



JACEK GRODNER

SYNTEZA UKŁADU 1-OKSAPENAMU Z GLIKALI

I IZOCYJANIANÓW

A-21-6

K-c-129

K-c-125

Praca przedstawiona Radzie Naczelnej  
Instytutu Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
w cel uzyskania stopnia  
doktora nauk chemicznych

Promotor:

Prof. dr. hab. Marek Chmielewski

uv. kr

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.192/93



70000000017281

WARSZAWA 1992



B Org. 192/93

Praca ta została wykonana w latach 1987-1991 w Instytucie Chemii  
Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane w:

1. M.Chmielewski, I.Fokt, J.Grodner, G.Grynkiewicz, W.Szeja;  
J. Carbohydrate Chem. (1989),8,735
2. M.Chmielewski, Z.Kałuża, W.Abramski, J.Grodner, C.Bełżecki,  
P.Sedmera; Tetrahedron (1989),45,227
3. M.Chmielewski, J.Grodner, C.Bełżecki, R.Urbański;  
Polish. J. Chem. (1992),66,813
4. M.Chmielewski, J.Grodner, Wang Fudong, Z.Urbańczyk-Lipkowska;  
Tetrahedron (1992),48,2935
5. M.Chmielewski, J.Grodner; J. Carbohydrate Chem. (1992),11,691

Panu prof. Markowi Chmielewskiemu  
serdecznie dziękuje za opiekę, oraz  
życzliwą pomoc i cenne uwagi w trakcie  
wykonywania niniejszej pracy.

Dedykuję Teściowi

Wykaz przyjętych skrótów stosowanych w tekście:

Ac - acetyl  
AIBN - bis-azoizobutyronitryl  
Bn - benzyl  
Bz - benzoil  
t-Bu - tert-butyl  
Cbz - benzoksykarbonyl  
MCPBA - kwas 3-chloroperoksybenzoesowy  
DCC - dicykloheksylokarbodiimid  
DEAD - azodikarboksylan dietylowy  
DBN - 1,5-diazabicyklo[4.3.0]nonen-5  
DBU - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undeken-7  
DIBAL - wodorek di-izobutyloglinowy  
DMAP - 4-N,N-dimetyloaminopirydyna  
DMF - dimetyloformamid  
DMSO - dimetylosulfotlenek  
DMP - 2,2-dimetoksypropan  
Et - etyl  
Ft - ftalimid  
HMPA - heksametyloamid kwasu fosforowego  
LDA - amidek diizopropylo litowy  
Me - metyl  
Ms - mesyl  
NBS - N-bromosukcynoimid  
PDC - dichromian pirydyny  
Ph - fenyl  
PTSA - kwas p-toluenosulfonowy  
Py - pirydyna  
TBAF - fluorek tetrabutylamoniowy  
TBDMMS - t-butylo-dimetylosilil

TCDI - tiokarbonylodiimidazol

TEA - trietyloamina

Tf - trifluorometanosulfonian

TFA - kwas trifluorooctowy

THF - tetrahydrofuran

TMS - trimetylosilil

TPP - trifenylofosfina

Tr - trytyl

Ts - tosyl



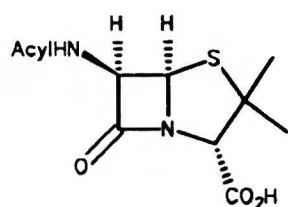
## SPIS TRESCI

1.	<b>Wstęp</b> .....	1
2.	<b>Część literaturowa</b> .....	4
2.1	<b>Konstrukcja pięcio lub sześcioczłonowego pierścienia w 1-oksa-bicyklicznych antybiotykach <math>\beta</math>-laktamowych</b> .....	4
2.2	<b>Przykłady otrzymywania 1-oksacefemów</b> .....	9
2.3	<b>Synteza naturalnych klawamów i ich niektórych biosyntetycznych prekursorów</b> .....	19
3.	<b>Wyniki własne</b> .....	29
3.1	<b>Retrosyntetyczna analiza zamierzeń</b> .....	32
3.2	<b>Otrzymywanie O-benzylowanych glikali</b> .....	34
3.3	<b>Optymalizacja reakcji [2+2]cykloaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego do O-benzylowanych glikali</b> .....	39
3.4	<b>Synteza szkieletu klawamu</b> .....	44
3.4.1	<b>Otrzymywanie kwasów dikarboksylowych pochodnych azetydyn-2-onu</b> .....	46
3.4.2	<b>Próby syntezy 2,6-(dialkoksycarbonylo)klawamu</b> .....	49
3.4.3	<b>Synteza 2,6-(diacetoksymetylo)klawamu</b> .....	55
3.5	<b>Próby zróżnicowania grup funkcyjnych utworzonych w wyniku rozcięcia vic-diolu w układzie D-arabino, skondensowanym z pierścieniem <math>\beta</math>-laktamowym</b> .....	57
4.	<b>Podsumowanie</b> .....	63
5.	<b>Wyniki eksperymentów</b> .....	65
6.	<b>Literatura</b> .....	93

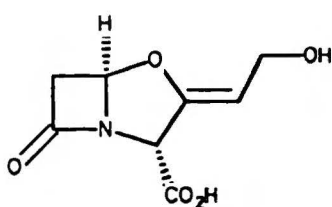
## 1. Wstęp

Odkrycie przez Fleminga penicyliny<sup>1</sup>, a następnie prace zespołu z Uniwersytetu Oxfordzkiego pod kierunkiem Floreya i Chaina, dały początek trwającej do dziś erze antybiotyków  $\beta$ -laktamowych, najskuteczniejszych środków terapeutycznych przeciwko zakażeniom bakteryjnym.

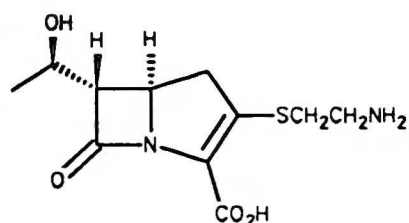
Schemat 1



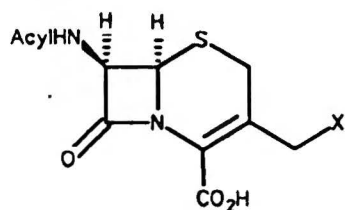
Penicyliny (1929)



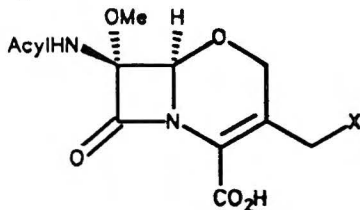
Kwas klawulanowy (1976)



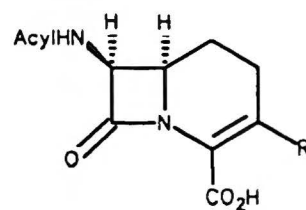
Tienamycyna (1976)



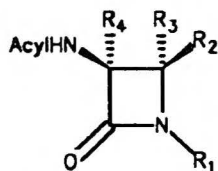
Cefalosporyny (1945)

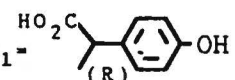


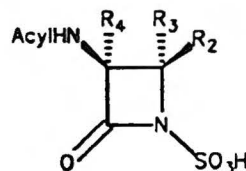
Oksacefemy (1974)



Karbacefemy (1989)



Nokardycyny R<sub>1</sub> =  (1976)



Monobaktamy (1981)

Stosowane w lecznictwie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe obejmują trzy

podstawowe szkielety (Schemat 1):

- pierścień  $\beta$ -laktamowy skondensowany z pierścieniem pięcioczłonowym; zależnie od heteroatomu obecnego w pozycji 1, są to penamy (siarka), klawamy (tlen), karbapenemy (węgiel).

- pierścień  $\beta$ -laktamowy skondensowany z pierścieniem sześcioczłonowym, podobnie jak wyżej wyróżniamy: cefemy, oksacefemy, karbacefemy.

- pojedynczy pierścień  $\beta$ -laktamowy, do tej grupy należą nokardycyny i monobaktamy.

Większość leków otrzymywana jest przez przyłączenie do szkieletu podstawowego grup zwiększających aktywność biologiczną cząsteczki (Schemat 1). Rozwój chemii antybiotyków  $\beta$ -laktamowych wymuszony jest ciągłą ewolucją  $\beta$ -laktamaz, enzymów powodujących otwarcie czteroczłonowego pierścienia i utratę aktywności biologicznej leku.

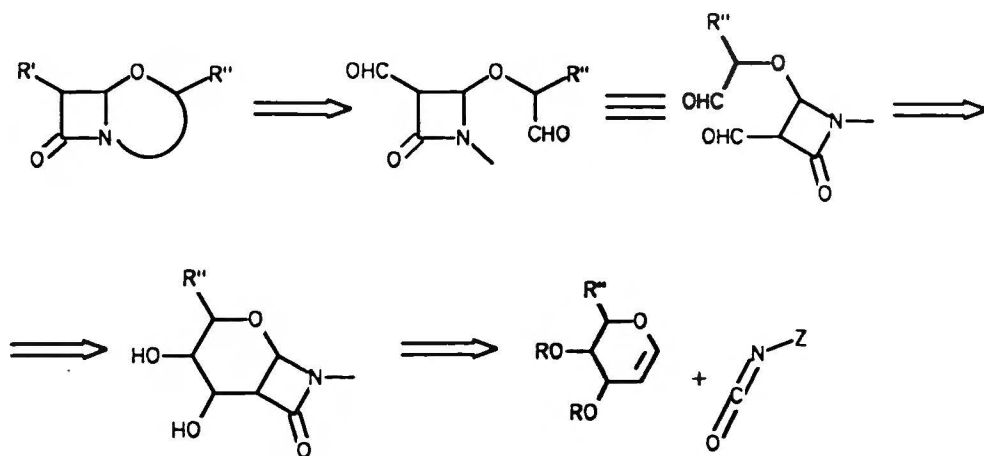
W Instytucie Chemii Organicznej PAN, w zespole 2 prowadzone są od kilku lat badania nad synteza układów  $\beta$ -laktamowych z prekursorów cukrowych. Niniejsza dysertacja stanowi fragment tych prac.

W 1985 roku zainicjowano program przemiany glikali w 1-oksa-bicykliczne antybiotyki; klawamy oraz 1-oksacefemy. Retrosyntetyczny schemat idei przedstawiony jest poniżej (Schemat 2).

Cykloaddycja izocyjanianów do O-podstawionych glikali, oraz rozcięcie glikolowe pierścienia piranoidowego, były przedmiotem pracy doktorskiej Kałuży<sup>2</sup>. W pracy tej rozwiązano podstawowe problemy prowadzenia obu reakcji. Jednakże nie dostosowano obiektów do potrzeb wieloetapowej syntezy, a także nie wykazano na przykładzie przydatności całej koncepcji. Wyniki przedstawione przez Kałuzę stały się punktem wyjścia mojej pracy. Podjąłem w niej badania nad aplikacją retrosyntetycznego schematu 2 do konstrukcji układu klawamu. Również w oparciu o ten sam schemat (2), podjąłem wstępne prace nad przygotowaniem koncepcji syntezy układu 1-oksacefemu.

Istnieje wiele możliwości realizacji schematu 2, z konieczności musiałem ograniczyć się jedynie do wybranych dróg i sekwencji reakcji.

Schemat 2

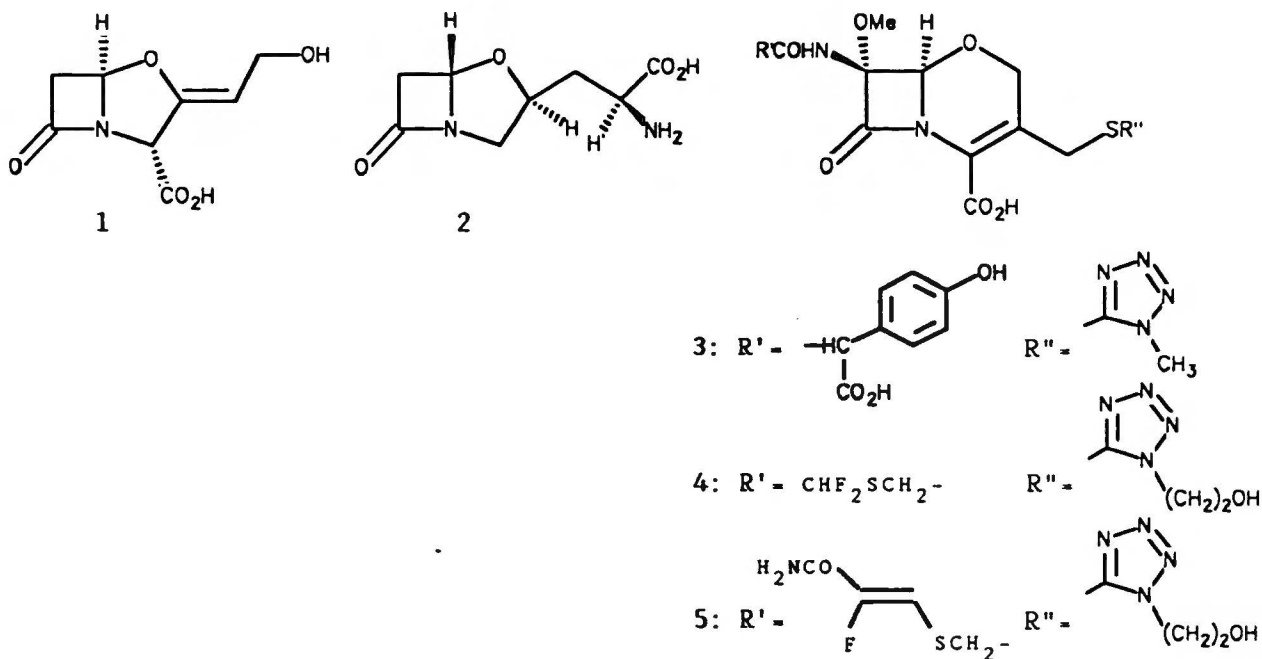


Kolejno zajmowałem się: syntezą O-benzylowanych glikali, optymalizacją warunków reakcji [2+2]cykloaddycji, wprowadzaniem wybranych grup zabezpieczających do adduktów, dwustopniowym utlenianiem vic-diolu do kwasów dikarboksylowych, konstrukcją szkieletu klawamu oraz próbami otrzymania układu l-oksacefemu. Nie wszystkie podjęte przeze mnie prace zakończyły się zgodnie z pierwotnymi założeniami, tym niemniej uzyskane wyniki ilustrują szerokie możliwości wykorzystania adduktów izocyjanianów do glikali w syntezie znanych i nowych układów β-laktamowych.

## 2. Część literaturowa

### 2.1 Konstrukcja pięcio lub sześcioczłonowego pierścienia w 1-oksa-bicyklicznych antybiotykach $\beta$ -laktamowych.

Półsyntetyczne penicyliny i cefalosporyny otrzymywane na drodze chemicznej z naturalnych  $\beta$ -laktamów, takich jak penicylina G lub cefalosporyna C, odgrywają wiodącą rolę w zwalczaniu przewlekłych chorób infekcyjnych, charakteryzując się wysoką skutecznością i niską toksycznością. Użyteczność kliniczna tych antybiotyków nie jest jednak pozbawiona problemów. Immuno-zależność penicylin<sup>3</sup> jest zauważalna w około 3% populacji chorych i chociaż wprowadzenie cefalosporyn w znacznym stopniu zmniejszyło niekorzystne zjawisko, to jednak nie wyeliminowało go całkowicie. Najistotniejszym mankamentem antybiotyków  $\beta$ -laktamowych jest stopniowe uodparnianie się szczepów bakterii na penicyliny i cefalosporyny, co zmusza badaczy zajmujących się chemią i biologią antybiotyków  $\beta$ -laktamowych do ciągłego tworzenia nowych leków.



Szybki rozwój metod wyodrębniania i analizy związków organicznych, pozwolił w dekadzie lat siedemdziesiątych i na początku lat osiemdziesiątych odkryć nowe antybiotyki  $\beta$ -laktamowe. Wśród nich na uwagę zasługują klawamy, związki wykazujące ciekawe właściwości biologiczne. Przykładem tej grupy połączeń jest kwas klawulanowy 1, który inhibituje  $\beta$ -laktamazy i daje silny efekt synergiczny z penicylinami i cefalosporynami<sup>4</sup> oraz klawalanina 2, antybiotyk o właściwościach przeciwgrzybiczych, zawierający aminokwasowy łańcuch boczny.

Właściwości kwasu klawulanowego<sup>4</sup>, a także prace Wolfa<sup>5</sup> i grupy badawczej z laboratorium firmy Merck Sharp & Dohme<sup>6</sup> nad syntezą tlenowych analogów cefemów (1-oksacefalosporyn), wykazały że obecność atomu siarki w cząsteczce penicylin i cefalosporyn nie jest warunkiem koniecznym występowania aktywności biologicznej antybiotyku. Pionierskie prace nad 1-oksabicyklicznymi antybiotykami zainspirowały wiele laboratoriów chemii organicznej do podjęcia badań nad syntezą nowych związków z tej grupy, a zwłaszcza 1-oksacefalosporyn. Otrzymane w optycznie czystej formie tlenowe odpowiedniki znanych cefalosporyn, dawały kilku lub kilkunastokrotny wzrost aktywności biologicznej<sup>6</sup>. Dalsza modyfikacja łańcuchów bocznych szkieletu 1-oksacefemu doprowadziła do odkrycia "Moksolaktamu"<sup>7</sup> 3 i "Flomoksefu"<sup>8</sup> 4, jedynych jak do tej pory antybiotyków z grupy 1-oksacefalosporyn stosowanych w leczeniu i zaliczanych odpowiednio do trzeciej i czwartej generacji antybiotyków  $\beta$ -laktamowych (inna pochodna 2355-S<sup>9</sup> 5 jest na etapie badań klinicznych).

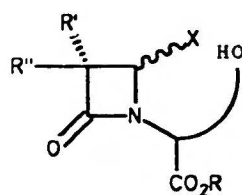
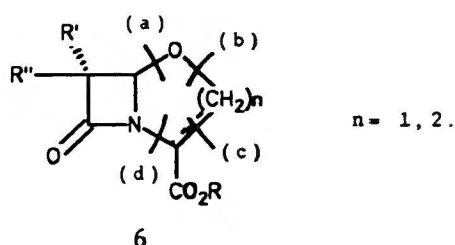
Wyższa w porównaniu z odpowiednikami siarkowymi aktywność biologiczna 1-oksacefemów może być tłumaczona wzrostem naprężenia bicyklicznego układu przez zmianę długości wiązań i zmianę kąta walencyjnego przy atomie tlenu, oraz większą elektroujemnością atomu tlenu w porównaniu z atomem siarki. Istotny dla aktywności biologicznej 1-oksacefemów jest również wzrost hydrofilowości, który zwiększa

wielokrotnie zdolność przenikania 1-oksacefalosporyn przez ścianę komórki większości gram-ujemnych szczepów bakterii<sup>3</sup>.

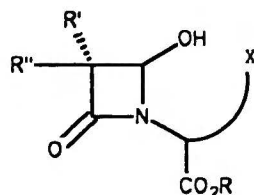
Dalsze badania właściwości przeciwbakteryjnych 1-oksacefemów oraz klawamów pozwoliły wyjaśnić zależność pomiędzy strukturą i aktywnością biologiczną. Występowanie konfiguracji R na mostkowym atomie węgla oraz położenie grupy karboksylowej w sąsiedztwie atomu azotu, stanowią warunek *si ne qua non* aktywności biologicznej. W przypadku cefemów, powinno występować jeszcze dodatkowo podwójne wiązanie sprzężone z grupą karboksylową. Istotna jest również względna konfiguracja *cis* obu atomów wodoru pierścienia czteroczłonowego.

Klawamy i 1-oksacefemy otrzymuje się zwykle drogą syntezy parcjalnej, polegającej na przekształceniu penicylin lub cefalosporyn w optycznie czyste pochodne azetydyn-2-onu, które poddawane są dalszym przemianom idącym w kierunku zamknięcia drugiego pierścienia antybiotyku. Totalna synteza 1-oksa bicyklicznych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych<sup>10</sup>, była również podejmowana w przeszłości, ale jak do tej pory nie stanowi konkurencji dla syntez parcjalnych.

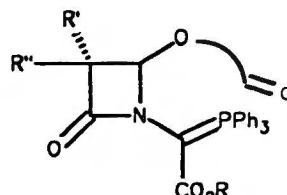
Schemat 3



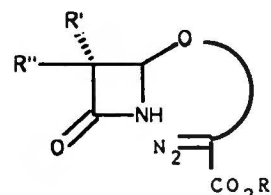
6a



6b



6c

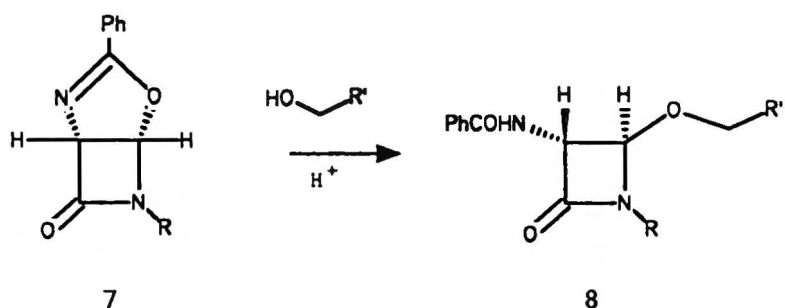


6d

Dobudowania drugiego pierścienia antybiotyku do pochodnej azetydyn-2-onu, otrzymanej bądź z naturalnych prekursorów, bądź na drodze syntetycznej, można dokonać na wiele sposobów (Schemat 3).

W metodach (a), (c) i (d) o stereochemii produktu decyduje reakcja podstawienia nukleofilowego przy acetalowym atomie węgla (C-4 pierścienia azetydynowego). W przypadku metody (a), reakcja acetalizacji zamyka równocześnie pierścień pięcio lub szecioczłonowy, podczas gdy w metodach (c) i (d) reakcja acetalizacji poprzedza właściwy proces cyklizacji, służąc przygotowaniu substratu. Kontrola stereochemiczna reakcji acetalizacji zależy od wielu czynników i często trudno przewidzieć jej kierunek. Odkrycie kilku alternatywnych dróg opartych o pochodne oksazolino-azetydynonów pozwoliło uzyskać pełną stereokontrolę tworzenia wiązania eterowego. Przykładem takiego procesu jest reakcja przyłączenia alkoholi do pochodnych oksazolinoazetydynonu 7 w obecności kwasów protonowych, dająca wyłącznie izomer *trans* eteru 8 (Schemat 4)<sup>11</sup>.

Schemat 4



W metodzie (b) cyklizacja polega na wewnątrzcząsteczkowej reakcji eteryfikacji, której najsłabszym punktem jest niska stabilność wyjściowego 4-hydroksyazetydynonu<sup>12</sup>. Najczęściej używaną reakcją w finalnym procesie tworzenia szkieletu 1-oksacefemów jest wewnątrzcząsteczkowa kondensacja Wittiga<sup>6</sup> (Metoda c). Natomiast ostatnia metoda (d), polegająca na insercji karbenu do wiązania N-H, odgrywa zasadniczą rolę w syntezie układu karbapenamu. Zamknięcia drugiego pierścienia można



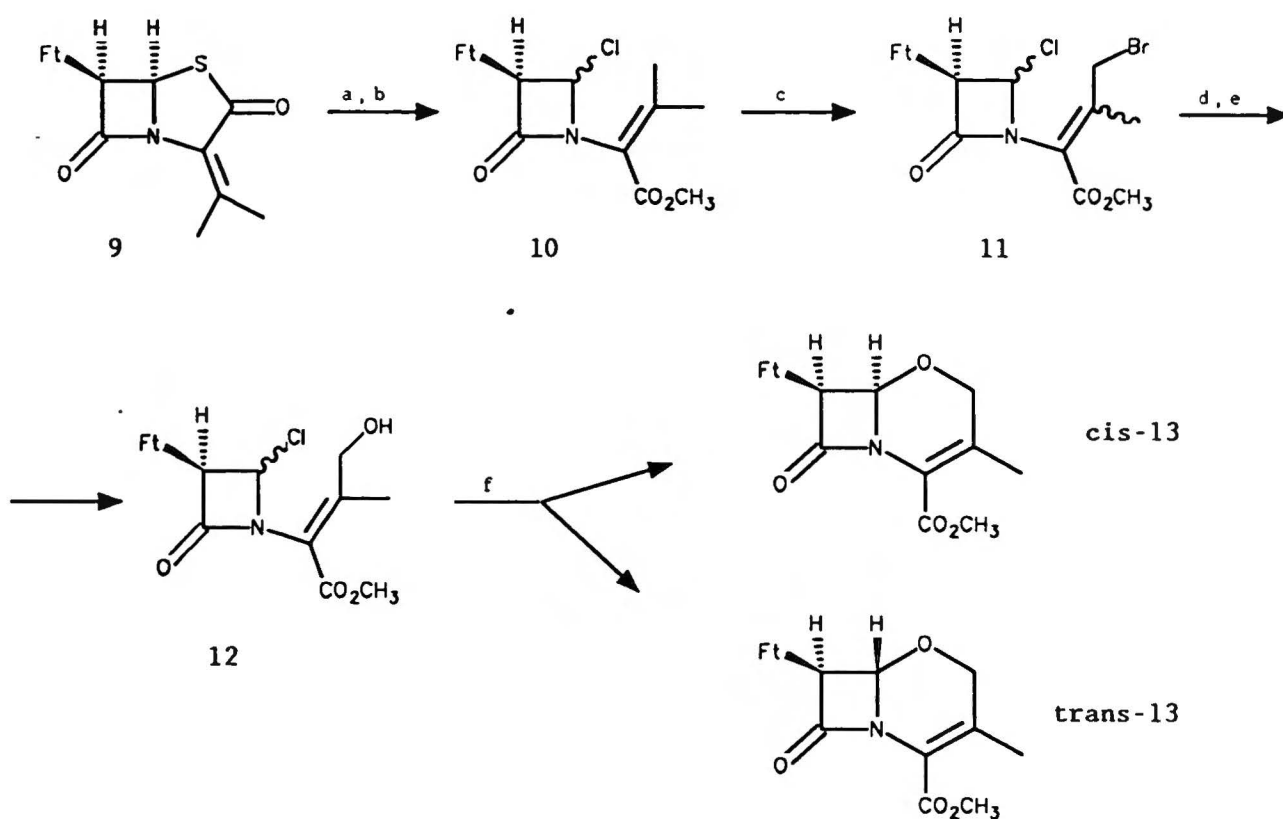
dokonać również poprzez utworzenie wiązania z  $\beta$ -laktamowym atomem azotu, drogą wymiany nukleofilowej. To podejście jest szeroko stosowane w syntezie klawamów<sup>13</sup>.

Duża wrażliwość fragmentu 4-alkoksyazetydynowego na środowisko kwaśne i zasadowe<sup>6</sup> ogranicza możliwe koncepcje syntezy szkieletu 1-oksabicyklicznych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Również uzyskanie odpowiedniej stereochemii na wszystkich centrach stereogenicznych stwarza znaczne kłopoty. Trudności te zadecydowały o stosunkowo niewielkiej liczbie prac podejmujących syntezę omawianych antybiotyków.

## 1.2 Przykłady otrzymywania 1-oksacefemów.

Historycznie pierwszą syntezę szkieletu 1-oksacefalosporyny dokonał w 1974 Wolfe<sup>5</sup>, wychodząc z anhydropenicyliny 9 (Schemat 5). Związek 9 w reakcji chlorowania, a następnie metanolizy dawał mieszaninę epimerów 10. W kolejnym etapie chlorki 10 zostały przekształcone w bromki 11 i dalej w alkohol allilowy 12, który w obecności chlorku cynawego cyklizował z utworzeniem mieszaniny izomerycznych 1-oksacefemów 13<sup>6</sup>.

Schemat 5

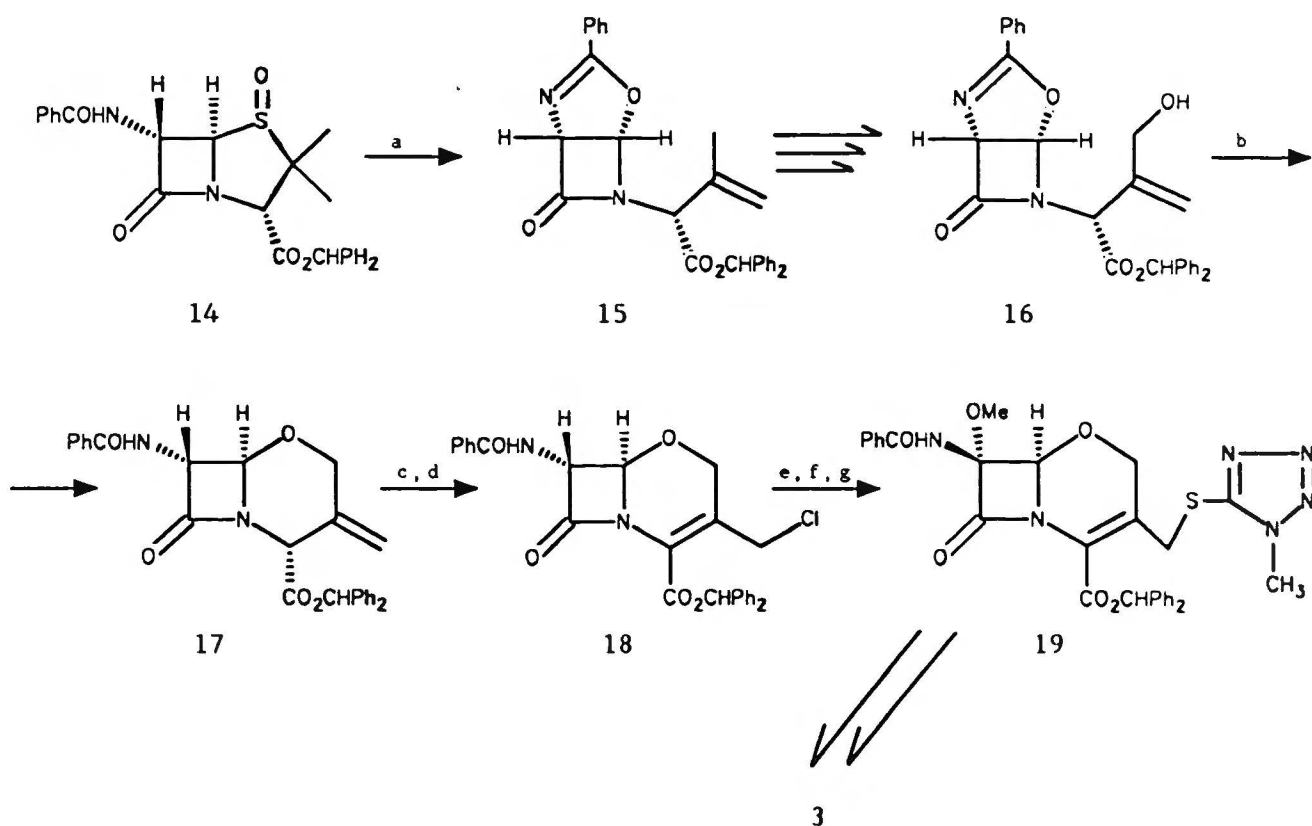


a)  $\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ; c)  $\text{NBS}, (\text{AIBN})$ ; d)  $\text{HCO}_2^- \text{H}_2\text{N}^+ = \text{C} = (\text{NMe}_2)_2$ ; e)  $\text{HCl}$ ; f)  $\text{SnCl}_2, \text{monoglim}$ .

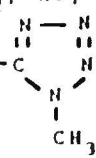
Naukowcy z laboratorium Shionogi opracowali na skalę przemysłową syntezę Moksolaktamu<sup>7</sup>, pierwszego zastosowanego w leczeniu antybiotyku z grupy 1-oksacefemów (Schemat 6). Sulfotlenek 6-epi-

penicyliny 14 przeprowadzono działaniem trifenylofosfiny w epiokszolinę 15, a następnie w trójetapowej przemianie w alkohol 16, który w obecności kwasu Lewisa ulega z wysoką stereoselektywnością wewnątrzcząsteczkowej eteryfikacji, dając związek 17. Chlorowanie wiązania podwójnego, a następnie eliminacja chlorowodoru prowadzi do 1-oksacefalosporyny 18. Kolejne etapy syntezy wprowadzają grupę metoksyową<sup>15</sup> w pozycję 7 i przyłączają tiolową pochodną tetrazolu do łańcucha bocznego, dając związek 19. Odbezpieczenie grupy aminowej, a następnie jej acylowanie pochodną arylomalonianu dało antybiotyk 3.

Schemat 6

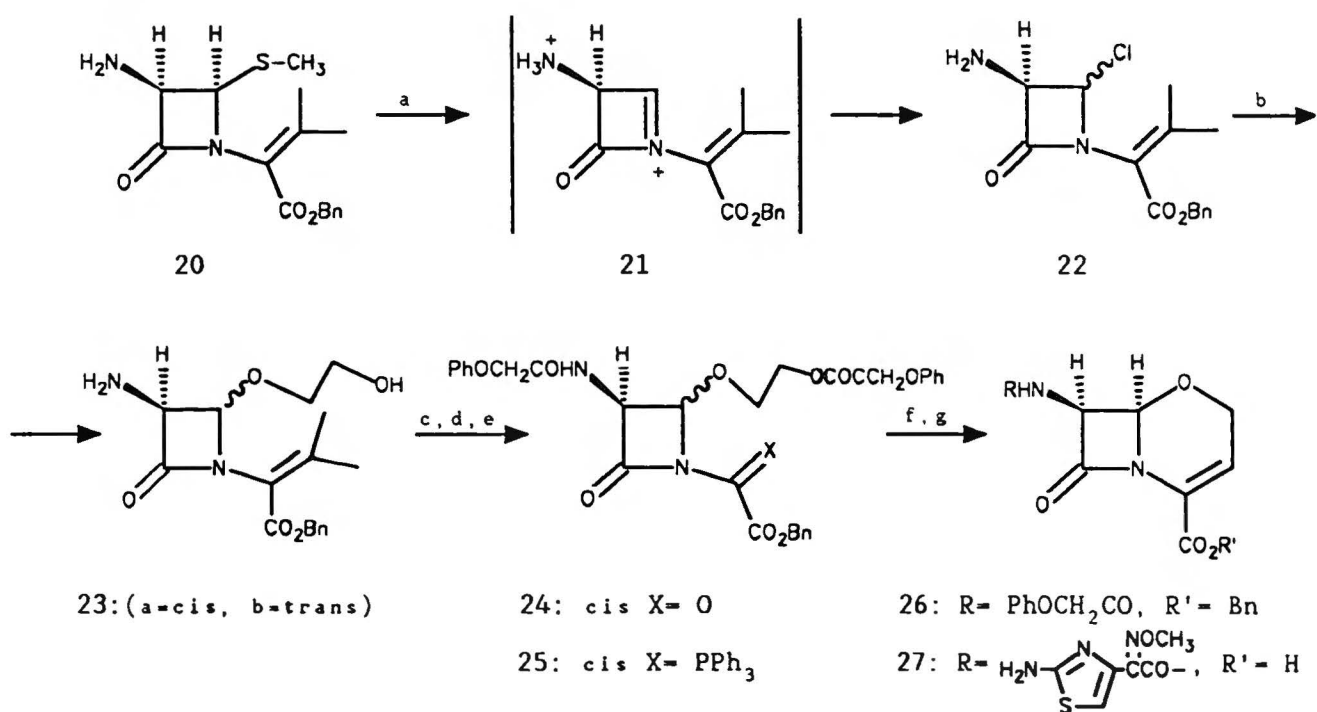


a)  $\text{PPh}_3$ ,  $\Delta$ ; b)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; c)  $\text{Cl}_2$ ,  $h\nu$ ; d)  $\text{DBN}$ ; e)  $t\text{-BuOCl}$ ,  $\text{LiOMe}$ ;

f)  $\text{H}^+$ , potem  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ; g)  $\text{NaS-C}$  

Hashimoto i współpracownicy<sup>16</sup> zastosowali z powodzeniem seco-penicylinę 20 w syntezie 1-oksacefalosporyn (27) zawierających 7( $\alpha$ -alkoksyimino)acylowy łańcuch boczny, który występuje w nokardycynach<sup>17</sup>, cefuroksymie<sup>18</sup>, cefotaksymie<sup>19</sup> i w innych aktywnych biologicznie układach  $\beta$ -laktamowych<sup>20</sup> (Schemat 7).

Schemat 7

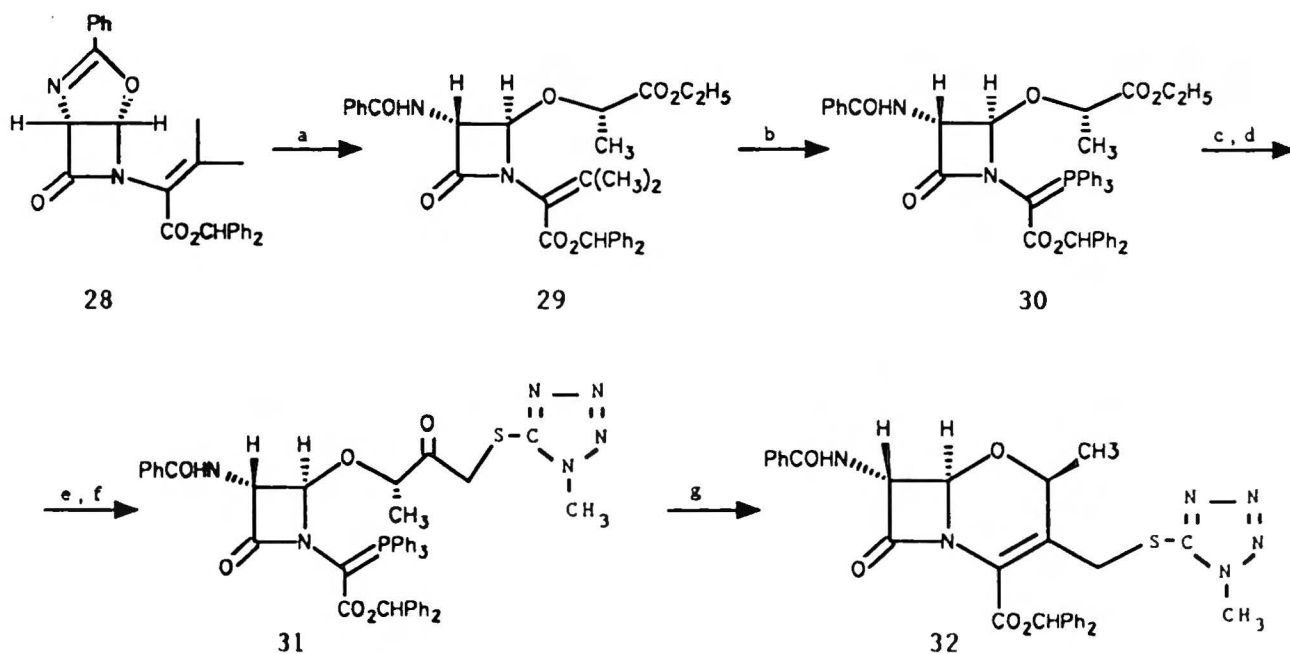


a) Cl<sub>2</sub>; b) HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, AgBF<sub>4</sub>; c) PhOCH<sub>2</sub>COCl; d) ozonoliza;  
e) procedura Woodwarda; f) NaOHaq; g) DMSO, DCC.

Związek 20 poddano chlorowaniu otrzymując w zależności od stężenia tworzących się w środowisku reakcji jonów chlorkowych różne proporcje izomerycznych chlorków 22. Autorzy tłumaczą to zjawisko tworzeniem się stabilizowanego rezonansem jonu azytydyniowego 21, który w przypadku niedużego nadmiaru anionów chlorkowych preferuje atak tych jonów od strony podstawnika 3- $\beta$ -amoniowego (oddziaływanie elektrostatyczne). Wzrost stężenia jonów Cl<sup>-</sup> wymusza atak nukleofila od strony mniej przystępnej  $\alpha$ , co w konsekwencji daje mieszaninę epimerów 22a i 22b w

proporcji 1:2. Chlorki 22 przeprowadzono w odpowiednie epimeryczne etery 23, z których drogą prostych przekształceń uzyskano pochodne N-oksalilowe 24. Wyodrębniony chromatograficznie izomer *cis* związku 24 poddano procedurze Woodwarda<sup>21</sup>, polegającej na redukcji grupy karbonylowej (powstałej w wyniku ozonolizy podwójnego wiązania) do grupy hydroksylowej, a następnie przekształceniu jej w odpowiedni chlorek, który w reakcji z tryfenylofosfiną daje ylid fosforowy 25. Odbezpieczenie grupy hydroksylowej w związku 25 i jej dalsze utlenienie metodą Moffatta<sup>22</sup>, prowadziło do spontanicznej cyklizacji z utworzeniem oksacefemu 26. Grupę 7-aminową odbezpieczono tradycyjną metodą imino chlorkową<sup>14</sup>, a następnie zacylowano odpowiednim chlorkiem kwasowym. Badania biologiczne uzyskanych związków wykazały, że oksacefem 27 posiada wysoką aktywność antybiotyczną.

Schemat 8



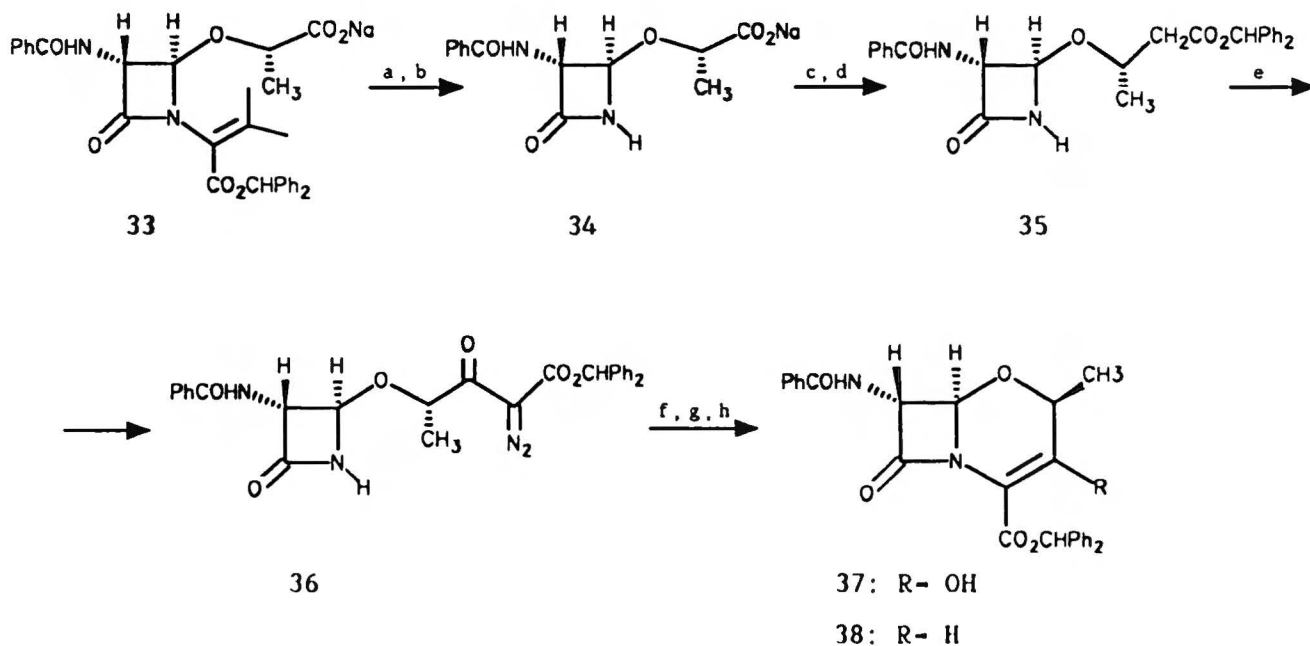
a)  $\text{CH}_3(\text{S})\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ; b) procedura Woodwarda; c)  $\text{NaOH}$ , woda-aceton;

d) chloromrowczan etylowy, 4-metylomorfolina; e)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; f)  $\text{HS-C}(\text{N}(\text{CH}_3))_2$ ,  $\text{Rh}^{2+}$ ; g)  $\Delta$

Ten sam sposób zamykania 6-cio członowego pierścienia zastosował Okonogi i Christensen<sup>23</sup> do stereoselektywnej syntezy 2-metylo-1-oksa-cefalosporyn (Schemat 8). Związkiem wyjściowym był oksazolino-azetydynon 28 (otrzymywany z penicyliny G<sup>24</sup>), który w reakcji z chiralnymi alkoholami dawał trans 4-alkoksy-azetydynon 29. Następnie, resztę N-izopropenylową poddano znanej procedurze Woodwarda<sup>21</sup>, otrzymując ylid fosforowy 30. Zasadowa hydroliza estru etylowego w związku 30 i dalsze przekształcenie grupy karboksylowej przez diazo-pochodną do ketonu 31, dawało związek, który w podwyższonej temperaturze cyklizował do odpowiedniego oksacefemu 32.

Ci sami badacze wykorzystali związek 29 do otrzymania szkieletu 2-metylo-1-oksa-cefemu, stosując metodę wewnątrzcząsteczkowej insercji karbenu do wiązania N-H<sup>25</sup>. Ester 29 po zasadowej hydrolizie do soli

Schemat 9



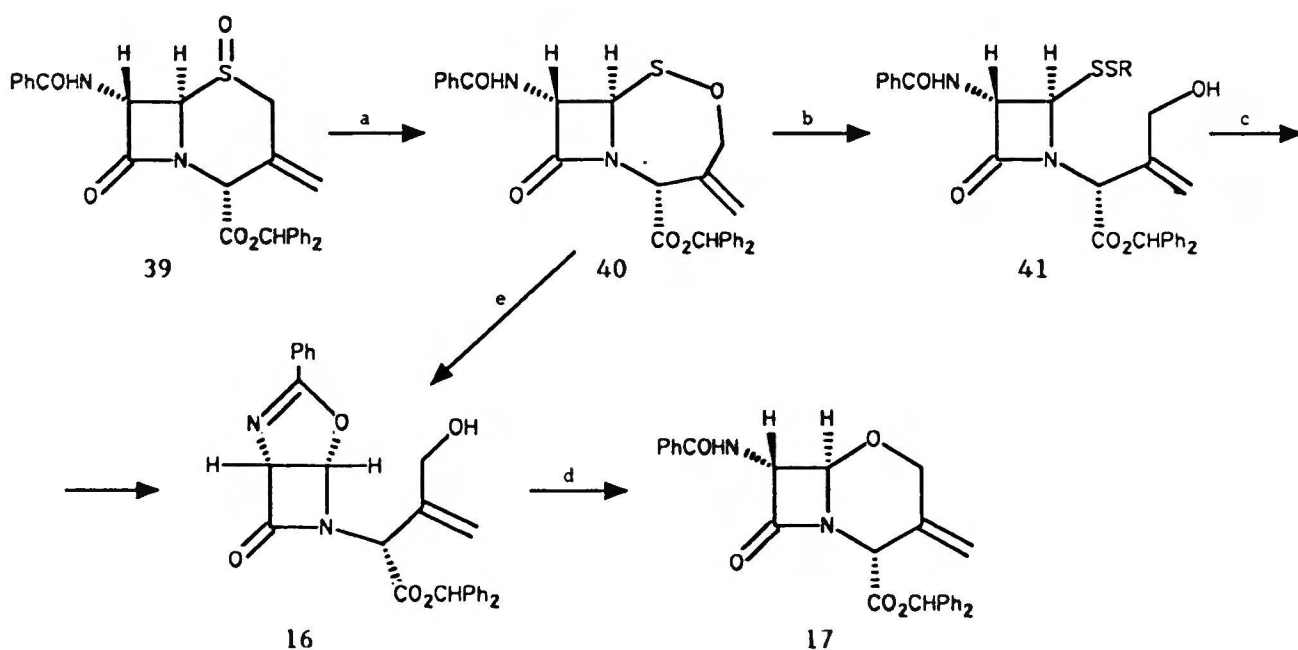
- a) O<sub>3</sub>, następnie NaHSO<sub>3</sub>; b) NaHCO<sub>3</sub>, woda-metanol; c) N,N'-karbonylodimidazol; d) (Ph<sub>2</sub>CHO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Mg; e) azydok p-karboksybenzoesulfonylowy, Et<sub>3</sub>N; f) Bu<sub>4</sub>NBH<sub>4</sub>, THF; g) CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N.



sodowej 33, poddano sekwencji reakcji opisanej schematem 9. Usunięcia podstawnika z  $\beta$ -laktamowego atomu azotu dokonano przez przyłączenie ozonu do podwójnego wiązania, redukcję ozonku kwaśnym siarczynem sodowym i zasadową hydrolizę (metoda Coopera)<sup>26</sup> otrzymując azetydynon 34. Dalsze etapy syntezy polegały na otrzymaniu  $\beta$ -ketoestru 35, który w reakcji z azydkiem p-karboksybenzoesulfonylowym dawał odpowiednią diazopochodną 36, cyklizującą w obecności soli  $Rh^{2+}$  do nietrwałego oksacefemu 37. Szybka redukcja enolu 37, a następnie standardowa eliminacja grupy hydroksylowej prowadziła do finalnego produktu 38.

Yanagisawa i Ando<sup>27</sup> zastosowali sulfotlenek cefalosporyny 39 jako substrat do syntezy oksacefemu 17 (Schemat 10). Związek 39 ulegał w podwyższonej temperaturze przegrupowaniu [2,3] sigmatropowemu do sulfonianu 40, który następnie przekształcono w dwusiarczek 41. W

Schemat 10



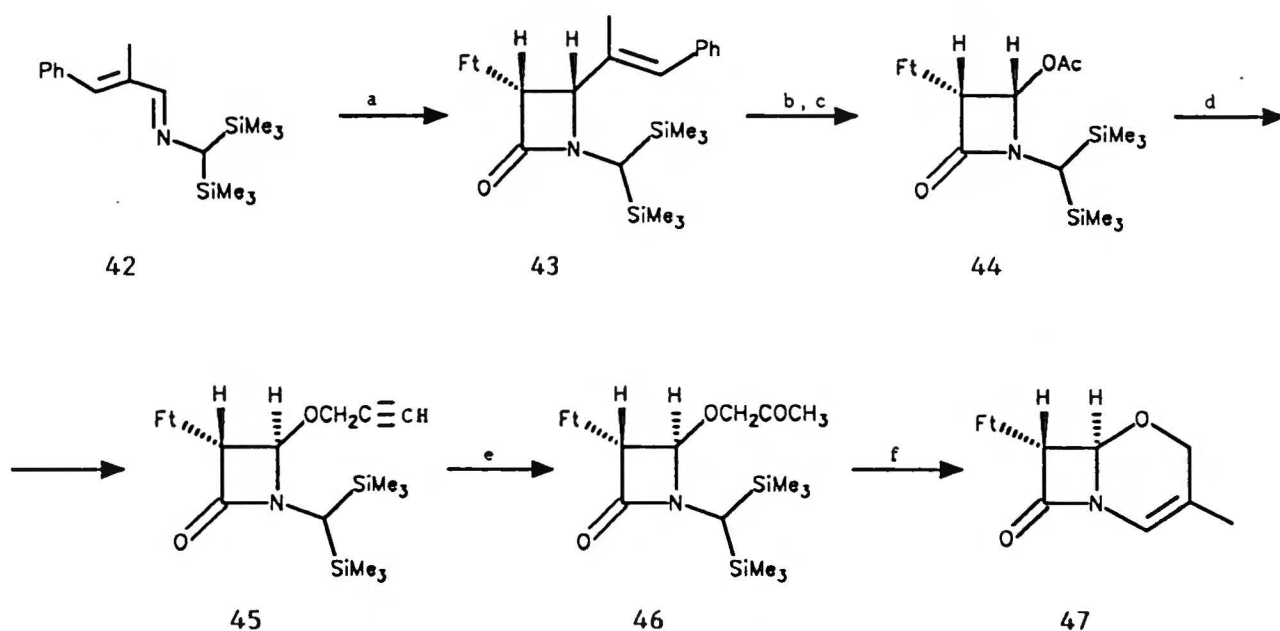
a)  $\Delta T$ ; b)  $RSH$ ; c)  $Cl_2$ ; d)  $BF_3 \cdot Et_2O$ ; e)  $PPh_3$

kolejnym etapie uzyskano oksazolinę 16. Syntezę kończyła znana wewnątrzcząsteczkowa eteryfikacja<sup>28</sup>, dająca 3-metyleno-1-oksacefam 17. Niska

wydajność całego procesu (ok.10%) skłoniła grupę badawczą z firmy Lilly<sup>29</sup> do znalezienia bezpośredniej metody przekształcenia związku 40 w oksazolinoazetydynon 16. Dokonano tego poprzez traktowanie sulfonianu 40 trifenylofosfiną.

Totalna synteza 1-oksacefalosporyn podejmowana była jedynie kilka razy. Większość prac sprowadza się do utworzenia bicyklicznego pierścienia, a nie do uzyskania określonego antybiotyku. I tak Palomo i współpracownicy<sup>30</sup> zastosowali do otrzymania bicyklicznego układu  $\beta$ -laktamu zmodyfikowaną reakcję Petersena<sup>31</sup>(Schemat 11). Azetydynon 43

Schemat 11



a) FtCH<sub>2</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N; b) O<sub>3</sub>, potem Me<sub>2</sub>S; c) reakcja Baeyera-Villigera;  
d) Me<sub>3</sub>SiOCH<sub>2</sub>C≡CH, TfOSiMe<sub>3</sub>; e) HgO, H<sup>+</sup>, ΔT; f) TASE, THF, ΔT.

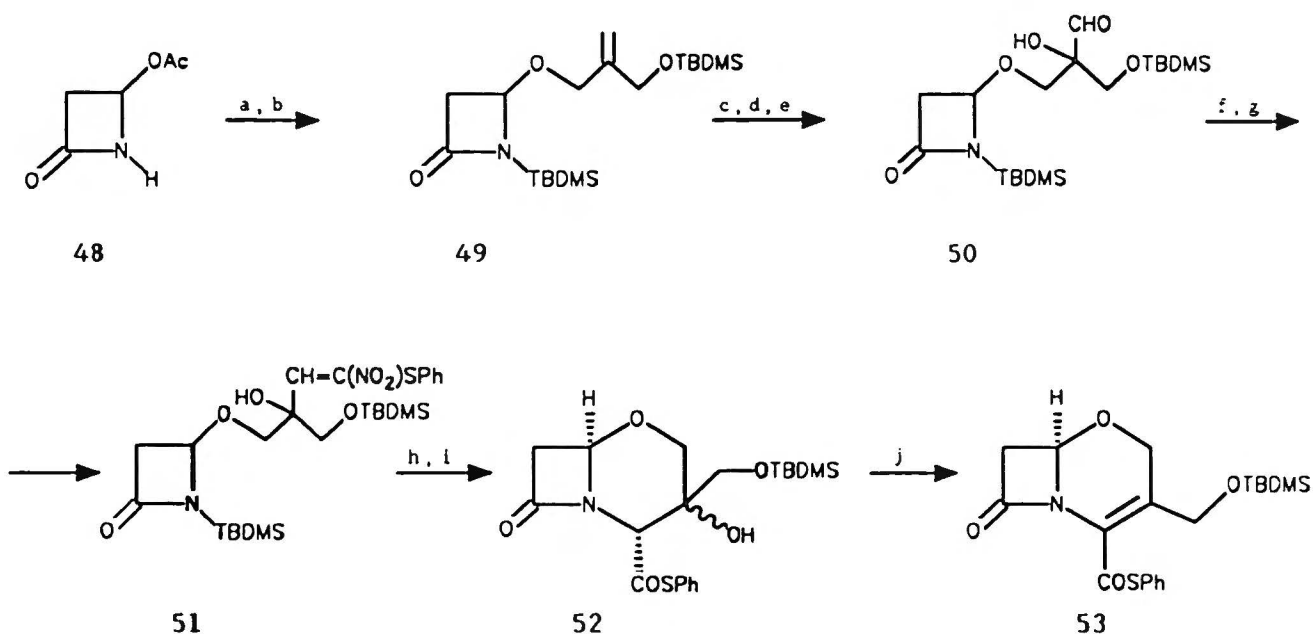
otrzymano w wyniku kondensacji enaminy 42 z chlorkiem ftalimidoocetowym w obecności trietyloaminy. Następnie w kolejnych kilku przemianach przekształcono związek 43 do 4-acetoksypochoodnej 44, która w reakcji z trimetylosililoksy-1-propynem dała eter 45. Przyłączenie cząsteczki wody do potrójnego wiązania w związku 45 prowadziło do ketonu 46, który w



obecności difluorotrimetylokrzemianu tris(dimetyloamino)sulfoniowego cyklizował do układu 47.

Inny sposób zamknięcia sześciocząłowego pierścienia zaproponowali Barrett i współpracownicy<sup>32</sup>. Przedstawili oni nową strategię N-alkilowania opartą na wewnątrzcząsteczkowej addycji Michaela (Schemat 12). Racemiczny 4-Acetoksyazetydynon 48 przeprowadzono w sekwencji kilku reakcji w aldehyd 50, który z tiofenylnitrometanem (addycja Henryego)<sup>33</sup> i natępczej reakcji dehydratacji za pomocą chlorku mesylu i trietyloaminy (reakcja Miyashity)<sup>34</sup>, dawał dwa racemiczne diastereoizomery 51. Potraktowanie związków 51 fluorkiem tetrabutylamoniowym i ozonem prowadziło do fenylo-tioestrów 52. Mieszanka izomerów 52 łatwo ulegała odwodnieniu do racemicznego oksacefemu 53.

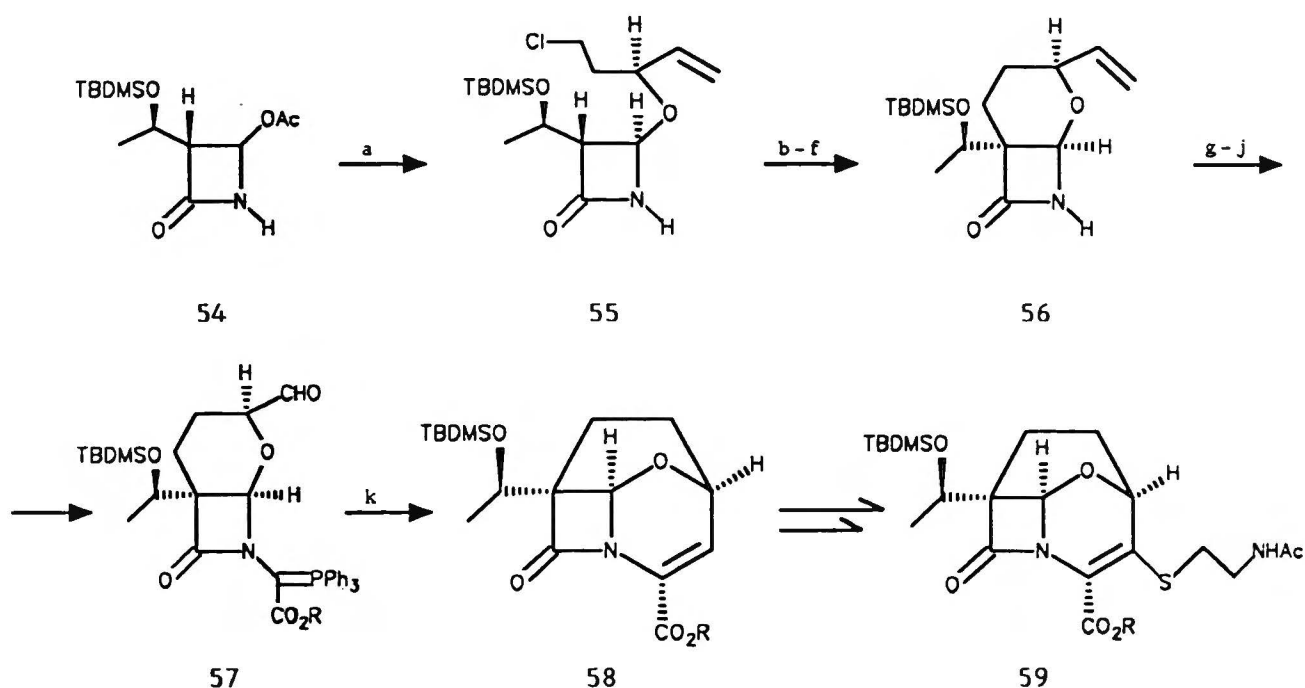
Schemat 12



a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ ,  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ ; b)  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ . c)  $\text{O}_3$ , potem  $\text{Me}_2\text{S}$ .  
d)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ . e)  $\text{O}_3$ , potem  $\text{Me}_2\text{S}$ ; f)  $\text{PhS}(\text{NO}_2)\text{CH}_2$ ,  $\text{KO-t-Bu}$ . g)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ .  
h)  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ , THF. i)  $\text{O}_3$ , potem  $\text{Me}_2\text{S}$ ; j)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$

Badacze japońscy użyli chiralny, handlowo dostępny 3-podstawiony 4-acetoksyazetydynon 54, jako substrat w syntezie tricyklicznych układów oksacefemów 58<sup>35</sup> (Schemat 13). Oczekiwano, że wprowadzenie do cząsteczki oksacefalosporyny mostka węglowego pomiędzy atomami C-2 i C-6, spowoduje wzrost pofałdowania bicyklicznego pierścienia i w konsekwencji zwiększy aktywność biologiczną.

Schemat 13



a) 5-chloro-3(S)-hydroksoy-1-penten, Zn(OAc)<sub>2</sub>; b) Bu<sub>4</sub>NF; c) TBDMSCl, imidazol; d) 2eq LDA, THF; e) TBDMSOTf; f) Bu<sub>4</sub>NF; g) OHCCO<sub>2</sub>R; h) SOCl<sub>2</sub>; i) TPP; j) O<sub>3</sub>, potem Me<sub>2</sub>S; k) ΔT, 30h, (94%).

Związek 54 w reakcji z 5-chloro-3(S)-hydroksoy-1-pentenem dawał tylko jeden izomer 55, który drogą standardowych reakcji przekształcono w bicykliczną pochodną 56. Kolejne etapy syntezy polegały na otrzymaniu ylidu 57 (stosowano znaną procedurę Woodwarda<sup>21b</sup>) i na dalszej cyklizacji do związku 58. Oczekując interesujących właściwości biologicznych, wprowadzono do cząsteczki oksacefemu 58 cysteaminowy łańcuch boczny, uzyskując pochodną 59. Związek 59, mimo pewnego

podobieństwa do tienamycyny nie wykazywał spodziewanej aktywności biologicznej.

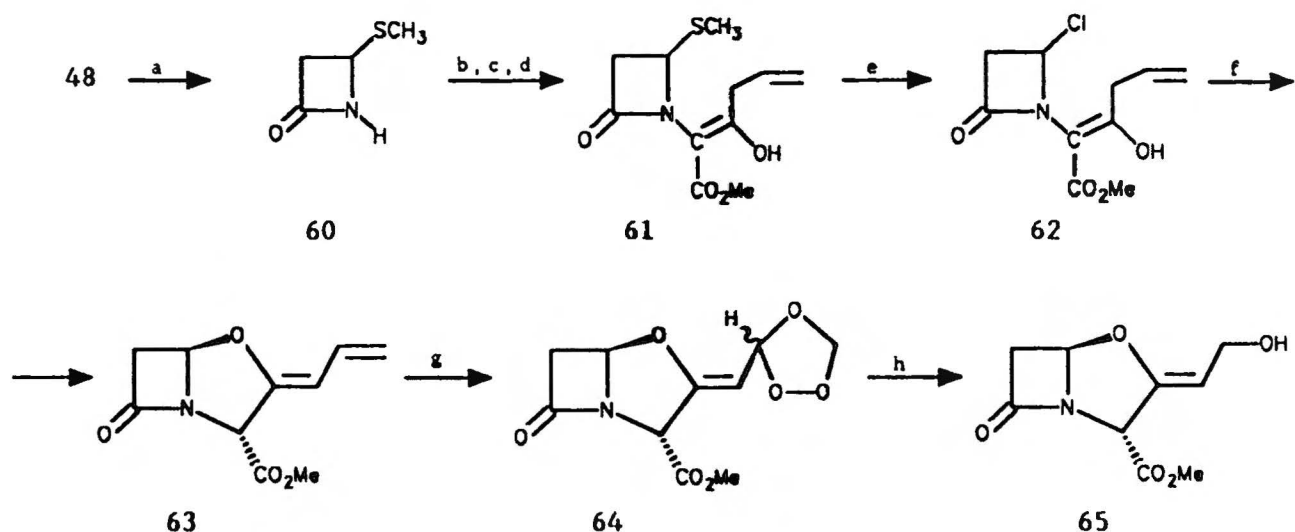
## 2.3 Synteza naturalnych klawamów i ich niektórych

### biosyntetycznych prekursorów

Szczep bakteryjny *Streptomyces clavuligerus* dostarcza szerokiej gamy antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Z mikroorganizmów tych wyizolowano w 1975 roku kwas klawulanowy 1<sup>4</sup>, który jako pierwszy klawam został wykorzystany w chemoterapii chorób infekcyjnych<sup>36</sup>. Dodanie niewielkich ilości kwasu klawulanowego do antybiotyków wrażliwych na działanie  $\beta$ -laktamaz np. ampicylin lub amoksyliny (Augmentin), umożliwia uzyskanie stężenia antybiotyku hamującego rozwój komórki bakterii<sup>36</sup>.

Z uwagi na niską wydajność kwasu klawulanowego w procesach fermentacyjnych<sup>37</sup>, należy domniemywać, że syntezę tego klawamu w skali przemysłowej realizuje się z łatwodostępnych i tanich penicylin. Próby otrzymania kwasu klawulanowego drogą syntezy totalnej, jak do tej pory nie zaowocowały żadnym ekonomicznie interesującym procesem. Ciekawym

Schemat 14

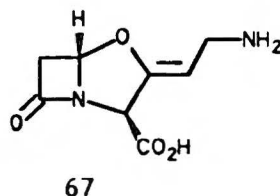
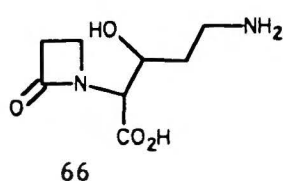


a) CH<sub>3</sub>SNa, EtOH; b) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; c) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>COCl, 2e<sup>q</sup> LiN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; d) H<sup>+</sup>; e) Cl<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>; f) 3 ekw. Et<sub>3</sub>N; g) O<sub>3</sub>; h) 10% Pd-C, THF.

przykładem totalnej syntezy racemicznego kwasu klawulanowego jest praca

grupy chemików z koncernu Beecham<sup>38</sup>, wykorzystująca 4-acetoksyazetydynon 48 (Schemat 14). Związek 48 poddano reakcji z tiometanolanem sodowym do odpowiedniego siarczku 60, który po zalkilowaniu atomu azotu bromo-octanem metylu, przekształcono w enol 61, a następnie w chlorek 62. Zamknięcia drugiego pierścienia dokonano za pomocą wewnątrzcząsteczkowej reakcji eteryfikacji w obecności trietyloaminy. Ozonoliza dienu 63 dała trwałą ozonek 64, który był redukowany z niską wydajnością do klawamu 65. Związek 65 posiadał identyczne właściwości fizyczne (poza skręcalnością) z estrem uzyskanym z naturalnego kwasu klawulanowego.

W drugiej połowie lat osiemdziesiątych grupa badawcza pod kierunkiem Elsona<sup>39</sup> wyizolowała dwa nowe metabolity ze *Streptomyces clavuligerus* ATCC 27064 t.j. kwas proklawaminowy 66 i kwas klawaminowy 67, będące biosyntetycznymi prekursorami kwasu klawulanowego.

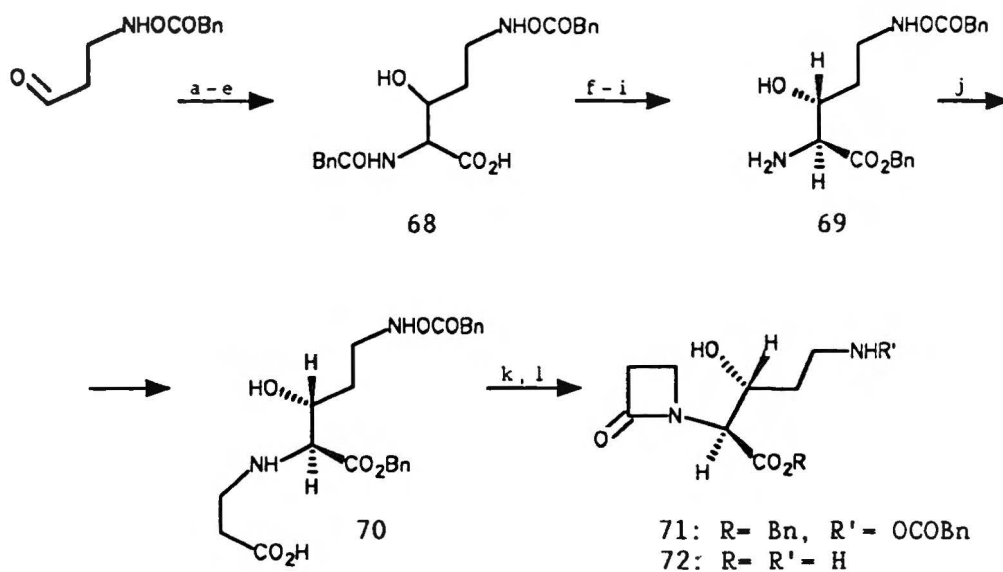


Naukowcy z firmy Beechema<sup>40</sup>, otrzymali wszystkie możliwe cztery stereo-izomery związku 66 i porównali ich właściwości fizyko-chemiczne z naturalnym  $\beta$ -laktamem. Badania te wykazały, że właściwą stereochemię kwasu proklawaminowego posiada związek 72, który został otrzymany w oparciu o cykl reakcji opisanych schematem 15.

Substratem była N-zabezpieczona *treo*- $\beta$ -hydroksyornitydyna 68, która została poddana enzymatycznej hydrolizie dając (2*S*,3*R*)-aminokwas 69. Dalsze postępowanie polegało na przyłączeniu do grupy aminowej przy atomie C-2 fragmentu trójwęglowego i poddaniu produktu 70 cyklizacji za pomocą dwusiarczku dipirydyli i trifenylofosfiny (procedura Ohno)<sup>41</sup>. Uzyskany optycznie czysty azetydynon 71 w warunkach katalitycznej

redukcji dawał kwas proklawaminowy 72.

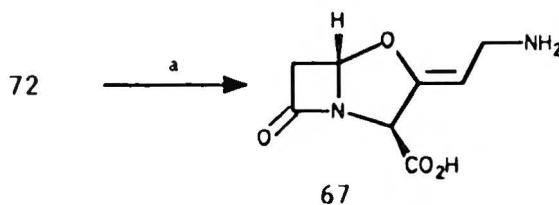
Schemat 15



- a)  $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ ,  $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ ; b) 2M HCl-eter, potem  $\text{NaHCO}_3$ ;  
c)  $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{Et}-\text{N}=\text{C}=\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$ ,  $\text{H}^+$ ; d) rozzd. diastereoizom.  
e)  $\text{NaOH}$ , THF-woda; f) acylaza *E. coli*, pH 7.5; g)  $\text{KOH}$ ,  $\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ,  
 $\text{MeOH}$ ; h)  $\text{BnBr}$ , DMF; i) *p*- $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ , dioksan-octan etylu,  $\text{NaHCO}_3$ ;  
j) 10 ekw.  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; k) Aldritiol-2,  $\text{PPh}_3$ ; l)  $\text{H}_2$ , Pd-C.

Związek 72 w procesie enzymatycznym ulegał przekształceniu do kwasu klawaminowego 67, tak jak naturalny kwas proklawaminowy (Schemat 16).

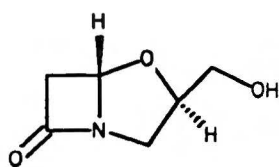
Schemat 16



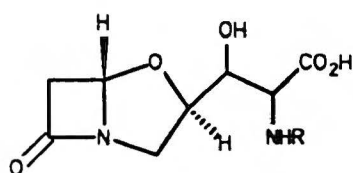
- a) syntetaza kw. klawaminowego,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{O}_2$ , 2-ketoglutaran

Nową grupą antybiotyków, wyizolowanych z mikroorganizmów

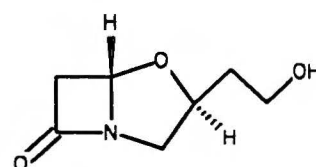
Streptomyces, są klawamy charakteryzujące się właściwościami przeciwgrzybicznymi. W przeciwieństwie do innych naturalnych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych takich jak penicyliny, cefalosporyny czy kwas klawulanowy, klawamy te posiadają konfigurację S na mostkowym atomie węgla. Do grupy tych związków należą (2R,5S)-2-(hydroksymetylo)klawam 73<sup>42</sup>, klawalanina 2<sup>43</sup>, klawamycyny 74<sup>44</sup> i (2S,5S)-2-(hydroksyetylo)klawam 75<sup>45</sup>. Niektóre z tych klawamów zostały z powodzeniem otrzymane zarówno drogą syntezy parcjtalnej<sup>52</sup> jak i totalnej<sup>49-50</sup>.



73



74



75

(D): R= L-walina

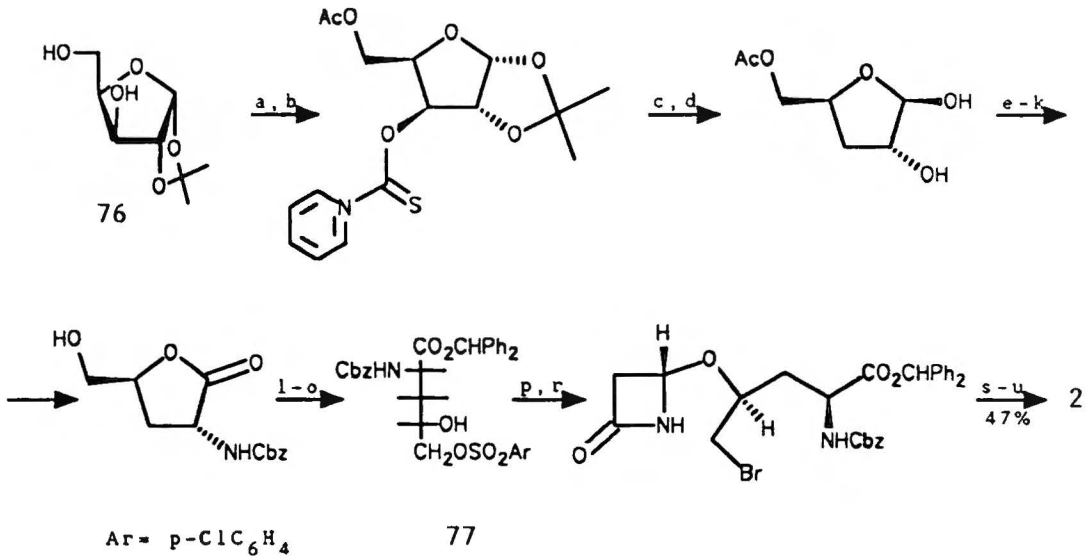
(E): R= L-alanina

(F): R= N<sup>6</sup>-acetylo-ornityna

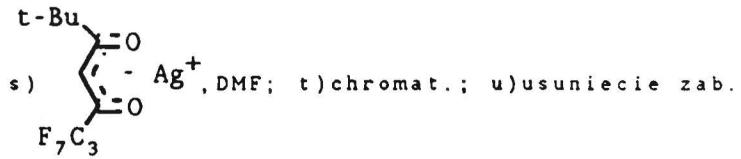
Wychodząc z 1,2-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-ksylofuranozy firma Hoffmann la Roche zrealizowała pełną syntezę klawalaniny 2<sup>46</sup> (Schemat 17). W kilkunastoetapowej sekwencji reakcji przekształcono cukier 76 w aminokwas 77. Połączenie związku 77 z 4-acetoksyazetydyn-2-onem dało szkielet klawalaniny.

Prostszy sposób syntezy amino-kwasu 77 zaproponowała grupa badaczy hiszpańskich<sup>47</sup>, stosując jako substrat optycznie czysty D-rybonolakton 78 (Schemat 18). Związek 78 przekształcono w znany azydek 79 w sekwencji reakcji odkrytej przez Fleeta i współpracowników<sup>48</sup>. Redukcja grupy azydkowej w związku 79 i acylowanie chloromrówczanem benzylowym, prowadziło do uretanu 80. Związek 80 w reakcji z wodorkiem sodowym dawał produkt  $\beta$ -eliminacji fragmentu benzylidenu, który w obecności kwasu solnego, hydrolizował z kontrakcją pierścienia piranoidowego do laktonu 81. Hydrogenoliza podwójnego wiązania w związku 81, dała z wysoką diastereoselektywnością wcześniej wymieniany już lakton 82, który łatwo

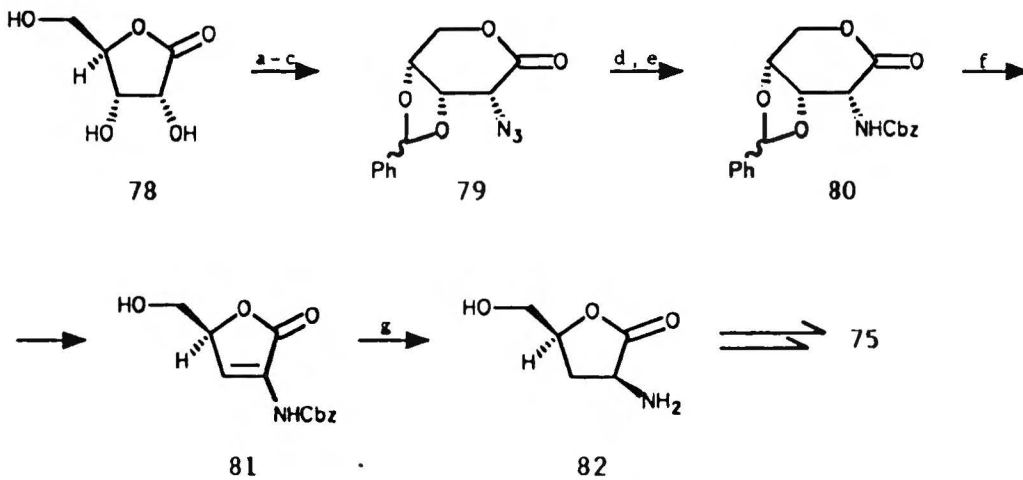
Schemat 17



a) AcCl, Py; b) TCDI, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>; c) n-Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN; d) 50% TFA; e) (Bu<sub>2</sub>SnO)<sub>x</sub>, MeOH; f) ArSO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N; g) RuO<sub>4</sub>; h) LiN<sub>3</sub>, DMF; i) H<sub>2</sub>-Pd/C; j) CbzCl; k) HCl; l) KOHaq; m) Dowex-H<sup>+</sup>; n) Ph<sub>2</sub>C=N<sub>2</sub>; o) ArSO<sub>2</sub>Cl, DMAP; p) 48, Et<sub>3</sub>N, Pd(OAc)<sub>2</sub>; r) LiBr, THF;



Schemat 18



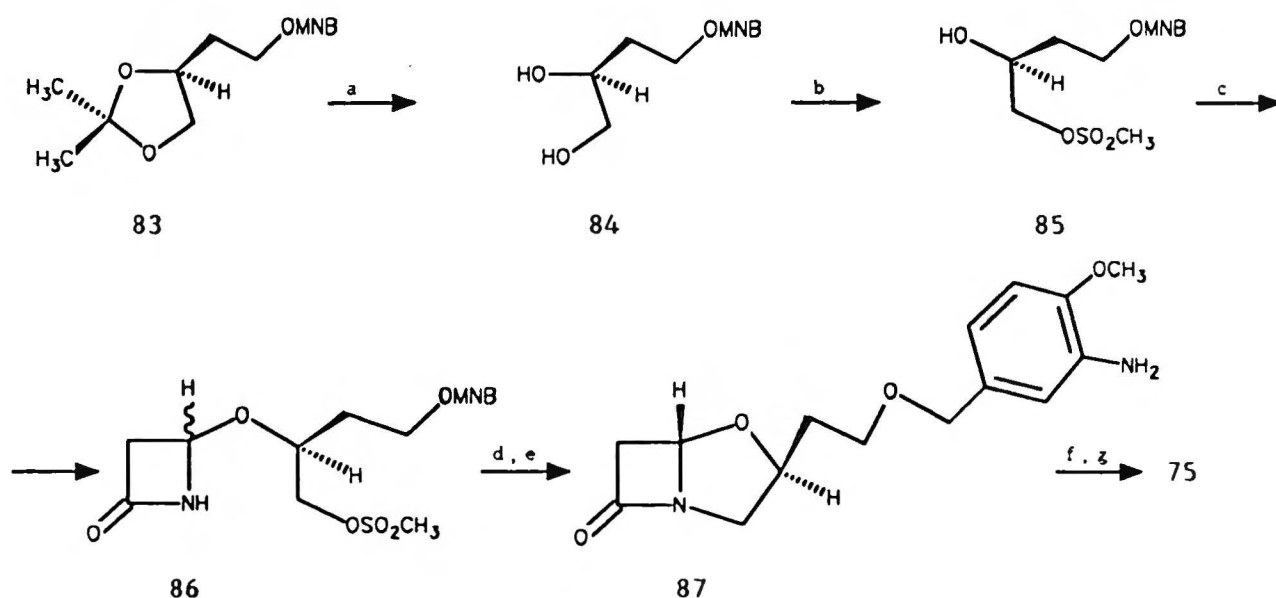
a) PhCHO, HCl; b) Tf<sub>2</sub>O, Py; c) NaN<sub>3</sub>, DMF; d) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtAcO; e) PhCH<sub>2</sub>OCOCl, NaHCO<sub>3</sub>, THF-woda; f) NaH, THF, potem 1N HCl; g) H<sub>2</sub>, Ra-Ni, EtOH.



ulega kwaśnej hydrolizie do niepodstawionego aminokwasu 77.

Hoope i Hipert<sup>49</sup> postępując drogą chemików z laboratorium Hoffmann la Roche, zrealizowali syntezę chiralnego klawamu 75 (Schemat 19). Alkilowanie acetonidu butanotriolu 83 chlorkiem 4-metoksy-3-nitrobenzylowym dało odpowiedni eter 84, z którego po usunięciu reszty izopropylidenowej i selektywnym mesylowaniu pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, otrzymano optycznie czynny alkohol 85. Przyłączenia związku 85 do  $\beta$ -laktamu 48 dokonano z udziałem katalitycznych jonów  $\text{Pd}^{2+}$ . Mieszanina epimerów 4(S) i 4(R) alkoksyzetydynonu 86 powstaje w prównywalnych ilościach. W procesie cyklizacji związków 86 zastosowano zmodyfikowaną metodę firmy Beecham<sup>50</sup>, polegającą na ogrzewaniu substratu z węglanem potasowym i jodkiem sodowym w aprotonowym dipolarnym

Schemat 19

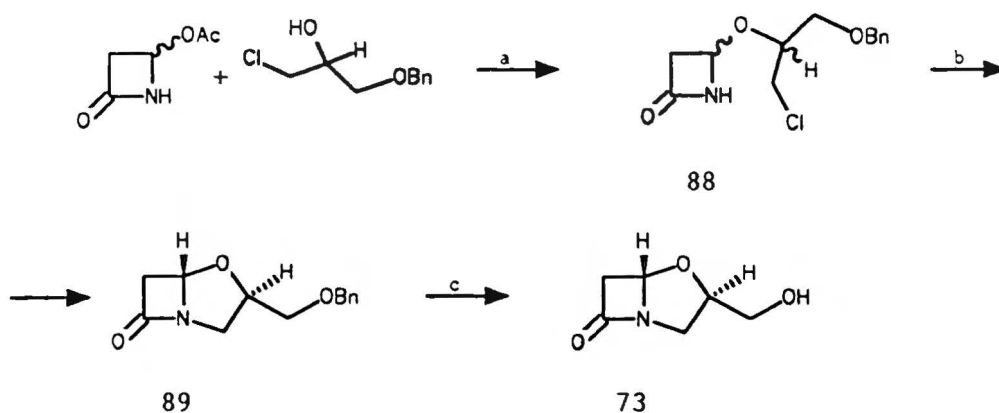


- a) PTSA, THF-woda; b)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , Py,  $0^\circ\text{C}$ ; c) (F)4-acetoksyzetydyn-2-on,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ; d)  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NaJ}$ , HMPA; e)  $\text{H}_2$ , Pd/C; f) rozdziel na HPLC, g) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -woda

rozpuszczalniku. Ostatni etap syntezy polegał na chromatograficznym wyodrębnieniu trwałej pochodnej 4-metoksy-3-amino-benzylowej 81 i

odbezpieczeniu grupy hydroksylowej za pomocą metody Yonemitsu<sup>51</sup>, działaniem 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinonu.

Schemat 20



a)  $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Zn}$ ; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI, DMF; c)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH.

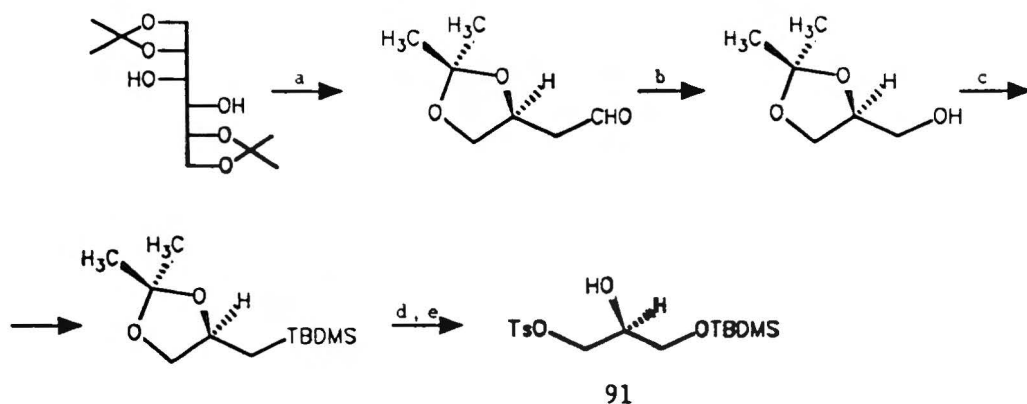
Wyizolowany w 1978 roku ze szczepu *Streptomyces klawuligerus* hydroksymetylokławam 73, został dwa lata później otrzymany w formie racematu przez Bentleja i Hunta<sup>50</sup> (Schemat 20). W syntezie wykorzystano  $\beta$ -laktam 48, przyłączając do niego benzyloksy-3-chloro-propan-2-ol w obecności octanu cynkowego. Cyklizację chlorku 88 dokonano drogą wymiany nukleofilowej, otrzymując mieszaninę dwóch diastereoizomerów (wyd. 22%), zawierającą racemiczny związek 89. Hydrogenoliza diastereoizomeru ( $\mp$ )89 prowadziła z niską wydajnością do alkoholu ( $\mp$ )73.

Niedawno Konosu i Oida<sup>52</sup> przedstawili stereokontrolowaną syntezę optycznie czystego alkoholu 73. Do syntezy użyli łatwo dostępny z kwasu 6-aminopenicylanowego chiralny  $\beta$ -laktam 90<sup>53</sup> oraz (S)-1-(t-butylo-dimetylosililo)oksy-3-(p-toluenosulfono)oksy-2-propanol 91, którego syntezę ilustruje schemat 21.

Otrzymana z D-mannitolu pochodna izopropylidenowa aldehydu glicerynowego została bez wyodrębnienia zredukowana, po czym grupę

hydroksylową zabezpieczono resztą t-butyldimetylosiliową.

Schemat 21

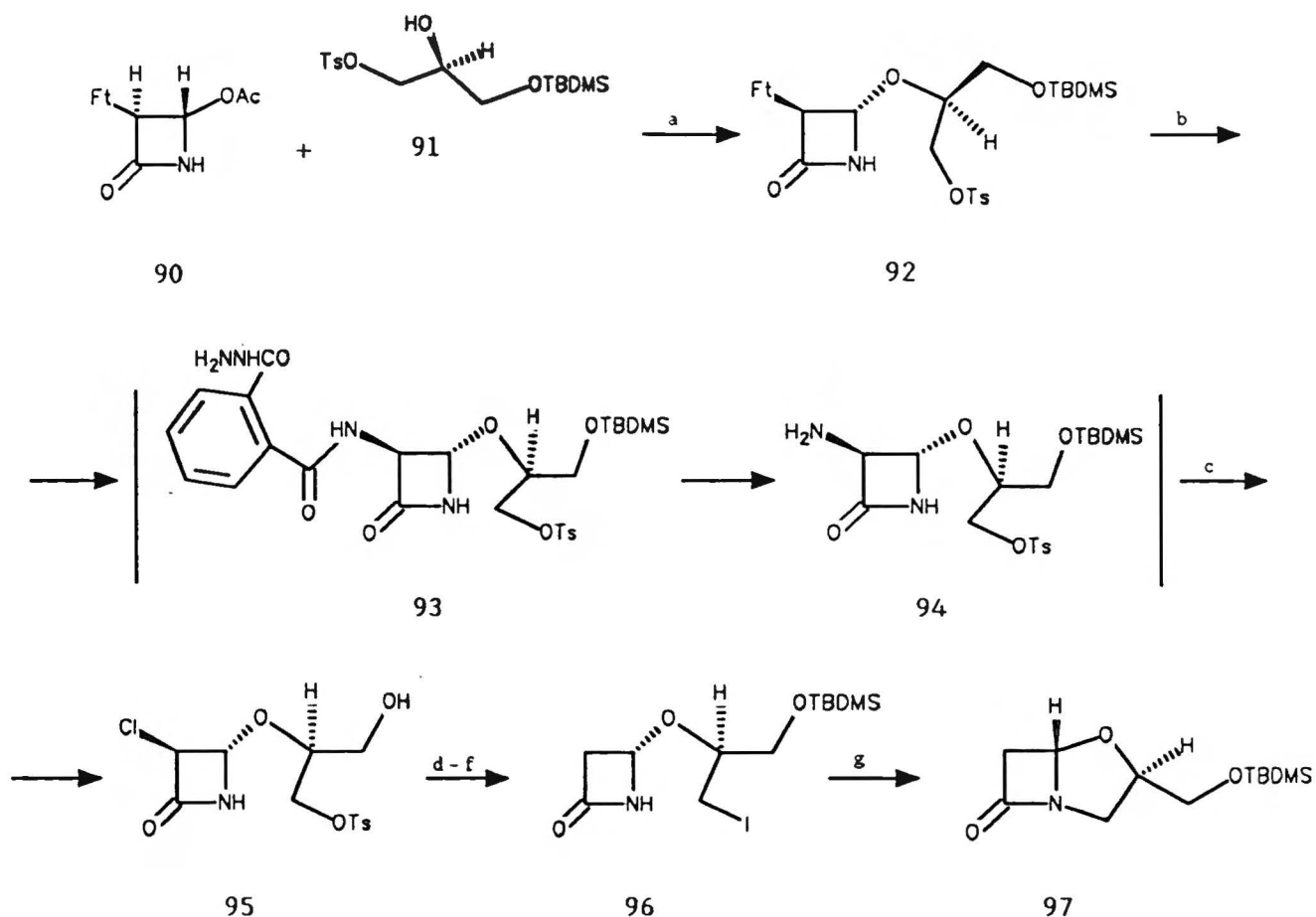


- a)  $\text{NaJO}_4$ , woda; b)  $\text{NaBH}_4$ ; c)  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMF;  
 d) 1,3-propanoditiol,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; e)  $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ , Py.

Zabezpieczenie izopropylidenowe usunięto eteratem trifluorku boru w obecności nadmiaru 1,3-propano-di-tiolu (metoda odkryta przez Kelleya i współpracowników<sup>54</sup>). Tosylowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej dało alkohol 91, potrzebny do syntezy klawamu 97 (Schemat 22). Dalej postępowano w znany sposób uzyskując *trans* laktam 92. Wstępne próby usunięcia podstawnika ftalimidowego z pochodnej 92 za pomocą hydratu hydrazyny prowadziły do otwarcia pierścienia  $\beta$ -laktamowego. Analiza przejściowych produktów hydrazynolizy wykazała, że w pierwszym etapie tworzy się hemihydrazyd 93, który ulega powolnej transformacji do aminy 94. Stosunkowo niska trwałość pochodnych 93 i 94 i długi czas reakcji decydowały o niskiej wydajności procesu. Dodanie kwasu octowego do roztworu związku 93 skraca czas tworzenia się aminy 94, powodując zwiększenie jej stężenia w mieszaninie reakcyjnej. Związek 94 (bez wyodrębniania) przekształcono natychmiast przy pomocy reakcji diazowania w chlorek 95. Usunięcia atomu chloru z czteroczłonowego pierścienia w związku 95 dokonano drogą wolnorodnikowej redukcji, wodorkiem tributylcynowym. Następnie, grupę tosyłową wymieniono na atom jodu i

cyklizowano jodek 96 do oksapenamu 97. Odbezpieczenie grupy hydroksylowej daje związek 73.

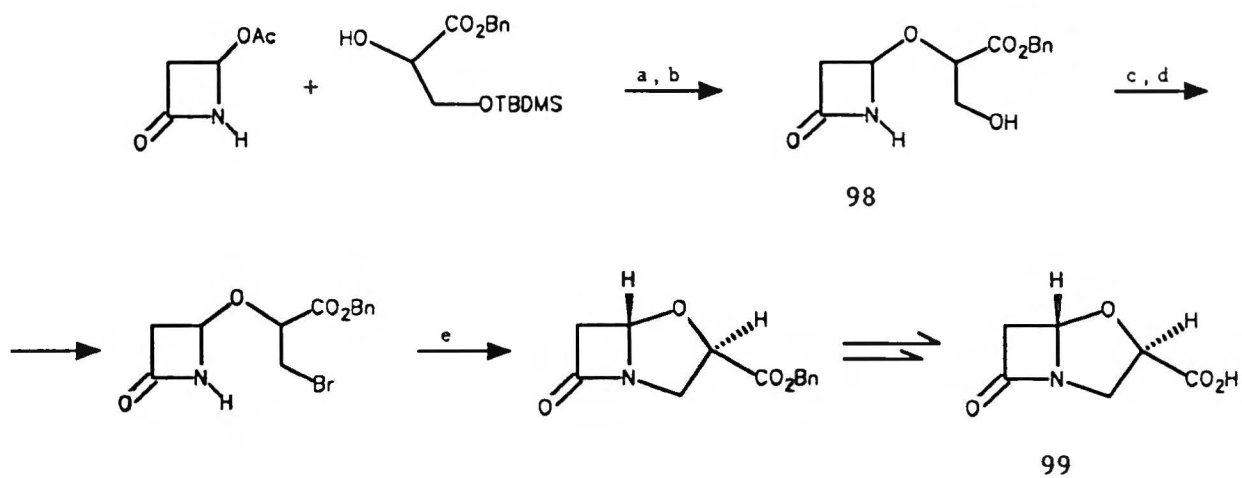
Schemat 22



a)  $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Zn}$ ; b)  $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , EtOH, potem  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; c)  $\text{HCl}$ , potem  $\text{KNO}_2$   
d)  $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$ , DMAP; e)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN; f)  $\text{NaI}$ , DMF; g)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF

W 1988 roku Arribas i współpracownicy<sup>13b</sup> otrzymali racemiczną pochodną benzylovą naturalnego klawamu 99. Poddali oni kondensacji azetydynon 48 z 3-Dimetylo-*t*-butylosililoksy-2-hydroksypropionianem benzylovym, a następnie związek 98 przeprowadzili w finalny produkt przy pomocy znanej sekwencji reakcji opisanej szczegółowo w poprzednich syntezach (Schemat 23).

Schemat 23



a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, PhH; b) CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H; c) p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl, Py;  
 d) LiBr, HMPA; e) FOD-Ag, DMF

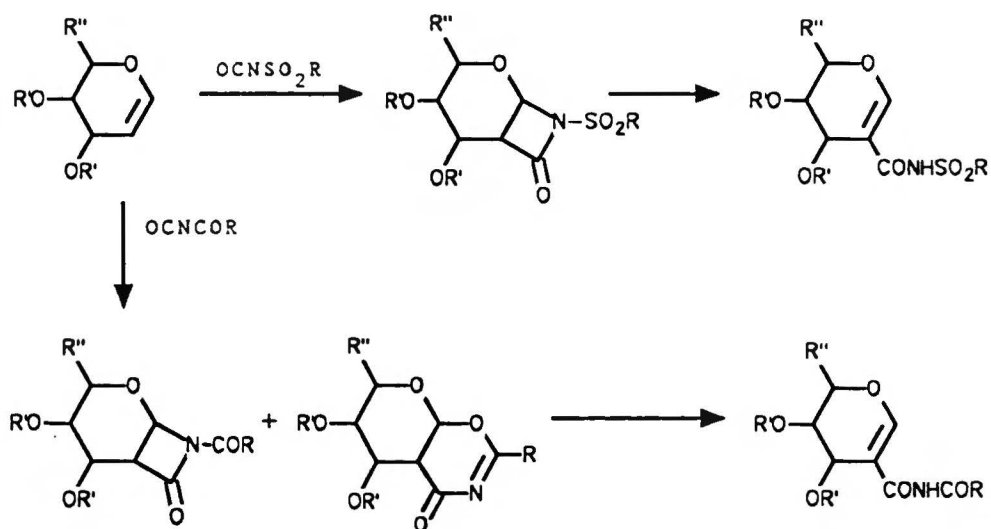
### 3. Wyniki własne

Glikale, zawierające w cząsteczce ugrupowanie eteru enolu stanowią atrakcyjny substrat w reakcjach addycji i cykloaddycji z udziałem reagentów elektrofilowych<sup>55</sup>.

Kałuża podjął badania nad [2+2]cykloaddycją z udziałem sililowanych glikali i izocyjanianów zawierających reszty sulfonylowe<sup>56</sup> lub trichloroacetylową<sup>57</sup>. Izocyjaniany sulfonylowe dawały z wysoką wydajnością nietrwałe [2+2]cykloaddukty, natomiast izocyjanian trichloroacetylowy dawał mieszaninę [2+2] i [4+2]cykloadduktów. W obu przypadkach cząsteczka izocyjanianu podchodzi do pierścienia nienasyconego cukru wyłącznie od strony przeciwnej do podstawnika przy atomie C-3 glikalu (Schemat 24). Elektroakceptorowa reszta izocyjanianu, niezbędna do przeprowadzenia cykloaddycji jest również odpowiedzialna za niską trwałość cykloadduktów. W przypadku izocyjanianów sulfonylowych przedłużenie czasu reakcji powoduje przegrupowanie cykloadduktów do  $\alpha,\beta$ -nienasyconych amidów. Izocyjanian trichloroacetylowy reaguje w sposób bardziej skomplikowany. Obok [2+2]cykloadduktu powstaje, zwykle trwalszy, [4+2]cykloaddukt. Początkowa proporcja obu cykloadduktów ulega zmianie w kierunku wzrostu zawartości produktu sześcioczłonowego. W miarę postępu reakcji zaczyna pojawiać się  $\alpha,\beta$ -nienasycony amid, który po pewnym czasie staje się głównym produktem reakcji. Szybkie usunięcie elektroakceptorowego podstawnika z atomu azotu [2+2]cykloadduktu zatrzymuje reakcje następcze, umożliwiając wyodrębnienie trwałego bicyklicznego związku, który zawiera fragment  $\beta$ -laktamowy skondensowany z pierścieniem piranoidowym. Odbezpieczenie atomu azotu bez zniszczenia czteroczłonowego pierścienia, powiodło się dotychczas tylko dla [2+2]cykloadduktów zawierających resztę trichloroacetylową. Konsekwencją tego faktu jest stosowanie izocyjanianu trichloroacetylowego jako substratu w syntezie cukrowych  $\beta$ -laktamów, pomimo powstawania znacznych

ilości niepożądanych [4+2]cykloadduktów.

Schemat 24



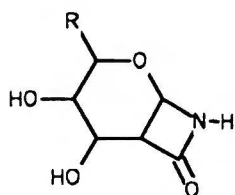
Dzięki stereospecyficzności cykloaddycji, odpowiedni dobór wyjściowego glikalu zapewnia pełną kontrolę konfiguracji centrów stereogenicznych pierścienia czteroczłonowego. Zdjęcie zabezpieczeń z grup hydroksylowych fragmentu cukrowego umożliwiło Kałuży otrzymanie i scharakteryzowanie całej gamy 2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-gliko-piranozyloamin 100<sup>58</sup>.

Rozcięcie glikolowe układu vic-diolu w N-benzylowanych  $\beta$ -laktamach 101-104 prowadzi do utworzenia reaktywnych dialdehydów 105-107, które w warunkach obojętnych lub lekko zasadowych ulegają szybkiej epimeryzacji na atomie C-3 tworząc odpowiednie trans dialdehydy 108 i 109. Ponadto aldehydy 105-109 w wyniku wolniejszej od epimeryzacji wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej dają bicykliczne związki 110-111, zawierające pierścień furanoidowy skondensowany z  $\beta$ -laktamowym<sup>59</sup>.

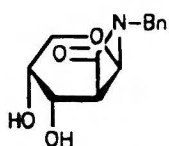
Redukcja dialdehydów 105-109 do odpowiednich alkoholi stabilizuje układ, umożliwiając wyodrębnienie z wysokimi wydajnościami N-benzyl 3,4-dipodstawionych azetydyn-2-onów 112-116.

Związki 112-116 zostały uznane przez Kałużę za dogodne substraty w

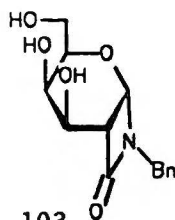
syntezie 1-oksabicyklicznych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych. Celem niniejszej dysertacji jest wykazanie na przykładach tej przydatności.



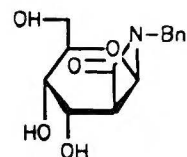
100



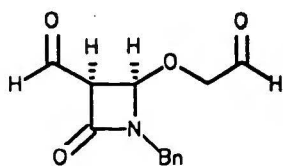
102



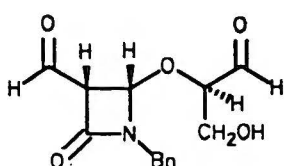
103



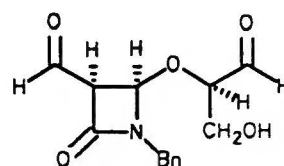
104



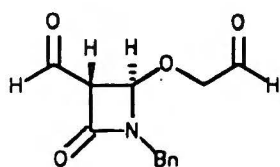
105



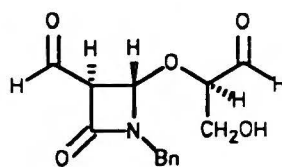
106



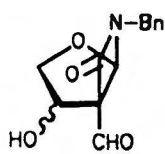
107



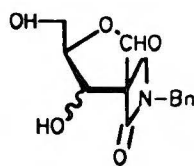
108



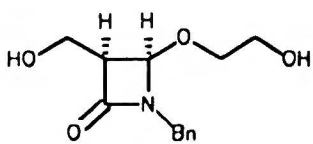
109



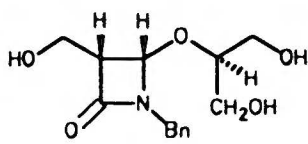
110



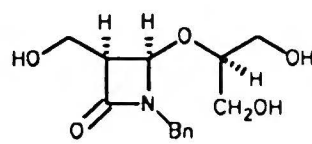
111



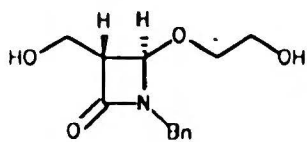
112



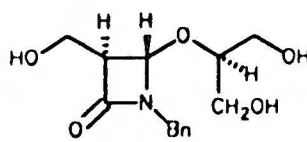
114



116



113



115



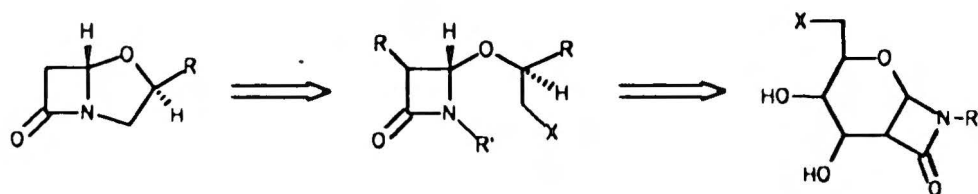
### 3.1 Retrosyntetyczna analiza zamierzeń.

Rozcięcie glikolowe fragmentu cis-diolu w związkach 102-104 prowadzi do powstania dwóch grup aldehydowych o zbliżonej reaktywności<sup>59</sup>. Wykorzystanie dialdehydów do syntezy klawamów i l-okacefemów wymaga odróżnienia obu funkcji karbonylowych, tak aby grupa aldehydowa znajdująca się we fragmencie 4-alkoksylowym mogła posłużyć do formowania drugiego pierścienia.

Poddając rozcięciu glikolowemu N-niepodstawione  $\beta$ -laktamy 102-104 otrzymuje się w wyniku niepotrzebnych reakcji następczych, produkty otwarcia pierścienia czteroczłonowego<sup>60</sup>. Fakt ten zmusza do zabezpieczenia  $\beta$ -laktamowego atomu azotu grupą, która może być zdjęta w dalszym etapie syntezy. Nie ma zatem możliwości natychmiastowego wiązania powstającej podczas utleniania grupy aldehydowej w bezpośredniej reakcji z ugrupowaniem  $\beta$ -laktamowym.

Rozróżnienia reszt hydroksymetylowych, powstałych w wyniku redukcji dialdehydu 105 i 108, można dokonać drogą izopropylidenowania, łącząc mostkiem węglowym atomy azotu i tlenu. Operacja ta wymaga wcześniejszego usunięcia zabezpieczenia z atomu azotu. Ten sposób postępowania, omawiany bardziej szczegółowo dalej, jest mało przydatny dla trioli 114-116, ponieważ redukcja grup aldehydowych prowadzi do utraty centrum stereogenicznego na atomie węgla pochodzącym od atomu C-5 glikalu. W tej sytuacji koniecznym jest zabezpieczenie terminalnej grupy hydroksymetylowej przed etapem otwarcia pierścienia piranoidowego (Schemat 25).

Schemat 25



Utlenienie dialdehydów 106-107 do odpowiednich dikwasów karboksylowych zachowa centrum chiralności na atomie węgla pochodzącym od atomu C-5 układu piranoidowego i pozwoli na pominięcie dodatkowej operacji zabezpieczenia grupy hydroksymetylowej substratu. Ponadto, grupa karboksylowa obecna w ugrupowaniu malonylowym, powinna łatwo ulegać dekarbokylacji. Warto w tym momencie zaznaczyć, że naturalne klawamy są pozbawione podstawnika przy atomie C-6. Zatem ewentualna ich synteza powinna uwzględnić usunięcie podstawnika z atomu węgla C-3 pierścienia  $\beta$ -laktamowego.

Aktywne przeciwbakteryjnie antybiotyki  $\beta$ -laktamowe z grupy klawamów i l-oksacefemów mają konfigurację R na atomie węgla związanym z atomami tlenu i azotu. W syntezie tych antybiotyków mogą być użyteczne związki 102 i 104, natomiast związek 103 może posłużyć do otrzymania szkieletu klawamów o konfiguracji S atomu C-5. Klawamy o takiej stereochemii nie są aktywne przeciwbakteryjnie, wykazują natomiast aktywność przeciwgrzybiczą<sup>52</sup>.

### 3.2 Otrzymywanie O-benzylowanych glikali

Pierwszą próbę wykorzystania O-benzylowanych glikali w reakcjach [2+2]cykloaddycji podjął Kałuża. Traktując 3,4,6-tri-O-benzyl-D-glukal 121 izocyjanianem trichloroacetylowym otrzymał  $\beta$ -laktam z wydajnością znacznie niższą od tej, którą uzyskiwał biorąc do reakcji silylowany glukal<sup>2</sup>.

Przypadkowe badania przeprowadzone na 3,4,6-tri-O-benzyl-D-galaktalu 122 wykazały znaczny udział [2+2]cykloadduktu w mieszaninie reakcyjnej. Obserwacja ta stała się punktem wyjścia dla przebadania przeze mnie reakcji cykloaddycji z udziałem O-benzylowanych glikali.

Znane z literatury<sup>61</sup> metody otrzymywania benzylowanych glikali dają produkty ze stosunkowo niską wydajnością, a ich wyodrębnienie wymaga chromatograficznego oczyszczenia. Zastosowanie benzylowanych glikali jako substratów wieloetapowej syntezy, zmusiło mnie do poszukania bardziej efektywnego sposobu wytwarzania tych związków.

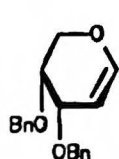
Niedawno Szeja i współpracownicy<sup>62</sup> zaproponowali atrakcyjny sposób alkilowania acetylowanych pochodnych cukrów w układzie dwufazowym. Postanowiłem wykorzystać tę procedurę do syntezy benzylowanych glikali. Dostępność acetylowanych prekursorów, prostota reakcji prowadzonych w układzie dwufazowym oraz łatwość oczyszczenia produktu zdecydowały o wyborze metody.

Reakcja benzylowania przebiega w temperaturze około 50°C. Fazą nieorganiczną jest 50% ług sodowy, natomiast benzen i niewielka ilość alkoholu t-butyłowego stanowią fazę organiczną. Wykazano, że t-butanol jako współrozpuszczalnik ułatwia migrację mierzalnych ilości zasady do warstwy organicznej w typowym układzie dwufazowym zawierającym katalityczne ilości czwartorzędowych soli amoniowych<sup>63</sup>. Kontrolowane dodawanie chlorku benzylowego pozwala na zredukowanie ilości odczynnika alkilującego i w konsekwencji zmniejsza ilość powstającego ubocznie

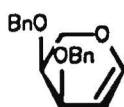
eteru dibenzylowego, utrudniającego oczyszczenie produktu. Reakcję alkilowania przeprowadziłem na kilku reprezentatywnych acetylowanych glikalach, otrzymując produkty 117-122 z dobrymi, lub bardzo dobrymi wydajnościami<sup>64</sup>. Warto podkreślić, że benzylowane glikale 121 oraz 122 łatwo krystalizują po usunięciu benzenu, a pozostałe mogą być oczyszczone przy użyciu niewielkich ilości żelu krzemionkowego.

Glikale, ze względu na ciekawe właściwości konformacyjne, były w przeszłości przedmiotem licznych badań<sup>65</sup>. Postulowano nietypowy kształt nienasyconego pierścienia sześcioczłonowego, lub równowagę dwóch form półkrzesłowych.

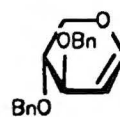
Dysponując pięcioma glikalami 118-122 wykonałem pełny zakres widm <sup>1</sup>H NMR i <sup>13</sup>C NMR, a następnie dwuwymiarowe widma korelacyjne węgiel-proton dla wszystkich związków. Dane <sup>1</sup>H NMR zamieściłem w tabeli I.



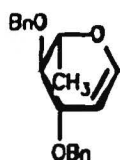
117



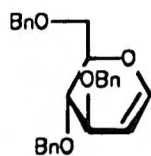
118



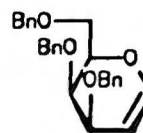
119



120



121



122

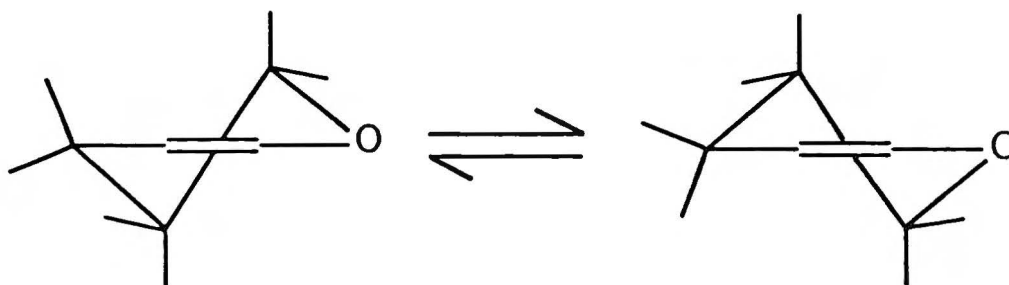
Dane spektralne znalezione dla związków 117-122 w deuterowanym chloroformie dobrze korespondują z koncepcją równowagi dwu form półkrzesłowych.

Wartości stałych sprzężeń  $J_{2,3}=5,3$  Hz i  $J_{4,5}=10,4$  Hz dla enancjomerycznych związków 117-118, wskazują odpowiednio na konformację  ${}^4H_5$  dla pierwszego i  ${}^5H_4$  dla drugiego. Stałe sprzężenia  $J_{2,3}=4,6$  Hz dla ksylalu 119 oraz  $J_{2,3}=2,5$  Hz i  $J_{4,5}=9,1$  Hz dla ramnalu 120 wskazują na dominację konformacji  ${}^5H_4$  w obu związkach. W przypadku glikali 121 i 122, przeważającą konformacją jest forma  ${}^4H_5$ . Świadczą o tym wielkości wicynalnych stałych sprzężeń  $J_{2,3}=2,7$  Hz i  $J_{4,5}=8,7$  Hz dla glukalu 121 oraz  $J_{2,3}=2,3$  Hz dla galaktalu 122.

Tabela I

	117 i 118	119	120	121	122
H-1	6.37 [ppm] $J_{1,2}=6.0$ $J_{1,3}=0.5$ [Hz]	6.54 [ppm] $J_{1,2}=6.2$	6.34 [ppm] $J_{1,2}=6.1$ $J_{1,3}=1.1$	6.41 [ppm] $J_{1,2}=6.1$ $J_{1,3}=1.1$	6.36 [ppm] $J_{1,2}=6.3$ $J_{1,3}=1.7$
H-2	4.86 $J_{2,3}=5.3$	4.92 $J_{2,3}=4.6$ $J_{2,4}=1.4$	4.84 $J_{2,3}=2.5$	4.86 $J_{2,3}=2.7$	4.85 $J_{2,3}=2.9$ $J_{2,4}=1.4$
H-3	3.99 $J_{3,4}=3.8$ $J_{3,5}=1.5$	3.84 $J_{3,4}=2.0$ $J_{3,5}=1.5$	4.20 $J_{3,4}=6.5$	4.20 $J_{3,4}=6.0$	4.18 $J_{3,4}=4.0$
H-4	3.72 $J_{4,5}=10.4$ $J_{4,5'}=3.8$	3.66 $J_{4,5}=4.1$ $J_{4,5'}=2.0$	3.47 $J_{4,5}=9.1$	3.86 $J_{4,5}=8.7$	3.94 $J_{4,5}=2.6$
H-5	4.04 $J_{5,5'}=10.3$	4.09 $J_{5,5'}=11.7$	3.93 $J_{5,6}=6.5$	4.05 $J_{5,6}=3.0$ $J_{5,6'}=5.1$	4.18 $J_{5,6}=5.1$ $J_{5,6'}=7.2$
H-5'	3.95	3.95	---	---	---
H-6	---	---	1.36	3.75 $J_{6,6'}=11.0$	3.64 $J_{6,6'}=10.1$
H-6'	---	---	---	3.80	3.78

Można stwierdzić, że właściwości konformacyjne związków 117-122 spójnie interpretuje model równowagi dwóch form półkrzesłowych (rys.1). O położeniu równowagi decyduje w pierwszym rzędzie terminalna grupa metylowa lub benzyloksymetylowa, preferująca położenie ekwatorialne. Dla glikali 117,118 oraz 119 decyduje oddziaływanie steryczne pomiędzy podstawnikami oraz tak zwany efekt allilowy<sup>66</sup> grupy benzyloksylowej, faworyzujący położenie pseudoaksjalne podstawnika. Niewątpliwie, efekt allilowy grupy benzyloksylowej jest znacznie mniejszy od efektu allilowego grupy acetoksyłowej. Właściwości konformacyjne tri-O-acetylo-D-glukalu dobrze ilustrują występowanie efektu allilowego. Tendencja grupy acetoksyłowej przy C-3 do zajmowania położenia pseudoaksjalnego powoduje, iż forma <sup>5</sup>H<sub>4</sub>, pomimo aksjalnego położenia terminalnej grupy acetoksymetylowej, ma znaczny udział w równowadze konformacyjnej (ok.40%)<sup>66</sup>.



Rys. 1

Dane <sup>13</sup>C NMR związków 118-122 (Tabela II) pozostają w zgodzie z przyjętym modelem .

Tabela II

	118	119	120	121	122
C-1	146.51	146.64	144.77	144.71	144.15
C-2	98.81	98.99	100.13	99.95	99.95
C-3	66.89	69.30	76.47	76.80	75.71
C-4	73.37	72.90	79.57	74.46	71.45
C-5	63.26	64.00	73.94	75.74	70.78
C-6	---	---	17.48	68.58	68.44
CH <sub>2</sub> Ph	71.06	71.26	70.46	70.43	70.89
	70.84	69.99	73.97	73.49	73.28
	---	---	---	73.68	73.38





przekraczającymi 50%. Korzystny wynik pilotowej reakcji galaktalu 121 z izocyjanianem trichloroacetylowym był dobrym prognostykiem przydatności benzylowanych glikali w reakcji [2+2]cykloaddycji.

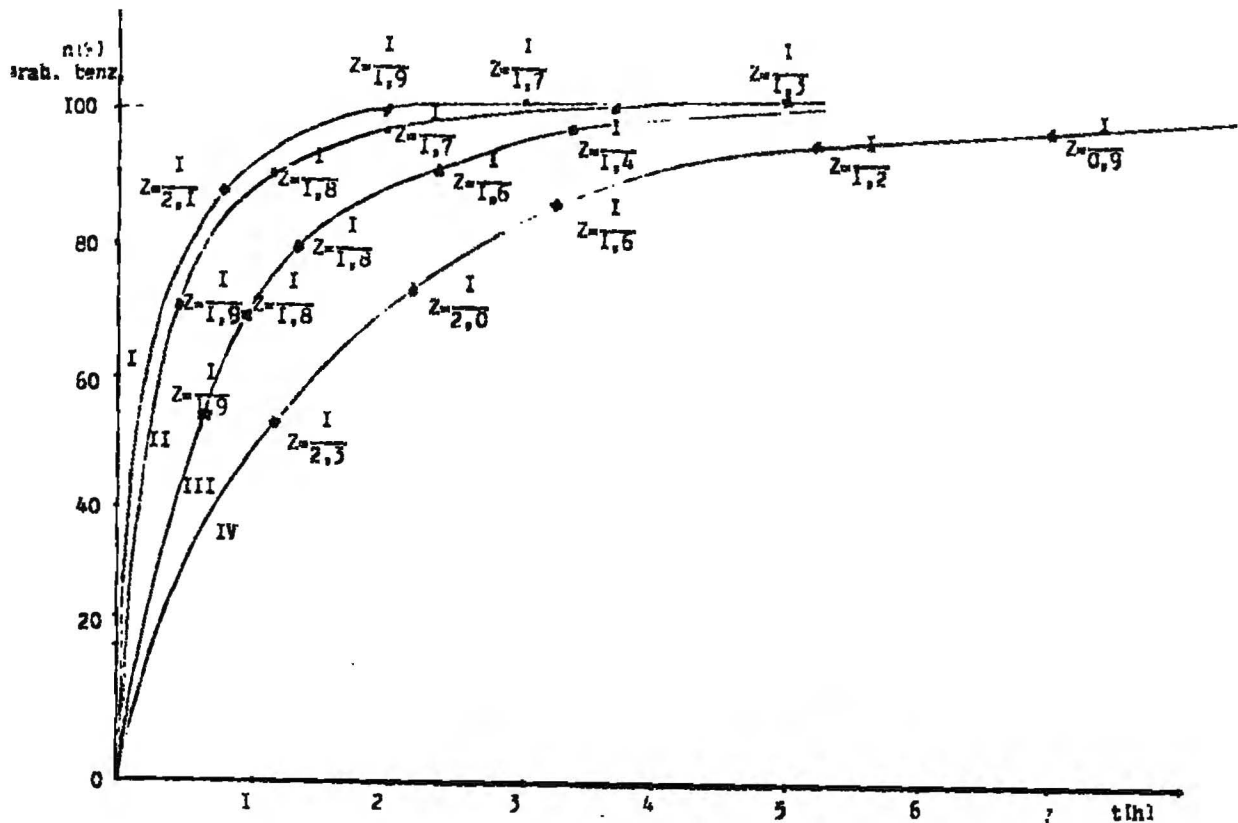
Wyjątkowa wrażliwość cykloadduktów na obecność rozpuszczalników protonowych, wyklucza kontrolę przebiegu reakcji przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej. Wstępne eksperymenty, optymalizujące warunki cykloaddycji przeprowadziłem w probówce rezonansowej NMR, śledząc skład mieszaniny reakcyjnej w funkcji czasu. Stosowałem 3-4 krotny nadmiar izocyjanianu trichloroacetylowego, tak aby równowaga pomiędzy substratem a cykloadduktami była całkowicie przesunięta w stronę produktów.

Wiadomym jest, że szybkość [2+2]cykloaddycji izocyjanianów do olefin rośnie gwałtownie ze wzrostem polarności rozpuszczalnika. Dlatego reakcje prowadziłem w acetonitrylu lub nitrometanie, a eksperymenty pilotowe w NMR odpowiednio w  $CD_3CN$  i  $CD_3NO_2$ .

Wyniki eksperymentów dla glikali 117 i 122 zamieściłem w diagramach I i II, w postaci zależności stopnia przereagowania substratu w funkcji czasu z uwzględnieniem proporcji tworzących się cykloadduktów.

Analiza wykresów przedstawionych w diagramach I i II pokazuje atrakcyjność benzylowanych glikali w reakcji cykloaddycji z izocyjanianem trichloroacetylowym. W porównaniu do cykloaddycji z udziałem siliilowanych glikali, początkowy skład mieszaniny faworyzuje powstawanie [2+2]cykloadduktu. Wyjątkiem jest benzylowany glukal 121, który reaguje wolniej od benzylowanego arabinalu 117 i benzylowanego galaktalu 122, a zawartość cykloadduktu nie przekracza 30%<sup>67</sup>. Wzrost stężenia obu substratów zwiększa szybkość reakcji, a tym samym zwiększa procentową zawartość [2+2]cykloadduktu w mieszaninie reakcyjnej. Jest to oczywiste, ponieważ cykloaddycja jest reakcją pierwszego rzędu względem obu reagentów, natomiast izomeryzacja adduktu czteroczłonowego do sześcioczłonowego i przegrupowanie adduktów do nienasyconego amidu, jako procesy wewnątrzcząsteczkowe, nie zależą od stężenia.

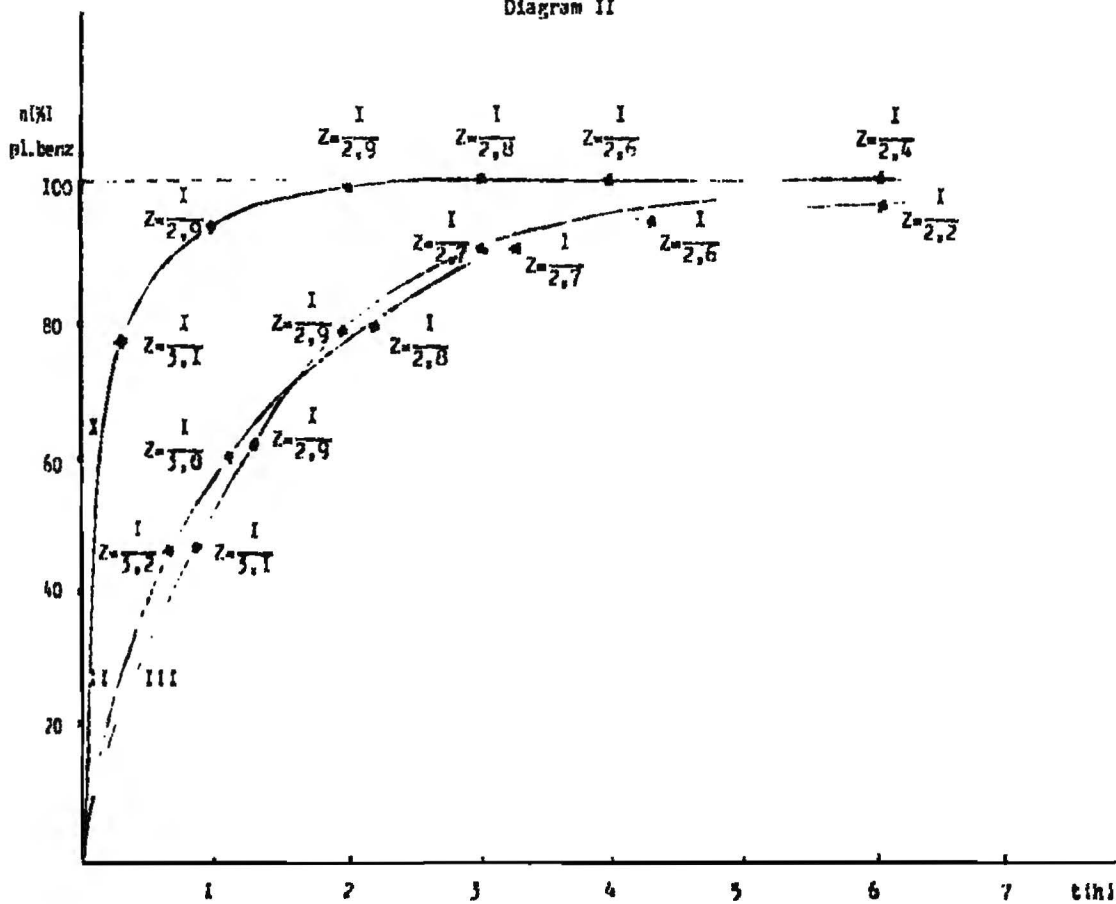
Diagram I



I = 0,35 mmol/ml  $CD_3CN$  II = 0,12 mmol/ml  $CD_3NO_2$  III = 0,05 mmol/ml  $CD_3NO_2$  IV = 0,03 mmol/ml  $CD_3CN$  /stężenia początkowe glikolu/

$$Z = \frac{14+21}{12+21} \text{ /stosunek ilościowy cyklicaduktów/}$$

Diagram II

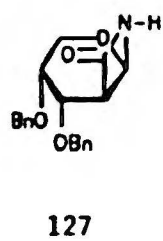
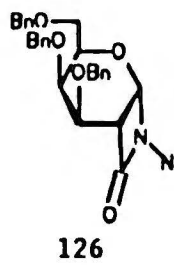


I = 0,5 mmol/ml  $CD_3CN$  II = 0,05 mmol/ml  $CD_3NO_2$  III = 0,05 mmol/ml  $CD_3NO_2$  /stężenia początkowe glik.,

Zmiana rozpuszczalnika  $CD_3CN$  na bardziej polarny  $CD_3NO_2$ , nie przyniosła praktycznie żadnych zmian. Spośród przebadanych glikali, O-benzylowany D-galaktal 122 i O-benzylowany D-arabinal 117 miały najwyższe stopnie przereagowania do [2+2]cykloadduktów. Pierwszy w optymalnych warunkach dawał mieszaninę cykloadduktów [2+2] i [4+2] w stosunku 3:1, natomiast drugi odpowiednio 2:1.

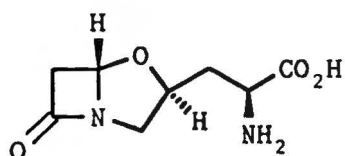
Glikale 117 i 122 różnią się absolutną konfiguracją atomu węgla C-3, mogą zatem dzięki stereospecyficzności cykloaddycji, posłużyć do syntezy alternatywnych 1-oksabicyklicznych szkieletów, różniących się konfiguracją atomu węgla związanego z atomami tlenu i azotu.

Znając optymalny czas trwania reakcji cykloaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego z galaktalem 122 (wyznaczony w eksperymencie pilotującym), otrzymałem w skali kilkugramowej  $\beta$ -laktam 126. Wkroplenie benzyloaminy do schłodzonej (ok.  $-30^\circ C$ ) mieszaniny reakcyjnej, powoduje natychmiastowe odbezpieczenie atomu azotu oraz neutralizację nadmiaru izocyjanianu. Addukt [4+2] przyłącza aminę do podwójnego wiązania  $C=N$ . Duże ilości tworzącego się ubocznie mocznika 124 i amidu 125 (Schemat 26), utrudniały wyodrębnienie czystego produktu 126. Zamiana benzyloaminy na etanoloaminę okazała się wyjątkowo trafna. Zwiększona hydrofilowość produktów ubocznych umożliwia wstępne oczyszczenie  $\beta$ -laktamu drogą ekstrakcji. W celu wydzielenia trwałego  $\beta$ -laktamu 126, mieszaninę po cykloaddycji traktowałem w temperaturze  $-30^\circ C$  etanoloaminą, a następnie po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość potraktowałem toluenem i wodą. Warstwę organiczną przemyłem wodą, a następnie uzyskany w wyniku standardowego postępowania surowy produkt, oczyszczałem przez krystalizację. Całkowita wydajność  $\beta$ -laktamu 126 wyniosła 67%. Wychodząc z arabinalu 117 i postępując analogicznie, otrzymałem  $\beta$ -laktam 127 z wydajnością 58%.

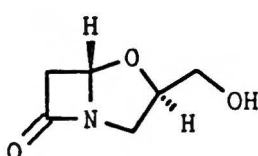


### 3.4 Synteza szkieletu klawamów.

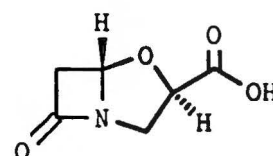
Głównym celem mojej pracy było wykazanie przydatności 2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-gliko-piranozyloamin 123 w syntezie układu klawamu. Jako obiekt syntezy wybrałem metabolity klawalaniny przedstawione wzorami 73 i 99. Związki te zostały niedawno wyodrębnione i scharakteryzowane przez Browna i Evansa<sup>42</sup>.



Klawalanina



73



99

O wyborze obiektów syntezy zdecydowała stosunkowo prosta struktura; tylko dwa centra stereogeniczne. Brak problemów z konstrukcją łańcuchów bocznych pozwolił na skoncentrowanie się wyłącznie na metodologii przemiany bicyklicznego szkieletu związków 123 w układ klawamu.

Konfiguracja absolutna S atomu węgla wspólnego dla pierścieni azetydynonu i oksazolidyny oraz obecność jednowęglowego łańcucha bocznego narzuca rozpoczęcie syntezy z D-glukalu lub D-galaktalu.

Wysoka zawartość [2+2]cykloadduktu w pierwszym etapie syntezy zdecydowała o wyborze O-benzylowanego galaktalu jako materiału wyjściowego (Schemat 27).

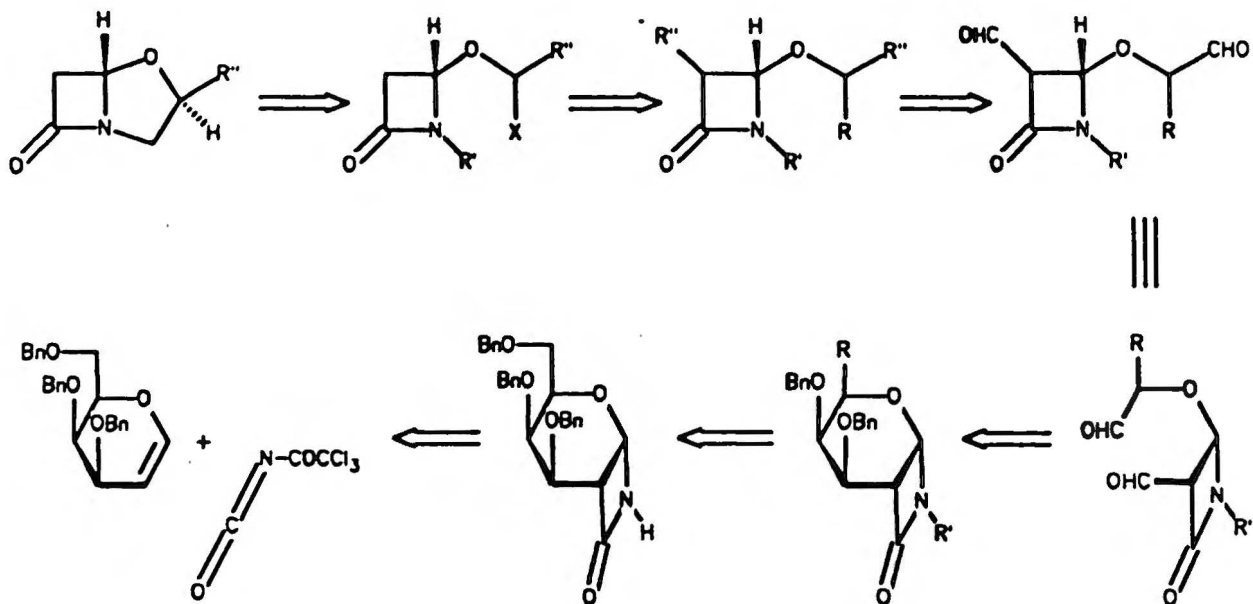
Najistotniejszymi problemami syntezy były:

i) przekształcenie cukrowego pierścienia o konfiguracji D-galakto do układu klawamu, tak aby uzyskać właściwą konfigurację łańcucha bocznego usytuowanego w części oksazolidynowej produktu.

ii) usunięcie atomu węgla pochodzącego od atomu C-3 substratu.

iii) zamknięcie drugiego pierścienia drogą wymiany nukleofilowej.

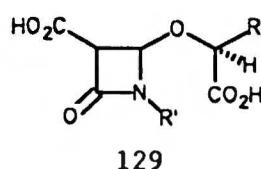
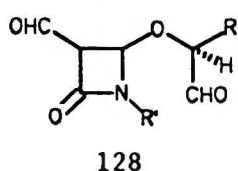
Schemat 27



### 3.4.1 Otrzymywanie kwasów dikarboksylowych pochodnych

#### azetydyn-2-onu.

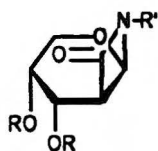
Utlenienie reaktywnych dialdehydów 128 do kwasów dikarboksylowych 129 daje alternatywną do reakcji redukcji możliwość otrzymania stabilnych 3,4-di-podstawionych pochodnych azetydynonu. Kolejne etapy syntezy polegające na dekarboksylacji związków 129 i cyklizacji pięciocząłowego pierścienia, miały doprowadzić do otrzymania szkieletu klawamu.



Do syntezy związków 129 wybrałem  $\beta$ -laktam o konfiguracji  $\alpha$ -D-galakto 126 oraz  $\beta$ -laktam o konfiguracji  $\beta$ -D-arabino 127. Amidowy atom azotu w obu związkach zabezpieczyłem resztą dimetylo-t-butylosililową (związki 131 i 132) oraz w przypadku związku 127, grupą benzylową. Benzylowanie przeprowadziłem w układzie dwufazowym według procedury stosowanej przez Kałużę<sup>2</sup>, otrzymując pochodną N-benzylową 130. Wprowadzenie grupy sililowej na  $\beta$ -laktamowy atom azotu w związkach 126 i 127 dokonałem za pomocą dimetylo-t-butylo-chlorosilanu w obecności 4-dimetyloaminopirydyny, w roztworze dimetyloformamidu.

Redukcja związków 130, 131 raz 132, wodorem w obecności 5% Pd(C), prowadziła do selektywnego odbezpieczenia grup O-benzylowych, nie powodując rozerwania wiązania N-benzylowego lub N-sililowego. Traktując  $\beta$ -laktamy z wolnymi grupami hydroksylowymi 102, 133 oraz 134, nadjodanem sodowym w słabo kwaśnym środowisku wodno-alkoholowym (pH ok.4), otrzymałem dialdehydy 105, 135 i 136, które bez wyodrębnienia utleniłem chlorynem sodowym w obecności 32% perhydroflu do odpowiednich kwasów dikarboksylowych<sup>68</sup>. Nadtlenek wodoru pełni rolę wyłapywacza kwasu

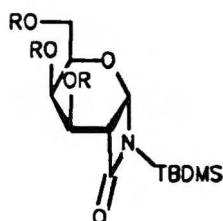
podchlorawego<sup>69</sup>, tworzącego się w procesie utleniania aldehydów chlorynem. Kwas podchlorawy jest niepożądany w środowisku reakcji, ponieważ w reakcji dysproporcjonowania z jonami chlorynowymi ( $\text{ClO}_2^-$ ) daje dwutlenek chloru, który może reagować ubocznie z wyjściowym materiałem i produktami<sup>70</sup>.



130: R=R' = Bn

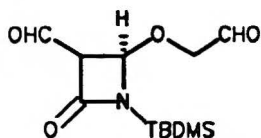
131: R= Bn, R' = TBDMS

134: R= H, R' = TBDMS

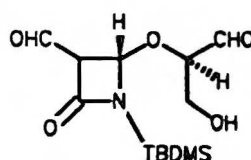


132: R= Bn

133: R= H



135



136

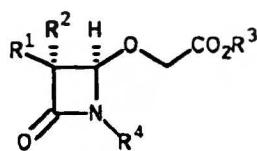
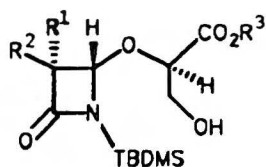
Utlenienie dialdehydów 105, 135 i 136 chlorynem sodowym zakończyło się pełnym sukcesem. Uzyskałem z wysoką wydajnością kwasy karboksylowe o konfiguracji *cis* lub *trans*, zależnie od warunków procesu. Obecność ugrupowania  $\beta$ -dikarbonylowego w związkach 105, 135 i 136 powoduje łatwą epimeryzację atomu C-3 pierścienia czterocłonowego. Jeśli reakcję utleniania chlorynem prowadziłem poniżej  $-5^\circ\text{C}$ , otrzymałem kwasy dikarboksylowe (137-139) o konfiguracji *cis*, natomiast w temperaturze pokojowej tworzyły się *trans* kwasy (140-142). Kwasy (137-142) nie były charakteryzowane, w stanie surowym poddane zostały estryfikacji diazometanem lub difenyldiazometanem, dając odpowiednie estry (143-152)<sup>68</sup>. *Cis* diestry (143-146), podczas oczyszczania chromatograficznego ulegały częściwej lub całkowitej izomeryzacji do odpowiednich *trans* izomerów. W tej sytuacji estry 143 i 144 oczyszczałem, przemywając ich roztwory eterowe



wodnym roztworem siarczanu amonowego i traktując węglem aktywnym.

W przypadku *cis* dikwasów 138 i 139, jedynie w reakcji z 2-3 krotnym nadmiarem difenyldiazometanu w roztworze metanolowym uzyskałem *cis* estry 145 i 146; użycie do estryfikacji rozpuszczalników aprotonowych (eter dietylowy, aceton), prowadziło do epimeryzacji i utworzenia odpowiednich *trans* diestrów. Związki 138 oraz 139 w reakcji z diazometanem, niezależnie od rodzaju rozpuszczalnika ulegały zawsze izomeryzacji, dając *trans* estry (149-150). Diester 145 krystalizował z mieszaniny reakcyjnej w stanie czystym i mógł być w pełni scharakteryzowany. Dla surowego *cis* estru 146 wykonałem tylko analizę  $^1\text{H}$  NMR oraz IR. Próby oczyszczenia diestru 146 prowadziły do częściowej epimeryzacji, uniemożliwiając wykonanie wiarygodnego pomiaru skręcalności optycznej.

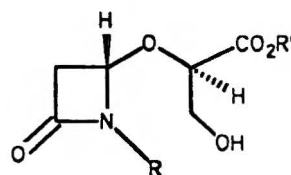
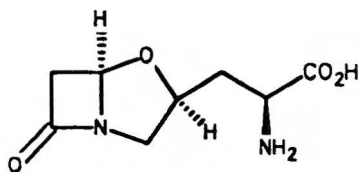
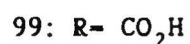
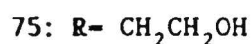
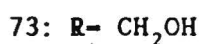
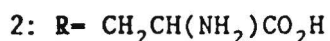
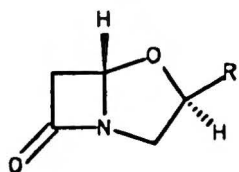
Skład mieszanin poreakcyjnych otrzymywanych diestrów (143-152), określałem na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR wykonanych na aparacie 60 MHz oraz analizy tlc (odpowiednie diastereoizomery *cis* i *trans* różnią się znacznie mobilnością na płytkach chromatograficznych).



- |   |   |
|---|---|
| 137: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ , $\text{R}^2\text{-R}^3\text{-H}$                        | 138: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ , $\text{R}^2\text{-R}^3\text{-H}$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$                           |
| 140: $\text{R}^1\text{-R}^3\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$                        | 139: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{H}$ , $\text{R}^2\text{-R}^3\text{-H}$ , $\text{R}^4\text{-TBDMS}$                        |
| 143: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{Me}$ , $\text{R}^2\text{-H}$ , $\text{R}^3\text{-Me}$         | 141: $\text{R}^1\text{-R}^3\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$                           |
| 144: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^2\text{-H}$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ | 142: $\text{R}^1\text{-R}^3\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{H}$ , $\text{R}^4\text{-TBDMS}$                        |
| 147: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{Me}$ , $\text{R}^3\text{-Me}$         | 145: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^2\text{-H}$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$    |
| 148: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ | 146: $\text{R}^1\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^2\text{-H}$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ , $\text{R}^4\text{-TBDMS}$ |
|   | 149: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{Me}$ , $\text{R}^3\text{-Me}$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$            |
|   | 150: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{Me}$ , $\text{R}^3\text{-Me}$ , $\text{R}^4\text{-TBDMS}$         |
|   | 151: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$    |
|   | 152: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{CHPh}_2$ , $\text{R}^3\text{-CHPh}_2$ , $\text{R}^4\text{-TBDMS}$ |
|   | 153: $\text{R}^1\text{-H}$ , $\text{R}^2\text{-CO}_2\text{All}$ , $\text{R}^3\text{-All}$ , $\text{R}^4\text{-Bn}$          |

### 3.4.2 Próby syntezy 2,6-[dialkoksycarbonylo]kławamu.

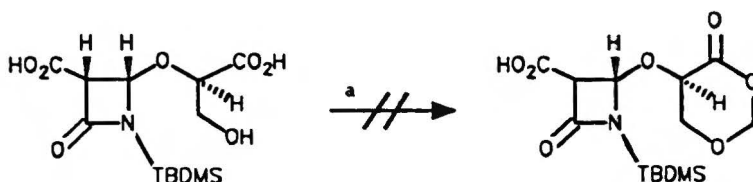
Izomeryczne kwasy 137 i 140 reprezentują atrakcyjny materiał wyjściowy do syntezy nowo odkrytych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych 2, 73, 75 oraz 99. Dekarboksylacja grupy będącej w układzie malonylowym z grupą karbonylową  $\beta$ -laktamu, w związkach 137 lub 140, powinna dać 1,4-di-podstawiony azetydynon 155, który jest N-podstawioną pochodną racemicznego  $\beta$ -laktamu 98. Związek 98 został z powodzeniem wykorzystany przez Arribasa i współpracowników do otrzymania estru benzyłowego naturalnego kwasu 99 (Schemat 23). Badacze hiszpańscy dokonali zamknięcia pięciocząłowego pierścienia kławamu, drogą wymiany nukleofilowej. Ten sam typ reakcji Hoppe i Hilpert zastosowali w syntezie kławamu 75 (Schemat 19), a grupa badawcza Hoffman 1a Roche klawalaniny 2 (Schemat 17) i jej izomeru 154<sup>13a</sup>.



Usunięcia grupy karboksylowej z fragmentu malonylowego dikwasu 137 zamierzałem dokonać przez ogrzewanie substratu. Próby dekarboksylacji związku 137 w niepolarnym, lub polarnym rozpuszczalniku z udziałem jonów sodowych<sup>71</sup>, prowadziły głównie do epimeryzacji na atomie C-3 pierścienia azetydynowego. Podniesienie temperatury powyżej 100°C powodowało szybki rozkład substratu. Podobne rezultaty uzyskałem dla cis kwasu 138. Obecność dwóch grup karboksylowych w związkach 137 i 138 wpływa na obniżenie trwałości obu połączeń. Dlatego postanowiłem

zabezpieczyć selektywnie grupę karboksylową w reszcie alkoksylowej, a dopiero potem dokonać dekarboksylacji. W przypadku kwasu 137, znana reakcja acetalizacji  $\beta$ -hydroksykwasów do 1,3-dioksanonów<sup>72</sup> (Schemat 28), wydała się najbardziej odpowiednią.

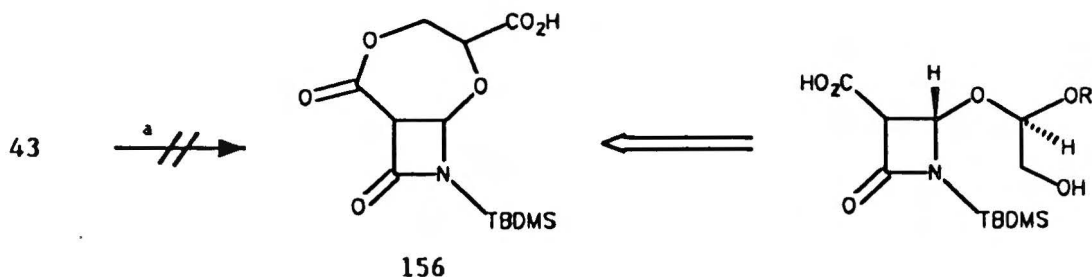
Schemat 28



a) paraformaldehyd, PTSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Związek 137 traktowany paraformaldehydem wobec katalitycznej ilości kwasu p-toluenosulfonowego we wrzącym chlorku metylenu ulegał tylko izomeryzacji do trans dikwasu 140, który scharakteryzowałem jako diester metylowy 147. Inną możliwość zróżnicowania grup karboksylowych w związku 137, stwarza wewnątrzcząsteczkowa reakcja Mitsunobu<sup>73</sup>, prowadząca do laktonu 156 (Schemat 29). Jednak i w tym przypadku zamierzenie nie powiodło się, substrat ulegał tylko degradacji.

Schemat 29



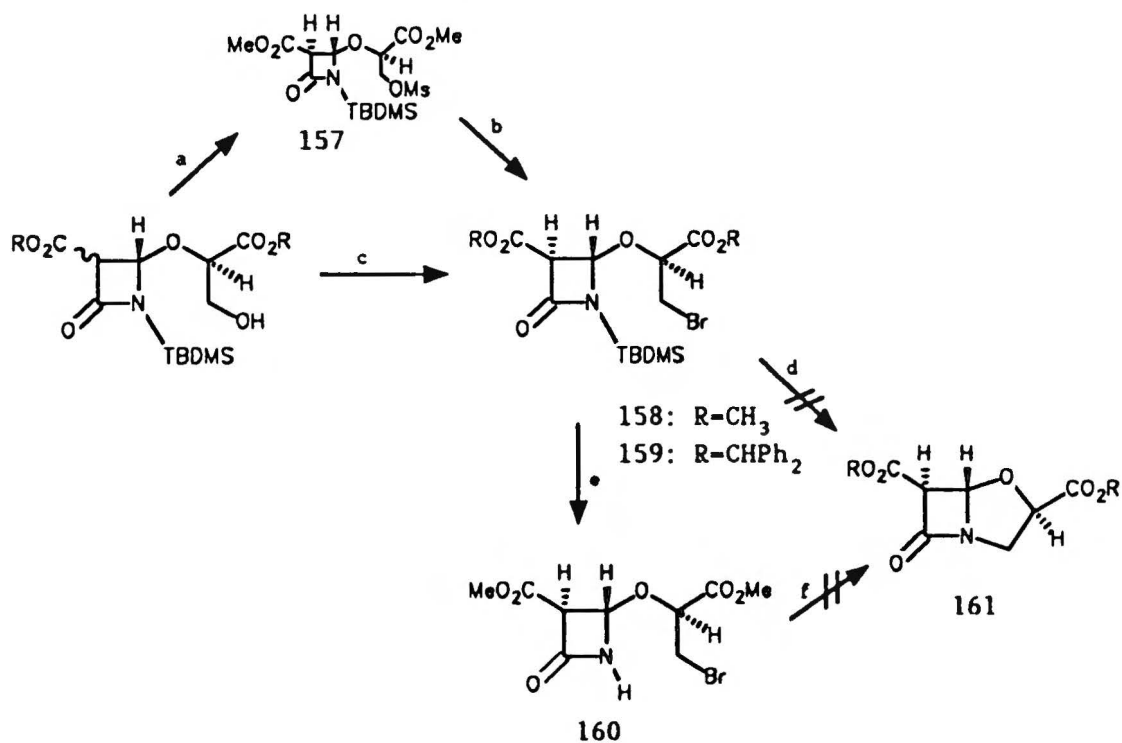
a) DEAD, TPP, THF.

Prace Tsuji i współpracowników<sup>74</sup> nad nowymi możliwościami wykorzystania  $\pi$ -allylopalladowych kompleksów w syntezie organicznej, przyczyniły się do odkrycia nowej, przebiegającej w łagodnych warunkach,

metody usuwania grupy karboksylowej z  $\beta$ -ketoestrów. Przedstawiona przez Tsuji reakcja dekarboksylacji zakłada tworzenie kompleksu palladowego z resztą allylową estru. Następnie w obecności buforu amoniowego (bez konieczności podwyższania temperatury), kompleks ulega rozpadowi z wydzieleniem  $\text{CO}_2$ . Estry allylowe kwasów karboksylowych ulegają w tych warunkach jedynie odbezpieczeniu. Do dekarboksylacji metodą Tsuji wybrałem kwas 138, który przekształciłem w odpowiedni ester allylowy 153, działaniem O-allylo-NN'-diizopropylu-izomocznika<sup>75</sup>. Związek 56 w reakcji z  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  i mrówczanem amonowym nie ulegał dekarboksylacji; jedynym efektem było odbezpieczenie obu grup.

Wobec negatywnych wyników usuwania grupy karboksylowej z fragmentu malonylowego w dikwasie 137, zdecydowałem o podjęciu syntezy szkieletu klawamu zgodnie z sekwencją reakcji przedstawioną na schemacie 30.

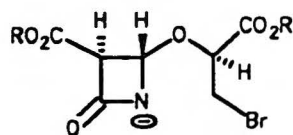
Schemat 30



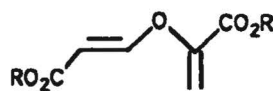
a)  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ , Py; b) LiBr, THF-HMPA; c)  $\text{CBr}_4$ , TPP, Py;  
d)  $n\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF; e) PyHF, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; f)  $\text{Ag}(\text{fod})$ , DMF

Przekształcenia grupy hydroksylowej estrów 143, 144, 147 i 148 w

odpowiednie bromki dokonałem dwoma standardowymi metodami: przez mesylowanie<sup>76</sup> związku 143 lub 147, a następnie wymianę grupy mesylowej na atom bromu w reakcji z bromkiem litu, lub przez bezpośrednią wymianę grupy hydroksylowej związk 144 na atom bromu w reakcji Appela<sup>77</sup>. W obu przypadkach otrzymałem trans bromki 158 i 159, niezależnie od konfiguracji wyjściowego alkoholu. Dla bromku 158 wykonałem dodatkowo badania krystalograficzne, które potwierdziły przypisywaną konfigurację wszystkim trzem centrom chiralnym. Bromki 158 oraz 159 poddałem działaniu bezwodnego fluorku tetrabutylamoniowego z zamiarem utworzenia heteroanionu 162, który powinien ulegać wewnątrzcząsteczkowemu alkirowaniu do układu klawamu. W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymałem głównie związki 163-164 oraz  $\beta$ -laktam 165. Generowany anionem fluorkowym heteroanion 162, powoduje deprotonowanie atomu C-3 czteroczłonowego pierścienia, co prowadzi do wewnątrzcząsteczkowego alkirowania i utworzenia produktu 165.

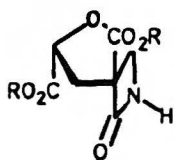


162

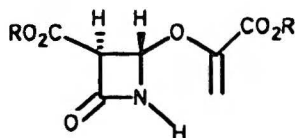


163: R= CH<sub>3</sub>

164: R=CHPh<sub>2</sub>



165: R= CHPh<sub>2</sub>



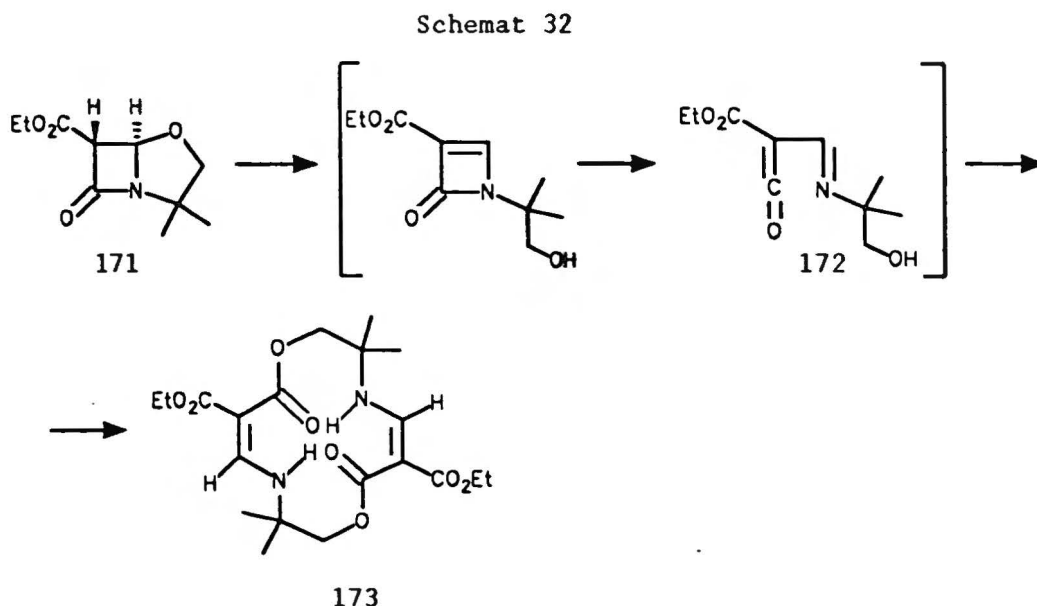
166: R= CH<sub>3</sub>

167: R= CHPh<sub>2</sub>

Powstawanie związków 163-164 można wyjaśnić eliminacją anionu izocyjanianowego i bromowodoru z jonu 162. Konfiguracja E wiązania podwójnego w pochodnych eteru diwinylowego 163 i 164, określona dużą wycynalną stałą sprzężenia protonów olefinowych ( $J= 12.2$  Hz), sugeruje uzgodniony proces [2+2]retrocykloaddycji.



nili związek 173, a proces jego powstawania uzasadnili  $\beta$ -eliminacją, elektrocyklicznym otwarciem pierścienia laktamowego i dimeryzacją ketenu 172.



Wobec niepowodzenia cyklizacji związków 158 i 159 pod działaniem jonów fluorkowych, postanowiłem otrzymać układ klawamu 161 traktując N-desililowany  $\beta$ -laktam 160 kompleksem srebra (AgFOD) w dimetyloformamidzie<sup>46</sup>. Jednak i w tym przypadku obserwowałem tylko rozkład wyjściowego związku. Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałem związek 166 oraz niezidentyfikowane produkty rozkładu, zawierające fragment enaminowy (<sup>1</sup>H NMR).

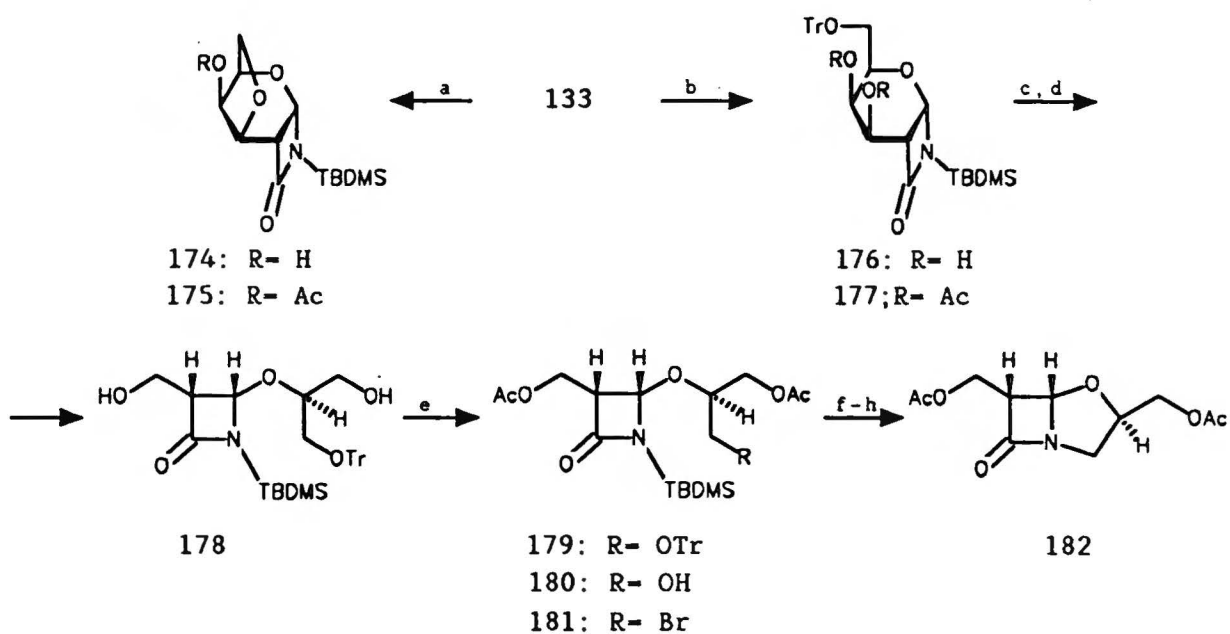
Przedstawione przeze mnie wyniki eksperymentów dobrze korespondują z wynikami prac Goldinga i Halla<sup>80</sup>, jednoznacznie wskazując na destabilizację układu klawamu przez grupę alkoksykarbonylową przy atomie C-6.

Duża podatność układu 161 na  $\beta$ -eliminację i w konsekwencji degradację szkieletu klawamu, uniemożliwiła mi zrealizowanie planowanej syntezy.

### 3.4.3 Synteza 2,6-[diacetoksymetylo]klawamu.

Podstawowym problemem wykorzystania trioli 114-115 w syntezie analogów klawalaniny, jest rozróżnienie trzech grup hydroksymetylowych obecnych w tych związkach. Konfiguracja absolutna atomu C-2 układu klawamu 182 wymaga utworzenia pierścienia oksazolidyny z działem grupy hydroksymetylowej pochodzącej od atomu węgla C-6 substratu cukrowego. Najlepszym rozwiązaniem tego problemu będzie zatem, zabezpieczenie lub wymiana pierwszorzędowej grupy hydroksylowej w związku 133 (Schemat 33).

Schemat 33



a)  $\text{CBr}_4$ , TPP, Py; b)  $\text{TrCl}$ , Py, DMAP; c)  $\text{NaJO}_4$ ; d)  $\text{NaBH}_4$ ;  
e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; f)  $\text{H}_2$ , 5%Pd(C), EtOH; g)  $\text{CBr}_4$ , TPP, Py; h) TBAF; THF

Traktując związek 133 czterobromkiem węgla i tryfenylofosfiną w roztworze pirydyny<sup>77</sup> otrzymałem zamiast spodziewanego bromku, produkt wewnątrzcząsteczkowej eteryfikacji 174. Badania krystalograficzne pochodnej acetylowej 175 potwierdziły trójcykliczną strukturę cząsteczki i przypisały pierścieniowi piranoidowemu konformację sofę. Wobec niepowodzenia wymiany nukleofilowej, grupę 6-OH w związku 133 zabezpieczyłem eterem trytylowym, otrzymując pochodną 176. Rozcięcie glikolowe fragmentu vic-diolu w związku 176, przy użyciu nadjodanu



sodowego w wodno-alkoholowym roztworze siarczanu amonowego (około 0°C), prowadziło do odpowiedniego dialdehydu, który bez wydzielenia poddałem redukcji borowodorkiem sodowym uzyskując diol 178. Następnie obie grupy hydroksylowe zacetylowałem bezwodnikiem octowym w pirydynie. Otrzymany dwuocetan 179 scharakteryzowałem analitycznie i spektralnie.

Usunięcia zabezpieczenia trytylowego w związku 179, dokonałem drogą wodorolizy w aparacie Parra (2.5 atm), w obecności katalizatora palladowego. W trakcie redukcji nie ulegał odbezpieczeniu  $\beta$ -laktamowy atom azotu. Jedynym produktem był alkohol 180. Grupę hydroksylową w związku 180 wymieniłem na brom w reakcji Appela<sup>77</sup>, otrzymując z dobrą wydajnością bromek 181.

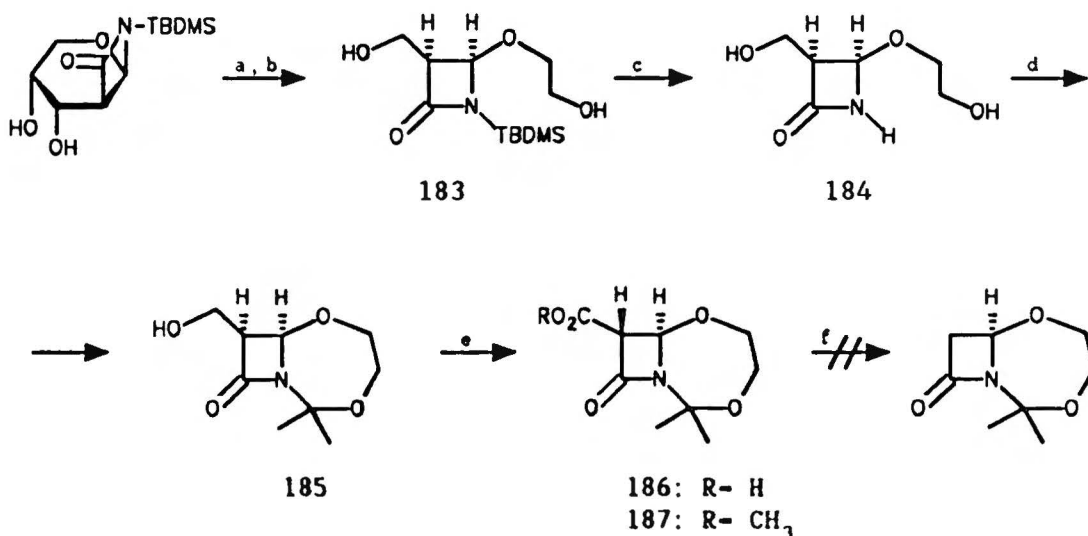
W kolejnym etapie syntezy, bromek 181 potraktowałem bezwodnym fluorkiem tetrabutylamoniowym w roztworze eterowym. Jon fluorkowy powodował rozerwanie wiązania N-Si generując ładunek ujemny na  $\beta$ -laktamowym atomie azotu. Następnie w wyniku wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego utworzony został bicykliczny związek 182<sup>81</sup>. Klawam 182 zawiera w porównaniu z octanem naturalnego  $\beta$ -laktamu 73<sup>42</sup>, dodatkową grupę acetoksymetylową. Usunięcia grupy hydroksymetylowej z atomu C-3 azetydynowego pierścienia, można dokonać w znany sposób poprzez eliminację cząsteczki wody<sup>82</sup>, a następnie ozonolizę wiązania podwójnego, redukcję, wymianę grupy hydroksylowej na atom bromu<sup>83</sup> i redukcję bromku do grupy metylenowej<sup>84</sup>.

Niepowodzenie dekarboksylacji związków 137 i 138 (patrz rozdział 3.4.2), przekreśliło szybką i łatwą syntezę metabolitów 73 i 99. W tej sytuacji przestałem na syntezie układu klawamu 182.

3.5 Próby zróżnicowania grup funkcyjnych utworzonych w wyniku rozcięcia vic-diolu w układzie D-arabino skondensowanym z pierścieniem  $\beta$ -laktamowym.

Rozróżnienie grup aldehydowych, tworzących się w wyniku rozcięcia glikolowego związków 100 lub powstałych z aldehydów odpowiednich grup hydroksymetylowych, czy karboksylowych, stanowi jeden z najważniejszych problemów aplikacji  $\beta$ -laktamów cukrowych 100 w syntezie 1-oksabicyklicznych antybiotyków. Opisane w rozdziale 3.4.2 nieudane próby usunięcia reszty karboksylowej w ugrupowaniu malonylowym, skłoniły mnie do podjęcia prac nad alternatywnymi sposobami rozwiązania problemu. Jednym z wielu możliwych wariantów jest bezpośrednie lub pośrednie związanie fragmentu 4-alkoksyłowego z atomem azotu pierścienia czteroczłonowego. Można dokonać tego za pomocą utworzenia reszty izopropylidenowej (Schemat 34). W tym celu poddałem rozcięciu glikolowemu związek 134, a produkt bez wyodrębniania redukowałem borowodorkiem sodowym uzyskując z wysoką wydajnością pochodną 183.

Schemat 34



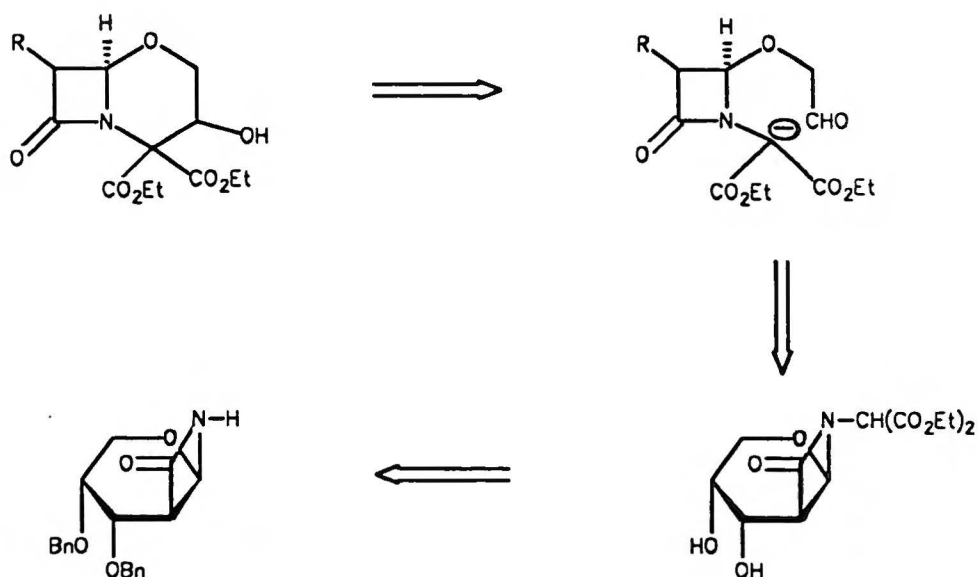
a) NaJO<sub>4</sub>, t-BuOH-H<sub>2</sub>O; b) NaBH<sub>4</sub>; c) TBAF, THF;  
d) DMP, acetone, PISA; e) PDC, DMF; f)  $\Delta$ T.

Potraktowanie diolu 183 anionem fluorkowym, prowadziło do odbezpieczenia atomu azotu i uzyskania  $\beta$ -laktamu 184. Warto przypomnieć, że związek 184 był otrzymany już wcześniej z N-benzylowanej pochodnej 112<sup>85</sup>. Zaproponowana redukcja reszty N-benzylowej za pomocą sodu w ciekłym amoniaku jest metodą kłopotliwą i mniej wydajną od reakcji desililowania.

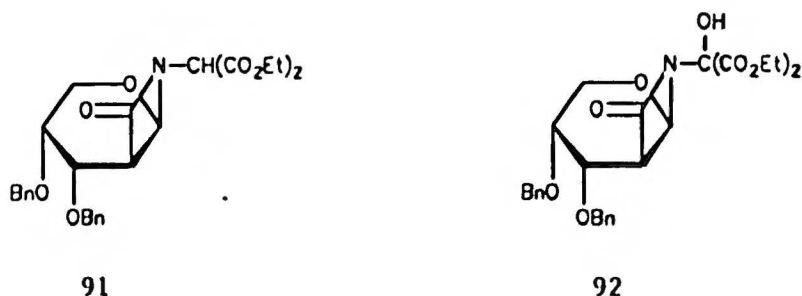
Izopropylidenowanie  $\beta$ -laktamu 184 w temperaturze około  $-10^{\circ}\text{C}$ , pozwoliło rozróżnić obie funkcje hydroksymetylowe i uzyskać z wydajnością powyżej 60% bicykliczny związek 185. Utlenienie dichromianem pirydyny wolnej grupy hydroksymetylowej w acetonidzie 185 dało kwas 186, który po estryfikacji diazometanem, scharakteryzowałem jako ester 187. Dekarboksylacja kwasu 186 (substrat ogrzewano w przegrzanym benzenie przez kilka godzin), zakończyła się niepowodzeniem.

Inną możliwość rozróżnienia grup aldehydowych, powstałych w wyniku rozcięcia pierścienia cukrowego, stwarza reakcja bezpośredniego wiązania jednej z tych grup przez centrum nukleofilowe, zlokalizowane bezpośrednio przy  $\beta$ -laktamowym atomie azotu. Ten sposób postępowania wymaga alkilowania atomu azotu podstawnikiem, który będzie zdolny do utworzenia w obecności zasady karboanionu. Najprościej można to zrealizować poprzez wprowadzenie reszty malonylowej na  $\beta$ -laktamowy atom azotu w związku 127. Po odbezpieczeniu grup hydroksylowych i rozcięciu glikolowym, utworzona grupa aldehydowa we fragmencie 4-alkoksylovym powinna ulegać w warunkach zasadowych kondensacji aldolowej z resztą malonylową (Schemat 35). Podobną ideę syntezy wykorzystał Christensen do otrzymania ( $\pm$ )tienamycyny<sup>86</sup>. Dla realizacji tej koncepcji postanowiłem przebadąć reakcje N-alkilowania związku 127 przy pomocy bromomalonianu dietylowego i ketomalonianu dietylowego<sup>86-87</sup>. Alkilowanie bromomalonianem  $\beta$ -laktamu 127 prowadziłem w układzie dwufazowym według procedury opracowanej przez Kałużę<sup>2</sup> dla reakcji z bromooctanem. Wstępne próby alkilowania dały mieszaninę produktów zawierającą niewielką ilość

Schemat 35



właściwego związku 188. Głównym produktem był związek zawierający w cząsteczce dwie reszty malonylowe, co wskazuje na tworzenie się w pierwszym etapie silniejszego (C-H) kwasu od wyjściowego  $\beta$ -laktamu. W konsekwencji właściwy produkt ulegał natychmiast kolejnemu alkirowaniu. Zastosowanie modyfikacji w reakcji alkirowania, polegającej na powolnym dodawaniu w temperaturze około  $70^\circ\text{C}$  bromomalonianu wpłynęło korzystnie na wydajność produktu 188, nie przekroczyła ona jednak 20%. W tej sytuacji poddałem związek 127 działaniu ketomalonianu, prowadząc reakcję w warunkach analogicznych do znanej metody alkirowania  $\beta$ -laktamów glioksalanami<sup>88</sup>. Uzyskany z wysoką wydajnością hydroksydiester 189



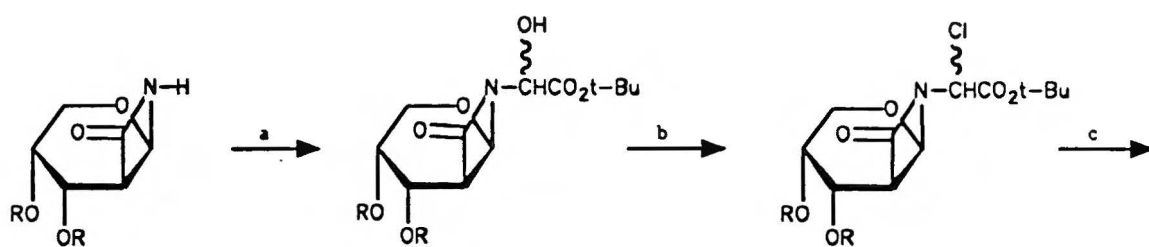
przekształciłem w odpowiedni chlorek, który bez oczyszczenia

potraktowałem tributylfosfiną w dimetyloformamidzie z wodą. Wysoka reaktywność chlorku powodowała jego szybką degradację i w konsekwencji prowadziła do otrzymania diestru 188 jedynie z wydajnością 10 %.

Niekorzystne wyniki reakcji wprowadzenia reszty malonylowej na  $\beta$ -laktamowy atom azotu, skłoniły mnie do zastosowania innego sposobu generowania centrum nukleofilowego w sąsiedztwie atomu azotu.

Szeroko stosowaną reakcją zamykania drugiego pierścienia w cząsteczce antybiotyków  $\beta$ -laktamowych jest wewnątrzcząsteczkowa kondensacja Wittiga<sup>6</sup>. Szczególnie użyteczną jest ona w syntezie 1-oksacefemów. Jako wyjściowy związek wybrałem stosowany wcześniej  $\beta$ -laktam 127, poddając go sekwencji reakcji opisanych schematem 36.

Schemat 36



127: R- Bn

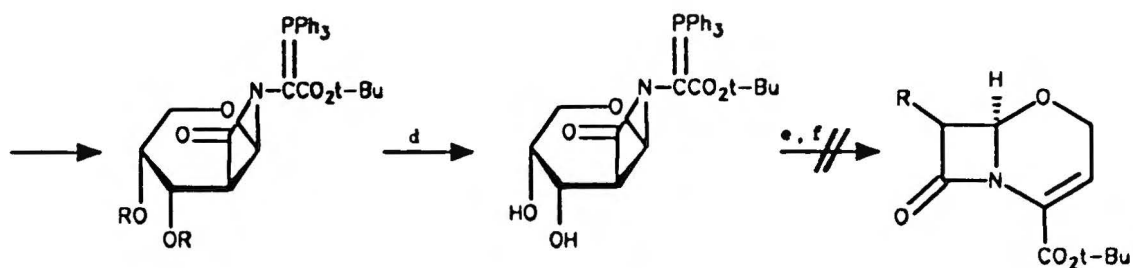
193: R- TMS

190: R- Bn

194: R- TMS

191: R- Bn

195: R- TMS



192: R- Bn

196: R- TMS

197

a)  $\text{OHCCO}_2\text{t-Bu}$ , 3A; b)  $\text{SOCl}_2$ , 2,6-lutydyna; c) TPP, 2,6-lutydyna;  
d) TBAF, THF; e)  $\text{NaJO}_4$ , t-BuOH-H<sub>2</sub>O; f)  $\text{NaBH}_4$ .

Wprowadzenie reszty fosforanowej na  $\beta$ -laktamowy atom azotu dokonałem stosując procedurę Woodwarda<sup>21b</sup>. Polega ona na przyłączeniu glioksalanu do atomu azotu, wymianie grupy hydroksylowej na atom chloru, oraz na przekształceniu chlorku za pomocą trifenylofosfiny w ylid fosforowy.

O wyborze glioksalanu t-butyłowego do reakcji z  $\beta$ -laktamem 127 zdecydowała łatwość odbezpieczenia estru t-butyłowego i prosta możliwość usunięcia nadmiaru reagenta z mieszaniny poreakcyjnej przez destylację.

W reakcji alkilowania glioksalanem tworzyła się mieszanina diastereoizomerycznych  $\alpha$ -hydroksyestrów 190, z wyraźną przewagą jednego z izomerów (3:2). Grupę hydroksylową w związkach 190, wymieniłem na atom chloru działaniem chlorku tionylu, otrzymując odpowiednie chlorki 191, które po potraktowaniu trifenylofosfiną w obecności 2,6-lutydyny, tworzyły ylid fosforowy 192. Związek ten ulegał powolnemu przekształceniu do niezidentyfikowanych produktów, nie dających się oddzielić nawet przy użyciu h.p.l.c .

Ze względu na fragment ylidowy, widmo <sup>1</sup>H NMR dla związku 192 jest mało użyteczne. Dlatego do przypisania związkowi 192 struktury fosforanu, użyłem widma IR oraz MS.

Próby usunięcia zabezpieczeń benzyłowych w ylidzie 192, drogą hydrogenolizy z udziałem katalizatora palladowego lub tlenku platyny, dały wynik negatywny.

W tej sytuacji zdecydowałem się powtórzyć całą sekwencję reakcji wychodząc z  $\beta$ -laktamu zawierającego labilne zabezpieczenia grup hydroksylowych.

Spośród otrzymanych ylidów fosforowych, jedynie związek 196, zawierający ugrupowanie vic-diolu zabezpieczone resztami trimetylosililowymi, mogłem przekształcić w kluczowy fosforan 197, który następnie mógłby być poddany rozcięciu glikolowemu i następczej

wewnątrzcząsteczkowej reakcji Wittiga.

Ylid 196 otrzymałem z  $\beta$ -laktamu 193<sup>2</sup>, przez powtórzenie omawianego wcześniej cyklu reakcji (Schemat 36).

Wyniki pomiarów IR oraz analiza widma masowego związku 196, potwierdziły przypisywaną strukturę. Potraktowanie ylidu 196 anionem fluorkowym w chlorku metylenu lub tetrahydrofuranie powodowało szybkie odbezpieczenie grup hydroksylowych z utworzeniem vic-diolu 197 (widmo IR). Surowy związek 197 poddałem w zasadowym roztworze wodno-alkoholowym rozcięciu glikolowemu, a następnie produkty utleniania nadjodanem sodowym potraktowałem borowodorkiem sodowym. Powyższa sekwencja reakcji nie dała spodziewanego produktu cyklizacji. Wyodrębnione związki (charakteryzowane w oparciu o <sup>1</sup>H NMR) nie zawierały pierścienia  $\beta$ -laktamowego. Ten niekorzystny wynik można tłumaczyć niską trwałością ylidu 196.

## 5. Podsumowanie

W niniejszej dysertacji podjąłem zadanie wykazania przydatności [2+2]cykloadduktów izocyjanianów do glikali w stereokontrolowanej syntezie szkieletu klawamu.

Zastosowanie dwufazowej metody benzylowania O-acetylowanych glikali<sup>64</sup> umożliwiło w prosty i wydajny sposób otrzymanie O-benzylowanych glikali, których użyłem do reakcji cykloaddycji z izocyjanianem trichloroacetylowym. Wyniki eksperymentów wykazały, że benzylowane glikale dają wyższy stopień przereagowania do [2+2]cykloadduktów w porównaniu z innymi O-podstawionymi glikalami, które wcześniej użył Kałuża<sup>67</sup>. Zastosowanie etanoloaminy do usunięcia z adduktu grupy trichloroacetylowej ułatwiło wyodrębnienie finalnych  $\beta$ -laktamów 123. O-Benzylowane pochodne 123 przeprowadziłem po zabezpieczeniu atomu azotu w odpowiednie vic-diole, które poddane rozcięciu glikolowemu, a następnie utlenieniu chlorynem sodowym w obecności nadtlenu wodoru dawały z wysoką wydajnością dikarboksylowe pochodne azetydyn-2-onu 129<sup>68</sup>. Otrzymane z D-galaktału kwasy 137 i 140 zostały wybrane jako substraty do syntezy naturalnych pochodnych klawalaniny 2, gdyż umożliwiały dekarboksylację jednej z grup i kontrolę konfiguracji centrów stereogenicznych podczas kolejnych etapów syntezy. Zarówno reakcja dekarboksylacji, jak i próby otrzymania 2,6-(dialkoksykarbonylo)klawamu zakończyły się niepowodzeniem. O negatywnym wyniku eksperymentów decyduje grupa karboksylowa lub estrowa przy atomie C-3 azetydynonu, która promuje reakcję  $\beta$ -eliminacji i w konsekwencji otwarcie pierścienia  $\beta$ -laktamowego. W tej sytuacji postanowiłem otrzymać 2,6-(diacetoksymetylo)klawam 182. Synteza zakończyła się pełnym sukcesem. W kluczowym etapie zamykania pierścienia oksazolidyny zastosowałem z dużym powodzeniem, nową dla tej grupy połączeń reakcję wymiany nukleofilowej<sup>81</sup>. Polegała ona na generowaniu heteroanionu z



N-sililowej pochodnej, działaniem bezwodnego fluorku tetrabutylamoniowego.

W dalszej części dysertacji podejmowałem próby różnicowania grup aldehydowych tworzących się w trakcie rozcięcia glikolowego. Stanowi to jeden z najważniejszych problemów całej koncepcji syntezy 1-oksa-bicyklicznych antybiotyków  $\beta$ -laktamowych z glikali i izocyjanianów. Powodzeniem zakończyło się związanie resztą izopropylidenową atomu azotu i grupy hydroksylowej fragmentu 4-alkoksyłowego azetydynonu. W ten sposób grupa 3-hydroksymetylowa pozostaje niezabezpieczona i otwarta na dalsze przemiany. Próba bezpośredniego rozróżnienia grup aldehydowych w wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, z wprowadzonym na atom azotu ugrupowaniem fosforanowym, zakończyła się niepowodzeniem wobec niskiej trwałości ylidu.

## 5. Część doświadczalna.

### Uwagi ogólne.

Temperatury topnienia nie były korygowane. Pomiary spektralne rejestrowano za pomocą następujących aparatów.

<sup>1</sup>H n.m.r.-Bruker AM-500 (500 MHz), Bruker WM-300 (300 MHz), Varian GEM 200 (200 MHz), Varian EM 360 (60 MHz).

<sup>13</sup>C n.m.r.-Bruker AM-500

MS- AMD 604

IR- Beckmann Acculab 1

Skręcalność optyczną mierzono za pomocą aparatów: Perkin-Elmer 141 i JASCO DIP 360.

Przesunięcia chemiczne NMR, podano w skali  $\delta$  (TMS= 0 ppm), wielkości stałych sprzężenia podano w Hertzach zaniedbując ich znak, a do opisu krotności multipletów zastosowano następujące oznaczenia: s- singlet, d- dublet, dd- dublet dubletów, ddd- dublet pary dubletów, t- triplet, dt- dublet tripletów, q- kwartet, m- multiplet, b- szeroki, n- wąski. W opisach widm pominięto sygnały pochodzące od protonów należących do pierścienia fenyłowego.

Analizy elementarne zostały wykonane w Pracowni Mikroanalizy IChO PAN w Warszawie.

Badania krystalograficzne pojedynczych kryształów związków 63 i 76 wykonano na czterokołowym dyfraktometrze CAD4.

Postęp reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej stosując do tego celu płytki z folii aluminiowej pokryte zelem krzemionkowym, wyprodukowane przez firmę Merck - DC Alufolien Kieselgel 60F-254. Do chromatografii kolumnowej używano żel krzemionkowy tej samej firmy Kieselgel 60 (230-400 mesh).

Rozpuszczalniki organiczne oczyszczano i suszono według przepisów podanych w podręcznikach preparatyki organicznej. Do opisu składu

używanych eluentów zastosowano następujące skróty : P- pentan, H- heksan, OE- octan etylu, ED- eter dietylowy, CM- chlorek metylenu, Ch- chloroform, M- metanol, E- etanol, I- izopropanol.

#### 4.1 Synteza substratów.

$\beta$ -laktam 193 uzyskano w wyniku reakcji cykloaddycji izocyjanianu trichloroacetylowego z 3,4-di-O-trimetylosililo-D-arabinalem<sup>2</sup>. Resztę trichloroacetylową z grupy amidowej usunięto benzyloaminą.

Izocyjanian trichloroacetylowy otrzymano stosując znaną reakcję trichloroacetamidu z chlorkiem oksalilu<sup>89</sup>.

#### Ogólna metoda otrzymywania O-benzylowanych glikali 117, 122 :

O-Acetylowany glikal (10 mmoli) rozpuszczono w 20 ml benzenu i dodano 20 ml 50% ługu sodowego, 0,5 ml alkoholu t-butyłowego oraz małymi porcjami 1.0 g (3 mmole) wodorosiarczanu tetrabutylamonowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury 50°C, a następnie intensywnie mieszając wkroplono bardzo powoli (2-4 godz.) roztwór chlorku benzylu w benzenie (1,15 ekw. na jedną grupę acetoksyłową substratu). Po wkropleniu odczynnika alkilującego, mieszanie kontynuowano jeszcze przez 2-3 godziny w temperaturze około 50°C. Schłodzoną mieszaninę poreakcyjną rozcieńczono wodą i po oddzieleniu warstwy organicznej fazę wodną przemyto toluenem. Połączone roztwory organiczne przemyto kilkakrotnie wodą, suszono bezwodnym siarczanem magnezowym i zateżono.

#### 1.5-Anhydro-3,4-di-O-benzylo-2-deoksy-D-erytro-pent-1-enitol 117.

Związek 117 po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej (P-ED 9:1) otrzymano z wydajnością 85%; bezbarwny olej;  $[\alpha]_D^{22} +213.1^\circ(c 1.0, CH_2Cl_2)$ ; IR (film): 1650  $cm^{-1}$ ;

Anal. obl. dla  $C_{19}H_{20}O_3$  (296.38): C, 76.99; H, 6.82. Znal.: C, 77.1; H, 6.8 .

### 1.5-Anhydro-3.4.6-tri-O-benzylo-2-deoksy-D-lykso-heks-1-enitol

122.

Związek 122 oczyszczono przez krystalizację surowego produktu z niewielkiej ilości zimnego pentanu; wydajność 72%; t.t. 52-54 °C;  $[\alpha]_D^{23}$  -41.7° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1650 cm<sup>-1</sup>;

Anal. obl. dla C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (416.42): C, 77.88; H, 6.78. Znal.: C, 78.1; H, 6.9 .

#### 4.2 Synteza N-niepodstawionych β-laktamów cukrowych.

##### Ogólna metoda syntezy N-niepodstawionych β-laktamów cukrowych z O-benzylowanych glikali.

Do roztworu 20 mmoli O-benzylowanego glikalu w 20 ml bezwodnego acetonitrylu (nitrometanu) dodano podczas mieszania 40 mmoli izocyjanianu trichloroacetylowego, tak aby nie przekraczać temperatury 25°C. Po zaniku glikalu (czas przereagowania substratu określono na podstawie pilotujących eksperymentów w probówce rezonansowej) mieszaninę schłodzono do ok. -30°C, a następnie wkroplono roztwór 60 mmoli etanoloaminy w 5 ml stosowanego rozpuszczalnika i doprowadzono do temperatury pokojowej. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość potraktowano 150 ml toluenu i 150 ml wody. Ekstrakt toluenowy przemyto czterokrotnie wodą i zateżono do suchej pozostałości.

##### 3.4.6-Tri-O-benzylo-2-C:1-N-karboxylo-2-deoksy-α-D-galakto-piranozylamina 126.

Reakcję cykloaddycji prowadzono w acetonitrylu. Surowy produkt przekrystalizowano z etanolu i wody. Z ługów pokrystalizacyjnych wyodrębniono chromatograficznie (ED-P 3:2) dodatkowo 23% produktu. Całkowita wydajność 67%; t.t. 73-75 °C;  $[\alpha]_D^{22}$  +16.8° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr): 3220, 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.38(ddd, 1H, J<sub>1,2</sub>=4.6, J<sub>2,3</sub>=5.9, H-2), 3.44(dd, 1H, J<sub>5,6</sub>=6.6, J<sub>6,6'</sub>=9.4, H-6), 3.53(dd, 1H, J<sub>5,6</sub>=6.1, H-6'), 3.83(dd, 1H, J<sub>3,4</sub>=3.0, J<sub>4,5</sub>=0.9, H-4), 3.87(dt, 1H, H-5),

3.89(dd, 1H, H-3), 5.53(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $C_{28}N_2O_5$  (459.54): C, 73.18; H, 6.39; N, 3.05.

Znal.: C, 73.5; H, 6.6; N, 3.1 .

3,4-Di-benzylo-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabino-piranozylo-  
amina 127.

Reakcję prowadzono w nitrometanie. Surowy produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym (ED-P 3:2), otrzymując związek 127 z wydajnością 58%; t.t. 94-95.5°C;  $[\alpha]_D^{22}$  -73.4 (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (KBr): 3360, 1770  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 3.44(ddd, 1H,  $J_{1,2}=4.4$ ,  $J_{2,3}=3.4$ ,  $J_{2,NH}=5.6$ , H-2), 3.70-4.00(m, 4H, H-3,4,5,5'), 4.63, 4.80(2d, 2H,  $J=12.3$ , benzylo.), 4.72(s, 2H, benzylo.), 5.44(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $C_{20}H_{21}NO_4$  (339.40): C, 70.77; H, 6.24; N, 4.13.

Znal.: C, 69.9; H, 6.2; N, 4.1 .

#### 4.2 Otrzymywanie dikarboksylowych pochodnych azetidyn-2-onu.

N-Benzylo-3,4-di-O-benzylo-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabino-  
piranozylamina 130.

Do 0.68 g, (2.0 mmol) związku 127 rozpuszczonego w 25 ml benzenu, dodano 1.2 ml (10.4 mmol) chlorku benzylu, 4.0 g (ok.30 mmol) bezwodnego (sproszkowanego) węglanu potasowego i 0.13 g (0.4 mmol) bromku tetrabutylamoniumowego. Mieszaninę reakcyjną intensywnie mieszano i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, a następnie schłodzono do temperatury pokojowej. Po odsączeniu soli nieorganicznych i przemyciu ich niewielką ilością toluenu, przesącz zatężono. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie (H-ED 4:1), otrzymując 0.56 g produktu (66%); t.t. 58-60°C;  $[\alpha]_D^{22}$  -65.2° (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (KBr): 1750  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 3.39(dd, 1H,  $J_{1,2}=4.4$ ,  $J_{2,3}=5.4$ , H-2), 3.50(dd, 1H,  $J_{4,5}=2.5$ ,  $J_{5,5'}=12.0$ , H-5), 3.72(m, 1H, H-4), 3.84(dd, 1H,  $J_{4,5'}=4.5$ , H-5'), 3.90(dd, 1H,  $J_{3,4}=3.2$ , H-3), 4.21, 4.45(2d, 2H,

J=14.9 , benzył.), 4.64, 4.78(2d, 2H, J=12.4, benzył.), 4.66(s, 2H, benzył.), 5.21(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $C_{27}H_{27}NO_4$  (430.51): C, 75.49; H, 6.35; N, 3.26.

Znal.: C, 75.4; H, 6.5; N=3.4 .

3,4-Di-O-benzylo-N-t-butyldimetylosililo-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabino-piranozylamina 131.

Związek 127 (1.02 g, 3 mmol) rozpuszczono w 10 ml bezwodnego dimetyloformamidu i dodano pod argonem 0.44 g (3.6 mmol) 4-N,N-dimetyloaminopirydyny oraz roztwór 0.54 g (3.6 mmol) chlorku t-butyldimetylosililowego w 3 ml DMF. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, wylano do zimnej wody i ekstrahowano heksanem. Ekstrakt heksanowy przemyto wodą, suszono bezwodnym siarczanem magnezowym, zateżono, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie H-ED (7:1). Otrzymano 1.15 g związku 33 (84%);  $[\alpha]_D^{20}$  -67.5 (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film):  $1770\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : 0.23, 0.25, 0.94(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.54(dd, 1H,  $J_{1,2}=4.6$ ,  $J_{2,3}=5.5$ , H-2), 3.67-3.97(m, 4H, H-3,4,5,5'), 4.63, 4.80(2d, 2H, J=12.2 , benzył.), 4.72(s, 2H, benzył.), 5.31(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $C_{26}H_{35}NO_4Si$  (453.66): C, 68.84; H, 7.78; N, 3.09.

Znal.: C, 69.0; H, 7.7; N, 3.0 .

3,4,6-Tri-O-benzylo-N-t-butyldimetylosililo-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-α-D-galakto-piranozylamina 132.

Związek 132 otrzymano metodą opisaną powyżej. Wydajność 86%;  $[\alpha]_D^{22}$  +22.6° (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ), IR (film):  $1760\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.24, 0.26, 0.95(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.45-3.59(m, 3H, H-2,6,6'), 3.81(bdd, 1H,  $J_{5,6}=5.7$ ,  $J_{5,6'}=7.5$ , H-5), 3.88(dd, 1H,  $J_{2,3}=5.4$ ,  $J_{3,4}=3.1$ , H-3), 3.91(bd, 1H, H-4), 4.34, 4.41(2d, 2H, J=11.8, benzył.), 4.62, 4.86(2d, 2H, J=12.1, benzył.), 4.63, 4.95(2d, 2H, J=11.7, benzył.), 5.42(d, 1H,  $J_{1,2}=4.8$ , H-1);

Anal. obl. dla  $C_{34}H_{43}NO_5Si$  (573.81): C, 71.17; H, 7.55; N, 2.44.

Znal.: C, 71.1; H, 7.5; N, 2.3 .

N-t-Butylodimetylosililo-2-C:l-N-karbylo-2-deoksy- $\alpha$ -D-galaktopyranozylamina 133.

Roztwór 1.72 g (3 mmol) związku 132 w 30 ml octanu etylowego potraktowano 5% Pd/C (0.15 g), a następnie mieszano w atmosferze wodoru przez 16 godzin. Po odsączeniu katalizatora roztwór zatężono otrzymując 0.86 g związku 35. Wydajność 95%; t.t 109-111°C;  $[\alpha]_D^{20} +78.5^\circ$  (c 1.0, MeOH); IR (KBr): 3420, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ ): 0.26, 0.96(2s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.24(t, 1H,  $J_{1,2}=4.7$ ,  $J_{2,3}=4.7$ , H-2), 3.64-3.82(m, 3H, H-5,6,6'), 3.93(d, 1H,  $J_{3,4}=3.9$ , H-4), 3.99(t, 1H, H-3), 5.47(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Si (303.43): C, 51.46; H, 8.34; N, 4.62.

Znal.: C, 51.8; H, 8.6; N=4.2 .

N-t-Butylodimetylosililo-2-C:l-N-karbylo-2-deoksy- $\beta$ -D-arabino-piranozylamina 134.

Związek 134 otrzymano posługując się metodą opisaną dla związku 133. Wydajność 92%; t.t. 67-69°C;  $[\alpha]_D^{20} -81.1^\circ$  (c 1.0, MeOH); IR (KBr): 3440, 1750, 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (aceton- $d_6$ ): 0.25, 0.95(2s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.36(t, 1H,  $J_{1,2}=4.5$ ,  $J_{2,3}=4.0$ , H-2), 3.82(m, 2H, H-5,5'), 3.93(q, 1H,  $\Sigma J=11.3$ , H-4), 4.16(t, 1H,  $J_{3,4}=4.0$ , H-3), 5.32(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Si (273.41): C, 52.72; H, 8.48; N, 5.12.

Znal.: C, 52.3; H, 8.7; N=5.1 .

N-Benzylo-2-C:l-N-karbylo-2-deoksy- $\beta$ -D-arabino-piranozylamina 102.

Związek 102 otrzymano posługując się metodą opisaną dla związku 133. Wydajność 93%. Dane analityczne są zgodne z danymi literaturowymi<sup>2</sup> dla identycznego związku uzyskanego wcześniej.

Ogólna procedura rozcięcia glikolowego z następczym utlenieniem do kwasów dikarboksyłowych : Związek 102, 133 lub 134 rozpuszczono w 8 ml t-butanolu i 28 ml 8% roztworu dwuzasadowego fosforanu amonowego.

Mieszaninę schłodzono do  $-5^{\circ}\text{C}$ , a następnie wkroplono roztwór 0.46 g (2.2 mmol)  $\text{NaJO}_4$  w 3 ml wody. Po upływie 20 minut dodano 0.4 ml 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , po czym mieszając intensywnie wkroplono powoli 0.64 g (7.1 mmol) chlorynu sodowego, rozpuszczonego w 5 ml wody. Mieszanie kontynuowano jeszcze przez 30 minut, a następnie dodano siarczynu sodowego w celu likwidacji nadmiaru utleniacza. Otrzymany roztwór wodno-alkoholowy wysolono siarczanem amonowym i ekstrahowano czterokrotnie octanem etylowym. Ekstrakt osuszono bezw.  $\text{MgSO}_4$ , zateżono, otrzymując w zależności od temperatury reakcji utlenienia  $\text{NaClO}_2$ , kwasy 137-139 (poniżej  $-5^{\circ}\text{C}$ ) oraz 140-142 (ok.  $10^{\circ}\text{C}$ ). Surowe kwasy 137-142 poddano standardowej reakcji z diazometanem i difenyldiazometanem, otrzymując odpowiednie pochodne estrowe.

(3R,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-metoksykarbonylo-4-(1'-metoksykarbonylo-2'-hydroksy)etoksy-azetydyn-2-on 143. : 86%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +56.0^{\circ}$  (c 0.75,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 3500, 1740, 1780  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.22, 0.23, 0.89(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.67-3.73(m, 2H,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 3.68, 3.70(2s, 2H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.12(dd, 1H,  $J_{1',A}=3.4$ ,  $J_{1',B}=6.3$ , H-1'), 4.16(d, 1H,  $J_{3,4}=4.1$ , H-3), 5.21(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{Si}$  (361.47): C, 49.83; H, 7.54; N, 3.88.  
Znal.: C, 49.8; H, 7.7; N, 4.0 .

(3R,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-difenyloketoksykarbonylo-4-(1'-difenyloketoksykarbonylo-2'-hydroksy)etoksy-azetydyn-2-on 144. : 69%;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48.3^{\circ}$  (c 1.4,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 3500, 1740, 1785  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.22, 0.29, 0.94(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.34(ddd, 1H,  $J=3.0$ ,  $J=6.4$ ,  $J_{A,B}=12.1$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 3.46(ddd, 1H,  $J=5.5$ ,  $J=7.8$ ,  $\text{CH}_A\text{CH}_B\text{OH}$ ), 4.15(dd, 1H,  $J_{1',A}=3.0$ ,  $J_{1',B}=5.5$ , H-1'), 4.29(d, 1H,  $J_{3,4}=4.1$ , H-3), 5.24(d, 1H, H-4), 6.86, 6.93(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{NO}_7\text{Si}$  (664.86): C, 70.33; H, 6.52; N, 2.10.  
Znal.: C, 69.6; H, 6.3; N, 2.4 .



(3S,4R) 1-Benzylo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(difenylometoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 145. : 62%; t.t. 109-110°C;  $[\alpha]_D^{22} +31.5^\circ$  (c 0.8, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1745, 1790 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.77, 3.88(2d, 2H, J=17.1, OCH<sub>2</sub>R), 4.17(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=4.1, H-3), 4.35, 4.56(2d, 2H, J=15.2, benzylo.), 5.06(d, 1H, H-4), 6.89, 6.92(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub> (611.69): C, 76.57; H, 5.44; N, 2.29.  
Znal.: C, 76.2; H, 5.3; N, 2.4 .

(3S,4R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(difenylometoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 146.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) - sygnały związku 146 wyodrębniono z widma mieszaniny związków 146 i 152 : 0.25, 0.30, 0.94(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.79, 3.97(2d, 2H, J=16.9, OCH<sub>2</sub>R), 4.24(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=4.0, H-3), 5.16(d, 1H, H-4), 6.90, 6.91(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>).

(3S,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-metoksykarbonylo-4-(1'-metoksykarbonylo-2'-hydroksy)etoksy-azetydyn-2-on 147.

Związek 147 oczyszczono chromatograficznie (H-OE 2:1). Wydajność 70%;  $[\alpha]_D^{20} +18.9^\circ$  (c 1.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 3480, 1770, 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.32, 0.34, 0.99(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.77, 3.79(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.85, 3.93(2m, 2H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OH), 3.90(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=1.2, H-3), 4.08(dd, 1H, J<sub>1',A</sub>=3.6, J<sub>1',B</sub>=6.1, H-1'), 5.29(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>Si (361.47): C, 49.83; H, 7.54; N, 3.88.  
Znal.: C, 49.7; H, 7.6; N, 3.8 .

(3S,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(1'-difenylometoksykarbonylo-2'-hydroksy)etoksy-azetydyn-2-on 148.

Związek 148 oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej zelem krzemionkowym (H-OE 4:1), 56%;  $[\alpha]_D^{22} +14.6^\circ$  (c 1.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 3500, 1775, 1750, 1735 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.14, 0.15, 0.81(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.79(dd, 1H, J<sub>1',A</sub>=6.2, J<sub>A,B</sub>=11.8, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OH),

3.87(dd, 1H,  $J_{1',B}=3.5$ ,  $CH_AH_BOH$ ), 3.92(d, 1H,  $J_{3,4}=1.2$ , H-3), 4.09(dd, 1H, H-1'), 5.20(d, 1H, H-4), 6.79, 6.86(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>7</sub>Si (664.86): C, 70.33; H, 6.52; N, 2.10.

Znal.: C, 69.9; H, 6.5; N, 2.3 .

(3R,4R) 1-Benzylo-3-metoksykarbonylo-4-(metoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 149.

Związek 149 otrzymano z dikwasu 138. Surowy produkt oczyszczono chromatograficznie (H-OE 3:1), 81%; t.t. 68-70°C;  $[\alpha]_D^{22} -92.7^\circ$  (c 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1745, 1785, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.64, 3.70(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.88, 4.04(2d, 2H,  $J=16.6$ , OCH<sub>2</sub>R), 3.99(t, 1H,  $J_{3,4}=1.2$ ,  $J_{3,Bn}=0.7$ , H-3), 4.18, 4.61(2d, 2H,  $J=15.2$ , benzył.), 4.99(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> (307.30): C, 58.62; H, 5.59; N, 4.56.

Znal.: C, 58.4; H, 5.6; N, 4.5 .

(3R,4R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-metoksykarbonylo-4-(metoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 150.

Związek 150 otrzymano z dikwasu 139. Wydajność po oczyszczeniu chromatograficznym (H-OE 6:1), 85%;  $[\alpha]_D^{22} -0.2^\circ$  (c 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1745, 1780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.28, 0.30, 0.98(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.75, 3.78(2d, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.07(d, 1H,  $J_{3,4}=1.3$ , H-3), 4.19(d, 2H, OCH<sub>2</sub>R), 5.15(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Si (331.44): C, 50.73; H, 7.60; N, 4.22.

Znal.: C, 51.1; H, 7.4; N, 4.0 .

(3R,4R) 1-Benzylo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(difenylometoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 151.

Związek 151 otrzymano z dikwasu 138, prowadząc reakcję estryfikacji w acetonie. Wydajność po oczyszczeniu chromatograficznym (H-OE 7:1), 66%;  $[\alpha]_D^{24} -61.9^\circ$  (c 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1735, 1755, 1780 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.04, 4.14(2d, 2H,  $J=16.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>R), 4.13(t, 1H,  $J_{3,4}=1.1$ ,  $J_{3,Bn}=0.7$ , H-3), 4.19(dd, 1H,  $J=15.2$ , benzył.), 4.65(d, 1H, benzył.), 5.06(d, 1H, H-4), 6.86, 6.89(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla  $C_{39}H_{33}NO_6$  (611.69): C, 76.57; H, 5.44; N, 2.29.  
Znal.: C, 76.2; H, 5.6; N, 2.1 .

(3R,4R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(difenylometoksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 152.

Związek 152 otrzymano z dikwasu 142, prowadząc reakcję estryfikacji w eterze dietylowym. Wydajność po oczyszczeniu chromatograficznym (H-ED 3:1), 59%;  $[\alpha]_D^{22} +16.7^\circ$  (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 1750, 1780  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.24, 0.25, 0.93(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 4.17(d, 1H,  $J_{3,4}=1.3$ , H-3), 4.25(d, 2H, OCH<sub>2</sub>R), 5.15(d, 1H, H-4), 6.85, 6.91(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>); MS m/z: 636 ( $M^+ + 1$ );

Anal. obl. dla  $C_{38}H_{41}NO_6Si$  (635.84): C, 71.77; H, 6.51; N, 2.20.  
Znal.: C, 71.2; H, 6.7; N, 2.0 .

(3R,4R) 1-Benzyl-3-alliloksykarbonylo-4-(alliloksykarbonylo)metoksy-azetydyn-2-on 153.

Surowy związek 138 (90 mg, 0.3 mmol) rozpuszczono w 2 ml tetrahydrofuranu i wkroplono pod argonem 0.12 ml (0.6 mmol) N,N'-diizopropyl-0-allilo-izomocznika. Po 20 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną zateżono i poddano rozdzielaniu chromatograficznemu (H-OE 4:1). Otrzymano 70 mg produktu (64%);  $[\alpha]_D^{25} -80.3^\circ$  (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 1740, 1790  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 3.98, 4.14(2d, 2H,  $J=16.6$ , OCH<sub>2</sub>R), 4.09(bs, 1H, H-3), 4.25, 4.70(2d, 2H,  $J=15.4$ , benzyl.), 4.52-4.76(m, 4H, 2allil.), 5.08(d, 1H,  $J_{3,4}=1.1$ , H-4), 5.22-5.40, 5.76-6.02(2m, 6H, 2allil.);

Anal. obl. dla  $C_{19}H_{21}NO_6$  (359.38): C, 63.50; H, 5.89; N, 3.90.  
Znal.: C, 62.9; H, 6.0; N, 3.8 .

#### 4.3 Synteza szkieletu klawamu.

##### Próby dekarboksylacji.

Surowy dikwas 137 (0.1 g, 0.3 mmol) rozpuszczono w 3 ml DMSO i dodano 20 mg (0.32 mmol) chlorku sodowego. Mieszaninę reakcyjną

ogrzewano pod argonem w temperaturze 80-90°C przez 30 minut, a następnie po wylaniu do wody ekstrahowano dwukrotnie octanem etylowym. Połączone ekstrakty organiczne suszono bezwodnym siarczanem magnezowym i zateżono starannie pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono w eterze dietylowym i potraktowano eterowym roztworem diazometanu. Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowano chromatograficznie tylko ester dimetylowy 147 (wydajność ok. 20%). W przypadku ogrzewania tej samej mieszaniny w temperaturze powyżej 100°C, następował szybki rozkład substratu. Ogrzewanie dikwasu 137 przez godzinę we wrzącym benzenie, a następnie dodanie diazometanu prowadziło jedynie do otrzymania z wydajnością 15% związku 147. Dłuższe ogrzewanie roztworu benzenowego powodowało zesmolenie wyjściowego związku.

Analogiczne badania wykonano dla kwasu 138. Związek 138 podobnie jak 137, ulegał jedynie degradacji.

Dekarboksylacja metodą Tsuji : 12 mg (0.01)  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  w 1 ml bezwodnego THF, potraktowano w atmosferze argonu roztworem 0.03 ml (0.8 mmol) kwasu mrówkowego i 0.14 ml (1 mmol) trietyloaminy w 0.5 ml THF. Do przygotowanej tak mieszaniny wkroplono 72 mg (0.2 mmol) estru diallilowego 153 w 0.5 ml THF i mieszano w temperaturze pokojowej przez godzinę. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez celit, a następnie dodano diazometanu do uzyskania trwałego żółtego zabarwienia. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelazem krzemionkowym (H-OE 3:1), uzyskując związek 149 (42 mg, 65%).

Próby rozróżnienia grup karboksylowych : 90 mg (0.26 mmol) Związku 137 rozpuszczono w bezw. chlorku metylenu, dodano 100 mg paraformaldehydu i ogrzewano w układzie z nasadką azeotropową przez 16 godzin w obecności katalitycznych ilości kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę poreakcyjną potraktowano kroplą pirydyny i zateżono. Z

pozostałości po estryfikacji diazometanem wyodrębniono 60 mg związku 147, (54%).

Reakcja Mitsunobu<sup>73</sup> : Do 100 mg (0.3 mmol) związku 137 rozpuszczonego w 8 ml bezw. THF dodano 100 mg (0.38 mmol) trifenylofosfiny i wkropiono roztwór 0.06 ml azodikarbonylu dietylowego w 0.5 ml THF. Roztwór reakcyjny mieszano w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, po czym usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość zawierała jedynie niezidentyfikowane produkty rozkładu substratu.

(3S,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-metoksykarbonylo-4-(1'-metoksykarbonylo-2'-metyloksy)etoksy-azetydyn-2-on 157.

Do schłodzonego roztworu 0,36 g (1 mmol) związku 143 w 6 ml bezwodnej pirydyny, wkropiono 0,17 g (1,5 mmol) chlorku mesylu, a następnie mieszaninę pozostawiono przez dwie godziny w temperaturze pokojowej, po czym wylano do zimnej wody. Roztwór ekstrahowano kilkakrotnie eterem dietylowym. Połączone ekstrakty eterowe przemyto wodą, osuszono, zateżono i oczyszczono chromatograficznie (H-OE 4:1). Otrzymano 0,30 g związku 157. Wydajność 69%;  $[\alpha]_D^{22} +11.9^\circ$  (c 1.25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1780, 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.31, 0.32, 0.98(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.06(s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>), 3.78, 7.82(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.94(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=1.3, H-3), 4.29(dd, 1H, H-1'), 4.38(dd, 1H, J<sub>1',A</sub>=7, J<sub>A,B</sub>=11.2, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OMs), 4.48(dd, 1H, J<sub>1',B</sub>=2.9, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OMs), 5.30(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>9</sub>SSi (439.57): C, 43.72; H, 6.65; N, 3.19. Znal.: C, 44.0; H, 7.0; N=3.0 .

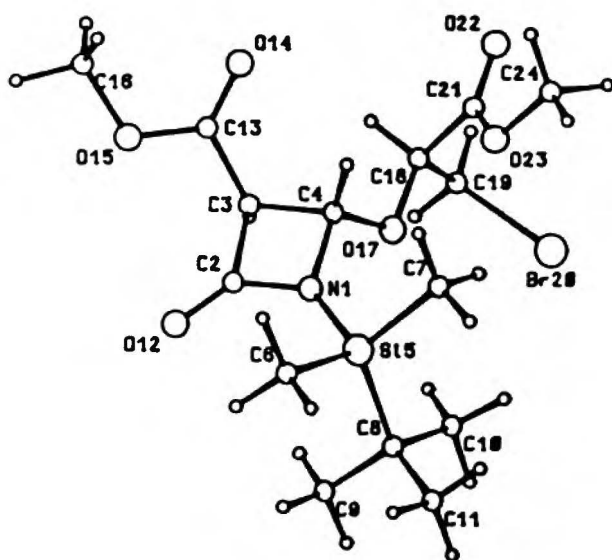
(3S,4S,1'R) 1-t-Butylodimetylosililo-3-metoksykarbonylo-4-(2'-bromo-1'-metoksykarbonylo)etoksy-azetydyn-2-on 158.

Do 0.22 g (0.5 mmol) związku 157 rozpuszczonego w 4ml HMPA i 12 ml THF dodano 89 mg (1 mmol) bezwodnego LiBr i mieszano całość przez 12 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną wylano do zimnej wody i ekstrahowano kilkoma porcjami eteru dietylowego. Z ekstraktu

eterowego, osuszonego bezwodnym  $MgSO_4$ , oddestylowano rozpuszczalnik, a pozostałość rozdzielono chromatograficznie. Otrzymano 0.14 g związku 158. Wydajność 40%; t.t. 96-98°C;  $[\alpha]_D^{22} +0.3^\circ$  (c 0.8,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 1770, 1745  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.31, 0.32, 0.91(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.51(dd, 1H,  $J_{1',A}=6.7$ ,  $J_{A,B}=11.0$ ,  $CH_AH_BBr$ ), 3.60(dd, 1H,  $J_{1',B}=3.7$ ,  $CH_AH_BBr$ ), 3.71, 3.74(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.96(d, 1H,  $J_{3,4}=1.3$ , H-3), 4.16(dd, 1H, H-1'), 5.21(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla  $C_{15}H_{26}BrNO_6Si$  (424.37): C, 42.45; H, 6.18; N, 3.30. Znal.: C, 42.6; H, 6.4; N, 3.2 .

Dane krystalograficzne uzyskane z monokryształu otrzymanego z mieszaniny (H-OE), dla  $C_{15}H_{26}BrNO_6Si$ , M.M.= 424.37 g/mol; parametry komórki elementarnej: a=8.068(2), b=11.246(1), c=22.767(5) Å, V=2066.8(7) Å<sup>3</sup>, Z=4,  $D_{obl.}=1.316$  g.cm<sup>-3</sup>; grupa przestrzenna  $PZ_1Z_1Z_1$ .



(3S,4S,1'R) 1-t-Butyloдимetylosililo-3-difenylometoksykarbonylo-4-(2'-bromo-1'-difenylometoksykarbonylo)etoksy-azetydyn-2-on 159.

0.66 g (1 mmol) związku 144 rozpuszczono w 12 ml bezwodnej pirydyny, dodano 0.79 g (3 mmol) trifenylofosfiny i po schłodzeniu

mieszaniny do 0°C wkroplono 0.5 g (1.5 mmol) CBr<sub>4</sub> w 3 ml pirydyny. Reakcję kontynuowano w tej samej temperaturze przez 40 minut, a następnie dodano 50 ml toluenu. Roztwór organiczny przemyto kilkoma porcjami wody oraz nasyconym roztworem CuSO<sub>4</sub>, osuszono MgSO<sub>4</sub>, zatężono, i oczyszczono chromatograficznie (P-ED 4:1). Uzyskano 0.50 g związku 159. Wydajność 68%; t.t. 93-95°C;  $[\alpha]_D^{20} +4.3^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr): 1780, 1740, cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.19, 0.20, 0.89(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.57(dd, 1H, J<sub>1',A</sub>=6.7, J<sub>A,B</sub>=11.0, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Br), 3.64(dd, 1H, J<sub>1',B</sub>=3.9, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Br), 4.13(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=1.2, H-3), 4.29(dd, 1H, H-1'), 5.24(d, 1H, H-4), 6.87, 6.93(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>BrNO<sub>6</sub>Si (728.76): C, 64.27; H, 5.81; N, 1.92. Znal.: C, 64.3; H, 5.8; N, 2.2 .

(3S,4S,1'R) 3-metoksykarbonylo-4-(2'-bromo-1'-metoksykarbonylo)-etoksy-azetydyn-2-on 160.

0.11 g (0.25 mmol) Związku 158 rozpuszczono w 20 ml chlorku metylenu i po schłodzeniu do temperatury -70°C, dodano pod argonem 3.8 ml mieszaniny Py·HF·Py·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:5:25). Temperaturę reakcji (ok. -70°C) utrzymywano przez 30 minut, a następnie mieszaninę pozostawiono do osiągnięcia 0°C. Mieszanie kontynuowano przez dalsze 2 godziny, po czym roztwór poreakcyjny przemyto wodą oraz nasyconym roztworem CuSO<sub>4</sub>, suszono MgSO<sub>4</sub> i zatężono. Z pozostałości wydzielono chromatograficznie (H-OE 2:1) 67 mg związku 160. Wydajność 86%; t.rozkładu 93-99°C;  $[\alpha]_D^{22} -40.2^\circ$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 3340, 1765, 1750, 1715 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.62(dd, 1H, J<sub>1',A</sub>=6.2, J<sub>A,B</sub>=11.1, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Br), 3.70(dd, 1H, J<sub>1',B</sub>=3.8, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Br), 3.80, 3.83(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.06(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=1.3, H-3), 4.45(dd, 1H, H-1'), 5.37(d, 1H, H-4); MS m/z: 309 (M<sup>+</sup>); HRMS Obl. dla C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br 308.9850 (M<sup>+</sup>); Znal. 308.9847;

Anal. obl. dla C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>6</sub>Br (310.11): C, 34.86; H, 3.90; N, 4.52. Znal.: C, 35.1; H, 3.8; N, 4.6 .

Próby cyklizacji bromków 158, 159, 160.

0.15 g (0.2 mmol) Związku 159 rozpuszczonego w 5 ml THF, schłodzone do  $-40^{\circ}\text{C}$  i podczas mieszania dodano roztwór bezwodnego fluorku tetrabutylamonowego (0.22 mmol) w THF (0.22 ml 1 M roztworu). Mieszanie kontynuowano przez dalsze 15 minut, a następnie pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną potraktowano 5% roztworem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  i ekstrahowano 3 krotnie chlorkiem metylenu. Po przemyciu wodą połączonych ekstraktów organicznych, roztwór końcowy osuszono bezw.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i zatężono. Z pozostałości wydzielono chromatograficznie 47 mg, (48% wydajności) E 2-difenylometoksykarbonylowinylo-1'-difenylometo-ksykarbonylo winylowy eter 164 : IR (film): 1740, 1720, 1660, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.32(d, 1H,  $J=2.8$ , H-2'a), 5.73(d, 1H,  $J_{1,2}=12.1$ , H-1), 5.97(d, 1H, H-2'b), 6.94, 6.96(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>), 7.61(d, 1H, H-2); MS m/z: = 323.3 ( $\text{M}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}$ ); oraz 19 mg (20% wydajności) (1S, 3R, 5S) 7-aza-3,5-(difenylometoksykarbonylo)-2-oksabicyklo [3.2.0] heptan-6-on 165 :  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -79.6^{\circ}$  (c 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 3350, 1790, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.59(dd, 1H,  $J_{3,4}=9.6$ ,  $J_{4,4'}=14.2$ , H-3), 2.99(dd, 1H,  $J_{3,4'}=1.2$ , H-3'), 4.97(dd, 1H, H-4), 5.59(s, 1H, H-1), 6.83, 6.89(2s, 2H, 2CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_6$  (533.59): C, 74.28; H, 5.10; N, 2.63.  
Znal.: C, 74.0; H, 5.2; N, 2.5 .

W przypadku użycia do reakcji cyklizacji (temp. ok.  $-70^{\circ}\text{C}$ ) częściowo rozłożonego  $\text{Bu}_4\text{NF}^{68}$ , otrzymano ok.40% związku 164 oraz (3S,4S) 3-difenylometoksykarbonylo-4-(1'-difenylometoksykarbonylo)-winyloksy-azetydyn-2-on 167 (37%);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -28.1^{\circ}$  (c 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 3320, 1800, 1735, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.18(d, 1H,  $J_{3,4}=0.9$ , H-3), 4.82(d, 1H,  $J=3.2$ , H-2'a), 5.61(d, 1H, H-4), 5.63(d, 1H, H-2'b), 6.60(bs, 1H, NH), 6.92, 6.96(2s, 2H, CHPh<sub>2</sub>);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{33}\text{H}_{27}\text{NO}_6$  (533.59): C, 74.28; H, 5.10; N, 2.63.  
Znal.: C, 73.0; H, 5.0; N, 2.6 .



Postępując analogicznie ze związkem 158 otrzymano odpowiednio, dimetylową pochodną 163 i (3S, 4S) 3-metoksykarbonylo-4-(1'-metoksykarbonylo)-winyloksy-azetydyn-2-on 166 (29%);  $[\alpha]_D^{22}$  -22.5° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 3350, 1790, 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.76, 3.77(2s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 4.01(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=1.2, H-3), 4.80(d, 1H, J=3.2, H-2'a), 5.51(d, 1H, H-2'b), 5.58(d, 1H, H-4), 6.89(bs, 1H, NH);

Anal. obl. dla C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub> (229.19): C, 47.17; H, 4.84; N, 6.11. Znal.: C, 46.7; H, 4.9; N, 6.0 .

Związek 159 (51 mg, 0.07 mmol) rozpuszczono w 2 ml acetonitrylu i dodano pod argonem 30 mg (0.18 mmol) bezwodnego fluorku cezu. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 16 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie przesączono, roztwór zateżono i oczyszczono chromatograficznie. Otrzymano 11 mg (33% wydajności) związku 164 oraz 6 mg mieszaniny izomerów E i Z 1-amino-2-difenylometoksykarbonylo-2-(1'-difenylometoksykarbonylo)-winyloksykarbonylo-etylenu 168 (16%); IR (film): 3380, 3220, 1740, 1670 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 5.57(d, 0.6H, J=1.6, H-2'a-izomer przeważający A), 5.64(d, 0.4H, J=1.7, H-2'a-izomer B), 5.75(bs, 1H, NH, A + B), 6.18(d, 0.4H, H-2'b, B), 6.19(d, 0.6H, H-2'b, A), 6.91, 6.95(2s, 2 0.6H, 2CHPh<sub>2</sub>, A), 6.93, 6.98(2s, 2 0.4H, 2CHPh<sub>2</sub>, B), 8.21(dd, 0.6H, J<sub>1,NHH</sub>=8.4 i 15.5, H-1, A), 8.25(dd, 0.4H, J<sub>1,NHH</sub>=8.5 i 15.9, H-1, B), 8.63(bd, 0.4H, NH'-chelate., B), 8.92(dd, 0.6H, NH'-chelate., A); MS m/z: 534 (M<sup>+</sup>+ 1).

Związek 160 (62 mg, 0.2 mmol) rozpuszczony w 4 ml bezwodnego DMF potraktowano w atmosferze argonu 0.16 g (0.4 mmol) kompleksem (AgFOD) po czym mieszano przez dwie godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę przesączono, roztwór zateżono, a pozostałość wstępnie oczyszczono chromatograficznie (H-OE). Mieszanina produktów badana za pomocą <sup>1</sup>H NMR, zawierała głównie związek 166.

3,6-Anhydro-N-t-butylodimetylosililo-2-C:l-N-karbonylo-2-deoksy-  
α-D-galaktopiranozyloamina 174.

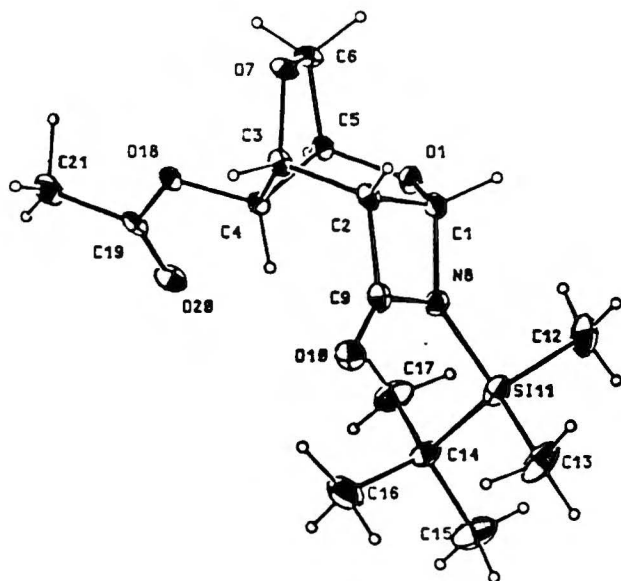
Związek 133 (0.61 g, 2 mmol) rozpuszczono w 20 ml bezw. pirydyny, dodano 1.6 g (6 mmol) trifenylofosfiny i po schłodzeniu do 0°C dodano porcjami 1.02 g (3 mmol) czterobromku węgla. Mieszaninę reakcyjną mieszano przez 6 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wylano do zimnej wody z lodem i ekstrahowano 3 krotnie chloroformem. Połączone ekstrakty organiczne przemyto wodą, osuszono MgSO<sub>4</sub> i zateżono. Pozostałość oczyszczono na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym (H-OE 3:1), uzyskując 0.42 g produktu. Wydajność 72%; t.t. 134-136°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +58.9° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr): 2460, 1710 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.23, 0.26, 0.97(3s, 15, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.74(1H, J<sub>1,2</sub>=4.2, J<sub>2,3</sub>=3.6, H-2), 3.90(d, 1H, J<sub>6,6'</sub>=10.1, H-6), 4.16(dd, 1H, J<sub>5,6'</sub>=3.6, H-6'), 4.38(bd, 1H, H-5), 4.50(d, 1H, H-3), 4.55(d, 1H, J<sub>4,5</sub>=1.3, H-4), 5.19(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>Si (285.42): C, 54.71; H, 8.12; N, 4.91.  
Znal.: C, 54.8; H, 8.4; N, 5.1 .

Pochodną acetylową 175 otrzymano acetylując bezwodnikiem octowym w pirydynie<sup>90</sup> (83%); t.t. 114-115°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +35.5° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr): 1730 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.25, 0.28, 1.00(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 2.09(s, 3H, OAc), 3.78(t, 1H, J<sub>1,2</sub>=4.2, J<sub>2,3</sub>=3.6, H-2), 3.96(d, 1H, J<sub>6,6'</sub>=10.2, H-6), 4.03(dd, 1H, J<sub>5,6'</sub>=3.5, H-6'), 4.46(m, 1H, H-5), 4.61(d, 1H, H-3), 5.23(d, 1H, H-1), 5.52(d, 1H, J<sub>4,5</sub>=1.2, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Si (327.46): C, 55.02; H, 7.70; N, 4.28.  
Znal.: C, 54.8; H, 7.8; N, 4.1 .

Dane krystalograficzne uzyskane z monokryształu otrzymanego z mieszaniny (H-OE); dla C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Si, M.M.= 327.46 g/mol; parametry komórki element.: a=10.681(3), b=8.149(2), c=10.586(5) Å, β=98.730°(4), V=910.72 Å<sup>3</sup>, Z=2, D<sub>obl.</sub>=1.153 g.cm<sup>-3</sup>; grupa przestrzenna PZ<sub>1</sub>.



N-t-Butylodimetylosililo-6-O-trytylo-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-  
 $\alpha$ -D-galaktopiranozyloamina 176.

Do 0.61 g (2 mmol) związku 133 rozpuszczonego w 20 ml bezwodnej pirydyny dodano katalityczną ilość 4-N,N-dimetyloaminopirydyny (10 mg), a następnie wkroplono pod argonem roztwór 0.67 g (2.4 mmol) chlorku trytylu w 5 ml pirydyny. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez kilka dni do zaniku substratu (postęp reakcji śledzono na płytce chromatograficznej, używając eluentu H-OE 1:2). Mieszaninę poreakcyjną wylano do zimnej wody z lodem, ekstrahowano toluenem i po wysuszeniu ekstraktu organicznego  $MgSO_4$ , odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość rozdzielono chromatograficznie (H-OE 3:2), otrzymując 0.76 g związku 173. Wydajność 70%; t.t 81-84 °C;  $[\alpha]_D^{22} +41.8^\circ$  (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 3480, 1760  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.24, 0.26, 0.94(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.27(t, 1H,  $J_{1,2}=4.8$ ,  $J_{2,3}=3.9$ , H-2), 3.32(dd, 1H,  $J_{5,6}=4.8$ ,  $J_{6,6'}=9.8$ , H-6), 3.43(dd, 1H,  $J_{5,6'}=5.4$ , H-6'), 3.78(t, 1H, H-5), 3.94(d,  $J_{3,4}=4.2$ , H-4), 4.05(t, 1H, H-3), 5.44(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $C_{32}H_{39}NO_5Si$  (545.76): C, 70.43; H, 7.20; N, 2.57.  
Znal.: C, 70.3; H, 7.2; N, 2.8 .

55 mg Związku 176 poddano acetylowaniu<sup>90</sup>, otrzymując po wyodrębnieniu i oczyszczeniu 52 mg di-O-acetylowej pochodnej 177 (82%); t.t. 63-65°C;  $[\alpha]_D^{20} +60.4^\circ$  (c 1.0,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 1760  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.24, 0.25, 0.95(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 1.91, 1.99(2s, 6H, 2 OAc), 3.02(dd, 1H,  $J_{5,6}=7.5$ ,  $J_{6,6'}=9.3$ , H-6), 3.26(dd, 1H,  $J_{5,6'}=5.5$ , H-6'), 3.29(t, 1H,  $J_{1,2}=4.8$ ,  $J_{2,3}=4.9$ , H-2), 4.02(dd, 1H, H-5), 5.35(dd, 1H,  $J_{3,4}=4.3$ , H-3), 5.38(d, 1H, H-1), 5.50(dd, 1H,  $J_{4,5}=0.6$ , H-4);

Anal. obl. dla  $C_{36}H_{43}NO_7Si$  (629.83): C, 68.65; H, 6.88; N, 2.22.  
Znal.: C, 68.8; H, 7.1; N, 2.3 .

(3R,4S,1'R) 3-Acetoksymetylo-N-t-butylodimetylo-sililo-4-(1'-acetoksymetylo-2'-trifenylometoksy)etoksy-azetydyn-2-on 179.

Związek 176 (0.21 g, 0.33 mmol) rozpuszczono w mieszaninie 6 ml t-butanolu i 6 ml 4% wodnego roztworu siarczanu amonowego, schłodzono do 0°C i wkropiono efektywnie mieszając 1 ml roztworu t-BuOH-H<sub>2</sub>O 1:1 z 88 mg (0.41 mmol) nadjodanu sodowego. Reakcję prowadzono przez 30 minut w temperaturze ok. 0°C, a następnie dodano 30 mg (0.8 mmol) NaBH<sub>4</sub> w 0.4 ml wody. Mieszaninę poreakcyjną wysolono siarczanem amonowym i ekstrahowano kilkakrotnie chloroformem. Ekstrakt chloroformowy osuszono bezw. MgSO<sub>4</sub>, zateżono, a pozostałość potraktowano 0.5 ml pirydyny i 0.5 ml bezwodnika octowego. Następnie w wyniku standardowego postępowania, wydzielono z mieszaniny poreakcyjnej 98 mg związku 179. Wydajność 41%;  $[\alpha]_D^{22} +16.1^\circ$  (c 0.8,  $CH_2Cl_2$ ); IR (film): 1775  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 0.20, 0.26, 0.95(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 1.87, 2.01(2s, 6H, 2 OAc), 3.19(dd, 1H,  $J=5.4$  i 10.5, H-2a'), 3.37(dd, 1H,  $J=4.9$ , H-2b'), 3.43(m, 1H, H-3), 3.65(m, 1H, H-1'), 4.05(dd, 1H,  $J=7.1$  i 11.8, C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.16(dd, 1H,  $J=5.8$  i 11.7, C-1' CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.20(dd, 1H,  $J=4.5$ , C-1' CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.35(dd, 1H,  $J=4.7$ , C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 5.04(d, 1H,  $J_{3,4}=3.8$ , H-4);

Anal. obl. dla  $C_{36}H_{45}NO_7Si$  (631.85): C, 68.43; H, 7.18; N, 2.22.

Znal.: C, 67.9; H, 7.5; N, 2.0 .

(3R, 4S, 1'R) 3-Acetoksymetylo-N-t-butylo-dimetylo-sililo-4-(1'-acetoksymetylo-2'-hydroksy)etoksy-azetydyn-2-on 180.

Do 88 mg (0.14 mmol) związku 179 rozpuszczonego w 5 ml etanolu dodano 90 mg 5% Pd/C i wodorowano na aparacie Parra (2.5 atm.) przez 16 godzin. Następnie odsączono katalizator na lejku z Celitem, przemyto osad niewielką ilością etanolu i odparowano rozpuszczalnik. Z syropowatej pozostałości wyodrębniono za pomocą chromatografii (H-OE 2:1) 41 mg produktu (74%);  $[\alpha]_D^{22} +20.6^\circ$  (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), IR (film): 3440, 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.24, 0.28, 0.96(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 2.08, 2.09(2s, 6H, 2 OAc), 3.55(m, 4H, H-3, H-1', CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OH), 4.20(m, 2H, C-1' CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.34(dd, 1H, J=8.3 i 11.9, C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.60(dd, 1H, J=4.0, C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 5.23(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>Si (389.53): C, 52.42; H, 8.02; N, 3.60.

Znal.: C, 52.2; H, 7.8; N, 3.5 .

(3R, 4S, 1'R) 3-Acetoksymetylo-N-t-butylo-dimetylo-sililo-4-(1'-acetoksymetylo-2'-bromo)etoksy-azetydyn-2-on 181.

38 mg (0.11 mmol) Związku 180 rozpuszczono w 1.5 ml bezw. pirydyny, dodano 79 mg (0.3 mmol) trifenylofosfiny, a następnie w temperaturze 5°C wkroplono 50 mg (0.15 mmol) tetrabromometanu w 0.5 ml pirydyny. Roztwór reakcyjny mieszano przez 2 godziny w temp. pokojowej, po czym dodano 10 ml toluenu. Po przemyciu i wysuszeniu mieszaniny, odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie (H-OE 9:1) uzyskując 27 mg oleistego produktu. Wydajność 65%;  $[\alpha]_D^{22} +22.9^\circ$  (c 0.75, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (film): 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.22, 0.28, 0.96(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 2.08, 2.10(2s, 6H, 2 OAc), 3.43(m, 2H, CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>Br), 3.64(m, 1H, H-3), 3.92(m, 1H, H-1'), 4.29(m, 3H, C-1' CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc, C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 4.58(dd, 1H, J=3.8 i 11.9, C-3 CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OAc), 5.23(d, 1H, J<sub>3,4</sub>=3.7, H-4);

Anal. obl. dla C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>6</sub>Si (452.43): C, 45.13; H, 6.68; N,

3.10. Znal.: C, 45.6; H, 6.8; N, 3.0 .

(3R, 4S, 1'R) 2,6-[Diacetoksymetylo]klawam 182.

Związek 181 (27 mg, 0.06 mmol) rozpuszczono w 1 ml bezw. THF, schłodzono do ok.  $-60^{\circ}\text{C}$  i wkroplono pod argonem 0.22 ml roztworu bezw. fluorku tetrabutylamoniowego w THF (0.3 mmol/ml). Mieszanie kontynuowano przez 15 minut utrzymując temperaturę w zakresie od  $(-60)$  do  $(-50)^{\circ}\text{C}$ , a następnie podniesiono powoli temperaturę do  $0^{\circ}\text{C}$ . Po 30 minutach mieszaninę poreakcyjną potraktowano 0.5 ml 8% roztworem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  i ekstrahowano trzema porcjami po 4 ml  $\text{Et}_2\text{O}$ . Ekstrakt przemyto solanką, suszono siarczanem magnezowym i odparowano rozpuszczalnik. Z pozostałości wyodrębniono chromatograficznie (H-OE 4:1) związek 182 w ilości 11 mg (71%);  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -97.1^{\circ}$  (c 0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 1795, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.08, 2.16(2s, 6H, 2 OAc), 2.82(dd, 1H,  $J_{2,3}=6.8$ ,  $J_{3,3'}=11.7$ , H-3), 3.74(dt, 1H, H-6), 3.99(dd, 1H,  $J_{2,3'}=6.9$ , H-3'), 4.10-4.36(m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.50(m, 1H, H-2), 5.41(d, 1H,  $J_{5,6}=3.0$ , H-5); HRMS Obł. dla jonu fragmentacyjnego  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_4$  198.0766 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CO}_2$ ); Znal. 198.0768;

Anal. obł.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6$  (257.25): C, 51.36; H, 5.88; N, 5.44. Znal.: C, 51.6; H, 6.1; N, 5.1 .

4.4 Próby rozróżnienia grup aldehydowych powstałych w wyniku rozcięcia glikolowego.

(3S, 4R) N-t-butyldimetylosililo-3-hydroksymetylo-4-(hydroksyeto-ksy)-azetydyn-2-on 183.

$\beta$ -Laktam 134 (0.27 g, 1 mmol) rozpuszczono w 4 ml t-BuOH, dodano 14 ml 3% roztworu siarczanu amonowego i po schłodzeniu do  $-3^{\circ}\text{C}$  wkroplono 0.28 g (1.1 mmol)  $\text{NaIO}_4$  w 2.5 ml wody. Po 15 min. dodano 90 mg (2 mmol)  $\text{NaBH}_4$  w 1.5 ml wody, po czym mieszaninę pozostawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej. Z mieszaniny po wysoleniu siarczanem amonowym, ekstrahowano produkt kilkoma porcjami chloroformu. Ekstrakt organiczny

suszono  $\text{MgSO}_4$ , zateżono, a pozostałość oczyszczono chromatograficznie w układzie (CH-M 40:1). Otrzymano 0.23 g syropowatego produktu (84%);  $[\alpha]_D^{20} -8.9^\circ$  (c 0.75,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 1755  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.23, 0.27, 0.96(3s, 15H, t-BuMe<sub>2</sub>Si), 3.57(m, 1H, H-3), 3.65-3.90(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.94(dd, 1H,  $J_{3,A}=3.8$ ,  $J_{A,B}=11.6$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 4.10(dd, 1H,  $J_{3,B}=9.5$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 5.03(d, 1H,  $J_{3,4}=3.8$ , H-4);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si}$  (275.42): C, 52.33; H, 9.15; N, 5.09.  
Znal.: C, 52.2; H, 9.4; N, 5.1 .

(3S,4R) 3-Hydroksymetylo-4-(hydroksyetoksy)-azetydyn-2-on 184.

Diol 183 (0.22 g, 0.8 mmol) rozpuszczono w 10 ml THF, dodano 0.05 ml kwasu octowego, a następnie wkroplono 1 ekw. hydratu fluorku tetrabutylamonowego w 2 ml THF. Po przereagowaniu substratu (postęp reakcji śledzono na płytce cienkowarstwowej, w układzie CH-M 4:1) roztwór eterowy przepuszczono przez Florisil i zateżono do suchej pozostałości. Otrzymano 0.12 g produktu (93%); t.t. 82-84 °C;  $[\alpha]_D^{22} +57.4^\circ$  (c 0.9, MeOH); IR (KBr): 3380, 1775, 1760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN} + \text{D}_2\text{O}$ ): 3.43(dt, 1H,  $J_{3,4}=4.0$ ,  $J_{3,A}=3.7$ ,  $J_{3,B}=8.2$ , H-3), 3.65-3.79(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.83(dd, 1H,  $J_{A,B}=11.9$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 3.97(dd, 1H,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 5.21(d, 1H, H-4);

Anal. obl. dla  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4$  (161.16): C, 44.72; H, 6.88; N, 8.69.  
Znal.: C, 44.5; H, 6.8; N, 8.7 .

(7R,8S) 2,2-Dimetylo-8-(hydroksymetylo)-9-okso-3,6-dioksa-1-aza-bicyklo[5.2.0]nonan 185.

0.12 g (0.75 mmol) Związku 184 rozpuszczono w 18 ml świeżo predestylowanego acetonu, schłodzono pod argonem do -20 °C i dodano kilka kryształków kwasu p-toluenosulfonowego oraz wkroplono 3 ml 2,2'-dimetoksypropanu. Mieszaninę utrzymywano w temperaturze poniżej -15 °C przez 6 godzin, a następnie pozostawiono w temp. ok. -10 °C do całkowitego przereagowania substratu (przebieg reakcji kontrolowano TLC, w układzie CH-M 4:1). Następnie dodano 3 krople pirydyny i odparowano

rozpuszczalnik. Z pozostałości wyodrębniono chromatograficznie (H-ED-M 10:10:1) 96 mg bezbarwnego oleju. Wydajność 62%.  $[\alpha]_D^{22} +70.6^\circ$  (c 1.2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3440, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.48, 1.66(2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.34(dt, 1H,  $J_{3,4}=4.2$ ,  $J_{3,A}=3.9$ ,  $J_{3,B}=6.7$ , H-3), 3.72-4.10(m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.93(dd, 1H,  $J_{A,B}=11.7$ ,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 4.03(dd, 1H,  $\text{CH}_A\text{H}_B\text{OH}$ ), 5.23(d, 1H, H-4); MS m/z: 201 ( $\text{M}^+$ ):

Anal. obl. dla  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$  (201.23): C, 53.72; H, 7.51; N, 6.96.  
Znal.: C, 54.1; H, 7.5; N, 7.1 .

(7R,8R) 2,2-Dimetylo-8-(metoksykarbonylo)-9-okso-3,6-dioksa-1-aza-bicyklo[5.2.0]nonan 187.

Pochodną 185 (93 mg, 0.45 mmol) rozpuszczono w 1.5 ml DMF, dodano 0.8 g (ok. 4 ekw.) dwuchromianu pirydyny i wytrząsano przez 7 godzin. Następnie mieszaninę wylano do 12 ml zimnej wody i ekstrahowano kilkoma porcjami eteru dietylowego. Połączone ekstrakty eterowe osuszono  $\text{MgSO}_4$  i potraktowano diazometanem do trwałego żółtego zabarwienia. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, pozostałość oczyszczono chromatograficznie (H-OE 4:1) otrzymując 29 mg krystalicznego produktu (28%); t.t. 97-99°C;  $[\alpha]_D^{20} +41.8^\circ$  (c 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (film): 1770, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.51, 1.68(2s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ ), 3.72-3.77(m, 2H,  $\text{OCH}_A\text{H}_A\text{-CH}_B\text{H}_B$ ), 3.78(s, 3H, OAc), 3.79(d, 1H,  $J_{3,4}=1.2$ , H-3), 3.89(ddd, 1H,  $J_{A,B}=1.3$ ,  $J_{A,B'}=9.5$ ,  $J_{A,A'}=13.5$ ,  $\text{H}_A$ ), 4.02(ddd, 1H,  $J_{A',B}=2.8$ ,  $J_{A',B'}=1.2$ ,  $\text{H}_{A'}$ ), 5.36(d, 1H, H-4); MS m/z: 230 ( $\text{M}^++1$ ); MRMS: Obl. dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  230.1028 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>; Znal. 230.1026;

Anal. obl. dla  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (229.24): C, 52.39; H, 6.60; N, 6.11.  
Znal.: C, 53.2; H, 6.9; N, 6.2 .

Próba dekarboksylacji : 20 mg wstępnie oczyszczonego kwasu 186 potraktowano 1 ml benzenu i ogrzewano na łaźni olejowej w temperaturze 105°C przez 4 godziny. Następnie mieszaninę zateżono, a pozostałość rozpuszczono w 2 ml eteru dietylowego i dodano roztwór eterowy



diazometanu. W wyniku standardowego postępowania wyodrębniono z mieszaniny poreakcyjnej jedynie związek 187 (ok.10 mg).

3.4-Di-O-benzylo-N-(dietoksykarbonylo)metylo-2-C:l-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabinopiranozyloamina 188.

Związek 127 (0.68 g, 2 mmol) rozpuszczono w 18 ml suchego benzenu, dodano 4 g sproszkowanego węglanu potasowego i 40 mg bromku tetrabutylamonowego. Po ogrzaniu mieszaniny do 70°C wkroplono intensywnie mieszając, roztwór 0.5 ml (3 mmol) bromomalonianu dietylowego w 2 ml benzenu (ok. 1 godz.). Mieszaninę reakcyjną mieszano jeszcze 3 godziny w tej samej temperaturze, schłodzono i odsączono osad soli nieorganicznych. Przesącz przemyto trzykrotnie wodą, suszono MgSO<sub>4</sub> i zateżono. Pozostałość wstępnie oczyszczono chromatograficznie, otrzymując 0.39 g bezbarwnego oleju, który stanowił mieszaninę kilku związków (<sup>1</sup>H NMR). Dalszy rozdział 17 mg otrzymanego oleju na HPLC (używając jako eluentu CM-H-I 10:70:1) prowadził do uzyskania 8 mg związku 188. Całkowita wydajność 18.4%; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -82.0° (c 0.65, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1760, 1750 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.28, 1.30(dt, 6H, J=7.1, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.56(dd, 1H, J<sub>2,3</sub>=5.3, J<sub>1,2</sub>=4.6, H-2), 3.68-4.00(m, 4H, H-3,H-4,H-5,H-5'), 4.16-4.36(m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.58-4.83(m, 4H, benzylove), 5.00(s, 1H, N-C-H), 5.77(d, 1H, H-1); MS m/z: 498 (M<sup>+</sup>+1).

3.4-Di-O-benzylo-N-(dietoksykarbonylo)hydroksymetylo-2-C:l-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabinopiranozyloamina 189.

Związek 127 (0.68 g, 2 mmol) rozpuszczono w mieszaninie 16 ml suchego toluenu i 4 ml bezw. DMF, dodano 5 g aktywowanych sit molekularnych 3Å, po czym wkroplono pod azotem 0.92 ml (6 mmol) ketomalonianu dietylowego. Reakcję prowadzono przez 20 godzin w temperaturze 40°C. Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez lejek z Celitem, osad przemyto toluenem, a uzyskany przesącz zateżono. Z pozostałości wyodrębniono chromatograficznie (H-OE 2:1) 0.87 g produktu (85%); t.t. 53-55°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -72.8° (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400,

1760  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.29, 1.30(dt, 6H,  $J=7.1$ , 2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.46(t, 1H,  $J_{1,2}=4.6$ , H-2), 3.72-3.98(m, 4H, H-3,H-4,H-5,H-5'), 4.32(q, 4H, 2  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.64-4.72(m, 4H, benzył.), 5.80(d, 1H, H-1);

Anal. obl. dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_9$  (513.55): C, 63.15; H, 6.08; N, 2.73.  
Znal.: C, 62.7; H, 6.1; N, 3.0 .

Przekształcenie hydroksyestru 189 do związku 188 : Do 0.514 g (1 mmol) związku 189 rozpuszczonego w 15 ml bezwodnego THF dodano 0.1 ml (1.2 mmol) bezw. pirydyny, a następnie w temperaturze  $-20^\circ\text{C}$  (pod argonem), wkroplono 0.08 ml (1.1 mmol) chlorku tionyłu w 1 ml THF. Po 5 min. mieszaninę reakcyjną schłodzono do  $0^\circ\text{C}$  i mieszano w tej temperaturze przez 20 minut. Następnie w strumieniu argonu odsączono osad, a uzyskany przesącz zatężono do suchej pozostałości (analiza TLC wykazała całkowite przereagowanie substratu). Surowy produkt (0.53 g żółtawego oleju) natychmiast poddano redukcji, dodając pod argonem 0.55 ml (2.2 mmol) tributylfosfiny, rozpuszczonej w 22 ml mieszaniny DMF-woda 9:1 oraz 1.1 ekw.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Po 40 minutach mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę wylano do roztworu 30 ml octanu etylowego i 20 ml solanki. Warstwę wodną przemyto octanem, a następnie połączone roztwory organiczne suszono  $\text{MgSO}_4$  i zatężono. Z pozostałości wyodrębniono chromatograficznie (H-OE 6:1) 0.14 g oleju, który zawierał ok. 40% związku 188 ( $^1\text{H}$  NMR). Wydajność ok. 10%.

3.4-Di-O-benzylo-N-(t-butyloksykarbonylo-hydroksymetylo)-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy- $\beta$ -D-arabinopiranozyloamina 190.

Postępując analogicznie jak w przypadku syntezy związku 189, 0.84 g  $\beta$ -laktamu 127 poddano alkilowaniu hydrattem glioksalanu t-butyłowego (2.5 ekw.) w temperaturze pokojowej. W wyniku reakcji otrzymano 1.05 g mieszaniny diastereoizomerów 190 (88%); IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 1770, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) stosunek ilościowy sygnałów rezonansowych dla izomerów A i B wynosi 3/2; : 1.49(s, 18H, t-BuO, A i B), 3.42(dd, 1H,

$J_{1,2}=4.8$ ,  $J_{2,3}=5.4$ , H-2, A), 3.44(dd, 1H,  $J_{1,2}=4.5$ ,  $J_{2,3}=5.2$ , H-2, B), 3.58-4.00(m, 8H, H-3, H-4, H-5, H-5', A i B), 4.57-4.83(m, 8H, benzyl., A i B), 5.09(s, 1H, N-C-H, B), 5.27(s, 1H, N-C-H, A), 5.46(d, 1H, H-1, B), 5.56(d, 1H, H-1, A);

Anal. obl. dla  $C_{26}H_{31}NO_7$  (469.54): C, 66.51; H, 6.66; N, 2.98.

Znal.: C, 66.6; H, 6.9; N, 2.8 .

3,4-Di-O-trimetylosililo-N-(t-butyloksykarbonylo-hydroksymetylo)-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy- $\beta$ -D-arabinopiranozyloamina 194.

Z 0.76 g (2.5 mmol) związku 193, stosując procedurę opisaną dla  $\beta$ -laktamu 189 otrzymano 0.86 g mieszaniny diastereoizomerów 194. Wydajność 80%; IR ( $CHCl_3$ ): 3320, 1770. 1750  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) stosunek ilościowy sygnałów rezonansowych dla izomerów A i B wynosi 2/1; : 0.13(s, 18H, 6 $CH_3Si$ , izomer A), 0.18(s, 18H, 6 $CH_3Si$ , izomer B), 1.51(s, 9H, t-BuO, A), 1.53(s, 9H, t-BuO, B), 3.21(t, 1H,  $J_{1,2}=4.7$ , H-2, A), 3.23(t, 1H,  $J_{1,2}=4.4$ , H-2, B), 3.66-3.95(m, 6H, H-4, H-5, H-5', A i B), 4.05(t, 1H, H-3, A), 4.07(t, 1H, H-3, B), 5.12(s, 1H, N-C-H, B), 5.20(s, 1H, N-C-H, A), 5.36(d, 1H, H-1, B), 5.47(d, 1H, H-1, A);

Anal. obl. dla  $C_{18}H_{35}NO_7Si_2$  (433.66): C, 49.85; H, 8.14; N, 3.23.

Znal.: C, 49.5; H, 8.0; N, 3.2 .

3,4-Di-O-benzylo-N-(t-butyloksykarbonylo-chlorometylo)-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy- $\beta$ -D-arabinopiranozyloamina 191.

Związek 190 (0.85 g, 1.8 mmol) rozpuszczono w 25 ml bezw. THF, dodano 0.36 ml (3.1 mmol) bezw. 2,6-lutydyny i schłodzono pod argonem do  $-15^\circ C$ . Następnie, do mieszanej w tej temperaturze mieszaniny reakcyjnej, wkropiono roztwór 0.15 ml (2.1 mmol) chlorku tionylu w 2 ml THF. Mieszanie kontynuowano przez 20 minut poniżej  $-10^\circ C$ , a następnie 30 min. w  $0^\circ C$ . Mieszaninę poreakcyjną zadano 50 ml toluenu, zateżono do 1/4 objętości i przemyto kilkakrotnie solanką. Roztwór toluenowy suszono  $MgSO_4$ , zateżono, a pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (H-OE 6:1). Otrzymano 0.69 g mieszaniny diastereoizomerów 191

(81%); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1790, 1760 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) stosunek sygnałów rezonansowych dla izomerów A i B wynosi 7/6; : 1.51, 1.52(2s, 18H, t-BuO, A i B), 3.47(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=5.0, J<sub>2,3</sub>=5.7, H-2, A), 3.49(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=4.7, J<sub>2,3</sub>=5.1, H-2, B), 3.60-4.08(m, 8H, H-3,H-4,H-5,H-5', A i B), 4.57-4.82(m, 8H, benzyl., A i B), 5.69(d, 1H, H-1, A), 5.87(d, 1H, H-1, B), 5.94(s, 1H, N-C-H, B), 6.03(s, 1H, N-C-H, A).

3,4-Di-O-trimetylosililo-N-(t-butyloksykarbonylo-chlorometylo)-2-C:1-N-karbonylo-2-deoksy-β-D-arabinopiranozyloamina 195.

Wychodząc z 0.78 g β-laktamu 194 postępowano j.w., stosując pirydynę w miejsce 2,6-lutydyny. Otrzymano 0.59 g mieszaniny diastereoizomerów 195, (72%); IR (CHCl<sub>3</sub>): 1790, 1780, 1760, 1750 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) stosunek sygnałów rezonansowych dla izomerów A i B wynosi 13/11; : 0.07(bs, 36H, 6CH<sub>3</sub>Si, izomer A i B), 1.51(s, 9H, t-BuO, A), 1.52, 1.53(2s, 18H, 2t-BuO, A i B), 3.30(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=5.1, J<sub>2,3</sub>=4.1, H-2, A), 3.34(dd, 1H, J<sub>1,2</sub>=4.8, J<sub>2,3</sub>=3.7, H-2, B), 3.87-3.98(m, 6H, H-4,H-5,H-5', A i B), 4.14-4.22(m, 2H, H-3, A i B), 5.65(d, 1H, H-1, A), 5.84(s, 1H, N-C-H, B), 5.88(d, 1H, H-1, B), 5.91(s, 1H, N-C-H, A);

Anal. obl. dla C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>6</sub>Si<sub>2</sub> (452.16): C, 47.81; H, 7.60; N, 3.10. Znal.: C, 48.1; H, 7.3; N, 2.9 .

Próba cyklizacji 6-cio członowego pierścienia : Związek 195 (0.3 g, 0.66 mmol) rozpuszczono w 12 ml THF, dodano pod argonem 0.15 ml (2 ekw.) 2,6-lutydyny oraz 0.34 g (2 ekw.) trifenylofosfiny i mieszano przez 20 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną potraktowano 30 ml toluenu, a następnie przemyto kilkakrotnie solanką, suszono MgSO<sub>4</sub> i odparowano rozpuszczalnik. W wyniku chromatograficznego oczyszczenia pozostałości, otrzymano 0.25 g krystalicznego produktu o t.t. 76-85 °C. Widmo IR (KBr): 1760, 1740, 1760 cm<sup>-1</sup> oraz MS m/z: 678 (M<sup>+</sup>+1), potwierdzają obecność w mieszaninie ylidu fosforowego 196.

Związek 196 (0.15 g) rozpuszczono w 10 ml THF, dodano kilka kropli kwasu octowego i wkroplono pod argonem 140 mg (0.4 mmol) hydratu fluorku tetrabutylamonowego w 2 ml THF. Po 15 min. stwierdzono zanik substratu (TLC, CH-M 20:1). Mieszaninę poreakcyjną przesączono przez krótką kolumnę wypełnioną Florisilem i oddestylowano rozpuszczalnik. Pozostałość (ok.100 mg) rozpuszczono w 1 ml t-butanolu i 3 ml wody, schłodzono do 0°C i potraktowano nadjodanem sodowym [42 mg (0.2 mmol) w 0.4 ml wody]. Po upływie 15 min, dodano 1 ml nasyconego roztworu NaHCO<sub>3</sub> i pozostawiono mieszaninę do osiągnięcia temperatury pokojowej. Do mieszaniny poreakcyjnej dodano dwukrotny nadmiar borowodorku sodowego, po czym roztwór wysolono siarczanem amonowym i ekstrahowano kilkakrotnie octanem etylowym. Ekstrakt suszono MgSO<sub>4</sub>, zateżono, a pozostałość rozdzielono chromatograficznie. Analiza <sup>1</sup>H NMR wyizolowanych związków wykazała brak w cząsteczce ugrupowania β-laktamowego.

Postępując analogicznie jak w przypadku syntezy związku 196 otrzymałem ylid 192. Hydrogenoliza związku 192 w roztworze octanu etylowego z udziałem 5% Pd(C) oraz w roztworze alkoholu etylowego z udziałem tlenku platyny nie dała zamierzonego usunięcia zabezpieczeń benzylowych.

## 6. Literatura

1. A.Fleming; Brit. J. Exp. Pathol. (1929),10,226
2. Z.Kałuża; Praca doktorska ICHO PAN Warszawa 1988
3. W.Nagata, M.Yoshioka, T.Tsuji, T.Aoki, Y.Nishitani, S.Yamamoto, M.Narisada, T.Yoshida, S.Matsuura, Y.Komatsu; "Frontiers of Antibiotic Research" AP,INC 1987,p 193
4. R.B.Morin, M.G. Gorman; "Chemistry and Biology of  $\beta$ -lactam Antibiotics", vol 2, Academic Press NY 1982, p 361
5. S.Wolfe, J.B.Ducep, K.C.Tin, S.L.Lee; Can. J. Chem. (1974),52,3996
6. R.B.Morin, M.G. Gorman; "Chemistry and Biology of  $\beta$ -lactam Antibiotics", vol 2, Academic Press NY 1982, p 1
7. M.Narisada, T.Yoshida, H.Onoue, M.Ohtani, T.Okada, T.Tsuji, I.Kikkawa, N.Haga, H.Satoh, H.Itani, W.Nagata; J.Med. Chem. (1979),22,757
8. T.Tsuji, H.Satoh, M.Narisada, Y.Hamashima, T.Yoshida; J. Antibiot. (1985),38,466
9. Y.Nishitani, T.Aoki, T.Konoike, H.Takahashi, S.Yamamoto, Y.Nishino, M.Yoshioka, T.Tsuji, Y.Komatsu, S.Matsuura, W.Nagata; J. Antibiot. (1988),41,332
10. R.B.Morin, M.G. Gorman; "Chemistry and Biology of  $\beta$ -lactam Antibiotics", vol 2, Academic Press NY 1982, p 113
11. D.F.Corbett, R.J.Stoodley; J. Chem. Soc.,Perkin Trans I (1974),185
12. S.Kamata, S.Yamamoto, N.Haga, W.Nagata; J. Chem. Soc.,Chem. Commun. (1979),1106
- 13(a)J.C.Müller, V.Toome, D.L.Pruess, J.f.Blount, M.Weigele;  
J. Antibiot.(1983),36,217
- (b)E.Aribas, C.Carreiro, A.M.Valdeolmillos; Tetrahedron Lett.  
(1988),29,1609

14. B.Fechling, H.Peter, H.Bickel, E.Vischer; *Helv. Chim. Acta.*  
(1968),51,1108
15. H.Yanagisawa, M.Fukushima, A.Ando, H.Nakao; *Tetrahedron Lett.*  
(1975),2793
16. D.Hagiwara, H.Takeno, M.Aratani, K.Hemmi, M.Hashimoto; *J. Med. Chem.*  
(1980),23,1108
17. M.Hashimoto, T.Komori, T.Kamiya; *J. Am. Chem. Soc.* (1976),98,3023
18. P.C.Cherry, M.C.Cook, M.W.Foxton, G.I.Gregory, G.B.Webb; *Spec. Publ.*  
*Chem. Soc.* (1977),28,145
19. R.Bucourt, R.Heymes, A.Lutz, L.Penasse, J.Perronet; *Tetrahedron*  
(1978),34,2233
- 20(a)M.Ochiai, O.Aki, A.Morimoto, J.Okada, Y.Matsushita; *Chem. Pharm.*  
*Bull.* (1977),25,3115  
(b)M.Numata, I.Minamida, S.Tsushima, T.Nishimura, M.Yamaoka,  
N.Matsumoto; *ibid* (1977),25,3117
- 21(a)R.Scartazzini, H.Peter, H.Bickel, K.Heusler, R.B.Woodward;  
*Helv. Chim. Acta* (1972),55,408  
(b)R.B.Woodward, K.Heusler, J.Gosteli, P.Naegeli, W.Oppolzer, R.Ramage;  
*J. Am. Chem. Soc.* (1966),88,852
22. A.H.Fenselau, J.G.Moffatt; *J. Am. Chem. Soc.* (1966),88,1762
23. T.Okonogi, S.Shibahara, Y.Murai, S.Inouye, S.Kondo, B.G.Christensen;  
*Heterocycles* (1990),31,797
24. R.Busson, E.Roets, H.Vanderhaeghe; *J. Org. Chem.* (1978),43,4434
25. T.Okonogi, S.Shibahara, Y.Murai, S.Inouye, S.Kondo, B.G.Christensen;  
*Heterocycles* (1990),31,791
26. R.D.G.Cooper, F.L.Jose; *J. Am. Chem. Soc.* (1972),94,1021
27. H.Yanagisawa, A.Ando; *Tetrahedron Lett.* (1982),23,3379
28. Y.Hamashima, T.Kubota, K.Ishitobi, W.Nagata; *Tetrahedron Lett.*  
(1979),4943

29. R.D.G.Cooper, M.D.Kinnick, L.R.Peters, J.M.Morin-Jr; Synth. Commun. (1988),18,763
30. C.Palomo, J.M.Aizpurua, J.Garcia; Tetrahedron Lett. (1990),31,1921
31. C.J.Cuevas, P.Patil, V.Snieckus; Tetrahedron Lett. (1989),30,5841
32. A.G.M.Barrett, G.G.Graboski, M.Sabat, S.J.Taylor; J. Org. Chem. (1987),52,4693
33. W.M.Weaver; "The Chemistry of the Nitro and Nitroso Group", Interscience NY 1970,part 2,p 1
34. M.Miyashita, T.Kumazawa, A.Yoshikoshi; J. Org. Chem. (1980),45,2945
35. M.Murakami, M.Matsuura, T.Aoki, W.Nagata; Synlett (1990),681
36. M.Gorczyca, A.Zejc; "Chemia Leków" PZWL 1986 s 509
37. P.Sammes; "Topics in Antibiotic Chemistry" vol 1-4, NY-London 1980
38. P.H.Bentley, G.Brooks, M.L.Gilpin, E.Hunt; Tetrahedron Lett. (1979),21,1899
39. S.W.Elson, K.H.Baggaley, J.Gillett, S.Holland, N.H.Nicholson, J.T.Sime, S.R.Woroniecki; J. Chem. Soc.,Chem. Commun. (1987),1736
- 40(a)K.H.Baggaley, N.H.Nicholson, J.T.Sime; J. Chem. Soc.,Chem. Commun. (1988),567
- (b)K.H.Baggaley, S.W.Elson, N.H.Nicholson, J.T.Sime; J. Chem. Soc.,Perkin Trans.I (1990),1521
41. S.Kobayashi, T.Imari, T.Iizawa, M.Oho; J. Am. Chem. Soc. (1981),103,2406
42. D.B.Brown, J.R.Evans; J. Chem. Soc.,Chem. Commun. (1979),282
43. D.J.Pruess, M.Kellett; J. Antibiot. (1983),36,208
- 44(a)H.D.King, J.Langhärig, J.J.Sanglier; J. Antibiot. (1986),39,510
- (b)H.V.Naegeri, H.R.Loosli, A.Nussbaumer; ibid (1986),39,516
45. M.Wanning, H.Zähner, B.Krone, A.Zeeck; Tetrahedron Lett. (1981),22,2539
46. S.De-Bernando, J.P.Tengi, G.J.Sasso, M.Weigele; J. Org. Chem. (1985),50,3457



47. J.Ariza, J.Font, R.M.Ortuño; Tetrahedron Lett. (1991),32,1979
48. J.C.Dho, G.W.J.Fleet, J.M.Peach, K.Prout, P.W.Smith; Tetrahedron Lett. (1986),27,3203
49. D.Hoppe, T.Hilpert; Tetrahedron (1987),43,2467
50. P.H.Bentley, E.Hunt; J. Chem. Soc.,Perkin Trans.I (1980),2222
51. K.Horita, T.Yoshioka, T.Tanaka, Y.Oikawa, O.Yonemitsu; Tetrahedron (1986),42,3021
52. T.Konosu, S.Oida; Chem. Pharm. Bull. (1991),39,2212
53. J.C.Sheehan, K.R.Henery-Logan; J. Am. Chem. Soc. (1962),84,2983
54. D.R.Kelly, S.M.Roberts, R.F.Newton; Synth. Commun. (1979),9,295
- 55(a)J.Borowiecka, M.Michalska; Carbohydr. Res. (1979),C 8,68  
(b)J.Borowiecka, M.Michalska; J. Carbohydr. Chem. (1983),2,99  
(c)R.Preuss, R.Schmidt; Synthesis (1988),694  
(d)A.Kaye, S.Neidle, B.Reese; Tetrahedron Lett. (1988),29,1841
- 56(a)M.Chmielewski, Z.Kałuża, C.Bełżecki, P.Sałański, J.Jurczak, H.Adamowicz; Tetrahedron (1985),41,2441  
(b)M.Chmielewski, Z.Kałuża; J. Org. Chem. (1986),51,2395
- 57(a)M.Chmielewski, Z.Kałuża, C.Bełżecki, P.Sałański, J.Jurczak; Heterocycles (1986),24,285  
(b)M.Chmielewski, Z.Kałuża; Carbohydr. Res. (1987),167,143
58. M.Chmielewski, Z.Kałuża, W.Abramski, D.Mostowicz, B.Hintze, C.Bełżecki; Bull. Pol. Acad. Soc. Chem. (1987),35,245
59. M.Chmielewski, Z.Kałuża, W.Abramski, C.Bełżecki; Tetrahedron Lett. (1987),28,3035
60. M.Chmielewski, Z.Kałuża; wyniki nie opublikowane
- 61(a)P.Boullanger, J.C.Martin, G.Descotes; J. Heterocycl. Chem. (1975),12,91  
(b)I.D.Blackburne, P.M.Fredericks, D.Guthrie; Aust. J. Chem. (1976),29,381

- (c) J.M.Lancelin, L.Morin-Allory, P.Sinay; J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1984), 355
62. W.Szeja; V Europejskje Sympozjum Węglowodanów (Eurocarb V), Praga, 21-25.08.1989, Abstr. A-127, A-149, A-152
63. B.H.Agarwal, R.M.Diamond; J. Phys. Chem. (1963), 87, 2785
64. M.Chmielewski, I.Fokt, J.Grodner, G.Grynkiewicz, W.Szeja; J. Carbohydrate Chem. (1989), 8, 735
65. M.Rico, J.Santoro; Org. Magn. Resonance (1976), 8, 49
66. A.Zamojski, M.Chmielewski, S.Jarosz; Polish J. Chem. (1981), 55, 1459
67. M.Chmielewski, J.Grodner, C.Bełżecki, R.Urbański; Polish J. Chem. (1992), 66, 813
68. M.Chmielewski, J.Grodner, Wang Fudong, Z.Urbańczyk-Lipkowska; Tetrahedron (1992), 48, 2935
69. E.Dalcanale, F.Montanari; J. Org. Chem. (1986), 51, 567
70. B.O.Lindgren, T.Nilsson; Acta Chemica Scand. (1973), 27, 888
71. P.A.Krapcho; Synthesis (1982), 893
72. P.Äyräs; Tetrahedron Lett. (1970), 47, 4095
73. T.Kurihara, Y.Nakajima, O.Mitsunobu; Tetrahedron Lett. (1976), 2455
74. J.Tsuji, M.Nisar, I.Shimizu; J. Org. Chem. (1985), 50, 3416
75. L.J.Mathias; Synthesis (1979), 561
76. V.C.Sekera, C.S.Marvel; J. Am. Chem. Soc. (1933), 55, 345
77. R.Appel, R.Kleinstück; Chem. Ber. (1974), 107, 5
78. R.K.Sharma, J.L.Fry; J. Org. Chem. (1983), 48, 2112
- 79(a) M.Tencer; Praca doktorska IChO PAN Warszawa 1975  
(b) R.Kawęcki; Praca doktorska IChO PAN Warszawa 1990
80. B.T.Golding, D.R.Hall; J. Chem. Soc., Perkin I (1975), 1517
81. M.Chmielewski, J.Grodner; J. Carbohydrate Chem. (1992), 11, 691
82. F.A.Bouffard, D.B.R.Jonston, B.G.Christensen; J. Org. Chem. (1980), 45, 1130
- 83(a) K.Chiba, M.Mori, Y.Ban; Tetrahedron (1985), 41, 387

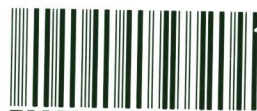
- (b) E. Roets, A. Vlietinck, H. Vanderhaeghe; J. Chem. Soc., Perkin I (1976), 704
- (c) H. P. Isenring, W. Hofheinz; Tetrahedron (1983), 39, 2591
84. J. Ernest, J. Gosteli, R. B. Woodward; J. Am. Chem. Soc. (1979), 101, 6301
85. M. Chmielewski, Z. Kałuża, W. Abramski, J. Grodner, C. Bełżecki, P. Sedmera; Tetrahedron (1989), 45, 227
86. S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, D. B. R. Jonston, B. G. Christensen; J. Am. Chem. Soc. (1978), 100, 313
87. S. M. Schmitt, D. B. R. Jonston, B. G. Christensen; J. Org. Chem. (1980), 45, 1142
88. T. Kametani, S. P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara; J. Am. Chem. Soc. (1980), 102, 2060
89. A. J. Speziale, L. R. Smith, J. A. Fedder; J. Org. Chem. (1962), 27, 30
90. M. L. Wolfrom, A. Thompson; "Methods in Carbohydrate Chemistry" vol II (1963), 53, 211



B Org. 192/93

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

**O-B.192/93**



70000000017281