

DOROTA GRYKO

**ASYMETRYCZNE ADDYCJE WINYLOWYCH I ALLILOWYCH POCHODNYCH
METALOORGANICZNYCH DO α -AMINOALDEHYDÓW**

A-21-6

K-C-130

K-C-126

K-C-125

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

Promotor: Prof. dr hab. Janusz Jurczak

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.213/97



Warszawa, 1997



B Org. 213/97

Serdeczne podziękowanie za wskazanie tematu pracy,
pomoc oraz twórcze dyskusje w trakcie jej realizacji
składam Panu Profesorowi Januszowi Jurczakowi

Rodzicom

Praca ta została wykonana w latach 1994-1997 w Instytucie Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Część wyników opisanych w niniejszej pracy była prezentowana w formie komunikatów na konferencjach:

IXTH EUROPEAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY, 1995,
Warszawa

XTH EUROPEAN SYMPOSIUM ON ORGANIC CHEMISTRY, 1997, Basel

Wykaz skrótów stosowanych w tekście:

AcOH	- kwas octowy
Bn	- benzyl
Boc	- <i>tert</i> -butoksykarbonyl
Boc ₂ O	- diwęglan <i>tert</i> -butylu
Cbz	- benzyloksykarbonyl
CbzCl	- chloromrówczan benzylu
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
Et	- etyl
LAH	- glinowodorek litowy
Lut	- lutydyna
Me	- metyl
NBA	- alkohol <i>m</i> -nitrobenzylowy
NMO	- monohydrat <i>N</i> -tlenku <i>N</i> -metylomorfoliny
Ph	- fenyl
Pic	- pikolina
Py	- pirydyna
TBS	- <i>tert</i> -butylodimetylosilil
TBSCl	- chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
TEMPO	- wolny rodnik <i>N</i> -tlenku 2,2,6,6-tetrametylopiperidyny
TFA	- kwas trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran
TLC	- chromatografia cienkowarstwowa
TPS	- trifenylosilil
TPSCl	- chlorek trifenylosililowy
Ts	- tosyl
TsCl	- chlorek tosyłu
Q	- chinolina

SPIS TREŚCI

I. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	1
II. PRZEGLĄD LITERATUROWY: REAKCJE TYPU BARBIERA.....	5
II.1. Wprowadzenie.....	5
II.2. Metale używane w reakcji Barbiera.....	6
II.3. Proponowane mechanizmy reakcji.....	20
II.4. Chemo-, regio- i stereoselektywność.....	23
II.5. Zastosowanie reakcji allilowania typu Barbiera w syntezie produktów naturalnych.....	34
III. BADANIA WŁASNE.....	41
III.1. Wprowadzenie.....	41
III.2. Otrzymywanie <i>N</i> -zabezpieczonych L-alaninali.....	42
III.3. Badanie stabilności konfiguracyjnej <i>N</i> -blokowanych L-alaninali.....	48
III.4. C ₂ -Elongacje <i>N</i> -blokowanych L-alaninali.....	50
III.5. C ₃ -Elongacje <i>N</i> -blokowanych L-alaninali.....	55
III.6. Synteza 1,3-dideoksynojirimycyny.....	69
IV. PODSUMOWANIE I WNIOSKI.....	79
V. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	83
V.1. Otrzymywanie <i>N</i> -zabezpieczonych L-alaninali.....	84
V.2. Otrzymywanie adduktów winylowych pochodnych L-alaninali.....	95
V.3. Ogólna procedura usuwania grupy zabezpieczającej <i>tert</i> -butoksykarbonylowej.....	100
V.4. Otrzymywanie adduktów allilowych pochodnych L-alaninali.....	104
V.5. Synteza 1,3-dideoksynojirimycyny.....	104
VI. CYTOWANA LITERATURA.....	121

I. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

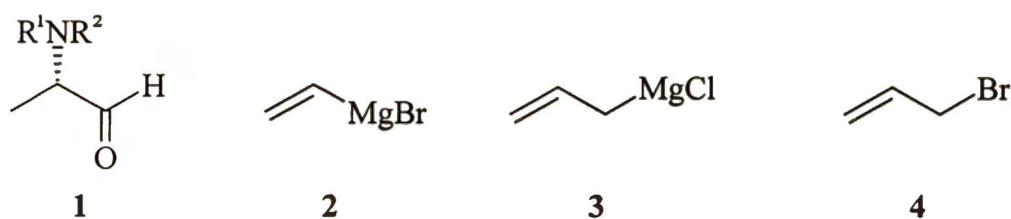
W ostatnim ćwierćwieczu skryształizowała się tendencja rozwoju chemii organicznej związana z syntezą coraz bardziej złożonych cząsteczek, głównie produktów naturalnych, środków o działaniu farmakologicznym oraz ich pochodnych lub izosterów.¹⁻³ W przeważającej większości są to związki optycznie czynne, posiadające na ogół minimum kilka centrów stereogenicznych. Ich czynność biologiczna w bardzo dużym stopniu zależy od czystości enancjomerycznej, z czego wynika potrzeba rozwoju nowych metod wysoce stereoselektywnej syntezy oraz optymalizacji metod znanych, w celu znalezienia najbardziej korzystnych warunków prowadzenia reakcji. Wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w badanych reakcjach zależy od tak wielu czynników, jak otoczenie przestrzenne i elektronowe centrum reagującego, katalizatorów, temperatury, ciśnienia czy rozpuszczalnika, że jej precyzyjne przewidywanie nie jest praktycznie możliwe. Niemniej zmiana jednego czynnika, przy zachowaniu pozostałych, pozwala na zbadanie zależności stereochemicznego przebiegu reakcji w funkcji tej zmiennej. Istnieje więc głęboki sens prowadzenia metodycznych, modelowych badań stereokontrolowanych reakcji organicznych. Uzyskane wyniki wzbogacają naszą wiedzę o tych reakcjach a ponadto powinny pozwolić na bardziej racjonalne planowanie syntez, szczególnie tych ukierunkowanych na złożone produkty naturalne o wielu centrach stereogenicznych.

Od szeregu lat w Zespole VIII Instytutu Chemii Organicznej PAN, a ostatnio również na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego prowadzone są pod kierownictwem prof. Janusza Jurczaka badania reakcji Dielsa-Aldera z udziałem chiralnych pochodnych kwasu glioksalowego, α -hydroksy- i α -aminoaldehydów, których wyniki pokazują możliwość planowanej ingerencji w kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej poprzez zastosowanie różnorodnych warunków prowadzenia reakcji, takich jak rodzaj katalizatora czy rozpuszczalnika, a także temperatury oraz ciśnienia. Następnie rozszerzono badania na inne reakcje: cyklokondensację typu Danishefsky'ego, reakcję enową oraz addycje różnorodnych związków metaloorganicznych (litowych, magnezowych, itp.) głównie do odpowiednio zabezpieczonych α -aminoaldehydów. Bardzo ciekawe, zarówno z teoretycznego jak i praktycznego punktu widzenia, wyniki tych prac uzyskane przez moich poprzedników w pełni uzasadniają decyzję o poważnym rozszerzeniu tego tematu.

W swojej pracy postanowiłam zbadać wpływ wybranych grup zabezpieczających na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji odczynników winylo- i allilowych⁴⁻⁷ do odpowiednio *N*-zabezpieczonych L-alaninali (w tzw. procesie C₂- i C₃-elongacji). Procesy te prowadzą do otrzymania, odpowiednio alkoholi allilowych i homoallilowych, będących prekursorami wielu związków naturalnych.

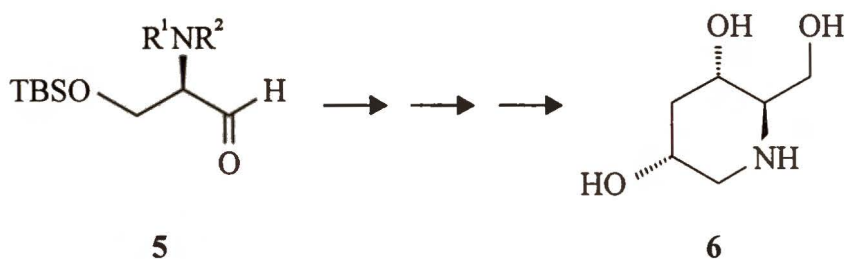
Odczynnikami stosowanymi najczęściej do tego celu są halogenki winylo- i allilomagnezowe, winylo- i allilolit oraz allilotrimetylosilan. Analiza danych literaturowych doprowadziła mnie do wniosku, że na początku mojej pracy nie było żadnego przypadku zastosowania reakcji Barbiera do C₃-elongacji α-aminoaldehydów. Zatem uzasadnionym wydawało się przeprowadzenie szerszych badań w zakresie allilowania tych aldehydów z użyciem różnych wersji reakcji Barbiera i porównanie ich wyników z innymi stosowanymi dotąd metodami. Do tego celu jako odczynnik allilujący wykorzystuje się bromek allilu i metale takie jak np. Zn/NH₄Cl_{aq},⁸ Zn/AlCl₃,⁹ SnCl₂·2H₂O/NaI,¹⁰ Mg/CuCl₂·2H₂O.¹¹ Ponadto, również w tym przypadku wydawało się ważnym wykazanie wpływu grup zabezpieczających funkcję aminową na stereochemię badanych reakcji.

Jako związki modelowe do badań wybrałam odpowiednio *N*-blokowane pochodne L-alaniny **1** (Schemat 1). Jest to najprostszy chiralny aminokwas umożliwiający zbadanie wpływu otoczenia centrum stereogenicznego na wynik stereochemiczny reakcji, przy czym wykluczony zostaje wpływ podstawników w innych pozycjach, jak miałyby to miejsce w przypadku pochodnych seryny czy treoniny. Grupy blokujące funkcję aminową wybrałam w ten sposób aby możliwe było zbadanie przebiegu reakcji w warunkach chelatujących jak i w przypadku braku chelatowania. Jednocześnie postanowiłam przeprowadzić systematyczne badania stabilności konfiguracyjnej stosowanych przeze mnie α-aminoaldehydów **1**, zarówno w warunkach ich otrzymywania jak i podczas przechowywania.



Schemat 1

Wyniki wyżej wymienionych badań postanowiłam wykorzystać w stereokontrolowanej syntezie 1,3-dideoksynojirimycyny **6**. Krótka analiza retrosyntetyczna tego związku wykazała, że jego prekursorem może być odpowiednio blokowana pochodna D-seryny **5** (Schemat 2).



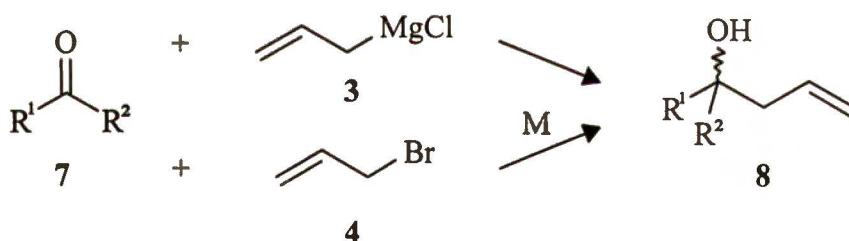
Schemat 2

Podsumowując, ogólnym celem mojej pracy było poszukiwanie bardziej precyzyjnych zasad kontroli stereochemicznego przebiegu addycji metaloorganicznych odczynników winylowych i allilowych do odpowiednio *N*-blokowanych pochodnych L-alaninalu **1**, a następnie zbadanie i ocena użyteczności α -aminoaldehydów w stereokontrolowanej syntezie oraz możliwości dalszych przekształceń otrzymanych adduktów.

I. PRZEGLĄD LITERATUROWY: REAKCJE TYPU BARBIERA

II.1. Wprowadzenie

Chiralne α -hydroksy- i α -aminoaldehydy są ważnymi blokami budulcowymi w syntezie związków naturalnych a także niektórych leków.^{12,13} Pozwalają na otrzymanie interesujących produktów metodą elongacji szkieletu węglowego, umożliwiającą wprowadzenie w sposób selektywny nowych centrów stereogenicznych. Jedną z takich metod jest stereoselektywna addycja związków metaloorganicznych, a wśród nich związków allilowych, do związków karbonylowych, co prowadzi do otrzymania alkoholi homoallilowych. Związki te są bardzo ważne z punktu widzenia syntezy izosterów peptydowych^{14,15} a także aminodeoksycukrów, będących składnikami antybiotyków.^{16,17} Najbardziej znaną i najszerzej stosowaną metodą C_3 -elongacji łańcucha węglowego jest reakcja Grignarda związków karbonylowych z halogenkami allilomagnezowymi np. **3** (Schemat 3).



Schemat 3

Stereochemiczny przebieg tej reakcji może być sterowany na wiele sposobów: począwszy od wyboru odpowiedniego substratu, tzn. zaplanowania grupy zabezpieczającej na atomie tlenu bądź azotu chiralnego aldehydu, poprzez wybór odpowiedniego kwasu Lewisa, zdolnego bądź nie do tworzenia kompleksu chelatowego, wybór odczynnika metaloorganicznego, aż po wybór rozpuszczalnika i temperatury reakcji.

Z syntetycznego punktu widzenia bardzo użyteczną, aczkolwiek nieco mniej znaną i rozpowszechnioną, jest reakcja Barbiera, polegająca na addycji halogenku organicznego np. bromku allilu (**4**) do aldehydu bądź ketonu np. **7**, w obecności odpowiedniego metalu (Zn, Sn, In, itp., patrz Schemat 3).

Jedną z wielu zalet tej reakcji jest fakt, że może być ona prowadzona w warunkach wodnych i wobec bardzo różnych metali np. Zn, Sn, In, Bi, Pb, Cd, pod warunkiem, że nie reagują one z wodą (co wyklucza np.: Na, K, Cs, Mg itp.). Nie mogą one też reagować z powietrzem tworząc nierozpuszczalne tlenki (co eliminuje np. Ti, Al), ale muszą być reaktywniejsze od krzemu czy germanu. Dzięki możliwości prowadzenia tej reakcji w wodzie lub z dodatkiem wody, nie ma konieczności zabezpieczania grup funkcyjnych w związkach takich jak np. cukry, które nie muszą być przeprowadzane w charakteryzujące się lepszą rozpuszczalnością pochodne. Jeśli chodzi o stereochemiczny przebieg tej reakcji, to może być on również kontrolowany poprzez wybór odpowiednich warunków reakcji.

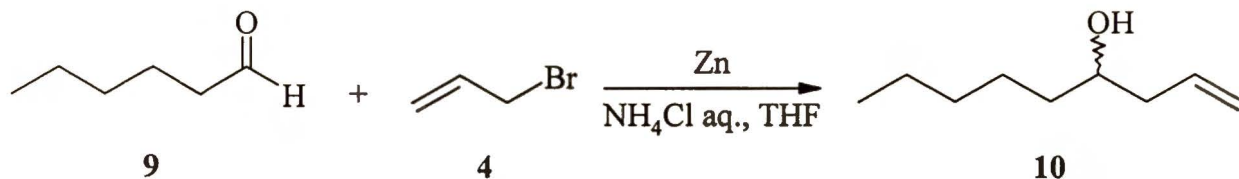
Ponieważ reakcja Grignarda jest bardzo dobrze opracowana i opisana w wielu dostępnych przeglądach literaturowych,¹⁸ w rozdziale tym podejmę próbę usystematyzowania dotychczasowej wiedzy w zakresie reakcji Barbiera, ze szczególnym uwzględnieniem stereochemicznego jej przebiegu.

II.2. Metale używane w reakcji Barbiera

II.2.1. Cynk

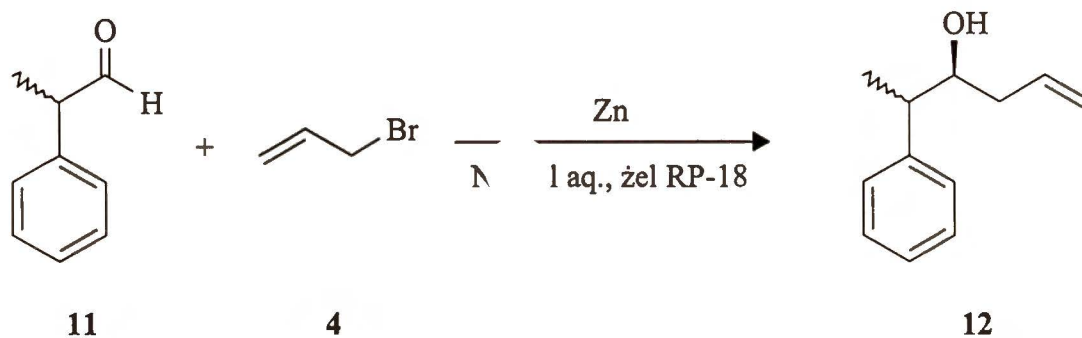
Metalem, który znalazł najszersze zastosowanie w reakcji Barbiera, jest cynk. Spełnia on wszystkie warunki wymienione wcześniej i jest bardzo aktywny w tego typu przemianach. Był on również jednym z pierwszych metali użytych w tej metodzie, prawdopodobnie ze względu na jego powszechną dostępność.

Addycja bromku allilu (**4**) do *n*-heksanalu (**9**)⁸ w obecności cynku, prowadzona w mieszaninie wodnego roztworu chlorku amonu i tetrahydrofuranu w stosunku 5:1, daje odpowiedni alkohol homoallilowy **10** z wydajnością 87% (Schemat 4). W podanych warunkach nie obserwuje się produktów redukcji grupy aldehydowej.



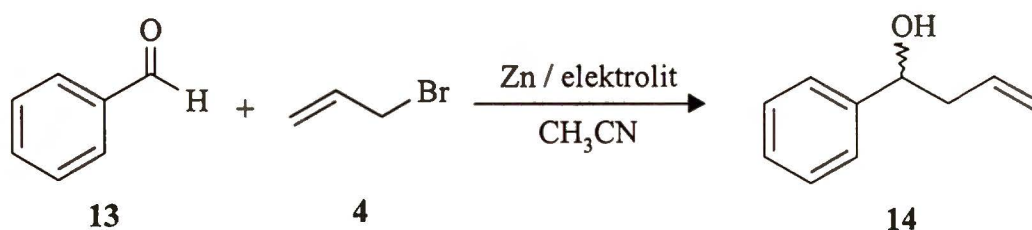
Schemat 4

Późniejsze badania wykazały, że tetrahydrofuran może być z powodzeniem zastąpiony przez modyfikowany żel krzemionkowy RP-18.¹⁹ Ułatwia to przerób reakcji, gdyż po odsączeniu wody produkt jest zaadsorbowany na fazie stałej. Wymycie go odpowiednim rozpuszczalnikiem prowadzi do otrzymania czystego alkoholu z wysoką wydajnością. Ilustruje to reakcja bromku allilu (4) z aldehydem 11 (Schemat 5).



Schemat 5

Reakcja bez dodatku chlorku amonu nie biegnie. W świetle tego stwierdzenia ciekawe wydają się badania przeprowadzone przez Ohmori i współpracowników²⁰ nad znalezieniem innych dodatków, które mogłyby aktywować powierzchnię metalu. Skorzystali oni z doniesień Wilsona i Guazzaroniego,¹⁹ którzy stwierdzili, że *p*-toluenosulfonian pirydyniowy (PPTS) korzystnie wpływa na wydajność reakcji allilowania, przebadali wpływ różnych nieorganicznych i organicznych nadchloranów na reakcję addycji bromku allilowego (4) do benzaldehydu (13) prowadzoną w acetonitrylu. Przedstawione wyniki wskazują, że reakcja jest promowana przez nadchloran pirydyniowy i γ -pikoliniowy (Schemat 6, Tabela 1).

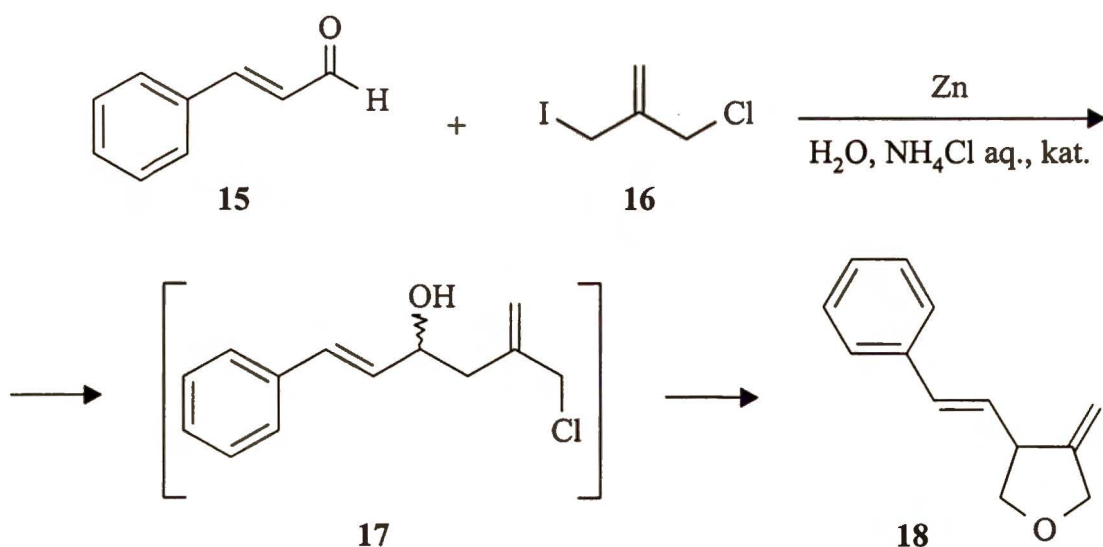


Schemat 6

Tabela 1. Wyniki reakcji aldehydu benzoowego (13) z bromkiem allilu 4 wobec Zn.

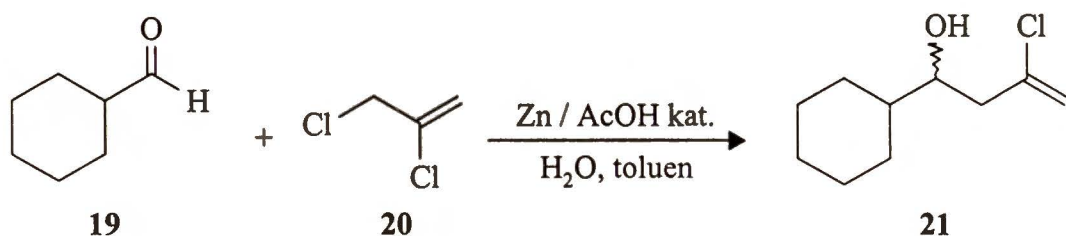
L.p.	Elektrolit	Wydajność reakcji [%]
1	-	4
2	NaClO ₄	21
3	Mg(ClO ₄) ₂	10
4	Et ₄ NClO ₄	7
5	PyClO ₄	95
6	2,6-LutClO ₄	9
7	γ-PicClO ₄	98
8	QClO ₄	89

W reakcji Barbiera najaktywniejszym halogenkiem allilu jest oczywiście jodek. Ilustruje to doskonale przykład addycji 2-(chlorometylo)-3-jodo-1-propenu (16) do aldehydu cynamonowego (15),²¹ w której związkem pośrednim jest alkohol 17 (Schemat 7). Nie obserwuje się reakcji konkurencyjnej, w której tworzyłby się analogiczny alkohol z tym że podstawiony jodem w miejsce chloru.



Schemat 7

Zastosowanie układu dwufazowego toluen-woda, z niewielkim dodatkiem kwasu octowego, pozwala wykorzystać do reakcji Barbiera chlorki allilowe,²² które są łatwiej dostępne i tańsze, co z punktu widzenia syntezy przemysłowej jest bardzo ważne (Schemat 8). Nie powoduje to obniżenia wydajności reakcji. Jeśli z jakichkolwiek przyczyn katalityczna ilość kwasu nie może być użyta, reakcja również przebiega, z tym że wydłużony zostaje jej czas.



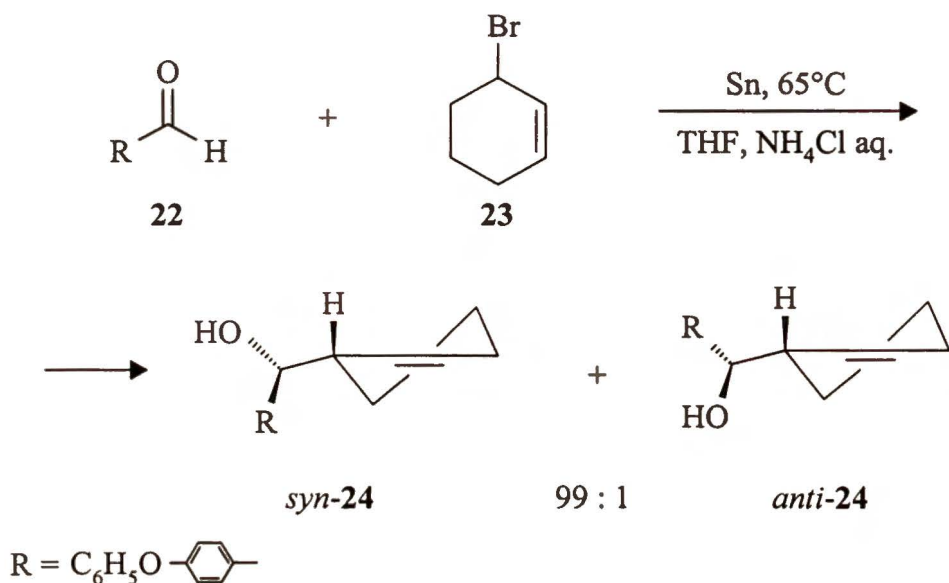
Schemat 8

Innym katalizatorem addycji bromku allilu (4) do aldehydu benzoowego (13) prowadzonej w obecności cynku, może być dichlorodicyklopentadienylotytan.²³ Pozwala to na uzyskanie 1-fenylo-3-buten-1-olu (14) z wydajnością 75% (por. Schemat 6). Jedną z ciekawszych modyfikacji reakcji Barbiera z wykorzystaniem cynku jest wersja, w której zastąpiono rozpuszczalniki organiczne cieplem amoniakiem,²⁴ a co za tym idzie prowadzono reakcję w temperaturze -33°C. Addycja bromku allilowego (4) do benzaldehydu (13) w tych warunkach daje alkohol 14 w ciągu 15 min. z wydajnością 96% przy stopniu konwersji 100%. Innym interesującym sposobem aktywowania powierzchni metalu jest przygotowanie jej w płuczce ultradźwiękowej.²⁵ O ile w warunkach reakcji cynk / chlorek amonu / tetrahydrofuran alkohol 14 powstaje z wydajnością 27%, to po uprzedniej aktywacji sonochemicznej wzrasta ona do 82%.

II.2.2. Cyna

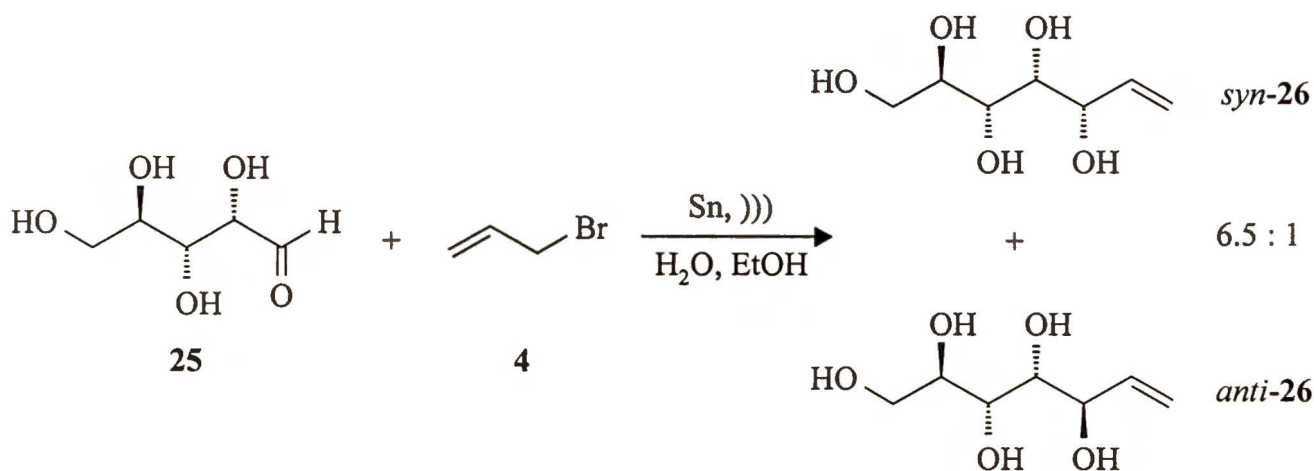
Cyna jest metalem, który nie reaguje z wodą ani powietrzem, zatem doskonale nadaje się do reakcji typu Barbiera. Metoda ta pozwala uniknąć pracy z toksycznymi związkami cynoorganicznymi. Przykładem może być reakcja aldehydu *p*-fenoksybenzoowego (22) z bromkiem 23 w analogicznych warunkach jak z cynkiem,²⁶ bez uprzedniej aktywacji metalu

(Schemat 9). Prowadzi ona do uzyskania diastereoizomeru *syn-24* z wysoką wydajnością chemiczną (99%) i wysokim nadmiarem diastereomerycznym (99:1).



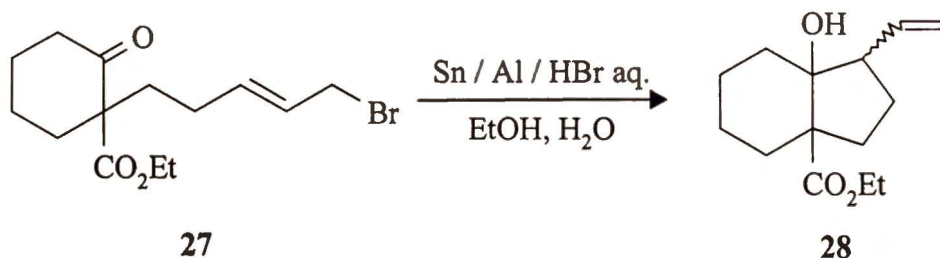
Schemat 9

W przypadku addycji bromku allilowego (**4**) do aldehydu cukrowego **25** w obecności cyny²⁷ uzyskuje się bardzo dobre wyniki stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę woda-etanol w stosunku 1:9 i aktywując powierzchnię metalu ultradźwiękami (Schemat 10). W tym momencie warto zwrócić uwagę, że addukty *syn-26* i *anti-26* otrzymano z wydajnością 70% z D-arabinozy (**25**) bez uprzedniego zabezpieczenia grup hydroksylowych.



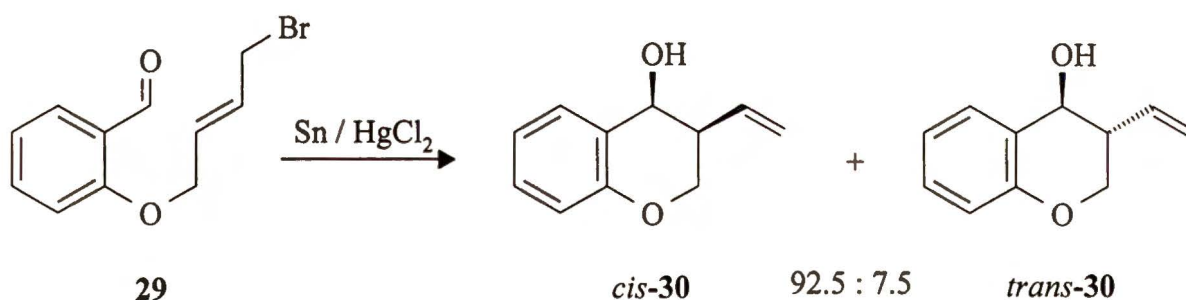
Schemat 10

Aktywowanie powierzchni cyny może odbywać się nie tylko za pomocą ultradźwięków ale również poprzez zastosowanie jako dodatku glinu z katalityczną ilością kwasu bromowodorowego,²⁸ co pozwala uzyskać wysokie wydajności produktów nawet w przypadku ketonów. Ilustruje to wewnątrzcząsteczkowa przemiana pokazana na Schemacie 11.



Schemat 11

Katalizatorem reakcji addycji z użyciem cyny może być chlorek rtęci(II),²⁹ przy zastosowaniu jako rozpuszczalnika mieszaniny tetrahydrofuranu z wodą w stosunku 6:1. W warunkach tych z wydajnością 91% tworzy się mieszanina *cis/trans* cyklicznych produktów 30 (Schemat 12). Analogiczna reakcja bez użycia chlorku rtęci (II) daje taki sam stosunek izomerów *cis* i *trans* ale ze znacznie mniejszą wydajnością.



Schemat 12

W reakcjach powyższego typu mogą brać udział również jodki, chlorki i cyjanki allilowe. Dowiodły tego badania Imai i Nishidy,³⁰ którzy prowadzili addycję halogenków allilowych do benzaldehydu (13) w obecności uwodnionego chlorku cyny(II) i halogenku miedzi(I) jako katalizatorów. Autorzy ci zauważyli również, że sól miedzi katalizuje tę

reakcję niezależnie od anionu, może to być jodek, chlorek, bromek, cyjanek. Dla porównania przebadali oni również wpływ haloganków metali alkalicznych.¹⁰ Okazało się, że równie dobrze reakcja ta aktywowana jest przez jodek sodu, inne halogenki dają gorsze rezultaty. Optymalizacja warunków tej reakcji doprowadziła do stwierdzenia, że silnie zależy ona od rozpuszczalnika jak również od ilości jodku sodu. Generalnie najlepiej stosować jest dimetyloformamid i jodek sodu w ilości ok. 1.5 ekwiwalenta na 1 mmol substratu.

II.2.3 Ind

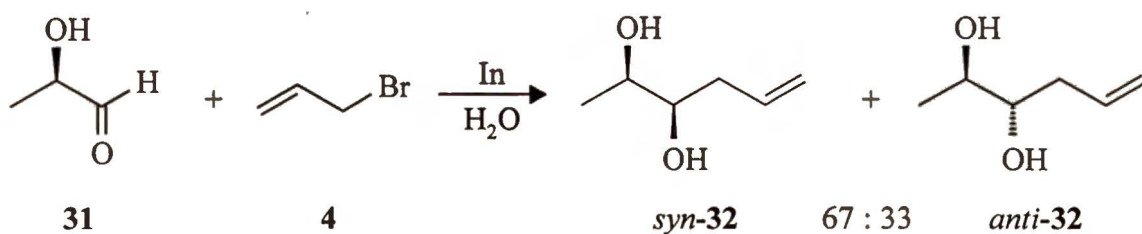
Od kilku lat obserwuje się ogromne zainteresowanie reakcjami allilowania z wykorzystaniem indu jako metalu aktywującego. O ile reakcje w obecności cynku lub cyny zazwyczaj wymagają stosowania różnych metod aktywacji, o tyle w obecności indu nie. Jego pierwszy potencjał jonizacji jest dużo niższy niż cynku, cyny czy nawet magnezu.³¹

Tabela 2. Pierwsze potencjały jonizacji wybranych metali.

L.p.	Metal	Pierwszy potencjał jonizacji [eV]
1	Ind	5.785
2	Glin	5.984
3	Cyna	7.340
4	Magnez	7.646
5	Cynk	9.390

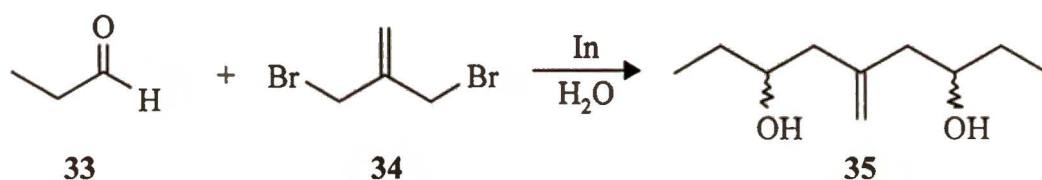
Zatem jeśli prawdą jest, że reakcja przebiega z pojedynczym przeniesieniem elektronu, powinien on być bardzo aktywny w tego typu przemianach. Addycja bromku allilowego (4) do 2-hydroksypropanalu (31) w obecności indu, przeprowadzona w wodzie bez używania jakichkolwiek metod aktywacji daje z wydajnością 87% addukty *syn-32* i *anti-32* w stosunku 67:33 (Schemat 13).

W reakcjach prowadzonych wobec indu np. aldehydu 13 ze związkiem 4 (patrz Schemat 6) nieuzasadnione jest stosowanie jodków allilowych, gdyż bromki są równie aktywne. Jeśli chodzi o chlorki allilowe, to mogą być one również stosowane z tym, że wymagają dłuższego czasu reakcji i dają gorsze wydajności produktów.



Schemat 13

Użycie jako elektrofila 2-(bromometylo)-3-bromo-1-propenu (**34**)³² prowadzi do otrzymania diallilowego produktu **35** z wydajnością 61% (Schemat 14). Analog dichlorowy związku **34** jest dużo mniej aktywny w tego typu przemianach.

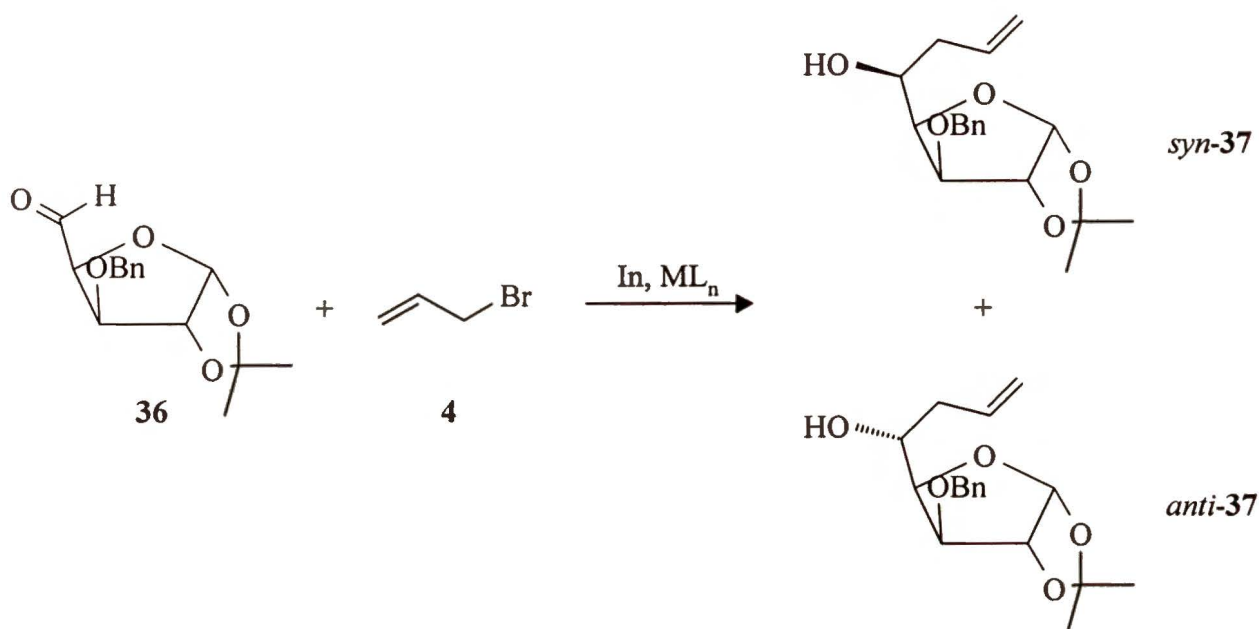


Schemat 14

Allilowanie D-arabinozy (**25**),³³ w reakcji prowadzonej wobec indu aktywowanego ultradźwiękami, daje addukty *syn*-**26** i *anti*-**26** z ilościową wydajnością (96% wyodrębnionego produktu, po zacetylowaniu grup hydroksylowych). Należy zauważyć, że w reakcji tej uzyskano większy nadmiar diastereoizomeryczny niż w przemianie wobec cyny.

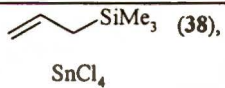
Okazuje się, że reakcje, w których udział bierze ind prowadzą zarówno do uzyskania lepszych wydajności chemicznych jak i do wyższych nadmiarów diastereoizomerycznych. Ta druga cecha jest szczególnie ważna jeśli chcemy otrzymane addukty użyć do dalszej syntezy, np. *D-glicero-D-galakto-heptozy*.

Dalsze badania nad reakcją allilowania wobec indu prowadzone przez Loha i współpracowników³⁴ dowiodły, że reakcja ta jest wrażliwa na zmianę rozpuszczalników, jak również na stosowane metody aktywacji. Autorzy zwracali szczególną uwagę na indukcję asymetryczną otrzymaną w reakcji aldehydu **36** z bromkiem allilu (**4**) (Schemat 15, Tabela 3).



Schemat 15

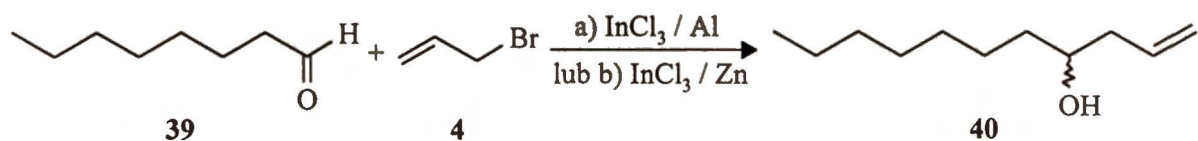
Tabela 3. Wpływ rozpuszczalnika i ligandu na reakcję typu Barbiera

L.p.	ML _n	Rozpuszczalnik	Wydajność [%]	<i>syn</i> -37: <i>anti</i> -37
1	-	H ₂ O	66	41 : 59
2	-	H ₂ O-THF	72	24 : 76
3	-	DMF-H ₂ O	82	17 : 83
4	Yb(OTf) ₃	DMF-H ₂ O	88	6 : 94
5	 (38), SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂	76	88 : 12

Zmiana rozpuszczalnika wpływa zarówno na wydajność reakcji jak i na indukcję asymetryczną (Tabela 3, punkty 1, 2, 3). Zaobserwowali oni, że bardzo korzystny wpływ na stosunek otrzymanych diastereoizomerów ma dodatek tryfluanu iterbu(III) oraz, że w reakcji typu Barbiera głównie tworzy się produkt addycji *anti* w przeciwieństwie do reakcji allilowania trimetyloallilosilanem (38) w obecności chlorku cyny(IV), gdzie powstaje w przewadze produkt addycji *syn* (Tabela 3, punkty 4, 5).

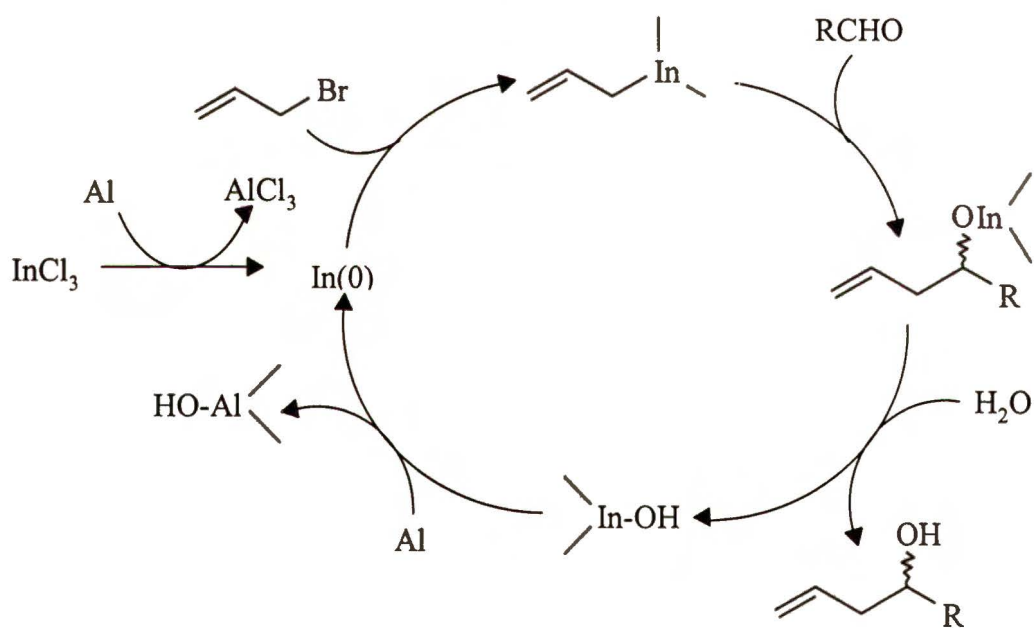
We wszystkich przedstawionych do tej pory przykładach allilowania, ind stosowany był w ilości stechiometrycznej lub z niewielkim nadmiarem w stosunku do substratu. Okazuje się jednak, że nie jest to konieczne, gdyż istnieje możliwość prowadzenia tej reakcji w wersji

katalitycznej.³⁵ Używając około 6% molowych chlorku indu(III) w obecności glinu lub cynku można otrzymać addukt allilowy **40** z *n*-oktanalą (**39**) (Schemat 16).



Schemat 16

Autorzy proponują cykl katalityczny dla tej przemiany pokazany na Schemat 17, z którego jednoznacznie wynika, że i w tym przypadku właściwym mediatorem reakcji jest ind na zerowym stopniu utlenienia.



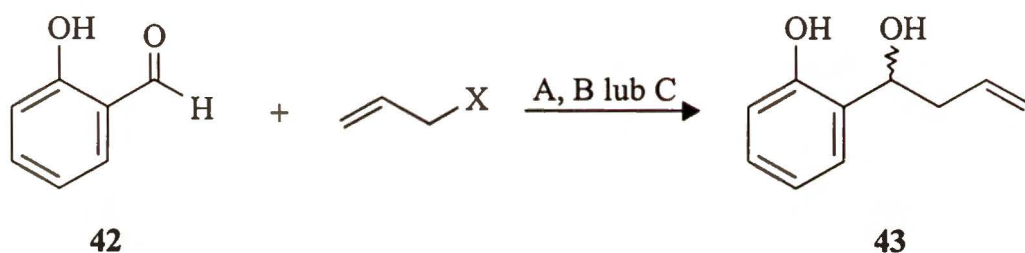
Schemat 17

II.2.4. Inne metale

Poszukiwanie nowych metod allilowania zwróciło uwagę na próby wykorzystania innych metali w reakcjach typu Barbiera. Już w 1987 roku Butsugan i współpracownicy³⁶ z powodzeniem wykorzystali antymon w reakcjach addycji jodku allilowego (**41**) i bromku allilowego (**4**) do *n*-oktanalą (**39**). Związek **41** reaguje z aldehydem **39** w obecności antymonu w mieszaninie tetrahydrofuran-heksametylofosfamid (1:1) dając addukt **40** z wydajnością

80% po piętnastu godz. ogrzewania we wrzeniu. Ponieważ, jak wspomniano wcześniej, bromki allilowe są mniej aktywne niż jodki, użycie ich do addycji w obecności antymonu (także mniej aktywnego) wymaga obecności jodku litu. Prawdopodobnie *in situ* wytwarza się jodek allilowy, który bierze udział we właściwej reakcji. Dlatego też ilość związku **40** otrzymana tą metodą jest porównywalna z tą, w której zastosowano jodek allilu **41**. (por. Schemat 16)

Analogicznie do reakcji z użyciem katalitycznej ilości chlorku indu(III), opracowano katalityczną wersję reakcji z antymonem.³⁷ Okazuje się, że prowadzi ona do uzyskania bardzo dobrych wydajności (Schemat 18). Autorzy postulują tworzenie się *in situ* związku alliloantymonowego z halogenku allilu i antymonu na zerowym stopniu utlenienia, powstałym w wyniku redukcji chlorku antymonu(III) przez żelazo bądź glin.

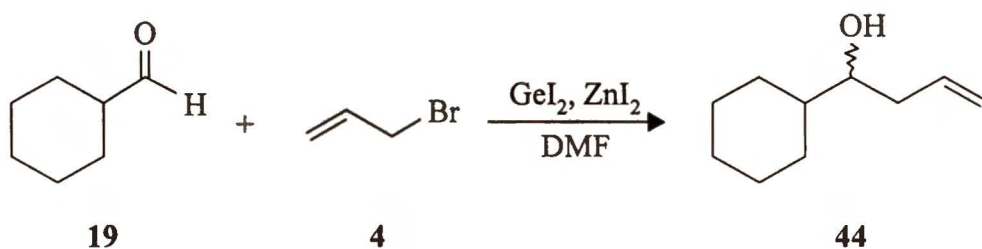


- A) **41** X = I, SbCl₃-Fe, DMF, rt
 B) **4** X = Br, NaI / SbCl₃-Fe, DMF, rt
 C) **4** X = Br, NaI / SbCl₃-Al, DMF / H₂O, rt

Schemat 18

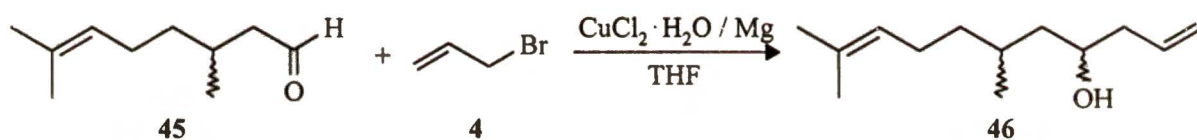
W reakcji typu Barbiera znalazł również zastosowanie jodek germanu(II)³⁸ analogicznie do chlorku cyny(II).³⁰ Oczywiście i w tej reakcji bromki również są mniej aktywne od jodków i wymagają dodatku soli, z którą *in situ* utworzy się jodek. W reakcji tej najlepszym dodatkiem okazał się jodek cynku(II). W powyższych warunkach aldehyd **19** reaguje z bromkiem allilu (**4**) tworząc addukt **44** z wydajnością 88% (Schemat 19).

Interesującym i dającym ciekawe rezultaty, w zależności od warunków reakcji, jest układ uwodnionego chlorku miedzi(II) i magnezu, opracowany przez Dasa i współpracowników¹¹ (Schemat 20).



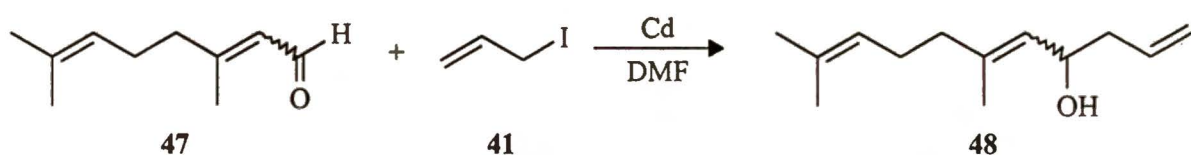
Schemat 19

Okazuje się, że reakcja allilowania w tych warunkach, mimo iż prowadzona z użyciem uwodnionego chlorku miedzi(II), jest wrażliwa na wilgoć. W mieszaninie tetrahydrofuran-woda redukcji ulega grupa aldehydowa. Co ciekawsze, addycja bromku allilu (4) do aldehydu 45 w obecności bezwodnego chlorku miedzi(II) w ogóle nie zachodzi, zatem kluczową rolę odgrywa tutaj najprawdopodobniej woda znajdująca się w sieci krystalicznej.



Schemat 20

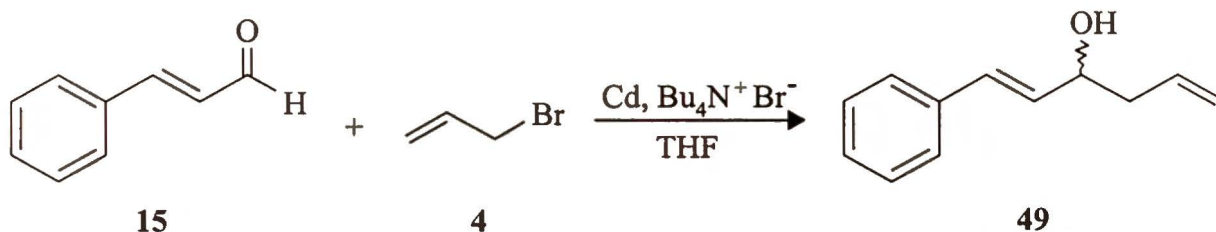
Geranial (47) reaguje z jodkiem allilowym (41)³⁹ w obecności kadmu(0) w dimetyloformamidzie w temperaturze pokojowej, dając produkt addycji 48 z wydajnością 99% (Schemat 21). Zmiana rozpuszczalnika na tetrahydrofuran powoduje znaczne obniżenie wydajności reakcji.



Schemat 21

Późniejsze badania Sandhu i współpracowników⁴⁰ wykazały, że reakcja addycji z użyciem kadmu może być przeprowadzona w tetrahydrofuranie, ale wymaga dodania równomolowej ilości bromku tetrabutylamoniumowego. Co więcej w reakcji tej aktywne są

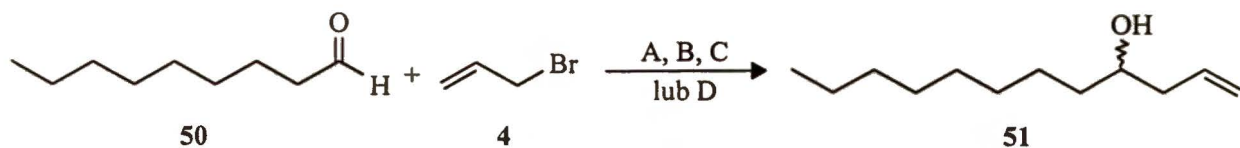
również bromki. Użycie chlorków znacznie obniża wydajność reakcji. Procedurę tę wymienieni autorzy wykorzystali do otrzymania allilowej pochodnej aldehydu cynamonowego (**49**) z wydajnością 93% (Schemat 22).



Schemat 22

Do reakcji allilowania metodą Barbiera wykorzystano również bizmut.⁴¹ Opracowano kilka procedur z użyciem metalicznego bizmutu lub też chlorku bizmutu(III) z dodatkiem innych metali na zerowym stopniu utleniania.

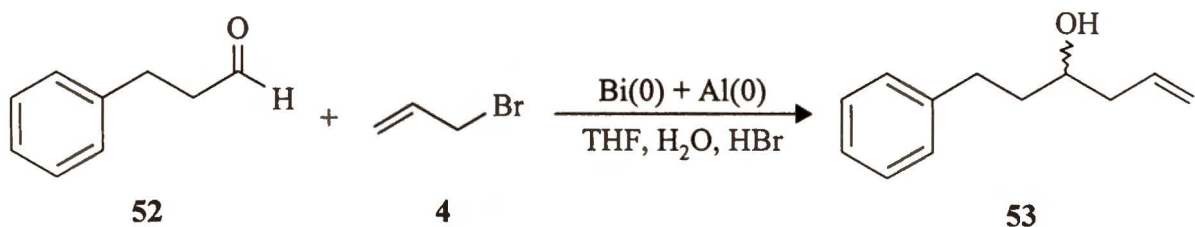
n-Nonanal (**50**) reaguje z bromkiem allilowym (**4**) w obecności pyłu bizmutowego w dimetyloformamidzie dając alkohol **51** z wydajnością 58% (patrz Schemat 23). Wydajność reakcji okazała się nie zadowalająca, toteż Akiba i współpracownicy⁴¹ skorzystali z wcześniejszych doniesień o zastosowaniu dwufazowego systemu rozpuszczalników w obecności katalitycznej ilości kwasu bromowodorowego (Schemat 24). Analogiczna procedura z użyciem bizmutu zamiast cyny pozwoliła uzyskać 1-fenyl-5-heksen-3-ol (**53**) z wysoką wydajnością 90%. Niestety bez dodatku kwasu reakcja ta wcale nie zachodzi.



A) Bi(0), DMF	58 %
B) BiCl ₃ -Zn(0), THF	71 %
C) BiCl ₃ -Fe(0), THF	98 %
D) BiCl ₃ -Al(0), THF, H ₂ O	70 %

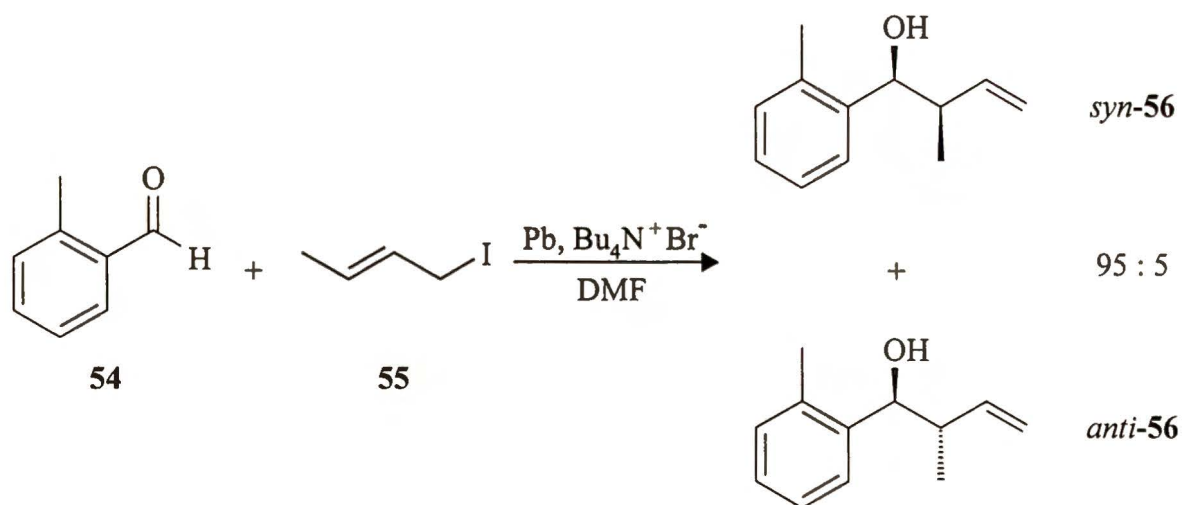
Schemat 23

Ci sami autorzy opracowali również układy biorące udział w reakcjach addycji allilowych do *n*-nonanal (50) z użyciem chlorku bizmutu(III) w obecności takich metali jak cynk, żelazo, glin (Schemat 23).



Schemat 24

O ile reakcje, w których używano chlorku bizmutu(III) i cynku albo żelaza dają zadowalające rezultaty w warunkach bezwodnych, o tyle użycie glinu wymaga obecności wody. Dla wszystkich tych metod autorzy postulują tworzenie się allilowej pochodnej bizmutu utworzonej *in situ* z halogenku allilu i metalicznego bizmutu, powstałego w wyniku redukcji chlorku bizmutu(III). Wysokie selektywności uzyskano stosując w reakcji Barbiera ołów w dimetyloformamidzie.⁴² Reakcja aldehydu 54 z 1-jodo-2-butenem (55) daje addukty *syn*-56 i *anti*-56 w stosunku 95:5 (Schemat 25).



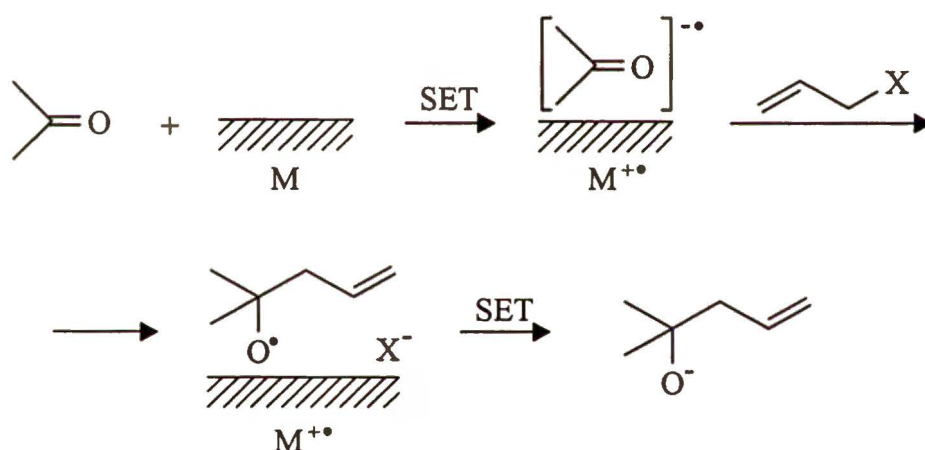
Schemat 25

II.3. Proponowane mechanizmy reakcji

Reakcja Barbiera, jak ilustrują to powyższe przykłady, jest bardzo użyteczna w syntezie organicznej ze względu na możliwość doboru metalu, katalizatora czy też rozpuszczalnika. Manipulacja tymi zmiennymi pozwala wybrać optymalne warunki allilowania dla danego substratu. Niestety mechanizm tej reakcji nie jest jeszcze wystarczająco wyjaśniony. Dotychczas proponowane mechanizmy można podzielić na trzy grupy:

a) postulujące tworzenie *in situ* związku metaloorganicznego a następnie addycję do grupy karbonylowej (patrz Schemat 3),

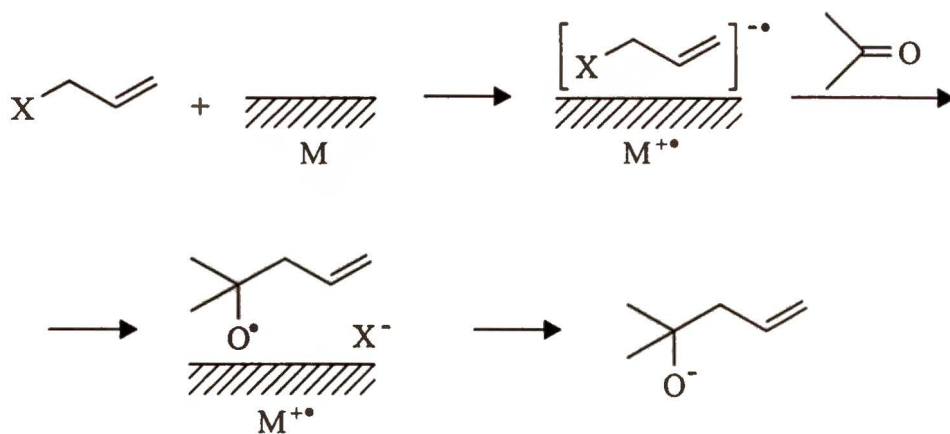
b) opierające się na przeniesieniu pojedynczego elektronu (single electron transfer, w skrócie SET) z metalu do związku karbonylowego (Schemat 26),



Schemat 26

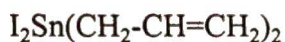
c) grupa trzecia, analogiczna do drugiej z tym, że na początku odbywa się przeniesienie elektronu do halogenku allilowego (Schemat 27).

Oczywiście za każdym z tych mechanizmów przemawia kilka argumentów. Nishikawa i współpracownicy badając reakcję addycji jodku allilowego (41) do benzaldehydu (13) i jego pochodnych, w obecności cyny⁴² lub cynku⁴³ w tetrahydrofuranie lub ołowiu w dimetyloformamidzie,⁴² doszli do wniosku, że bardziej prawdopodobny jest przebieg reakcji według mechanizmu a).



Schemat 27

Addycja związku allilocynowego do benzaldehydu (**13**) przebiega z taką samą wydajnością i z takim samym nadmiarem diastereoizomerycznym jak addycja wykonana metodą Barbiera. Poza tym wykonali oni widmo ^1H NMR 3-jodo-1-propenu (**41**) z dodatkiem pyłu cynowego w THF- d_8 i okazało się, że odpowiadało ono strukturze związku cynoorganicznego **57**.



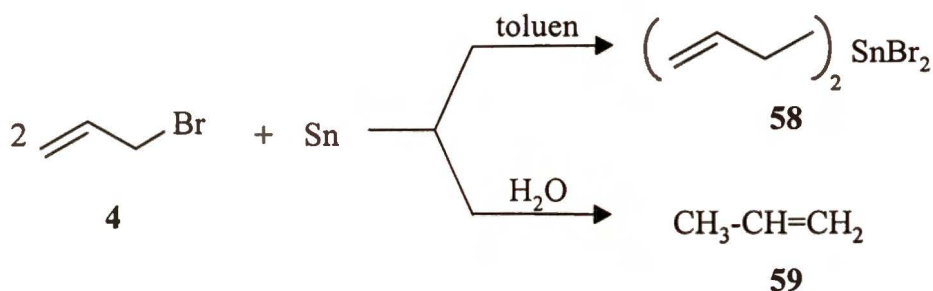
57

Przeprowadzenie podobnych badań dla cynku (addycja wcześniej przygotowanego połączenia cynkoorganicznego oraz klasyczna reakcja Barbiera wobec pyłu cynkowego) dowodzą, że oba te podejścia nie wykazują żadnych różnic jeśli chodzi o wydajność i diastereoselektywność.

Według Saigo i współpracowników,³⁸ reakcja allilowania w obecności jodku germanu(II) przebiega zgodnie z mechanizmem *a*). Jodek germanu(II) reaguje z jodkiem allilowym (**41**), utworzonym z bromku allilu (**4**) i jodku cynku(II), tworząc reagent allilogermanowy.

Z kolei Chan³² uważa, że niemożliwy jest przebieg reakcji w obecności cynku według mechanizmu *a*), gdyż wiadomym jest, że związki cynkoorganiczne reagują z wodą. Wyklucza to również powstawanie związków cynkoorganicznych. Bromek allilowy (**4**) reaguje z cyną w rozpuszczalniku organicznym dając diallilodibromocynę (**58**). Analogiczna reakcja z dodatkiem wody daje wyłącznie propylen (**59**) (Schemat 28).

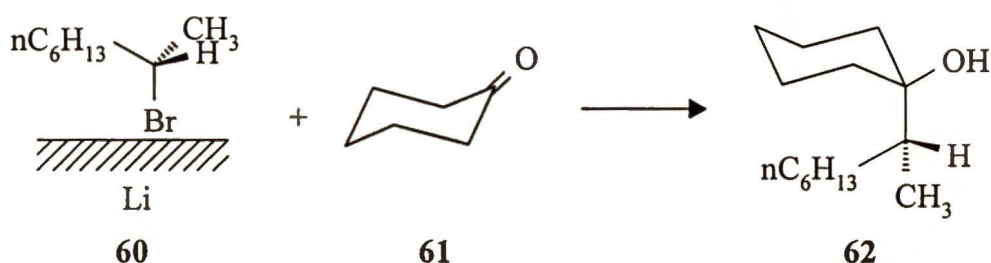
Mechanizmy *b*) i *c*) są bardzo podobne i to, według którego z nich przebiega reakcja, zależy od powinowactwa elektronowego reagentów⁴⁴. Anionorodnik będzie się tworzył z substratu mającego większe powinowactwo. Luche⁴⁴ podaje przykładowe wartości powinowactwa elektronowego dla kilku związków karbonylowych i halogenków alkilowych.



Schemat 28

Zgodnie z powyższym stwierdzeniem, aromatyczne ketony i nienasycone związki karbonylowe powinny reagować zgodnie z mechanizmem *b*) tzn. tworząc w pierwszym etapie anionorodnik. Jeśli jednak w reakcji Barbiera uczestniczą nasycone związki karbonylowe przeniesienie elektronu z metalu następuje do halogenku allilu (mechanizm *c*)).

Zgodne to jest również z wynikiem eksperymentu, który przeprowadził Luche ze współpracownikami.⁴⁵ Użyli oni do reakcji chiralny bromek **60** i cykloheksanon (**61**), okazało się, że produktem był alkohol **62** o odwróconej konfiguracji. Świadczy to o tym, że pierwszym etapem jest przeniesienie elektronu z metalu do halogenku, a grupa karbonylowa zbliża się z drugiej strony powodując odwrócenie konfiguracji (Schemat 29).

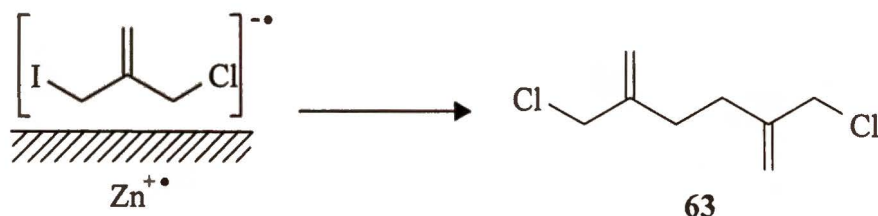


Schemat 29

Wyniki powyższych badań potwierdzili Li i Chan²¹ otrzymując dimer **63** jako produkt reakcji 2-chlorometylo-2-jodo-1-propenu (**16**) z cynkiem bez dodawania związku

karbonylowego. Uważają oni, że związek **63** powstał z odpowiedniego anionorodnika (Schemat 30).

Za mechanizmem *c)* przemawia również fakt, że związek karbonylowy reagując z cynkiem w mieszaninie tetrahydrofuranu z chlorkiem amonu nie prowadzi do otrzymania związków typu pinakoli. Przemawia to według Sjöholma⁴⁶ za tym, że pierwszym etapem nie może być tworzenie anionorodnika ze związku karbonylowego.



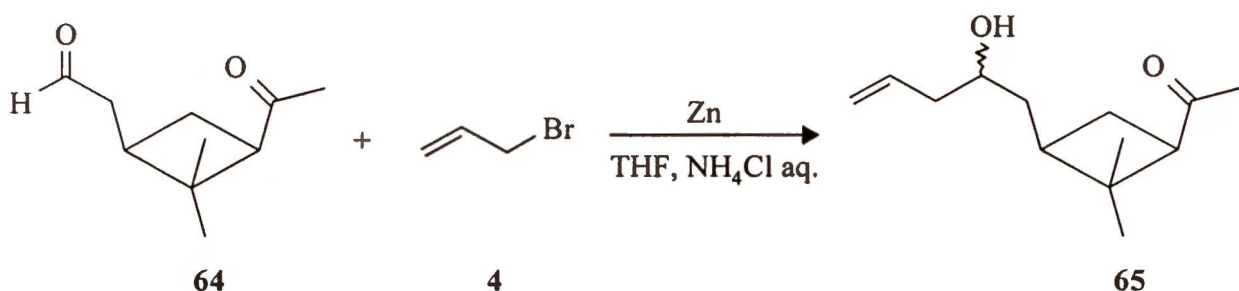
Schemat 30

W rzeczywistości jednak na podstawie dotychczasowej wiedzy trudno jest ocenić według którego mechanizmu przebiega reakcja Barbiera. Wiadomo na pewno, że wpływ mają na to różne czynniki: struktura związku karbonylowego, struktura halogenku, rodzaju użytego metalu, jak również warunki reakcji.

II.4. Chemo-, regio- i stereoselektywność

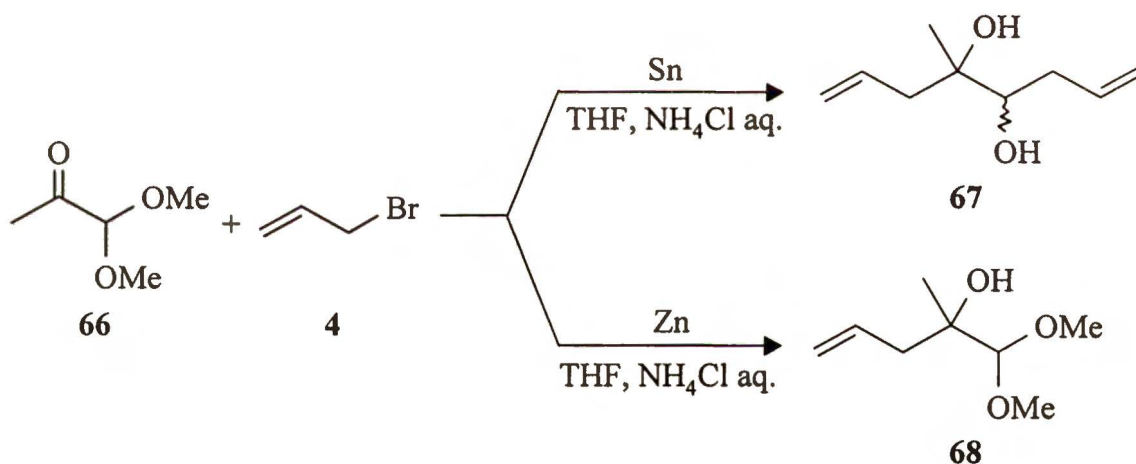
II.4.1. Chemo-selektywność

Porównując reakcje typu Barbiera i Grignarda pod względem chemo-selektywności okazuje się, że ta pierwsza jest bardziej selektywna. Zwykle aldehydy mogą być allilowane w obecności grupy ketonowej⁸ jak ilustruje to przykład reakcji na Schemacie 31. Oczywiście nie oznacza to, że wszystkie ketony są stabilne w warunkach tej reakcji. Zazwyczaj obserwuje się produkty addycji halogenków allilowych do ketonów metyloalkilowych bądź metyloarylowych.⁸ Jeśli chodzi o bardziej sterycznie rozbudowane ketony, to nie ma dowodów eksperymentalnych by były one aktywne w tych warunkach.



Schemat 31

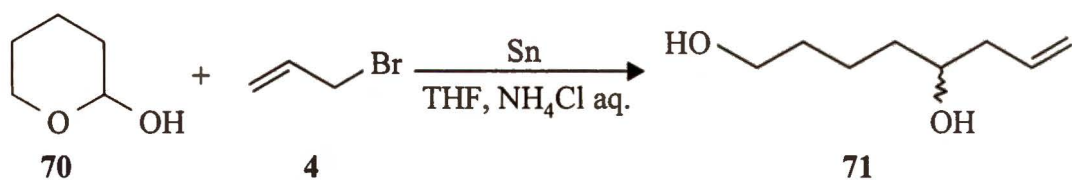
Allilowanie 1,1-dimetoksyacetonu (66),⁴⁷ w zależności od użytego metalu, może prowadzić do diallilowego produktu 67 albo do monoallilowej pochodnej 68, będącej produktem addycji tylko do grupy ketonowej (Schemat 32). Wolny aldehyd pirogronowy (69) w warunkach reakcji Barbiera prowadzi wyłącznie do powstawania polimerów.



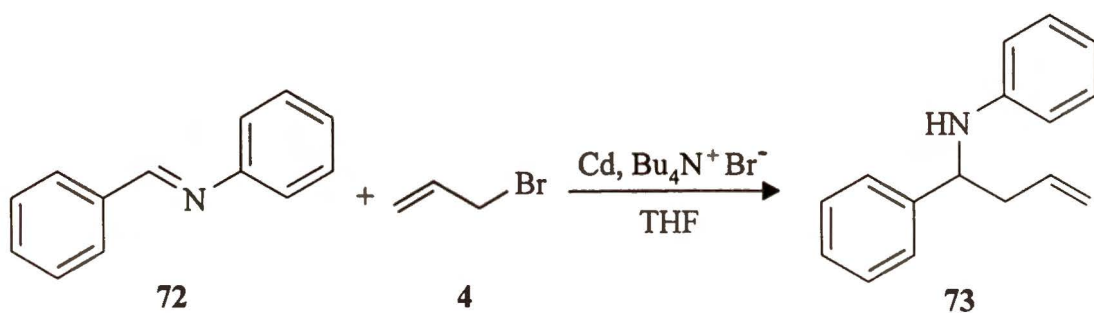
Schemat 32

Hemiacetale np. 70, tak jak i acetale reagują z bromkiem allilowym (4) wobec cyny, dając produkty addycji do grupy karbonylowej aldehydu, będącego w stanie równowagi z hemiacetalem. Wynik tej reakcji przedstawia Schemat 33.

Sandhu i współpracownicy⁴⁰ wykazali, że w reakcji Barbiera w obecności kadmu, iminy typu 72 mogą być przekształcone w odpowiednie trzeciorzędowe aminy 73 (Schemat 34). Reakcja przebiega szybko i z dobrą wydajnością, szczególnie dla imin otrzymanych z aromatycznych amin (zasad Schiffa).



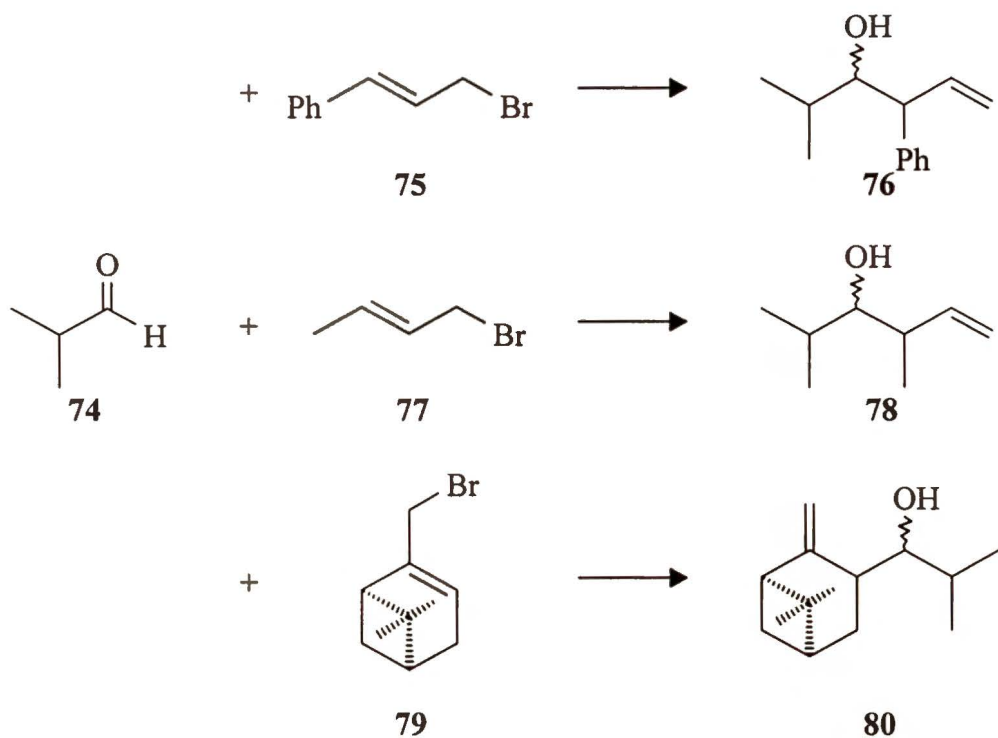
Schemat 33



Schemat 34

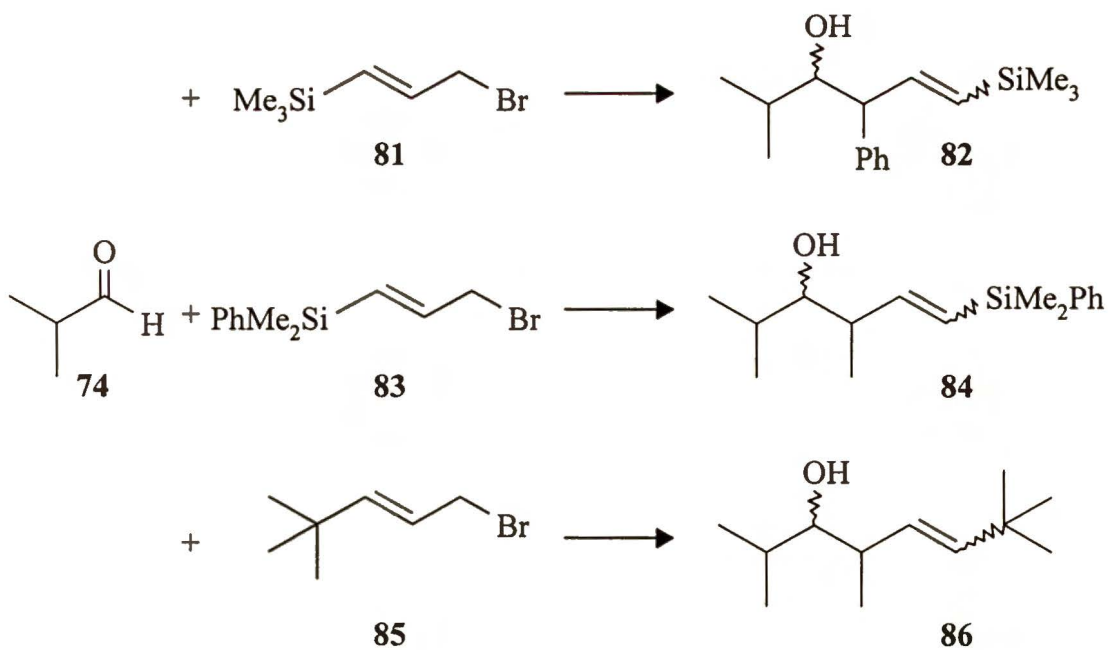
II.4.2. Regioselektywność

Ważnym aspektem reakcji allilowania w warunkach wodnych jest jej regioselektywność. I chociaż reakcja ta znana jest już od dość dawna, to dopiero w 1995 roku Chan i Isaac⁴⁸ przeprowadzili kompleksowe badania nad jej regioselektywnością. Z reguły niezależnie od położenia halogenu w związku allilowym nowe wiązanie węgiel-węgiel tworzy się z udziałem bardziej podstawionego atomu węgla nukleofila. Rozpatrując reakcje szeregu aldehydów z różnymi halogenkami allilowymi, autorzy ci stwierdzili, że możliwe jest tworzenie zarówno γ - jak i α -adduktów w zależności od doboru substratów. Na regioselektywność wpływ ma wielkość podstawnika w położeniu γ . Jeśli jest on stosunkowo mały to otrzymujemy produkty przyłączenia γ . Przykłady przedstawione są na Schemacie 35.



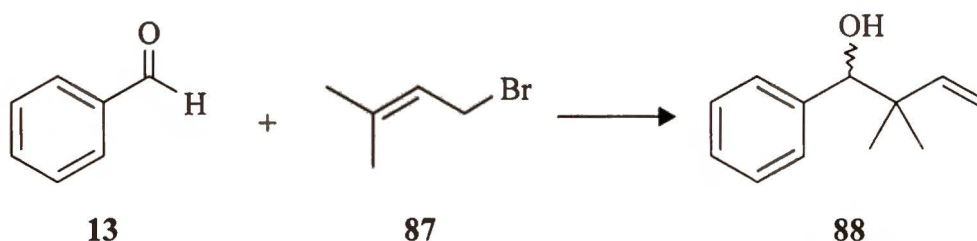
Schemat 35

Bardzo rozbudowane sterycznie podstawniki w pozycji γ , takie jak w związkach **81**, **83** czy **85** powodują, że addycja zachodzi z udziałem atomu węgla α (Schemat 36).



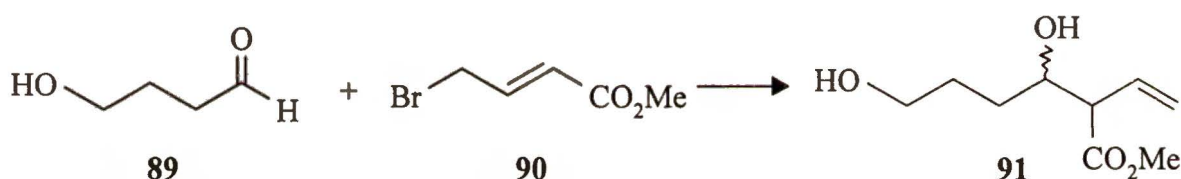
Schemat 36

Natomiast nie wpływa na regioselektywność stopień podstawienia na węglu γ . 1-Bromo-3-metylo-2-buten (**87**), analogicznie jak bromek krotylu (**77**) prowadzi do otrzymania γ -adduktów (Schemat 37).



Schemat 37

Kierunek podstawienia nie zależy również od tego czy podwójne wiązanie jest sprzężone z podstawnikiem w położeniu γ , jak ma to miejsce w bromku **90**, czy też nie (Schemat 38).³¹

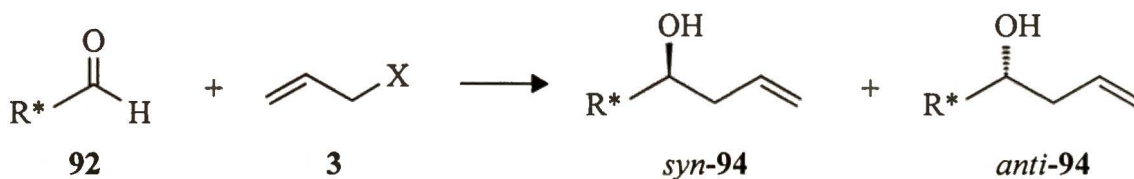


Schemat 38

II.4.3. Stereoselektywność

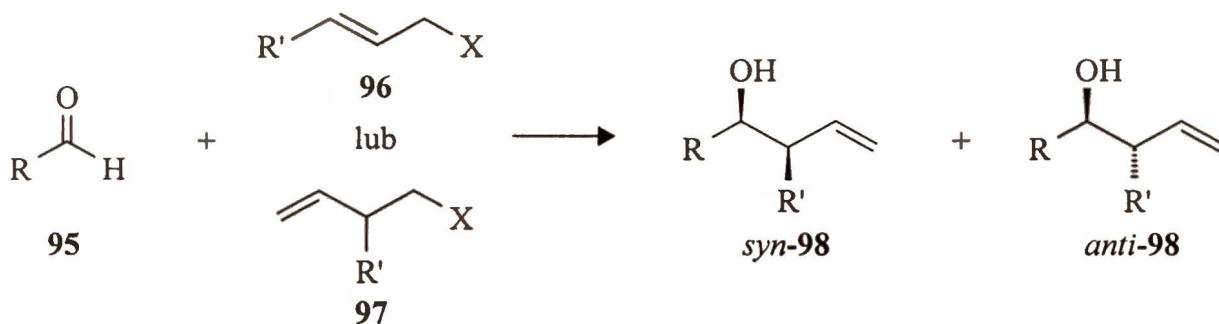
Stereochemiczny przebieg reakcji w wodzie jest analogiczny jak reakcji prowadzonych w rozpuszczalnikach organicznych. Rozpatrując diastereoselektywność reakcji typu Barbiera możemy wyróżnić dwa przypadki:

1° Zależy ona od rodzaju indukującego centrum stereogenicznego (Schemat 39).



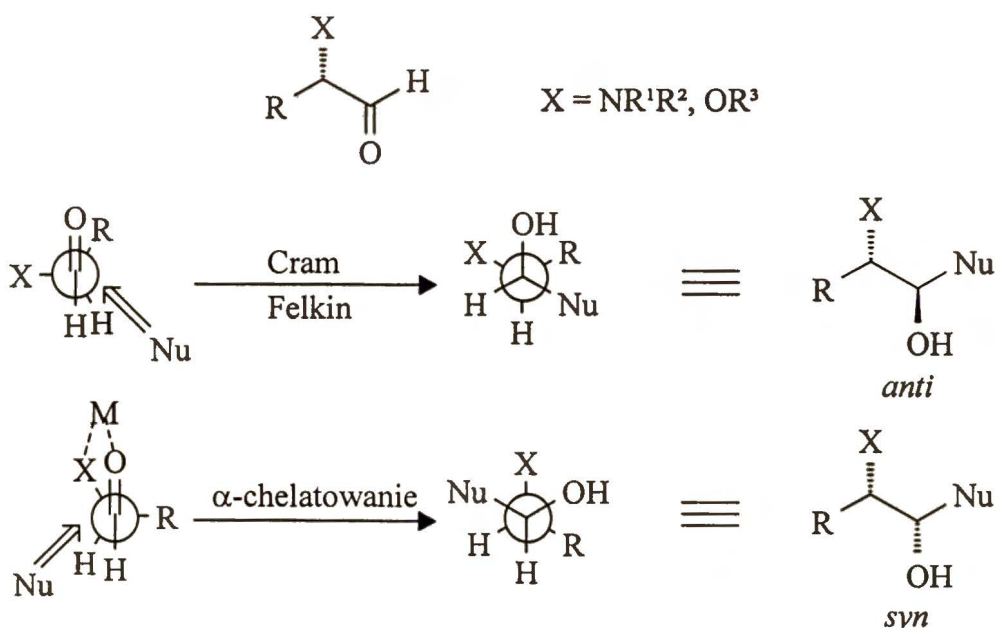
Schemat 39

2° Diastereoselektywność zależy od wielkości podstawnika R w aldehydzie (Schemat 40).



Schemat 40

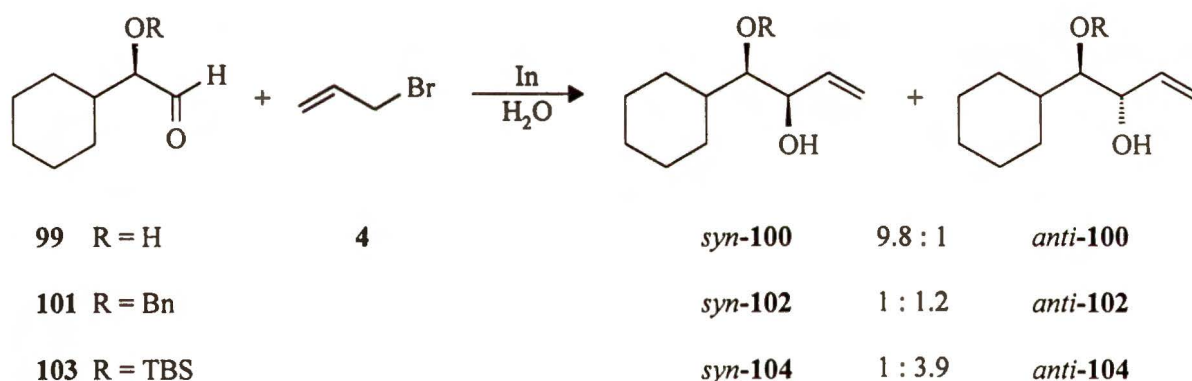
Grupa karbonylowa w związkach chiralnych posiada właściwości diastereotopowe, toteż w reakcji addycji mogą powstawać dwa diastereoizomeryczne produkty. Dyskusje prowadzone przez Crama⁴⁹, Cornforth⁵⁰, Karabatsosa⁵¹ i Felkina⁵² doprowadziły do powstania kilku stereochemicznych modeli addycji, które uzupełnione przez obliczenia Anha^{53,54} wykazały, że addycja do grupy karbonylowej zawierającej podstawnik elektrodonorowy, taki jak np. grupa hydroksylowa bądź aminowa w pozycji α , może przebiegać przez stany przejściowe przedstawione na Schemacie 41.



Schemat 41

Zatem możliwe jest otrzymanie jednego z dwóch diastereoizomerów *syn*- lub *anti*- w przewodzie lub wyłącznie, w zależności od doboru zabezpieczeń na atomie tlenu bądź azotu, które pozwolą lub nie utworzyć kompleks chelatowy w stanie przejściowym, i od warunków reakcji.

Aldehyd **99**,⁵⁵ z wolną grupą hydroksylową w położeniu α , reaguje z bromkiem allilowym (**4**) w obecności indu w wodzie, dając w przewodzie addukt o konfiguracji *syn* (Schemat 42). Kierunek indukcji asymetrycznej wskazuje na to, że reakcja przebiega przez cykliczny stan przejściowy, jak na Schemacie 41. Obecność zabezpieczenia MOM na grupie hydroksylowej powoduje spadek indukcji, ale nie jej odwrócenie. Głównym produktem jest również diastereoizomer *syn* (*syn:anti*=2.1:1). W celu otrzymania w przewodzie adduktu o konfiguracji *anti*, wystarczy zabezpieczyć grupę hydroksylową podstawnikiem *tert*-butyldimetylosililowym lub benzylovym (Schemat 42).



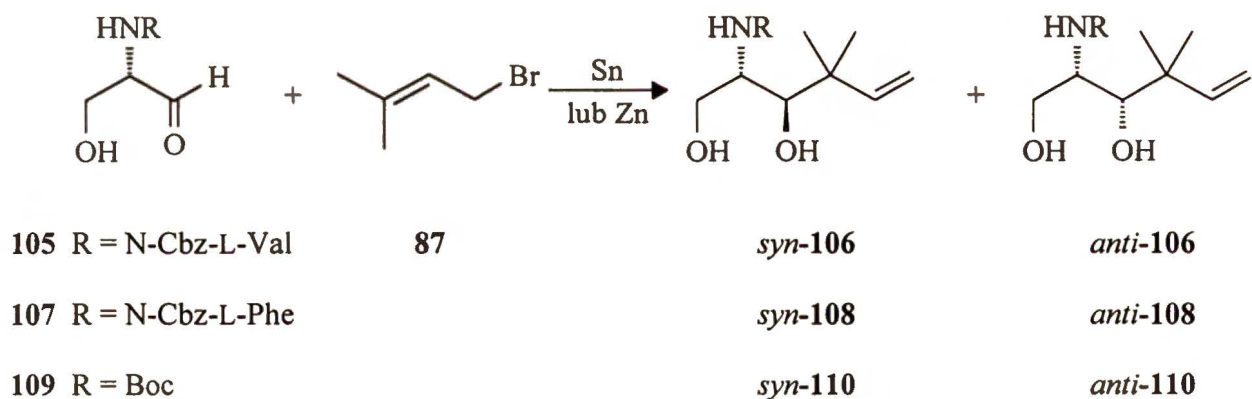
Schemat 42

Wyniki otrzymane przez Paquette'a i Mitzela⁵⁶ wskazują na to, że zabezpieczenie sililowe, prawdopodobnie ze względu na rozbudowanie steryczne i zasadowość, prowadzi do otrzymania lepszych nadmiarów diastereoizomerycznych niż zabezpieczenie benzylove.

W 1993 roku Whitesides i współpracownicy⁵⁷ zbadali wpływ metalu na reakcję addycji bromku allilowego (**4**) do niezabezpieczonych cukrów. Dla D-arabinozy (**25**) najlepszą indukcję otrzymali prowadząc reakcję wobec indu, a dla D-glukozy wobec cyny. Trudno więc podjąć się jakiegokolwiek uogólnienia jeśli chodzi o wpływ metalu i tylko dane doświadczalne pozwalają wybrać ten, przy użyciu którego otrzymuje się najlepsze rezultaty.

Ciekawą zależność zaobserwowali w 1997 roku Giannis i współpracownicy⁵⁸ przeprowadzając reakcję addycji 1-bromo-3-metylo-2-butenu (**87**) do N-monozabezpieczonych L-serynali w obecności cyny i cynku (Schemat 43). W zależności od zastosowanego metalu otrzymywali jako główny diastereoizomer *syn* (cyna) lub *anti* (cynk). Efektu takiego nie obserwowali gdy zamiast związku **87** użyli niepodstawionego bromku allilowego (**4**), dla którego zawsze w przewadze powstawał addukt *anti*. Sugeruje to, że związek allilowy ma również silny wpływ na kierunek indukcji asymetrycznej.

Analogicznie przedstawia się sytuacja jeśli chodzi o dobór rozpuszczalnika.^{34,55,57} Można jednak zaobserwować pewną prawidłowość. Otóż dla związków z wolnymi grupami hydroksylowymi większe nadmiary diastereoizomeryczne otrzymano stosując rozpuszczalniki polarne, dodatek tetrahydrofuanu zwykle obniżał stosunek *syn:anti*. Sytuacja przedstawia się odwrotnie gdy w położeniu α do grupy karbonylowej znajduje się grupa alkoksylowa bądź silyloksylowa.

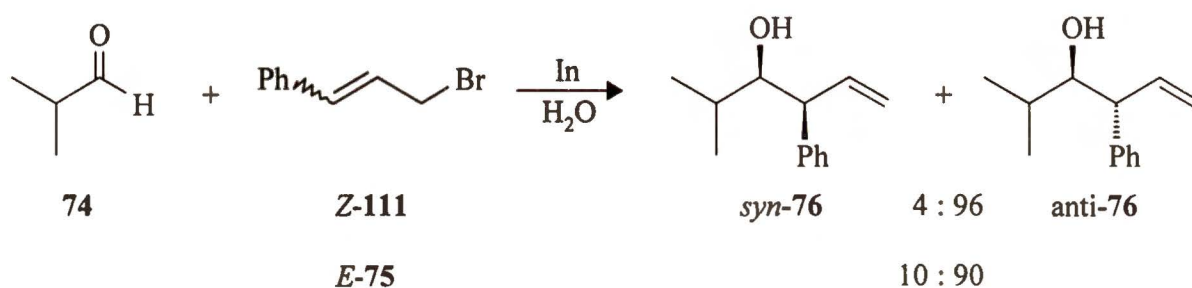


Schemat 43

Analogicznie do reakcji Grignarda, często i w reakcji typu Barbiera dodatek soli ma wpływ na wielkość indukcji asymetrycznej. Niestety obecnie znanych jest tylko kilka takich przypadków. Loh i współpracownicy³⁴ zaobserwowali, że dodatek tryfluoroboranu iterbu korzystnie wpływa na wielkość nadmiaru diastereoizomerycznego w reakcji addycji bromku allilowego (**4**) do aldehydu **6** w obecności indu zwiększając go do 6:94 (*syn*-**37**/*anti*-**37**) (patrz Schemat 15, Tabela 3). Sugerują oni przebieg tej reakcji przez niechelatujący stan przejściowy (Schemat 41). Korzystny wpływ bromku tetraetyloamoniowego wykazali Paquette i Mitzel.⁵⁶ Dodatek tego bromku do reakcji allilowania aldehydu **25** powoduje, że diastereoizomery

syn-26 i *anti-26* (patrz Schemat 10) otrzymano w stosunku 13.5:1. Zachęteni tym wynikiem wykorzystali oni jodek tetrabutylamoniowy, niestety nie wykazuje on pozytywnego działania w tej reakcji tak samo jak sole nieorganiczne typu LiBr czy MgCl₂. Autorzy ci uważają jednak, że na jakiegokolwiek uogólnienia jest jeszcze za wcześnie i niezbędne jest przeprowadzenie bardziej kompleksowych badań.

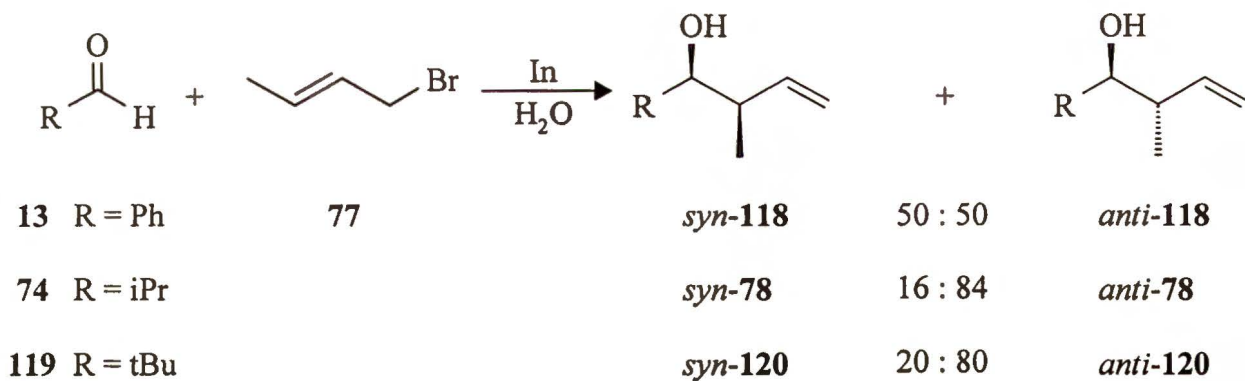
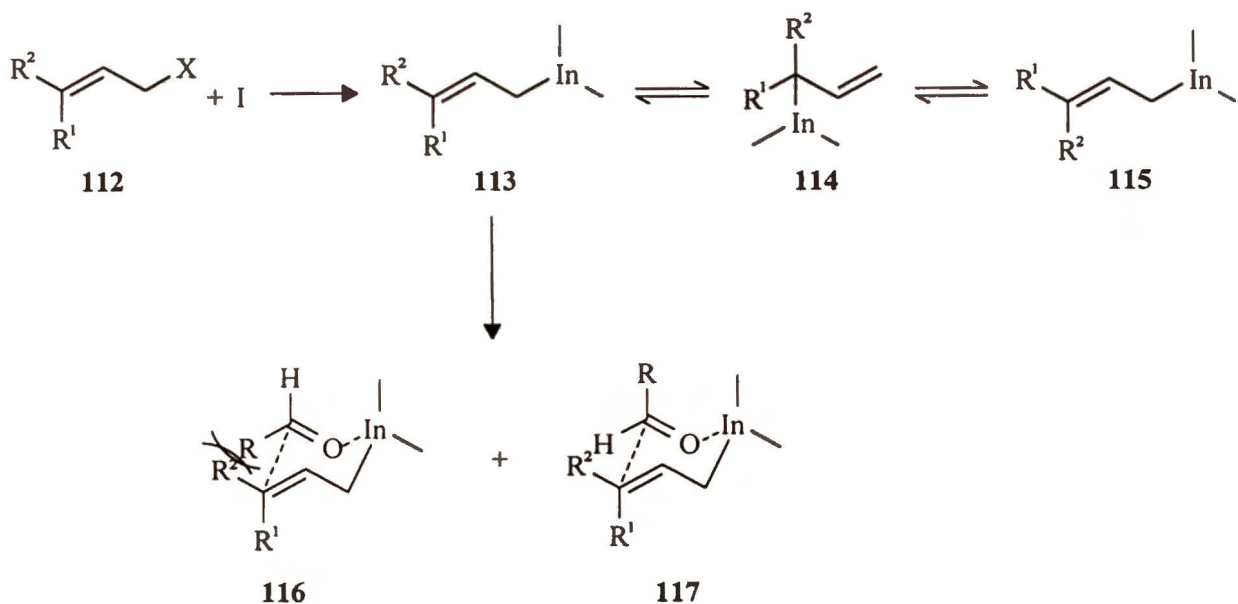
W przypadku tym (patrz Schemat 40), jak podaje Li,²⁸ obserwuje się *anti*-diastereoselektywność i jest ona niezależna od stereochemii wiązania podwójnego halogenku allilowego. Udowodnili to badacze kanadyjscy,⁴⁸ którzy przeprowadzili reakcje addycji *E-75* i *Z-111*-1-bromo-3-fenylo-2-propenu do aldehydu **74** (Schemat 44).



Schemat 44

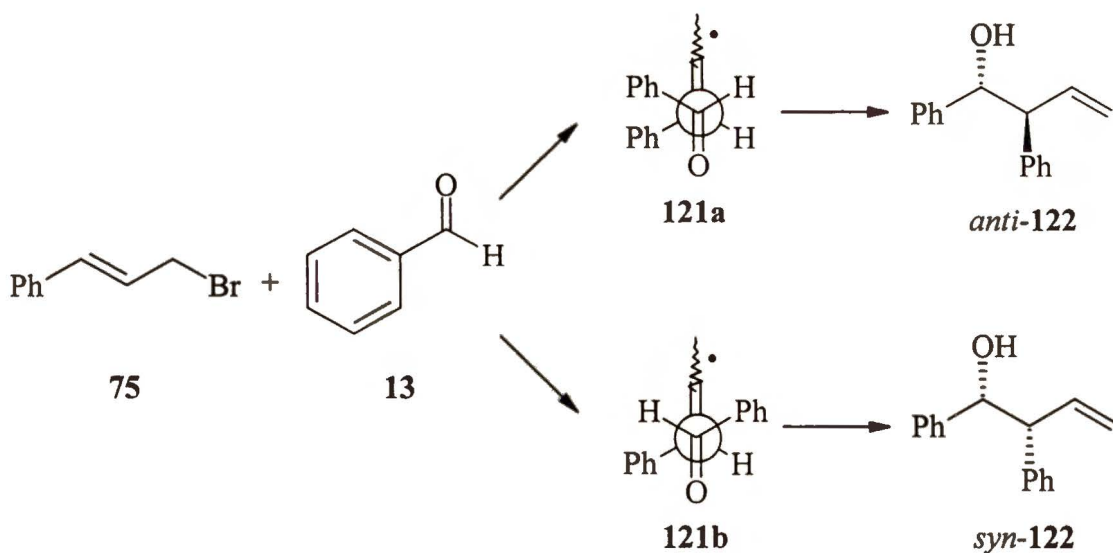
Wykluczyli oni możliwość izomeryzacji diastereoizomeru *Z* do *E* opierając się na doświadczeniu polegającym na przerwaniu reakcji i zbadaniu, czy izomer *Z* jest obecny w mieszaninie reakcyjnej. Okazało się, że pozostaje on nie zmieniony. W związku z tym zaproponowali oni istnienie równowagi pomiędzy już utworzonym związkiem inorganicznym (jak na Schemacie 45), tłumacząc w ten sposób niezależność otrzymanych wyników od geometrii wiązania podwójnego.

Diastereoselektywność reakcji typu Barbiera w tym przypadku zależy od podstawnika R w aldehydzie, a ściślej mówiąc, od jego sterycznego rozbudowania. Obrazują to trzy poniższe przykłady (Schemat 46). Wpływ ten dobrze ilustrują dwa cykliczne stany przejściowe **116** i **117**, których powstawanie postulują autorzy (Schemat 45).⁴⁸



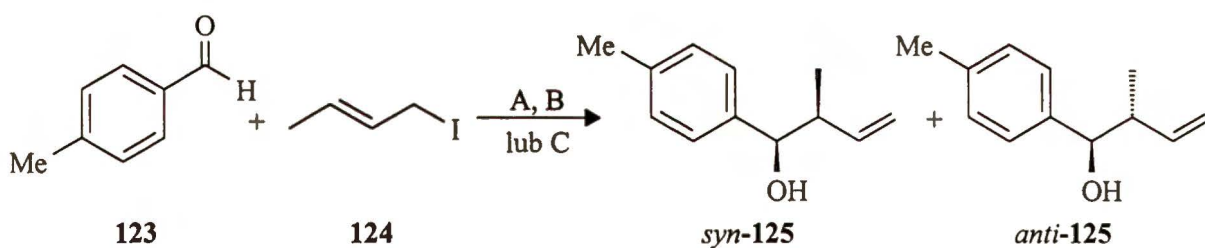
Schemat 46

Sjöholu i współpracownicy⁴⁶ uważają, że w przypadku addycji chlorku cynamonowego (75) do aldehydu benzoowego (13) w obecności cynku reakcja przebiega przez acykliczny stan przejściowy typu 121a i 121b (Schemat 47). W reakcji tej w przewadze tworzy się diastereoizomer *anti*-122, zatem faworyzowany musi być stan przejściowy 121a, co autorzy tłumaczą oddziaływaniami π - π pomiędzy pierścieniami aromatycznymi w bromku i aldehydzie.



Schemat 47

Analogicznie jak dla chiralnych aldehydów również i w przypadku addycji 1-jodo-2-butenu (124) do *p*-metylobenzaldehydu (123) obserwuje się wpływ metalu i rozpuszczalnika na stosunek *syn:anti* otrzymanych adduktów,⁴² co ilustrują wyniki przedstawione na Schemacie 48.

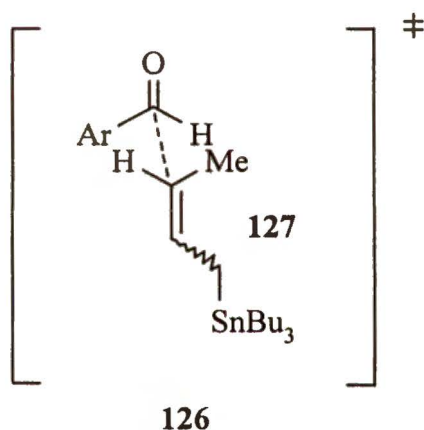


A) Sn, THF	52 : 48
B) Pb, DMF	91 : 9
C) Sn, DMF	84 : 16

Schemat 48

Różnica ta może wynikać bądź z natury metalu lub też rozpuszczalnika. Aby to wyjaśnić Yamataka i Nishikawa²² przeprowadzili serię reakcji w obecności cyny w różnych warunkach. Okazało się, że stosunek ilości diastereoizomerów silnie zależy od

rozpuszczalnika, a użycie dimetyloformamidu zamiast tetrahydrofuranu znacznie go zwiększa na korzyść *syn*. Warto zwrócić uwagę, że w cytowanych powyżej przykładach zaobserwowano *syn*-diastereoselektywność w przeciwieństwie do reakcji modyfikowanych cynkiem czy indem. Co prawdopodobnie wynika z różnicy stanów przejściowych (cykliczny dla indu, acykliczny dla cynku). O ile dla reakcji, w których udział bierze ind, większość autorów uważa, że przebiegają one przez cykliczny stan przejściowy, który prowadzi do *anti*-diastereoselektywności, to dla reakcji w obecności cyny i ołowiu w rozpuszczalnikach o dużej liczbie donorowej (jak np. DMF czy HMPA) badacze japońscy²² proponują acykliczny stan przejściowy **126**, prowadzący do *syn*-diastereoselektywności analogicznie do reakcji addycji krotylotrialkilocyny **127**.

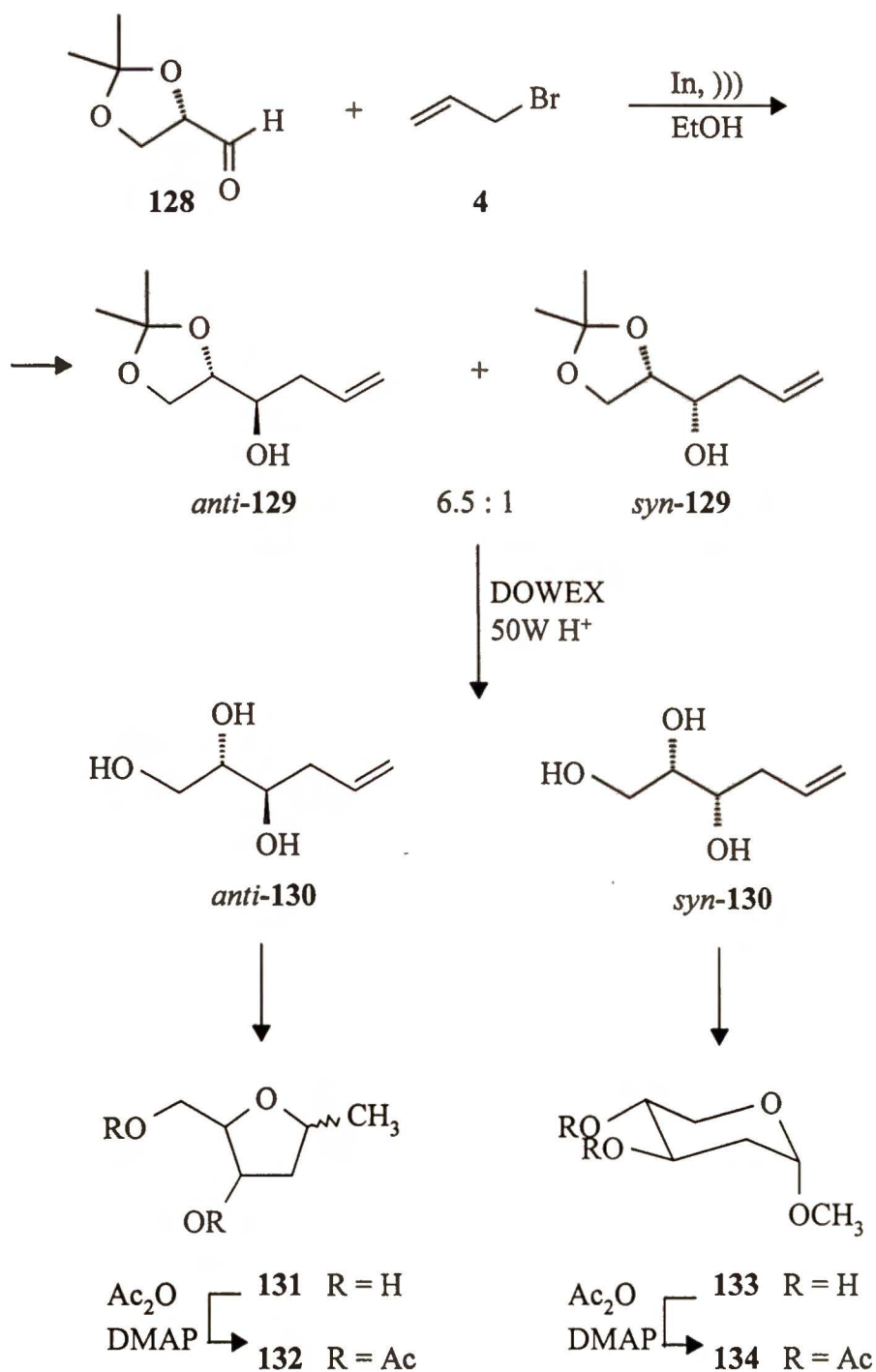


Schemat 49

II.5. Zastosowanie reakcji allilowania typu Barbiera w syntezie produktów naturalnych

Jak zaznaczono wcześniej, jedną z wielu, a być może i najważniejszą, zaletą reakcji Barbiera jest to, że aldehydy cukrowe mogą być allilowane bezpośrednio, bez konieczności przeprowadzania ich w pochodne rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych. Aczkolwiek czasami wykorzystuje się tę procedurę w celu zmiany kierunku indukcji asymetrycznej. Dla związków cukrowych największą popularność zyskała reakcja wobec indu, co wynika z dużej reaktywności tego metalu w reakcjach prowadzonych w warunkach wodnych. Wykorzystał to Schmid ze współpracownikami⁵⁹ do syntezy 2-deoksy- i 2,6-dideoksycukrów, które są komponentami kwasów nukleinowych i licznych antybiotyków.⁶⁰

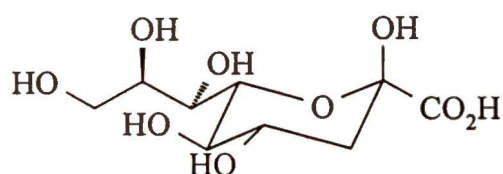
Jako związek wyjściowy wykorzystali oni pochodną izopropylidenową aldehydu D-glicerynowego (**128**), którą następnie poddali reakcji allilowania w obecności indu (Schemat 50).



Schemat 50

Otrzymaną mieszaninę diastereoizomerów (*anti*-**129**:*syn*-**129**=6,5:1) bez rozdzielenia chromatograficznego poddano działaniu żywicy jonowymiennej w celu usunięcia zabezpieczenia izopropylidenu. Mieszanina dioli *anti*-**130** i *syn*-**130**, po reakcji ozonolizy w obecności trifenylfosfiny, daje odpowiednie 2-deoksycukry **131** i **133**, które w celu analizy zostały przekształcone w pochodne acetylowe **132** i **134** (Schemat 50).

Chan i Li,⁶¹ odkrywcy reakcji allilowania wobec indu, zastosowali ją do syntezy cukru wyższego **135**, mającego symbol KDN.

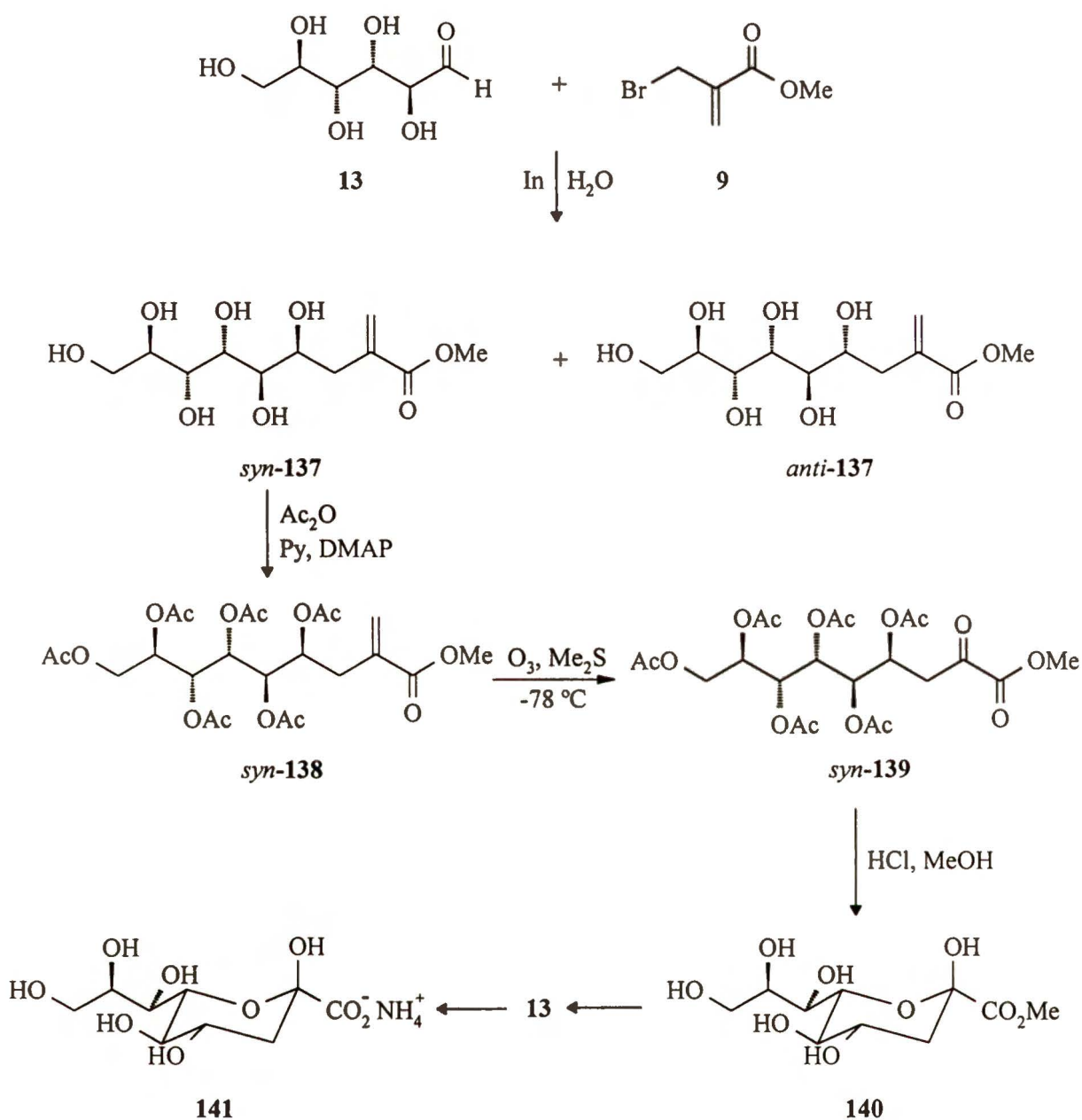


135 (KDN)

Zauważyli oni, że związek **135** posiada taką samą absolutną konfiguracją na atomach węgla C-5, 6, 7, 8 jak D-mannoza (**136**). Zatem jest ona idealnym prekursorem KDN. Kluczowym etapem tej syntezy jest addycja 2-bromometyloakrylanu metylu **90**, którą autorzy przeprowadzili w wodzie w obecności indu bez uprzedniego zabezpieczenia grup hydroksylowych. Otrzymali oni diastereoizomery *syn*-**137** i *anti*-**137** w stosunku 6:1 z dobrą wydajnością chemiczną. Po peracetylowaniu, główny diastereoizomer *syn*-**138** oczyszczono chromatograficznie. Ozonoliza w temperaturze -78°C , w obecności siarczku dimetylu, pozwoliła otrzymać ketoester **139**, który bez oczyszczania poddano działaniu kwasu solnego w metanolu. Otrzymując w ten sposób cykliczny produkt **140**, który został przekształcony w sól amoniową **141** (Schemat 51).

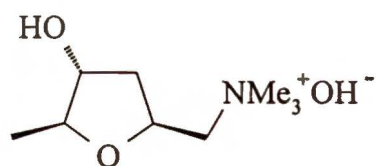
Syntezę tą udało im się ulepszyć poprzez pominięcie etapów zabezpieczenia i odbezpieczenia. Okazało się, że główny diastereoizomer *syn*-**137** można oczyścić przez rekrytalizację z octanu etylu, a następnie przeprowadzić jego bezpośrednią ozonolizę w metanolu.

Syntezę podobnego do KDN cukru wyższego KDO opublikował w 1994 roku Whitesides ze współpracownikami.⁶²



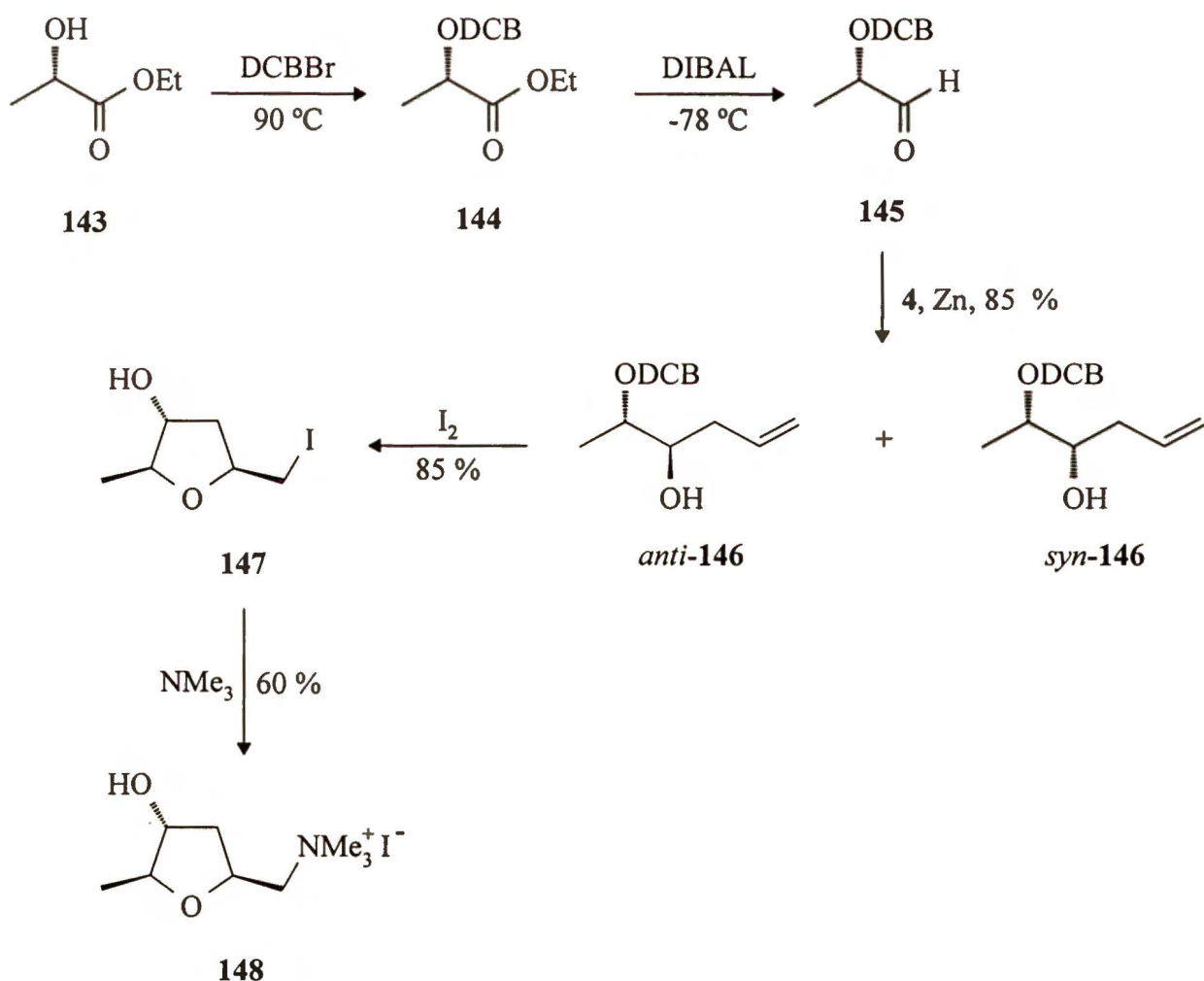
Schemat 51

Reakcja allilowania typu Barbiera znalazła również zastosowanie w syntezie związków nie będących pochodnymi cukrów. Chan i Li⁶³ wykorzystali reakcję addycji bromku allilowego (4) w obecności cynku do syntezy (+)-muskaryny **142**, alkaloidu wyizolowanego w 1954 roku z grzybów *Amanita muscaria*.⁶³



142

Allilowanie pochodnej aldehydu mlekowego **145** prowadzi do otrzymania adduktów *anti*-**146** i *syn*-**146** w stosunku 71:29. Zatem w przewadze powstaje diastereoizomer o pożądanej konfiguracji nowopowstałego centrum, w przeciwieństwie do reakcji addycji bromku allilomagnezowego, w której głównie tworzy się izomer *syn* (Schemat 52). Daje to ewidentny dowód na przydatność i możliwości zastosowania reakcji Barbiera.



Schemat 52

Reakcje allilowania chiralnych aldehydów są bardzo istotnym elementem wielu syntez związków naturalnych i ich pochodnych. Przedstawione przykłady reakcji typu Barbiera pokazują możliwość szerokiego jej wykorzystania ze względu na prostotę wykonywania, jak i ze względu na łatwy sposób wpływania na stereochemiczny przebieg reakcji, a w konsekwencji na konfigurację produktów.

Zagadnienie indukcji asymetrycznej pozostaje jednak tematem otwartym i wymaga dalszych badań metodologicznych, zwłaszcza w tak ważnej klasie związków jak α -aminoaldehydy.

III. BADANIA WŁASNE

III.1. Wprowadzenie

Reakcje addycji winylowych i allilowych pochodnych metaloorganicznych do α -aminoaldehydów znajdują się w kręgu zainteresowań wielu chemików-syntetyków.^{64,65} Prowadzą one do otrzymania alkoholi allilowych i homoallilowych, będących prekursorami wielu związków naturalnych^{1,2,3} a także izosterów peptydowych. Najczęściej stosowanymi do tego celu odczynnikami są halogenki allilo-⁴ lub winylomagnezowe,⁶⁶ allilo-⁶⁷ lub winylolit,⁶⁶ czy też allilotrimetylosilan.⁴ Wyniki addycji do chiralnych α -aminoaldehydów wskazują, że przebieg stereochemiczny tych reakcji zależy od wielu czynników, począwszy od budowy chiralnego aldehydu, natury odczynnika allilującego po temperaturę i rodzaj rozpuszczalnika. Kierunek indukcji asymetrycznej zgodny jest ze znanymi ogólnie modelami stereochemicznymi, brak jest jednak systematycznych prac pozwalających ocenić wpływ grup zabezpieczających na atomie azotu czy też odczynnika allilującego.

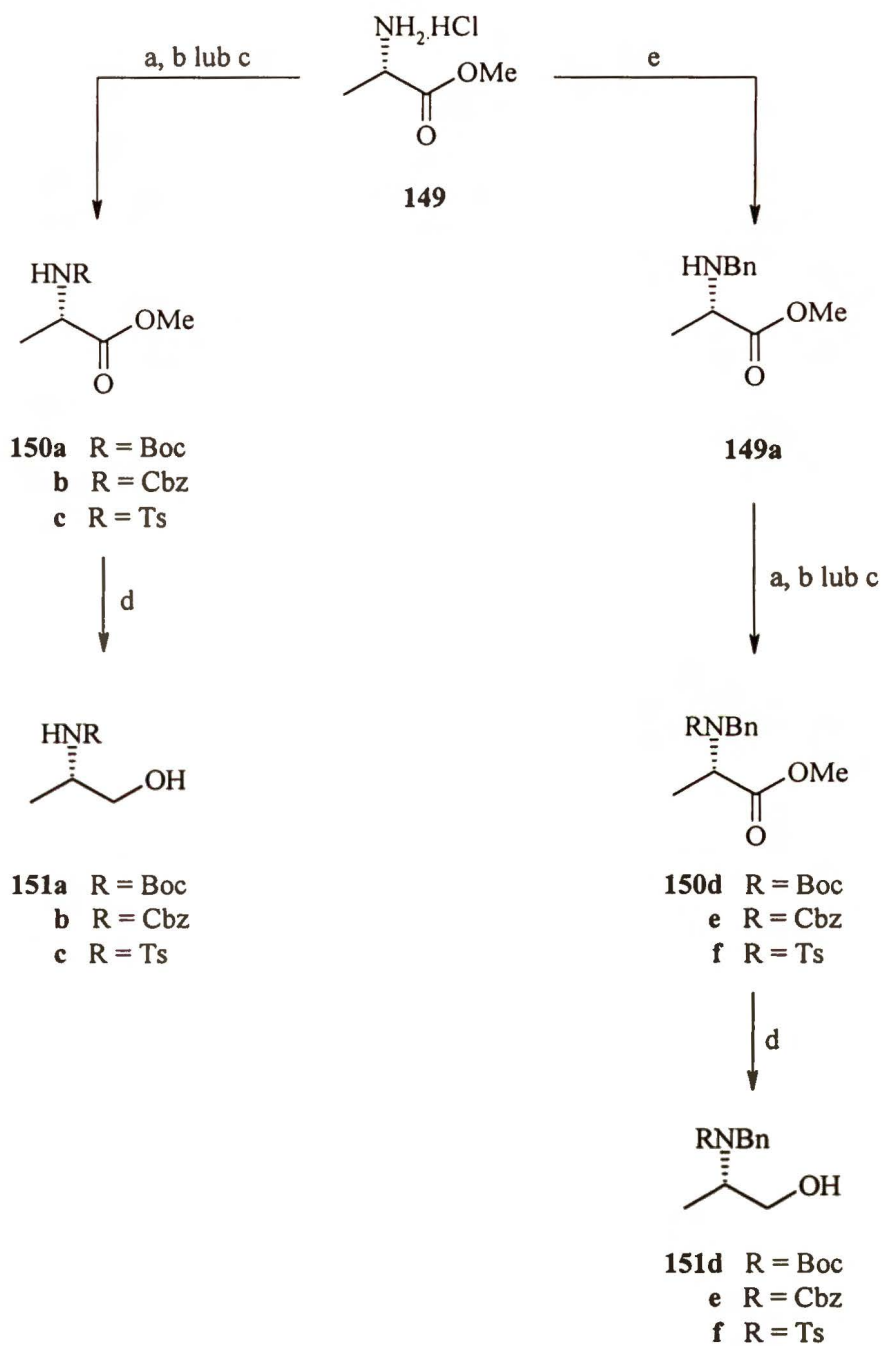
Przedstawione w Przeglądzie Literaturowym wyniki badań wskazują, że poza pracą Giannisa⁵⁸ z 1997 roku, w której wykorzystał on reakcję Barbiera do C_3 -elongacji pochodnych seryny, nie ma innych doniesień na ten temat. Zatem celowe wydawało się przeprowadzenie szerszych badań w zakresie allilowania α -aminoaldehydów z użyciem reakcji Barbiera i porównanie ich wyników z innymi stosowanymi dotąd metodami. Ponadto wydawało się ważnym wykazanie wpływu grup zabezpieczających atom azotu na stereochemiczny przebieg tej reakcji. Te założenia stały się podstawą do sformułowania głównego celu mojej pracy.

Jako związki modelowe do badań wybrałam odpowiednio *N*-blokowane pochodne L-alaniny. Jest to najprostszy chiralny aminokwas, umożliwiający zbadanie wpływu otoczenia centrum stereogenicznego na wynik stereochemiczny reakcji, przy czym wykluczony zostaje wpływ podstawników w innych pozycjach, jak miałyby to miejsce w przypadku pochodnych seryny czy treoniny. Grupy blokujące funkcję aminową wybrałam w taki sposób aby, możliwe było zbadanie przebiegu reakcji w warunkach chelatujących jak i w przypadku braku chelatowania.

III.2. Otrzymywanie *N*-zabezpieczonych L-alaninoli

III.2.1. Synteza *N*-blokowanych L-alaninoli

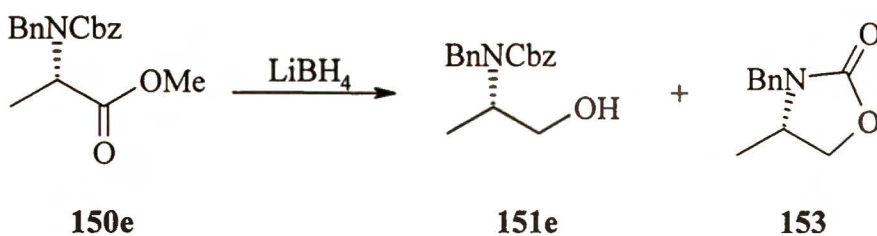
Substratem do otrzymywania wszystkich L-alaninoli był chlorowodorek estru metylowego L-alaniny (**149**), uzyskany w wyniku działania chlorku tionylu w metanolu.⁶⁸



Schemat 53. a) Boc_2O , NaHCO_3 b) CbzCl , NaHCO_3 c) TsCl , NEt_3 d) LiBH_4
e) 1) PhCHO , NEt_3 2) NaBH_4

Surowy chlorowodorek **149**, po rozpuszczeniu w izopropanolu, wytrąciłam eterem. W celu otrzymania *N*-monozabezpieczonych pochodnych, chlorowodorek **149** poddałam reakcji z chloromrówczanem benzylu lub z diwęglanem *tert*-butylu w warunkach dwufazowych.⁶⁸ W przypadku pochodnej tosylowej reakcję z chlorkiem *p*-toluenosulfonowym przeprowadziłam w chlorku metylenu w obecności trietyloaminy.⁶⁹ Po typowym przerobieniu i chromatografii, otrzymałam czyste, odpowiednio *N*-blokowane estry L-alaniny **150**. W celu uzyskania *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych, powyższe procedury poprzedziłam etapem *N*-monobenzylowania. Na uwolniony trietyloaminą ester metylowy L-alaniny podzielałam aldehydem benzoesowym, a powstałą iminę *in situ* zredukowałam borowodorkiem sodowym.^{68,70} Budowę wydzielonego produktu ustaliłam w oparciu o porównanie jego danych analitycznych z danymi literaturowymi.⁷¹ Odpowiednio *N*-mono- i *N,N*-dizabezpieczone estry metylowe L-alaniny (**150**) w pierwszej fazie badań poddałam redukcji, ogólnie stosowaną w naszym Zespole metodą, z użyciem borowodoru sodowego w metanolu⁷² w temperaturze 0°C. Niestety w żadnym z sześciu przypadków nie udało się doprowadzić reakcji do końca, mimo stosowania dużych nadmiarów borowodoru sodowego. Zmiana odczynnika redukującego na borowodorek litowy pozwoliła uzyskać pożądane alkohole **151** z wysokimi wydajnościami (Schemat 53).⁷²

Niestety w przypadku estru metylowego *N*-benzylo-*N*-benzyloksykabonylo-L-alaniny (**150e**), alkohol **151e** otrzymuje się z wydajnością zaledwie 64%, ponieważ jako produkt uboczny tworzy się oksazolidynon **153** (Schemat 54). Przy czym tym więcej powstaje tego związku ubocznego im dłuższy stosuje się czas reakcji i wyższą temperaturę.



Schemat 54

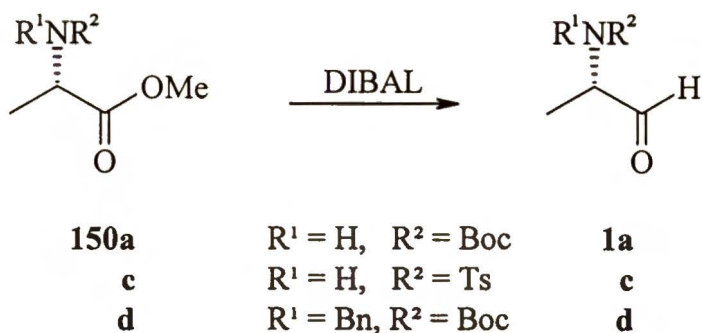
Otrzymane w ten sposób alkohole oczyszczałam chromatograficznie. Budowę ich potwierdziłam w oparciu o widma ^1H i ^{13}C NMR oraz analizy elementarne lub widma masowe wysokiej rozdzielczości.

III.2.2. Redukcja estrów wodorkiem diizobutyloglinowym (DIBAL)

Metody otrzymywania α -aminoaldehydów można podzielić na dwie grupy. Pierwsza to selektywna redukcja estrów do aldehydów, druga to utlenianie odpowiednich alkoholi. Aby wybrać metodę najdogodniejszą dla moich celów, odpowiednie aldehydy otrzymałam trzema metodami:

- 1) redukcja estrów DIBAL-em,⁷³
- 2) utlenianie alkoholi metodą Swerna,⁷⁴
- 3) utlenianie alkoholi metodą TEMPO.⁷⁵

Do redukcji DIBAL-em wybrałam trzy reprezentatywne estry metylowe **150a**, **c**, **d**. Poddałam je działaniu 5-6 równoważników DIBAL-u w eterze etylowym, w temperaturze -78°C i w atmosferze argonu (Schemat 55). Po przerobieniu według Richa,⁷⁶ polegającym na rozkładzie nadmiaru wodorku metanolem w temperaturze reakcji, a następnie ekstrakcji w układzie eter etylowy-wodny roztwór winianu sodowo-potasowego, otrzymałam surowe aldehydy, które w celu poznania wydajności chemicznej i potwierdzenia budowy poddałam chromatografii kolumnowej. Uzyskane rezultaty przedstawia Tabela 4. Ponieważ nie jest możliwe kontrolowanie przebiegu tej reakcji w TLC, trudno jest wybrać moment, w którym należy ją zakończyć, tzn. nie będzie już estru, ale jednocześnie nie powstanie jeszcze alkohol. W powyższych przykładach reakcje prowadziłam w czasie 1 godz., a produktami ubocznymi były tylko odpowiednie alkohole.



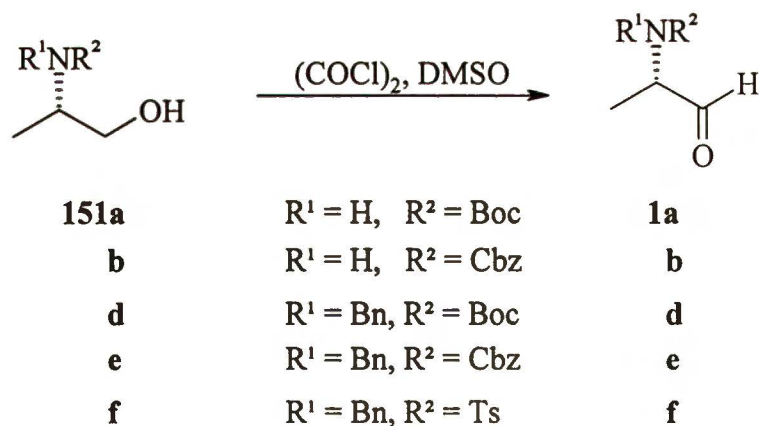
Schemat 55

Tabela 4. Wyniki redukcji estrów **150a**, **c** i **d** DIBAL-em

L.p	Aldehyd	Wydajność [%]
1	1a	80
2	1c	70
3	1d	84

III.2.3. Utlenianie L-alaninoli metodą Swerna

Wszystkie otrzymane L-alaninole **151a-f** poddałam działaniu mieszaniny DMSO/(COCl)₂ w chlorku metylenu (Schemat 56). Reakcję prowadziłam w czasie 30 min. w temperaturze -78°C (wyniki przedstawia Tabela 5). Metoda ta pozwala otrzymać odpowiednie α-aminoaldehydy **1** z dobrymi wydajnościami. We wszystkich przypadkach, poza utlenianiem alkoholu **151c**, aldehydy uzyskiwałam z lepszymi wydajnościami niż w metodzie redukcji DIBAL-em (por. punkty 1, 2, 3 z Tabeli 4 z punktami 1, 3, 4 z Tabeli 5). Gdyby nie zbyt kłopotliwy sposób przerobu tej reakcji, mogłaby być ona użyteczną metodą syntezy N-blokowanych L-alaninali. Ponadto reakcja utleniania wspomnianego alkoholu **151c** prowadzi do bardzo skomplikowanej mieszaniny (TLC), w której zaobserwowałam wyłącznie śladowe ilości właściwego produktu.



Schemat 56

Tabela 5. Wyniki utleniania L-alaninoli metodą Swerna

L.p.	Aldehyd	Wydajność [%]
1	1a	83
2	1b	87
3	1d	93
4	1e	84
5	1f	81

III.2.4. Utlenianie L-alaninoli metodą TEMPO

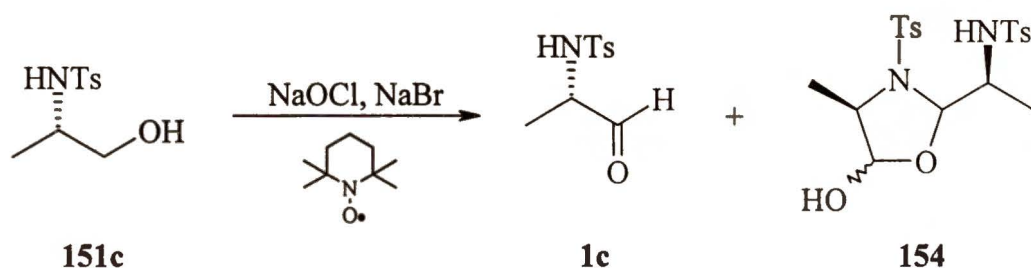
Metoda ta polega na utlenianiu alkoholi podchlorynem sodowym w obecności katalitycznej ilości wolnego rodnika *N*-tlenku 2,2,6,6-tetrametylopiperidyny (TEMPO) i bromku sodowego. Procedura ta została po raz pierwszy zastosowana do utleniania α -aminoalkoholi przez Leannę i współpracowników⁷⁵ w 1992 roku. Otrzymali oni z wysokimi wydajnościami chemicznymi szereg α -aminoaldehydów wystarczająco enancjomerycznie czystych. Procedurę tę wykorzystałam do otrzymania zarówno *N*-mono- jak i *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninali. Uzyskane wyniki przedstawia Tabela 6.

Tabela 6. Wyniki utleniania α -aminoalkoholi metodą TEMPO

L.p.	Aldehyd	Wydajność [%]
1	1a	67
2	1b	65
3	1c	36
4	1d	98
5	1e	98
6	1f	97

N-Ts-L-Alaninal (**1c**) tworzy się z najniższą wydajnością, a w miarę postępu reakcji pojawia się coraz więcej produktu mniej polarnego od aldehydu. Po przerobieniu chromatografii, wyizolowałam poza nieprzereagowanym alkoholem dwa związki. Bardziej polarnemu przypisałam na podstawie widm ¹H NMR (charakterystyczny sygnał protonu aldehydowego przy 9.45 ppm) i ¹³C NMR (sygnał węgla karbonylowego przy 198.6 ppm)

strukturę aldehydu. Mniej polarnym związkiem okazał się formalny dimer aldehydu **154** o strukturze podanej na Schemacie 57. W widmie ^{13}C NMR znalazłam dwa sygnały (100.2 i 90.9 ppm) w zakresie charakterystycznym dla acetalowych i aminoacetalowych atomów węgla. Dodatkowo strukturę potwierdziłam widmem masowym wysokiej rozdzielczości.



Schemat 57

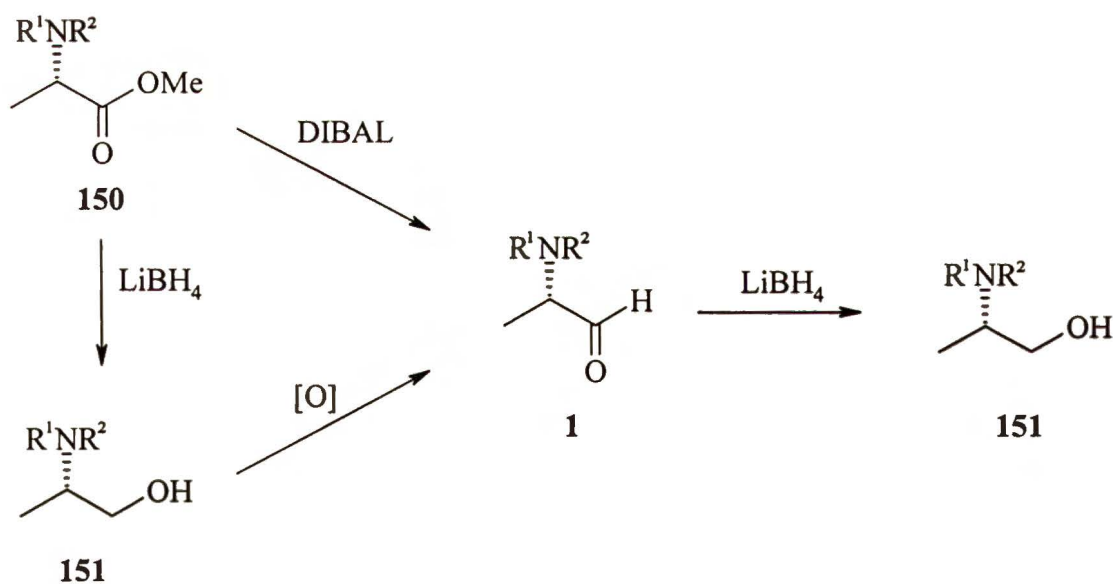
Produktów tego typu nie zaobserwowałam podczas utleniania pozostałych dwóch *N*-monozabezpieczonych alkoholi **151a** i **151b**. Niska wydajność wynika w tych przypadkach z faktu, że reakcja zatrzymuje się na pewnym etapie i dalsze dodawanie podchlorynu sodowego powoduje utlenianie powstałego aldehydu do kwasu, przy czym nie obserwuje się już wtedy postępu reakcji utleniania alkoholu do aldehydu. Sytuacji takiej nie zaobserwowałam dla *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninoli **151d-e**, jak wskazują na to wydajności reakcji (patrz Tabela 6, punkty 4, 5, 6). Wypada zaznaczyć, że reakcję wobec TEMPO należy prowadzić bardzo ostrożnie, tzn. ściśle przestrzegać warunków temperaturowych (0°C), jak też należy kontrolować jej przebieg w TLC.

Porównując uzyskane wydajności reakcji otrzymywania L-alaninali **1a-f** trzema metodami, należałoby wybrać dla *N*-monozabezpieczonych L-alaninali metodę utleniania Swerna, a dla *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych mniej popularną metodę utleniania TEMPO. Niestety nie jest to jedyne kryterium wyboru, ponieważ należy jeszcze wziąć pod uwagę czystość optyczną otrzymywanych α -aminoaldehydów.

III.3. Badanie stabilności konfiguracyjnej *N*-blokowanych L-alaninali

α -Aminoaldehydy charakteryzują się znaczną nietrwałością chemiczną i konfiguracyjną.^{77,78} Z tego względu należy używać je do reakcji bezpośrednio po otrzymaniu i bez oczyszczania na żelu krzemionkowym, które przyspiesza epimeryzację. Z tego względu trudno jest badać bezpośrednio stabilność konfiguracyjną aldehydów. Postanowiliśmy więc zredukować je w łagodnych warunkach do odpowiednich alkoholi, których czystość optyczną określaliśmy metodami HPLC lub stosując pomiar skręcalności optycznej.^{79,80}

Wykorzystując te założenia zbadałam czystość optyczną modelowych aldehydów **1a-f** otrzymanych wyżej opisanymi metodami. Każdy z aldehydów redukowałam borowodorkiem litowym w mieszaninie etanol-tetrahydrofuran w temperaturze 0°C. Otrzymane alkohole **1a-f** poddałam oczyszczeniu chromatograficznemu, a następnie przeprowadziłam pomiary skręcalności optycznej i uzyskane wyniki porównywałam ze skręcalnością czystych optycznie alkoholi, otrzymanych w reakcji bezpośredniej redukcji estrów (Tabela 7). Opisany wyżej przebieg postępowania poglądowo przedstawia Schemat 58.



Schemat 58

Ponadto, każdy z otrzymanych *N*-blokowanych L-alaninali **1a-f** przetrzymywałam przez dwa tygodnie w temperaturze pokojowej, aby uzyskać dane dotyczące możliwości

przechowywania gotowych aldehydów. Po tym czasie poddawałam je redukcji i badaniom analogicznym do opisanych wyżej. Wyniki zamieściłam w Tabeli 7.

Tabela 7. Zawartość enancjomeru o konfiguracji L w otrzymanych aldehydach **1a-f**

L.p.	Aldehyd	Metoda	% enancjomeru L	% enancjomeru L po 2 tyg.
1	1a	TEMPO	100	97
		Swern	100	93
		DIBAL	98	91
2	1b	TEMPO	91	90
		Swern	92	79
3	1c	TEMPO	99	86
		DIBAL	91	97
4	1d	TEMPO	100	60
		Swern	99	87
		DIBAL	86	84
5	1e	TEMPO	80	-
6	1f	TEMPO	99	53
		Swern	97	-

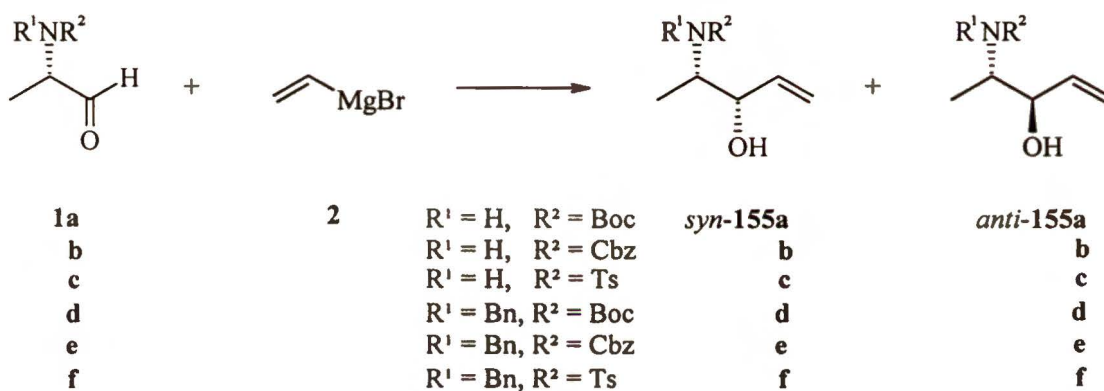
Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że utlenianie zarówno *N*-mono- jak i *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninoli (**1a-f**) metodą TEMPO pozwala w zdecydowanej większości przypadków uzyskać odpowiednie α -aminoaldehydy w postaci wysoce enancjomerycznie czystej (Tabela 7, punkty 1, 3, 4, 6) i z wysokimi wydajnościami chemicznymi. Porównywalną czystość produktów utleniania uzyskałam metodą Swerna, jest ona jednak nieco mniej wydajna i znacznie mniej wygodna z syntetycznego punktu widzenia. Metoda redukcji DIBAL-em jest najmniej użyteczna, gdyż otrzymane tą metodą alaninale zawierają duży procent enancjomeru D, przy tym jest ona najmniej wydajna spośród przebadanych przeze mnie metod. Porównywanie skręcalności właściwych jest oczywiście mniej dokładną metodą określania czystości optycznej niż chromatograficzne (HPLC) badanie składu enancjomerycznego na kolumnie z chiralnym wypełnieniem. Niestety, na dostępnej w

naszym laboratorium kolumnie CHIRACEL-OD-H enancjomery *N*-blokowanych L-alaninali nie rozdzielały się.

III.4. C₂-Elongacje *N*-blokowanych L-alaninali

III.4.1. Addycja bromku winylomagnezowego

Otrzymane metodą utleniania TEMPO aldehydy **1a-f** poddałam reakcji z bromkiem winylomagnezowym w tetrahydrofuranie⁶⁶ (Schemat 59). Temperatura reakcji uzależniona była od substratu. *N,N*-Dizabezpieczone aldehydy **1d-f** reagowały w temperaturze -78°C, podczas gdy *N*-monozabezpieczone **1a-c** wymagały podwyższenia temperatury do +4°C, a w przypadku związku **1c** nawet do +23°C. Uzyskane wyniki zebrałam w Tabeli 8.



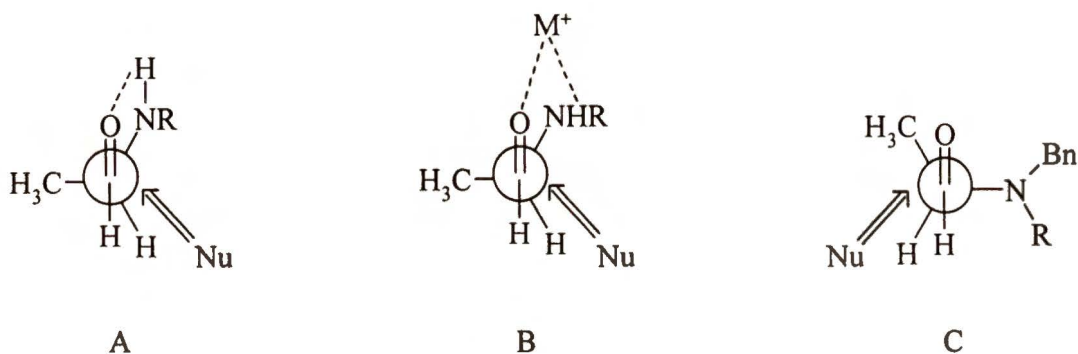
Schemat 59

Tabela 8. Wyniki addycji związku **2** do modelowych aldehydów

L.p.	Aldehyd	Ilość RMgBr [ekwiw.]	Temp. reakcji [°C]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	9	4	58 : 42	90*
2	1b	9	4	78 : 22	65**
3	1c	9	23	60 : 40	70**
4	1d	4	-78	31 : 69	55**
5	1e	2.5	-78	23 : 77	62*
6	1f	4	-78	11 : 89	56**

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Kierunek indukcji asymetrycznej, jak wskazują wyniki, zgodny jest z zakładanymi stereochemicznymi modelami dla tej reakcji. W przypadku *N*-monozabezpieczonych α -aminoaldehydów możliwe jest utworzenie cyklicznego stanu przejściowego **A**, jako konsekwencji wiązania wodorowego pomiędzy atomem wodoru związanego z atomem azotu i atomem tlenu grupy karbonylowej, podobnego do cyklicznego modelu Crama **B** z udziałem jonów metalu (Schemat 60).



Schemat 60

Przebieg reakcji poprzez ten stan przejściowy prowadzi do otrzymania *syn*-adduktu. *N,N*-Dizabezpieczone aldehydy nie mogą utworzyć takiego stanu przejściowego, zatem w reakcji w przewodzie tworzą się *anti*-addukty, będące wynikiem addycji nukleofilowej zgodnie z modelem Felkina-Anha **C** (Schemat 60).

Proporcje powstających *syn*- i *anti*-adduktów pochodnych *N*-monozabezpieczonych określałam poprzez pomiar powierzchni pod sygnałami protonów grupy metylowej w widmie ^1H NMR. Natomiast analogiczne proporcje dla *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych aldehydów **155d-f** określałam na drodze chromatografii HPLC na kolumnie Nucleosil 100. Zastosowanie preparatywnej wersji wysokosprawnej chromatografii cieczowej pozwoliło na otrzymanie czystych diastereoizomerów *syn*-**155d-f** i *anti*-**155d-f**. Stereochemię otrzymanych związków określiłam w oparciu o korelacje chemiczne, które będą opisane w Rozdziale III.4.2.

Niskie diastereoselektywności omawianej reakcji zmusiły mnie do poszukiwania innych metod selektywnego wprowadzenia do cząsteczki α -aminoaldehydu dwuwęglowego

fragmentu. Wybrałam reakcję opracowaną przez Ibukę i współpracowników,⁸¹ którzy α -aminoaldehydy otrzymywali poprzez redukcję estrów DIBAL-em a następnie, nie przerabiając mieszaniny reakcyjnej, dodawali do niej chlorek winylomagnezowy (Schemat 59). Zakładali oni, że tworzy się cykliczny kompleks typu **B**, w którym $M=AlR_2$ (Schemat 60). Procedurę tę zastosowałam do *N*-blokowanych L-alaninali (**1a-f**) i otrzymałam wyniki zebrane w Tabeli 9.

Tabela 9. Reakcje addycji *in situ* chlorku magnezowinylowego do aldehydów generowanych z estrów **150a-f** w wyniku redukcji DIBAL-em

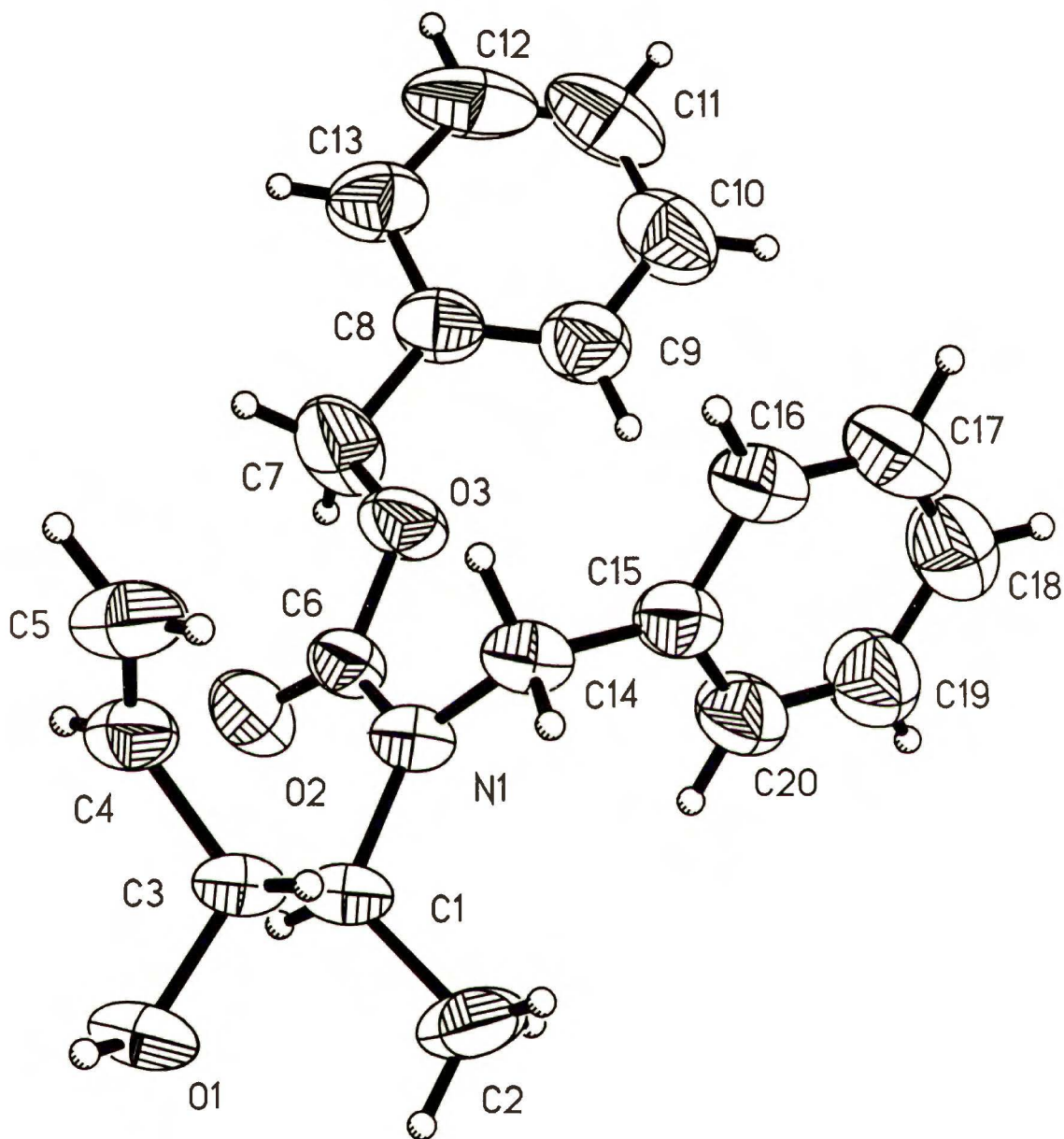
L.p.	Wyjściowy ester	Temp. reakcji [°C]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	150a	0	79 : 21	40*
2	150b	0	80 : 20	56*
3	150c	0	87 : 13	31*
4	150d	0	-	0
5	150e	0 → rt	26 : 74	13*
6	150f	0 → rt	19 : 81	3*

* produkty uboczne

Wyniki potwierdzają założenia wspomnianych wyżej autorów.⁸¹ Tam, gdzie jest możliwe utworzenie α -chelatu, zaobserwowałam wyższą indukcję asymetryczną (Tabela 9, punkty 1, 2, 3). W przypadku *N,N*-dizabezpieczonych związków **150d-e** (Tabela 9, punkty 5, 6) nie ma możliwości utworzenia cyklicznego stanu przejściowego, więc indukcja asymetryczna praktycznie nie ulega zmianie w porównaniu ze zwykłą addycją bromku winylomagnezowego.

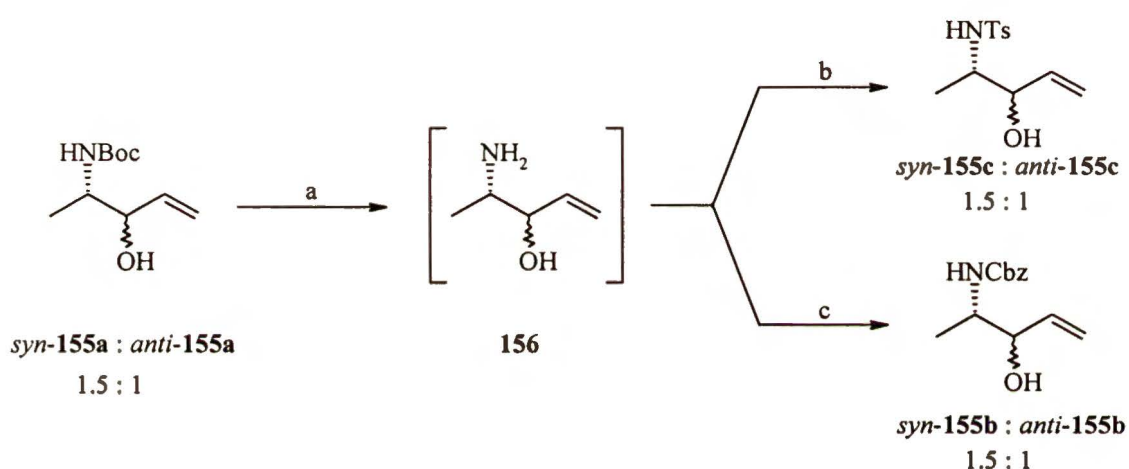
III.4.2. Wyznaczanie konfiguracji *N*-mono- i *N,N*-dizabezpieczonych adduktów **155a-f**

Struktury związków *syn*-**155a** i *anti*-**155a** zostały przypisane w oparciu o dane literaturowe⁸¹. W procesie addycji bromku winylomagnezowego do aldehydu **1a** tworzy się w przewadze diastereoizomer o konfiguracji *syn*. Toteż w celu określenia kierunku indukcji asymetrycznej reakcji z udziałem pozostałych *N*-monozabezpieczonych aldehydów **1b, c**



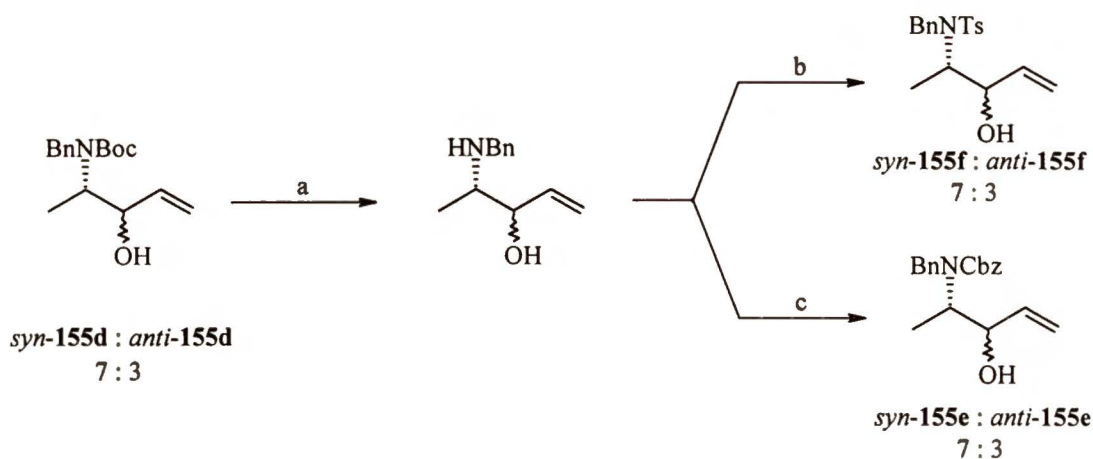
Rysunek 1. Rentgenograficzna struktura związku *anti*-155b.

przeprowadziłam korelacje otrzymanych adduktów do związków o znanej konfiguracji. W tym celu wystarczyło tylko pozamieniać podstawniki na atomie azotu. Ponieważ selektywne usunięcie grupy benzyloksykarbonylowej, a tym bardziej tosyłowej, jest dość trudne, wykorzystałam możliwość łatwego usunięcia grupy *tert*-butoksykarbonylowej wobec kwasu trifluorooctowego⁷³ bez naruszania wiązania podwójnego. Otrzymany w ten sposób addukt **156** poddałam działaniu chloromrówczanu benzylu oraz chlorku *p*-toluenosulfonowego, otrzymując odpowiednie mieszaniny adduktów, w których w przewodzie był diastereoizomer o konfiguracji *syn*, analogicznie jak w wyjściowej mieszaninie (Schemat 61).



Schemat 61. a) TFA, CH₂Cl₂ b) TsCl, NEt₃ c) CbzCl, NaHCO₃

Dzięki możliwości rozdzielenia chromatograficznego metodą preparatywną wysokosprawnej chromatografii cieczowej, otrzymałam czyste *N,N*-dizabezpieczone addukty zarówno o konfiguracji *syn* jak i *anti*. Krystalizacja głównego produktu addycji do *N*-Bn,*N*-Cbz-*L*-alaninalu (**1e**) z układu heksan-octan etylu, doprowadziła do powstania monokryształów o parametrach wystarczających do przeprowadzenia badań rentgenograficznych. Strukturę tego związku przedstawia Rysunek 1. Jednoznacznie więc związkowi temu można było przypisać konfigurację względną *anti*, zatem drugi diastereoizomer jest *syn*-adduktem. W celu przypisania konfiguracji adduktom **155d**, ich mieszaninę w stosunku 7:3 poddałam działaniu kwasu trifluorooctowego, w wyniku czego usunęłam grupą *tert*-butoksykarbonylową. Surowa mieszanina poreakcyjna została potraktowana chloromrówczanem benzylu, w wyniku czego powstały diastereoizomery *syn*-**155e** i *anti*-**155e** w takim samym stosunku (7:3) jak w substracie (Schemat 62).



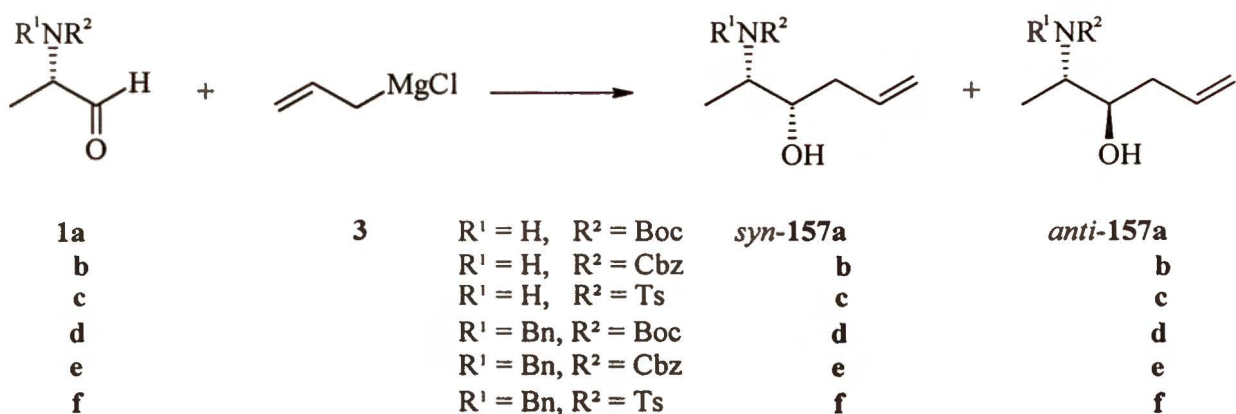
Schemat 62. a) TFA, CH₂Cl₂ b) TsCl, NEt₃ c) CbzCl, NaHCO₃

Znając kierunek indukcji asymetrycznej w reakcji addycji bromku winylomagnezowego do *N*-Bn,*N*-Boc-L-alaninalu (**1d**) łatwo mogłam określić strukturę związków powstających w analogicznej reakcji z użyciem *N*-Bn,*N*-Ts-L-alaninalu (**1f**). Związek *anti*-**155f** również i w tym przypadku był głównym produktem reakcji. Tok postępowania przedstawia Schemat 62. Zatem dla wszystkich *N*-monozabezpieczonych L-alaninali (**1a-c**), niezależnie od rodzaju grupy zabezpieczającej obserwuje się *syn*-diastereoselektywność, a dla *N,N*-dizabezpieczonych (**1d-e**) *anti*-diastereoselektywność. Tak więc, w zależności od doboru grup zabezpieczających, możliwe jest otrzymanie produktów addycji nukleofilowej do L-alaninalu o konfiguracji *syn* lub *anti*.

III.5. C₃-Elongacje *N*-blokowanych L-alaninali

III.5.1. Addycje reagentów allilowych do *N*-mono- i *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninali

Na początku swoich badań nad reakcjami addycji allilowych do *N*-blokowanych α -aminoaldehydów, przeprowadziłam klasyczną reakcję Grignarda.⁶⁴ *N*-Blokowane aldehydy **1a-f** poddałam działaniu chlorku allilomagnezowego (**3**) w tetrahydrofuranie (Schemat 63). Reakcje prowadziłam w atmosferze argonu do całkowitego zaniku substratu (TLC). *N*-Monozabezpieczone aldehydy **1a-c** są mniej reaktywne, na co wskazuje dużo dłuższy czas reakcji niż dla ich *N,N*-dizabezpieczonych analogów **1d-f**, a także wyższa temperatura reakcji (patrz Tabela 10, punkty 1, 2, 3).



Schemat 63

Tabela 10. Wyniki addycji związku 3 do L-alaninali

L.p.	Aldehyd	Temp. reakcji [°C]	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	0	41	57 : 43	31*
2	1b	0	41	56 : 44	50*
3	1c	0	41	59 : 41	46*
4	1d	-78	20	12 : 88	88*
5	1e	-78	18	18 : 82	89*
6	1f	-78	18	12 : 88	81*

*produkty uboczne

Strukturę adduktów allilowych przypisałam w oparciu o widma ¹H NMR: w zakresie 6.0-5.5 ppm pojawia się charakterystyczny multiplet pochodzący od jednego z protonów wiązania podwójnego. W widmach *N,N*-dizabezpieczonych adduktów właśnie ten sygnał posłużył do oszacowania wielkości indukcji asymetrycznej, którą dodatkowo potwierdziłam metodą HPLC na kolumnie LiChrospher-100-NH₂. Dla *N*-monozabezpieczonych adduktów (**157a-d**) do tego celu wykorzystywałam widma ¹H NMR porównując powierzchnię pod sygnałami pochodzącymi od protonów grupy metylowej. Otrzymane wyniki addycji chlorku allilomagnezowego (**3**) nie były zadowalające, szczególnie dla *N*-monozabezpieczonych aldehydów (**1a-c**), ze względu na bardzo słabą zarówno indukcję asymetryczną jak i wydajność chemiczną. Wielkość tej drugiej częściowo wynika z niskiej wydajności

otrzymywania wyjściowych aldehydów (patrz Rozdział III.2.4.), ponieważ do reakcji addycji używałam nieoczyszczonych, z wcześniej wspomnianych przyczyn, aldehydów. Ich *N,N*-dizabezpieczone analogi dawały dobrą *anti*-diastereoselektywność. Wyniki te są zgodne z przewidywaniami, wynikającymi z analizy modeli stereochemicznych; warto podkreślić, że są one podobne do wyników otrzymanych w reakcji addycji związków winylomagnezowych (patrz Rozdział III.4.1.).

W związku z powyższym, postanowiłam poprawić indukcję asymetryczną allilowania α -aminoaldehydów i w tym celu wykorzystałam reakcje addycji allilotrimetylosilanu^{4,72} (38) w obecności kwasów Lewisa. Wybrałam dwa tzw. chelatujące kwasy Lewisa (TiCl₄ i SnCl₄) oraz BF₃·OEt₂, który takich chelatów tworzyć nie może. Wyniki tych addycji przedstawia Tabela 11.

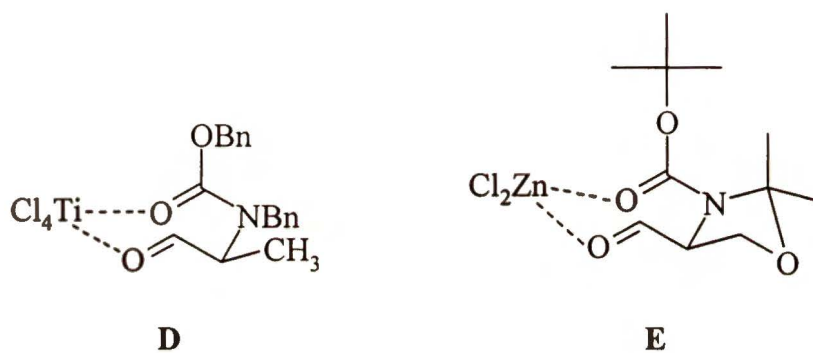
Tabela 11. Wyniki addycji związku 38 do L-alaninali wobec kwasów Lewisa

L.p.	Aldehyd	Kwas Lewisa	Temp. reakcji [°C]	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1b	TiCl ₄	-78	24	58 : 42	98
2	1c	TiCl ₄	-78	22	50 : 50	41**
3	1e	TiCl ₄	-78	25	84 : 16	62*
4	1e	BF ₃ ·Et ₂ O	23	48	12 : 88	83**
5	1d	BF ₃ ·Et ₂ O	-78	18	-	0**
6	1f	BF ₃ ·Et ₂ O	-78	24	7 : 93	85*
7	1e	SnCl ₄	-78	2	50 : 50	96
8	1d	SnCl ₄	-78	18	-	0**
9	1f	SnCl ₄	-78	1.5	34 : 66	34**

* nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

W reakcji *N*-Bn,*N*-Cbz-L-alaninalu (1e) z allilotrimetylosilanem (38) w obecności różnych kwasów Lewisa otrzymałam, w zależności od użytego katalizatora, *anti*-diastereoselektywność 88:12 w przypadku BF₃·Et₂O (Tabela 11, punkt 4), *syn*-diastereoselektywność 84:16 w przypadku TiCl₄ (Tabela 11, punkt 3) lub też całkowity brak selektywności w przypadku SnCl₄ (Tabela 11, punkt 7). Na podstawie tych wyników

możemy postulować, że addycja wobec $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ przebiega przez stan przejściowy typu **C**, postulowany przez Felkina-Anha (patrz Schemat 60). Analogicznie sytuacja powinna wyglądać w przypadku kwasów Lewisa takich jak TiCl_4 i SnCl_4 , ponieważ dla *N,N*-dizabezpieczonego aldehydu nie ma możliwości powstawania α -chelatów. Zatem ten kierunek indukcji asymetrycznej może być obserwowany tylko wtedy, gdy wystąpią czynniki stabilizujące konformację podobną do α -chelatu typu **B**. Dla *N*-Bn,*N*-Cbz-L-alaninalu (**1e**) może to być konformacja **D**, w której atom tytanu jest koordynowany przez atom tlenu grupy aldehydowej i atom tlenu grupy benzoksykarbonylowej (Schemat 64).



Schemat 64

Tworzenie takiego siedmioczłonowego kompleksu **E** postulował Garner,⁸² wyjaśniając wyniki serii cykloaddycji do *N,N*-dizabezpieczonej pochodnej serynalu wobec ZnCl_2 , w których uzyskiwał produkt kontroli α -chelatowej (Schemat 64). Powstawaniem tego kompleksu można także wytłumaczyć brak diastereoselektywności w reakcji addycji do omawianego aldehydu **1e**, prowadzonej wobec SnCl_4 . Prawdopodobnie w tym przypadku powstały kompleks jest mniej stabilny, a obserwowany kierunek indukcji asymetrycznej jest wynikiem konkurencji reakcji addycji przebiegających poprzez siedmioczłonowy kompleks typu **E** dający produkt addycji *syn* oraz poprzez acykliczny stan przejściowy, prowadzący do powstania produktu o konfiguracji względnej *anti*. Analogiczną sytuację można zaobserwować w przypadku addycji pochodnej allilowej do *N*-Cbz-L-alaninalu (**1b**) (Tabela 11, punkt 1). Punkty 4, 5 i 6 w Tabeli 11 przedstawiają wyniki addycji związku **38** do trzech *N,N*-dizabezpieczonych aldehydów **1d-e**, prowadzonej wobec $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Wyniki te ilustrują jak duże znaczenie ma wybór odpowiedniej grupy zabezpieczającej. Najlepszy rezultat

stereochemiczny (*syn:anti*=7:93) otrzymałam dla *N*-Bn,*N*-Ts-L-alaninalu (**1f**), gdy reakcja prowadzona była w temperaturze -78°C i przebiegała z wydajnością 85%. Zamieniając grupę tosyłową na benzyloksykarbonylową, musiałam podwyższyć temperaturę reakcji do 23°C, co w sposób oczywisty wiązało się ze spadkiem indukcji asymetrycznej. W przypadku *N*-Bn,*N*-Boc-L-alaninalu (**1d**) analogiczne reakcje, prowadzone wobec BF₃·Et₂O lub SnCl₄, nie dawały pożądanego adduktu, a tylko skomplikowaną mieszaninę nie identyfikowanych przeze mnie produktów.

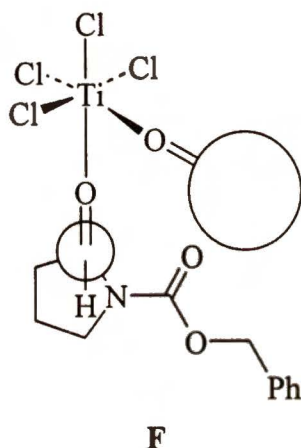
Dla reakcji addycji allilowej do chiralnych aldehydów, prowadzonych wobec TiCl₄, często otrzymuje się wysokie nadmiary diastereoizomeryczne. Niestety prawidłowość ta nie potwierdziła się w przypadku addycji do związków **1a** i **1b** (Tabela 11, punkty 1, 2). Zgodnie z wynikami uzyskanymi przez Kiyookę, i współpracowników⁸³ wpływ na ten fakt mogła mieć ilość użytego kwasu Lewisa. Autorzy ci przebadali trzy różne α-aminoaldehydy i dla każdego z nich uzyskał różne krzywe zależności diastereoselektywności w funkcji ilości dodanego katalizatora (TiCl₄). Mając na uwadze powyższe obserwacje przeprowadziłam analogiczne badania dla czterech L-alaninali z zabezpieczeniami typu: *N*-Cbz (**1b**), *N*-Ts (**1c**), *N*-Bn,*N*-Cbz (**1e**) i *N*-Bn,*N*-Ts (**1f**). Wybór taki podyktowany był koniecznością odpowiedzi na pytanie, czy także w tym przypadku kierunek indukcji zależy od sposobu zabezpieczenia funkcji aminowej w (*N*-mono- czy *N,N*-dipodstawionej) pochodnej i rodzaju grup zabezpieczających. Otrzymane rezultaty zebrałam w Tabeli 12.

Dla *N*-Cbz-L-alaninalu (**1c**) obserwuje się niskie wartości d.e., które praktycznie nie zależą od ilości użytego TiCl₄. We wszystkich przypadkach preferowane jest powstawanie diastereoizomeru *syn*-**157b**. Podobny kierunek indukcji występuje dla *N*-Bn,*N*-Cbz-L-alaninalu (**1e**), dla którego, przy zastosowaniu 0.75-molowego równoważnika TiCl₄, osiągnęłam najwyższą wartość d.e. (80%). Zwiększanie ilości katalizatora powodowało wyraźne zmniejszanie nadmiaru diastereoizomerycznego. Z kolei reakcje z udziałem *N*-Bn,*N*-Ts-L-alaninalu (**1f**) charakteryzowały się odwrotnym kierunkiem indukcji, prowadząc do adduktu *anti*-**157f** jako głównego diastereoizomeru, przy czym najlepszy wynik uzyskałam przy zastosowaniu 0.5-molowego równoważnika TiCl₄ (d.e.=90%), a przy zwiększaniu ilości katalizatora, również w tym przypadku obserwowałam spadek wartości d.e. Podobną zmianę wartości d.e. obserwowali Kiyooka i współpracownicy,⁸³ badając addycję allilotrimetylosilanu (**38**) do *N*-Cbz-L-prolinalu.

Tabela 12. Wpływ ilości TiCl_4 na kierunek indukcji asymetrycznej w reakcji addycji związku **38** do L-alaninali

L.p.	Ilość TiCl_4 [ekwiw.]	Aldehyd	Wydajność [%]	<i>syn</i> : <i>anti</i>
1	0.50	1b	40	60 : 40
2	0.75	1b	99	58 : 42
3	1.00	1b	99	58 : 42
4	1.25	1b	92	55 : 45
5	1.50	1b	86	52 : 48
6	2.00	1b	71	52 : 48
7	0.50	1c	39	50 : 50
8	0.75	1c	0	-
9	1.00	1c	41	50 : 50
10	1.25	1c	0	-
11	1.50	1c	0	-
12	2.00	1c	67	63 : 37
13	0.50	1e	0	-
14	0.75	1e	54	90 : 10
15	1.00	1e	62	84 : 16
16	1.25	1e	79	75 : 25
17	1.50	1e	53	77 : 23
18	2.00	1e	48	69 : 31
19	0.50	1f	49	5 : 95
20	0.75	1f	58	36 : 64
21	1.00	1f	87	32 : 68
22	1.25	1f	88	33 : 67
23	1.50	1f	92	42 : 58
24	2.00	1f	99	34 : 56

Autorzy ci zaproponowali wytłumaczenie obserwowanego zjawiska tworzeniem się kompleksu 2:1 pomiędzy aldehydem i TiCl_4 (F), tak jak pokazano na Schemacie 65. Oczywiście, powstawanie tego typu chelatu tłumaczy wysoką *syn*-diastereoselektywność otrzymaną dla *N*-Bn,*N*-Cbz-*L*-alaninalu (1e). Zatem, skoro dla związku 1f otrzymałam odwrotny kierunek indukcji asymetrycznej, nie tworzy on tego typu kompleksu i reaguje zgodnie z modelem Felkina-Anha.



Schemat 65

α -Aminoaldehydy **1** poddałam w następnej kolejności reakcji z allilocynkiem,⁹ otrzymanym *in situ* z bromku allilowego **4** i cynku, w obecności katalitycznej ilości AlCl_3 w tetrahydrofuranie. Do tak przygotowanego odczynnika dodawałam roztwór odpowiedniego aldehydu w tetrahydrofuranie. Reakcja zachodzi bardzo szybko i z dobrymi wydajnościami co ilustruje Tabela 13.

W warunkach tej reakcji *N*-monozabezpieczone addukty **157a-c** powstają jako mieszaniny diastereoizomerów *syn/anti* w stosunku 1:1, lub też z niewielkim nadmiarem powstaje produkt addycji *anti*. Zupełnie odmienne rezultaty otrzymałam w addycji do *N,N*-dizabezpieczonych aldehydów **1d-f**. W tym przypadku reakcja przebiegała z wysoką lub umiarkowaną *anti*-diastereoselektywnością, zgodnie z modelem Felkina-Anha. Zróznicowanie wyników pochodzi oczywiście od budowy drugiego podstawnika na atomie azotu tzn. Boc, Cbz lub Ts. Najlepszy rezultat otrzymałam dla *N*-Bn,*N*-Ts-*L*-alaninalu (**1f**) (90% d.e.).

Tabela 13. Wyniki addycji allilocynku do L-alaninali

L.p.	Aldehyd	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	1.5	50 : 50	73**
2	1b	3	43 : 57	83**
3	1c	2	45 : 55	43**
4	1d	2	10 : 90	84**
5	1e	1	26 : 74	85*
6	1f	4	5 : 95	87*

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Jak wspomniałam w Przeglądzie Literaturowym, do tej pory ukazała się tylko jedna praca,⁵⁸ w której przedstawiono wyniki allilowania typu Barbiera α -aminoaldehydów na przykładzie pochodnych seryny. Postanowiłam więc gruntowniej zbadać tę ważną także w odniesieniu do α -aminoaldehydów reakcję. L-Alaninale poddane działaniu bromku allilowego (**4**) w obecności cynku, w mieszaninie THF-NH₄Claq.,⁸ dają odpowiednie addukty z wysokimi wydajnościami chemicznymi (Schemat 63, Tabela 14). Mimo iż reakcja przebiega w warunkach wodnych, uzyskane wyniki indukcji asymetrycznej dla *N,N*-diblokowanych aldehydów **1d-f** wskazują, że reakcja przebiega przez stan przejściowy zakładany przez Felkina-Anha, prowadząc do produktów o konfiguracji względnej *anti*.

Tabela 14. Wyniki addycji bromku allilu **4** do α -aminoaldehydów wobec Zn/NH₄Cl

L.p.	Aldehyd	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	2	50 : 50	88*
2	1b	3	50 : 50	93**
3	1c	3	50 : 50	66**
4	1d	3.5	20 : 80	99
5	1e	3	10 : 90	99
6	1f	5	14 : 86	71*

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Jak już wspomniałam wcześniej, asymetryczne wersje reakcji Barbiera nie są jeszcze wystarczająco poznane i trudno jest podać jakiegokolwiek uogólnienia dotyczące np. wpływu metalu na wielkość i kierunek indukcji. Zatem zgodnie z założeniami pracy, wybrane modelowe aldehydy poddałam reakcji z bromkiem allilu (**4**) w obecności uwodnionego chlorku cyny(II) i jodku sodu.¹⁰ Uzyskane wyniki zebrałam w Tabeli 15.

Tabela 15. Wyniki addycji związku **4** do L-alaninali wobec $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

L.p.	Aldehyd	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	18	50 : 50	99
2	1b	18	50 : 50	99
3	1c	1.5	50 : 50	65**
4	1d	2.5	16 : 84	82*
5	1e	1	5 : 95	90*
6	1f	3	7 : 93	99

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Analogiczna reakcja, w której $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ zastąpiłam bezwodnym chlorkiem cynawym, nie daje oczekiwanych adduktów. Oznacza to, że istotny wpływ na przebieg tej reakcji ma woda znajdująca się w sieci krystalicznej soli. Jeśli chodzi o rolę jodku sodowego to przypuszcza się, że reaguje on z bromkiem allilu *in situ*, wytwarzając bardziej reaktywny w reakcjach typu Barbiera jodek allilu. Niestety i w tym przypadku, pomimo wysokich wydajności dla *N*-monoblokowanych L-alaninali (**1a-c**), nie udało mi się uzyskać żadnej diastereoselektywności (Tabela 15, punkty 1, 2, 3). Użycie *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych **1d-f** pozwala otrzymać *anti*-addukty z dobrymi nadmiarami diastereoizomerycznymi (punkty 4, 5, 6).

Poszukując bardziej selektywnej metody allilowania *N*-monozabezpieczonych L-alaninali (**1a-c**) podjęłam próby wykorzystania ich reakcji z bromkiem allilowym (**4**) w obecności magnezu i uwodnionego chlorku miedzi(II) w tetrahydrofuranie (Tabela 16).¹¹ Mimo wielu prób (przedłużanie czasu reakcji, dodawanie większych nadmiarów odczynników, itp.) nie udało mi się doprowadzić tej reakcji do końca, tzn. do zaniku substratu

w TLC, co oczywiście rzutuje na uzyskane wydajności. Zaletą tej reakcji jest jednak to, że uzyskuje się wysoką *anti*-diastereoselektywność dla *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninali (**1d-f**) (Tabela 16, punkty 4, 5, 6). Dla *N*-monozabezpieczonych L-alaninali (**1a-c**) otrzymywane wartości d.e. są znacznie mniejsze (Tabela 16, punkty 1, 2, 3).

Tabela 16. Wyniki addycji związku **4** do L-alaninali wobec Mg/CuCl₂·H₂O

L.p.	Aldehyd	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	22	37 : 63	65**
2	1b	24	40 : 60	53*
3	1c	23	36 : 40	56*
4	1d	20	5 : 95	11****
5	1e	20	10 : 90	30****
6	1f	48	12 : 88	38****

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Kontynuując moje badania podjęłam próby zastosowania allilotrchlorosilanu jako odczynnika allilującego, który do tej pory nie był używany do syntezy pochodnych α -aminoalkoholi. Reakcję przeprowadziłam w *N,N*-dimetyloformamidzie w temperaturze 0°C,⁸⁴ a uzyskane wyniki zebrałam w Tabeli 17.

Tabela 17. Wyniki addycji allilotrchlorosilanu do L-alaninali

L.p.	Aldehyd	Czas reakcji [godz]	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	1a	5	75 : 25	90**
2	1b	3	75 : 25	87*
3	1c	2	75 : 25	20**
4	1d	2	5 : 95	29**
5	1e	5	5 : 95	72*
6	1f	8	23 : 77	64*

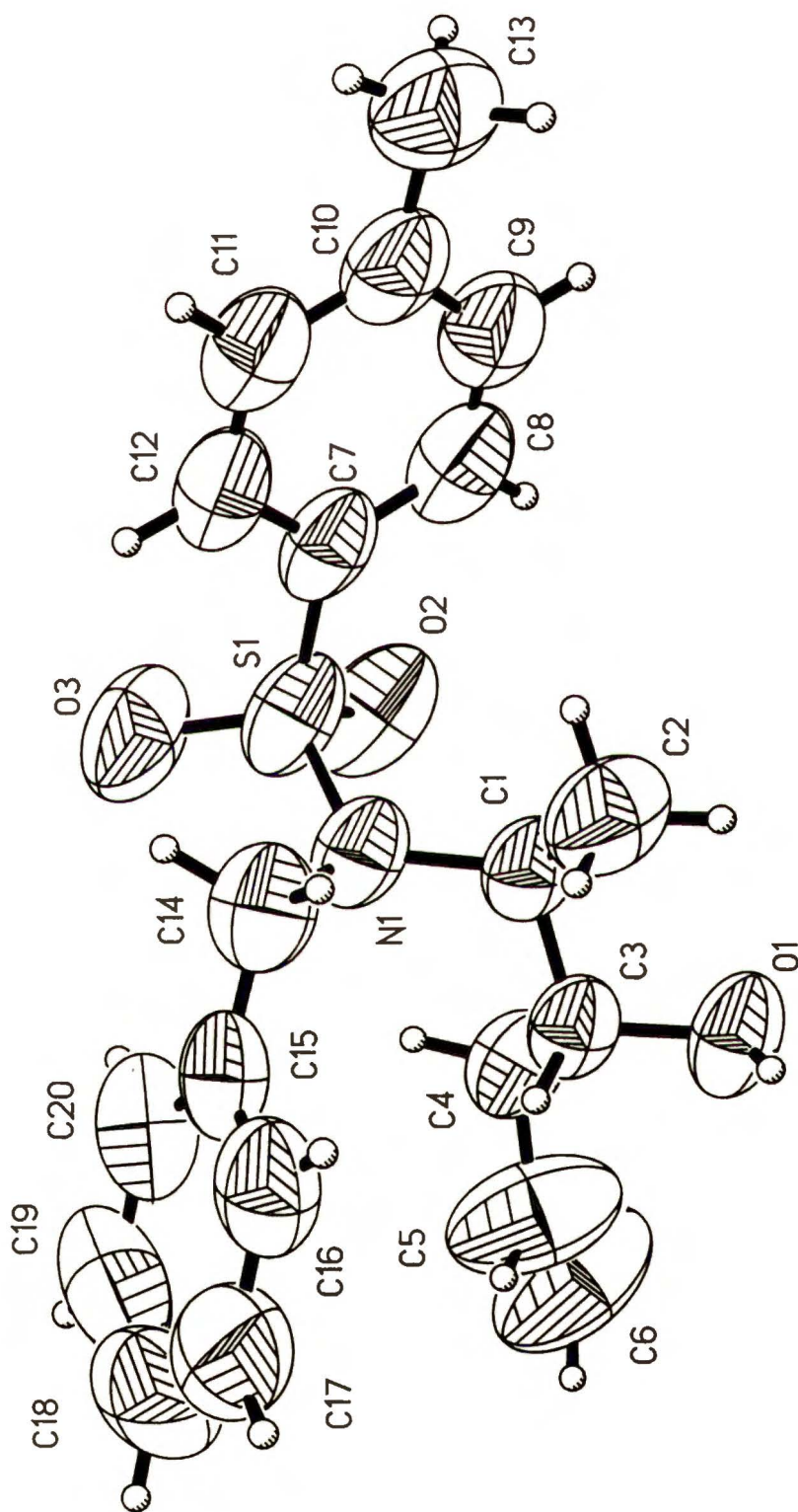
*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Metoda ta okazała się owocna, gdyż uzyskałam znaczącą *syn*-diastereoselektywność dla *N*-monozabezpieczonych aldehydów **1a-c** (Tabela 17, punkty 1, 2, 3) i bardzo dobrą *anti*-diastereoselektywność dla *N,N*-dizabezpieczonych aldehydów **1d-f** (punkty 4, 5). Kierunek indukcji w tych reakcjach jest zgodny z postulowanymi modelami: cykliczny stan przejściowy typu **B** (Schemat 60) dla aldehydów **1a-c** i acykliczny stan przejściowy typu **C** dla aldehydów **1d-f**. Wydajności reakcji były na ogół zadowalające, jeżeli weźmie się pod uwagę fakt, że są one liczone jako sumaryczne wydajności sekwencji reakcji utleniania i addycji. W przypadku *N*-Ts-L-alaninalu (**1c**), słaba wydajność spowodowana jest powstawaniem produktu cyklicznego **154** podczas utleniania alkoholu (por. Schemat 57). Natomiast w przypadku *N*-Bn,*N*-Boc-L-alaninalu (**1d**) za niską wydajność odpowiedzialna jest duża ilość produktów ubocznych.

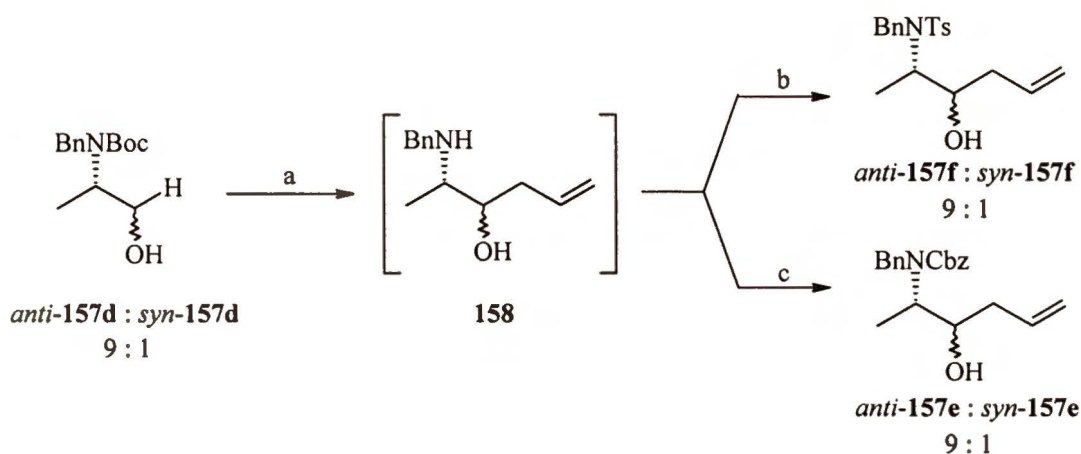
III.5.2. Korelacje chemiczne

Addukty *syn*-**157f** i *anti*-**157f**, pochodzące z *N*-Bn,*N*-Ts-L-alaninalu (**1f**), udało mi się rozdzielić chromatograficznie na czyste diastereoizomery. Główny z nich po przekrystalizowaniu z mieszaniny heksan-octan etylu dał odpowiednie do analizy rentgenostrukturalnej monokryształ. Analiza ta wykazała, że związek posiada konfigurację względną *anti* (Rysunek 2). Informacja ta pozwoliła mi określić konfigurację produktów addycji do *N,N*-dizabezpieczonych L-alaninali (**1d-f**), analogicznie jak zrobiłam to w oparciu o wyniki dyfraktometryczne dla adduktów winylowych.

Korelację analogiczną do tej przeprowadzonej dla adduktów winylowych (**155**) dla mieszaniny adduktów *syn*-**157f**/*anti*-**157f** w proporcji 1:9, otrzymanej w reakcji addycji bromku allilu w obecności cynku i chlorku glinu. Podziałam na nią kwasem trifluoroctowym, w celu usunięcia zabezpieczenia *N*-Boc. Następnie surowy produkt poddałam reakcji odpowiednio z chlorkiem *p*-toluenosulfonowym lub chloromrówczanem benzylu otrzymując mieszaniny adduktów *syn*-**157e** lub **157f** i *anti*-**157e** lub **157f** (Schemat 66). W obu przypadkach stosunek diastereoizomerów *syn/anti* był taki sam jak w wyjściowej mieszaninie związków **157d**.



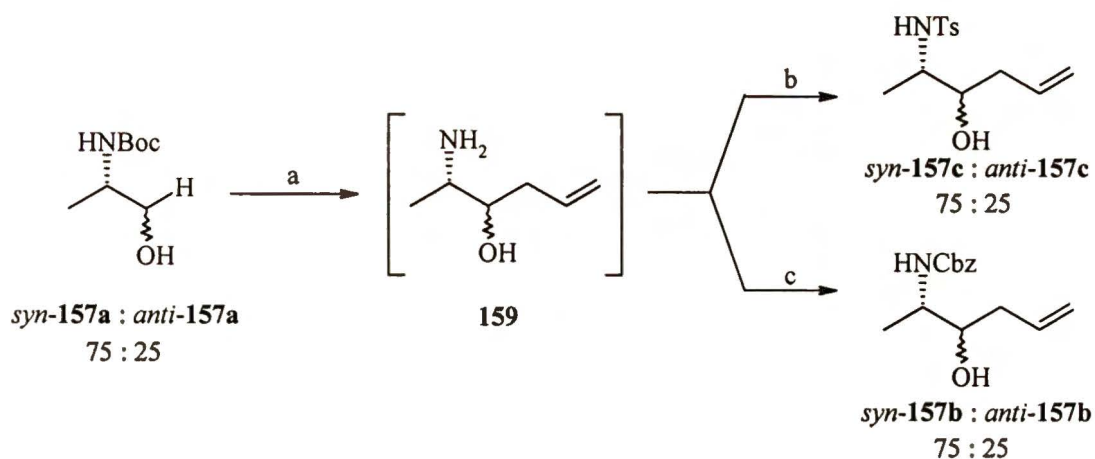
Rysunek 2. Rentgenograficzna struktura związku *anti*-157f



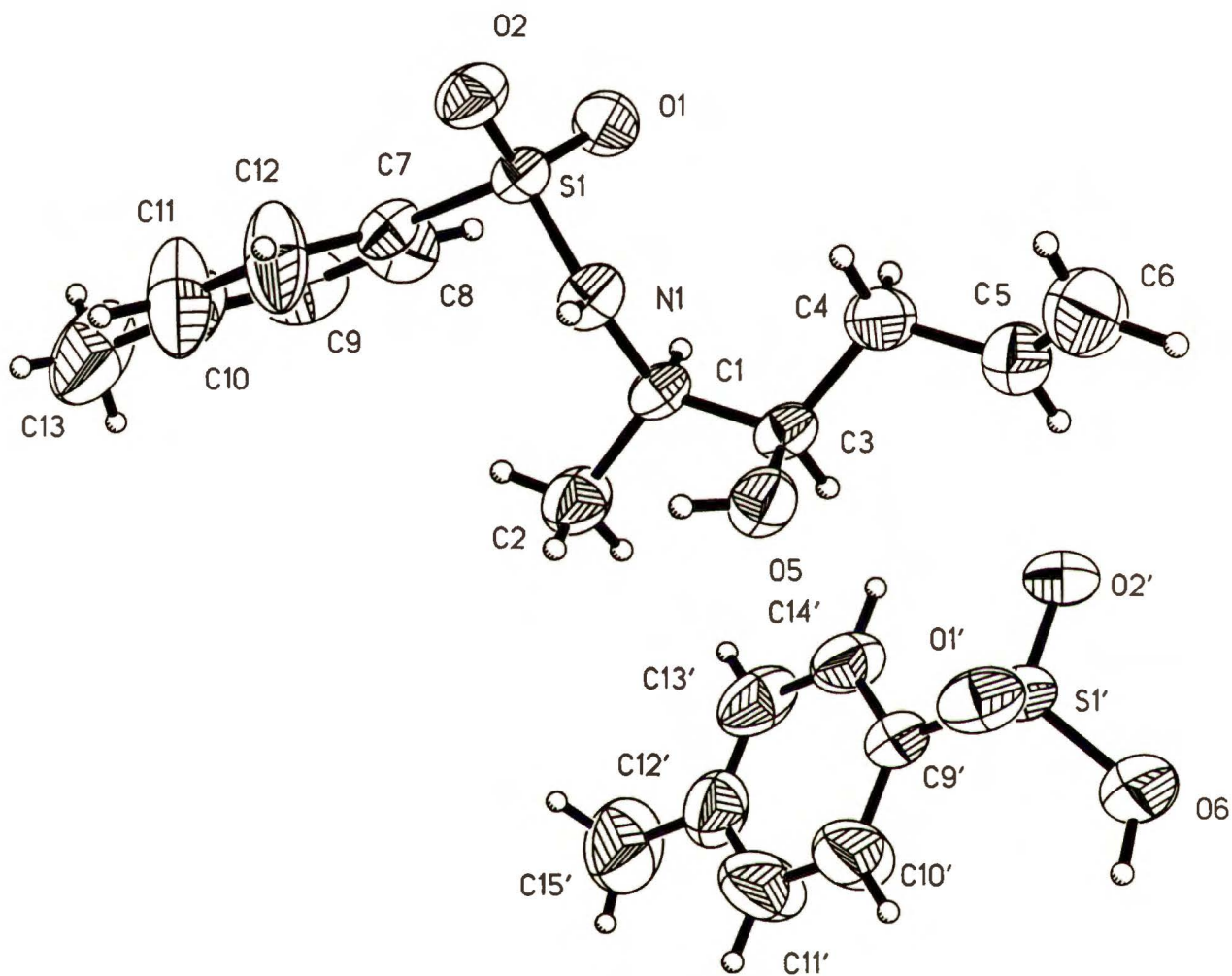
Schemat 66. a) TFA, CH₂Cl₂ b) TsCl, NEt₃ c) CbzCl, NaHCO₃

W ustaleniu konfiguracji *N*-monozabezpieczonych produktów addycji (**157a-c**), również okazała się pomocna analiza rentgenostrukturalna. Krystalizacja mieszaniny adduktów, pochodzących z *N*-Ts-L-alaninalu (**1c**) (*syn:anti*=75:25), z układu heksan-octan etylu, pozwoliła na otrzymanie kryształów głównego adduktu w postaci diastereoizomerycznie czystej. Strukturę związku **157c** o konfiguracji *syn* przedstawia Rysunek 3.

Kierunek indukcji asymetrycznej dla pozostałych dwóch *N*-blokowanych mieszanin adduktów ustaliłam w oparciu o korelacje chemiczne (Schemat 67), analogicznie do opisanych poprzednio. Uzyskane wyniki korelacji chemicznej wskazują, że dla każdego *N*-monozabezpieczonego alaninalu głównym produktem tworzącym się w reakcjach addycji, jest *syn*-addukt allilowy.



Schemat 67. a) TFA, CH₂Cl₂ b) TsCl, NEt₃ c) CbzCl, NaHCO₃

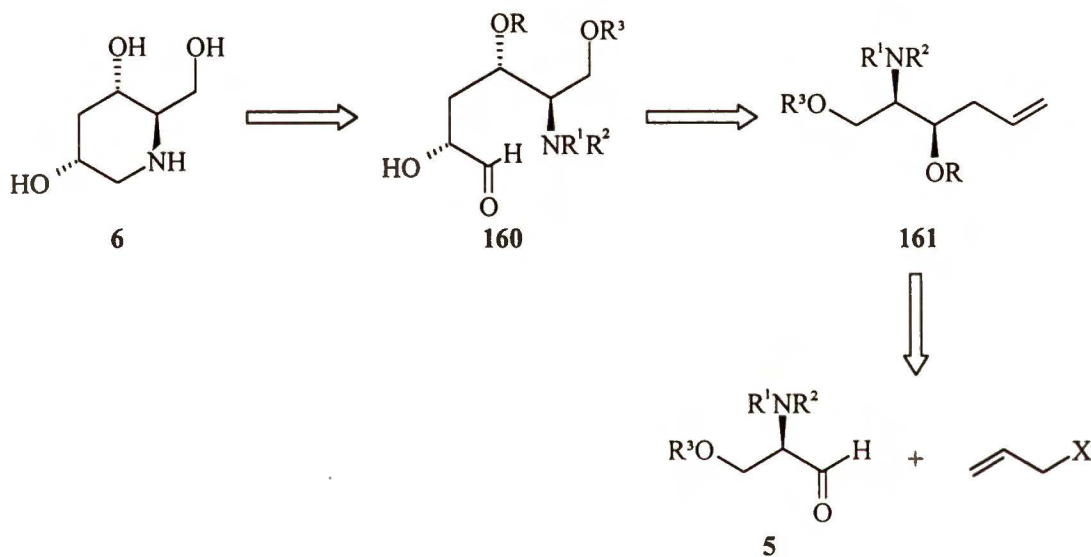


Rysunek 3. Rentgenograficzna struktura związku **157c**.

III.6. Synteza 1,3-dideoksynojirimycyny

Polihydroksypiperydyny są potencjalnymi inhibitorami glikozydaz, dlatego uważa się, że mogą mieć one znaczenie jako leki.^{85,86} Dotychczas opisane metody ich syntezy^{1,87-89} zazwyczaj opierają się na przekształceniach naturalnych D-pentoz lub D-heksoz. W 1994 roku Johnson i współpracownicy⁹⁰ opisali nową metodę, w której wykorzystali enzymatyczną dysymetryzację cyklopentadienu.

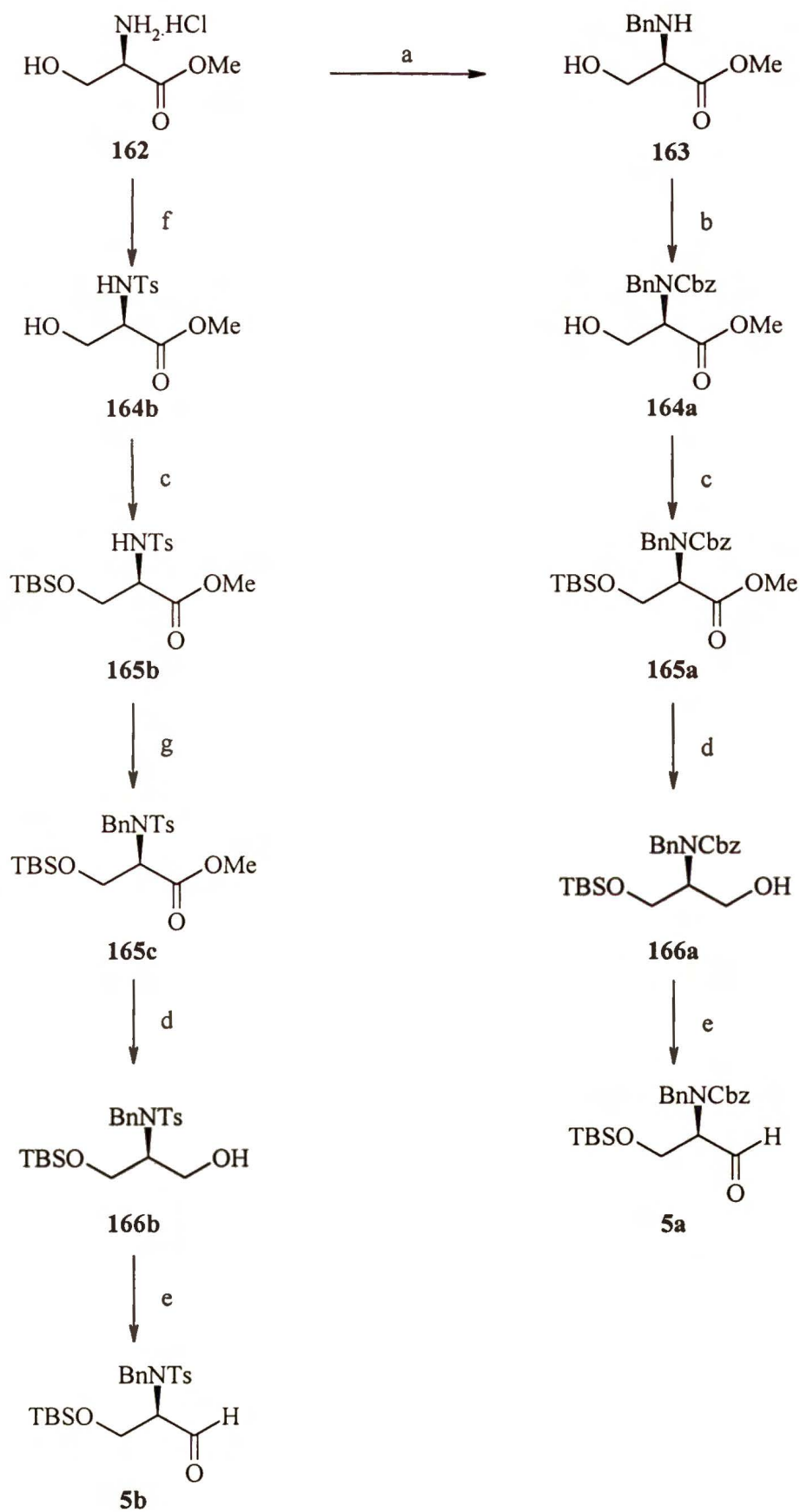
Prosta analiza retrosyntetyczna (Schemat 68) tytułowego związku **6** wskazuje na możliwość wykorzystania w jego syntezie reakcji addycji allilowej do pochodnej D-seryny.



Schemat 68

III.6.1. Zabezpieczanie grup funkcyjnych w D-serynie

Zgodnie z analizą retrosyntetyczną, głównym etapem syntezy związku **6** powinna być diastereoselektywna reakcja addycji pochodnej allilowej do odpowiednio zabezpieczonego D-serynalu **5**. W przypadku L-alaninali *anti*-diastereoselektywność występowała wtedy, gdy grupa aminowa w aldehydzie była podwójnie zabezpieczona. Zatem do syntezy totalnej 1,3-dideoksynojirimycyny (**6**) musiałam użyć *N,N*-dizabezpieczonej pochodnej D-seryny. Dodatkowo, grupę hydroksylową postanowiłam zabezpieczyć chlorkiem *tert*-butylodimetylosililowym.



Schemat 69. a) 1) PhCHO, NEt₃ 2) NaBH₄ b) CbzCl, NaHCO₃ c) TBSCl, imidazol
 d) LiBH₄ e) NaOCl, TEMPO f) TsCl, NEt₃ g) BnBr, Na₂CO₃

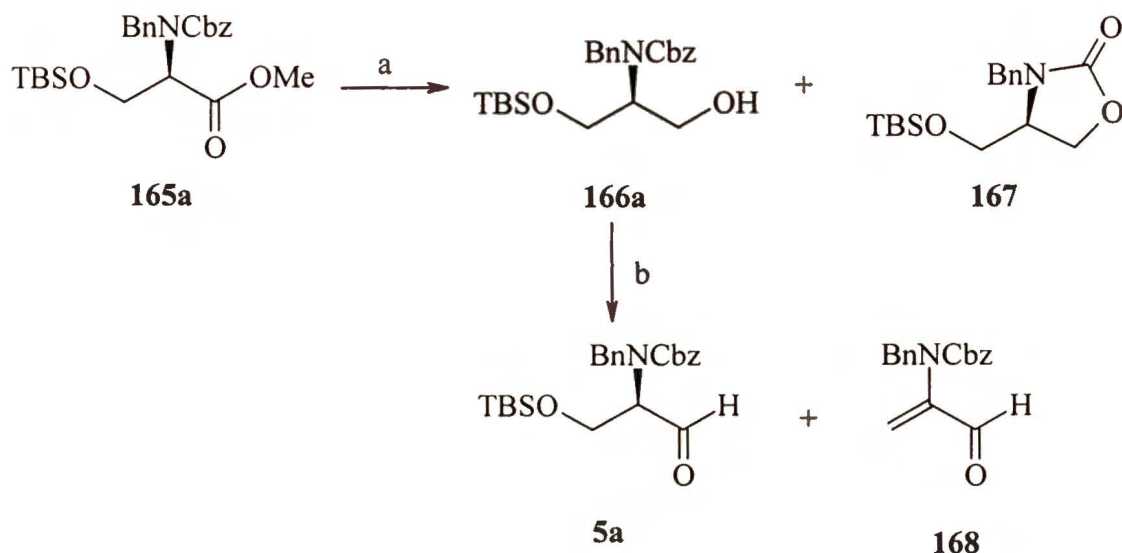
D-Serynę poddałam działaniu chlorku tionylu w metanolu,⁶⁸ otrzymując w ten sposób chlorowoderek jej estru metylowego (**162**). Selektywne monobenzylowanie przeprowadziłam metodą opisaną przez Thompsona,⁷⁰ polegającą na reakcji związku **162** z aldehydem benzoesowym w obecności trietyloaminy, a następnie redukcji utworzonej iminy borowodorkiem sodowym. Otrzymany ester metylowy *N*-benzylo-D-seryny (**163**) przeprowadziłam następnie w jego *N*-Bn,*N*-Cbz-pochodną (**164a**), stosując chloromrówczan benzyłu, analogicznie do procedur opisanych dla L-alaniny. Otrzymany związek **164a** poddałam reakcji z chlorkiem *tert*-butylo-dimetylosililowym wobec imidazolu⁹¹ (Schemat 69), otrzymując trizabezpieczoną pochodną D-seryny **165a**.

Widma ¹H NMR tego związku są zbyt mało czytelne, ponieważ obserwuje się w nich poszerzenia sygnałów wynikające z zahamowanej rotacji analogicznie jak dla odpowiednich pochodnych alaniny. Zatem, aby otrzymać bardziej czytelne widma, nadające się do porównań, postanowiłam otrzymać pochodną *N*-Bn,*N*-TS,*O*-TBS-D-seryny **5b**. W tym przypadku zastosowałam inną niż poprzednio sekwencję reakcji, pokazaną na Schemacie 69.

III.6.2. Otrzymywanie D-serynali

Grupę estrową w pochodnej *N*-Bn,*N*-Ts,*O*-TBS-D-seryny **165c** zredukowałam borowodorkiem litu z wysoką wydajnością. Niestety w przypadku redukcji estru **165a** jako produkt uboczny tworzy się oksazolidynon **167** (Schemat 70). Utrzymując temperaturę reakcji na poziomie 0°C i stosując do przerobu mieszaniny reakcyjnej 0.3M kwas solny udało mi się znacznie ograniczyć powstawanie tego niepożądanego produktu.

Utlenianie otrzymanych α -aminoalkoholi **166a** i **166b** prowadziłam metodą TEMPO (Schemat 70), gdyż zgodnie z wynikami badań prowadzonych w naszym Zespole pozwala ona uzyskać aldehydy enancjomerycznie czyste i z najlepszymi wydajnościami chemicznymi w porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi metodami. W przypadku *N*-Bn,*N*-Cbz,*O*-TBS-D-serynolu (**166a**), zbyt długie utlenianie powoduje powstawanie produktu ubocznego, któremu na podstawie widm NMR przypisałam strukturę **168** (Schemat 70).



Schemat 70

III.6.3. Addycje allilowe do *N,N,O*-trizabezpieczonych-*D*-serynali

Otrzymane przez mnie blokowane *D*-serynale **5a** i **5b** poddałam wcześniej opisanym reakcjom typu Barbiera oraz reakcji z allilotrichlorosilanem. Czasy reakcji uzależnione były od zastosowanej metody i budowy substratu. Dla reakcji aldehydu **5a** z allilotrichlorosilanem otrzymałam mieszaninę adduktów *syn/anti* (2:8) z wydajnością 45%. Natomiast dla aldehydu **5b** wyniki były dużo gorsze i obserwowałam znaczne ilości produktów ubocznych. Strukturę otrzymanych adduktów *syn-161a* i *anti-161b* wyznaczyłam w oparciu o widma ^1H NMR, porównując je z danymi wzorcowymi otrzymanymi przez Prokopowicza.⁷² Główny produkt ma konfigurację względną *anti*, podobnie jak dla pozostałych reakcji, czyli tych prowadzonych wobec $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$, Zn/AlCl_3 i $\text{SnCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$, których wyniki przedstawiają Tabele 18 i 19.

Tabela 18. Wyniki addycji allilowych do *N*-Bn,*N*-Cbz,*O*-TBS-*D*-serynalu

L.p.	Warunki reakcji	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	4 , Zn / NH_4Cl , 5 godz.	18 : 82	96
2	4 , Zn / AlCl_3 , 0.5 godz.	20 : 80	99
3	4 , $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NaI, 1 godz.	11 : 89	81*
4	38 , DMF, 3 godz.	21 : 79	45*

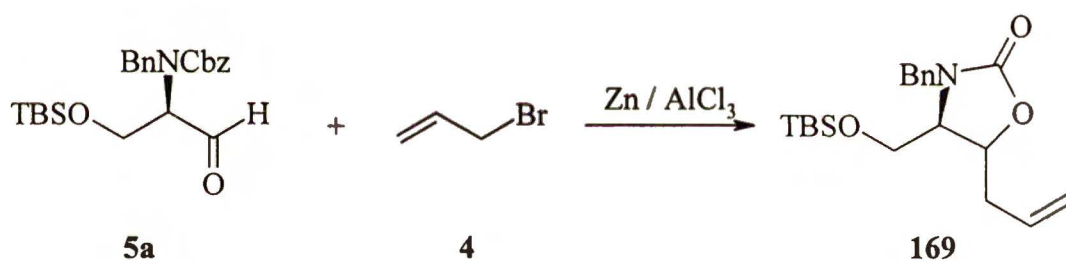
*produkty uboczne

Tabela 19. Wyniki addycji allilowych do *N*-Bn,*N*-Ts,*O*-TBS-D-serynalu

L.p.	Warunki reakcji	<i>syn</i> : <i>anti</i>	Wydajność [%]
1	4 , Zn / NH ₄ Cl, 3 godz.	15 : 85	78**
2	4 , Zn / AlCl ₃ , 3 godz.	12 : 88	90*
3	4 , SnCl ₂ ·2H ₂ O, NaI, 1.5 godz.	17 : 83	67**
4	38 , DMF, 5 godz.	36 : 64	8**

*nieprzereagowany aldehyd, **produkty uboczne

Zbytne przedłużanie reakcji allilowania w obecności Zn/AlCl₃, a także prowadzenie jej ze zbyt dużym nadmiarem cynku i bromku allilowego powoduje, że głównie tworzy się niepożądany związek **169** (Schemat 71).



Schemat 71

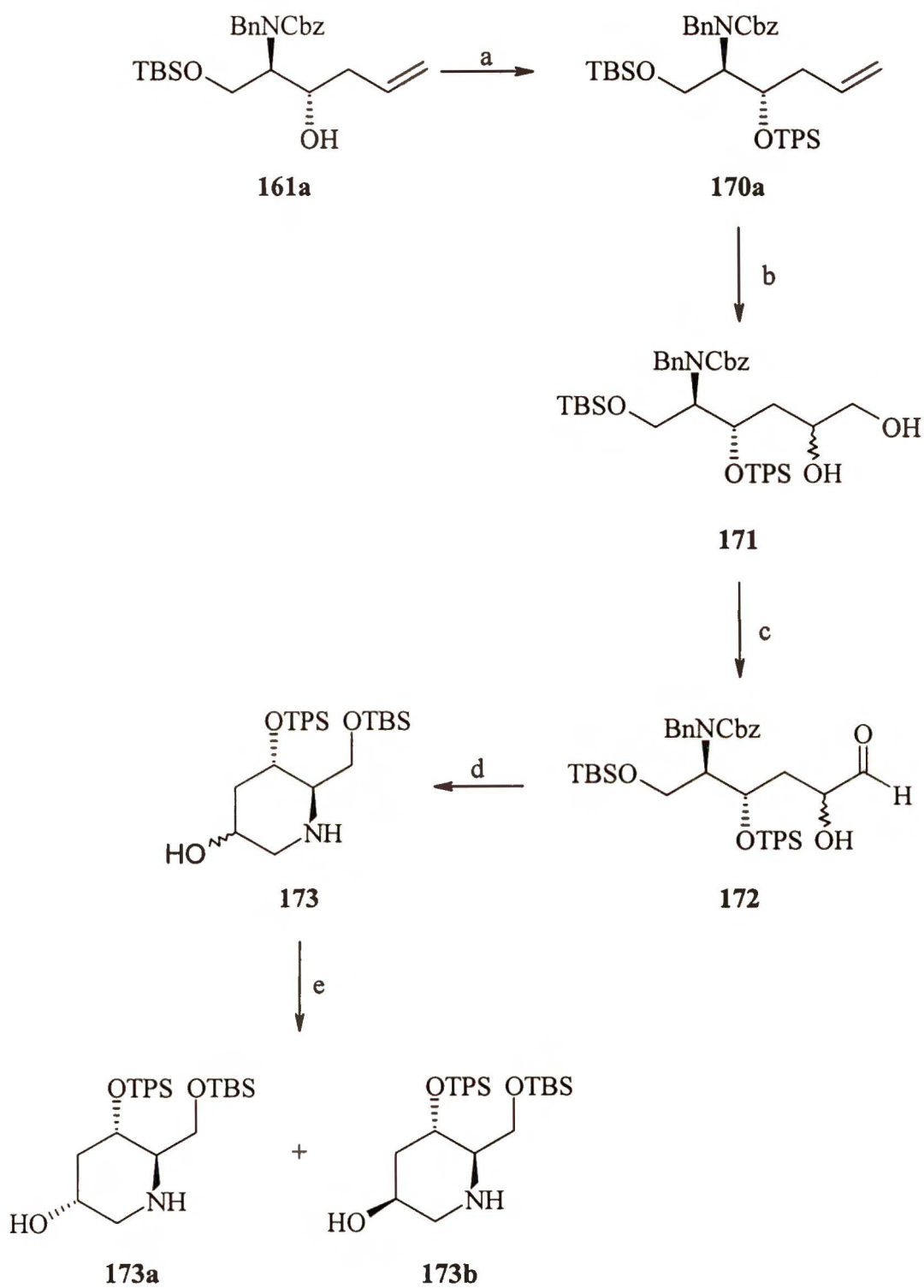
Wszystkie reakcje allilowania z udziałem *N*-Bn,*N*-Cbz-*O*-TBS-serynalu (**5a**) przebiegały z *anti*-diastereoselektywnością tzn. przez niechelatujący stan przejściowy typu Felkina-Anha (Schemat 60, C). W przypadku *N*-blokowanych alaninali **1** nie obserwowałam zmiany kierunku indukcji asymetrycznej w zależności od rodzaju drugiego podstawnika na atomie azotu i wszystkie reakcje przebiegały według modelu niechelatującego. Badane przeze mnie dwa serynowe aldehydy **5a** i **5b** podobnie różnią się tylko jednym zabezpieczeniem, zatem przez analogię można z dużą dozą prawdopodobieństwa stwierdzić, że skoro dla *N*-Bn,*N*-Cbz-*O*-TBS-D-serynalu (**5a**) w reakcjach w przewodzie powstaje *anti*-diastereoizomer, to dla *N*-Bn,*N*-Ts,*O*-TBS-D-serynalu (**5b**) ten izomer tworzy się także w przewodzie.

III.6.4. *syn-Dihydroksylacja*

Do dalszych badań wybrałam *anti*-addukt **161a**, otrzymany na większą skalę metodą z użyciem $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{NaI}$, posiadający właściwą konfigurację oraz odpowiednie zabezpieczenia na atomie azotu, które w kluczowym etapie cyklizacji miały być usunięte w reakcji uwodornienia. Aby uniemożliwić utworzenie pierścienia furanowego, funkcję hydroksylową w addukcie **161a** zabezpieczyłam grupą trifenylosililową (TPS) (Schemat 72).

Pierwszą próbą dihydroksylacji była klasyczna reakcja *anti*-adduktu **161a** z czterotlenkiem osmu wobec NMO. Po przerobieniu otrzymałam mieszaninę diastereoizomerycznych dioli. Analiza chromatograficzna (HPLC) wykazała, że powstają one w stosunku 1:1.

Po zabezpieczeniu grupy hydroksylowej w addukcie **161a** i **161b** miałam nadzieję, że dość duży podstawnik w tej pozycji spowoduje uprzywilejowane podejście odczynnika utleniającego z jednej tylko strony. Niestety, analogiczna reakcja dihydroksylacji (Schemat 72) dała taki sam rezultat jak poprzednio dla substratu z wolną grupą hydroksylową. Po wykonaniu tych prób stwierdziłam, że w tym przypadku nie jest możliwe otrzymanie wysokiej 1,3-indukcji asymetrycznej i postanowiłam wykorzystać proces asymetrycznej dihydroksylacji opracowany ostatnio przez Sharplessa. Użyłam do tego celu dostępny w handlu odczynnik pod nazwą AD-mix α , będący mieszaniną wszystkich komponentów, włącznie z chiralnym katalizatorem. Pomimo prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, co z oczywistych powodów daje obniżenie indukacji asymetrycznej, nie otrzymałam pożądanego diolu. W mieszaninie reakcyjnej cały czas pozostawał nieprzereagowany aldehyd. Postanowiłam więc przeprowadzić analogiczną reakcję ale dodając odpowiednie reagenty każdy osobno. Tym razem otrzymałam produkty dihydroksylacji, niestety w podobnie jak poprzednio diastereoizomery (**171**) powstawały w stosunku 1.2:1. Proces dihydroksylacji powyższych związków **170**, jak wskazują na to wstępne próby, wymaga zakrojonych na szerszą skalę badań. W tej sytuacji dalsze etapy syntezy przeprowadziłam na mieszaninie diastereoizomerów.



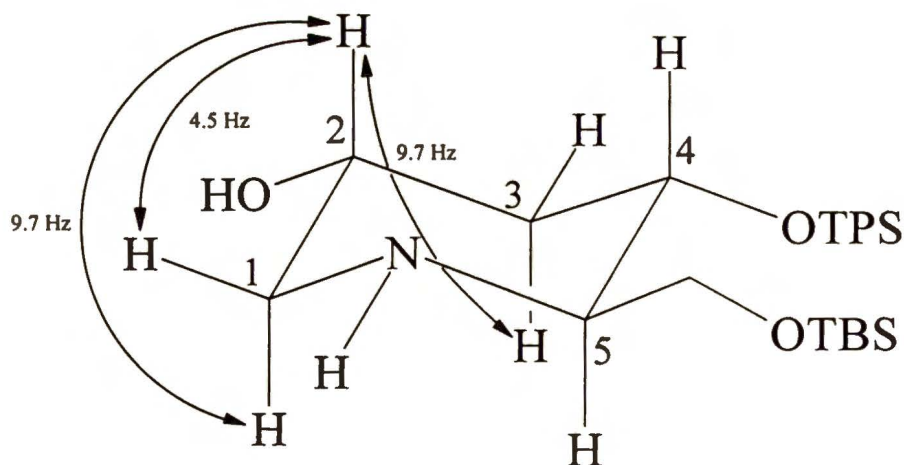
Schemat 72. a) Ph_3SiCl , pirydyna b) OsO_4 , NMO c) TEMPO d) H_2 / $\text{Pd}(\text{C})$

III.6.5. Reakcje cyklizacji

Pierwszorzędową grupę hydroksylową w diolu **171** poddałam reakcji utlenienia metodą TEMPO (Schemat 72). Powstały aldehyd **172** prawdopodobnie izomeryzuje, gdyż po zwykłym przerobieniu, chromatografii czy też dłuższym staniu w roztworze metanolowym w temperaturze pokojowej, pojawia się w TLC plamka drugiego produktu, co utrudnia analizę produktu reakcji utleniania.

Surowy produkt powyższej reakcji, po rozpuszczeniu w metanolu (w innych rozpuszczalnikach dogodnych do reakcji wodorowania aldehyd **172** jest również nietrwały) poddałam działaniu wodoru w obecności palladu (Degussa) w aparacie *Parra*. Po 24 godz. prowadzenia reakcji zaobserwowałam zanik substratu (TLC). Po odsączeniu katalizatora, zateżeniu i chromatografii w układzie chloroform-metanol wyizolowałam dwa związki. Analiza widm ^1H , ^{13}C NMR a także widm korelacyjnych pozwoliła przypisać im strukturę diastereoizomerycznych produktów cyklizacji (**173a**, **173b**) (Schemat 72).

Stereochemię otrzymanych związków **173a** i **173b** określiłam w oparciu o widma ^1H NMR. Dla związku mniej polarnego **173a** wykonałam widma korelacyjne ^1H - ^{13}C NMR oraz ^1H - ^1H NMR. Pozwoliło to na przypisanie wszystkich sygnałów odpowiednim protonom. Ponadto wykonałam widmo ^1H NMR z dodatkiem D_2O , co dało możliwość odczytania prawie wszystkich stałych sprzężenia. Analiza tych danych pozwoliła określić konfigurację atomu węgla C_2 . Sygnał pochodzący od protonu w pozycji 2 jest dubletem-dubletów-trypletów o dwóch dużych stałych sprzężenia ($J_{d1}=J_{d2}=9.7$ Hz) i jednej małej ($J=4.5$ Hz) (Schemat 73).



Schemat 73

Takie wartości stałych sprzężenia można zaobserwować tylko wtedy, gdy proton H-2 znajduje się w pozycji aksjalnej, a zatem atom węgla C-2 ma konfigurację R. W związku z tym drugi diastereoizomer na węglu C-2 ma konfigurację S, którą przy użyciu reakcji Mitsunobu można odwrócić i otrzymać wyłącznie diastereoizomer o pożądanej konfiguracji.

IV. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki badań przyczyniają się do pogłębienia naszej wiedzy o α -aminoaldehydach i ich reakcjach, co w efekcie powinno ułatwić ich wykorzystanie w szeroko pojętej syntezie organicznej, jako chiralnych bloków budulcowych. Wartość tych wyników podnosi fakt opracowania bardzo efektywnej metody otrzymywania *N*-blokowanych α -aminoaldehydów na drodze utleniania odpowiednich aminoalkoholi podchlorynem sodu w obecności wolnego rodnika TEMPO. Wykazałam przy tym, że metodą tą otrzymuje się różnorodnie zabezpieczone α -aminoaldehydy z niezwykle wysoką czystością enancjomeryczną.

Przeprowadzenie modelowych badań addycji winylowych i allilowych do serii *N*-zabezpieczonych L-alaninali pozwoliło na głębsze wniknięcie w problem indukcji asymetrycznej w tych układach, jak również na próbę ilościowego podejścia do tego zagadnienia. Wyniki badań stereochemicznych aspektów addycji ugruntowują nasze poglądy na temat przestrzennego przebiegu tej reakcji.

Prosta addycja winylowego odczynnika Grignarda, w zależności od sposobu zabezpieczenia funkcji aminowej w L-alaninalach, daje *syn*- lub *anti*-addukty. Dla *N*-monozabezpieczonych aldehydów powstają w przewadze addukty o konfiguracji *syn* tworzące się na skutek przebiegu reakcji poprzez cykliczny stan przejściowy, w którym czynnikiem stabilizującym jest wiązanie wodorowe. Addycja taka w obecności DIBAL-u prowadzi do wzrostu indukcji asymetrycznej, gdyż wówczas możliwe jest utworzenie α -chelatu z jonami metalu. Dla *N,N*-dizabezpieczonych aldehydów w reakcjach addycji obecność drugiego zabezpieczenia na atomie azotu uniemożliwia utworzenie się cyklicznego stanu przejściowego, co w konsekwencji powoduje, że reakcja przebiega zgodnie z modelem Felkina-Anha, dając w przewadze addukt o konfiguracji *anti*.

Z kolei badania reakcji allilotrimetylosilanu z *N*-Bn,*N*-Cbz-L-alaninalem wobec kwasów Lewisa pozwoliły na otrzymanie adduktów *syn*, kiedy reakcja prowadzona jest wobec TiCl_4 i *anti* w przypadku użycia jako katalizatora $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Okazało się, że TiCl_4 i SnCl_4 uważane za kwasy Lewisa o podobnym działaniu dają zupełnie różne wyniki, a mianowicie w reakcji prowadzonej wobec SnCl_4 nie obserwowaliśmy znacznej indukcji asymetrycznej. Wytłumaczeniem powstawania w reakcji wobec TiCl_4 w przewadze

syn-adduktu, może być tworzenie się kompleksu γ -chelatowego. W tych warunkach SnCl_4 może tworzyć dużo słabszy γ -chelatek, reakcja przebiega przez stan przejściowy postulowany przez Felkina-Anha.

Interesujące są także wyniki reakcji addycji allilowych, a szczególnie te biegnące w warunkach reakcji Barbiera. Rezultaty reakcji bromku allilu z *N*-podstawionymi L-alaninami wobec różnych metali wskazują, że reakcja typu Barbiera jest interesującą alternatywą dla reakcji addycji związków metaloorganicznych. Jest ona bardzo wygodna i wydajna z syntetycznego punktu widzenia, a wyniki badań stereochemicznych szczególnie dla *N,N*-dizabezpieczonych L-alanin czynią ją bardzo użyteczną w diastereoselektywnej syntezie nienasyconych α -aminoalkoholi. *N,N*-Dipodstawione L-alaniny reagują z bromkiem allilu według modelu Felkina-Anha, dając w przewadze addukty o konfiguracji *anti*. Natomiast związki *N*-monozabezpieczone, które w wyniku addycji metaloorganicznych dają w przewadze produkty addycji *syn*, będące wynikiem utworzenia się w stanie przejściowym α -chelatu, w warunkach reakcji Barbiera nie pozwalają na otrzymanie jakiegokolwiek indukcji asymetrycznej.

Wykorzystanie allilotrichlorosilanu jako odczynnika allilującego pozwoliło uzyskać zadowalające wielkości nadmiaru diastereoizomerycznego dla obu typów *N*-zabezpieczonych L-alanin.

Przedstawione wyniki badań dowodzą, że można sterować kierunkiem indukcji asymetrycznej występującej w reakcji addycji do chiralnych α -aminoaldehydów. Można tego dokonać przez odpowiedni dobór grup zabezpieczających w substracie oraz przez zmianę warunków reakcji. Najwyższa uzyskana przez mnie *anti*-diastereoselektywność, wynosząca 90% (95:5), jest w pełni satysfakcjonująca, natomiast *syn*-diastereoselektywność wynosząca 50% (75:25), mogłaby być prawdopodobnie zwiększona przez wprowadzenie czynników bardziej stabilizujących cykliczny stan przejściowy.

Na podstawie moich badań można stwierdzić, że istotny jest rodzaj grup zabezpieczających, który ma wpływ na wielkość indukcji asymetrycznej, a czasami także na wydajność chemiczną reakcji.

Opracowanie warunków wysoce diastereoselektywnej syntezy modelowych *anti*-adduktów allilowych z L-alaniny pozwoliło na otrzymanie tego rodzaju adduktów z D-seryny, które są prekursorami 1,3-dideoksynojirimycyny, związku o potencjalnym działaniu

biologicznym. Otrzymanie ich w reakcji typu Barbiera umożliwiło syntezę tego aminocukru z wydajnością całkowitą 25%, liczoną na wyjściowy ester metylowy D-seryny.

V. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

Wszystkie rozpuszczalniki organiczne stosowane w przedstawionych poniżej procedurach oczyszczałam zgodnie z ogólnie przyjętymi, opisanymi w literaturze metodami.⁹⁷

Reakcje z udziałem związków i odczynników wrażliwych na wilgoć prowadziłam w atmosferze argonu, w aparaturze osuszonej w płomieniu palnika i ostudzonej w strumieniu argonu.

Przebieg reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żelem krzemionkowym (Kieselgel 60 F₂₅₄) firmy Merck, które wywoływałam w roztworze molibdenowo-cerowym (15% H₂SO₄, kwas molibdenowy, siarczan ceru(III)) lub w roztworze ninhydryny w *n*-butanolu.

Do rozdzielania substancji metodą chromatografii kolumnowej stosowałam żel krzemionkowy Kieselgel 60 firmy Merck, o grubości ziarna 230-400 mesh. Jako eluenty stosowałam układy *n*-heksan-octan etylu lub chloroform-metanol, w odpowiednich proporcjach, zwiększając ich polarność.

Temperatury topnienia związków krystalicznych mierzyłam na aparacie Koeflera Boëtius M firmy HMK i nie były one korygowane.

Skręcalności optyczne roztworów chloroformowych mierzyłam na aparacie JASCO DIP-360 w świetle monochromatycznym przy długości fali linii D promieniowania sodu.

Widma w podczerwieni wykonano w pastylkach KBr dla związków krystalicznych lub jako film dla pozostałych związków na spektrofotometrze Beckman IR-240. Położenie pasm absorpcji w widmach w podczerwieni podano w cm⁻¹.

Widma ¹H i ¹³C NMR zostały wykonane na aparatach Varian Gemini (200 MHz) oraz BRUKER AM-500 w CDCl₃ lub toluenie-d₈. W opisie widm ¹H NMR używałam następujących skrótów: *s*-singlet, *d*-dublet, *t*-tryplet, *q*-kwartet, *m*-multiplet, *dd*-dublet dubletów, *dt*-dublet trypletów, *ddd*-dublet dubletów dubletów, *ddt*-dublet dubletów trypletów, *b*-sygnał poszerzony. Położenia sygnałów podano w ppm w skali δ, a stałe sprzężenia *J* w hercach.

Widma masowe wykonane były na aparacie Intectra AMD-604.

Struktury rentgenograficzne wyznaczono w oparciu o pomiary wykonane na dyfraktometrze MACH 3 firmy ENRAF-NONIUS.

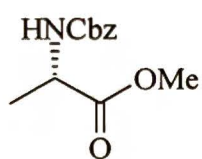
V.1. Otrzymywanie *N*-zabezpieczonych *L*-alaninali

V.1.1. Otrzymywanie chlorowodoru estru metylowego *L*-alaniny

Do oziębionego do temperatury -78°C metanolu (340 ml) wkroplono chlorek tionylu (33 ml, 0.45 mmol). Łażnię oziębiającą usunięto i powoli dodano *L*-alaninę (40 g, 0.45 mmol). Mieszanie kontynuowano w czasie 96 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalniki i substancje lotne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostały olej przekryształizowano z układu izopropanol-eter. Otrzymano 58 g (96%) produktu w postaci bezbarwnych kryształów o t.t. $108-110^{\circ}\text{C}$; {lit. t.t. $109-111^{\circ}\text{C}$ }.⁷³

V.1.2. Ogólna procedura zabezpieczania grupy aminowej w α -aminokwasach za pomocą chloromrówczanu benzylu (*CbzCl*)

Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu chlorowodoru estru metylowego aminokwasu (29 mmol) w mieszaninie octan etylu-nasycony roztwór NaHCO_3 (30 ml:70 ml) wkroplono *CbzCl* (4.6 ml, 90%, 29.3 mmol). Mieszanie kontynuowano. do zaniku substratu w TLC (2 godz). Produkty ekstrahowano octanem etylu (3x). Połączone warstwy organiczne przemyto kwasem solnym (1 M) i nasyconym wodnym roztworem NaCl . Po osuszeniu bezwodnym MgSO_4 , zateżeniu, chromatografii w układzie heksan-octan etylu i krystalizacji z mieszaniny heksan-octan etylu otrzymano *N*-zabezpieczony ester.



Wydajność: 96%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1,86$ (*c* 1.1); {lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -34.8$ (*c* 2.5, MeOH)}⁹⁸

t.t. $42-42^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.4-7.3 (*m*, 5H); 5.4-5.3 (*m*, 1H); 5.12 (*d*, $J = 12.4$, 1H); 5.09 (*d*, $J = 12.4$, 1H); 4.5-4.4 (*m*, 1H); 3.74 (*s*, 3H); 1.41 (*d*, $J = 7.2$, 3H).

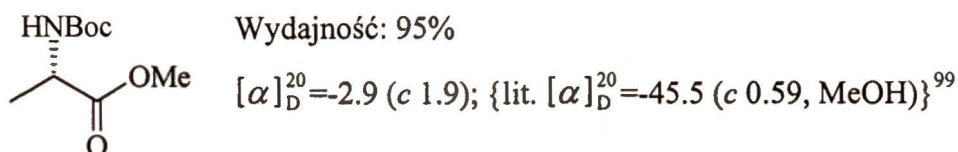
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 173.4; 155.6; 136.2; 128.5; 128.1; 128.0; 52.4; 49.5; 18.6.

IR (KBr): 3340; 1754; 1684; 1529; 1464; 1308; 1216; 1075; 700.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	60.75%,	6.37%,	5.90%
Otrzymano:	60.75%,	6.30%,	5.89%

V.1.3. Ogólna procedura zabezpieczania grupy aminowej w α -aminokwasach diwęglanem tert-butyłu (Boc_2O)

Chlorowodorek estru metylowego α -aminokwasu (29 mmol) rozpuszczono w mieszaninie octan etylu-nasycony wodny roztwór $NaHCO_3$ (30 ml:70 ml). Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu dodano Boc_2O (7.0 g, 32 mmol). Reakcję prowadzono przez 20 godz. Po typowym przerobieniu i chromatografii otrzymano odpowiedni ester.



¹H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$), δ : 5.30 (*d*, $J = 7.6$, 1H); 4.1-3.9 (*m*, 1H); 3.47 (*s*, 3H); 1.17 (*s*, 9H); 1.12 (*d*, $J = 7.4$, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, $CDCl_3$), δ : 173.3; 154.7; 84.4; 51.6; 48.7; 27.7; 17.7.

IR (film): 3368; 2980; 1714; 1518; 1454; 1368; 1250; 1215; 1167; 1191; 1070.

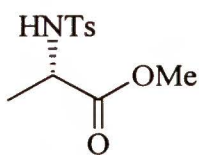
EIMS *m/e* (%): 203 (M^+) (1.5), 188 (0.5), 148 (3), 144 (100), 138 (18), 116 (8), 102 (28), 88 (52), 57 (94);

HR EIMS: Obliczono dla $C_9H_{17}NO_4$: 203.1157

Otrzymano: 203.1157

V.1.4. Ogólna procedura zabezpieczania grupy aminowej w L-alaninie i D-serynie chlorkiem *p*-toluenosulfonowym ($TsCl$)

Do mieszanego roztworu chlorowodoru estru lub estru *N*-benzylo- α -aminokwasu (29 mmol) w chlorku metylenu (70 ml) dodano $TsCl$ (8.5 g, 66 mmol). Roztwór ochłodzono do temperatury 0°C i wkroplono trietyloaminę (11.9 ml, 13.9 mmol). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej 20 godz. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą, warstwę organiczną oddzielono a następnie przemyto ją kolejno roztworami HCl (1M), $NaHCO_3$ i NaCl. Po osuszeniu $MgSO_4$ i zateżeniu otrzymany osad przekryształizowano z układu chlorek metylenu-heksan.



Wydajność: 95%

$[\alpha]_D^{20} = +0.99$ (c 1.2)

t.t. 65-66°C; {lit. t.t. 67°C}¹⁰⁰

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.74 (*d*_{AB/2}, *J* = 8.2, 2H); 7.30 (*d*_{AB/2}, *J* = 8.2, 2H); 5.58 (*d*, *J* = 8.5, 1H); 4.1-3.9 (*m*, 1H); 3.53 (*s*, 3H); 2.42 (*s*, 3H); 1.37 (*d*, *J* = 7.2, 3H).

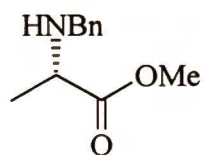
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 172.4; 143.4; 137.7; 129.5; 127.0; 52.4; 51.3; 21.3; 19.5.

IR (KBr): 3231; 1733; 1439; 1338; 1229; 1166; 1135; 1091; 992; 698.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	51.36%,	5.85%,	5.44%
Otrzymano:	51.37%,	6.10%,	5.45%

V.1.5. Ogólna procedura monobenzylowania grupy aminowej w pochodnych α-aminokwasów

Do roztworu chlorowodoru estru (51 mmol) w metanolu (30 ml) wkroplono trietyloaminę (6 ml, 54 mmol), po czym po 10 min. dodano benzaldehyd (5.5 ml, 54 mmol). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej 2 godz.. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury 0°C i porcjami dodano NaBH₄ (5.2 g, 137 mmol). Łażnię lodową usunięto i mieszano przez 18 godz. Następnie dodano roztwór HCl (1M) i przeprowadzono ekstrakcję eterem. Połączone warstwy wodne zalkalizowano stałym Na₂CO₃ i ponownie ekstrahowano eterem. Ekstrakty eterowe połączone, przemyto wodnym roztworem NaCl, osuszono i zateżono. Surowy produkt użyto do następnej reakcji bez oczyszczania. W celach analitycznych niewielką próbkę mieszaniny przechromatografowano w układzie heksan-octan etylu.



$[\alpha]_D^{20} = -26.5$ (c 2.3)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.24 (*m*, 5H); 4.51 (*s*, 2H); 3.61 (*s*, 3H); 3.30 (*q*, *J* = 7.1, 1H); 3.2-2.8 (*s*, 1H); 1.23 (*d*, *J* = 7.0, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 175.6; 138.9; 128.0; 127.9; 126.8; 126.4; 55.3; 51.4; 18.4.

IR (film): 3320; 1495; 1453; 1201; 1151; 736; 698.

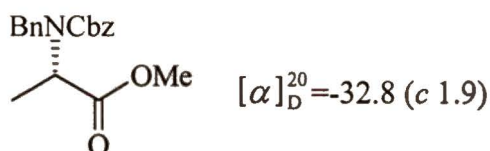
LSIMS (M)⁺: 194 (M+H)⁺

HR LSIMS: Obliczono dla $C_{11}H_{26}NO_2$ (M+H)⁺: 194.1181

Otrzymano: 194.1181

V.1.6. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn,*N*-Cbz-*L*-alaniny

Zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.2. z estru metylowego *N*-benzylo-*L*-alaniny (6 g, 31 mmol) otrzymano 9.5 g (93%) dizabezpieczonej pochodnej.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (m, 10H); 5.2-5.1 (m, 1H); 4.59 (m, 2H); 4.5-4.4 (m, 0.6H); 4.2 (m, 0.4H); 3.63 (s, 1.7H); 3.44 (s, 1.3H); 1.4-1.3 (m, 3H).

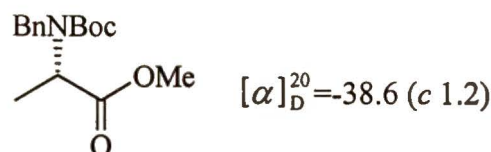
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 172.2; 172.0; 156.2; 138.1; 137.7; 136.2; 128.3; 127.9; 127.8; 127.7; 127.6; 127.2; 127.0; 67.4; 67.3; 55.1; 55.0; 52.0; 51.8; 50.8; 49.4; 15.8; 15.2.

IR (film): 2950.1; 1744.9; 1703.2; 1453.6; 1413.7; 1218.9; 1068.6; 699.0.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	69.72%,	6.42%,	4.28%
Otrzymano:	69.69%,	6.56%,	4.25%

V.1.7. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn,*N*-Boc-*L*-alaniny

Wychodząc ze estru metylowego *N*-benzylo-*L*-alaniny (2.3 g, 12 mmol) zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.3. otrzymano związek **150d** (3.3 g, 11 mmol, 91%)



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (m, 5H); 4.54 (s, 2H); 4.0-3.9 (m, 1H); 3.66 (s, 3H); 1.53 (s, 9H); 1.5-1.4 (m, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 172.2; 155.2; 155.0; 138.8; 137.9; 128.1; 127.7; 127.0; 126.6; 84.8; 55.1; 54.3; 51.6; 50.6; 28.0; 15.6; 15.2.

IR (film): 2980; 1810; 1749; 1697; 1453; 1424; 1370; 1253; 1166; 1119; 1069.

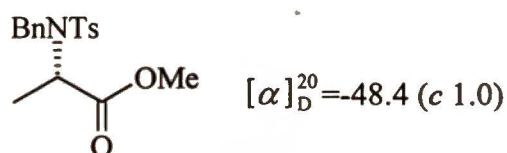
EIMS m/e (%): 293(M⁺) (0.3); 237 (18); 192 (10); 178 (35); 150 (11); 135 (52); 106 (25); 91 (78); 57 (100).

HR EIMS: Obliczono dla C₁₆H₂₃NO₄ (M⁺): 293.1627

Otrzymano: 293.1628

V.1.8. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn,*N*-Ts-*L*-alaninalu

Zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.4. z estru metylowego *N*-benzylo-*L*-alaniny (8 g, 41.6 mmol) otrzymano dizabezpieczoną pochodną *L*-alaniny **150f** (5.5 g, 38%).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.71 (*d*_{AB/2}, *J* = 8.3, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 7H); 4.62 (*q*, *J* = 7.3, 1H); 4.56 (*d*_{AB/2}, *J* = 16.2, 2H); 4.41 (*d*_{AB/2}, *J* = 16.2, 1H); 3.41 (*s*, 3H); 2.41 (*s*, 3H); 1.26 (*d*, *J* = 7.3, 3H).

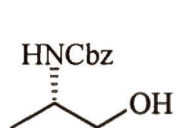
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 171.4; 143.3; 137.2; 136.9; 129.3; 128.1; 127.8; 127.3; 127.2; 54.8; 51.8; 48.9; 21.3; 16.2.

IR (KBr): 2950; 1742; 1454; 1341; 1223; 1156; 1090; 727; 657.

Analiza elementarna:	C	H	N	S
Obliczono:	62.25%,	6.05%,	4.04%,	9.22%
Otrzymano:	62.11%,	6.29%,	3.98%,	9.13%

V.1.9. Ogólna procedura redukcji estrów metylowych *N*-mono- i *N*-dizabezpieczonych *L*-alaniny lub *D*-seryny do odpowiednich alkoholi

Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu estru (1 mmol) w mieszaninie tetrahydrofuran-etanol (1:9, 10 ml) dodano porcjami LiBH₄ (110 mg, 5 mmol). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej lub w 0°C przez 20 godz. Do mieszaniny reakcyjnej powoli dodano kwas solny (ok. 20 ml, 0.5M), produkty wyekstrahowano eterem. Połączone warstwy eterowe przemyto nasyconymi roztworami NaHCO₃ i NaCl, osuszono MgSO₄, zateżono i chromatografowano w układzie heksan-octan etylu.



Wydajność: 80%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.9$ (*c* 1.1); {lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7$ (*c* 1.1, CHCl_3)}¹⁰¹

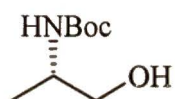
t.t. 80-81°C; {lit. t.t. 67-68°C}¹⁰¹

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.30 (*m*, 5H); 5.29 (*d*, *J* = 6.8, 1H); 5.05 (*m*, 2H); 3.77 (*m*, 1H); 3.54 (*m*, 1H); 3.49-3.39 (*m*, 1H); 3.31 (*bs*, 1H); 1.10 (*d*, *J* = 6.8, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 156.5; 136.3; 128.4; 128.0; 127.9; 66.6; 66.2; 48.8; 17.0.

IR (KBr): 3454; 3325; 1660; 1544; 1350; 1254; 1085; 992; 749; 693.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	63.16%,	7.18%,	6.75%
Otrzymano:	63.10%,	7.29%,	6.74%



Wydajność: 85%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.6$ (*c* 1.1); {lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.2$ (*c* 0.6, CHCl_3)}¹⁰²

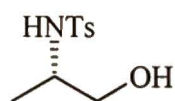
t.t. 50-52°C; {lit. t.t. 51-53°C}¹⁰²

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 5.17 (*d*, *J* = 7.8, 1H); 3.93 (*bs*, 1H); 3.73 (*bs*, 1H); 3.6-3.5 (*m*, 2H); 1.44 (*s*, 9H); 1.15 (*d*, *J* = 6.8, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 156.1; 79.1; 66.1; 48.1; 28.2; 17.1.

IR (KBr): 3355; 2982; 1680; 1527; 1367; 1311; 1270; 1173 1038.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	54.84%,	7.99%,	9.78%
Otrzymano:	54.72%,	78.03%,	10.02%



Wydajność: 89%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.6$ (*c* 1.0)

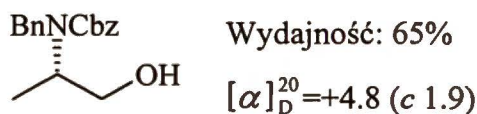
t.t. 55-57°C; {lit. t.t. 58-60°C}¹⁰³

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.79 (*m*, 2H); 7.28 (*m*, 2H); 5.84 (*d*, *J* = 7.6, 1H); 3.6-3.3 (*m*, 4H); 2.39 (*s*, 3H); 0.97 (*d*, *J* = 6.7, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.1; 137.5; 129.5; 126.8; 65.8; 51.2; 21.2; 17.1.

IR (KBr): 3475; 3192; 1437; 1300; 1289; 1161; 1140; 1076; 1023; 971; 816; 669.

Analiza elementarna:	C	H	N	S
Obliczono:	52.38%,	6.59%,	6.11%,	13.98%
Otrzymano:	52.35%,	6.82%	6.06%,	13.94%

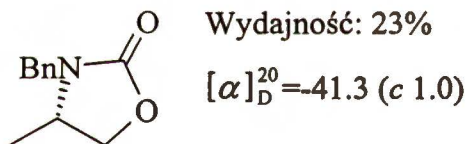


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.1 (*m*, 10H); 5.2-5.1 (*m*, 2H); 4.5-4.4 (*m*, 2H); 4.1-4.0 (*m*, 1H); 3.6-3.3 (*s*, 2H); 2.7-2.4 (*m*, 1H); 1.1-1.0 (*m*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 156.8; 138.7; 136.7; 128.3; 128.2; 127.7; 127.6; 127.1; 126.9; 126.8; 67.1; 64.8; 55.2; 54.6; 48.4; 15.3; 15.0; 14.4.

EIMS *m/e* (%): 299 (M⁺) (1), 268 (32), 224 (22), 191 (18), 181 (9), 108 (14), 104 (16), 91 (100), 79 (18).

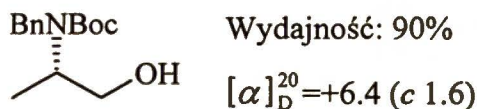
HR EIMS: Obliczono dla C₁₈H₂₁NO₃: 299.1521
 Otrzymano: 299.1517



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.30 (*m*, 5H); 4.71 (*d*_{AB/2}, *J* = 15.3, 1H); 4.33 (*t*, *J* = 8.4, 1H); 4.11 (*d*_{AB/2}, *J* = 15.3, 1H); 3.80 (*dd*, *J*₁ = 8.5, *J*₂ = 7.2, 1H); 3.7-3.6 (*m*, 1H); 1.18 (*d*, *J* = 6.2, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 158.0; 135.7; 128.4; 127.6; 127.4; 68.6; 49.9; 45.2; 17.5.

IR (film): 1753; 1416; 1256; 1092; 1047; 997; 764; 703.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 5H); 4.5-4.3 (*bs*, 2H); 4.1-3.9 (*m*, 1H); 3.7-3.5 (*m*, 2H); 1.42 (*s*, 9H); 1.12 (*d*, *J* = 7.0, 3H).

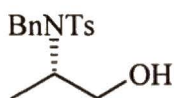
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 156.5; 139.5; 128.3; 126.8; 80.1; 65.4; 54.7; 48.6; 28.3; 14.6.

IR (film): 3443; 1739; 1690; 1670; 1453; 1409; 1366; 1244; 1168; 700.

EIMS m/e (%): 265 (M⁺) (0.5), 234 (40), 178 (80), 135 (87), 91 (100), 65 (9), 57 (86).

HR EIMS: Obliczono dla C₁₅H₂₃NO₃: 265.1672

Otrzymano: 265.1678



Wydajność: 97%

$[\alpha]_D^{20} = +26.4$ (c 1.2)

t.t. 108-109°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.71 (d, J = 8.2, 2H); 7.39 (d, J = 7.1, 2H); 7.3-7.2 (m, 5H); 4.61 (d_{AB/2}, J = 15.8, 1H); 4.17 (d_{AB/2}, J = 15.8, 1H); 4.98 (m, 1H); 3.3-3.2 (m, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.15 (t, J = 5.9, 1H); 0.89 (d, J = 7.0, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.2; 138.0; 137.5; 129.6; 128.4; 127.7; 127.5; 126.8; 64.5; 55.7; 47.3; 21.3; 14.1.

IR (KBr): 3531; 1596; 1494; 1326; 1147; 1089; 1052; 1008; 848; 817; 725; 658.

Analiza elementarna:	C	H	N	S
Obliczono:	63.95%,	6.58%,	4.39%,	10.03%
Otrzymano:	63.85%,	6.59%,	4.48%,	10.06%

V.1.10. Ogólna procedura redukcji estrów DIBAL-em

Do oziębionego do temperatury -78°C roztworu estru (1 mmol) w bezwodnym eterze (6 ml) w atmosferze argonu wkroplono roztwór DIBAL-u (2.1 mmol, 1.4 ml, 1.5M) w toluenie. Mieszanie kontynuowano 1 godz. w temperaturze -78°C, po czym dodano metanol (2 ml) i nasycony roztwór winianu sodowo-potasowego (20 ml). Łażnię oziębiającą usunięto i mieszano do uzyskania dwóch klarownych warstw (ok. 2 godz.). Produkty wyekstrahowano eterem. Połączone warstwy organiczne przemyto roztworem NaCl, osuszono MgSO₄ i zatężono. Bez oczyszczania użyto do następnej reakcji.

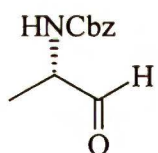
V.1.11. Ogólna procedura utleniania L-alaninoli metodą Swerna

Do oziębionego do temperatury -78°C roztworu chlorku oksalilu (1.5 mmol, 131 μl) w bezwodnym chlorku metylenu (5 ml) powoli wkroplono roztwór DMSO (4.5 mmol, 320 μl) w chlorku metylenu (1.5 ml). Po 15 min. mieszania dodano roztwór alkoholu (1 mmol) w chlorku metylenu (1 ml). Mieszanie konynuowano 30 min. po czym wkroplono trietyloaminę

(5 mmol, 0.7 ml) i usunięto łąźnię oziębiającą. Gdy mieszanina reakcyjna ogrzała się do temperatury pokojowej rozpuszczalniki i substancje lotne oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Suchą pozostałość rozpuszczono w wodzie, dodano eteru i ekstrahowano. Warstwę eterową przemyto kolejno roztworami kwasu solnego (0.1M), NaHCO₃ i NaCl, osuszono MgSO₄ i zateżono.

V.1.12. Ogólna procedura utleniania α -aminoalkoholi metodą TEMPO

Alkohol (1 mmol) rozpuszczono w mieszaninie toluen-octan etylu (1:1, 6 ml) i dodano TEMPO (1.4 mg, 1 kryształek), NaBr (0.1 mmol, 10.8 mg), oraz wodę (0.5 ml). Roztwór ochłodzono do temperatury 0°C i przy intensywnym mieszaniu (>1000 obr/min.) dodawano roztwór NaHCO₃ w podchlorynie sodu (1.6 ml, 5% aktywnego chloru), kontrolując postęp reakcji w TLC. Reakcję przerwano dodając roztwór KHSO₄ (3.4 mmol, 60 mg) i KI (0.16 mmol, 27 mg) w wodzie (4 ml). Fazę organiczną rozcieńczono eterem i po oddzieleniu warstwy wodnej przemyto nasyconym roztworem Na₂S₂O₃. Po osuszeniu bezwodnym MgSO₄ zateżono i bez oczyszczania użyto do następnych reakcji. W celach analitycznych niewielką próbkę mieszaniny poddano chromatografii kolumnowej jako eluent stosując mieszaniny heksan-octan etylu.



Wydajność (metoda otrzymywania): 87% (V.1.11), 65% (V.1.12.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 9.55 (*s*, 1H); 7.4-7.3 (*m*, 5H); 5.5-5.4 (*m*, 1H); 5.12 (*s*, 2H); 4.4-4.3 (*m*, 1H); 1.36 (*d*, *J* = 7.4, 3H).

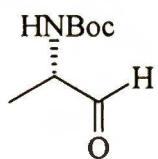
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 199.0; 136.1; 128.5; 128.2; 128.1; 67.0; 55.9; 14.8.

IR (film): 3331; 2977; 1717; 1707; 1527; 1454; 1247; 1059; 740; 698.

EIMS *m/e* (%): 207 (M⁺) (0.1), 178 (19), 134 (15), 91 (100).

HR EIMS: Obliczono dla C₁₁H₁₃NO: 207.0895

Otrzymano: 207.0901



Wydajność (metoda otrzymywania): 80% (V.1.10), 83% (V.1.11.), 67% (V.1.12).

t.t. 87-88°C; {lit. t.t 88-89°C}¹⁰⁴

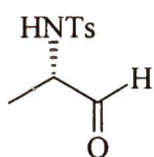
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 9.57 (*s*, 1H); 5.3-5.0 (*m*, 1H); 4.3-4.1 (*m*, 1H); 1.46 (*s*, 9H); 1.34 (*d*, $J = 7.4$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 199.7; 155.1; 80.1; 55.5; 28.3; 14.8.

IR: 3331; 2984; 1730; 1680; 1534; 1368; 1313; 1251; 1167; 1059.

LSIMS (M^+): 369 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 349 ($\text{M}+\text{NBA}+\text{Na}^+$), 196 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	55.48%,	8.67%,	8.09%
Otrzymano:	55.03%,	8.64%,	8.33%



Wydajność (metoda otrzymywania): 70% (V.1.10.), 36% (V.1.12.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.45 (*d*, $J = 0.5$, 1H); 7.75 (*m*, 2H); 7.30 (*m*, 2H); 5.77 (*d*, $J = 5.2$, 1H); 3.84 (*m*, 1H); 2.41 (*s*, 3H); 1.27 (*d*, $J = 7.4$, 3H).

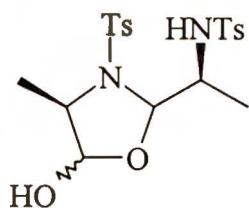
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 198.6; 143.8; 136.7; 129.7; 129.6; 127.0; 57.3; 21.4; 15.5.

IR (film): 3473; 3286; 1598; 1451; 1327; 1162; 1092; 1031; 815; 667.

LSIMS (M^+): 477 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 455 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 250 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 228 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HR LSIMS: Obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 228.0694

Otrzymano: 228.0694



Wydajność: 40%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -110.2$ (c 1.0)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.81 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.3$, 2H); 7.59 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.3$, 2H); 7.33 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.0$, 2H); 7.24 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 8.0$, 2H); 5.56 (*d*, $J = 6.8$, 1H); 5.04 (*d*, $J = 2.9$, 1H); 4.93 (*d*, $J = 4.8$, 1H); 3.90 (*m*, 1H); 3.75 (*d*, $J = 3.1$, 1H); 3.61 (*q*, $J = 6.8$, 1H); 2.44 (*s*, 3H); 2.38 (*s*, 3H); 1.18 (*d*, $J = 6.8$, 3H); 1.06 (*d*, $J = 6.8$, 6.8H).

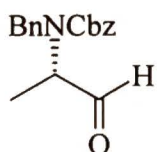
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 144.0; 143.4; 137.2; 132.6; 129.6; 129.4; 128.0; 127.1; 100.2; 90.9; 62.0; 51.58; 21.4; 21.3; 19.4; 13.3.

IR (film): 34.72; 3289; 1598; 1451; 1327; 1290; 1162; 1092; 1031; 976; 815; 667.

LSIMS (M)⁺: 499 (M-H+Na)⁺, 477 (M+Na)⁺, 455 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₀H₂₇N₂O₆S₂ (M+H)⁺: 455.1311

Otrzymano: 455.1306



Wydajność (metoda otrzymywania): 84% (V.1.11.), 98% (V.1.12.).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 9.49 (s, 0.6H); 9.39 (s, 0.4H); 7.4-7.3 (m, 10H); 5.20 (s, 2H); 4.8-4.7 (m, 1H); 4.4-4.3 (m, 1H); 3.8-3.6 (m, 1H); 1.3-1.2 (m, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 199.2; 199.1; 156.0; 137.3; 136.0; 128.7; 128.5; 128.2; 128.1; 128.0; 127.7; 127.5; 67.9; 67.8; 61.9; 61.5; 51.5; 50.6; 12.7; 11.8.

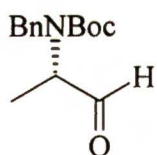
IR (film): 1738; 1696; 1453; 1424; 1242; 1027; 699.

LSIMS (M)⁺: 320 (M+Na)⁺, 298 (M+H)⁺.

HR LSIMS get: Obliczono dla wzorca: 307.0930

Otrzymano dla wzorca: 307.0928

przy założonej masie próbki dla C₁₈H₂₀NO₃ (M+H)⁺: 298.1443.



Wydajność (metoda otrzymywania): 84% (V.1.10.), 93% (V.1.11.), 98% (V.1.12.).

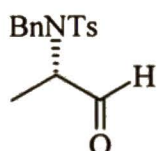
¹H-NMR (500 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 9.37 (s, 1H); 7.2-7.0 (m, 5H); 4.46 (d_{AB/2}, J = 15.1, 1H); 4.15 (d_{AB/2}, J = 15.4, 1H); 3.4-3.3 (m, 1H); 1.36 (s, 9H); 1.15 (d, J = 6.9, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 198.0; 155.3; 139.1; 128.9; 128.2; 127.8; 81.0; 62.4; 51.7; 28.4; 12.7.

LSIMS (M)⁺: 286 (M+Na)⁺, 264 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₁₅H₂₂NO₃ (M+H)⁺: 264.1600

Otrzymano: 264.1602



Wydajność (metoda otrzymywania): 81% (V.1.11.), 97% (V.1.12.).

t.t. 76-77°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.30 (*s*, 1H); 7.8-7.7 (*m*, 2H); 7.4-7.3 (*m*, 7H); 4.54 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 14.8$, 1H); 4.19 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 14.7$, 1H); 4.17 (*q*, $J = 7.1$, 1H); 2.45 (*s*, 3H); 1.14 (*d*, $J = 7.1$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 198.8; 143.9; 137.0; 135.5; 129.9; 128.8; 128.7; 128.4; 127.2; 61.4; 49.1; 21.5; 11.1.

IR (KBr): 3439; 2805; 1730; 1386; 1315; 1173; 1149; 1096; 837; 816; 733; 701; 663.

LSIMS (M^+): 340 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 318 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HR LSIMS: Obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}$: 318.1164

Otrzymano: 318.1164.

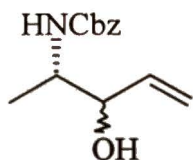
V.2. Otrzymywanie adduktów winylowych pochodnych L-alaninali

V.2.1. Ogólna procedura addycji bromku winylomagnezowego do L-alaninali

Do oziębionego do temperatury -78°C roztworu aldehydu (1 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (8 ml) w atmosferze argonu wkroplono roztwór bromku winylomagnezowego (7 mmol, 7 ml, 1M w THF). Mieszanie kontynuowano (Warunki reakcji podano w Tabeli 8) w temperaturze -78°C lub w pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono nasyconym wodnym roztworem chlorku amonu. Produkty wyekstrahowano eterem (3x). Warstwy organiczne osuszono bezwodnym MgSO_4 , zateżono i chromatografowano w układzie heksan-octan etylu.

V.2.2. Ogólna procedura addycji winylowych w obecności DIBAL-u

Do mieszanego w temperaturze -78°C i w atmosferze argonu roztworu α -aminoestru (1 mmol) w bezwodnym chlorku metylenu (0.75 ml) wkroplono roztwór DIBAL-u (2 mmol, 1.3 ml, 1.5M) w toluenie. Mieszanie kontynuowano przez 2 godz. w temperaturze -78°C i przez 30 min. w temperaturze -20°C . Kolbę reakcyjną ponownie oziębiono do -78°C , wkroplono roztwór chlorku winylomagnezowego (3 mmol, 1.8 ml, 15%) w tetrahydrofuranie i mieszano 30 min. Temperaturę podwyższono do 0°C i reakcję prowadzono przez 3 godz. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono kwasem solnym (1M) i ekstrahowano eterem. Fazę organiczną przemyto wodnym roztworem NaCl , osuszono MgSO_4 , zateżono i chromatografowano w układzie heksan-octan etylu.



Wydajność (metoda addycji): 65% (V.2.1.), 56% (V.2.2.).

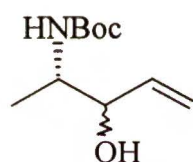
Mieszanina adduktów *syn:anti*=1.8:1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.3-7.2 (*m*, 5H); 5.9-5.7 (*m*, 1H); 5.4-5.3 (*m*, 1H); 5.3-5.2 (*m*, 1H); 5.2-5.1 (*m*, 1H); 5.1-5.0 (*m*, 2H); 4.18 (*bs*, 0.4H); 3.99 (*szs*, 0.6H); 3.9-3.7 (*m*, 1H); 3.51 (*bs*, 1H); 1.14 (*d*, *J* = 6.8, 2H); 1.05 (*d*, *J* = 6.9, 1H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 156.4; 156.2; 137.7; 136.9; 136.3; 136.2; 128.2; 128.2; 127.9; 127.8; 127.7; 116.2; 116.1; 75.1; 74.7; 60.3; 50.9; 50.8; 20.7; 17.2; 14.5; 13.9. {lit.}¹⁰⁵

IR (film): 3412; 2978; 1695; 1532; 1454; 1340; 1247; 1053; 990; 740; 698.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	66.38%,	7.23%,	5.96%
Otrzymano:	66.28%,	7.29%,	5.86%



Wydajność (metoda addycji): 90% (V.2.1.), 40% (V.2.2.).

Mieszanina adduktów *syn:anti*=1.6:1

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 6.0-5.8 (*m*, 1H); 5.37 (*t*, *J* = 1.6, 0.2H); 5.35 (*t*, *J* = 1.5, 0.4H); 5.3-5.2 (*m*, 1.4H); 4.8-4.6 (*m*, 1H); 4.3-4.1 (*m*, 0.4H); 4.08 (*m*, 0.6H); 3.9-3.6 (*m*, 1H); 2.95 (*s*, 0.4H); 2.63 (*s*, 0.6H); 1.44 (*s*, 9H); 1.17 (*d*, *J* = 6.8, 1.8H); 1.09 (*d*, *J* = 6.9, 1.2H).

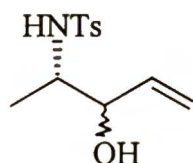
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 137.9; 136.9; 116.6; 116.5; 50.7; 29.7; 28.3; 17.5; 15.3; 10.2.

IR (film): 3404; 2978; 1690; 1507; 1367; 1249; 1171; 1053.

LSIMS (M)⁺: 425 (2M+Na)⁺, 403 (2M+H)⁺, 224 (M+Na)⁺, 202 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₁₀H₂₀NO₃: 202.1443

Otrzymano: 202.1449



Wydajność (metoda addycji): 70% (V.2.1.), 31% (V.2.2.)

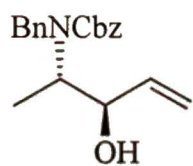
Mieszanina adduktów *syn:anti*=1.6:1

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.8-7.7 (*m*, 2H); 7.3 (*m*, 2H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.50 (*d*, *J* = 8.4, 0.4H); 5.44 (*d*, *J* = 8.0, 0.6H); 5.27 (*dt*, *J_t* = 17.2, *J_d* = 1.5, 0.4H); 5.26 (*dt*, *J_t* = 17.2, *J_d* = 1.3, 0.6H); 5.18 (*dt*, *J_t* = 10.6, *J_d* = 1.4, 0.4H); 5.13 (*dt*, *J_t* = 10.5, *J_d* = 1.2, 0.6H); 4.2-4.1 (*m*, 0.4H); 3.93 (*m*, 0.6H); 3.39 (*m*, 0.4H); 3.3-3.2 (*m*, 0.6H); 2.98 (*s*, 1H); 2.41 (*s*, 3H); 1.00 (*d*, *J* = 6.7, 1.8H); 0.93 (*d*, *J* = 6.9, 1.2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.3; 143.2; 137.6; 136.8; 136.2; 129.6; 129.5; 127.0; 126.9; 117.6; 116.8; 75.6; 74.7; 53.8; 53.6; 21.3; 17.4; 15.0.

IR (film): 3499; 3279; 2981; 1598; 1431; 1382; 1326; 1160; 1092; 994; 942; 815; 665.

Analiza elementarna:	C	H	N	S
Obliczono:	56.47%,	6.67%,	5.49%,	12.65%
Otrzymano:	56.24%,	6.84%,	5.29%,	12.65%.



Wydajność (metoda otrzymywania): 43.5% (V.2.1.), 8.6% (V.2.2)

$[\alpha]_D^{20} = -3.4$ (c 1.0)

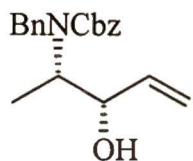
t.t. 63-64°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 10H); 5.8-5.7 (*s*, 1H); 5.3-5.1 (*m*, 4H); 4.58 (*d_{AB/2}*, *J* = 15.1, 1H); 4.41 (*d_{AB/2}*, *J* = 16.2, 1H); 4.34 (*bs*, 1H); 3.88 (*bs*, 1H); 3.62 (*bs*, 1H); 1.19 (*d*, *J* = 7.0, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 138.4; 138.2; 128.6; 128.5; 128.1; 127.9; 127.3; 120.3; 125.8; 75.8; 67.5; 59.5; 51.3; 11.5.

IR (KBr): 3433; 2926; 1670; 1477; 1417; 1332; 1278; 1216; 1126; 1065; 1015; 950; 732; 696.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	73.82%,	7.12%,	4.30%
Otrzymano:	73.74%,	7.18%,	4.31%



Wydajność (metoda otrzymywania): 18.5% (V.2.1.), 4.4% (V.2.2.)

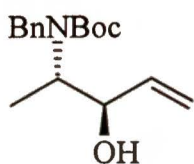
$[\alpha]_D^{20} = -0.2$ (c 1.2)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.4-7.2 (*m*, 10H); 5.74 (*ddd*, $J_1 = 17.0$, $J_2 = 10.6$, $J_3 = 6.3$, 1H); 5.3-5.1 (*m*, 4H); 4.7-4.5 (*m*, 1H); 4.5-4.3 (*m*, 1H); 4.11 (*t*, $J = 6.5$, 1H); 3.78 (*bs*, 1H); 1.2-1.1 (*m*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 157.3; 146.4; 138.4; 136.4; 128.4; 128.3; 128.2; 127.9; 127.8; 127.4; 127.2; 120.2; 116.1; 75.2; 67.4; 58.8; 50.7; 15.0.

IR (film): 3431; 2979; 1679; 1496; 1453; 1418; 1333; 1234; 1100; 1015; 734; 698.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	73.82%,	7.12%,	4.30%
Otrzymano:	73.75%,	7.24%,	4.35%



Wydajność (metoda otrzymywania): 30.3% (V.2.1)

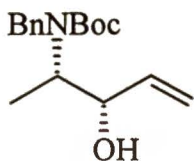
$[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (c 1.1)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.3-7.2 (*m*, 5H); 5.76 (*ddd*, $J_1 = 17.1$ Hz, $J_2 = 10.4$ Hz, $J_3 = 6.1$ Hz, 1H); 5.30 (*d*, $J = 17.1$ Hz, 1H); 5.14 (*d*, $J = 10.4$ Hz, 1H); 4.60-4.42 (*m*, 1H); 4.33-4.25 (*m*, 1H); 3.75-3.65 (*m*, 1H); 1.43 (*s*, 9H); 1.20-1.12 (*m*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 139.1; 138.7; 138.6; 128.4; 127.4; 127.1; 127.0; 115.8; 80.6; 75.6; 58.5; 51.0; 50.9; 28.4; 15.2.

IR (film): 3444; 3087; 2974; 2931; 1688; 1668; 1496; 1453; 1408; 1366; 1335; 1249; 1167; 1013; 923; 733; 699.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	70.07%,	8.65%,	4.81%
Otrzymano:	69.82%,	8.79%,	4.69%



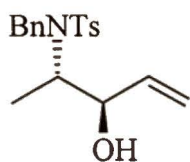
Wydajność (metoda otrzymywania): 24.7% (V.2.1.)

$[\alpha]_D^{20} = -2.7$ (c 1.7)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.3-7.2 (*m*, 5H); 5.76 (*ddd*, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.6$, $J_3 = 5.9$, 1H); 5.20 (*dt*, $J_d = 17.2$, $J_t = 1.6$, 1H); 5.09 (*d*, $J = 10.5$, 1H); 4.5-4.3 (*m*, 3H); 3.63 (*m*, 1H); 1.43 (*s*, 9H); 1.17 (*d*, $J = 7.1$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 139.1; 138.6; 128.3; 127.1; 127.0; 115.5; 80.4; 75.9; 58.8; 51.3; 28.3; 11.7.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	70.07%,	8.65%,	4.81%
Otrzymano:	69.98%,	8.76%,	4.78%



Wydajność (metoda otrzymywania): 49.1% (V.2.1.), 2.3% (V.2.2.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.5$ (c 1.0)

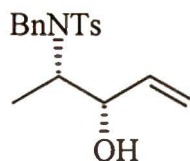
t.t. 93-94°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.69 (*m*, 2H); 7.38 (*m*, 2H); 7.30 (*m*, 5H); 5.8-5.9 (*m*, 1H); 5.06 (*d*, $J = 1.5$, 1H); 5.04 (*dt*, $J_d = 7.2$, $J_t = 1.5$, 1H); 4.62 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.8$, 1H); 4.28 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.8$, 1H); 4.12 (*bs*, 1H); 3.87 (*m*, 1H); 2.42 (*s*, 3H); 1.76 (*d*, $J = 3.42$, 1H); 0.98 (*d*, $J = 7.1$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.37; 138.1; 138.0; 137.8; 129.7; 128.5; 128.1; 127.5; 127.0; 116.1; 75.4; 58.4; 48.6; 21.4; 11.7.

IR (KBr): 3515; 2976; 1597; 1456; 1320; 1158; 1086; 999; 854; 733; 654.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	66.09%,	6.67%,	4.06%
Otrzymano:	66.09%,	6.67%,	3.96%



Wydajność (metoda otrzymywania): 6.9% (V.2.1.), 0.7% (V.2.2.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.70 (*m*, 2H); 7.4-7.3 (*m*, 7H); 5.65 (*ddd*, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.4$, $J_3 = 6.8$, 1H); 5.17 (*ddd*, $J_1 = 17.2$, $J_2 = 1.5$, $J_3 = 1.2$, 1H); 5.12 (*ddd*, $J_1 = 10.04$, $J_2 = 1.5$, $J_3 = 1.2$, 1H); 4.69 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.5$, 1H); 4.14 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.4$, 1H); 4.09 (*m*, 1H); 3.8-3.7 (*m*, 1H); 3.57 (*m*, 1H); 2.34 (*s*, 3H); 0.90 (*d*, $J = 7.0$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.5; 138.1; 137.5; 137.2; 129.8; 128.7; 128.2; 127.9; 127.2; 117.8; 74.4; 59.2; 47.9; 21.5; 14.6.

LSIMS (M^+): 368 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 346 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HR LSIMS: Obliczono dla C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ (M+H) ⁺ :	346.1476
Otrzymano:	346.1468

V.3. Ogólna procedura usuwania grupy zabezpieczającej tert-butoksykarbonylowej

Do roztworu *N*-Boc adduktu lub *N*-Bn,*N*-Boc adduktu (1 mmol) w chlorku metylenu (5 ml) wkroplono kwas trifluorooctowy (5 mmol, 385 μl). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej do całkowitego przereagowania substratu (TLC).

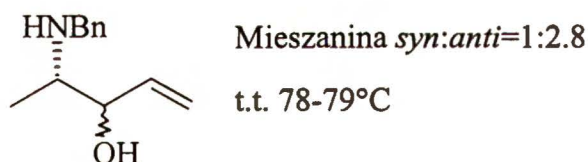
a) Przerób reakcji dla *N*-monozabezpieczonych pochodnych

Do mieszaniny reakcyjnej dodano stały Na₂CO₃ (nadmiar) i pozostawiono na 20 godz. Osad odsączono i przemyto chlorkiem metylenu. Przesącz zateżono i surowy produkt poddano następnej reakcji.

b) Przerób reakcji dla *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych

Do mieszaniny reakcyjnej dodano nasycony roztwór NaHCO₃. Produkty wyekstrahowano chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemyto roztworem NaCl, osuszono bezwodnym MgSO₄ i bez oczyszczania poddano następnej reakcji.

W celach analitycznych niewielką próbkę przechromatografowano w układzie heksan-octan etylu.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.32 (*s*, 2H); 7.25 (*s*, 3H); 5.81 (*m*, 1H); 5.34 (*dd*, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 17.2, *J*₃ = 1.3, 0.3H); 5.33 (*dt*, *J*₁ = 17.2, *J*₂ = 1.7, 0.7H); 5.19 (*m*, 1H); 4.2-4.1 (*m*, 1H); 3.92 (*d*_{AB/2}, *J* = 12.9, 0.3H); 3.86 (*d*_{AB/2}, *J* = 13.1, 0.7H); 3.79 (*d*_{AB/2}, *J* = 13.1, 0.7H); 3.72 (*d*_{AB/2}, *J* = 12.9, 0.3H); 3.70 (*m*, 1H); 2.84 (*dq*, *J*_d = 3.8, *J*_q = 6.6, 0.7H); 2.6-2.5 (*m*, 0.3H); 2.5-2.2 (*bs*, 1H); 1.12 (*d*, *J* = 6.4, 0.8H); 1.04 (*d*, *J* = 6.6, 1.2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.3; 143.2; 137.6; 136.8; 136.2; 129.6; 129.5; 127.0; 126.9; 117.6; 116.8; 77.2; 75.6; 74.7; 53.8; 53.6; 21.3; 17.4; 14.9.

IR (KBr): 3416; 3280; 3070; 2983; 2850; 1495; 1454; 1371; 1053; 990; 991; 879; 748; 698.

LSIMS (M)⁺: 192 (M+H)⁺

HR LSIMS: Obliczono dla $C_{12}H_{18}NO$:	192.1388
Otrzymano:	192.1389.

V.4. Otrzymywanie adduktów allilowych pochodnych L-alaninali

V.4.1. Ogólna procedura reakcji addycji chlorku allilomagnezowego do L-alaninali

Do oziębionego do temperatury $-78^{\circ}C$ roztworu aldehydu (1 mmol) w bezwodnym tetrahydrofuranie (2 ml) wkropiono w atmosferze argonu roztwór chlorku allilomagnezowego (2 mmol, 1 ml, 2M) w tetrahydrofuranie. Mieszanie kontynuowano w odpowiednich dla danego aldehydu temperaturze i czasie (dane w Tabeli 10.). Do mieszaniny reakcyjnej dodano wodny roztwór chlorku amonu i po typowym przerobie i chromatografii otrzymano produkty addycji.

V.4.2. Ogólna procedura addycji allilotrimetylosilanu do α -aminoaldehydów

Aldehyd (1 mmol) rozpuszczono w suchym chlorku metylenu (2 ml) i w atmosferze argonu ochłodzono do temperatury $-78^{\circ}C$. Dodano kwas Lewisa (1 mmol) i po 10 min. allilotrimetylosilan (2 mmol, 317 μ l). Po opisanym wcześniej czasie przerwano reakcję dodając roztwór fluorku amonu i wodę. Po typowym przerobie i chromatografii w układzie heksan-octan etylu wyizolowano addukty allilowe.

V.4.3. Ogólna procedura addycji bromku allilu do α -aminoaldehydów wobec $Zn/AlCl_3$

Bromek allilu (1.14 mmol, 97 μ l) dodano do zawiesiny pyłu cynkowego (1.14 mmol, 75 mg) i chlorku glinu (III) (0.1 mmol, kryształek) w suchym tetrahydrofuranie (3 ml) w temperaturze pokojowej i w atmosferze argonu. Po 5 min. do mieszaniny reakcyjnej dodano roztwór aldehydu (1 mmol) w tetrahydrofuranie (2 ml). Mieszanie kontynuowano do zaniku substratu w TLC, po czym dodano roztwór kwasu solnego (1M). Produkty ekstrahowano eterem. Połączone warstwy organiczne przemyto kolejno roztworami $NaHCO_3$ i $NaCl$, osuszono $MgSO_4$, zatężono i chromatografowano w układzie heksan-octan etylu.

V.4.4. Ogólna procedura addycji bromku allilu wobec Zn/NH₄Cl.

Do mieszaniny aldehydu (1 mmol), pyłu cynkowego (2 mmol, 131 mg) i nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu (0.5 ml) w tetrahydrofuranie (2 ml) wkroplono bromek allilu (2 mmol, 170 μ l). Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej do zaniku substratu w TLC. Po typowym przerobie i chromatografii otrzymano addukty allilowe.

V.4.5. Ogólna procedura addycji allilowej wobec bromku allilu i SnCl₂·H₂O/NaI

Do mieszanego w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej roztworu aldehydu (1 mmol) i bromku allilu (1.6 mmol, 100 μ l) w DMF (2 ml) dodano SnCl₂·H₂O (1.6 mmol, 346 mg) i NaI (1.6 mmol, 234 mg). Mieszanie kontynuowano do całkowitego przereagowania substratu (TLC). Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono nasyconym roztworem fluorku amonu. Produkty ekstrahowano eterem (3x). Połączone ekstrakty eterowe przemywano roztworami HCl (1M), NaHCO₃ i NaCl, osuszono MgSO₄, zatężono i poddano chromatografii w układzie heksan-octan etylu.

V.4.6. Ogólna procedura addycji bromku allilu wobec Mg/CuCl₂·H₂O

Do mieszaniny magnezu (kulki, 2 mmol, 48 mg), CuCl₂·H₂O (2 mmol, 340 mg) i aldehydu (1 mmol) w tetrahydrofuranie (3.5 ml) w temperaturze pokojowej dodano bromku allilowego (2 mmol, 170 μ l). Mieszanie kontynuowano w ciągu 48 godz. po czym mieszaninę rozcieńczono roztworem kwasu solnego (1M). Produkty ekstrahowano eterem. Po typowym przerobie otrzymano addukty allilowe.

V.4.7. Ogólna procedura addycji allilotrichlorosilanu do α -aminoaldehydów

Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu aldehydu (1 mmol) w bezwodnym DMF (6 ml) w atmosferze argonu wkroplono allilotrichlorosilan (1.5 mmol, 217 μ l). Mieszanie kontynuowano w temperaturze reakcji do całkowitego przereagowania substratu (TLC). Do mieszanin reakcyjnej dodano nasycony roztwór NaHCO₃, produkty ekstrahowano eterem. Po typowym przerobie i chromatografii wyizolowano addukty allilowe.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.76 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.30 (*dd*, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 0.5$, 2H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.09 (*m*, 2H); 4.92 (*d*, $J = 8.4$, 1H); 3.5-3.4 (*m*, 1H); 3.29 (*m*, 1H); 2.42 (*s*, 3H); 2.3-2.2 (*m*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 1H); 2.1 (*bs*, 1H); 1.03 (*d*, $J = 6.7$, 3H).

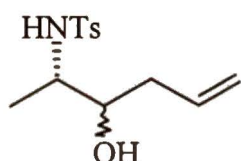
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.3; 138.1; 133.9; 129.7; 127.0; 118.7; 73.4; 53.1; 38.3; 21.5; 18.5.

IR (KBr): 3490; 3195; 2976; 1641; 1437; 1316; 1160; 1143; 1091; 1051; 967; 913; 811; 675; 549.

LSIMS (M^+): 561 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 292 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 270 ($\text{M}+\text{H}^+$).

HR LSIMS: Obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$): 292.0983

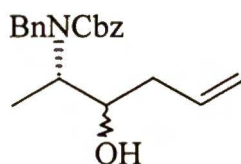
Otrzymano: 292.0982



Mieszanina adduktów *syn:anti*=1:1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.78 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.30 (*m*, 2H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.2 (*d*, $J = 8.4$, 0.5H); 5.1-5.0 (*m*, 2.5H); 3.63 (*m*, 0.5H); 3.48 (*m*, 0.5H); 3.4-3.3 (*m*, 1H); 2.42 (*s*, 3H); 2.3-2.2 (*m*, 1.5H); 2.2-2.1 (*m*, 1.5H); 1.02 (*d*, $J = 6.8$, 1.5H); 0.97 (*d*, $J = 6.8$, 1.5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.4; 143.3; 138.1; 137.9; 134.1; 134.0; 129.8; 129.8; 129.7; 129.6; 128.5; 127.3; 127.2; 127.1; 127.0; 126.4; 118.6; 118.3; 73.4; 72.9; 53.2; 53.1; 38.3; 37.8; 21.5; 18.5; 14.8.



Mieszanina adduktów *syn:anti*=1:3.9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{toluen-}d_8$, 90°C), δ : 7.2-7.0 (*m*, 10H); 5.9-5.8 (*m*, 0.2H); 5.7-5.6 (*m*, 0.8H); 5.09 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 12.4$, 1H); 5.06 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 12.4$, 1H); 4.99 (*m*, 0.4H); 5.0-4.9 (*m*, 1.6H); 4.50 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.8$, 0.2H); 4.4-4.3 (*m*, 1.8H); 3.81 (*bs*, 1H); 3.62 (*bs*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 0.2H); 2.1-2.0 (*m*, 1.8H); 1.18- (*d*, $J = 7.0$, 2.4H); 1.05 (*d*, $J = 7.0$, 0.6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{toluen-}d_8$, 90°C), δ : 157.5; 157.1; 139.9; 139.6; 137.7; 137.6; 135.8; 135.7; 135.6; 128.7; 128.6; 128.5; 128.4; 128.4; 128.3; 127.5; 127.4; 117.1; 74.2; 73.8; 67.7; 65.9; 58.8; 51.2; 51.0; 40.1; 39.7; 15.9; 15.5.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.76 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.30 (*dd*, $J_1 = 8.0$, $J_2 = 0.5$, 2H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.09 (*m*, 2H); 4.92 (*d*, $J = 8.4$, 1H); 3.5-3.4 (*m*, 1H); 3.29 (*m*, 1H); 2.42 (*s*, 3H) 2.3-2.2 (*m*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 1H); 2,1 (*bs*, 1H); 1.03 (*d*, $J = 6.7$, 3H).

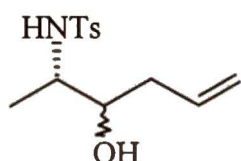
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.3; 138.1; 133.9; 129.7; 127.0; 118.7; 73.4; 53.1; 38.3; 21.5; 18.5.

IR (KBr): 3490; 3195; 2976; 1641; 1437; 1316; 1160; 1143; 1091; 1051; 967; 913; 811; 675; 549.

LSIMS (M) $^+$: 561 ($2\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 292 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HR LSIMS: Obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 292.0983

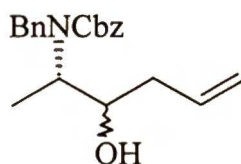
Otrzymano: 292.0982



Mieszanina adduktów *syn:anti*=1:1

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.78 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.30 (*m*, 2H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.2 (*d*, $J = 8.4$, 0.5H); 5.1-5.0 (*m*, 2.5H); 3.63 (*m*, 0.5H); 3.48 (*m*, 0.5H); 3.4-3.3 (*m*, 1H); 2.42 (*s*, 3H); 2.3-2.2 (*m*, 1.5H); 2.2-2.1 (*m*, 1.5H); 1.02 (*d*, $J = 6.8$, 1.5H); 0.97 (*d*, $J = 6.8$, 1.5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.4; 143.3; 138.1; 137.9; 134.1; 134.0; 129.8; 129.8; 129.7; 129.6; 128.5; 127.3; 127.2; 127.1; 127.0; 126.4; 118.6; 118.3; 73.4; 72.9; 53.2; 53.1; 38.3; 37.8; 21.5; 18.5; 14.8.



Mieszanina adduktów *syn:anti*=1:3.9

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, toluen-d_8 , 90°C), δ : 7.2-7.0 (*m*, 10H); 5.9-5.8 (*m*, 0.2H); 5.7-5.6 (*m*, 0.8H); 5.09 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 12.4$, 1H); 5.06 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 12.4$, 1H); 4.99 (*m*, 0.4H); 5.0-4.9 (*m*, 1.6H); 4.50 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.8$, 0.2H); 4.4-4.3 (*m*, 1.8H); 3.81 (*bs*, 1H); 3.62 (*bs*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 0.2H); 2.1-2.0 (*m*, 1.8H); 1.18- (*d*, $J = 7.0$, 2.4H); 1.05 (*d*, $J = 7.0$, 0.6H).

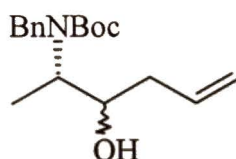
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, toluen-d_8 , 90°C), δ : 157.5; 157.1; 139.9; 139.6; 137.7; 137.6; 135.8; 135.7; 135.6; 128.7; 128.6; 128.5; 128.4; 128.4; 128.3; 127.5; 127.4; 117.1; 74.2; 73.8; 67.7; 65.9; 58.8; 51.2; 51.0; 40.1; 39.7; 15.9; 15.5.

IR (film): 3443; 2977; 1692; 1678; 1453; 1415; 1330; 1244; 1211; 1027; 915; 733; 698.

LSIMS (M)⁺: 362 (M+Na)⁺, 340 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₁H₂₆NO₃ (M+H)⁺: 340.1913

Otrzymano: 340.1915



Mieszanina adduktów *syn:anti*=1:4.1

¹H-NMR (500 MHz, toluen-d₈, 90°C), δ: 7.3-7.0 (*m*, 5H); 5.88 (*ddt*, *J_d* = 16.9, *J_d* = 10.5, *J_t* = 6.9, 0.2H); 5.69 (*ddt*, *J_d* = 17.1, *J_d* = 10.3, *J_t* = 6.9, 0.8H); 5.02 (*m*, 0.2H); 5.0-4.9 (*m*, 0.8H); 4.45 (*d_{AB}/2*, *J* = 15.8, 0.2H); 4.4-4.2 (*m*, 1.8H); 3.80 (*m*, 0.8H); 3.70 (*m*, 0.2H); 3.59 (*m*, 0.2H); 3.52 (*ddt*, *J_d* = 6.9, *J_d* = 4.2, *J_t* = 6.9, 0.8H); 2.20 (*m*, 0.2H); 2.1-2.0 (*m*, 1.8H); 1.38 (*s*, 7.2H); 1.37 (*s*, 1.8H); 1.18 (*d*, *J* = 7.0, 2.4H); 1.06 (*d*, *J* = 7.0, 0.6H).

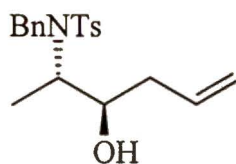
¹³C-NMR (125 MHz, toluen-d₈, 90°C), δ: 156.9; 156.5; 140.5; 140.2; 135.9; 135.8; 128.7; 128.6; 128.0; 127.9; 127.3; 127.2; 117.0; 116.9; 80.1; 80.0; 74.4; 74.0; 65.9; 58.8; 58.5; 51.6; 51.1; 40.2; 39.9; 28.6; 28.5; 15.8; 15.5.

IR (film): 3440; 2977; 2933; 1689; 1667; 1453; 1409; 1366; 1248; 1167; 1015; 913; 701.

EI m/e (%): 305 (0.3); 234 (29); 208 (4); 178 (92); 134 (82); 91 (100); 57 (47).

HR EI: Obliczono dla C₁₈H₂₇NO₃ (M)⁺: 305.1991

Otrzymano: 305.2008



[α]_D²⁰ = +25.5 (*c* 1.2)

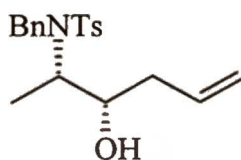
t.t. 104-106°C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.71 (*m*, 2H); 7.40 (*m*, 2H); 7.30 (*m*, 5H); 5.5-5.4 (*m*, 1H); 4.98 (*m*, 2H); 4.67 (*d*, *J* = 15.6, 1H); 4.11 (*d*, *J* = 15.5, 1H); 3.8 (*dq*, *J_d* = 6.0, *J_q* = 6.9, 1H); 3.3 (*ddt*, *J_d* = 8.7, *J_d* = 5.7, *J_t* = 4.0, 1H); 2.43 (*s*, 3H); 2.3-2.2 (*m*, 1H); 2.00 (*m*, 1H); 1.66 (*d*, *J* = 4.0, 1H); 0.99 (*d*, *J* = 7.0, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.3; 37.8; 137.7; 134.6; 129.7; 128.6; 128.4; 127.7; 127.1; 118.2; 73.0; 57.9; 48.3; 39.1; 21.5; 12.2.

IR (KBr): 3562; 2979; 1644; 1595; 1455; 1331; 1159; 1084; 994; 861; 734; 658; 573.

Analiza elementarna:	C	H	N	S
Obliczono:	66.82%,	7.01%,	3.90%,	8.92%
Otrzymano:	66.57%,	7.04%,	4.08%,	8.87%



$[\alpha]_D^{20} = +21.1$ (c 1.1)

t.t. 88-89°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.70 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.40 (*m*, 2H); 7.30 (*m*, 5H); 5.8-5.7 (*m*, 1H); 5.1-5.0 (*m*, 2H); 4.63 ($d_{AB/2}$, $J = 15.6$, 1H); 4.15 ($d_{AB/2}$, $J = 15.6$, 1H); 3.79 (*dq*, $J_d = 8.5$, $J_q = 7.0$, 1H); 2.43 (*s*, 3H); 2.3-2.2 (*m*, 1H); 2.08 (*d*, $J = 4.1$, 1H); 1.98 (*m*, 1H); 0.92 (*d*, $J = 6.9$, 3H).

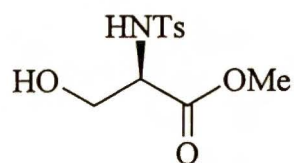
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 143.4; 137.7; 137.5; 133.8; 129.7; 128.7; 128.2; 127.8; 127.2; 117.7; 71.5; 58.8; 47.0; 38.0; 21.5; 14.6.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	66.82%,	7.01%,	3.90%
Otrzymano:	66.81%,	7.15%,	3.74%

V.5. Synteza 1,3-dideoksynojirimycyny

V.5.1. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Ts-*D*-seryny

Z chlorowodoru estru metylowego *D*-seryny (5 g, 32 mmol) zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.4. otrzymano ester metylowy *N*-Ts-*D*-seryny (7.5 g, 27 mmol, 85%).



$[\alpha]_D^{20} = -12.5$ (c 1.0)

t.t. 85-87°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.75 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.31 (*d*, $J = 8.0$, 2H); 5.86 (*d*, $J = 6.5$, 1H); 4.1-4.0 (*m*, 1H); 3.92 (*bs*, 2H); 3.61 (*s*, 3H); 2.74 (*bs*, 1H); 2.42 (*s*, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 170.2; 143.9; 136.4; 129.7; 127.2; 63.6; 57.6; 52.9; 21.5.

IR (KBr): 3495; 3271; 1749; 1436; 1330; 1309; 1211; 1165; 1063; 685.

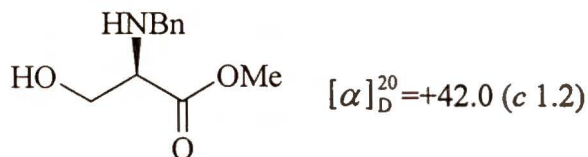
EI m/e (%): 273 (0.1); 242 (5); 214 (18); 155 (63); 139 (4); 91 (100); 88 (51); 65 (24).

HR EIMS: Obliczono dla $C_9H_{12}NO_3S$ (M-COOCH₃)⁺: 214. 0538

Otrzymano: 214.0532

V.5.2. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn-*D*-seryny

Z chlorowodoru estru metylowego *D*-seryny (10 g, 64 mmol) według procedury opisanej w punkcie V.1.5. otrzymano *N*-benzylową pochodną (10 g, 48 mmol, 75%).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.2-7.1 (*m*, 5H); 3.88 (*m*, 4H); 3.68 (*s*, 3H); 3.37 (*t*, *J* = 13.2, 1H); 3.2-3.0 (*m*, 2H).

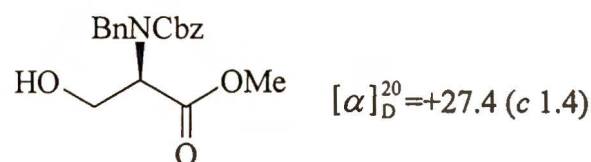
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 173.7; 139.4; 128.6; 128.5; 127.4; 62.8; 62.1; 52.2.

IR (film): 3500-3300; 2945, 1738, 1456.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	63.14%,	7.23%,	6.70%
Otrzymano:	63.53%,	7.16%,	6.72%

V.5.3. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn,*N*-Cbz-*D*-seryny

Z estru metylowego *N*-Bn-*D*-seryny (5 g, 24 mmol) zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.2. otrzymano *N,N*-dizabezpieczoną pochodną (7.5 g, 22 mmol, 92%).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.3-7.2 (*m*, 10H); 5.18 (*s*, 2H); 4.59 (*s*, 2H); 4.2-4.0 (*m*, 2H); 3.70 (*bs*, 1H); 3.58 (*bs*, 3H); 2.70 (*bs*, 1H).

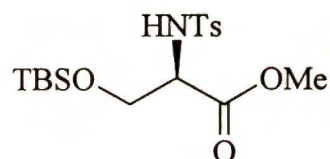
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 170.7; 156.5; 137.3; 136.1; 128.6; 128.5; 128.1; 128.0; 127.9; 127.6; 67.9; 61.9; 61.6; 52.1.

IR (film): 3550-3300; 2936; 1738; 1689

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	66.46%,	6.16%,	4.08%
Otrzymano:	66.60%,	6.20%,	4.13%

V.5.4. Ogólna procedura zabezpieczania grupy hydroksylowej w estrach metylowych N-blokowanych pochodnych D-seryny chlorkiem tert-butyldimetylosililowym

Do roztworu estru metylowego N-blokowanej pochodnej D-seryny (10 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu-DMF (bezwodne, 42 ml:10 ml) dodano imidazol (3.4 g, 50 mmol), a po 5 min. chlorek tert-butyldimetylosililowy (2.2 g, 14.5 mmol). Mieszanie kontynuowano 3 godz. w temperaturze pokojowej. Po typowym przerobie i chromatografii otrzymano czysty produkt.



Wydajność: 85%

$[\alpha]_D^{20} = -6.4$ (c 1.3)

t.t. 54-55°C

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.75 (m, 2H); 7.72 (m, 2H); 5.38 (d, $J = 9.1$, 1H); 4.02 (m, 1.5H); 3.92 (d, $J = 2.9$, 0.5H); 3.76 (dd, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 3.4$, 1H); 3.55 (s, 3H); 2.42 (s, 3H); 0.82 (s, 9H); 0.00 (s, 3H); -0.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3), δ : 170.0; 143.5; 137.2; 129.6; 127.1; 64.5; 57.5; 52.4; 25.6; 21.5; 18.1; -5.6; -5.8.

IR (KBr): 3329; 2928; 2855; 1734; 1433; 1337; 1255; 1164; 1091; 836; 779.



LSIMS (M)⁺: 797 (2M+Na)⁺, 775 (2M+H)⁺, 410 (M+Na)⁺, 388 (M+H)⁺.

Wydajność: 98%

$[\alpha]_D^{20} = +44.7$ (c 1.8)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, 90°C, toluen- d_8), δ : 7.2-7.0 (m, 10H); 5.06 (bs, 2H); 4.9-4.8 (m, 1H); 4.56 (s, 1H); 4.52 (s, 1H); 4.07 (s, 2H); 3.29 (bs, 3H); 0.87 (s, 9H); -0.03 (s, 3H); -0.4 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, 90°C, toluen- d_8), δ : 169.8; 156.6; 137.6; 137.4; 129.1; 128.9; 51.3; 26.1; 18.5; -5.5.

IR (film): 2953; 2856; 1744; 1462; 1252; 1116; 1076; 1005; 838; 778; 698.

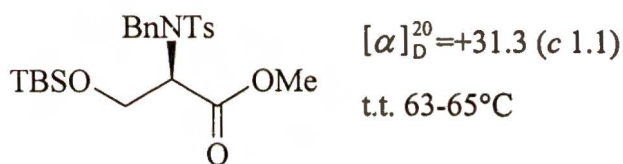
LSIMS (M)⁺: 480 (M+Na)⁺, 458 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₀H₃₆NO₅Si (M+H)⁺: 458.2363

Otrzymano: 458.2360

V.5.5. Otrzymywanie estru metylowego *N*-Bn,*N*-Ts,*O*-TBS-*D*-seryny

Ester metylowy *N*-Ts,*O*-TBS-*D*-seryny (9 g, 23 mmol) rozpuszczono w acetonie (35 ml), dodano stały Na₂CO₃ (9.5 g, 89 mmol), bromek benzylu (4.2 ml, 34 mmol) i eter koronowy 18-C-6 (katalitycznie). Mieszanie kontynuowano ogrzewając w temperaturze wrzenia przez 48 godz. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą. Produkty wyekstrahowano eterem. Po typowym przerobieniu i chromatografii otrzymano związek **165c** (9.1 g, 19 mmol, 82.6%).



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.7-7.6 (*m*, 2H); 7.4-7.2 (*m*, 7H); 4.68 (*d*_{AB/2}, *J* = 16.5, 1H); 4.65 (*t*, *J* = 5.6, 1H); 4.52 (*d*_{AB/2}, *J* = 16.5, 1H); 3.89 (*d*, *J* = 5.7, 2H); 3.50 (*s*, 3H); 2.41 (*s*, 3H); 0.76 (*s*, 9H); -0.09 (*s*, 3H); -0.12 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 169.6; 143.3; 137.6; 137.1; 129.3; 128.1; 127.8; 127.7; 127.5; 127.2; 62.7; 61.3; 51.8; 50.2; 25.6; 21.5; 18.0; -5.8; -5.9.

IR (KBr): 2951; 1747; 1734; 1471; 1343; 1250; 1165; 1090; 838; 777.

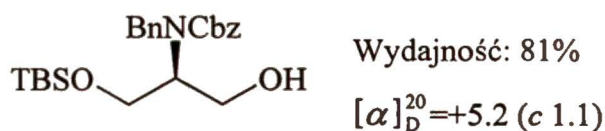
LSIMS (M)⁺: 500 (M+Na)⁺, 478 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₄H₃₆NO₅SSi (M+H)⁺: 478.2083

Otrzymano: 478.2084

V.5.6. Otrzymywanie *N,N,O*-blokowanej serynoli

Odpowiednie estry metylowe *N,N,O*-blokowanej *D*-seryny zredukowano zgodnie z procedurą opisaną w punkcie V.1.9. z tym, że temperaturę reakcji utrzymywano na poziomie 0°C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.4-7.2 (*m*, 10H); 5.16 (*bs*, 2H); 4.76 (*d*, $J = 16.2$, 1H); 4.43 (*d*, $J = 16.2$, 1H); 4.0-3.6 (*m*, 5H); 3.20 (*bs*, 1H); 0.87 (*s*, 9H); 0.01 (*s*, 6H).

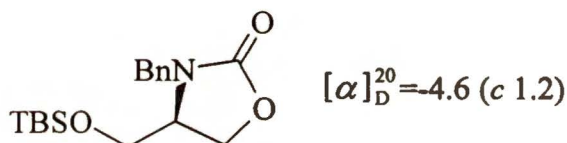
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 157.0; 136.3; 128.8; 128.9; 128.5; 128.0; 127.9; 127.2; 67.5; 63.0; 62.4; 55.4; 46.4; 25.8; 18.1; -5.6.

IR (film): 3440; 2928; 2856; 1697; 1681; 1471; 1252; 1107; 1006; 837; 777; 698.

LSIMS (M^+): 881 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 452 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 430 ($\text{M}+\text{H}^+$)

HR LSIMS: Obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 430.2414

Otrzymano: 430.2413

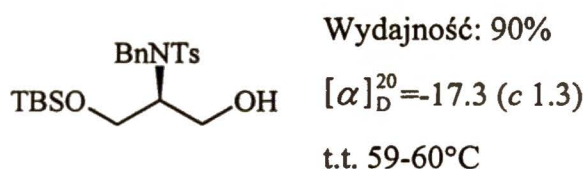


$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.3-7.2 (*m*, 5H); 4.79 (*d*, $J = 15.2$, 1H); 4.26 (*t*, $J = 8.6$, 1H); 4.14 (*d*, $J = 15.2$, 1H); 4.13 (*dd*, $J_1 = 8.6$, $J_2 = 5.1$, 1H); 3.65 (*m*, 2H); 3.55 (*m*, 1H); 0.88 (*s*, 9H); 0.04 (*s*, 3H); 0.03 (*s*, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 158.6; 136.1; 128.7; 128.0; 126.9; 64.7; 61.9; 55.4; 46.3; 25.7; 18.1; -5.6; -5.7.

IR (film): 3434; 2929; 2857; 1425; 1253; 1127; 1051; 839; 779; 700.

LSIMS (M^+): 665 ($2\text{M}+\text{Na}^+$), 643 ($2\text{M}+\text{H}^+$), 344 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 322 ($\text{M}+\text{H}^+$)

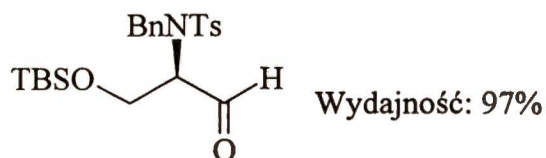


$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3), δ : 7.73 (*d*, $J = 8.3$, 2H); 7.5-7.2 (*m*, 7H); 4.56 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 16.0$, 1H); 4.44 (d_{AR} , $J = 15.8$, 1H); 4.0-3.9 (*m*, 1H); 3.7-3.4 (*m*, 4H); 2.39 (*s*, 3H); 1.3-1.2 (*m*, 1H); 0.79 (*s*, 9H); -0.07 (*s*, 3H); -0.08 (*s*, 3H).

LSIMS (M)⁺: 318 (M+Na)⁺, 296 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₁₈H₁₈NO₃ (M+H)⁺: 296.1287

Otrzymano: 296.1287



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 9.49 (s, 1H); 7.81 (d, *J* = 8.3, 2H); 7.4-7.3 (m, 7H); 4.61 (d_{AB/2}, *J* = 15.1, 1H); 4.50 (d_{AB/2}, *J* = 15.0, 1H); 4.2-4.0 (m, 1H); 4.0-3.9 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 0.80 (s, 9H); -0.03 (s, 3H); -0.04 (s, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 198.2; 143.7; 137.2; 136.2; 129.7; 128.8; 128.5; 128.2; 127.4; 67.2; 60.5; 51.2; 25.6; 21.5; 18.0; -5.8.

IR (film): 3443; 2928; 2856; 1732; 1332; 1157; 1106; 838; 783.

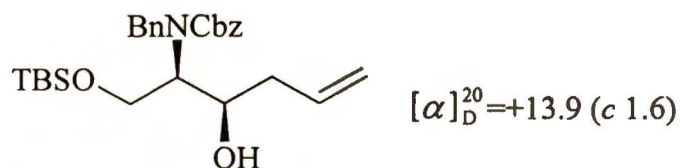
LSIMS (M)⁺: 917 (2M+Na)⁺, 895 (2M+H)⁺, 470 (M+Na)⁺, 448 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₃H₃₄NO₄SSi: 448.1978

Otrzymano: 448.1988

V.5.8. Otrzymywanie syn- i anti- adduktów allilowych pochodnych D-seryny

Addukty otrzymano w wyniku reakcji opisanych w punktach V.4.2., V.4.3., V.4.4., V.4.5. z *N,N,O*-trizabezpieczonych D-serynali.



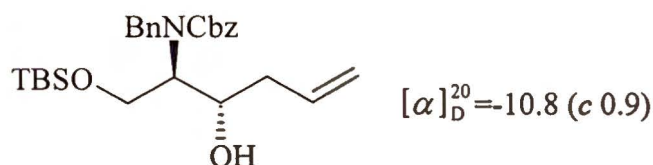
¹H-NMR (500 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 7.2-6.9 (m, 10H); 5.81-5.67 (m, 1H); 4.98 (s, 1H); 4.97 (s, 1H); 4.90 (m, 1H); 4.86 (s, 1H); 4.56 (d, *J* = 15.6, 1H); 4.48 (d, *J* = 15.6, 1H); 3.9-3.8 (m, 3H); 3.7-3.6 (m, 1H); 2.1-2.0 (m, 2H); 0.81 (s, 9H); -0.10 (s, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 135.4; 128.8; 128.6; 128.4; 128.2; 127.9; 127.4; 127.1; 116.5; 70.7; 67.5; 65.0; 62.8; 52.5; 39.6; 25.9; 18.2; -5.7.

LSIMS (M)⁺: 492 (M+Na)⁺, 470 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₇H₄₀NO₄Si: 470.2727

Otrzymano: 470.2725



¹H-NMR (500 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 7.75-7.71 (*m*, 1.8H); 7.69-7.66 (*m*, 0.2H); 7.42-7.38 (*m*, 2H); 7.34-7.23 (*m*, 5H); 5.90-5.82 (*m*, 0.1H); 5.49 (*ddt*, *J_d* = 17.1 Hz, *J_d* = 10.2 Hz, *J_t* = 6.9 Hz, 0.9H); 5.08-4.99 (*m*, 0.2H); 4.98-4.90 (*m*, 1.8H); 4.64 (*d*, *J* = 15.8 Hz, 0.1H); 4.56 (*d*, *J* = 15.4 Hz, 0.9H); 4.52 (*d*, *J* = 15.7 Hz, -0.1H); 4.45 (*s*, *J* = 15.4 Hz, 0.9H); 3.83-3.60 (*m*, 5H); 2.51 (*s*, 1H); 2.42 (*s*, 0.9H); 2.41 (*s*, 0.1H); - (*s*); 2.28-2.20 (*m*, 1H); 2.15-2.08 (*m*, 0.1H); 2.06-1.97 (*m*, 0.9H); 0.81 (*s*, 9H); -0.45 (*s*, 3H); -0.60 (*s*, 3H).

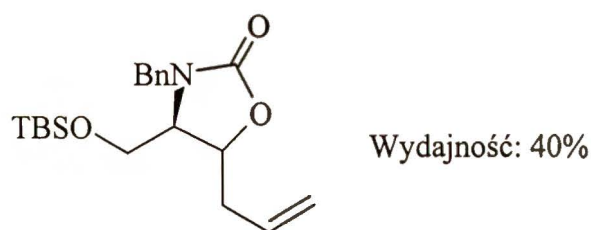
¹³C-NMR (125 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 143.2; 138.0; 137.8; 134.6; 134.3; 129.6; 129.5; 128.6; 128.5; 128.4; 127.7; 127.5; 127.4; 127.3; 117.7; 117.6; 72.0; 68.9; 64.1; 63.4; 62.1; 61.9; 50.2; 49.8; 39.3; 38.4; 25.7; 21.4; 18.1; -5.7; -5.8.

IR (film): 3435; 2929; 2856; 1698; 1679; 1471; 1253; 1104; 837; 777; 698.

LSIMS (M)⁺: 492 (M+Na)⁺, 470 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₇H₄₀NO₄Si (M+H)⁺: 470.2727

Otrzymano: 470.2725



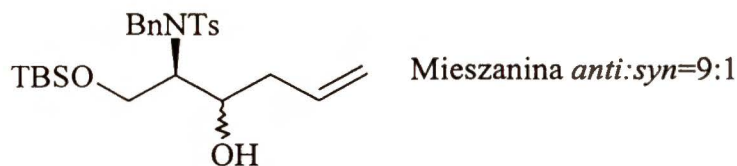
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.47 (*m*, 5H); 5.98-5.76 (*m*, 1H); 5.24-5.11 (*m*, 2H); 4.95 (*d*, *J₁* = 14.8 Hz, 1H); 4.55 (*ddd*, *J₁*=*J₂*= 7.8 Hz, *J₂* = 5.8 Hz, 1H); 4.05 (*d*, *J₁* = 14.8 Hz, 1H); 3.83-3.65 (*m*, 2H); 3.58-3.49 (*m*, 1H); 2.79-2.45 (*m*, 2H); 0.94 (*s*, 9H); 0.11 (*s*, 3H); 0.10 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃), δ: 201.7; 158.8; 136.9; 133.7; 129.3; 128.5; 128.4; 118.6; 58.9; 58.4; 46.8; 34.1; 26.2; 18.5; -5.1.

LSIMS (M)⁺: 745 (2M+Na)⁺, 723 (2M+H)⁺, 384 (M+Na)⁺, 362 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₀H₃₂NO₃Si (M+H)⁺: 362.2151

Otrzymano: 362.2123

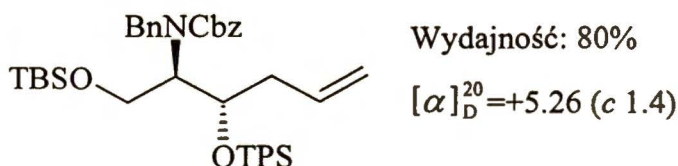


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.8-7.7 (*m*, 1.8H); 7.68 (*m*, 0.2H); 7.40 (*m*, 2H); 7.3-7.2 (*m*, 5H); 5.9-5.8 (*m*, 0.1H); 5.49 (*ddt*, *J_d* = 17.1, *J_d* = 10.2, *J_t* = 6.9, 0.9H); 5.04 (*m*, 0.2H); 5.0-4.9 (*m*, 1.8H); 4.64 (*d_{AB/2}*, *J* = 15.8, 0.1H); 4.56 (*d_{AB/2}*, *J* = 15.4, 0.9H); 4.52 (*d_{AB/2}*, *J* = 15.7, 0.1H); 4.45 (*d_{AB/2}*, *J* = 15.4, 0.9H); 3.83-3.60 (*m*, 5H); 2.51 (*s*, 1H); 2.42 (*s*, 0.9H); 2.41 (*s*, 0.1H); 2.3-2.2 (*m*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 0.1H); 2.1-2.0 (*m*, 0.9H); 0.81 (*s*, 9H); -0.45 (*s*, 3H); -0.60 (*s*, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.2; 138.0; 137.8; 134.6; 134.3; 129.6; 129.5; 128.6; 128.5; 128.4; 127.7; 127.5; 127.4; 127.3; 117.7; 117.6; 72.0; 68.9; 64.1; 63.4; 62.1; 61.9; 50.2; 49.8; 39.3; 38.4; 25.7; 21.4; 18.1; -5.7; -5.8.

V.5.9. Ogólna procedura zabezpieczenia grupy hydroksylowej w adduktach 161a i 161b ugrupowaniem TPS

Do mieszanego w temperaturze pokojowej roztworu adduktu (1 mmol) w mieszaninie chlorek metylenu-pirydyna (40 ml:40 ml, bezwodne) dodano chlorek trifenylosililowy (2 mmol, 568 mg). Mieszanie kontynuowano 20 godz., rozcieńczono wodą, po czym przeprowadzono ekstrakcję eterem (3x). Warstwę organiczną przemywano kolejno wodą, roztworami NaHCO₃ i NaCl, osuszono MgSO₄, zatężono i chromatografowano w układzie heksan-octan etylu.



¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃), δ: 7.9-7.1 (*m*, 25H); 5.8-5.3 (*m*, 1H); 5.2-5.1 (*m*, 2H); 5.0-4.6 (*m*, 3H); 4.6-4.0 (*m*, 5H); 3.8-3.5 (*m*, 1H); 2.4-2.0 (*m*, 2H); 0.85 (*s*, 9H); 0.0-(-0.9) (*m*, 6H).

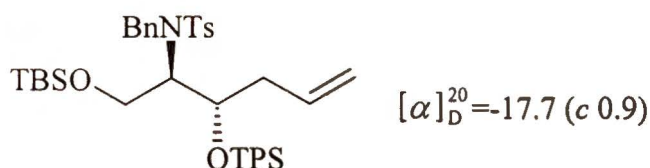
IR (film): 3069; 2954; 2828; 2855; 1703; 1428; 1251; 1116; 837; 711; 708

LSIMS (M)⁺: 750 (M+Na)⁺, 728 (M+H)⁺.

Analiza elementarna: C H N

Otrzymano: 74,28%, 7.29%, 1.93%

Obliczono: 73.96%, 7.17%, 1.90%



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.82 (*m*, 2H); 7.73 (*m*, 6H); 7.63 (*m*, 4H); 7.54 (*m*, 6H); 7.4-7.3 (*m*, 6H,); 5.56 (*ddt*, $J_1 = 17.1$, $J_2 = 10.2$, $J_3 = 7.0$, 1H); 5.1-5.0 (*m*, 1H); 4.93 (*m*, 1H); 4.73 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.9$, 1H); 4.35 ($d_{\text{AB}/2}$, $J = 15.9$, 1H); 4.21 (*dd*, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 4.8$, 2H); 4.03 (*AB*, $J = 5.9$, 1H); 4.35 (*d*, $J = 15.9$, 1H); 4.21 (*dd*, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 4.8$, 2H); 4.03 (*AB*, $J = 5.9$, 1H); 3.76 (*dd*, $J_1 = 11.1$, $J_2 = 9.0$, 1H); 2.59 (*s*, 3H); 2.6-2.5 (*m*, 2H); 0.96 (*s*, 9H); 0.72 (*s*, 3H); -0.05 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 142.6; 138.3; 137.7; 135.6; 135.4; 135.2; 134.2; 134.1; 129.9; 129.3; 128.5; 128.2; 127.8; 127.7; 127.6; 127.2; 117.7; 74.5; 63.1; 61.1; 48.7; 39.2; 25.9; 21.4, 18,3.

IR (film): 3068; 3049; 2954; 2927; 2855; 1429; 1338; 1161; 1092; 997; 837; 710; 701.

LSIMS (M)⁺: 770 (M+Na)⁺, 748 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₄₄H₅₃NO₄Si₂SNa (M+Na)⁺: 770.3132

Otrzymano: 770.3138

V.5.10. Ogólna procedura syn-dihydroksylacji w warunkach OsO₄/NMO

Do roztworu adduktu allilowego (**161a**, **170a** lub **170b**) (1 mmol) w mieszaninie rozpuszczalników THF-*tert*-BuOH-woda (8 ml:0.65 ml:0.1 ml) dodano NMO (320 mg, 2.30 mmol) oraz roztwór OsO₄ w *tert*-BuOH (2.2ml, 0.11 mmol, 0.05M). Mieszanie kontynuowano do całkowitego zaniku substratu (TLC, ok. 6 godz.) w temperaturze

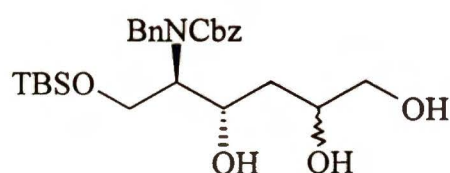
po pokojowej. Pozostały OsO₄ rozłożono roztworem Na₂S₂O₃ (ok. 50 ml) i dodano metanol (ok. 20 ml).

a) Przerób reakcji dla adduktu 161a

Mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha. Powstały osad przemywano octanem etylu. Przesącz zateżono i poddano chromatografii kolumnowej w układzie chloroform-metanol.

b) Przerób reakcji dla adduktów 170a i 170b

Produkty wyekstrahowano octanem etylu (3x). Połączone ekstrakty octanowe przemyto roztworem NaCl, osuszono bezwodnym MgSO₄, zateżono i chromatografowano w układzie chloroform-metanol.



Mieszanina diastereoizomerów w stosunku 1:1

Wydajność=90%

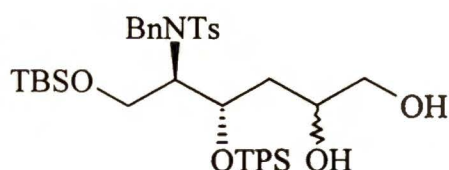
¹H-NMR (500 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 7.2-7.0 (*m*, 10H); 5.1-5.0 (*m*, 2H); 4.7-4.6 (*m*, 1H); 4.5-4.3 (*m*, 1H); 4.21 (*AB*, *J* = 5.8, 1H); 4.2-4.0 (*m*, 2H); 3.7-3.4 (*m*, 2H); 3.3-3.1 (*m*, 5H); 1.5-1.3 (*m*, 3H); 0.88 (*s*, 9H); -0.01 (*s*, 3H); -0.02 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 157.4; 145.3; 137.6; 137.3; 137.2; 129.2; 129.1; 128.8; 128.7; 128.6; 128.5; 128.3; 127.7; 127.6; 96.7; 73.4; 72.5; 70.8; 70.2; 67.9; 67.1; 67.0; 65.9; 62.4; 62.1; 53.3; 53.1; 38.1; 26.2; 18.5; 17.4; 15.5; -5.3.

LSIMS (M)⁺: 526 (M+Na)⁺, 504 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₂₇H₄₁NO₆SiNa (M+Na)⁺: 526.2601

Otrzymano: 526.2610



Mieszanina diastereoizomerów 2:1

Wydajność=85%

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.61 (*m*, 3H); 7.54 (*m*, 3H); 7.50 (*m*, 3H); 7.44 (*m*, 3H); 7.4-7.3 (*m*, 6H); 7.3-7.2 (*m*, 6H); 4.50 (*d*, *J* = 15.7, 0.7H); 4.42 (*d*, *J* = 15.5, 0.3H); 4.3-4.2 (*m*, 1H); 4.1-4.0 (*m*, 2H); 4.00 (*m*, 0.7H); 3.9 (*dd*, *J*₁ = 11.3, *J*₂ = 4.0, 0.3H); 3.72 (*m*, 0.7H); 3.54 (*dd*, *J*₁ = 11.2, *J*₂ = 9.5, 0.7H); 3.39 (*m*, 0.3H); 3.32 (*dd*, *J*₁ = 11.1, *J*₂ = 10.0, 0.3H); 3.1-3.0

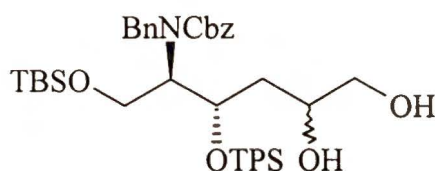
(*m*, 1.4H); 3.01 (*m*, 0.6H); 2.38 (*s*, 2.1H); 2.37 (*s*, 0.9H); 1.8-1.4 (*bm*, 4H); 0.71 (*s*, 6.3H); 0.69 (*s*, 2.7H); -0.18 (*s*, 2.1H); -0.21 (*s*, 0.9H); -0.26 (*s*, 2.1H); -0.32 (*s*, 0.9H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 143.1; 142.8; 138.2; 137.8; 137.5; 137.2; 135.6; 135.5; 135.4; 135.3; 135.2; 135.0; 133.7; 130.2; 130.1; 130.0; 129.8; 129.4; 129.3; 129.2; 128.7; 128.4; 128.0; 127.9; 127.8; 127.7; 127.6; 127.5; 72.0; 71.9; 68.7; 68.4; 66.9; 66.5; 64.4; 63.8; 61.4; 61.2; 36.9; 36.6; 25.8; 21.4; 21.3; 18.3; 18.2; -5.58; -5.57.

LSIMS (M)⁺: 804 (M+Na)⁺, 782 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₄₄H₅₅NO₆SSi₂Na (M+Na)⁺: 804.3186

Otrzymano: 804.3199



Wydajność: 83%

Mieszanina diastereoizomerów 1.2:1

¹H-NMR (500 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 7.68 (*m*, 5H); 7.2-7.0 (*m*, 20H); 5.1-4.9 (*m*, 2H); 4.7-4.5 (*m*, 2H); 4.5-4.3 (*m*, 2H); 4.3-4.2 (*m*, 0.7H); 4.2-4.1 (*m*, 0.3H); 3.9-3.8 (*m*, 1H); 3.8-3.7 (*m*, 1H); 3.2-3.1 (*m*, 1H); 3.0-2.9 (*m*, 1H); 1.7-1.6 (*m*, 2H); 1.4-1.3 (*m*, 1H); 0.87 (*s*, 9H); -0.01-(-0.10) (*m*, 6H).

¹³C-NMR (125 MHz, 90°C, toluen-d₈), δ: 157.5; 157.1; 139.6; 137.6; 137.4; 136.3; 136.2; 136.0; 135.1; 130.5; 130.4; 128.9; 128.8; 128.6; 128.5; 128.3; 128.2; 128.1; 127.4; 127.3; 96.7; 72.4; 72.3; 69.3; 69.1; 67.7; 67.5; 67.3; 65.7; 65.1; 62.5; 62.2; 51.8; 51.3; 39.1; 38.6; 29.6; 26.3; 20.9; 20.7; 20.6; 20.4; 20.3; 20.1; 19.9; 19.7; 19.6; 18.5; -5.2; -5.3.

IR (film): 3445; 2959; 2855; 1698; 1462; 1428; 1252; 1115; 837; 700; 508.

Analiza elementarna:	C	H	N
Obliczono:	70.96%,	7.23%,	1.84%
Otrzymano:	71.08%,	7.34%,	1.75%

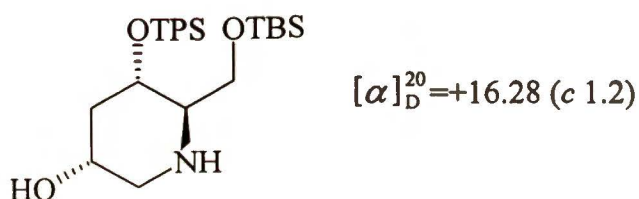
V.5.11. Utlenianie mieszaniny diastereoizomerycznych dioli **171**.

Do oziębionego do temperatury 0°C roztworu diolu **171** (500 mg, 0.63 mmol) w mieszaninie toluen-octan etylu (63 ml) dodano NaBr (6.3 mg; 0.06 mmol), TEMPO (katalitycznie) oraz wodę (353 μl). Następnie przy intensywnym mieszaniu (>1000 obr/min.) dodawano po kropli roztwór NaHCO₃ (153 mg, 1.8 mmol) w NaOCl (2 ml, 5% aktywnego

chloru), kontrolując postęp reakcji w TLC. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą. Produkty wyekstrahowano eterem. Warstwę organiczną osuszono bezwodnym Na₂SO₄, zateżono i bez oczyszczania użyto do następnej reakcji.

V.5.12. Otrzymanie 4-O-TPS,6-O-TBDS-1,3-dideoksynojirimycyny

Surowy aldehyd **172** rozpuszczono w metanolu (7 ml) i dodano pallad (Degussa). Mieszaninę poddano wodorowaniu w aparacie *Parra* (28 godz.). Po przesączeniu przez celit i odparowano rozpuszczalniki i poddano oczyszczaniu chromatograficznemu, stosując jako eluenty mieszaninę heksanu i octanu etylu. Otrzymano dwa diastereoizomeryczne związki **173a** i **173b** z wydajnością całkowitą 75%.



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.59 (m, 5H); 7.4-7.3 (m, 10H); 3.88 (dd, *J*₁ = 9.7, *J*₂ = 3.3, 1H); 3.62 (ddd, *J*₁ = 10.4, *J*₂ = 8.6, *J*₃ = 4.4, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.10 (ddd, *J*₁ = 11.3, *J*₂ = 4.5, *J*₃ = 1.7, 1H); 2.94 (m, 1H); 2.62 (ddd, *J*₁ = 16.1, *J*₂ = 7.7, *J*₃ = 3.3, 1H); 2.40 (dd, *J*₁ = 11.3, *J*₂ = 9.7, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.54 (dt, *J*_d = 11.6, *J*_t = 10.7, 1H); 0.81 (s, 9H); -0.40 (s, 3H); -0.75 (s, 3H).

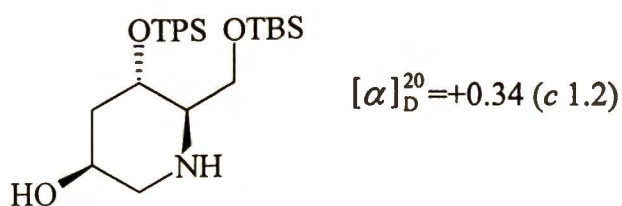
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 135.5; 134.2; 130.2; 128.0; 127.9; 68.5; 65.8; 62.9; 62.5; 51.4; 42.5; 25.9; 18.2; -5.5; -5.6.

IR (film): 3356; 3069; 2927; 2855; 1665; 1462; 1428; 1255; 1115; 1067; 837; 778; 710.

LSIMS (M)⁺: 542 (M+Na)⁺, 520 (M+H)⁺.

HR LSIMS: Obliczono dla C₃₀H₄₂NO₃Si₂ (M+H)⁺: 520.2703

Otrzymano: 520.2702



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ: 7.59 (*m*, 5H); 7.5-7.4 (*m*, 10H); 4.2-4.1 (*m*, 1H); 3.97 (*m*, 2H); 3.50 (*m*, 1H); 3.2-3.1 (*m*, 1H); 2.84 (*m*, 1H); 2.77 (*m*, 1H); 2.2-2.1 (*m*, 1H); 1.94 (*bs*, 1H); 1.60 (*m*, 1H); 0.83 (*s*, 9H); -0.00 (*s*, 3H); -0.05 (*s*, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ: 135.5; 134.1; 130.2; 127.9; 66.0; 64.8; 63.4; 62.4; 50.2; 40.1; 25.9; 18.2; -5.5; -5.6.

LSIMS (M)⁺: 542 (M+Na)⁺, 520 (M+H)⁺

HR LSIMS: Obliczono dla C₃₀H₄₂NO₃Si₂: 520.2703

Otrzymano: 520.2707

VI. CYTOWANA LITERATURA

1. Atta-ur-Rahman (Ed.); *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier Amsterdam 1988-1996
2. Hanessian, S.; *Total Synthesis of Natural Products. The Chiron"Approach*, Pergamon Press, Oxford 1983
3. Trost, B.M.; *Stereocontrolled Organic Synthesis*, Blokwel, London, 1994
4. Reetz, M.T.; Drewes, M.W.; Schmidt, A.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1987, 26, 1141
5. Reetz, M.T.; *Pure & Appl. Chem.*, 1988, 60, 1607
6. Coleman, S.R.; Carpenter, A.J., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1697
7. Reetz, M.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 1991, 30, 1531
8. Petrier, P.; Einhorn, J.; Luche, J.L., *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 1449
9. Maeda, H.; Shoono, K.; Ohmori, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1994, 42, 1808
10. Imai, T.; Nishida, S., *Synthesis*, 1993, 395
11. Sarangi, Ch.; Nayak, A.; Nanda, B.; Das, N.B., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7119
12. Jurczak, J.; Gołębowski, A., *Chem. Rev.*, 1989, 89, 149
13. Kiciak, K.; Jacobsson, U.; Gołębowski, A.; Jurczak, J., *Polish J. Chem.*, 1994, 68, 199
14. Aniella, F.D.; Taddei, M., *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 5747
15. Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4370
16. Nicolau, J.A.; Hummel, C.W.; Pitsions, E.N.; Nakada, M.; Smith, A.L.; Shibayama, K.; Saimoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10082
17. Matson, J.A.; Claridge, C.; Bush, J.A.; Titus, J.; Brander, W.T.; Doyle, T.W.; Horan, A.C.; Patel, M., *J. Antibiot.*, 1989, 42, 1547
18. Negishi, E., *Organometallics in Organic Synthesis*, J.Wiley, New York, 1980
19. Wilson, S.R.; Guazzaroni, M.E., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 3087
20. Maeda, H.; Kawabata, J.; Ohmori, H., *Chem. Pharm. Bull.*, 1992, 40, 2834
21. Li, Ch.-J.; Chan, T.-H., *Organometallics*, 1991, 10, 2548
22. Oda, Y.; Matsuo, S.; Saito, K., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 97
23. Ding, Y.; Zhao, G., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 8117
24. Małkosza, M.; Grela, K., *Synth. Commun.*, 1996, 26, 2935
25. Durant, A.; Delplancke, J.-L.; Winand, R.; Reisse, J., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 4257

26. Zhou, J.-Y.; Chen, Z.-G.; Wu, S.-H., *Synth. Commun.*, 1994, 24, 2661
27. Schmid, W.; Whitesides, G.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 6674
28. Li, Ch.-J., *Tetrahedron*, 1996, 52, 5643
29. Zhou, J.-Y.; Chen, Z.-G.; Wu, S.-H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2783
30. Imai, T.; Nishida, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 277
31. Li, C.-J.; Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 7071
32. Chan, T.-H.; Li, C.-J.; Lee, M.-C.; Wei, Z.-Y., *Can. J. Chem.*, 1994, 72, 1181
33. Prenner, R.H.; Binder, W.H.; Schmid, W., *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 73
34. Wang, R.; Lim, Ch.-M.; Tan, Ch.-H.; Lim, B.-K.; Sim, K.-Y.; Loh, T.-P., *Tetrahedron Asym.*, 1995, 6, 1825
35. Araki, S.; Jin, S.-D.; Idou, Y.; Butsugan, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 1736
36. Butsugan, Y.; Ito, H.; Araki, S., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 3707
37. Wang, W.-B.; Shi, L.-L.; Xu, R.-H.; Huang, Y.-Z., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1990, 424
38. Hashimoto, Y.; Kagoshima, H.; Saigo, K., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 4805
39. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y., *J. Organometallics Chem.*, 1988, 347, 5
40. Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 4795
41. Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, 63, 1738
42. Nishikawa, K.; Yamataka, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 2145
43. Yamataka, H.; Nishikawa, K.; Hanfusa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1994, 64, 242
44. Moyano, A.; Pericas, M.A.; Riera, A.; Luche, J.-L., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 7619
45. de Souza-Barboza, J.C.; Luche, J.-L.; Christian, P., *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2013
46. Sjöholu, R.; Rairama, R.; Ahonen, M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 1217
47. Einhorn, C.; Luche, J.-L., *Organometallic Chem.*, 1987, 322, 177
48. Isaac, M.B.; Chan, T.-H., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 8957
49. Cram, D.J.; Wilson, D.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1245
50. Cornforth, J.W.; Cornforth, R.M.; Mathews, Y.K., *J. Chem. Soc.*, 1959, 112
51. Karabatsos, G.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1367
52. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N., *Tetrahedron Lett.*, 1968, 2199, 2201, 2205
53. Anh, N.T.; Eisenstein, O., *Tetrahedron Lett.*, 1976, 17, 155
54. Anh, N.T., *Topics Curr. Chem.*, 1980, 88, 146

55. Paquette, L.A.; Mitzel, T.M., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6863
56. Paquette, L.A.; Mitzel, T.M., *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 1931
57. Kim, E.; Gordon, D.M.; Schmid, W.; Whitesides, G.M., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 5500
58. Rüdsum, F.; Seck, S.; Giannis, A., *Tetrahedron*, 1997, 53, 2823
59. Binder, W.H.; Reinhard, H.; Prenner, H.; Schmid, W., *Tetrahedron*, 1994, 50, 749
60. Kennedy, J.F.; White, C.A., *Bioactive Carbohydrates: In Chemistry, Biochemistry and Biology*, Horwood, E. Ltd., Chichester, 1983
61. Chan, T.-H.; Li, Ch.-J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 747
62. Gao, J.; Härter, R.; Gordon, D.M.; Whitesides, G.M., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 3714
63. Chan, T.-H.; Li, Ch.-J., *Can. J. Chem.*, 1992, 70, 2726
64. Vara Prasad, J.V.N.; Rich, D.H., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 1803
65. Thompson, W.J.; Tucker, T.J.; Schwering, J.E.; Barens, J.L., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6819
66. Coleman, R.S.; Carpenter, A.J., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1697
67. Bayquen, A.V.; Read, R.W., *Tetrahedron*, 1996, 52, 13467
68. Gołębiowski, A.; Gorins, G.; Johnson, C.R.; Kiciak, K., *Polish J. Chem.* 1993, 67, 685
69. Greene, T.W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Harvard University, Ed., J. Wiley & Sons, Inc, 1981
70. Thompson, C.M.; Frick, J.A.; Green, D.L.C., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 111
71. Raczko, J., *Praca Doktorska*, Warszawa, 1990, 54
72. Prokopowicz, P., *Praca Doktorska*, Warszawa, 1996
73. Gołębiowski, A., *Praca Doktorska*, 1987, 33
74. Mancuso, A.J.; Swern, D., *Synthesis*, 1981, 165
75. Leanna, M.R.; Sowin, T.J.; Morton, H.E., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 5029
76. Rich, D.H.; Sun, E.T.; Boparai, A.S., *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 3624
77. Garner, P.; Park, J.M., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2361
78. Ito, A.; Takahashi, R.; Baba, Y., *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, 23, 3081
79. Lubell, W.D.; Rapaport, H., *J. Chem. Soc.*, 1987, 109, 236
80. Ichida, A.; Shibata, T., *Chromatographic Chiral Separation*, Ed. Corne, L.; Zief, M., New York, 1988, 219
81. Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N., *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5409

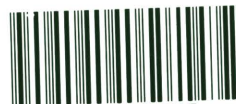
82. Garner, P.; Ramakanth, S., *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2609
83. Kiyooka, S.; Nakano, M.; Shiota, F.; Fujiyama, R.; *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5409
84. Kobayashi, S.; Nishio, K., *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6620
85. Truscheit, W.; Frommer, B.; Junge, L.; Muller, L.; Schmidt, D.D.; Wingender, W.,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1981, 20, 755
86. Fleet, G.W., *J. Chem. Brit.*, 1989, 287
87. Fleet, G.W.; Carpenter, N.M.; Petursson, S.; Ramsden, N.G., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31,
409
88. Baxter, E.W.; Reitz, A., *Bioorg. & Medical Chem. Lett.*, 1992, 2, 1419
89. Hudlicky, T.; Rouden, J.; Luna, H., *J. Org. Chem.* 1993, 58, 985
90. Johnson, C.R.; Gołębowski, A.; Braun, M.P.; Sundram, H., *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35,
1833
91. Gołębowski, A.; Raczko, J.; Jurczak, J., *Bull. Pol. Acad. Sciences Chem.*, 1988, 36, 209
92. Cha, J.K., Christ, W.J.; Kishi, Y., *Tetrahedron*, 1984, 40, 2247
93. Kolb, C.H.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, B.K., *Chem. Rev.*, 1994, 94, 2483
94. Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Młochowski, J., *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 2177
95. Aelli, P.L.; Biffi, C.C.; Montanari, F.; Quici, S., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 2559
96. Prokopowicz, P.; Gołębowski, A.; Jurczak, J., *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7107
97. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R., *Purification of Laboratory Chemicals*, Ed.
Pergamon Press, 1980
98. Shono, T.; Ishige, O.; Vyama, H.; Kashimura, S., *J. Or. Chem.*, 1986, 51, 546
99. Mori, K.; Matsuda, H., *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 2, 131
100. Ross, E.C.; Bernabe, P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W.; Nico, H., *J. Org. Chem.*, 1995, 60,
1733
101. Correa, A.; Denis, J.-N.; Greene, A.E., *Synth. Commun.*, 1991, 21, 1
102. Ravikumar, K.S.; Chandrasekaran, S., *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 827
103. Masamune, S.; Abiko, A., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 5517
104. Fehrentz, J.A.; Castro, B., *Synthesis*, 1983, 676
105. Kiyooka, S.; Shiomi, Y.; Kira, H.; Kaneko, Y.; Tanimori, S., *J. Org. Chem.* 1994, 59,
1958



B Org. 213/97

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.213/97



8000000096313