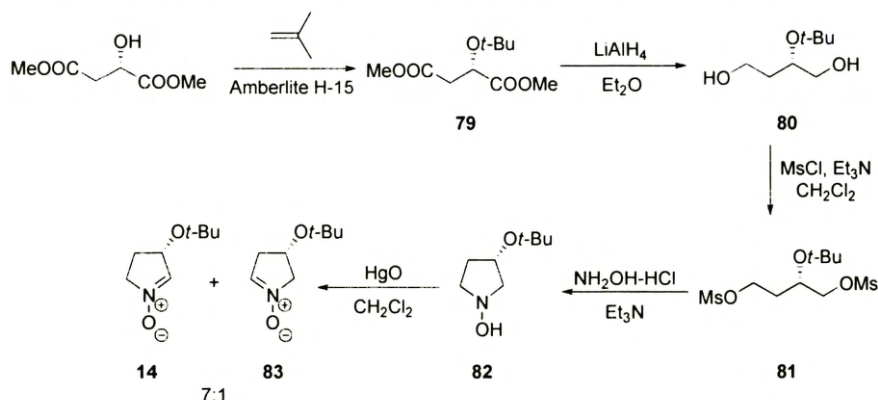
⁹³ (a) C. Schmid, J. Bryant, *Org. Synth.* **1995**, 72, 6; (b) J. Mann, A. Weymouth-Wilson, *Org. Synth.* **1998**, 75, 139.

⁹⁴ M. Jung, T. Shaw *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6304.

⁹⁵ F. Cordero, F. Machetti, F. De Sarlo, A. Brandi, *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, 127, 25-29.

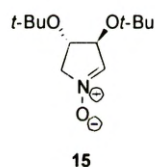
⁹⁶ (a) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4743-4748; (b) S. Cicchi, I. Hold, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5274.

syntezy nitronu **13**. W przypadku hydroksyloaminy **82**, utlenianie prowadzi do dwóch regioizomerycznych nitronów **14** oraz **83**, które niezależnie wykorzystałem w swoich badaniach. Wysoką regioselektywność utleniania w ostatnim etapie (**14/83** 7:1) uzyskuje się w przypadku użycia żółtego tlenku rtęci.⁹⁷ Wychodząc z pochodnej kwasu (*R*)-jabłkowego uzyskałem enancjomeryczne formy nitronów **14** i **83** (**ent-14** i **ent-83**).

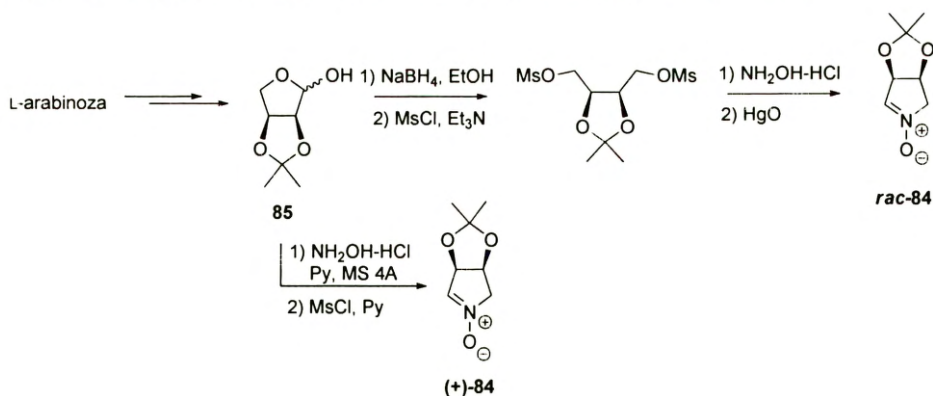


Schemat 3.3

Analogicznie uzyskałem nitrony **15** i **ent-15** wychodząc z handlowo dostępnych L- i D- wianinów dimetylowych. W tym przypadku, ze względu na C_2 -symetrię substratu, końcowe utlenianie odpowiedniej cyklicznej hydroksyloaminy wobec tlenku rtęci prowadzi wyłącznie do jednego produktu.^{96,97}



Racemiczny nitron **rac-84** otrzymałem z laktolu **85** uzyskanego z L-arabinozy – Schemat 3.4.⁹⁸ Po redukcji laktolu za pomocą borowodorku sodu w etanolu, uzyskany diol poddałem kolejno mesylowaniu, cyklizacji wobec hydroksyloaminy i utlenieniu. Zmiana sposobu postępowania pozwala na uzyskanie prawoskrętnego enancjomeru (**+**)-**84**. W tym celu laktol **85** poddałem reakcji z hydroksyloaminą, a następnie z chlorkiem mesylu zgodnie z opracowaną przez Gotiego procedurą.⁹⁹ Powstającego pośrednio oksymu, zgodnie uwagami autora, nie wydzielalem.⁹⁹



Schemat 3.4

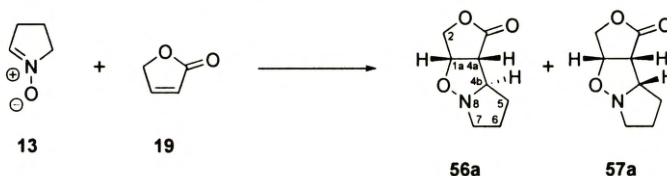
⁹⁷ A Goti, S. Cicchi, V. Fedi, L. Nannelli, A. Brandi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119.

⁹⁸ S. Cicchi, M. Corsi, A. Brandi, A. Goti, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1678.

⁹⁹ S. Cicchi, M. Maraoli, P. Vogel, A. Goti, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1614.

3.3. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.

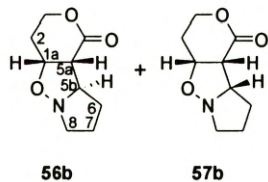
Nitrony **13-15**, **84** oraz pięcioczłonowe laktony **19** i **20** użyłem w serii 1,3-dipolarnych cykloaddycji mając na celu prześledzenie i analizę wpływu podstawników zarówno w nitronie jak i/lub laktonie na indukcję asymetryczną. Punkt wyjścia do zamieszczonych poniżej rozważań stanowiły prace Fonta i de Marcha⁸⁸ przedstawione już w części literaturowej, a dotyczące reakcji najprostszego pięcioczłonowego nitronu **13** z 2-(5*H*)-furanonem **19** (Schemat 3.5).⁸⁸ Na Schemacie tym przedstawiono również numerację atomów w 5-5-5 skondensowanym układzie trójcyklicznym, którą konsekwentnie będę używać do wszystkich prezentowanych w niniejszej pracy związków posiadających tego typu szkielety.



Schemat 3.5

W reakcji tej wydzielono dwa produkty: *exo* addukt **56a** oraz *endo* addukt **57a**. W zależności od warunków prowadzenia reakcji ich proporcje wynosiły odpowiednio: 7:1 gdy reakcję prowadzono w chloroformie w temperaturze pokojowej, oraz 3:1 we wrzącym toluenie.⁸⁸ Gdy powtórzyłem tę reakcję, prowadząc ją w toluenie w temperaturze pokojowej, uzyskałem oba cykloaddukty w stosunku 6:1 ze zbliżoną wydajnością 68%, za to w dziesięciokrotnie krótszym czasie (jedynie 4 dni) niż zespół Fonta. Konfigurację na poszczególnych centrach przypisano na podstawie analizy widm ¹H NMR oraz eksperymentów NOE. Dla tego typu trójcyklicznych układów kluczowe znaczenie ma wycynalna stała sprzężenia ³J_{4a,4b}, której wartość jednoznacznie określa względną konfigurację protonów H_{4a} i H_{4b}. W przypadku *exo* adduktu **56a**, który posiada *trans* ułożone protony H_{4a}/H_{4b},

wartość ta jest bliska 0 Hz, natomiast *cis* konfiguracji obu protonów H_{4a}/H_{4b} w *endo* addukcie **57b** odpowiada stała sprzężenia ok. 9.4 Hz.



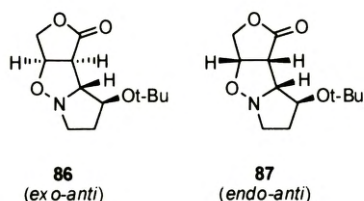
Analogiczna reakcja z sześcioczłonowym laktonem dała prawie wyłącznie *exo*-addukt **56b** (³J_{4a-4b} = 3.6 Hz) oraz śladowe ilości *endo* produktu **57b** (³J_{4a-4b} = 8.5 Hz).⁸⁸

3.3.1 Reakcje 1,3-DC nitronów **14**, **15**, **83** oraz (+)-**84** do achiralnego laktonu **19**¹⁰⁰

W reakcji monopodstawionego nitronu **14** z achiralnym laktonem, prowadzonej w toluenie w temperaturze pokojowej, otrzymałem dwa produkty **86** oraz **87** w stosunku 85:15 z sumaryczną wydajnością 74%. Ich konfigurację absolutną przypisałem na podstawie analizy widm ¹H NMR oraz widm korelacyjnych H-H wykonanych w deuterowanym benzenie i/lub chloroformie. Dla mniej polarnego produktu **86** wycynalna stała sprzężenia ³J_{4a,4b} wynosiła zaledwie 0.9 Hz, natomiast dla bardziej polarnego związku **87** 10.5 Hz. Na tej podstawie wstępnie założyłem, że związek **86** stanowi produkt *exo* podejścia laktonu do nitronu w stanie przejściowym, natomiast związek **87** tworzy się poprzez *endo* stan przejściowy. W obu przypadkach podejście laktonu następowało *anti* do *t*-BuO podstawnika w nitronie.

¹⁰⁰ Szczegółowe dane obejmujące czasy reakcji oraz ich wydajności zebrałem w Tabeli 8.1 zamieszczonej w rozdziale 8.3 części eksperymentalnej.

Rozpatrywana reakcja została kilka lat wcześniej przeprowadzona przez Brandiego i współpracowników.⁴¹ Uzyskano wówczas dwa produkty ze zbliżoną wydajnością i w podobnych proporcjach. Podobnie jak ja, głównemu produktowi przypisano strukturę **86**, jednak drugiemu produktowi zaproponowano konfigurację **88** wynikającą z podejścia *exo-syn*. Powstałych rozbieżności nie można było w żaden sposób zweryfikować, gdyż w publikacji opisującej tą reakcję autorzy nie zamieścili warunków jej prowadzenia ani danych spektralnych uzyskanych produktów.⁴¹



W celu wyeliminowania pomyłki dla związków **86** i **87** zostały przeprowadzone eksperymenty NOE. W przypadku **86** naświetlenie protonu H_{4a} spowodowało zaledwie 1.4% wzmocnienie sygnału protonu H_{4b} oraz 3.1% wzmocnienie sygnału protonu H_{1a} , który ze względu na uzgodniony mechanizm cykloaddycji jest we względnej konfiguracji *cis* z protonem H_{4a} .

Dodatkowo naświetlenie protonu H_{4a} dawało silny efekt NOE z protonem H_5 . Naświetlenie tego samego protonu (H_{4a}) w związku **87** dało odpowiedź protonów H_{4b} i H_{1a} (odpowiednio 5.1% i 3.5%) oraz brak efektu NOE dla protonu H_5 . Uzyskane wyniki wykazały, że pierwsze przypisanie konfiguracji na podstawie widm protonowych było prawidłowe. Niepodważalnym dowodem były uzyskane później wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów adduktów **86** i **87** zgodne z wcześniejszymi ustaleniami. Uzyskane struktury rentgenograficzne przedstawiłem na Rys. 3.1.

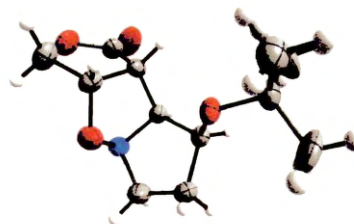
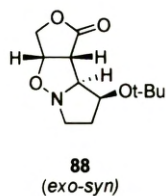
Przeprowadzone konsultacje z zespołem Brandiego, w szczególności porównanie widm NMR, wykazały błędne przypisanie konfiguracji ubocznego cykloadduktu przez włoskich badaczy.



Rysunek 3.1. Rentgenowska analiza strukturalna związków **86** i **87**

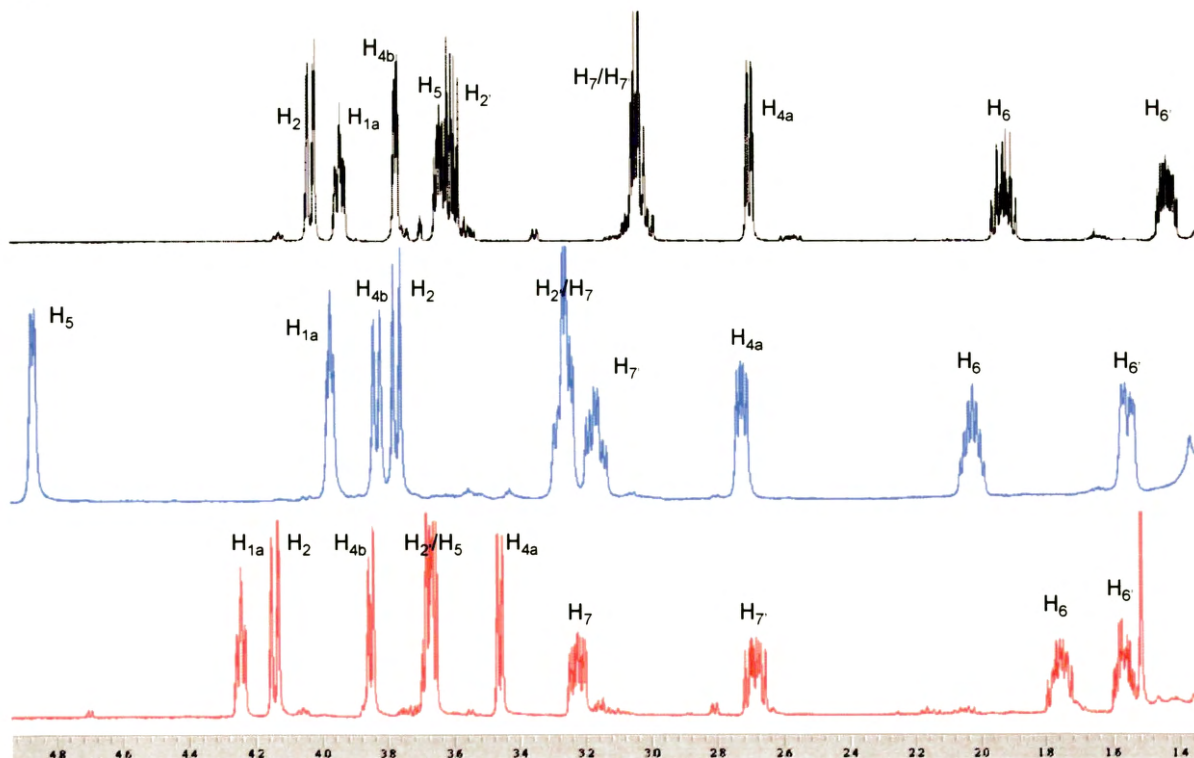
Tą samą reakcją pomiędzy nitronem **14** i laktonem **19** przeprowadziłem we wrzącym toluenie. Ponownie uzyskałem dwa produkty, ale o bardzo zbliżonej polarności. W tym przypadku bardziej polarny związek zidentyfikowałem jako *exo-anti* addukt **86**. Natomiast w mieszaninie po reakcyjnej nie wykryłem obecności związku **87**.

Na podstawie danych spektralnych uzyskanych z widm NMR (1H , COSY), drugiemu produktowi o nieco mniejszej polarności przypisałem strukturę **88**. W uzyskanym *exo-syn* addukcie wycinalna stała sprzężenia protonów $^3J_{4a,4b}$ wyniosła 1.3 Hz. Poprawne przypisanie konfiguracji potwierdziły wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej dla uzyskanych monokryształów (Rys. 3.2).

Rysunek 3.2. Rentgenowska analiza strukturalna związku **88**.

Na rys. 3.3 zestawilem widma ^1H NMR w benzenie- d_6 dla związków **86**, **87** oraz **88**. Na szczególną uwagę zasługuje położenie protonu H_{4a} w **88**. Sygnał tego protonu jest o ok. 0.56 ppm przesunięty w stronę niższego pola w porównaniu z jego lokalizacją na widmach związków **86** i **87**. Wnikliwa analiza geometrii *exo-syn* adduktu (analiza X-ray) wskazuje na możliwość oddziaływania wolnej pary elektronowej tlenu grupy *t*-BuO ze względnie kwaśnym protonem w pozycji α do grupy estrowej (H_{4a}). Powstające w ten sposób wiązanie wodorowe powoduje odsłanianie protonu H_{4a} . Dodatkowo oddziaływanie to powoduje zwiększenie częstości drgań rozciągających grupy C=O o ok. 13-16 cm^{-1} w porównaniu do pasm $\nu_{\text{C=O}}$ dla **86** i **87** (1758 i 1755 cm^{-1}). Pojawienie się wiązania wodorowego ma swoje następstwa, związane z trwałością związku **88**, które będą szerzej dyskutowane w dalszej części tego rozdziału (rozd. 3.5).

W przypadku *endo*-adduktu **87** proton H_5 jest silnie odsłaniany na skutek anizotropii grupy karbonylowej, przez co jego sygnał jest przesunięty w stronę niższego pola. We wszystkich widmach proton H_2 , ulokowany *trans* względem H_{1a} , posiada większą wartość przesunięcia chemicznego niż H_2 , co wiąże się z efektem odsłaniania przez wolną parę elektronową atomu tlenu pierścienia izoksazolidynowego. Jednak w związku **87** protony H_2/H_2 są przesunięte w stronę wyższego pola w porównaniu z ich położeniem na widmach związków **86** i **88**.

Rysunek 3.3. Widma ^1H NMR w benzenie- d_6 cykloadduktów **86** (—), **87** (—) i **88** (—). Sygnały protonów grupy *t*-Bu pominięto.

Dla uzyskanych związków wyznaczyłem teoretyczne wartości wybranych wycinalnych stałych sprzężenia. W tym celu uzyskane z analizy rentgenostrukturalnej geometrie poddałem minimalizacji przy użyciu pola siłowego MMX za pomocą programu *PCModel v.8.0*¹⁰¹ uzyskując w ten sposób najniższy energetyczny konformer dla każdego cykloadduktu. W uzyskanych strukturach wyznaczyłem kąty torsyjne, które następnie posłużyły mi do wyznaczenia stałych sprzężenia przy użyciu dostępnego *on-line* programu¹⁰² wykorzystującego zmodyfikowane przez Altonę¹⁰³ równanie Karplusa.¹⁰⁴ Dla porównania wyznaczyłem również wartości $^3J_{H,H}$ przy użyciu kątów torsyjnych bezpośrednio odczytanych ze struktur rentgenowskich. Uzyskane wyniki zebrałem w tabeli 3.1.¹⁰⁵

Tabela 3.1. Eksperymentalne i teoretyczne wartości wybranych wycinalnych stałych sprzężenia dla adduktów 86, 87 i 88.

	Addukt 86			Addukt 87			Addukt 88		
	Dośw.	MMX	X-ray	Dośw.	MMX	X-ray	Dośw.	MMX	X-ray
$J_{1a,2}$	5.9	8.5	8.4	<0.5	1.4	1.5	1.7	3.3	2.7
$J_{1a,2}$	2.1	4.7	3.6	4.3	4.9	5.6	5.3	8.2	7.6
$J_{1a,4a}$	7.3	10.0	10.0	5.6	8.0	7.6	7.1	10.0	9.6
$J_{4a,4b}$	0.9	0.3	0.5	10.5	11.0	11.1	1.1	0.5	0.3
$J_{4b,5}$	4.7	7.6	4.2	-1	1.8	1.4	7.3	6.1	7.4

Dają one względnie dobrą zgodność z eksperymentalnie wyznaczonymi wartościami stałych sprzężenia. Ogólne trendy są zachowane, to znaczy duża wartość stałej $^3J_{1a,4a}$ oraz mała wartość $^3J_{4a,4b}$ dla *exo* adduktów. Jednocześnie dane teoretyczne potwierdzają dużą wartość $^3J_{4a,4b}$ dla *endo* adduktu. Należy pamiętać, iż wyznaczone wartości dotyczą pojedynczych struktur (konformer lub struktura w sieci krystalicznej), natomiast dane referencyjne odnoszą się do pomiarów w roztworze, na które zasadniczy wpływ ma dynamika konformacyjna związku.

Jak wcześniej wspomniałem, w reakcji cykloaddycji nitronu **14** do butenolidu **19** prowadzonej we wrzącym toluenie otrzymałem mieszaninę produktów **86** i **88** w stosunku 2:3.¹⁰⁶ Tworzenie *syn* adduktu w przewadze stanowiło dla mnie pewne zaskoczenie, gdyż stan przejściowy, w którym lakton podchodzi od *re* strony nitronu, ze względów sterycznych nie powinien być preferowany. Wydłużenie czasu reakcji nie miało wpływu na proporcje cykloadduktów, obniżało jedynie ich sumaryczną wydajność na skutek termicznego rozpadu składników mieszaniny reakcyjnej. Ta niezmiennosc względnego stosunku obu produktów sugerowała osiągnięcie równowagi termodynamicznej układu. Większy udział produktu **88** w mieszaninie poreakcyjnej sugerował, że *exo-syn* addukt stanowi termodynamiczny produkt reakcji.

Powyższe obserwacje ukazują już na początku moich badań zasadnicze różnice w przebiegu cykloaddycji z udziałem laktonów pięcio- i sześcioczłonowych. Na Schemacie 3.6 przedstawiłem analogiczną reakcję nitronu **14** pentenolidem **59** przeprowadzoną kilka lat wcześniej w Zespole II IChO PAN.¹⁰

¹⁰¹ PCModel v. 8.0, www.serenasoft.com

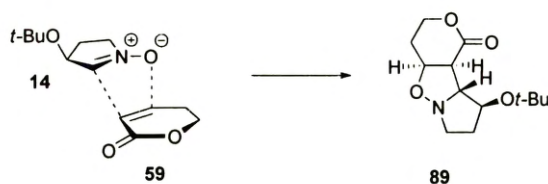
¹⁰² <http://www.spectroscopynow.com/FCKeditor/UserFiles/File/specNOW/HTML%20files/proton-proton2.htm>; <http://www.stenutz.eu/conf/jjh.html>

¹⁰³ C.A.G. Haasnoot, F.A.A.M. DeLeeuw and C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783.

¹⁰⁴ (a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11; (b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.

¹⁰⁵ Ogromne podziękowania dla prof. Witolda Danikiewicza (IChO PAN) za pomoc w przeprowadzeniu obliczeń stałych sprzężenia.

¹⁰⁶ Proporcje produktów oznaczono na podstawie widma 1H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej (benzen-*d*₆). Sygnały diagnostyczne dla **86** δ 2.72 (H_{4a}) i 1.92 ppm (H₅), sygnały diagnostyczne dla **88** δ 3.35 (H_{4a}) i 2.57 ppm (H₇).



Schemat 3.6

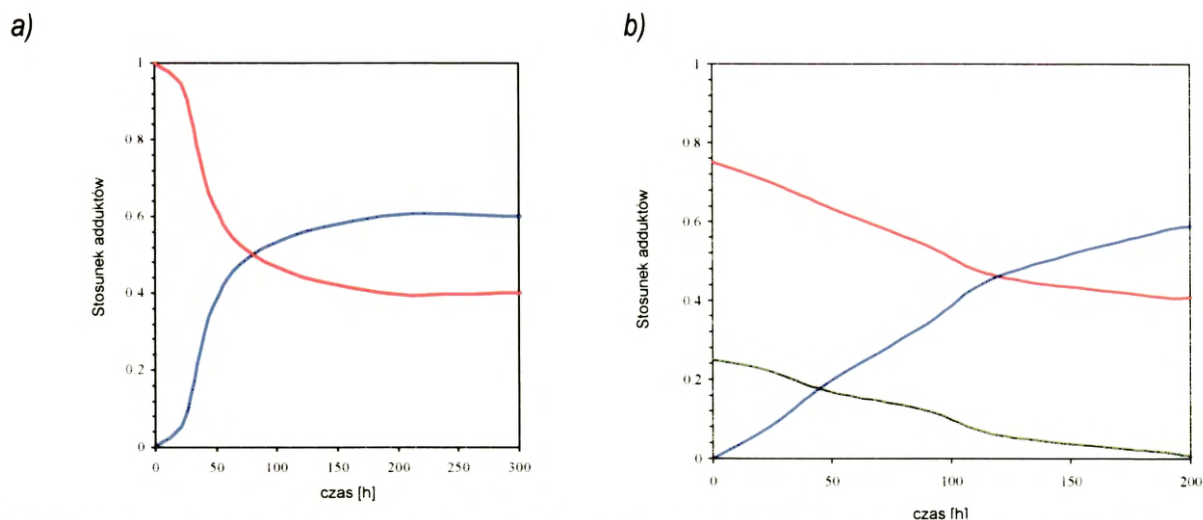
W reakcji tej otrzymano wyłącznie *exo-anti* produkt **89** będący rezultatem *si-si* podejścia dipola i dipolarofila.¹⁰ Brak tworzenia zarówno drugiego *exo* produktu (addycja od *re* strony nitronu) jak i *endo*-adduktu decyduje o wysokiej diastereo selektywności cykloaddycji z laktonem sześciocłonowym i odróżnia tę reakcję od analogicznej z udziałem γ -laktonu.

Bez względu na rozmiar pierścienia laktonowego, zarówno dla δ - jak i γ -laktonu, w temperaturze pokojowej, kierunek indukcji asymetrycznej wywołanej obecnością podstawnika w nitronie jest taki sam i charakteryzuje się preferencją podejścia laktonu od *si* strony nitronu. Sam podstawnik nie ma wpływu na *exo/endo* selektywność tak więc przyczyn różnego przebiegu cykloaddycji należy dopatrywać w strukturze samego laktonu.

Zmiana preferencji podejścia reagentów przy zmianie warunków prowadzenia reakcji (przejście z kontroli kinetycznej na kontrolę termodynamiczną) stanowi swoisty fenomen reakcji z udziałem γ -laktonu, nie obserwowany dla reakcji z sześciocłonowym analogiem. Można przypuszczać, że dla tych ostatnich, związek **89** stanowi zarówno kinetyczny jak i termodynamiczny produkt reakcji, lub też jest on produktem kinetycznym a równowaga termodynamiczna reakcji nigdy nie jest osiągnięta.

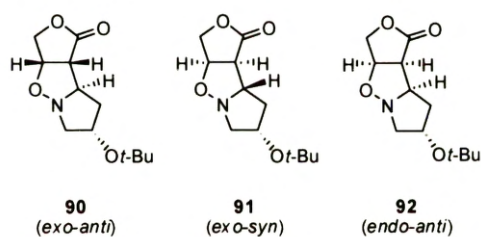
Trzecią zasadniczą różnicą pomiędzy cykloaddycjami z udziałem δ - i γ -laktonu jest odwracalność reakcji w przypadku tego ostatniego. Zainteresowany brakiem związku **87** w mieszaninie poreakcyjnej dla reakcji we wrzącym toluenie, postanowiłem sprawdzić co się stanie gdy będę ogrzewał sam *endo* addukt. Toluenowy roztwór tego związku ogrzewałem przez 48h. Analiza widma protonowego surowej mieszaniny reakcyjnej w deuterowanym benzenie wykazała obecność wszystkich trzech adduktów **86**, **87** oraz **88** w stosunku 58:17:25. Wydłużenie czasu reakcji do 96h spowodowało całkowity zanik wyjściowego związku **87**, a z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem oba *exo*-addukty **88** i **86** odpowiednio w stosunku 3:2 (*syn/anti*). Dalsze wydłużenie czasu reakcji nie zmieniło tej proporcji.

Zanik *endo*-adduktu oraz powstanie obu *exo* związków jednoznacznie dowodzi odwracalności reakcji cykloaddycji z udziałem γ -laktonu. Tego typu zachowania nie obserwowano w przypadku sześciocłonowego analogu. Idąc dalej postanowiłem sprawdzić jaki przebieg będzie miało ogrzewanie *exo-anti* adduktu **86**. W tym celu roztwór toluenowy tego związku utrzymywałem we wrzeniu monitorując skład mieszaniny reakcyjnej za pomocą widm protonowych (Rys. 3.4a). Początkowo izomeryzacja **86** w **88** przebiegała dość szybko dając po około 85h równomolową mieszaninę obu cykloadduktów. Dalsza izomeryzacja przebiegała dużo wolniej, a równowaga termodynamiczna została osiągnięta po ok. 196h. Podobny przebieg miał eksperyment, w którym mieszaninę **86/88** w stosunku 75:25 (otrzymaną w warunkach kinetycznych) utrzymywałem we wrzeniu monitorując skład mieszaniny reakcyjnej – Rys. 3.4b. W tym przypadku zanik *endo* adduktu i osiągnięcie równowagi termodynamicznej nastąpiły po około 200 godzinach.



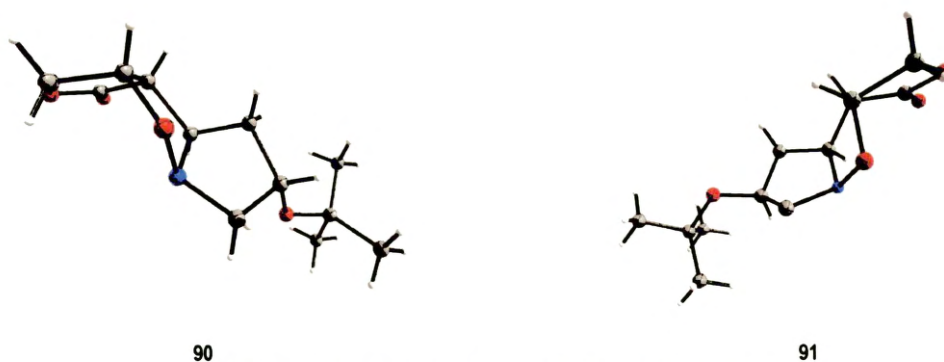
Rysunek 3.4. Zmiany proporcji cykloadduktów w trakcie ogrzewania związku **86** oraz mieszaniny **86/87** (w stosunku 75:25). Legenda: **86** (—), **87** (—), **88** (—).

Przesunięcie podstawnika *t*-BuO w nitronie z pozycji C₅ do C₄ (nitron **83**), a więc odsunięcie go od centrum reakcji, drastycznie obniża indukcję asymetryczną, obniżając tym samym diastereo selektywność reakcji. W reakcji nitronu **83** z laktonem **19** uzyskałem mieszaninę trzech produktów **90**, **91** oraz **92** w stosunku ok. 38:52:10 z sumaryczną wydajnością 82%.

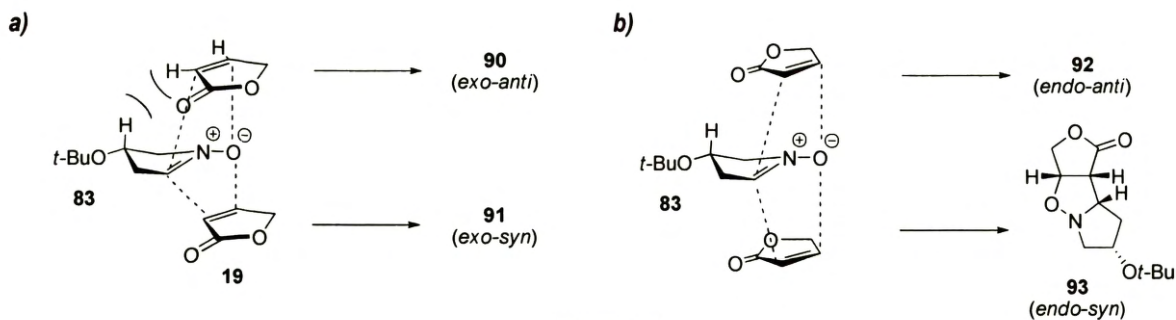


Przypisania konfiguracji absolutnej produktów dokonałem w oparciu o analizę jednowymiarowych widm protonowych, widm korelacyjnych oraz eksperymenty NOE. Dla związków **90** i **91** wycylna stała sprzężenia $^3J_{4a,4b}$ wynosi odpowiednio 0 i 1.7 Hz co oznacza, że są to *exo*-addukty. Związek **90** okazał się być *exo-anti* izomerem, natomiast **91** to *syn* izomer.

Znacznie polarniejszy, niż pozostałe dwa cykloaddukty, związek **92** zidentyfikowałem jako *endo* addukt. Należy w tym miejscu podkreślić, iż zwiększona polarność jest cechą charakterystyczną wszystkich *endo* adduktów. Stała sprzężenia $^3J_{4a,4b}$ wynosi 9.3 Hz. Dodatkowo na widmie protonowym zaobserwować można charakterystyczne odsłanianie jednego z protonów przy C₅ (2.20 ppm). W przypadku obu *exo*-adduktów ich struktura została ostatecznie potwierdzona wynikami rentgenowskiej analizy uzyskanych monokryształów (Rys. 3.5).



Rysunek 3.5. Rentgenowska analiza strukturalna *exo*-adduktów **90** i **91**.



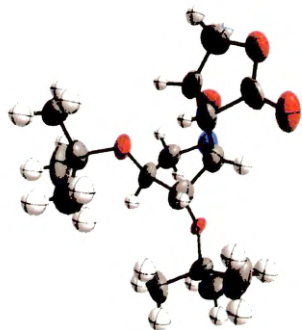
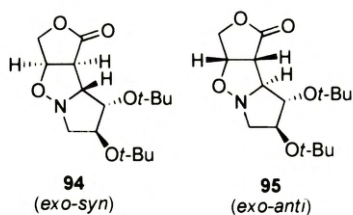
Schemat 3.7

Powstanie *exo-syn* adduktu może początkowo budzić pewne zdziwienie, gdyż intuicyjnie tego typu podejście powinno być mniej uprzywilejowane w kontekście energii odpowiedniego stanu przejściowego i gdy uwzględnić w analizie wysoką preferencję *anti* podejścia reagentów obserwowaną w reakcji tego samego laktonu z nitronem **14**. A jednak wynik ten staje się mniej zaskakujący, gdy uwzględni się rzeczywistą tj. nie płaską strukturę nitronu **83** przedstawioną na Schemacie 3.7a. W tym przypadku pseudoekwatorialne ułożenie podstawnika *t*-butoksylogo sprawia, że ze względów sterycznych *si-si* podejście laktonu do 1,3-dipola jest bardziej preferowane niż *re-re* podejście reagentów.

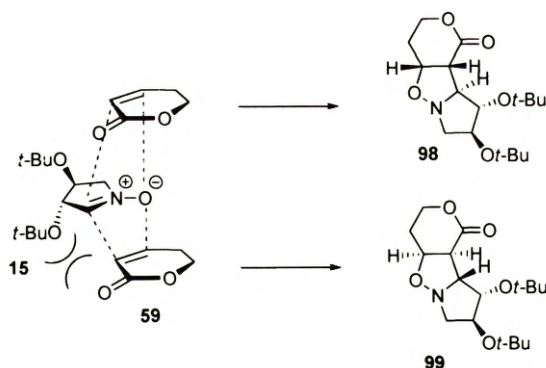
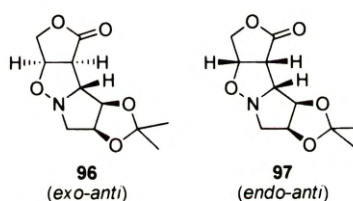
Przedstawiona hipoteza preferencji podejścia reagentów dobrze pasuje do eksperymentalnie obserwowanych trendów w tworzeniu *exo*-adduktów. W myśl tej hipotezy *endo* podejście laktonu powinno przebiegać również *syn* (**93**) do podstawnika w nitronie (Schemat 3.7b). Założenie to jest jednak sprzeczne z wynikiem eksperymentalnym. Choć dla adduktu **92** nie udało się uzyskać odpowiednich monokryształów pozwalających wykonać rentgenowską analizę strukturalną, to jednak analiza widm dichroizmu kołowego potwierdza poprawność przypisania struktury.

W reakcji 2-(5*H*)-furanonu **19** z dipodstawionym nitronem **15** uzyskałem mieszaninę dwóch produktów o zbliżonej polarności. Nieznacznie mniej polarny związek zidentyfikowałem jako *exo-syn* addukt **94**, natomiast drugim produktem był *exo-anti* addukt **95**. Wydajność reakcji wyniosła ok. 72%, a stosunek produktów 9:91. W obu przypadkach wycynałna stała sprzężenia $^3J_{4a-4b}$ wyniosła odpowiednio 1.7 Hz dla **94** i 2.7 Hz dla **95**. Dodatkowo dla związku **94** zaobserwowałem charakterystyczne odsłanianie protonu H_{4a} na skutek oddziaływania z wolną parą atomu tlenu grupy *t*-BuO (przesunięcie protonu o 0.87 ppm w dół pola w porównaniu z jego lokalizacją na widmie **95**). Próby uzyskania monokryształów odpowiednich do przeprowadzenia rentgenowskiej analizy strukturalnej zakończyły się sukcesem tylko w przypadku adduktu **95** (Rys. 3.6). Warto w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie z przedstawioną na Rys. 3.6 strukturą, oba podstawniki *t*-BuO w pierścieniu pirodolidynowym przyjmują pseudoaksjalne ułożenie co pozwala na zminimalizowanie wzajemnego sterycznego oddziaływania obu grup.

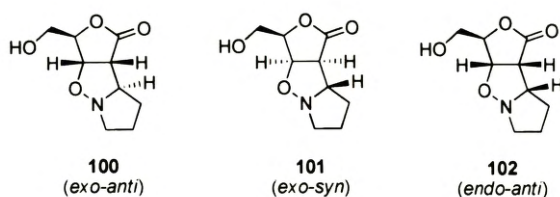
W rozpatrywanym przypadku za indukcję asymetryczną odpowiedzialny jest podstawnik przy C_3 w nitronie. Stąd też jako główny produkt uzyskałem *exo-anti* izomer **95**. Podstawnik przy C_4 ma mniejsze znaczenie. Jednak jego obecność oraz *trans* usytuowanie względem 3-*t*-BuO definitywnie eliminuje możliwość tworzenie jakichkolwiek *endo* adduktów.



Rysunek 3.6. Rentgenowska analiza struktura cykloadduktu 95.



Schemat 3.8



Stosując *cis*-dipodstawiony nitron (+)-**84** uzyskałem dwa produkty *exo-anti* **96** i *endo-anti* **97** w stosunku 5:1 i z wydajnością 70%. Rezultat ten jest analogiczny jak w przypadku cykloaddycji do nitronu **14**.

Badana wcześniej analogiczna reakcja nitronu **15** z sześciocłonowym laktonem **59** dała prawie wyłącznie *exo-anti* addukt **98** (schemat 3.8).⁹ W mieszaninie poreakcyjnej obserwowano niewielką domieszkę drugiego produktu (ok. 3%), którym prawdopodobnie był *exo-syn* addukt **99**.⁹ Reakcja tego samego laktonu z (+)- lub (-)-**84** nie była badana.

3.3.2 Reakcje nitronów **13**, **14/ent-14**, **15/ent-15**, **83/ent-83** oraz (+)-**84** z udziałem chiralnego laktonu **20**.

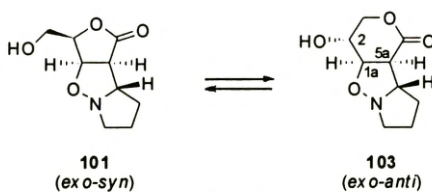
W reakcji chiralnego laktonu **20** z achiralnym nitronem **13** uzyskałem dwa produkty, **100** i **101**, o niemal identycznej polarności w stosunku około 7:3 i z wydajnością 69%. W przypadku mniej polarnego, głównego produktu przypisanie konfiguracji absolutnej nie nastręczyło większych problemów. Zerowa wartość wicynalnej stałej sprzężenia $^3J_{4a-4b}$ świadczyła, że jest to *exo*-addukt (**100**). Na podstawie dalszych analiz ustaliłem, że produkt ten powstał wskutek podejścia nitronu *anti* względem podstawnika w tym ostatnim ($^3J_{1a-2} < 0.5$ Hz).

Bardziej polarny drugi produkt (**101**) okazał się nietrwały (jego udział w mieszaninie poreakcyjnej nie był wartością stałą). Pomimo wielu prób nie udało mi się otrzymać go w stanie czystym. Co więcej, nakładanie diagnostycznych sygnałów w widmie 1H NMR w różnych rozpuszczalnikach nie pozwoliło na jednoznaczne przypisanie budowy i konfiguracji. Niemniej jednak analiza widma protonowego pozwoliła mi oszacować wicynalną stałą sprzężenia

$^3J_{4a-4b}$ na około 0 Hz, natomiast $^3J_{1a-2}$ na około 6 Hz. Na tej podstawie uznałem, że związek ten jest *exo-syn* adduktem **101**.

Wynik ten okazał się dość zaskakujący, gdyż w przypadku tej reakcji spodziewałem się, że drugim produktem będzie raczej *endo-anti* produkt **102**. Założenie takie wydawało mi się tym bardziej słuszne, jeśli uwzględnić przebieg reakcji nitronów **13** lub **14** z laktonem **19**. W obu przypadkach obserwowałem tworzenie *endo*-adduktu jako drugiego produktu. Natomiast w przypadku pary reagentów **13/20** nie dostrzegłem żadnych przesłanek mogących sugerować odmienny przebieg reakcji z ich udziałem. Dodatkowo, przeprowadzone przeze mnie obliczenia kwantowo-mechaniczne (patrz Rozdział 3.5.6) sugerowały, że tworzenie *exo-syn* adduktu **101** jest szczególnie niekorzystne ze względu na wysoką energię aktywacji takiego procesu. Zgodnie z teoretycznymi przewidywaniami w eksperymencie powinienem uzyskać związki **100** i **102** (*vide infra*).

Otrzymane przeze mnie widmo protonowe adduktu **101** wykazywało spore podobieństwo do innego *exo-syn* adduktu **116** (*vide infra*). Próbując jednoznacznie ustalić strukturę adduktu **101** posłużyłem się widmem dichroizmu kołowego. Zgodnie z regułą chiralności pierścieni opracowaną przez Legranda i Bucourta,¹⁰⁷ możliwe jest powiązanie znaku efektu Cottona odpowiadającego przejściu $n \rightarrow \pi^*$ z konfiguracją absolutną na atomie węgla α do grupy karbonylowej, pochodzącej od laktonowego układu chromoforowego.¹⁰⁸ We wcześniejszych pracach prowadzonych w Zespole II IChO PAN potwierdzono stosowalność tej reguły do cykloadduktów z udziałem sześciocząłowego pierścienia laktonowego,^{10,109} natomiast w swoich badaniach wykazałem, że można ją stosować do układów z laktonem pięciocząłowym. Związek **101** wykazał odstępstwa od obserwowanych zależności. Obserwacja ta doprowadziła do podejrzenia, że odstępstwa te oraz nietrwałość związku **101** może być wynikiem przegrupowania tego adduktu do związku **103** z sześciocząłowym pierścieniem laktonowym, lub też równowagi obu form **101** i **103** (Schemat 3.9). Za takim przegrupowaniem przemawia fakt usunięcia niekorzystnego *syn* oddziaływania pomiędzy atomem tlenu izoksazolidyny i grupą hydroksymetylową. Trzeba jednak w tym miejscu stwierdzić, iż podobnych obserwacji nie zanotowałem dla innych związków o tej samej względnej konfiguracji pierścieni i grupy hydroksymetylowej np. **109**, **116**, **120** i **126** (*vide infra*), dla których przypisania struktury i konfiguracji nie budziły wątpliwości.

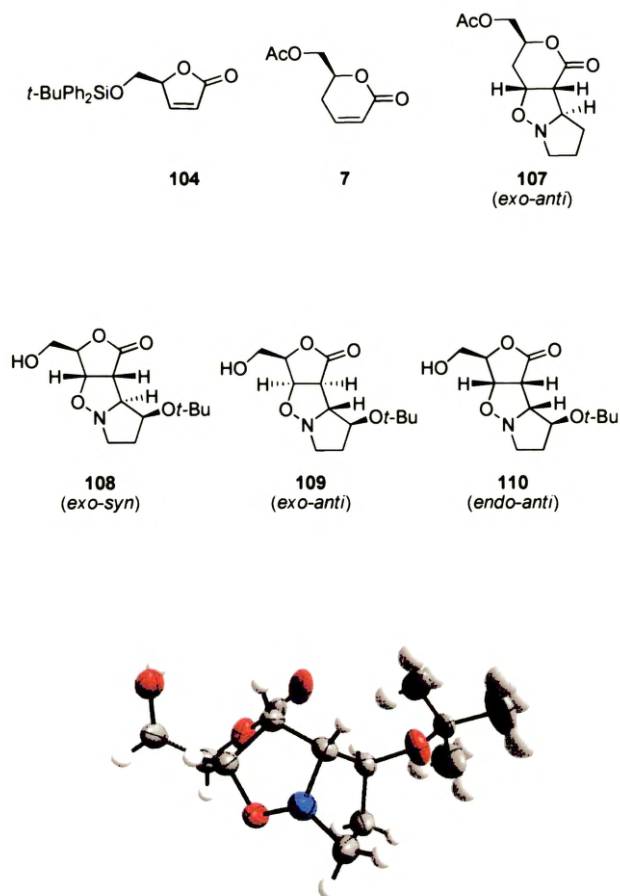


Wyniki obliczeń kwantowo-mechanicznych (Rozdz. 3.5.6), sugerujące tworzenie *endo* adduktu **102**, zachęciły mnie do wnikliwszej analizy rozpatrywanej reakcji. Przeprowadzone powtórnie eksperymenty rzeczywiście wykazały obecność związku **102** w widmie NMR pozostałości wymytej ze złoża po chromatograficznym wydzieleniu związków **100** i **101**. Produkt ten okazał się być niezwykle polarny i ekstremalnie

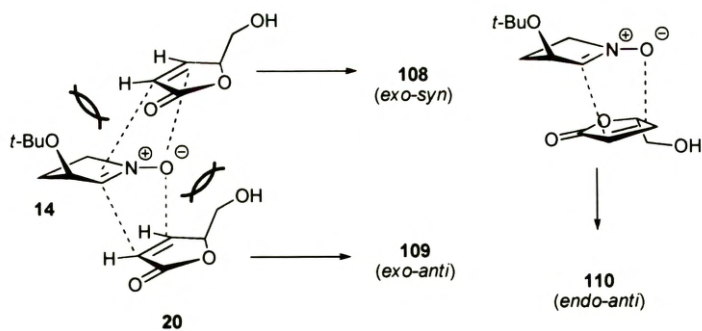
¹⁰⁷ M. Legrand, R. Bucourt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 2241.

¹⁰⁸ Dla adduktów z pięciocząłowym pierścieniem laktonowym jest to atom C_{4a}, dla adduktów z sześciocząłowym pierścieniem laktonowym C_{5a}.

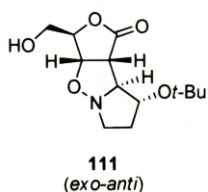
¹⁰⁹ K. Paśniczek, D. Socha, M. Jurczak, J. Frelek, A. Suszczyńska, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 613.



Rysunek 3.7. Rentgenowska analiza strukturalna cykloadduktu 110.



Schemat 3.10



trudny do wizualizacji w trakcie prowadzenia detekcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, stąd też we wcześniejszych eksperymentach został przeze mnie przeoczony podczas wykonywania standardowej chromatografii kolumnowej. Przeprowadzona analiza widma protonowego rezonansu magnetycznego związku 102 wykazała obecność 9.6 Hz stałej sprzężenia pomiędzy protonami H_{4a} i H_{4b} oraz zerowej stałej pomiędzy protonami H_{1a} i H₂. Potwierdza to, że mamy tu doczynienia z *endo-anti* adduktem. We wspomnianych eksperymentach uzyskałem addukty 100, 101 i 102 w stosunku 78:7:15 z wydajnością 70%.

W przypadku użycia O-zabezpieczonego laktonu 104 uzyskałem wyłącznie siliłowane analogi związków 100 (105) i 102 (106) w stosunku 94:6 (HPLC) z wydajnością 73%. W tych warunkach nie obserwowałem tworzenia siliłowej pochodnej adduktu 101. Oczywiście użycie O-zabezpieczonego laktonu eliminuje jakąkolwiek możliwość izomeryzacji 105 do odpowiedniej siliłowej pochodnej. Może to potwierdzać słuszność wcześniej przyjętej tezę o izomeryzacji pierścienia laktonowego z wolną grupą hydroksylową.

W przedstawionych dotychczas układach reagentów tylko jeden z nich posiadał podstawnik, a więc odpowiadał za pojedynczą indukcję asymetryczną. Wprowadzenie podstawników do obu komponentów reakcji cykloaddycji pozwala

prześledzić funkcjonowanie podwójnej indukcji asymetrycznej. W zależności od kierunku indukcji asymetrycznej poszczególnych podstawników możemy wyróżnić dwa przypadki: (1) oba podstawniki dają ten sam kierunek indukcji, mówimy wtedy o „dopasowanej” (*matched*) parze reagentów, (2) podstawniki dają przeciwny efekt indukcji – „niedopasowane” (*mismatched*) reagenty. W pierwszym przypadku reakcja przebiega z wysoką diastereoselektywnością, podczas gdy dla układu „niedopasowanego” ta selektywność jest dużo gorsza.

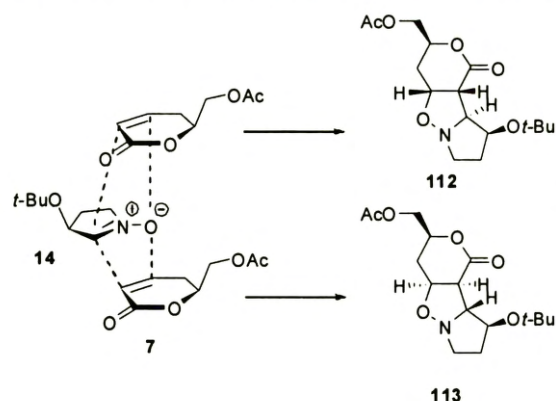
Tak na przykład w reakcji laktonu **20** z nitronem **14**, otrzymanym z kwasu (S)-jabłkowego, uzyskałem mieszaninę trzech cykloadduktów **108**, **109** i **110** w stosunku 21:27:52 z sumaryczną wydajnością 89%.

Na podstawie analizy stałych sprzężenia pomiędzy protonami najmniej polarnemu produktowi przypisałem strukturę **108** (*exo-syn*). Nieco bardziej polarny związek **109** zidentyfikowałem jako *exo-anti*, natomiast najbardziej polarny spośród nich scharakteryzowałem jako *endo-anti* **110** ($^3J_{4a-4b} = 10.6$ Hz). W przypadku obu *exo*-adduktów wartości $^3J_{4a-4b}$ wynosiły odpowiednio 1.5 Hz (**108**) i 0 Hz (**109**). Dla wszystkich trzech związków przeprowadziłem eksperymenty NOE potwierdzające prawidłowość określenia konfiguracji absolutnej na podstawie analizy stałych sprzężenia. W przypadku związku **110** przypisanie konfiguracji potwierdziła rentgenowska analiza strukturalna (Rys. 3.7).

Na Schemacie 3.10 zobrazowałem podejścia obu reagentów, nitronu i laktonu, prowadzące do odpowiednich cykloadduktów. Oba *exo* podejścia reagentów są niekorzystne ze względów sterycznych. Wiąże się to z przeciwnym wpływem podstawników w nitronie i laktonie na indukcję asymetryczną. Geometryczne niedopasowanie reagentów obniża diastereoselektywność procesu. Tworzenie *endo*-adduktu, jako głównego produktu, stanowi kompromis wobec antagonistycznego działania obu podstawników. Destabilizujący efekt oddziaływania pierścieni w *endo* stanie przejściowym jest w tym przypadku kompensowany przez współdziałanie obu podstawników w nitronie i laktonie. Względny stosunek obu *exo* produktów, sugeruje, że podstawnik 3-*t*-BuO w nitronie ma większy wpływ na stereokontrolę reakcji cykloaddycji niż podstawnik w laktonie.

Zmiana konfiguracji na atomie węgla C₃ w nitronie z (S) na (R) (**ent-14**) powoduje uzyskanie dopasowanej pary reagentów, przez co wzrasta diastereoselektywność reakcji. W cykloaddycji nitronu **ent-14** do chiralnego 2-(5*H*)-furanonu otrzymałem tylko jeden produkt – *exo-anti* addukt **111** ($^3J_{4a-4b} = 1.2$ Hz).

Dla porównania w analogicznej reakcji nitronu **14** z udziałem laktonu **7** uzyskano dwa produkty **112** i **113** w stosunku ok. 2:3 (Schemat 3.11).^{10,109} Względne proporcje adduktów wskazują na nieznacznie większy wpływ

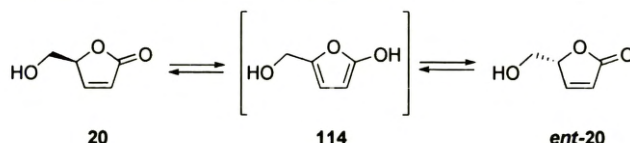


Schemat 3.11

podstawnika w nitronie na kierunek indukcji niż grupy acetoksymetylowej laktonu.

Podobnie jak w przypadku *endo*-adduktu **87**, postanowiłem sprawdzić możliwość izomeryzacji *endo*-adduktu **110** w trakcie ogrzewania. Po 24 godzinach we wrzącym toluenie, oprócz nieprzereagowanego wyjściowego *endo*-izomeru **110**, z mieszaniny poreakcyjnej wydzieliłem dwa dodatkowe produkty w stosunku 1:3. Występujący w mniejszej ilości produkt zidentyfikowałem

jako *exo-anti* cykloaddukt **109**. Widmo protonowego rezonansu magnetycznego drugiego produktu było identyczne z widmem związku **111**. Natomiast wartość skręcalności optycznej tego związku była identyczna co do wartości bezwzględnej z wartością obserwowaną dla **111**, ale o przeciwnym znaku. Powyższy eksperyment udowodnił, że cykloaddycje z udziałem laktonu **20**, podobnie jak te z prostym butenolidem **19**, są odwracalne. Co więcej, dodatkowe tworzenie **ent-111** świadczy, o termicznie indukowanej racemizacji laktonu. Racemizacja ta zachodzi poprzez achiralny hydroksymetylofuran **114** (Schemat 3.12).



Biorąc pod uwagę fakt, że **ent-111** tworzy się w wyniku reakcji dopasowanych reagentów (**14/ent-20**), addukt ten powinien być termodynamicznie najbardziej trwały. Taki wniosek pozwolił mi postawić tezę, że przy wydłużeniu czasu prowadzenia reakcji (w warunkach termodynamicznych) powinno nastąpić przesunięcie równowagi układu w kierunku tworzenia wyłącznie adduktu **ent-111** i w konsekwencji doprowadzić do dynamicznego rozdziału kinetycznego. Oznaczałoby to, że w tego typu transformacji możliwe jest użycie zarówno czystych enancjomerycznych form laktonu **20** jak i racematu, gdyż konfiguracja finalnego produktu i tak będzie determinowana konfiguracją absolutną nitronu **14**.

Przebieg reakcji w warunkach kontroli termodynamicznej przy równoczesnej racemizacji laktonu okazał się bardzo wolny, a wydłużanie czasu reakcji dawało małe przyrosty produktu **ent-111** (Tabela 3.3). We wcześniejszych pracach prowadzonych w zespole Chmielewskiego wykazano, że szybkość racemizacji laktonu **20** znacząco wzrasta w obecności zasady, np. trietyloaminy.¹¹⁰

Rzeczywiście dodatek trietyloaminy (10%) do reakcji cykloaddycji znacząco zwiększył udział **ent-111** aż do 35% (Tabela 3.2, poz. 4) Zamiana toluenu na trietyloaminę spowodowała dalsze zwiększenie udziału tego adduktu w mieszaninie poreakcyjnej.

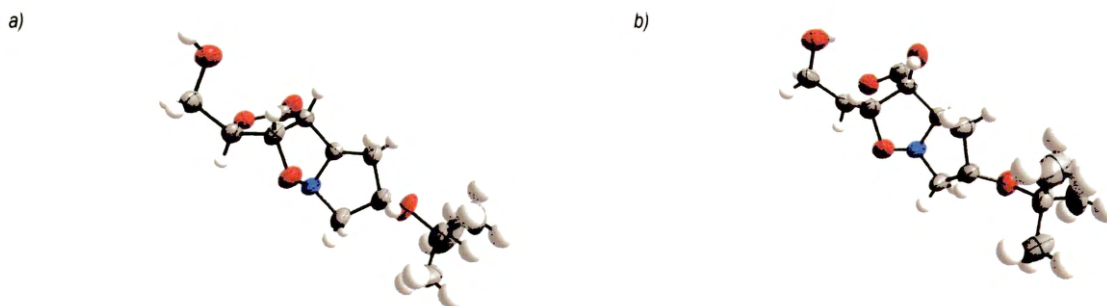
Największy jednak udział **ent-111** uzyskałem, gdy reakcję prowadziłem w trietyloaminie z dodatkiem niewielkiej ilości wody (**ent-111/110** 4:1), jednakże całkowita wydajność takiego procesu uległa drastycznemu obniżeniu do ok. 41%. Ogólnie, każdorazowe wydłużenie czasu ogrzewania, jak również obecność zasady negatywnie wpływała na wydajność cykloaddycji na skutek rozkładu obu stosowanych w reakcji substratów, tj. nitronu i laktonu.

Tabela 3.3. Przebieg reakcji nitronu **14** z laktonem **20** w warunkach kontroli termodynamicznej i kinetycznej z indukowaną zasadą racemizacją laktonu.

L.p.	Rozp.	Dodatki	Czas	Wyd. [%] ^a	Względne proporcje adduktów [%] ^a			
					108	109	110	ent-111
1.	PhMe	-	47 h (t.pok.), 1 h (Δ)	89	21	27	52	-
2.	PhMe	-	48 h (Δ)	72	23	23	48	6
3.	PhMe	-	96 h (Δ)	63	18	24	45	9
4.	PhMe	Et ₃ N (10%)	54 h (t.pok.), 1 h (Δ)	66	18	24	43	15
5.	PhMe	Et ₃ N (10%)	60 h (Δ)	75	11	15	39	35
6.	Et ₃ N	-	9 d (rt)	90	-	11	25	64
7.	Et ₃ N	-	5 d (Δ)	66	8	15	42	35
8.	Et ₃ N	H ₂ O (10%)	7 d (t.pok.)	41	-	-	20	80

^aZebrańne wyniki stanowią średnią z pięciu niezależnych eksperymentów

¹¹⁰ I. Panfil, W. Abramski, M. Chmielewski, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1395.



Rysunek 3.8. Rentgenowska analiza strukturalna cykloadduktu **115** (przedstawiono obie izomeryczne formy znalezione w komórce elementarnej).

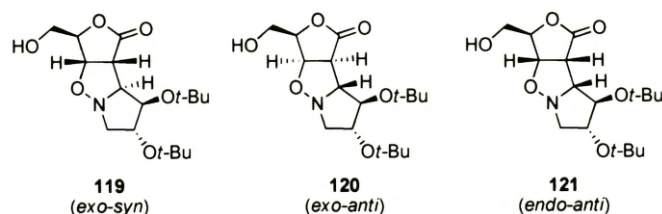
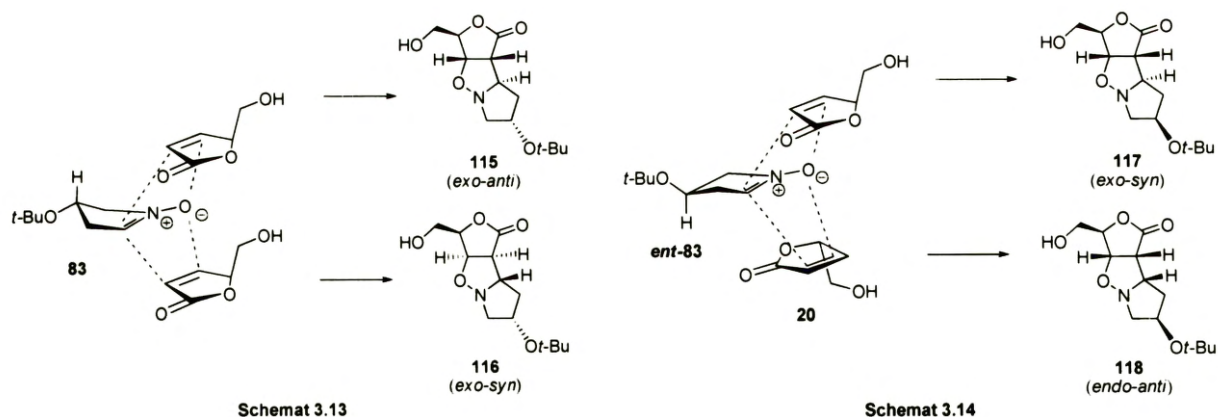
Podobnie jak w pierwszej serii eksperymentów, w kolejnym etapie przeanalizowałem wpływ odsunięcia podstawnika w nitronie od centrum reakcyjnego. W tym celu lakton **20** poddałem reakcji z nitronem **83** oraz jego enancjomerem. Uzyskane produkty przedstawiłem na Schematach 3.13 i 3.14.

W reakcji z nitronem **83** uzyskałem dwa *exo* addukty w stosunku 79:21. Mniej polarny główny produkt zidentyfikowałem jako *anti* addukt **115** ($^3J_{4a,4b} \approx 0$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz). Ostatecznie poprawność przypisania konfiguracji potwierdziły wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej. W tym przypadku analiza wykazała obecność w komórce elementarnej dwóch izomerycznych form różniących się położeniem protonu grupy OH we fragmencie laktonowym. Obie uzyskane struktury przedstawiłem na Rys. 3.8.

Ubocznie powstający cykloaddukt o większej polarności zidentyfikowałem jako *syn*-addukt **116** dla którego wartości odpowiednich stałych sprzężenia wyniosły $^3J_{4a,4b} \approx 0$ Hz, $^3J_{1a,2} = 5.7$ Hz.

W cykloaddycji do *ent*-**83** ponownie uzyskałem dwa produkty w proporcji 73:27 zbliżonej do wcześniejszego eksperymentu (Schemat 3.13). W tym przypadku analiza widm NMR pozwoliła mi ustalić, że główny produkt stanowi *exo-syn* addukt **117** ($^3J_{4a,4b} = 1.8$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz), natomiast jako drugi ubocznie powstał *endo-anti* produkt **118** ($^3J_{4a,4b} = 9.4$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz).

Obserwowany stereochemiczny przebieg dwóch powyższych reakcji pozwolił mi stwierdzić, iż w obu



przypadkach kierunek indukcji asymetrycznej jest determinowany przez podstawnik w pierścieniu laktonowym, a nie jak dotąd, podstawnik w nitronie. Przeszycie tego ostatniego z C₃ do C₄ spowodowało zmniejszenie jego wpływu na skutek odsunięcia od centrum reakcyjnego, przez co wzrósł wpływ podstawnika w drugim komponencie.¹¹¹ Dobrze obrazuje to reakcja **20** z **83**, gdzie tworzenie *anti* produktu jest bardziej preferowane niż *syn* izomeru. Efekt ten jest odwrotny do tego co obserwowałem w przypadku pary **19/83**. Co więcej niekorzystne steryczne oddziaływania pomiędzy atomem tlenu nitronu a grupą CH₂OH laktonu obniżają zasadniczo udział *syn*-adduktu.

W przypadku pary **20/ent-83** efekt indukcyjny podstawnika 4-*t*-BuO jest taki sam jak w reakcji z niepodstawionym laktonem. Dodatkowy podstawnik w laktonie destabilizuje jednak *exo-anti* stan przejściowy przez co produkt takiego podejścia reagentów się nie tworzy. Z tego względu jako główny produkt powstaje addukt **117**, a ubocznie towarzyszy mu *endo*-addukt **118**.

Na koniec tej serii eksperymentów z udziałem chiralnego laktonu **20** przeprowadziłem reakcje z udziałem dwupodstawionych nitronów. W reakcji z nitronem **ent-15** otrzymałem mieszaninę aż trzech cykloadduktów **119**, **120**, **121** w stosunku 32:45:23.

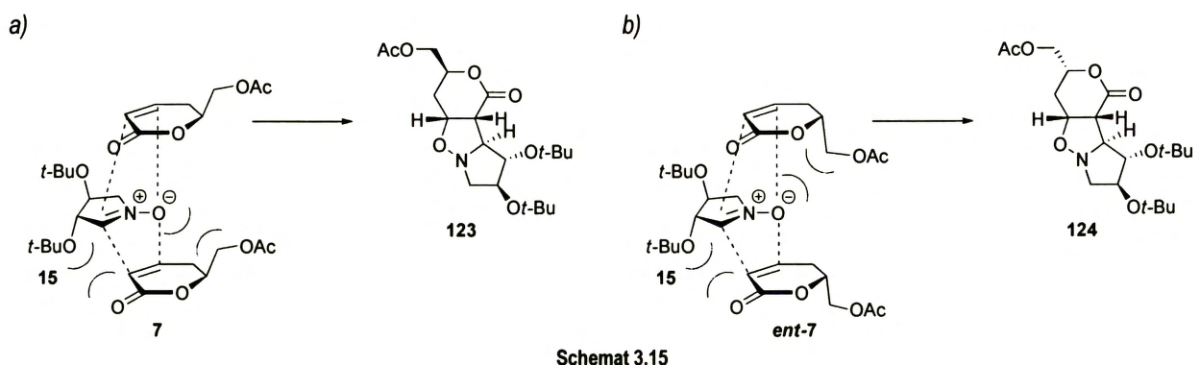
Absolutną konfigurację produktów przypisałem na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego: dla **119** $^3J_{4a,4b} = 1.8$ Hz, $^3J_{1a,2} = 1.1$ Hz, **120** $^3J_{4a,4b} = 2.2$ Hz, $^3J_{1a,2} = 5.0$ Hz oraz dla **121** $^3J_{4a,4b} = 10.3$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz.



Rysunek 3.9. Rentgenowska analiza strukturalna związku **122**.

Lakton **20** i nitron **ent-15** stanowią niedopasowaną parę reagentów co obniża diastereoselektywność reakcji. Liczba uzyskanych produktów jest taka sama jak dla innej niedopasowanej pary reagentów **14/20**. Jednak w tamtym przypadku jako główny powstawał *endo*-addukt **110**. W rozpatrywanej reakcji z *trans*-dwupodstawionym nitronem **ent-15** jako główny powstał *exo-anti* addukt. Jeśli porównać uzyskane proporcje adduktów z wynikiem reakcji achiralnego laktonu **19** z 4-podstawionym nitronem **83** (jako punkt odniesienia przyjąłem podejście laktonu względem podstawnika przy C₄ w nitronie) można zaobserwować dużą zbieżność otrzymanych wyników, zarówno ilościowo jak i jakościowo. W przypadku pary **20/ent-15** główne podstawniki, 3-*t*-BuO w nitronie i CH₂OH w laktonie wykazują przeciwny kierunek indukcji asymetrycznej przez co ich indukcyjne działanie ulega zniesieniu. W wyniku tego podstawnik 4-*t*-BuO w nitronie zyskał na znaczeniu i to on odpowiada za stereochemiczny przebieg reakcji i proporcje diastereoizomerycznych produktów.

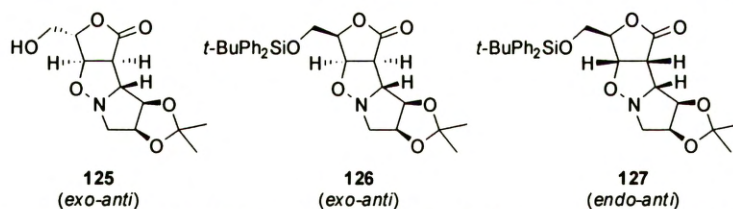
¹¹¹ Formalnie ze względu na dominujące znaczenie podstawnika w laktonie, podejście *syn/anti* powinno odnosić się do tego podstawnika. Jednak aby uniknąć wszelkich pomyłek i niejasności postanowiłem podejścia nadal odnosić względem podstawnika 3-O-*t*-Bu w nitronie.



Odwrócenie konfiguracji obu centrów stereogenicznych w nitronie **15** powoduje, że nitron ten wraz z 5-podstawionym laktonem (**20**) tworzy dopasowaną parę reagentów i w reakcji pomiędzy tymi reagentami uzyskałem wyłącznie produkt **122** z dobrą wydajnością (81%).

Analiza odpowiednich stałych sprzężenia wykazała, że produkt ten jest *exo-anti* adduktem ($^3J_{4a,4b} = 2.9$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz). Poprawność przypisania konfiguracji potwierdziła również rentgenowska analiza strukturalna (Rys. 3.9). Uzyskany dla tej pary reagentów wynik jest analogiczny do odnotowanego w reakcji dla tego samego laktonu z nitronem **ent-14**, dla której również uzyskałem pojedynczy produkt. Oba przykłady po raz kolejny pokazują marginalny wpływ podstawnika 4-*t*-BuO w nitronie.

W reakcji z sześcioczłonowym odpowiednikiem laktonu **20**, octanem **7**, również otrzymano tylko jeden addukt **123** (Schemat 3.15a).⁹ Podobnie w reakcji tego samego nitronu (**15**) z enancjomeryczną formą laktonu

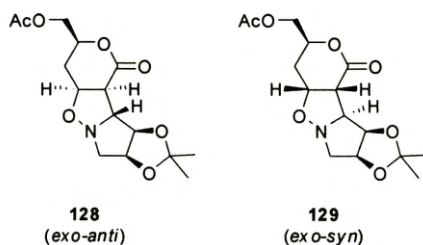


(**ent-7**) uzyskano wyłącznie addukt **124** (Schemat 3.15b).⁹ Obie reakcje ponownie ukazują dominujące znaczenie podstawnika 3-*t*-BuO nitronu - bez względu na konfigurację laktonu preferowane jest jego *anti* podejście względem tej grupy.

Na koniec przeprowadziłem dwie reakcje z *cis*-dwupodstawionym nitronem (**+)-84**. Z laktonem **ent-20** tworzy on dopasowaną parę reagentów prowadzącą do uzyskania tylko jednego produktu zidentyfikowanego przeze mnie jako *exo-anti* **125** ($^3J_{4a,4b} = 2.4$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz).

W przypadku reakcji nitronu (**+)-84** z laktonem **20** izolacja i oczyszczanie produktów okazały się trudne ze względu na dużą polarność adduktów z wolną grupą OH, dlatego też zmuszony byłem do użycia w reakcji silylowanej pochodnej laktonu (**104**). W reakcji uzyskałem dwa produkty (**126**, **127**) w stosunku 1:4. W tym przypadku wzajemne proporcje obu produktów oznaczyłem za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Należy zaznaczyć, że *O*-silylowany lakton reaguje dużo wolniej niż niezabezpieczona forma. Dla laktonu **20** czas reakcji wynosił około 4 dni, podczas gdy dla pochodnej **104** wydłużył się on aż do 14 dni (postęp kontrolowałem za pomocą HPLC monitorując zanik laktonu).

W oparciu o widma NMR związkowi **126** przypisałem konfigurację *exo-anti* ($^3J_{4a,4b} = 0$ Hz, $^3J_{1a,2} = 5.2$ Hz), a związkowi **127** *endo-anti* ($^3J_{4a,4b} = 8.8$ Hz, $^3J_{1a,2} \approx 0$ Hz). Obserwowane w obu przypadkach *anti* podejście laktonu względem pierścienia dioksolanowego ponownie potwierdza pierwszoplanowe znaczenie podstawnika nitronu w stereochemicznym przebiegu reakcji. Znaczenie grupy silyloksymetylenowej jest drugoplanowe pomimo wprowadzenia względnie dużego objętościowo podstawnika.



Stereochemiczny przebieg tej reakcji przypomina cykloaddycję laktonu **20** do nitronu **14**. W obu przypadkach przeciwny efekt wywołany przez podstawniki w obu komponentach reakcji sprawia, że jako główny powstaje produkt *endo* podejścia reagentów (**127**). Jednak w przeciwieństwie do reakcji z nitronem **14**, w cykloaddycji związków **20** i **(+)-84** nie tworzy się *exo-syn* addukt. Jest to spowodowane niekorzystnymi oddziaływaniami grupy metylowej dioksolanu z laktonem w *exo-syn* stanie przejściowym.

Zwiększenie rozmiarów pierścienia laktonowego (**7**) eliminuje powstawanie *endo*-adduktu i w reakcji z **(+)-84** otrzymano wyłącznie mieszaninę *exo* adduktów (**128**, **129**) z dużą przewagą izomeru *anti* (**128**:**129** 4:1).¹¹²

3.3. Cykloaddycje z udziałem pięcioczłonowych laktonów – podsumowanie

Przeprowadzone przeze mnie eksperymenty dotyczące cykloaddycji z udziałem cyklicznych nitronów i pięcioczłonowych laktonów pozwoliły mi na wyciągnięcie następujących wniosków odnośnie charakteru tych przemian:

- 1) Reakcje z udziałem γ -laktonów, w porównaniu z ich sześcioczłonowymi analogami, przebiegają z dużo niższą diastereoselektywnością. Wynika to przede wszystkim z możliwości tworzenia *endo* produktów nie obserwowanych w przypadku δ -laktonów.
- 2) We wcześniej pracach z udziałem δ -laktonów wykazano porównywalny wpływ podstawnika 3-*t*-BuO w nitronie i CH₂OAc w laktonie na indukcję asymetryczną. W przypadku badanych przeze mnie reakcji cykloaddycji z udziałem γ -laktonów, nieznacznie większy wpływ na indukcję asymetryczną wykazuje podstawnik 3-*t*-BuO, a dopiero później podstawnik w laktonie. Podstawnik w pozycji 4 nitronu wykazuje minimalne znaczenie, które wzrasta jedynie w przypadku, gdy pierwszoplanowe podstawniki (3-*t*-BuO, CH₂OH) wykazują przeciwny kierunek indukcji. Przedstawiona kolejność wpływu podstawników (3-*t*-BuO > CH₂OH > 4-*t*-BuO) jest słuszna jedynie w przypadku reakcji prowadzonych w warunkach kontroli kinetycznej, gdzie o względnych proporcjach adduktów decydują energie odpowiednich stanów przejściowych, a nie termodynamiczna stabilność tworzonych produktów.
- 3) W przeciwieństwie do δ -laktonów, przebieg stereochemiczny reakcji z udziałem γ -laktonów zależy od warunków prowadzenia reakcji. W zależności od tego, czy reakcja biegnie w warunkach kontroli kinetycznej czy też kontroli termodynamicznej, można uzyskać różny zestaw produktów.

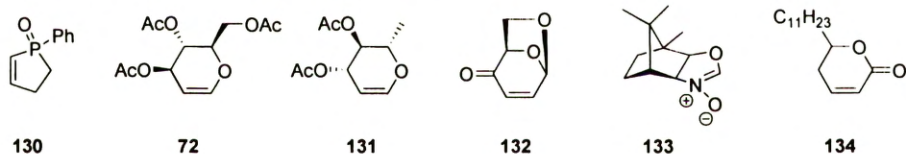
¹¹² S. Stecko, K. Pańniczek, M. Jurczak, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1085.

- 4) Niezmiernie istotną cechą cykloaddycji do furanonów jest odwracalność reakcji w warunkach kontroli termodynamicznej, nie obserwowana dotąd dla δ -laktonów. Obserwacja ta jest szczególnie istotna z punktu widzenia dalszych transformacji uzyskanych cykloadduktów. Potencjalna termiczna niestabilność adduktów narzuca takie prowadzenie kolejnych reakcji by uniknąć niepożądanego izomeryzacji. W przypadku 5-podstawionego furanonu dodatkową komplikacją jest racemizacja samego laktonu w trakcie długotrwałego ogrzewania mieszaniny reakcyjnej.
- 5) Niższa diastereoselektywność oraz odwracalność reakcji z γ -laktonami sprawiają, że uzyskiwane tą drogą cykloaddukty stanowią mniej atrakcyjny potencjalny materiał wyjściowy do syntezy celowej (np. iminocukrów) niż cykloaddukty otrzymane w reakcjach z δ -laktonami.

3.4. Rozdziały kinetyczne w oparciu o reakcje 1,3-DC cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.

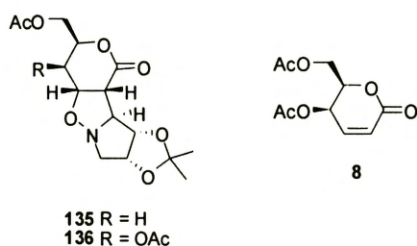
Rozdziałem kinetycznym racematu nazywa się rozdział wynikający z różnicy w szybkościach reakcji poszczególnych enancjomerów z chiralnym reagentem. Ogromna wrażliwość reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji na zawady steryczne (dopasowanie i niedopasowanie reagentów) sprawia, że umożliwiają one kinetyczny rozdział jednego z komponentów przez enancjomerycznie czysty drugi reagent.

Brandi i Pietrusiewicz¹¹³ wykorzystali nitron **15** do rozdziału racemicznego 1-tlenku 2,3-dihydro-1-fenyl-1*H*-fosfolanu **130** uzyskując (*R*)-enancjomer z 96% e.e.



Niezależnie Brandi badał rozdział kinetyczny nitronu *rac*-**84**.^{114,115} W reakcji z D-glukalem **72** uzyskał (-)-**84** z 34% wydajnością, jednak z zaledwie 37% nadmiarem enancjomerycznym.¹¹⁴ Analogiczna reakcja z L-ramnałem **131** również nie dała zadowalających wyników ((+)-**84**, wyd. 32%, 43% e.e.).¹¹⁴ Późniejsze prace wykorzystujące izolewoglukosenon **132** jako odczynnik enancjoróżnicujący również nie dały dobrych wyników ((-)-**84**, wyd. 50%, 54% e.e.).¹¹⁵

Natomiast Langlois¹¹⁶ prowadząc badania nad wykorzystaniem nitronów typu **133** do rozdziału racemicznego laktonu **134** odnotował, iż (1*S*)-enancjomer nitronu **133** pozwala na uzyskanie laktonu (*R*)-**134** (69% e.e.) z 58% wydajnością.



Prace nad kinetycznymi rozdziałami w oparciu o reakcje 1,3-DC prowadzone były również w zespole Chmielewskiego. Obejmowały one badania nad rozdziałem racemicznych laktonów pochodnych dihydropiranonu za pomocą chiralnych nitronów.^{9,10}

Reakcji nitronu **15** z racemicznym laktonem **7** w stosunku

¹¹³ A. Brandi, S. Cicchi, A. Goti, M. Koprowski, K.M. Pietrusiewicz, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1315.

¹¹⁴ F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319.

¹¹⁵ F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1475.

¹¹⁶ O. Dirat, C. Kouklovsky, Y. Langlois, P. Lesot, J. Courtier, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3197.

1:1 dała mieszaninę adduktów **123:124** w stosunku 65:35 (Schemat 3.15). W przypadku użycia dwukrotnie większej ilości racemicznego laktonu uzyskano mieszaninę **123:124** ale w stosunku 91:9. Odzyskany nieprzereagowany lakton **ent-7** wykazywał czystość enancjomeryczną odpowiadającą 77% e.e.⁹ Zastąpienie dwupodstawionego związku **15** monopodstawionym nitronem **14** pozwoliło na odzyskanie nie przereagowanego D-glicero laktonu z 95% wydajnością i z nadmiarem enancjomerycznym 81%.¹⁰

W nowszych pracach przyjęto odwrotną koncepcję badań, tj. wykorzystanie nienasyconych laktonów do rozdziału racemicznego nitronu. W pracach tych wykorzystano nitron **84** badany wcześniej przez Brandiego (*vide supra*). Prace te zapoczątkował Pańniczek prowadząc badania z udziałem sześcioczłonowych laktonów.¹¹²

Wykazał on, że cykloaddycja 2 równoważników racemicznego nitronu **84** do laktonu **7** po 5 dniach w temperaturze pokojowej prowadzi wyłącznie do adduktu **135** (79%) i nie przereagowanego nitronu z 66% e.e. (60%).¹¹² Podobnie w przypadku użycia bardziej rozbudowanego laktonu **8**, addukt **136** otrzymano z 53% wydajnością. Optycznie czysty nitron **(+)-84** można uzyskać w przypadku użycia 1.6 równoważnika racemicznego nitronu na 1 równoważnik laktonu **8**.¹¹²

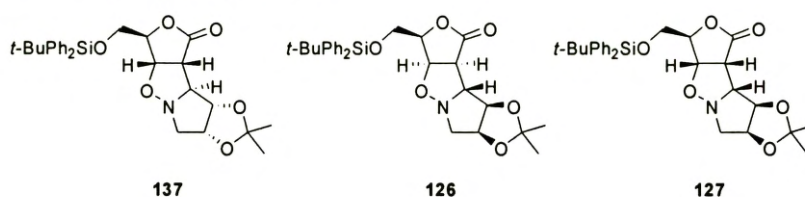
Tabela 3.4. Cykloaddycja **rac-84** do laktonu **104**.

L.p.	Lakton	Nitron	Lakton:Nitron	Warunki	Czas [d]	Wyd. [%]	Proporcje adduktów [%]
1.	104	rac-84	1:1	t.p.	7	68	71 (137), 23 (127), 6 (126)
2.	104	rac-84	1:1	t.w.	7	49	57 (137), 41 (127), 2 (126)
3.	104	rac-84	1:2	t.p.	7	95	76 (137), 24 (127)
4.	104	rac-84	1:2	t.w.	7	72	58 (137), 28 (127), 14 (126)
5.	104	(+)-84	1:1	t.p.	14	84	80 (137), 20 (126)
6.	rac-104^a	rac-84	1:1	t.p.	5	64	95 (rac-137), 2 (rac-127), 3 (rac-126)

^a otrzymany poprzez racemizację **20** w warunkach zasadowych.¹¹⁰

Włączając się w ten projekt badawczy zamierzałem sprawdzić, czy γ -lakton **20** będzie równie użytecznym odczynnikiem enancjoróżnicującym w kinetycznym rozdziale racemicznych nitronów. Aby zwiększyć stabilność samego dipolarofila, ułatwić wydzielanie produktów reakcji i umożliwić precyzyjniejsze oznaczanie względnych proporcji produktów, a także uniemożliwić przegrupowanie laktonu pięcioczłonowego w sześcioczłonowy, zdecydowałem się wykorzystać w badaniach O-sililowany lakton **104**. Wykorzystując wcześniej uzyskaną wiedzę, postawiłem tezę, że jeśli lakton **104** będzie reagował z nitronem **(-)-84** (układ *match*) szybciej niż z **(+)-84** (układ *mismatch*) wówczas możliwy będzie rozdział kinetyczny i odzyskanie enancjomerycznie wzbogaconego nitronu. Wyniki szeregu eksperymentów zamieściłem w Tabeli 3.4.

W reakcji cykloaddycji 1 równoważnika laktonu **104** z 1 równoważnikiem racemicznego nitronu **84**, w temperaturze pokojowej, uzyskałem po siedmiu dniach mieszaninę trzech adduktów **137:126:127** w stosunku 71:6:23 z wydajnością ok. 68% (Tabela 3.4). Zmiana warunków reakcji (wrzący toluen, 7 dni) spowodowała zwiększenie udziału *endo*-adduktu **127** oraz drastyczne obniżenie udziału związku **126** w mieszaninie preakcyjnej. Jednocześnie znacznemu obniżeniu uległa wydajność samej reakcji. We wszystkich przypadkach proporcje produktów oznaczyłem za pomocą HPLC.



Wobec dwukrotnego nadmiaru **rac-84** w stosunku do laktonu, po 7 dniach, uzyskałem mieszaninę **137:127** w stosunku 3:1 z 95% wydajnością w przeliczeniu na użyty lakton. We wrzącym toluenie udział produktu reakcji z **(+)-84** wzrósł. Jak widać powtarza się tu sytuacja jaką obserwowałem w trakcie reakcji nitronu **14** z **rac-20** (Tabela 3.3, poz. 8). W tym przypadku również uzyskałem mieszaninę produktów (*vide supra*).

Zarówno te jak i wcześniejsze eksperymenty jednoznacznie wskazują, że pięcioczłonowe laktony nie nadają się jako odczynniki różnicujące w kinetycznym rozdziale ze względu na zbliżone wartości bariery aktywacji reakcji z udziałem poszczególnych enancjomerów.

Oczywiście, w świetle wcześniejszych moich badań, należy oczekiwać, że na skutek odwracalności i racemizacji laktonu, możliwe będzie tworzenie enancjomerycznych form odpowiednich adduktów: **ent-137** oraz **ent-126**. Dowodzi tego eksperyment, w którym mieszaninę **127** i **126** (w stos. 4:1) ogrzewałem w toluenie. Po 3 dniach analiza HPLC wykazała obecność trzech adduktów **ent-137:126:127** odpowiednio w stosunku 12:67:21. Wydłużenie czasu reakcji zmniejszyło udział związków **126** i **127** jednak nie zwiększyło znacząco udziału **ent-137** co wynika z większej szybkości rozpadu nitronu **(+)-84** (powstałego w *retro* reakcji) w porównaniu do cykloaddycji do obu enancjomerycznych form laktonu. Struktura **ent-137** została potwierdzona za pomocą widma ¹H NMR oraz poprzez porównanie z chromatogramem¹¹⁷ uzyskanym dla **rac-137** powstałym w reakcji obu racemicznych reagentów (Tabela 3.4, poz. 6).

3.5. Zastosowanie metod DFT i modelowania molekularnego w analizie reakcji 1,3-dipolarnych cykloaddycji cyklicznych nitronów do laktonów

Zaobserwowane przeze mnie różnice w reaktywności δ - i γ -laktonów w reakcjach 1,3-DC z udziałem cyklicznych nitronów skłoniły mnie do próby ich racjonalnego wyjaśnienia. W tym celu postanowiłem sięgnąć po metody chemii teoretycznej, a w szczególności po mechanikę kwantową i modelowanie molekularne.

Arbitralnie, w oparciu o dane literaturowe^{118,119,120} oraz konsultacje ze specjalistami, zdecydowałem się oprzeć prowadzone przeze mnie obliczenia na metodzie funkcjonału gęstości (DFT).¹²¹ Jest ona najczęściej stosowana w analizie reakcji 1,3-DC i daje względne dobre wyniki przy jednocześnie rozsądnym czasie prowadzenia obliczeń (co było szczególnie ważne przy ograniczonych zasobach sprzętowych).

Obliczenia kwantowo-mechaniczne prowadziłem przy użyciu pakietu programowego *Gaussian 03*¹²² metodą DFT na poziomie teorii B3LYP/6-31+G(d).¹²³ W celu wyjaśnienia różnic w reaktywności postanowiłem

¹¹⁷ HPLC: kolumna Chiralcel® OD-H, heksan/*i*-propanol 90:10, 1 ml/min, czasy retencji: 15.7 min **137**, 27.3 min **ent-137**.

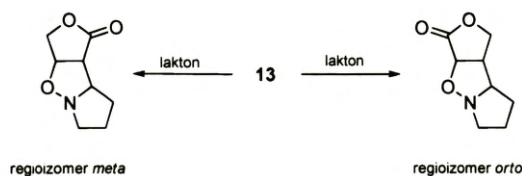
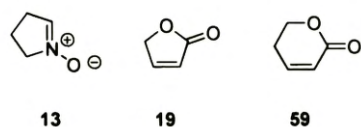
¹¹⁸ F.P. Cossio, I. Morao, H. Jiao, P. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737.

¹¹⁹ (a) L.R. Domingo, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2273; (b) M. Carda, P. Portoles, J. Murga, S. Uriel, J.A. Marco, L.R. Domingo, R. Zaragoza, H. Röper, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7000; (c) M. Aurell, L.R. Domingo, P. Perez, R. Conreras, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11503.

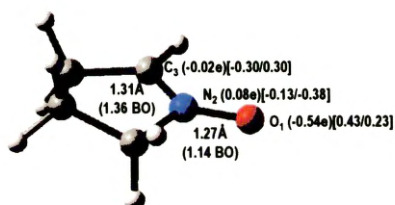
¹²⁰ (a) P. Merino, S. Anoro, F.L. Merchan, T. Tejero, *Heterocycles* **2000**, *53*, 861; (b) P. Merino, J.A. Mates, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, D. Iannazze, R. Romeo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173; (c) P. Merino, J. Revuelta, T. Tejero, U. Chiacchio, A. Rescifina, G. Romeo, *G. Tetrahedron* **2003**, *59*, 3581; (d) P. Merino, T. Tejero, U. Chiacchio, G. Romeo, A. Rescifina, *A. Tetrahedron* **2007**, *63*, 1448.

¹²¹ (a) R.G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989. (b) R. Parr, W. Yang, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1995**, *46*, 701.

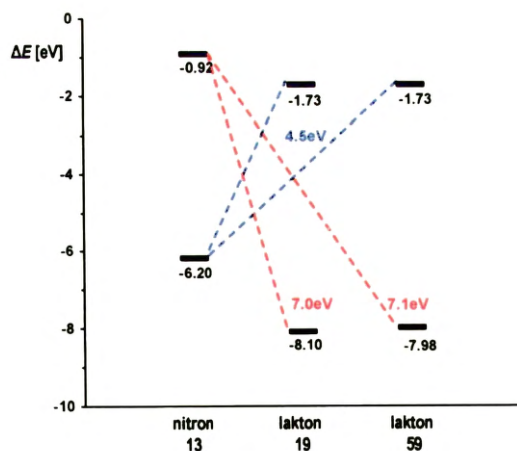
¹²² Gaussian 03, Revision B.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2003.



Schemat 3.16



Rysunek 3.10. Zoptymalizowana struktura nitronu 13 metodą B3LYP/6-31+G(d) wraz z długościami wiązań, ich rzędami (BO), ładunkami naturalnymi oraz współczynnikami orbitalowymi [HOMO/LUMO] na atomach O_1 , N_2 i C_3 .



Rysunek 3.11. FMO oddziaływania w reakcji 1,3-DC nitronu 13 z laktonami 19 i 59.

przeanalizować dwie modelowe reakcje najprostszego cyklicznego nitronu 13 z niepodstawionymi laktonami 19 i 59. Przedmiotem analizy była ich regio- i diastereoselektywność, energia stanów przejściowych oraz trwałość tworzonych cykloadduktów. Jako dane referencyjne wykorzystałem prace Fonta i de Marcha,⁸⁸ których wyniki zaprezentowałem w części literaturowej oraz na początku Rozdziału 3.2 (*vide supra*).

3.5.1. Model podstawowy. Analiza oddziaływań orbitali molekularnych (FMO). Szacowanie regioselektywności reakcji.

Na Rysunku 3.10 przedstawiłem zoptymalizowaną geometrię nitronu 13 wraz z wybranymi parametrami elektronowymi i strukturalnymi. Wyznaczone długości wiązań N_2-O_1 i C_3-N_2 wynoszą odpowiednio 1.27 i 1.31 Å, jednak wyznaczone rzędy wiązań wskazują, że pierwsze z nich (krótsze) ma więcej z charakteru wiązania pojedynczego (BO 1.14) niż drugie (BO 1.36). Analiza rozkładu gęstości elektronowej¹²⁴ w oparciu o metodę NPA¹²⁵ (*natural population analysis*) wykazała obecność ładunku ujemnego na atomie O_1 (-0.54e). Obliczenia wykazały obecność niewielkiego ładunku ujemnego również na węglu C_3 (-0.02e).

Diagram na Rys. 3.11 przedstawia obliczone energie orbitali HOMO/LUMO dipola i obu dipolarofili. Różnica energii pomiędzy oddziaływującymi orbitalami wynoszą odpowiednio 4.5eV dla $HOMO_{nitron}-LUMO_{lakton}$ oraz 7.0-7.1eV (w zależności od laktonu) dla $HOMO_{lakton}-LUMO_{nitron}$. Wyniki te wskazują, że dominującym jest to pierwsze oddziaływanie, co zgodne jest z ogólnie obserwowaną zależnością w przypadku dipolarofili elektrofilowych.

¹²³ (a) A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) A.D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098; (c) C.Lee, W. Yang, R.G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.

¹²⁴ P. Mayo, T. Hecnar, W. Tam *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5931.

¹²⁵ A.E. Reed, R. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.

Dipolarofil może reagować z 1,3-dipolem dając dwa typy regioizomerycznych struktur. Przedstawiłem je na Schemacie 3.16 jako, odpowiednio, regioizomer *meta* i regioizomer *orto*.¹²⁶ Dogodnym narzędziem do przewidywania regioselekcji w reakcjach cykloaddycji jest analiza oddziaływań HOMO/LUMO reagentów ze szczególnym uwzględnieniem analizy atomowych współczynników orbitali centrów biorących udział w reakcji. W Tabeli 3.5 zestawilem wyznaczone współczynniki orbitali obu dipolarofili w postaci danych numerycznych. Analogiczne dane dla nitronu znajdują się na Rys. 3.10. Dodatkowo na Rys. 3.12 dane te przedstawiłem w formie graficznej.

Uzyskane wartości atomowych współczynników orbitali w nitronie (O_1 , C_3) oraz w laktonach (C_α , C_β) są dość zbliżone, co utrudnia jednoznaczne wskazanie konkretnego regioizomeru. Niemniej jednak z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że nakładanie orbitalu atomu tlenu O_1 w nitronie i C_β w laktonie oraz orbitalu atomu C_3 z orbitalem na C_α w laktonie powinno być bardziej preferowane. Tym samym tworzenie *meta* regioizomerów powinno być bardziej uprzywilejowane niż tworzenie ich *orto* analogów.

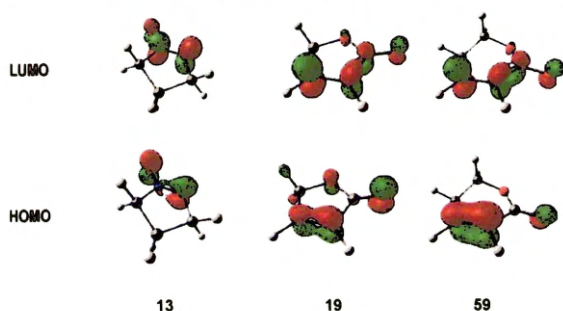


Tabela 3.5. Molekulame współczynniki orbitali w dipolarofilach 19, 59.

Lakton	Orbital molekularny	C_β	C_α
19	LUMO	0.40	-0.28
	HOMO	-0.26	-0.29
59	LUMO	-0.39	0.26
	HOMO	0.33	0.35



Rysunek 3.12. Graficzna wizualizacja orbitali molekularnych HOMO/LUMO dla nitronu 13 oraz laktonów 19 i 59. Do wizualizacji wykorzystano program ChemCraft v.1.5.¹²⁷

To przypuszczenie potwierdza wynik analizy rozkładu gęstości elektronowej w dipolu i dipolarofilu. Jak już wcześniej wspominałem nitron 13 posiada cząstkowy ładunek ujemny na atomie tlenu O_1 (-0.54e) oraz atomie C_3 (-0.02e). Podobnie dla laktonów ujemne ładunki cząstkowe znajdują się na atomach C_α (-0.33e) oraz C_β (-0.19e).

Ogólnie rzecz biorąc, bardziej nukleofilowe centrum powinno reagować z mniej nukleofilowym. W myśl tej zasady, bardziej nukleofilowy atom tlenu O_1 nitronu powinien o wiele chętniej atakować atom węgla C_β niż atom C_α w laktonie. W konsekwencji powinno to doprowadzić do utworzenia wiązań O_1-C_β i C_3-C_α i utworzenia *meta* regioizomeru.

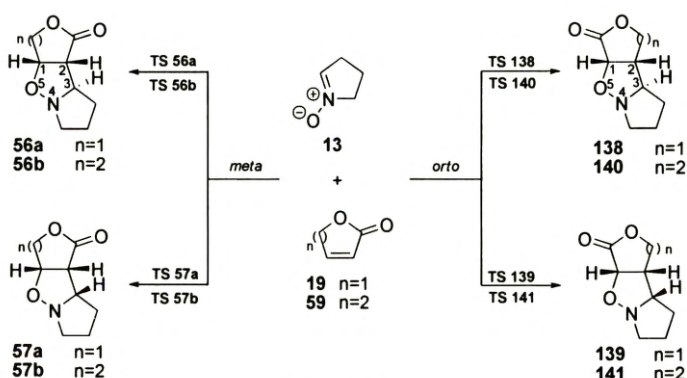
Analiza FMO oddziaływań oraz rozkład gęstości elektronowej przewidują ten sam wynik regioselektywności cykloaddycji z udziałem cyklicznych reagentów. Metody obliczeniowe wskazują na preferencję tworzenia *meta* adduktu, która jest w zgodzie z obserwacjami eksperymentalnymi.^{11,88}

¹²⁶ Ta dość nietypowa nomenklatura *meta/orto* jest powszechnie stosowana w pracach „obliczeniowych” z zakresu reakcji 1,3-dipolowej cykloaddycji. Stąd też i użycie jej w niniejszej dysertacji.

¹²⁷ www.chemcraftprog.com

3.5.2. Model podstawowy – 1,3-dipolarna cykloaddycja nitronu 13 do laktonów 19 i 59. Analiza ścieżek reakcji.

Cykloaddycja nitronu 13 do laktonu 19 (lub 59) teoretycznie może prowadzić do utworzenia czterech produktów: pary regioizomerów *meta* oraz pary izomerów *orto* (Schemat 3.17). W obrębie każdej pary regioizomerów możliwe są dwa podejścia reagentów, co prowadzi do powstania pary diastereoizomerów *exo/endo*. Stąd też w trakcie prowadzenia obliczeń kwantowo-mechanicznych, dla obu par nitron/lakton, uwzględniłem cztery stany przejściowe TS 56a (TS 56b), TS 57a (TS 57b), TS 138 (TS 140) oraz TS 139 (TS 141) prowadzące do czterech izomerycznych produktów 56a (56b), 57a (57b), 138 (140) oraz 139 (141) – Schemat 3.17.



Schemat 3.17

W Tabeli 3.6 zebrałem wartości funkcji termodynamicznych (ΔG , ΔH , ΔS) obliczonych dla poszczególnych cykloadduktów oraz wartości barier energetycznych prowadzących do tych produktów. W trakcie analizy ścieżek reakcji prowadzących do poszczególnych adduktów uwzględniłem tworzenie molekularnego kompleksu van der Waalsa pomiędzy nitronem i laktonem podczas zbliżania się obu reagentów, ale przed osiągnięciem stanu przejściowego. W wielu pracach teoretycznych z tej dziedziny tworzenie kompleksu jest pomijane. Prowadzić to może jednak do zaniżonych wartości energii aktywacji. Tak też było w moim przypadku, pominięcie kompleksów van der Waalsa prowadziło do zaniżonych wartości energii aktywacji nie korespondujących z rezultatami rzeczywistych eksperymentów. W poszukiwaniu kompleksów van der Waalsa wykorzystałem metodę IRC,¹²⁸ służącą między innymi do weryfikacji ścieżek reakcji.

Wszystkie rozpatrywane ścieżki reakcji są procesami egzotermicznymi w zakresie od -13.2 do -7.1 kcal/mol. W przypadku reakcji z udziałem laktonu 19, *meta* regioizomery (56a, 57a) są trwalsze niż *orto* addukty (138, 139). Natomiast w obrębie każdej pary regioizomerów *exo*-addukt posiada niższą energię niż *endo*-addukt. Ten sam trend obserwowałem również dla reakcji z laktonem 59.

Porównanie wyników uzyskanych dla obu laktonów wykazało, że różnica energii pomiędzy *meta* adduktami 56b/57b wynosi $\Delta\Delta H = 0.4$ kcal/mol i jest dużo mniejsza niż w przypadku pary adduktów 56a/57a otrzymanych z γ -laktonu ($\Delta\Delta H$ 2.0 kcal/mol). Tak mała różnica energii sugeruje, że w warunkach kontroli termodynamicznej powinniśmy uzyskać równomolową mieszaninę adduktów 56b i 57b. Obserwacje eksperymentalne temu jednak przeczą. Z kolei różnica energii 2.0 kcal/mol pomiędzy 56a i 57a sugeruje

¹²⁸ (a) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363; (b) M. Head-Gordon, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 5777.

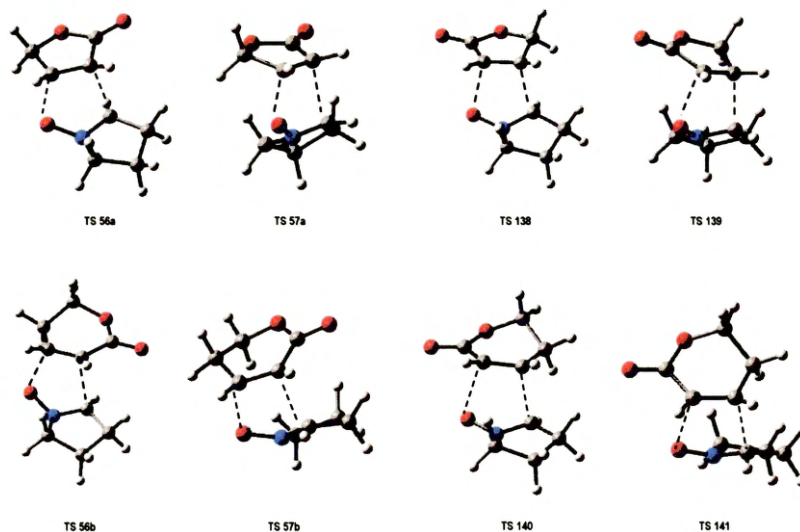
możliwość transformacji *endo*-adduktu do bardziej trwałego *exo*-produktu w warunkach kontroli termodynamicznej. To przypuszczenie znajduje potwierdzenie w wynikach moich prac eksperymentalnych nad odwracalnością reakcji z udziałem γ -laktonów. Należy tu jednak zaznaczyć, że w warunkach termodynamicznych, w trakcie przedłużania czasu reakcji drastycznie ulega obniżeniu wydajność transformacji ze względu na niską termostabilność nitronu. Jest to dość istotna kwestia zaburzająca obraz badanych reakcji. Jak wskazują obliczenia, **56b** jest zarówno produktem kinetycznym jak i termodynamicznym, co dodatkowo zmniejsza szanse tworzenia *endo*-produktu. Nie wykluczony jest również scenariusz zakładający, że mimo ogrzewania stan kontroli termodynamicznej nie jest osiągany. Układ cały czas znajduje się w warunkach kontroli kinetycznej dając produkt(y) odpowiadające tej sytuacji, ale z mniejszą wydajnością chemiczną wynikającą z rozpadu substratów/produktów (moje badania jak i przesłanki literaturowe świadczą że laktony sześcioczłonowe są mniej reaktywne niż pięcioczłonowe). Powyższe rozważania pozostają nadal w sferze przypuszczeń i nie wyjaśniają termodynamicznych kwestii reakcji z udziałem δ -laktonu. W dalszej części badań teoretycznych skupiłem swoją uwagę na analizie barier energetycznych cykloaddycji z udziałem obu laktonów.

Tabela 3.6. Względne energie: entalpia swobodna (ΔG , kcal/mol), entalpia (ΔH , kcal/mol) oraz entropia (ΔS , cal/mol·K) w 25°C dla stanów przejściowych oraz produktów powstających w reakcji nitronu **13** z laktonami **19** i **59**.^a

	Direct reaction			Reverse reaction		
	ΔH	ΔS	ΔG	ΔH	ΔS	ΔG
TS 56a	18.1	-18.4	23.5	26.6	3.0	26.0
TS 57a	18.8	-19.0	24.5	25.3	0.8	25.0
TS 138	23.1	-23.3	30.1	27.5	3.8	26.4
TS 139	24.6	-16.3	29.4	27.4	3.3	26.4
56a	-13.2	-48.5	1.3			
57a	-11.2	-48.1	3.4			
138	-7.9	-48.7	6.6			
139	-7.1	-47.9	7.2			
TS 56b	19.4	-18.4	24.9	28.2	2.8	27.4
TS 57b	22.4	-16.4	27.3	29.1	3.4	29.1
TS 140	27.1	-16.4	31.9	30.9	3.9	29.6
TS 140	28.2	-17.8	33.5	28.9	3.5	27.8
56b	-12.9	-48.2	1.5			
57b	-12.5	-49.2	2.3			
140	-7.7	-20.3	6.8			
141	0.0	-32.7	9.7			

^a Energie stanów przejściowych liczone względem wartości energii odpowiedniego kompleksu molekularnego [N-L], a energie produktów względem sumy energii substratów [N+L].

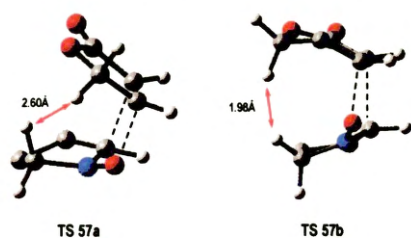
Uzyskane bariery aktywacji wskazują, że zarówno w przypadku reakcji z laktonem **19** jak i **59**, *meta* podejście reagentów jest bardziej preferowane niż podejście *orto*. Entalpie aktywacji dla *meta* izomerów **TS 56a** i **TS 57a** (**TS 56b**, **TS 57b**) są o około 5.0-6.5 kcal/mol (7.8-8.8 kcal/mol) niższe niż dla *orto* adduktów. Wynik ten potwierdza moje wcześniejsze szacunki odnośnie regioselektywności cykloaddycji dokonane w oparciu o teorię granicznych orbitali molekularnych i analizę rozkładu gęstości elektronowej w substratach. Jednocześnie rezultat uzyskany różnymi metodami pozostaje w dobrej zgodności z danymi eksperymentalnymi.^{11,88}



Rysunek 3.13. Struktury stanów przejściowych w reakcji 1,3-dipolamej cykloaddycji nitronu 13 do laktonów 19, i 59.

Dla obu regioizomerycznych ścieżek reakcyjnych *exo* stany przejściowe charakteryzują się niższą energią aktywacji niż *endo*-TS. Na Rys. 3.13 przedstawiłem graficzne wizualizacje struktur wyznaczonych stanów przejściowych dla reakcji cykloaddycji nitronu 13 z laktonami 19 i 59 (wybrane ich parametry geometryczne zestawilem w Tabeli 3.7). W dalszej dyskusji skupię się tylko na analizie *meta* ścieżek reakcji i produktach powstających w realnych eksperymentach. W przypadku pary TS 56a/TS 57a różnica energii wynosi zaledwie 0.7 kcal/mol, podczas gdy dla stanów przejściowych z sześciocłonowym pierścieniem laktonowym (TS 56b/TS 57b) wynosi ona aż 3.0 kcal/mol. Wynik ten od razu skłonił mnie do wnikliwszej analizy samej geometrii obu *endo* stanów przejściowych (TS 57a, TS 57b).

Rys. 3.14 przedstawia struktury obu *endo* stanów przejściowych. Dla TS 57b zaobserwowałem niekorzystne steryczne oddziaływania pomiędzy zaznaczonymi na rys. 3.14 atomami wodoru w laktonie i nitronie. Odległość pomiędzy nimi wynosi ok. 1.96Å i jest porównywalna z odległościami pomiędzy atomami tworzącymi nowe wiązania w reakcji (Tabela 3.7). Podobne oddziaływanie znalazłem w przypadku TS 57a, aczkolwiek odległość pomiędzy atomami jest dużo większa i wynosi aż 2.60Å (Rys. 3.14). Wyniki te wskazują, że destabilizujące oddziaływania steryczne w *endo* stanie przejściowym są dużo większe w przypadku sześciocłonowego laktonu, co powoduje wzrost diastereo selektywności reakcji z jego udziałem. Dla γ -laktonu oddziaływania te są mniejsze przez co diastereo selektywność cykloaddycji jest niższa.



Rysunek 3.14. Struktury obu *endo* stanów przejściowych w 1,3-DC nitronu 13 do laktonów 19 i 59.

Jak już wspominałem, struktury ośmiu stanów przejściowych uzyskanych w toku obliczeń przedstawiłem na Rys. 3.13, natomiast w Tabeli 3.7 zebrałem wybrane ich parametry geometryczne. Dla niżej energetycznych *meta* stanów przejściowych odległości C_{1a}-O₁ są krótsze niż odległości C_{4a}-C_{4b} (C_{5a}-C_{5b}). Natomiast w przypadku *orto*-TS zaobserwowałem

dokładnie odwrotną zależność. Trend ten jest zgodny z wynikami innych prac teoretycznych dotyczących 1,3-DC z udziałem elektronodeficytowych dipolarofili.^{120c,d} To większe zaawansowanie w tworzeniu wiązania C-O w porównaniu z wiązaniem C-C dla *meta* adduktów wskazuje na asynchroniczność procesu. Z tego punktu widzenia taką cykloaddycję można by uważać za swego rodzaju addycję Michaela, w której nitronowy atom tlenu stanowi nukleofil. Tego typu asynchroniczność była już postulowana we wcześniejszych pracach prowadzonych w zespole Chmielewskiego.¹⁰⁹

W Tabeli 3.7 zamieściłem również dane dotyczące kątów torsyjnych tworzącego się w reakcji pierścienia izoksazolidynowego. Wyniki otrzymane dla obu typów regioizomerów są podobne. We wszystkich *exo* strukturach przejściowych kąty torsyjne O₁-N₈₍₉₎-C_{4b(5b)}-C_{4a(5a)} przyjmują wartości dodatnie, w przeciwieństwie do *endo* stanów przejściowych gdzie wartości tych kątów są ujemne. Natomiast wartości kąta torsyjnego O₁-C_{1a}-C_{4a(5a)}-C_{4b(5b)} mieszczą się w przedziale od -11.9° do 10.2° co świadczy o koplanarności zaangażowanych atomów. Jedynie atom azotu N₈₍₉₎ znajduje się poza płaszczyzną wyznaczaną przez te atomy.

Wyznaczone metodą NPA (natural population analysis),¹²⁹ przy użyciu programu NBO 5.0¹³⁰ zaimplementowanego w pakiecie *Gaussian 03*, rzędy nowopowstających wiązań C_{1a}-O₁ i C_{4a(5a)}-C_{4b(5b)} (Wiberg bond index¹³¹) rzeczywiście wskazują na asynchroniczność reakcji cykloaddycji z udziałem nienasyconych laktonów (Tabela 3.8). W przypadku *meta* stanów przejściowych rząd powstającego wiązania C_{4a(5a)}-C_{4b(5b)} (0.40-0.43) jest nieznacznie mniejszy niż rząd powstającego wiązania C_{1a}-O₁. Dla *orto* podejścia reagentów mamy natomiast zmianę asynchroniczności procesu, tj. rząd wiązania C_{4a(5a)}-C_{4b(5b)} jest o wiele większy niż rząd wiązania C_{1a}-O₁.

Tabela 3.7. Wybrane geometryczne parametry struktur stanów przejściowych przedstawionych na Rys. 3.13.

	<i>Meta</i> regioizomery				<i>Orto</i> regioizomery				
	Odległości [Å]		Kąty torsyjne		Odległości [Å]		Kąty torsyjne		
	C _{1a} -O ₁	C _{4a} -C _{4b} C _{5a} -C _{5b}	O ₁ -C _{1a} -C _{4a} -C _{4b} O ₁ -C _{1a} -C _{5a} -C _{5b}	O ₁ -N ₈ -C _{4b} -C _{4a} O ₁ -N ₉ -C _{5b} -C _{5a}	C _{1a} -O ₁	C _{4a} -C _{4b} C _{5a} -C _{5b}	O ₁ -C _{1a} -C _{4a} -C _{4b} O ₁ -C _{1a} -C _{5a} -C _{5b}	O ₁ -N ₈ -C _{4b} -C _{4a} O ₁ -N ₉ -C _{5b} -C _{5a}	
TS 56a	1.93	2.22	5.8	48.5	TS 138	2.16	2.06	1.6	51.3
TS 57a	1.87	2.25	-1.6	-44.0	TS 139	2.13	2.05	-8.6	-49.3
TS 56b	1.95	2.20	10.2	49.3	TS 140	2.15	2.04	-2.7	49.5
TS 57b	1.92	2.20	-8.1	-43.6	TS 141	2.15	2.06	-11.9	-50.6

Przeprowadzona dodatkowo analiza NPA¹²⁵ pozwoliła mi prześledzić przeniesienie ładunku pomiędzy reagentami w stanie przejściowym. Transfer ten można wyrazić jako resztkowy ładunek we fragmencie nitronowym w stanie przejściowym. Wyznaczone wartości (q_{CT}) dla wszystkich ośmiu stanów przejściowych zamieściłem w Tabeli 3.8. Uzyskane dodatnie wartości bliskie zeru wskazują na przeniesienie ładunku w reakcji z nitronu do laktonu. Pozostaje to w zgodzie z wcześniejszymi wynikami (Rozdział 3.5.1) wskazujące na kluczowe oddziaływanie HOMO orbitalu nitronu z orbitalem LUMO laktonu.

¹²⁹ A.E. Reed, L. Curtiss, F. Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.

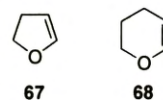
¹³⁰ NBO 5.0, <http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/>

¹³¹ K. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.

Przeprowadzone i przedstawione powyżej wyniki obliczeń metodą DFT dobrze odwzorowują eksperymentalnie obserwowany przebieg 1,3-DC pięciocłonowego cyklicznego nitronu z ubogimi w elektrony dipolarofilami laktonowymi. Mam tu na myśli zarówno regio-, jaki i *exo/endo* selektywność. Co więcej, uzyskane wyniki pozwalają racjonalnie wyjaśnić obserwowaną różnicę w reaktywności pomiędzy pięcio- i sześciocłonowymi laktonami. Przedstawione przeze mnie obliczenia są pierwszymi, w których analizuje się cykloaddycję z udziałem obu cyklicznych reagentów – 1,3-dipola i dipolarofila – i stanowią dobry punkt odniesienia dla dalszych prac.

Tabela 3.8. Wibergowskie rzędy wiązań i ładunek resztkowy dla stanów przejściowych TS 56a (TS 56b), TS 57a (TS 57b), TS 138 (TS 140) oraz TS 139 (TS 141).

	C _{1a} -C _{4a}	C _{4a} -C _{4b}	C _{4b} -N ₈	N ₈ -O ₁	O ₁ -C _{1a}	NPA
	C _{1a} -C _{5a}	C _{5a} -C _{5b}	C _{5b} -N ₉	N ₉ -O ₁		q _{CT} (e)
TS 56a	1.26	0.40	0.98	1.00	0.47	0.09
TS 57a	1.24	0.43	0.99	0.99	0.45	0.11
TS 138	1.26	0.61	0.94	1.07	0.36	0.17
TS 139	1.25	0.62	0.93	1.07	0.36	0.10
TS 56b	1.24	0.48	0.98	1.00	0.40	0.08
TS 57b	1.23	0.48	0.97	1.00	0.41	0.07
TS 140	1.26	0.62	0.93	1.08	0.37	0.08
TS 141	1.25	0.64	0.92	1.07	0.36	0.04



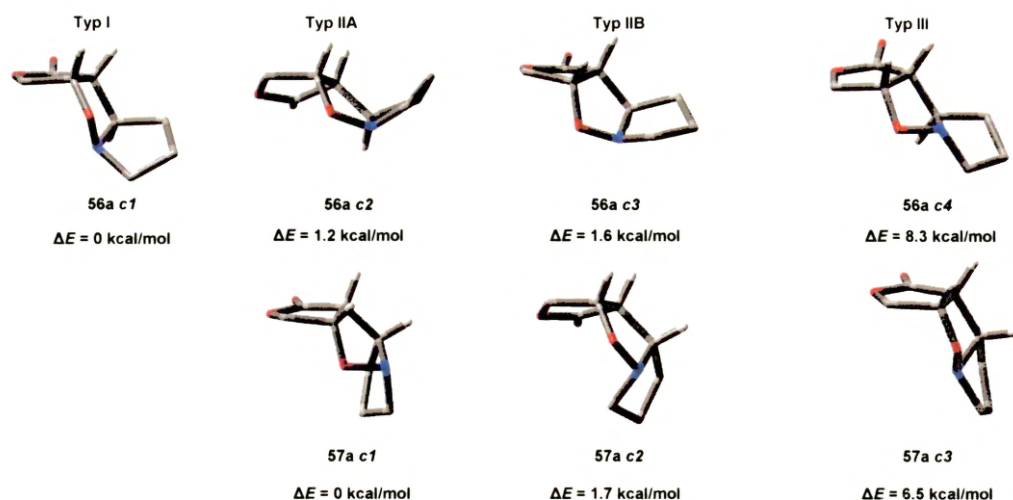
Przedstawiona metoda obliczeniowa dobrze opisuje również reakcje cykloaddycji nitronu **13** z dipolarofilami o przeciwnym charakterze elektronowym, tj. z bogatymi w elektrony cyklicznymi eterami winyłowymi **67** i **68**. Jednak ze względu na to, że reakcje z tego typu dipolarofilami nie są przedmiotem mojej pracy doktorskiej nie będą tu omawiane. Zainteresowanego Czytelnika odsyłam do publikacji.¹³² W toku dalszych obliczeń postanowiłem sprawdzić funkcjonowanie metody dla bardziej zaawansowanych modeli, tj. dla układów w których nitron lub/i lakton posiada podstawnik.

3.5.4. Rozszerzenie modelu podstawowego – analiza konformacyjna tricyklicznego układu skondensowanych pierścieni.

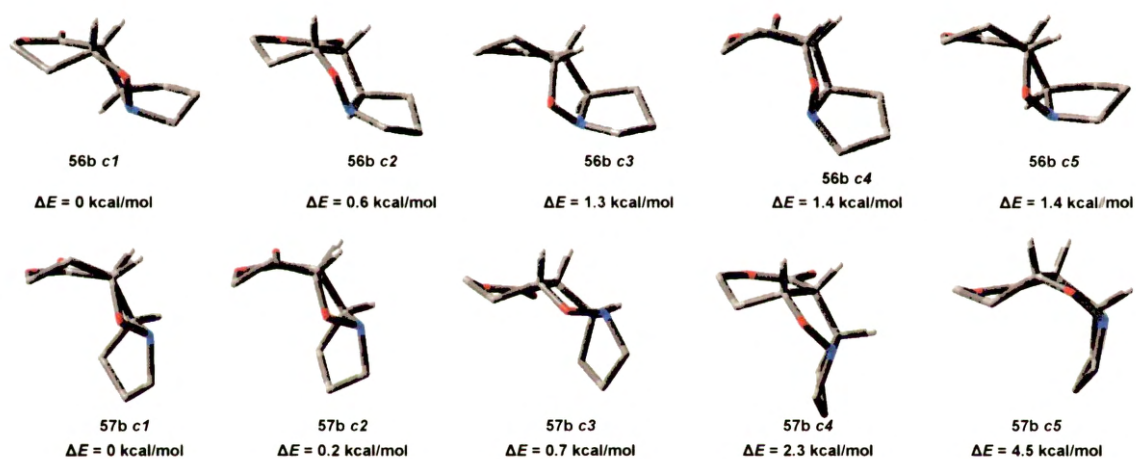
W rozszerzonych badaniach teoretycznych postanowiłem sprawdzić na ile użyta uprzednio metoda obliczeniowa odwzorowuje przebieg reakcji z pojedynczą (pary reagentów **13/20**, **14/19**) oraz z podwójną indukcją asymetryczną (**14/20**, **14/ent-20**).

Już na początku pojawił się problem związany z optymalizacją geometrii cykloadduktów. Otóż wyniki optymalizacji geometrii bezpośrednio „narysowanych” w programie wizualizacyjnym odbiegały od wyników optymalizacji geometrii uzyskanych z analizy rentgenostrukturalnej. Tylko w przypadku tych ostatnich optymalizacja prowadziła do uzyskania minimum globalnego, natomiast te pierwsze prowadziły do minimów lokalnych dobrze odpowiadającym geometriom stanów przejściowych.

¹³² S. Stecko, K. Pańniczek, C. Michel, A. Milet, S. Perez, M. Chmielewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1660.



Rysunek 3.15. Konformery cykloadduktów 56a i 57a.



Rysunek 3.16. Konformery adduktów 56b i 57b.

Obserwacje te skłoniły mnie uzupełnienia wcześniejszych badań i przeprowadzenie analizy konformacyjnej dla układu trzech skondensowanych pierścieni. Analizę konformacyjną przeprowadziłem w programie *HyperChem v.7.5* przy użyciu do obliczeń pola siłowego MM+.

Analiza przeprowadzona dla adduktów **56a** i **57a** wykazała obecność kilku konformerów (typ I i II), które przedstawiłem na Rys. 3.15. Rozszerzony zakres poszukiwań pozwolił również na znalezienie formy obu cykloadduktów z inwersją konfiguracji na atomie azotu (Rys. 3.15, typ III). Otrzymane wartości energii względnej wskazują na wysoką bariery inwersji co jest zgodne z danymi literaturowymi dla tego typu 5-5-5 układów skondensowanych.⁸⁸

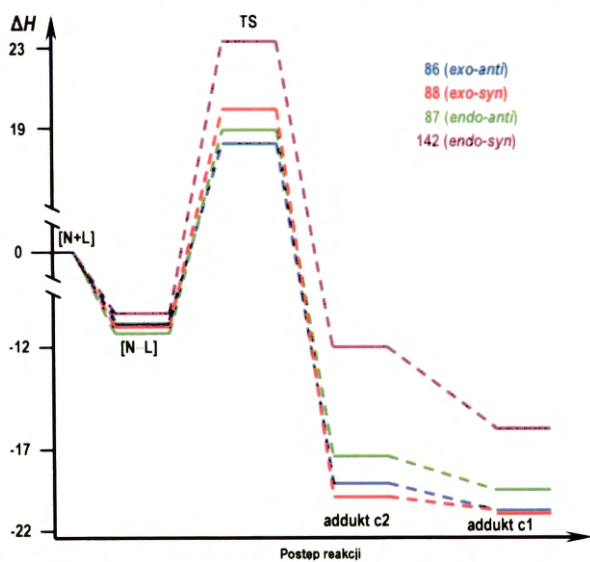
Dla związku **56a** znalazłem dwa typy konformerów (typ I i II) przyjmując za kryterium położenie atomu tlenu w pierścieniu izoksazolidynowym. Konformer typu I (**56a c1**) charakteryzuje się koplarnością atomów O₁, C_{1a}, C_{4a} i C_{4b} oraz płaskim pierścieniem laktonowym. W konformerach typu II (**56a c2**, **56a c3**), pierścien laktonowy jest skręcony na skutek prawie koplarnego ułożenie atomów C_{1a}, C_{4a}, C_{4b} i N₈. Konformery IIA i IIB różnią się między sobą głównie konformacją pierścienia piroolidynowego. Natomiast dla *endo* związku **57a**

znalazłem wyłącznie konformery typu II. W przypadku związków **56a**, **57a** program *Gaussian* w trakcie optymalizacji struktury znalazł minima lokalne **56a c2** i **57a c2**, a nie minima całkowite **56a c1** i **57a c1**. Jednakże w tym przypadku ich pominięcie nie stanowi większego błędu. Po uwzględnieniu minimów całkowitych ostatecznie otrzymałem wynik, że *exo* addukt **56a** jest o 1.5 kcal/mol trwalszy niż *endo* **57a**.

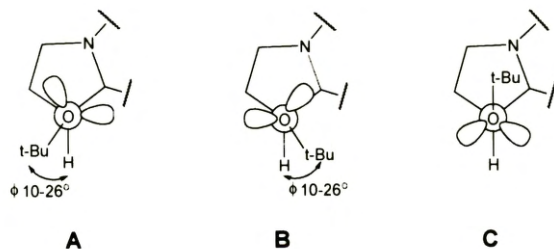
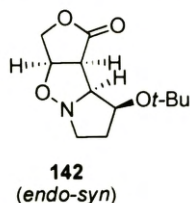
Dla związków **56b** i **57b** optymalizacja przebiegła prawidłowo i *Gaussian* znalazł minima całkowite. Świadczyć to może, że procedury optymalizacyjne zaimplementowane w programie *Gaussian* nie do końca radzą sobie z optymalizacją silnie usztywnionych układów takich jak na przykład układ 5-5-5 skondensowany. W przypadku adduktów z sześcioczłonowym pierścieniem laktonowym, większa „elastyczność” tego pierścienia powoduje zwiększenie labilności konformacyjnej układu (Rys. 3.16).

3.5.5. Model rozszerzony – 1,3-dipolarna cykloaddycja nitronu **14** do laktonu **19**.

W reakcji monpodstawionego nitronu **14** z laktonem **19** można uzyskać cztery produkty: **86**, **87**, **88** oraz **142**. Ścieżki reakcyjne prowadzące do tych związków przedstawia diagram na Rysunku 3.18. Dla wszystkich



Rysunek 3.18. Profil energetyczny reakcji nitronu **14** z laktonem **19** (dla każdego adduktu uwzględniono dwa najniższe energetyczne konformery produktów).



Schemat 3.18

adduktów przeprowadzono analizę konformacyjną. Dla związków **86**, **88** oraz **142** analiza wykazała obecność zarówno konformerów typu I jak i II. *Endo* addukt **87**, podobnie jak **57a**, posiada wyłącznie konformery typu II.

Analiza konformacji podstawnika *t*-BuO wykazała, że bardziej preferowane jest prawie synperiplanarne ułożenie grupy *t*-Bu względem protonu H₅ z niewielkim odchyleniem od kąta 0° (Schemat 3.18). Przy czym konformacja **A** jest energetycznie bardziej uprzywilejowana niż **B**. Antiperiplanarne konformacja **C** charakteryzuje się wyższą energią o ok. 7-9 kcal/mol. W dalszej analizie, dla każdego adduktu, uwzględniłem dwa konformery o najniższej energii dla każdego adduktu (wybrane ich parametry geometryczne jak również parametry geometryczne struktur X-ray znajdują się w Tabeli 8.3, Rozdział 8.4.2).

Przeprowadzone przeze mnie obliczenia wskazują, że trwałość cykloadduktów maleje w kolejności **88**, **86**, **87**, **142**, natomiast entalpia aktywacji rośnie w kolejności **TS 86**, **TS 87**, **TS 88** i **TS 142**. Wyniki bardzo dobrze korelują z rezultatami

przeprowadzonych przez mnie eksperymentów.

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 3.2, w warunkach kontroli kinetycznej w reakcji nitronu **14** z laktonem **19** powstaje mieszanina adduktów **86** i **87** w stosunku 5.7:1. Potwierdzają to energie aktywacji dla tych produktów wynoszące odpowiednio 17.9 i 18.8 kcal/mol. Entalpia aktywacji *exo-syn* podejścia jest o 2.0 kcal/mol wyższa od entalpii **TS 86** co tłumaczy brak tego związku w mieszaninie poreakcyjnej.

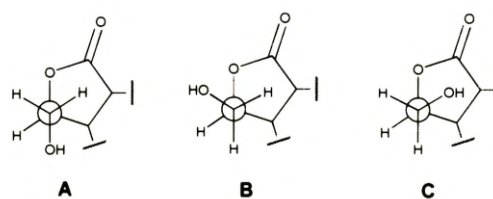
Różnica energii pomiędzy najtrwalszymi konformerami adduktów **86** i **88** wynosi zaledwie 0.3 kcal/mol na korzyść tego ostatniego, co sugeruje uzyskanie niemal równomolowej mieszaniny obu cykloadduktów w warunkach kontroli termodynamicznej co dobrze koresponduje z eksperymentem (**88/86** 1.5:1).

Jak wcześniej sugerowałem, wysoka stabilność *exo-syn* adduktu **88**, potwierdzona również powyższymi wynikami teoretycznymi, może wynikać z dodatkowej stabilizacji związanej z oddziaływaniem wolnej pary elektronowej atomu tlenu w grupie *t*-BuO z protonem H_{4a}. Wykorzystując metodę NBO¹³⁰ wyznaczyłem energię oddziaływania n_O→σ* wynoszącą ok. 0.55 kcal/mol.

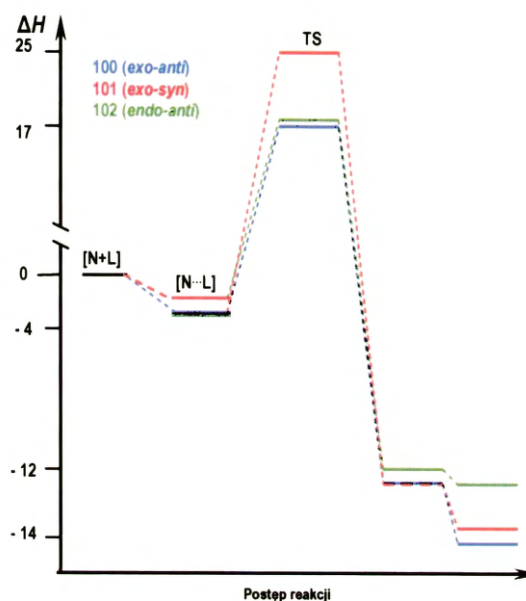
3.5.6. Model rozszerzony – 1,3-dipolarna cykloaddycja nitronu **13** do laktonu **20**.

Diagram na Rys. 3.19 przedstawia ścieżki reakcyjne cykloaddycji nitronu **13** do podstawionego laktonu **20**, który prowadzi do związków **100**, **101** oraz **102**. Czwarty teoretycznie możliwy produkt *endo-syn* pominąłem w dalszej dyskusji w celu jej uproszczenia. Wartości entalpii, entropii oraz entalpii swobodnej produktów i stanów przejściowych zamieściłem w Tabeli 8.5 załączonej do części eksperymentalnej (Rozdz. 8.4.2). Podobnie jak w przypadku wcześniejszej pary reagentów **13/20** optymalizacja geometrii adduktów poprzedzona została analizą konformacyjną. Dostarczyła ona dodatkowo informacji odnośnie konformacji podstawnika hydroksymetylowego w pierścieniu laktonowym. Spośród struktur przedstawionych na Schemacie 3.19, konformery **A** i **B** są równocenne energetycznie natomiast konformer **C**, z grupą OH zlokalizowaną nad pierścieniem laktonowym posiada o 0.02-0.2 kcal/mol wyższą energię. Należy jednak zaznaczyć, że tego typu ułożenie grupy OH względem pierścienia jest charakterystyczne dla struktur w ciele stałym (Rozdziale 3.2, Rys. 3.7, Rys. 3.8, Rys. 3.9).

Przeprowadzone przez mnie obliczenia wykazały, że podobnie jak we wcześniej omawianej reakcji trwałość adduktów maleje w kolejności **100**, **101** i **102**. Jednak w przeciwieństwie do **88**, addukt **101** nie ma



Schemat 3.19



Rysunek 3.19. Profil energetyczny reakcji nitronu **13** z laktonem **20** (uwzględniono dwa najniższe energetyczne konformery produktów).

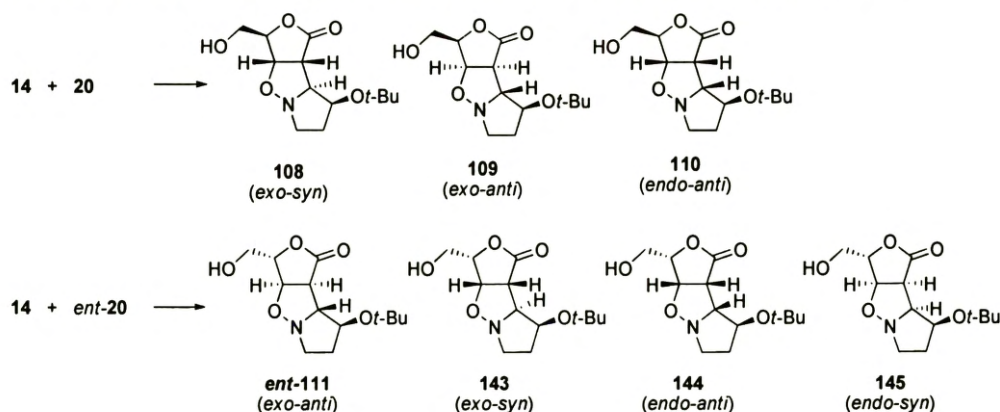
możliwości dodatkowej stabilizacji przez co jest o 0.4 kcal/mol mniej trwały niż *exo-anti* addukt **100**. Energie aktywacji dla *exo-anti* (**TS 100**) i *endo-anti* (**TS 102**) są zbliżone i wynoszą odpowiednio 17.2 i 17.8 kcal/mol.

Natomiast wyznaczona entalpia aktywacji *exo-syn* podejścia reagentów (**TS 101**) jest wysoka i wynosi aż 25.0 kcal/mol. W tym przypadku przeprowadzone obliczenia przeprowadziłem kilka razy, jednak za każdym razem uzyskiwany wynik był taki sam. To właśnie skłoniło mnie do baczniejszego przyjrzenia się eksperymentom, a w konsekwencji wykrycia błędnego przypisania związkowi **103** struktury *exo-syn* adduktu **101**.

Również w tym przypadku kwantowo-mechaniczne obliczenia dobrze odwzorowują moje eksperymentalne obserwacje. Na koniec zdecydowałem się sprawdzić czy zaproponowany model będzie dobrze działał dla najbardziej skomplikowanego układu podwójnej indukcji asymetrycznej, gdzie oba komponenty reakcji są chiralne.

3.5.6. Model rozszerzony – 1,3-dipolarna cykloaddycja nitronu **14** do laktonów **20** i *ent*-**20**.

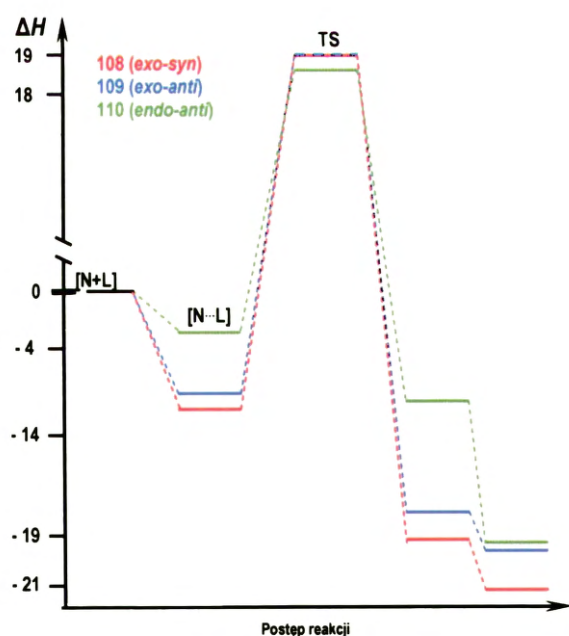
Na Rys. 3.20 zamieściłem diagram energetyczny dla reakcji nitronu **14** z laktonem **20** prowadzącej do trzech produktów **108**, **109** i **110** (Schemat 3.20). Czwarty teoretycznie możliwy produkt pomiąłem w analizie. Dokładne wartości energii zamieściłem w Tabeli 8.6 w części eksperymentalnej. Wyznaczone teoretyczne energie aktywacji dobrze korelują z wynikami cykloaddycji pomiędzy nitronem **14** i laktonem **20** w warunkach kontroli kinetycznej. Zgodnie z obliczeniami *endo* addukt **110** jest kinetycznym produktem reakcji, a jego entalpia aktywacji jest o 0.4 kcal/mol niższa od wartości entalpii obu *exo* adduktów. Ich zbliżone wartości sugerują tworzenie adduktów **108** i **109** w równomolowym stosunku, co jest zgodne obserwacjami. Trwałość adduktów wzrasta w kolejności **110**, **109** i **108**. Entalpia tego ostatniego jest o 1.4-1.8 kcal/mol niższa od pozostałych dwóch adduktów, co powinno umożliwić transformację tych dwóch związków do termodynamicznie najtrwalszego **108**. Wynik ten sugeruje również, że w trakcie prowadzenia reakcji cykloaddycji w warunkach kontroli termodynamicznej addukt **108** powinien być głównym produktem reakcji. Niestety, jak wykazały przeprowadzone przeze mnie eksperymenty, obserwacja izomeryzacji i tworzenie termodynamicznego produktu **108** jest utrudniona ze względu na racemizację laktonu powstającego w *retro* cykloaddycji. W wyniku tej racemizacji tworzy się addukt *ent*-**111** jako rezultat cykloaddycji nitronu **14** do laktonu *ent*-**20**.



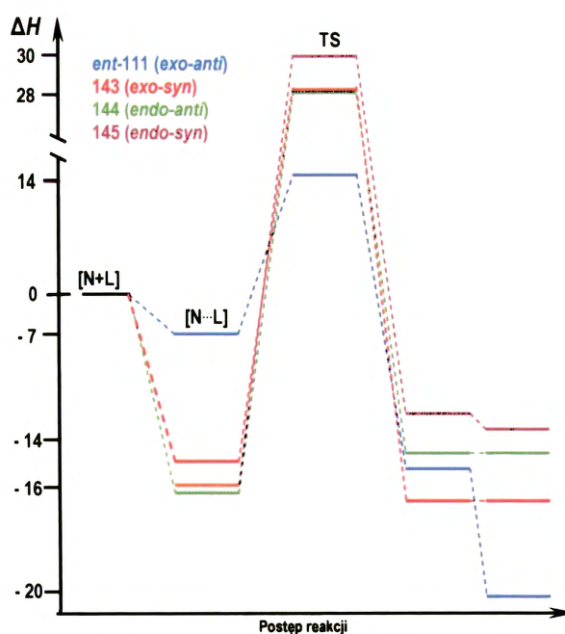
Schemat 3.20

Diagram na Rys. 3.21 przedstawia profil energetyczny cykloaddycji pomiędzy związkami **14** i **ent-20**. Przeprowadzone przeze mnie obliczenia kwantowo-mechaniczne wykazały, że związek **ent-111** jest zarówno kinetycznym jak i termodynamicznym produktem. Wedle uzyskanych wyników związek ten posiada o połowę niższą entalpię aktywacji w stosunku do barier trzech pozostałych teoretycznie możliwych produktów **143**, **144** i **145** również zamieszczonych na diagramie (Rys. 3.21, szczegółowe wartości liczbowe energii zamieściłem w Tabeli 8.7, Rozdział 8.4.2).

W porównaniu z **TS 110**, **TS 109** i **TS 108** entalpia aktywacji dla **TS ent-111** jest o co najmniej 4.5 kcal/mol niższa, co dobrze tłumaczy dlaczego w trakcie prowadzenia cykloaddycji pomiędzy **14** i **20** w warunkach kontroli termodynamicznej i przy racemizacji laktonu **20**, addukt **ent-111** powstaje jako główny izomer. Co więcej uzyskana różnica energii aktywacji pomiędzy **TS 110** i **TS ent-111** sugerowałyby możliwość przeprowadzenia dynamicznego rozdziału kinetycznego racemicznego laktonu **20**. To przypuszczenie nie jest do końca prawdziwe w świetle moich rezultatów eksperymentalnych, w których uzyskiwałem mieszaninę **ent-111/110** w stosunku 4:1. Wydaję mi się, że przyczyną niezgodności może być zbyt niska wartość entalpii aktywacji **TS ent-111**. Jednak próby jej korekty, poprzez zmianę warunków brzegowych w trakcie prowadzenia obliczeń, zakończyły się niepowodzeniem. Jednakże pomimo tej niezgodności, uzyskane wyniki obliczeniowe również w przypadku par **14/20** i **14/ent-20** dobrze odzwierciedlają eksperymentalnie obserwowane trendy w przebiegu reakcji pomiędzy nimi.



Rysunek 3.20. Profil energetyczny reakcji nitronu **14** z laktonem **20** (uwzględniono dwa najniższe energetyczne konformery produktów).

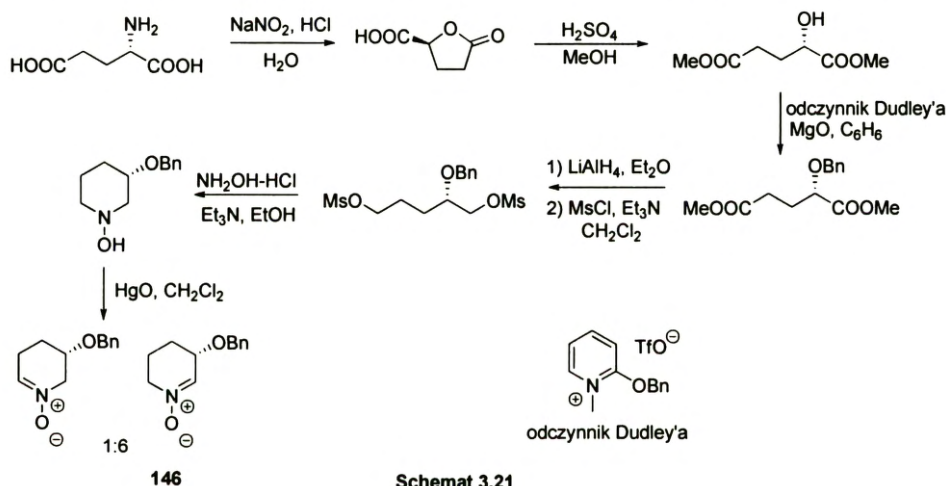


Rysunek 3.21. Profil energetyczny reakcji nitronu **14** z laktonem **ent-20** (uwzględniono dwa najniższe energetyczne konformery produktów).

3.6. 1,3-Dipolarne cykloaddycje z udziałem sześciocząłowego nitronu i pięciocząłowych laktonów.

Zgodnie z przedstawionymi przeze mnie wyjaśnieniami wysoka diastereoselektywność reakcji 1,3-dipolamej cykloaddycji cyklicznych pięciocząłowych nitronów do δ -laktonów jest spowodowana czynnikami strukturalnymi. Powstawanie wyłącznie *exo*-adduktów wynika z niepłaskiego charakteru sześciocząłowego pierścienia, który ze względu na niekorzystne oddziaływania steryczne w *endo* stanie przejściowym czyni to podejście niekorzystnym. Z drugiej strony większa płaskość γ -laktonu, powoduje zmniejszenie niekorzystnych oddziaływań w przypadku *endo* podejścia reagentów. Skutkiem tego jest mniejsza diastereoselektywność reakcji i bardziej złożone mieszaniny reakcyjne do rozdzielenia.

Powyższe wnioski, pozwalają postawić tezę, iż w przypadku użycia w reakcji z γ -laktonem nitronu sześciocząłowego zamiast pięciocząłowego, cykloaddycja powinna charakteryzować się wysoką diastereoselektywnością, tak jak to miało miejsce w przypadku δ -laktonu i nitronu pięciocząłowego.



By to potwierdzić, przeprowadziłem syntezę nieracemicznego monopodstawionego nitronu **146** wykorzystując opracowaną przez Ashoorzadeha i Caprio¹³³ procedurę (Schemat 3.21). Otrzymany nitron **146** poddałem reakcji z laktonami **19** i **20**.

W reakcji z achiralnym laktonem **19** uzyskałem mieszaninę dwóch cykloadduktów **147** i **148** w stosunku 92:8 (HPLC) z 73% wydajnością. Również w reakcji z podstawionym laktonem **20** (niedopasowana para reagentów) uzyskałem dwa produkty w stosunku 93:7 (**149**, **150**) i z wydajnością 72%.

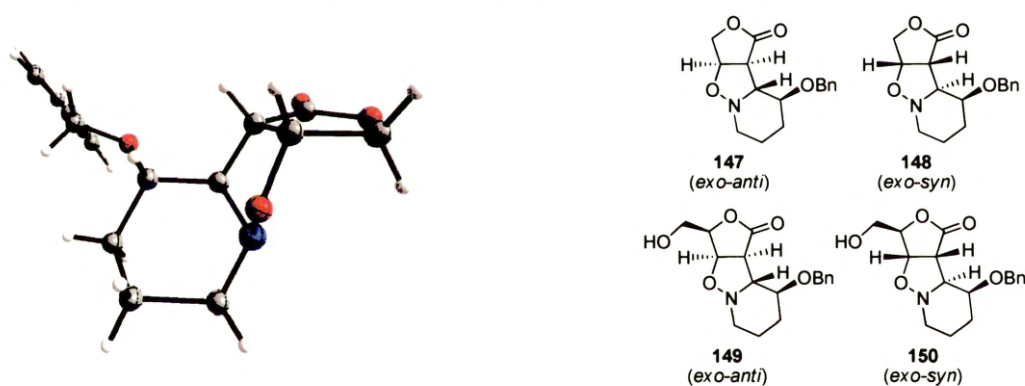
Zahamowana inwersja atomu azotu i porównywalne energie konformerów pierścienia sześciocząłowego sprawiają, że sygnały protonów w widmach NMR tych związków są poszerzone. Tak jest w przypadku obu *exo-anti* adduktów **147** i **149**. Natomiast w widmach ¹H NMR pozostałych dwóch adduktów (**148**, **150**) występują wyłącznie ostre sygnały. Ta zaobserwowana różnica w wyglądzie widm protonowych jest spowodowana najprawdopodobniej już wcześniej opisywanym oddziaływaniem pary elektronowej atomu tlenu grupy BnO z względnie kwaśnym protonem H_{4a}. Tak utworzone wiązanie wodorowe usztywnia strukturę adduktu

¹³³ A. Ashoorzadeh, V. Caprio, *Synlett* **2005**, 346.

zmieniając równocześnie preferencje konformacyjne pierścienia piperydynowego. W przypadku adduktu **147** przypisanie struktury potwierdziły wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej (Rys. 3.22).

Analiza HPLC obu mieszanin poreakcyjnych wykazała, w obu przypadkach, obecność prawdopodobnie trzeciego adduktu (poniżej 3%), o analogicznym widmie UV do pozostałych adduktów, co może sugerować powstawanie *endo* produktów w obu reakcjach. Przypuszczenie to wydaje się tym bardziej słuszne, gdy uwzględni się badania Liu i współpracowników⁶⁹ prowadzone nad reakcją nienasyconego sultamu **63** z nitronem **13** i **46** (Rozdział 2.4). W przypadku tego ostatniego nitronu *endo*-addukt stanowił główny produkt reakcji. Podobnie Font i de March⁸⁸ prowadząc reakcję pomiędzy laktonem **19** i nitronem **46**, również izolowali *endo*-addukt, choć jego udział wyniósł zaledwie 3%. Struktury obu domniemanych *endo*-adduktów nie potwierdziłem, gdyż nie udało mi się tych związków wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej.

Przeprowadziłem natomiast eksperyment, w którym wyizolowany uprzednio addukt **147** rozpuściłem w toluenie, a uzyskany roztwór utrzymywałem we wrzeniu przez 4 dni. Po tym czasie w widmie ¹H NMR zaobserwowałem zarówno poszerzone sygnały należące do wyjściowego adduktu **147** oraz ostre sygnały *exo-syn* adduktu **148** (**147/148** 2:1). Wynik ten jednoznacznie dowodzi, że reakcje cykloaddycji sześcioczłonowych nitronów do γ -laktonów, podobnie jak te z pięcioczłonowymi nitronami, są odwracalne.



Rys. 3.22. Rentgenowska analiza strukturalna adduktu **147**.

Powyższy wynik, jak i rezultaty wcześniejszych eksperymentów, pozwalają sądzić, że właściwości reakcji cykloaddycji, między innymi odwracalność reakcji, lub jej brak, są determinowane przez typ laktonu użytego do reakcji. Wydaje mi się, że cechy te można w pewnym stopniu próbować powiązać z reaktywnością obu laktonów. Jak dotąd odwracalność reakcji jest domeną cykloaddycji z udziałem reaktywniejszych γ -laktonów. Dla δ -laktonów bez względu na rozmiar użytego nitronu¹³⁴ tego procesu nie obserwowano.

3.7. Właściwości chiralooptyczne cykloadduktów

Spektroskopia dichroizmu kołowego obok rentgenowskiej analizy strukturalnej stanowi atrakcyjną metodę ustalania konfiguracji absolutnej związków chemicznych, która pozwala prowadzić analizę nie tylko dla ciał stałych ale również cieczy.

W naszym Zespole, we współpracy grupą prof. Frelek, prowadzone są również badania chiralooptyczne z udziałem cykloadduktów uzyskanych w reakcjach 1,3-dipolamej cykloaddycji nitronów do nienasyconych

¹³⁴ Paśniczek przeprowadził również reakcje cykloaddycji achiralnego sześcioczłonowego nitronu **46** do sześcioczłonowych laktonów **7-9**; zob. odnośnik 14.

laktonów. We wcześniejszych pracach analizie poddano addukty uzyskane w reakcjach δ -laktonów (7-9, 59) z nitronami 13-15.^{9,10,109}

Badania te opierają się na regule *chiralności pierścienia* opracowanej przez Legranda i Bucourta dla laktonów,¹⁰⁷ wiążącej konfigurację absolutną na atomie węgla α do grupy karbonylowej, ze znakiem efektu Cottona przejścia $n \rightarrow \pi^*$.

Włączając się w tę tematykę badań, miałem za zadanie wykazać czy wspomniana reguła stosuje się również dla adduktów z pięcioczłonowym pierścieniem laktonowym. Ponadto zamierzałem sprawdzić jak zmiana warunków prowadzenia pomiarów CD wpływa na kształt krzywej CD (pomiarzy w roztworze i ciele stałym). Ostatnim zagadnieniem, które podjąłem było wykorzystanie metod DFT do wyznaczenia teoretycznych krzywych CD wybranych modelowych cykloadduktów. Prezentacja zebranego przeze mnie bogatego materiału eksperymentalnego i obliczeniowego odnośnie tego zagadnienia znacznie przekracza ramy niniejszej rozprawy i zostanie pominięta. Uzyskane rezultaty są przedmiotem przygotowanej publikacji.

CZĘŚĆ DRUGA

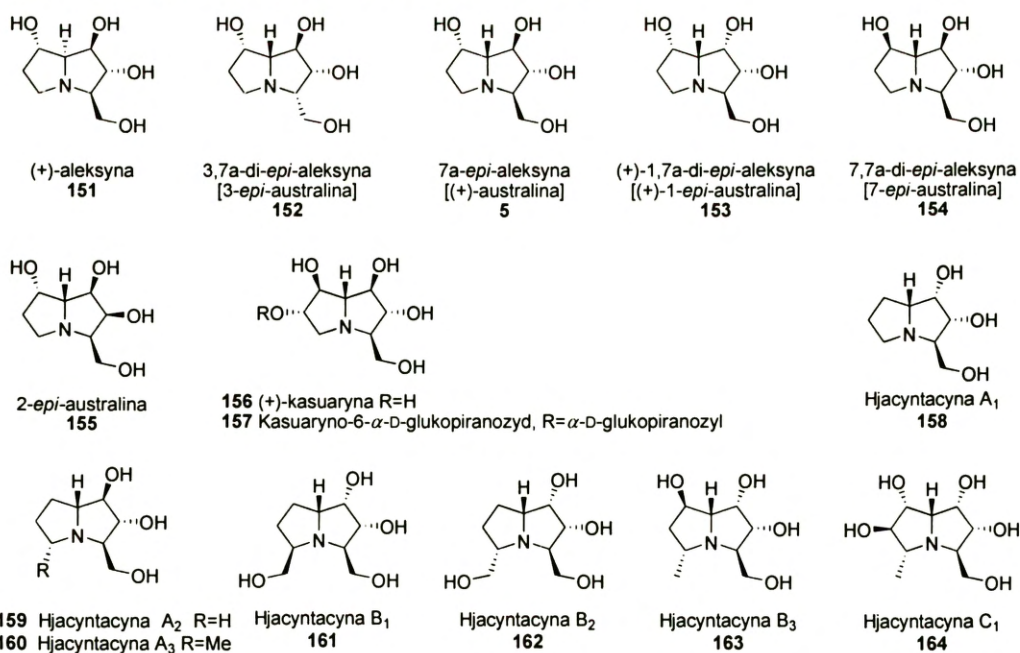
Iminocukry - właściwości i metody syntezy

4.1. Polihydroksylowe alkaloidy – występowanie i właściwości biologiczne.

Jak wspomniałem we wstępie, azabicykliczne iminocukry można podzielić na cztery zasadnicze grupy. Są to kolejno: pirolizydyny, indolizydyny, chinolizydyny oraz tropany/nortropany. W dalszej części niniejszego podrozdziału postaram się krótko charakteryzować przede wszystkim dwie pierwsze grupy, ważne z punktu widzenia niniejszej rozprawy.

Alkaloidy pirolizydynowe posiadające szkielet 1-azabicyklo[3.3.0]oktanowy z przyłączonymi grupami hydroksylowymi stanowią bardzo zróżnicowaną grupę alkaloidów głównie pochodzenia roślinnego, choć istnieją również pirolizydyny znalezione w materiale zwierzęcym. Pirolizydyny pochodzenia naturalnego można podzielić na dwie grupy strukturalne w zależności miejsca przyłączenia węglowego podstawnika, na przykład grupy hydroksymetylowej, do bicyklicznego rdzenia. W przypadku pierwszej grupy jest to pozycja C₁ (*zasady necinowe*), natomiast dla *aleksyn* tworzących drugą grupę jest to pozycja C₃.^{135,136}

Początkowo sądzono, iż źródłem tej grupy związków są wyłącznie rośliny z rodziny *Leguminosae*, jednak w połowie lat 90-tych ubiegłego wieku wykryto i wyizolowano je również z roślin z grupy *Casuarinaceae*. Pirolizydyny znaleziono także w spokrewnionej z tą ostatnią, rodzinie *Myrthaceae*, jak również w roślinach należących do rodzin *Hyacinthaceae*, *Campanulaceae* oraz innych.^{135,136}



¹³⁵ M. D. Lopez, J. Cobo, M. Nogueras, *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 718.

¹³⁶ E.S. Ashry, A. Nemr, *Synthesis of Naturally Occurring Nitrogen Heterocycles from Carbohydrates*, Blackwell Publishing, Oxford, 2005.

Zarówno naturalne jak i syntetyczne pirolizydy wykazują różnorodną aktywność biologiczną zaczynając od hepatotoksyczności, cytotoksyczności, kancerogenności, a kończąc na aktywności przeciwwstrząsowej, przeciwzapalnej, anastetycznej i wielu innych. Strukturalne podobieństwo do cukrów sprawia, że *a priori* uważane są za potencjalne inhibitory glikozydaz i czynniki przeciwwirusowe.^{1,2,3}

Najbardziej znanymi przedstawicielami polihydroksylowych pirolizydyd są (+)-aleksyna **151**, wyizolowana z *Alexa leiopetala*,¹³⁷ oraz jej izomery 3,7a-di-*epi*-aleksyna **152**,¹³⁸ (+)-australina **5**,¹³⁹ 1-*epi*-australina **153**¹⁴⁰ oraz 7-*epi*-australina **154**¹⁴¹ wyizolowane z *Castanospermum australe*.

(+)-Aleksyna **151** i 3-*epi*-australina **152** są słabymi inhibitorami glikozydaz i galaktozydaz^{137,138} oraz dobrymi inhibitorami amyloglukozydazy.¹⁴¹ Sama aleksyna jest bardzo dobrym inhibitorem tioglukozydazy.¹⁴² Związki **5**, **153**, **154** są również dobrymi inhibitorami amyloglukozydazy.^{143,144,145} Australina **5** jest inhibitorem glikozydazy typu I, jednak nie inhibuje glikozydazy typu II. Związek **5** wykazuje również wysoką aktywność przeciwwirusową.¹⁴⁶

(+)-Kasuaryna **156** oraz jej 6-glikozyd **157** występują w korze *Casuarinas equisetifolia*¹⁴⁷ stosowanej w terapii przeciwnowotworowej. Kasuaryna występuje również w liściach i korze *Eugenia jambolana*.¹⁴⁸ Szerokie terapeutyczne właściwości nasion, liści i owoców tego powszechnie występującego indyjskiego drzewa (*Eugenia jambolana*) są znane i szeroko wykorzystywane od dawna. Są one powszechnie stosowane przy cukrzycy oraz infekcjach bakteryjnych. Kasuaryna jest dobrym inhibitorem glikozydazy, tylko nieznacznie słabszym od kastanosperminy.

Hjacyntacyny A₁ **158**, A₂ **159**, A₃ **160**, B₃ **163** i C₁ **164** wyizolowano z *Muscari armeniacum*,¹⁴⁹ a B₁ **161**, B₂ **162** i C₁ **164** z *Hyacinthoides nonscripta* i *Scilla campanulata*.¹⁵⁰ Związki **158-160** są dobrymi inhibitorami laktazy jak również amyloglukozydazy. Związek **164** jest średnim inhibitorem amyloglukozydazy. Natomiast związki **161-163** wykazują średnią inhibicję β -glikozydazy i β -galaktozydazy.

Naturalnie występujące indolizydy posiadające 1-azabicyklo[4.3.0]nonanowy szkielet są również szeroko rozpowszechnione w przyrodzie i wykazują szerokie spektrum bioaktywności. Jednocześnie stanowią niezwykle zróżnicowaną grupę pod względem strukturalnym. Najbardziej znanym przedstawicielem grupy polihydroksylowych indolizydyd jest (+)-kastanospermina **3** wyizolowana z nasion *Castanospermum australe*¹⁵¹ i *Alexa leiopetala*.¹⁵² Z *Castanospermum australe* wyizolowano również szereg analogów kastanosperminy: (+)-6-*epi*-kastanosperminę **165**, 6,7-di-*epi*-kastanosperminę **166** oraz 7-deoksy-6-*epi*-kastanosperminę (**167**).

¹³⁷ R.J. Nash, L.E. Fellowes, J. Dring, G. Fleet, A. Derome, T. Hamor, A. Scofield, D. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2487.

¹³⁸ R.J. Nash, L. Fellowes, A. Plant, G. Fleet, A. Derome, P. Baird, M. Hegarty, *Tetrahedron* **1998**, 44, 5959.

¹³⁹ R.J. Molyneux, M. Benson, R. Wong, *J. Nat. Prod.* **1998**, 51, 1198.

¹⁴⁰ C. Harris, T. Harris, R.J. Molyneux, J. Tropea, D. Elbin, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5685.

¹⁴¹ M. Scofield, J. Rossitier, P. Witham, R. Nash, L. Fellowes, L. Dring, N. Ramsden, G. Fleet, *Phytochemistry* **1990**, 29, 111.

¹⁴² M. Scofield, J. Rossitier, P. Witham, R. Nash, L. Fellowes, *Phytochemistry* **1990**, 29, 107.

¹⁴³ R.J. Molyneux, M. Benson, R. Wong, I. Tropea, A. Elbin, *J. Nat. Prod.* **1988**, 51, 1206.

¹⁴⁴ D.J. Robins, *J. Nat. Prod. Rep.* **1990**, 7, 377.

¹⁴⁵ R.J. Nash, L. Fellowes, J. Dring, G. Fleet, A. Girdhar, A. Scofield, *Phytochemistry* **1990**, 29, 114.

¹⁴⁶ A. Elbin, J. Tropea, R.J. Molyneux, U.S. Patent 289907, 1989; *Chem. Abstr.* **1990**, 113, 91444p.

¹⁴⁷ R. Nash, P. Thomas, R. Waigh, G. Fleet, M. Wormald, P. Lilley, D. de Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7849.

¹⁴⁸ M. Wormald, R. Nash, A. Watson, B. Bhadoria, R. Langford, M. Sims, G. Fleet, *Carbohydr. Lett.* **1996**, 2, 169.

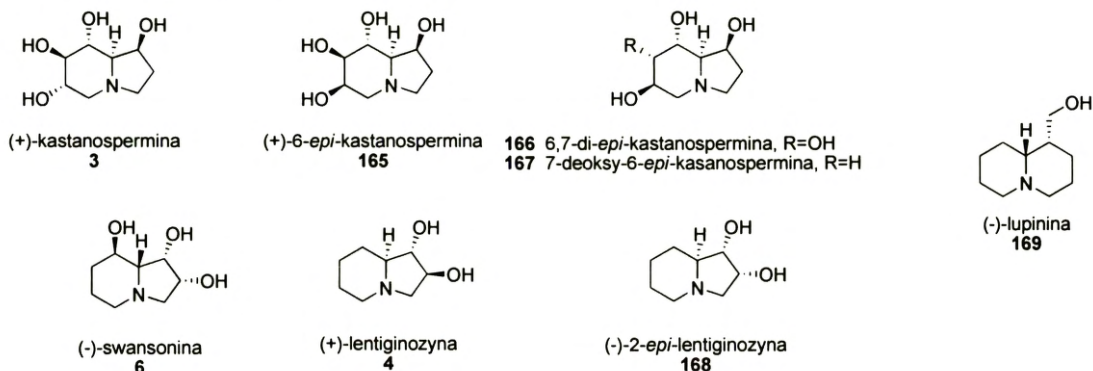
¹⁴⁹ N. Asano, H. Kuroi, K. Ikeda, H. Kizu, Y. Kameda, A. Kato, I. Adechi, A. Watson, R. Nash, G. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1.

¹⁵⁰ A. Kato, I. Adachi, M. Miyauchi, K. Ikeda, T. Komae, H. Kizu, A. Watson, R. Nash, M. Wormald, G. Fleet, *Carbohydr. Res.* **1999**, 319, 95.

¹⁵¹ L. Hohenschutz, E. Bell, P. Jewess, D. Leworthy, R. Pryce, E. Arnold, J. Clardy, *Phytochemistry* **1981**, 20, 811.

¹⁵² R. Nash, L. Fellowes, J. Dring, C. Stirton, D. Carter, M. Hegarty, E. Bell, *Phytochemistry* **1988**, 27, 1403.

Kastanospermina jest kompetycyjnym i odwracalnym inhibitorem kilku α -glukozydaz, w tym amyloglukozydazy, glukozydazy I i II, sacharazy, maltazy, izomaltazy oraz β -glukozydaz, w tym laktazy i celobiaz. Stąd też jej ogromne potencjalne znaczenie w terapii cukrzycy, otyłości, terapii przeciwnowotworowej oraz w leczeniu infekcji wirusowych włączając HIV-1.^{2,3a,136}



Kolejnym przedstawicielem polihydroksylowych indolizydyn jest (-)-swansonina **6** początkowo wyizolowana z grzybni *Rhizoctonia leguminicola*, w późniejszym czasie z *Swainsona canescens*.^{2,3a,136,153} Swansonina jest silnym inhibitorem lizosomalnej α -mannozydazy, odpowiedzialnej za degradację polisacharydów w komórce oraz mannozydazy II – kluczowego enzymu w biosyntezie asparginowych glikoprotein.¹³⁶ Lentiginozyna **4** oraz 2-epi-lentiginozyna **168** zostały wyizolowane odpowiednio z liści *Astragalus lentiginosus*¹⁵⁴ oraz grzybni *Rhizoctonia leguminicola*.¹⁵⁵ Związek **168** wykazuje śladową inhibicję glikozydaz, jednak jak wykazano jest prekursorem w biosyntezie (+)-lentiginozyny **4**, która jest selektywnym i bardzo silnym inhibitorem amyloglukozydazy, co najmniej dwa razy silniejszym niż kastanospermina **3**.^{2,3a,136,156}

Chinolizydynowe alkaloidy o szkielecie 1-azabicyklo[4.4.0]dekanu są również rozpowszechnione w przyrodzie i wykazują szerokie spektrum aktywności biologicznych. W przeciwieństwie jednak do polihydroksylowych pirolizydyn i indolizydyn liczba znanych hydroksychinolizydyn pochodzenia naturalnego jest niewielka. Przykładem może być (-)-lupinina **169** występująca między innymi w liściach i nasionach *Lupinus lute*.¹⁵⁷ Dalsza prezentacja polihydroksylowych pirolizydyn, indolizydyn i chinolizydyn, ich naturalnych źródeł i bioaktywności przekracza założenia niniejszej pracy. Zainteresowanego Czytelnika odsyłam do obszernych monografii i prac przeglądowych.^{1,2,3}

4.2. Metody syntezy związków azabicyklicznych o szkielecie pirolizydynowym, indolizydynowym lub chinolizydynowym.

Interesujące właściwości biologiczne azabicyklicznych alkaloidów, w tym zasad necinowych i iminocukrów, doprowadziły do opracowania szeregu metod syntezy szkieletu tych związków.^{135,158,159}

¹⁵³ A. Nemr, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8579.

¹⁵⁴ I. Pastuszek, R. Molyneux, L. James, A. Elbien, *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.

¹⁵⁵ T. Harris, C. Harris, J. Hill, F. Ungemach, H. Broquist, B. Wickwire, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3094.

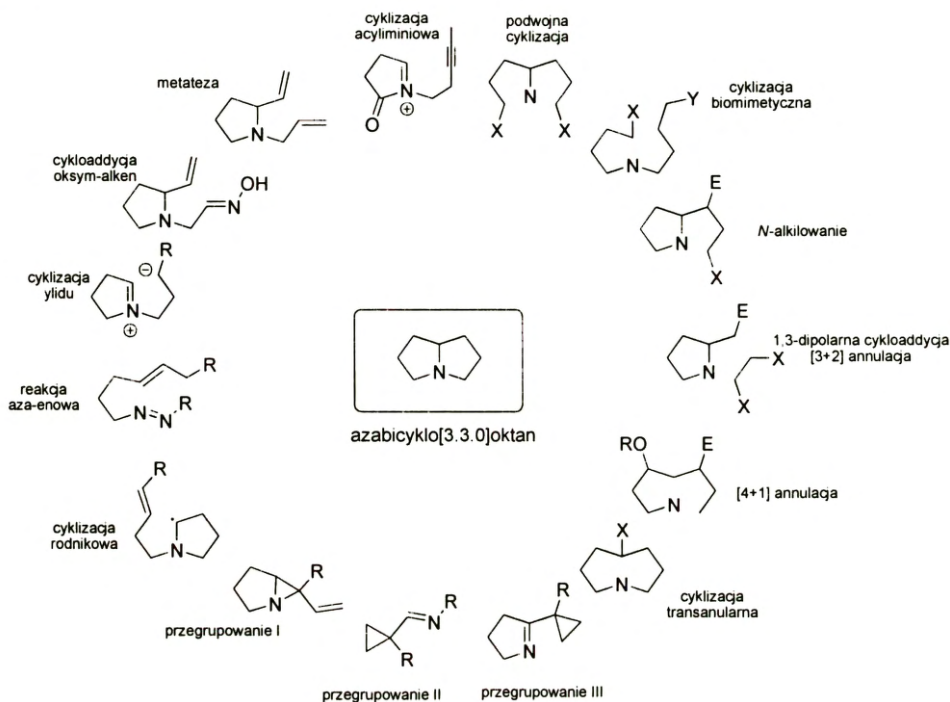
¹⁵⁶ F. Cardona, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *10*, 1551.

¹⁵⁷ K. Saito, I. Murakoshi, w *Studies in Natural Products Chemistry*, vol. 15, A. Rahman, Ed., Elsevier: Amsterdam, 1995, str. 519.

¹⁵⁸ J.R. Liddell, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 653; **1998**, *15*, 363; **1999**, *16*, 499; **2000**, *17*, 455; **2001**, *18*, 441; **2002**, *19*, 773.

¹⁵⁹ J.P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 619; **1998**, *15*, 571; **1999**, *16*, 675; **2000**, *17*, 579; **2001**, *18*, 520; **2002**, *19*, 719-747; **2003**, *20*, 458-475; **2004**, *21*, 625-649; **2005**, *22*, 603; **2007**, *24*, 191; **2008**, *25*, 139.

Najważniejsze strategie syntetyczne zaprezentowałem metodą rozłączeń na Schemacie 4.1, na przykładzie tworzenia szkieletu azabicyklo[3.3.0]oktanu.¹⁶⁰ W analogiczny sposób można tworzyć pierścienie indolizydynowe i chinolizydynowe.



Schemat 4.1

Powszechnie stosowana strategia syntezy polega na etapowym tworzeniu poszczególnych pierścieni. Podejście, w którym oba pierścienie są tworzone w jednym etapie (np. podwójna cyklizacja) jest rzadsze. Niejednokrotnie w syntezie wykorzystuje się już gotowy cykliczny substrat (pirolidynę lub piperidynę) dobudowując jedynie brakujący pierścień. Często wyjściowy pierścień ma pochodzenie cukrowe.^{2,136} Takie podejście pozwala na proste wprowadzenie podstawników hydroksylowych oraz uzyskanie ściśle określonej konfiguracji absolutnej centrów stereogenicznych w jednym z dwóch pierścieni już na początku syntezy. Synteza drugiego pierścienia może być procesem jednoetapowym (np. metateza) lub kombinacją kilku zaprezentowanych na Schemacie 4.1 metod.

Bogaty materiał literaturowy dotyczący syntezy tego typu układów uniemożliwia mi tu omówienie każdej z metod osobno. Postęp w syntezie azabicyklicznych alkaloidów jest nieustannie monitorowany i co roku na łamach czasopisma *Natural Products Report* ukazują się dwa obszernie artykuły przeglądowe przedstawiające wyniki badań opublikowanych w poprzednim roku.^{158,159} Podawane są również informacje o nowych wyizolowanych alkaloidach jak również o nowych naturalnych źródłach już znanych związków.

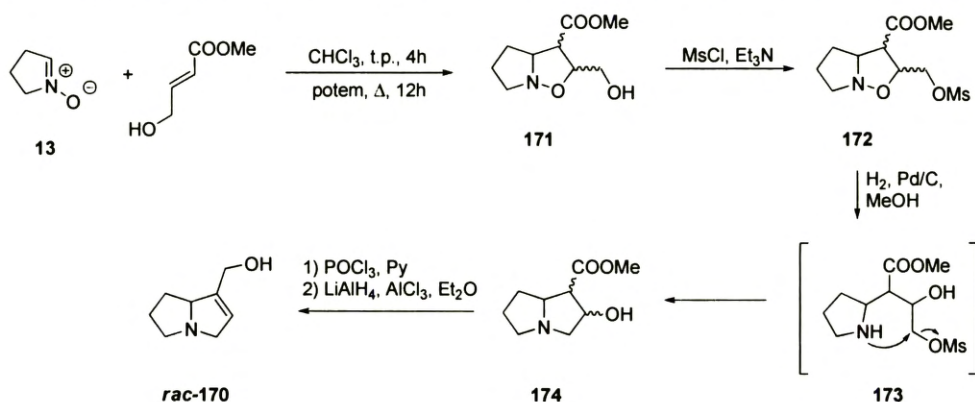
W dalszej części tego rozdziału chciałbym się skupić na jednej ze strategii syntezy bicyklicznych alkaloidów. Szczegółowo omówię wykorzystanie reakcji cyklizacji w syntezie iminocukrów i zasad necinowych.

¹⁶⁰ T. Hudlický, J.W. Reed, *The Way of Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, str. 617.

4.3. Zastosowanie reakcji cykloaddycji w syntezie bicyklicznych iminocukrów.

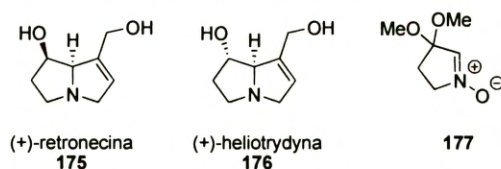
4.3.1. Synteza iminocukrów poprzez 1,3-dipolarną cykloaddycję nitronu do olefiny oraz *N*-alkilowanie lub *N*-acylowanie.

O metodzie Tufariello^{11a} wspominałem już we wstępie do niniejszej pracy. Szczegółowo omówię ją na podstawie zaproponowanej przez jego zespół syntezy racemicznej supinidyny **170** (Schemat 4.2).^{11a}



Schemat 4.2

Jej kluczowym etapem jest reakcja 1,3-dipolarniej cykloaddycji nitronu **13** do 4-hydroksykrotonianu metylu.^{11a} W powstałym addukcie **171** wolną grupę hydroksylową zaktywowano w reakcji z chlorkiem mesyłu. Uzyskany mesylan **172** poddano wodorolizie wobec katalitycznej ilości palladu na węglu. W tych warunkach rozcięciu ulega wiązanie N-O, a powstała wolna amina **173** ulega natychmiast wewnątrzcząsteczkowemu alkilowaniu dając pirolizydynę **174**. W kolejnych dwóch etapach obejmujących eliminację i redukcję związek **174** przekształcono w racemiczną supinidynę **170**.^{11a} Jak łatwo zauważyć metoda ta składa się z dwóch istotnych etapów, tj. cykloaddycji i *N*-alkilowania. Kilka lat później stosując tą samą metodologię zespół Tufariello otrzymał racemiczną retronecinę **175** oraz racemiczną heliotrydynę **176** wychodząc z nitronu **177**.¹⁶¹

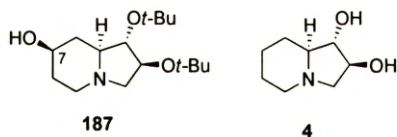
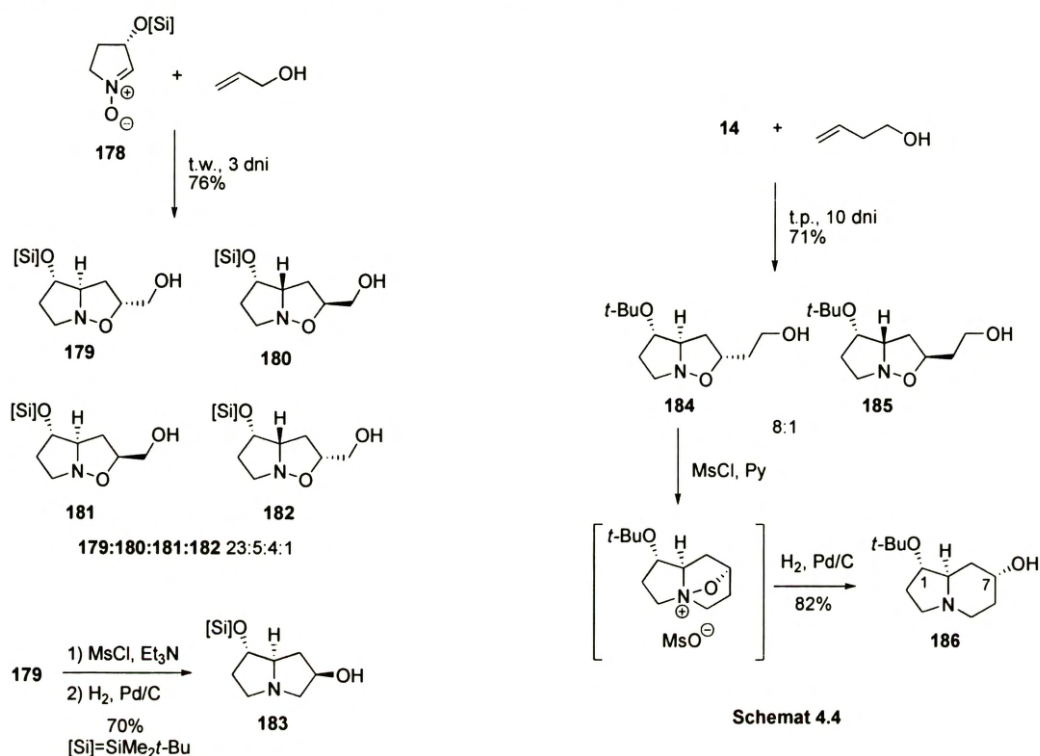


W późniejszych latach metodologia ta została rozwinięta przez Brandiego.^{95-98,163-167,169-175} Główna modyfikacja polegała na zastąpieniu achiralnego nitronu, podstawionym nieracemicznym analogiem. Wprowadzenie dodatkowych podstawników znacznie rozszerzyło spektrum potencjalnie możliwych do uzyskania iminocukrów i zasad necinowych, a użycie optycznie czynnych nitronów umożliwiło przeprowadzenie etapu cykloaddycji w wariacie diastereo-selektywnym i uzyskanie produktów o ściśle określonej konfiguracji absolutnej.

W reakcji *O*-silylowanego nitronu **178**, otrzymanego z kwasu (*S*)-jabłkowego, z alkoholem allilowym uzyskano mieszaninę czterech bicyklicznych produktów **179-182**.^{96a} Główny izomer **179**, po mesylowaniu i wodorolizie, przekształcono w pirolizydynę **183** (Schemat 4.3). W analogicznej cykloaddycji z udziałem alkoholu homoallilowego i nitronu **14** autorzy uzyskali tylko dwa diastereoizomery **184** i **185** (Schemat 4.4). Główny izomer

¹⁶¹ J.J. Tufariello, G.E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 373.

184 wykorzystano następnie w syntezie C_7 podstawionej indolizydyny **186**.^{16a} Zastąpienie nitronu **14** dwupodstawionym analogiem (**15**), a następnie deoksygenacją metodą Bartona-McCombie¹⁶² otrzymanej indolizydyny **187** w pozycji C_7 pozwoliły na uzyskanie (+)-lentiginozyny **4**.¹⁶³



W kolejnych pracach włoscy badacze jako dipolarofili użyli α,β -nienasyconych estrów: maleinianu dimetylu¹⁶⁴ oraz 4-bromokrotonianu etylu.¹⁶⁵ Ten ostatni posłużył w syntezie (+)-heliotridyny **176**.

W reakcji nitronu **14** z maleinianem dimetylu uzyskano mieszaninę trzech adduktów **188**, **189** i **190** w stosunku 5:1:1 (Schemat 4.5).¹⁶⁴ *Exo-anti* addukt **188** przekształcono następnie w pirolizydydon **191**. Wykorzystano przy tym opracowaną kilka lat wcześniej w zespole Brandiego metodologię indukowanego $Mo(CO)_6$ redukcyjnego otwarcia pierścienia izoksazolidynowego, z następczą cyklizacją poprzez acylowanie atomu azotu (Schemat 4.5).¹⁶⁶ W kolejnych dwóch etapach, które obejmowały redukcję glinowodorkiem litu i odbezpieczenie grupy hydroksylowej, autorzy przekształcili pirolizydon **191** w 7-*epi*-kroalbinecinę **192**.¹⁶⁴ Samą (-)-kroalbinecinę **194** uzyskano z *exo-syn* adduktu **190** poprzez pirolizydon **193**.¹⁶⁴

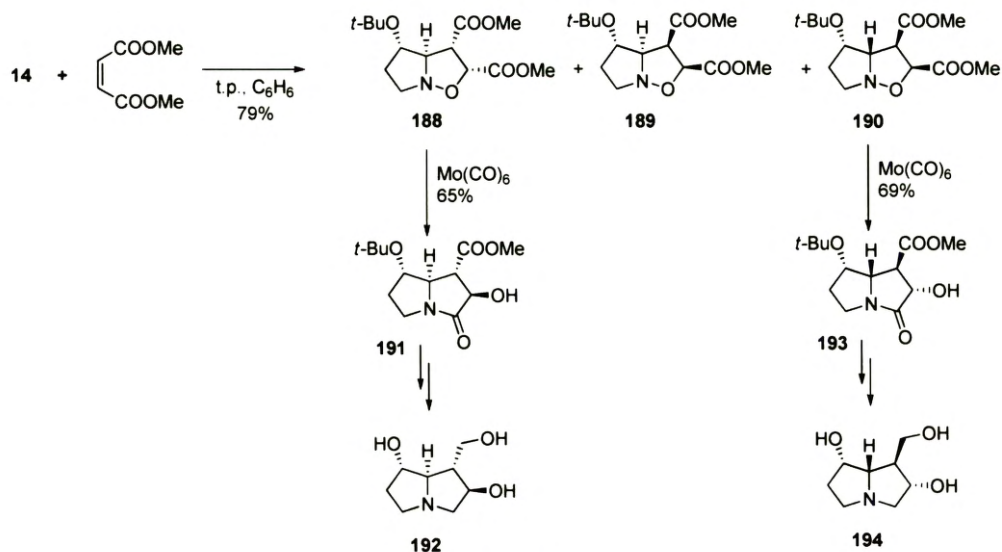
¹⁶² D.H. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574.

¹⁶³ A. Goti, F. Cardona, A. Brandi, *Synlett* **1996**, 761.

¹⁶⁴ A. Goti, S. Cicchi, M. Cacciarini, F. Cardona, V. Fedi, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3633.

¹⁶⁵ F. Pisaneschi, F. Cordero, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4373.

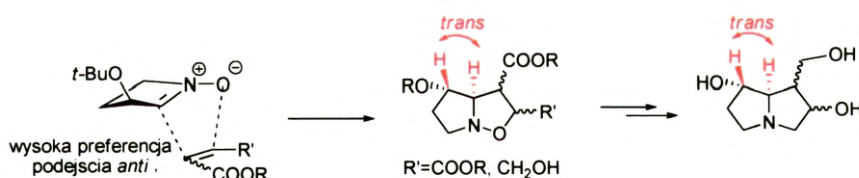
¹⁶⁶ (a) S. Cicchi, A. Goti, A. Brandi, A. Guarna, F. De Sarlo, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3351; (b) A. Guarana, A. Guidi, A. Goti, A. Brandi, F. De Sarlo, *Synthesis* **1989**, 175.



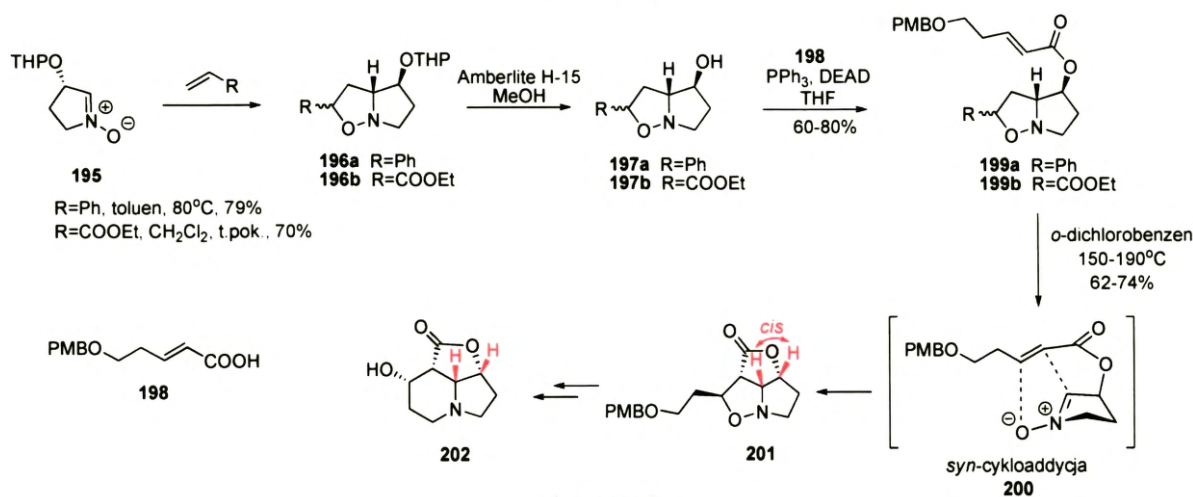
Schemat 4.5

Zaproponowana przez Brandiego metoda syntezy (-)-kroalbinecyny **194** nie stanowi atrakcyjnej drogi syntezy tego alkaloidu, gdyż bazuje na substracie, który jest jedynie ubocznym produktem cykloaddycji. Efektywność powyższej metody ogranicza się głównie do syntezy pirolizydyn o względnej konfiguracji *trans* protonów H_7/H_{7a} w docelowym alkaloidzie. Jest ona skutkiem wysokiej preferencji *anti* podejścia dipolarofila względem podstawnika w nitronie na etapie cykloaddycji (Schemat 4.6)

W celu uzyskania *cis*- H_7/H_{7a} konfiguracji koniecznym stało się wymuszenie *syn* podejście olefiny względem nitronu. W tym celu zespół Brandiego opracował złożoną [3+2]/*retro*-[3+2]/*intra*-[3+2] strategię syntezy (Schemat 4.7).¹⁶⁷



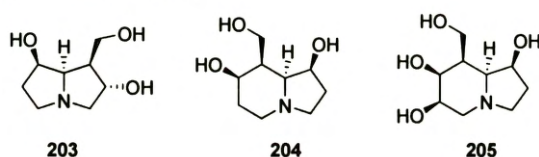
Schemat 4.6



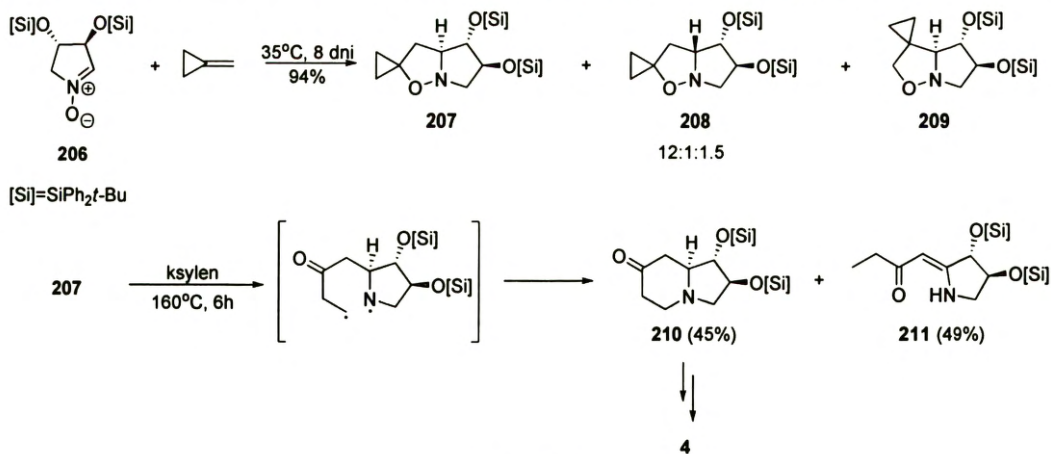
Schemat 4.7

¹⁶⁷ F. Cordero, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2475.

W opracowanej metodzie nitron **195** poddano cykloaddycji ze styrenem lub akrylanem etylu (**196a,b**). Przeprowadzona reakcja stanowi swoiste zabezpieczenie nitronu, niezbędne do przeprowadzania kolejnych etapów. W żadnym z opisanych przypadków, uzyskanej mieszaniny diastereoizomerycznych adduktów nie rozdzielano. Po odbezpieczeniu funkcji hydroksylowej przy użyciu kwaśnego jonitu w metanolu (bez epimeryzacji w pozycji C₄), wolną grupę OH w izoksazolidynach **197a,b** zestyfikowano w warunkach reakcji Mitsunobu¹⁶⁸ pochodną kwasu pentenowego **198**. Ogrzewanie związków **199a,b** w wysokowrzącym rozpuszczalniku doprowadziło do *retro*-cykloaddycji. Wytworzony w ten sposób nitron **200** ulegał natychmiast wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji. Autorzy nie obserwowali powstającego pośrednio nitronu **200**, a izoksazolidyna **201** stanowiła jedyny wydzielony produkt. Dalsze transformacje obejmujące usunięcie grupy *p*-metoksybenzylowej, mesylowanie i wodorolizę doprowadziły do indolizydyny **202**.¹⁶⁷ Powyższą metodologię wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji zastosowano również w syntezie (-)-rosmarinecyny **203**¹⁶⁹ z nitronu **195** jak również indolizydyn **204**¹⁷⁰ i **205**.¹⁷¹ Oba przedstawione podejścia (między- i wewnątrzcząsteczkowa 1,3-DC) zostały także przeprowadzone na nośniku stałym.¹⁷²



Ciekawą alternatywą do zaprezentowanej powyżej metodologii jest opisana przez Brandiego synteza indolizydyn poprzez termiczne przegrupowanie 5-spirocyclopropyloizoksazolidyn uzyskanych w reakcji nitronów z metylenocyklopropanem.^{173,174,175} Omówię ją na przykładzie syntezy (+)-lentiginozyny **4** (Schemat 4.8).¹⁷⁴



Schemat 4.8

Cykloaddycja dwupodstawionego nitronu **206** z dużym nadmiarem metylenocyklopropanu doprowadziła do powstania z wysoką wydajnością i dobrą diastereoselektywnością izoksazolidyny **207** (Schemat 4.8). Z mieszaniny poreakcyjnej wydzielono również niewielką ilość drugiego diastereoizomeru **208** oraz

¹⁶⁸ (a) D.L. Hughes, *Org. React.* **1992**, *42*, 335; (b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

¹⁶⁹ A. Goti, M. Cacciarini, F. Cardona, F. Cordero, A. Brandi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1367.

¹⁷⁰ F. Cordero, F. Pisaneschi, M. Gensini, A. Goti, A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1941

¹⁷¹ F. Pisaneschi, M. Piacenti, F. Cordero, A. Brandi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 292

¹⁷² (a) F. Pisaneschi, C. Monica, F. Cordero, A. Brandi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5711; (b) F. Pisaneschi, F. Cordero, A. Brandi, *Synlett* **2003**, *12*, 1889.

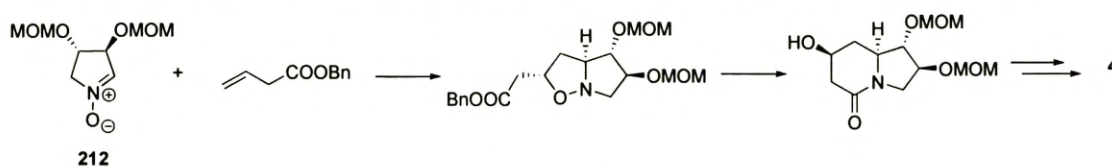
¹⁷³ A. Brandi, F. Cordero, F. De Sarlo, A. Goti, A. Guarna, *Synlett* **1993**, 1

¹⁷⁴ A. Brandi, S. Cicchi, F. Cordero, R. Fringoli, A. Goti, S. Picasso, P. Vogel, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6806.

¹⁷⁵ A. Brandi, S. Cicchi, F. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213.

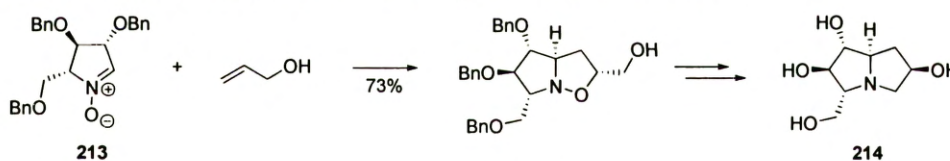
regioizomeryczną izoksazolidynę **209**. W kolejnym etapie addukt **207**, ogrzewany do wrzenia w ksylenie, uległ przegrupowaniu do indolizydyonu **210** z 45% wydajnością. Dodatkowo uzyskano również enon **211** w wyniku 1,5 przeniesienia atomu wodoru i migracji wiązania podwójnego.¹⁷⁴ Otrzymaną indolizydynę **210** przekształcono następnie w lentiginozynę **4**.¹⁷⁴ Niska wydajność kluczowego etapu sprawia, że ta ścieżka syntetyczna jest mniej atrakcyjna, niż wcześniej omówiona metoda poprzez cykloaddycję 3-buten-1-olu do nitronu **15**.

Strategię podobną do syntezy związku **4** przez Brandiego (poprzez cykloaddycję 3-buten-1-olu) zaprezentowała grupa Wightmanna (Schemat 4.9).¹⁷⁶ Do cykloaddycji użyto esteru benzyłowego kwasu 3-butenowego oraz nitronu **212** z grupami hydroksylowymi zabezpieczonymi grupami MOM. Synteza Wightmanna przebiegała jednakże z 2,5-krotnie mniejszą wydajnością od tej uzyskanej przez włoskich badaczy.¹⁶³



Schemat 4.9

Wightmann i Vogel¹⁷⁷ przedstawili również syntezę pochodnej kasuaryny – 7-deoksykasuaryny **214** wychodząc z 3-buten-1-olu i trójpodstawionego nitronu **213** utrzymanego z D-arabinozy (Schemat 4.10). Podobne prace z udziałem analogu nitronu **213** otrzymanego z D-rybozy prowadził Holtzapfer,¹⁷⁸ natomiast Ishibashi¹⁷⁹ i Py¹⁸⁰ stosowali nitron otrzymany z L-ksylozy. Wykorzystanie sześciocząłowych polihydroksylowych nitronów w syntezie indolizydyń badały zespoły Vaselli,¹⁸¹ Herczegha¹⁸² i van der Broeka.¹⁸³



Schemat 4.10

Również w naszym zespole prowadzone są prace nad syntezą iminocukrów poprzez 1,3-dipolarną cykloaddycję do cyklicznych nitronów metodą Brandiego. Jako dipolarofili użyto sześciocząłowych laktonów **7-9** i **56**. W przeciwieństwie do prac Brandiego,^{96a} cykloaddycje z udziałem δ -laktonów przebiegają z wysoką diastereoselektywnością dając zwykle wyłącznie *exo* addukt, o czym pisałem w Rozdziale 3. Pod tym względem powstające addukty są o wiele bardziej atrakcyjnymi substratami niż te uzyskiwane z acyklicznych dipolarofili.

Tak na przykład nitron **15** w reakcji z laktonem **56** daje wyłącznie *exo*-addukt **98** (Schemat 4.11). Konfiguracja absolutna centrów na C_{1a}, C_{5b}, C₆ i C₇ w addukcie **98** jest identyczna z konfiguracją absolutną centrów C₁, C₂, C₇ i C_{8a} w 7-hydroksylentiginozynie **187**. Synteza związku **187**, jak również formalna synteza lentiginozyny **4** zostały zaprezentowane na Schemacie 4.11.⁸

¹⁷⁶ (a) A.E. McCraig, R.H. Wightman, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3939; (b) A.E. Craig, K. Meldrum, R.H. Wightman, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9429.

¹⁷⁷ A. Carmona, R.H. Wightman, I. Robina, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 3066.

¹⁷⁸ C. Holtzapfer, R. Crous, *Heterocycles* **1998**, 48, 1337.

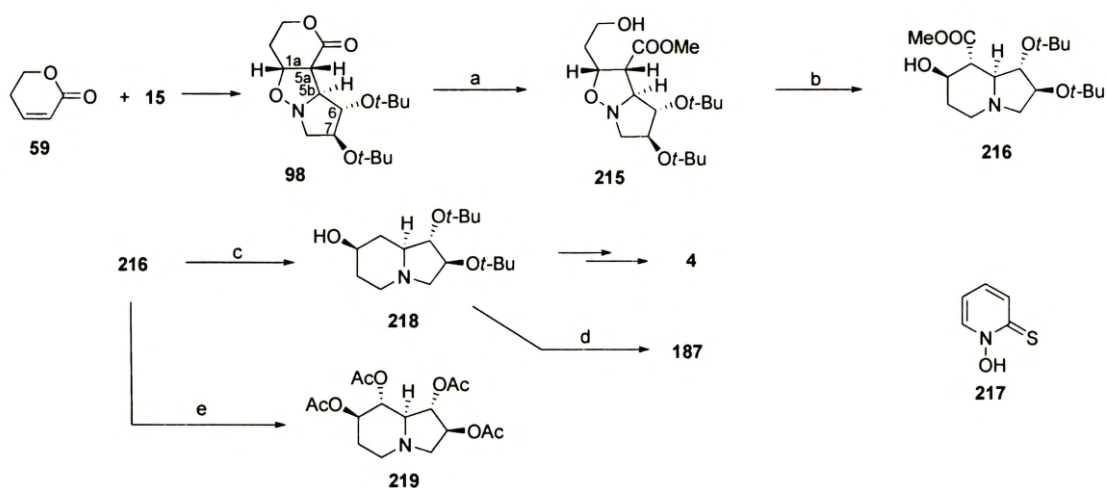
¹⁷⁹ A. Toyao, O. Tamura, H. Takagi, H. Ishibashi, *Synlett* **2003**, 35.

¹⁸⁰ S. Desvergnès, S. Py, Y. Vallee, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459.

¹⁸¹ A. Peer, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1999**, 82, 1044.

¹⁸² P. Herczegh, I. Kovács, L. Szilágyi, T. Varga, Z. Dinya, F. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1211.

¹⁸³ L. van der Broek, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4467.



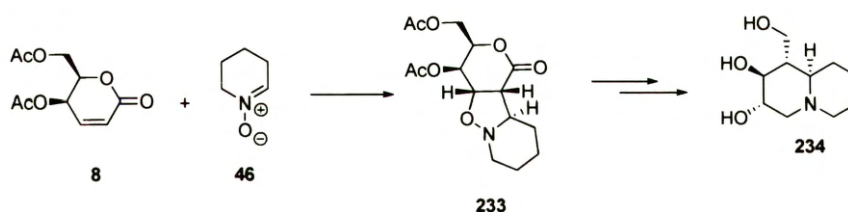
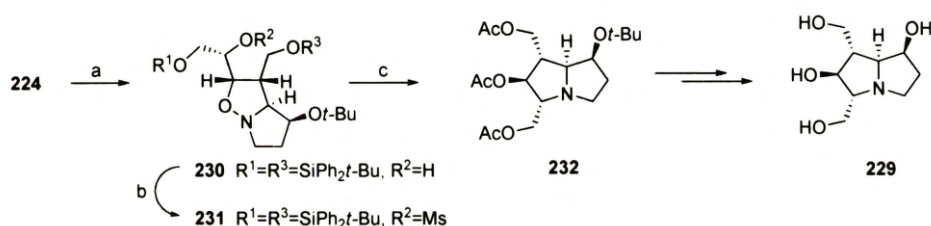
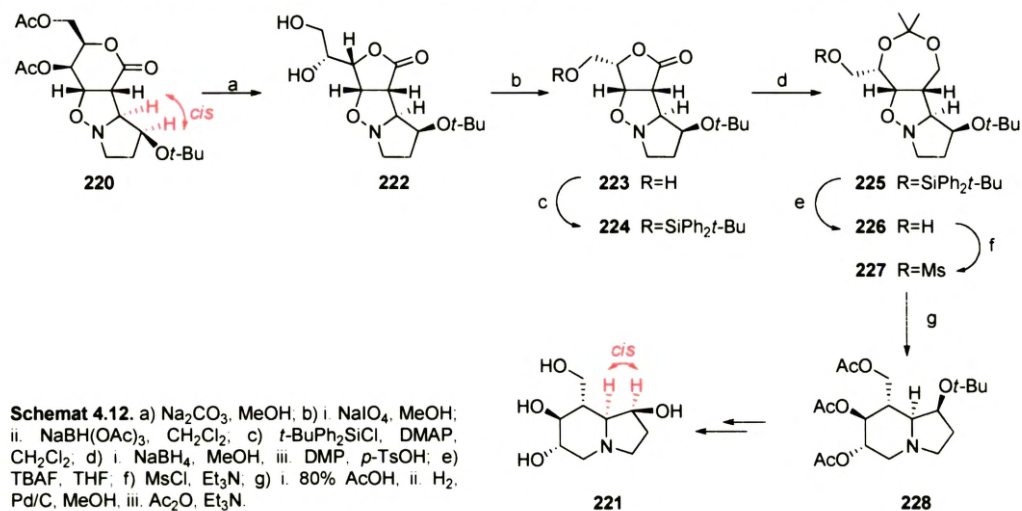
Schemat 4.11. a) K_2CO_3 , MeOH; b) i. CBr_4 , PPh_3 , ii. H_2 , $Pd(OH)_2$; c) i. LiOH, THF- H_2O , ii. **217**, DCC, iii. *t*-BuSH; d) CF_3COOH ; e) i. LiOH, THF- H_2O , ii. **217**, DCC, iii. *t*-BuSH, O_2 , iv. CF_3COOH , v. Ac_2O , Py.

Pierścień laktonowy w addukcie **98** otwarto do hydroksyestru **215**, który następnie poddano kolejno reakcji Appela z czterobromkiem węgla wobec trifenylfosfiny oraz wodorolizie wobec $Pd(OH)_2$ otrzymując indolizydynę **216** (Schemat 4.11). Funkcję estrową po hydrolizie i transformacji w ester Bartona pod działaniem związku **217** poddano dekarboksylacji uzyskując indolizydynę **218**. Ze związku **218** otrzymano indolizydynę **187**⁸ oraz, po deoksygenacji,¹⁶³ (+)-lentiginozynę **4**.⁸ Obecność tlenu w trakcie prowadzenia dekarboksylacji pozwoliła na uzyskanie indolizydyny **219**.⁸

Podobnie w addukcie **220**, który uzyskano z nitronu **14** i *D-treo* laktonu **8**, konfiguracja na centrach C_{1a} , C_2 , C_{5a} , C_{5b} i C_6 odpowiada konfiguracji na atomach C_1 , C_6 , C_7 , C_8 i C_{8a} kastanosperminy. Addukt **220** posłużył jako substrat w syntezie 8-homokastanosperminy **221** (Schemat 4.12).¹² Atrakcyjność adduktu **220** wynika jeszcze z jednej przyczyny. W związku tym podstawnik *t*-butoksylowy i mostkowy proton są we względnej konfiguracji *trans* co odpowiada *cis* ułożeniu protonów H_1 i H_{8a} w otrzymywanych indolizydynach lub H_1 i H_{7a} w otrzymywanych pirolizydynach. Jak pokazują wcześniejsze przykłady, takiej konfiguracji, występującej między innymi we wspomnianej (+)-kastanosperminie **3**, (+)-australinie **5** czy (-)-swansoninie **6**, nie można uzyskać poprzez addycję prostych olefin do nitronu **14** lub przez jego alkilowanie, gdyż podejście reagenta *syn* do podstawnika przy C_3 nitronu, ze względów sterycznych nie jest preferowane. Aby wymusić *syn* cykloaddycję względem podstawnika w nitronie Brandi musiał prowadzić cykloaddycję w wariacie wewnątrzcząsteczkowym.^{167,169-171} Natomiast zaproponowana w naszym zespole strategia jest prostsza i bazuje na tym, że stereochemiczny przebieg cykloaddycji związków **14** i **8** jest kontrolowany nie przez podstawnik w nitronie, ale przez podstawniki w laktonie.

W przypadku syntezy indolizydyny **221** (Schemat 4.12), wyjściowy addukt **220** poddano kolejno izomeryzacji pierścienia laktonowego z sześć- do pięcioczłonowego (**222**), skróceniu łańcucha bocznego poprzez rozcięcie glikolowe oraz redukcji funkcji aldehydowej (**223**). W kolejnych etapach obejmujących zabezpieczenie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej (**224**), redukcję laktonu i zabezpieczenie uzyskanego diolu, otrzymano związek **225**. Następnie usunięto zabezpieczenie silylowe, a powstały alkohol **226** przeprowadzono w ester sulfonowy. Mesylan **227**, w wyniku sekwencji reakcji obejmującej usunięcie

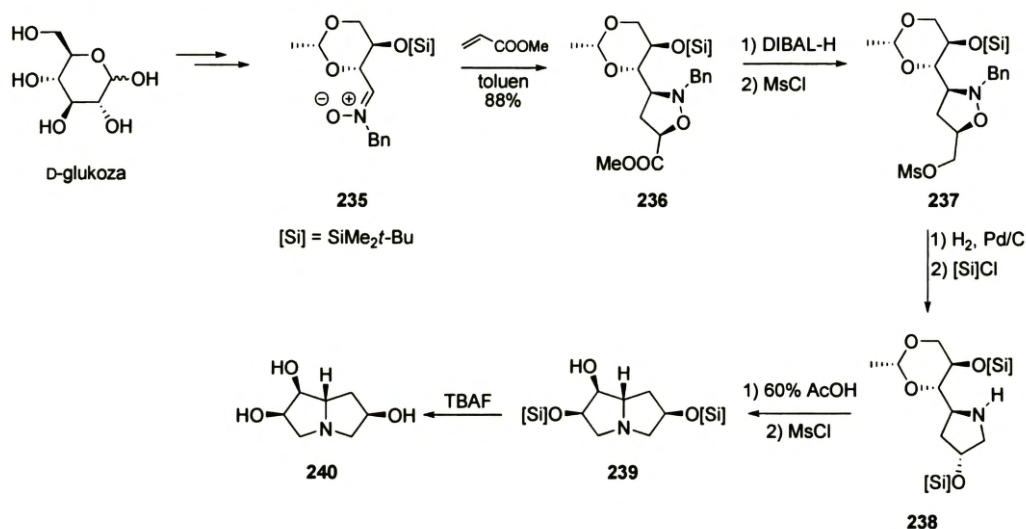
izopropylidenu, wodorolizę wiązania N-O, wewnątrzcząsteczkowe *N*-alkilowanie i acetylowanie, przekształcono w indolizydynę **228**, z której po odbezpieczeniu, otrzymano 8-homocastanosperminę **221**.



Ten sam addukt posłużył również w syntezie 1-homoaustraliny **229** (Schemat 4.13).¹³ W tym przypadku po redukcji laktonu w związku **224** i zabezpieczeniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, otrzymany alkohol drugorzędowy **230** poddano mesylowaniu. Mesylan **231** poddano wodorolizie, która powodowała natychmiastowe zamknięcie drugiego pierścienia pirrolizydyny. Po acetylowaniu otrzymano związek **232**, który następnie przekształcono w 1-homoaustralinę **229**.¹³

Zespół Chmielewskiego wykazał, że przedstawiona strategia syntezy pozwala również na syntezę polihydroksylowych alkaloidów chinolizydynowych.¹⁴ Na przykład, zastosowanie tej samej metodologii dla adduktu **233**, uzyskanego w addycji sześciocłonowego nitronu **46** do laktonu **8**, umożliwia syntezę 2,3-dihydroxy-1-*epi*-lupiny **234** (Schemat 4.14).¹⁴

Jäger i Fišera¹⁸⁴ zaproponowali użycie acykliczych nitronów otrzymanych z cukrów w syntezie polihydroksylowych pirolizydyn. Nitron **235**, który otrzymano z D-glukozy, w reakcji z akrylanem metylu daje głównie *erythro* addukt **236** (Schemat 4.15). Addukt ten, po redukcji grupy estrowej i aktywacji wolnej grupy hydroksylowej (**237**), przekształcono w pirolidynę **238**. Kolejna cyklizacja doprowadziła do pirolizydyny **239**. Usunięcie zabezpieczeń siliowych dało związek **240**.¹⁸⁴



Schemat 4.15

Nitron **241**, otrzymany z D-glukozy, posłużył grupie Dhavala¹⁸⁵ do syntezy kilku indolizydyn będących pochodnymi kastanosperminy **3** (Schemat 4.16). W reakcji z alkoholem allilowym otrzymano, po tosylowaniu wolnej grupy hydroksylowej, mieszaninę diastereomerycznych cykloadduktów **242a-d**. W kolejnych etapach oba uzyskane addukty przekształcono w Cbz-zabezpieczone pirolidyny **243a-d**. Usunięcie grupy izopropylidenu i benzyloksykarbonylowej, pozwoliły na uzyskanie czterech indolizydyn **244a-d** w wyniku reduktywnego aminowania.¹⁸⁵

Interesującą strategię syntezy kastanosperminy **3** przedstawił zespół Holmesa.¹⁸⁶ Otrzymany w kilkietapowej syntezie nitron **245**¹⁸⁶ poddano wewnątrzcząsteczkowej 1,3-dipolarnej cykloaddycji uzyskując głównie produkt **246** (Schemat 4.16). W kolejnych etapach, obejmujących rozcięcie wiązania N-O, *N*-acylowanie i utlenianie, izoksazolidynę **247** przekształcono w indolizydynę **248**. Działając na **248** fluorkiem tetrabutylamoniowym usunięto zabezpieczenie siliowe oraz dokonano inwersji na C₁ uzyskując związek **249** o konfiguracji identycznej jak w (+)-kastanosperminie **3**. Wedle przypuszczeń autorów transformacja ta prawdopodobnie obejmuje sekwencję reakcji *retro*-aldolowej (otwarcie pierścienia) i aldolowej (ponowne zamknięcie pierścienia) tworząc w ten sposób diekwatorialną pochodną **249**. W dalszej części syntezy autorzy zamierzali poddać związek **249** przegrupowaniu Baeyera-Villigera.¹⁸⁷ Zgodnie z zamieszczoną przez autorów informacją¹⁸⁶ w momencie złożenia artykułu do redakcji, testowano zarówno klasyczne jak i enzymatyczne

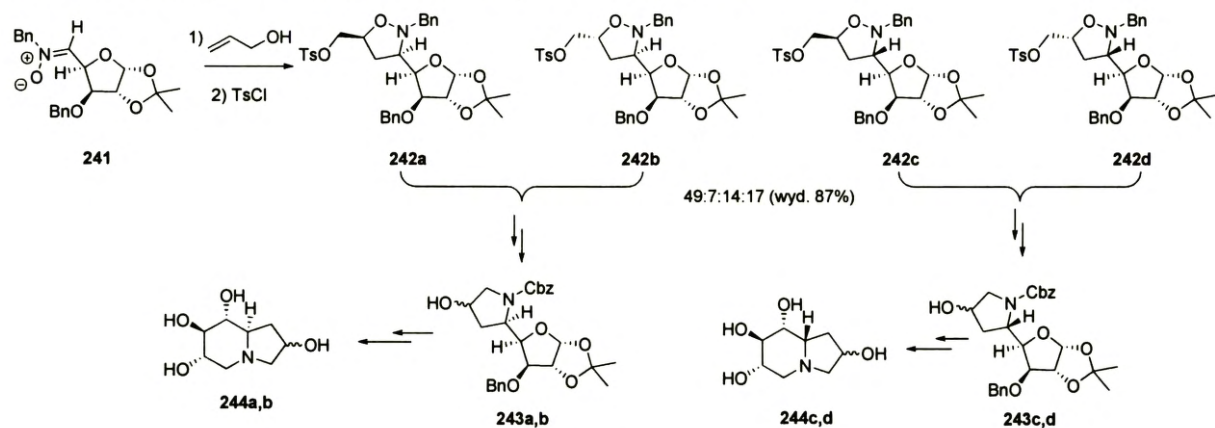
¹⁸⁴ (a) J. Kubáň, I. Blánaríkova, L. Fišera, L. Jaroskova, M. Fengler-Veith, V. Jäger, J. Kozisek, O. Humpa, N. Prónayová, V. Langer, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9501. (b) J. Kubáň, A. Kolarovič, L. Fišera, V. Jäger, O. Humpa, N. Prónayová, *Synlett* **2001**, 1862; (c) J. Kubáň, A. Kolarovič, L. Fišera, V. Jäger, O. Humpa, N. Prónayová, *Synlett* **2001**, 1866.

¹⁸⁵ N. Karanjule, S. Markad, T. Sharma, S.G. Sabharwal, V. Puranik, D.D. Dhavale, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1356.

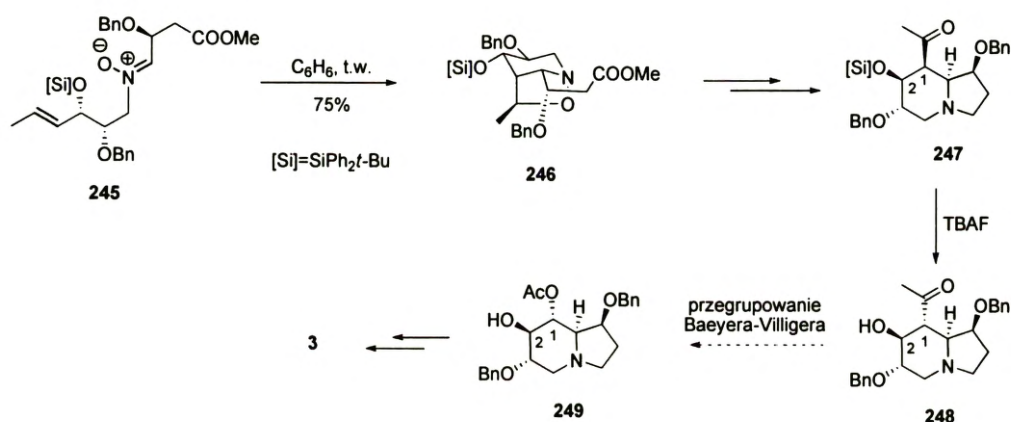
¹⁸⁶ A.B. Holmes, B. Bourdin, I. Collins, E.C. Davison, A. Rudge, Th. Stork, J. Warner, *Pure Appl. Chem.* **1997**, *69*, 531.

¹⁸⁷ (a) A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625; (b) C.H. Hassali, *Org. React.* **1957**, *9*, 73.

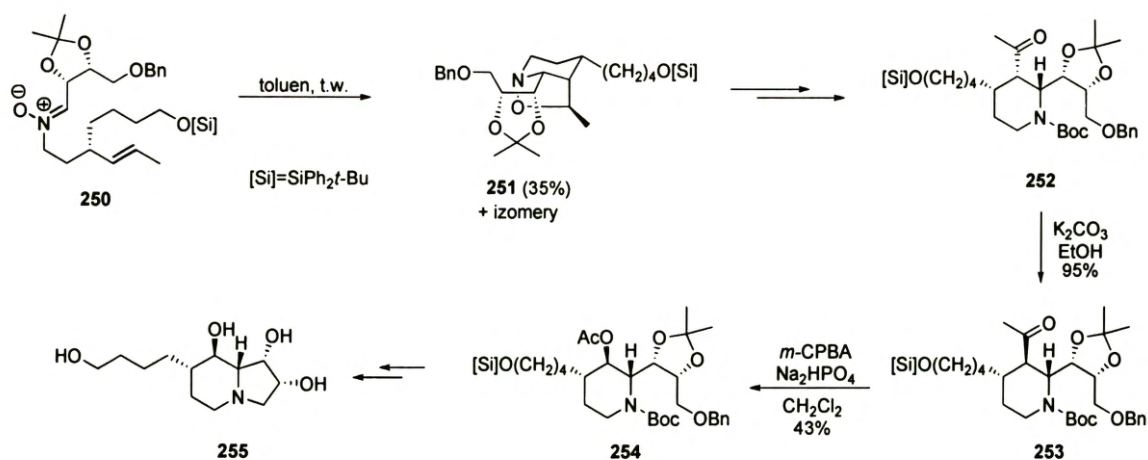
metody prowadzenia reakcji Baeyera-Villigera. Należy sądzić jednak, że prace te zakończyły się niepowodzeniem, gdyż jak dotąd nie ukazał artykuł informujący o zakończeniu prac.



Schemat 4.16



Schemat 4.17



Schemat 4.18

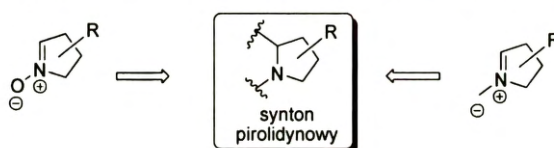
Dodatkowych informacji dostarczyła zamieszczona w tym samym artykule¹⁸⁶ synteza pochodnej swansoniny **255** – Schemat 4.18. W tym przypadku wewnątrzcząsteczkowa cykloadycja nitronu **250** przebiegała niską stereoselektywnością dając między innymi addukt **251**. Związek ten następnie przekształcono w *N*-

zabezpieczoną piperydynę **252**. Metylo keton **252** poddano izomeryzacji do ekwatorialnego izomeru **253**. Pod wpływem *m*-CPBA keton **253** przekształcono w octan **254** z niską 43% wydajnością. W kolejnych etapach dokonano cyklizacji, a po usunięciu zabezpieczeń uzyskano indolizydnę **255**.¹⁸⁶

Holmes nie skomentował przyczyn niepowodzenia syntezy kastanosperminy **3** na etapie reakcji Baeyera-Villigera. Można jednak domniemywać, że przyczyną tego jest obecność wolnej grupy hydroksylowej przy atomie C₂ i możliwość zachodzenia β-eliminacji pod wpływem kwasu w warunkach reakcji Baeyera-Villigera.

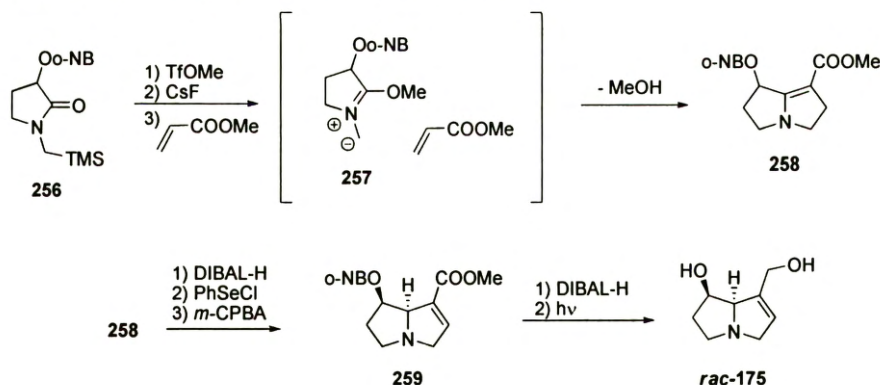
4.3.2. 1,3-Dipolarna cykloaddycja do ylidów azometinowych.

Podobnie jak w przypadku nitronów, 1,3-dipolarna cykloaddycja z udziałem ylidów azometinowych znalazły szerokie zastosowanie w syntezie związków naturalnych.^{188,189,190} Jednakże w porównaniu z nitronami, liczba przykładów ich użycia w syntezie zasad necinowych i iminocukrów jest znacznie mniejsza.



Schemat 4.19

Przedstawione w poprzednim rozdziale cykliczne nitrony typu **13-15** i ich pochodne stanowią bardzo atrakcyjne źródło syntonu pirolidynowego (Schemat 4.19). Należy jednak zaznaczyć, że równie użytecznymi jego prekursorami mogą być cykliczne ylid azometinowe (Schemat 4.19).



Schemat 4.20

Pod wpływem tryfanu metylu, a następnie fluorku cezu, Vedejs¹⁹¹ przekształcił laktyd **256** w ylid **257**, który po cykloaddycji do akrylanu metylu i następczej eliminacji metanolu, dał pirolizydnę **258** (Schemat 4.20). Związek ten w kolejnych trzech etapach przekształcono w pirolizydnę **259**. Po redukcji grupy estrowej oraz fotolitycznemu odbezpieczeniu grupy hydroksylowej uzyskano racemiczną retronecynę **175**.¹⁹¹

Kilka lat później Pandey¹⁹² przedstawił syntezę prawoskrętnego enancjomeru retroneciny (+)-**175** w oparciu o cykloaddycję z udziałem cyklicznego ylidu azometinowego (Schemat 4.21). Wychodząc z pochodnej L-

¹⁸⁸ W.H. Pearson, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339.

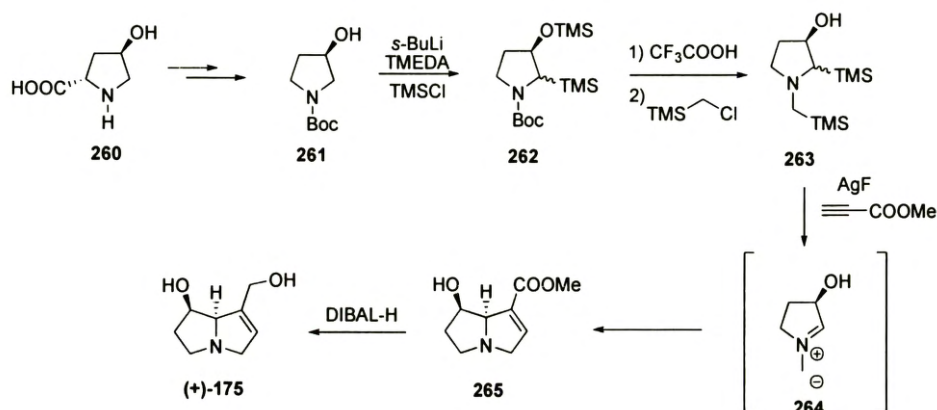
¹⁸⁹ I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.

¹⁹⁰ G. Pandey, P. Banerjee, S. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.

¹⁹¹ (a) E. Vedejs, G.R. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7993; (b) E. Vedejs, S. Larsen, F.G. West, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2170.

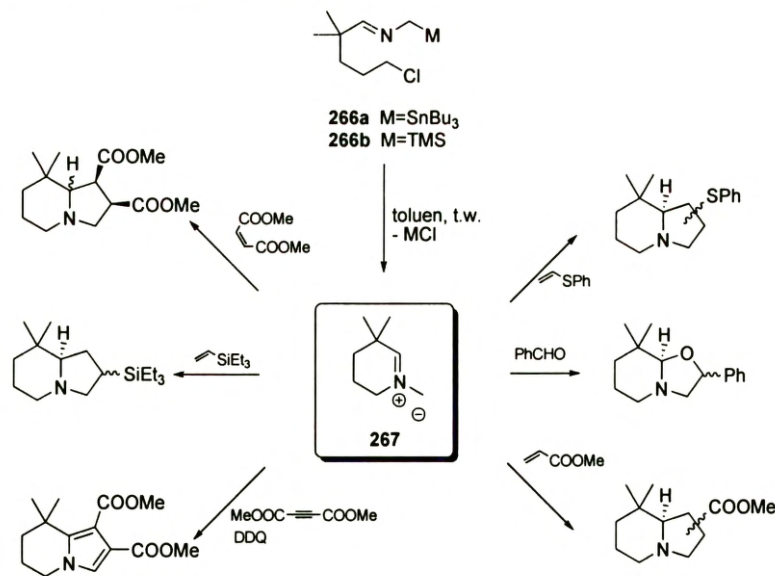
¹⁹² G. Pandey, G. Lakshmaiah, *SynLett* **1994**, 277

proliny **260** indyjscy badacze otrzymali *N*-zabezpieczoną pirolidynę **261**, którą poddali reakcji z *s*-BuLi, a następnie z chlorkiem trimetylosililowym. W otrzymanym produkcie **262** odbezpieczono grupę aminową by następnie poddać ją reakcji z chlorkiem trimetylosililometylowym. Pod wpływem fluorku srebra związek **263** ulega desililowaniu prowadzącemu do utworzenia reaktywnego ylidu **264**. Ylid ten ulegał spontanicznej reakcji z obecnym w mieszaninie reakcyjnej dipolarofilem dając pirolizydynę **265** jako główny produkt. Po redukcji funkcji estrowej w **265** uzyskano retronecinę (+)-**175**.¹⁹²



Schemat 4.21

W tym miejscu warto również przytoczyć wyniki badań Pearsona.¹⁹³ Choć nie dotyczą one bezpośrednio syntezy polihydroksylowych pirolizydyn i indolizydyn to jednak należy sądzić, iż opracowaną przez jego zespół strategię można zastosować również i w tym celu.



Schemat 4.22

Główną ideę prac przedstawia Schemat 4.22. Zespół Pearsona opracował metodę syntezy szeregu zarówno acyklicznych jak i cyklicznych (np. **267**) ylidów azometinowych uzyskanych z (2-azaalilo)-cynianów

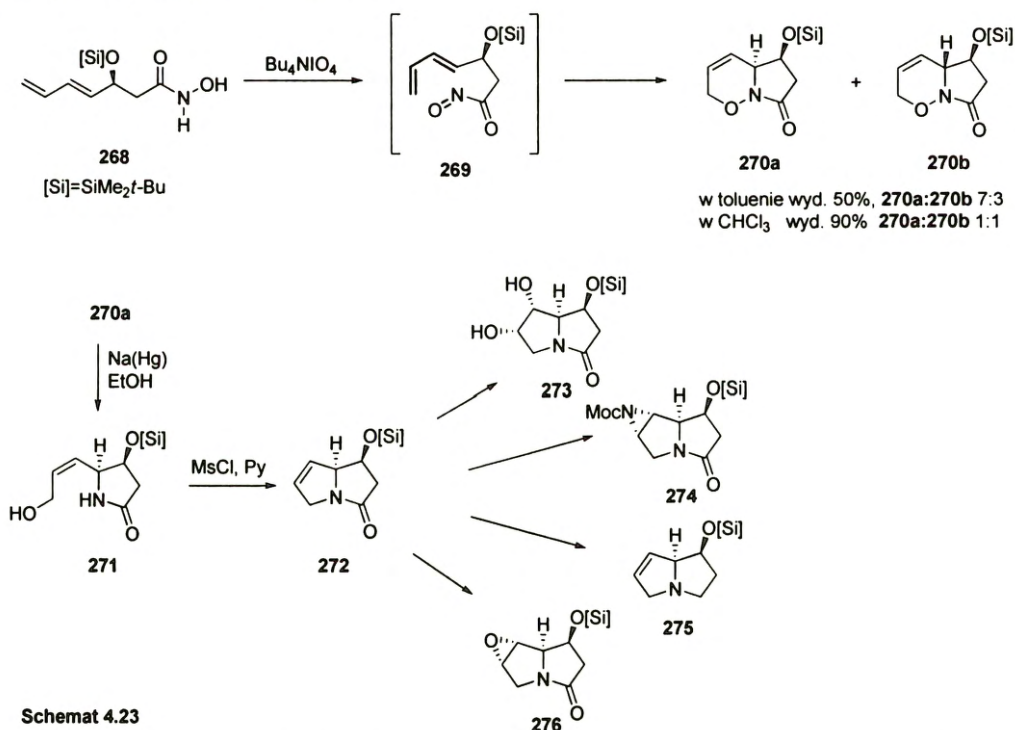
¹⁹³ (a) W.H. Pearson, Y. Mi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5441; (b) W.H. Pearson, R.B. Clark, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4467; (c) W.H. Pearson, E.P. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2641; (d) W.H. Pearson, E.P. Stevens, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9812; (e) W.H. Pearson, E.P. Stevens, A. Aponick, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7361; (f) W.H. Pearson, V. A. Jacobs, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7001; (g) W.H. Pearson, N.S. Barta, J. W. Kampf, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3369; (h) W.H. Pearson, Y. Ren, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 688; (i) W.H. Pearson, F.E. Lovering, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9173; (j) W.H. Pearson, F.E. Lovering, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3607; (k) W.H. Pearson, F.E. Lovering, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12336; (l) W.H. Pearson, M. J. Postich, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5662.

(266a) lub -silanów (266b). Ylidy te zostały przebadane w szeregu reakcji cykloaddycji z różnymi dipolarofilami (Schemat 4.22) dając odpowiednie produkty z wysokimi wydajnościami i stereoselektywnością.¹⁹³

4.3.3. Synteza iminocukrów w oparciu o reakcję hetero Dielsa-Aldera

Podobnie jak cykloaddycje z udziałem 1,3-dipoli, również reakcje hetero-Dielsa-Aldera znalazły szerokie zastosowanie w syntezie glikomimetyków, w tym polihydroksylowych pirolizydyn, indolizydyn czy chinolizydyn.¹⁹⁴

White¹⁹⁵ i współpracownicy wykorzystali kwas hydroksamowy **268** w syntezie szeregu pirolizydyn (**273-276**, Schemat 4.23). Substrat ten utleniono za pomocą nadjodanu tetrabutylamoniowego do acylnitrozodieniu **269**, który ulegał spontanicznej wewnątrzcząsteczkowej cykloaddycji prowadzącej do mieszaniny diastereomerycznych bicyklicznych dihydrooksazyn **270a** i **270b**. Prowadząc reakcję w toluenie jako główny otrzymano addukt **270a**. Zmiana rozpuszczalnika na chloroform spowodowała zwiększenie wydajności chemicznej reakcji przy jednoczesnym obniżeniu jej diastereoselektywności. Po reduktywnym rozcięciu wiązania N-O w związku **270a**, powstały aminoalkohol **271** poddano cyklizacji. Otrzymany związek **272** stanowił materiał wyjściowy w syntezie pirolizydyn **273-276**.¹⁹⁵



Schemat 4.23

Równie interesująca jest strategia zaproponowana przez Gallosa¹⁹⁶ - Schemat 4.24. Generowany *in situ* 2-nitrozoakrylan etylu **278** w reakcji hetero-Dielsa-Aldera z pent-4-enofuranozydem otrzymanym z D-rybozy utworzył wyłącznie jeden diastereomeryczny addukt **279**.^{196a} Następcze redukcja wiązania C=N i reduktywne rozcięcie wiązania N-O z dalszym reduktywnym aminowaniem doprowadziły do utworzenia pirolizydyny **280**, którą poprzez redukcję i odbezpieczenie przekształcono w związek **281**.^{196a}

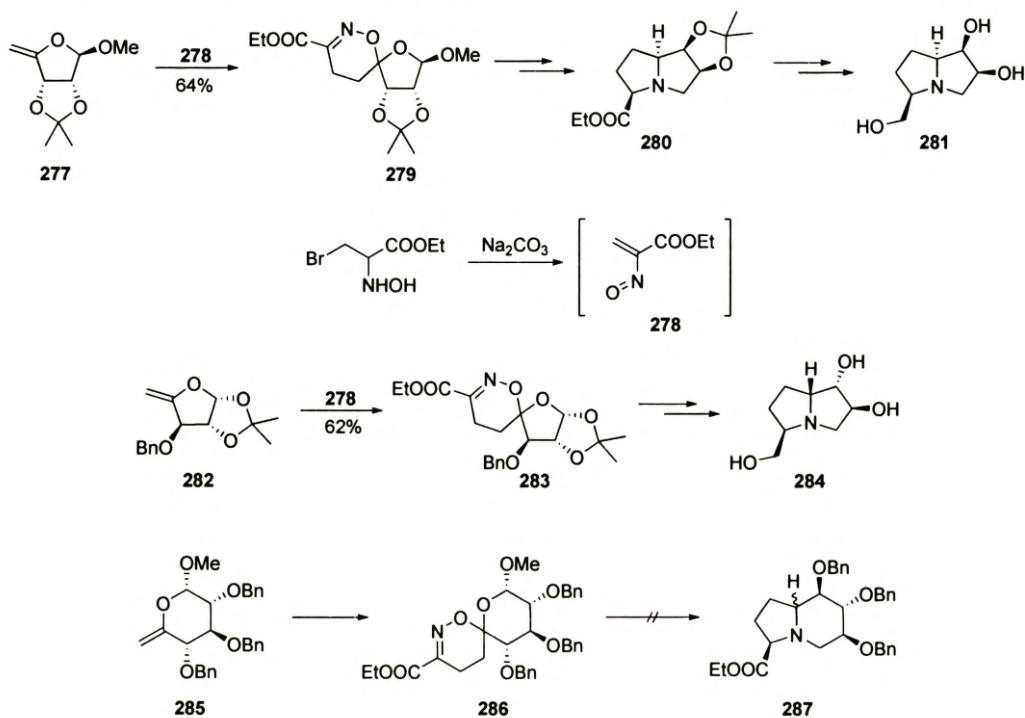
¹⁹⁴ H. Osborn, D. Coisson, *Mini Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41.

¹⁹⁵ P.R. Blakemore, S.-K. Kim, V.K. Schulze, J.D. White, A. Yokochi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1831.

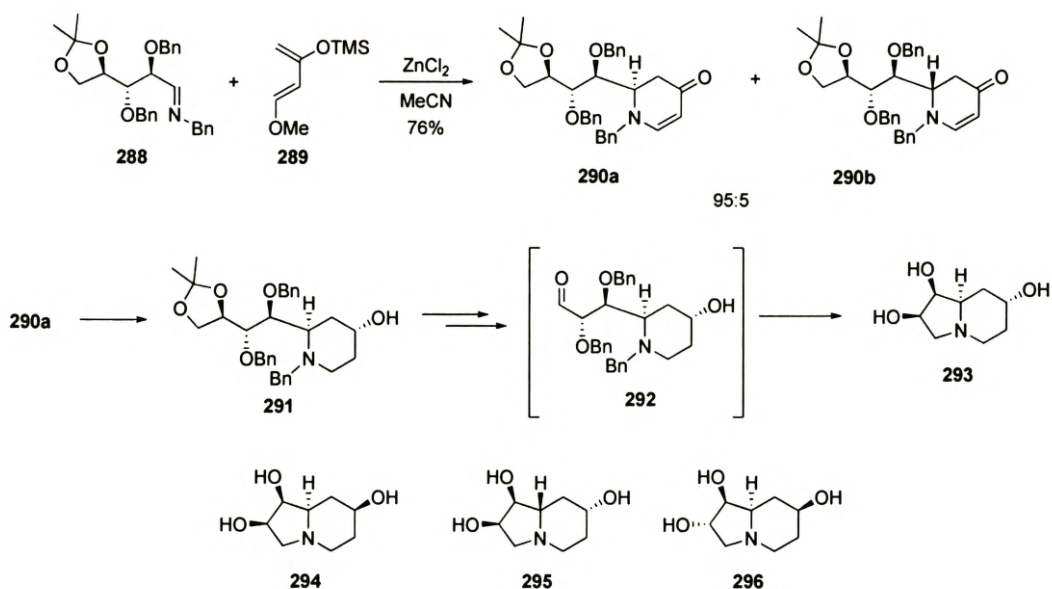
¹⁹⁶ (a) J.K. Gallos, V.C. Sari, C.I. Stathakis, Th.V. Koftis, E. Coutouli-Argyropoulou, *Tetrahedron Let.* **2000**, *41*, 4819; (b) J.K. Gallos, V.C. Sari, C.I. Stathakis, Th.V. Koftis, V. Nachmia, E. Coutouli-Argyropoulou, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9351.

Analogiczną strategię zastosowano do furanozydu **282** uzyskanego z D-glukozy. W reakcji z tym samym hetero-dieniem **278** uzyskano wyłącznie spiro addukt **283**.^{196b} Kolejne transformacje pozwoliły na przekształcenie związku **283** w pirolizydynę **284**.^{196b}

Rozszerzeniem zaprezentowanej metodologii była próba syntezy indolizydyny **287** z piranozydu **285**.^{196b} Otrzymany z D-glukozy substrat w obecności związku **278** przekształcono w addukt **286**. Jednakże próby rozcięcia wiązania N-O zakończyły się niepowodzeniem. We wszystkich przetestowanych przez zespół Gallosa warunkach reakcji następował rozpad wyjściowego materiału.^{196b}



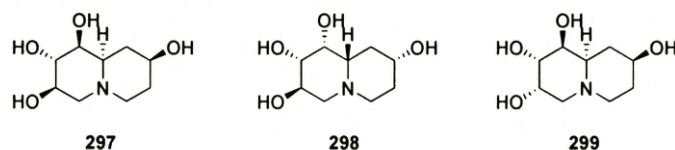
Schemat 4.24



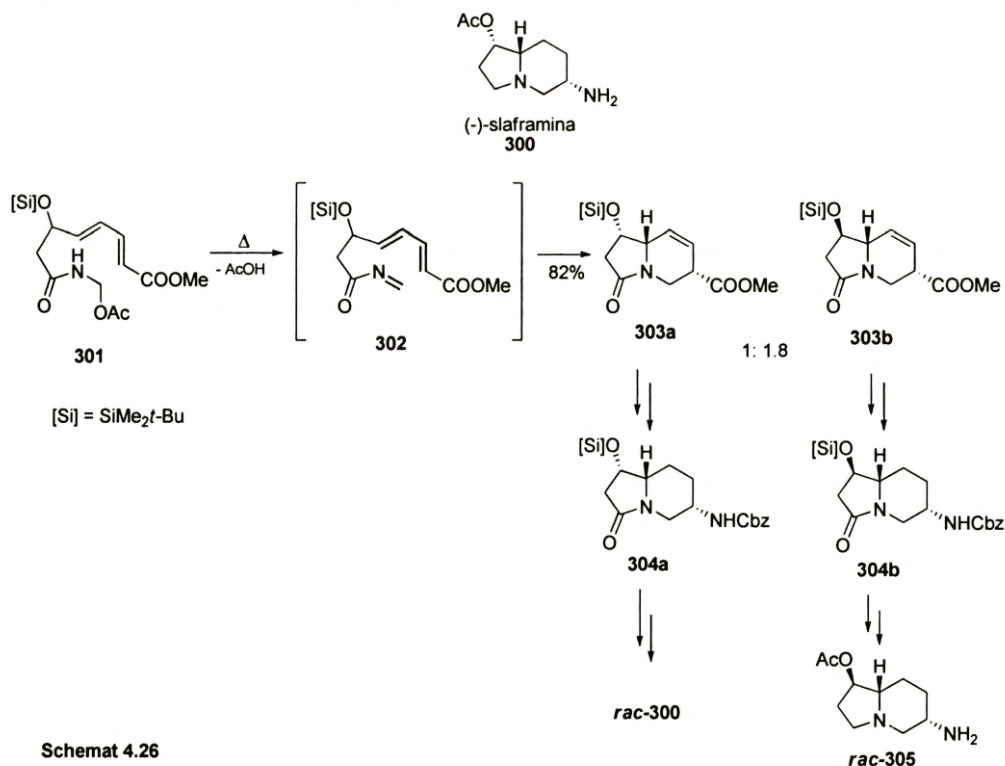
Schemat 4.25

Inną strategię syntezy hydroksylowych indolizydyń i chinolizydyń zaprezentował Herczegh.¹⁹⁷ Generowana *in situ* z odpowiedniego aldehydu imina **288** w reakcji z dienem Danishefskiego **289** wobec soli cynku tworzy mieszaninę diastereoizomerycznych pirydonów **290a-b**.^{197a,b} W uzyskanym związku **290a** uwodorniono wiązanie podwójne oraz stereoselektywnie zredukowano grupę karbonylową uzyskując piperydynę **291**. Tą z kolei po usunięciu zabezpieczenia izopropylidenu i rozcięciu glikolowym przekształcono w aldehyd **292**, który następnie poprzez reduktywne aminowanie przekształcono w analog swansoniny **293**. Stosując tą samą strategię zespół węgierskich badaczy uzyskał indolizydyń **294-296**.^{197a,b}

Rozszerzeniem powyżej zaprezentowanej strategii było jej zastosowanie w syntezie polihydroksylowych chinolizydyń.^{197c} Wychodząc z odpowiednich aldehydów, o jeden atom węgla dłuższych niż w przypadku syntezy indolizydyń **293-296**, uzyskano chinolizydyń **297-299**.^{197c}



Wewnątrzcząsteczkowy wariant reakcji imino Dielsa-Aldera opracował zespół Weinreba.¹⁹⁸ Opracowana metodologia została między innymi zastosowana w syntezie slaframiny **300**.^{198b} (-)-Slaframina, będąca metabolitem grzybów *Rhizoctonia leguminicola*, jest silną toksyną porażającą układ nerwowy bytła spożywającego zainfekowaną wspomnianym grzybem paszę.¹⁹⁹



¹⁹⁷ (a) P. Herczegh, I. Kovacs, L. Szilagyi, M. Zesly, F. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3133; (b) P. Herczegh, I. Kovacs, L. Szilagyi, F. Sztaricskai, *Tetrahedron* **1994**, 50, 13671; (c) P. Herczegh, I. Kovacs, L. Szilagyi, F. Sztaricskai, A. Berecibar, C. Riche, A. Chiaroni, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron* **1995**, 51, 2969.

¹⁹⁸ (a) N. Khatri, H. Schmitthener, J. Shringarpure, S.M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6387; (b) R.A. Gobao, M.L. Bremmer, S.M. Weinreb *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7059.

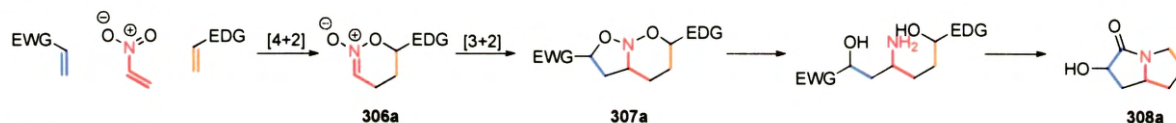
¹⁹⁹ (a) D.P. Rainey, E.B. Smalley, M. Crump, F. Strong, *Nature* **1965**, 205, 203; (b) S.D. Aust, H. Broquist, *Nature* **1965**, 205, 204; (c) R. Gardner, K.L. Rinehart, J. Snyder, H. Broquist, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5639.

Dienoimina **302**, która powstała w wyniku termolizy dienoamidu **301**, ulegając spontanicznej wewnątrzcząsteczkowej reakcji cykloaddycji, utworzyła dwa bicykliczne laktamy **303a/303b** w stosunku 1:1.8 z 82% wydajnością.^{198b} W kolejnych transformacjach, obejmujących między innymi wodorolizę, hydrolizę estru i przegrupowanie Curtiusa, cykloaddukt **303a** przekształcono w związek **304b**. Z tego ostatniego w kilku etapach otrzymano racemiczną slaframinę **300**. Analogicznie z adduktu **303b** otrzymano racemiczną 1-*epi*-slaframinę **305**.^{198b}

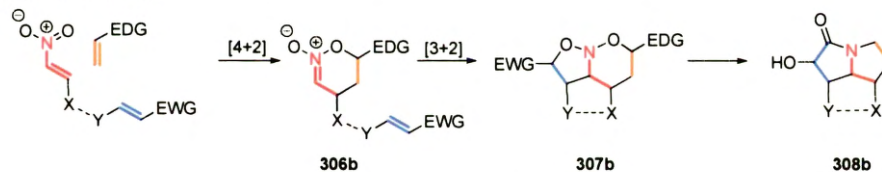
4.3.4. Tandemowa [4+2]/[3+2] cykloaddycja do nitroalkenów.

Inne podejście do syntezy związków naturalnych i ich analogów opiera się na wykorzystaniu reakcji cykloaddycji w reakcjach tandemowych.²⁰⁰ W rozlicznych pracach sporo miejsca poświęcono tandemowym reakcjom [4+2]/[3+2] cykloaddycji do nitroalkenów.²⁰¹ Z punktu widzenia tematu niniejszej rozprawy na szczególną uwagę zasługuje opracowana przez Denmarka²⁰² strategia syntezy pirolizydyń i indolizydyń. Dwa spośród opracowanych wariantów przedstawiono na Schemacie 4.27.

inter [4+2]/inter [3+2]



inter [4+2]/intra [3+2]



Schemat 4.27

Zgodnie z przedstawioną na Schemacie 4.27 *inter* [4+2]/*inter* [3+2] strategią katalizowaną kwasem Lewisa reakcja cykloaddycji nitroalkenu do ubogiej w elektrony olefiny prowadzi do utworzenia nitronianu **306a**. Związek ten stanowi 1,3-dipol w reakcji cykloaddycji do ubogiego w elektrony dipolarofila prowadzącej do nitrozo acetalu **307a**. Wodoroliza tego ostatniego, połączona z cyklizacją (*N*-acylowanie i reduktywne aminowanie), prowadzi do utworzenia szkieletu pirolizydyńowego. W alternatywnej strategii drugi etap syntezy – 1,3-dipolarną cykloaddycję - można przeprowadzić w wariantcie wewnątrzcząsteczkowym z nitronianu **306b** uzyskanego w międzycząsteczkowej [4+2] cykloaddycji do odpowiednio spreparowanego nitroalkenu. Nitrozoacetal **307b** poddany analogicznym przemianom jak w przypadku **307a**, można przekształcić w pirolizydynę **308b**.

Pierwsza z przedstawionych strategii została przedstawiona na Schemacie 4.28.²⁰²ⁱ W katalizowanej kompleksem glinu **310** cykloaddycji nitroetenu do chiralnego eteru winylowego **309** uzyskano wyłącznie nitronian

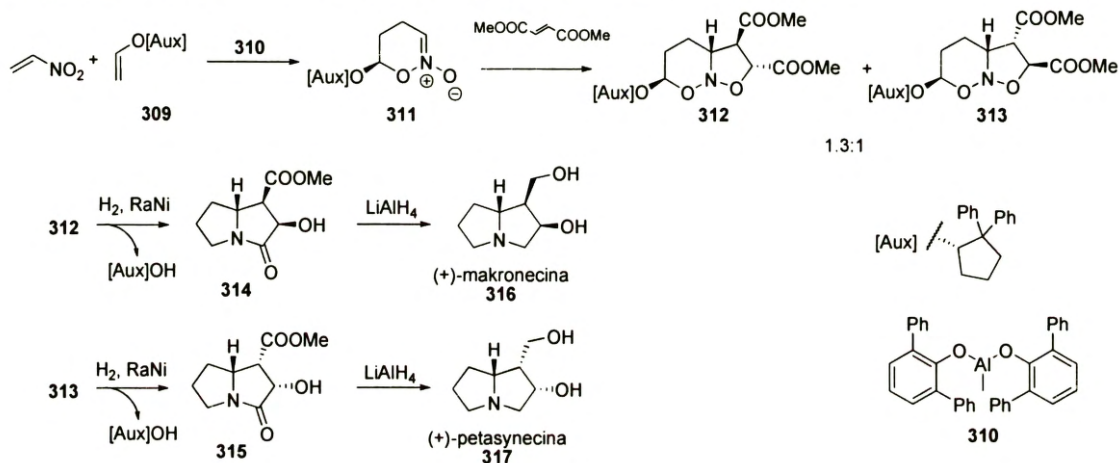
²⁰⁰ L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reaction in Organic Synthesis*, Wiley VCH: Weinheim, 2006.

²⁰¹ S.E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137.

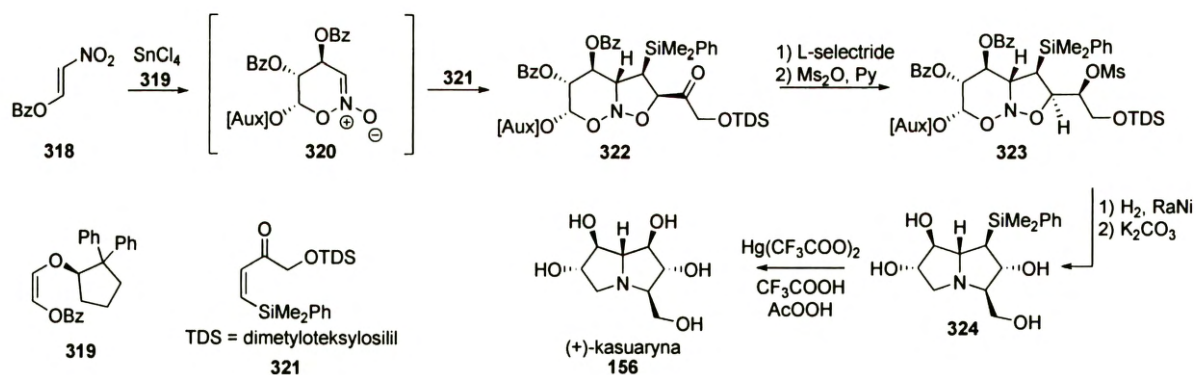
²⁰² (a) S.E. Denmark, A. Thorarensen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5672; (b) S.E. Denmark, A. Thorarensen, D.S. Middleton, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3574; (c) S.E. Denmark, A. Thorarensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5672; (d) S.E. Denmark, A. Thorarensen, D.S. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8266; (e) S.E. Denmark, A. Thorarensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 125; (f) S.E. Denmark, D.L. Parker, J.A. Dixon, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 435; (g) S.E. Denmark, L.R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1675; (h) S.E. Denmark, A.R. Hurd, H.J. Sacha, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1668; (i) S.E. Denmark, A.R. Hurd, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3045; (j) S.E. Denmark, B. Herbert, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7357; (k) S.E. Denmark, A.R. Hurd, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1311; (l) S.E. Denmark, A.R. Hurd, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2875; (m) S.E. Denmark, B. Herbert, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2887; (n) S.E. Denmark, E. Martinborough, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3046; (o) S.E. Denmark, J.J. Cottell, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4276.

311, który w kolejnej reakcji cykloaddycji z udziałem fumaranian dimetylu dał mieszaninę nitrozoacetali 312 i 313. W wyniku wodorolizy obu acetali (312, 313) uzyskano hydroksy laktamy 314 i 315. Ich redukcja wodorkiem glinowolitywym pozwoliła na uzyskanie alkaloidów (+)-makroneciny 316 i (+)-petasyneciny 317.²⁰²ⁱ

Wychodząc z nitroolefiny 318 i nieracemicznego eteru winylowego 319 w katalizowanej chlorkiem cyny [4+2] cykloaddycji otrzymano nitronian 320, który w reakcji z dipolarofilem 321 utworzył wyłącznie nitrozo acetal 322 (Schemat 4.29).^{202k,l} W kolejnych etapach, obejmujących stereoselektywną redukcję grupy karbonylowej, mesylowanie i wodorolizę, związek 322 przekształcono w pirolizydynę 323 z zamaskowaną funkcją hydroksylową w postaci grupy silylowej. Po konwersji grupy SiMe₂Ph do OH w warunkach reakcji utleniania Tamao-Fleminga,²⁰³ przebiegającej z retencją konfiguracji, uzyskano (+)-kasuarynę 156 (Schemat 4.29).^{202k,l}



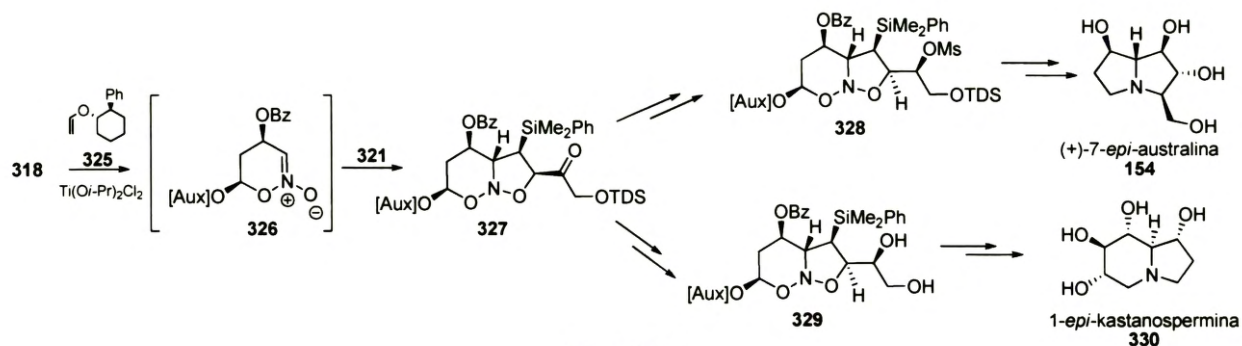
Schemat 4.28



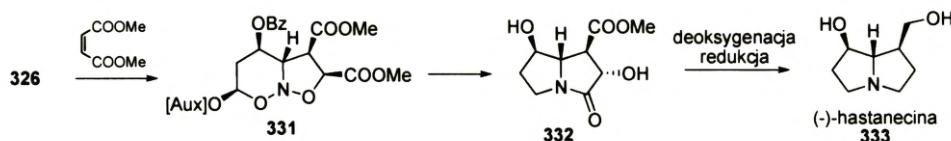
Schemat 4.29

Zmiana komponenta dienofilowego w reakcji z nitroolefiną 318 na związek 325 oraz następcza [3+2] cykloaddycja z udziałem dipolarofila 321 pozwoliły na uzyskanie nitrozo acetalu 327, który przekształcono w związek 328 będący prekursorem w syntezie (+)-7-*epi*-australiny (Schemat 4.30).^{202m} Transformacja związku 327 do diolu 329, a następnie aktywacja pierwszorzędowej grupy hydroksylowej i wodoroliza pozwoliły na syntezę 1-*epi*-kastanosperminy 330.^{202m}

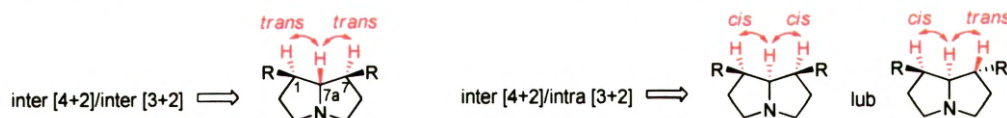
²⁰³ (a) K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* 1983, 2, 1694; (b) I. Fleming, R. Henning, H. Plaunt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 29.



Reakcja nitronianu **326** z maleinianem dimetylu pozwoliła na uzyskanie nitrozo acetalu **331**, który w wyniku wodorolizy przekształcono w laktam **332** (Schemat 4.31).^{202a} Po deoksygenacji i redukcji związku **332** uzyskano alkaloid (-)-hastanecinę **333**.^{202a}

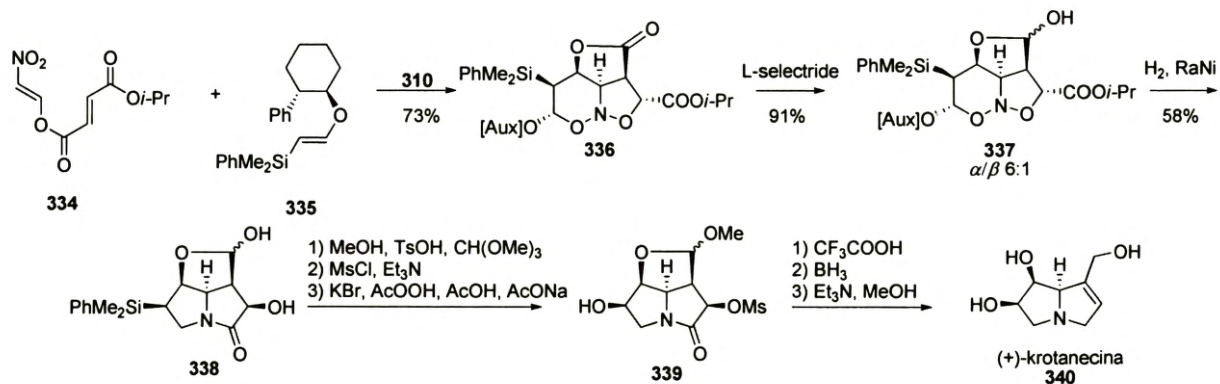


Podobnie jak w przypadku prac Brandiego (Schemat 4.6) *inter* [4+2]/*inter* [3+2] strategia Denmarka pozwala na uzyskanie głównie pirolizydyd o *trans-trans* względnej konfiguracji protonów H₁-H_{7a}-H₇ (Schemat 4.32).^{202e} Natomiast przeprowadzenie 1,3-dipolarnej cykloaddycji w wariantcie międzycząsteczkowym umożliwia uzyskanie pirolizydyd o *cis-cis* lub *cis-trans* konfiguracji wspomnianych protonów (Schemat 4.32).^{202e}

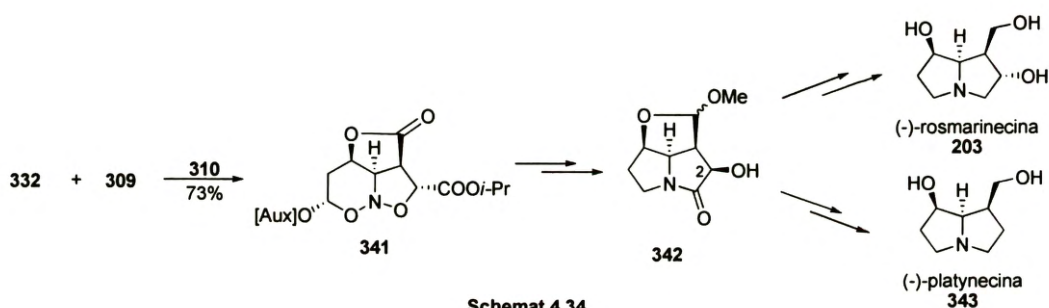


Takie podejście zespół Denmarka zastosował między innymi w syntezie (+)-krotaneciny **340** (Schemat 4.33).^{202e} W promowanej kompleksie glinu **310** cykloaddycji nitroetyleny **334** do chiralnego eteru winylowego **335**, z następczą wewnątrzcząsteczkową [3+2] cykloaddycją, uzyskano nitrozo acetal **336**. Jego redukcja i wodoroliza doprowadziła do utworzenia laktolu **338**. W kolejnych etapach związek **338** przekształcono w laktam **339**, a ten w krotanecinę **340**.^{202e}

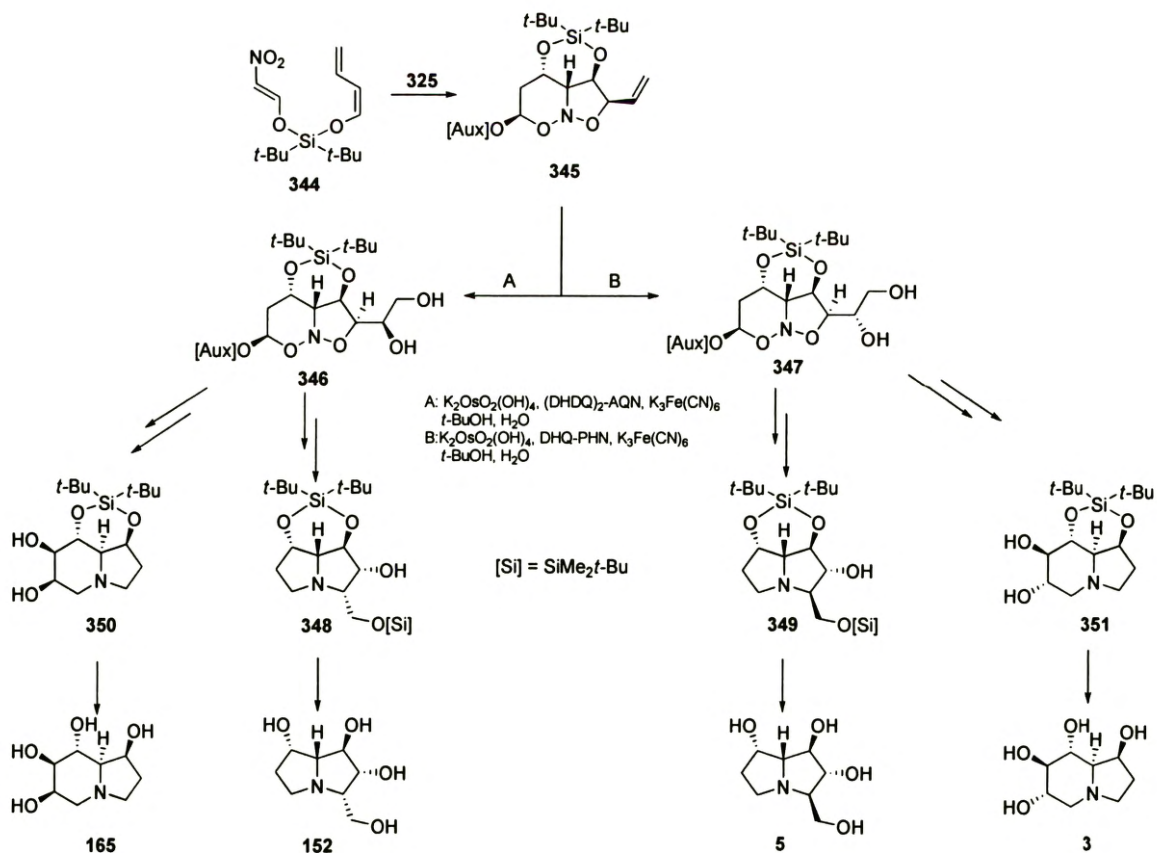
W przypadku użycia w reakcji z nitroetylenem **334** hetero dienofila **309** uzyskano addukt **341** (Schemat 4.34).^{202b} Związek ten następnie przekształcono w laktam **342**. Inwersja konfiguracji na C₂ oraz analogiczne transformacje jak w przypadku syntezy krotaneciny **340**, doprowadziły do uzyskania (-)-rosmarineciny **203**.^{202b} Natomiast deoksygenacja przy C₂, odbezpieczenie laktolu i redukcja pozwoliły na uzyskanie (-)-platyneciny **343**.^{202f}



Schemat 4.33



Schemat 4.34



Schemat 4.35

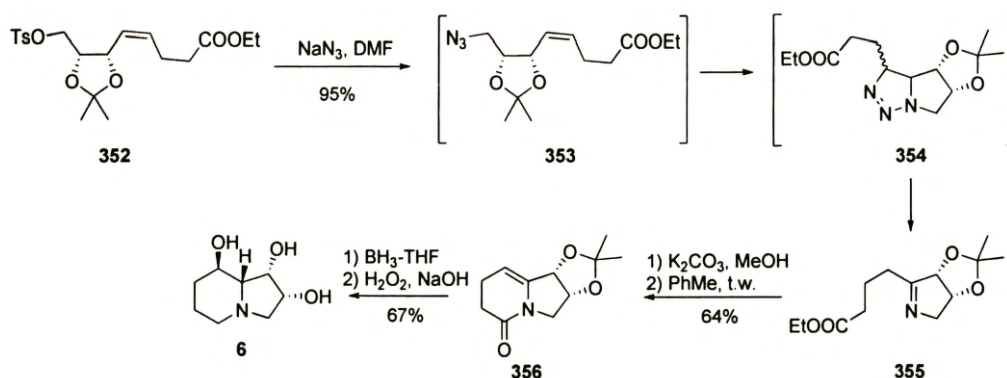
Cykloaddycja hetero dienu **344** do dienofila **325** z następczą [3+2] cykloaddycją doprowadziła do adduktu **345** (Schemat 4.35). W wyniku asymetrycznej dihydroksylacji Sharplessa prowadzonej wobec różnych pochodnych alkaloidów kory chinowej uzyskano diole **346** i **347**. Aktywując drugorzędowe grupy hydroksylowe w związkach **346** i **347** uzyskano (+)-australinę **5** oraz jej 3-epimer **152**. Natomiast zmiana strategii cyklizacji polegająca na aktywacji pierwszorzędowych grup OH w diolach **346** i **347** umożliwiła otrzymanie indolizydyn: (+)-kastanosperminy **3** i (+)-6-*epi*-kastanosperminy **156**.

4.3.5. Zastosowanie innych reakcji cykloaddycji w syntezie polihydroksylowych alkaloidów.

4.3.5.1. Wewnątrzcząsteczkowa cykloaddycja z udziałem azydków organicznych

Azydki organiczne znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej.²⁰⁴ 1,3-Dipolama struktura grupy azydkowej umożliwia wykorzystanie jej w reakcjach [3+2] cykloaddycji.²⁰⁴ Tworzące się w wyniku cykloaddycji azydków do alkenów addukty – 1,2,3-triazoliny – stanowią nietrwałe struktury, które ulegają dalszym przemianom tracąc cząsteczkę azotu i ulegając przegrupowaniom proto- i sigmatropowym.²⁰⁴ Cykloaddycja azydku do olefiny znalazła wykorzystanie jako etap kluczowy w syntezie kilku polihydroksylowych bicyklicznych alkaloidów.^{205,206,207}

Cha i współpracownicy²⁰⁵ wykorzystali ten typ cykloaddycji jako etap kluczowy w syntezie (-)-swansoniny **6** (Schemat 4.36). Tosylan **352**, uzyskany z pochodnej erytrozy, przekształcono w azydek **353**, który ogrzewany cyklizował do triazoliny **354**. Powstająca triazolina uległa natychmiastowemu rozpadowi do iminoestru **355**. Po hydrolizie i cyklizacji uzyskano enamid **356**, który podano następnie hydroborowaniu i utlenieniu uzyskując (-)-swansoninę **6**. Ta sama strategia została wykorzystana również w syntezie (-)-sflaminy **305** i (+)-krotoneciny **340**.



Schemat 4.36

Alternatywna metoda, zwana anulacją azydodienową, była rozwijana niezależnie przez zespół Hudlickiego²⁰⁸ i Pearsona.²⁰⁹ Strategia ta znalazła zastosowanie w syntezie kilku alkaloidów pirolizydynowych i

²⁰⁴ (a) S. Patai (Ed.), *The Chemistry of the Azido Group*, Interscience: London, 1971; (b) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

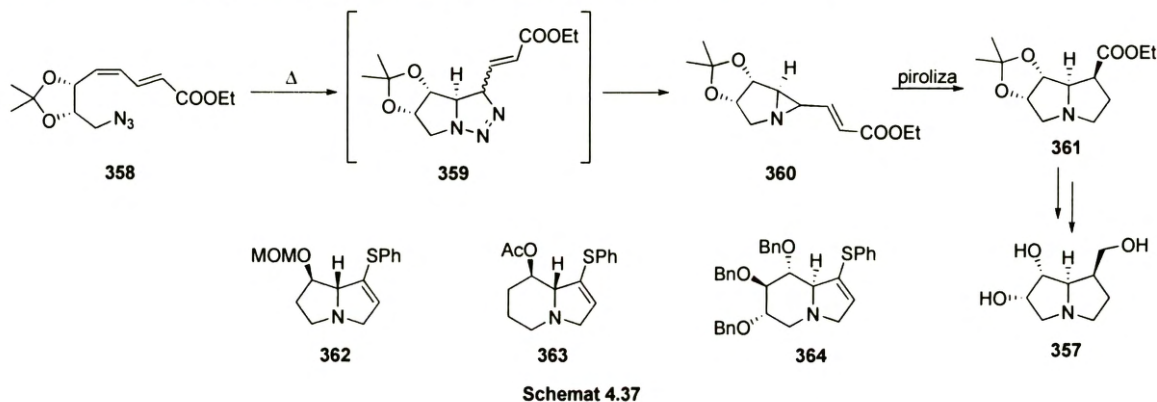
²⁰⁵ R.B. Bennett, J.-R. Choi, W. Montgomery, J. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2580.

²⁰⁶ J.-R. Choi, S. Han, J. Cha., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6469.

²⁰⁷ R.B. Bennett, J. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5437.

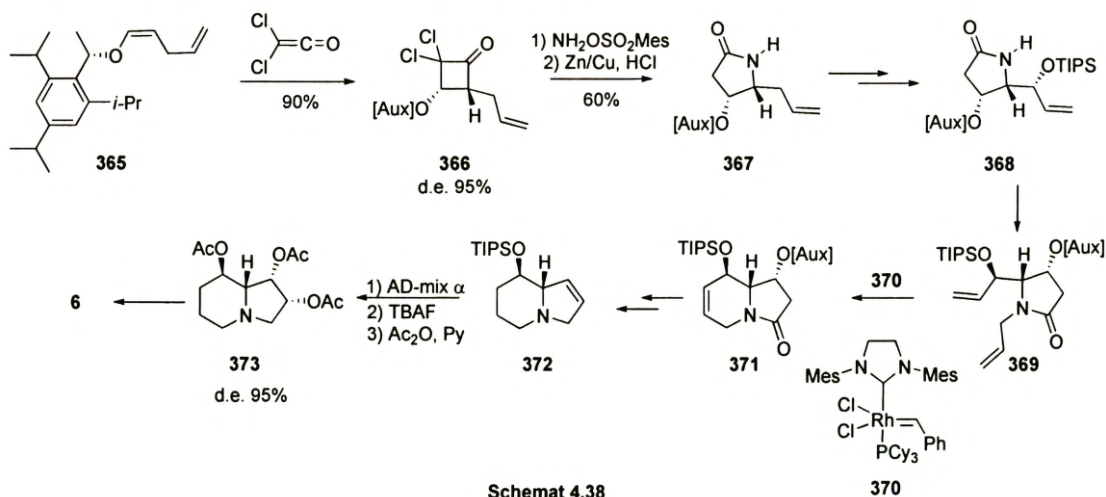
²⁰⁸ (a) T. Hudlicky, J. Frazier, L. Kwart, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3523; (b) T. Hudlicky, J. Frazier, G. Seoane, M. Tiedje, A. Seoane, L. Kwart, C. Beal, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3755; (c) T. Hudlicky, G. Sinai-Zingde, G. Seoane, *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1155; (d) T. Hudlicky, G. Seoane, T. Lovelace, *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 2094; (e) T. Hudlicky, H. Luna, J. Prince, F. Rulin, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683; (f) T. Hudlicky, G. Seoane, J. Prince, K. Gadamasetti, *Synlett*, **1990**, 433.

indolizydynowych.^{208,209} W syntezie trihydroksyheliotridanu **357** Hudlicky wykorzystał azydodien **358** (Schemat 4.37).^{208e} W wyniku ogrzewania związek ten cyklizował do triazoliny **359**, która ulega przemianie do winyloazyrydyny **360**. Jej piroliza prowadzi do pirolizydyny **361**, którą po redukcji i odbezpieczeniu przekształcono w związek **357**. Stosując analogiczną strategię Pearson otrzymał związki **362-364**.^{209d}



4.3.5.2. Synteza bicyklicznych alkaloidów poprzez reakcje [2+2] cykloaddycji.

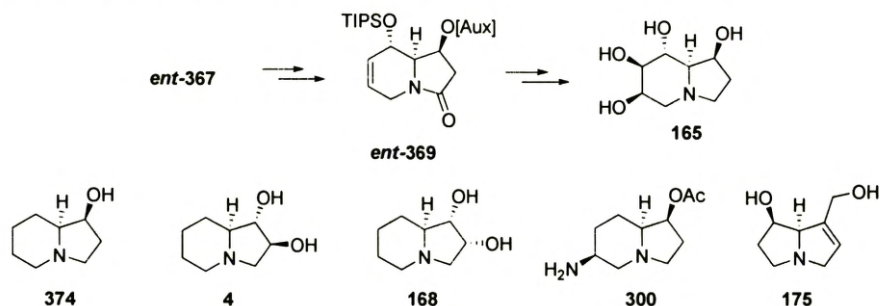
Greene²¹⁰ opracował syntezy szeregu pirolizydyn i indolizydyn, której jako etap kluczowy zastosowano [2+2] cykloaddycji dichloroketenu do nieracemicznej olefiny (Schemat 4.38). Enancjomerycznie czysty eter enolu **365**, otrzymany odpowiedniego z alkoholu o konfiguracji (*S*), poddano reakcji z dichloroketenem generowanym z chlorku trichloroacetylum.^{210e} Powstały cykloaddukt **366**, w wyniku przegrupowania Beckmanna i następczej dehalogenacji przekształcono w pirolidon **367**. Związek **367** przetransformowano następnie w pochodną **369**, którą poddano cyklizacji poprzez reakcję metatezy wobec katalizatora Grubbsa II (**370**). W kolejnych etapach z enamidu **371** otrzymano indolizydynę **372**. *Cis*-dihydroksylacja związku **372** za pomocą AD-mix α , połączona z desililowaniem i acetylowaniem, pozwoliła na uzyskanie trioctanu **373** o konfiguracji identycznej jak w naturalnej (-)-swansoninie **6**. W wyniku deacetylowania uzyskano związek **6**.^{210e}



²⁰⁹ (a) W.H. Pearson, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3527; (b) W.H. Pearson, J. Celebuski, Y. Poon, B. Dixon, J. Glans, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6301; (c) W.H. Pearson, Y. Poon, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6661; (d) W.H. Pearson, S. Bergmeier, S. Degan, K. Lin, Y. Poon, J. Schkeryantz, J. Williams, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5719; (e) W.H. Pearson, S. Bergmeier, J. Williams, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3977.

²¹⁰ (a) M. Pourashraf, P. Delair, M. Rasmussen, A. Greene, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6966; (b) M. Rasmussen, P. Delair, A. Greene, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5438; (c) C. Roche, P. Delair, A. Greene, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1741; (d) C. Roche, K. Kadlecikova, A. Veyron, P. Delair, C. Philouze, A. Greene, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8352; (e) J. Cecccon, A. Greene, J.-F. Poisson, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4739.

Wychodząc z enamidu **ent-369**, uzyskanego z eteru enolu **ent-365**, w wyniku dihydroksylacji oraz dalszych przemian uzyskano (+)-6-*epi*-kastanosperminę **165** (Schemat 4.39).^{210e} Zaprezentowana powyżej strategia umożliwiła również syntezę indolizydyny **374**,^{210a} (+)-lentiginozyny **4**^{210b} oraz jej 2-epimeru **375**^{210b} a także (-)-slaframiny **300**^{210a} i (+)-retronecyny **175**.^{210d}



Schemat 4.39

4.4. Podsumowanie

W niniejszym rozdziale zaprezentowałem najważniejsze strategie syntezy polihydroksylowych pirolizydyn, indolizydyn i chinolizydyn, wykorzystujące reakcje cykloaddycji jako kluczowy lub jeden z kluczowych etapów syntezy. Przykłady zostały dobrane w taki sposób, aby dobrze pokazać trendy w syntezie tego typu alkaloidów. Wnikliwa analiza całej dostępnej literatury znacznie przekracza założenia niniejszej pracy. W kolejnym rozdziale szczegółowo omówione zostaną przeprowadzone przeze mnie syntezy wybranych iminocukrów, których jako substraty posłużyły cykloaddukty otrzymane przeze mnie w pierwszej części moich badań.

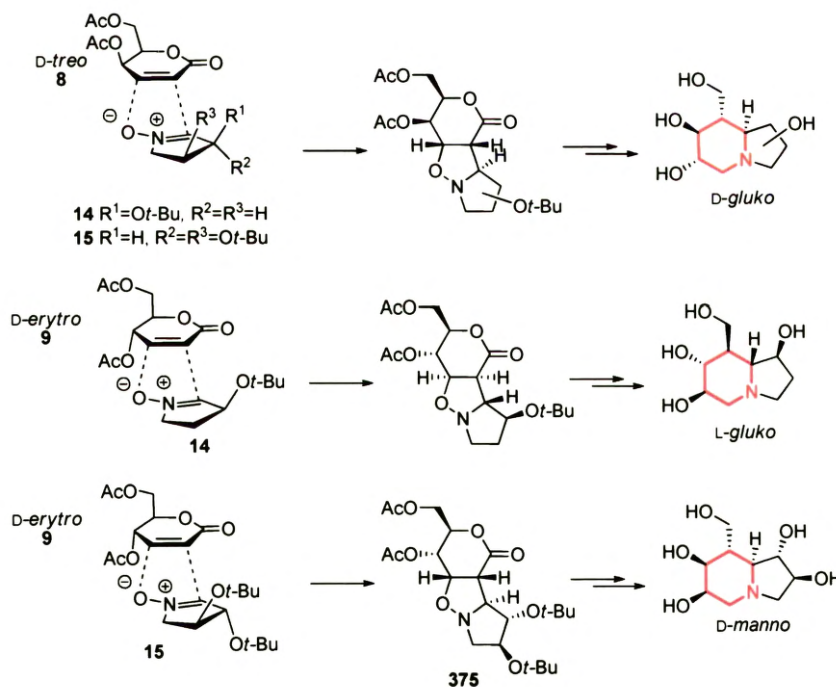
Transformacje cykloadduktów. Synteza iminocukrów - Badania własne

5.1. Wprowadzenie

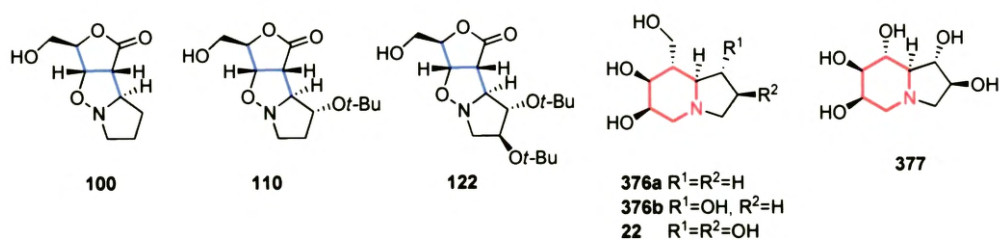
W poprzednim rozdziale, w ramach przeglądu literaturowego, przedstawiłem wcześniejsze prace nad syntezą iminocukrów prowadzone w zespole II IChO PAN. W kolejnych podrozdziałach przedstawię wyniki własnych prac prowadzonych w ramach tego projektu, które dobrze korespondują z generalną linią badawczą zespołu.

5.2. Synteza indolizydyny **22** z cykloadduktu **122**.

Substratem w syntezie 8-homokasanosperminy **221** i 1-homoaustraliny **229** był addukt **220** otrzymany w wyniku cykloaddycji pomiędzy laktonem *D-treo* **8** i nitronem **14** (Schematy 4.12, 4.13, 5.1).^{12,13} Konfiguracja atomów C_{1a} i C_2 w związku **220** determinuje konfigurację *D-gluko* wokół pierścienia sześciocząłowego indolizydyny **221**, a tym samym konfigurację tożsamą z tą jaka występuje w kasanosperminie.¹²



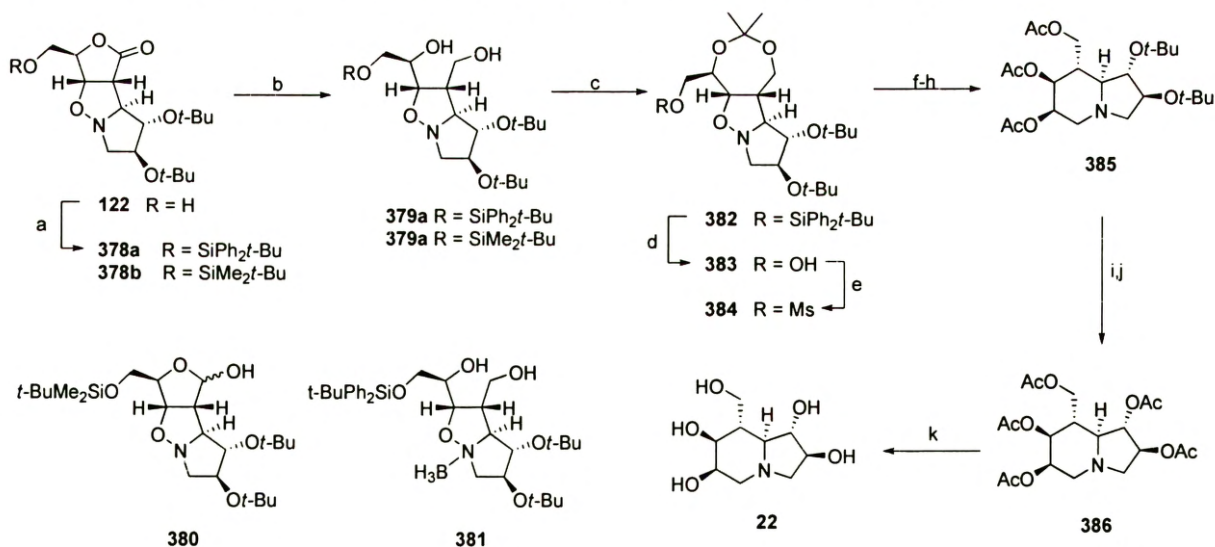
Schemat 5.1



Jednym z celów mojej pracy była synteza indolizydyny o konfiguracji *D-manno* wokół pierścienia sześcioczołowego. Niestety użycie w tym celu laktonów sześcioczołowych jest niemożliwe. Zamiana laktonu *D-treo* **8** na *D-erytro* **9** niesie za sobą zmianę konfiguracji wszystkich centrów stereogenicznych wokół pierścienia sześcioczołowego tworzonej indolizydyny (Schemat 5.1).^{9,10,109} Co prawda, reakcja laktonu *D-erytro* **9** do nitronu **15** prowadzi do adduktu **375**, z którego można uzyskać indolizydynę o konfiguracji *manno*, jednak biegnie ona z niską diastereoselektywnością.^{9,10,109} Przeprowadzona analiza wykazała, że addukty powstałe w cykloaddycji z udziałem γ -laktonów o konfiguracji *D-glicero* **20** stanowią o wiele atrakcyjniejsze substraty w tego typu syntezie.

Na podstawie szczegółowej analizy otrzymanych cykloadduktów wstępnie wytypowałem trzy związki, które mogły stanowić atrakcyjne substraty w syntezie polihydroksylowych alkaloidów o pożądanej konfiguracji. Były to cykloaddukty **100**, **110** i **122**.

Wspólną cechą tych związków jest taka sama konfiguracja na atomach C_{1a}, C₂, C_{4a} i C_{4b}, która umożliwia uzyskanie indolizydyń **376a**, **376b** oraz **22** o konfiguracji *manno* centrów stereogenicznych wokół pierścienia sześcioczołowego. Jako materiał wyjściowy do dalszych badań wybrałem addukt **122**. Podobnie jak addukt **110** jest on jedynym produktem cykloaddycji laktonu **20** do odpowiedniego nitronu. Dla tych dwóch adduktów kryterium wyboru stanowiła dostępność niezbędnych do ich syntezy nitronów. Dla **122** jest to nitron **15** otrzymany z taniego kwasu L-winowego, natomiast do syntezy **110** niezbędny jest nitron *ent-14* otrzymany z drogiego (*R*)-enancjomeru kwasu jabłkowego. Co więcej w przypadku syntezy tego ostatniego nitronu ostatni etap syntezy – utlenianie – biegnie z niższą regioselektywnością (Rozdział 3.2). W porównaniu z **110** i **122**, cykloaddukt **100** powstaje w reakcji charakteryzującej się dużo niższą diastereoselektywnością.



Schemat 5.2. Odczynniki i warunki: a) *t*-BuPh₂SiCl, imidazol, CH₂Cl₂, -15°C do t.p.; 97%; b) BH₃-Me₂S, THF, t.p., 85%; c) DMP, *p*-TsOH, t.p., 70%; d) TBAF, THF, t.p., 90%; e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C do t.p., 94%; f) AcOH-H₂O (4:1), t.w.; g) H₂, Pd/C, AcOEt-MeOH (4:1), t.p.; h) Ac₂O, Et₃N, t.p.; 55% (3 etapy); i) CF₃COOH, t.p. j) Ac₂O, Et₃N, t.p.; 81% (2 etapy); k) 1% NH₃ w MeOH, t.p., 91%.

Przeprowadzona analiza transformacji adduktu **122**, zgodnie z przyjętą wcześniej sekwencją reakcji, prowadzi do indolizydyny **22**. Związek ten jest analogiem indolizydyny **377**, otrzymanej przez zespół Izquierdo z 4-oktulozy.²¹¹ Autorzy nie poddali go jednak żadnym testom biologicznym.²¹¹

²¹¹ I. Izquierdo, M. Plaza, R. Robles, A. Mota, *Tetrahedron: Asymmetry* 1998, 9, 1015.

Na schemacie 5.2 przedstawiłem syntezę indolizydyny **22** przeprowadzoną wspólnie z Pańniczkim. W wyjściowym addukcie **122** grupę hydroksylową poddałem siliowaniu. Spośród dwóch przetestowanych zabezpieczeń *t*-BuMe₂Si i *t*-BuPh₂Si to ostatnie okazało się być lepszym przede wszystkim ze względów praktycznych. Wprowadzenie dwóch grup fenylowych znacznie obniżyło polarność związku **378a** w porównaniu ze związkiem **378b** z zabezpieczeniem *t*-BuMe₂Si ułatwiając izolację i oczyszczanie produktu, jak również usprawniło analizy TLC (wprowadzenie chromoforu do cząsteczki, możliwość wizualizacji w świetle UV).

W kolejnym etapie pierścień laktonowy w **378a** zredukowałem do diolu **379a**. Stosowany wcześniej przez Pańniczkę jako reduktor borowoderek sodu nie okazał się skuteczny.¹² Użycie w tym przypadku glinowodoru litu w eterze okazało się niemożliwe, gdyż w trakcie reakcji obserwowałem usunięcie grupy siliilowej. Wydajności diolu **379a** były dodatkowo zaniżone (poniżej 40%) ze względu na trudności związane z wyizolowaniem produktu z pozostałości po rozkładzie glinowodoru.²¹² Natomiast w przypadku związku **378b**, redukcja w dużym stopniu zatrzymywała się na pośrednim etapie laktolu **380**, który wymagał doredukowania za pomocą borowodoru sodu w metanolu. Użycie innych czynników redukujących jak LiBH₄ czy DIBAL-H nie dało dobrych rezultatów. Dopiero trafnym okazał się wybór kompleksu boranu z siarczkiem dimetylu. Przy użyciu tego odczynnika uzyskałem diol **379a** z 85% wydajnością. Postęp reakcji mogłem łatwo śledzić za pomocą widm w podczerwieni obserwując zanik pasma grupy karbonylowej ($\nu = 1779 \text{ cm}^{-1}$). Produktem reakcji jest kompleks diolu **379a** z boranem (**381**).²¹³ Kompleks ten jest trwałym krystalicznym ciałem stałym o niższej polarności niż diol **379a**. W widmie IR obserwowałem charakterystyczne pasmo ν_{BH} przy ok. 2390 cm^{-1} , natomiast w widmie ¹H NMR obserwowałem singlet pochodzący od protonów grupy BH₃ przy ok. 1.3-1.5 ppm. W celu uwolnienia diolu **304a** uzyskany kompleks **306** poddałem działaniu 7N roztworu amoniaku w metanolu (ok. 25h w t.p.), monitorując postęp uwalniania diolu z kompleksu za pomocą TLC i widm MS. Początkowo w tym celu stosowałem wodę amoniakalną,²¹⁴ ale wówczas obserwowałem straty produktu w trakcie usuwania wody pod próżnią. Dlatego zdecydowałem się zastąpić wodę amoniakalną roztworem amoniaku w metanolu. Inne metody takie jak ogrzewanie etanolowego roztworu **381**²¹⁵ czy działanie metanolowym roztworem Na₂CO₃²¹⁶ okazały się nieskuteczne. Obecność grupy siliilowej wyeliminowała procedury prowadzone w warunkach kwaśnych,²¹⁷ natomiast wrażliwość ugrupowania N-O wykluczyła możliwość zastosowania bardzo szybkiej i wydajnej metody destrukcji N-B kompleksów przy pomocy MeOH wobec katalitycznej ilości Pd/C.²¹⁸

Diol **379a**, po zabezpieczeniu grup hydroksylowych izopropylidenem (**382**), poddałem desiliowaniu wobec fluorku tetrabutylamonowego, a uzyskany alkohol **383** mesylowaniu. Otrzymany mesylan **384** poddałem następnie sekwencji reakcji obejmującej usunięcie zabezpieczenia izopropylidenowego w warunkach kwaśnych,

²¹² W izolacji diolu z mieszaniny poreakcyjnej nie pomogło ani dodanie nasyconego roztworu winianu sodowo-potasowego lub nasyconego roztworu siarczanu sodu. Ekstrakcja ciągła uzyskanych po reakcji osadów octanem etylu lub eterem dietylowym w aparacie Soxhleta (2-4 dni) pozwoliła na zwiększenie wydajności reakcji do 55-60%. Suszenie osadów po rozkładzie glinowodoru (100°C, 1mmHg, 20-30h) i następcze acetylowanie pozostałości również nie przyniosło oczekiwanych efektów.

²¹³ Dowodem tego, że atom boru połączony jest atomem azotu, a nie atomami tlenu grup hydroksylowych diolu były widma spektrometrii mas oraz widma w podczerwieni.

²¹⁴ Z. Kałuża, G. Dołęga, niepublikowana procedura.

²¹⁵ J.L. Brayer, J.P. Alazard, C. Thal, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5187.

²¹⁶ M.A. Schwartz, B. Rose, B. Vishnuvajala, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 612.

²¹⁷ (a) S. Choi, I. Bruce, A. Fairbanks, W. J. Fleet, A. Jones, A. H., R.J. Nash, L. Fellows, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5517; (b) C. Swain, C. Kneen, R. Herbert, R. Baker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3183; (c) C. Collins, M. Lanz, C. Góralski, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2574.

²¹⁸ M. Coutuvier, J. Tucker, B. Andersen, P. Dube, J. Negri, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 465.

wodorolizę wiązania N-O z następczym wewnątrzcząsteczkowym alkilowaniem atomu azotu oraz acetylowanie wolnych grup hydroksylowych celem ułatwienia wydzielania produktu. W ten sposób uzyskałem indolizydynę **385** z całkowitą wydajnością 55% (3 etapy). Pod wpływem kwasu trifluorooctowego w związku **385** usunąłem grupy *tert*-butylowe i zastąpiłem je grupami acetylowymi. Peracetylowaną pochodną **386** oczyszczałem chromatograficznie. Ze względów praktycznych związanych z ostatnim etapem syntezy, tj. finalnym odacetylowaniem, które prowadzi do indolizydyny **22**, konieczne jest bardzo dokładne oczyszczenie związku **386**. Reakcję odbezpieczenia prowadziłem przy użyciu 1% roztworu amoniaku w metanolu w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji monitorowałem za pomocą widm masowych. Po przesączeniu mieszaniny poreakcyjnej przez niewielkie złożo Florisilu i usunięciu rozpuszczalnika uzyskałem indolizydynę **22** z 91% wydajnością. Całkowita wydajność syntezy wyniosła 19%. Dokładne oczyszczanie substratu sprawia, że otrzymany związek **22** nie wymaga dalszego oczyszczania, co jest szczególnie ważne, gdyż chromatograficzne oczyszczanie polihydroksylowego związku z funkcją aminową nie jest zadaniem trywialnym.

Należy podkreślić, że zaletą przedstawionego podejścia jest zmniejszenie liczby etapów prowadzących do docelowego związku w porównaniu do syntezy wychodzącej z adduktu **375** z sześcioczłonowym pierścieniem laktonowym, gdyż zamiast przekształcać związek **375** w **122** od razu wychodzi się z tego ostatniego. Co więcej, sama cykloaddycja prowadząca do adduktu **122**, charakteryzuje się dużo wyższą diastereo selektywnością niż odpowiednia reakcja prowadząca do **375**.

Indolizydyna **22** została poddana testom biologicznym sprawdzającym inhibicję enzymów glikozydaz w Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie. Szczególny nacisk położono na testy z udziałem α -D-mannozydazy. Badania wykazały brak inhibicji tego enzymu przez związek **22**. Okazał on się jednak słabym inhibitorem kilku innych przebadanych enzymów. Szczegółowe rezultaty zaprezentowałem w rozdziale 6, w którym szczegółowo opisałem testy aktywności biologicznej uzyskanych polihydroksylowych alkaloidów i ich wyniki.

5.3. Synteza 1-homo-3-*epi*-kasuaryny.

W 2006r. Fleet ze współpracownikami²¹⁹ wyizolowali z *Myrtus communis* 3-*epi*-kasuarynę (**387**) – pierwszy naturalnie występujący stereoizomer (+)-kasuaryny **156**. Sama kasuaryna, o czym już wspominałem, jest dobrym inhibitorem α -D-glukozydazy. Natomiast 3-*epimer* **387** jest względnie dobrym inhibitorem β -D-glukozydazy.²¹⁹ Oprócz związków **156** i **387** żaden z pozostałych 62 stereoizomerów nie został zidentyfikowany jako produkt pochodzenia naturalnego, choć wiele spośród nich zostało otrzymanych drogą syntezy.²²⁰

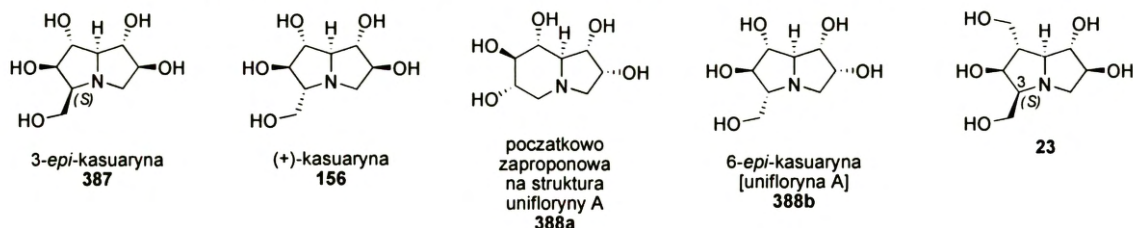
Przed kilkoma miesiącami ukazały się wyniki prac Pyne'a i Ritthwingroma, w których autorzy wykazali, iż naturalna unifloryna A, której od lat przypisywano strukturę pięciohydroksylowanej indolizydyny **388a**, ma w istocie inną budowę.²²¹ Autorzy na podstawie analizy widm NMR i ROESY oraz drogą syntezy wykazano, że

²¹⁹ J. Ameijde, G. Home, M. Wormald, R. Dwek, R. Nash, P. Jones, E. Evinson, G. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2702.

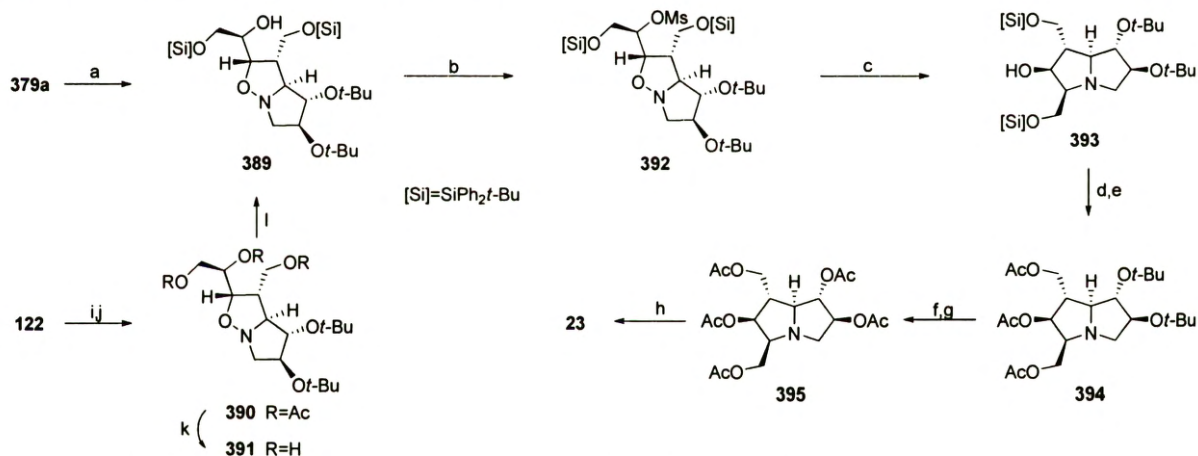
²²⁰ A.A. Bell, L. Pickering, A.A. Watson, R.J. Nash, Y.T. Pan, A. Elbein, G. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5869

²²¹ Th. Ritthwigrom, S. Pyne, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769;(b) A. Davis, Th. Ritthwigrom, S. Pyne, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4868.

alkaloid ten wyizolowany w 2000r. z liści *Eugenia uniflora*,²²² jest 6-epimerem kasuaryny (**388b**).²²¹ Tak więc pula naturalnie występujących stereoisomerów kasuaryny rozszerzyła się do dwóch związków.



Przeprowadzona analiza wykazała, że addukt **122** może stanowić atrakcyjny substrat w syntezie pirolizydyny **23**, która jest pochodną związku **387** jak również samej kasuaryny. By tego dokonać konieczna jest zmiana strategii cyklizacji. Aby w wyniku wewnątrzcząsteczkowego alkilowania atomu azotu zamknąć pierścień pięcioczłonowy, koniecznym jest zabezpieczenie obu pierwszorzędowych funkcji hydroksylowych w związku **379a**, a następnie zaktywowanie drugorzędowej grupy hydroksylowej. W tym przypadku *N*-alkilowanie przebiega z inwersją konfiguracją co prowadzi do uzyskania (*S*) konfiguracji na atomie C₃ w **23** tak jak w **387**. Poszczególne etapy syntezy przedstawiłem na Schemacie 5.3.



Schemat 5.3. Odczynniki i warunki: a) *t*-BuPh₂SiCl, imidazol, CH₂Cl₂, -15°C do t.p., 92%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C do t.p., 84%; c) H₂, Pd/C, AcOEt-MeOH (4:1), t.p., 80%; d) TBAF, THF, t.p.; e) Ac₂O, Et₃N, t.p., 72% (2 etapy); f) CF₃COOH, t.p.; g) Ac₂O, Et₃N, t.p., 78% (2 etapy); h) 1%NH₃ w MeOH, t.p., 89%; i) BH₃-Me₂S, THF, t.p. j) Ac₂O, Et₃N, t.p.; k) 1%NH₃ w MeOH, t.p., 65% (3 etapy); l) *t*-BuPh₂SiCl, imidazol, CH₂Cl₂, -15°C do t.p., 87%.

W syntezie wykorzystałem diol **379a**, w którym selektywnie siliłowałem pierwszorzędową grupę hydroksylową w reakcji z chlorkiem siliłowym (**389**). Alkohol **389** można również otrzymać poprzez siliłowanie triolu **391**, jednak w tym przypadku całkowita wydajność sekwencji reakcji **122**→**390**→**391**→**389** wyniosła 65%, podczas gdy dla sekwencji reakcji **122**→**378a**→**379a**→**389** uzyskałem wydajność ok. 75%. W przypadku syntezy wykorzystującej triol **391** na obniżenie wydajności wpłynęła konieczność zacetylowania (**390**) tego związku w celu chromatograficznego oczyszczenia. Po odacetylowaniu uzyskałem docelowy triol **391**. Związek **389** przekształciłem w mesylan **392** w standardowych warunkach. W atmosferze wodoru, wobec katalitycznej ilości Pd/C, rozcięciu uległo wiązanie N-O w **392**, a w wyniku następczego *N*-alkilowania uzyskałem pirolizydynę **393**. W kolejnych etapach obejmujących desiliłowanie/acetylowanie (**394**) oraz usunięcie grup *tert*-butylowych przy użyciu kwasu trifluorooctowego i acetylowanie uzyskałem peracetylowaną pochodną pirolizydyny **23** (**320**).

²²² T. Matsumura, M. Kasai, T. Hayashi, M. Arisawa, Y. Momose, I. Arai, S. Amagaya, Y. Komatsu, Y. *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 302.

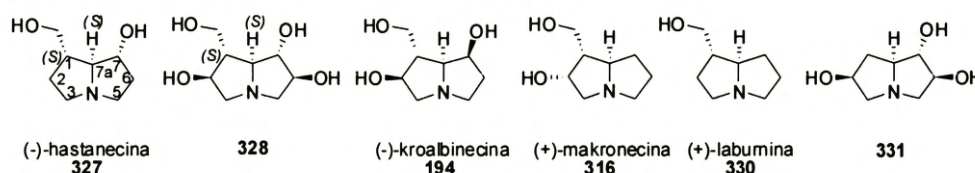
Poprawność przypisania konfiguracji absolutnej w uzyskanej pirolizydynie potwierdziły eksperymenty NOE dla związku **395**. Finalne odacetylowanie związku **395** przeprowadziłem analogicznie jak w przypadku syntezy indolizydyny **22**. Wydajność ostatniego etapu wyniosła 89%, a całkowita wydajność syntezy 25%.

Pirolizydyna **23**, podobnie jak wcześniej otrzymana indolizydyna **22**, została poddana testom biologicznym w Państwowym Zakładzie Higieny (PZH) w Warszawie. Przeprowadzone badania wykazały brak zdolności do inhibitowania testowanych glikozydaz (Rozdział 6). Wynik ten świadczy o tym, że rodzaj i rozmiary podstawnika w pozycji C₁ w **387** odgrywa kluczowe znaczenie w wiązaniu tego związku z miejscem aktywnym enzymu.

Niezadowolające wartości aktywności biologicznej iminocukrów **22**, **23** skłoniły mnie do rozwinięcia zaprezentowanej metodologii syntezy. Szczególny nacisk położyłem na transformację grup hydroksymetylowych, gdyż jak to pokazał przykład pary **387/23** oraz wcześniejsze prace prowadzone przez Pańniczka,¹²⁻¹⁴ ich obecność obniża aktywność biologiczną iminocukrów. Przystępując do realizacji tego zadania, zadałem sobie pytanie, na którym etapie syntezy dokonywać modyfikacji grupy CH₂OH. Zaproponowałem dwie strategie: (1) modyfikacje na wczesnym etapie syntezy, które przewidują transformacje podstawników izoksazolidyny (np. **379a**), (2) modyfikacje na późnym etapie syntezy, tj. po utworzeniu pirolizydyny lub indolizydyny. W kolejnych rozdziałach przedstawię przykłady zastosowania obu strategii.

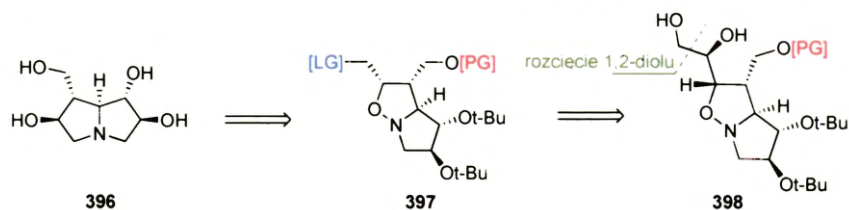
5.4. Synteza 2,6-dihydroksyhastaneciny

Przeprowadzona analiza wykazała, że wychodząc z tego samego substratu co w syntezie związków **22** i **23** (**122**), można również uzyskać dihydroksylową pochodną hastaneciny **396** poprzez usunięcie grupy CH₂OH przy C₃ w pirolizydynie **23**. (-)-Hastanecina **333**, podobnie jak inne zasady necinowe: (-)-kroalbinecina **194**, (+)-makronecina **329** czy (+)-labumina **330**, stanowią fragment strukturalny wielu cytotoksyn głównie pochodzenia roślinnego. Ich wspólną cechą strukturalną jest ta sama względna konfiguracja na atomach C₁ i C_{7a}. Taką samą konfigurację mają posiadają pirolizydyny uzyskane z adduktu **122** (np. **23**). W porównaniu z macierzystą strukturą **333** docelowa pochodna **396** posiada dwie dodatkowe grupy przy C₂ i C₆. Grupy te mogą w prosty sposób zostać usunięte lub też konfiguracja centrów z którymi są połączone może zostać odwrócona. Bliski analog związku **396**, piroizydyna **331**, został otrzymany przez zespół Wightmana w syntezie opartej na cykloaddycji do nitronu **212**.^{176c} Nie zbadano jednak aktywności biologicznej uzyskanego alkaloidu.

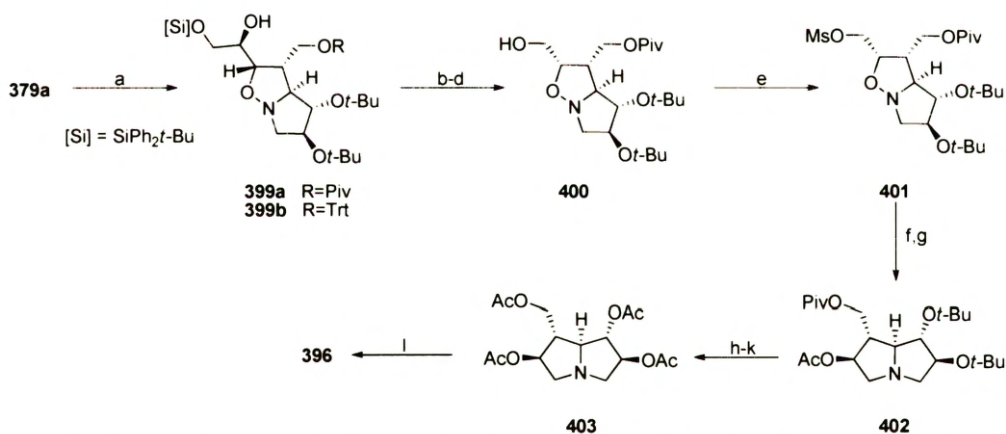


Na Schemacie 5.4 przedstawiłem analizę retrosyntenetyczną. Uznałem, że kluczową transformację – usunięcie grupy hydroksymetylowej – najlepiej będzie dokonać na wczesnym etapie syntezy, tj. przed utworzeniem pirolizydyny. Przeprowadzenie takiej transformacji na późnym etapie syntezy, po utworzeniu pirolizydyny, nie jest rzeczą łatwą o czym będzie mowa w dalszej części rozdziału (Rozdział 5.7). Docelową

pirolizydynę **333** można uzyskać z izoksazolidyny **397** po uprzednim zróżnicowaniu obu grup hydroksymetylenowych. Ten zaś związek planowałem otrzymać z **398** poprzez rozcięcie 1,2-diolu.



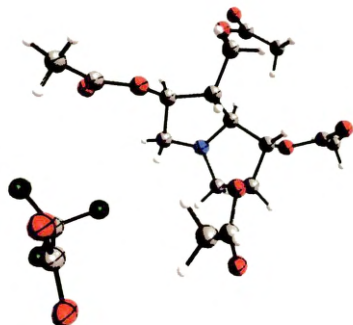
Szczegółowy przebieg syntezy przedstawia Schemat 5.5. W pierwszym etapie selektywnie zabezpieczyłem I-rzędową grupę hydroksylową w diolu **379a**. Mój wybór padł na zabezpieczenie piwaloilowe, umożliwiające selektywne acylowanie I-rzędowej funkcji hydroksylowej w obecności wolnej grupy II-rzędowej. Pierwsze reakcje prowadziłem przy użyciu chlorku piwaloilu w pirydynie wobec katalitycznych ilości DMAP-u w 60-70°C. Jednak uzyskiwane wydajności produktu **399a** nie przekraczały 60% po 48h. O wiele lepsze rezultaty uzyskałem, prowadząc reakcję w chlorku metylenu wobec stechiometrycznych ilości DMAP-u w temperaturze pokojowej (wyd. 80%, 2-3h). Równoległe przebadałem efektywność zabezpieczenia rozpatrywanej grupy resztą tritylową. Uzyskiwane wydajności reakcji z chlorkiem tritylu były, jednakże niezadowolające (40-45%, **399b**).



Schemat 5.4. Odczynniki i warunki: a) PivCl, DMAP, CH₂Cl₂, t.p., 80%; b) TBAF, THF, t.p.; c) NaIO₄, MeOH, t.p.; d) NaBH₄, MeOH, t.p., 83% (3 etapy); e) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C potem t.p., 92%; f) H₂, Pd/C, AcOEt-MeOH (4:1), t.p.; g) Ac₂O, Et₃N, t.p., 89% (2 etapy); h) LiAlH₄, Et₂O, t.p.; i) Ac₂O, Et₃N, t.p.; j) CF₃COOH, t.p. k) Ac₂O, Et₃N, t.p., 68% (4 etapy). l) 1% NH₃ w MeOH, t.p., 93%.

Uzyskaną pochodną piwaloilową **399a** poddałem następnie sekwencji reakcji obejmującej desililowanie, rozcięcie uzyskanego diolu za pomocą nadjodanu sodu w metanolu oraz redukcję powstałego aldehydu do alkoholu **400** za pomocą borowodorku sodu (Schemat 5.5). Całkowita wydajność tej sekwencji, prowadzona bez wydzielenia pośrednio powstających produktów wyniosła 83%. Wolną grupę hydroksylową w alkoholu **400** poddałem mesylowaniu. Powstały mesylan **401** poddałem wodorolizie prowadzącej do utworzenia pirolizydyny, którą wydzieliłem jako pochodną acetylową **402**. W kolejnych etapach przeprowadziłem procedurę odbezpieczenia/acetylowania w celu uzyskania peracetylowanego alkaloidu. Ze względu na odporność grupy piwaloilowej w standardowo stosowanych przeze mnie warunkach deacetylowania (amoniak w metanolu), grupę tę usunąłem poprzez redukcję glinowodokiem litu. Zabezpieczenia *tert*-butylowe jak zwykle usunąłem za pomocą kwasu trifluoroctowego. W ten sposób uzyskałem peracetylowaną pochodną docelowego związku **403**. Jego

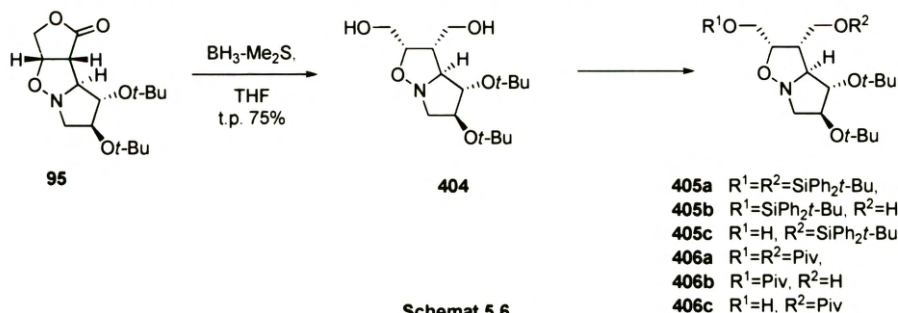
strukturę potwierdziły wyniki rentgenowskiej analizy strukturalnej monokryształów soli pirolizydyny **403** z kwasem trifluorooctowym (Rys. 5.1). Po zdeacetylowaniu uzyskałem 2,6-dihydroksyhastanecinę **396** z 28% całkowitą wydajnością wychodząc z adduktu **122**. Przeprowadzane badania biologiczne wykazały, że uzyskana pirolizydyna jest słabym inhibitorem α -D-glukozydazy (Rozdział 6).



Rysunek 5.1. Rentgenowska analiza strukturalna pirolizydyny **402** (sól z kwasem trifluorooctowym).

Wydaje się przypuszczenie, że powyższą syntezę można skrócić, jeśli jako materiał wyjściowy do syntezy użyć addukt **95** (Schemat 5.6). Centrum stereogeniczne pochodzące od chiralnego laktonu zostaje bowiem usunięte w kolejnych etapach syntezy, a stereochemia adduktu jest determinowana konfiguracją nitronu. Postępując w ten sposób, po redukcji pierścienia laktonowego adduktu, wystarczy jedynie selektywnie zabezpieczyć odpowiednią grupę OH w diolu **404**, a drugą zaktywować, uzyskując związek typu **401**.

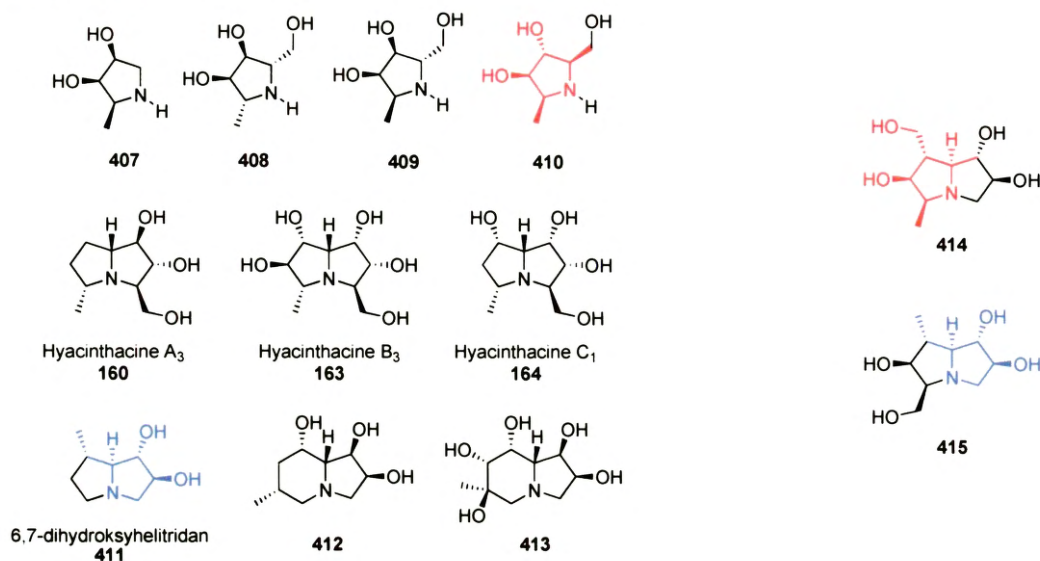
Wadą tego podejścia jest fakt, że reakcja cykloaddycji prowadząca do adduktu **95** przebiega z niższą diastereoselektywnością niż analogiczna reakcja prowadząca do związku **122**. Co więcej, przeprowadzone przeze mnie eksperymenty wykazały, że nie można selektywnie i wydajnie zróżnicować obu grup OH w diolu **404**. Stosując równomolową ilość chlorku siliolowego lub chlorku piwaloilu, zarówno w przypadku siliłowania jak i acylowania, uzyskałem dwuzabezpieczoną pochodną **405a** i **406a** oraz dwie regioizomeryczne mono-pochodne **405b/405c** oraz **406b/406c** bardzo trudne do wydzielenia w postaci czystych regioizomerów (Schemat 5.6). Ich proporcje wynosiły odpowiednio **405a:405b:405c** 4:1.5:1 oraz **406a:406b:406c** 5:1.5:1. W obu przypadkach dominującym był produkt dipodstawiony. Taki rezultat definitywnie wykluczył możliwość rozpoczęcia syntezy **396** z adduktu **95** i uzasadnił zasadność przyjętej strategii.



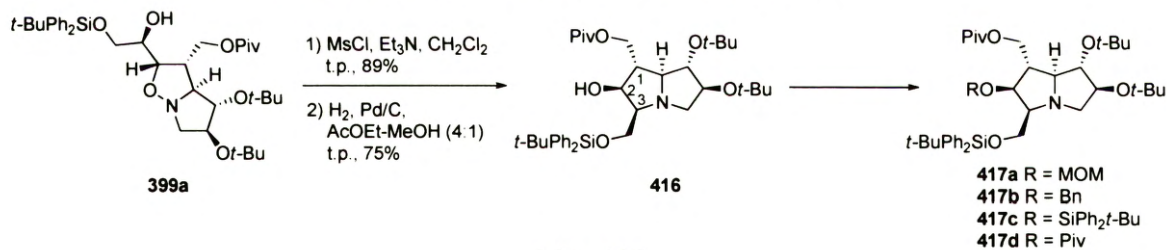
5.5. Synteza metylowych analogów pirolizydyny 23.

Jedną z możliwych transformacji grupy CH_2OH jest deoksygenacja prowadząca do grupy metylowej. Podstawnik metylowy można spotkać w wielu iminocukrach. Występuje on w iminoalditolach **407-410** będących inhibitorami α -L-fukozydazy. Grupa metylowa jest także elementem strukturalnym kilku z przedstawionych wcześniej hjacyncytyn **160**, **163**, **164**. C-metylowym alkaloidem jest również 6,7-dihydroksyhelitridan **411**, który jest hepatotoksyną pochodzenia roślinnego.¹³⁶ W tym roku ukazała się praca, w której wykazano, że 6-C-

metylowe analogi (+)-L-swansoniny (na przykład **412**, **413**) są silniejszymi inhibitorami α -L-ramnozydazy niż sama L-swansonina (**ent-6**).²²³



Mając na uwadze wymienione wyżej związki postanowiłem przeprowadzić syntezę metylowych analogów związku **23** – pirolizydyn **414** i **415**. Pierwszą można uznać za bicykliczny analog pirolidyny **410**, natomiast druga jest analogiem helitridanu **411**. W obu przypadkach zdecydowałem się na przeprowadzenie kluczowej transformacji na późnym etapie syntezy tj. po utworzeniu pirolizydyny.



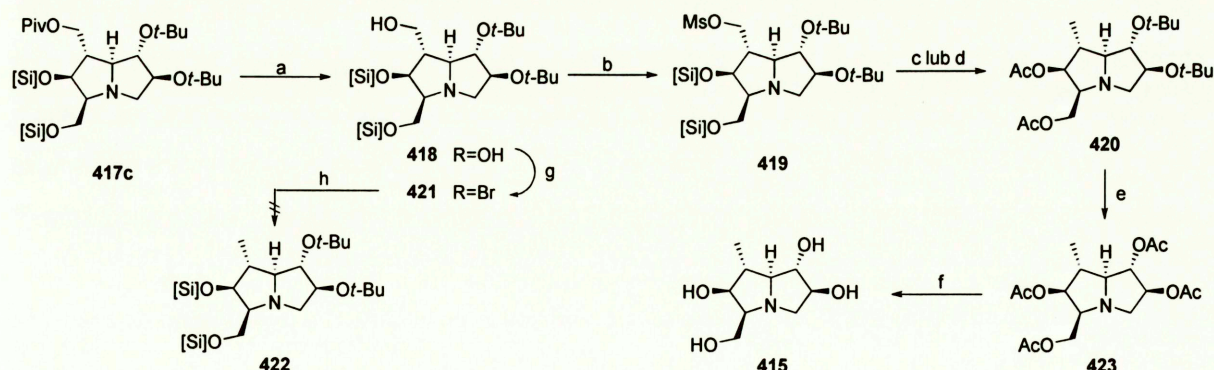
Przystępując do tego projektu izoksazolidynę **399a**, wykorzystaną w syntezie **396**, przekształciłem w pirolizydynę **416** stosując standardową procedurę (Schemat 5.7). W uzyskanym związku **416** obie pierwszorzędowe grupy OH posiadają różne zabezpieczenia, co umożliwia ich różnicowanie na kolejnych etapach syntezy. Zabezpieczenie drugorzędowej funkcji hydroksylowej w **416** pozwoliłoby uzyskać właściwy materiał (**417**) do dalszych transformacji.

Próby zabezpieczenia grupy hydroksylowej przy C₂ za pomocą eteru chlorometylometylowego wobec zasady (Et₃N lub *i*-Pr₂NEt) zakończyły się niepowodzeniem. Udało mi się uzyskać jedynie niewielką ilość produktu **417a**. Za każdym razem obserwowałem rozpad substratu w warunkach reakcji (widma MS). Negatywne rezultaty przyniosły również próby benzylowania. Zarówno w klasycznych warunkach Williamsona (NaH, BnX, THF) jak i warunkach katalizy przeniesienia międzyfazowego nie obserwowałem tworzenia docelowego eteru benzyloвого **417b**. Niepowodzeniem skończyła się również próba benzylowania w warunkach obojętnych (BnBr, Ag₂O w octanie etylu). Na podstawie chromatografii TLC odnotowałem zanik substratu, a w jego miejsce pojawił

²²³ A. Hakansson, J. van Ameijde, G. Home, R. Nash, M. Wormald, A. Kato, G. Besra, S. Gurcha, G. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 179.

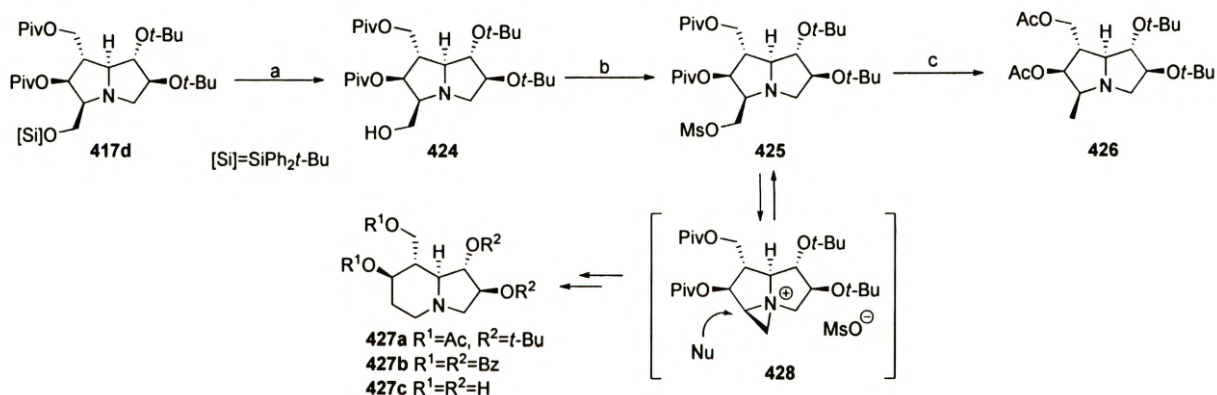
się o wiele bardziej polarny produkt. Analiza widma MS mieszaniny poreakcyjnej, wykazała powstanie czwartorzędowej soli amoniowej na skutek alkilowania bromkiem benzylu atomu azotu wyjściowej pirolizydyny. Ta obserwacja pozwoliła mi wyciągnąć wniosek, że w przypadku wcześniejszych prób, obserwowany rozpad substratu był wynikiem degradacji Hoffmanna tworzącej się czwartorzędowej soli w warunkach silnie zasadowych. Alternatywna metoda benzylowania za pomocą 2,2,2-trichloroacetimidatu benzylu w środowisku kwaśnym nie dawała powtarzalnych wyników (rozrzut wydajności reakcji 15-60%). Nie mogąc efektywnie przeprowadzić zabezpieczenia prowadzącego do uniwersalnych pirolizydyn **417a** lub **417b**, zdecydowałem się wprowadzić korektę przyjętej koncepcji syntezy. Związek **416** wobec nadmiaru chlorku *t*-butylo-difenylosililowego przekształciłem w disililową pochodną **417c** z ok. 60% wydajnością. Ta sama reakcja z *t*-butylo-dimetylowym chlorosilanem tworzyła produkt z zaledwie 40% wydajnością. Analogicznie w reakcji z chlorkiem piwaloilu uzyskałem diacylowaną pochodną **417d** również z ok. 60% wydajnością. Mając oba związki **417c** i **417d** mogłem przystąpić do dalszych etapów syntezy.

Na Schemacie 5.8 przedstawiłem syntezę analogu pirolizydyny **23** z grupą metylową przy C₁ (**415**). W związku **417c** zabezpieczenie acylowe usunąłem przez redukcję wodorkiem diizobutyloglinowym w toluenie. Powstały alkohol **418** poddałem reakcji z chlorkiem mesylu. Otrzymany mesylan **419** pod wpływem glinowodoru litu ulega redukcji do grupy metylowej. W warunkach reakcji związek ulega również desililowaniu, stąd koniecznym jest użycie nadmiaru reduktora. Po acetylowaniu surowego produktu uzyskałem pirolizydynę **420**. Wydajność tej transformacji wyniosła ok. 54%. Zmiana reduktora z LiAlH₄ na LiEt₃BH oraz następcze desililowanie i acetylowanie pozwoliły mi na uzyskanie pirolizydyny **420** z wyższą, 68% wydajnością, ze względu na prostszą izolację produktu. Trzecia strategia obejmująca wymianę grupy OH w **418** na brom i redukcję halogenopochodnej **421** wodorkiem tributyllocyny do **422** zakończyła się niepowodzeniem na skutek niskiej wydajności substytucji (ok. 25%) oraz rozpadu bromopochodnej **421** w warunkach reakcji rodnikowej. Uzyskaną pirolizydynę **420** przekształciłem w pirolizydynę **423**, a tą z kolei w docelowy związek **415** postępując jak we wcześniejszych syntezach. Sumaryczna wydajność syntezy licząc od związku **417c** wyniosła 45% (8 etapów), natomiast licząc od adduktu **122** – ok. 12% (14 etapów). Przeprowadzone w PZH testy aktywności biologicznej wykazały brak zdolności inhibicji wybranych glikozydaz przez związek **415** (Rozdział 6).



Schemat 5.8. Odczynniki i warunki: a) DIBAL-H, toluen, -78°C, 90%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C potem t.p., 93%; c) i. LiAlH₄, Et₂O, t.p., ii. Ac₂O, Et₃N, 0°C potem t.p., 54% (2 etapy); d) i. LiBHET₃, THF, t.p., ii. TBAF, THF, t.p., iii. Ac₂O, Et₃N, 0°C potem t.p., 68% (3 etapy); e) i. CF₃COOH, ii. Ac₂O, Et₃N, 0°C potem t.p., 86% (2 etapy); f) 1% NH₃ w MeOH, t.p., 91%, g) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C potem t.p., 25%; h) Bu₃SnH, AIBN, toluen, t.w.

Równoległe do prac nad wprowadzeniem grupy Me w pozycje C₁ w **23** (**415**) prowadziłem badania nad analogiczną transformacją grupy CH₂OH przy C₃ w pirolizydynie **23**. Przyjąłem analogiczną metodę jak w syntezie pirolizydyny **415**. Wychodząc ze związku **417d**, po usunięciu zabezpieczenia silylowego w reakcji z fluorkiem tetrabutylamoniowym, alkohol **424** poddałem mesylowaniu (**425**, Schemat 5.9). Następca redukcja glinowodorkiem litu i acetylowanie dała skomplikowaną mieszaninę produktów. Wyniki analizy metodą spektrometrii mas wykazały znaczny udział w mieszaninie poreakcyjnej związków o masie odpowiadającej oczekiwanej strukturze **426**. Analizując szczegółowo widmo NMR mieszaniny poreakcyjnej nie zaobserwowałem charakterystycznego dubletu w zakresie 1-1.5 ppm, który odpowiadałby grupie metylowej w **426**. Dopiero usunięcie grup *t*-Bu i Ac oraz zabezpieczenie wolnych grup hydroksylowych w reakcji chlorkiem benzoilu pozwoliło mi na wydzielenie niewielkiej ilości produktu, który na podstawie widma NMR zidentyfikowałem jako indolizydynę **427c**. Wydajność tego produktu była niska (20%). Również jego czystość nadal była niezadowalająca. Przeprowadzona przeze mnie żmudna kilkukrotna chromatografia nie dała oczekiwanego rezultatu²²⁴ – uzyskany produkt nadal posiadał 10-15% zanieczyszczeń. Co więcej, sama synteza daje niepowtarzalne wyniki i niejednokrotnie podczas eksperymentów nie uzyskiwałem pożądanego produktu, a w widmie MS obserwowałem sygnały świadczące o daleko idącej degradacji substratu.



Schemat 5.9. Odczynniki i warunki: a) TBAF, THF, t.p., 93%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -15°C potem t.p., 92%; c) i. LiAlH₄, Et₂O, t.p., ii. Ac₂O, Et₃N, 0°C potem t.p.

Powstanie indolizydyny **427a**, która jest pochodną indolizydyny **219** uzyskanej przez Sochę,⁸ nie jest niczym zaskakującym, jeśli uwzględnić fakt, że mesylan **425** może występować w równowadze z azirydyną **428**. Chromatografia TLC jak i analiza MS potwierdziły niewielki udział tej formy.²²⁵ Tego typu transformacja aktywowanych hydroksymetylopirolidyn do odpowiednich piperidyn pod wpływem różnych nukleofilii jest znana w literaturze i była szeroko badana przez Cossy (Schemat 5.10).²²⁶ Grupa prof. Cossy z powodzeniem zastosowała tą metodologię w syntezie wielu związków naturalnych i ich analogów, w tym również kilku iminocukrów.²²⁷

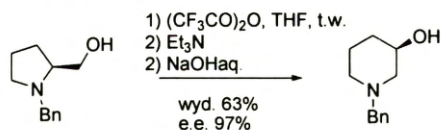
²²⁴ Zasadniczy problem odnośnie związku **427**, ale również wielu innych uzyskanych przeze mnie pirolizydyn i indolizydyn, związany jest z niezmiernie trudną wizualizacją związku w trakcie prowadzenia chromatografii TLC. W wielu przypadkach jedynie wizualizacja przy użyciu roztworu ninhydryny daje rezultaty. Posiadanie przez związek układów chromoforowych (jak na przykład grup Bz w **427**) również nie jest gwarantem możliwości wizualizacji związku w świetle UV ze względu na słabą absorpcję tego typu związków.

²²⁵ Analiza TLC świeżo przygotowanego roztworu związku **425** wskazywała obecność tylko jednego związku. Powtórzona po kilku godzinach analiza wykazała obecność również drugiego bardzo polarnego związku. Analiza MS w trybie jonów dodatnich wykazała obecność jonu o masie odpowiadającej kationowi **428**.

²²⁶ J. Cossy, C. Dumas, P. Michel, D. Gomez Pardo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 549.

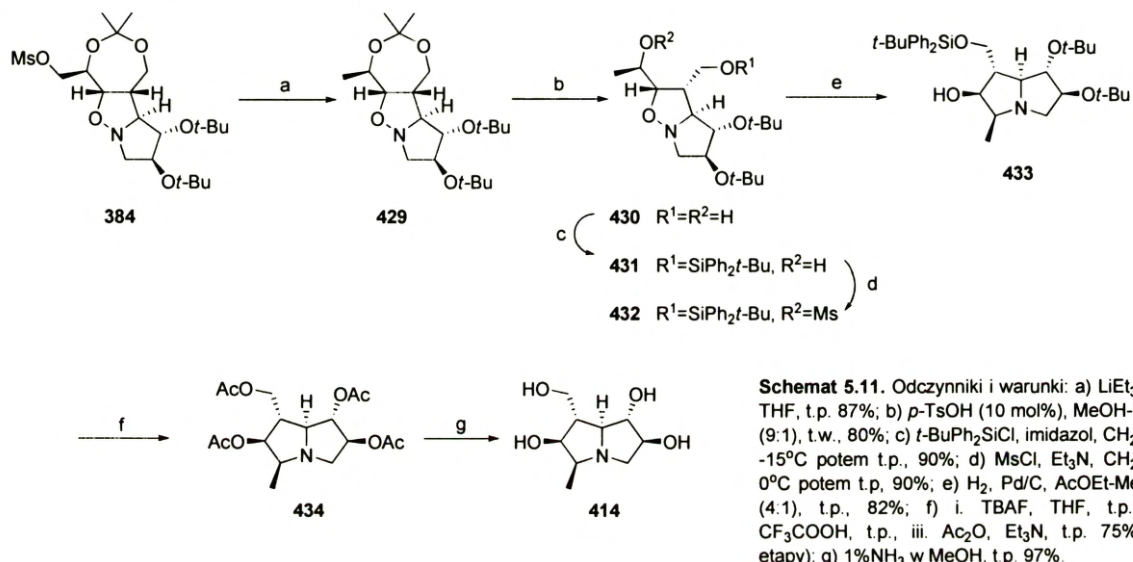
²²⁷ (a) J. Cossy, C. Dumas, D. Gomez Pardo, *Synlett* **1997**, 905; (b) J. Cossy, C. Dumas, D. Gomez Pardo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1343; (c) J. Cossy, C. Dumas, D. Gomez Pardo, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693; (d) J. Cossy, A. Mirguet, D. Gomez Pardo, *Synlett* **2001**, 1575; (e) A. Brandi, S. Cicchi, V. Paschetta, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9357; (f) I. Dechamps, D. Gomez Pardo, P. Karoyan, J. Cossy, *Synlett* **2005**, 1170;

Należy podkreślić jednak, że zaprezentowana przeze mnie transformacja jest pierwszym przykładem użycia najprostszego nukleofila - anionu wodorkowego.



Schemat 5.10

W przypadku reakcji prowadzonej wobec LiEt_3BH nie uzyskałem zadowalających wyników. Z tego powodu prace nad tą transformacją przerwałem.



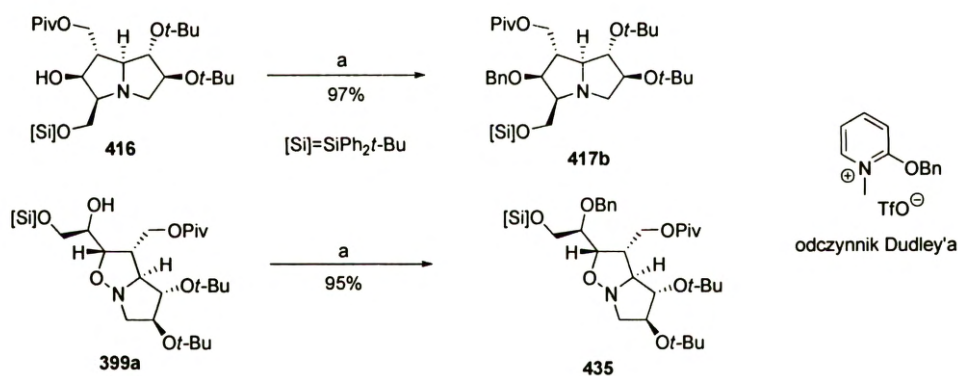
Ze względu na to, że nie mogłem uzyskać metylowej pochodnej **414** w zaplanowany pierwotnie sposób, zmieniłem koncepcję syntezy. Uznałem, że w przypadku **414**, o wiele korzystniej będzie przeprowadzić kluczową transformację na wczesnym etapie syntezy (Schemat 5.11). Szczególnie interesujący okazał się mesylan **384**, będący jednym z produktów pośrednich w syntezie indolizydyny **22**. Pod wpływem LiBHET_3 w tetrahydrofuranie funkcję mesylanową zredukowałem uzyskując izoksazolidynę **429** (Schemat 5.11). Następnie usunąłem zabezpieczenie acetalowe otrzymując diol **430**. Wcześniej stosowana metoda usunięcia zabezpieczenia izopropylidenu za pomocą 80% kwasu octowego (Schemat 5.11), okazała się być zbyt drastyczną w przypadku związku **429** – w trakcie reakcji obserwowałem również usunięcie grup *tert*-butylowych. Przeprowadzenie reakcji w mieszaninie metanolu i wody (9:1) z dodatkiem ok. 10 mol% kwasu *p*-toluenosulfonowego pozwoliło na selektywne odbezpieczenie 1,4-diolu bez naruszenia zabezpieczeń *tert*-butylowych. W kolejnych etapach pierwszorzędową grupę hydroksylową w związku **430** selektywnie zabezpieczyłem w reakcji z chlorkiem *t*-butylodifenylosililowym (**431**), natomiast drugorzędowy hydroksyl zmesylowałem (**432**). W wyniku wodorolizy związek **432** przekształciłem w pirolizydynę **433**. Pod wpływem kwasu trifluorooctowego w związku **433** usunąłem grupy *t*-butylowe oraz zabezpieczenie sililowe. Powstały tetraol zacytowałem. Z czteroactanu **434**, po usunięciu grup acetylowych, otrzymałem docelową pirolizydynę **414**.

(g) R. Roudeau, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2388; (h) M. Mena, J. Bonjoch, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5930; (i) I. Dechamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9082; (j) I. Dechamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4224.

Wydajność syntezy iminocukru **414** licząc od mesylanu **384** wyniosła 34%, natomiast całkowita wydajność w przeliczeniu na wyjściowy cykloaddukt **122** wyniosła 23%. Badania aktywności biologicznej związku **414** wykazały, że jest on słabym inhibitorem β -D-glukozydazy (Rozdział.6).

Na zakończenie tego podrozdziału chciałbym wrócić do zasygnalizowanego na początku problemu dotyczącego trudności w zabezpieczeniu grupy hydroksylowej przy C₂ w pirolizydynie **416**. W tym miejscu należy zaznaczyć, że problem ma charakter ogólny – również w przypadku izoksazolidyny **389** czy **399a** nie byłam w stanie zabezpieczyć drugorzędowego alkoholu w postaci eteru benzyłowego lub metoksymetylowego.

Długotrwałe poszukiwania pozwoliły znaleźć właściwe rozwiązanie. Oba typy substratów: pirolizydynę **416** lub izoksazolidynę **389/399a** można wydajnie poddać benzyłowaniu w środowisku obojętnym stosując jako czynnik benzyłujący odczynnik Dudley'a, tj. tryflan *N*-metylo-2-benzyloksypirydyniowy (Schemat 5.12) łatwy do uzyskania z 2-chloropirydyny.²²⁸ Według autorów benzyłowanie będzie najlepiej w wrzącym PhCF₃ wobec 2 równoważników odczynnika oraz 2 równoważników MgO.²²⁸ Poszukując najlepszych warunków reakcji wykazałem, że w przypadku pirolizydyny **416** i izoksazolidyny **399a**, zabezpieczanie przebiega wydajnie w wrzącym benzenie i przy zastosowaniu zaledwie 1.2-1.3 równoważnika odczynnika Dudley'a (Schemat 5.12) tworząc odpowiednie O-benzyłowane pochodne (**417b**, **435**) z co najmniej 95% wydajnością.²²⁹



5.6. Synteza aminoiminocukrów.

Jak przedstawiłem na początku niniejszego rozdziału grup CH₂OH, które są obiektem dalszych przemian pochodzą od pierścienia laktonowego. Stąd oczywistym było, że na jednym z etapów moich badań koniecznym będzie znalezienie odpowiedzi na pytanie: co, oprócz prostej redukcji do diolu, można zrobić z pierścieniem laktonowym.

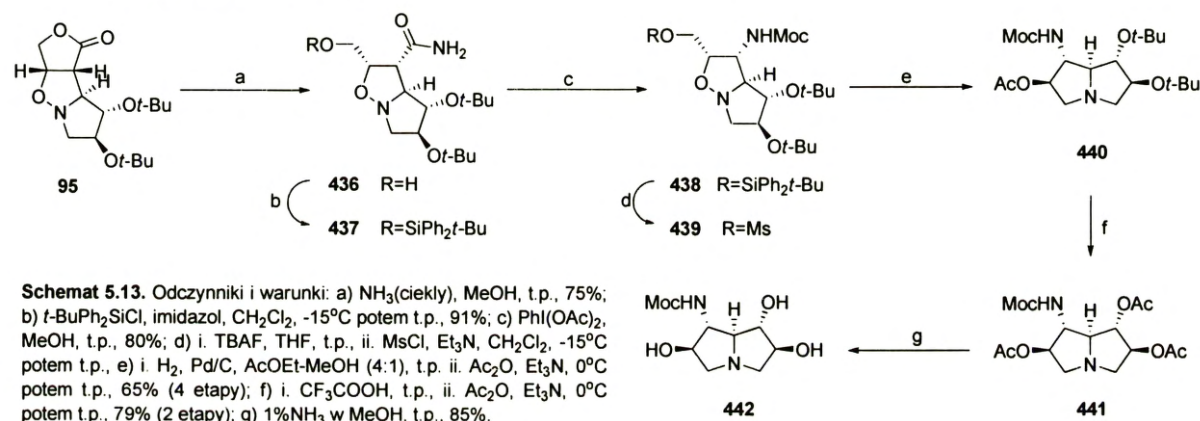
Socha wykazał,⁸ że pod wpływem metanolu wobec bezwodnego węgla potasu można otworzyć sześciocłonowy pierścień laktonowy cykloadduktu uzyskując hydroksyester. Jak wykazałem taka transestryfikacja jest również częściowo możliwa dla adduktów z pierścieniem γ -laktonowym. Reakcja będzie

²²⁸ (a) K. Poon, S.E. House, G. Dudley, *Synlett* **2005**, 3142; (b) K. Poon, G. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923; (c) K. Poon, G. Dudley, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 295; (d) ALDRICH *ChemFiles* **2007**, *7*, 3.

²²⁹ Należy w tym miejscu zaznaczyć, że w przypadku związku **417b** obecność podstawnika benzyłowego znacznie zwiększa polarność tego związku w stosunku do wyjściowego alkoholu (**416** R_f=0.33 w układzie heksan-octan etylu 4:1, a dla **417b** R_f=0.12 w układzie heksan-octan etylu 1:1 przy czym na płycie TLC związek się smuży).

zarówno w środowisku zasadowym jak i kwaśnym o czym mogą świadczyć dane z widm MS mieszanin reakcyjnych. Jednak ze względu na większą trwałość laktonu, nie sposób wydzielić hydroksyestru, gdyż spontanicznie cyklizuje w trakcie przerobu.

Pierścień γ -laktonu można natomiast poddać amonolizie. Na przykład addukt **95** pod działaniem ciekłego amoniaku z dodatkiem bezwodnego metanolu daje amid **436** z wydajnością 75% (Schemat 5.13).²³⁰ Ta obserwacja stała się punktem wyjścia do syntezy szeregu związków posiadających grupę aminową dołączoną do pierścienia pirolizydynowego lub indolizydynowego. Aby tego dokonać postanowiłem uzyskany amid poddać przegrupowaniu Hofmanna²³¹ do wolnej aminy lub też, przy doborze odpowiednich warunków reakcji, do zabezpieczonej pochodnej aminy.



Po zabezpieczeniu wolnej grupy hydroksylowej w **436**, *O*-silylowany amid (**437**) poddałem przegrupowaniu Hoffmanna (Schemat 5.13). Szczególnie dobre wyniki uzyskałem prowadząc reakcję w metanolu wobec bis(acetoksy)jodobenzenu.²³² Analiza stałych sprzężenia pomiędzy protonami H₂, H₃, i H_{3a} (³J₂₋₃ = 6.3 Hz, -³J_{3-3a} = 4.3 Hz) w amidzie **438** wykazała, że przegrupowanie przebiegło z retencją konfiguracji na atomie C₃, co jest w zgodzie zdanymi literaturowymi.²³³ Przegrupowanie prowadziło do aminy zabezpieczonej resztą metoksykarbonylową. Z punktu widzenia późniejszego odbezpieczenia, grupa *N*-Moc nie jest dogodna, ze względu na drastyczne warunki usuwania.²³⁴ Dlatego powtórzyłem tę reakcję zastępując metanol *t*-butanolem. Uzyskałem jedynie śladowe ilości docelowego związku. Podobny rezultat otrzymałem prowadząc reakcję z alkoholem benzylovym w acetonitrylu oraz prowadząc reakcję w układzie acetonitryl-woda wobec di(trifluoroacetoksy)jodobenzenu²³⁵ (nie uzyskałem odpowiedniej wolnej aminy). Również reakcja z *t*-butanolem wobec Pb(OAc)₄ we wrzącym DMF nie dała oczekiwanego rezultatu.²³⁶ Przy użyciu klasycznych warunków (MeONa, Br₂, MeOH) następował rozpad substratu.^{236,237} Dalsze poszukiwania przerwałem, a kolejne transformacje przeprowadziłem na *N*-Moc zabezpieczonej pochodnej **438** (Schemat 5.13).

²³⁰ Amid **370** w metanolowym roztworze ulega powolnej recyklizacji do wyjściowego adduktu **95** (po 5 dniach **436/95** 9:1 na podstawie widma NMR w metanolu-*d*₄).

²³¹ E.S. Wallis, J. Lane, *Org. React.* **1946**, 267.

²³² H. Song, W. Chen, Y. Wang, Y. Qin, *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2735.

²³³ (a) D.A. Evans, K.A. Schmidt, C.W. Downey, *Org. Lett.* **2003**, 3, 3009; (b) A.G. Schultz, A. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8259; (c) R. Verma, S.K. Ghosh, *Chem. Commun.* **1997**, 1601.

²³⁴ P. Wuts, E. Greene, *Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis*, wyd. IV, Wiley & Sons, Hoboken, 2007.

²³⁵ M. Almond, J. Simmel, A. Thomson, M. Loudon, *Org. Synth.* **1988**, 66, 132.

²³⁶ D. Mostowicz, Cz. Bełzecki, M. Chmielewski, *Synthesis* **1991**, 273.

²³⁷ P. Radlick, L. Bran, *Synthesis* **1974**, 290.

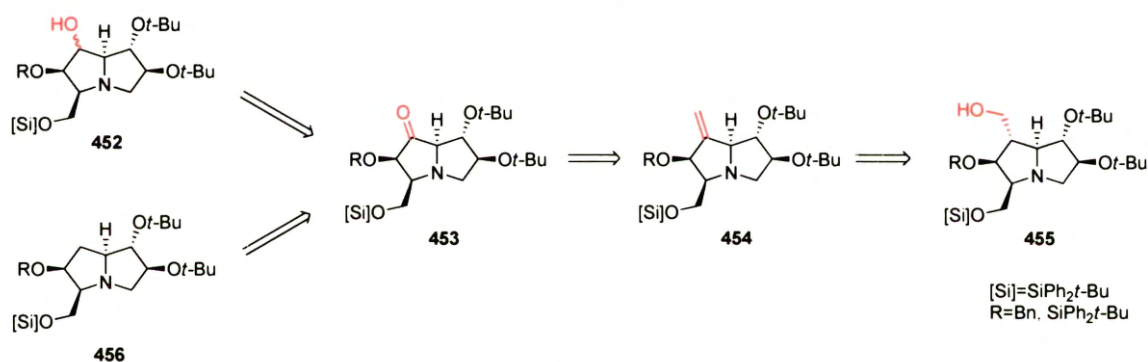
450, która była produktem podwójnego mesylowania wyjściowego diolu. Warto zwrócić uwagę, że obecność grupy mesylowej w pozycji C₃ w indolizydynie **450** pozwala na dalszą funkcjonalizację tej pozycji.

Najefektywniej biegła cyklizacja poprzez reakcję Appela i wodorolizę pośrednio tworzącej się soli amoniowej. W reakcji uzyskałem jeden produkt identyczny z tym, który uzyskałem w syntezie poprzez mesylan. Po standardowym etapowym odbezpieczeniu uzyskałem indolizydynę **443** z 19% wydajnością całkowitą wychodząc z **378a**.

Jak wszystkie otrzymane alkaloidy, również aminoiminocukry **440** i **443** zostały przebadane pod kątem inhibicji glikozydaz. Niestety zarówno pirolizydyna **440** jak i indolizydyna **450** nie wykazały aktywności biologicznej w kierunku inhibicji testowanych glikozydaz.

5.7. Transformacje grupy CH₂OH przy C₁ w pirolizydynie **23**.

Na koniec chciałbym przedstawić wyniki prac nad najważniejszą spośród badanych przeze mnie transformacji tj. konwersją grupy hydroksymetylowej do grupy hydroksylowej lub jej całkowite usunięcie z pozycji C₁ w pirolizydynie **23**. Już pierwsze eksperymenty wykazały, iż postawione przede mną zadanie nie jest trywialne. Zaproponowaną na samym początku prac strategię przedstawia Schemat 5.15.

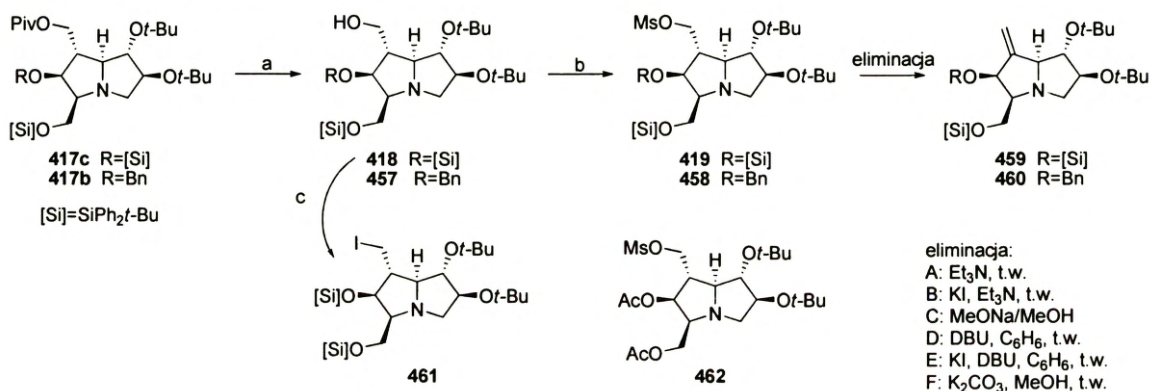


Docelowe pochodne typu **452** można uzyskać z ketonu **453**, który byłby produktem ozonolizy pirolizydyny **454** z *exo*-cyklicznym wiązaniem podwójnym. To wiązanie podwójne zamierzałem wytworzyć poprzez eliminację wody z alkoholu **455**. Co więcej, deoksygenacja funkcji karbonylowej pozwoliłaby na uzyskanie 1-deoksy pochodnych pirolizydyny **23** o ogólnej strukturze **456** (Schemat 5.15).

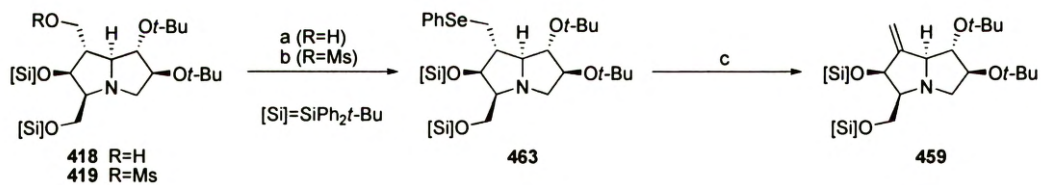
Wstępne prace prowadziłem na dwóch pirolizydynach **417b** i **417c** różniących się zabezpieczeniem grupy hydroksylowej przy C₂ (Schemat 5.16). Po usunięciu grupy acylowej za pomocą wodoru diizobutyloglinowego uzyskane alkohole **418** i **457** poddałem reakcji z chlorkiem mesylu. Otrzymane mesylany **419** i **458** poddałem reakcjom eliminacji. Niestety w żadnej z metod wymienionych na Schemacie 5.15 nie uzyskałem olefin **459** i **460**. Prowadząc reakcję w temperaturze pokojowej zwykle odzyskiwałem wyjściowy alkohol, natomiast podwyższenie temperatury reakcji powodowało degradację substratu. Negatywny efekt dały również próby przeprowadzenia eliminacji dla jodopochodnej **461** otrzymanej z alkoholu **418**. Również uproszczenie struktury mesylanu **462** nie przyniosło oczekiwanego rezultatu.

Wobec powyższych niepowodzeń postanowiłem przeprowadzić eliminację w wariacie wewnątrzcząsteczkowym. W tym celu postanowiłem uzyskać odpowiednią selenową pochodną (Schemat 5.16).

Bezpośrednia wymiana grupy OH na grupę PhSe za pomocą *o*-NO₂PhSeCN wobec PBU₃ (reakcja Grieco-Sharplessa) nie powiodła się.²⁴² W standardowych warunkach nie obserwowałem tworzenia produktu. Więcej szczęścia miałem w przypadku substytucji mesylanu w **354** anionem selenkowym generowanym *in situ* z PhSeH za pomocą wodoru sodu lub z PhSeSePh pod wpływem borowodoru sodu. Bez względu na sposób prowadzenia reakcji i nadmiar odczynnika wydajność pochodnej selenowej **397** nie przekroczyła 40%. Próba utlenienia selenu do selenotlenku i wewnątrzcząsteczkowa eliminacja zakończyły się niepowodzeniem. W widmie masowym mieszaniny poreakcyjnej nie znalazłem pików molekularnego odpowiadającego produktowi **459**, natomiast znaczna liczba sygnałów o mniejszych masach sugerowała degradację substratu lub produktu. Prawdopodobnym wytłumaczeniem może być tworzenie *N*-tlenku pod wpływem nadtlenu wodoru, który jest nietrwały i ulega rozpadowi.



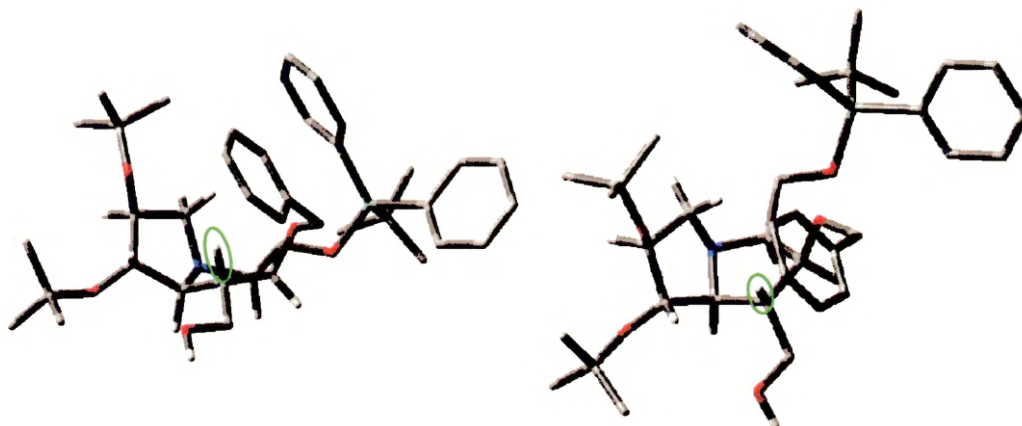
Schemat 5.16. Odczynniki i warunki: a) DIBAL-H, toluen, -78°C; dla **418** wyd. 92%, dla **457** wyd. 83%; b) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, dla **419** wyd. 90%, dla **458** wyd. 89% c) I₂, PPh₃, CH₂Cl₂, ok. 40%.



Schemat 5.17. Odczynniki i warunki: a) *o*-NO₂PhSeCN, PBU₃, THF, t.p.; b) PhSeH, NaH, THF, t.p. lub PhSeSePh, NaBH₄, DMF, t.p.; c) 30% H₂O₂, CH₂Cl₂.

W celu wyjaśnienia braku reakcji eliminacji ponownie sięgnąłem po metody obliczeniowe oparte na modelowaniu molekularnym. Na Rysunku 5.2 w dwóch rzutach przedstawiłem alkohol **457**. Jak widać na obu strukturach, proton H₁, który musi być oderwany w trakcie eliminacji, jest silnie osłonięty zarówno przez pięciocłonowy pierścień układu bicyklicznego, jak i przez objętościowe grupy w pozycjach C₂ i C₃. W ten sposób dostęp do tego protonu dla zasady jest bardzo ograniczony. Przedstawione struktury pośrednio tłumaczą również trudności w tworzeniu selenowej pochodnej **463**. Niskie wydajności w trakcie wprowadzania reszty PhSe są wynikiem przeszkód sterycznych wywołanych obecnością podstawnika w pozycji C₂ oraz grupy *t*-butylowej w pozycji C₇. Przeprowadzone przeze mnie analizy wykazały również, iż nawet uproszczenie struktury alkoholu poprzez zmianę zabezpieczeń grup hydroksylowych w pozycjach C₂ i C₃ (**462**) nie ma większego wpływu na obniżenie zawady sterycznej w substracie (zaburzenie trajektorii podejścia nukleofila do centrum reakcji).

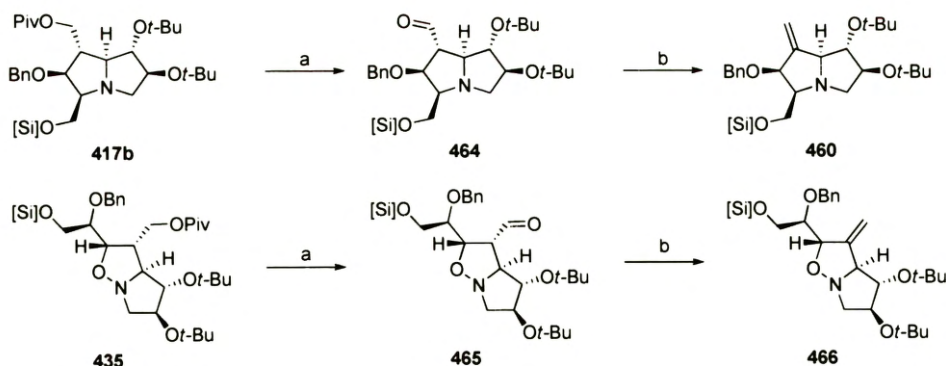
²⁴² (a) K.B. Sharpless, M. Young, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 947; (b) P. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485.



Rysunek 5.2. Najniżej energetyczny konformer alkoholu **457** (dwa rzuty, *HyperChem*, MM+).

Dodatkowa analiza konformacyjna selenotlenkowej pochodnej związku **463** wykazała, że ze względów sterycznych i elektronowych niezbędna do eliminacji synperiplanarna konformacja atomu selenu i protonu H₁ jest energetycznie niekorzystna, co komplikuje przyjętą strategię syntezy. Wobec tych faktów zmuszony byłem do zawieszenia powyższych prac i opracowania nowej koncepcji przeprowadzenia transformacji grupy CH₂OH w grupę hydroksylową.

Dalsze badania nad transformacjami grupy hydroksymetylenowej prowadziłem równolegle zarówno na wczesnym jak i późnym etapie syntezy (Schemat 5.18). W związkach **417b** i **435** usunąłem zabezpieczenia piwaloilowe w standardowych warunkach, a otrzymane alkohole utleniłem do aldehydów **464/465** metodą Swerna.²⁴³ Otrzymane aldehydy przekształciłem następnie w tryflany enoli w warunkach zaproponowanych przez Poissona (Tf₂O, DTBMP).²⁴⁴ Powstałe tryflany poddałem następnie redukcji w warunkach reakcji Stilla.²⁴⁵ Widma MS obu mieszanin poreakcyjnych wykazały brak pików molekularnych pochodzących od olefin **460** i **466**. Duża liczba sygnałów o mniejszych wartościach m/z świadczyła natomiast o degradacji obu substratów w warunkach reakcji.



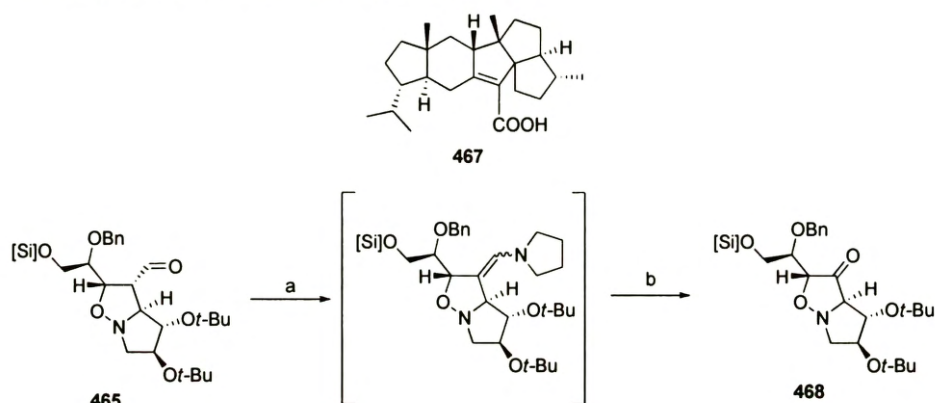
Schemat 5.18. Odczynniki i warunki: a) i. DIBAL-H, toluen, -78°C, 85-90%, ii. (COCl)₂, DMSO, Et₃N, -78°C potem t.p., 60% (dla **464**), 76% (dla **465**); b) i. Tf₂O, DTBMP, ClCH₂CH₂Cl, ii. Bu₃SnH, LiCl, Pd(PPh₃)₄, THF.

²⁴³ G. Tojo, M. Fernandez (ed.), *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*, Springer, 2006, rozdział 2.7, str. 141.

²⁴⁴ S. Pandey, A. Greene, J.-F. Poisson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7769.

²⁴⁵ W. Scott, J.K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.

W trakcie dalszych poszukiwań natknąłem się na interesującą pracę zespołu Hudlicky'ego.²⁴⁶ W pracy tej na jednym z etapów syntezy kwasu retygranowego **467**, otrzymano aldehyd poprzez ozonolizę enaminy. Postanowiłem zastosować tę metodę w realizowanej przeze mnie syntezie. W tym celu aldehyd **465** poddałem reakcji Storka²⁴⁷ z pirolidyną w benzenie wobec sit molekularnych (Schemat 5.19). Uzyskaną enaminę dość trwałą by można było ją obserwować za pomocą chromatografii TLC poddałem bezpośrednio ozonolizie. Niestety w warunkach reakcji nie uzyskałem docelowego ketonu **468**, co więcej nastąpił również częściowy rozpad substratu (udało mi się odzyskać ok. 25% użytego aldehydu).



Schemat 5.19. Odczynniki i warunki: a) pirolidyna, C₆H₆, sita 4A, t.p.; b) O₃, CH₂Cl₂, -78°C.

Równoległe do badań nad transformacją grupy CH₂OH do grupy OH, podjąłem prace nad usunięciem podstawnika hydroksymetylenowego przy C₁ w alkoholu **457** (Schemat 5.19). W pierwszej próbie uzyskany z tego z tego alkoholu aldehyd **464** poddałem dekarbonylacji (**469**) w reakcji Tsuji-Wilkinsona we wrzącym toluenie wobec katalizatora Wilkinsona RhCl(PPh₃)₃.²⁴⁸ Niestety w warunkach reakcji nastąpiła całkowita degradacja wyjściowego aldehydu.

Kolejnym podejściem była próba przeprowadzenia dekarboksylacji w pozycji C₁. W tym celu postanowiłem alkohol **457** utlenić do kwasu karboksylowego (Schemat 5.20).²⁴⁹ Najlepszym utleniaczem okazało się TEMPO wraz z Ph(OAc)₂ jako koutleniaczem. Druga z przebadanych metod utleniania alkoholi bezpośrednio do kwasów karboksylowych, tj. za pomocą RuCl₃ wobec NaIO₄ jako koutleniacza przebiegała równie dobrze, jednak powstający produkt zawierał zanieczyszczenia rutenowe, których nie mogłem usunąć. W przypadku trzeciej z przebadanych metod – PDC w DMF nie byłem w stanie wydzielić produktu z mieszaniny poreakcyjnej. Ze względu na problemy z wydzieleniem wolnego kwasu z mieszaniny poreakcyjnej, surowy kwas poddałem bezpośrednio działaniu diazometanu przeprowadzając go w ester metylowy **470**. Sumaryczna wydajność utleniania (z użyciem TEMPO) i estryfikacji wyniosła ok. 60%. Otrzymany ester, po hydrolizie, przekształciłem w ester Bartona w reakcji z **217** a następnie poddałem dekarboksylacji zgodnie z wcześniej opisaną przez Sochę procedurą.⁸ Niestety widmo MS surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazało brak pików molekularnego

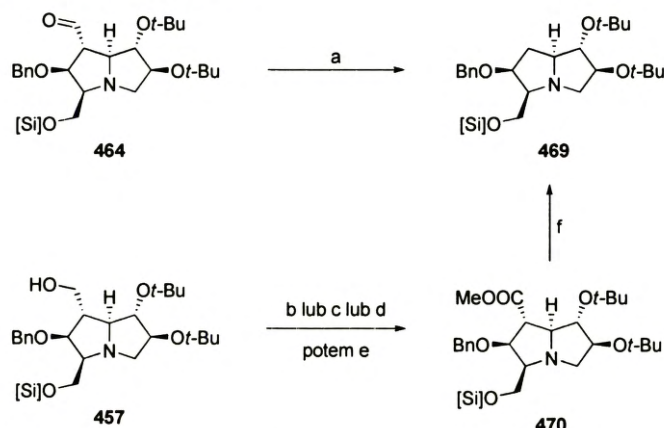
²⁴⁶ T. Hudlicky, L. Radesa-Kart, L.-Q. Li, T. Bryant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3288.

²⁴⁷ (a) G. Stork, R. Terell, J. Szmuszkavicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029; (b) G. Stork, H. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 5128; (c) P.W. Hickmatt, *Tetrahedron* **1982**, 38, 1975 oraz 3363.

²⁴⁸ F. Ziegler, H. Belema, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1083.

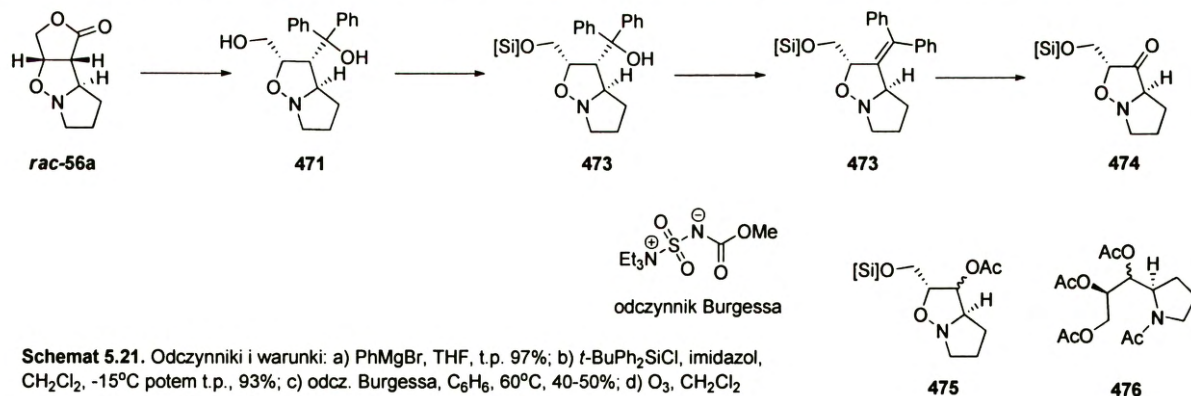
²⁴⁹ G. Tojo, M. Fernandez (ed.), *Oxidation of Primary Alcohols to Carboxylic Acids. A Guide to Current Common Practice*, Springer, 2006.

odpowiadającego produktowi dekarboksylacji (**469**), natomiast duża liczna sygnałów o mniejszym stosunku m/z wskazywała na degradację wyjściowego materiału.



Schemat 5.20. Odczynniki i warunki: a) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, toluen, t.w.; b) PDC, DMF, t.p.; c) TEMPO, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ (1:1); d) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{MeCN-CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ (2:2:3); e) CH_2N_2 , Et_2O ; f) i. LiOH , $\text{THF-H}_2\text{O}$ (1:1), ii. **217**, DCC, DMAP, MeCN, iii. *t*-BuSH, MeCN.

Ostatnią z badanych przeze mnie transformacji przedstawiłem na Schemacie 5.21. Jak związek modelowy w tych eksperymentach wykorzystałem racemiczny addukt **56a**. Pod wpływem bromku fenylomagnezowego nastąpiło otwarcie pierścienia laktonowego. W uzyskanym diolu **471** selektywnie zabezpieczyłem pierwszorzędowną grupę hydroksylową, a następnie benzenowy roztwór trzeciorzędownego alkoholu **472** ogrzewałem z nadmiarem odczynnika Burgessa.²⁵⁰ Uzyskałem w ten sposób olefinę **473** z umiarkowaną wydajnością ok. 40-50%. Jej ozonoliza doprowadziła do powstania benzofenonu i ketonu **474**.



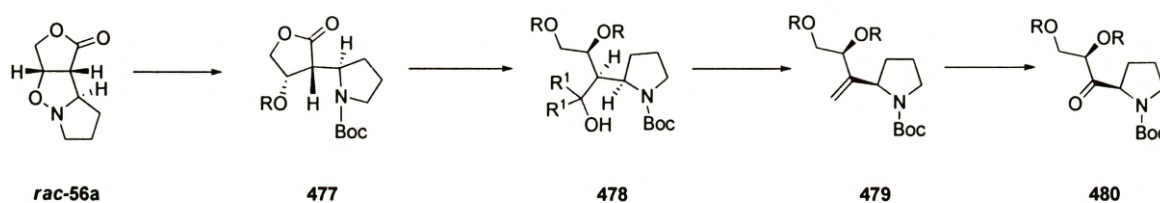
Schemat 5.21. Odczynniki i warunki: a) PhMgBr , THF, t.p. 97%; b) *t*-Bu Ph_2SiCl , imidazol, CH_2Cl_2 , -15°C potem t.p., 93%; c) odcz. Burgessa, C_6H_6 , 60°C , 40-50%; d) O_3 , CH_2Cl_2

W przypadku sterycznie rozbudowanej olefiny **473** ozonoliza biegnie powoli, stąd koniecznym była zmiana standardowych warunków reakcji (temperatura reakcji ok. -10°C w chlorku metylenu). Keton **474** okazał się nietrawny, dlatego w kolejnym eksperymencie postanowiłem przeprowadzić ozonolizę w metanolu, a powstały keton od razu poddać redukcji za pomocą borowodorku sodu z następczym acetylowaniem. W widmie MS mieszaniny poreakcyjnej nie obserwowałem pików molekularnego pochodzącego od spodziewanego produktu **475**, natomiast obecny był sygnał, którego masa odpowiadała strukturze **476**. Wynik ten nie jest nazbyt zaskakujący jeśli uwzględnić fakt, że obecność exocyklicznego wiązania podwójnego może zwiększać naprężenia w

²⁵⁰ (a) E.M. Burgess, H.R. Penton, E.A. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5224; (b) E.M. Burgess, H.R. Penton, E.A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26; (c) E.M. Burgess, H.R. Penton, E.A. Taylor, *Org. Synth.* **1977**, *56*, 40; (d) C. Lambert, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 518; (e) S. Khapi, S. Dey, D. Mat, *J. Indian Inst. Sci.* **2001**, *81*, 461.

pięścienu izoksazolidynowym osłabiając przy tym wiązanie N-O. Zresztą ogólnie rzecz biorąc, nietrwałość struktur **473** i **474** może być przyczyną niskiej wydajności reakcji ich tworzenia. W przypadku syntezy związku **473** konieczność prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze (min. 50°C), dodatkowo komplikuje jego syntezę.

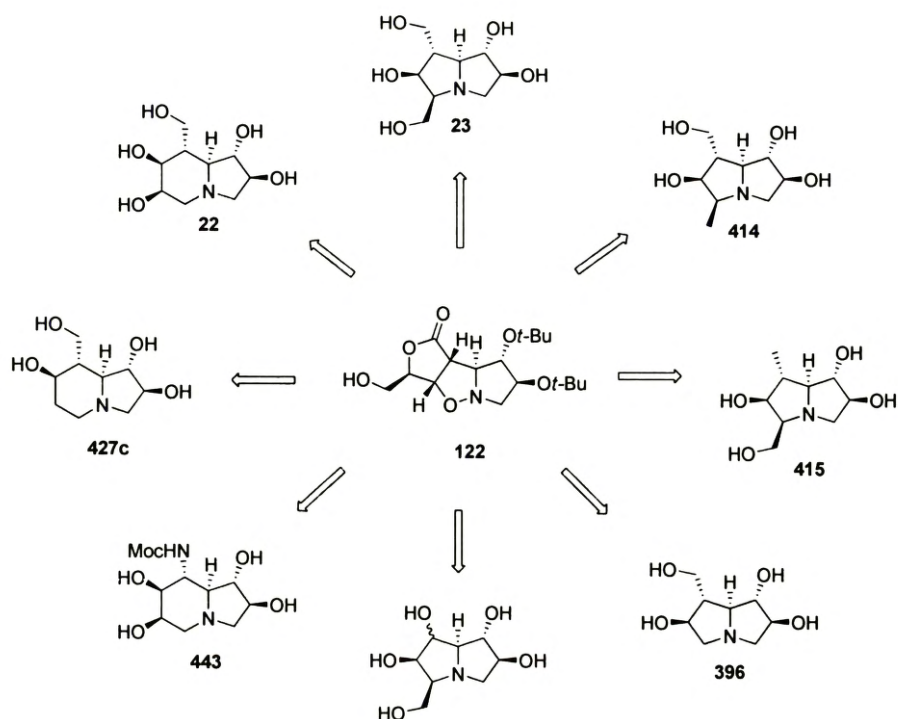
Przedstawiona powyżej metoda jest dość obiecująca jednak wymaga modyfikacji (Schemat 5.22). Przede wszystkim wydaje się słusznym założenie, iż aby uniknąć problemów związanych z nietrwałością olefiny i ketonu, tworzonych w kluczowych etapach syntezy, korzystnym byłoby prowadzenie tych transformacji wtedy, gdy grupa funkcyjna, która jest przedmiotem przemiany, znajduje w łańcuch bocznym. W tym celu związek **56a** należy przekształcić w piperolidynę **477**, którą następnie należy poddać kolejno reakcji z odczynnikiem Grignarda, eliminacji i ozonolizie. Otrzymana w ten sposób piperolidyna **480** mogłaby posłużyć jako substrat w syntezie zaplanowanych iminocukrów. Przedstawiona przeze mnie koncepcja syntezy stanowi punkt wyjścia do obecnie prowadzonych prac w zespole i nie będzie szerzej dyskutowana w niniejszej rozprawie.



Schemat 5.22

5.8. Podsumowanie

W niniejszym rozdziale omówiłem rezultaty prac nad transformacją cykloadduktów otrzymanych na drodze 1,3-dipolarnej cykloaddycji pięciocłonowych nitronów do γ -laktonów. Jak wykazałem addukt **122** pozwala otrzymać nie tylko podstawowe układy: indolizydynę **23** oraz piperolidynę **23**, ale również ich analogi. Zaletą opracowanego w naszym zespole podejścia jest wysoka stereoselektywność kluczowego etapu, która jest determinowana dopasowaniem obu komponentów, nitronu i laktonu (matched pair). Dla laktonów pięciocłonowych wysoka stereoselektywność cykloaddycji osiągnięta jest jedynie w przypadku dopasowanej pary. W etapie tym tworzone są trzy centra stereogeniczne istotne dla otrzymywanego iminocukru. W ten sposób możliwa jest kontrola stereochemiczna całej syntezy. Dla uzyskania właściwego, końcowego produktu koniecznym jest również zaplanowanie kolejności wykonania dalszych przemian adduktu. Znaczna liczba wolnych, lub zabezpieczonych grup hydroksylowych oraz zasadowy atom azotu o zdefiniowanej konfiguracji, decydują o małej trwałości związków otrzymywanych na kolejnych etapach syntezy, lub o specyficznym osłonięciu centrum reakcyjnego, które uniemożliwia przeprowadzenie specyficznej przemiany, dlatego osiągnięcie sukcesu wymaga starannego zaplanowania całej strategii syntezy.



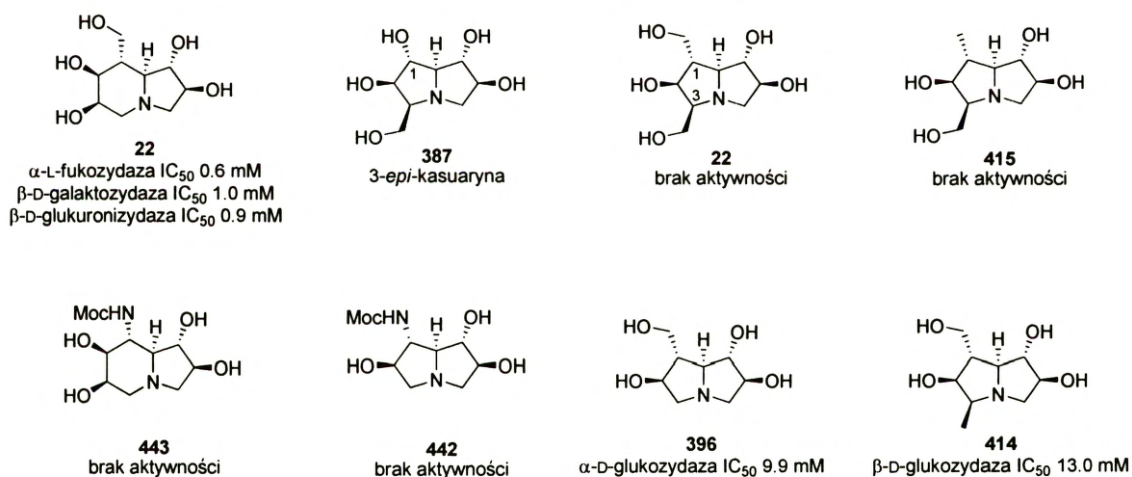
Schemat 5.23

Liczba uzyskanych przeze mnie różnych iminocukrów o szkielecie pirolizydyny lub indolizydyny jest znaczna, przedstawia je Schemat 5.23. Demonstruje on atrakcyjność opracowywanej przeze mnie drogi syntezy. Ogromną zaletą przeprowadzonych przeze mnie syntez polihydroksylowych alkaloidów jest fakt, że wszystkie one bazują na jednym i tym samym substracie – addukcie **122**. Przeprowadzone eksperymenty transformacji obu grup hydroksymetylenowych: wymiana na metyl, usunięcie grupy, wymiana na aminę oraz wymiana na hydroksyl, pozwoliły na wyznaczenie zakresu możliwych modyfikacji podstawowych struktur **22** i **23**. Szczególnie jaskrawo widać to w przypadku wymiany na funkcję hydroksylową.

Badania aktywności biologicznej uzyskanych iminocukrów

Wszystkie otrzymane przeze mnie iminocukry zostały poddane testom na aktywność biologiczną pod kątem inhibicji wybranych glikozydaz. Badania zostały przeprowadzone przez dr J. Solecką z Państwowego Zakładu w Higieny w Warszawie, z którą nasz zespół posiada wieloletnią współpracę w zakresie analizy bioaktywności uzyskiwanych związków.

W testach wykorzystano następujące enzymy: α -D-glikozydazę z ryżu, β -D-glikozydazę z migdałów, α -D-mannozydazę z fasoli „Jaś”, α -L-fukozydazę z nerki wołowej oraz pochodzące z wątroby wołowej β -D-galaktozydazę i β -D-glukuronizydazę. Jako substratów dla powyższych hydrolaz użyto odpowiednich 4-nitrofenyloglikozydów. Aktywność hydrolaz mierzono metodą spektrofotometryczną wykorzystując znane procedury.^{251,252,253,254,255} Walidację i testy kontrolne wykonano przy użyciu znanych i handlowo dostępnych inhibitorów glikozydaz, jak na przykład kastanospermina **3** czy swansonina **6**.



Wbrew oczekiwaniom związek **22** posiadający konfigurację *D-manno* w pierścieniu sześciocłonowym nie wykazał aktywności biologicznej w kierunku inhibicji α -D-mannozydazy. Okazał się jednak słabym inhibitorem trzech innych enzymów: α -L-fukozydazy, β -D-galaktozydazy oraz β -D-glukuronizydazy.

Jak informowałem w Rozdziale 5.3, 3-*epi*-kasuaryna **387** jest inhibitorem β -D-glikozydazy. Niestety otrzymany przeze mnie jej 1-homo analog **23** wykazał brak aktywności wobec tego enzymu, jak również wobec pięciu innych standardowo wykorzystywanych w testach. Wynik ten może świadczyć o kluczowym znaczeniu pozycji C₁ w związku **387** dla aktywności biologicznej. Podobny efekt obserwowałem przy zastąpieniu grupy hydroksylowej przy C₁ w **387** grupą metylową (**415**), zamiana spowodowała utratę aktywności biologicznej pirolizydyny.

²⁵¹ T. Niva, S. Inouye, T. Tsuruoka, Y. Koaze T. Niida, *Agr. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 966.

²⁵² T. Tsuruoka, H. Fukuyasu, M. Ishii, T. Usui, S. Shibahara, S. Inouye, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 155.

²⁵³ G. Legler, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.

²⁵⁴ H.U. Bergmeyer, *Meth. Enzym. Anal.* **1984**, *4*, 152.

²⁵⁵ Y.-T. Li, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5474.

Usunięcie grupy CH₂OH przy C₃ w pirolizydynie **23** spowodowało przywrócenie bioaktywności, a otrzymana pirolizydyna **396** wykazała słabą inhibicję α -D-glukozydazy. Aktywność biologiczną odnotowano również dla pirolizydyny **414**, aczkolwiek wprowadzanie grupy metylowej przy C₃ spowodowało zmianę preferencji działania inhibitora. Związek **414** wykazał inhibicję β -D-glukozydazy i całkowity brak aktywności w stosunku do α -D-glukozydazy.

Oba z otrzymanych aminoiminocukrów **442** i **443** wykazały brak inhibicji testowanych enzymów. Należy jednak zaznaczyć, że otrzymane związki przetestowane zostały tylko na wolnej wąskiej grupie enzymów. Brak aktywności biologicznej może być również spowodowany obecnością grupy Moc na atomie azotu. Stąd też obecnie prowadzone prace, które nie wchodzą do niniejszej dysertacji, mają na celu opracowanie metod syntezy analogów związków **442** i **443** z wolną funkcją aminową.

Podsumowanie

W niniejszej dysertacji przedstawiłem wyniki dwóch wątków badawczych realizowanych przeze mnie w ramach pracy doktorskiej w Instytucie Chemii Organicznej PAN.

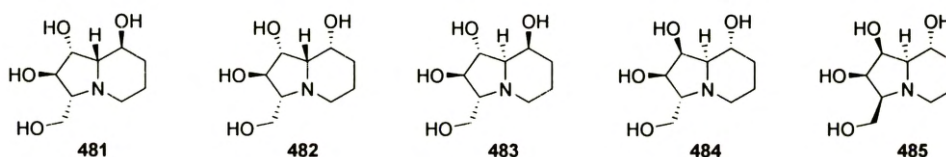
W ramach pierwszej tematyki, która dotyczyła badań na reakcjami 1,3-dipolarnej cykloaddycji z udziałem cyklicznych nitronów i nienasyconych pięcioczłonowych laktonów, przeprowadziłem szczegółową analizę stereochemicznego przebiegu reakcji, jej regio- i diastereoselektywności w tym wpływu podstawników w jednym lub obu reagentach na indukcję asymetryczną. W trakcie badań wykazałem, że przebieg reakcji z udziałem γ -laktonów różni się analogicznych cykloaddycji z udziałem δ -laktonów. W przypadku tych pierwszych obserwowałem niższą diastereoselektywność reakcji wynikającą z możliwości tworzenia *endo*-adduktów. W kolejnych eksperymentach wykazałem, że przebieg reakcji z furanonami uzależniony jest od warunków prowadzenia reakcji (kontrola kinetyczna i termodynamiczna), a same cykloaddycje są odwracalne. Kolejnym podjętym przeze mnie tematem było wykorzystanie reakcji 1,3-DC do kinetycznego rozdziału racemicznego nitronu. Na podstawie szeregu eksperymentów stwierdziłem, że w przeciwieństwie do δ -laktonów, γ -laktony są o wiele gorszymi czynnikami różnicującymi enancjomery i nie nadają się do tego typu rozdziałów.

Rozwinięciem badań nad cykloaddycją było zastosowanie metod mechaniki kwantowej i modelowania molekularnego w analizie badanych reakcji. W oparciu o przeprowadzone obliczenia zaproponowałem racjonalne wyjaśnienie obserwowanych różnic w reaktywności γ - i δ -laktonów. Jednocześnie wykazałem, że przyjęta metodologia obliczeń dobrze funkcjonuje nie tylko dla prostych układów modelowych, ale również dla bardziej złożonych przypadków, dobrze odwzorowując obserwowany kierunek indukcji asymetrycznej cykloaddycji.

Druga tematyka badań dotyczyła transformacji otrzymanych przeze mnie cykloadduktów w polihydroksylowe alkaloidy z grupy pirolizydyny i indolizydyny, potencjalne inhibitory glikozydaz. Przedmiotem szczególnego zainteresowania były inhibitory mannozydazy, dla których cykloaddycja pięcioczłonowych nitronów i γ -laktonów dostarcza materiału wyjściowego o pożądanej konfiguracji. Początkowo wykorzystywałem opracowaną w zespole metodologię transformacji cykloadduktu, która polegała na wodorolizie wiązania N-O, a następnie na wewnątrzczasteczkowym alkilowaniu atomu azotu. Niezadowolające wyniki testów biologicznych dwóch pierwszych otrzymanych alkaloidów (**22**, **23**) skłoniły mnie do prac mających na celu transformację grup CH_2OH występujących w strukturze obu tych związków. Zaproponowałem szereg przemian, na wczesnym lub późnym etapie syntezy, które pozwoliły na uzyskanie modyfikowanych polihydroksylowych alkaloidów, między innymi z grupami metylowymi lub grupami aminowymi. W trakcie tych badań, wykazałem liczne ograniczenia jakie napotyka się podczas prowadzenia transformacji na złożonych wielofunkcyjnych związkach, które w przeciwieństwie do pokrewnych im węglowodanów posiadają silnie zasadowy atom azotu o zdefiniowanej konfiguracji otaczających go podstawników. W kilku przypadkach powiodło mi się opracowanie atrakcyjnego sposobu rozwiązania niektórych istotnych problemów (np. benzylowania izoksazolidyn i pirolizydyn).

Uwieńczeniem syntez otrzymanych przeze mnie iminocukrów były testy aktywności biologicznej przeprowadzone w Państwowym Zakładzie Higieny. W badaniach wykorzystano sześć glikozydaz. Żaden z otrzymanych iminocukrów nie wykazywał inhibowania mannozydazy. Kilka spośród otrzymanych przeze mnie alkaloidów wykazało inhibicję niektórych testowanych enzymów.

Przeprowadzone przeze mnie badania nad reakcjami cykloaddycji oraz transformacjami adduktu **122** otwierają dalsze, szerokie możliwości zaplanowania strategii syntezy wybranego iminocukru zarówno przez dobór komponentów pierwotnej reakcji, jak i przemian cykloadduktu. Szczególnie atrakcyjnie wyglądają cykloaddycja z udziałem sześcioczłonowego monopodstawionego nitronu **146**. Już pobieżna analiza retrosyntetyczna pozwala stwierdzić, że addukty uzyskane w reakcjach z udziałem tego nitronu (lub jego enancjomeru) mogłyby posłużyć w syntezie na przykład indolizydyn **481-485** o udokumentowanej aktywności biologicznej.²⁵⁶



²⁵⁶ W.H. Pearson, E.J. Hembé, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5546.

CZĘŚĆ TRZECIA

Część eksperymentalna

8.1. Informacje ogólne

8.1.1 Aparatura pomiarowa

Widma magnetycznego rezonansu jądrowego ^1H i ^{13}C NMR zarejestrowano na aparacie Bruker AVANCE 500. Przesunięcia chemiczne sygnałów podano w ppm w skali δ w stosunku do tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca wewnętrznego, natomiast stałe sprzężenia podano w Hz. Przy opisie multipletów stosowano następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, m – multiplet oraz br – poszerzenie sygnału. Pomiaru skręcalności właściwej otrzymanych związków dokonano na polarymetrach JASCO P-1020 oraz JASCO P-2000 w temperaturze pokojowej w chlorku metylenu, chloroformie lub metanolu. Temperatury topnienia mierzono na aparacie Kriometr Boëtiusa Franz Küstner (Dresden) z mikroskopem i nie były korygowane. Widma w podczerwieni zarejestrowano na spektrometrze Perkin Elmer FT-IR Spectrum 2000. Przy ich opisie uwzględniono jedynie częstotliwości charakterystyczne dla kluczowych grup funkcyjnych. Pomiar absorpcji w zakresie UV wykonano na spektrofotometrze Varian CARY 100 stosując acetonitryl jako rozpuszczalnik. Widma dichroizmu kołowego zarejestrowano na spektropolarymetrze JASCO J 715. Pomiar w roztworze wykonano w acetonitrylu, metylocykloheksanie i metanolu. Pomiar w ciele stałym wykonano w nujolu. Analizę rentgenostrukturalną monokryształów wykonano na czterokolowym dyfraktometrze MACH3. Widma masowe wysokiej rozdzielczości (HRMS) wykonano na aparacie AMD604 Intectra GmbH techniką jonizacji elektronowej (EI) oraz na aparacie Mariner metodą elektro spray (ESI).

8.1.2. Techniki chromatograficzne

Do chromatografii cienkowarstwej (TLC) stosowano płytki chromatograficzne Kieselgel 60F₂₅₄ firmy Merck (Merck No. 60738) na podłożu aluminiowym. Wizualizację na płytkach TLC prowadzono w świetle UV (254 nm) lub poprzez derywatyzację przy użyciu następujących roztworów wywołujących:

- 1) wywoływacz molibdenowo-cerowy (60 ml H₂SO₄, 25 g H₇[P(Mo₂O₇)₆·nH₂O], 10 g Ce(SO₄)₂·4H₂O, 940 ml H₂O)
- 2) roztwór ninhydryny w metanolu (250-300 mg/100 ml MeOH)
- 3) roztwór nadmanganianu potasu w nasyconym węglanie sodu (5g KMnO₄ w 100 ml nasyconego węglanu sodu)
- 4) jod osadzony na żelu krzemionkowym (0.3g I₂ na 5g żelu krzemionkowego)
- 5) kwaśny roztwór aldehydu anyżowego w etanolu (1 ml aldehydu *p*-anyżowego, 1 ml 96% H₂SO₄, 30 ml etanolu)
- 6) alkoholowy roztwór 2,4-dinitrofenylohydrazyny (400 mg/100 ml 2M HCl_{aq})

Preparatywną chromatografię wykonano na kolumnach otwartych metodą grawitacyjną lub metodą „flash” według Stilla²⁵⁷ na kolumnach wypełnionych żelem krzemionkowym Kieselgel 60, 230-400 mesh (Merck No. 60738) lub Florisilem 100-200 mesh.

Wysokosprawną chromatografię cieczową (HPLC) wykonano przy użyciu chromatografu firmy Merck-Hitachi zaopatrzonego w pompę L-2130 i detektor diodowy L-2450.

8.1.3. Przygotowanie rozpuszczalników i reagentów

Rozpuszczalniki i handlowe odczynniki oczyszczano i osuszano według standardowych metod opisanych w literaturze.²⁵⁸

8.2 Synteza substratów do badań

Achiralny lakton **19** otrzymano stosując procedurę Nassmana.⁹² Nieracemiczny lakton **20** otrzymano z aldehydu glicerynowego.⁹³ Pięciodzłonowe nitrony **13**,⁹⁵ **14/ent-14**,⁹⁶ **15/ent-15**,^{96,97} **83/ent-83**,⁹⁶ **(+)-84**,⁹⁹ **rac-84**⁹⁸ stosując metody opracowane przez Brandiego i Gotiego. Sześcioczłonowy nitron **146** uzyskano w oparciu o procedurę opracowaną przez Ashoorzadeha i Caprio.¹³³

²⁵⁷ W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 1978, 2923.

²⁵⁸ W. Amarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, wyd. V ;Butterwoth-Heinemann, 2003.

8.3. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji cyklicznych nitronów do nienasyconych laktonów.

8.3.1. Synteza cykloadduktów – biblioteka cykloadduktów

Cykloaddycja nitronów **13**, **14** (*ent-14*), **15** (*ent-15*), **83** (*ent-83*) oraz (+)-**84** do laktonów **19**, **20** (*ent-20*) oraz **104** (kontrola kinetyczna). Ogólna procedura: Do roztworu laktonu (1 równ.) w suchym toluenie dodano roztwór nitronu (1.2-1.4 równ.) w toluenie. Uzyskaną mieszaninę mieszano w atmosferze argonu aż do zaniku laktonu (TLC). W przypadku bardzo wolnego postępu reakcji mieszaninę reakcyjną gotowano przez 1 godzinę do zaniku pozostałego laktonu. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozpuszczalnik usunięto na wyparce rotacyjnej. Uzyskaną pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym.

Do wizualizacji na płytkach TLC stosowano alkoholowy roztwór ninhydryny, a w przypadku reakcji z udziałem laktonu **20** dodatkowo wodny zasadowy roztwór nadmanganianu potasu.

Dla wszystkich cykloadduktów konfigurację absolutną przypisano na podstawie analizy widm ¹H NMR, oraz widm korelacyjnych H-H. W przypadku wątpliwości przeprowadzono eksperymenty NOE. Przypisania atomów węgla dokonano na podstawie widm korelacyjnych H-C (GHSQC).

W tabeli 8.1 zestawiono czasy reakcji, sumaryczne wydajności, proporcje produktów oraz dane dotyczące eluenta stosowanego do chromatografii. Dla każdej reakcji przedstawione wyniki stanowią średnią z co najmniej pięciu niezależnych eksperymentów. Takie postępowanie wynikało z braku możliwości zastosowania metod wysokosprawnej chromatografii do oznaczenia proporcji produktów. Wynika to z dwóch przyczyn. Po pierwsze chromofor karbonylowy obecny w cykloadduktach charakteryzuje się niską absorpcją w zakresie 200-206 nm, przez co utrudniona jest spektrofotometryczna detekcja związku w trakcie prowadzenia analizy. Natomiast stosowanie stężonych próbek analizów powodują tzw. „przeładowanie” kolumny analitycznej zmniejszając jej żywotność. Próby zastąpienia detektora spektrofotometrycznego przez refraktometr zakończyły się niepowodzeniem. Po drugie, mieszanina heksanu/*i*-propanolu stosowana jako eluent nie zawsze pozwalała na uzyskanie dobrego rozdzielania mieszaniny diastereoizomerów na kolumnie analitycznej. Stosowane w chromatografii preparatywnej układy wykorzystujące octan etylu nie mogły być w tym przypadku stosowane ze względu na absorpcję samego rozpuszczalnika. W przypadku adduktów, pochodnych laktonu **20**, możliwe jest przeprowadzenie derywatacji wolnej grupy hydroksylowej, a tym samym wprowadzenie silniejszego układu chromoforowego. Można tego dokonać na dwa sposoby, albo użyć do reakcji cykloaddycji lakton z zabezpieczoną grupą OH albo surową mieszaninę produktów cykloaddycji poddać zabezpieczeniu. Jednak jak wykazały przeprowadzone przez mnie próby, reakcje z zabezpieczonym laktonem (np. **104**) charakteryzują się dużo dłuższym czasem reakcji, a także innymi proporcjami produktów. Na przykład, reakcja nitronu **14** z laktonem **20** dała mieszaninę adduktów **108/109/110** w stosunku 21:27:52, natomiast w przypadku użycia *O*-siliowanego laktonu uzyskano odpowiednie siliowane pochodne w stosunku 30:15:55. Z tego też względu zaniechałem tego typu podejścia za wyjątkiem prac nad rozdzielaniem kinetycznymi z wykorzystaniem reakcji 1,3-DC. Derywatacja mieszaniny cykloadduktów adduktów również nie dawała dobrych rezultatów. Proporcje zabezpieczonych adduktów (Bz, SiPh₂-Bu) oznaczone za pomocą HPLC nie zawsze odpowiadały proporcjom adduktów z wolną grupą OH. W wielu przypadkach nie możliwym było również oznaczenie składu surowej mieszaniny poreakcyjnej na podstawie widma ¹H NMR ze względu na brak dobrze wydzielonych sygnałów diagnostycznych. Z tych też względów każdą z badanych reakcji cykloaddycji powtarzano kilkakrotnie, aż do uzyskania powtarzalnych proporcji cykloadduktów.

Tabela 8.1. Addycja nitronów **13**, **14**, **15**, **83**, **84** do laktonów **19** i **20**.

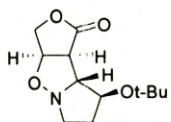
L.p.	Nitron	Lakton	Czas [h]	Wyd. [%]	Proporcje produktów [%]	Eluent (v/v)
1.	13	19	4 dni	68	86 (56a), 14 (57a)	AcOEt/heksan 4:1
2.	14	19	48	75	85 (86), 15 (87)	AcOEt/heksan 2:1
3.	14	19	8 dni ^a	50	40 (86), 60 (88)	AcOEt/heksan 2:3
4.	83	19	50	82	38 (90), 52 (91), 10 (92)	AcOEt/heksan 1:1
5.	15	19	46	72	91 (94), 9 (95)	AcOEt/heksan 1:2
6.	(+)- 84	19	68	70	83 (96), 17 (97)	AcOEt/heksan 2:1
7.	13	20	50	70	78 (100), 7 (101), 15 (102)	AcOEt/heksan 4:1 (+1% Et ₃ N) potem AcOEt 100%
8.	13	104	110	73	94 (105), 6 (106) ^b	AcOEt/heksan 1:4
9.	14	20	48	89	21 (108), 27 (109), 52 (110)	1) AcOEt/heksan 4:1, 2) MTBE/Heksan 4:1 ^c
10.	<i>ent-14</i>	20	47	86	100 (111)	AcOEt/heksan 2:1
11.	83	20	40	82	79 (115), 21 (116)	AcOEt/heksan 1:1
12.	<i>ent-83</i>	20	52	83	73 (117), 27 (118)	AcOEt/heksan 2:1
13.	<i>ent-15</i>	20	49	77	32 (119), 45 (120), 23 (121)	AcOEt/heksan 2:1
14.	15	20	48	81	100 (122)	AcOEt/heksan 1:1
15.	(+)- 84	<i>ent-20</i>	83	79	100 (125)	AcOEt/heksan 4:1
16.	(+)- 84	104	14 dni	84	20 (126), 80 (127) ^d	AcOEt/heksan 1:5

^a reakcja prowadzona we wrzącym toluenie.

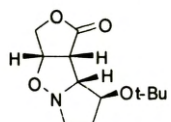
^b HPLC: kolumna LiChrospher Si60[®], eluent: heksan/*i*-propanol 95:5 v/v, przepływ 1ml/min, *t* (**105**) = 4.7 min, *t* (**106**) = 10.3 min.

^c addukty rozdzielano na drodze dwuetapowej chromatografii: w pierwszym etapie addukt **110** oddzielono od mieszaniny **108/109** (octan etylu/heksan 4:1 v/v), którą następnie rozdzielono przy użyciu mieszaniny MTBE/heksan (4:1 v/v) jako eluenta.

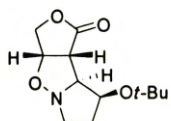
^d HPLC: kolumna LiChrospher Si60[®], eluent: heksan/*i*-propanol 97:3 v/v, przepływ 1ml/min, *t* (**126**) = 9.5 min, *t* (**127**) = 28.4 min.

(1aR,4aS,4bR,5S)-5-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (86)

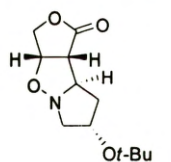
Temp. topnienia: 150–151°C (heksan/benzen/eter dietylowy 1:1 ν / ν); bezbarwne igły; $[\alpha]_D = -3.5$ (c 0.5, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.15 (1H, dd, *J* 10.3, 2.0 Hz, H₂), 4.06 (1H, m, *J* 7.3, 5.9, 2.0 Hz, H_{1a}), 3.89 (1H, br d, *J* 4.5 Hz, H_{4b}), 3.76 (1H, m, *J* 7.9, 4.5, 4.0 Hz, H₅), 3.72 (1H, dd, *J* 10.3, 5.9 Hz, H₂), 3.20–3.10 (2H, m, H₇), 2.82 (1H, dd, *J* 7.3, 0.9 Hz, H_{4a}), 2.04 (1H, m, *J* 13.0, 8.3, 8.0, 7.9 Hz, H₆), 1.55 (1H, m, *J* 13.0, 7.9, 4.2, 4.0 Hz, H₆), 1.16 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 175.8 (C=O), 78.1 (C_{4b}), 77.4 (C₅), 76.1 (C_{1a}), 73.9 (Me₃C–O), 72.8 (C₂), 54.6 (C₇), 52.7 (C_{4a}), 33.9 (C₆), 28.5 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1758 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₂H₂₀NO₄: 242.1387. Znaleziono: 242.1376; X-ray: CCDC 282892

(1aS,4aR,4bR,5S)-5-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (87)

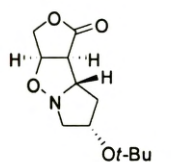
Temp. topnienia: 83–85°C (benzen/eter dietylowy 1:1 ν / ν); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -31.9$ (c 1.3, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.83 (1H, br d, *J* 5.8 Hz, H₅), 3.99 (1H, dd, *J* 5.6, 4.3 Hz, H_{1a}), 3.81 (1H, br d, *J* 10.5 Hz, H_{4b}), 3.77 (1H, d, *J* 10.9 Hz, H₂), 3.29 (1H, dd, *J* 10.9, 4.3 Hz, H₂), 3.25 (1H, ddd, *J* 13.3, 6.8, 1.7 Hz, H₇), 3.14 (1H, ddd, *J* 13.3, 11.5, 5.6 Hz, H₇), 2.75 (1H, dd, *J* 10.4, 5.7 Hz, H_{4a}), 2.00 (1H, m, *J* 13.0, 6.8, 6.8, 5.9 Hz, H₆), 1.54 (1H, ddd, *J* 13.0, 5.6, 1.7 Hz, H₆), 1.19 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 174.9 (C=O), 78.4 (C_{1a}), 77.7 (C_{4b}), 74.2 (Me₃C–O), 71.8 (C₅), 68.6 (C₂), 55.1 (C₇), 51.0 (C_{4a}), 33.4 (C₆), 28.5 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1755 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₂H₂₀NO₄: 242.1387. Znaleziono: 242.1393; X-ray: CCDC 634282

(1aS,4aR,4bS,5S)-5-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (88)

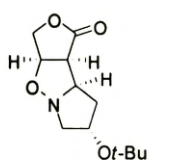
Temp. topnienia: 102–103°C (benzen/eter dietylowy 1:1 ν / ν); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +1.2$ (c 0.4, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.13 (1H, ddd, *J* 7.1, 5.3, 1.7 Hz, H_{1a}), 4.03 (1H, dd, *J* 10.4, 1.7 Hz, H₂), 3.74 (1H, dd, *J* 7.3, 1.3 Hz, H_{4b}), 3.59–3.54 (2H, m, H₂, H₅), 3.35 (1H, dd, *J* 7.1, 1.3 Hz, H_{4a}), 3.11 (1H, ddd, *J* 13.3, 7.7, 3.6 Hz, H₇), 2.58 (1H, ddd, *J* 13.3, 10.0, 7.0 Hz, H₇), 1.64 (1H, dddd, *J* 12.8, 10.0, 7.7, 5.9 Hz, H₆), 1.46 (1H, dddd, *J* 12.8, 7.2, 7.0, 3.6 Hz, H₆), 0.97 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 177.1, 77.6, 73.9, 73.7, 72.5, 71.5, 53.2, 50.1, 34.1, 28.2; IR (film) ν : 1771 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₂H₂₀NO₄: 242.1387. Znaleziono: 242.1379; X-ray: CCDC 634391.

(1aS,4aR,4bR,6S)-6-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (90)

Temp. topnienia: 129–130°C (toluen/eter dietylowy 2:1 ν / ν); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +52.9$ (c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.18 (1H, m, *J* 7.9, 6.6, 5.8, 3.2 Hz, H₆), 4.06 (1H, dd, *J* 10.3, 2.2 Hz, H₂), 3.96 (1H, m, *J* 7.6, 6.2, 2.2 Hz, H_{1a}), 3.91 (1H, dd, *J* 8.7, 8.0 Hz, H_{4b}), 3.62 (1H, dd, *J* 10.3, 6.2 Hz, H₂), 3.53 (1H, dd, *J* 14.5, 6.6 Hz, H₇), 2.88 (1H, dd, *J* 14.5, 5.8 Hz, H₇), 2.57 (1H, d, *J* 7.6 Hz, H_{4a}), 1.61 (1H, ddd, *J* 13.3, 8.0, 3.2 Hz, H₅), 1.45 (1H, ddd, *J* 13.3, 8.7, 7.9 Hz, H₅), 0.95 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 175.5 (C=O), 76.0 (C_{1a}), 73.6 (C₂), 73.0 (Me₃C–O), 72.7 (C₆), 69.7 (C_{4b}), 64.2 (C₇), 53.4 (C_{4a}), 39.3 (C₅), 28.3 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1764 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₁₂H₁₉NO₄Na: 264.1206. Znaleziono: 264.1217; X-ray: CCDC 282893.

(1aR,4aS,4bS,6S)-6-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (91)

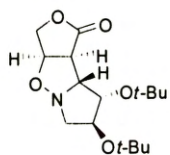
Temp. topnienia: 104–105°C (toluen/eter dietylowy 4:1 ν / ν); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -13.4$ (c 1.5, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.28 (1H, m, *J* 6.6, 5.0 Hz, H_{1a}), 4.00 (1H, d, *J* 10.6 Hz, H₂), 3.79 (1H, m, *J* 7.5, 6.4, 1.7 Hz, H_{4b}), 3.58 (1H, m, *J* 6.5, 6.3, 5.1, 3.8 Hz, H₆), 3.55 (1H, dd, *J* 10.6, 5.0 Hz, H₂), 3.12 (1H, dd, *J* 13.7, 6.3 Hz, H₇), 3.00 (1H, dd, *J* 13.7, 3.7 Hz, H₇), 2.74 (1H, dd, *J* 6.6, 1.7 Hz, H_{4a}), 1.68 (1H, m, *J* 13.2, 7.5, 6.5 Hz, H₅), 1.50 (1H, m, *J* 13.2, 6.4, 5.1 Hz, H₅), 0.92 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 176.3 (C=O), 76.7 (C_{1a}), 73.3 (Me₃C–O), 71.7 (C₆), 71.5 (C₂), 69.5 (C_{4b}), 63.7 (C₇), 54.8 (C_{4a}), 39.3 (C₅), 28.2 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1773 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₂H₂₀NO₄: 242.1387. Znaleziono: 242.1398; X-ray: CCDC 282896

(1aR,4aS,4bR,6S)-6-tert-Butoksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (92)

Temp. topnienia: 128–130°C (benzen/heksan 1:1 ν / ν); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +76.0$ (c 0.5, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.18 (1H, m, *J* 7.0, 6.3, 4.9, 3.7 Hz, H₆), 4.04 (1H, dd, *J* 6.6, 4.9 Hz, H_{1a}), 3.83 (1H, ddd, *J* 9.3, 8.4, 7.7 Hz, H_{4b}), 3.77 (1H, d, *J* 11.0 Hz, H₂), 3.50 (1H, dd, *J* 14.5, 6.3 Hz, H₇), 3.30 (1H, dd, *J* 11.0, 4.9 Hz, H₂), 2.96 (1H, dd, *J* 14.5, 4.9 Hz, H₇), 2.80 (1H, dd, *J* 9.3, 6.6 Hz, H_{4a}), 2.20 (1H, m, *J* 13.6, 8.3, 7.0 Hz, H₅), 1.88 (1H, ddd, *J* 13.6, 7.7, 3.7 Hz, H₅), 0.94 (9H, s, *t*-Bu);

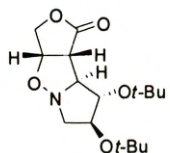
^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 174.6 (C=O), 78.6 (C_{1a}), 73.3 (Me₃C–O), 72.6 (C₆), 69.1 (C₂), 67.2 (C_{4b}), 63.7 (C₇), 52.3 (C_{4a}), 36.6 (C₅), 28.2 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1782 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₁₂H₁₉NO₄Na: 264.1206. Znalezione: 264.1219.

(1aR,4aS,4bR,5S,6S)-5,6-Di-*tert*-butoksy-heksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-4(3H)-on (94)



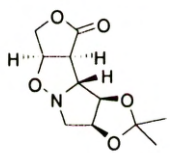
Temp. topnienia: 123–125°C (toluen/eter dietylowy 2:1 v/v); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +12.2$ (c 0.3, CH₂Cl₂); ^1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.00 (1H, ddd, *J* 6.9, 5.1, 1.3 Hz, H_{1a}), 3.98–3.93 (2H, m, H_{4b}, H₂), 3.90 (1H, m, *J* 8.9, 7.2, 6.3 Hz, H₆), 3.77 (1H, dd, *J* 7.5, 6.3 Hz, H₅), 3.52 (1H, dd, *J* 10.4, 5.1 Hz, H₂), 3.36 (1H, dd, *J* 6.9, 1.7 Hz, H_{4a}), 3.28 (1H, dd, *J* 14.0, 7.2 Hz, H₇), 2.84 (1H, dd, *J* 14.0, 8.9 Hz, H₇), 1.08 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 175.80 (C=O), 77.7 (C_{1a}), 77.5 (C₅), 76.7 (C₆), 74.5 (Me₃C–O), 73.2 (Me₃C–O), 71.6 (C_{4b}) 71.4 (C₂), 60.5 (C₇), 50.2 (C_{4a}), 28.69 (*t*-Bu), 28.57 (*t*-Bu); IR (film): ν 1777 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₆H₂₈NO₅: 314.1962. Znalezione: 314.1976

(1aS,4aR,4bS,5S,6S)-5,6-Di-*tert*-butoksyheksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-4(3H)-on (95)



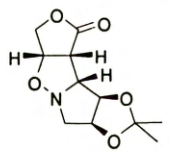
Temp. topnienia: 103–105°C (toluen/eter dietylowy 1:1 v/v); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +28.1$ (c 0.5, CH₂Cl₂); ^1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.35 (1H, dd, *J* 6.2, 4.3 Hz, H_{1a}), 3.98–3.93 (2H, m, H_{4b}, H₂), 3.79 (1H, dd, *J* 3.9, 3.1 Hz, H₅), 3.71 (1H, m, *J* 5.7, 5.3, 3.9 Hz, H₆), 3.61 (1H, dd, *J* 10.7, 4.3 Hz, H₂), 3.45 (1H, dd, *J* 12.0, 5.7 Hz, H₇), 2.88 (1H, dd, *J* 6.2, 2.7 Hz, H_{4a}), 2.79 (1H, dd, *J* 12.0, 5.3 Hz, H₇), 1.16 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 176.1 (C=O), 82.3 (C₅), 77.2 (C_{1a}), 76.6 (C₆), 75.8 (C_{4b}), 74.2 (Me₃C–O), 73.7 (Me₃C–O), 69.9 (C₂), 61.0 (C₇), 54.2 (C_{4a}), 28.7 (*t*-Bu), 28.3 (*t*-Bu); IR (film) ν : 1777 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M⁺] C₁₆H₂₇NO₅: 313.1889. Znalezione: 313.1879; X-ray: struktura nie zarejestrowana w bazie CCDC.

(1aR,4aS,4bR,5R,6S)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-4(3H)-on (96)



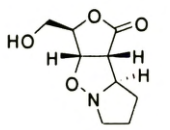
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +0.5$ (c 0.47, CH₂Cl₂); ^1H NMR (500 MHz, benzen- d_6 + 5% metanol- d_4) δ : 4.56 (1H, ddd, *J* 6.6, 5.9, 4.1 Hz, H₆), 4.24 (1H, dd, *J* 6.6, 3.8 Hz, H₅), 4.05 (1H, ddd, *J* 7.5, 5.8, 1.8 Hz, H_{1a}), 3.96 (1H, dd, *J* 10.6, 1.8 Hz, H₂), 3.86 (1H, dd, *J* 3.8, 1.9 Hz, H_{4b}), 3.68 (1H, dd, *J* 10.6, 5.8 Hz, H₂), 3.20 (1H, dd, *J* 14.2, 5.9 Hz, H₇), 3.07 (1H, dd, *J* 14.2, 4.1 Hz, H₇), 2.90 (1H, dd, *J* 7.5, 1.9 Hz, H_{4a}), 1.36 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6 + 5% metanol- d_4) δ : 176.2 (C=O), 85.1 (C₅), 81.4 (C₆), 76.4 (C_{4b}), 76.3 (C_{1a}), 73.1 (C₂), 60.3 (C₇), 52.4 (C_{4a}), 30.1 (CMe₂), 29.9 (Me), 24.9 (Me); IR (film) ν : 1756 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₁H₁₆NO₅: 242.1023. Znalezione: 242.1021.

(1aS,4aR,4bR,5R,6S)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-4(3H)-on (97)

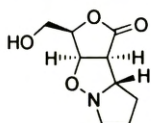


Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -20.7$ (c 0.21, CH₂Cl₂); ^1H NMR (500 MHz, benzen- d_6 + 5% metanol- d_4) δ : 5.29 (1H, dd, *J* 6.5, 1.6 Hz, H₅), 4.57 (1H, ddd, *J* 6.5, 5.6, 2.2 Hz, H₆), 4.11 (1H, dd, *J* 6.9, 4.7 Hz, H_{1a}), 3.85–3.80 (2H, m, H₂, H_{4b}), 3.52 (1H, dd, *J* 11.2, 4.7 Hz, H₂), 3.31 (1H, dd, *J* 13.2, 2.2 Hz, H₇), 2.87 (1H, dd, *J* 13.2, 5.6 Hz, H₇), 2.73 (1H, dd, *J* 8.5 Hz, 6.9 Hz, H_{4a}), 1.44 (3H, s, Me), 1.11 (3H, s, Me); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6 + 5% metanol- d_4) δ : 175.8 (C=O), 80.9 (C_{1a}), 79.8 (C₆), 78.7 (C₅), 74.2 (C_{4b}), 71.6 (C₂), 61.6 (C₇), 49.8 (C_{4a}), 32.3 (CMe₂), 26.5 (Me), 24.4 (Me); IR (film) ν : 1757 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₁H₁₆NO₅: 242.1023. Znalezione: 242.1020.

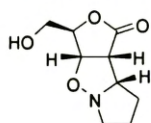
(1aS,2R,4aR,4bR)-2-Hydroksmetylo-heksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-4(3H)-on (100)



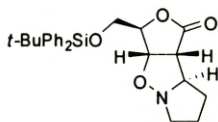
Temp. topnienia: 77–80°C (heksan-benzen 1:1 v/v); bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +10.5$ (c 0.6, CH₂Cl₂); ^1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.50 (1H, d, *J* 7.1 Hz, H_{1a}), 4.41 (1H, m, H₂), 3.6 (1H, m, H_{4b}), 3.45 (1H, dd, *J* 12.3, 2.7 Hz, CHHOH), 3.22 (1H, dd, *J* 12.3, 2.5 Hz, CHHOH), 3.16 (1H, d, *J* 7.1 Hz, H_{4a}), 3.12 (1H, ddd, *J* 13.3, 7.7, 3.8 Hz, H₇), 2.68 (1H, m, H₇), 1.69–1.58 (1H, m, H₆), 1.52–1.42 (1H, m, H₅), 1.27–1.10 (2H, m, H₅, H₆); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 176.9 (C=O), 85.8 (C₂), 78.9 (C_{1a}), 70.5 (C_{4b}), 62.4 (CH₂OH), 56.0 (C₇), 55.9 (C_{4a}), 29.9 (C₅), 24.2 (C₆); IR (film): ν 3364, 1766 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M⁺] C₉H₁₃NO₄: 199.0845. Znalezione: 199.0849.

(1aR,2R,4aS,4bR)-2-Hydroksmetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (101)

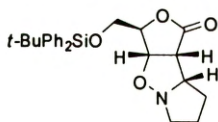
Bezbarwny olej, związek nietrwały; $[\alpha]_D = -1.8$ (c 0.3, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 3.96 (1H, dd, *J* 7.9, 5.8 Hz, H_{1a}), 3.92–3.84 (3H, m, H₂, CH₂OH), 3.43 (1H, m, H_{5a}), 2.99 (1H, ddd, *J* 14.1, 7.9, 3.3 Hz, H₈), 2.55 (1H, d, *J* 7.9 Hz, H_{5a}), 2.33 (1H, dt, *J* 14.1, 8.7, 8.7 Hz, H₈), 1.57–1.50 (1H, m, H₇), 1.33–1.23 (1H, m, H₆), 1.08–1.00 (1H, m, H₇), 0.95–0.88 (1H, m, H₆); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 174.5 (C=O), 82.6 (C₂), 76.9 (C_{1a}), 70.5 (C_{4b}), 60.4 (CH₂OH), 55.7 (C₈), 54.7 (C_{4a}), 29.6 (C₆), 24.0 (C₇); IR (film) *v*: 3379, 1770 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M⁺] C₉H₁₃NO₄: 199.0845. Znaleziono: 199.0846.

(1aS,2R,4aR,4bS)-2-Hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (102)

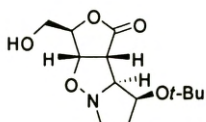
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -67.4$ (c 0.6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆ + 5% metanol-d₄) δ: 4.60 (1H, d, *J* 6.3 Hz, H_{1a}), 4.19 (1H, dd, *J* 2.7, 2.2 Hz, H₂), 3.59 (1H, dd, *J* 9.6, 6.3 Hz, H_{4a}), 3.54–3.48 (2H, m, CHHOH, H_{4b}), 3.26 (1H, dd, *J* 12.3, 2.2 Hz, CHHOH), 3.12 (1H, ddd, *J* 13.6, 7.3, 4.1 Hz, H₇), 2.55 (1H, ddd, *J* 13.6, 8.3, 7.8 Hz, H₇), 2.08–2.00 (1H, m, H₅), 1.75–1.64 (1H, m, H₆), 1.56–1.47 (1H, m, H₅), 1.30–1.22 (1H, m, H₆); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆ + 5% metanol-d₄) δ: 176.2, 82.1, 81.8, 68.3, 62.1, 55.8, 53.7, 26.6, 24.5; IR (film) *v*: 3360, 1767 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₉H₁₄NO₄: 200.0917. Znaleziono: 200.0921.

(1aS,2R,4aR,4bR)-2-(tert-Butylodifenylosilyloksymetylo)-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (105)

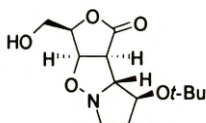
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +37.5$ (c 1.20, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 7.80–7.18 (10H, 2xPh), 4.60 (1H, d, *J* 7.2 Hz, H_{1a}), 4.43 (1H, dd, *J* 2.8, 2.3 Hz, H₂), 3.69 (1H, m, H_{4b}), 3.58 (1H, dd, *J* 11.4, 2.8 Hz, CHHOSi), 3.32–3.28 (2H, m, *J* 11.4, 7.2, 2.3 Hz, H_{4a}, CHHOSi), 3.22 (1H, ddd, *J* 14.0, 8.0, 3.3 Hz, H₇), 2.66 (1H, m, H₇), 1.73 (1H, m, H₆), 1.45 (1H, m, H₅), 1.27–1.15 (2H, m, H₅, H₆), 1.10 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 175.8, 136.0, 135.8, 133.3, 132.6, 130.3, 130.2, 128.5, 128.3, 85.3, 78.8, 70.9, 64.4, 56.04, 55.98, 30.0, 26.9, 24.4, 19.3; IR (film) *v*: 1770 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₂₅H₃₁NO₄NaSi: 460.1914. Znaleziono: 460.1892.

(1aS,2R,4aR,4bS)-2-(tert-Butylodifenylosilyloksymetylo)-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (106)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -40.2$ (c 1.06, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆ + 5% metanol-d₄) δ: 7.70–7.18 (10H, 2xPh), 4.66 (1H, d, *J* 6.4 Hz, H_{1a}), 4.14 (1H, dd, *J* 2.6, 1.9 Hz, H₂), 4.02 (1H, m, H_{4b}), 3.73 (1H, d, *J* 9.5, 6.4 Hz, H_{4a}), 3.53 (1H, dd, *J* 11.6, 2.6 Hz, CHHOSi), 3.21 (1H, dd, *J* 11.6, 1.9 Hz, CHHOSi), 3.17 (1H, ddd, *J* 13.7, 7.5, 4.2 Hz, H₇), 2.61 (1H, m, H₇), 2.05 (1H, m, H₅), 1.75 (1H, m, H₆), 1.58 (1H, m, H₅), 1.32 (1H, m, H₆), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆ + 5% metanol-d₄) δ: 175.6, 135.9, 135.8, 132.9, 132.3, 130.4, 130.3, 128.5, 128.3, 81.7, 81.5, 68.2, 64.3, 55.7, 55.2, 26.8, 26.7, 24.6, 19.2; IR (film) *v*: 1771 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₂₅H₃₁NO₄NaSi: 460.1914. Znaleziono: 460.1909.

(1aS,2R,4aR,4bS,5S)-5-tert-Butoksy-2-hydroksmetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (108)

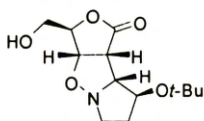
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +19.0$ (c 0.9, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 4.58 (1H, dd, *J* 7.0, 1.1 Hz, H_{1a}), 4.33 (1H, m, *J* 2.9, 2.5, 1.3 Hz, H₂), 3.86 (1H, dd, *J* 7.0, 1.5 Hz, H_{4a}), 3.81 (1H, dd, *J* 7.3, 1.3 Hz, H_{4b}), 3.64 (1H, m, *J* 7.3, 7.1, 5.9 Hz, H₅), 3.22 (1H, dd, *J* 12.2, 2.9 Hz, CHHOH), 3.19 (1H, ddd, *J* 13.1, 7.7, 3.5 Hz, H₇), 3.00 (1H, dd, *J* 12.2, 2.5 Hz, CHHOH), 2.63 (1H, ddd, *J* 13.2, 10.0, 7.1 Hz, H₇), 1.73 (1H, dddd, *J* 12.7, 10.0, 7.7, 5.9 Hz, H₆), 1.50 (1H, m, *J* 12.7, 7.1, 7.1, 3.5 Hz, H₆), 0.96 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 177.9 (C=O), 85.0 (C₂), 80.3 (C_{1a}), 73.9 (C₅), 73.7 (C_{4b}), 71.6 (Me₃C–O), 62.5 (CH₂OH), 53.3 (C₇), 51.7 (C_{4a}), 34.1 (C₆), 28.2 (*t*-Bu); IR (film) *v*: 3452, 1770 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₃H₂₂NO₅: 272.1492. Znaleziono: 272.1499

(1aR,2R,4aS,4bR,5S)-5-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (109)

Temp. topnienia: 112–113°C (benzen/eter dietylowy 3:1*v/v*), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -4.7$ (c 0.7, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ: 4.99 (1H, dd, *J* 8.1, 6.4 Hz, H_{1a}), 4.64 (1H, ddd, *J* 6.4, 4.9, 3.3 Hz, H₂), 4.03–4.00 (2H, m, CHHOH, H₅), 3.95 (1H, dd, *J* 12.5, 4.9 Hz, CHHOH), 3.79 (1H, br d, *J* 5.0 Hz, H_{4b}), 3.62 (1H, br d, *J* 8.1 Hz, H_{4a}), 3.42 (1H, ddd, *J* 14.3, 8.0, 3.1 Hz, H₇), 3.35 (1H, m, *J* 14.3, 9.5, 8.0 Hz, H₇), 2.34 (1H, m, *J* 13.3, 9.5, 8.0, 7.7 Hz, H₆), 1.74 (1H, m, *J* 13.3, 8.0, 3.3, 3.1 Hz, H₆), 1.21 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 174.5, 82.6, 77.7, 74.0, 60.4, 60.0, 54.8, 53.5, 33.5, 29.7, 28.5; IR (film) *v*: 3401, 1771 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z*

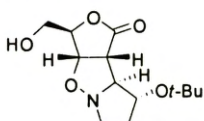
obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{13}H_{22}NO_5$: 272.1492. Znaleziono: 272.1479.

(1aS,2R,4aR,4bR,5S)-5-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (110)



Temp. topnienia: 109–111°C (toluen), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -25.6$ (c 0.9, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.85 (1H, br d, J 5.8 Hz, H_5), 4.36 (1H, d, J 5.7 Hz, H_{1a}), 4.07 (1H, dd, J 2.7, 2.3 Hz, H_2), 3.89 (1H, br d, J 10.6 Hz, H_{4b}), 3.52 (1H, dd, J 10.6, 5.7 Hz, H_{4a}), 3.31 (1H, ddd, J 13.3, 6.8, 1.7 Hz, H_7), 3.22–3.15 (2H, m, H_7 , $CHHOH$), 2.94 (1H, dd, J 12.0, 2.3 Hz, $CHHOH$), 2.07 (1H, m, J 13.0, 11.7, 6.8, 5.9 Hz, H_6), 1.57 (1H, ddd, J 13.0, 5.6, 2.0 Hz, H_6), 1.19 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 175.6 (C=O), 81.3 (C_{1a}), 81.0 (C_2), 77.7 (C_{4b}), 74.3 (Me_3C-O), 72.0 (C_5), 62.3 (CH_2OH), 55.2 (C_7), 52.5 (C_{4a}), 33.4 (C_6), 28.4 (t -Bu); IR (film) ν : 3616, 1766 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{13}H_{22}NO_5$: 272.1492. Znaleziono: 272.1482; X-ray: CCDC 282895.

(1aS,2R,4aR,4bS,5R)-5-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (111)

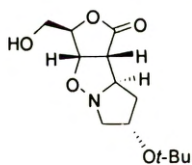


Temp. topnienia: 68–70°C (toluen), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +39.0$ (c 0.6, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ : 4.82 (1H, dd, J 7.0, 1.0 Hz, H_{1a}); 4.58 (1H, m, J 2.6, 2.4, 1.0 Hz, H_2), 4.09 (1H, ddd, J 7.5, 4.4, 3.9 Hz, H_5), 3.95 (1H, dd, J 12.4, 2.6 Hz, $CHHOH$), 3.78 (1H, dd, J 12.4, 2.4 Hz, $CHHOH$), 3.75 (1H, br d, J 4.4 Hz, H_{4b}), 3.61 (1H, d, J 7.0 Hz, H_{4a}), 3.45–3.30 (2H, m, H_7), 2.57 (1H, br s, OH), 2.31 (1H, m, H_6), 1.75 (1H, m, H_6), 1.21 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 176.2 (C=O), 85.0 (C_2), 78.7 (C_{1a}), 78.4 (C_{4b}), 77.4 (C_5), 73.5 (Me_3C-O), 62.4 (CH_2OH), 54.7 (C_7), 54.7 (C_{4a}), 33.9 (C_6), 28.5 (t -Bu); IR (film) ν : 3426, 1769 cm^{-1} ; HR MS (EI): m/z obliczono dla $[M]^+$ $C_{13}H_{21}NO_5$: 271.1497. Znaleziono: 271.1419.

(1aR,2S,4aS,4bR,5S)-5-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (ent-111)

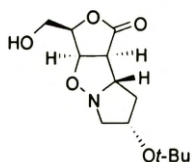
$[\alpha]_D = -31.6$ (c 0.1, CH_2Cl_2); HR MS (EI): m/z obliczono dla $[M]^+$ $C_{13}H_{21}NO_5$: 271.1497. Znaleziono: 271.1476.

(1aS,2R,4aR,4bR,6S)-6-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (115)



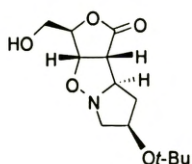
Temp. topnienia: 114–116°C (benzen/eter dietylowy 4:1 v/v), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +77.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ : 4.80 (1H, br d, J 7.3 Hz, H_{1a}), 4.59 (1H, m, J 2.6, 2.4, 1.2 Hz, H_2), 4.47 (1H, m, J 7.1, 6.7, 6.1, 4.5 Hz, H_6), 4.02 (1H, t, J 8.1, 8.0 Hz, H_{4b}), 3.91 (1H, dd, J 12.5, 2.6 Hz, $CHHOH$), 3.72 (1H, dd, J 12.5, 2.4 Hz, $CHHOH$), 3.58 (1H, dd, J 14.6, 6.7 Hz, H_7), 3.45 (1H, d, J 7.3 Hz, H_{4a}), 2.94 (1H, dd, J 14.6, 6.1 Hz, H_7), 2.04–1.92 (2H, m, $H_{5/5'}$), 1.16 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 176.8 (C=O), 86.4 (C_2), 78.7 (C_{1a}), 73.1 (Me_3C-O), 72.6 (C_6), 69.7 (C_{4b}), 64.3 (C_7), 62.4 (CH_2OH), 55.4 (C_{4a}), 39.2 (C_5), 28.30 (t -Bu); IR (film): ν 3402, 1768 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{13}H_{22}NO_5$: 272.1492. Znaleziono: 272.1497; X-ray: CCDC 282894.

(1aR,2R,4aS,4bS,6S)-6-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (116)

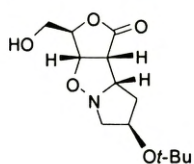


Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -22.0$ (c 0.2, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.18 (1H, dd, J 7.6, 5.8 Hz, H_{1a}), 3.98 (1H, ddd, J 5.7, 4.9, 4.2 Hz, H_2), 3.92 (1H, dd, J 12.2, 4.2 Hz, $CHHOH$), 3.87 (1H, dd, J 12.2, 4.9 Hz, $CHHOH$), 3.62 (1H, m, H_{4b}), 3.59 (1H, dddd, J 9.7, 7.2, 7.1, 3.7 Hz, H_6), 3.13 (1H, br s, OH), 3.05 (1H, dd, J 14.6, 3.7 Hz, H_7), 2.89 (1H, dd, J 14.6, 7.1 Hz, H_7), 2.73 (1H, d, J 7.6 Hz, H_{4a}), 1.65 (1H, dt, J 13.0, 7.2, 7.2 Hz, H_5), 1.42 (1H, ddd, J 13.0, 9.4, 6.3 Hz, H_5), 0.93 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 175.0 (C=O), 82.4 (C_2), 76.9 (C_{1a}), 73.3 (Me_3C-O), 72.7 (C_5), 69.4 (C_{4b}), 63.4 (C_7), 60.4 (CH_2OH), 54.7 (C_{4a}), 39.1 (C_5), 28.3 (t -Bu); IR (film) ν : 3379, 1772 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ $C_{13}H_{21}NO_5Na$: 294.1312. Znaleziono: 294.1325

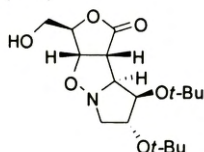
(1aR,2R,4aR,4bR,6R)-6-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (117)



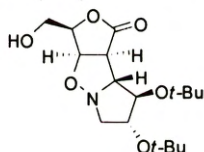
Temp. topnienia: 147–149°C (benzen/heksan 1:1 v/v), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +21.3$ (c 0.2, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.60 (1H, d, J 6.6 Hz, H_{1a}), 4.27 (1H, br t, J 3.0, 2.3 Hz, H_2), 3.83 (1H, dt, J 7.2, 6.5, 1.8 Hz, H_{4b}), 3.59 (1H, m, J 12.2, 6.0, 3.8 Hz, H_6), 3.25 (1H, dd, J 6.7, 1.8 Hz, H_{4a}), 3.19 (1H, br d, J 12.2 Hz, $CHHOH$), 3.14 (1H, dd, J 13.9, 6.4 Hz, H_7), 3.08 (1H, dd, J 13.9, 3.7 Hz, H_7), 2.97 (1H, br d, J 12.2, $CHHOH$), 1.67 (1H, m, H_5), 1.54 (1H, m, H_5), 0.94 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, chloroform- d) δ : 176.4 (C=O), 83.0 (C_2), 81.0 (Me_3C-O), 74.4 (C_{1a}), 70.7 (C_6), 69.5 (C_{4b}), 64.2 (C_7), 62.5 (CH_2OH), 56.2 (C_{4a}), 39.5 (C_5), 28.2 (t -Bu); IR (film) ν : 3419, 1769 cm^{-1} ; HR MS (EI): m/z obliczono dla $[M]^+$ $C_{13}H_{21}NO_5$: 271.14197. Znaleziono: 271.14077.

(1aS,2R,4aR,4bS,6R)-6-tert-Butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (118)

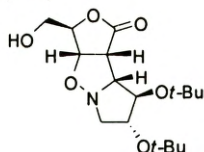
Temp. topnienia: 113–115°C (benzen/heksan 1:1 v/v), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -84.4$ (c 0.1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.47 (1H, d, *J* 6.5 Hz, H_{1a}), 4.22 (1H, ddt, *J* 6.8, 6.3, 4.8, 3.8 Hz, H₆), 4.13 (1H, t, *J* 2.8, 2.4 Hz, H₂), 3.91 (1H, ddd, *J* 9.4, 8.4, 8.3 Hz, H_{4b}), 3.55 (1H, dd, *J* 14.5, 6.3 Hz, H₇), 3.46 (1H, dd, *J* 9.4, 6.5 Hz, H_{4a}), 3.20 (1H, dd, *J* 12.1, 2.8 Hz, CHHOH), 3.02 (1H, dd, *J* 14.5, 4.9 Hz, H₇), 2.96 (1H, dd, *J* 12.1, 2.4 Hz, CHHOH), 2.26 (1H, ddd, *J* 13.6, 8.3, 6.8 Hz, H₅), 1.92 (1H, ddd, *J* 13.6, 7.8, 3.8 Hz, H₅), 0.96 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 175.3 (C=O), 81.6 (C_{1a}), 81.3 (C₂), 73.3 (Me₃C–O), 72.6 (C₆), 67.3 (C_{4b}), 63.7 (C₇), 62.6 (CH₂OH), 53.8 (C_{4a}), 36.7 (C₅), 28.3 (*t*-Bu); IR (film): ν 3210, 1763 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H]⁺ C₁₃H₂₂NO₅: 272.1492. Znaleziono: 272.1500.

(1aS,2R,4aR,4bS,5R,6R)-5,6-Di-tert-butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (119)

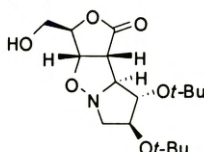
Temp. topnienia: 140–142°C (benzen/heksan 1:2 v/v), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -8.8$ (c 0.3, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.57 (1H, dd, *J* 7.0, 1.1 Hz, H_{1a}), 4.29 (1H, m, *J* 2.9, 2.4, 1.3 Hz, H₂), 4.09–4.00 (2H, m, H₆, H_{4b}), 3.91 (1H, dd, *J* 7.0, 1.8 Hz, H_{4a}), 3.85 (1H, dd, *J* 7.2, 6.4 Hz, H₅), 3.39 (1H, dd, *J* 13.8, 7.0 Hz, H₇), 3.23 (1H, dd, *J* 12.2, 2.9 Hz, CHHOH), 3.03 (1H, dd, *J* 12.2, 2.4 Hz, CHHOH), 2.89 (1H, dd, *J* 13.8, 8.6 Hz, H₇), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 177.0 (C=O), 83.8 (C₂), 80.6 (C_{1a}), 77.5 (Me₃C–O), 77.5 (C₅), 76.8 (C_{4b}), 71.6 (C₆), 62.4 (CH₂OH), 60.5 (C₇), 51.6 (C_{4a}), 28.6 (*t*-Bu), 28.5 (*t*-Bu); IR (film) ν : 3426, 1774 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M]⁺ C₁₇H₂₉NO₆: 343.1995. Znaleziono: 343.2006.

(1aR,2R,4aS,4bR,5R,6R)-5,6-Di-tert-butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (120)

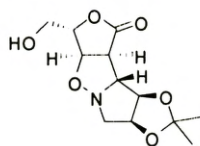
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -38.6$ (c 0.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.34 (1H, dd, *J* 6.8, 5.0 Hz, H_{1a}), 4.06 (1H, ddd, *J* 5.5, 5.0, 4.9 Hz, H₂), 3.91 (1H, dd, *J* 4.2, 2.2 Hz, H_{4b}), 3.83 (1H, dd, *J* 12.2, 5.5 Hz, CHHOH), 3.78 (2H, m, H₅, CHHOH), 3.68 (1H, ddd, *J* 6.0, 4.7, 4.0 Hz, H₆), 3.26 (1H, dd, *J* 13.0, 6.0, H₇), 2.98 (1H, dd, *J* 6.8, 2.2 Hz, H_{4a}), 2.84 (1H, dd, *J* 13.0, 4.7 Hz, H₇), 2.45 (1H, br s, OH), 1.14 (9H, s, *t*-Bu), 0.93 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 175.0 (C=O), 82.5 (C₅), 81.3 (C₂), 77.7 (C₆), 77.3 (C_{1a}), 72.2 (C_{4b}), 74.2 (Me₃C–O), 73.3 (Me₃C–O), 61.3 (C₇), 60.6 (CH₂OH), 55.0 (C_{4a}), 28.8 (*t*-Bu), 28.3 (*t*-Bu); IR (film) ν : 3421, 1775 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M]⁺ C₁₇H₂₉NO₆: 343.1995. Znaleziono: 343.2000.

(1aS,2R,4aR,4bR,5R,6R)-5,6-Di-tert-butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (121)

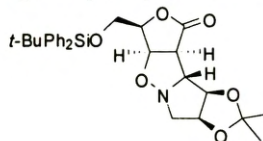
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -32.5$ (c 0.2, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 5.00 (1H, dd, *J* 3.0, 1.1 Hz, H₅), 4.39 (1H, d, *J* 6.1 Hz, H_{1a}), 4.19 (1H, dd, *J* 2.8, 2.3 Hz, H₂), 4.00 (1H, ddd, *J* 4.7, 4.5, 3.0 Hz, H₆), 3.84 (1H, dd, *J* 10.3, 1.0 Hz, H_{4b}), 3.40 (1H, dd, *J* 12.0, 4.7 Hz, H₇), 3.36 (1H, dd, *J* 10.3, 6.1 Hz, H_{4a}), 3.22 (1H, dd, *J* 12.0, 4.5 Hz, H₇), 3.12 (1H, dd, *J* 12.0, 2.8 Hz, CHHOH), 2.88 (1H, dd, *J* 12.0, 2.3 Hz, CHHOH), 1.25 (9H, s, *t*-Bu), 1.11 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 176.0 (C=O), 82.1 (C₂), 81.1 (C_{1a}), 78.7 (C₆), 74.3 (C₅), 73.3 (C_{4b}), 72.2 (Me₃C–O), 72.0 (Me₃C–O), 62.6 (C₇), 61.8 (CH₂OH), 51.6 (C_{4a}), 28.5 (*t*-Bu), 28.2 (*t*-Bu); IR (film) ν : 3413, 1764 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M]⁺ C₁₇H₂₉NO₆: 343.1995. Znaleziono: 343.2004.

(1aS,2R,4aR,4bS,5S,6S)-5,6-Di-tert-butoksy-2-hydroksymetylo-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (122)

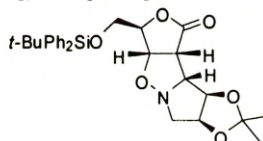
Temp. topnienia: 148–150°C (benzen/heksan 1:1 v/v), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +22.7$ (c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.86 (1H, d, *J* 6.0 Hz, H_{1a}), 4.37 (1H, m, *J* 2.5, 2.2 Hz, H₂), 4.04 (1H, dd, *J* 2.9, 2.5 Hz, H_{4b}), 3.91 (1H, dd, *J* 3.8, 2.5 Hz, H₅), 3.78 (1H, ddd, *J* 5.5, 5.2, 3.7 Hz, H₆), 3.69 (1H, dd, *J* 6.0, 2.9 Hz, H_{4a}), 3.64 (1H, br dd, *J* 12.0, 2.5 Hz, CHHOH), 3.58 (1H, dd, *J* 12.1, 5.5 Hz, H₇), 3.34 (1H, br d, *J* 12.0 Hz, CHHOH), 1.54 (1H, dd, *J* 12.1, 5.2 Hz, H₇), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.02 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 177.6 (C=O), 82.7 (C₂), 82.3 (C₅), 80.7 (C_{1a}), 76.5 (C₆), 76.0 (C_{4b}), 62.4 (CH₂OH), 61.3 (C₇), 60.1 (Me₃C–O), 55.8 (C_{4a}), 28.7 (*t*-Bu), 28.3 (*t*-Bu); IR (film) ν : 3430, 1774 cm⁻¹; HR MS (EI): *m/z* obliczono dla [M]⁺ C₁₇H₂₉NO₆: 343.1995. Znaleziono: 343.1986; X-ray: CCDC 282897.

(1aR,2S,4aS,4bR,5R,6S)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (125)

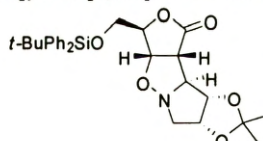
Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -21.2$ (c 0.46, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6 + 10% metanol- d_4) δ : 4.61 (1H, d, J 7.3 Hz, H_{1a}), 4.56 (1H, m, H_6), 4.36-4.30 (2H, m, H_2 , H_5), 3.89 (1H, dd, J 3.3, 2.4 Hz, H_{4b}), 3.60 (1H, dd, J 12.3, 2.9 Hz, CHHOH), 3.44-3.36 (2H, dd, J 7.3, 2.4 Hz dla H_{4a} oraz dd, J 12.3, 2.3 Hz dla CHHOH), 3.18-3.10 (2H, m, H_7), 1.37 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me); IR (film) ν : 3427, 1777 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{Na}$: 294.0948. Znaleziono: 294.0941.

(1aR,2R,4aS,4bR,5R,6S)-2-(tert-Butylodifenylosiloksymetylo)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (126)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -11.5$ (c 0.25, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform- d , sygnały grup Ph pominięto) δ : 4.97 (1H, ddd, J 6.5, 6.0, 4.5 Hz, H_6), 4.80 (1H, dd, J 7.2, 5.2 Hz, H_{1a}), 4.60 (1H, dd, J 6.5, 4.9 Hz, H_5), 4.58 (1H, ddd, J 6.6, 6.0, 5.2 Hz, H_2), 4.03 (1H, dd, J 10.9, 6.0 Hz, CHHOSi), 3.99 (1H, dd, J 10.9, 6.6 Hz, CHHOSi), 3.88 (1H, d J 4.9 Hz, H_{4b}), 3.68 (1H, d, J 7.2 Hz, H_{4a}), 3.54 (1H, dd, J 14.6, 6.0 Hz, H_7), 3.14 (1H, dd, J 14.6, 4.5 Hz, H_7), 1.52 (3H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.06 (9H, s, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 174.1, 114.7, 85.4, 82.8, 82.0, 76.0, 75.9, 62.0, 61.1, 53.6, 27.2, 27.0, 25.1, 19.5; IR (film) ν : 1775, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{NaSi}$: 532.2126. Znaleziono: 532.2146.

(1aS,2R,4aR,4bR,5R,6S)-2-(tert-Butylodifenylosiloksymetylo)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (127)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = -5.6$ (c 0.2, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform- d , sygnały grup Ph pominięto) δ : 5.38 (1H, dd, J 6.5, 1.8 Hz, H_5), 4.71 (1H, ddd, J 6.5, 5.7, 2.8 Hz, H_6), 4.48 (1H, d, J 6.8 Hz, H_{1a}), 4.08 (1H, dd, J 2.9, 1.9 Hz, H_2), 3.94 (1H, dd, J 8.8, 1.8 Hz, H_{4b}), 3.58 (1H, dd, J 11.5, 2.9 Hz, CHHOSi), 3.46 (1H, dd, J 8.8, 6.8 Hz, H_{4a}), 3.41 (1H, dd, J 13.3, 2.9 Hz, H_7), 3.15 (1H, dd, J 13.3, 5.7 Hz, H_7), 3.10 (1H, dd, J 11.5, 1.9 Hz, CHHOSi), 1.49 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me), 1.02 (s, 9H, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 175.1, 112.6, 83.1, 83.1, 80.3, 79.9, 74.4, 64.2, 61.6, 52.1, 27.0, 26.8, 24.9, 19.2; IR (film) ν : 1775, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{NaSi}$: 532.2126. Znaleziono: 532.2109.

(1aS,2R,4aR,4bS,5S,6R)-2-(tert-Butylodifenylosiloksymetylo)-5,6-O-izopropylidenodioksy-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]izoksanol-4(3H)-on (137)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +22.5$ (c 0.4, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, chloroform- d , sygnały grup Ph pominięto) δ : 4.62 (1H, ddd, J 6.7, 6.0, 4.5 Hz, H_6), 4.49 (1H, dd, J 7.5, 1.3 Hz, H_{1a}), 4.30 (1H, ddd, J 2.9, 2.3, 1.3 Hz, H_2), 4.26 (1H, dd, J 6.7, 4.1 Hz, H_5), 4.03 (1H, dd, J 4.1, 1.6 Hz, H_{4b}), 3.54 (1H, dd, J 11.4, 2.9 Hz, CHHOSi), 3.43 (1H, dd, J 7.5, 1.6 Hz, H_{4a}), 3.34 (1H, dd, J 14.2, 6.0 Hz, H_7), 3.26 (1H, dd, J 11.4, 2.3 Hz, CHHOSi), 3.08 (1H, dd, J 14.2, 4.5 Hz, H_7), 1.38 (3H, s, Me), 1.16 (3H, s, Me), 1.06 (9H, s, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 174.9, 114.5, 85.8, 85.0, 81.8, 78.7, 76.6, 64.3, 60.8, 54.2, 27.2, 26.9, 25.2, 19.3; IR (film) ν : 1776, 1113 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{Si}$: 510.2306. Znaleziono: 510.2311.

8.3.2. Izomeryzacje cykloadduktów.**8.3.2.1 Cykloaddycja nitronu 14 do laktonu 19 w warunkach kontroli termodynamicznej.**

Roztwór laktonu 19 (0.38 mmol, 42.8) i nitronu 14 (0.50 mmol, 78.5 mg) w 5 ml suchego toluenu utrzymywano w temperaturze wrzenia w atmosferze argonu przez 8 dni. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 3:2 v/v). Otrzymano 18 mg 86 oraz 27 mg 88. Proporcje adduktów oznaczono na podstawie widma NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej w deuterowanym benzenie. Sygnały diagnostyczne: dla 86 δ 2.72 (H_{4a}) i 1.92 ppm (H_6), dla 88 δ 3.35 (H_{4a}) i 2.57 ppm (H_7). Analogicznie przeprowadzono reakcję nitronu 14 z laktonem 20 w warunkach kontroli termodynamicznej oraz w warunkach kontrolowanej racemizacji laktonu.

8.3.2.2 Izomeryzacja adduktów 86, 87 oraz mieszaniny 86/88 (3:1).

Roztwór 100 mg adduktu (lub mieszaninę adduktów) w suchym toluenie utrzymywano w temperaturze wrzenia w atmosferze argonu. Skład mieszaniny monitorowano za pomocą widm $^1\text{H NMR}$.

8.3.2.3 Izomeryzacja adduktu 110.

Roztwór adduktu **110** (28 mg, 0.1 mmol) w toluenie (10 ml) utrzymywano w temperaturze wrzenia przez 24 h. Monitoring składu mieszaniny poreakcyjnej za pomocą widm NMR nie był możliwy (niewystarczająca separacja diagnostycznych sygnałów). Po odparowaniu rozpuszczalnika i separacji produktów poprzez chromatografię kolumnową (octan etylu/heksan 2:1^{v/v}) uzyskano 2 mg **109**, 6 mg **ent-111** oraz 16 mg wyjściowego adduktu **110**.

8.3.3. Rozdziały kinetyczne z udziałem cykloadduktów.

8.3.3.1 Cykloaddycja laktonu 104 do rac-84.

Roztwór laktonu **104** i nitronu **rac-84** (proporcje zestawiono w Tabeli 3.3) w suchym toluenie mieszano w temperaturze pokojowej lub w temperaturze wrzenia w atmosferze argonu. Postęp reakcji i proporcje adduktów kontrolowano za pomocą HPLC – kolumna analityczna LiChrospher Si60[®], heksan/*i*-propanol 97:3^{v/v}, przepływ 1 ml/min, czasy retencji: 9.1 min **137**, 9.5 min **127**, 12.5 min **104** oraz 28.4 min **126**. Po odparowaniu rozpuszczalnika addukty izolowano chromatograficznie (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 5:1^{v/v}). Analityczne próbki adduktów **137**, **126**, **127** uzyskano poprzez chromatografię HPLC na kolumnie analitycznej.

8.3.3.2 Racemiczny lakton rac-104.

Próbkę **rac-104** otrzymano z **20** poprzez racemizację w warunkach zasadowych (10% roztwór Et₃N w aq EtOH, 1h)¹¹⁰ i siliłowanie.

8.3.3.3 Racemiczny addukt rac-137

Addukt **rac-137** otrzymano w standardowych warunkach w reakcji **rac-20** z **rac-84**. Analiza HPLC racematu: kolumna Chiralcel[®] OD-H, heksan/*i*-propanol 9:1^{v/v}, przepływ 1 ml/min, czasy retencji 15.7 min **137**, 27.3 min **ent-137**.

8.3.4. Cykloaddycje z udziałem sześciocłonowego nitronu 146.

Tabela 8.2. Addycja nitronu 146 do laktonów 19 i 20.

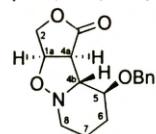
L.p.	Nitron	Lakton	Czas [h]	Wyd. [%]	Proporcje produktów [%]	Eluent (v/v)
1.	146	19	50	73	92 (147), 8 (148) ^a	AcOEt/heksan 1:1
2.	146	20	48	72	93 (149), 7 (150) ^b	AcOEt/heksan 2:1

^a HPLC: kolumna LiChrospher Si60[®], eluent: heksan/*i*-propanol 95:5 ^{v/v}, przepływ 1 ml/min, *t* (**147**) = 6.7 min, *t* (**148**) = 11.8 min.

^b HPLC: kolumna LiChrospher Si60[®], eluent: heksan/*i*-propanol 90:10 ^{v/v}, przepływ 1 ml/min, *t* (**149**) = 9.3 min, *t* (**150**) = 18.1 min.

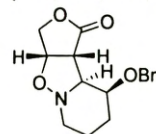
Izomeryzacja adduktu 147: Reakcję przeprowadzono analogicznie jak w przypadku izomeryzacji adduktów **86**, **87** (Rozdz. 8.3.2.2). Czterdziestoosmio godzinne ogrzewanie toluenowego roztworu związku **147** dało mieszaninę **147/148** w stosunku 2:1.

(1*aR*,4*aS*,4*bS*,5*R*)-5-Benzyloksy-oktahydrofuro[3,4-*d*]pirydyno[1,2-*b*]izoksazol-4(3*H*)-on (**147**)



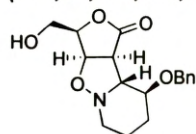
Bezbarwne kryształy, t.t. 77-79°C (benzen); $[\alpha]_D^{25} = +57.3$ (*c* 1.85, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*, sygnały grup Ph pominięto) δ: 4.43 (1H, d, *J* 12.0 Hz, OCHHPh), 4.13 (1H, d, *J* 12.0 Hz, OCHHPh), 4.02 (1H, dd, *J* 10.5, 3.1 Hz, H₂), 3.86 (1H, dd, *J* 7.1, 6.0, 3.1 Hz, H_{1a}), 3.61 (1H, dd, *J* 10.5, 6.0 Hz, H₂), 3.46 (1H, m, H_{4b}), 3.15-3.02 (2H, H₅, H₈), 2.99 (1H, m, H_{4a}), 2.44 (1H, m, H₈), 1.76 (1H, m, H₆), 1.56 (1H, m, H₇), 1.05-0.85 (2H, H₆, H₇); IR (film) ν: 1770 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206. Znaleziono: 312.1200; X-ray: związek nie zarejestrowany w bazie CCDC

(1*aS*,4*aR*,4*bS*,5*R*)-5-Benzyloksy-oktahydrofuro[3,4-*d*]pirydyno[1,2-*b*]izoksazol-4(3*H*)-on (**148**)

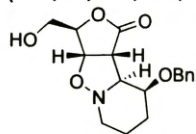


Bezbarwny olej;²⁵⁹ ¹H NMR (500 MHz, toluen-*d*₈, sygnały grupy Ph pominięto) δ: 4.45 (1H, d, *J* 12.0 Hz, OCHHPh), 4.26 (1H, d, *J* 12.0 Hz, OCHHPh), 4.05 (1H, ddd, *J* 7.7, 6.2, 2.1 Hz, H_{1a}), 3.98 (1H, dd, *J* 10.3, 2.1 Hz, H₂), 3.74 (1H, dd, *J* 10.3, 6.2 Hz, H₂), 3.17 (1H, dd, *J* 10.3, 4.1 Hz, H₅), 3.10 (1H, m, H₈), 3.00 (1H, dd, *J* 7.7, 1.7 Hz, H_{4a}), 2.52 (1H, m, H₈), 2.12 (1H, dd, *J* 10.3, 1.7 Hz, H_{4b}), 1.83 (1H, m, H₆), 1.58 (1H, m, H₇), 1.18 (1H, m, H₇), 1.04 (1H, m, H₆); IR (film) ν: 1767 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206. Znaleziono: 312.1192.

²⁵⁹ Pomiaru skręcalności optycznej nie wykonano ze względu na niską czystość próbki.

(1aR,2R,4aS,4bS,5R)-5-Benzyloksy-2-hydroksymetylo-oktahydrofuro[3,4-d]pirydyno[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (149)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +2.24$ (c 2.24, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, toluen- d_8 , 90°C , sygnały grupy Ph pominięto) δ : 4.41 (1H, d, J 12.0 Hz, OCHHPH), 4.20 (1H, d, J 12.0 Hz, OCHHPh), 4.05 (1H, m, H_1), 3.99 (1H, m, H_2), 3.77-3.69 (2H, CH_2OH), 3.26 (1H, dd, J 12.0, 2.8 Hz, H_{4b}), 3.14-2.96 (3H, H_{4a} , H_5 , H_8), 2.40 (1H, m, H_8), 1.80 (1H, m, H_6), 1.52 (1H, m, H_7), 1.11-0.92 (2H, H_6 , H_7); IR (film) ν : 3433, 1769 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 342.1312. Znalezione: 342.1308.

(1aS,2R,4aR,4bS,5R)-5-Benzyloksy-2-hydroksymetylo-oktahydrofuro[3,4-d]pirydyno[1,2-b]izoksazol-4(3H)-on (150)

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D = +100.3$ (c 0.75, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, toluen- d_8 , sygnały grupy Ph pominięto) δ : 4.75 (1H, d, J 11.0 Hz, OCHHPH), 4.54 (1H, d, J 11.0 Hz, OCHHPh), 4.34 (1H, dd, J 7.5, 1.6 Hz, H_{1a}), 4.25 (1H, ddd, J 2.9, 2.7, 1.6 Hz, H_2), 3.70 (1H, m, H_5), 3.35 (1H, dd, J 7.5, 6.1 Hz, H_{4a}), 3.29 (1H, dd, J 12.1, 2.9 Hz, CHHOH), 3.21 (1H, m, H_8), 3.10 (1H, dd, J 12.1, 2.7 Hz, CHHOH), 2.20 (1H, dd, J 9.6, 6.1 Hz, H_{4b}), 2.12 (1H, m, H_8), 1.80 (1H, m, H_6), 1.43-1.15 (2H, H_7), 0.90 (1H, m, H_6); IR (film) ν : 3436, 1767 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 342.1312. Znalezione: 342.1305.

8.4. Wykorzystanie metod kwantowo-mechanicznych i modelowania molekularnego w analizie reakcji 1,3-dipolarnych cykloaddycji cyklicznych nitronów do laktonów.

Wszystkie obliczenia kwantowo-mechaniczne prowadzono z wykorzystaniem pakietu programowego *Gaussian 03*.¹²² Do optymalizację geometrii substratów, kompleksów molekularnych, stanów przejściowych i cykloadduktów wykorzystano metodę funkcjonału gęstości elektronowej (DFT) na poziomie teorii B3LYP/6-31+G(d).¹²³ Dla uzyskanych geometrii przeprowadzono analizę częstości w celu weryfikacji czy uzyskane struktury stanowią minima (brak częstości urojonych) czy stany przejściowe (pojedyncza częstość urojona). Strukturę elektronową punktów stacjonarnych analizowano metodą NBO.¹³⁰ Stany przejściowe wyznaczano metodą analitycznej optymalizacji gradientowej Berny'ego. W celu weryfikacji ścieżki reakcji i wyznaczenia kompleksów molekularnych nitron-dipolarofil przeprowadzono analizę IRC.¹²⁸

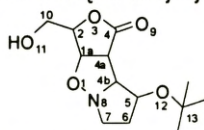
Modelowanie molekularne prowadzono z wykorzystaniem pakietów programowych *HyperChem v.7.5* oraz *PC Model v.8.0* wykorzystując odpowiednio pola siłowe MM+ i MMX.

Obliczenia prowadzone były na czterech stacjach roboczych:

1. komputer klasy PC, OS Windows XP® SP2, procesor Pentium® 4, 1.7GHz, RAM 512 MB
2. komputer przenośny (laptop Acer 5920G) klasy PC, OS Windows Vista® SP1, procesor Intel Core 2 Duo® 2x1.5GHz, RAM 1GB (plus 1GB pamięci wirtualnej)
3. komputer klasy PC, OS Windows XP® SP2, procesor Pentium® 4, 3GHz, RAM 1GB (plus 1GB pamięci wirtualnej) [dzięki uprzejmości mgr inż. Grzegorza Lipnera IChO PAN]
4. komputer klasy IBM®, OS Unix, procesor IBM®, 4x3GHz, RAM 8GB – centrum obliczeniowe Wydziału Chemii, Uniwersytetu Josepha Fouriera i CERMAV-u (CNRS) w Grenoble – dostęp w trakcie 3-miesięcznego stażu.

8.4.1. Model podstawowy – analiza konformacyjna.

W analizie konformacyjnej wykorzystano program *Conformational Search* zaimplementowany w pakiecie programowym *HyperChem v.7.5*. Przeprowadzenie analizy wymaga zdefiniowania kluczowych kątów torsyjnych molekuly. Konformację każdego pierścienia pięcioczłonowego opisałem dwoma, a sześcioczłonowego pierścienia trzema kątami torsyjnymi. Względne położenie pierścieni opisałem zestawem czterech kątów torsyjnych. W analizie uwzględniono również położenie grupy karbonylowej. W przypadku analizy konformacyjnej dla modeli rozszerzonych dodatkowo uwzględniłem kąty torsyjne charakteryzujące konformację podstawnika. Lista kątów znajduje się poniżej.



Kąty poszczególnych pierścieni: $\text{C}_2\text{-C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_4$, $\text{C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_4\text{-O}_3$, $\text{O}_1\text{-C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_{4b}$, $\text{C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_{4b}\text{-N}_8$, $\text{C}_7\text{-N}_8\text{-C}_{4b}\text{-C}_5$, $\text{C}_8\text{-C}_{4b}\text{-C}_5\text{-C}_6$

Położenie pierścieni: $\text{C}_2\text{-C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_{4b}$, $\text{C}_4\text{-C}_{4a}\text{-C}_{1a}\text{-O}_1$, $\text{O}_1\text{-N}_8\text{-C}_{4b}\text{-C}_5$, $\text{C}_{4a}\text{-C}_{4b}\text{-N}_8\text{-C}_7$

Korekta grupy karbonylowej: $\text{C}_{1a}\text{-C}_{4a}\text{-C}_4\text{-O}_9$, $\text{O}_9\text{-C}_4\text{-O}_3\text{-C}_2$

Konformacja grupy CH_2OH : $\text{O}_{11}\text{-C}_{10}\text{-C}_2\text{-H}_2$, $\text{O}_{11}\text{-C}_{10}\text{-C}_2\text{-C}_{1a}$

Konformacja grupy Ot-Bu: $\text{C}_{13}\text{-O}_{12}\text{-C}_5\text{-H}_5$, $\text{C}_{13}\text{-O}_{12}\text{-C}_5\text{-C}_6$

We wszystkich przypadkach przyjęto 10 kcal/mol zakres poszukiwań konformacyjnych względem najniższej energetycznej struktury.

8.4.2. Model rozszerzony.

Tabela 8.3. Wybrane parametry geometryczne adduktów 86, 87, 88 i 142.

	Długości wiązań [Å]					Kąty torsyjne				
	O ₁ -C _{1a}	C _{1a} -C _{4a}	C _{4a} -C _{4b}	C _{4b} -N ₈	N ₈ -O ₁	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
86c1	1.441	1.528	1.555	1.489	1.434	22.1°	-3.7°	16.9°	23.5°	13.1°
86c2	1.419	1.544	1.539	1.481	1.487	-6.1°	-22.9°	-4.5°	-1.2°	-23.3°
86-X^a	1.417	1.543	1.536	1.481	1.488	-3.5°	-25.2°	-0.7°	1.7°	-20.7°
88c1	1.442	1.526	1.545	1.496	1.435	-23.1°	5.8°	-18.0°	-23.1°	-15.9°
88c2	1.419	1.541	1.534	1.486	1.484	4.5°	22.7°	2.3°	0.5°	-20.7°
88-X^a	1.418	1.538	1.529	1.484	1.486	-0.1°	26.4°	-3.4°	-4.2°	-21.6°
87c1	1.444	1.531	1.564	1.471	1.441	-15.5°	25.2°	-12.0°	-17.0°	15.9°
87c2	1.416	1.536	1.554	1.506	1.478	-26.0°	-2.7°	-17.0°	-26.0°	14.9°
87-X^a	1.417	1.476	1.492	1.499	1.419	-32.2°	3.5°	-18.6°	-25.6°	11.6°
142c1	1.451	1.532	1.555	1.462	1.448	25.2°	-34.6°	18.1°	24.8°	-27.3°
142c2	1.423	1.541	1.543	1.486	1.484	-1.5°	-28.0°	7.8°	1.9°	27.8°

φ₁ – wartości kąta torsyjnego O₁-C_{1a}-C_{4a}-C_{4b}φ₂ – wartości kąta torsyjnego C_{1a}-C_{4a}-C_{4b}-N₈φ₃ – wartości kąta torsyjnego C₄-C_{4b}-C_{4a}-C₂φ₄ – wartości kąta torsyjnego H_{1a}-C_{1a}-C_{4a}-H_{4a}φ₅ – wartości kąta torsyjnego H₅-C₅-O-C(Me₃)^a struktura uzyskana w rentgenowskiej analizie strukturalnejTabela 8.4. Względne entalpie swobodne (ΔG, kcal/mol), entalpie (ΔH, kcal/mol) i entropie (ΔS, cal/mol·K) w 25°C, dla stanów przejściowych i cykloadduktów powstałych w reakcji nitronu 14 z laktone 19.^a

	cykloaddycja			Retro-cykloaddycja		
	ΔH	ΔS	ΔG	ΔH	ΔS	ΔG
TS86	17.9	-17.7	23.1	27.1	7.6	24.8
TS88	19.9	-17.3	25.0	29.6	4.3	28.0
TS87	18.8	-17.0	23.9	27.4	8.3	25.0
TS142	23.8	-22.2	30.5	25.8	3.6	24.8
86c1	-18.8	-49.5	-4.1			
86c2	-20.2	-47.5	-6.1			
88c1	-19.7	-49.1	-5.1			
88c2	-20.5	-47.6	-6.3			
87c1	-17.3	-48.0	-3.0			
87c2	-19.4	-48.8	-4.9			
142c1	-11.9	-48.3	2.5			
142c2	-16.1	-52.3	-0.5			

^a energie stanów przejściowych liczone względem energii odpowiednich kompleksów van der Waalsa, natomiast energie produktów liczone względem sumy energii reagentów.Tabela 8.6. Względne entalpie swobodne (ΔG, kcal/mol), entalpie (ΔH, kcal/mol) i entropie (ΔS, cal/mol·K) w 25°C, dla stanów przejściowych i cykloadduktów powstałych w reakcji nitronu 14 z laktone 20.^a

	cykloaddycja			Retro-cykloaddycja		
	ΔH	ΔS	ΔG	ΔH	ΔS	ΔG
TS108	19.1	-16.8	24.1	28.4	2.5	27.6
TS109	19.1	-17.5	24.3	25.1	4.2	23.9
TS110	18.7	-19.4	24.5	23.8	1.8	23.3
108c1	-19.3	-48.5	-4.8			
108c2	-21.1	-47.5	-6.9			
109c1	-14.2	-48.2	0.1			
109c2	-19.7	-47.4	-5.6			
110c1	-8.6	-49.8	6.2			
110c2	-19.4	-48.9	-4.9			

^a energie stanów przejściowych liczone względem energii odpowiednich kompleksów van der Waalsa, natomiast energie produktów liczone względem sumy energii reagentów.Tabela 8.5. Względne entalpie swobodne (ΔG, kcal/mol), entalpie (ΔH, kcal/mol) i entropie (ΔS, cal/mol·K) w 25°C, dla stanów przejściowych i cykloadduktów powstałych w reakcji nitronu 13 z laktone 20.^a

	cykloaddycja			Retro-cykloaddycja		
	ΔH	ΔS	ΔG	ΔH	ΔS	ΔG
TS100	17.2	-19.9	23.1	27.8	2.0	27.2
TS101	25.0	-11.5	28.5	28.8	2.2	28.1
TS102	17.8	-18.5	23.3	26.2	0.7	26.0
100c1	-12.5	-48.4	1.9			
100c2	-14.2	-47.6	0.0			
101c1	-12.6	-49.1	2.0			
101c2	-13.8	-48.2	0.6			
102c1	-11.9	-48.2	2.4			
102c2	-12.2	-48.2	2.2			

^a energie stanów przejściowych liczone względem energii odpowiednich kompleksów van der Waalsa, natomiast energie produktów liczone względem sumy energii reagentów.Tabela 8.7. Względne entalpie swobodne (ΔG, kcal/mol), entalpie (ΔH, kcal/mol) i entropie (ΔS, cal/mol·K) w 25°C, dla stanów przejściowych i cykloadduktów powstałych w reakcji nitronu 14 z laktone ent-20.^a

	Cykloaddycja			Retro-cykloaddycja		
	ΔH	ΔS	ΔG	ΔH	ΔS	ΔG
TSent-111	14.2	-10.8	17.5	27.4	2.4	26.7
TS143	28.2	-12.8	32.0	29.8	3.1	28.8
TS144	28.1	-14.0	32.2	26.1	-1.5	26.5
TS145	30.0	-17.2	35.1	27.7	5.8	25.9
ent-111c1	-15.3	-47.0	-1.3			
ent-111c2	-20.3	-47.6	-6.1			
143c1	-16.8	-48.3	-2.4			
143c2	-16.4	-47.9	-2.2			
144c1	-14.6	-45.2	-1.1			
144c2	-14.2	-47.4	-0.1			
145c1	-12.1	-47.5	2.0			
145c2	-13.7	-50.6	1.4			

^a energie stanów przejściowych liczone względem energii odpowiednich kompleksów van der Waalsa, natomiast energie produktów liczone względem sumy energii reagentów.

8.5. Transformacje cykloadduktów. Synteza wybranych iminocukrów.

8.5.1. Ogólne procedury.

Sililowanie: W atmosferze gazu obojętnego do ochłodzonego roztworu (-15°C) alkoholu (1 równ.) i imidazolu (2 równ.) w świeżo destylowanym chlorku metylenu dodano chlorek sililowy (1.2 równ.). Po 15 min mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i utrzymywano w tych warunkach aż do zaniku substratu (TLC). Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto wodą i solanką, a po rozdzieleniu faz, warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem sodu. Po odsączeniu środka suszącego i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Desililowanie: Do roztworu sililowanej pochodnej w suchym tetrahydrofuranie dodano fluorek tetrabutylamoniowy (1.2 równ.) Uzyskaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego aż do zaniku substratu (TLC). Po usunięciu rozpuszczalnika produkt oczyszczano chromatograficznie lub surowy użyto w kolejnym etapie.

Mesyłowanie: W atmosferze gazu obojętnego do ochłodzonego roztworu (-15°C) alkoholu (1 równ.) w świeżo destylowanym chlorku metylenu dodano kolejno trietyloaminę (2 równ.) oraz chlorek mesylu (1.3 równ.). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w 0°C aż do zaniku substratu (TLC). Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto wodą i solanką, a po rozdzieleniu faz, warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem sodu. Po odsączeniu środka suszącego i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Acetylowanie: Do ochłodzonego do 0°C roztworu alkoholu w trietyloaminie dodano bezwodnik octowy (1.5 równ. na każdą grupę hydroksylową). Reakcję prowadzono od 30-90 min. Następnie rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Usuwanie grupy acetylowej: Acetylową pochodną rozpuszczono w 1% roztworze amoniaku w suchym metanolu. Uzyskany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego aż do zaniku substratu (widma MS). Po zakończeniu deprotekcji rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem.

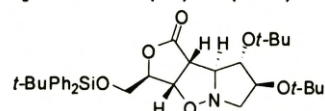
Piwaloilowanie: Do roztworu alkoholu (1 równ.) i DMAP-u (2 równ.) w świeżo destylowanym chlorku metylenu w temperaturze pokojowej dodano chlorku piwaloilu (1.2 równ.). Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu, przemyto nasyconym wodnym roztworem węgla sodu i solanką, a po rozdzieleniu faz, warstwę organiczną suszono bezwodnym siarczanem sodu. Po odsączeniu środka suszącego i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem surowy produkt oczyszczono chromatograficznie na żelu krzemionkowym.

Usuwanie grupy piwaloilowej: Roztwór piwaloilowej pochodnej w suchym toluenie ochłodzono do -78°C poczym powoli wkroplono roztwór DIBAL-H w heksanie (3 równ.) w atmosferze gazu obojętnego. Postęp odbezpieczania kontrolowano za pomocą TLC. Następnie dodano nasycony roztwór siarczanu sodu i mieszaninę powoli ogrzano do temperatury pokojowej. Po przesączeniu przez celit i usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskany alkohol oczyszczano chromatograficznie lub surowy użyto w kolejnym etapie syntezy.

Usuwanie grupy t-Bu: Eter t-butyłowy rozpuszczono w kwasie trifluorooctowym. Po 20-24h mieszaninę poreakcyjną zatężano, a pozostałość poddano acetylowaniu.

8.5.2. Synteza indolizydyny (22)

(1aS,2R,4aR,4bS,5S,6S)-5,6-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butyldifenylsilyloksymetyl)-heksahydrofuro[3,4-d]pirolo[1,2-b]jizoksazol-1(3H)-on (378a)

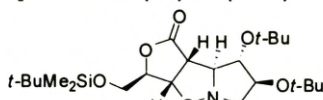


Wychodząc z alkoholu **122** (1.0 g, 2.9 mmol) uzyskano 1.65 g (97 %) produktu **378a** stosując standardową procedurę sililowania. Produkt oczyszczano chromatograficznie na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 9:1 potem 4:1^{v/v}).

Bezbarwne kryształy, t.t. 112-114°C (benzen/heksan 1:1), bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = +48.1$ (c 1.34, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 7.72-7.20 (10H, m, 2xPh), 4.75 (1H, d, J 6.2 Hz, H_{1a}), 4.24 (1H, dd, J 2.8, 1.9 Hz, H₂), 4.14 (1H, dd, J 2.7, 2.2 Hz, H_{4b}), 4.02 (1H, dd, J 4.2, 3.4 Hz, H₅), 3.82 (1H, ddd, J 5.8, 5.5, 4.2 Hz, H₆), 3.77 (1H, dd, J 6.2, 2.7 Hz, H_{4a}), 3.57 (1H, dd, J 11.5, 2.8 Hz, CHHOSi), 3.53 (1H, dd, J 12.1, 5.8 Hz, H₇), 3.23 (1H, dd, J 11.5, 1.9 Hz, CHHOSi), 2.97 (1H, dd, J 12.1, 5.5 Hz, H₇), 1.18 (9H, s, t-Bu), 1.08 (9H, s, t-Bu), 1.00 (9H, s, t-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 176.3, 136.0, 135.8, 133.3, 132.4, 130.3, 130.2, 128.5, 128.35, 82.9, 82.1, 80.1, 76.9, 75.8, 74.3, 73.8, 64.2, 61.2, 55.9, 28.8, 28.4.

26.9, 19.3; IR (film) ν : 1779, 1113 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{Si}$: 582.3267. Znalezione: 582.3268.

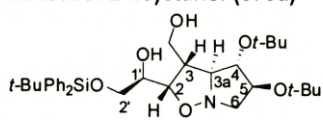
(1aS,2R,4aR,4bS,5S,6S)-5,6-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butyldimetylosiloksymetyl)-heksahydrofuro[3,4-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol-1(3*H*)-on (378b)



Związek **378b** (bezbарwny olej) otrzymano z wydajnością 91% postępując analogicznie jak w przypadku syntezy związku **378a**.

$[\alpha]_D^{25} = +56.8$ (c 0.99, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.75 (1H, d, J 6.3 Hz, H_{1a}), 4.27 (1H, dd, J 2.7, 1.7 Hz, H_2), 4.12 (1H, dd, J 3.1, 2.9 Hz, H_{4b}), 4.00 (1H, dd, J 3.8, 3.1 Hz, H_5), 3.78 (1H, ddd, J 5.7, 4.9, 3.8 Hz, H_6), 3.66 (1H, dd, J 6.2, 2.9 Hz, H_{4a}), 3.58 (1H, dd, J 12.3, 5.7 Hz, H_7), 3.39 (1H, dd, J 11.4, 2.7 Hz, CHHOSi), 3.12 (1H, dd, J 11.4, 1.7 Hz, CHHOSi), 2.97 (1H, dd, J 12.3, 4.9 Hz, H_7), 1.15 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (9H, s, *t*-Bu), 0.86 (9H, s, *t*-Bu), -0.02 (3H, s, Me), -0.06 (3H, s, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 176.3, 82.7, 82.1, 80.4, 77.0, 75.9, 74.3, 73.8, 63.5, 61.6, 55.9, 28.7, 28.4, 25.9, 18.3, -5.5, -5.7; IR (film) ν : 1779 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{Si}$: 458.2932. Znalezione: 458.2937.

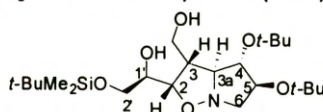
(*R*)-2-(*tert*-Butyldifenylosiloksy)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-4,5-di-*tert*-butoksy-3-(hydoksymethyl)heksahidropiolo[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etanol (379a)



Do roztworu laktonu **378a** (1.65 g, 2.85 mmol) w suchym tetrahydrofuranie w atmosferze argonu wkroplono powoli 2M roztwór kompleksu $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ w THF (7 ml). Postęp reakcji monitorowano za pomocą widma IR obserwując zanik pasma karbonylowego przy 1779 cm^{-1} . Następnie nadmiar boranu rozłożono za pomocą metanolu (ok. 20 ml). Po usunięciu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskaną pozostałość rozpuszczono w 30 ml 7N roztworu amoniaku w metanolu i uzyskany roztwór mieszano przez noc. Usunięcie BH_3 z azotu potwierdzono na podstawie widma MS. Po usunięciu rozpuszczalnika i chromatograficznym oczyszczeniu pozostałości na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:1*v/v*+1% Et_3N) uzyskano 1.44 g (85%) diolu **379a**.

Bezbарwne kryształy, t.t. 124-126°C (benzen); $[\alpha]_D^{25} = +25.0$ (c 4.6, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 7.70-7.33 (10H, m, 2xPh), 4.24 (1H, dd, J 9.1, 6.3 Hz, H_2), 3.96 (1H, ddd, J 9.1, 6.5, 3.3 Hz, H_1), 3.93-3.86 (2H, m, CHHOH , H_{2a}), 3.86-3.81 (2H, m, H_4 , H_5), 3.71 (1H, dd, J 10.4, 6.5 Hz, H_{2b}), 3.63 (1H, dd, J 11.6, 3.9 Hz, CHHOH), 3.43 (1H, dd, J 12.0, 5.6 Hz, H_6), 3.09 (1H, dd, J 4.2, 3.8 Hz, H_{3a}), 2.94 (1H, m, H_3), 2.82 (1H, dd, J 12.0, 6.0 Hz, H_6), 1.19 (9H, s, *t*-Bu), 1.14 (9H, s, *t*-Bu), 1.07 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 135.9, 133.8, 130.0, 128.3, 82.2, 77.6, 77.1, 74.1, 73.8, 73.4, 70.1, 66.7, 62.0, 61.2, 28.9, 28.4, 27.1, 19.6; IR (film) ν : 3369, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{SiNa}$: 608.3378. Znalezione: 608.3380.

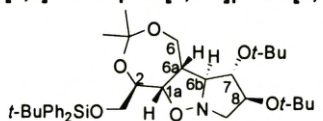
(*R*)-2-(*tert*-Butyldimetylosiloksy)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-4,5-di-*tert*-butoksy-3-(hydoksymethyl)heksahidropiolo[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etanol (379b)



Diol **379b** otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku syntezy **378a** (wyd. 82%).

Bezbарwny olej; $[\alpha]_D^{25} = +38.7$ (c 2.1, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.33 (1H, dd, J 9.1, 6.2 Hz, H_2), 4.07-3.94 (3H, H_1 , H_{2a} , CHHOH), 3.87-3.81 (2H, H_4 , H_5), 3.77-3.71 (2H, CHHOH , H_{2b}), 3.55 (1H, dd, J 12.0, 5.4 Hz, H_6), 3.63 (1H, m, H_{3a}), 3.10 (2H, H_6 , H_3), 1.10 (9H, s, *t*-Bu), 1.01 (9H, s, *t*-Bu), 0.92 (9H, s, *t*-Bu), 0.05 (3H, s, Me), 0.04 (3H, s, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 81.5, 77.5, 76.9, 74.2, 73.9, 69.2, 64.8, 61.8, 61.2, 52.4, 28.8, 28.4, 25.9, 18.3, -5.3, -5.4; IR (film) ν : 3392, 1105 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{NO}_6\text{SiNa}$: 484.3070. Znalezione: 484.3064.

(1aS,2R,6aS,6bS,7S,8S)-2-(*tert*-Butyldifenylosiloksymetylo)-7,8-di-*tert*-butoksy-3,3-dimetylooktahydro-[1,3]dioksepino[5,6-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol (382)

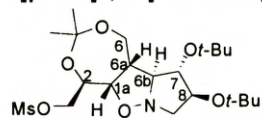


Do roztworu diolu **379a** (1.1 g, 1.88 mmol) w 2,2-dimetoksypropanie (30 ml) dodano kwas *p*-toluenosulfonowy (35 mg, 0.18 mmol). Uzyskany roztwór utrzymywano w temperaturze wrzenia przez ok. 1.5h. Po ochłodzeniu kwas zneutralizowano przez dodanie trietyloaminy (1 ml). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 4:1*v/v*). Uzyskano 0.82 g (70%) produktu **382** w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +22.4$ (c 0.65, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, toluen- d_8) δ : 7.70-7.20 (10H, 2xPh), 4.11 (1H, ddd, J 9.9, 6.8, 2.0 Hz, H_2), 4.01 (1H, dd, J 10.7, 2.0 Hz, CHHOSi), 3.97-3.81 (4H, H_{1a} , H_6 , H_{6b} , H_8), 3.78 (1H, m, H_7), 3.72 (1H, dd, J 10.7, 6.8 Hz, CHHOSi), 3.54-3.46 (2H, H_6 , H_9), 3.12 (1H, dd, J 12.5, 4.5 Hz, H_9), 2.65 (1H, m, H_{6a}), 1.33 (3H, s, Me), 1.28 (3H, s, Me), 1.12 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, toluen- d_8) δ : 136.2, 132.9, 129.5, 127.3, 101.7, 80.2,

79.0, 74.4, 73.9, 71.9, 69.7, 63.8, 63.1, 56.9, 49.6, 28.5, 28.4, 25.6, 24.8, 24.5; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ $C_{36}H_{55}NO_6SiNa$: 648.3696. Znaleziono: 648.3690.

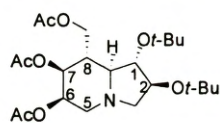
(1aS,2R,6aS,6bS,7S,8S)-2-(Mesyloksymetylo)-7,8-di-tert-butoksy-3,3-dimetylooktahydro-[1,3]dioksepino[5,6-d]pirolo[1,2-b]izoksazol (384)



Sililową pochodną **382** (500 mg, 0.8 mmol) poddano desililowaniu w standardowych warunkach uzyskując, po chromatografii żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 2:1 v/v + 1% Et₃N, potem octan etylu 100% + 1% Et₃N), alkohol **383** (335 mg, 90%), który użyto bezpośrednio w kolejnym etapie. Mesylowanie w standardowych warunkach dało po chromatografii (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 1:1 v/v) 318 mg (94%) mesylanu **384**.

Bezbarwne kryształy, t.t. 92-94°C (toluen); $[\alpha]_D = +119.8$ (c 0.1, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 4.43 (1H, ddd, J 8.5, 1.9, 1.8 Hz, H₂), 4.27-4.22 (2H, H_{1a}, H₇), 4.01 (1H, br d, J 9.5 Hz, H₆), 3.40-3.82 (3H, H₆, H_{6b}, H₈), 3.72 (1H, dd, J 13.4, 1.8 Hz, CHHOMs), 3.56 (1H, dd, J 13.1, 4.9 Hz, H₉), 3.45 (1H, dd, J 13.4, 1.9 Hz, CHHOMs), 3.23 (1H, dd, J 13.1, 3.3 Hz, H₉), 2.64 (1H, m, H_{6a}), 2.22 (3H, s, MeSO₂), 1.21 (3H, s, Me), 1.17 (3H, s, Me), 1.10 (9H, s, t-Bu), 1.02 (9H, s, t-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 101.8, 81.3, 79.9, 77.7, 74.1, 73.5, 72.0, 70.7, 68.5, 63.4, 57.1, 50.3, 36.6, 28.5, 28.4, 24.6, 24.3; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ C₂₁H₄₀NO₈S: 466.2469. Znaleziono: 466.2459.

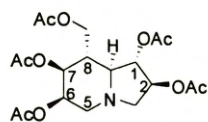
(1S,2S,6R,7S,8S,8aS)-8-(Acetoksymetylo)-6,7-diacetoksy-1,2-di-tert-butoksyindolizydyna (385)



Mesyln **384** (250 mg, 0.4 mmol) rozpuszczono w 20 ml mieszaniny kwasu octowego i wody (4:1 v/v) poczym uzyskany roztwór zagotowano. Po ochłodzeniu mieszaninę ostrożnie zatężono. Uzyskaną pozostałość rozpuszczono w 10 ml mieszaniny AcOEt/MeOH (4:1 v/v), dodano ok. 40 mg 10% Pd/C i nasycano wodorem. Postęp reakcji monitorowano za pomocą widm MS. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną przesączono przez celit, a z uzyskanego filtratu usunięto rozpuszczalnik. Uzyskaną pozostałość zacylowano standardową metodą. Po chromatograficznym oczyszczeniu (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 1:1 v/v) uzyskano 100 mg (55%) triacetylowanej indolizydyny **385** w postaci bezbarwnych drobnych kryształów.

Temp. topnienia: 121-122°C, bezbarwne kryształy; $[\alpha]_D = -24.4$ (c 0.6, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 5.55 (1H, ddd, J 3.3, 2.7, 1.2 Hz, H₆), 5.24 (1H, dd, J 11.3, 3.3 Hz, H₇), 4.57-4.53 (2H, CH₂OAc), 4.10 (1H, dd, J 7.0, 3.0 Hz, H₁), 3.81 (1H, ddd, J 6.6, 3.0, 1.2 Hz, H₂), 2.95-2.85 (2H, H₃, H₅), 2.51 (1H, m, H₈), 2.34 (1H, dd, J 10.3, 7.0 Hz, H_{8a}), 2.23 (1H, dd, J 9.8, 6.6 Hz, H₃), 2.01 (1H, dd, J 12.9, 1.2 Hz, H₅), 1.81 (3H, s, Ac), 1.79 (3H, s, Ac), 1.76 (3H, s, Ac), 1.23 (9H, s, t-Bu), 1.03 (9H, s, t-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 170.1, 170.0, 169.8, 84.1, 78.6, 74.2, 73.5, 71.0, 68.3, 65.5, 60.4, 60.2, 53.0, 39.1, 29.2, 29.1, 20.7, 20.45, 20.40; IR (film) ν: 1744, 1237 cm⁻¹; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ C₂₃H₄₀NO₈Si: 458.2748. Znaleziono: 458.2750.

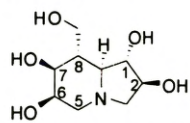
(1S,2S,6R,7S,8S,8aS)-8-(Acetoksymetylo)-1,2,6,7-tetraacetoksy-indolizydyna (386)



Indolizydynę **385** (70 mg, 0.15 mmol) poddano odbezpieczeniu (usunięcie t-Bu) i acetylowaniu uzyskując po chromatografii (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 1:1 v/v) 50 mg (81%) niskotopliwego produktu **386**.

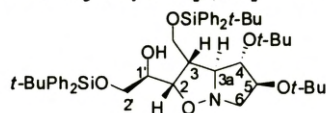
$[\alpha]_D = -36.6$ (c 0.56, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-d₆) δ: 5.45-5.35 (2H, H₁, H₆), 5.10 (1H, ddd, J 6.5, 2.5, 1.0 Hz, H₂), 4.90 (1H, dd, J 11.5, 3.3 Hz, H₇), 4.22 (1H, dd, J 11.8, 2.2 Hz, CHHOAc), 4.06 (1H, dd, J 11.8, 4.6 Hz, CHHOAc), 2.75-2.65 (2H, H₃, H₅), 2.37 (1H, dddd, J 11.5, 10.0, 4.6, 2.2 Hz, H₈), 2.19 (1H, dd, J 10.9, 6.5 Hz, H₃), 2.09 (1H, dd, J 10.0, 7.9 Hz, H_{8a}), 1.75-1.68 (13H, H₅, 4xAc), 1.62 (3H, s, Ac); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-d₆) δ: 169.90, 169.85, 169.81, 169.80, 169.4, 81.0, 78.0, 70.3, 67.2, 66.8, 60.1, 58.6, 53.2, 40.1, 20.6, 20.40, 20.76, 20.3, 20.2; IR (film) ν: 1739, 1236 cm⁻¹; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ C₁₉H₂₈NO₁₀: 430.1708. Znaleziono: 430.1699.

(1S,2S,6R,7S,8S,8aS)-8-(Hydroksymetylo)-1,2,6,7-tetrahydroksy-indolizydyna (22)



Deacetylowanie indolizydyny **386** (50 mg, 0.12 mmol) przeprowadzono standardową metodą. Po zakończeniu reakcji (widmo MS) mieszaninę poreakcyjną zatężono, a pozostałość poddano chromatografii na niewielkim złożu florisilu (octan etylu/metanol 1:3 v/v). Otrzymano 23 mg (91%) niskotopliwego produktu **22**. Związek należy przechowywać w atmosferze gazu obojętnego w -18°C.

$[\alpha]_D = -11.3$ (c 0.4, MeOH); ¹H NMR (500 MHz, metanol-d₄) δ: 4.00 (1H, dd, J 11.2, 4.0 Hz, H₇), 3.93 (1H, ddd, J 6.3, 2.6, 1.1 Hz, H₂), 3.81 (1H, dd, J 7.3, 2.6 Hz, H₁), 3.76 (1H, m, H₆), 3.64 (1H, dd, J 11.2, 7.4 Hz, CHHOH), 3.29 (1H, dd, J 11.2, 3.2 Hz, CHHOH), 3.01 (1H, dd, J 11.7, 3.1 Hz, H₅), 2.79 (1H, br d, J 10.2 Hz, H₃), 2.52 (1H, dd, J 10.2, 6.3 Hz, H₃), 2.22 (1H, dd, J 11.7, 1.3 Hz, H₅), 1.87 (1H, m, H₈), 1.74 (1H, dd, J 9.9, 7.3 Hz, H_{8a}); ¹³C NMR (125 MHz, metanol-d₄) δ: 84.9, 78.6, 72.9, 69.9, 63.0, 61.8, 56.9, 45.8, 24.2; IR (KBr) ν: 3423 cm⁻¹; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ C₉H₁₈NO₅: 220.1179. Znaleziono: 220.1183.

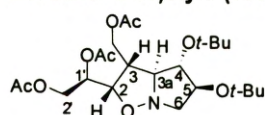
8.5.3. Synteza 1-homo-3-*epi*-kasuaryny (23).**(*R*)-2-(*tert*-Butyldifenylosililoksy)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoksydifenilosililoksymetylo)-4,5-di-*tert*-butoksy-heksahidropirol[1,2-*b*]-izoksazol-2-ilo)etanol (389)**

Metoda A: Diol **379a** (1.74 g, 2.97 mmol) poddano silylowaniu w standardowych warunkach uzyskując po chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 9:1 potem 4:1 v/v) 2.25 g niskotepłowego produktu (**389**).

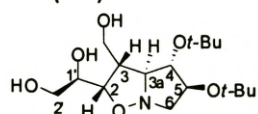
Metoda B: Do roztworu adduktu **122** (250 mg, 0.72 mmol) w 15 ml suchego tetrahydrofuranu dodano 1.5 ml 2M roztworu kompleksu $BH_3 \cdot Me_2S$ w tetrahydrofuranie. Postęp reakcji monitorowano za pomocą widm IR (zanik pasma karbonylowego). Po zakończeniu reakcji nadmiar boranu ostrożnie rozłożono za pomocą metanolu. Po usunięciu rozpuszczalników pozostałość rozpuszczono w 6 ml trietyloaminy i dodano 3 ml TMEDA oraz 10 mg DMAP-u. Po ochłodzeniu do 0°C, dodano bezwodnik octowy (3 ml). Po 12h rozpuszczalniki usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 2:1 v/v). Otrzymaną triacetylową pochodną **390** zdeacetylowano uzyskując triol **391** (162 mg, 0.47 mmol, 65%), który użyto bezpośrednio w kolejnym etapie.

Triol **391** (162 mg, 0.47 mmol) poddano silylowaniu standardową metodą stosując 2.2 równ. (284 mg, 264 μ l, 1.03 mmol) chlorku *tert*-butyldifenylosililowego. Dalszy przerób mieszaniny poreakcyjnej i oczyszczanie produktu jak w metodzie A. Uzyskano 337 mg produktu (**389**).

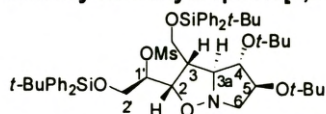
$[\alpha]_D^{25} = +17.5$ (c 0.34, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 8.00-7.00 (20H, 4xPh), 4.52 (1H, dd, J 9.1, 5.2 Hz, H_2), 4.30-4.20 (3H, H_1, H_5 , $CHHOSi$), 4.07 (1H, dd, J 10.3, 6.0 Hz, H_{2a}), 3.89-3.73 (3H, H_4 , $CHHOSi$, H_{2b}), 3.57-3.50 (2H, H_6, H_6'), 3.46 (1H, dd, J 4.8, 2.1 Hz, H_{3a}), 3.04 (1H, m, H_3), 1.22 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 81.5, 76.3, 75.4, 73.9, 73.7, 72.6, 69.6, 66.3, 63.3, 60.2, 51.8, 29.0, 28.5, 26.9, 26.8, 19.4, 19.1; IR (film) ν : 3480, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{49}H_{70}NO_6Si_2$: 824.4736. Znaleziono: 824.4771.

Octan (*R*)-2-(acetoksy)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-3-(acetoksymetylo)-4,5-di-*tert*-butoksy-heksahidropirol[1,2-*b*]-izoksazol-2-ilo)etylu (390)

$[\alpha]_D^{25} = +67.3$ (c 0.65, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 5.43 (1H, ddd, J 8.5, 5.2, 2.7 Hz, H_1), 4.82 (1H, dd, J 12.2, 2.7 Hz, H_{2a}), 4.55 (1H, dd, J 8.5, 5.8 Hz, H_2), 4.46 (1H, dd, J 11.3, 6.1 Hz, $CHHOAc$), 4.27 (1H, dd, J 12.2, 5.2 Hz, H_{2b}), 4.08 (1H, dd, J 11.3, 7.9 Hz, $CHHOAc$), 3.78 (2H, H_4, H_5), 3.62 (1H, m, H_{3a}), 3.54 (1H, dd, J 12.9, 4.6 Hz, H_6), 3.13 (1H, dd, J 12.9, 3.0 Hz, H_6'), 3.00 (1H, m, H_3), 1.82 (3H, s, Ac), 1.71 (3H, s, Ac), 1.70 (3H, s, Ac), 1.08 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 169.97, 169.96, 169.4, 82.6, 77.9, 75.5, 74.9, 73.9, 73.7, 69.6, 63.4, 62.8, 62.6, 48.8, 28.7, 28.4, 20.6, 20.4, 20.3; IR (film) ν : 1747, 1233 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{23}H_{40}NO_9$: 474.2698. Znaleziono: 474.2710.

(*R*)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-4,5-di-*tert*-butoksy-3-(hydroksymetyl)-heksahidropirol[1,2-*b*]-izoksazol-2-ilo)etano-1,2-diol (391)

$[\alpha]_D^{25} = +59.4$ (c 0.18, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ : 4.28 (1H, dd, J 9.1, 5.7 Hz, H_2), 3.94-3.87 (2H, H_4 , $CHHOH$), 3.84 (1H, ddd, J 5.4, 5.0, 3.7 Hz, H_5), 3.72-3.66 (2H, H_1, H_{2a}), 3.55-3.42 (3H, $CHHOH, H_{2b}, H_6$), 2.97 (1H, dd, J 12.7, 5.0 Hz, H_6'), 2.86 (1H, m, H_3), 1.22 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, metanol- d_4) δ : 81.8, 77.9, 76.5, 74.2, 74.0, 73.7, 69.5, 64.9, 61.9, 61.1, 51.7, 28.8, 28.4; IR (film) ν : 3369 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{17}H_{34}NO_6$: 348.2381. Znaleziono: 348.2396.

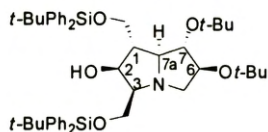
Mesyln (*R*)-2-(*tert*-Butyldifenylosililoksy)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-3-(*tert*-butoksydifenilosililoksymetylo)-4,5-di-*tert*-butoksy-heksahidropirol[1,2-*b*]-izoksazol-2-ilo)etylu (392)

Alkohol **389** (1.4 g, 1.70 mmol) poddano mesylowaniu. Po chromatografii (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 4:1 v/v) uzyskano 1.22 g (84%) mesylanu **392**.

Bezbarwne kryształy, t.t. 53-55°C (benzen/heksan 1:1 v/v); $[\alpha]_D^{25} = +36.6$ (c 0.21, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 8.00-7.20 (20H, 4xPh), 5.28 (1H, ddd, J 5.8, 5.6, 3.1 Hz, H_1), 4.72 (1H, dd, J 6.0, 5.8 Hz, H_2), 4.27 (1H, dd, J 10.5, 5.7 Hz, $CHHOSi$), 4.20-4.00 (3H, dd, J 11.9, 3.1 Hz, dla H_{2a} , dd, J 11.9, 5.6 Hz, dla H_{2b} , dd, J 10.5, 8.2 Hz, dla $CHHOSi$), 3.89 (1H, m, H_{3a}), 3.85-3.75 (2H, H_4, H_5), 3.57 (1H, dd, J 12.2, 5.0 Hz, H_6), 3.13-3.03 (2H, H_3, H_6'), 2.48 (3H, s, Ms), 1.26 (9H, s, *t*-Bu), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.11 (9H, s, *t*-Bu), 1.01 (9H, s, *t*-Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 82.5,

80.4, 77.1, 75.8, 73.9, 73.8, 73.5, 64.4, 62.1, 51.8, 38.5, 29.0, 28.4, 27.3, 27.1, 19.6, 19.5; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_{50}H_{72}NO_8Si_2S$: 902.4511. Znaleziono: 902.4555.

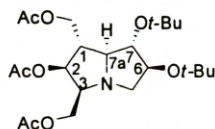
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-di-*tert*-Butoksy-2-hydroksy-1,3-bis(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-pirolizydyna (393)



Do roztworu mesylanu **392** (150 mg, 0.17 mmol) w 10 ml mieszaniny AcOEt-MeOH (4:1 v/v) dodano 10% Pd/C (20 mg) i uzyskaną mieszaninę nasycano wodorem (1-1.3 bar) w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji śledzono chromatograficznie TLC. Po zakończeniu reakcji, mieszaninę poreakcyjną przesączono przez Celit i zatężono. Pozostałość przesączono przez małe złoże żelu krzemionkowego (heksan/octan etylu 2:1 v/v). Otrzymano 110 mg (80%) pirolizydyny **393**. Przedstawiona skala reakcji (150-200 mg) jest maksymalną skalą, w której udało się przeprowadzić reakcję z wysoką wydajnością. W przypadku użycia większej ilości substratu reakcja zatrzymuje się na etapie ok. 40-50% przereagowania substratu. Dodatek dodatkowych porcji katalizatora jak również wydłużenie czasu reakcji nie zmienia stopnia przereagowania.

$[\alpha]_D = +13.1$ (c 2.0, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, chloroform- d) δ : 7.82-7.30 (20H, 4xPh), 4.29 (1H, dd, J 8.8, 3.8 Hz, H_2), 4.10 (1H, dd, J 9.8, 7.9 Hz, $C_3CHHOSi$), 4.00 (1H, dd, J 9.8, 5.7 Hz, $C_3CHHOSi$), 3.84 (1H, ddd, J 4.9, 2.9, 1.7 Hz, H_6), 3.81-3.72 (2H, m, dla H_7 , dd, J 10.3, 5.0 Hz, dla $C_1CHHOSi$), 3.59 (1H, dd, J 10.3, 6.4 Hz, $C_1CHHOSi$), 3.38 (1H, ddd, J 8.8, 7.9, 5.7 Hz, H_3), 3.14-3.06 (2H, dd, J 5.3, 1.7 Hz, dla H_{7a} , dd, J 11.8, 4.9 Hz, dla H_5), 2.98 (1H, dd, J 11.8, 2.9 Hz, H_5), 2.36 (1H, dddd, J 6.4, 5.3, 5.0, 3.8 Hz, H_1), 1.13 (9H, s, t -Bu), 1.11 (9H, s, t -Bu), 1.07 (9H, s, t -Bu), 1.05 (9H, s, t -Bu); IR (film) ν : 3401, 1111 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_{49}H_{70}NO_5Si_2$: 808.4787. Znaleziono: 808.4856.

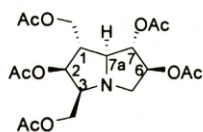
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-di-*tert*-butoksy-2-acetoksy-1,3-bis(acetoksymetylo)-pirolizydyna (394)



Alkohol **393** (300 mg, 0.37 mmol) poddano desililowaniu, a uzyskany triol zacylowano. Po chromatografii (żel krzemionkowy, heksan/octan etylu 4:1 potem 1:1 v/v) uzyskano 122 mg trójacetanu **394** (72%).

$[\alpha]_D = +2.6$ (c 0.79, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 5.39 (1H, dd, J 4.8, 2.4 Hz, H_2), 4.50 (1H, dd, J 11.3, 6.8 Hz, $C_3CHHOSi$), 4.42 (1H, dd, J 11.3, 7.0 Hz, $C_3CHHOSi$), 4.30 (1H, dd, J 11.4, 4.8 Hz, $C_1CHHOSi$), 4.15 (1H, ddd, J 8.3, 6.6, 5.3, H_6), 4.02 (1H, dd, J 11.4, 7.5 Hz, $C_1CHHOSi$), 3.94 (1H, dd, J 5.3, 3.9 Hz, H_7), 3.42 (1H, ddd, J 7.0, 6.2, 4.8 Hz, H_3), 3.20 (1H, dd, J 8.3, 6.6 Hz, H_5), 3.10 (1H, dd, J 6.9, 3.9 Hz, H_{7a}), 3.01 (1H, t, J 8.3 Hz, H_5), 2.58 (1H, dddd, J 7.5, 6.9, 4.8, 2.4 Hz, H_1), 1.74 (3H, s, Ac), 1.72 (3H, s, Ac), 1.58 (3H, s, Ac), 1.20 (9H, s, t -Bu), 1.09 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, chloroform- d) δ : 170.08, 170.00, 169.5, 82.4, 79.8, 79.6, 73.7, 73.4, 71.5, 64.1, 62.8, 60.4, 53.6, 51.1, 29.2, 28.6, 20.4, 20.3; IR (film) ν : 1745, 1231 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_{23}H_{40}NO_8$: 458.2748. Znaleziono: 458.2736.

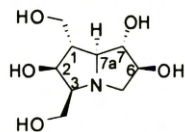
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-2,6,7-triacetoksy-1,3-bis(acetoksymetylo)-pirolizydyna (395)



W związku **394** (65 mg, 0.14 mmol) usunięcie grup t -Bu i acetylowanie wolnych grup OH przeprowadzono standardowymi metodami. Po chromatografii (SiO_2 , heksan/octan etylu 4:1 v/v) uzyskano 47 mg (78%) peracetylowanej pirolizydyny **395** w postaci niskotopliwego ciała stałego. Związek należy przechowywać w $-18^\circ C$ w atmosferze gazu obojętnego.

$[\alpha]_D = -1.5$ (c 3.05, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, benzen- d_6) δ : 5.54 (1H, m, H_6), 5.30-5.22 (2H, H_7 , H_2), 4.36-4.24 (2H, $C_3CHHOSi$, $C_1CHHOSi$), 4.19-4.11 (2H, $C_3CHHOSi$, $C_1CHHOSi$), 3.27 (1H, dd, J 9.3, 7.0 Hz, H_5), 3.1 (1H, m, H_3), 2.99-2.91 (2H, H_5 , H_{7a}), 2.54 (1H, m, H_1), 1.68 (3H, s, Ac), 1.66 (3H, s, Ac), 1.62 (3H, s, Ac), 1.61 (3H, s, Ac), 1.54 (3H, s, Ac); ^{13}C NMR (125 MHz, benzen- d_6) δ : 170.2, 170.0, 169.9, 169.6, 169.2, 81.0, 78.8, 78.7, 71.4, 63.5, 62.5, 60.3, 51.2, 50.6, 30.1, 20.30, 20.27, 20.23, 20.22; IR (film) ν : 1740, 1234 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_{19}H_{28}NO_{10}$: 430.1707. Znaleziono: 430.1724.

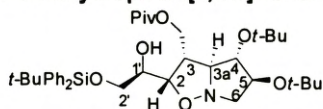
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-2,6,7-hydroksy-1,3-bis(hydroksymetylo)-pirolizydyna (23)



Pełnego odbezpieczenia związku **395** (40 mg, 0.09 mmol) dokonano przy użyciu 1% roztworu amoniaku w metanolu. Po zakończeniu reakcji, przesączeniu przez Florisil i odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 18 mg (89%) pirolizydyny **23** w postaci niskotopliwego ciała stałego. Związek należy przechowywać w $-18^\circ C$ w atmosferze gazu obojętnego.

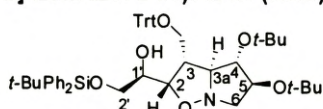
$[\alpha]_D = -5.2$ (c 2.8, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ : 3.94 (1H, dd, J 11.5, 6.0 Hz, C_3CHHOH), 3.88 (1H, dd, J 11.5, 6.9 Hz, C_3CHHOH), 3.57-3.50 (2H, C_1CH_2OH); 3.22 (1H, dd, J 9.7, 7.8 Hz, H_5), 3.14-3.08 (2H, H_5 , H_3), 4.17 (1H, dd, J 4.2, 2.2 Hz, H_2), 4.06 (1H, ddd, J 7.6, 6.2, 5.9 Hz, H_6), 4.00 (1H, dd, J 5.9, 5.1 Hz, H_7), 3.00 (1H, t, J 5.1 Hz, H_{7a}), 2.34 (1H, dddd, J 7.1, 6.6, 5.1, 2.2 Hz, H_1); ^{13}C NMR (125 MHz, metano- d_4) δ : 83.3, 78.8, 77.4, 73.4, 67.9, 63.9, 59.1, 56.3, 53.7; IR (KBr) ν : 3342 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_9H_{18}NO_5$: 220.1179. Znaleziono: 220.1170.

8.5.4. Synteza 2,6-dihydroksyasthaneciny (396)

(2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-((*R*)-2'-*tert*-butyldifenylosiloksy-1'-hydroksyetylo)-3-(piwaloiloksymetylo)-heksahidropirol[1,2-*b*]izoksazol (399a)

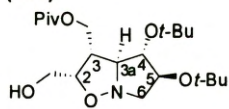
Diol **379a** (1.30 g, 2.2 mmol) poddano reakcji z chlorkiem piwaloilu w standardowych warunkach uzyskując po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 9:1 potem 4:1 v/v) 1.19 g (80%) produktu **399a** w postaci niskotopliwego ciała stałego.

$[\alpha]_D$ -4.1 (c 1.5, CH₂Cl₂); IR (film) ν : 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 7.90–7.10 (10H, m, 2xPh), 4.70 (1H, dd, *J* 11.1, 5.2 Hz, CHHOPiv), 4.42 (1H, dd, *J* 11.1, 7.9 Hz, CHHOPiv), 4.31 (1H, dd, *J* 9.0, 5.5 Hz, H₂), 4.06 (1H, dd, *J* 10.2, 3.0 Hz, H_{2a}), 3.98 (1H, ddd, *J* 9.0, 6.3, 3.0 Hz, H₁), 3.88 (1H, dd, *J* 10.2, 6.3 Hz, H_{2b}), 3.82–3.75 (2H, m, H₄, H₅), 3.68 (1H, m, H_{3a}), 3.52 (1H, dd, *J* 11.6, 5.0 Hz, H₆), 3.09–3.03 (1H, dddd, *J* 7.9, 5.5, 5.2, 2.0 Hz, H₃), 2.97 (1H, dd, *J* 11.6, 6.0 Hz, H₆), 2.67 (1H, br s, OH), 1.22 (9H, s, *t*-Bu), 1.14 (9H, s, *t*-Bu), 1.13 (9H, s, *t*-Bu), 0.97 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 177.8, 135.9, 130.1, 128.1, 81.9, 76.5, 76.4, 73.8, 73.4, 73.1, 69.7, 67.1, 63.3, 61.5, 48.9, 38.8, 29.2, 28.5, 27.4, 27.1, 19.5; HR MS (ESI) *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₃₈H₅₉NO₇SiNa: 692.3924. Znalezione: 692.3924

(*R*)-2-(*tert*-Butyldifenylosiloksy)-1-((2S,3S,3aS,4S,5S)-3-(trityloksymetylo)-4,5-di-*tert*-butoksy-heksahidropirol[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etanol (399b)

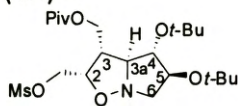
Do roztworu diolu **379a** (100 mg, 0.17 mmol) i DMAP-u (41 mg, 0.34 mmol) w 10 ml chlorku metylenu dodano roztwór chlorku tritylu (56 mg, 0.20 mmol) w 1 ml chlorku metylenu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu (10 ml), przemyto wodą (10 ml), solanką (10 ml), a po rozdzieleniu faz warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 9:1 v/v +1% Et₃N) uzyskując 63 mg (45%) produktu **399b**.

Bezbarwne kryształy, t.t. 61-63°C; $[\alpha]_D$ +28.4 (c 0.33, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 8.00-6.90 (25H, 5xPh); 4.48 (1H, dd, *J* 9.0, 5.4 Hz, CHHOTrt); 4.06 (1H, dd, *J* 10.2, 2.4 Hz, H_{2a}), 3.92 (1H, dd, *J* 10.2, 5.8 Hz, H_{2b}), 3.89-3.84 (2H, H₄, CHHOTrt); 3.81 (1H, m, H₅), 3.72 (1H, dd, *J* 9.2, 7.9 Hz, H₁), 3.58 (1H, dd, *J* 4.6, 2.1 Hz, H_{3a}), 3.53-3.48 (2H, H₂, H₆), 3.09 (1H, m, H₃), 3.00 (1H, dd, *J* 11.1, 7.4 Hz, H₆); 1.17 (9H, s, *t*-Bu); 1.15 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 88.2, 82.4, 76.6, 76.2, 73.9, 73.7, 73.4, 69.9, 66.9, 63.4, 60.8, 50.6, 29.3, 28.5, 27.2, 19.6; IR (film) ν : 3501 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₅₂H₆₆NO₆Si: 828.4659. Znalezione: 828.4649.

(2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-hydroksymetylo-3-(piwaloiloksymetylo)-heksahidropirol[1,2-*b*]izoksazol (400)

Do roztworu alkoholu **399a** (500 mg, 0.75 mmol) w 25 ml THF dodano fluorek tetrabutylamoniowy (260 mg, 0.83 mmol). Postęp desililowania śledzono za pomocą chromatografii TLC. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskana pozostałość rozpuszczono w 20 ml metanolu i dodano nadjodan sodu (320 mg, 1.5 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej. Reakcję monitorowano za pomocą TLC (CH₂Cl₂/MeOH 9:1 v/v). Po 1h mieszaninę reakcyjną przesączono a do filtratu dodano borowodorek sodu (29 mg, 0.75 mmol). Postęp redukcji śledzono chromatograficznie (heksan/octan etylu 1:1 v/v). Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną zakwaszono 5% HCl a następnie zobojętniono za pomocą trietyloaminy. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:1 v/v). Uzyskano 250 mg (83%) alkoholu **400** w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D$ +72.6 (c 0.85, CH₂Cl₂); IR (film) ν : 3256, 1728 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.35 (2H, m, CH₂OPiv), 4.24 (1H, m, H₂), 3.85 (2H, m, H₄, H₅), 3.78 (2H, m, CH₂OH), 3.56 (1H, m, H₆), 3.50 (1H, m, H_{3a}), 3.20 (1H, br s, OH), 3.08 (1H, m, H₆), 2.92 (1H, m, H₃), 1.15 (9H, s, *t*-Bu), 1.14 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 177.5, 81.7, 78.9, 77.9, 74.1, 73.9, 73.6, 63.1, 61.8, 61.7, 48.5, 38.7, 28.9, 28.5, 27.3; HR MS (ESI) *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₂₁H₃₉NO₆Na: 424.2670. Znalezione: 424.2671.

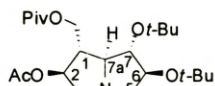
(2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-mesyloksymetylo-3-(piwaloiloksymetylo)-heksahidropirol[1,2-*b*]izoksazol (401)

Wychodząc z alkoholu **400** (110 mg, 0.93 mmol) uzyskano po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 1:1 v/v) 270 mg (92%) mesylanu **401**.

Bezbarwny olej; $[\alpha]_D$ +84.2 (c 0.11, CH₂Cl₂); IR (film) ν : 1730 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.38–4.28 (3H, m, H₂, CH₂OMs), 4.02 (1H, dd, *J* 11.7, 5.5 Hz, CHHOPiv), 3.96 (1H, dd, *J* 11.7, 7.7 Hz, CHHOPiv), 3.77 (1H, ddd, *J* 5.4, 5.1, 3.6 Hz,

H₅), 3.73 (1H, dd, *J* 3.6, 3.3 Hz, H₄), 3.49 (1H, dd, *J* 12.4, 5.4 Hz, H₆), 3.37 (1H, dd, *J* 4.6, 3.3 Hz, H_{3a}), 3.02 (1H, dd, *J* 12.4, 5.1 Hz, H₆), 2.72 (1H, dddd, *J* 7.7, 6.3, 5.5, 4.6 Hz, H₃), 2.39 (3H, s, Ms), 1.15 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 177.4, 82.0, 77.7, 75.8, 74.0, 73.9, 73.7, 67.9, 62.0, 61.9, 48.7, 37.0, 28.8, 28.4, 27.2; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₂₂H₄₁NO₈NaS: 502.2445. Znaleziono 502.2470.

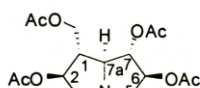
(1S, 2S, 6S, 7S, 7aS)-2-Acetoksy-6,7-di-*tert*-butoksy-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (402)



Roztwór mesylanu **401** (270 mg, 0.57 mmol) w mieszaninie AcOEt/MeOH (4:1*v/v*, 10 ml) nasycono wodorem wobec Pd/C. Po zakończeniu reakcji powstały alkohol zacylowano. Po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 2:1*v/v*) uzyskano 220 mg (89%) pirolizydyny **402**.

Bezbarwny olej; [α]_D -2.1 (c 4.8, CH₂Cl₂); IR (film) *v*: 1732 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ: 5.31 (1H, ddd, *J* 5.7, 5.4, 4.7 Hz, H₆), 4.30 (1H, dd, *J* 11.5, 4.8 Hz, CHHOPiv), 4.08 (1H, dd, *J* 11.5, 6.4 Hz, CHHOPiv), 4.00–3.92 (1H, m, H₁, H₂), 3.50 (1H, dd, *J* 11.4, 5.7 Hz, H₅), 3.38–3.32 (2H, m, H₃, H_{7a}), 2.93 (1H, dd, *J* 11.4, 4.7 Hz, H₅), 2.77 (1H, m, H₇), 2.72 (1H, dd, *J* 10.4, 5.7 Hz, H₃), 1.61 (3H, s, Ac), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 1.16 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 177.7, 169.6, 81.4, 79.1, 77.5, 73.8, 73.5, 70.7, 63.4, 59.7, 58.7, 48.2, 38.9, 29.0, 28.5, 27.3, 20.5; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₂₃H₄₂NO₆: 428.3007. Znaleziono 428.3027.

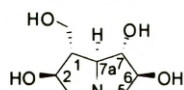
(1S, 2S, 6S, 7S, 7aS)-2,6,7-Triacetoksy-1-(acetoksymetylo)-pirolizydyna (403)



Do roztworu związku **402** (220 mg, 0.51 mmol) w 10 ml Et₂O wdroplono 0.76 mL 1M roztworu LiAlH₄ w Et₂O. Po zakończeniu reakcji (TLC) do mieszaniny reakcyjnej dodano 100 μl nasyconego roztworu siarczanu sodu i uzyskaną mieszaninę mieszano w łaźni ultradźwiękowej przez 5 min. Po przesączeniu przez celit i usunięciu rozpuszczalnika, uzyskaną pozostałość poddano acetylowaniu. Po chromatograficznym oczyszczeniu (SiO₂, heksan/octan etylu 1:2*v/v*) produkt poddano reakcji z CF₃COOH. Powstały alkohol zacylowano uzyskując po chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:3*v/v*) 120 mg (68%) peracetylowanej pirolizydyny **403**.

Temperatura topnienia (sól z CF₃COOH): 146–147°C (benzen-CH₂Cl₂ 2:1*v/v*); Wolna amina: bezbarwny olej; [α]_D: +2.1 (c 0.6, CH₂Cl₂); IR (film) *v*: 1739, 1230 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ: 5.36 (1H, m, H₂), 5.30 (1H, m, H₁), 5.12 (1H, m, H₆), 4.28 (1H, dd, *J* 11.3, 5.5 Hz, CHHOAc), 4.15 (1H, dd, *J* 11.3, 6.1 Hz, CHHOAc), 3.37 (1H, dd, *J* 11.7, 5.7 Hz, H₃), 3.32 (1H, dd, *J* 11.0, 6.0 Hz, H₅), 3.24 (1H, m, H_{7a}), 2.78 (1H, dd, *J* 11.7, 4.9 Hz, H₃), 2.70 (1H, dd, *J* 11.0, 5.5 Hz, H₅), 2.64 (1H, m, H₇), 1.70 (3H, s, Ac), 1.59 (3H, s, Ac), 1.58 (3H, s, Ac), 1.57 (3H, s, Ac); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 170.0, 169.8, 169.5, 169.2, 81.5, 79.0, 76.8, 71.4, 63.4, 58.6, 57.1, 48.6, 20.37, 20.30, 20.27, 20.25; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₁₆H₂₃NO₈Na: 380.1316. Znaleziono 380.1331; X-ray dla soli z CF₃COOH: CCDC 664019.

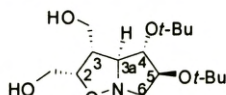
(1S, 2S, 6S, 7S, 7aS)-2,6,7-Hydrokso-1-(hydroksymetylo)-pirolizydyna (396)



Wychodząc z 58 mg (0.16 mg) pirolizydyny **403** uzyskano 28 mg (93%) pirolizydyny **396** w postaci bezbarwnego oleju.

[α]_D -3.6 (c 0.5, MeOH); IR (film) *v*: 3357, 3194 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ: 4.12–4.01 (3H, m, H₁, H₂, H₆), 3.69 (1H, dd, *J* 10.9, 5.5 Hz, CHHOH), 3.58 (1H, dd, *J* 10.9, 6.6 Hz, CHHOH), 3.27–3.15 (2H, m, H₃, H₅), 3.09 (1H, dd, *J* 7.5, 4.2 Hz, H_{7a}), 2.88–2.81 (2H, m, H₃, H₅), 2.24 (1H, m, H₇); ¹³C NMR (125 MHz, metanol-*d*₄) δ: 82.8, 79.7, 74.9, 73.7, 63.1, 62.9, 60.5, 54.3; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₈H₁₆NO₄: 190.1074. Znaleziono 190.1066.

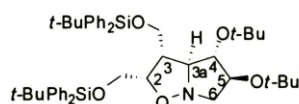
(2S, 3S, 3aS, 4S, 5S)-2,3-Bis(hydroksymetylo)-4,5-di-*tert*-butoksyheksahidropirol[1,2-*b*]izoksazol (404)



Otrzymano poprzez redukcję adduktu **95** stosując tę samą procedurę co w przypadku **379a**. Wychodząc z 300 mg (0.96 mmol) laktanu **95** uzyskano po chromatografii (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 30:1*v/v*) 228 mg (75%) diolu **404**.

[α]_D +32.0 (c 3.0, CH₂Cl₂); IR (film) *v*: 3341 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*/D₂O) δ: 4.55 (1H, ddd, *J* 5.7, 5.5, 4.5 Hz, H₂), 4.12–4.00 (2H, m, H₅, C₃CHHOH), 3.96 (1H, dd, *J* 12.6, 5.5 Hz, C₂CHHOH), 3.92–3.82 (3H, C₂CHHOH, H₄, H₆), 3.70 (1H, dd, *J* 11.2, 5.0 Hz, C₃CHHOH), 3.60 (1H, dd, *J* 4.9, 3.1 Hz, H_{3a}), 3.26 (1H, dd, *J* 12.2, 7.1 Hz, H₆), 2.95–2.85 (1H, m, H₃), 1.21 (9H, s, *t*-Bu), 1.19 (1H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, chloroform-*d*) δ: 81.3, 81.0, 80.9, 68.6, 60.7, 59.4, 51.0, 28.7, 28.3; HR MS (ESI) *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₆H₃₂NO₅: 318.2280. Znaleziono: 318.2277.

Próba zabezpieczenia diolu 404 – Metoda A



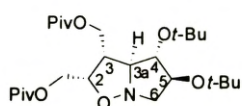
Diol **404** (18 mg, 57 μmol) poddano silylowaniu przy użyciu 1.1 równ. chlorku silylowego (17 mg, 62 μmol). Proporcje produktów **405a**:**405b**:**504c** 4:1.5:1 (HPLC). Po chromatografii (SiO_2 , octan etylu/heksan 1:4 v/v) otrzymano 13.5 mg (24%) dipodstawionej pochodnej **405a** i mieszaninę monopodstawionych pochodnych **405b/405c** (4 mg, 19%, zcharakteryzowano tylko na podstawie widma MS).

(2S,3S,3aS,4S,5S)-2,3-Bis(tert-butyldifenylsilyloksymetylo)-4,5-di-tert-butoksyheksahidropirol[1,2-b]izoksazol (405a)

$[\alpha]_D^{25} +7.7$ (c 2.0, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 7.81–7.20 (20H, 4xPh), 4.41 (1H, m, H_2), 4.24 (1H, d, J 6.7 Hz, H_{3a}), 4.21–4.12 (2H, H_5 , C_3CHHOSi), 4.06–3.96 (3H, H_6 , C_2CHHOSi , C_3CHHOSi), 3.92 (1H, dd, J 11.6, 5.0 Hz, C_2CHHOSi), 3.68 (1H, t, J 6.7, 6.7 Hz, H_4), 3.12 (1H, dd, J 11.6, 9.1 Hz, H_6), 2.73 (1H, m, H_3), 1.15 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.14 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.10 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 0.99 (9H, s, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 81.2, 80.9, 79.3, 74.7, 74.3, 67.8, 51.3, 29.3, 28.3, 27.1, 27.0, 19.2; HR MS (ESI) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{NO}_5\text{Si}_2$: 794.4636. Znalezione: 794.4632.

Mieszanina **405b/405c**: HRMS (ESI) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{SiNa}$: 578.3278. Znalezione: 578.3274.

Próba zabezpieczenia 404 – Metoda B

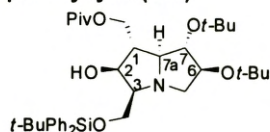


Diol **404** (13.5 mg, 43 μmol) poddano acylowaniu przy użyciu 1.1 równ. chlorku piwaloilu (5.3 mg, 47 μmol). Proporcje produktów **406a**:**406b**:**406c** 5:1.5:1 (HPLC). Po chromatografii (SiO_2 , octan etylu/heksan 2:1 v/v) otrzymano 8 mg (26%) dipodstawionej pochodnej **406a** i mieszaninę monopodstawionych pochodnych **406b/406c** (3 mg, 18%, zcharakteryzowano tylko na podstawie widma MS).

(2S,3S,3aS,4S,5S)-2,3-Bis(piwaloiloksymetylo)-4,5-di-tert-butoksyheksahidropirol[1,2-b]izoksazol (406a)

$[\alpha]_D^{25} +37.8$ (c 0.95, CH_2Cl_2); IR (film) ν : 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 4.54 (1H, dd, J 11.6, 3.5 Hz, $\text{C}_2\text{CHHOPIv}$), 4.46 (1H, ddd, J 7.6, 6.3, 3.5 Hz, H_2), 4.27 (1H, dd, J 11.6, 7.6 Hz, $\text{C}_2\text{CHHOPIv}$), 4.22–4.12 (2H, $\text{C}_3\text{CH}_2\text{OPIv}$), 3.85–3.78 (2H, m, H_4, H_5), 3.60 (1H, dd, J 11.9, 5.1 Hz, H_6), 3.50 (1H, dd, J 3.9, 3.7 Hz, H_{3a}), 3.06 (1H, dd, J 11.9, 5.0 Hz, H_6), 2.82–2.73 (1H, m, J 7.2, 6.3, 6.3, 3.9 Hz, H_3), 1.23 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.19 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.14 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.01 (9H, s, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 177.4, 177.3, 81.8, 77.0, 75.2, 73.6, 73.4, 73.3, 62.5, 62.4, 61.6, 58.7, 48.7, 38.6, 38.5, 28.7, 28.2, 27.0, 26.9; HR MS (ESI) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NO}_7\text{Na}$: 508.3244. Znalezione: 508.3249.

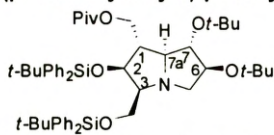
Mieszanina **406b/406c** HR MS (ESI) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}^+]$ $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$: 424.2675. Znalezione: 424.2676.

8.5.5. Synteza metylowych analogów pirolizydyny 23. Grupa metylowa w pozycji C₁.**(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-tert-butoksy-2-hydroksy-3-(tert-butyldifenylsilyloksymetylo)-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (416)**

Alkohol **399a** (500 mg, 0.75 mmol) poddano mesylowaniu. Po chromatografii (SiO_2 , heksan/octan etylu 1:1 v/v) uzyskano 499 mg (89%) mesylanu. Trzy niezależnie sporządzone roztwory mesylanu (po ok. 166 mg, 0.22 mmol każdy)²⁶⁰ w 5 ml mieszaniny AcOEt/MeOH (4:1 v/v) z dodatkiem 40 mg 10% Pd/C nasycano wodorem w temperaturze pokojowej. Postęp reakcji monitorowano za pomocą chromatografii TLC (heksan/octan etylu 1:1 v/v). Po zakończeniu reakcji mieszaniny poreakcyjne przesączono przez celit, a uzyskane filtry zateżono. Uzyskaną pozostałość chromatografowano na niewielkim złożu żelu krzemionkowego (heksan/octan etylu 1:1 v/v) uzyskując 320 mg (75%) pirolizydyny **416** w postaci gęstego oleju.

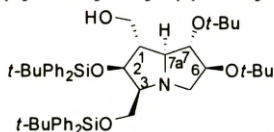
$[\alpha]_D^{25} = +14.2$ (c 0.39, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 7.92–7.20 (10H, 2xPh), 4.34–4.20 (3H, H_2 , CHHOPIv , CHHOSi), 4.00 (1H, dd, J 11.2, 7.9 Hz, CHHOPIv), 3.91 (1H, m, H_7), 3.86 (1H, m, H_6), 3.51 (1H, m, H_3), 3.46 (1H, d, J 8.0 Hz, CHHOSi), 3.20 (1H, dd, J 11.0, 5.0 Hz, H_5), 3.16–3.08 (2H, H_5 , H_{7a}), 2.56 (1H, m, H_1), 1.20 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.19 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 1.30 (9H, s, $t\text{-Bu}$), 0.97 (9H, s, $t\text{-Bu}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, chloroform- d) δ : 178.6, 135.6, 133.4, 129.6, 127.7, 81.9, 79.9, 77.6, 75.0, 74.1, 73.9, 67.5, 65.2, 61.0, 54.5, 51.2, 38.9, 28.6, 28.2, 27.2, 26.8, 19.2; IR (film) ν : 3396, 1731, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI) m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}^+]$ $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{NO}_6\text{Si}$: 654.4184. Znalezione: 654.4187.

²⁶⁰ W przypadku stosowania większych ilości substratu (powyżej 150 mg) reakcja zatrzymywała się na etapie ok. 40-50% konwersji substratu. Wydłużenie czasu reakcji jak również dodanie kolejnej porcji katalizatora nie powodowało zwiększenia konwersji substratu.

(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (417c)

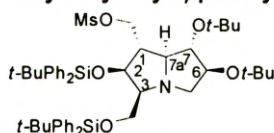
Alkohol **416** (300 mg, 0.46 mmol) poddano siliowaniu stosując 3 równoważniki imidazolu i 5 równoważników *t*-BuPh₂SiCl w 1 ml CH₂Cl₂. Po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 9:1 potem 4:1 v/v + 1% Et₃N) uzyskano 245 mg (60%) disiliowanej pirolizydyny **417c** w postaci zastygłej piany.

[α]_D = +24.1 (c 0.55, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 8.00-7.10 (20H, 4xPh), 4.49 (1H, d, *J* 3.2 Hz, H₂), 4.44 (1H, dd, *J* 10.6, 7.3 Hz, CHHOSi), 4.36 (1H, dd, *J* 10.6, 5.9 Hz, CHHOSi), 4.16 (1H, m, H₆), 4.02 (1H, m, H₇), 3.83 (1H, dd, *J* 11.5, 5.9 Hz, CHHOPiv), 3.63 (1H, dd, *J* 11.5, 5.3 Hz, CHHOPiv), 3.52 (1H, m, H₅), 3.42 (1H, m, H₃), 3.34 (1H, m, H₅), 3.24 (1H, m, H_{7a}), 2.48 (1H, m, H₁), 1.24 (9H, s, *t*-Bu), 1.13 (9H, s, *t*-Bu), 1.11 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 177.6, 82.6, 80.7, 78.5, 73.3, 72.9, 70.4, 68.2, 64.9, 61.9, 54.0, 52.7, 38.7, 29.4, 28.7, 27.30, 27.26, 27.25, 27.19, 26.8, 19.6, 19.5; IR (film) ν : 1731, 1111 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₅₄H₇₈NO₆Si₂: 892.5262. Znalezione: 892.5371.

(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-1-(hydroksymetylo)-pirolizydyna (418)

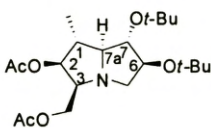
W związku **417c** (240 mg, 0.27 mmol) zabezpieczenie piwaloilowe usunięto za pomocą DIBAL-H w standardowych warunkach. Po chromatografii na niewielkim złożu żelu krzemionkowego (heksan/octan etylu 1:1 v/v) uzyskano 196 mg (90%) alkoholu **418** w postaci niskotopliwego ciała stałego.

[α]_D = +25.2 (c 0.67, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 8.00-7.20 (20H, 4xPh), 4.42 (1H, dd, *J* 10.7, 8.0 Hz, CHHOSi), 4.35 (1H, dd, *J* 3.9, 1.6 Hz, H₂), 4.29 (1H, dd, *J* 10.7, 4.8 Hz, CHHOSi), 4.18 (1H, m, H₆), 4.11 (1H, m, H₇), 3.56 (1H, m, H₅), 3.28 (1H, m, H₅), 3.20 (1H, ddd, *J* 8.0, 4.8, 3.9 Hz, H₃), 3.09-3.01 (2H, H_{7a}, CHHOH), 2.95 (1H, m, CHHOH), 2.33 (1H, m, H₁), 1.24 (9H, s, *t*-Bu), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.13 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 82.5, 80.6, 79.1, 73.6, 73.0, 71.5, 67.8, 63.9, 63.0, 55.7, 54.8, 29.5, 28.9, 27.3, 27.2, 19.6, 19.5; IR (film) ν : 3245, 1111 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₄₉H₇₀NO₅Si₂: 808.4787. Znalezione: 808.4826.

(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-1-mesyloksymetylo)-pirolizydyna (419)

Mesylowanie alkoholu **418** (190 mg, 0.24 mmol) przeprowadzono w standardowych warunkach uzyskując po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 2:1 v/v) 193 mg (93%) mesylanu **419** w postaci żółtawego oleju.

[α]_D = +31.1 (c 0.51, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 8.00-7.19 (20H, 4xPh), 4.41 (1H, dd, *J* 10.8, 8.4 Hz, CHHOSi), 4.33 (1H, d, *J* 3.2 Hz, H₂), 4.29-4.16 (2H, CHHOSi, H₆), 4.09 (1H, m, H₇), 3.63-3.50 (3H, H₅, CH₂OH), 3.42 (1H, m, H₅), 3.24 (1H, m, H₃), 3.14 (1H, m, H_{7a}), 2.50 (1H, m, H₁), 1.26 (9H, s, *t*-Bu), 1.16 (9H, s, *t*-Bu), 1.13 (9H, s, *t*-Bu), 1.11 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 82.2, 79.9, 73.6, 73.2, 69.1, 67.6, 61.9, 53.9, 52.6, 36.4, 29.5, 28.7, 27.23, 27.20, 19.6, 19.5; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₅₀H₇₂NO₇Si₂S: 886.4563. Znalezione: 886.4593.

(1R,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-2-acetoksy-3-(acetoksymetylo)-1-metylo-pirolizydyna (420)

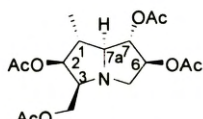
Metoda A: Do ochłodzonego do 0°C roztworu mesylanu **419** (100 mg, 0.11 mmol) w eterze dietylowym (5 ml) dodano powoli 0.40 ml 1M roztworu LiAlH₄ w eterze. Następnie uzyskaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej do zaniku substratu (TLC). Nadmiar wodorku rozłożono dodając nasycony roztwór siarczanu sodu (50 μ l). Po przesączeniu przez celit, a po usunięciu rozpuszczalnika z filtratu uzyskaną pozostałość poddano acetylowaniu. Po chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:3 v/v) otrzymano 24 mg (54%) produktu **420** w postaci bezbarwnego oleju.

Metoda B: Do ochłodzonego do 0°C roztworu mesylanu **419** (100 mg, 0.11 mmol) w tetrahydrofuranie (5 ml) dodano 0.88 ml 1M roztworu LiEt₃BH w tetrahydrofuranie. Następnie uzyskaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej do zaniku substratu (TLC). Po zakończeniu reakcji nadmiar wodorku zniszczono metanolem (3 ml). Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość odparowano trzykrotnie z toluenem. Uzyskany produkt rozpuszczono w tetrahydrofuranie i dodano 77 mg (0.25 mmol) TBAF. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskaną pozostałość poddano acetylowaniu. Po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 1:4 v/v) uzyskano 30 mg (68%) produktu **420**.

[α]_D = +23.3 (c 0.29, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 4.96 (1H, dd, *J* 4.8, 2.9 Hz, H₂), 4.47 (1H, dd, *J* 11.4, 6.5 Hz, CHHOAc), 4.40 (1H, dd, *J* 11.4, 6.9 Hz, CHHOAc), 4.13 (1H, ddd, *J* 8.4, 6.7, 5.5 Hz, H₆), 3.85 (1H, dd, *J* 5.5, 4.3 Hz, H₇), 3.36 (1H, ddd, *J* 6.5, 6.1, 4.8 Hz, H₃), 3.14 (1H, dd, *J* 8.2, 6.7 Hz, H₅), 3.00 (1H, dd, *J* 8.4, 8.2 Hz, H₅), 2.88 (1H, dd, *J* 6.6,

4.3 Hz, H_{7a}), 2.21 (1H, m, *J* 7.2, 6.6, 2.9 Hz, H₁), 1.74 (3H, s, Ac), 1.60 (3H, s, Ac), 1.16 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu), 1.3 (3H, d, *J* 7.2 Hz, Me); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 169.9, 169.7, 83.8, 82.4, 79.6, 76.4, 73.4, 73.3, 62.0, 60.7, 53.5, 45.7, 29.2, 28.7, 20.4, 18.1; IR (film) ν: 1743, 1232 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H]⁺ C₂₁H₃₈NO₆: 400.2699. Znalezione: 400.2704.

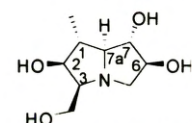
(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*,7*S*,7*aS*)-2,6,7-Triacetoksy-3-(acetoksymetylo)-1-metylo-pirolizydyna (423)



Usunięcie grup *t*-Bu w związku **420** (25 mg, 60 μmol) przeprowadzono za pomocą kwasu trifluorooctowego w standardowych warunkach. Po acetylowaniu i chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:4*v/v*) otrzymano 21 mg (86%) peracetylowanej pirolizydyny **423**.

[α]_D = +24.1 (c 0.45, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ: 5.54 (1H, ddd, *J* 7.0, 7.0, 4.9 Hz, H₆), 5.24 (1H, dd, *J* 4.9, 4.6 Hz, H₇), 4.93 (1H, dd, *J* 5.4, 3.8 Hz, H₂), 4.30 (1H, dd, *J* 11.5, 6.1 Hz, CHHOAc), 4.18 (1H, dd, *J* 11.5, 7.1 Hz, CHHOAc), 3.27 (1H, dd, *J* 9.4, 7.0 Hz, H₅), 3.19 (1H, ddd, *J* 7.1, 6.1, 5.4 Hz, H₃), 3.00 (1H, dd, *J* 9.4, 7.0 Hz, H₅), 2.67 (1H, dd, *J* 7.6, 4.6 Hz, H_{7a}), 2.28 (1H, m, *J* 7.6, 7.0, 3.8 Hz, H₁), 1.70 (3H, s, Ac), 1.64 (3H, s, Ac), 1.63 (3H, s, Ac), 1.59 (3H, s, Ac), 1.06 (3H, d, *J* 7.1 Hz, Me); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 170.1, 169.9, 169.6, 169.4, 82.9, 81.0, 78.9, 75.8, 61.7, 60.7, 51.4, 45.1, 20.3, 16.8; IR (film) ν: 1731, 1111 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na]⁺ C₁₇H₂₅NO₈Na: 394.1472. Znalezione: 394.1492.

(1*R*,2*S*,3*S*,6*S*,7*S*,7*aS*)-2,6,7-Trihydrokso-3-(hydroksymetylo)-1-metylo-pirolizydyna (415)

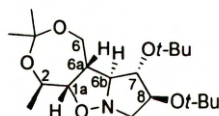


Finalnego odbezpieczenia dokonano standardowo przy użyciu 1% roztworu NH₃ w metanolu. Wychodząc z 21 mg (56 μmol) octanu **423** otrzymano 10.5 mg (91%) pirolizydyny **415**.

[α]_D = +16.5 (c 0.33, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, metanol-*d*₄) δ: 4.02 (1H, m, H₆), 3.96-3.83 (3H, H₇, CH₂OH), 3.18 (1H, m, H₅), 3.13-3.02 (2H, H₃, H₅), 2.80 (1H, m, H_{7a}), 2.17 (1H, m, H₁), 1.05 (1H, d, *J* 7.2 Hz, Me); ¹³C NMR (125 MHz, metanol-*d*₄) δ: 83.1, 81.7, 78.7, 77.4, 66.7, 59.2, 53.6, 47.2, 18.4; IR (film) ν: 3324 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₄: 204.1230. Znalezione: 204.1232.

8.5.6. Synteza metylowych analogów pirolizydyny **23**. Grupa metylowa w pozycji C₃.

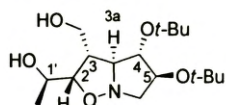
(1*aS*,2*R*,6*aS*,6*bS*,7*S*,8*S*)-7,8-Di-*tert*-butylo-2,3,3-trimetylooktahydro[1,3]dioksepino[5,6-*d*]pirolo[1,2-*b*]izoksazol (429)



Do roztworu mesylanu **384** (200 mg, 0.32 mmol) w tetrahydrofuranie (10 ml) dodano 2.5 ml 1M roztworu LiEt₃BH w tym samym rozpuszczalniku. Po zakończeniu reakcji nadmiar boranu rozłożono metanolem. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:1*v/v* +1%NH₃). Otrzymano 103 mg (87%) związku **429** w postaci bezbarwnego oleju.

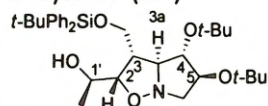
[α]_D = +104.2 (c 0.37, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ: 4.18 (1H, m, H₂), 4.06 (1H, br d, *J* 9.8 Hz, H_{1a}), 3.96 (1H, ddd, *J* 5.2, 4.3, 2.4 Hz, H₇), 3.92-3.84 (2H, H₅, H₆), 3.82 (1H, dd, *J* 9.6, 7.1 Hz, H₅), 3.65 (1H, dd, *J* 12.5, 5.2 Hz, H₈), 3.54 (1H, br s, H_{5b}), 3.25 (1H, dd, *J* 12.5, 4.3 Hz, H₈), 2.66 (1H, m, H_{5a}), 1.40 (3H, d, *J* 6.3 Hz, C²Me), 1.26 (3H, s, Me), 1.21 (3H, s, Me), 1.53 (9H, s, *t*-Bu), 1.04 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ: 101.1, 83.6, 81.3, 80.0, 73.9, 73.4, 71.9, 66.6, 63.5, 57.1, 50.3, 28.7, 28.5, 24.8, 24.4, 19.5; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H]⁺ C₂₀H₃₈NO₅: 372.2745. Znalezione: 372.2727.

(*R*)-1-((2*S*,3*S*,3*aS*,4*S*,5*S*)-4,5-Di-*tert*-butoksy-3-(hydroksymetylo)heksahidropirololo[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etanol (430)



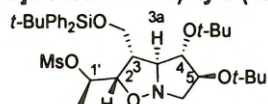
Roztwór 150 mg (0.40 mmol) związku **429** i 7 mg (0.04 mmol) *p*-TsOH w 5 ml mieszaniny metanol/woda (9:1*v/v*) utrzymywano w łagodnym wrzeniu aż do zaniku substratu. Po zakończeniu reakcji i usunięciu rozpuszczalników pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (octan etylu/heksan 4:1*v/v*). Otrzymano 106 mg (80%) oleistego diolu **430**.

[α]_D = +60.0 (c 0.55, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ: 4.10-3.97 (2H, H₁, H₂), 3.88 (1H, dd, *J* 10.9, 10.5 Hz, CHHOH), 3.84-3.78 (2H, H₄, H₅), 3.61 (1H, dd, *J* 10.9, 3.6 Hz, CHHOH), 3.46 (1H, dd, *J* 11.5, 4.9 Hz, H₆), 3.06 (1H, m, H_{3a}), 2.92 (1H, dd, *J* 11.5, 6.6 Hz, H₆), 2.84 (1H, m, H₃), 1.30 (3H, d, *J* 6.1 Hz, Me), 1.21 (9H, s, *t*-Bu), 1.18 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, chloroform-*d*) δ: 81.7, 75.9, 74.2, 74.0, 73.7, 65.2, 61.8, 60.6, 51.2, 29.7, 28.9, 28.4, 20.6; IR (film) ν: 3351, 1192, 1105, 1060 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H]⁺ C₁₇H₃₄NO₅: 332.2432. Znalezione: 332.2422.

(R)-1-((2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-heksahidropirolol[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etanol (431)

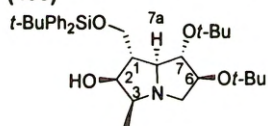
Wychodząc z diolu **430** (80 mg, 0.24 mmol) w standardowych warunkach silylowania po chromatografii (heksan/octan etylu 4:1 potem 1:1 v/v) uzyskano 109 mg (90%) alkoholu **431**.

$[\alpha]_D^{25} = +60.7$ (c 1.45, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 7.80-7.17 (10H, 2xPh), 4.29-4.23 (2H, H₁, H₂), 4.18 (1H, dd, *J* 10.6, 10.0 Hz, CHHOSi), 3.80-3.70 (2H, H₅, H₄), 3.64 (1H, dd, *J* 10.6, 4.6 Hz, CHHOSi), 3.50 (1H, dd, *J* 11.1, 5.6 Hz, H₆), 3.16 (1H, dd, *J* 4.8, 2.2 Hz, H_{3a}), 3.04 (1H, dd, *J* 11.1, 7.3 Hz, H₆), 2.96 (1H, m, *J* 10.0, 4.6, 4.6, 2.2 Hz, H₃), 1.53 (3H, d, *J* 5.5 Hz, Me), 1.12 (9H, s, *t*-Bu), 1.03 (9H, s, *t*-Bu), 1.00 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 82.5, 82.2, 76.3, 73.9, 73.6, 73.4, 65.7, 64.3, 60.7, 52.7, 29.1, 28.5, 26.9, 21.5, 19.2; IR (film) ν : 3480, 1112, 1068 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₃₃H₅₁NO₅SiNa: 592.3429. Znaleziono: 592.3425.

Mesylan (R)-1-((2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-di-*tert*-butoksy-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)heksahidropirolol[1,2-*b*]izoksazol-2-ilo)etylu (432)

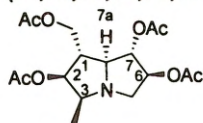
Alkohol **431** (90 mg, 0.16 mmol) zmesylowano w standardowych warunkach uzyskując po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 2:1 v/v) 93 mg (90%) mesylanu **432** w postaci żółtawego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +45.0$ (c 0.50, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 7.80-7.17 (10H, 2xPh), 5.08 (1H, m, *J* 6.4, 5.8 Hz, H₁), 4.33 (1H, t, *J* 5.8 Hz, H₂), 4.17 (1H, dd, *J* 10.4, 6.1 Hz, CHHOSi), 3.98 (1H, dd, *J* 10.4, 8.2 Hz, CHHOSi), 3.87 (1H, dd, *J* 3.7, 3.3 Hz, H_{3a}), 3.82-3.76 (2H, H₄, H₅), 3.56 (1H, dd, *J* 12.5, 5.1 Hz, H₆), 3.11 (1H, dd, *J* 12.5, 4.7 Hz, H₆), 2.96 (1H, dddd, *J* 8.2, 6.1, 5.8, 3.3 Hz, H₃), 2.24 (3H, s, Ms), 1.40 (3H, d, *J* 6.4 Hz, Me), 1.22 (9H, s, *t*-Bu), 1.10 (9H, s, *t*-Bu), 1.01 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 82.8, 79.1, 77.6, 76.6, 74.5, 73.8, 73.6, 62.6, 62.5, 51.9, 28.9, 28.4, 27.2, 19.5, 18.8; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₃₄H₅₃NO₇SiNa: 670.3204. Znaleziono: 670.3211.

(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-di-*tert*-butoksy-1-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-2-hydroksy-3-metylopirolizydyna (433)

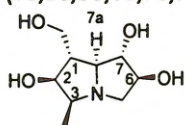
Roztwór mesylanu **432** (90 mg, 0.14 mmol) w 5 ml mieszaniny octan etylu – metanol (4:1 v/v), z dodatkiem 10% Pd/C (30 mg) nasycano wodorem aż do zaniku substratu (TLC, heksan/octan etylu 1:1 v/v). Po przesączeniu mieszaniny poreakcyjnej przez celit i zateżeniu filtratu pozostałość chromatografowano (SiO₂, chlorek metylenu/metanol 20:1 v/v). Otrzymano 72 mg (93%) pirolizydyny **433** w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = +7.1$ (c 0.49, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 4.27-4.20 (2H, H₂, H₆), 4.11 (1H, t, *J* 5.3 Hz, H₇), 3.91 (1H, m, H_{7a}), 3.81 (1H, m, H₃), 3.76-3.66 (3H, H₅, CH₂OSi), 3.44 (1H, dd, *J* 10.3, 8.4 Hz, H₅), 2.83 (1H, m, H₁), 1.46 (3H, d, *J* 6.6 Hz, Me), 1.21 (9H, s, *t*-Bu), 1.10 (9H, s, *t*-Bu), 1.09 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 79.6, 75.2, 74.0, 73.6, 69.5, 63.4, 61.4, 52.6, 50.3, 38.6, 27.9, 27.3, 26.2, 18.5, 9.2; IR (film) ν : 3303, 1192, 1112 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₃₃H₅₂NO₄Si: 554.360. Znaleziono: 554.3683.

(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-2,6,7-Triacetoksy-1-(acetoksymetylo)-3-metylopirolizydyna (434)

Do roztworu pirolizydyny **433** (60 mg, 0.11 mmol) rozpuszczonej w 1 ml tetrahydrofuranu dodano roztwór TBAF (42 mg, 0.13 mmol) w tetrahydrofuranie (1 ml). Po 2h rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną pozostałość rozpuszczono w kwasie trifluoroctowym (3 ml) i mieszano w temperaturze pokojowej przez 10h. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszczono w trietyloaminie (2 ml), ochłodzono do 0°C po czym dodano bezwodnik octowy (0.5 ml). Po 1h rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem. Po chromatografii na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:1 potem 1:5 v/v) uzyskano 31 mg (75%) oleistego produktu **434**.

$[\alpha]_D^{25} = +19.2$ (c 0.49, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 5.58 (1H, ddd, *J* 8.0, 7.0, 5.2 Hz, H₆), 5.29 (1H, dd, *J* 5.2, 3.6 Hz, H₇), 5.10 (1H, dd, *J* 5.1, 2.7 Hz, H₂), 4.32 (1H, dd, *J* 11.2, 6.4 Hz, CHHOAc), 4.19 (1H, dd, *J* 11.2, 6.1 Hz, CHHOAc), 3.29 (1H, dd, *J* 9.1, 7.0 Hz, H₅), 3.00-2.92 (2H, dd, *J* 7.6, 3.6 Hz, dla H_{7a}, dd, *J* 6.8, 5.1 Hz, dla H₃), 2.89 (1H, dd, *J* 9.1, 8.0 Hz, H₅), 2.59 (1H, dddd, *J* 7.6, 6.4, 6.1, 2.7 Hz, H₁), 1.69 (3H, s, Ac), 1.62 (3H, s, Ac), 1.61 (3H, s, Ac), 1.56 (3H, s, Ac), 0.95 (3H, d, *J* 6.9 Hz, Me); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 170.2, 170.0, 169.6, 169.3, 81.8, 80.7, 78.4, 71.4, 65.0, 59.9, 51.3, 50.8, 20.3, 11.3; IR (film) ν : 1735, 1111 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₁₇H₂₆NO₈: 372.1653. Znaleziono: 372.1668.

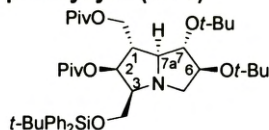
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-2,6,7-Trihydroksy-1-(hydroksymetylo)-3-metylopirolizydyna (414)

Deacetylowanie przeprowadzono standardową metodą stosując 1% roztwór amoniaku w metanolu. Wychodząc z 30 mg (81 μ mol) pirolizydyny **434** otrzymano 16 mg (97%) docelowego produktu **414** w postaci żółtawego oleju.

$[\alpha]_D = -9.1$ (c 0.84, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, metanol- d_4) δ : 4.04 (1H, ddd, J 7.8, 6.1, 5.8 Hz, H_6), 3.99-3.95 (2H, H_2 , H_7), 3.57-3.49 (2H, CH_2OH), 3.17 (1H, dd, J 9.9, 7.8 Hz, H_5), 3.11 (1H, m, J 7.0, 4.0 Hz, H_3), 3.01 (1H, dd, J 9.9, 6.1 Hz, H_5), 2.97 (1H, t, J 4.9 Hz, H_{7a}), 2.32 (1H, dddd, J 7.2, 6.7, 4.9, 2.1 Hz, H_1), 1.24 (3H, d, J 7.0 Hz, Me); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, metanol- d_4) δ : 83.7, 78.9, 78.7, 73.2, 64.0, 61.6, 56.4, 53.2, 11.2; IR (film) ν : 3342 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 204.1236. Znaleziono: 204.1234.

8.5.7. Synteza metylowych analogów pirolizydyny 23. Transformacja pirolidyny do piperazyny.

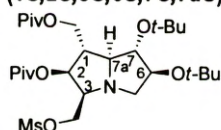
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-3-(*tert*-butylodifenylsilyloksymetylo)-2-(piwailoksy)-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (417d)



Do roztworu alkoholu **416** (500 mg, 0.77 mmol) i DMAP-u (190 mg, 1.55 mmol) w 2 ml chlorku metylenu dodano chlorku piwaloiu (145 mg, 148 μl , 1.20 mmol). Zanik substratu obserwowano chromatograficznie (heksan/octan etylu 1:1 v/v). Po zakończeniu reakcji, mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono chlorkiem metylenu (30 ml), przemyto nasyconym roztworem węgla sodu oraz wodą. Warstwę organiczną suszono nad siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 2:1 v/v) otrzymując 568 mg (60%) oleistego produktu **417d**.

$[\alpha]_D = +28.0$ (c 0.15, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 7.90-7.20 (10H, 2xPh), 5.50 (1H, d, J 2.6 Hz, H_2), 4.44 (1H, dd, J 11.5, 5.1 Hz, CHHOPiv), 4.24 (1H, ddd, J 8.7, 7.4, 6.7 Hz, H_6), 4.16-4.10 (2H, CH_2OSi), 4.06-3.96 (2H, H_3 , CHHOPiv), 3.93 (1H, m, H_7), 3.47 (1H, m, H_{7a}), 3.41 (1H, dd, J 8.7, 6.7 Hz, H_5), 3.06 (1H, dd, J 9.3, 8.7 Hz, H_5), 2.72 (1H, m, H_1), 1.27 (9H, s, *t*-Bu), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 1.17 (9H, s, *t*-Bu), 1.07 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 177.7, 176.5, 81.8, 79.1, 77.6, 73.8, 73.6, 68.7, 65.0, 63.9, 59.9, 52.3, 50.7, 38.9, 38.8, 293, 29.6, 27.4, 27.1, 27.0, 19.5; IR (film) ν : 1734, 1147, 1112 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{NO}_7\text{Si}$: 738.4759. Znaleziono: 738.4726.

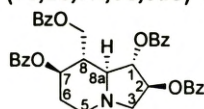
(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-3-(mesyloksymetylo)-2-(piwailoksy)-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (425)



Związek **417d** (200 mg, 0.27 mmol) poddano desilylowaniu w standardowych warunkach. Powstały alkohol **424** oczyszczono chromatograficznie (SiO_2 , heksan/octan etylu 1:4 v/v). Otrzymano 125 mg (0.25 mmol, 93%) alkoholu, który poddano od razu mesylowaniu w standardowych warunkach. Po chromatografii na żelu krzemionkowym (octan etylu/heksan 4:1 v/v) otrzymano 133 mg (92%) mesylanu **425**.

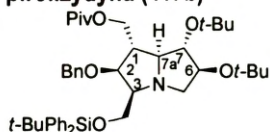
$[\alpha]_D = +3.6$ (c 1.78, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 5.32 (1H, dd, J 4.5, 2.2 Hz, H_2), 4.49 (1H, dd, J 10.4, 7.4 Hz, CHHOMs), 4.39 (1H, dd, J 11.5, 4.3 Hz, CHHOPiv), 4.34 (1H, dd, J 10.4, 6.2 Hz, CHHOMs), 4.13 (1H, ddd, J 8.2, 6.8, 5.1 Hz, H_6), 3.95 (1H, dd, J 11.5, 7.2 Hz, CHHOPiv), 3.89 (1H, dd, J 5.1, 4.0 Hz, H_7), 3.44 (1H, ddd, J 7.4, 6.2, 4.5 Hz, H_3), 3.23 (1H, dd, J 8.3, 6.8 Hz, H_5), 3.13 (1H, dd, J 6.7, 4.0 Hz, H_{7a}), 2.96 (1H, dd, J 8.3, 8.2 Hz, H_5), 2.54 (1H, dddd, J 7.2, 6.7, 4.3, 2.2 Hz, H_1), 2.30 (3H, s, Ms), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.17 (9H, s, *t*-Bu), 1.13 (9H, s, *t*-Bu), 1.06 (9H, s, *t*-Bu); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 177.6, 176.9, 82.2, 79.5, 79.4, 73.8, 73.4, 71.3, 64.5, 63.8, 63.3, 53.7, 51.1, 38.9, 38.8, 37.2, 29.2, 28.6, 27.3, 27.1; IR (film) ν : 1732, 1177, 1151 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{NO}_3\text{SNa}$: 600.3177. Znaleziono: 600.3170.

(1S,2S,7R,8S,8aS)-1,2,7-Tribenzylloksy-8-(benzylloksymetylo)-indolizydyna (427b)



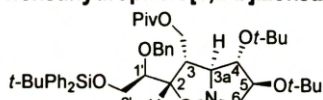
Do roztworu mesylanu **425** (100 mg, 0.17 mmol) w 10 ml eteru dietylowego dodano 2.7 ml 1.0 M roztworu glinowodoru litu w eterze dietylowym. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodano nasyconego roztwór siarczanu sodu. Otrzymany osad odsączono i przemyto kilkanaście razy eterem dietylowym. Połączone roztwory eterowe suszono nad siarczanem sodu. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostałość poddano acetylowaniu. Próba oczyszczenia produktu **427a** zakończyła się niepowodzeniem. Również nie udało się uzyskać czystej próbki acetylowanego analogu związku **427b**. Deacetylowanie i benzolowanie indolizydyny **427c** dało 17 mg benzolowanej pochodnej **427b** posiadającej ok. 10% zanieczyszczeń (wg widma $^1\text{H NMR}$).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 5.93 (1H, ddd, J 6.9, 6.6, 3.5 Hz, H_2), 5.71 (1H, dd, J 3.5, 2.5 Hz, H_1), 4.32 (1H, d, J 6.6 Hz, H_7), 4.25 (1H, dd, J 12.1, 4.3 Hz, CHHOSi), 4.07 (1H, dd, J 12.1, 9.2 Hz, CHHOSi), 3.95-3.85 (2H, H_5 , H_{8a}), 3.80-3.71 (2H, H_3 , H_5), 2.75 (1H, dd, J 11.0, 6.6 Hz, H_3), 2.65 (1H, m, J 14.0, 9.2, 6.6, 4.3 Hz, H_8), 1.47-1.38 (1H, m, H_6), 1.30 (1H, ddd, J 13.5, 7.0, 4.1 Hz, H_6); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6 , sygnały grup Ph pominięto) δ : 166.2, 166.1, 165.9, 165.4, 81.2, 78.9, 72.7, 66.3, 63.7, 60.1, 49.9, 40.9, 29.1; IR (film) ν : 1736 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_8$: 620.2284. Znaleziono: 620.2279.

8.5.8. Benzylowanie izoksazolidyn i pirolizydyn**(1S,2S,3S,6S,7S,7aS)-6,7-Di-*tert*-butoksy-2-(benzyloksy)-3-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)-1-(piwailoksymetylo)-pirolizydyna (417b)**

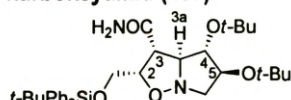
Zawiesinę alkoholu **416** (500 mg, 0.77 mmol), tlenku magnezu (62 mg, 1.55 mmol) oraz tryfanu *N*-metylo 2-benzyloksypirydyniowego (349 mg, 1.00 mmol) w 20 ml benzenu utrzymywano w temperaturze wrzenia w atmosferze gazu obojętnego aż do zaniku substratu. Po zakończeniu reakcji i przesączeniu przez celit mieszaninę poreakcyjną zateżono. Uzyskaną pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 1:1 ν +1% Et₃N). Uzyskano 555 mg (97%) oleistego produktu **417b**.

$[\alpha]_D^{25} = +5.4$ (c 0.37, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ : 7.70-7.30 (15H, 3xPh), 4.96 (1H, d, *J* 5.1 Hz, H₂), 4.79 (1H, d, *J* 12.6 Hz, OCHHPh), 4.56 (1H, d, *J* 12.6 Hz, OCHHPh), 4.46 (1H, dd, *J* 13.5, 3.8 Hz, CHHOSi), 4.38 (1H, m, H₃), 4.25 (1H, dd, *J* 13.5, 9.0 Hz, CHHOSi), 4.10-3.90 (4H, H₆, H₇, CH₂OPiv), 3.79 (1H, dd, *J* 12.6, 7.4 Hz, H₅), 3.69 (1H, dd, *J* 8.0, 1.8 Hz, H_{7a}), 3.51 (1H, dd, *J* 12.6, 6.7 Hz, H₅), 2.62 (1H, m, H₁), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.05 (9H, s, *t*-Bu), 0.99 (9H, s, *t*-Bu), 0.90 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 177.8, 80.5, 77.7, 77.1, 76.7, 75.4, 72.8, 71.3, 67.2, 63.2, 61.0, 60.0, 48.6, 38.7, 28.4, 28.3, 27.1, 26.9, 19.2; IR (film) ν : 1731, 1111 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₄₅H₆₆NO₆Si: 744.4654. Znaleziono: 744.4628.

(2S,3S,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-((*R*)-2'-*tert*-butyldifenylosililoksy-1'-benzyloksyetylo)-3-(piwaloiloksymetylo)-heksahidropirololo[1,2-*b*]izoksazol (435)

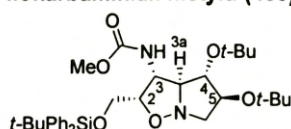
Reakcje benzylowania prowadzono analogicznie jak w przypadku syntezy związku **417b**. Wychodząc z alkoholu **379a** (100 mg, 0.15 mmol) po chromatografii (SiO₂, heksan/octan etylu 1:2 ν) uzyskano 108 mg (95%) *O*-benzylowanej pochodnej **435**.

$[\alpha]_D^{25} = +36.2$ (c 0.45, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 5.18-5.08 (3H, H₂, OCH₂Ph), 4.85 (1H, dd, *J* 14.5, 5.1 Hz, H₆), 4.71 (1H, dd, *J* 11.6, 4.8 Hz, CHHOPIV), 4.63 (1H, d, *J* 5.7 Hz, H₅), 4.47 (1H, d, *J* 4.8 Hz, H_{3a}), 4.31-4.23 (2H, H₁, H₄), 3.95 (1H, dd, *J* 11.1, 4.5 Hz, CHHOSi), 3.89 (1H, dd, *J* 11.1, 4.6 Hz, CHHOSi), 3.72-3.61 (2H, H₆, CHHOPIV), 3.45 (1H, m, H₃), 1.32 (9H, s, *t*-Bu), 1.19 (9H, s, *t*-Bu), 1.15 (9H, s, *t*-Bu); 1.10 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆, sygnały grup Ph pominięto) δ : 177.2, 85.7, 84.5, 79.4, 76.5, 76.2, 75.7, 74.6, 73.0, 69.5, 66.1, 62.5, 46.5, 38.6, 28.2, 27.8, 27.3, 27.1, 19.4; IR (film) ν : 1734, 1279, 1260, 1152, 1113 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+H⁺] C₄₅H₆₆NO₇Si: 760.4603. Znaleziono: 760.4619.

8.5.9. Synteza aminoiminocukrów – pirolizydyna 442.**(2S,3R,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)heksahidropirololo[1,2-*b*]izoksazolo-3-karboksyamid (437)**

Do ampuly zawierającej roztwór adduktu **95** (313 mg, 1.00 mmol) w metanolu (5 ml) i ochłodzonej do -50°C wykoprono ok. 30 ml amoniaku. Reakcję prowadzono przez 48h. Następnie amoniak ostrożnie odparowano. Po usunięciu metanolu pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (chlorek metylenu/metanol 30:1 ν). Uzyskany produkt (**436**, 247 mg, 75%) poddano następnie siliowaniu za pomocą chlorku *t*-butylodifenylosililowego w standardowych warunkach. Po chromatografii (SiO₂, chlorek metylenu/metanol 30:1 ν) uzyskano 387 mg (91%) produktu **437**.

$[\alpha]_D^{25} = +42.1$ (c 0.15, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, chloroform-*d*) δ : 7.70-7.25 (10H, 2xPh), 6.21 (1H, br s, CONHH), 5.19 (1H, br s, CONHH), 4.58 (1H, ddd, *J* 6.6, 5.8, 4.8 Hz, H₂), 3.95 (1H, dd, *J* 11.2, 4.8 Hz, CHHOSi), 3.90-3.82 (2H, ddd, *J* 6.0, 5.6, 2.3 Hz dla H₅, dd, *J* 11.2, 6.6 Hz dla CHHOSi), 3.76-3.72 (2H, H_{3a}, H₄), 3.56 (1H, dd, *J* 12.4, 5.6 Hz, H₆), 3.20 (1H, br d, *J* 5.8 Hz, H₃), 3.04 (1H, dd, *J* 12.4, 6.0 Hz, H₆), 1.20 (9H, s, *t*-Bu), 1.18 (9H, s, *t*-Bu), 1.05 (9H, s, *t*-Bu); ¹³C NMR (125 MHz, benzen-*d*₆) δ : 172.5, 135.6, 135.5, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 127.7, 127.6, 81.8, 78.4, 76.5, 74.8, 74.4, 74.3, 62.3, 61.5, 56.5, 28.8, 28.5, 26.8, 19.2; IR (film) ν : 3330, 3190, 1670, 1112 cm⁻¹; HR MS (ESI): *m/z* obliczono dla [M+Na⁺] C₃₂H₄₈N₂O₅NaSi: 591.3225. Znaleziono: 591.3206.

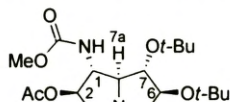
(2S,3R,3aS,4S,5S)-4,5-Di-*tert*-butoksy-2-(*tert*-butylodifenylosililoksymetylo)heksahidropirololo[1,2-*b*]isoksazol-3-ilo-karbaminian metylu (438)

Do roztworu amidu **437** (300 mg, 0.53 mmol) w 20 ml metanolu dodano diacetoksyjodobenzen (341 mg, 1.06 mmol). Po zaniku substratu, mieszaninę poreakcyjną zateżono, a uzyskaną pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym (heksan/octan etylu 2:1 ν). Otrzymano 253 mg (80%) *N*-zabezpieczonej aminy **438**.

$[\alpha]_D^{25} = +43.5$ (c 0.55, CH₂Cl₂); ¹H NMR (500 MHz, benzen-*d*₆) δ : 8.00-7.20 (10H, 2xPh), 6.14 (1H, d, *J* 9.6 Hz, NH), 5.05 (1H, ddd, *J* 9.6, 6.3, 4.3 Hz, H₃), 4.26 (1H, ddd, *J* 6.3, 3.9, 3.6 Hz, H₂), 4.18 (1H, m, H₄), 3.98 (1H, dd, *J* 11.5, 3.9 Hz, CHHOSi),

3.89 (1H, ddd, J 6.1, 5.8, 3.7 Hz, H_5), 3.80 (1H, dd, J 11.5, 3.6 Hz, $CHOSi$), 3.66 (1H, m, H_{3a}), 3.62 (1H, dd, J 11.5, 5.8 Hz, H_6), 2.95 (1H, dd, J 11.5, 6.1 Hz, H_6), 1.22 (9H, s, t -Bu), 1.19 (9H, s, t -Bu), 1.02 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, $benzene-d_6$) δ : 156.8, 136.2, 135.9, 133.7, 133.1, 130.1, 130.0, 127.9, 127.8, 80.9, 79.4, 77.4, 77.3, 74.2, 73.6, 62.6, 61.6, 60.9, 51.8, 28.8, 28.4, 26.9, 19.4; IR (film) ν : 3325, 1725, 1113 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na^+]$ $C_{33}H_{50}N_2O_6NaSi$: 621.3330. Znaleziono: 621.3309.

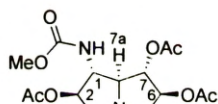
(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,7*aS*)-2-Acetoksy-6,7-di-*tert*-butoksy-1-(metoksykarbonyloamino)-pirolizydyna (440)



Do roztworu karbaminianu **438** (200 mg, 0.33 mmol) w 5 ml THF dodano roztwór TBAF (114 mg, 0.36 mmol) w 5 ml THF. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Po zakończeniu reakcji i usunięciu rozpuszczalnika uzyskaną pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym ($CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1 v/v +1% Et_3N). Otrzymany alkohol rozpuszczono w chlorku metylenu (5 mL) dodano trietyloaminy (67 mg, 92 μ l, 0.66 mmol), a po ochłodzeniu do $-15^\circ C$ dodano $MsCl$ (49 mg, 33 μ l, 0.43 mmol). Po zakończeniu reakcji i odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość chromatografowano na żelu krzemionkowym ($CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1 v/v +1% Et_3N). Otrzymany mesylan (**439**) rozpuszczono w 10 ml mieszaniny $AcOEt-MeOH$ (4:1 v/v) i nasycano wodorem wobec 10% Pd/C (100 mg). Po zakończeniu reakcji, przesączeniu przez celit i usunięciu rozpuszczalnika otrzymaną pozostałość zacylowano. Po chromatografii (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1 v/v +1% Et_3N) otrzymano 83 mg (65%) pirolizydyny **440**.

$[\alpha]_D^{25} = +4.1$ (c 0.35, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, toluen- d_8) δ : 5.30 (1H, br m, H_1), 5.19 (1H, m, H_2), 4.66 (1H, m, H_6), 4.32 (1H, br s, NH), 3.84 (1H, m, H_7), 3.51 (1H, dd, J 8.5, 7.1 Hz, H_3), 3.43 (3H, s, Me), 3.22 (1H, dd, J 11.4, 4.0 Hz, H_5), 3.15 (1H, br d, J 8.5 Hz, H_3), 3.07 (1H, m, H_{7a}), 2.61 (1H, dd, J 11.2, 2.4 Hz, H_5), 1.61 (3H, s, Ac), 1.19 (9H, s, t -Bu), 1.11 (9H, s, t -Bu); ^{13}C NMR (125 MHz, toluen- d_8) δ : 170.2, 157.0, 80.2, 79.7, 76.9, 75.4, 74.0, 73.6, 60.3, 58.7, 57.3, 51.6, 28.7, 28.4, 19.9; IR (film) ν : 3325, 1730, 1723, 1239 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_{19}H_{35}N_2O_6$: 387.2489. Znaleziono: 387.2473.

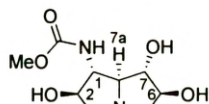
(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,7*aS*)-2,6,7-Triacetoksy-1-(metoksykarbonyloamino)-pirolizydyna (441)



Ze związku **440** (55 mg, 0.14 mmol) usunięto zabezpieczenia t -butylowe za pomocą kwasu trifluorooctowego w standardowych warunkach. Uzyskaną po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość poddano acetylowaniu. Po chromatografii (SiO_2 , heksan/octan etylu 1:4 v/v) otrzymano 40 mg (79%) peracetylowanej pirolizydyny **441**.

$[\alpha]_D^{25} = +9.1$ (c 1.09, CH_2Cl_2); 1H NMR (500 MHz, toluen- d_8) δ : 5.48 (1H, m, H_1), 5.27 (1H, m, H_2), 5.20 (1H, br s, NH), 5.12 (1H, q, H_6), 4.40 (1H, m, H_7), 3.44 (3H, s, Me), 3.39 (1H, dd, J 9.6, 6.7 Hz, H_3), 3.28 (1H, dd, J 12.2, 5.0 Hz, H_5), 3.13 (1H, dd, J 7.5, 2.0 Hz, H_{7a}), 2.76-2.65 (2H, H_3 , H_5), 1.68 (3H, s, Ac), 1.65 (3H, s, Ac), 1.63 (3H, s, Ac); ^{13}C NMR (125 MHz, toluen- d_8) δ : 170.1, 169.5, 169.2, 157.0, 80.2, 78.9, 77.3, 73.6, 59.2, 57.9, 57.5, 51.9, 30.3; IR (film) ν : 1731, 1723 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na^+]$ $C_{15}H_{22}N_2O_8Na$: 381.1274. Znaleziono: 381.1269.

(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,7*aS*)-2,6,7-hydrokso-1-(metoksykarbonyloamino)-pirolizydyna (442)

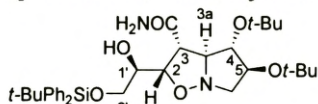


Odbezpieczenie przeprowadzono w standardowych warunkach wychodząc z 30 mg (84 μ mol) związku **441**. Po zakończeniu reakcji (widmo MS), mieszaninę poreaekcyjną przesączone przez Florisil i zatężono. Otrzymano 16 mg (85%) pirolizydyny **442**.

$[\alpha]_D^{25} = -9.0$ (c 0.49, MeOH); 1H NMR (500 MHz, metanol- d_4) δ : 4.19 (1H, m, H_7), 4.11-4.06 (2H, H_2, H_6), 4.03 (1H, dd, J 7.7, 7.6 Hz, H_1), 3.65 (3H, s, Me), 3.24 (1H, dd, J 9.5, 5.8 Hz, H_3), 3.18 (1H, dd, J 11.5, 4.6 Hz, H_5), 3.03 (1H, dd, J 7.6, 3.2 Hz, H_{7a}), 2.90 (1H, dd, J 9.5, 8.3 Hz, H_3), 2.85 (1H, dd, J 11.5, 4.0 Hz, H_5); ^{13}C NMR (125 MHz, metanol- d_4) δ : 159.6, 81.3, 79.6, 76.3, 75.9, 62.2, 61.0, 60.4, 52.5; IR (film) ν : 3330, 1720 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H^+]$ $C_9H_{17}N_2O_5$: 233.1132. Znaleziono: 233.1143.

8.5.10. Synteza aminoiminocukrów – indolizydyna **443**.

(2*S*,3*R*,3*aS*,4*S*,5*S*)-4,5-di-*tert*-butoksy-2-((*R*)-2-(*tert*-butylodifenylosililoksy)-1-hydroksoetylo)heksahidropirololo[1,2-*b*]izoksazolo-3-karboksyamid (**444**)

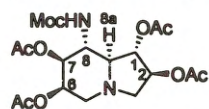


Syntezę przeprowadzono analogicznie jak w przypadku amonolizy adduktu **95** (patrz związek **437**). Wychodząc z 1.0 g (1.72 mmol) substratu **95**, po chromatografii na żelu krzemionkowym ($CH_2Cl_2/MeOH$ 25:1 v/v +1% Et_3N), otrzymano 720 mg (70%) amidu **444**. Ze względu na szybką recykliczację amidu **444** do wyjściowego laktonu związek ten bezpośrednio użyto w następnym etapie.

IR (film) ν : 3361, 3345, 3204, 1670, 1113 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na^+]$ $C_{33}H_{40}N_2O_6NaSi$: 621.3330. Znaleziono: 621.3357.

d_8) δ : 170.0, 156.4, 83.5, 79.2, 74.6, 74.1, 73.5, 68.9, 60.3, 52.9, 51.6, 29.1, 29.0, 20.5, 20.4; IR (film) ν : 3363, 1746, 1708 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ $C_{22}H_{38}N_2O_8Na$: 481.2526. Znaleziono: 481.2521.

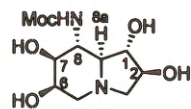
(1S,2S,6R,7S,8R,8aS)-1,2,6,7-Tetraacetoksy-8-(metoksykarbonyloamino)indolizydyna (451)



W indolizydynie 448 (50 mg, 0.11 mmol) grupy *t*-butylowe usunięto w standardowych warunkach za pomocą kwasu trifluorooctowego. Po acetylowaniu i chromatografii (SiO_2 , octan etylu/heksan 5:1*v/v*) otrzymano 40 mg peracetylowanej indolizydyny 451 w postaci bezbarwnego oleju.

$[\alpha]_D^{25} = -25.8$ (c 0.73, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, benzen- d_6) δ : 5.58 (1H, dd, J 7.6, 2.5, H_6), 5.31 (1H, m, H_2), 5.13 (1H, dd, J 5.5, 2.5, H_7), 4.79 (1H, m, H_1), 4.32 (1H, m, H_8), 3.35 (3H, s, MeO), 2.76-2.63 (2H, H_3 , H_5), 2.26 (1H, m, H_3), 1.95-1.80 (2H, H_5 , H_{8a}), 1.82 (3H, s, Ac), 1.77 (3H, s, Ac), 1.76 (3H, s, Ac), 1.67 (3H, s, Ac); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, benzen- d_6) δ : 170.5, 170.0, 169.8, 169.7, 156.3, 80.4, 77.5, 72.4, 68.5, 67.8, 57.7, 52.3, 51.5, 51.4, 20.0, 19.9, 19.8, 19.7; IR (film) ν : 3363, 1739, 1713, 1232 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+Na]^+$ $C_{18}H_{26}N_2O_{10}Na$: 453.1480. Znaleziono: 453.1486.

(1S,2S,6R,7S,8R,8aS)-1,2,6,7-Tetrahydroksy-8-(metoksykarbonyloamino)indolizydyna (443)



Deacetylowanie indolizydyny 451 (40 mg, 93 μmol) przeprowadzono standardową metodą stosując 1% roztwór amoniaku w metanolu. Po zresączeniu przez Florisil i odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 18 mg (75%) indolizydyny 443. Związek należy przechowywać w temperaturze -18°C , w atmosferze gazu obojętnego.

$[\alpha]_D^{25} = -33.0$ (c 0.64, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, metanol- d_4) δ : 3.98 (1H, br d, J 6.7 Hz, H_1), 3.90-3.84 (2H, H_2 , H_6), 3.77 (1H, m, H_7), 3.37 (1H, dd, J 10.5, 2.7 Hz, H_8), 3.34 (3H, s, MeO), 3.01 (1H, dd, J 12.1, 2.5 Hz, H_5), 2.80 (1H, br d, J 10.1 Hz, H_3), 2.56 (1H, dd, J 10.1, 5.3 Hz, H_3), 2.31 (1H, br d, J 12.1 Hz, H_5), 1.84 (1H, dd, J 10.4, 6.7 Hz, H_{8a}); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, metanol- d_4) δ : 160.1, 83.9, 79.7, 75.0, 73.7, 70.2, 60.6, 56.1, 55.3; IR (film) ν : 3363, 1713 cm^{-1} ; HR MS (ESI): m/z obliczono dla $[M+H]^+$ $C_{10}H_{19}N_2O_8$: 263.1238. Znaleziono: 263.1231.



B. Orig. 307/08

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.307/08



8000000247784