

JERZY RACZKO

ADDYCJE METALOORGANICZNE DO CHIRALNYCH ALDEHYDÓW ORAZ
STEREOKONTROLOWANE PRZEKSZTAŁCENIA OTRZYMANYCH PRODUKTÓW

A-21-6
K-C-126
K-C-130
K-C-132
K-C-113

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

H. N. W.

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.176/90



70000000017304

WARSZAWA 1990



B Org 176/90

Praca ta powstała pod kierunkiem
Prof. dr hab. Janusza Jurczaka,
któremu pragnę podziękować za
wskazanie tematu i wszechstronną
pomoc i opiekę przy wykonywaniu
oraz opracowywaniu badań.

Praca ta została wykonana w latach 1986-1989 w Instytucie Chemii
Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane:

J. Am. Chem. Soc., **109**, 3981 (1987)

Pol. J. Chem., **61**, 645 (1987)

Bull. Pol. Acad. Sci., **36**, 209 (1988)

Tetrahedron Lett., **29**, 5975 (1988)

J. Org. Chem., **54**, 2495 (1989)

J. Org. Chem., **54**, 3759 (1989)

J. Org. Chem., w druku

Carbohydrate Res., w druku

SPIS TREŚCI:	strona
I. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	1
II. CZĘŚĆ LITERATUROWA	
ADDYCJE METALOORGANICZNYCH POCHODNYCH FURANU DO GRUPY KARBONYLOWEJ	4
II.1. Wstęp	4
II.2. Addycje związków metaloorganicznych do chiralnych aldehydów i ketonów	5
II.2.1. Stereochemia addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej	5
II.2.2. Addycje pochodnych metaloorganicznych do związków alkoksykarbonylowych	9
II.2.3. Addycje związków metaloorganicznych do α -aminoaldehydów	16
II.3. Addycje metaloorganicznych pochodnych furanu do związków karbonylowych	19
III. BADANIA WŁASNE	33
III.1.1. Wprowadzenie	33
III.1.2. Przekształcenie związku <i>anti</i> -4 w <i>syn</i> -5	34
III.1.3. Synteza α,β -nienasyconych ketonów zawierających fragmenty polihydroksylowe o konfiguracji <i>ksylo</i> i <i>likso</i>	36
III.1.4. Synteza i fotooksydacja chiralnych formylowych pochodnych furanu	43
III.2. Reakcje metaloorganicznych pochodnych furanu z α -amino- aldehydami	50
III.2.1. Wprowadzenie	50
III.2.2. Otrzymywanie <i>N,N</i> -dwublokowanych pochodnych α -amino-	

aldehydów	51
III.2.3. Reakcje 2-furylolitu z α -aminoaldehydami	59
III.2.4. Przekształcenia 2-furylokarbinoli zawierających zabezpieczoną funkcję aminową w ułozy	65
III.3. Cykloaddycje aktywowanych dienów-1,3 do <i>N</i> -blokowanych α -aminoaldehydów	70
III.3.1. Wprowadzenie	70
III.3.2. Wysokociśnieniowa [4+2] cykloaddycja 1-metoksybutadienu- -1,3 do <i>N</i> -blokowanych <i>D</i> -alaninali	70
III.3.3. [4+2] Cykloaddycja dienu Danishefsky'ego do <i>N</i> -blokowanych <i>D</i> -alaninali	74
III.3.4. Wpływ grup zabezpieczających funkcję aminową na stereo- chemiczny przebieg reakcji [4+2] cykloaddycji	79
III.3.5. Synteza optycznie czystej purpurozaminy B	82
IV. PODSUMOWANIE	85
V. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	88
VI. LITERATURA CYTOWANA	142

Wykaz stosowanych w tekście skrótów:

Ac	- acetyl
Bu	- butyl
t-Bu	- <i>tert</i> -butyl
BOM	- benzyloksymetylen
BOMCl	- eter chlorometylowo benzylowy
Boc	- <i>tert</i> -butoksykarbonyl
Boc ₂ O	- diwęglan <i>tert</i> -butylu
Bn	- benzyl
Bz	- benzoil
Cbz	- benzyloksykarbonyl
CSA	- kwas kamforosulfonowy
DMAP	- 4-dimetyloaminopirydyna
DEAD	- azadikarboksylan dietylu
DIBAL	- wodorek diizobutyloglinowy
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
Et	- etyl
Eu(fod) ₃	- <i>tris</i> -(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetylo-3,5-oktano- dionato)europ
Fu	- furan
HMPA	- heksametylofosforamid
i-Pr	- izopropyl
Im	- imidazol
Ipc	- izopinokamfenyl
M	- metal
Me	- metyl
MEM	- metoksyetoksymetyl

MOM	- metoksymetyl
MTM	- metylotiometyl
Nu	- nukleofil
Ph	- fenyl
PPTS	- <i>para</i> -toluenosulfonian pirydyny
Pht	- ftaloil
Py	- pirydyna
TFA	- kwas trifluorooctowy
THF	- tetrahydrofuran
THP	- tetrahydropiranyl
Thx	- 1,1,2-trimetylopropyl (teksyl)
TMS	- trimetylosilil
TPP	- trifenylofosfina
Ts	- <i>para</i> -toluenosulfonyl (tosyl)

I. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Otrzymywanie związków organicznych w postaci optycznie czynnej jest jednym z głównych kierunków rozwojowych współczesnej chemii organicznej. Synteza asymetryczna jest szeroko stosowaną metodą streokontrolowanego tworzenia wiązań C-C w cząsteczkach organicznych. W ostatnim dziesięcioleciu to podejście do syntezy organicznej spowodowało ogromny postęp w metodyce wysoce stereoselektywnego kreowania nowych centrów chiralności. Oba te integralnie związane ze sobą procesy stanowią kluczowe zagadnienia w totalnej syntezie złożonych produktów naturalnych. Otrzymywanie czystych enancjomerycznie substancji jest także przedmiotem wzrastającego zainteresowania praktycznego, szczególnie w zakresie produktów farmaceutycznych.

Ważnym elementem w planowaniu i realizacji syntezy związków chiralnych w postaci optycznie czynnej jest wybór substratów. Wiele monosacharydów i ich łatwo dostępnych pochodnych stanowi grupę szeroko stosowanych materiałów wyjściowych do otrzymywania optycznie czynnych związków organicznych.¹⁻³ α -Aminokwasy są drugim ważnym naturalnym źródłem chiralnych substratów, bardzo użytecznych w stereokontrolowanej syntezie organicznej.⁴⁻⁶

W ostatnich latach obserwuje się wzrastające zainteresowanie chiralnymi aldehydami ze względu na rozwój nowych, efektywnych metod kontroli stereochemicznej kilku podstawowych reakcji organicznych, takich jak addycja metaloorganiczna do grupy karbonylowej,⁷⁻⁹ kondensacja aldolowa,^{10,11} reakcja Dielsa-Aldera z karbonyłowymi heterodienofilami,^{12,13} itp.

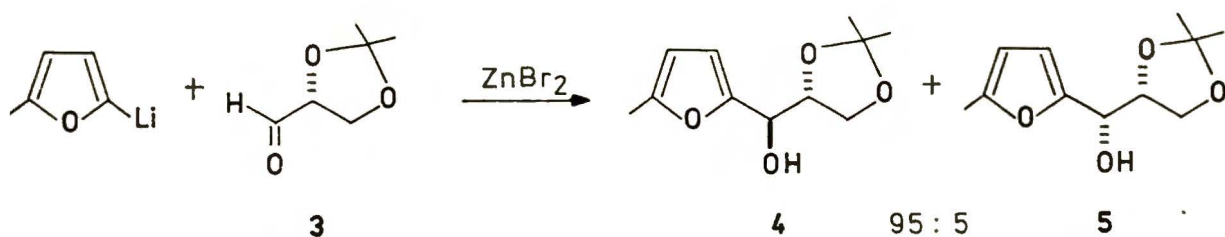
Zabezpieczone α -hydroksy- (1) i α -aminoaldehydy (2) są szczególnie

interesujące ze względu na ich łatwą dostępność w obu formach enancjomerycznych ze źródeł naturalnych (odpowiednio z cukrów i z α -aminokwasów) oraz na skutek obecności w cząsteczce dwóch ważnych funkcji: karbonylowej oraz hydroksylowej lub aminowej (Schemat 1).



Schemat 1

Od szeregu lat w Zespole VIII Instytutu Chemii Organicznej PAN prowadzone są pod kierownictwem prof. Janusza Jurczaka badania nad reakcjami furanu i jego pochodnych ze związkami karbonylowymi. W ramach tych badań stwierdzono,^{14,15} że litowa pochodna 2-metylofuranu reaguje z aldehydem 2,3-*O*-izopropylideno-D-glicerynowym (3) wobec stechiometrycznej ilości bromku cynku, dając z wysoką wydajnością i doskonałą *anti*-selektywnością produkt 4, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami Mukaiyamy¹⁶ (Schemat 2).



Schemat 2

Związek 4 posłużył jako dogodny chiralny substrat w stereokontrolowanej syntezie α,β -nienasyconych ketonów za-

wierających fragment polihydroksylowy o konfiguracji *rybo* lub *arino*.^{14,15} Wstępnym zadaniem w niniejszej pracy było rozwinięcie tej metodyki, otwierające możliwości syntezy analogicznych α,β -nie-nasyconych ketonów o konfiguracji *ksylo* i *likso*.¹⁵

W dalszych etapach pracy doktorskiej zaplanowałem zastosowanie przedstawionej wyżej reakcji do otrzymywania pochodnych typu 4 i 5, wychodząc z furanu i użycie ich po odpowiedniej funkcjonalizacji do reakcji fotooksydacji.

Kolejnym problemem, którego rozwiązanie stanowiłoby poważny krok w rozwoju opracowywanej metodyki, było zastosowanie odpowiednio blokowanych α -aminoaldehydów jako chiralnych substratów w reakcji addycji metaloorganicznej. Postanowiłem zbadać zarówno monoblokowane związki typu 2 ($R^1=H$, R^2 =grupa zabezpieczająca) jak i pochodne zawierające dwie grupy zabezpieczające na atomie azotu. Oczekiwałem, że uzyskane wyniki pozwolą na zdefiniowanie wpływu sposobu zabezpieczania funkcji aminowej w α -aminoaldehydach na stereochemiczny przebieg reakcji. Planowaną konsekwencją powyższych badań było porównanie ich wyników ze stereochemicznymi rezultatami użycia *N,N*-diblokowanych α -aminoaldehydów jako heterodienofili w reakcjach [4+2] cykloaddycji, szczególnie cyklokondensacji typu Danishefsky'ego katalizowanych kwasami Lewisa.^{17,18}

Z przedstawionych założeń wynika jednoznacznie generalny cel niniejszej pracy, który sformułować można jako poszukiwanie ogólnych zasad kontroli stereochemicznego przebiegu reakcji addycji metaloorganicznej oraz [4+2] cykloaddycji do chiralnych aldehydów, co w konsekwencji umożliwić powinno bardziej racjonalne planowanie syntez totalnych pewnych typów związków naturalnych.¹⁹

II. CZĘŚĆ LITERATUROWA

ADDYCJE METALOORGANICZNYCH POCHODNYCH FURANU DO GRUPY KARBONYLOWEJ

II.1. Wstęp

Pośród wielu metod syntezy prowadzących do utworzenia nowego wiązania C-C, jedną z najważniejszych jest nukleofilowa addycja związków metaloorganicznych do grupy karbonylowej.

Historia związków metaloorganicznych sięga początków istnienia nowożytnej chemii organicznej. Pierwszym znanym związkiem tego typu był arsenek metylu AsMe_3 , otrzymany w roku 1760 przez Cadeta de Gassicourt. Natomiast pierwszym związkiem metaloorganicznym zastosowanym w syntezie był dietylocynk, otrzymany w 1849 roku przez Franklanda.^{20,21} Jednak dopiero odkrycie przez Barbiera i Grignarda halogenków alkilomagnezowych w roku 1898^{22,23} otworzyło nową epokę w historii chemii metaloorganicznej. W szybkim tempie rosła liczba doniesień o nowych typach związków metaloorganicznych i ich zastosowaniu w syntezie. Chociaż obecnie znane są organiczne pochodne prawie wszystkich występujących w przyrodzie metali, to wciąż największe zastosowanie mają związki organiczne magnezu, cynku, miedzi, cyny i krzemu, które poznane zostały najwcześniej.

Użycie chiralnych związków karbonylowych w reakcjach ze związkami metaloorganicznymi, stworzyło możliwości dogodnej syntezy wielu produktów naturalnych w optycznie czystej formie. Otrzymano w ten sposób na drodze syntezy totalnej wiele cukrów,^{24,25} feromonów,^{26,27} czy antybiotyków.^{28,29}

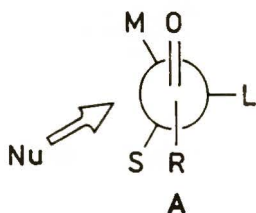
Nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną jest wykorzystanie chiralnych związków metaloorganicznych jako katalizatorów, pozwalające na uzyskanie wysokich nadmiarów enancjomerycznych w reakcjach addycji nukleofilowej do prochiralnych aldehydów i

ketonów.³⁰ Właśnie ten kierunek badań metaloorganicznych addycji do związków karbonylowych wydaje się mieć największe perspektywy rozwoju. Liczba publikacji dotyczących zastosowań związków metaloorganicznych w syntezie nieustannie wzrasta, co świadczy o zainteresowaniu tym tematem coraz większej liczby zespołów badawczych.

II.2. Addycje związków metaloorganicznych do chiralnych aldehydów i ketonów

II.2.1. Stereochemia addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej

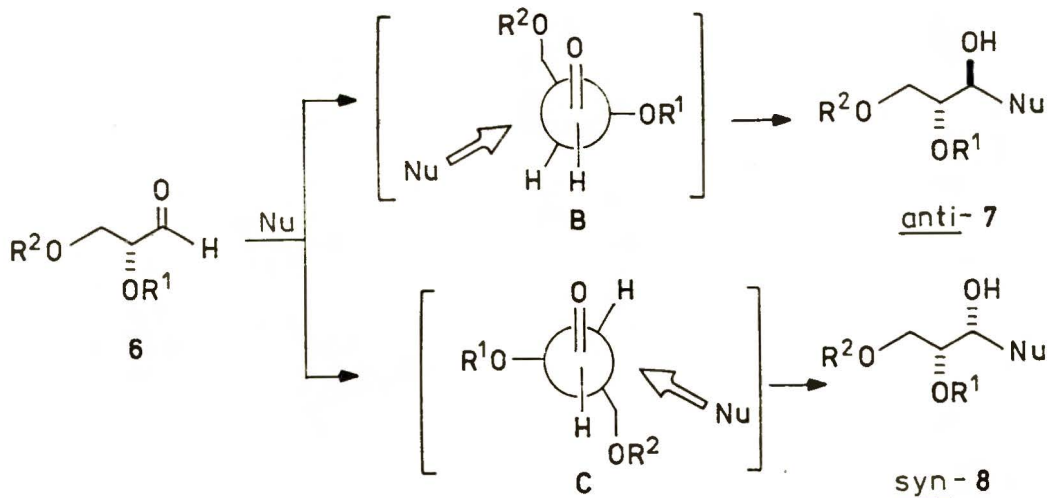
W związkach karbonylowych zawierających przynajmniej jedno centrum chiralności, obie "strony" grupy karbonylowej są diastereotopowe. Addycja C-nukleofila (np. związku metaloorganicznego) prowadzi zatem do powstania dwóch diastereoizomerów w niejednakowej ilości. Jakkolwiek zjawisko to obserwowano od blisko stu lat,³¹ dopiero w latach pięćdziesiątych podjęto próby jego systematyzacji.³² W wyniku dyskusji prowadzonych głównie przez Crama,³²⁻³⁵ Cornfortha,³⁶ Karabatsosa³⁷ i Felkina,³⁸ zaproponowano kilka stereochemicznych modeli stanów przejściowych reakcji addycji nukleofilowej. Spór rozstrzygnięty został przez Anha,^{39,40} który obliczył energię wszystkich proponowanych stanów przejściowych metodą "ab initio". Modelem o najniższej energii okazał się ten zaproponowany przez Felkina,³⁸ w którym najbardziej uprzywilejowany stan przejściowy leży prawie w minimum energetycznym. Według Felkina, atak odczynnika nukleofilowego na grupę karbonylową kontrolowany jest jedynie czynnikami sterycznymi (Schemat 3).



Schemat 3

W najtrwalszej konformacji wiązanie $C_{\alpha}-OR^1$ jest prostopadłe do wiązania $C=O$, a nukleofil zbliża się od strony przeciwległej do największego przestrzennie podstawnika. Jedyną poprawką wniesioną przez Anha, była zmiana kąta pomiędzy zbliżającym się nukleofilem a grupą karbonylową na większy od 90° , zgodnie z koncepcją trajektorii podejścia zaproponowaną przez Bürgiego i Dunitza.⁴¹

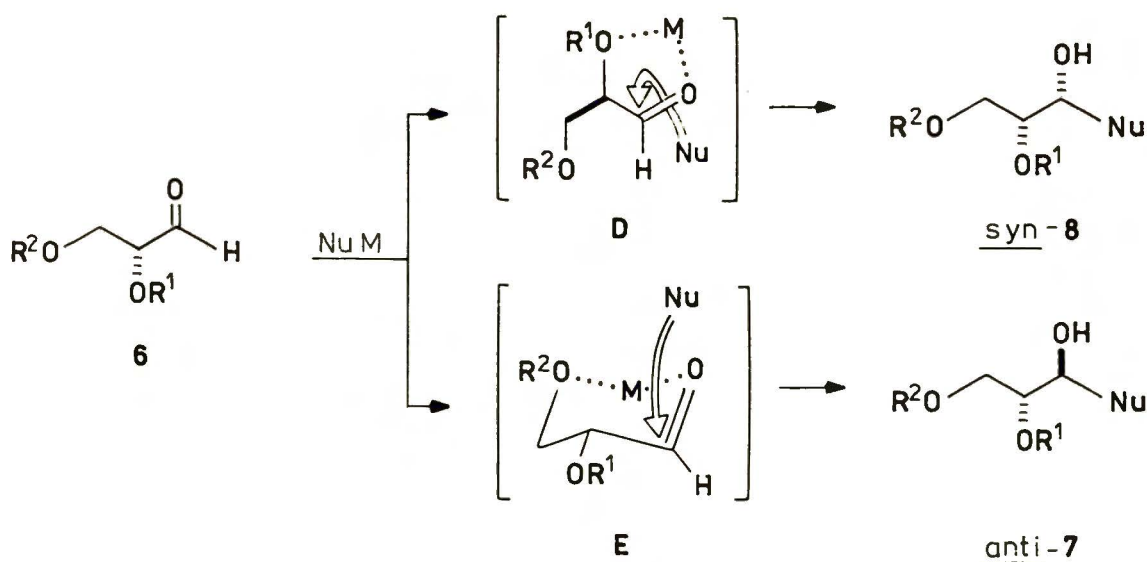
Schemat 4 przedstawia analizę przebiegu reakcji addycji nukleofilowej do związku α -alkoksykarbonylowego 6.



Schemat 4

W stanie przejściowym B oddziaływania steryczne pomiędzy nukleofilem i atomem wodoru są znacznie słabsze niż te, pomiędzy nukleofilem a ugrupowaniem CH_2OR^2 (model C). Tak więc stan przejściowy B jest uprzywilejowany energetycznie w stosunku do stanu przejściowego C. W wyniku omawianej reakcji jako główny produkt powstać powinien związek 7, o względnej relacji podstawników *anti* (według nomenklatury Masamune⁴²), zaś produktem ubocznym będzie związek 8 o relacji *syn*.

W przypadku użycia jako nukleofila związku metaloorganicznego, atomy tlenu (lub inne heteroatomy zawarte w związku karbonylowym) mogą kompleksować atom metalu i tworzyć pięcio- lub sześciocząłowe układy chelatujące (Schemat 5).

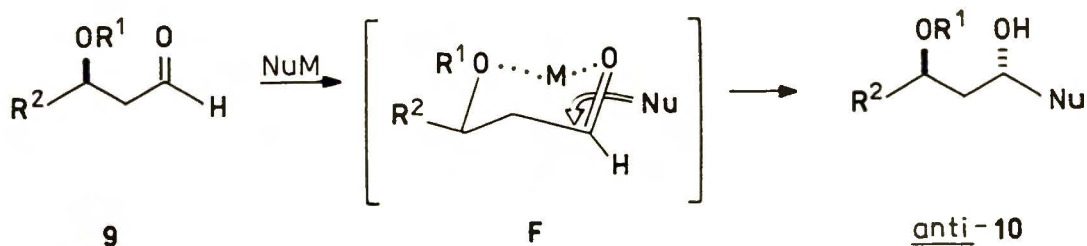


Schemat 5

W wyniku addycji nukleofila, przebiegającej od strony mniejszej zawady przestrzennej, w przewadze powinien powstawać związek *syn*-8 wynikający ze stanu przejściowego D (tak zwany produkt

α -chelatawania) lub związek *anti*-7 dla stanu przejściowego E (produkt β -chelatawania).

Jeżeli centrum chiralności znajduje się w pozycji β do grupy karbonylowej jak w związku 9, możliwe jest utworzenie chelatu sześciocznego F (Schemat 6).



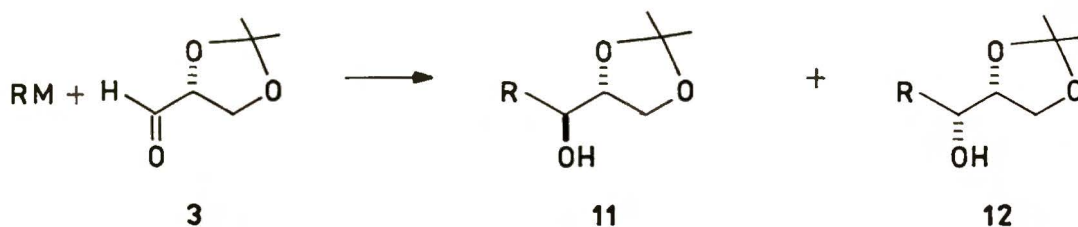
Schemat 6.

Atak nukleofila na grupę karbonylową następuje zza płaszczyzny tak, że w wyniku reakcji powstaje w przewodzie diastereoizomer *anti*-10.

Udział poszczególnych modeli w interpretacji stereochemicznego przebiegu reakcji jest trudny do określenia ze względu na często nieselektywny jej przebieg oraz możliwość tworzenia tego samego diastereoizomeru według różnych stanów przejściowych (np. B i E). Może to wskazywać na udział jednocześnie dwóch lub więcej stanów przejściowych odpowiedzialnych za stereochemiczny przebieg tej samej reakcji addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej.

II.2.2. Addycje pochodnych metaloorganicznych do związków alkoksykarbonylowych

Aldehyd 2,3-*O*-izopropylideno-D-glicerynowy **3** jest jednym ze związków karbonylowych najczęściej stosowanych w syntezie asymetrycznej.⁴³ Jego reakcje ze związkami metaloorganicznymi zostały wszechstronnie zbadane przez Mulzera i Angermanna⁴⁴ (Schemat 7). Uzyskane w tych badaniach wyniki, wskazujące na zależność stereoselektywności reakcji od rodzaju związku metaloorganicznego przedstawione są w Tabeli 1.



Schemat 7

Zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami,⁴⁵ reakcje addycji metaloorganicznej do związku **3** bieżą z niewielką stereoselektywnością dla pochodnych litu i magnezu. Zastosowanie związków cynko- i tytanoorganicznych znacznie zwiększa stereoselektywność na korzyść produktu *anti*-**11**, co wskazuje na przebieg reakcji z dużym udziałem stanów przejściowych B lub E. Jedynym trudnym do wyjaśnienia wyjątkiem jest tu $\text{PhTi}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, dla którego w reakcji z aldehydem **3** diastereoizomerem powstającym w przewadze (91:9) jest *syn*-**12**. Zamiana substratu **3** na aldehyd

1,2-di-*O*-benzylo-*D*-glicerynowy daje jednak w tych warunkach oczekiwany produkt o konfiguracji względnej *anti* ze stereoselektywnością 83:17.⁸

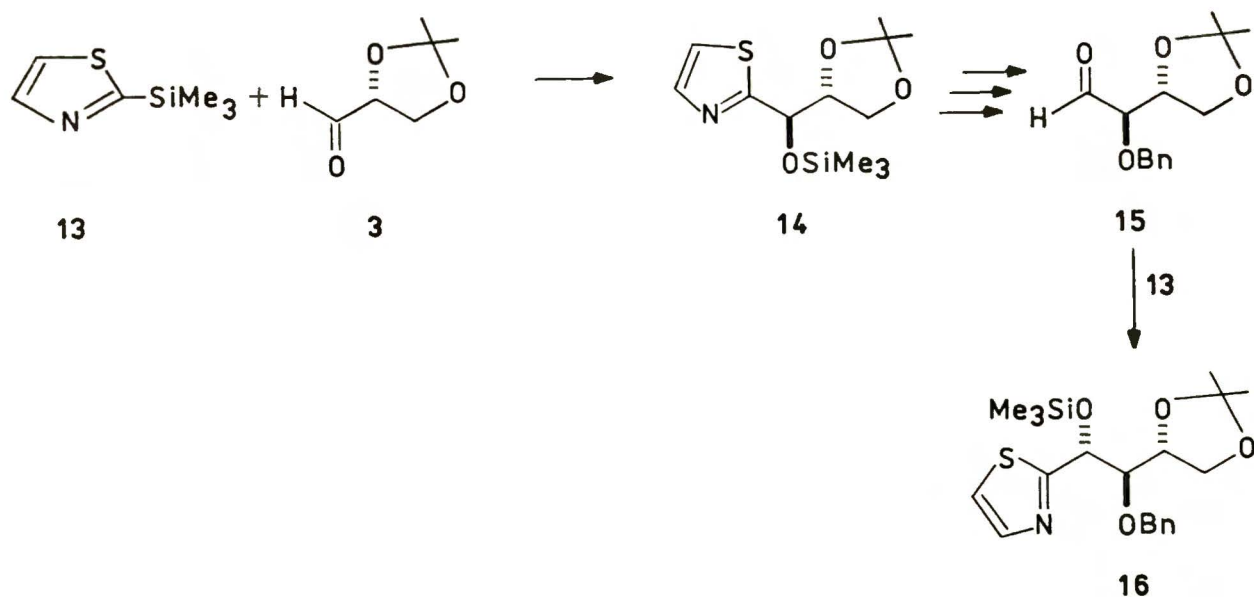
Tabela 1. Reakcje odczynników metaloorganicznych RM z aldehydem 3

R	M	Wyd[%]	11 : 12
Ph	Li	88	48:52
Ph	MgBr	85	48:52
Ph	Zn _{1/2}	46	79:21
Ph	Ti(Oi-Pr) ₃	79	9:91
Me	Li	60	60:40
Me	MgBr	57	67:33
n-Bu	Li	83	69:31
n-Bu	MgBr	86	75:25
n-Bu	Ti(Oi-Pr) ₃	40	90:10
allil	MgBr	89	60:40
allil	Ti(OiPr) ₃	72	71:29
allil	Zn _{1/2}	65	91:9

Innym znanym z literatury przykładem wysokiej (95:5) *anti*-stereoselektywności jest reakcja aldehydu 3 z bromkiem hept-6-enylomagnezowym, przeprowadzana w mieszaninie THF i HMPA.⁴⁶ Podobne wyniki w reakcjach z aldehydem 1,2-di-*O*-benzylo- lub 1,2-*O*-izopropylideno-*D*-glicerynowym (3) uzyskali Macdonald i Mead.⁸ Oprócz związków litu, magnezu i tytanu zastosowali oni związki miedziorganiczne z dodatkiem bromku magnezu, otrzymując wysoką *syn*-stereoselektywność (od 96:4 do 98:2) dla pochodnych metaloorganicznych z grupami metylowymi, fenyłowymi i winylowymi z

aldehydem 1,2-di-O-benzylo-D-glicerynowym. Pochodna izopropylidenowa aldehydu D-glicerynowego (3) dawała jednak gorsze rezultaty, odmiennie niż w pracach japońskich,^{47,48} gdzie w reakcjach aldehydu 3 z czystymi związkami miedziorganicznymi uzyskano wysokie nadmiary diastereoizomeru syn, od 10:1 dla cykloheksylomiedzi do ponad 99:1 dla fenylomiedzi i jej *para* podstawionych pochodnych. Wyniki te wskazują na przebieg reakcji według pięcioczłonowego chelatowanego stanu przejściowego D, co może wiązać się z większą zdolnością miedzi do tworzenia α -chelatów w porównaniu z magnezem, litem lub cynkiem.

Wysoka (ponad 95:5) *anti*-stereoselektywność została zaobserwowana w reakcji aldehydu 3 z 2-(trimetylosililo)-tiazolem 13⁴⁹ (Schemat 8).

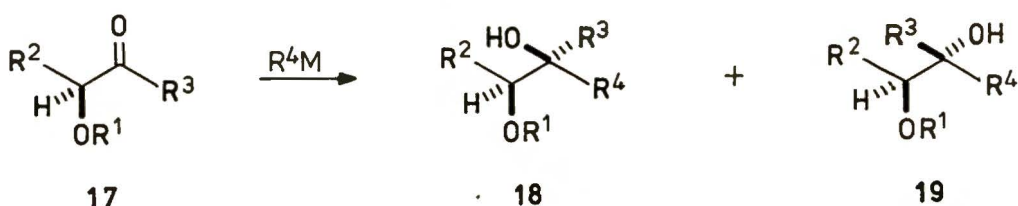


Schemat 8

Pierścień tiazolowy w związku 14 jest prekursorem grupy aldehydowej,^{50,51} która zostaje odtworzona w sekwencji kilku reakcji polegających na *N*-metylowaniu atomu azotu, redukcji borowodorkiem sodowym do tiazolidyny i jej hydrolizie chlorkiem rtęciowym do aldehydu 15. Odtworzenie grupy aldehydowej pozwala na dalszą, równie selektywną homologację łańcucha polihydroksylowego o względnej konfiguracji *anti* kolejno generowanych centrów chiralności.^{49,52}

Równie wysoką (ponad 95:5) *anti*-selektywność uzyskano w reakcji aldehydu 3 z mieszanym związkiem metaloorganicznym wyższego rzędu $[\text{CH}_2=\text{C}(\text{SiMe}_3)\text{Cu}(\text{Me})\text{CN}]\text{LiMgBr}$,⁴⁸ podczas gdy zastosowanie do tej reakcji 1-(trimetylosililo)miedzi prowadziło do produktu *syn* z selektywnością 98:2.⁴⁷

Kierunek indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji związków metaloorganicznych do chiralnych związków α -alkoksykarbonylowych zależy również od struktury substratu i reagenta. Zademonstrowali to Still i McDonald,⁵³ badając addycję różnorodnych związków metaloorganicznych do α -alkoksyketonów typu 17. (Schemat 9, Tabela 2)



Schemat 9

Tabela 2. Reakcje odczynników metaloorganicznych z ketonami 13

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	M	18:19
MEM	C ₇ H ₁₅	Me	n-Bu	Li	0.7: 1
MEM	C ₇ H ₁₅	Me	n-Bu	MgBr	>100: 1
MOM MTM BOM	C ₇ H ₁₅	Me	n-Bu	MgBr	>100: 1
Bn	C ₇ H ₁₅	Me	n-Bu	MgBr	200: 1
THP	C ₇ H ₁₅	Me	n-Bu	MgBr	3: 1
MEM	C ₇ H ₁₅	n-Bu	Me	MgBr	1:100
BOM	C ₂ H ₄ OSiMe ₂ ^t -Bu	Me	CH ₂ C(Me)CH ₂ CH ₂	MgBr	50: 1
BOM	C ₂ H ₄ OSiMe ₂ ^t -Bu	CH ₂ C(Me)CH ₂ CH ₂	Me	MgBr	1:50

W omawianym typie reakcji pochodne organiczne litu nie reagowały stereoselektywnie, natomiast wysoka selektywność dla związków Grignarda spadała dramatycznie, lub ulegała nawet odwróceniu przy zwiększaniu zawady przestrzennej grupy zabezpieczającej (THP) lub podstawnika R⁴ przy grupie karbonylowej (n-butyl, izopentenyl). Tłumaczono to trudnością w tworzeniu pięciocząłowych chelatów, wywołaną zawadą przestrzenną substratu. We wszystkich reakcjach najlepsze rezultaty uzyskiwano dla THF jako rozpuszczalnika, a podwyższanie temperatury tylko nieznacznie wpływało na stereoselektywność.

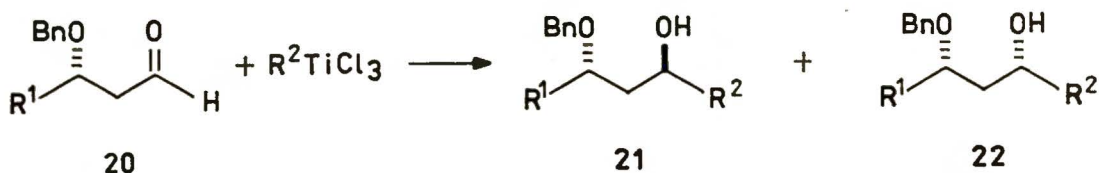
Wpływ wielkości i charakteru grupy zabezpieczającej z chelatującego (Bn, MOM, BOM, Ph) na steryczny (t-BuMe₂Si, Tr) został dobrze zilustrowany przez Reetza i Hülmana,⁵⁴ którzy poprzez zmianę zabezpieczenia z fenyłowego na dimetylo-



t-butylosililowe otrzymali odwrócenie kierunku reakcji addycji triizopropoksymetylotytanu do α -alkoksyketonu typu 17 (od 99:1 dla produktu α -chelataowania do 1:99 na korzyść produktu Felkina). Podobne zjawisko obserwowali również inni autorzy.^{7,53,55,56}

Wysoki stopień indukcji asymetrycznej obserwowany w reakcjach α -alkoksyketonów z odczynnikami metaloorganicznymi, jest znacznie trudniejszy do uzyskania w przypadku zastosowania α -alkoksyaldehydów. Tłumaczy się to niższą zasadowością Lewisa aldehydów oraz wyższą energią orbitali molekularnych Π^* ketonów, co ułatwia nakładanie się orbitali $\Pi^*_{C=O}$ i σ^*_{C-M} .

Rozpatrzmy teraz przypadek, gdy centrum chiralności jest położone w pozycji β do grupy karbonylowej. Wtedy kontrola indukcji asymetrycznej 1,3 jest utrudniona w przypadku organicznych związków litu i magnezu, prowadząc do produktów z niską stereoselektywnością. Reetz i Jung⁵⁷ zastosowali związki tytanoorganiczne typu R^2TiCl_3 do reakcji z aldehydem 20 (Schemat 10). Wyniki tych reakcji, wskazujące na wysoką *anti*-stereoselektywność i tłumaczone tworzeniem sześcioczłonowych układów chelatujących typu F, przedstawione są w Tabeli 3.



Schemat 10

Tabela 3. Reakcje odczynników metaloorganicznych R^2TiCl_3

Reagent	R^1	R^2	21 : 22
$MeTiCl_3$	Me	Me	9 : 10
$TiCl_4/allyl\ TMS$	Me	allyl	95 : 5
$TiCl_4/Zn(n-Bu)_2$	Me	n-Bu	90 : 10
$MeTiCl_3$	n-Bu	Me	91 : 9
$TiCl_4/allyl\ TMS$	n-Bu	allyl	95 : 5
$TiCl_4/CH_2=C(Me)CH_2TMS$	n-Bu	$CH_2=C(Me)CH_2$	99 : 1

Równie dobre wyniki w tej samej reakcji uzyskano dla cynowych pochodnych allilosililowych.^{58,59}

Ciekawe wyniki dla reakcji addycji związków typu R_2CuLi do β -alkoksyaldehydów uzyskali Still i Schneider.⁷ Jednak w tym przypadku wysoka *anti*-stereoselektywność dramatycznie spadała przy zmianie konfiguracji na centrum chiralności w położeniu β .

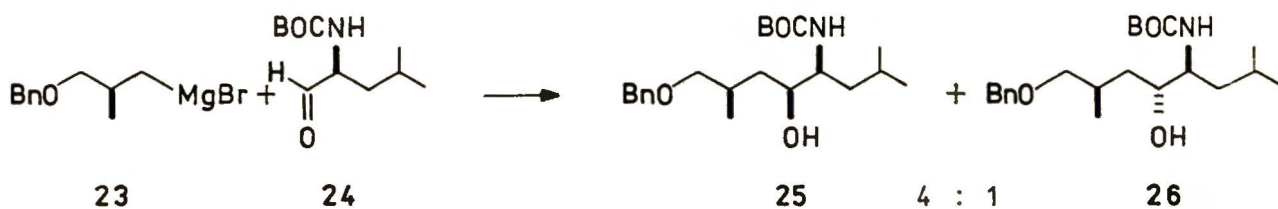
Problem kontroli indukcji asymetrycznej w reakcjach addycji nukleofilowej do związków karbonylowych, mimo niewątpliwego postępu, nadal wymaga rozszerzenia badań, systematyzacji uzyskiwanych rezultatów oraz głębszych opracowań teoretycznych.

II.2.3. Addycje związków metaloorganicznych do α -aminoaldehydów

Enancjomerycznie czyste α -aminoaldehydy i ich zastosowanie w syntezie asymetrycznej są przedmiotem szerszego zainteresowania zaledwie od kilku lat. Trudności w otrzymaniu optycznie czystych α -aminoaldehydów^{60,61} i wynikająca stąd konieczność stosowania ich w formie *N*-zabezpieczonych pochodnych sprawiły, że dotąd zgromadzono niewiele przykładów na ich zastosowanie w reakcjach addycji nukleofilowej do grupy karbonylowej.

Reakcje α -aminoaldehydów ze związkami magnezoorganicznymi przebiegają zwykle z niewielką stereoselektywnością. Na przykład w wyniku addycji bromku winylomagnezowego do *N*-Boc-L-fenylalaninalu w temperaturze -78°C , otrzymano mieszaninę związków *syn* i *anti* w proporcji 56:42.⁶² Przeprowadzenie tej reakcji w temperaturze pokojowej nieznacznie poprawia stereoselektywność (do 7:3) na korzyść produktu α -chelatowania -*syn*.

Nieco lepsze rezultaty osiągnięto w reakcji związku magnezoorganicznego 23 z *N*-Boc-L-leucynalem 24⁶³ (Schemat 11).



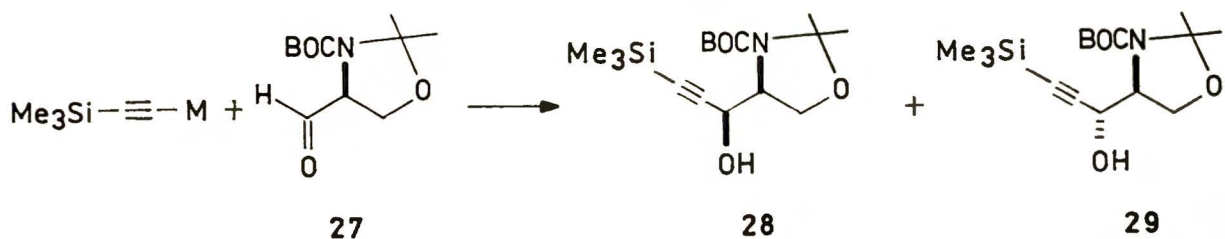
Schemat 11

Działając bromkiem (Z)-3-pentadecenylomagnezowym na *O*-acetylo-*N*-ftaloilo-L-serynal, Saitoh i współpracownicy otrzymali produkt

o konfiguracji *anti* ze stereoselektywnością 7:1 i z niespełną 20% wydajnością.⁶⁴ Zbliżone lub gorsze stereoselektywności osiągnięto w reakcjach tego samego aldehydu ze związkami glinoorganicznymi.⁶⁵⁻⁶⁷

Wysoką stereoselektywność osiągnęli natomiast Dondoni i współpracownicy⁶⁸ w reakcji *N,O*-izopropylideno-*N*-Boc-L-serynalu 27⁶⁹ z 2-(trimetylosililo)-tiazolem 13. W wyniku addycji powstawał produkt *anti* z selektywnością 98:2.

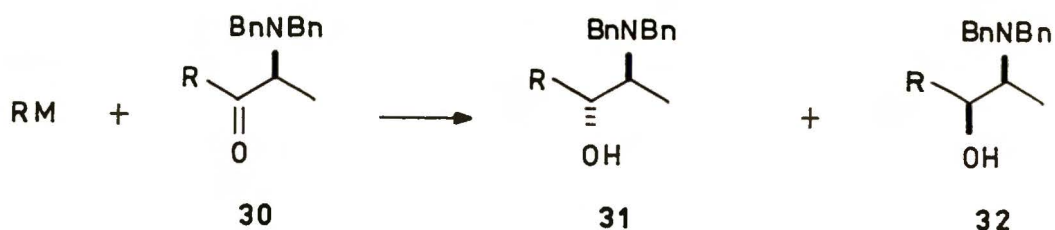
Pełną kontrolę indukcji asymetrycznej uzyskał Harold⁷⁰ w reakcji pochodnych 2-(trimetylosililo)-etynylometaloorganicznych z aldehydem 27 (Schemat 12).



Schemat 12

Pochodna litowa podczas reakcji prowadzonej w THF z dodatkiem HMPA daje produkt *anti*-29 z selektywnością 20:1. Natomiast pochodna miedziowa w reakcji prowadzonej w mieszaninie THF i Me_2S , daje z taką samą selektywnością związek *syn*-28.

Najbardziej systematyczne badania reakcji związków metaloorganicznych z α -aminoaldehydami prowadzili Reetz i współpracownicy⁷¹, którzy obserwowali wpływ rodzaju metalu na kierunek indukcji asymetrycznej w addycji nukleofilowej do *N,N*-dibenzylowej pochodnej L-alaninalu 30 (Schemat 13). Wyniki tych badań przedstawione są w Tabeli 4.



Schemat 13

Tabela 4. Reakcje odczynników metaloorganicznych RH z aldehydem 30

Reagent	T/t [°C/h]	Wyd. [%]	31	32
MeMgI	0/1	87	95	5
MeLi	-10/1	91	91	9
MeTi(Oi-Pr) ₃	20/5	78	97	3
PhMgBr	0/1	85	97	3
EtMgBr	0/1	85	95	5
i-PrMgBr	0/1	75	>97	<3
t-BuMgBr	0/1	72	95	5
t-BuLi	-60/1	88	>97	<3
MeTiCl ₃	-78→-30/6	82	6	94
(Me) ₂ CuLi	-78/4	80	75	25
MeCeCl ₂	-78→-20/2	70	90	10
allilTi(NEt ₂) ₃	-78/4	74	96	4
allilSiMe ₃ /SnCl ₄	-78/2	85	16	84

W wyniku przedstawionej wyżej reakcji dla większości związków metaloorganicznych osiągnięto wysoką *anti*-stereoselektywność.

Jedynie zastosowanie reagentów będących bardzo silnymi kwasami Lewisa, jak MeTiCl_3 i $(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)\text{SnCl}_3$, pozwoliło na uzyskanie w przewodzie produktu α -chelatowania, związku *syn*-32. Podobne rezultaty osiągnął Reetz dla *N,N*-dibenzylowych pochodnych innych α -aminoaldehydów a także w ich reakcjach z cyjankiem trimetylosililowym.^{71,72}

Wszystkie opisane wyniki dają się uzasadnić skłonnością pojedynczo *N*-blokowanych α -aminoaldehydów do tworzenia pięcioczłonowych chelatów typu D w stanie przejściowym. W przypadku podwójnie zablokowanych pochodnych, reagują one zgodnie z modelem Felkina,³⁸ a opisane dla związków organicznych miedzi, tytanu i cyny wyjątki tłumaczone są bądź wpływem α -chelatowania, bądź odwołują się do modelu stanu przejściowego Cornfortha,³⁶ w którym grupy aminowa i karbonylowa znajdują się w położeniu antiperiplanarnym.

II.3. Addycje metaloorganicznych pochodnych furanu do związków karbonylowych

Pierścień furanowy jest elementem występującym w strukturze wielu produktów naturalnych jak steroidy,^{73,74} alkaloidy^{75,76} czy terpeny.^{77,78} Jest on również elementem strukturalnym wielu syntetycznych związków organicznych stosowanych jako środki ochrony roślin^{79,80} bądź użyteczne w lecznictwie farmaceutyki.⁸¹ Łatwa transformacja pierścienia furanowego do związków typu butenolidów,^{82,83} uloz,⁸⁴ czy α,β -nienasyconych pochodnych karbonylowych,⁸⁵ a także zdolności związków furanowych do wstępowania w reakcję Dielsa-Aldera,⁸⁶ stwarzają możliwości wielu zastosowań

syntetycznych. Wprowadzenie pierścienia furanowego do cząsteczki można przeprowadzić wieloma metodami,⁸⁷ z których jedną z najbardziej efektywnych jest addycja pochodnej metaloorganicznej furanu do grupy karbonylowej. W chwili obecnej znany jest cały szereg połączeń furanu z różnymi metalami, których reprezentatywne przykłady przedstawione są w Tabeli 5.

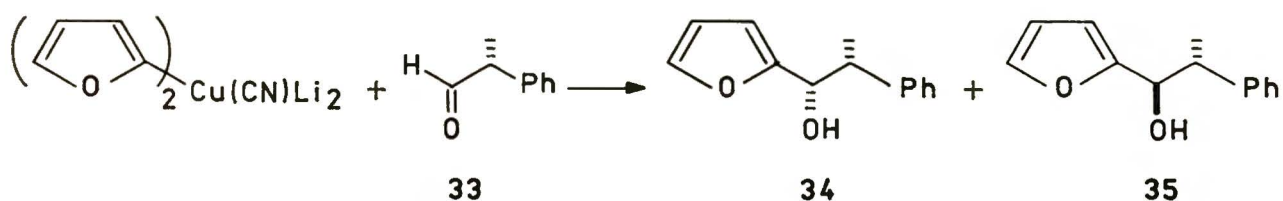
Tabela 5. Zastosowanie pochodnych metaloorganicznych furanu w syntezie

Związek metaloorg.	Przykłady zastosowań w syntezie organicznej	Odnosińnik lit.
FuLi	addycje do grupy karbonylowej, laktonów, alkoholi, tiolaktonów, hydrazonów, nitryli, eterów oksymowych, w addycji Michaela, podstawienie halogenu w halogenkach organicznych, do syntezy innych metaloorganicznych pochodnych furanu	88, 89, 90 91, 92, 93 94, 95, 96 97, 98 i inne
FuZnX	Podstawienie halogenu w halogenkach organicznych, do syntezy innych metaloorganicznych pochodnych furanu	94, 99, 100, 101
Fu ₂ Cu(CN)Li ₂	addycje do grupy karbonylowej, otwieranie epoksydów, podstawienie halogenu, addycja do β-O-winylosulfonów, addycja Michaela.	95, 102,
Fu ₂ CuLi	addycja do grupy karbonylowej, otwieranie epoksydów, addycja Michaela, podstawienie halogenu	103, 104, 105
Fu ₃ CuLi ₂		
FuHgX, Fu ₂ Hg	podstawienie halogenu, stereoselektywna synteza C-glikozydów, do syntezy innych metaloorganicznych pochodnych furanu	106, 109, 107, 108
FuSnR ₃	do syntezy innych metaloorganicznych pochodnych furanu i halogenopochodnych furanu, podstawienie halogenu	109, 90, 110

Tabela 5 c.d.

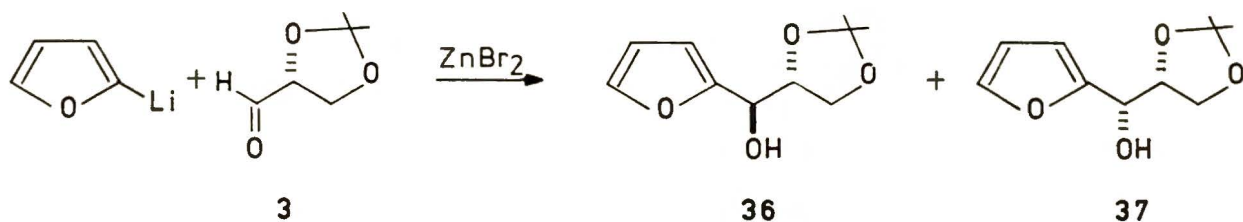
FuBR ₃	w syntezie butenolidów, jako ligand w chiralnych boranach	111, 112 113
FuSiR ₃	elektrofilowe podstawienie pierścienia, synteza butenolidów	114, 115, 116
FuPb(OAc) ₃	alkilowanie ketonoestrów	109
FuAlEt ₂	podstawienie fluoru w syntezie C-glikozydów	96
FuCu	podstawienie halogenu, kompleksy Meisenheimera	117, 118
FuMgX	do syntezy innych metaloorganicznych pochodnych furanu	100
Fu ₃ SnLi ₃ dio- ksan	synteza i struktura krystaliczna	89
FuMR _x	furan jako ligand w kompleksach metali	119, 120 121, 122

Mimo dużej różnorodności metaloorganicznych pochodnych furanu, w reakcjach addycji do grupy karbonylowej stosuje się głównie związki litowe. Wyjątkiem jest otrzymany oryginalnie przez Lipshutza i współpracowników a pokazany na Schemacie 14 związek miedziolitowy wyższego rzędu, który w wyniku reakcji z aldehydem **33** daje mieszaninę produktów *syn*-**34** i *anti*-**35** w proporcji 9:1.⁹⁵ W przypadku użycia w tej reakcji furylolitu jako odczynnika metaloorganicznego otrzymuje się analogiczne produkty z podobną *syn*-selektywnością.



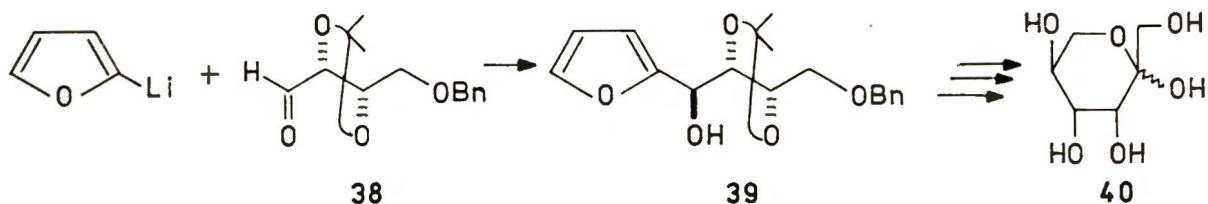
Schemat 14

Najbardziej szczegółowo zbadaną addycją metaloorganicznych pochodnych furanu do grupy karbonylowej jest reakcja furylolitu i jego pochodnych z aldehydem 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowym **3**, opracowana oryginalnie przez Mukayiamę i współpracowników.¹⁶ Pokazana na Schemacie 15 reakcja przebiegająca wobec równomolowej ilości bromku cynku, prowadzi z wydajnością 75% do mieszaniny produktów **36** i **37** z wysoką (95:5) *anti*-stereoselektywnością.



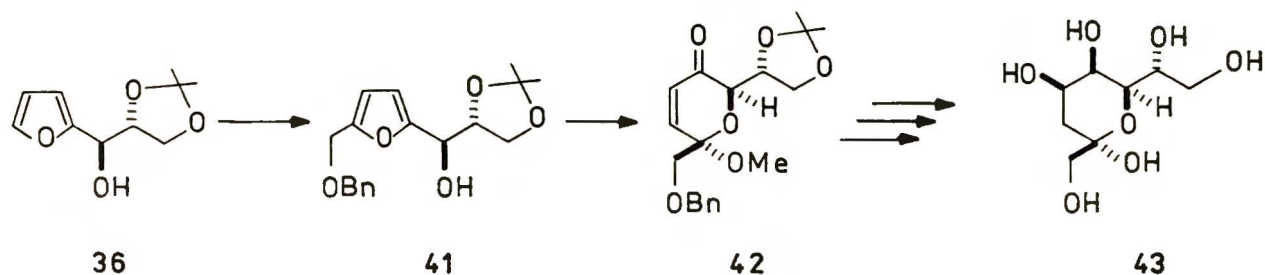
Schemat 15

Autorzy postulują w pierwszym etapie tej reakcji tworzenie się furylocynku, który następnie reaguje z aldehydem **3** poprzez β -chelatowany stan przejściowy typu E, odpowiedzialny za wysoką *anti*-selektywność. Bardzo wysoką *anti*-stereoselektywność (98:2) zaobserwowano w reakcji addycji furylolitu do aldehydu **38**, prowadzonej w analogicznych warunkach jak poprzednio. Powstający z wysoką wydajnością związek *anti*-**39** został następnie przekształcony w L-tagatozę **40**,¹²³ występującą w przyrodzie ketozę o dużym znaczeniu immunologicznym (Schemat 16).



Schemat 16

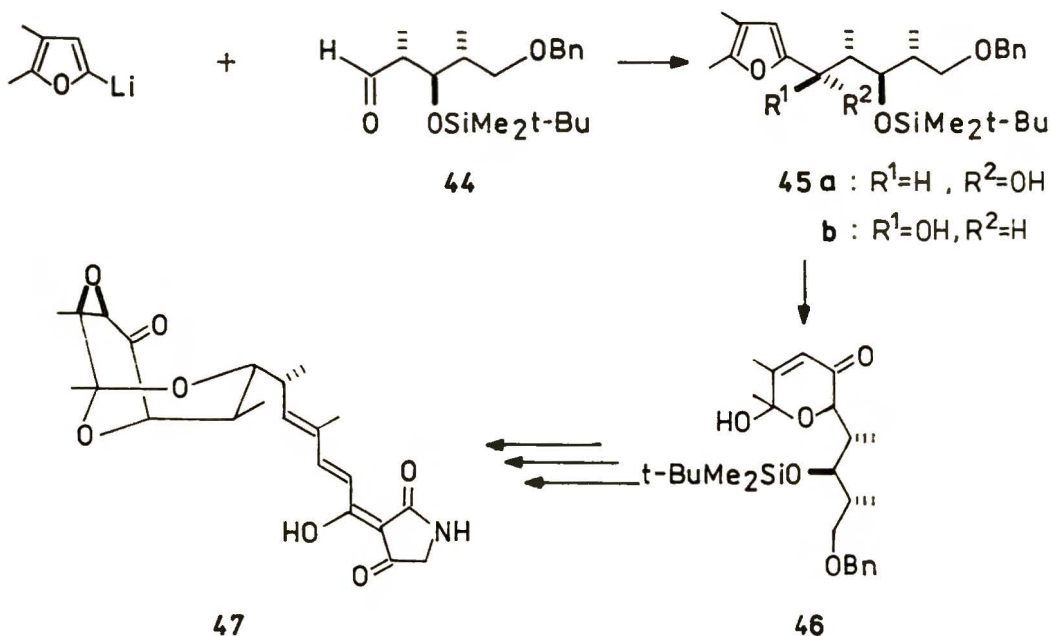
Opracowana przez Mukaiyamę metoda, znalazła szerokie zastosowanie w syntezach wielu produktów naturalnych, głównie cukrów. Na przykład związek *anti*-36 został wykorzystany do wydajnej syntezy D-rybulozy.¹⁶ Ten sam związek *anti*-36 posłużył Martinowi i Zinkemu¹²⁴ jako substrat w totalnej syntezie kwasu 3-deoksy-D-manno-2-oktulozowego 43, zwanego potocznie KDO, ważnego składnika strukturalnego lipopolisacharydów (Schemat 17).



Schemat 17

Autorzy otrzymali związek 36 metodą Mukaiyamy (pokazaną na Schemacie 13), przeprowadzili go w pochodną 41, a następnie zastosowali opracowaną przez Achmatowicza i współpracowników⁸⁴ metodę transformacji furylokarbinoli w sześciocłonowe prekursorsy cukrowe (ulozy) do otrzymania kluczowego w tej syntezie związku 42, który z wysoką wydajnością całkowitą przekształcony został w KDO.

Addycje czystego 2-furylo lub 3-furylolitu do pochodnych aldehydu D-glicerynowego przebiegają z reguły nieselektywnie¹⁶ lub z niewielką przewagą (6:4) diastereoizomeru o konfiguracji *syn*.¹²⁵ Mimo niskiej stereoselektywności ich przebiegu, reakcje addycji czystego furylolitu były wykorzystywane przez wielu autorów w syntezach produktów naturalnych. Na przykład 4,5-dimetylo-2-furylolit reaguje z aldehydem 44 dając równomolową mieszaninę diastereoizomerów 45a i 45b (Schemat 18).

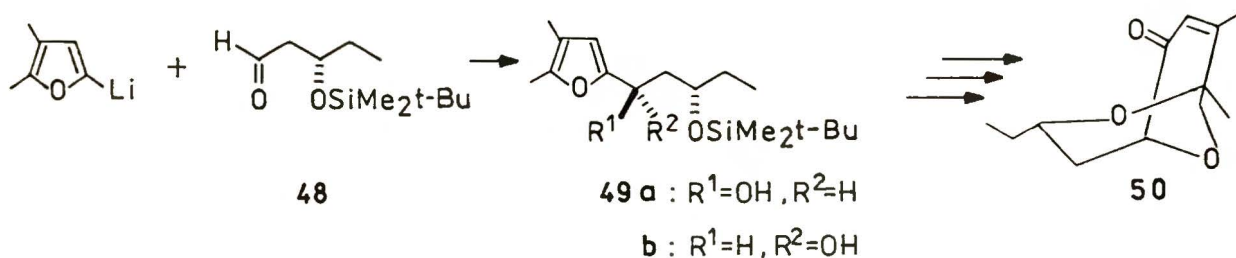


Schemat 18

Próby poprawienia stereoselektywności poprzez zmianę furylolitu pochodnymi miedzi, cyrkonu, magnezu lub cynku, oraz poprzez modyfikowanie furylolitu dodatkami soli różnych metali nie dały rezultatu. Diastereoizomer *syn*-45a został następnie przekształcony w odpowiednią ułożę 46, która posłużyła jako związek pośredni w totalnej syntezie tirandymycyny A (47), antybiotyku z rodziny kwasów tetramowych.^{126, 127}

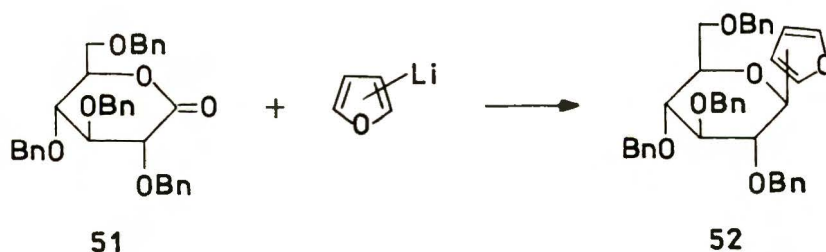
Niedawno Zielger i Wester¹²⁸ opublikowali prawie identyczną syntezę tirandymycyny A, w trakcie realizacji której przeprowadzili reakcję 4,5-dimetylo-2-furylolitu z odmiennie zabezpieczoną (izopropylidenową) pochodną aldehydu 44 i uzyskali mieszaninę produktów z niewielką *syn*-selektywnością (2:1).

W reakcji tej samej pochodnej litowej z aldehydem 48 otrzymano równomolową mieszaninę epimerycznych alkoholi 49a i 49b.¹²⁹ Z diastereoizomeru *anti*-49a otrzymano następnie w sześciu przejściach, z całkowitą wydajnością 16%, bicykliczny związek 50, będący feromonem ćmy *Hepialus Hecta* L (Schemat 19).



Schemat 19

Metaloorganiczne pochodne furanu wykorzystywane są również w syntezie furylowych C-glikozydów. W wyniku addycji 2-furylo- i 3-furylolitu do laktonu cukrowego **51** i reduktywnej eliminacji powstającej grupy hydroksylowej, Czernecki i Ville¹³⁰ otrzymali odpowiednie C-glikozydy typu **52**, w których grupa furanowa zajmowała położenie β (Schemat 20).

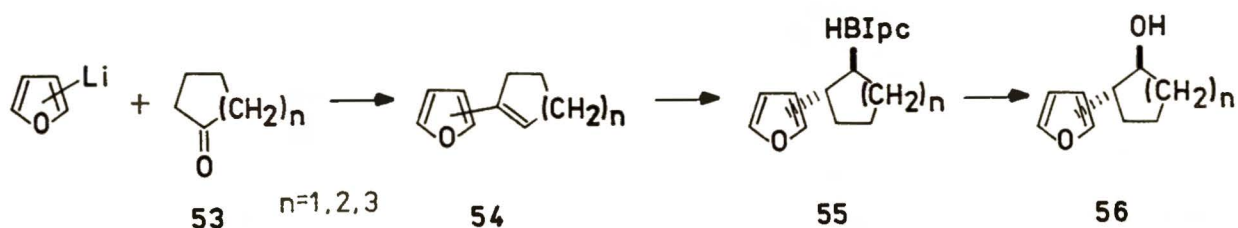


Schemat 20

Podczas syntezy furylowych C-glikozydów z 1-halogenopochodnych cukrów, otrzymuje się zwykle duże przewagi glikozydów o konfiguracji α .^{96, 107}

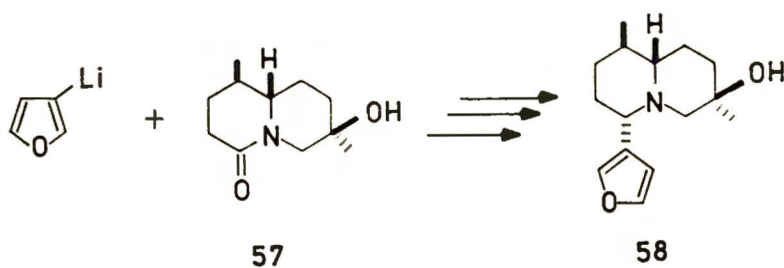
W trakcie swych szerokich prac nad hydroborowaniem olefin, Brown i współpracownicy zbadali reakcję 2-furylo i 3-furylolitu z cykloalkanonami typu **53**.¹³¹ W wyniku hydroborowania powstałej po eliminacji grupy hydroksylowej olefiny typu **54**, otrzymano

krystaliczne, enancjomerycznie czyste *trans*-2-(2 lub 3-furylo)-cykloalkanylo-izopinokamfenyloborany (55), które w wyniku utleniania przekształcono w odpowiednie *trans*-(2-lub 3-furylo)-cykloalkanole 56 o czystości enancjomerycznej ponad 99% (Schemat 21).



Schemat 21

Addycja 3-furylolitu do grupy karbonylowej chinolizydyny 57 jest kluczowym etapem w syntezach nufarolutyny 58 i pochodnych: nufaroindolizyny czy deoksynufarydyny, alkaloidów wyodrębnionych z japońskiej lilii wodnej^{75, 132} (Schemat 22).

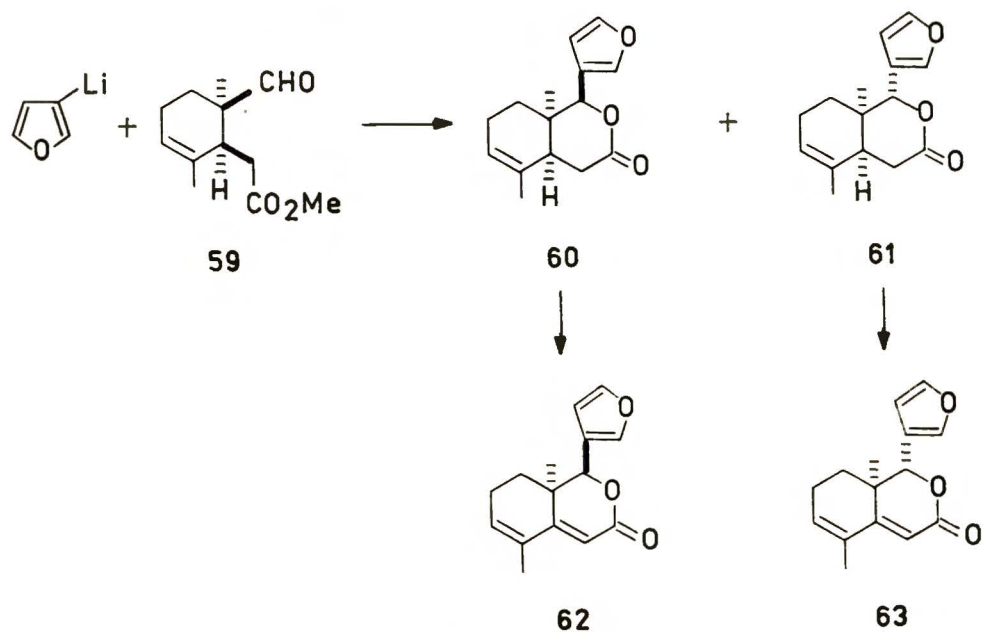


Schemat 22

Eliminacja utworzonej grupy hydroksylowej a następnie stereoselektywna redukcja wiązania podwójnego cyjanoborowodorkiem sodowym prowadzi do powstania nufarolutyny 58 i 7-*epi*-nufarolutyny.¹³²

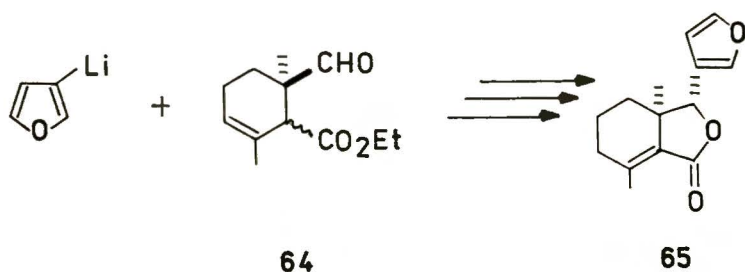
W syntezie pyroangolensolidu (63), diterpenu będącego produktem pirolizy angolensanu metylu, naturalnego triterpenu, Grieco i

współpracownicy¹²³ w wyniku addycji 3-furylolitu do aldehydu 59 otrzymali mieszaninę diastereoizomerów *anti*-60 i *syn*-61 w proporcji 4:1, które odpowiednio zostały przekształcone w *epi*-pyroangolensolid 62 i pyroangolensolid 63 (Schemat 23).



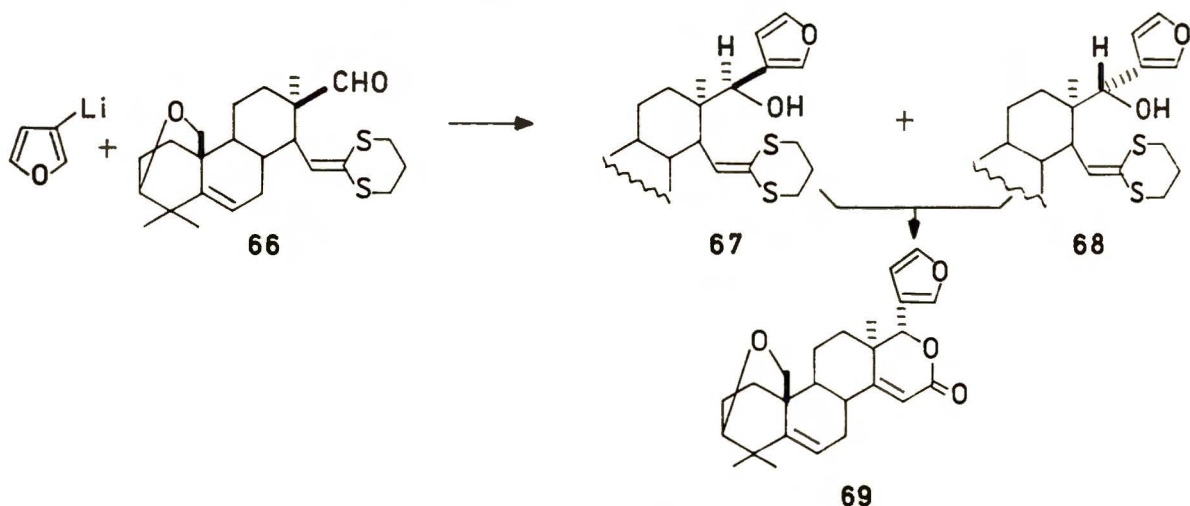
Schemat 23

W addycji 3-furylolitu do podobnego strukturalnie aldehydu 64, Tokoroyama i współpracownicy otrzymali diastereoizomeryczne produkty z umiarkowaną (2:1) *syn*-selektywnością.¹³⁴ Główny diastereoizomer przekształcony został we fraksinellon 65, produkt degradacji limonoidu (Schemat 24).



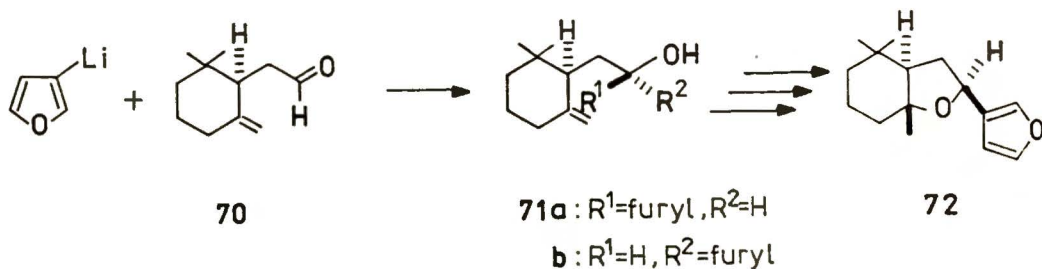
Schemat 24

Podobny stereochemiczny przebieg reakcji 3-furylolitu ze związkiem 66 zaobserwowali Graf i Emmer podczas modelowych badań nad syntezą deepoksylimoniny.¹³⁵ Produkty tej reakcji *anti*-67 i *syn*-68 powstawały w proporcji 3:7. Obydwa diastereomeryczne alkohole ulegały cyklizacji do tego samego, termodynamicznie trwalszego laktonu *syn*-69 (Schemat 25).



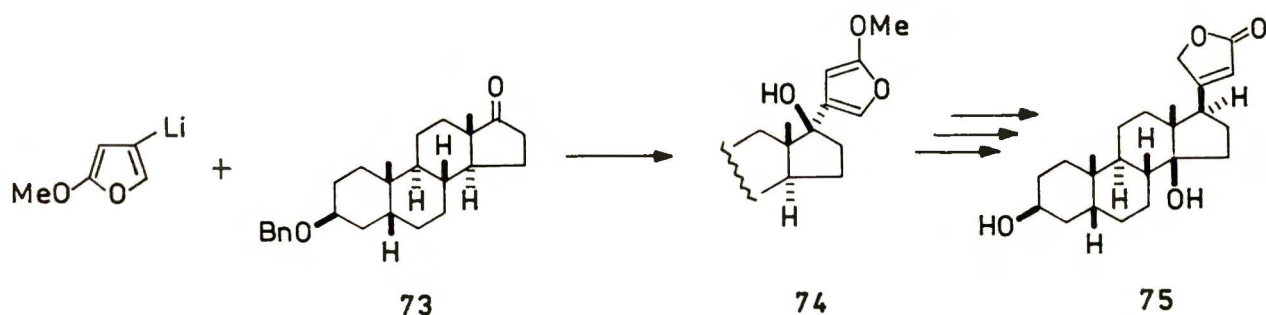
Schemat 25

Ancistrofuran (72), seskwiterpen wydzielany przez termity, otrzymali Baker i współpracownicy w syntezie, której pierwszym etapem była addycja 3-furylolitu do γ -cyklohomocytralu 70 dająca mieszaninę epimerycznych alkoholi z niską (3:2) *syn*-selektywnością.¹³⁶ Diastereoizomer 71b został następnie przekształcony w pożądaný związek 72^{136, 137} (Schemat 26).



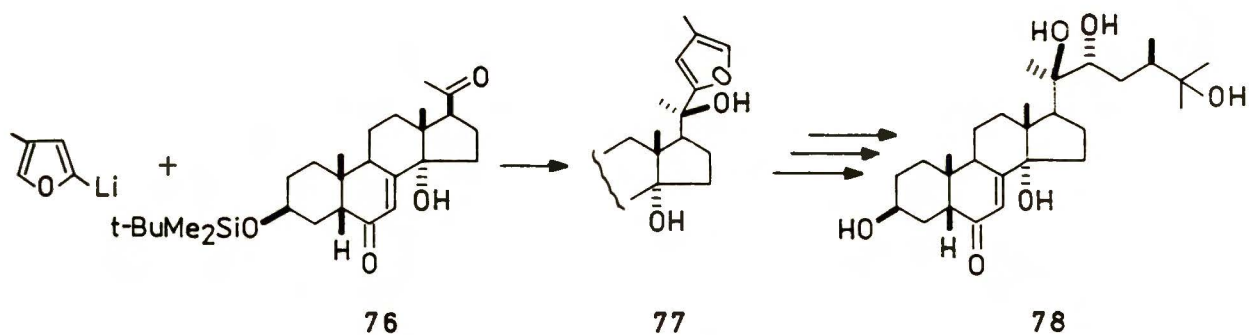
Schemat 26

Znacznie bardziej stereoselektywnie przebiegają reakcje addycji furylolitu do aldehydów i ketonów steroidowych. Znana jest silna tendencja związków metaloorganicznych do ataku na 17-ketosteroidy od strony α .^{138,139} W syntezie fizjologicznie aktywnych kardenolidów, takich jak digitoksigenina (75)^{140,141} i jej pochodne^{142,143} lub bufalina,^{144,145} Wiesner i współpracownicy przeprowadzali reakcje otrzymanego z testosteronu 17-ketosteroidu 73 z wieloma pochodnymi furylolitu. W wyniku addycji 2-metylo-3-furylo, 2-metoksy-3-furylo i 3-furylolitu, we wszystkich przypadkach powstawał tylko jeden diastereoizomer (np. 74), produkt podjęcia związku metaloorganicznego od strony α grupy karbonylowej (Schemat 27).



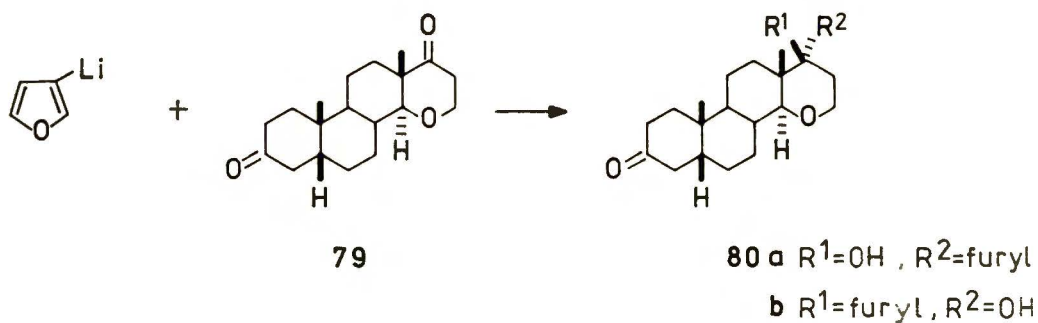
Schemat 27

Podobnie Kametani i współpracownicy,^{146,147} prowadząc reakcję 4-metylo-2-furylolitu z pochodną pregnenolonu 76, otrzymali tylko jeden diastereoizomer 77, który wykorzystali następnie w syntezie fizjologicznie czynnego steroidu 2-deoksymakisteronu 78 (Schemat 28).



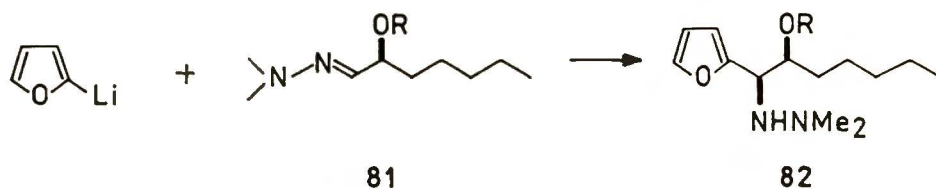
Schemat 28

Zaobserwowano również wyjątki od tej reguły; na przykład, podczas syntezy pochodnych kardenolidów Ferland i Lefebvre¹⁴⁸ w wyniku addycji 3-furyllitu do ketonu 79, otrzymali mieszaninę produktów 80a i 80b w proporcji 2:1 (Schemat 29).



Schemat 29

Ciekawym przykładem stereoselektywnej addycji 2-furyllitu do podwójnego wiązania węgiel-azot jest reakcja z dimetylowymi hydrazonami chiralnych aldehydów typu 81⁵⁶ (Schemat 30).



Schemat 30

Stereochemiczny przebieg tej reakcji zależy od rodzaju grupy zabezpieczającej w substracie **81**. Gdy grupa zabezpieczająca ma charakter chelatujący (np. Bn lub BOM), otrzymano produkt **82** z wysoką (ponad 98:2) *syn*-stereoselektywnością. Zmiana charakteru grupy zabezpieczającej z chelatującego na steryczny (np. Tr) powoduje odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej, produktem powstającym w przewodzie będzie związek o względnej konfiguracji *anti*.

Jedynym znanym przykładem addycji pochodnych metaloorganicznych furanu do α -aminoaldehydów jest opublikowana niedawno przez Reetza i współpracowników¹⁴⁹ reakcja 2-furylolitu z *N,N*-dibenzylowymi pochodnymi różnych α -aminoaldehydów (Schemat 31).



Schemat 31

Zawsze w przewodzie powstawał produkt sterycznego podejścia odczynnika metaloorganicznego do aldehydu, a więc związek *anti*-**84** z selektywnością około 4:1.

Próby zmiany kierunku indukcji asymetrycznej poprzez dodatek soli magnezu lub cynku nie dały rezultatu. Zaobserwowano natomiast znaczny wzrost zawartości diastereoizomeru *anti*-**84** (do ponad 95%) w produktach reakcji, przy jednoczesnym spadku konwersji substratu z 87 do 31 %. Podobne, a nawet lepsze *anti*-stereoselektywności uzyskano dla litowych pochodnych tiofenu i innych związków

heterocyklicznych.¹⁴⁹

Problem addycji metaloorganicznych pochodnych furanu do chiralnych aldehydów, mimo dużej ilości opracowań, nadal pozostawia szerokie pole do dalszych systematycznych badań. Zwłaszcza dotychczas nie opracowane zagadnienie kontroli kierunku indukcji asymetrycznej, oraz znalezienie skutecznych metod stereoselektywnej syntezy związków zawierających centra chiralności o względnej konfiguracji *syn*, jest problemem nadal czekającym na szczegółowe opracowanie.

III. BADANIA WŁASNE

III.1.1. Wprowadzenie

Stereokontrolowane reakcje z udziałem chiralnych aldehydów są od dziesięciu lat przedmiotem intensywnych badań w naszym zespole. Szczególną uwagę poświęcono różnorodnym pochodnym aldehydu D-glicerynowego oraz odpowiednio zabezpieczonym α -aminoaldehydom. Pochodne aldehydu D-glicerynowego, ze względu na ich łatwą dostępność z naturalnego D-mannitolu są chiralnymi syntonami szeroko stosowanymi w syntezie organicznej.⁴³

W naszym zespole pochodne aldehydu D-glicerynowego były używane w szczegółowych badaniach wysokociśnieniowej reakcji hetero-Dielsa-Aldera,¹⁵⁰⁻¹⁵² wysokociśnieniowej reakcji z 2,5-dimetylofuranem^{153,154} oraz reakcji addycji metaloorganicznych pochodnych 2-metylofuranu do grupy karbonylowej.^{14,155} Ta ostatnia reakcja przedstawiona na Schemacie 2, przebiegająca w obecności bromku cynku, prowadziła z wysoką wydajnością do mieszaniny związków *anti*-4 i *syn*-5 w proporcji 95:5. Wychodząc ze związku *anti*-4, głównego produktu omawianej reakcji, Pikul otrzymał na drodze stereokontrolowanych przemian dwa α,β nienasycone ketony zawierające fragmenty o konfiguracji naturalnych pentoz D-arabinozy i D-rybozy.¹⁵⁶ Otrzymanie dwóch pozostałych pochodnych zawierających fragmenty o konfiguracji D-ksylozy i D-liksozy wymagało opracowania warunków reakcji addycji przebiegającej z wysoką *syn*-stereoselektywnością, a więc prowadzącej do związku *syn*-5. Próby znalezienia warunków pozwalających na taką kontrolę wcześniej nie powiodły się, tak więc poszukiwanie metody otrzymania

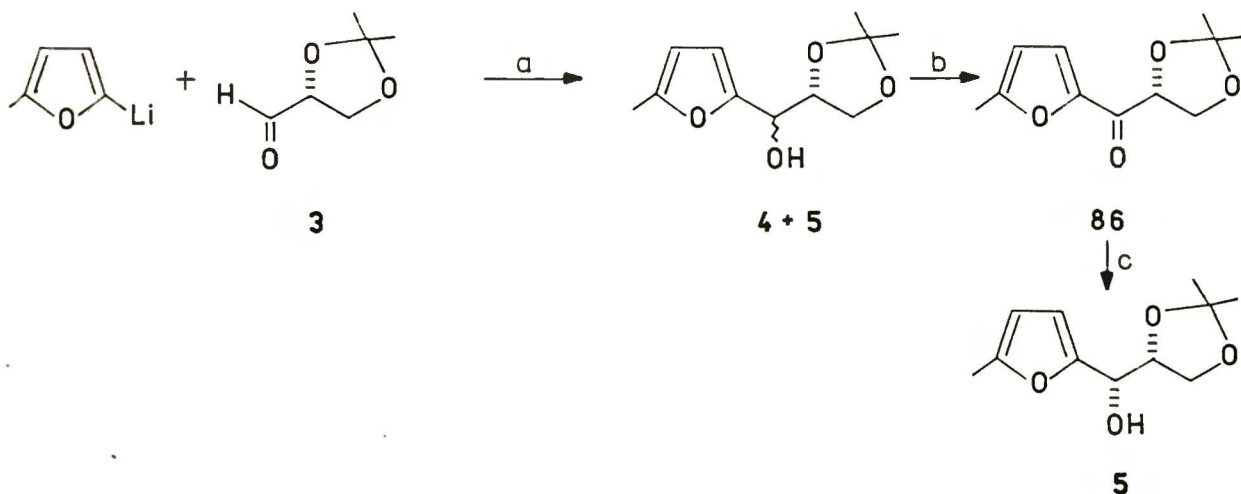
związku *syn-5* było pierwszym zadaniem badawczym w mojej pracy.

III.1.2. Przekształcenie związku *anti-4* w *syn-5*

Pierwszą narzucającą się próbą zmiany konfiguracji na nowo powstającym centrum chiralności alkoholu **4** było zastosowanie reakcji Mitsunobu, powszechnie używanej do zmiany konfiguracji chiralnych związków hydroksylowych.¹⁵⁷ W tym celu alkohol **4** poddałem reakcji z kwasem benzoesowym w obecności azadikarboksyłanu dietylowego (DEAD) i trifenylfosfiny (TPP), otrzymując z wydajnością 82% mieszaninę diastereoizomerycznych estrów, która po hydrolizie dawała mieszaninę alkoholi **4** i **5**.

Analiza mieszaniny poreakcyjnej techniką ¹H NMR (500 MHz) oraz niezależnie, analiza metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) prowadzona dla pochodnych alkoholi **4** i **5** zabezpieczonych grupą *t*-butylodifenylosililową, wykazały zgodnie obecność w mieszaninie związków *anti* i *syn* w stosunku 4:1. Oznacza to, że reakcja Mitsunobu w przypadku alkoholu *anti-4* biegnie z częściową retencją konfiguracji. W związku z tym postanowiłem zastosować dwuetapową metodę zmiany konfiguracji, polegającą na utlenianiu alkoholu **4** i stereoselektywnej redukcji otrzymanego ketonu **86** (Schemat 32).

Niestety, stosowane początkowo środki jak PCC¹⁵⁸ lub chlorek oksalilu z DMSO,¹⁵⁹ nie dawały pozytywnych rezultatów ze względu na nietrwałość pierścienia furanowego w tych warunkach. Dopiero użycie świeżo strąconego dwutlenku manganu¹⁶⁰ w acetonitrylu pozwoliło na otrzymanie ketonu **86** z 90% wydajnością.



Schemat 32. Odczynniki i warunki reakcji: a) ZnBr_2 , THF, $-40^\circ \rightarrow 0^\circ\text{C}$
 b) MnO_2 , MeCN, RT c) L-Selectride, THF, -78°C

Redukcja związku 86 borowodorkiem litowo di-*sec*-butylowym (L-Selectridem)⁸ prowadziła do otrzymania pożądanego alkoholu *syn*-5 z 82% wydajnością. Analiza metodą ^1H NMR (500 MHz) alkoholu 5, a także analiza chromatograficzna (HPLC) jego pochodnych zabezpieczonych grupą *t*-butylodifenylosililową, wykazały doskonałą (50:1) *syn*-stereoselektywność redukcji. Rzadko spotykany przebieg reakcji Mitsunobu dla alkoholu *anti*-4, skłonił mnie do przeprowadzenia podobnej próby z alkoholem *syn*-5. W tym przypadku reakcja biegła znacznie wolniej i wymagała zastosowania trzech ekwiwalentów DEAD i TPP, dając także mieszaninę diastereoizomerycznych estrów. Analiza spektralna (^1H NMR, 500 MHz) otrzymanej z wydajnością 65% mieszaniny estrów i analiza chromatograficzna (HPLC) zabezpieczonych grupą *t*-butylo-difenylosililową pochodnych alkoholi wykazały obecność diastereoizomerów *anti* i *syn* w proporcji 7:3. W przypadku alkoholu *syn*-5 otrzymałem więc znaczną przewagę inwersji konfiguracji nad retencją.

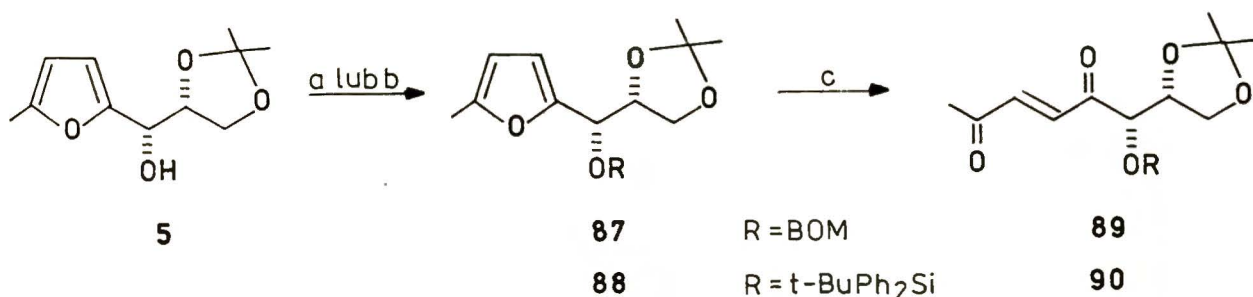
Konfiguracja absolutna obydwu diastereoizomerycznych alkoholi 4

i **5** została potwierdzona badaniami dichroizmu kołowego. Podczas gdy same alkohole wykazywały bardzo słaby efekt Cottona w obszarze absorpcji pierścienia furanowego,¹⁶¹ to ich *O*-benzoilowe pochodne dawały dwa maksima efektu Cottona ze zmianą ich znaku w zakresie 215–230 nm. Pochodna alkoholu **4** o konfiguracji *3R* wykazywała ujemne pasmo dichroizmu kołowego około 230 nm i dodatkowo pomiędzy 215 a 220 nm. Pochodna alkoholu **5** o konfiguracji *3S* wykazywała odwrotną kolejność zmiany znaków w występowaniu pasm CD, z dodatniej na ujemną. Reguła ta potwierdzona dla sześciu par diastereoizomerów, wydaje się być generalną dla wszystkich chiralnych 2-furylokarbinoli.

III.1.3. Synteza α,β -nienasyconych ketonów zawierających fragmenty polihydroksylowe o konfiguracji *ksyło* i *likso*

Po opracowaniu dogodnej metody otrzymywania czystego optycznie izomeru *syn-5*, rozpocząłem badania nad przekształceniem go w związki łańcuchowe, zawierające fragmenty cukrowe o konfiguracji *ksyło* i *likso*. Utleniające otwarcie pierścienia furanowego w wolnym alkoholu **5**, możliwe do realizacji kilkoma różnymi metodami,¹⁶² prowadziło do cyklicznej pochodnej typu *ulozy*. Aby tego uniknąć, postępowałem według metodyki opracowanej wcześniej dla alkoholu *anti-4*.^{14,85} Grupę hydroksylową alkoholu **5** zabezpieczyłem na dwa różne sposoby. Grupę benzyloksymetylenową (BOM)¹⁶³ wprowadziłem działając eterem benzylochlorometylenowym w obecności diizopropylloetyloaminy (DIPEA), otrzymując związek **87** z wydajnością 88%. Podobnie wprowadziłem grupę *t*-butylodifenylosililową, dzia-

łając odpowiednim chlorkiem silylowym wobec imidazolu w DMF,¹⁶⁴ otrzymując związek 88 z wydajnością 91% (Schemat 33).

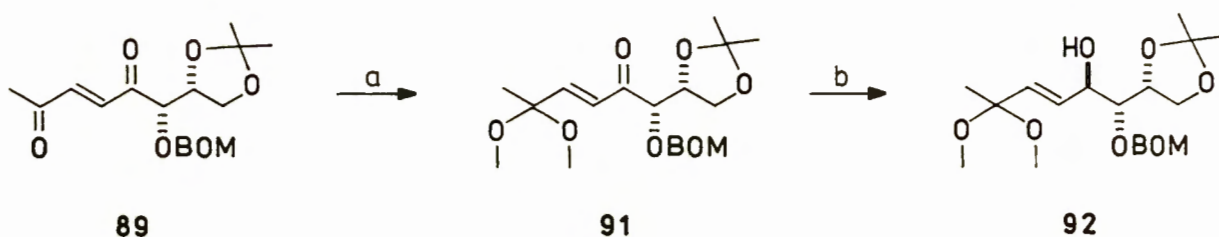


Schemat 33. Odczynniki i warunki reakcji a) BOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, RT
 b) t-BuPh₂SiCl, Im, DMF, RT c) Br₂, MeCN/H₂O, Py, -20° → RT

Utlenianie pierścienia furanowego w obu otrzymanych związkach 87 i 88 prowadziłem działając na nie roztworem bromu w mieszaninie acetonitryl-woda w obecności pirydyny. Zastosowanie tego rozpuszczalnika pozwala osiągnąć wyższe wydajności i uniknąć bromowanych pochodnych acetonu, powstających przy stosowanym wcześniej układzie aceton-woda⁸⁵. Otrzymałem krystaliczny związek 89 z wydajnością 80% i związek 90 w postaci oleju z wydajnością 82%. W pierwszym etapie tej reakcji powstaje kontrolowany kinetycznie izomer Z, który podczas ogrzewania mieszaniny poreakcyjnej do temperatury pokojowej przekształca się w trwalszy termodynamicznie izomer E. Obserwację tego zjawiska można łatwo prowadzić w chromatografii cienkowarstwowej.

Otrzymane endiony 89 i 90 są doskonałymi substratami do dalszej funkcjonalizacji. Aby przeprowadzić redukcję jednej z grup karbonylowych endionu, należało selektywnie zabezpieczyć drugą z nich. Najlepiej działającą i sprawdzoną już metodą było

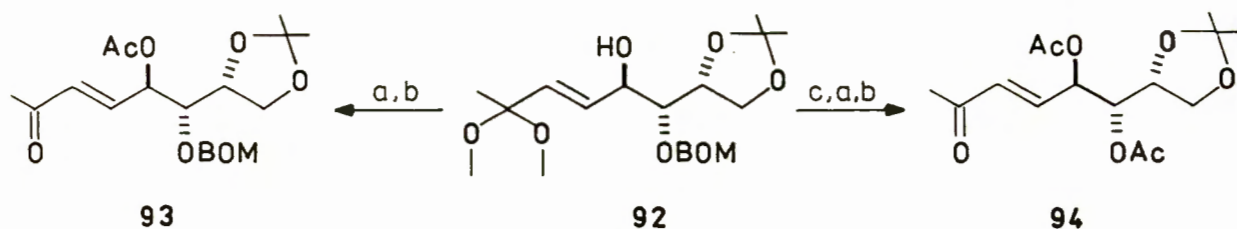
zabezpieczenie terminalnej grupy karbonylowej przy użyciu ortoocetanu trimetylowego wobec kwasu kamforosulfonowego w metanolu.¹⁴ Reakcja ta przeprowadzona w niskiej temperaturze pozwoliła na otrzymanie enonu **91** z wydajnością 90% i ze 100% regioselektywnością. Otrzymany endion **91** należało następnie poddać stereoselektywnej redukcji grupy karbonylowej, dobierając odpowiedni odczynnik redukujący w zależności od rodzaju grupy zabezpieczającej funkcję α -hydroksylową (Schemat 34).



Schemat 34. Odczynniki i warunki reakcji a) MeC(OMe)_3 , CSA, MeOH, -5°C
 b) $\text{Zn(BH}_4)_2$, Et_2O , -20°C .

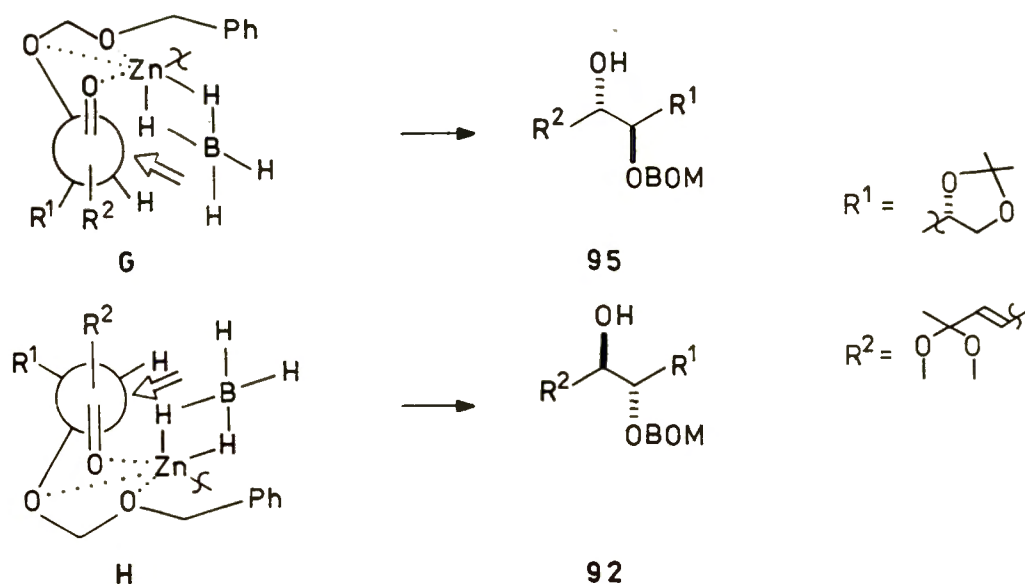
Związek **91** zawiera funkcję hydroksylową zabezpieczoną grupą benzyloksymetylenową. Jest ona znana z dużej zdolności obecnych w niej atomów tlenu do tworzenia układów chelatujących atomy metali,⁵³ co sprzyja osiągnięciu wysokiej stereoselektywności w addycji anionu wodorkowego do wiązania $\text{C}=\text{O}$.¹⁶⁵ Do przeprowadzenia redukcji wybrałem borowodurek cynkowy znany z literatury jako wysoce selektywny odczynnik redukujący dla wielu karbonylowych związków organicznych.¹⁶⁶ W wyniku reakcji otrzymałem alkohol **92** z wydajnością 95 %. Związek **92** poddałem acetylowaniu i usunąłem zabezpieczenie z terminalnej grupy karbonylowej działając na utworzony octan katalityczną ilością kwasu kamforosulfonowego w acetonie, otrzymując związek **93** z wydajnością 82% (Schemat 35).

Niestety nie mogłem określić stereoselektywności redukcji na etapie analizy związków **92** i **93**, ponieważ zarówno metoda chromatograficzna (HPLC) jak i spektroskopowa (^1H NMR, 500 MHz) okazały się w tych przypadkach zawodne. Dopiero po zdjęciu zabezpieczenia benzyloksymetylenowego działaniem sodu w ciekłym amoniaku na związek **92**, acetylowaniu powstałego diolu i odbezpieczeniu grupy karbonylowej, dla otrzymanego z wydajnością 75% diocjanu **94** mogłem przypisać konfigurację względną w widmie ^1H NMR (500 MHz). Analiza regionu protonów winylowych (patrz Część Doświadczalna) wykazała obecność sygnałów pochodzących od dwóch diastereoizomerów w proporcji 20:1. Głównym produktem okazał się na podstawie analizy stałych sprzężenia diocjan **94** o względnej konfiguracji grup acetoksylowych *anti*. Kierunek indukcji zaobserwowany wcześniej przy syntezie związku **95** o konfiguracji $3R$,¹⁴ został więc potwierdzony w przypadku jego diastereoizomeru **92** (Schemat 35).



Schemat 35. Odczynniki i warunki reakcji a) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT b) CSA, Me_2CO , RT c) Na/NH_3 , THF, -60°C

Tak wysoki stopień indukcji asymetrycznej można najlepiej wytłumaczyć tworzeniem się pięciocząłowego chelatu z atomami cynku odczynnika redukującego, co wymusza atak anionu wodorowego od strony najmniejszej zawady przestrzennej (Schemat 36).

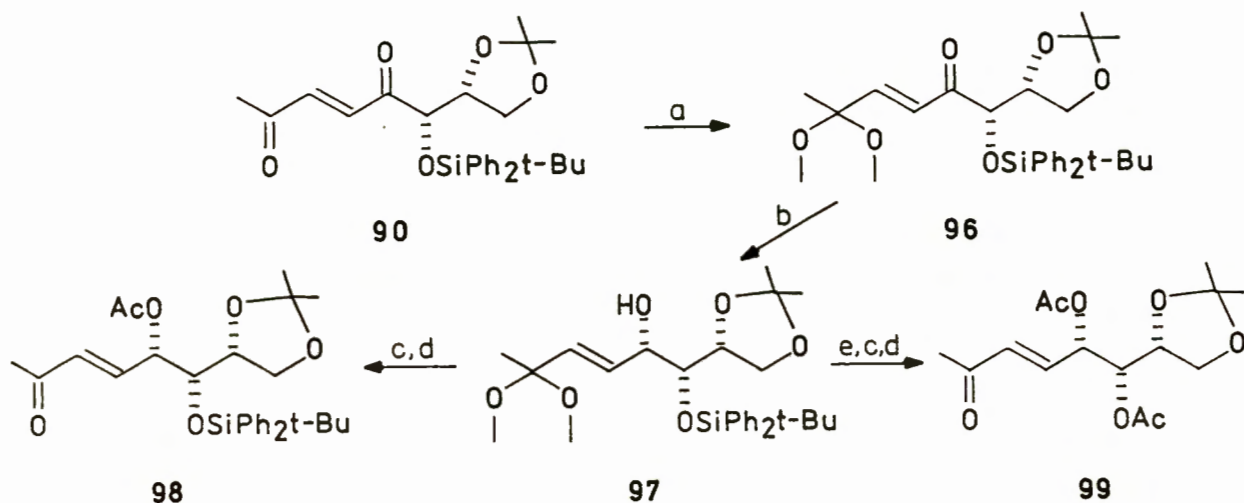


Schemat 36

Otrzymana uprzednio pochodna syn-90, zawierająca grupę t-butyldifenylosililową została w analogiczny jak poprzednio sposób przeprowadzona w ketal 96. Obecność w w tym związku dużego objętościowego podstawnika w położeniu α do grupy karbonylowej stwarza możliwość oddziaływań sterycznych przy ataku odczynnika redukującego na wiązanie C=O. Brak oddziaływań chelatujących umożliwił otrzymanie przeciwnego kierunku redukcji związku 96 niż w przypadku związku 91. Jako odczynnik redukujący wybrałem wodorek diizobutyloglinowy (DIBAL), który zapobiega obserwowanej czasem migracji grupy t-butyldifenylosililowej.¹⁶⁷ W wyniku redukcji ketalu 96 otrzymałem alkohol 97 z wydajnością 77% (Schemat 37).

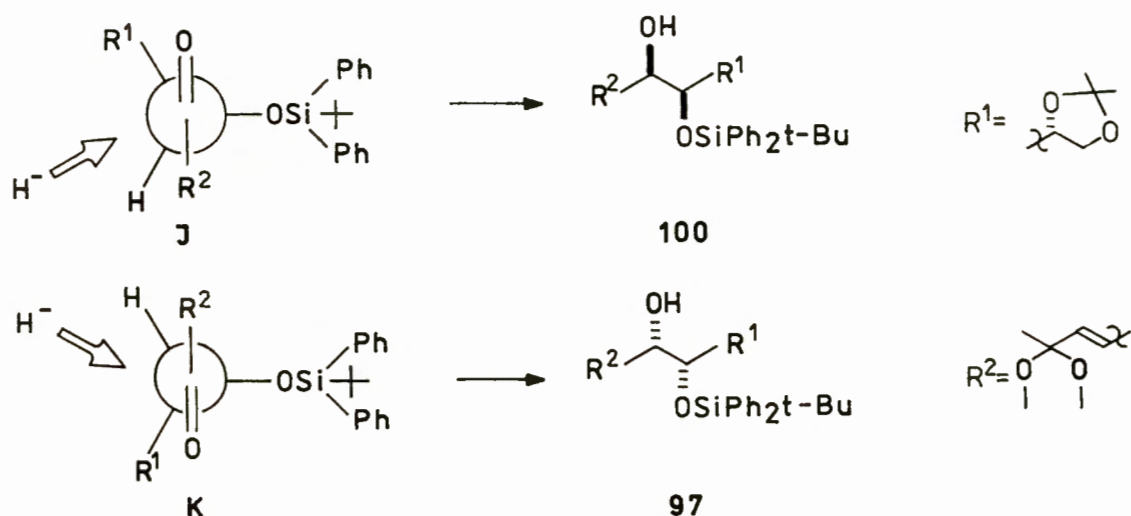
Alkohol 97 poddałem acetylowaniu i odbezpieczeniu terminalnej grupy karbonylowej, otrzymując związek 98 z wydajnością 80%. Podobnie jak w przypadku związków 92 i 93 nie można było ustalić stosowanymi metodami HPLC i ^1H NMR stopnia indukcji asymetrycznej na etapie produktów 97 i 98. Dopiero po przekształceniu alkoholu 97

w dioctan 99, mogłem określić z analizy regionu protonów winylowych proporcję diastereoizomerów jako 14:1, przy czym głównym produktem okazał się związek *syn*-99.



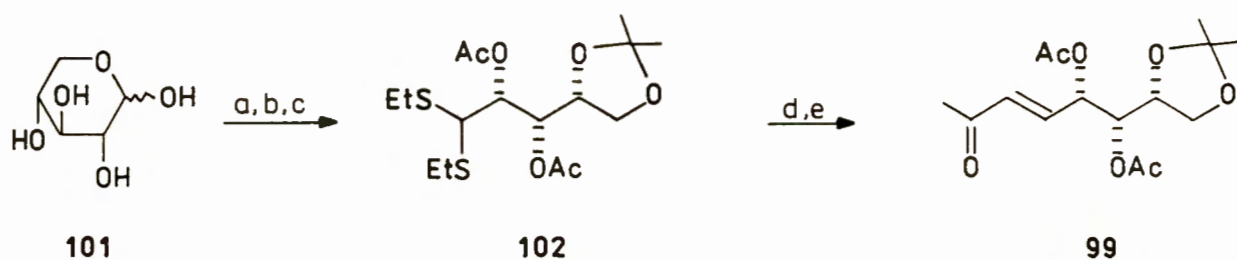
Schemat 37. Odczynniki i warunki reakcji a) MeC(OMe)_3 , CSA, MeOH, -5°C
 b) DIBAL, Et_2O , -78°C c) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT
 d) CSA, Me_2CO , RT e) Bu_4NF , THF, RT

Fakt ten potwierdza założenie, że stereochemia redukcji jest zgodna z modelem sterycznym Felkina,³⁸ podobnie jak w uprzednio opisanym przypadku otrzymywania związku 100¹⁴ (Schemat 38).



Schemat 38

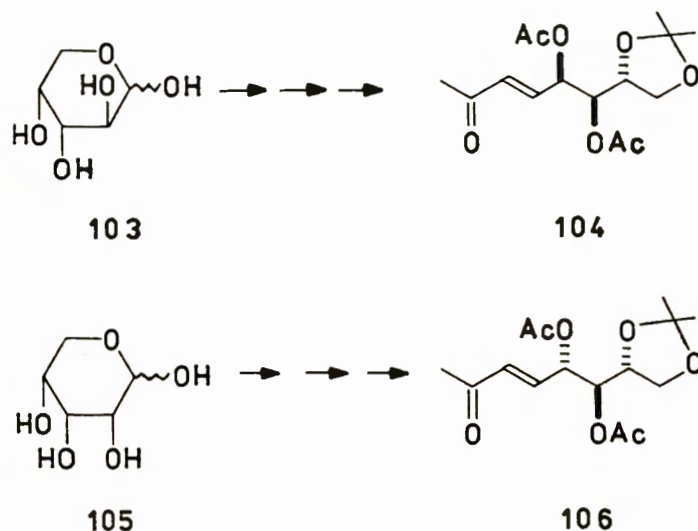
W celu niezależnego potwierdzenia konfiguracji absolutnej nowo powstałych centrów chiralności dla opisanych wyżej związków, postanowiłem przeprowadzić ich korelację chemiczną. Związek 99 otrzymałem z naturalnego cukru D-ksylozy (101) w sekwencji reakcji pokazanych na Schemacie 39.



Schemat 39. Odczynniki i warunki reakcji a) EtSH, HCl, H₂O, RT
 b) Me₂CO, CuSO₄ bezw, RT c) Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, RT
 d) HgO, HgCl₂, Me₂CO/H₂O, 60°C e) PH₃P=CHCOCH₃, PhMe, 60°C

Selektywnie zabezpieczony dithioacetal 102 otrzymałem zgodnie z opisaną uprzednio procedurą¹⁶⁸ z wydajnością 30%. Następnie związek 102 przekształciłem w α,β -nienasycony keton 99 z 70 % wydajnością, usuwając dithioacetal mieszaniną tlenku i chlorku rtęciowego¹⁶⁹ i przyłączając do utworzonego aldehydu stabilizowany ylid acetonowy. Otrzymałem wyłącznie diastereoizomer 99 o konfiguracji E podwójnego wiązania, którego widma ¹H NMR (500 MHz) i ¹³C NMR były identyczne z widmami związku 99 otrzymanego na drodze syntezy z pochodnej aldehydu D-glicerynowego 3. Również skręcalności właściwe obu związków 99 były zbliżone; dla enonu otrzymanego z aldehydu 3 $[\alpha]_D^{20} = -18.5^\circ$ (c=0.83, CHCl₃) oraz $[\alpha]_D^{20} = -19.7^\circ$ (c=0.75, CHCl₃) dla enonu otrzymanego z D-ksylozy. Konfigurację absolutną związku 99 określiłem jako *likso*, na drodze jej porównania z pozostałymi zsyntetyzowanymi wcześniej związkami 104 i 106, odpowiednio

z D-arabinozy (103) i z D-rybozy (105) (Schemat 40).



Schemat 40

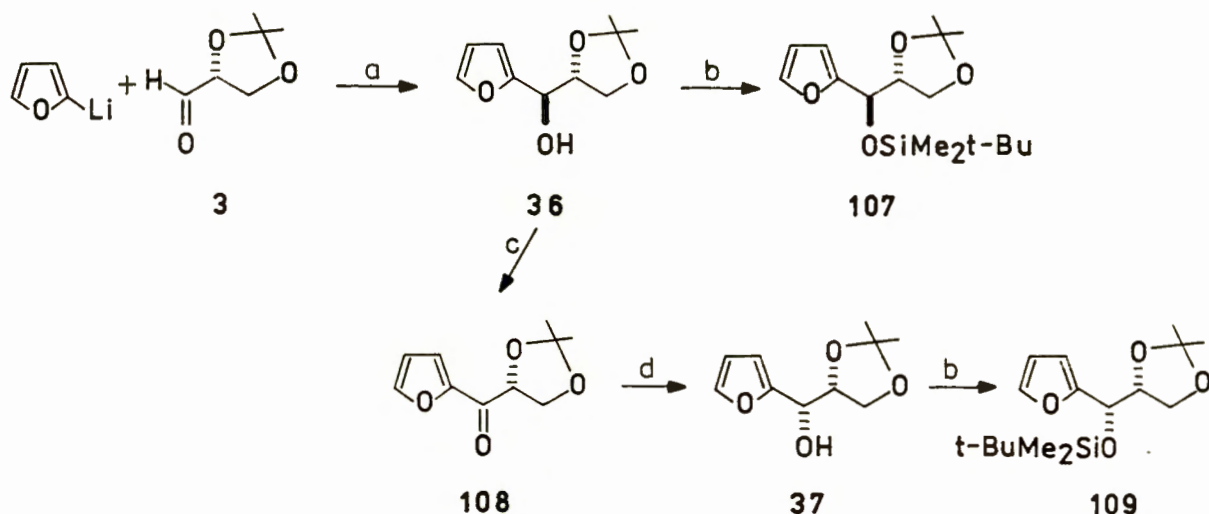
III.1.4 Synteza i fotooksydacja chiralnych formylowych pochodnych furanu

Zastosowanie metod fotochemicznych w syntezie asymetrycznej było od dawna obiektem wielu badań, choć zwykle osiągnano niewielki stopień stereoselektywności. 170-173

Pochodne 2-formylofuranu, zawierające w pozycji 5 łańcuch chiralny, wydawały się dogodnymi substratami do reakcji z tlenem singletowym. Szczególnie interesujący był wpływ chiralności w łańcuchu bocznym na stereoselektywność reakcji fotochemicznych tego typu.

Postanowiłem otrzymać dwie chiralne pochodne 2-formylofuranu wychodząc z aldehydu 2,3-O-izopropylideno-D-glicerynowego (3), a następnie użyć je jako substraty do fotochemicznej reakcji z

tlenem singletowym. Realizacja pierwszego z tych zadań pokazana jest na Schematach 41 i 42.



Schemat 41. Odczynniki i warunki reakcji a) ZnBr_2 , THF, -20°C

b) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, Im, DMF, RT c) MnO_2 , MeCN, RT

d) L-Selectride, THF, -78°C

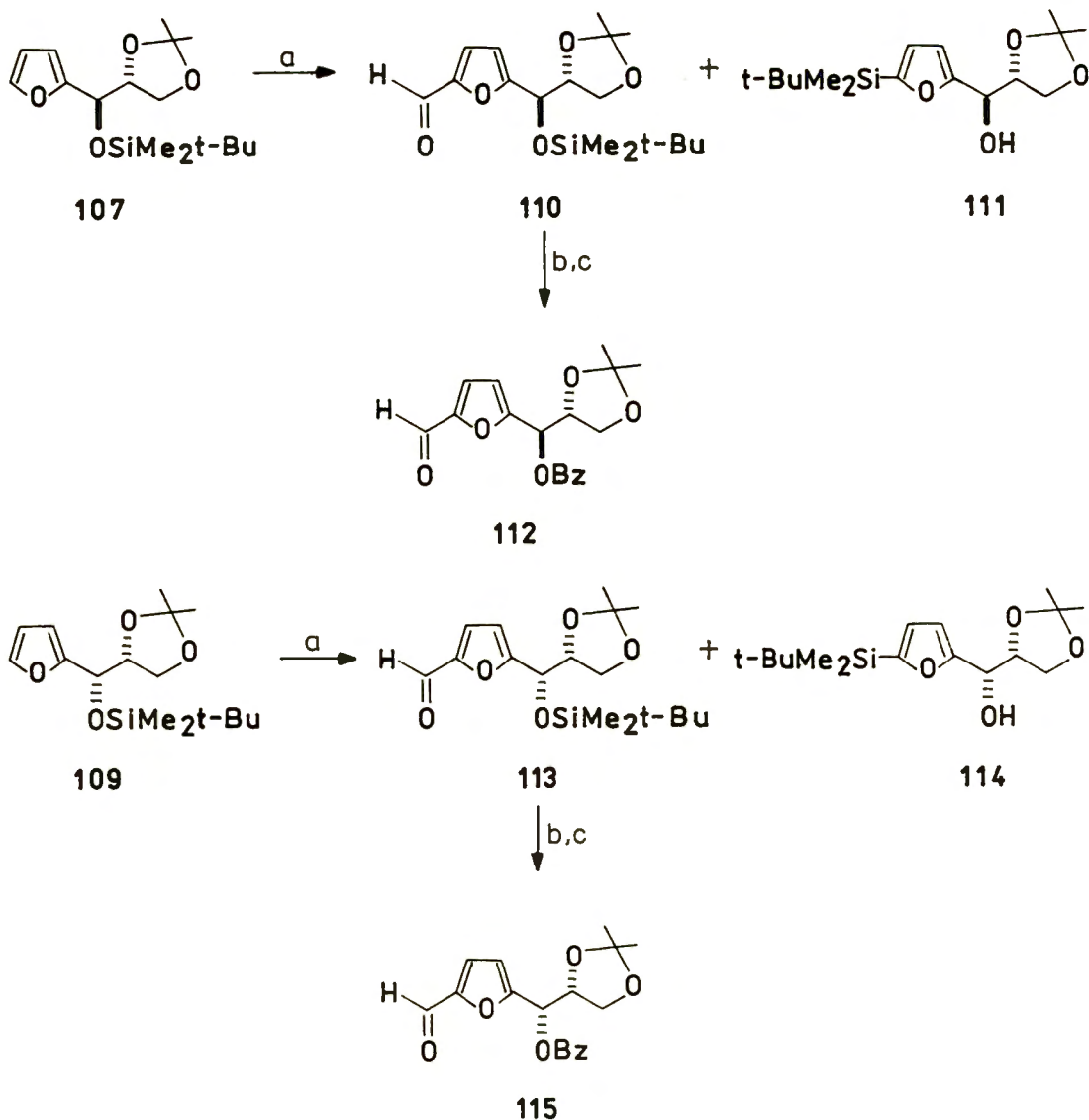
Związek 36 otrzymałem według opisanej przez Mukaiyama¹⁶ procedury z 68% wydajnością i wysoką (ponad 95:5) *anti*-stereoselektywnością, a następnie przeprowadziłem go w *O*-silylową pochodną 107. Diastereoizomer *syn*-37 otrzymałem z kolei według opisanej w rozdziale III.1.2. metody. Utlenianie alkoholu 36 prowadziło do ketonu 108 (90% wydajności), który na drodze stereoselektywnej redukcji L-Selectridem przeprowadziłem z wydajnością 90% w alkohol *syn*-37. Następnie zabezpieczyłem go grupą *t*-butylodimetylosilylową, otrzymując związek 109 (Schemat 41). Stereoselektywność redukcji określiłem metodą analizy chromatograficznej (HPLC) dla mieszaniny poreakcyjnej (*syn:anti* = 93:7). Konfiguracja absolutna alkoholi 36 i

37 została potwierdzona bezpośrednio, podobnie jak dla związków 4 i 5 metodami CD (patrz II.1.2).

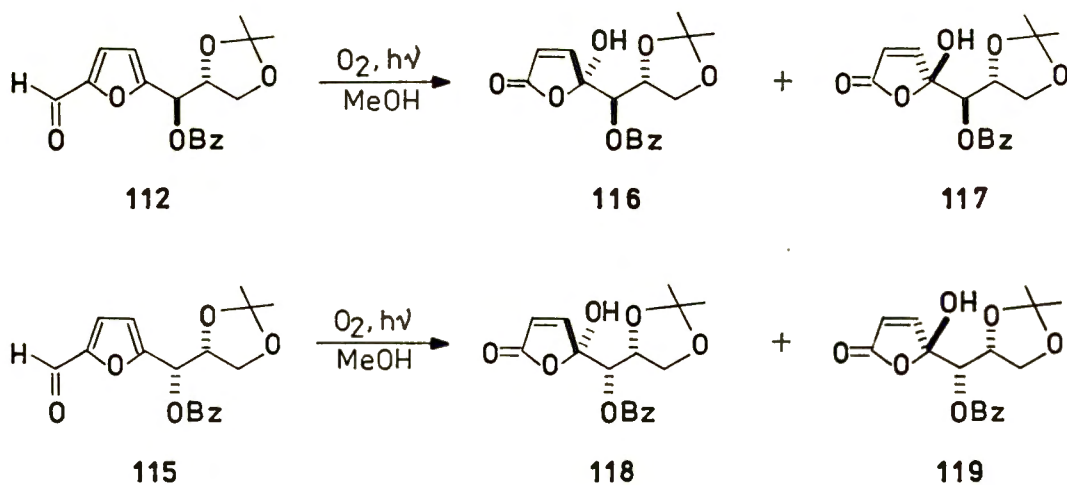
Alkohole 36 i 37 poddałem bezpośrednio formylowaniu pierścienia furanowego działając na nie *n*-butylolitem a następnie *N,N*-dimetyloformamidem¹⁷⁴ lub *N*-formylopiperydyną.¹⁷⁵ W obydwu przypadkach otrzymałem formylowe pochodne związków 36 i 37 z wydajnościami nie przekraczającymi 30-40%. W celu poprawienia wydajności, reakcje formylowania przeprowadziłem w identycznych jak poprzednio warunkach używając jednak jako substratów pochodnych 107 i 109. W wyniku tych reakcji otrzymałem pożądane produkty 110 i 113 z wydajnościami po 80%. W obu przypadkach głównym produktem towarzyszyły w ilości około 6% związki 111 i 114, które zidentyfikowałem jako produkty migracji grupy *t*-butylodimetylosililowej na atom węgla C-2 pierścienia furanowego (Schemat 42).

Podobne migracje grupy *t*-butylodimetylosililowej w warunkach zasadowych były już opisywane w literaturze przez Dodda¹⁷⁶ dla zabezpieczonych gliceroli i przez Köhlera¹⁷⁷ dla pochodnych cytydyny.

W celu ułatwienia obserwacji produktów fotooksydacji w UV, przekształciłem *O*-sililowe pochodne 110 i 113 w pochodne *O*-benzylowe 112 i 115 z wydajnościami odpowiednio 86 i 83 %. Reakcje fotooksydacji tych związków tlenem singletowym wykonałem w laboratorium kierowanym przez prof. Descotesa w Uniwersytecie Lyońskim. Wyniki tych reakcji przedstawione są na Schemacie 43.

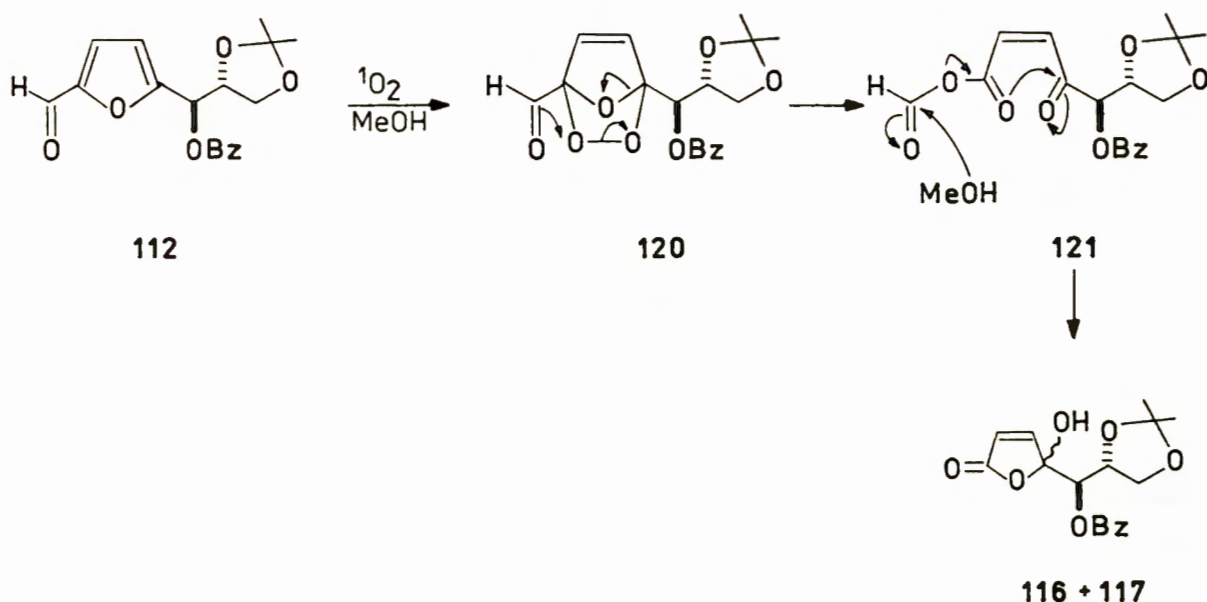


Schemat 42. Odczynniki i warunki reakcji a). i. BuLi, THF, -40° – 0° C, ii. DMF, 0° C b) Bu_4NF , THF, RT c) BzCl, Py, DMAP, CH_2Cl_2 , RT



Schemat 43

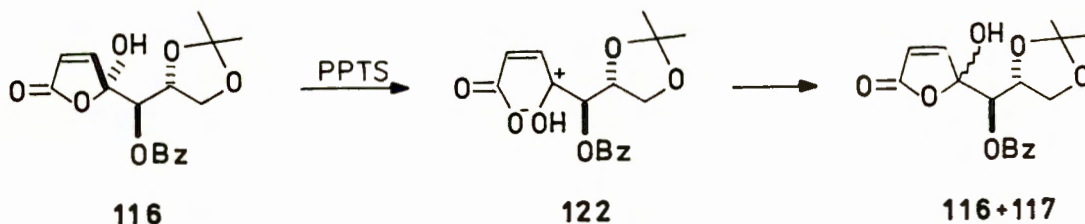
Jako sensybilizator umożliwiający przekształcenie tlenu cząsteczkowego w tlen singletowy, stosowałem róż bengalski osadzony na nośniku typu Sephadex. Reakcje prowadziłem naświetlając termostатовane metanolowe roztwory związków 112 i 115. W wyniku badanych reakcji ze związku 112 otrzymałem wyłącznie jeden laktol 116 lub 117 z wydajnością 93%. Natomiast ze związku 115 powstawała mieszanina obu możliwych diastereoizomerów 118 i 119. Prawdopodobnie obie te reakcje przebiegają według mechanizmu Baeyera-Villigera z przegrupowaniem tworzących się nadtlenuków¹⁷⁸ (Schemat 44).



Schemat 44

Ze względu na nietrwałość tego typu laktoli i możliwość ich otwierania podczas chromatografii na żelu krzemionkowym, przeprowadziłem analizy ¹H NMR (300 MHz) mieszanin poreakcyjnych bez dalszego ich oczyszczania. W widmie ¹H NMR produktu fotooksydacji związku 112 występują rzeczywiście sygnały pochodzące tylko od jednego diastereoizomeru. Aby potwierdzić ten fakt, przeprowadziłem

epimeryzację nowo powstałego centrum chiralności, działając na związek **116** p-toluenosulfonianem pirydyny (PPTS) w chlorku metylenu (Schemat 45).



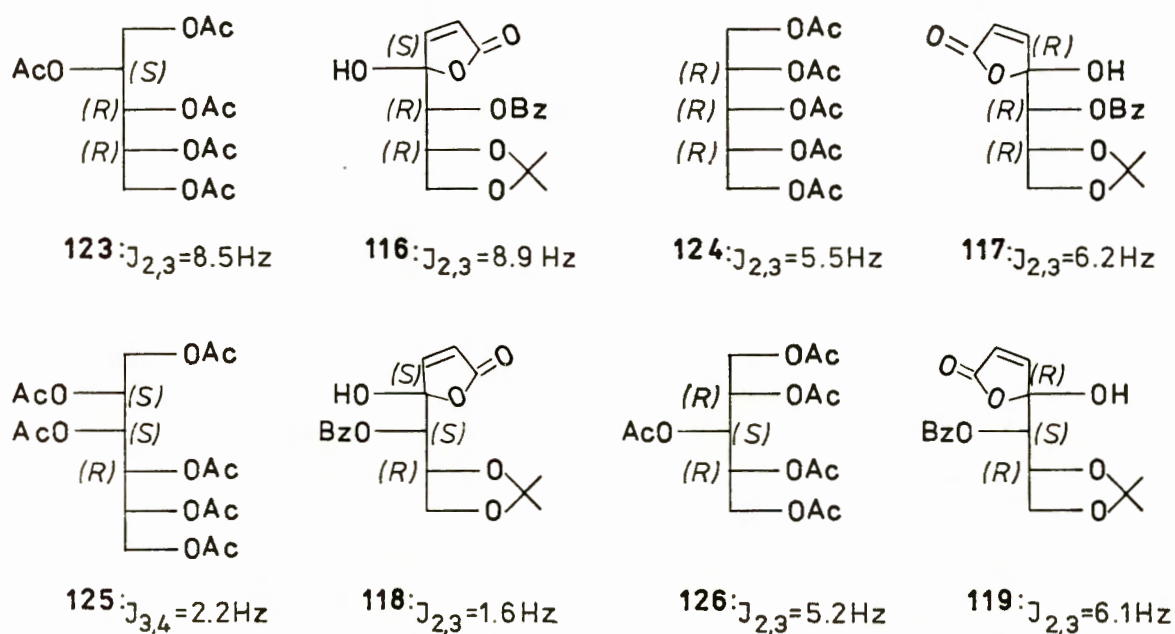
Schemat 45

Wynik epimeryzacji obserwowałem w HPLC, gdzie obok sygnału pochodzącego od związku **116** (48%) pojawił się drugi sygnał o krótszym czasie retencji, który przypisałem epimerowi **117** (52%). Analiza ^1H NMR (300 MHz) mieszaniny epimerów **118** i **119** wykazała obecność w widmie sygnałów pochodzących od obu diastereoizomerów w proporcji 11:1, co zostało potwierdzone na trzech różnicujących się grupach sygnałów.

Ustalenie absolutnej konfiguracji nowo utworzonego centrum chiralnego jest sprawą trudną ze względu na wspomnianą wcześniej nietrwałość otrzymanych laktoli. Zastosowałem więc metodę pośrednią ustalenia konfiguracji, poprzez porównanie stałych sprzężenia otrzymanych laktoli i odpowiednich peracetylowanych alditoli.¹⁷⁹

Porównując stałe sprzężenia protonów H-2 i H-3 w widmach ^1H NMR czterech diastereoizomerycznych laktoli **116**, **117**, **118** i **119** ze stałymi sprzężenia protonów H-2 i H-3 w octanach D-arabinitolu (**123**), rybitolu (**124**) i ksylitolu (**126**) oraz ze stałymi sprzężenia protonów H-3 i H-4 w widmie octanu-D-mannitolu (**125**), znalazłem

analogie pozwalające mi na zaproponowanie przypisania konfiguracji absolutnej utworzonych centrów chiralności (Schemat 46).



Schemat 46

Na podstawie powyższych rozważań doszedłem do wniosku, że w obydwu badanych reakcjach główny diastereoizomer ma konfigurację absolutną S na nowo utworzonym centrum chiralności.

Aktualnie prowadzone są badania mające na celu uwiarygodnienie tej metody porównawczej, poprzez potwierdzenie jej metodami chiralooptycznymi.

Otrzymane na opisanej tu drodze laktale mogą być interesującymi związkami pośrednimi w syntezie chiralnych butenolidów. Reakcje stereoselektywnej redukcji otrzymanych przeze mnie laktoli są aktualnie obiektem badań w zespole prof. G. Descotesa.

III.2. Reakcje metaloorganicznych pochodnych furanu

z α -aminoaldehydami

III.2.1. Wprowadzenie

Chiralne optycznie czyste α -aminoaldehydy są ważnymi substratami w syntezie organicznej.⁶ Mają one zastosowanie w syntezie wielu ważnych, biologicznie czynnych produktów naturalnych jak dipeptydowe izostery,¹⁸⁰ rzadkie aminokwasy,¹⁸¹ aminocukry¹⁸² czy pewne antybiotyki.¹⁸³ Ze względu na skłonność do szybkiej racemizacji azotowego centrum chiralności,^{60,61} α -aminoaldehydy stosowane są w formie N-zabezpieczonych pochodnych.

Jednak nawet zabezpieczone α -aminoaldehydy należy stosować do dalszych przemian bezpośrednio po ich otrzymaniu.

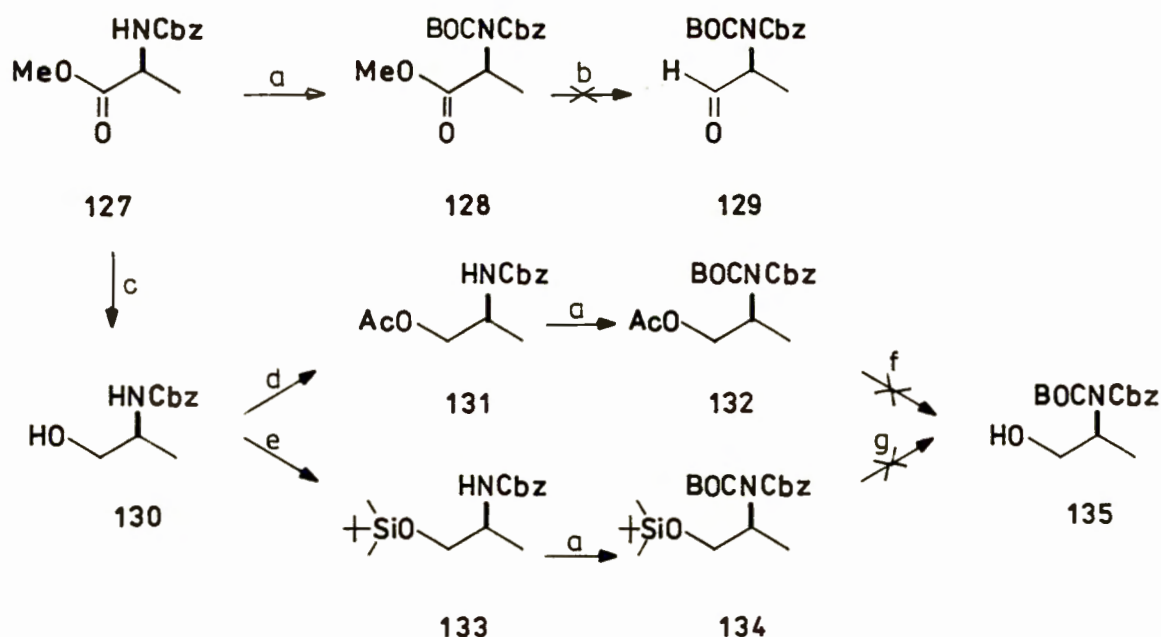
W następnym etapie mojej pracy postanowiłem zbadać reakcję addycji furylolitu do α -aminoaldehydów, ze względu na możliwość zastosowania jej produktów w syntezie wielu aminocukrów.⁸⁴ Niestety okazało się, że α -aminoaldehydy, w których zablokowany jest tylko jeden wodór aminowy nie dają pozytywnych wyników w reakcji z furylolitem. W wyniku takiej reakcji otrzymywałem zwykle mieszaninę kilkunastu trudnych do zidentyfikowania produktów. Za przyczynę tego zjawiska uznałem obecność w cząsteczce α -aminoaldehydu reaktywnego atomu wodoru, wchodzącego również w szereg reakcji ze związkiem metaloorganicznym. Wyjątkiem okazały się N-p-toluenosulfonowe pochodne α -aminoaldehydów, które łatwo, choć ze względnie niską wydajnością reagowały z furylolitem. Aby rozwiązać problem reaktywności α -aminoaldehydów względem furylolitu, zaistniała konieczność syntezy ich podwójnie N,N- blokowanych pochodnych.

III.2.2. Otrzymywanie *N,N*-dwublokowanych pochodnych α -aminoaldehydów

Pierwszym *N,N*-dwuzabezpieczonym α -aminoaldehydem, który zamierzałem otrzymać był *N*-Cbz-*N*-Boc-*L*-alaninal 129. W tym celu ester metylowy *N*-benzyloksykarbonylo-*L*-alaniny 127 poddałem reakcji z diwęglanem *t*-butylu, otrzymując według znananej procedury¹⁸⁴ ester metylowy *N*-Boc-*N*-Cbz-*L*-alaniny 128 z wydajnością 70% (Schemat 47). Redukcja estru 128 wodorkiem diizobutyloglinowym¹⁸⁵ nie prowadziła jednak do pożądanego aldehydu 129. Otrzymałem mieszaninę kilku produktów, zawierających głównie *N*-Boc-*L*-alaninal. Wobec takiego przebiegu redukcji, postanowiłem wypróbować metody utleniające prowadzące do α -aminoaldehydów. Ester 127 poddałem redukcji borowodorkiem litowym, otrzymując alkohol 130 z 90% wydajnością.¹⁸⁶ Funkcję hydroksylową zabezpieczyłem na dwa sposoby grupami acetylową i *t*-butylodimetylosililową otrzymując związki 131 i 133 z jednakową wydajnością 95%.

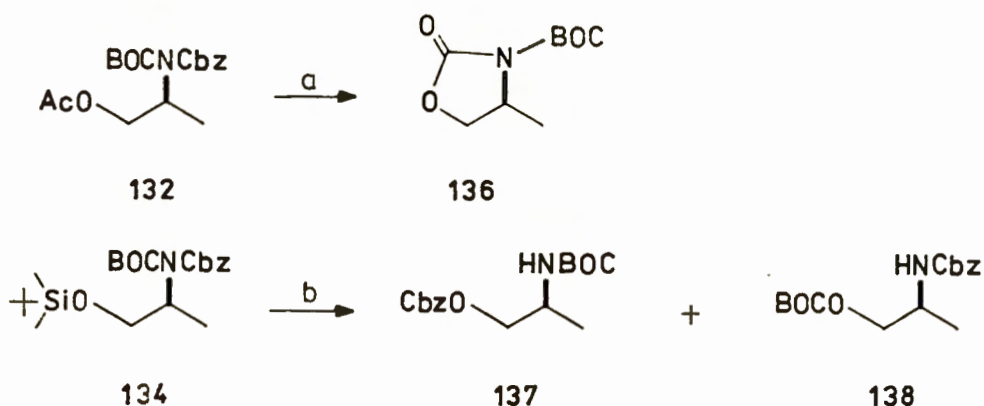
Obydwa otrzymane związki łatwo reagowały z $(\text{Boc})_2\text{O}$ dając *N,N*-dwublokowane pochodne *L*-alaniny 132 i 134 z wydajnościami 80 i 75% (Schemat 47).

Podczas usuwania zabezpieczeń grupy hydroksylowej w związkach 132 i 134 otrzymałem mieszaniny trzech produktów, z których żaden nie był pożądanym alkoholem 135.



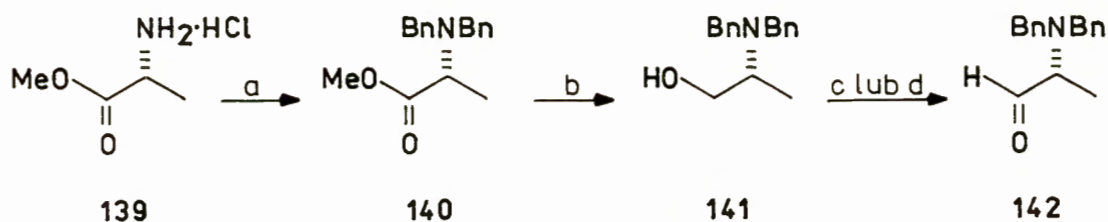
Schemat 47. Odczynniki i warunki reakcji a) $(\text{Boc})_2$, DMAP, MeCN, 50°C
 b) DIBAL, Et_2O , -78°C c) LiBH_4 , EtOH, THF, RT
 d) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT e) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, Et_3N , DMAP,
 CH_2Cl_2 , RT f) K_2CO_3 , MeOH, RT g) Bu_4NF , THF, RT

W wyniku uwalniania grupy hydroksylowej w związku 132 w warunkach zasadowych otrzymałem głównie oksazolidynon 126,^{187,188} podczas gdy prowadząc reakcję odbezpieczania w warunkach kwaśnych dla związku 134, otrzymałem głównie nie dającą się rozdzielić chromatograficznie mieszaninę produktów migracji grup Cbz i Boc od atomu azotu do atomu tlenu, 137 i 138 w proporcji 2:1 (Schemat 48).



Schemat 48. Odczynniki i warunki reakcji a) K_2CO_3 , MeOH, RT
 b) Bu_4NF , THF, RT

Stwierdziwszy w ten sposób dużą wrażliwość tak zatłoczonych przestrzennie układów na warunki zarówno kwaśne jak i zasadowe, zdecydowałem się na zmianę koncepcji, wybierając zabezpieczenia o mniejszych rozmiarach. Działając na chlorowoderek estru metylowego *D*-alaniny **139** trietyloaminą, a następnie bromkiem benzylu wobec 2,6-dimetylopirydyny, otrzymałem z wydajnością 90% ester metylowy *N,N*-dibenzylo-*D*-alaniny **140** (Schemat 49).



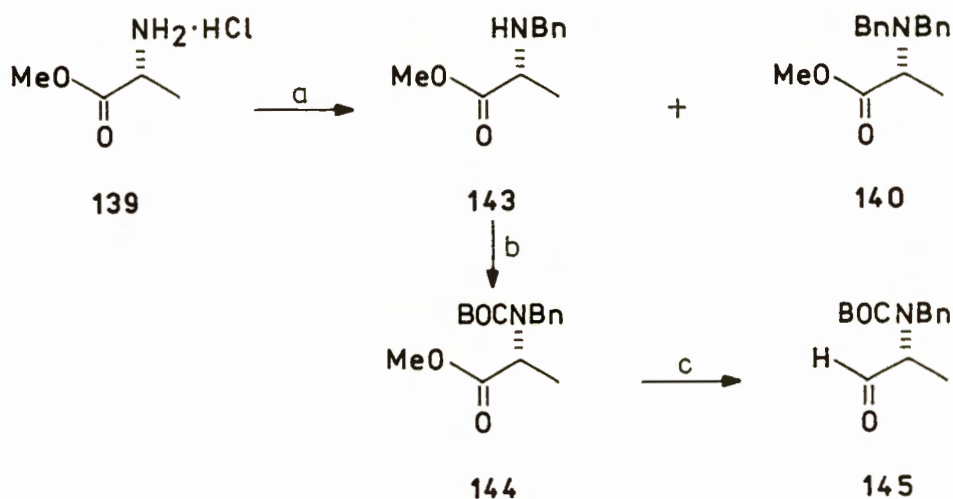
Schemat 49. Odczynniki i warunki reakcji a) i. Et_3N , MeCN, RT
 ii. BnBr, 2,6-lutydyna, MeCN, RT b) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C
 c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, -70°C d) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, DMSO, Et_3N , RT

Redukcja związku **140** glinowodorkiem litowym prowadziła do krystalicznego alkoholu **141** z wydajnością 93%. Utlenianie związku **141** można przeprowadzić metodą Swerna¹⁵⁹ lub Hamady¹⁸⁹ otrzymując w obydwu przypadkach aldehyd **142** ze zbliżoną wydajnością około 90%. Podwójnie zabezpieczony α -aminoaldehyd **142** okazał się wyjątkowo trwały i odporny na racemizację. Przechowywany przez miesiąc w temperaturze 0°C nie zmieniał swej skręcalności właściwej.⁷¹

Planując zbadanie wpływu rozmiaru i rodzaju podstawników na atomie azotu na kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej reakcji addycji metaloorganicznej i cykloaddycji, postanowiłem otrzymać inne podwójnie zabezpieczone α -aminoaldehydy.

Działając na chlorowoderek estru **139** nadmiarem trietyloaminy i

bromku benzylu, obok dużych ilości produktu czwartorzędowania trietyloaminy otrzymałem mieszaninę związków **143** z wydajnością 40% i **140** z wydajnością 10%. W wyniku działania na związek **143** $(\text{Boc})_2\text{O}$ otrzymałem ester metylowy *N*-Bn-*N*-Boc-*D*-alaniny **144** z wydajnością 85%. Redukcja estru **144** wodorkiem diizobutyloglinowym prowadziła do oczekiwanego aldehydu **145** z wydajnością 87% (Schemat 50).

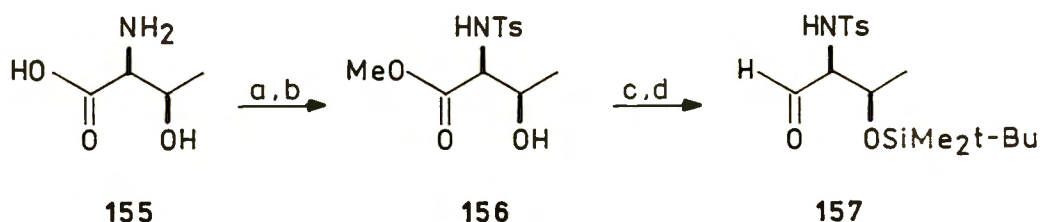


Schemat 50. Odczynniki i warunki reakcji a) Et_3N , BnBr, MeCN, 0°C
 b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, MeCN, 50°C c) DIBAL, Et_2O , -78°C

Ze względu na niedużą sumaryczną wydajność otrzymywania aldehydu **145** poprzednio opisaną metodą, postanowiłem otrzymać ten aldehyd na drodze utleniania odpowiedniego alkoholu. Ester metylowy *N*-Boc-*D*-alaniny **146**¹⁸⁵ redukowałem glinowodorkiem litowym, a otrzymany alkohol zabezpieczyłem grupą *t*-butylodimetylosililową otrzymując związek **147** z sumaryczną wydajnością 80%. Z kolei działając na eter sililowy **147** wodorkiem sodowym i bromkiem benzylu w DMF, otrzymałem związek **148** z wydajnością 85%. Odbezpieczenie grupy hydroksylowej i utlenienie otrzymanego alkoholu metodą Hamady¹⁸⁹ prowadziło do aldehydu **145** z wydajnością 90%. Stosując tę

Na Schemacie 52 pokazana jest także bezpośrednia redukcja estru 151 prowadząca z wydajnością 85% do aldehydu 154.

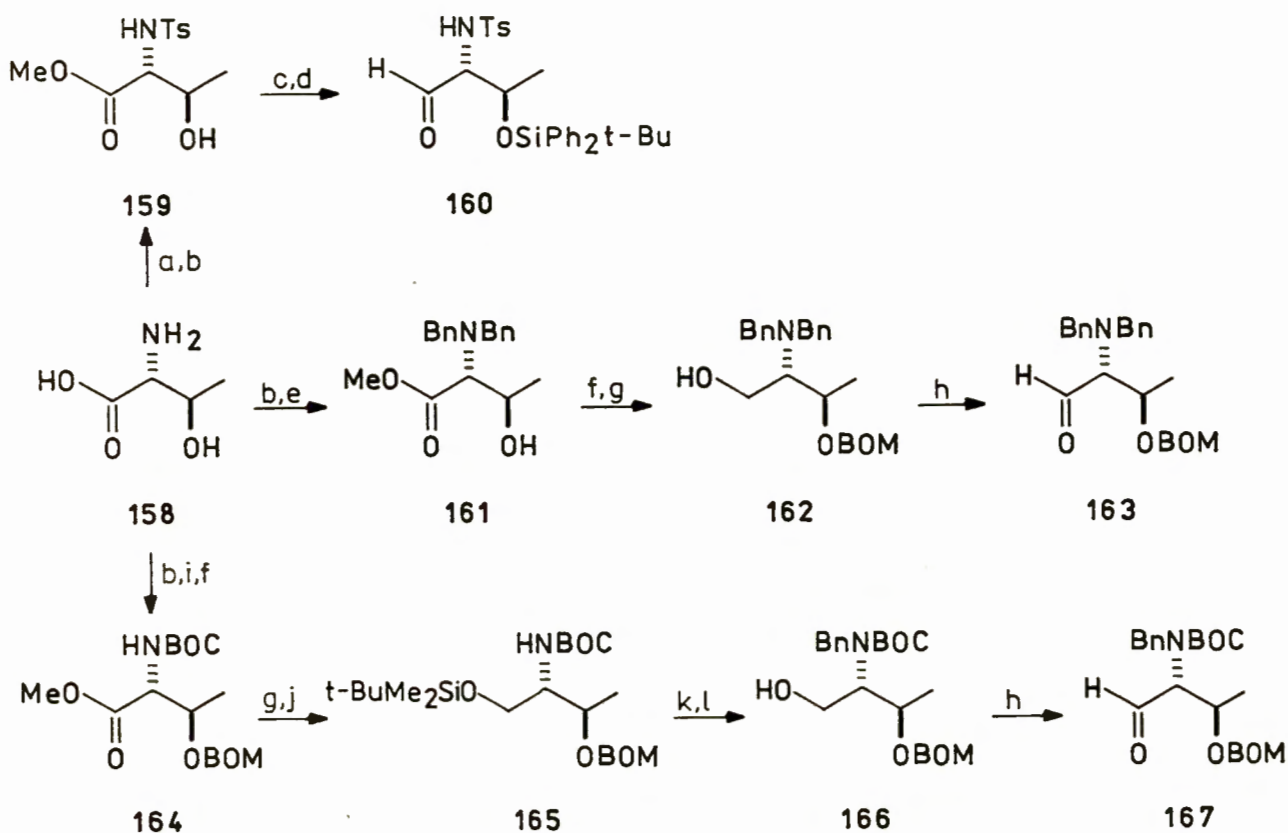
α -Aminoaldehydy pochodne treoniny, posiadające dwa centra chiralności połączone z różnymi grupami funkcyjnymi :aminową i hydroksylową, są bardzo interesującymi substratami w syntezie produktów naturalnych.¹⁹¹ Postanowiłem więc opracować metody otrzymywania ich pojedynczo i podwójnie zabezpieczonych na atomach azotu pochodnych. Działając na L-treoninę 155 chlorkiem tosyłu wobec węgla sodowego i estryfikując otrzymany związek metanolem w obecności chlorku tionylu, otrzymałem krystaliczny ester metylowy *N*-tosylo-L-treoniny 156 z całkowitą wydajnością 75%. Zablokowanie funkcji hydroksylowej grupą *t*-butylodimetylosililową i redukcja otrzymanego związku wodorkiem diizobutyloglinowym prowadziła do aldehydu 157 z wydajnością 81%, liczoną na ester 156 (Schemat 53).



Schemat 53. Odczynniki i warunki reakcji a) Na_2CO_3 , TsCl, H_2O , RT
 b) MeOH, SOCl_2 , $-20^\circ \rightarrow \text{RT}$, c) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, Im, DMF, RT
 d) DIBAL, Et_2O , -78°C .

Dostępna handlowo lecz bardzo kosztowną *D*-allo-treoninę 158 otrzymałem z *D*-treoniny poprzez odwrócenie konfiguracji grupy hydroksylowej metodą Elliota.^{192,193} Stosując sekwencję reakcji identycznych jak dla L-treoniny (patrz Schemat 53), otrzymałem *N*-tosylo-*O*-*t*-butylodifenylosililo-*D*-allo-treoninal 160 z sumaryczną

wydajnością 64% (Schemat 54).



Schemat 54. Odczynniki i warunki reakcji a) Na_2CO_3 , TsCl, H_2O , RT

b) MeOH, SOCl_2 , $-20^\circ \rightarrow \text{RT}$ c) $t\text{-BuPh}_2\text{SiCl}$, Im, DMF, RT

d) DIBAL, Et_2O , -78°C e) i. Et_3N , MeCN, RT ii. BnBr, 2,6-luty-

dyna, MeCN, RT f) BOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , 60°C g) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C

h) $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$, DMSO, Et_3N , RT lub $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , -78°C

i) $(\text{Boc})_2\text{O}$ j) $t\text{-BuMe}_2\text{SiCl}$, Im, DMF, RT k) NaH, BnBr, DMF, RT

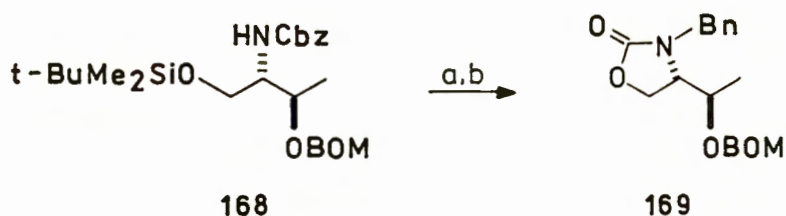
l) Bu_4NF , THF, RT

Dibenzylową pochodną *D*-allo-treoniny 161 otrzymałem z wydajnością 82% działając na *D*-allo-treoninę 158 metanolem wobec chlorku tionylu, a następnie trietyloaminą i bromkiem benzylu w obecności 2,6-dimetylopirydyny. Zabezpieczenie grupy hydroksylowej eterem chlorometylowo benzylovym i redukcja otrzymanego estru glinowodorkiem litowym pozwoliła otrzymać z wydajnością 68% alkohol

162, którego utlenianie chlorkiem oksalilu w DMSO prowadziło do aldehydu 163 z wydajnością 86%.

Najtrudniejszą okazała się synteza *N*-Bn-*N*-Boc-*D*-*allo*-treoninalu 167. Sekwencja reakcji składająca się z estryfikacji *D*-*allo*-treoniny (158), zabezpieczenia funkcji aminowej grupą *t*-butoksykarbonylową, a funkcji hydroksylowej grupą benzyloksymetylenową, prowadziła do estru 164 z całkowitą wydajnością 80%. Z kolei redukcja grupy estrowej i zablokowanie powstałego alkoholu grupą *t*-butylodimetylosililową doprowadziły do związku 165 z wydajnością 76 %. *N*-Benzylowanie związku 165, a następnie odblokowanie pierwszorzędowej grupy hydroksylowej, pozwoliło na otrzymanie z wydajnością 78% alkoholu 166, który utleniany metodą Hamady¹⁸⁹ dawał z 90% wydajnością aldehyd 167.

Podczas odblokowywania funkcji hydroksylowej w związku 165 przy użyciu fluorku tetrabutylamoniowego, obok alkoholu 166 powstawał zawsze z wydajnością około 6% produkt migracji grupy *t*-butoksykarbonylowej - oksazolidynon 169. W przypadku użycia do tej reakcji związku 168, różniącego się od pochodnej 165 grupą zabezpieczającą funkcję aminową (Cbz zamiast Boc), związek 169 był głównym produktem reakcji¹⁹⁴ (Schemat 55).



Schemat 55. Odczynniki i warunki reakcji a) NaH, BnBr, DMF, RT

b) Bu₄NF, THF, RT.

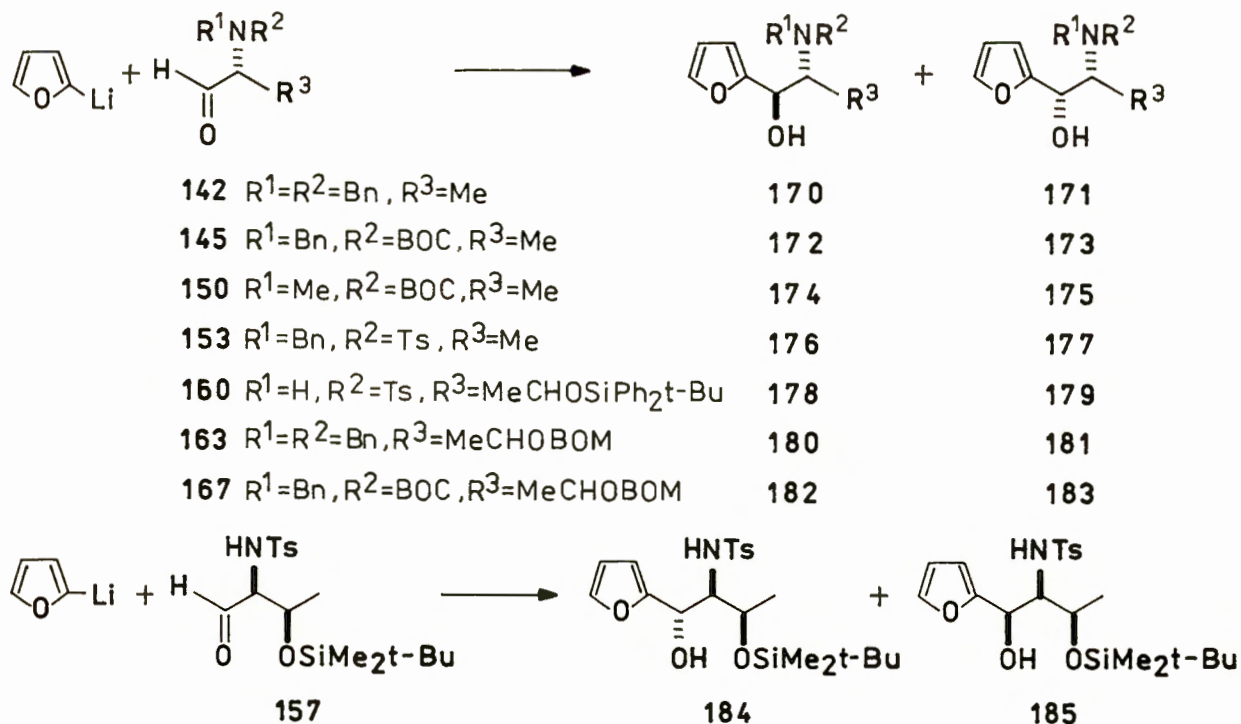
Dysponując zestawem różnorodnie zabezpieczonych α -aminoaldehydów, przystąpiłem do badania ich reaktywności wobec furylolitu.

III.2.3. Reakcje 2-furylolitu z α -aminoaldehydami

Addycja nukleofilowa do grupy karbonylowej w α -aminoaldehydach jest reakcją szeroko stosowaną w syntezie organicznej.⁶ Jako reagenty nukleofilowe wykorzystywano w niej zarówno związki metaloorganiczne^{63,64} jak i enolany,^{195,196} czy ylidy.^{197,198} Ostatnio ukazały się bardzo interesujące prace Reetza i współpracowników na temat addycji metaloorganicznej do *N,N*-dibenzylowych pochodnych α -aminoaldehydów.^{71,72,149}

Reakcję addycji do różnorodnie *N*-zabezpieczonych α -aminoaldehydów prowadziłem dodając uprzednio przygotowany tetrahydrofuranowy roztwór 2-furylolitu do roztworu α -aminoaldehydu w tym samym rozpuszczalniku. Czas trwania i temperatura reakcji były zależne od rodzaju α -aminoaldehydu i obecnych w nim grup zabezpieczających.

Wyniki reakcji przedstawionych na Schemacie 56, zebrane są w Tabeli 6.



Schemat 56

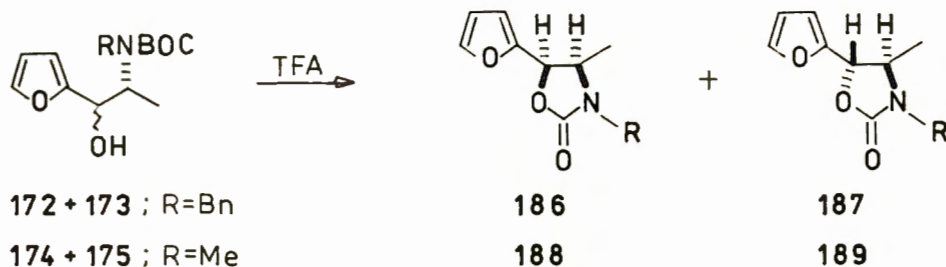
Tabela 6. Reakcje furylolitu z α -aminoaldehydami

Nr	Aldehyd	Warunki reakcji [T/t]	Produkty	Wydażność [%]	<i>anti:syn</i>
1	142	-78°C, 1h	170+171	90	91: 9
2	145	-78°C, 2h	172+173	88	90: 10
3	150	-78°C \rightarrow -40°C, 3h	174+175	84	96: 4
4	153	-78°C \rightarrow -40°C, 4h	176+177	86	92: 8
5	157	-78°C, 0.5h	184+185	59	94: 6
6	160	-78°C \rightarrow -40°C, 10h	178+179	54	66: 34
7	163	-78°C, 1h	180+181	88	94: 6
8	167	-78°C \rightarrow -40°C, 3h	182+183	81	>99: 1

Stożień indukcyj asymetrycznej w przypadku reakcyj pokazanych w rzędach (1),(5),(6),(7) Tabeli 6 określiłem rozdzielając chromatograficznie alkohole *syn* i *anti* i wążąc obie frakcje. W kaźdym z tych przypadków zwiążkiem mniej polarnym pojawiającym się jako pierwszy w chromatografii cienkowarstwowej, był diastereoizomer *syn*. Zjawisko to obserwowane było również przez Reetza i współpracowników dla *N,N*-dibenzylowych pochodnych α -aminoaldehydów zarówno w reakcjach addycyj metaloorganicznej jak i w reakcjach kondensacji aldolowej.^{71,72,149}

W pozostałych przypadkach proporcję diastereoizomerów wyznaczyłem analizując widma ¹H NMR (500 MHz) mieszanin diastereoizomerów *syn* i *anti*, wykonane dla pochodnych octanowych alkoholi.

W związkach, w których oba protony aminowe zastąpione były grupami t-butoksykarbonylową (Boc) oraz benzylową bądź metylową, analiza widm ^1H NMR nie pozwalała na bezpośrednie wyznaczenie stopnia indukcji asymetrycznej. Zawada przestrzenna wywołana obecnością grupy zabezpieczającej Boc powoduje silne zahamowanie rotacji wokół amidowego wiązania węgiel-azot, a być może i wokół innych wiązań, co w widmie wysokopolowym ^1H NMR (500 MHz) objawia się poszerzeniem a nawet rozmyciem niektórych sygnałów oraz zanikiem struktury multipletowej, zjawiskami wzmocnionymi dodatkowo przez sprzężenie kwadrupolowe jądra ^{14}N z sąsiednimi protonami. Wykonanie widm ^1H NMR tych związków w wyższych temperaturach (do 60°C) tylko nieznacznie poprawia czytelność widm. Trudność tę ominąłem przekształcając mieszaniny produktów reakcji z rzędów (2) i (3) Tabeli 6, w odpowiednie oksazolidynony pod działaniem kwasu trifluorooctowego (TFA), jak pokazano na Schemacie 57.

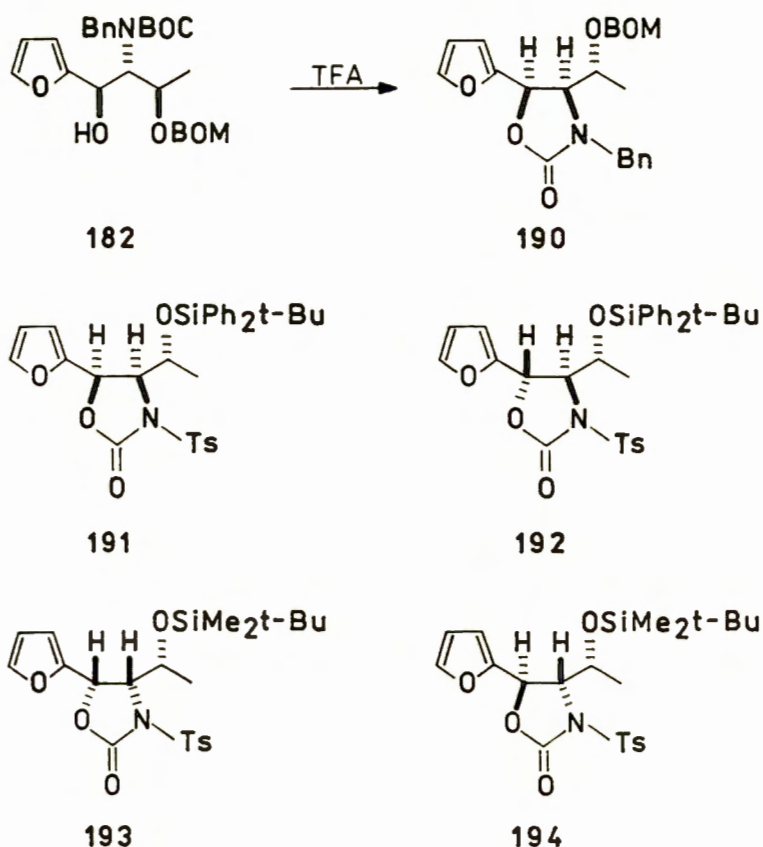


Schemat 57

Analizując widma ^1H NMR (500 MHz) mieszanin oksazolidynonów **186** i **187** oraz **188** i **189**, w obu przypadkach mogłem określić proporcję diastereoizomerów jako 9:1 dla N-benzylowych pochodnych oraz 96:4 dla N-metylowych pochodnych oksazolidynonów.

Podobnie problem ten rozwiązałem w przypadku mieszaniny pochodnych N-Bn-N-Boc-D-allo-treoniny **182** i **183**. Mieszaninę tę

przekształciłem działaniem TFA w odpowiednie oksazolidyny. Analiza ^1H NMR wykazała jednak, że w mieszaninie poreakcyjnej znajduje się praktycznie jeden oksazolidynon 190 (Schemat 58). Oцениłem, że drugi diastereoizomer może towarzyszyć związkowi 190 w ilości poniżej 1%.



Schemat 58

Kolejnym zagadnieniem było określenie konfiguracji względnej produktów pokazanych na Schemacie 56. W przypadku diastereoizomerycznych par 170 i 171 oraz 180 i 181, oparłem się na korelacjach przeprowadzonych przez Reetza i współpracowników dla *N,N*-dibenzylowych pochodnych aminoalkoholi otrzymanych w wyniku addycji związków metaloorganicznych do innych α -aminoaldehidów.⁷¹

Ustalenie konfiguracji dla pozostałych produktów pokazanych na Schemacie 56 przeprowadziłem na podstawie analizy stałych sprzężenia w widmach ^1H NMR wykonanych dla odpowiednich oksazolidynonów. Analizie tej poddałem główne diastereoizomery oksazolidynonów 186, 188 i 190, pochodzące od adduktów 172, 174 i 182. Drugą grupą oksazolidynonów były dwie diastereoizomeryczne pary 191 i 192 oraz 193 i 194, otrzymane działaniem karbonylodiimidazolu na mieszaniny *N*-tosylowych adduktów 178+179 i 184+185.

Analiza stałych sprzężenia odpowiednich protonów w oksazolidynonach tego typu, znana jest w literaturze jako metoda diagnostyczna dla określenia względnej konfiguracji w wielu typach związków organicznych.¹⁹⁹⁻²⁰¹ Wartości stałych sprzężenia pomiędzy protonami przy C-2 i C-3 (dla pochodnych alaniny) lub C-3 i C-4 (dla pochodnych treoniny) w widmach ^1H NMR (400 MHz) otrzymanych przeze mnie oksazolidynonów zamieszczone są w Tabeli 7.

Tabela 7. Wartości stałych sprzężenia protonów w pierścieniu oksazolidynonowym

Związek	186	188	190	191	192	193	194
J_{2-3} [Hz]	7.50	7.92					
J_{3-4} [Hz]			5.08	3.08	7.67	2.40	7.80

Porównanie stałych sprzężenia oksazolidynonów pochodnych alaniny (186 i 188) z danymi literaturowymi¹⁹⁹⁻²⁰¹ wskazuje jednoznacznie na konfigurację *syn*. Tak więc powstające w reakcji

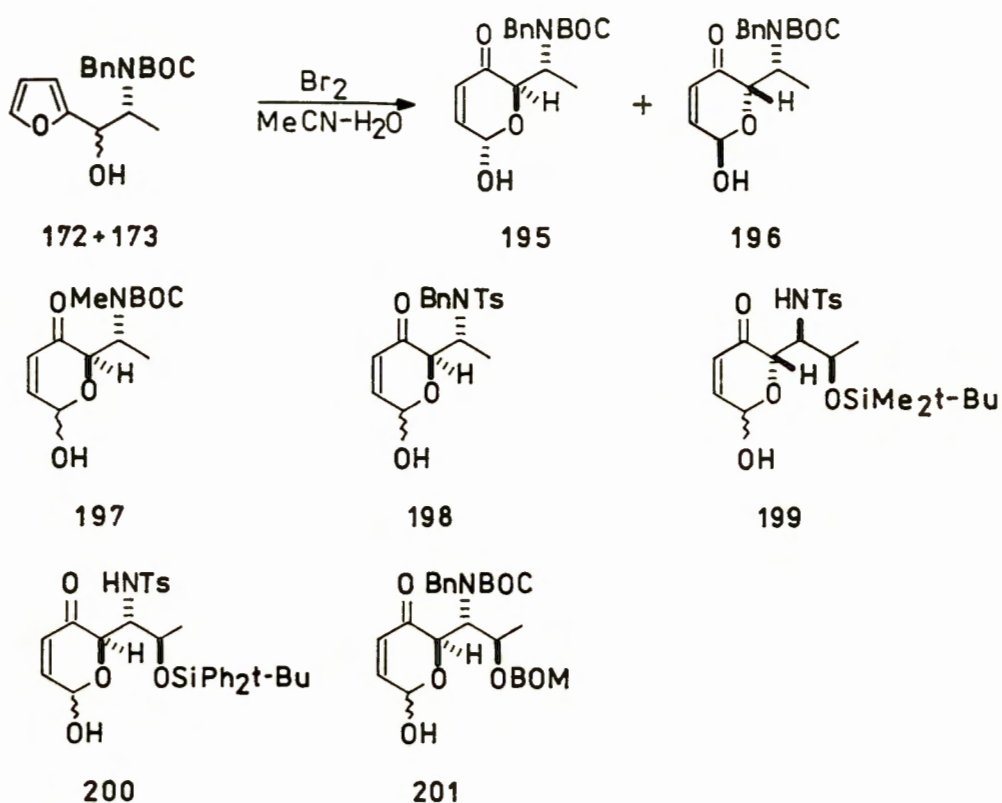
addycji metaloorganicznej jako główne produkty alkohole 172 i 174 posiadać muszą względną konfigurację *anti*, podobnie jak pochodne *N,N*-dibenzylowe 170 i 180. W przypadku pozostałych oksazolidynonów, wartości stałych sprzężenia odbiegały od podawanych w literaturze,¹⁹⁹⁻²⁰¹ co nie pozwoliło mi na jednoznaczne przypisanie konfiguracji. Analogiczna niezgodność wartości stałych sprzężenia z danymi literaturowymi była obserwowana przez Ohno i współpracowników dla pochodnych chiralnych *N*-benzylooksazolidynonów.²⁰² Postanowiłem więc podjąć próbę wykorzystania często stosowanego w badaniach strukturalnych efektu Overhausera do rozwiązania powyższego problemu. W tym celu wybrałem jako reprezentatywne obiekty oksazolidynony 190 i 193. Protony przy C-3 w obu tych związkach poddałem naświetlaniu dodatkową częstotliwością w typowych warunkach występowania efektu Overhausera (patrz Część Doświadczalna), obserwując zmianę integralnej intensywności sygnału protonu przy C-4. Eksperymenty te powtórzyłem naświetlając proton H-4 i obserwując sygnał protonu H-3. W przypadku związku 193 zaobserwowałem wyraźny efekt Overhausera (4.0%) podczas naświetlania sygnałów protonu H-3, a podczas naświetlania sygnałów protonu H-4 efekt ten wynosił 2.5%. Odpowiednie wartości efektu Overhausera dla związku 190 wynosiły 2.7 % przy naświetlaniu sygnałów protonu H-3 i 2,3 % podczas naświetlania sygnałów protonu H-4. Na tej podstawie przypisałem dla związków 190 i 193 konfigurację *syn*, co odpowiada konfiguracji *anti* dla alkoholi 182 i 184. Konfigurację względną pozostałych związków 176 i 178 określiłem jako *anti*, uwzględniając w analizie porównawczej wszystkie zgromadzone przeze mnie dane dla innych produktów tego typu.

Aby uzyskać ostateczny, niepodważalny dowód prawidłowości

przypisań konfiguracyjnych, mieszaninę alkoholi 172 i 173 przekształciłem w ułozy 195 i 196 (patrz Rozdział II.2.4), których mieszanina w proporcji 4:1 krystalizowała w postaci nadającej się do wyznaczenia struktury metodą rentgenograficzną. Analiza rentgenograficzna potwierdziła trafność wcześniejszych przypisań konfiguracyjnych.

III.2.4. Przekształcenia 2-furylokarbinoli zawierających zabezpieczoną funkcję aminową w ułozy

2-Furylokarbinole są dogodnymi substratami do syntezy sześcioczłonowych prekursorów cukrowych - ułoz.⁸⁴ Istnieje wiele metod umożliwiających transformację 2-furylokarbinoli do ułoz;¹⁶² jedną z najefektywniejszych jest opracowana w naszym zespole wersja metody Achmatowicza,⁸⁴ polegająca na utlenianiu pierścienia furanowego bromem w środowisku wodnym, prowadząca w wyniku następczego przegrupowania do odpowiednich ułoz z wysoką wydajnością.¹⁶² Postanowiłem wykorzystać tę metodę do otrzymania 7-aminoułoz z opisanych w rozdziale III.2.3 2-furylokarbinoli zawierających zabezpieczoną funkcję aminową. Okazało się jednak, że pochodne *N,N*-dibenzylowe 170 i 180 są nietrwałe w warunkach utleniających i nie dają się przekształcić w odpowiednie ułozy. Pozostałe 2-furylokarbinole posiadające wynikający z rodzaju zabezpieczenia funkcji aminowej charakter amidów lub sulfonamidów łatwo reagowały z bromem, dając z wysokimi wydajnościami pożądane ułozy (Schemat 59).



Schemat 59

Wszystkie reakcje prowadziłem w mieszaninie acetonitryl-woda (9:1) w temperaturze 0°C i z niewielkim nadmiarem bromu. Po zakończeniu bardzo szybkiej reakcji (5 min.), powstający bromowódor neutralizowałem wodorowęglanem sodu i wyodrębniałem produkt metodą chromatograficzną. Wyniki omawianych reakcji przedstawione są w Tabeli 8.

Mieszanina produktów 195 i 196 (9:1), powstała w wyniku utleniania i przegrupowania mieszaniny związków 172 i 173, krystalizowała po rozpuszczeniu jej w układzie n-heptan-octan etylu. Z otrzymanych kryształów udało się wybrać monokryształ stosowny do badań dyfraktometrycznych.

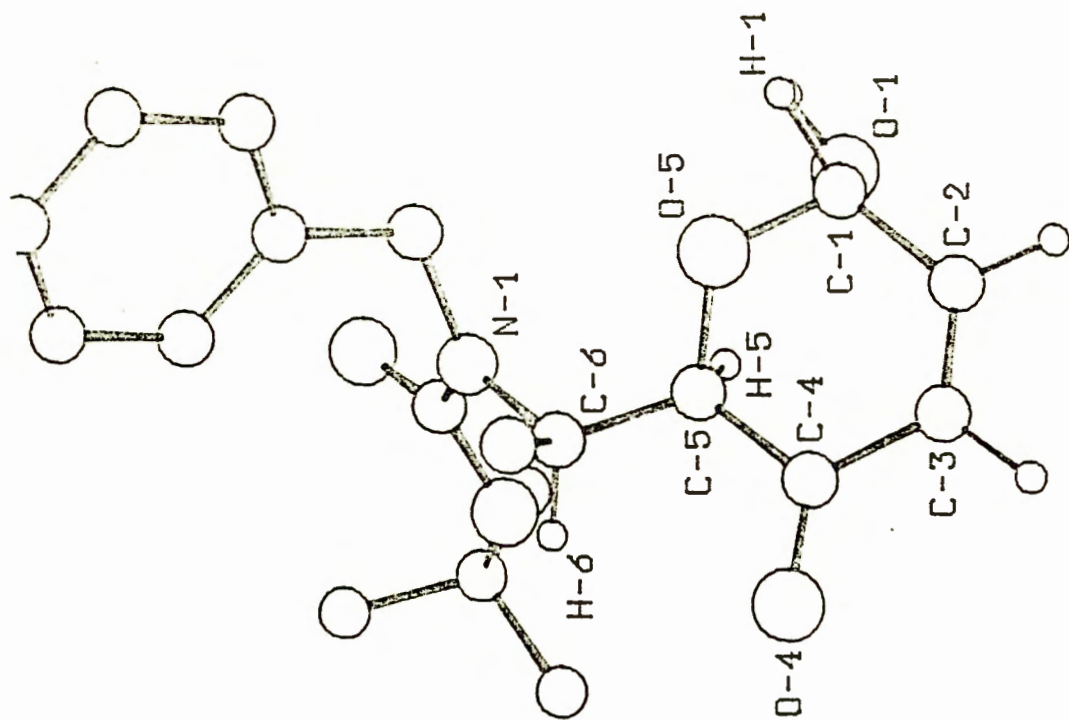
Tabela 8. Wydajności reakcji otrzymywania 7-aminouloz

Nr	Substrat	Produkt	Wydajność [%]
1	172	195 + 196	78
2	174	197	80
3	176	198	84
4	178	200	88
5	182	201	72
6	184	199	87

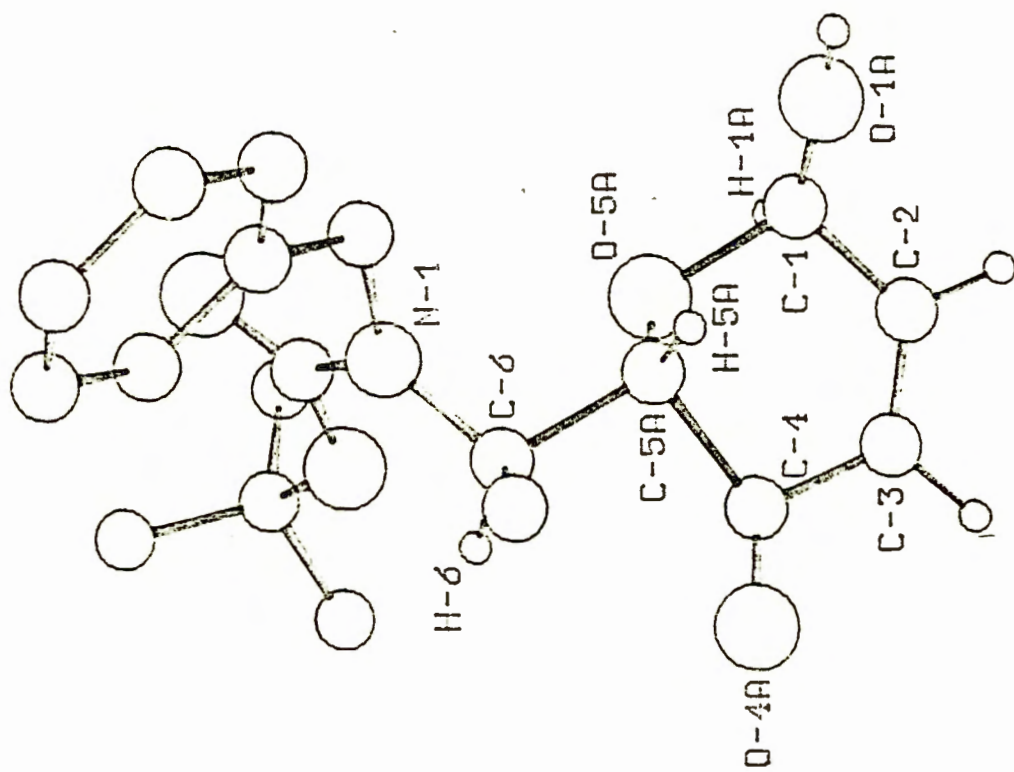
Z badań tych okazało się, że w komórce elementarnej obecne są oba związki 195 i 196 w proporcji 4:1. Rozwiązanie struktury rentgenograficznej umożliwiło określenie konfiguracji obu związków, których projekcje komputerowe przedstawione są na Schemacie 60.

Mimo trudności wynikających z częściowego braku uporządkowania nakładających się struktur, udało się je uściślić z wymaganą dla tego typu badań precyzją. Wyniki analizy rentgenostrukturalnej w pełni potwierdziły wstępne przypisania konfiguracyjne oparte na uprzednio opisanej analizie widm ^1H NMR.

Na zakończenie chciałbym przedstawić jedno z wielu możliwych zastosowań w totalnej syntezie produktów naturalnych, opisanej w tym rozdziale metodologii. 6-Amino-6,8-dideoksy-D-erythro-D-galakto-oktoza 202 zwana linkozaminą, jest składnikiem cukrowym ważnego antybiotyku linkomycyny.²⁰³ Synteza linkozaminy i jej analogów była od wielu lat obiektem intensywnych badań.^{204,205} Retrosyntetyczna analiza linkozaminy 202 (Schemat 61), wskazuje na możliwości wykorzystania odpowiednio zabezpieczonych pochodnych furanowych

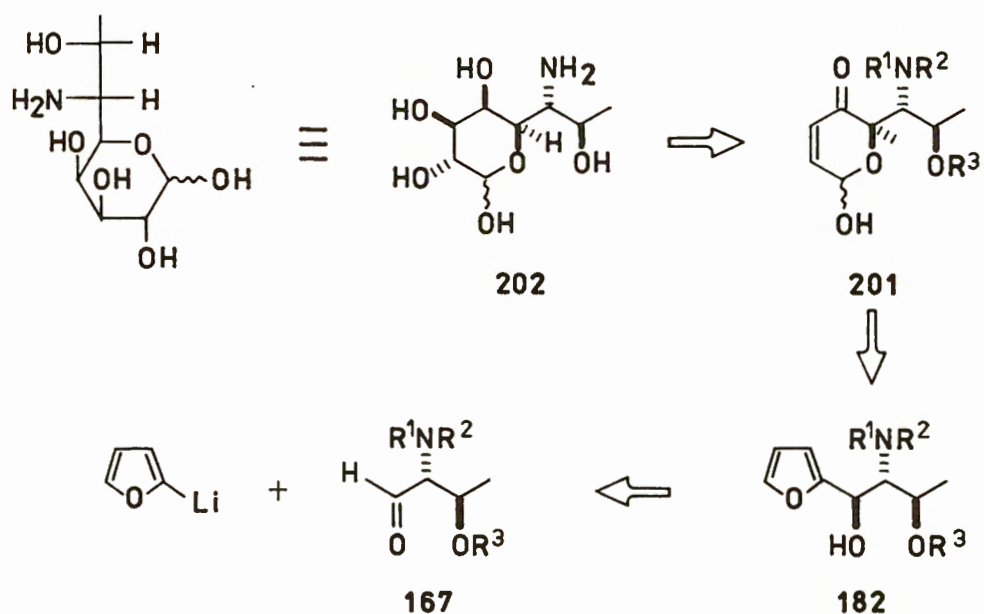


195



196

(np.182), które z jednej strony mogą być otrzymane w omówionych przeze mnie reakcjach furylolitu z pochodnymi *D*-allo-treoninalu typu 167, z drugiej zaś strony mogą być przekształcone w ułożu typu 201.



Schemat 61

Synteza linkozaminy w oparciu o przedstawioną na Schemacie 61 analizę retrosyntetyczną znajduje się aktualnie na końcowych etapach realizacji.

Uzyskane w tym rozdziale wyniki, rzucające nowe światło na kontrolę stereochemicznego przebiegu reakcji addycji metalo-organicznej do α -aminoaldehydów poprzez zmianę rodzaju grup zabezpieczających funkcję aminową, skłoniły mnie do zastosowania tego podejścia w badaniach reakcji [4+2] cykloaddycji.

III.3. Cykloaddycje aktywowanych dienów-1,3 do *N*-blokowanych α -aminoaldehydów

III.3.1. Wprowadzenie

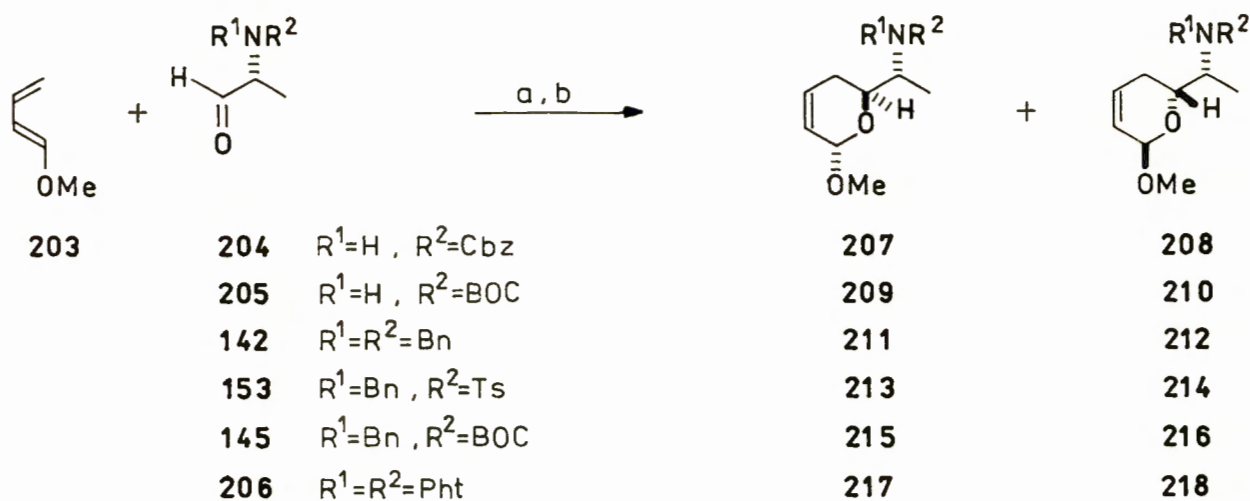
Reakcja hetero-Dielsa-Aldera pomiędzy 1-alkoksy- lub 1-alkoksy-3-sililoksy-pochodnymi butadienu- 1,3 i *N*-blokowanymi α -aminoaldehydami jest dogodną metodą syntezy chiralnych prekursorów dla wielu ważnych antybiotyków α -aminoglikozydowych.¹⁸² Zagadnienie stereochemicznej kontroli [4+2] cykloaddycji dienów-1,3 do grupy karbonylowej α -aminoaldehydów było tematem pracy niewielu zespołów badawczych.¹⁸² W naszym zespole badano wysokociśnieniowe reakcje mono-*N*-zabezpieczonych alaninali i glicynali.^{185,206} W przypadku mono-*N*-blokowanych alaninali obserwowano niezbyt wysoką indukcję asymetryczną mimo stosowania bardzo dużych ciśnień. Problem zmiany konfiguracji na tworzącym się centrum chiralności C-6 w otrzymanych 5,6-dihydro-2*H*-piranach nie został wyczerpująco rozwiązany i udokumentowany. Stosując w reakcji [4+2] cykloaddycji różne *N*-zabezpieczone pochodne *D*-alaninalu jako najprostsze chiralne α -aminoaldehydy, zaobserwowałem dużą różnicę w kierunku przebiegu reakcji w zależności od tego czy jeden, czy też oba atomy wodoru funkcji aminowej zostały zastąpione grupami zabezpieczającymi.

III.3.2. Wysokociśnieniowa [4+2] cykloaddycja 1-metoksybutadienu-1,3 do *N*-blokowanych *D*-alaninali

Podczas ostatnich dwudziestu lat, kilka zespołów badało reakcję [4+2] cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 (203) do estrów kwasu

glioksalowego.^{207,208} Zastosowanie w tej reakcji optycznie czynnych glioksalanów prowadziło na ogół z niezbyt wysoką indukcją asymetryczną do odpowiednich pochodnych 5,6-dihydro-2*H*-piranu.²⁰⁹ Zastosowanie w [4+2] cykloaddycji aldehydów nieaktywowanych obecnością ugrupowania karboksylowego w pozycji α (np. aldehydu 3) wymagało użycia techniki wysokich ciśnień.^{150,210,211}

W przypadku α -aminoaldehydów, ich użycie jako dienofili w reakcji z dienem 203 wymagało również zastosowania warunków wysokociśnieniowych.²¹² W niniejszej pracy postanowiłem zbadać wpływ sposobu zabezpieczenia funkcji aminowej *D*-alaninalu na stereochemiczny przebieg reakcji z 1-metoksybutadienem-1,3 (203), prowadzonej pod wysokim ciśnieniem (Schemat 62).



Schemat 62. Odczynniki i warunki reakcji: a) $Eu(fod)_3$, 15 kbar, Et_2O , $50^\circ C$ b) PPTS, MeOH, RT

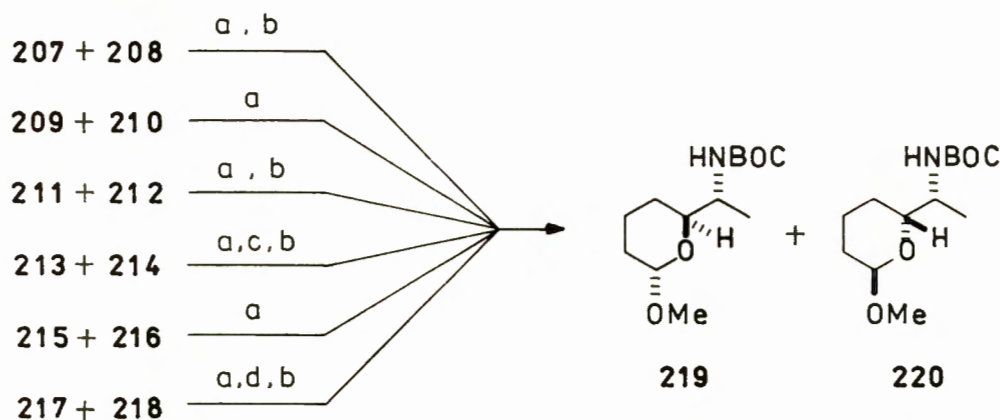
Wszystkie reakcje prowadziłem w temperaturze $50^\circ C$, pod ciśnieniem 15 kbar w eterze dietylowym jako rozpuszczalniku w czasie 20 godzin. Jako katalizator stosowałem rozpuszczalny w

typowych rozpuszczalnikach organicznych kompleks europu-Eu(fod)₃. Jest on słabym kwasem Lewisa i w przeciwieństwie do mocniejszych kwasów nie powoduje znaczącej polimeryzacji dienu 203. Wysokociśnieniowe reakcje [4+2] cykloaddycji z udziałem nieaktywowanych dienofili biegną również bez dodatku katalizatorów europowych, wymaga to jednak znacznie wyższych ciśnień (ponad 20 kbar), a otrzymane wydajności są znacznie niższe.^{210,211} Stężenie substratów i katalizatora może mieć wpływ na wydajność reakcji i proporcję produktów, czego starałem się unikać stosując identyczne warunki dla wszystkich badanych reakcji. W wyniku cykloaddycji otrzymałem mieszaninę czterech diastereoizomerów, które poddawałem izomeryzacji, stosując p-toluenosulfonian pirydyny (PPTS) w metanolu,²¹³ prowadzącej do dwóch termodynamicznie trwałych diastereoizomerów, np 207 i 208. Wyniki tych badań przedstawiłem w Tabeli 9.

Tabela 9. Reakcje dienu 203 z D-alaninalami

Nr	aldehyd	Produkty	Katalizator	Wydajność [%]	anti:syn
1	204	207+208	2% Eu(fod) ₃	50	33:67 ²¹⁴
2	204	207+208	-	36	33:67 ²¹⁴
3	205	209+210	2% Eu(fod) ₃	55	25:75
4	205	209+210	-	12	25:75
5	142	211+212	2% Eu(fod) ₃	58	92: 8
6	153	213+214	2% Eu(fod) ₃	79	94: 6
7	145	215+216	2% Eu(fod) ₃	80	94: 6
8	206	217+218	2% Eu(fod) ₃	75	83: 17

Proporcje diastereoizomerów określałem analizując widma ^1H NMR (500 MHz) mieszaniny produktów po izomeryzacji. Tylko w przypadku reakcji (6) i (8) mogłem rozdzielić diastereoizomery metodą chromatografii kolumnowej. Obecność dużego objętościowo podstawnika t-butoksykarbonylowego w parze związków 215 i 216 powodowała, podobnie jak w omawianych poprzednio pochodnych furanowych zawierających ten sam układ zabezpieczeń, zahamowanie rotacji manifestujące się rozszerzeniem sygnałów w widmie ^1H NMR, co praktycznie uniemożliwiało określenie stopnia indukcji asymetrycznej. W tym przypadku proporcję diastereoizomerów określiłem dopiero po przekształceniu mieszaniny tych związków w ich pochodne 219 i 220 (Schemat 63).



Schemat 63. Odczynniki i warunki reakcji: a) H_2 , Pd/C, MeOH, RT

b) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP, ACOEt, RT c) Na/NH_3 , THF, -60°C

d) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, EtOH, 78°C

Transformacje te posłużyły również do korelacji konfiguracji absolutnej adduktów, pokazanych na Schemacie 62, ze związkami 219 i 220, których konfiguracje zostały wcześniej skorelowane w oparciu o syntezę naturalnych aminocukrów: purpurozaminy B i purpurozaminy

6-epi B. 19, 185

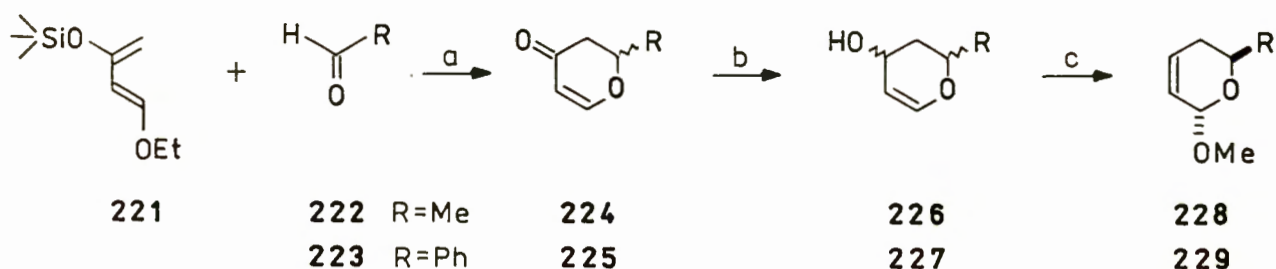
Kontrola stereochemicznego przebiegu badanych reakcji [4+2] cykloaddycji jest rezultatem zmiany charakteru podstawionej grupy aminowej z chelatującego dla pojedynczo zablokowanych, na steryczny dla podwójnie zablokowanych D-alaninali. Zmienia się więc również budowa stanu przejściowego reakcji i kierunek podejścia dienu. Stereochemiczny przebieg tej reakcji będzie omówiony w dalszej części pracy.

III.3.3. [4+2] Cykloaddycja dienu Danishefsky'ego do N-blokowanych D-alaninali

Przebieg wysokociśnieniowej reakcji Dielsa-Aldera N-blokowanych D-alaninali z 1-metoksybutadienem-1,3 (203) i zaobserwowany wpływ rodzaju zabezpieczenia funkcji aminowej na kierunek reakcji skłoniły mnie do zbadania reakcji z użyciem dienu Danishefsky'ego, prowadzonej pod normalnym ciśnieniem. Interesowała mnie możliwość wykorzystania produktów tej reakcji w syntezie aminocukrów oraz sprawdzenie, czy stosowany w poprzednim fragmencie mojej pracy parametr ciśnienia odgrywa istotną rolę dla stereochemicznego przebiegu [4+2] cykloaddycji z udziałem N-blokowanych α -aminoaldehydów.

W tym celu zastosowałem znacznie bardziej reaktywny niż dien 203, 1-etoksy-3-trimetylosililoksybutadien-1,3 (221),²¹⁵ który reaguje z

prostymi związkami karbonylowymi pod normalnym ciśnieniem i pozwala na zastosowanie znacznie silniejszych od $\text{Eu}(\text{fod})_3$ kwasów Lewisa (Schemat 64).

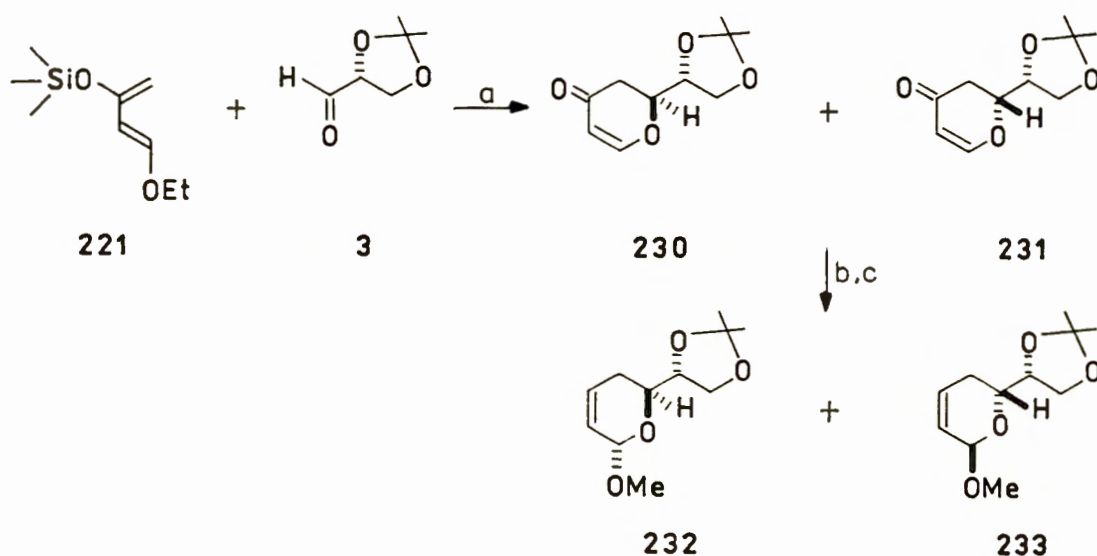


Schemat 64. Odczynniki i warunki reakcji a) i. $\text{BF}_3 \cdot \text{xEt}_2\text{O}$, Et_2O lub ZnBr_2 , THF, RT ii. TFA, CH_2Cl_2 , RT b) NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, -78°C
 c) PPTS, MeOH, RT

Stosując jako dienofile aldehyd octowy (222) oraz benzaldehyd (223) przeprowadziłem ich reakcję z dienem 221 w eterze dietylowym z dodatkiem jednego równoważnika molowego eteratu trifluorku boru jako katalizatora. Otrzymane z dobrą wydajnością pirony 224 (89%) i 225 (82%) użyłem następnie jako związki modelowe do opracowania metody ich przekształcania w układy 2-metoksy-5,6-dihydro-2H-pirany, będące opisanymi wyżej produktami wysokociśnieniowej [4+2] cykloaddycji z dienem 203. Redukcja pironów 224 i 225 borowodorkiem sodowym z dodatkiem CeCl_3 (metoda Luche'a)²¹⁶ prowadziła do odpowiednich alkoholi 226 i 227. Alkohole te pod działaniem PPTS w metanolu ulegały łatwo przegrupowaniu typu Ferriera,²¹⁷ połączoneму z izomeryzacją *cis-trans*, co pozwoliło otrzymać z dobrymi

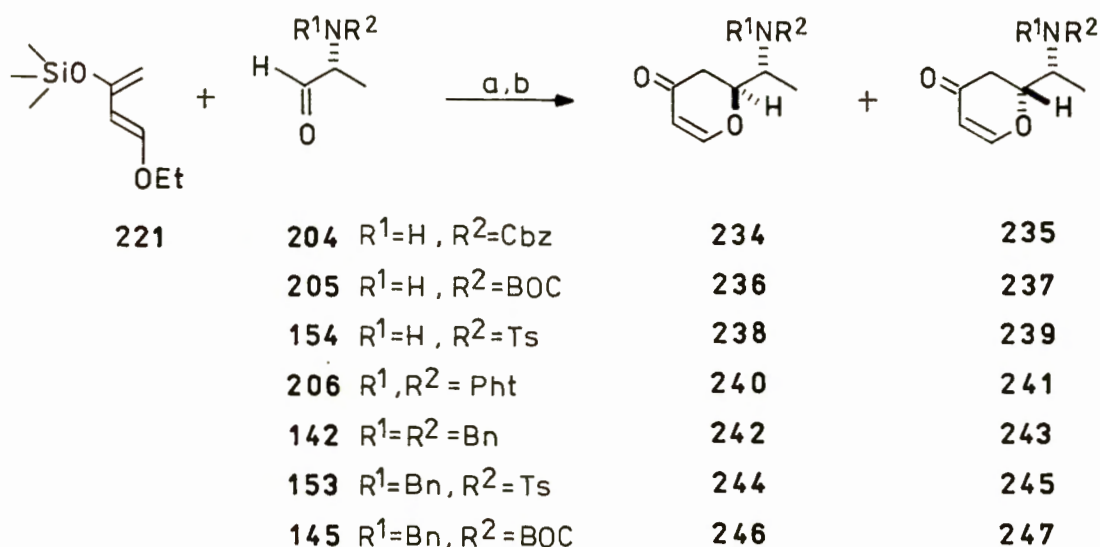
wydajnościami dihydropirany 228 i 229. Związki te były w pełni identyczne z adduktami otrzymanymi z dienu 203 i odpowiednich aldehydów w warunkach wysokociśnieniowych.²¹⁰

Chcąc sprawdzić skuteczność tej sekwencji reakcji dla aldehydów chiralnych, przeprowadziłem cykloaddycję dienu 221 do aldehydu 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-glicerynowego (3), otrzymując z 35% wydajnością mieszaninę pironów 230 i 231 w proporcji 9:1,²¹⁸ które następnie przekształciłem w odpowiednie dihydro-2*H*-pirany (Schemat 65).



Schemat 65. Odczynniki i warunki reakcji: a) i. MgBr₂, THF, RT
 ii. TFA, CH₂Cl₂, RT b) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, -78°C
 c) PPTS, MeOH, RT

Dysponując sprawdzoną metodą korelacyjną, przystąpiłem do badań [4+2] cykloaddycji dienu 221 do różnorodnie *N*-zabezpieczonych *D*-alaninali (Schemat 66).



Schemat 66. Odczynniki i warunki reakcji a) $ZnBr_2$, THF, RT

b) TFA, CH_2Cl_2 , RT

Wszystkie reakcje wykonywałem w THF przy jednakowych stężeniach reagentów i katalizatora (bezwodny $ZnBr_2$). Uzyskane w tych badaniach wyniki przedstawiłem w Tabeli 10.

Tabela 10. Reakcje dienu 221 z *N*-zabezpieczonymi *D*-alaninalami

Nr	Aldehyd	Produkty	Wydażność [%]	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	204	234 + 235	78	33 : 67
2	205	236 + 237	75	25 : 75
3	154	238 + 239	74	50 : 50
4	206	240 + 241	82	75 : 25
5	142	242 + 243	80	90 : 10
6	153	244 + 245	91	91 : 9
7	145	246 + 247	85	93 : 7

Proporcję diastereoizomerów określiłem rozdzielając je chromatograficznie w przypadku produktów reakcji (4) i (6), w pozostałych przypadkach przeprowadziłem analizę ^1H NMR (400 MHz) chromatograficznie czystych mieszanin diastereoizomerów. Dla wszystkich otrzymanych, a pokazanych w Tabeli 10 związków, zastosowałem opracowaną przeze mnie sekwencję reakcji prowadzącą do odpowiednich pochodnych 2-metoksy-5,6-dihydro-2*H*-piranu. Wszystkie tak uzyskane związki były identyczne z odpowiednimi adduktami otrzymanymi w wyniku wysokociśnieniowej reakcji dienu 203 z α -aminoaldehydami. W celach porównawczych, wydajności poszczególnych etapów transformacji pironów w 5,6-dihydro-2*H*-pirany przedstawiłem w Tabeli 11.

Tabela 11. Wydajności poszczególnych etapów transformacji pironów w 5,6-dihydro-2*H*-pirany

Nr	Aldehyd	Wydajność cykloaddycji [%]	Wydajność redukcji [%]	Wydajność przegrupowania [%]
1	222	89	85	90
2	223	82	95	92
3	3	35	88	85
4	204	78	92	94
5	205	75	84	92
6	154	74	80	90
7	206	82	82	88
8	142	80	90	82
9	153	91	92	96
10	145	85	90	94

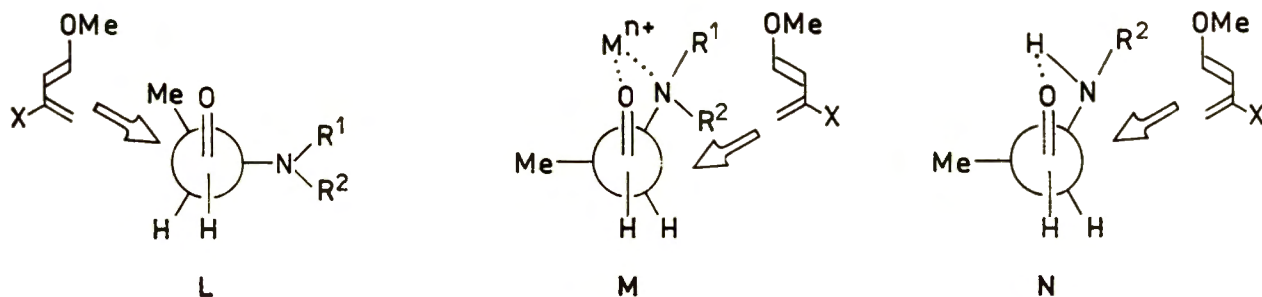
Dodatkowo dla wszystkich otrzymanych w powyższy sposób pochodnych 2-metoksy-5,6-dihydro-2*H*-piranu przeprowadziłem korelację chemiczną ze związkami 219 i 220 (patrz Schemat 63). W ten sposób potwierdziłem na niezależnej drodze przypisania konfiguracji dla produktów cyklokondensacji Danishefsky'ego.

Opisane w tym rozdziale wyniki wskazują na stereochemicznie podobny przebieg reakcji z udziałem dienu Danishefsky'ego jak i tych z udziałem dienu 203 prowadzonych w warunkach wysokociśnieniowych. Obserwujemy podobny efekt odwrócenia konfiguracji dla podwójnie *N,N*-zabezpieczonych *D*-alaninali w porównaniu z pojedynczo *N*-blokowanymi pochodnymi, niezależny od zmian ciśnienia czy rodzaju kwasu Lewisa użytego jako katalizatora.

III.3.4. Wpływ grup zabezpieczających funkcję aminową na stereochemiczny przebieg reakcji [4+2] cykloaddycji

Badając [4+2] cykloaddycję z udziałem α -aminoaldehydów otrzymałem bardzo zbliżone wyniki stereochemiczne zarówno dla reakcji prowadzonych z 1-metoksybutadienem-1,3 (203) w warunkach wysokociśnieniowych, jak i dla tych z dieniem Danishefsky'ego (221) przebiegających pod normalnym ciśnieniem. Ten sam kierunek indukcji asymetrycznej i zbliżone jej wartości oraz taka sama zmiana kierunku indukcji w obydwu przypadkach, wskazują na mechanizm kreowania centrów chiralności niezależny od rodzaju dienu i warunków reakcji. Przyczyna takiego stereochemicznego przebiegu reakcji i zmiany kierunku indukcji asymetrycznej musi więc leżeć w naturze samych α -aminoaldehydów i konformacji w jakich

one występują. Na Schemacie 67 przedstawione są uprzywilejowane energetycznie konformacje *N*-blokowanych *D*-alaninali: zgodna z modelem Felkina-Anha (L), uwzględniająca chelatowanie atomu metalu (M) oraz uwzględniająca tworzenie wewnętrznego wiązania wodorowego (N).



Schemat 67

Wyniki uzyskane dla pojedynczo *N*-zablokowanych *D*-alaninali wskazują na dominującą rolę konformacji M lub N w reakcjach cykloaddycji. Podejście dienu następuje od mniej osłoniętej strony *re* aldehydu. Niewielkie nadmiary diastereomeryczne wskazują jednak na małe zróżnicowanie diastereotopowych stron grupy karbonylowej, a także na możliwość występowania konformacji Felkina-Anha (L) w równowadze z pozostałymi konformacjami M i N. Fakt, iż stereochemia cykloaddycji z udziałem pojedynczo *N*-zabezpieczonych α -aminoaldehydów w niewielkim stopniu zależy od obecności katalizatora typu kwasu Lewisa, został niedawno wyjaśniony w oparciu o wyniki badań chiralooptycznych uzyskanych we współpracy z zespołem J.Gawrońskiego. Stwierdzenie bardzo silnego wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w roztworach *N*-Boc-*D*-alaninalu przemawia za największym udziałem konformacji N w stanie przejściowym.

Tworzenie tak wiązań wodorowych jak i układów chelatowanych

charakteryzuje się ujemną objętością aktywacji,²¹⁹ co zwiększa jeszcze udział tych konformacji w stanie przejściowym reakcji wysokociśnieniowych.

W *N*-tosylo-D-alaninalu (154) grupa zabezpieczająca ma charakter pośredni pomiędzy chelatującym a sterycznym. Ugrupowanie sulfonylowe silnie dezaktywuje atom azotu, co powoduje znaczne osłabienie wiązania wodorowego i większy udział konformeru L. Dla podwójnie *N,N*-zabezpieczonych D-alaninali otrzymałem wysokie nadmiary diastereoizomeru *anti*, produktu sterycznego podejścia od strony *si* aldehydu, co wskazuje na dominujący udział konformeru L w stanie przejściowym badanych reakcji, i to zarówno dla warunków wysokociśnieniowych jak i w przypadku cyklokondensacji Danishefsky'ego. Jest to zrozumiałe wobec znacznego różnicowania zatłoczenia przestrzennego obu diastereotopowych stron grupy karbonylowej i braku możliwości tworzenia wiązań wodorowych. W reakcjach tych α -aminoaldehydów wyraźnie zaznacza się wpływ wielkości zatłoczenia przestrzennego podstawników na diastereoselektywność reakcji. Stwarza to szeroką możliwość sterowania wielkością indukcji asymetrycznej przez wprowadzenie odpowiednich grup blokujących.

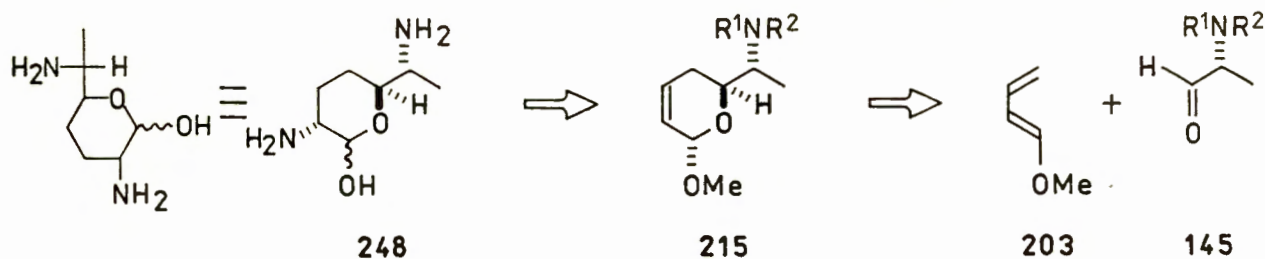
Pogłębienie wiedzy o równowagach konformacyjnych różnorodnie zabezpieczonych α -aminoaldehydów będzie możliwe po zakończeniu prowadzonych we współpracy z J.Gawrońskim badań nad ich właściwościami chiralooptycznymi w roztworach.

III.3.5. Synteza optycznie czystej purpurozaminy B

W celu ostatecznego udowodnienia, że stereochemiczny kierunek reakcji i konfiguracja absolutna produktów otrzymanych w wyniku [4+2] cykloaddycji aktywowanych dienów do pochodnych D-alaninalu są zgodne z zaproponowanymi w poprzednich rozdziałach, przeprowadziłem totalną syntezę naturalnego aminocukru o znanej konfiguracji absolutnej - purpurozaminy B w oparciu o opisaną wcześniej metodologię.

2,6-Diamino-2,3,4,6,7-pentadeoksy- α -D-rybo-heptopiranoza **248**, zwyczajowo zwana purpurozaminą B, jest jednym z dwóch składników cukrowych antybiotyku aminoglikozydowego gentamycyny C₂.²²⁰ Purpurozamina B była już wielokrotnie obiektem syntezy totalnej; na ogół otrzymywano ją na drodze wieloetapowych syntez wychodząc z naturalnych prekursorów cukrowych.^{221,222}

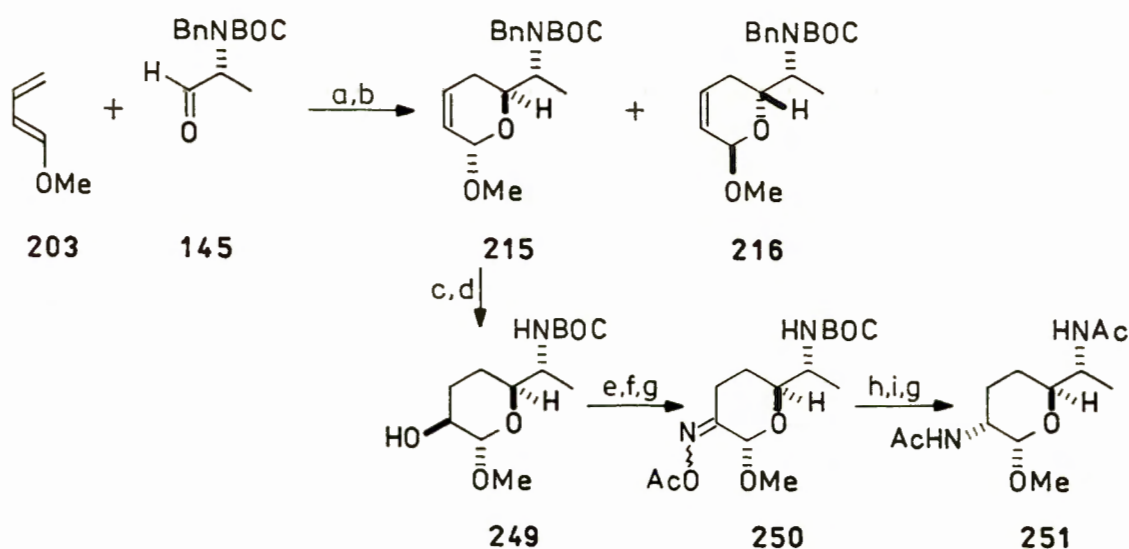
Prosta analiza retrosyntetyczna purpurozaminy B wskazuje na możliwość wykorzystania w jej syntezie wysokociśnieniowej [4+2] cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 (**203**) do odpowiednich podwójnie zablockowanych D-alaninali np aldehydu **145** (Schemat 68).



Schemat 68

Planując realizację syntezy purpurozaminy B według Schematu 68, wybrałem jako dienofil *N*-Bn-*N*-Boc-D-alaninal (**145**), który reagował z

1-metoksybutadienem-1,3 (203) z wysoką *anti*-diastereo selektywnością. W wyniku tej wysokociśnieniowej, katalizowanej przez $\text{Eu}(\text{fod})_3$ reakcji, po izomeryzacji otrzymałem z 80% wydajnością mieszaninę dwóch związków 215 i 216 w proporcji 94:6. Funkcjonalizację pierścienia 5,6-dihydro-2*H*-piranowego przeprowadziłem według opisanej wcześniej metody²⁰⁶ (Schemat 69). Dla uproszczenia schematu opisuję sekwencję reakcji wychodzącą z głównego diastereoizomeru 215. Udziału produktu wywodzącego się z drugiego diastereoizomeru 216 nie udało się wykryć dostępnymi metodami analitycznymi po przeprowadzeniu przedstawionej na Schemacie 69 sekwencji reakcji (Schemat 69).



Schemat 69. Odczynniki i warunki reakcji: a) 15 kbar, $\text{Eu}(\text{fod})_3$, Et_2O , 50°C b) PPTS, MeOH , RT c) i. ThxBH_2 , Et_2O , -25°C ii. 20% H_2O_2 , 30% NaOH_{aq} , RT d) Na/NH_3 , THF , -60°C e) PCC, sita 4Å, CH_2Cl_2 , RT f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, MeOH , RT g) Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , RT h) $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, THF , -78°C →RT i) TFA, RT

Hydroborowanie pozycji C-2 w związku 215 teksyloboranem w temperaturze -25°C ,²⁰⁶ a następnie usunięcie zabezpieczenia benzyłowego z atomu azotu, używając sodu w ciekłym amoniaku, prowadziło do alkoholu 249 z całkowitą wydajnością 70%. Utlenianie alkoholu 249 chlorochromianem pirydyniowym (PCC) w obecności sproszkowanych sit molekularnych 4Å,²²³ a następnie potraktowanie utworzonego ketonu chlorowodorkiem hydroksyloaminy, prowadziło po acetylowaniu do mieszaniny *syn-anti* octanów oksymów 255 z sumaryczną wydajnością 70%.

Mieszaninę tę redukowałem kompleksem borowodór-THF, otrzymując mieszaninę epimerycznych na centrum C-2 amin w proporcji 10:1. Stereochemiczny przebieg redukcji silnie zależy od podstawnika i konfiguracji na centrum anomerycznym.^{224,225} Usunięcie grupy benzyloksykarbonylowej z atomu azotu i acetylowanie obydwu funkcji aminowych doprowadziło do glikozydu metylowego 2,6-*N,N*-diacetylo- α -D-purpurozaminy B (251), z 67% wydajnością. Pochodnej 251 towarzyszył jej C-2 epimer w ilości około 8%. Jednokrotna krystalizacja tej mieszaniny z acetonu prowadziła do optycznie czystej pochodnej purpurozaminy B 251, z sumaryczną wydajnością 25%, liczoną na wyjściowy aldehyd 145. Dane spektroskopowe (IR, ^1H NMR) oraz wartość skręcalności właściwej dla otrzymanego purpurozaminidu 251 były identyczne z danymi, które otrzymano dla związku 251 pochodzącego z naturalnej purpurozaminy B.²²²

IV. PODSUMOWANIE

Optycznie czyste produkty otrzymane w reakcjach addycji metaloorganicznych pochodnych furanu do aldehydu 2,3-*O*-izopropylideno-*D*-glicerynowego (3) są wartościowymi substratami do syntezy acyklicznych związków polihydroksylowych oraz wyższych cukrów np. KDO.

Badając reakcję aldehydu 3 z metaloorganicznymi pochodnymi 2-metylofuranu potwierdziłem jej wysoką *anti*-stereoselektywność i opracowałem dogodną metodę otrzymywania czystych *syn*-produktów. Dopiero opanowanie otrzymywania z wysokimi wydajnościami obu produktów o względnej konfiguracji *syn* i *anti* w postaci optycznie czystej, umożliwiło syntezę polihydroksylowych układów łańcuchowych o praktycznie dowolnej konstelacji centrów chiralności.

Stosując tę metodę otrzymałem dwie diastereomeryczne formylowe pochodne furanu 112 i 115, pożądane modelowe substraty do planowanych badań reakcji fotooksydacji. Wyniki tych badań wykazały wysoką stereoselektywność fotochemicznej reakcji związków 112 i 115 z tlenem singletowym prowadzącej do odpowiednich laktoli będących dogodnymi substratami do syntezy optycznie czystych butenolidów.

Rozwinięcie metodyki reakcji addycji metaloorganicznych pochodnych furanu na α -aminoaldehydy wymagało opracowania sposobów wydajnego otrzymywania ich *N,N*-dizabezpieczonych pochodnych. Problem ten skutecznie rozwiązałem otrzymując szeroką gamę różnorodnie zabezpieczonych α -aminoaldehydów, które posłużyły do dalszych badań..

Reakcje furylolitu z różnorodnie *N,N*-dizabezpieczonymi alaninami i treoninalami charakteryzowały się dobrymi wydajnościami

i wysokimi *anti*-stereoselektywnościami. Produkty tych reakcji wydawały się dogodnymi prekursorami wyższych aminocukrów, związków często występujących w strukturze ważnych antybiotyków. Przewidywanie to potwierdziłem przeprowadzając transformację tych związków w aminowe pochodne uloz, które mogą być łatwo przekształcone w odpowiednie aminocukry, np. w linkozaminę 202.

Wysokie stereoselektywności uzyskane w reakcjach addycji metaloorganicznych pochodnych furanu do *N,N*-diblokowanych α -aminoaldehydów, były naturalnym impulsem do rozszerzenia badań na reakcje cykloaddycji. Badając wysokociśnieniowe [4+2] cykloaddycje stwierdziłem, że zastosowanie podwójnie zabezpieczonych α -aminoaldehydów jako dienofili, stwarza nowe możliwości stereochemicznej kontroli przebiegu tych reakcji. Uzyskuje się w tym przypadku nie tylko odwrócenie kierunku indukcji asymetrycznej w porównaniu z reakcjami mono-*N*-zabezpieczonych α -aminoaldehydów, lecz również stopień indukcji asymetrycznej jest bez porównania wyższy. Podobne efekty zostały przeze mnie osiągnięte w badanych reakcjach cyklokondensacji Danishefsky'ego z udziałem α -aminoaldehydów. Ponadto opracowałem wygodną transformację pironów-produktów cyklokondensacji w pochodne 5,6-dihydro-2*H*-piranu produkty wysokociśnieniowej [4+2] cykloaddycji.

Rezultaty przedstawionych tu badań [4+2] cykloaddycji z udziałem pochodnych α -aminoaldehydów jako heterodienofili pozwoliły na zaprojektowanie i wydajną realizację totalnej syntezy naturalnego aminocukru purpurozaminy B.

Przedstawione wyżej główne wątki badawcze mojej pracy wydają się być także punktem wyjścia do dalszych badań, które powinny doprowadzić do dokładniejszego opisu indukcji asymetrycznej i w

konsekwencji do rozszerzenia zakresu stosowania α -aminoaldehydów w stereokontrolowanej syntezie związków naturalnych.

V. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Rozpuszczalniki organiczne oczyszczałem według ogólnie przyjętych metod opisanych w literaturze.²²⁶ Wszystkie procedury reakcyjne, jeśli nie zazaczyłem tego inaczej, kończyłem przemyciem fazy organicznej solanką, trzykrotną ekstrakcją fazy nieorganicznej eterem etylowym, suszeniem ekstraktów organicznych bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowaniem rozpuszczalnika na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem.

Wszystkie reakcje z udziałem odczynników metaloorganicznych lub związków wrażliwych na wilgoć prowadziłem w aparaturze uprzednio ogrzewanej płomieniem palnika i studzonej w strumieniu argonu, w bezwodnych rozpuszczalnikach i w atmosferze argonu. Przebieg reakcji kontrolowałem za pomocą chromatografii cienkowsarstwowej na gotowych płytkach z folii aluminiowej pokrytych żelem krzemionkowym Kieselgel 60 F 254 firmy Merck, które wywoływałem w jodzie, w roztworze molibdenowo-cerowym (15% H_2SO_4 , kwas molibdenowy, siarczan cerowy) bądź obserwowałem w UV.

Do chromatografii kolumnowej stosowałem żele krzemionkowe Kieselgel 60 firmy Merck o grubości ziarna 100-230 lub 230-400 mesh.

Do rozdziałów chromatograficznych stosowałem metodę "flash" według Stilla.²²⁷ Temperatury topnienia nie były korygowane. Wysokosprawną chromatografię cieczową w skali półpreparatywnej wykonywałem na aparacie Siemens z detektorem refrakcyjnym. (RI), używając jako wypełnienia kolumn Lichrosorb Si 60 (10 μ). Wysokosprawną chromatografię cieczową w skali mikro (do celów analitycznych) wykonywałem na aparacie typu 302 wykonanym w ICHF PAN, z detektorem UV 254 M, używając jako wypełnienia kolumn żelu

krzemionkowego 10 μ -Partisil. Skręcalności optyczne substancji mierzyłem na spektropolarymetrze Perkin-Elmer PE 141 przy różnych długościach fal światła monochromatycznego w kuwecie o pojemności 1 ml. Widma w podczerwieni wykonywałem w pastylkach KBr (kryształy) lub w filmie (oleje) na spektrofotometrze Beckman IR-240.

Widma ^1H NMR wykonywałem na aparatach Varian EM-360 (60 MHz), Jeol-4-100 (100 MHz), Bruker AM-300 (300 MHz), Bruker AM-400 (400 MHz) i Bruker AM-500 (500 MHz), używając deuterowanego chloroformu jako rozpuszczalnika i tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Widma ^{13}C NMR wykonywałem na dwóch ostatnich typach spektrometrów. Przesunięcia chemiczne podawałem w ppm w skali δ , stałe sprzężenia w Hz. Do opisu widm ^1H NMR używam następujących skrótów: s-singlet, d-dublet, t-triplet, q-kwartet, dd-dublet dubletów, dt-dublet tripletów, ddd- dublet dubletów dubletów, dq- dublet kwartetów, m-multiplet, br -sygnał poszerzony.

Wszystkie reakcje wysokociśnieniowe prowadziłem w aparaturze działającej na zasadzie tłok-cylinder²¹⁰ w zakresie do 15 kbar (objętość początkowa 10 ml), stosując teflonowe naczynka reakcyjne o pojemności 2 ml. W reakcjach prowadzonych w wyższych temperaturach używałem zewnętrznego płaszcza grzejnego.

Wszystkie analizy elementarne wykonywane były w skali mikro w Zakładzie Mikroanalizy ICHO PAN. Pomiar spektrometrii masowej prowadziłem na aparacie LKB-2091 (przy 75eV).

Temperatury topnienia, skręcalności właściwe i wyniki analizy elementarnej bądź masowej dla nowych związków zebrane są w Tabeli 12, umieszczonej na końcu tego rozdziału.

1. Otrzymywanie czystego alkoholu *anti*-4

3.5 ml (83 mmol) 2-metylofuranu dodałem do bezwodnego THF (80 ml) Mieszaninę schłodziłem do -40°C i podczas intensywnego mieszania, powoli wkropiłem do niej 50 ml (80 mmol, 1,6 M roztworu) n-butylolitu w heksanie. Po doprowadzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury 10°C , w czasie 4 godz. dodałem do niej 18 g (80 mmol) bezwodnego bromku cynkowego i całość mieszałem 20 min. w temperaturze pokojowej. Po schłodzeniu tej mieszaniny do -40°C , powoli wkropiłem roztwór 10,4 g (80 mmol) aldehydu 3 w bezwodnym, THF (50 ml) i utrzymywałem temperaturę -40°C przez 3 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury 0°C w czasie następnych 3 godz., po czym przenieśliem ją do rozdzielacza z nasyconym roztworem chlorku amonu. Po rozdzieleniu faz i typowym przerobie oraz krystalizacji produktu z układu heksan- Et_2O , otrzymałem 12.23 g (wydajność 72 %) czystego związku *anti*-4.

IR(KBr): 3270, 2980, 1560, 1440, 1380, 1260, 1220, 1150, 1045 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz); 6.19(d, J=3,0, 1H), 5.92(m, 1H), 4.77(d, J=4,8, 1H), 4.37, (ddd J=4,8;6,3;6,6, 1H), 4.13(dd, J=6,3;8,4, 1H), 4.05(dd, J=6,6;8,4, 1H), 2.32, (brs, 1H), 2.27(s, 3H), 1.45(s, 3H), 1.37(s, 3H)

2. Próba odwrócenia konfiguracji w związku 4 w warunkach Mitsunobu

106 mg(0.5 mmol) alkoholu 4, 80mg(0.65 mmol) kwasu benzoowego i 170 (0.65 mmol) trifenylofosfiny (TPP) rozpuściłem w bezwodnym THF(5 ml), a następnie do roztworu dodałem 103 μl (0.65 mmol) DEAD w 1 ml THF i całość mieszałem w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii układem heksan-octan etylu 9:1 otrzymałem 129.1 mg (82% wydajności) miesza-

niny estrów, którą poddałem natychmiast hydrolizie rozpuszczając w 5ml metanolu i dodając ekwiwalentną ilość sodu. Po 0.5 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej i typowym przerobie otrzymałem 80.6 mg (93% wydajności) mieszaniny alkoholi 4 i 5, którą bez dalszego oczyszczania rozpuściłem w 5 ml bezwodnego DMF i dodałem 68 mg (1mmol) imidazolu oraz 118 μ l (0,45 mmol) chlorku t-butyldifenylosililu w 1ml DMF. Po 12 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, dodałem 10 ml Et₂O i reakcję przerobiłem w typowy sposób, otrzymując po chromatografii (heksan-octan etylu 95:5) mieszaninę sililowych pochodnych alkoholi 4 i 5 z 94 % wydajnością, w proporcji 4:1. Mieszaninę tę analizowałem w HPLC w układzie pentan-Et₂O 95:5, czas przepływu V=2 ml/min, czasy retencji diastereoizomerów $t_{Rsyn}=8'55''$ i $t_{Ranti}=10'25''$.

3. Otrzymywanie równomolowej mieszaniny alkoholi 4 i 5

Do przygotowanego jak w punkcie 1 roztworu 2-metylofurylolitu w temperaturze -40°C dodawałem roztwór 10.4 g (80 mmol) aldehydu 3 w THF (50 ml). Mieszaninę reakcyjną doprowadziłem do temperatury 0°C w czasie 1 godz. i utrzymywałem ją przez następne 12 godz. Po przerobie identycznym jak w punkcie 1 oraz chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 13.95 g (83% wydajności) mieszaniny alkoholi 4 i 5 w proporcji około 1:1.

4. Otrzymywanie ketonu 86

13.95 g (66.4 mmol) mieszaniny alkoholi 4 i 5 rozpuściłem w bezwodnym acetonitrylu (250 ml) i dodałem 61 g (8 mol) świeżo strąconego i wysuszonego dwutlenku manganu. Reakcję prowadziłem intensywnie mieszając w temperaturze pokojowej przez 48 godz.

Następnie roztwór filtrowałem przez warstwę Celitu, przepłukując osad gorącym octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (toluen-metanol 98:2) otrzymałem 12.85 g (90% wydajności) ketonu **86**.

IR(film): 2980, 1680, 1510, 1330, 1210, 1070 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz): 7,38(d, J=4,0, 1H), 6,29(d, J=4.0, 1H), 5,00(t, J=7,0, 1H)
4,1-4,4(m, 2H), 2,41(s, 3H), 1,45(s, 6H)

5. Otrzymywanie czystego alkoholu *syn-5*

Do schłodzonego (-78°C) roztworu związku **86** (273.3 mg, 1.3 mmol) w bezwodnym THF (5 ml) dodałem 1.63 ml 1M roztworu L-Selectridu w THF. Po upływie 1 godz. w temperaturze -78°C , dodałem 0.5 ml 30% H_2O_2 i 30 % wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Po usunięciu łaźni chłodzącej kontynuowałem mieszanie przez 2 godz. po czym dodałem 10 ml Et_2O . Po zwykłym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 216.3 mg (82% wydajności) alkoholu *syn-5*. W wyniku reakcji Mitsunobu prowadzonej dla alkoholu *syn-5*, według przepisu podanego w punkcie 2 lecz z trzema ekwiwalentami TPP i DEAD, otrzymałem po transformacjach i analizie HPLC prowadzonych analogicznie jak w punkcie 2 mieszaninę alkoholi *anti-4* i *syn-5* w proporcji 7:3.

IR(film): 3400, 2980, 1370, 1200, 1050 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 6,21(d, J=3,2, 1H), 5,92(m, 1H), 5,53(d, J=7,5, 1H),
4,22(ddd, J=7,5; 6,5; 5,6, 1H), 3,97(dd, J=8,7; 6,5, 1H),
3,74(dd, J=8,7; 5,6, 1H), 2,28(s, 3H), 1,48(s, 3H),
1,39(s, 3H)

^{13}C NMR (125.72MHz): 13,49; 25,35; 26,92; 66,23; 69,46; 77,83; 106,24;

108, 80; 110, 09; 151, 02; 152, 46

6. Otrzymywanie związku 87

Do mieszaniny związku 5 (2.12g, 10 mmol) i diizopropylaminy (DIPEA, 1.6 ml, 15 mmol) w bezwodnym CH_2Cl_2 , dodałem 2 ml (13 mmol) eteru chlorometylenowobenzylowego (BOMCl) w 5ml CH_2Cl_2 i całość mieszałem w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Po zwykłym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 9:1), otrzymałem 2.92g (88% wydajności) związku 87.

IR(film): 2980, 1560, 1455, 1380, 1365, 1220, 1090, 1010 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,31(m, 5H), 6,24(d, J=3,0, 1H), 5,91(m, 1H), 4,82

($\frac{1}{2}$ ABq, J=7,0, 1H), 4,78($\frac{1}{2}$ ABq, J=7,0, 1H), 4,77

($\frac{1}{2}$ ABq, J=11,5, 1H), 4,65(d, J=8,6, 1H), 4,57(ddd, J=6,4;

6,6; 8,6, 1H), 4,53($\frac{1}{2}$ ABq, J=11,5, 1H), 3,89

(dd, J=6,6; 8,6, 1H), 3,62(dd, J=6,4; 8,6, 1H), 2,26

(s, 3H), 1,42(s, 3H), 1,40(s, 3H).

7. Otrzymywanie związku 88

Związek 88 otrzymałem z alkoholu 5 z wydajnością 91 % według procedury opisanej w punkcie 2.

IR(film): 2960, 2920, 2860, 1560, 1430, 1380, 1220, 1115, 1055 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,72-7,67(m, 4H), 7,40-7,36(m, 6H), 5,84(d, J=3,0, 1H)

5,75(m, 1H), 4,58(d, J=7,2, 1H), 4,45(ddd, J=6,3; 6,7;

7,2, 1H), 3,86(dd, J=6,7, 8,6, 1H), 3,70(dd, J=6,3; 8,6,

1H), 2,17(s, 3H), 1,32(s, 3H), 1,21(s, 3H), 1,05(s, 9H)

8. Otrzymywanie endionu 89

Do schłodzonego (-20°C) roztworu związku 87 (332.4 mg, 1 mmol) i pirydyny (322 μl , 4 mmol) w mieszaninie acetonitryl-woda (9:1, 5 ml) wkropiłem 59 μl (1.1 mmol) bromu w roztworze acetonitryl-woda (9:1). Doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej i po zakończonej izomeryzacji *cis-trans* (kontrola TLC, heksan-octan etylu 7:3, ok 1.godz) dodałem 10 ml Et_2O i po zwykłym przerobieniu zakończonym przemyciem fazy organicznej nasyconym roztworem siarczynu miedziowego oraz chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) otrzymałem 265.9 mg (80% wydajności) endionu 90.

IR(KBr): 3000, 2920, 1695, 1460, 1390, 1380, 1300, 1050 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,30(m, 5H), 7,22(d, $J=16, 1, 1\text{H}$), 6,90(d, $J=16, 1, 1\text{H}$),
4,90, ($\frac{1}{2}\text{ABq}$, $J=7, 0, 1\text{H}$), 4,85($\frac{1}{2}\text{ABq}$, $J=7, 0, 1\text{H}$), 4,62(s, 2H)
4,38(ddd, $J=5, 5; 6, 1; 6, 6, 1\text{H}$), 4,30(d, $J=5, 5, 1\text{H}$), 4,04
(dd, $J=6, 6; 8, 7, 1\text{H}$), 3,90(dd, $J=6, 1; 8, 7, 1\text{H}$), 2,30(s, 3H)
1,42(s, 3H), 1,34(s, 3H).

^{13}C NMR (125.72 MHz): 198,69; 197,71; 137,35; 137,16; 133,79; 128,48;
127,88; 127,59; 110,10; 95,35; 82,44; 78,88; 70,54;
65,48; 28,44; 26,15; 25,12

9. Otrzymywanie endionu 90

Związek 90 otrzymałem z 82% wydajnością według procedury opisanej w punkcie 8.

IR(film): 2930, 2860, 1690, 1430, 1375, 1260, 1115 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,61-7,56(m, 4H), 7,45-7,31(m, 6H), 7,04(d, $J=16, 2, 1\text{H}$)
6,52(d, $J=16, 2, 1\text{H}$), 4,42(d, $J=4, 5, 1\text{H}$), 4,26(dt, $J=4, 6;$
6,6, 1H), 3,94(d, $J=6, 6, 2\text{H}$), 2,22(s, 3H), 1,37(s, 3H), 1,37

(s, 3H), 1, 28(s, 3H), 1, 13(s, 9H)

^{13}C NMR (125.77 MHz): 199, 48; 97, 88; 136, 33; 136, 02; 135, 92; 133, 98;
132, 49; 132, 41; 130, 27; 130, 20; 127, 84; 127, 80;
109, 90; 78, 28; 65, 04; 27, 89; 26, 08; 25, 13; 19, 39

10. Otrzymywanie ketalu 91

Do schłodzonego (0°C) roztworu zawierającego 789 mg (2 mmol) związku 89 w bezwodnym metanolu (6 ml), dodałem 278 μl (2.2 mmol) ortoocetanu trimetylowego i 30 mg (0.13 mmol) kwasu kamforosulfonowego (CSA). Po zakończeniu reakcji (ok. 1 godz., kontrola TLC heksan-octan etylu 7:3), dodałem 25 μl trietyloaminy i 30 ml Et_2O . Po standardowym przerobieniu, przy którym jako środka suszącego użyłem bezwodnego siarczanu sodowego, zakończonym chromatografią (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 710 mg (90% wydajności) związku 91. IR(film): 2940, 1690, 1640, 1460, 1370, 1210, 1045 cm^{-1}
 ^1H NMR (100 MHz): 7,36(s, 5H), 6,78(s, 2H), 4,90-4,75(m, 2H), 4,65(s, 2H),
4,35-4,25(m, 2H), 4,10-3,70(m, 2H), 3,17(s, 3H),
1,45-1,25(m, 9H)

11. Otrzymywanie związku 93

Do schłodzonego (-20°C) roztworu zawierającego 200 mg (0.507 mmol) związku 91 w bezwodnym Et_2O (5ml), dodałem 2 ml 0.45 M roztworu borowodorku cynkowego w Et_2O .²²⁸ Po 0.5 godz. do mieszaniny reakcyjnej dodałem 0.5 ml solanki i usunąłem łaźnię chłodzącą. Po 0.5 godz. mieszania w temperaturze pokojowej dodałem z kolei 30 ml Et_2O i 3 g bezwodnego siarczanu sodowego, po czym mieszaninę reakcyjną przesączyłem otrzymując po odparowaniu rozpuszczalnika

191.5 mg (95 % wydajności) związku 92.

96 mg (0.24 mmol) związku 92 rozpuściłem w CH_2Cl_2 i dodałem 100 μl (0.74 mmol) trietyloaminy, 25 μl (0.264 mmol) bezwodnika octowego i katalityczną ilość DMAP. Po 0.5 godz. w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną przerobiłem w zwykły sposób. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość rozpuściłem w wilgotnym acetonie i dodałem katalityczną ilość CSA. Po 1 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, standardowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) otrzymałem 77.2 mg (82% wydajności) związku 93.

IR(film) : 2940, 2860, 1755, 1690, 1650, 1640, 1380, 1230, 1030 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,33(m, 5H), 6,84(dd, J=5,7; 16,2, 1H), 6,21(dd, J=1,5, 16,2, 1H), 5,47(ddd, J=1,5; 3,4; 5,7, 1H), 4,92($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7,0 1H), 4,87($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7,0, 1H), 4,68(s, 2H), 4,20(ddd, J=6,5; 6,7; 7, 1H), 4,01(dd, J=6,5; 8,4, 1H), 3,94(dd, J=3,4; 6,7, 1H) 3,81(dd, J=7,1; 8,4, 1H), 2,66(s, 3H), 2,04(s, 3H) 1,42(s, 3H), 1,36(s, 3H)

^{13}C NMR(125.72 MHz): 197,47; 169,47; 140,16; 137,66; 132,15; 128,45; 125,75; 127,65; 109,64; 95,03; 78,70; 76,24; 73,11; 69,69; 65,98; ,27,19; 26,35; 25,40; 20,81

12. Otrzymywanie związku 94

Roztwór 96 mg (0.24 mmol) związku 92 w bezwodnym THF (5 ml) z dodatkiem etanolu (30 μl) umieściłem w 50 ml reaktorze, do którego wkropliłem 5 ml ciekłego amoniaku. Do schłodzonej (-60°C) mieszaniny reakcyjnej dodałem następnie oczyszczony sól w małych kawałkach tak, aby ciemnoniebieska barwa roztworu utrzymywała się

przez 10 min., po czym dodałem stały chlorek amonu do zobojętnienia nadmiaru sodu i odparowałem amoniak. Do pozostałości dodałem Et₂O (20 ml), a po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość poddałem acetylowaniu, a następnie uwolniłem grupę karbonylową według przepisu z punktu 11. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem związek 94 (55.6 mg) z 75 % wydajnością.

IR(film): 2980, 1750, 1685, 1640, 1375, 1220, 1040 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz): 6,75(dd, J=5,7; 16,1,1H), 6,22(dd, J=1,4; 16,1,1H),
5,56(ddd, J=1,4; 5,0; 5,7,1,H), 5,16, (dd, J=4,4; 5,0,
1H), 4,30(ddd, J=4,4; 5,7; 6,8,1H), 4,03(dd, J=6,8; 8,6,
1H), 3,75(dd, J=5,7; 8,6,1H), 2,28(s, 3H), 2,11(s, 3H),
2,10(s, 3H), 1,42(s, 3H), 1,35(s, 3H)

¹³C NMR (125.72 MHz): 197,35; 170,17; 169,34; 139,66; 132,38; 110,03;
74,14; 72,83; 71,76; 65,83; 27,17; 26,03; 25,39; 2x20,75

13. Otrzymywanie ketalu 97

Związek 96 otrzymałem według procedury opisanej w punkcie 10 z 82 % wydajnością.

IR(film): 2949, 1700, 1640, 1470, 1430, 1375, 1115, 1060 cm⁻¹

¹H NMR (100 MHz): 7,80-7,50(m, 4H), 7,50-7,25(m, 6H), 6,74(d, J=15,5, 1H),
6,48(d, J=15,5, 1h), 4,40-4,15(m, 2H), 3,90-3,70(m, 2H),
3,10(s, 6H), 1,30-0,90(m, 18H).

14. Otrzymywanie związku 98

Do schłodzonego (-78°C) roztworu zawierającego 364 mg (0.71 mmol) związku 96 w bezwodnym Et₂O (10 ml), dodałem 0.75 ml wodorku

diizobutyloвого (1 M roztwór w toluenie), a po 0.5 godz. prowadzenia reakcji dodałem 1 ml metanolu i usunąłem łaźnię chłodzącą. Po ogrzaniu do temperatury pokojowej, do mieszaniny reakcyjnej dodałem 1 ml solanki, 50 ml Et₂O i 5 g bezwodnego siarczanu sodowego. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalników otrzymałem 281.4 mg (77 % wydajności) alkoholu 97, który poddałem acetylowaniu i odbezpieczeniu grupy karbonylowej według procedury opisanej w punkcie 11. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 223.4 mg (80% wydajności) związku 98.

IR(film): 2930, 1750, 1680, 1640, 1430, 1225, 1115, 1060 cm⁻¹

¹H NMR(500 MHz): 7,71-7,65(m, 4H), 7,43-7,36(m, 6H), 6,67(dd, J=4, 9; 16, 2, 1H), 6,00(dd, J=1, 6; 16, 2, 1H), 5,44(ddd, J=1, 6; 4, 4; 4, 9, 1H), 4,06(m, 1H), 3,90-3,86(m, 3H), 2,12(s, 3H), 1,88(s, 3H), 1,37(s, 3H), 1,24(s, 3H), 1,06(s, 9H)

15. Otrzymywanie związku 99

Do roztworu 181.5 mg (0.35 mmol) alkoholu 97 w bezwodnym THF (5 ml) dodałem 0.4 ml fluorku tetrabutylamoniowego (1 M roztwór w THF). Po 3 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, dodałem 15 ml Et₂O. Typowy przerób mieszaniny reakcyjnej prowadzi do odpowiedniego diolu (276 mg, 100 % wydajności), który poddałem acetylowaniu i odbezpieczeniu grupy karbonylowej, według przepisu podanego w punkcie 11. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 82.5 mg (75 %, wydajności) związku 99.

IR(film): 2990, 2920, 1750, 1680, 1635, 1380, 1220, 1070 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz): 6,69(dd, J=5, 2; 16, 1H), 6,24(dd, J=1, 6; 16, 1, 1H), 6,58(ddd, J=1, 6; 5, 2; 5, 5, 1H), 5,13(dd, J=4, 7; 5, 5, 1H),

4,22(ddd, J=4, 7; 5, 4; 6, 7, 1H), 4,01(dd, J=6, 7; 8, 8, 1H),
3,83(dd, J=5, 4; 8, 8, 1H), 2,27(s, 3H), 2,13(s, 3H),
2,11(s, 3H), 1,33(s, 3H)

^{13}C NMR (125.77 MHz): 197,25; 170,14; 169,38; 139,66; 132,09; 110,09;
110,09; 72,97; 75,53; 72,26; 65,59; 72,37; 26,09; 25,24;
2x20,70

16. Otrzymywanie korelacyjnego związku 99 o konfiguracji ksylo

761.1 mg (2 mmol) związku 102 otrzymanego według przepisu literaturowego,¹⁶⁸ rozpuściłem w mieszaninie aceton-woda (8:1, 9 ml), dodałem 1 g tlenku rtęciowego, 1 g chlorku rtęciowego i mieszając powoli ogrzewałem otrzymany roztwór do 60°C. Po 2 godz. ogrzewania mieszaninę reakcyjną schłodziłem, przesaczyłem przez warstwę Celitu i usunąłem wodę przez kilkakrotne odparowanie z toluenem. Do pozostałości dodałem 20 ml bezwodnego toluenu i 830 mg (2.6 mmol) acetonylotrifenylofosforanu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem do 60°C przez 4 godz., a po ochłodzeniu przesaczyłem ją przez ciekłą warstwę Celitu. Przesącz zateżyłem, dodałem 15 ml mieszaniny heksan-octan etylu (2:1) i po schłodzeniu do -10°C odsaczyłem wytrącony tlenek trifenylofosfiny. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 440 mg (70 % wydajności) korelacyjnego związku 99 o skręcalności właściwej $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.7$ ($c=0.75, \text{CHCl}_3$) oraz danych IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR identycznych jak dla związku 99 otrzymanego z aldehydu 3.

17. Otrzymywanie ketonu 108

1.98g (10 mmol) mieszaniny epimerycznych alkoholi 36 i 37, otrzymanych z wydajnością 80% według opisaną w punkcie 3 procedury, rozpuściłem w 50 ml bezwodnego acetonitrylu i dodałem 8.7 g (100 mmol) świeżo przygotowanego dwutlenku manganu. Po 48 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej i przerobieniu jak w punkcie 4, otrzymałem 1.76 g (90% wydajności) ketonu 108.

IR(film): 3000, 2940, 2900, 1690, 1570, 1470, 1380, 1260, 1220,
1150, 1070, 1010 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,80(d, J=1,5, 1H), 7,59, (d, J=4,0, 1H), 6,68(dd, J=4,0;
1,5, 1H), 5,17(dd, J=6,0; 6,0, 1H), 4,55-4,10(m, 2H),
1,49(s, 6H)

18. Otrzymywanie alkoholu *syn*-37

Do schłodzonego (-78°C) roztworu 1.96 g (10 mmol) ketonu 108 w 30 ml bezwodnego THF dodałem 11 ml 1 M roztworu L-Selectridu w THF. Reakcję tę prowadziłem i przerabiałem analogicznie jak w procedurze opisaną w punkcie 5, otrzymując 1.92 g (97 % wydajności) krystalicznego alkoholu 37. Analiza HPLC surowego produktu wykazała proporcję diastereoizomerów 37:36 = 93:7 (heksan-octan etylu 9:1, $t_{\text{R } 37} = 12'45''$, $t_{\text{R } 36} = 12'05''$, detektor RI). W wyniku jednokrotnej krystalizacji z mieszaniny heksan- Et_2O otrzymałem 1.78g (90 % wydajności) czystego diastereoizomeru *syn* 37.

IR(KBr): 3320, 2990, 2930, 2889, 1510, 1480, 1450, 1375, 1260,
1220, 1150, 1075, 1060, 1040, 1020, 1005 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz): 7,40(dd, J=1,33; 138, 1H), 6,35(d, J=1,38, 2H)

4,61(d, J=7, 15, 1H), 4,43(m, 1H), 3,98(dd, J=8, 67; 8, 65, 1H)
3,78(dd, J=8, 67; 8, 65, 1H), 2,17(brs, 1H), 1,48(s, 3H), 1,39(s, 3H).

19. Otrzymywanie związku 112

Związek 107 (568.8 mg, 2 mmol) otrzymany z wydajnością 95 % z alkoholu *anti*-36,¹⁶ według procedury opisanej w punkcie 2, rozpuściłem w 5 ml bezwodnego THF i roztwór schłodziłem do -40°C. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem 1.5 ml n-butylolitu (1.6 M roztwór w heksanie) i doprowadziłem do temperatury pokojowej w czasie 4 godz., a następnie przeniósłem ją pod ciśnieniem argonu (*via canulla*) do naczynia zawierającego schłodzony (0°C) bezwodny DMF (20 ml). Po 5 min. intensywnego mieszania dodałem do mieszaniny reakcyjnej 20 ml wody i 50 ml Et₂O. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3), otrzymałem 495 mg (80 % wydajności) związku 110 i 34 mg (6 % wydajności) produktu przegrupowania 111. Odblokowanie grupy hydroksylowej w związku 110 przeprowadziłem według przepisu podanego w punkcie 15. Po typowym przerobie i odparowaniu rozpuszczalnika dodałem do pozostałości 5 ml CH₂Cl₂, 390 μl (4.8 mmol) pirydyny, 279 μl (2.4 mmol) chlorku benzoilu i katalityczną ilość DMAP. Po 4 godz. mieszania w temperaturze pokojowej dodałem 5 ml wody i mieszanie kontynuowałem przez następne 2 godz. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan 4:1) otrzymałem 454.5 mg (86 % wydajności) związku 112.

IR(film): 3000, 2940, 2900, 1730, 1685, 1610, 1525, 1460, 1380,
1270, 1100, 1070, 1025 cm⁻¹.

¹H NMR (100 MHz): 9,88(s, 1H), 8,40-8,15(m, 2H), 7,90-7,60(m, 3H), 7,40

(d, J=3, 5, 1H), 6, 82(d, J=3, 5, 1H), 6, 31(d, J=6, 5, 1H), 6, 31(d, J=6, 5, 1H), 5, 00-4, 70(m, 1H), 4, 40-4, 20(m, 2H), 1, 40(s, 6H), 1, 10(s, 9H), 0, 20(s, 6H)

Związek 111

IR(film): 3320, 2990, 2930, 2880, 1510, 1480, 1450, 1260, 1220, 1150, 1060, 1040, 1020 cm^{-1}

^1H NMR(100 MHz): 6, 75(d, J=3, 0, 1H), 6, 32(d, J=3, 0), 4, 87(d, J=5, 0, 1H), 4, 70-4, 30(m, 1H), 4, 25-3, 90(m, 2H), 2, 90(brs, 1H), 1, 46(s, 3H), 1, 40(s, 3H), 1, 10(s, 9H), 0, 25(s, 6H)

20. Otrzymywanie związku 115

Związek 109 otrzymany z 92 % wydajnością z alkoholu *syn*-37, według procedury opisanej w punkcie 2, poddałem formylowaniu zgodnie z przepisem podanym, w punkcie 19, otrzymując związek 113 z 80 % wydajnością i towarzyszący mu 114 z 6 % wydajnością. Po uwolnieniu grupy hydroksylowej w 113 i jej benzoilowaniu przeprowadzonych jak w punkcie 18, otrzymałem związek 115 z 83 % wydajnością.

IR(film): 3000, 2940, 2900, 1735, 1690, 1610, 1520, 1450, 1390, 1260, 1110, 1065, 1020 cm^{-1} .

^1H NMR (100 MHz): 9, 81(s, 1H), 8, 35-8, 10(m, 2H), 7, 80-7, 40(m, 3H), 7, 14 (d, J=3, 5, 1H), 6, 70(d, J=3, 5, 1H), 6, 10(d, J=6, 5, 1H), 4, 90-4, 50 (m, 1H), 4, 20-3, 65(m, 2H), 1, 38(s, 3H), 1, 33(s, 3H)

Związek 114:

IR(film): 3320, 2990, 2920, 2860, 1510, 1480, 1450, 1250, 1220, 1150, 1050, 1020 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 6, 57(d, J=3, 0, 1H), 6, 32(d, J=3, 0, 1H), 4, 67(d, J=7, 0

1h), 4,60-4,27(m, 1H), 4,07-3,57(m, 2H), 2,77(brs, 1H), 1,44(s, 3H), 1,39(s, 3H), 1,05(s, 9H), 0,20(s, 6H)

Analizy elementarne dla związków 112 i 115 wykonałem po redukcji grupy formylowej borowodorkiem sodowym i zacetylowaniu powstałych alkoholi.

21. Fotooksydacja związku 112

W termostатовanym reaktorze o pojemności 50 ml umieściłem 330.4 mg (1 mmol) związku 112 w 10 ml bezwodnego metanolu. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem 200 mg różu bengalskiego osadzonego na nośniku Sephadex QAE 25 i wypłukiwałem powietrze z reaktora silnym strumieniem tlenu w ciągu 5 min. Po dokładnym zamknięciu układu reakcyjnego, termostatowaną w 19°C mieszaninę reakcyjną naświetlałem żarówką 150 W wzmocnioną odpowiednim układem soczewek, intensywnie wytrząsając reaktor. Ilość pochłoniętego tlenu obserwowałem na podłączonej do układu biurecie pomiarowej. Po pochłonięciu przez mieszaninę reakcyjną teoretycznie obliczonej ilości tlenu (w czasie ok. 1 godz.), zawartość reaktora przesaczyłem przez warstwę Celitu, otrzymując po odparowaniu rozpuszczalnika 311 mg (93 % wydajności) laktolu 116. Otrzymany laktol rozkładał się podczas chromatografii na żelu krzemionkowym, w związku z tym jego analizę przeprowadziłem na nieoczyszczonym produkcie.

IR(film): 3390, 2990, 2930, 1740, 1710, 1540, 1480, 1260, 1230,
1150, 1040, 1010 cm^{-1}

^1H NMR(300 MHz): 7,92-7,89(m, 2H), 7,63-7,41(m, 3H), 7,13(d, J=5, 60, 1H)
6,04(d, J=5, 60, 1H), 5,33(d, J=8, 90, 1H), 4,86-4,79(m, 1H), 4,16

(dd, J=, 9, 18; 9, 20, 1H), 3, 88(dd, J=9, 20; 9, 27, 1H), 1, 56(s, 3H),
1, 44(s, 3H)

W wyniku epimeryzacji laktolu **116** przeprowadzonej w CH_2Cl_2 pod wpływem katalitycznej ilości PPTS, otrzymałem po 12 godz. reakcji w temperaturze pokojowej mieszaninę epimerycznych laktoli **116** i **117** w proporcji 48:52 (HPLC, CH_2Cl_2 -metanol 98:2, $t_{R116}=7' 15''$, $t_{R117}=8' 20''$)
Dane ^1H NMR dla związku **117** uzyskałem z różnicowej analizy widma mieszaniny **116** i **117**.

^1H NMR (300 MHz): 8, 08-8, 05(m, 2H), 7, 41-7, 63(m, 3H), 7, 19(d, J=5, 82, 1H)
6, 04(d, J=5, 7, 1H), 5, 43(d, J=6, 16, 1H), 4, 55(m, 1H), 4, 19
(dd, J=9, 11; 8, 81, 1H), 4, 10(dd, J=9, 11; 8, 91; 1, 33(s, 3H),
1, 25(s, 3H)

22. Fotooksydacja związku **115**

W reakcji prowadzonej według przepisu zamieszczonego w punkcie 21 i po analogicznym przerobie otrzymałem mieszaninę laktoli **118** i **119** z sumaryczną wydajnością 95 % w proporcji 11:1.

IR(film): 3290, 2980, 2920, 1740, 1710, 1540, 1510, 1480, 1260,
1140, 1110 cm^{-1}

Związek **118**

^1H NMR (300 MHz) : 8, 08-8, 10(m, 2H), 7, 46-7, 66(m, 3H), 7, 22(d, J=5, 63, 1H)
6, 17(d, J=5, 63, 1H), 5, 20(d, J=1, 64, 1H), 4, 93-4, 97(m, 1H), 4, 13
(dd, J=8, 92, 8, 89, 1H), 3, 86(dd, J=8, 92; 8, 92, 1H), 1, 90(bs, 1H),
1, 52(s, 3H), 1, 42(s, 3H)

Związek **119**

^1H NMR (300 MHz) : 7, 17(d, J=5, 63, 1H), 6, 04(d, J=5, 60, 1H)
5, 51(d, J=6, 11, 1H)

23. Otrzymywanie alkoholu 130

Do roztworu estru 127 (2.51 g, 10 mmol), otrzymanego według znanej procedury,⁶⁰ w mieszaninie etanol-THF (10:1, 100 ml) dodałem porcjami 1,09g (50 mmol) borowodorku litowego i całość mieszałem w temperaturze pokojowej przez 1 godz. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem 50 ml 1 N kwasu solnego, 300 ml octanu etylu i 100 ml solanki. Warstwę organiczną płukałem nasyconym roztworem węgla sodowego i solanką. Po osuszeniu fazy organicznej bezwodnym siarczanem magnezowym, odparowaniu rozpuszczalników i krystalizacji pozostałości z układu heksan-octan etylu, otrzymałem 1,88 g (90% wydajności) alkoholu 130.

IR(KBr): 3450, 3320, 1660, 1540 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,38(s, 5H), 6,35(m, 1H), 5,10(s, 2H), 3,60(m, 1H), 3,50
(q, J=6, 1H), 1,15(d, J=6, 0, 3H)

24. Otrzymywanie związku 132

Związek 131 (251 mg, 1 mmol), otrzymany z 95 % wydajnością z alkoholu 130 według przepisu podanego w punkcie 11, rozpuściłem w 5 ml bezwodnego acetonitrylu, dodałem 436 mg (2 mmol) węgla di-t-butylu (Boc_2O) i katalityczną ilość DMAP. Mieszaninę reakcyjną ogrzewałem w 50°C przez 3 godz. Po odparowaniu rozpuszczalnika i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) otrzymałem 281 mg (80 % wydajności) związku 132.

IR(film): 3430, 1720 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,34(s, 5H); 5,15(s, 2H); 4,35(, 3H); 1,90(s, 3H); 1,39(s, 9H); 1,27(d, J=6, 0, 3H)

Związek 131

IR(KBr): 3350, 1740, 1700, 1545, 1270 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,28(s, 5H); 5,10(m, 1H); 5,01(s, 2H), 3,95(m, 3H); 1,95
(s, 3H); 1,15(d, J=6,0, 3H)

25. Otrzymywanie związku 133

Do roztworu 209 mg (1 mmol) alkoholu 130 w bezwodnym CH_2Cl_2 (5 ml) dodałem 420 μl (3 mmol) trietyloaminy, 181 mg (1.2 mmol) chlorku t-butyldimetylosililu i katalityczną ilość DMAP. Po 4 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej przerobiłem mieszaninę reakcyjną w typowy sposób, otrzymując po chromatografii (heksan-octan etylu 9:1) 307 mg związku 133 z 95 % wydajnością.

IR(film): 3340, 1720, 1250 cm^{-1}

^1H NMR(100MHz): 7,25(s, 5H); 5,01(m, 1H); 5,00(s, 2H); 3,70(m, 1H); 3,50(m,
2H); 1,11(d, J=6,0, 3H); 0,88(s, 9H); 0,10(s, 6H)

26. Otrzymywanie związku 134

Związek 134 otrzymałem z 75 % wydajnością ze związku 133 według procedury opisanej w punkcie 24.

IR(Film): 3400, 1750, 1710, 1140 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,32(s, 5H); 5,12(s, 2H); 4,40(m, 1H); 3,90(m, 1H); 3,60
(m, 1H); 1,38(s, 9H); 1,24(d, J=6,0, 3H); 0,88(s, 9H); 0,05(s, 6H)

27. Otrzymywanie związku 136

Związek 132 (351 mg, 1 mmol) rozpuściłem w 5 ml metanolu i dodałem 414 mg (3 mmol) węglanu potasowego. Zawiesinę mieszałem w

temperaturze pokojowej przez 3 godz., po czym dodałem 20 ml Et₂O i w typowy sposób przerobiłem. Po krystalizacji (heksan-Et₂O) otrzymałem 165 mg (82 % wydajności) oksazolidynonu 136.

IR(KBr): 3410, 1830, 1375 cm⁻¹

¹H NMR (100 MHz): 4,35(m,2H);3,85(m,1H);1,52(s,9H);1,42(d,J=6,0,3H)

28. Otrzymywanie związków 137 i 138

Prowadząc desililowanie związku 134 według przepisu podanego w punkcie 15, otrzymałem nie dającą się rozdzielić chromatograficznie mieszaninę związków 137 i 138 z sumaryczną wydajnością 79 %.

IR(film): 3320, 1760, 1700, 1280, 1250 cm⁻¹

Związek 137

¹H NMR (100 MHz): 7,36(s,5H);5,11(s,2H);4,65(m,1H);4,05(m,3H);1,46
(s,9H);1,18(d,J=6,0,3H).

Związek 138

¹H NMR (100 MHz):7,32(s,5H);5,02(s,2H);4,65(m,1H);4,05(m,3H);1,41
(s,9H);1,18(d,J=6,0,3H)

29. Otrzymywanie związku 140

Do roztworu 1,40g (10 mmol) chlorowodoru estru 139 w acetonitrylu (20 ml) dodałem 4.18 ml (20 mmol) trietyloaminy i prowadziłem reakcję w temperaturze pokojowej w czasie 1 godz. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodałem 2.33 ml (20 mmol) 2,6-lutydyny, 3.57 ml (20 mmol) bromku benzylu i prowadziłem reakcję przez dalsze 3 godz., po czym dodałem kolejne 4.18 ml (30 mmol) trietyloaminy, a po następnej godzinie mieszaninę reakcyjną

przerobiłem w typowy sposób. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (heksan-octan etylu 95:5) otrzymałem 2.55 g (90% wydajności) związku **140**.

IR(film): 3080, 2880, 1740, 1610, 1500, 1460, 1380, 1200, 1150 cm^{-1}

NMR (60 MHz): 7,30(s, 10H); 3,80-3,40(m, 4H); 3,30(s, 3H); 3,25-3,00(m, 1H)

1,10(d, J=6,5, 3H)

30. Otrzymywanie alkoholu **141**

Do schłodzonego (0°C) roztworu zawierającego 2.83 g (10 mmol) estru **140** w bezwodnym Et_2O (50 ml), dodałem porcjami 1.14 g (30 mmol) glinowodoru litowego i prowadziłem reakcję w czasie 1 godz. Następnie dodałem 30 ml 1 N kwasu solnego i 50 ml octanu etylu. Warstwę organiczną płukałem nasyconym roztworem węglanu sodowego i solanką. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (heksan-octan etylu 85:15) otrzymałem 2.37 g (93% wydajności) alkoholu **141**, który krystalizowałem z heksanu.

IR(film): 3450, 2950, 1500, 1460, 1370, 1150, 1030 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 7,25(s, 10H); 3,80(m, 4H); 3,30(s, 1H);

3,20-3,00(m, 1H); 2,80-2,60(m, 2H); 1,10(d, J=6,5, 3H)

31. Otrzymywanie aldehydu **142**

Do schłodzonego (-78°C) roztworu zawierającego 190.5 mg (1.5 mmol) chlorku oksalilu w bezwodnym CH_2Cl_2 (5 ml), dodałem powoli 213 μl (3 mmol) DMSO w CH_2Cl_2 (1 ml), a po 15 min. 255.4 mg (1 mmol) alkoholu **141** rozpuszczonego w 1 ml CH_2Cl_2 . Po 30 min. prowadzenia reakcji w temperaturze -78°C dodałem 0.6 ml (5 mmol)

trietyloaminy i usunąłem łąźnię chłodzącą. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 95:5) otrzymałem 228 mg (90 % wydajności) aldehydu **142**.

IR(film): 3010, 2810, 1730, 1495, 1455, 1200, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 9,60(s, 1H); 7,25(s, 10H); 3,85-3,35(m, 4H); 3,30-3,00 (m, 1H); 1,15(d, J=6, 5, 3H)

32. Otrzymywanie estru **143**

Do roztworu 1.40 mg (10 mmol) chlorowodoru estru **139** w acetonitrylu (20 ml) dodałem 4.18 ml (30 mmol) trietyloaminy. Po 1 godzinie prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej roztwór schłodziłem do 0°C , dodałem kolejne 7 ml (50 mmol) trietyloaminy i wkropiliłem powoli 5.95 ml (50 mmol) bromku benzylu w acetonitrylu (20 ml). Po 3 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze 0°C dodałem ponownie 4.18 ml (30 mmol) trietyloaminy i usunąłem łąźnię chłodzącą. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 95:5→85:15) otrzymałem 773 mg (40 % wydajności) związku **143** i 283 mg (10 % wydajności) związku **140**.

IR(film): 3450, 3360, 2900, 1740, 1610, 1500, 1460, 1380, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 7,50(s, 10H); 5,50(s, 1H); 3,80-3,40(m, 2H); 3,50(s, 3H); 3,30-3,00(m, 1H); 1,10(d, J=6, 5, 3H)

33. Otrzymywanie estru **144**

Postępując zgodnie z przepisem podanym w punkcie 24 z estru **143** otrzymałem z 85 % wydajnością związek **144** (chromatografia, heksan-octan etylu 95:5)

IR(film): 3050, 1750, 1700, 1450, 1370, 1250, 1170 cm^{-1}

^1H NMR (100 MHz): 7,30(s, 5H); 4,40(s, 2H); 3,80-4,00(m, 1H); 1,40(s, 9H);
1,25(d, J=6,5, 3H)

34. Otrzymywanie aldehydu 145

Do schłodzonego (-78°C) roztworu estru **144** (293 mg, 1 mmol) w 5 ml bezwodnego Et_2O dodałem powoli wodorek diizobutyloglinowy 1.5 ml 1 M roztworu w toluenie) utrzymując temperaturę poniżej -70°C . Po 45 min. dodałem 0.5 ml metanolu i mieszaninę reakcyjną wlałem do 20 ml nasyconego roztworu winianu sodowo-potasowego. Intensywne mieszanie kontynuowałem aż do uzyskania klarownego układu dwufazowego. Po rozdzieleniu faz, ekstrakcji fazy nieorganicznej eterem (2x20ml), suszeniu fazy organicznej siarczanem magnezu i chromatografii (heksan-octan etylu 9:1) otrzymałem 242 mg (92 % wydajności) aldehydu **145**.

IR(film): 2990, 2940, 1700, 1460, 1420, 1370, 1250, 1170, 1090 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 9,80(s, 1H); 7,40(s, 5H); 4,40(s, 2H); 3,70-4,00(m, 1H)
1,40(s, 9H); 1,20(d, J=6,5, 3H)

35. Otrzymywanie aldehydu 150

Ester **146** otrzymany według znanej procedury,²¹⁴ redukowałem glinowodorkiem litowym analogicznie jak w punkcie 30, otrzymując odpowiedni alkohol, który poddałem następnie reakcji z chlorkiem t-butyldimetylosililowym zgodnie z przepisem podanym w punkcie 25, otrzymując po chromatografii (heksan-octan etylu 95:5) związek **147** z 93 % wydajnością. Z kolei związek **147** (579 mg, 2 mmol) dodałem do

roztworu wodoru sodowego (100 mg, 4 mmol) w bezwodnym DMF (5 ml). Po 15 min. dodałem 250 μ l (4 mmol) jodku metylu i reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej w czasie 3 godz., po czym do mieszaniny reakcyjnej dodałem 20 ml Et₂O. Po typowym przerobieniu i odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość rozpuściłem w THF. W wyniku reakcji prowadzonej analogicznie jak w punkcie 15, otrzymałem 30 mg odpowiedniego alkoholu z sumaryczną wydajnością 79 %. Całość otrzymanego alkoholu rozpuściłem w 5 ml bezwodnego DMSO i intensywnie mieszając dodałem 663 μ l (4.74 mmol) trietyloaminy i 754 mg (4.74 mmol) kompleksu trójtlenek siarki-pirydyna w DMSO (2 ml). Mieszanie kontynuowałem przez 0.5 godz., po czym dodałem 20 ml Et₂O i mieszaninę reakcyjną wlałem do 20 ml zimnej wody. Warstwę organiczną ekstrahowałem Et₂O (2x20 ml), a połączone ekstrakty suszyłem bezwodnym siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 278 mg (94 % wydajności) aldehydu 150. Postępując wedle opisanej wyżej metody, z jedną zmianą polegającą na zastąpieniu jodku bromkiem benzylu, otrzymałem z równie wysoką sumaryczną wydajnością aldehyd 145.

Związek 147

IR(film): 3450, 3350, 2590, 1720, 1500, 1470, 1390, 1370, 1250,
1176, 1100, 1060 cm⁻¹

¹H NMR (60 MHz): 4,90(brs, 1H); 3,90-3,50(m, 3H); 1,50(s, 9H)
1,20(d, J=6, 4, 3H); 1,00(s, 9H); 0,15(s, 6H)

Związek 149

IR(film): 2950, 1720, 1500, 1460, 1380, 1370, 1250, 1100, 1060 cm⁻¹
¹H NMR (60 MHz): 4,30-4,00(m, 1H); 3,70(d, J=5, 5, 2H); 2,85(s, 3H); 1,60
(s, 9H); 1,20(d, J=6, 5, 3H); 1,05(s, 9H); 0,20(s, 6H)

Związek 150

IR(film): 2960, 2940, 1750, 1700, 1460, 1380, 1370, 1250, 1170,
1100, 1050 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 9,80(s, 1H), 4,20-3,80(m, 1H), 2,85(s, 3H); 1,60(s, 9H)
1,10(s, 9H); 0,15(s, 6H)

36. Otrzymywanie aldehydu 153

Do roztworu zawierającego otrzymany według znanej procedury¹⁹⁰ związek 151 (1.43 g, 10 mmol) w acetonie (15 ml), dodałem 4,14g (30 mmol) węglanu potasowego i 1.79 ml bromku benzylu. Reakcję prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 12 godz., po czym dodałem 4.18 ml (30 mmol) trietyloaminy i mieszanie kontynuowałem przez 1 godz. Po typowym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) otrzymałem 254 mg estru 152 (80 % wydajności). Z otrzymanego estru, postępując zgodnie z procedurą opisaną w punkcie 34, otrzymałem aldehyd 153 z 90 % wydajnością.

Związek 152

IR(film): 3000, 1765, 1750, 1610, 1500, 1465, 1450, 1350 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 7,80($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,0, 2H); 7,55-7,00(m, 7H);
4,30-3,80(m, 6H); 2,20(s, 3H); 1,00(d, J=6,5, 3H)

Związek 153

IR(film): 3000, 1750, 1720, 1610, 1500, 1465, 1450, 1350 cm^{-1}

^1H NMR (60 MHz): 9,20(s, 1H); 7,80($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,0, 2H); 7,55-7,00(m, 7H);
4,30-3,80(m, 3H); 2,20(s, 3H); 1,00(d, J=6,5, 1H)

37. Otrzymywanie aldehydu 206

Aldehyd 206 otrzymałem z D-alaniny zgodnie z procedurą opisaną w literaturze.^{229,230}

38. Otrzymywanie aldehydu 157

Ester metylowy *N*-Ts-*L*-treoniny 156, otrzymany według znanej procedury²³¹ z całkowitą wydajnością 74 %, poddałem reakcji z chlorkiem *t*-butylodimetylosililowym według przepisu podanego w punkcie 2, otrzymując po krystalizacji (heksan-Et₂O) sililową pochodną związku 156 z 90 % wydajnością. Redukcja prowadzona według procedury opisanej w punkcie 34 prowadziła po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) do aldehydu 157 z wydajnością 90 %.

Ester metylowy *N*-Ts-*O*-(*t*-BuMe₂Si)-*L*-treoniny

IR(KBr): 3450, 3300, 2950, 2860, 1745, 1600, 1415, 1330, 1280,
1170, 1090 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz): 7,72($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,29,2H); 7,27($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,32,2H);
5,19(d, J=10,30,1H); 4,29(dq, J=2,10,6,20,1H);
3,84(dd, J=2,11,10,33,1H); 3,46(s,3H); 2,41(s,3H);
1,23(d, J=6,21,3H); 0,81(s,9H); 0,02(s,3H); -0,07(s,3H)

39. Otrzymywanie aldehydu 160

Wychodząc z estru metylowego *N*-Ts-*D*-allo-treoniny 159²³¹ i stosując procedurę identyczną jak w punkcie 38, otrzymałem aldehyd 160 z sumaryczną wydajnością 64 %.

Ester metylowy *N*-Ts-*O*-(*t*-BuPh₂Si)-*D*-*allo*-treoniny:

IR(KBr): 3450, 3300, 2950, 2880, 1765, 1440, 1355, 1295, 1180,
1120, 1070, 980 cm⁻¹

¹H NMR (500 MHz): 7,66-7,60(m, 6H); 7,46-7,25(m, 8H); 5,18(d, J=9,71, 1H);
4,06(dq, J=6,40; 4,21, 1H); 3,85(dd, J=9,71; 4,21, 1H); 3,48(s, 3H)
2,41(s, 3H); 1,06(d, J=6,40, 3H); 1,00(s, 9H)

40. Otrzymywanie estru 161

Wychodząc z chlorowodoru estru metylowego *D*-*allo*-treoniny i stosując procedurę opisaną w punkcie 29, otrzymałem (z 82 % wydajnością) *N*-*N*-dibenzylową pochodną 161. (Chromatografia heksan-octan etylu 9:1→7:3).

IR(film): 3440, 3040, 2960, 2860, 1740, 1620, 1500, 1460, 1380,
1200 cm⁻¹

Pochodna acetylowa estru 161

¹H NMR (400 MHz): 7,35-7,23(m, 10H); 5,25(dq, J=6,35, 5,56, 1H); 3,87
($\frac{1}{2}$ ABq, J=13,66, 2H); 3,68($\frac{1}{2}$ ABq, J=13,66, 2H); 3,76(s, 3H); 3,35
(d, J=5,56, 1H); 2,11(s, 3H); 1,27(d, J=6,35, 3H)

41. Otrzymywanie aldehydu 163

Ester 161 poddałem reakcji z eterem chlorometylowobenzylowym, prowadzonej w temperaturze 60°C przez 6 godz. według przepisu podanego w punkcie 6. Otrzymany po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) z 75 % wydajnością produkt zredukowałem glinowodorkiem litowym według procedury opisanej w punkcie 30, otrzymując po chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) alkohol 162 z 90 %

wydajnością. Utlenianie alkoholu 162 metodą Swerna (patrz punkt 31), prowadziło po chromatografii (heksan-octan etylu 95:5) do aldehydu 163 z 86 % wydajnością.

Pochodna octanowa 162

IR(film): 3040, 2960, 1740, 1610, 1540, 1500, 1460, 1370, 1200 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,36-7,22(m, 15H); 4,80($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7,09, 1H); 4,74($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7,10, 1H); 4,60($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11,67, 1H); 4,56($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11,67, 1H); 4,43(dd, J=11,95; 3,46, 1H); 4,35(dd, J=11,95; 3,46, 1H); 4,02(dq, J=6,35; 5,56, 1H); 3,81($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13,66, 1H); 3,65($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13,67, 1H); 2,93(m, 1H); 1,99(s, 3H); 1,30(d, J=6,36, 3H)

42. Otrzymywanie estru 164

Do roztworu chlorowodoru estru metylowego *D*-allo-treoniny (1.58 g, 10 mmol) w octanie etylu (10 ml) dodałem 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i 2.84 g (13 mmol) Boc_2O . Po 24 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, dodałem 20 ml Et_2O i przerobiłem w typowy sposób. Surowy produkt rozpuściłem w CH_2Cl_2 (10 ml) i poddałem go reakcji z eterem chlorometylowobenzylowym prowadzonej w temperaturze 60°C przez 6 godz. według przepisu podanego w punkcie 6. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 2.83 g (80% wydajności) związku 164.

IR(film): 3450, 3300, 2950, 1740, 1690, 1500, 1460, 1350, 1210, 1180 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,37-7,27(m, 5H), 5,51(d, J=8,44, 1H); 4,79(ABq, J=7,39 2H); 4,68($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11,66, 1H); 4,49($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11,66, 1H); 4,42(m, 1H) 4,07(m, 1H); 3,78(s, 3H); 1,43(s, 9H); 1,29(d, J=6,55, 1H)

43. Otrzymywanie związku 165

W wyniku redukcji estru 164 glinowodorkiem litowym, prowadzonej według przepisu z punktu 30 i zabezpieczeniu powstałego alkoholu chlorkiem t-butyloдимetylosililowym, analogicznie jak w punkcie 5, otrzymałem po chromatografii (heksan-octan etylu 9:1) związek 165 z 76 % wydajnością.

IR(film): 3450, 3300, 2950, 1700, 1520, 1460, 1350, 1200 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,35-7,25(m, 5H); 4,78(m, 3H); 4,63(ABq, J=11, 76, 2H)

3,82(m, 3H); 3,65(m, 1H); 1,44(s, 9H); 1,26(d, J=6, 35, 3H)

0,89(s, 9H); 0,05(s, 3H); 0,04(s, 3H).

44. Otrzymywanie aldehydu 167

Związek 165 poddałem reakcji z bromkiem benzylu analogicznie do przepisu podanego w punkcie 38. Odbezpieczenie grupy hydroksylowej (patrz punkt 15) i chromatografia (heksan-octan etylu 9:1→7:3) prowadziły do alkoholu 166 z 78 % wydajnością. Głównemu produktowi towarzyszył oksazolidynon 169 powstający z 6 % wydajnością. Utlenianie alkoholu 166 według przepisu podanego w punkcie 35 prowadziło po chromatografii (heksan octa etylu 4:1) do aldehydu 167 z 90 % wydajnością.

Alkohol 166

IR(film): 3350, 3000, 1700, 1540, 1500, 1460, 1360, 1200, 1130 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,34-7,26(m, 10H); 4,78(d, 2H); 4,58(brs, 4H); 4,34(brs,

2H); 3,45(brs, 1H); 1,44(brs, 9H); 1,17(brs, 3H)

Związek 169

^1H NMR (500 MHz) 7,34-7,26(m, 10H); 4,90($\frac{1}{2}$ ABq, d=15, 16, 1H); ,79($\frac{1}{2}$ ABq,

$J=7, 25, 1H): 4, 65(\frac{1}{2}ABq, d=7, 27, 1H); 4, 58(ABq, J=11, 96, 2H);$
 $4, 24(dd, J=9, 17; 8, 69, 1H); 4, 22(dd, J=8, 69; 7, 26, 1H);$
 $4, 11(\frac{1}{2}ABq, J=15, 15, 1H); 3, 97(dq, J=6, 52; 3, 64, 1H); 3, 56(ddd,$
 $J=9, 17; 7, 26; 3, 64, 1H); 1, 10(d, J=6, 52, 3H)$

45. Typowa procedura reakcji 2-furylolitu z α -aminoaldehydami na przykładzie otrzymywania związków 170+172

Do schłodzonego ($-40^{\circ}C$) roztworu furanu 110 μ l (1.5 mmol) w bezwodnym THF (5ml) dodałem 750 μ l (1.2 mmol) n-butyrolitu (1.6 m roztwór w heksanie). Po doprowadzeniu w czasie 4 godz. do temperatury pokojowej, mieszaninę reakcyjną wkropiłem powoli pod ciśnieniem argonu (*via canulla*) do schłodzonego ($-78^{\circ}C$) roztworu aldehydu 142 (253.3 mg, 1 mmol) w bezwodnym THF (3 ml). Po godzinie prowadzenia reakcji aldehyd 142 całkowicie przereagował (TLC) i do mieszaniny reakcyjnej dodałem 20 ml Et_2O i 20 ml nasyconego roztworu chlorku amonu. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 85:15) otrzymałem 264 mg związku 170 i 26 mg mniej polarnego związku 171 (z sumaryczną wydajnością 90 %). Widma 1H NMR podaję dla pochodnych octanowych.

Związek 170

IR(film): 1400, 1290, 1500, 1450, 1370, 1240, 1150 cm^{-1}

1H NMR (500 MHz): 7,29(d, $J=1, 81, 1H$); 7,24-7,13(m, 10H); 6,34(dd, $J=1, 82,$
 $3, 19$); 6,22(d, $J=3, 19, 1H$); 5,96(d, $J=8, 96$); 3,66($\frac{1}{2}ABq, J=13, 76,$
 $1H$); 3,44($\frac{1}{2}ABq, J=13, 76, 1H$); 3,40(dq, $J=8, 96; 6, 70, 1H$); 1,99(s,
 $3H$); 1,16(d, $J=6, 70, 3H$)

Związek 171

IR(film): 3400, 2900, 1500, 1460, 1380, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,35-7,19(m, 11H); 6,28(m, 2H); 5,99(d, J=9,26, 1H);
3,80($\frac{1}{2}$ ABq, J=13,79, 1H); 3,48($\frac{1}{2}$ ABq, J=13,79, 1H); 3,44(m, 1H);
2,12(s, 3H); 0,89(d, J=6,85, 3H)

Związek 172

IR(film): 3440, 2990, 1690, 1460, 1420, 1370, 1250, 1170, 1010 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,36(dd, J=1,70,0,81, 1H); 7,31-7,15(m, 5H); 6,32
(m, 1H); 6,18(m, 1H); 4,62(d, J=15,19, $\frac{1}{2}$ H); 4,40(d, J=15,69, $\frac{1}{2}$ H);
4,32(d, J=7,70, $\frac{1}{2}$ H); 4,29(d, $\frac{1}{2}$ H); 4,08(d, J=15,98, $\frac{1}{2}$ H); 4,00(brs,
 $\frac{1}{2}$ H); 2,01(s, 3H); 1,65-1,1(m, 12H)

Związek 174

IR(film): 3420, 2990, 1690, 1500, 1470, 1400, 1380, 1350, 1260,
1160, 1020 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,36(m, 1H); 6,40-6,30(m, 2H); 5,97(d, J=8,50, 1H);
4,68(brm, $\frac{1}{2}$ H); 4,43(brm, $\frac{1}{2}$ H); 2,71(s, 3H); 2,09(s, 3H); 1,49-1,36
(brm, 9H); 1,27-1,23(brm, 3H)

Związek 176

IR(film): 3500, 2300, 1615, 1510, 1470, 1350, 1170, 1110, 1020 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,62($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,29, 2H); 7,27-7,19(m, 8H); 6,28(dd,
J=1,83; 3,23, 1h); 6,15(d, J=3,24, 1H); 5,85(d, J=7,33, 1H);
4,48($\frac{1}{2}$ ABq, J=15,95, 1h); 4,47(m, 1H); 4,10($\frac{1}{2}$ ABq, J=15,95, 1H);
2,42(s, 3H); 1,82(s, 3H); 1,15(d, J=6,95, 3H)

Związek 178

IR(film): 3480, 3340, 2940, 1610, 1420, 1360, 1330, 1260, 1165,
1120, 1085 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,71($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,30, 2H); 7,41(d, J=1,7, 1H);
7,60-7,22(m, 12H); 6,31(dd, J=1,86,3,25, 1H); 6,28(d, J=3,96,

1H); 6, 20(d, J=3, 24, 1H); 5, 21(d, J=9, 88, 1H); 3, 85(m, 1H);
3, 57(m, 1H); 2, 40(s, 3H): 1, 79(s, 3H): 0, 99(s, 9H); 0, 95
(d, J=6, 38, 3H)

Związek 179

IR(film): 3470, 3300, 2950, 2880, 1730, 1610, 1480, 1340, 1265,
1165, 1095 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7, 40(d, J=1, 71, 1H): 7, 62-7, 17(m, 14H); 6, 24(dd, J=1, 78;
3, 15, 1H); 6, 21(d, J=3, 17, 1H); 6, 14(d, J=6, 69, 1H); 4, 87(d, J=
9, 86, 1H); 4, 0(m, 1H); 3, 78(m, 1H); 2, 39(s, 3H); 1, 90(s, 3H); 1, 05
(s, 9H); 0, 75(d, J=6, 54, 3H)

Związek 180

IR(film): 3460, 3040, 2950, 1605, 1500, 1450, 1370, 1020 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7, 36-7, 14(m, 15H); 7, 25(d, J=1, 80, 1H); 6, 43(d, 7, 92,
1H); 6, 38(dd, 3, 20; 1, 80, 1H); 6, 27(d, J=3, 20, 1H); 4, 84($\frac{1}{2}\text{ABq}$,
J=7, 10, 1H); 4, 81($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7, 10, 1H); 4, 65($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11, 88, 1H);
4, 57($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11, 88, 1H); 4, 30(dq, J=6, 57; 3, 46, 1H); 3, 68($\frac{1}{2}\text{ABq}$,
J=13, 74, 1H): 3, 55($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 74, 1H); 3, 25(dd, J=3, 46; 7, 93, 1H)
2, 03(s, 3H); 1, 40(d, J=6, 57, 3H)

Związek 181

IR(film): 3470, 3020, 2960, 1610, 1500, 1440, 1375, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7, 21-7, 38(m, 15H); 7, 37(d, J=1, 72, 1H); 6, 37(dd, J=
3, 20; 1, 72, 1H); 6, 36(d, J=6, 57, 1H): 6, 31(d, J=3, 20, 1H); 4, 70
($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7, 06, 1H); 4, 58($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7, 06, 1H); 4, 56($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11, 88,
1H); 4, 44($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11, 88, 1H); 3, 98(dq, J=6, 42; 6, 05, 1H); 3, 86(
 $\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 81, 2H); 3, 69($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 81, 2H); 3, 27(dd, J=6, 31;
6, 31, 1H); 2, 13(s, 3H); 1, 08(d, J=6, 42, 3H)

Związek 182

IR(film): 3420, 2960, 1690, 1490, 1470, 1365, 1240, 1160, 1020 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,40-7,10(m, 11H); 6,5(brs, 1H); 6,38(m, 1H); 6,27(m, 2H)
4,71(brs, 2H); 4,63($\frac{1}{2}$ ABq, J=11,81, 1H); 4,51($\frac{1}{2}$ ABq, J=11,81, 1H);
4,42(d, J=14,5, 1H); 4,22(brs, 1H); 4,14(d, J=15,7, 1H); 2,03(s, 3H)
1,61-1,10(m, 12H)

Związek 184

IR(KBr): 3470, 3340, 2960, 1605, 1500, 1420, 1330, 1250, 1120 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,78($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,28, 2H); 7,37(d, J=1,70, 1H);
7,28($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,02, 2H); 6,33(m, 2H); 5,90(d, J=9,95, 1H); 4,99
(d, J=9,36, 1H); 3,96(ddd, J=1,22; 9,95; 9,36, 1H); 3,60(dq,
J=6,29; 1,17, 1H); 2,39(s, 3H); 1,54(s, 3H); 1,07(d, J=6,29, 3H);
0,90(s, 9H); -0,02(s, 3H); -0,04(s, 3H)

Związek 185

IR(film): 348, 3330, 298, 1605, 1495, 1480, 1340, 1260, 1090 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,54($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,28, 2H); 7,18($\frac{1}{2}$ ABq, J=8,56, 2H); 7,15(dd,
J=1,78; 0,70, 1H); 6,14(dd, J=3,27; 1,85, 1H); 5,66(d, J=8,11, 1H);
5,07(d, J=9,03, 1H); 4,14(dq, J=6,40; 2,12, 1H); 3,91(ddd, J=8,11;
2,12, 9,03, 1H); 2,38(s, 3H); 1,07(d, J=6,40, 3H); 0,89(s, 9H);
0,05(s, 3H); 0,02(s, 3H)

46. Typowa procedura otrzymywania oksazolidynonów na przykładzie
otrzymywania związku 186

Do roztworu alkoholu 172 (321.4 mg, 1 mmol) w CH_2Cl_2 (5 ml) dodałem 92 μl (1.2 mmol) kwasu trifluorooctowego. Po 1 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną przerobiłem w typowy sposób, otrzymując po chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) oksazolidynon 186 (200.7 mg, 78% wydajności).

Związek 186

IR(film): 3000, 1750, 500, 1430 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,40-7,26(m, 6H); 6,37(d, J=3, 27, 1H); 6,33(dd, J=1, 79; 3, 16, 1H); 4,94(d, J=7, 50, 1H); 4,81($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 38, 1H); 4,19($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 38, 1H); 3,82(m, 1H); 1,24(d, J=6, 22, 3H)

Związek 188

^1H NMR (500 MHz): 7,46(dd, J=0, 81; 1,84, 1H); 6,48(dd, J=3, 35; 0,44, 1H); 6,39(dd, J=1, 85; 3,32); 4,93(d, J=7, 92, 1H); 3,90(dq, J=7, 90; 6,22); 2,89(s, 3H); 1,34(d, J=6, 22, 3H)

Związek 190

^1H NMR (500 MHz): 7,31-7,41(m, 11H); 6,36(dd, J=3, 27; 1,83, 1H); 5,43(d, J=5, 08, 1H); 5,02($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 32, 1H); 4,84($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 32, 1H); 4,84($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7, 27, 1H); 4,70($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7, 27, 1H); 4,66($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11, 89, 1H); 4,18($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 31, 1H); 4,07(dq, J=1, 78, 6, 54, 1H); 3,73(dd, J=5, 08; 1,78, 1H); 1,12(d, J=6, 55, 3H)

47. Typowa procedura otrzymywania oksazolidynonów z *N*-monozabezpieczonych pochodnych α -aminoaldehydów na przykładzie otrzymywania związku 191

Do roztworu 282 mg (0.5 mmol) alkoholu 191 w benzenie (5 ml) dodałem 244 mg (1.5 mmol) 1,1'-karbonylodiimidazolu i prowadziłem reakcję w temperaturze pokojowej w czasie 24 godz. Po typowym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 242 mg (82 % wydajności) oksazolidynonu 191.

^1H NMR (400 MHz): 7,90($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8, 35, 2H); 7,72-7,25(m, 13H); 6,31(m, 2H); 5,68(d, J=3, 08, 1H); 4,50(dd, J=1, 53; 6,56, 1H); 4,33(dd, J=1, 65; 3,02, 1H); 2,44(s, 3H); 1,03(s, 9H); 0,95(d, J=6, 57, 3H)

Związek 192

^1H NMR (400 MHz): 8,11($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,25,2H); 7,65-7,23(m, 13H); 6,35(m, 1H);
6,30(d, J=1,80, 1H); 5,55(d, J=7,67, 1H); 4,75(m, 1H); 3,48(m, 1H);
2,47(s, 3H); 1,09(s, 9H); 0,71(d, J=6,41, 3H)

Związek 193

^1H NMR (500 MHz): 7,95($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,40,2H); 7,37($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=7,36,2H); 6,29(m,
2H); 5,48(d, J=2,41, 1H); 4,47(m, 2H); 2,45(s, 3H); 1,20(d, J=6,23,
3H); 0,83(s, 9H); 0,10(s, 3H); 0,035(s, 3H)

48. Badania efektu Overhausera dla oksazolidynonów 190 i 193

Badania efektu Overhausera wykonywano na aparacie Bruker AM-500 (500 MHz), korzystając z programu MULTI NOE AUR. Odpowiednie sygnały naświetlano mocą 45 L w decybelach (0 L=0.2 wata). Rozpuszczone w deuteriochloroformie próbki przed pomiarem przepłukiwałem strumieniem argonu przez 1 godz. w celu usunięcia tlenu, którego obecność zakłóca prawidłową obserwację efektu Overhausera. W wybranej do badań grupie sygnałów naświetlano każdą z występujących w niej linii w sumarycznym czasie około 2 sek. Następnie wykonano naświetlenie tą samą mocą dowolnego zakresu widma, w którym nie występują żadne sygnały. Odejmowanie dwóch otrzymanych w ten sposób "FID"-ów prowadziło po transformacji Fouriera do widma różnicowego, które posłużyło następnie do obliczenia wartości efektu Overhausera dla badanego związku. Wartości bezwzględne efektu Overhausera z powodu mnogości czynników mogących wpływać na jego obserwację, należy traktować jako przybliżone.

49. Typowa procedura syntezy aminouloz na przykładzie otrzymywania mieszaniny związków 195 i 196

Do schłodzonego (0°C) roztworu alkoholi 195 i 196 (331.4 mg, 1 mmol) w mieszaninie acetonitryl-woda (5 ml, 9:1) dodałem powoli 1.2 ml 1M roztworu bromu w mieszaninie acetonitryl-woda 9:1. Po 5 min. dodałem do mieszaniny reakcyjnej 168 mg (2 mmol) wodorowęglanu sodu i kontynuowałem mieszanie w czasie dalszych 10 min. Do mieszaniny reakcyjnej dodałem 20 ml Et₂O i w typowy sposób przerobiłem. Po odparowaniu rozpuszczalników i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3) otrzymałem 271 mg (78 % wydajności) uloz 195 i 196 w proporcji 9:1.

IR(KBr): 3390, 2990, 1700, 1675, 1495, 1500, 1460, 1420, 1370, 1350
1170, 1040 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz): 7,36-7,21(m, 5H); 6,76(dd, J=3, 31; 10, 26, 1H); 6,01(d, J=10, 28, 1H); 5,31(s, 1H); 5,08-4,15(m, 4H); 1,67-1,12(m, 12H)

Związek 197

¹H NMR (500 MHz): 6,97-6,87(m, 1H); 6,08(d, J=10, 27, 1H); 5,67(s, 1H); 4,85(m, 1H); 4,73(m, 1H); 2,87(s, 3H); 1,45(s, 9H); 1,13(brs, 3H)

Związek 198

¹H NMR (500 MHz): 7,79-7,31(m, 9H); 6,64(dd, J=3, 24; 10, 27, 1H); 5,94(d, J=10, 26, 1H); 5,04(m, 1H); 4,93(m, 1H); 4,88($\frac{1}{2}$ ABq, J=12, 60, 1H); 4,59(d, J=1, 63, 1H); 4,54(m, 1H); 2,44(s, 3H); 0,79(d, J=6, 95, 3H)

Związek 199

¹H NMR (400 MHz): 7,68($\frac{1}{2}$ ABq, J=8, 29, 2H); 7,25($\frac{1}{2}$ ABq, J=8, 59, 2H); 6,76(dd, J=3, 59; 10, 32, 1H); 5,86(d, J=10, 35, 1H); 5,59(d, J=3, 42, 1H); 5,26(d, J=9, 35, 1H); 4,68(d, J=2, 42, 1H); 4,09(dd, J=3, 87; 6, 30, 1H); 3,92, m, 1H); 2,41(s, 3H); 1,13(d, J=6, 32, 3H); 0,84(s, 9H);

0,05(s, 3H); 0,04(s, 3H)

Ułożyd metylowy związku 200

^1H NMR (400 MHz): 7,39($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,32, 2H); 7,63-7,18(m, 12H); 6,60(dd, J=3,48; 8,25, 1H); 5,83(d, J=5,83, 1H); 4,84(d, J=1,99, 1H); 4,81(d, J=9,99, 1H); 4,01(m, 1H); 3,88(m, 1H); 3,44(s, 3H); 2,37(s, 3H); 1,03(d, J=6,19, 3H); 0,95(s, 9H)

Ułożyd metylowy związku 201

^1H NMR (400 MHz, 60°C): 6,63(dd, J=3,68; 10,30, 1H); 6,06(d, J=10,30, 1H); 5,06(d, J=9,22, 1H); 4,98(d, J=3,68, 1H); 4,82-4,48(m, 6H); 4,46($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=11,91, 1H); 4,17(m, 1H); 3,15(s, 3H); 1,44(s, 9H); 1,17(d, J=6,11, 3H)

Mieszanina związków 195 i 196 krystalizowała z układu heptan-octan etylu dając jednoskośne kryształy o składzie diastereoizomerów 4:1. Kryształy te charakteryzowały się $t_f=120-123^\circ$; $[\alpha]_D^{20}=-53.7$ ($c=1.4$ CH_2Cl_2). Rentgenograficzny pomiar otrzymanych kryształów wykonano na czterocyklowym dyfraktometrze automatycznym CAD-4 stosując promieniowanie $\text{CuK } \alpha$ monochromatyzowane przez grafit. Dla jednoskośnych kryształów związku o wzorze sumarycznym $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ i $M_{\text{cz}}=347.41$ otrzymano parametry sieci krystalicznej (przy $\mu(\text{CuK}\alpha)=0.68$ mm^{-1}): grupa przestrzenna $\text{P2}_1/c$, $a=9.490(2)$, $b=21.516(3)$, $c=10.279(2)\text{Å}$ $\beta=115.31(1)^\circ$, $V=1897,3(3)\text{Å}^3$, $F(000)=744$, $D_c=1.22$ mgxm^{-3} . Rozmiary kryształu wziętego do pomiaru 0.3, 0.25, 0.15 mm. Struktura krystaliczna została rozwiązana przy zastosowaniu programu obliczeniowego SHELXS-86.²³² Badana ułoża występuje jako hybryda konformacji półkrzesła zdeformowanego w kierunku sofy. W jej cząsteczce zaobserwowano silne "nieuporządkowanie" części pierścienia wynikające z faktu występowania dominującego

diastereoizomeru wyłącznie w konformacji α grupy hydroksylowej przy C-1, podczas gdy drugi diastereoizomer występuje wyłącznie w konformacji β .

50. Typowa procedura wysokociśnieniowej [4+2] cykloaddycji 1-metoksybutadienu-1,3 do α -aminoalaninali na przykładzie otrzymywania związków 211 i 212

W naczynku teflonowym (2 ml) umieściłem 253.3 mg (1 mmol) aldehydu 142, 250 mg dienu 203, 21 mg (2 mol %) $\text{Eu}(\text{fod})_3$ i dodałem Et_2O do całkowitego wypełnienia naczynka. Naczynko umieściłem w aparaturze wysokociśnieniowej wypełnionej ligroiną jako cieczą transmisyjną i poddałem działaniu ciśnienia (15 kbarów) w temperaturze 50°C przez 20 godz. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej i rozprężeniu do ciśnienia atmosferycznego, mieszaninę reakcyjną odparowałem, a pozostałość przesączyłem przez 10 cm warstwę żelu krzemionkowego. Przesącz odparowałem, pozostałość rozpuściłem w 5 ml metanolu, a następnie dodałem 25 mg (0.1 mmol) PPTS. Po 8 godz. ogrzewania w temperaturze wrzenia metanolu do mieszaniny reakcyjnej dodałem 10 mg (0.11 mmol) węgla potasu i po dodatkowej 1 godz. mieszania odparowałem rozpuszczalnik. Do pozostałości dodałem 10 ml Et_2O i przerobiłem w zwykły sposób. Po chromatografii (heksan-octan etylu 9:1) otrzymałem 195.7 mg (58% wydajności) mieszaniny związków 211 i 212 w proporcji 92 :8. Izomeryzację *cis-trans* pozostałych wysokociśnieniowych adduktów działaniem PPTS w metanolu prowadziłem w temperaturze pokojowej w czasie 20 godz.

IR(film): 3060, 1270 cm^{-1}

Związek 211

^1H NMR (500 MHz): 7,41-7,20(m, 10H); 6,06-6,0(m, 1H); 5,72-5,67(m, 1H)
4,80(d, J=1, 1, 1H); 3,94(m, 1H); 3,77($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 7, 2H); 3,44
($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 7, 2H); 3,41(s, 3H); 2,72(dq, J=6, 8, 3H); 2,35
(m, 1H); 1,82(m, 1H); 1,19(d, J=6, 8, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 140,0; 129,7; 128,7; 126,8; 125,0; 96,1; 68,9; 56,4;
55,3; 54,2; 29,2; 8,5

Związek 212

^1H NMR (500 MHz): 7,41-7,20(m, 10H); 6,03(m, 1H); 5,69(m, 1H); 4,92(brs, 1
H); 4,04($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 5, 2H); 3,93(m, 1H); 3,48($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13, 5, 2H)
3,42(s, 3H); 2,84(m, 1H); 2,50(m, 1H); 1,65(m, 1H); 1,18(d,
J=6, 8, 3H);

^{13}C NMR (125.72 MHz): 140,0; 129,7; 128,2; 128,1; 126,6; 125,0; 96,0; 68,9;
56,4; 55,0; 27,5; 8,8;

Związek 213

IR(KBr): 2940, 1670, 1605, 1500, 1460, 1350, 1060 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,67(m, 2H); 7,37(m, 2H); 7,26(m, 5H); 5,83(m, 1H); 5,57
(m, 1H); 4,74(brs, 1H); 4,58($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 4, 1H); 4,18($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 4
1H); 3,89(dq, J=6, 9; 1, 5, 1H); 3,48(m, 1H); 3,29(s, 3H); 2,43(s, 3H)
1,90(m, 2H); 1,09(d, J=6, 9, 3H);

Związek 214

IR(film): 2960, 1600, 1050, 1470, 1410, 1350, 1180, 1050 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,71($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8, 28, 2H); 7,42($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8, 18, 2H);
7,27-7,24(m, 5H); 5,95(dd, J=5, 80; 9, 90, 1H); 5,65(m, 1H);
4,68($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J= 15, 80, 1H); 4,51(m, 1H); 4,17($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15, 80, 1H);
4,13(m, 1H); 3,89(dq, J=3, 37; 7, 59, 1H); 3,13(s, 3H); 2,41(s, 3H);
0,95(d, J=7, 10, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 142,6; 138,5; 138,3; 129,1; 128,7; 128,4; 128,2;
127,7; 127,3; 125,1; 95,8; 67,6; 57,4; 55,7; 47,9; 28,0; 21,2;
17,5

Związek 215+216

IR(film): 2980, 1700, 1455, 1400, 1370, 1250, 1170, 1115, 1050 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, 60°C): 7,30-7,20(m, 5H); 5,93(m, 1H); 5,68(m, 1H); 4,83
(d, J=1,4, 1H); 4,48($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15,8, 1H); 4,37($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15,8, 1H);
4,03(q, J=6,8, 1H); 3,85(m, 1H); 3,38(s, 3H); 1,93-1,85(m, 2H);
1,43(brs, 9H); 1,24(d, J=6,8, 3H)

^{13}C NMR (125,72 MHz): 128,9; 128,2; 127,7; 127,0; 126,6; 125,2; 98,8; 96,0;
69,0; 55,2; 28,5; 28,3; 27,7; 15,9; 14,7

Związek 217

IR(KBr): 2920, 1770, 1710, 1600, 1460, 1380, 1180, 1100, 1040 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,82(m, 2H); 7,72(m, 2H); 5,90(m, 1H); 5,73(m, 1H); 4,90
(brs, 1H); 4,41(dt, J=3,4; 9,5, 1H); 4,34(dq, J=9,3; 6,8, 1H); 3,47
(s, 3H); 2,01-1,82(m, 2H); 1,59(d, J=6,8, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 134,0; 131,8; 128,0; 125,4; 123,3; 95,9; 67,0; 55,3;
50,5; 27,6; 15,4

Związek 218

IR(KBr): 2910, 1770, 1700, 1610, 1105, 1040 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,82(m, 2H); 7,68(m, 2H); 5,98(m, 2H); 5,68(m, 1H); 4,72
brs, 1H); 4,44(dt, J=10,3; 3,2, 1H); 4,34(dq, J=6,9; 6,8, 1H); 2,99
(s, 3H); 2,18-1,96(m, 2H); 1,48(d, J=6,9, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 134,1; 132,0; 128,9; 125,6; 123,1; 95,6; 66,3; 54,8;
50,7; 28,4; 14,5

51. Otrzymywanie korelacyjnych związków 219 i 220

Wychodząc z mieszaniny adduktów 211 i 212 do roztworu 337.5 mg (1 mmol) mieszaniny związków 211 i 212 w metanolu (5 ml) dodałem w atmosferze argonu 40 mg palladu osadzonego na węglu aktywnym (10 % Pd/C) i przepuszczałem przez mieszaninę reakcyjną strumień wodoru podczas intensywnego mieszania. Po 1 godz., gdy stwierdziłem w TLC (heksan-octan etylu 4:1) całkowity zanik substratu, do mieszaniny reakcyjnej dodałem 200 μ l 4 % roztworu kwasu mrówkowego i kontynuowałem przepuszczanie wodoru przez układ reakcyjny w czasie następnych 2 godz. Następnie mieszaninę reakcyjną przesączyłem przez Celit i po odparowaniu metanolu pozostałość rozpuściłem w octanie etylu (5 ml). Po dodaniu do otrzymanego roztworu 218 mg (1 mmol) Boc_2O prowadziłem reakcję przez dalszych 16 godz. w temperaturze pokojowej. W wyniku odparowania rozpuszczalnika i chromatografii (heksan-aceton 9:1) otrzymałem 10 mg związku 220 i 111 mg związku 219.

Związek 219

IR(KBr): 3400, 2960, 1700, 1530, 1460, 1380, 1250, 1180, 1140, 1030 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 4,75(m, 1H); 4,71(s, 1H); 3,65(m, 2H); 3,32(s, 3H); 1,85-1,75(m, 2H); 1,71-1,40(m, 5H); 1,43(s, 9H); 1,11(d, J=6, 7, 3H)

Związek 220

IR(film): 3420, 2980, 1690, 1530, 1460, 1375, 1180, 1130 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 4,77(m, 1H); 4,72(s, 1H); 3,64(m, 2H); 3,34(s, 3H); 1,84-1,72(m, 2H); 1,70-1,40(m, 5H); 1,45(s, 9H); 1,19(d, J=6, 8, 3H)

52. Typowa procedura syntezy adduktów typu Danishefsky'ego na przykładzie otrzymywania związku 225²³³

Do roztworu aldehydu 223 (102 μ l, 1 mmol) w bezwodnym THF (5 ml) dodałem w temperaturze pokojowej dien 221 (286 μ l, 1.5 mmol) i 23 mg (0.1 mmol) bezwodnego bromku cynku. Reakcję kontrolowałem w TLC (heksan-octan etylu 4:1) do zaniku aldehydu. Po zakończeniu reakcji dodałem 5 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i przerobiłem w typowy sposób. Po odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość rozpuściłem w CH_2Cl_2 i po schłodzeniu roztworu do 0°C dodałem 85 μ l (1.1 mmol) kwasu trifluorooctowego. Reakcję prowadziłem w czasie 1 godz. i następnie dodałem 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Po typowym przerobie i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 143 mg (82 % wydajności) pironu 225. Odstępstwem od podanej wyżej procedury było otrzymywanie pironu 224 z acetaldehydu 222. W tym przypadku reakcję prowadziłem w Et_2O z dodatkiem $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ jako katalizatora zgodnie z przepisem podanym w literaturze.²³⁴

Związek 234

IR(film): 3330, 2940, 1730, 1685, 1600, 1540, 1410, 1280, 1230 1040
 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,36-7,30(m, 6H); 5,42(dd, J=5, 7; 1, 3, 1H); 5,11(m, 3H)
4,40(brd, J=14, 6, 1H); 4,0(brs, 1H); 2,57(m, 1H); 2,40(m, 1H); 1,24
(d, J=6, 9, 3H)

Związek 235

^1H NMR (500 MHz): 7,36-7,30(m, 6); 5,41(dd, J=5, 9; 1, 3, 2H); 5,11(brs, 2H)
4,89(brd, J=8, 6, 1H); 4,37($\frac{1}{2}$ ABq, J=14, 7, 1H); 4,01(m, 1H); 2,68(m,
1H); 2,39(m, 1H); 1,30(d, J=6, 9, 3H)

Związek 236

IR(film): 3340, 2990, 2940, 1720, 1690, 1610, 1540, 1370, 1280,
1180, 1045 cm^{-1}

^1H NMR (500 MHz): 7,37(d, J=5,8, 1H); 5,43(d, J=5,8, 1H); 4,76(m, 1H);
4,37(m, 1H); 3,95(m, 1H); 2,40(m, 1H); 2,36(m, 1H); 1,45(s, 9H);
1,23(d, J=6,9, 3H)

Związek 237

^1H NMR (500 MHz): 7,35(d, J=5,8, 1H); 5,42(dd, J=6,0; 1,3, 1H); 4,62(m,
1H); 4,37(m, 1H); 3,95(m, 1H); 2,44(m, 1H); 2,34(m, 1H); 1,45(s,
9H); 1,28(d, J=7,0, 3H)

Związek 238

IR(film): 3280, 2940, 1720, 1670, 1600, 1420, 1330, 1280, 1160
1090 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,76($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,3, 2H); 7,32($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,3, 2H); 7,28(d, J=
6,0, 1H); 5,38(d, J=6,0, 1H); 5,02(m, 1H); 4,33(dd, J=3,8; 3,8, 1H);
3,55(m, 1H); 2,53-2,35(m, 2H); 2,44(s, 3H); 1,13(d, J=6,9, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 191,3; 162,4; 143,7; 137,7; 129,8; 126,9; 107,4;
81,2; 51,6; 38,6; 21,5; 17,9

Związek 239

^1H NMR (400 MHz): 7,76($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,3, 2H); 7,32($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,3, 2H); 7,27(d,
J=6,0, 1H); 5,37(d, J=6,0, 1H); 4,82(m, 1H); 4,28(dd, J=3,6;
3,6, 1H) 3,60(m, 1H); 2,78-2,21(m, 2H); 2,43(s, 3H);
1,11(d, J=6,9, 3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 191,9; 162,1; 143,7; 137,7; 129,8; 126,9; 107,3;
81,1; 51,4; 38,1; 21,5; 15,7

Związek 240

IR(KBr): 3000, 1780, 1720, 1690, 1610, 1390, 1285, 1240, 1140 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,83(m, 2H); 7,74(m, 2H); 7,38(d, J=5,9, 1H); 5,43(d, J

=5,9,1H); 4,91(ddd, J=13,0;9,0;3,8,1H); 4,60(dq, J=8,8;7,0,1H)
2,52-2,34(m,2H); 1,61(d, J=6,9,3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 191,3;167,9;162,7;134,4;131,6;123,6;107,6;
79,0;49,2;39,0;14,9

Związek 241

IR(KBr): 3000, 1785, 1730, 1680, 1605, 1390, 1280, 1240, 1140 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,83(m,2H);7,73(m,2H);7,20(d, J=6,0,1H);5,40(dd, J
=6,0;1,2,1H);5,02(ddd, J=13,4;9,6;3,8,1H);4,61(dq, J=9,6;7,1
1H);2,69-2,50(m,2H);1,50(d, J=7,1,1H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 190,9;168,2;162,5;134,2;131,8;123,4;107,4;
78,1;49,2;39,5;14,5

Związek 242

IR(film): 3040, 3000, 1695, 1615, 1510, 1470, 1290, 1240, 1150 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,37-7,20(m,11H);5,37(dd, J=5,9;1,2,1H);4,39(ddd,
J=14,2;8,0;3,3,1H);3,74($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13,7,2H);3,47($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13,7
2H);2,94(dq, J=7,8;6,8,1H);2,81(dd, J=16,8;2,5,1H);2,31(dd
J=17,0;14,3,1,H);1,23(d, J=6,8,3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 163,0;139,2;128,7;128,3;127,1;107,2;81,2;
55,7;54,3;40,3;8,4

Związek 243

^1H NMR(400 MHz): 7,37-7,20(m,11H);5,38(dd, J=6,0;1,2,1H);4,32(ddd,
J=16,0;3,5;3,3,1H);3,98($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=13,5,2H);3,43($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=
13,5,2H);3,08(m,1H);2,95(m,1H);2,10(m,1H);1,24(d, J=6,8
3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 163,0;140,0;128,6;128,3;127,0;107,0;83,2;
54,8;54,1;39,9;9,0

Związek 244

IR(KBr): 3000, 2890, 1685, 1610, 1450, 1390, 1270, 1115 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,69($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=8,2,2H); 7,34-7,20(m,7H); 7,07(d, J=6,0,1H); 5,23(d, J=6,0,1H); 4,65($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15,3,1H); 4,12-4,02 (m,1H); 4,08($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15,3,1H); 3,89-3,80(m,1H); 2,52-2,33(m, 2H); 2,43(s,3H); 1,11(d, J=6,9,3H)

^{13}C NMR (125.72 MHz): 191,8; 162,1; 143,8; 130,0; 128,7; 128,5; 128,1; 127,1; 107,5; 81,0; 56,1; 48,3; 39,6; 21,6; 13,3

Związek 245

IR(film) : 3000, 2900, 1690, 1600, 1440, 1390, 1280, 1120 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz): 7,70(m,2H); 7,30(m,7H); 6,96(d, J=6,0,1H); 5,23 (dd, J=6,0; 1,0,1H); 4,61($\frac{1}{2}\text{ABq}$, J=15,8,1H); 4,17(m,3H); 2,51-2,27(m,2H); 2,44(s,3H); 1,05(d, J=6,0,3H)

^{13}C NMR (125.27 MHz): 191,5; 162,2; 143,7; 129,7; 128,5; 127,8; 127,3; 107,1; 79,6; 56,0; 48,5; 39,3; 29,7; 21,6; 14,8;

Związek 246+247

IR(film): 2980, 1680, 1600, 1430, 1320, 1280, 1210, 1120, 1170 cm^{-1}

^1H NMR (400 MHz, 60°C): 7,25(m,5H); 6,31(dd, J=6,1; 1,2,1H); 4,73(brd J=6,1,1H); 4,42(m,2H); 4,30(m,1H); 4,01(m,1H); 2,17-2,10(m,2H) 1,42(brs,9H); 1,20(d, J=6,8,3H)

53. Typowa procedura redukcji pironów metodą Luche'a na przykładzie otrzymywania alkoholu 226

Do schłodzonego (-78°C) roztworu pironu 224 (225.7 mg, 2 mmol) i $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.49 g, 4 mmol) w metanolu (5 ml) dodałem 151 mg (4 mmol) borowodorku sodowego. Następnie usunąłem łaźnię chłodzącą i doprowadzając mieszaninę reakcyjną do temperatury 0°C, dodałem 20 ml Et_2O oraz 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Po typowym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 7:3)

otrzymałem 195 mg (85 % wydajności) alkoholu 226.

54. Typowa procedura przegrupowania Ferriera na przykładzie otrzymywania związku 228

Do roztworu 229.4 mg (2 mmol) alkoholu 226 w metanolu (5 ml) dodałem 50.2 mg (2 mmol) PPTS i kontrolowałem przebieg reakcji w TLC (heksan-octan etylu 7:3). Po zakończeniu reakcji (ok. 2 godz.) dodałem 20 ml Et₂O i 10 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego. Po zwykłym przerobieniu i chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 230.7 mg (90 % wydajności) związku 228. Wyjątkiem od tej procedury było otrzymanie związku 211, które wymagało ogrzewania w temperaturze wrzenia metanolu przez 8 godz.

Widma ¹H NMR otrzymanych w ten sposób pochodnych 2-metoksy-5,6-dihydro-2-*H*-piranu (228, 229, 232) były identyczne z opisanymi w literaturze.^{210,211} Natomiast widma pozostałych otrzymanych w ten sposób związków były identyczne z widmami tych adduktów otrzymanych na drodze wysokociśnieniowej [4+2] cykloaddycji.

55. Otrzymywanie związku 249

Do schłodzonego (-25°C) roztworu teksyloboranu (6 mmol) w bezwodnym Et₂O (5 ml) dodałem 1.39 g (4 mmol) mieszaniny związków 215 i 216, otrzymanej według procedury opisanej w punkcie 49. Po 3 godz. prowadzenia reakcji w temperaturze -25°C, do roztworu dodałem 5 ml metanolu i 2 ml mieszaniny 30 % H₂O₂ i 30 % wodnego roztworu NaOH. Po usunięciu łaźni chłodzącej doprowadziłem mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej w czasie 1 godz. i dodałem 50 ml

Et₂O. Po typowym przerobieniu i odparowaniu rozpuszczalników pozostałość rozpuściłem w THF (5 ml) i usunąłem grupę benzylową działaniem sodu w ciekłym amoniaku według przepisu podanego w punkcie 12. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1→7:3) otrzymałem 616 mg (70 % wydajności) alkoholu 249.

Acetylowa pochodna związku 249

IR(film): 3460, 1680, 1060 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz): 4,80(m, 1H); 4,58(brs, 1H); 3,73-3,60(m, 2H); 3,35(s, 3H)
2,09(s, 3H); 2,00-1,55(m, 4H); 1,44(s, 9H); 1,16(t, J=6,5, 3H)

56. Otrzymywanie związku 250

Do roztworu alkoholu 249 (263 mg, 1 mmol) w CH₂Cl₂ (7 ml) dodałem dokładnie zmielony chlorochromian pirydyny (PCC, 647 mg, 3 mmol) zmieszany ze zmielonymi świeżo suszonymi sitami molekularnymi 4 Å (ok. 1 g). Po 1.5 godz mieszania w temperaturze pokojowej, dodałem 30 ml Et₂O i całość przesączyłem przez 5 cm warstwę żelu krzemionkowego, przesącz odparowałem, a pozostałość rozpuściłem w bezwodnym metanolu. Do roztworu dodałem w jednej porcji chlorowodorek hydroksyloaminy (139 mg, 2 mmol) i węglan potasu (276 mg, 2 mmol), i całość mieszałem przez 16 godz. w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu metanolu, pozostałość rozpuściłem w CH₂Cl₂ i acetylowałem jak w punkcie 11. Po chromatografii (heksan-octan etylu 4:1) otrzymałem 220 mg (70 % wydajności) mieszaniny octanów oksymów 250.

IR(film): 3420, 3000, 1770, 1720, 1540, 115 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz): 5,18(s, 1H); 4,66(m, 1H); 3,98(m, 1H); 3,78(m, 1H);
3,42(s, 3); 3,20(m, 2H); 2,18(s, 3H); 1,78(m, 2H); 1,44(s, 9H);

1,23(d, J=6,84,3H)

57. Otrzymywanie związku 251

Do schłodzonego (-50°C) roztworu mieszaniny octanów 250 (221 mg, 0.7 mmol) w bezwodnym THF (5 ml) dodałem kompleks borowodoru z THF (2 ml 1M roztworu) i całość mieszałem w tej temperaturze przez 8 godz., a następnie przez 16 godz. w temperaturze pokojowej. Nadmiar diboranu rozłożyłem metanolem (2ml), rozpuszczalnik odparowałem, a do pozostałości dodałem kwas trifluorooctowy (TFA, 1 ml, 13 mmol) i pozostawiłem w temperaturze pokojowej na 1 godz. Po odparowaniu TFA, pozostałość rozpuściłem w CH_2Cl_2 (2 ml) i acetylowałem jak w punkcie 11. Po chromatografii (chloroform-metanol 99:1) otrzymałem 128 mg (67 % wydajności) purpurozaminidu 251.

Krystalizacja związku 251 z acetonu pozwoliła otrzymać go w postaci analitycznie czystych kryształów w $tt=262-263^{\circ}\text{C}$ i $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+186.0^{\circ}$ ($c=0.5, \text{MeOH}$). Dane literaturowe: $tt=261-262^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=+186.5^{\circ}$ ($c=0.7, \text{MeOH}$)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz): 5,70(d, J=9, 15, 1H); 5,60(d, J=9, 20, 1H); 4,61(d, J=3, 28, 1H); 4,03(m, 2H); 3,65(m, 1H); 3,37(s, 3H); 2,00(s, 3H); 1,98 (s, 3H); 1,85-1,55(m, 4H); 1,20(d, J=61, 3H)

Tabela 12. Właściwości fizyczne i dane analityczne otrzymanych substancji

Związek	Tt[°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Wzrost	Analiza elementarna [%]			Spektrometria masowa [m/e]		
				Znaleziono					
				Obliczono	C	H			
4	63-64	+ 29.5°	c=1.07, CHCl ₃	C ₁₁ H ₁₆ O ₄	62.25	7.60	62.10	7.66	
5	olej	- 2.1°	c=1.67, CHCl ₃	C ₁₁ H ₁₆ O ₄	62.20	7.60	61.9	7.8	
86	olej	+ 17.5°	c=3.14, CHCl ₃	C ₁₁ H ₁₄ O ₄	62.8	6.7	62.6	6.8	
87	olej	-135.0°	c=1.27, CHCl ₃	C ₁₉ H ₂₄ O ₅	68.65	7.28	68.47	7.56	
88	olej	- 25.3°	c=1.75, CHCl	C ₂₇ H ₃₄ O ₄ Si					393(M ⁺ -C ₄ H ₉), 349, 335, 255
89	40-41	- 76.2°	c=1.05, CHCl ₃	C ₁₉ H ₂₄ O ₆	65.50	6.94	65.73	7.08	
90	olej	- 77.5°	c=2.40, CHCl	C ₂₇ H ₃₄ O ₅ Si					451(M ⁺ -CH ₃), 409, 366, 351
91	olej	- 24.0°	c=1.6, CHCl	C ₂₁ H ₃₀ O ₇					379(M ⁺ -CH ₃), 294, 264, 262
93	olej	- 2.2°	c=1.0, CHCl ₃	C ₂₁ H ₂₈ O ₇	64.27	7.19	64.50	7.30	
94	olej	- 10.0°	c=0.6, CHCl ₃	C ₁₅ H ₂₂ O ₇	57.31	7.06	57.44	7.25	
96	olej	- 23.8°	c=1.60, CHCl	C ₂₉ H ₄₀ O ₆ Si					455(M ⁺ -C ₄ H ₉), 423, 392, 323

Tabela 12 c.d.

98	olej	- 10.4°	c=1.03, CHCl	C ₂₉ H ₃₈ O ₆ Si	57.31	7.06	57.33	7.35	495(M ⁺ -CH ₃), 453, 395, 353
99	olej	- 18.5°	c=0.83, CHCl ₃	C ₁₅ H ₂₂ O ₇	60.59	7.12	60.47	7.17	
37	62-63	- 12.9°	c=1.2, CHCl ₃	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	64.16	5.92	64.30	5.97	
112	olej	+ 93.2°	c=1.4, CHCl ₃	C ₂₀ H ₂₂ O ₇ ^a	64.16	5.92	64.05	6.01	
115	olej	- 62.0°	c=5.8, CHCl	C ₂₀ H ₂₂ O ₇ ^a					

Tabela 12 c.d.

Związ- zek	Tt[°C]	$[\alpha]_D^{20}$	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna											
				Obliczony						Znaleziono					
				C	H	N	S	C	H	N	S				
130	81	+3.4°	c=1.9, EtOH	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃	63.14	7.23	6.69		63.15	7.24	6.90				
131	67	+15.4°	c=1.8, CHCl ₃	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	62.14	6.82	5.57		62.16	6.95	5.70				
132	olej	-32.0°	c=2.9, CHCl ₃	C ₁₈ H ₂₅ NO ₆	61.52	7.17	3.99		61.62	7.46	3.82				
133	olej	+18.1°	c=2.9, CHCl ₃	C ₁₇ H ₂₉ NO ₃ Si	63.12	9.03	4.33		63.08	9.57	4.01				
134	olej	-27.4°	c=2.7, CHCl ₃	C ₂₂ H ₃₇ NO ₅ Si	62.38	8.80	3.31		62.21	8.89	3.44				
136	66	-43.4°	c=1.6, CHCl ₃	C ₉ H ₁₅ NO ₄	53.72	7.51	6.96		53.90	7.89	7.03				
137	olej			C ₁₆ H ₂₃ NO ₅	62.12	7.49	4.53		62.13	7.42	4.47				
138															
140	olej	+112.8°	c=1.8, CHCl ₃	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	76.29	7.47	4.93		76.13	7.50	4.61				
141	42-44	-86.4°	c=1.2, CHCl ₃	C ₁₇ H ₂₁ NO	79.96	8.29	5.48		79.93	8.25	5.46				
144	olej	+4.9°	c=1.3, CHCl ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	65.51	7.90	4.77		65.51	8.20	4.75				
152	olej	+46.2°	c=2.9, CH ₂ Cl ₂	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄ S	62.23	6.09	4.03	9.23	62.25	6.14	4.08	9.13			
156	91-92	-4.4°	c=1.0, CH ₂ Cl ₂	C ₁₂ H ₁₇ NO ₅ S	50.16	5.97	4.87	11.16	50.35	5.98	4.63	11.30			
157	76-77	-17.8°	c=1.5, CH ₂ Cl ₂	C ₁₈ H ₃₁ NO ₅ SSi	53.84	7.78	3.49	7.98	53.89	7.88	3.53	7.90			

Tabela 12 c. d.

160	b	102-103	-10.0°	c=1.1, CHCl ₃	C ₂₈ H ₃₅ NO ₅ SSi	63.97	6.71	2.66	6.10	63.77	6.83	3.10	6.01
161	olej		+153.1°	c=2.6, CHCl ₃	C ₂₁ H ₂₅ NO ^C	70.96	7.09	3.94		71.04	7.38	3.68	
166	olej		-29.0°	c=1.5, CHCl ₃	C ₂₄ H ₃₃ NO ₅	69.37	8.01	3.37		69.35	8.08	3.38	
170	olej		+44.0°	c=1.2, CHCl ₃	C ₂₃ H ₂₅ NO ^C	76.01	6.93	3.85		76.07	7.06	3.71	
171	olej		-98.1°	c=1.0, CHCl ₃	C ₂₁ H ₂₃ NO ₂	78.47	7.21	4.36		78.59	7.19	4.26	
172	olej				C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	68.86	7.60	4.22		68.67	7.81	3.94	
174	olej				C ₁₃ H ₂₁ NO ₄	61.16	8.29	5.48		61.05	8.48	5.54	
176	olej				C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ S ^C	64.62	5.89	3.28	7.50	64.65	5.86	3.04	7.47
178	olej		-5.0°	c=1.9, CH ₂ Cl ₂	C ₃₁ H ₃₇ NO ₅ SSi	66.04	6.62	2.48	5.69	65.88	6.75	2.60	5.80
179	olej		-17.2°	c=1.8, CH ₂ Cl ₂	C ₃₁ H ₃₇ NO ₅ SSi	66.04	6.62	2.48	5.69				
180	olej		+1.8°	c=4.0, CH ₂ Cl ₂	C ₃₀ H ₃₃ NO ₄	76.40	7.05	2.97		76.60	6.89	3.05	
181	olej		-44.5°	c=1.0, CH ₂ Cl ₂	C ₃₀ H ₃₃ NO ₄	76.40	7.05	2.97		76.55	7.06	2.98	
182	olej		-47.9°	c=3.1, CH ₂ Cl ₂	C ₃₀ H ₃₇ NO ^C	68.81	7.13	2.67		69.00	7.15	2.46	
184	146-147		+7.7°	c=0.7, CH ₂ Cl ₂	C ₂₁ H ₃₃ NO ₅ SSi	57.37	7.57	3.18	7.29	57.60	7.58	3.20	7.20
185	olej		+21.2°	c=1.6, CH ₂ Cl ₂	C ₂₁ H ₃₃ NO ₅ SSi	57.37	7.57	3.18	7.29	57.27	8.09	3.23	
195	120-123				C ₁₉ H ₂₃ NO ₅	65.69	7.25	4.03		65.52	7.15	4.09	
196													
197	olej				C ₁₃ H ₂₁ NO ₅	57.55	7.80	5.16		56.90	7.98	5.30	

Tabela 12 c.d.

249	olej	-73.4 ^o , c=1.5, CHCl ₃	C ₁₃ H ₂₅ NO ₅	56.70	9.15	5.09	56.69	9.41	4.94
251	261-262	+165.5 ^o , c=0.7, MeOH	C ₁₂ H ₂₂ N ₂ O ₄	55.80	8.58	10.84	55.70	8.71	10.66

a) Wykonano dla acetylowych pochodnych alkoholi, otrzymanych po redukcji 112 i 115 borowodorkiem sodowym

b) Ester metylowy *N*-Ts-O-(SiPh₂-*t*-Bu)-*D*-*α*-*l*-treoniny

c) Wykonano dla acetylowych pochodnych

d) Wykonano dla alkoholi po redukcji pironu (NaBH₄, CeCl₃)

VI. LITERATURA CYTOWANA

1. S. Hanessian, *Acc. Chem. Res.*, **12**, 159 (1979).
2. J. K. Whitesell, *Acc. Chem. Res.*, **18**, 280 (1985).
3. J. W. ApSimon, T. L. Collier, *Tetrahedron*, **42**, 5157 (1986).
4. J. Martens, *Top. Curr. Chem.*, **125**, 165 (1984).
5. G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis*, str. 1
ed. J. Wiley & Sons, New York, 1987.
6. J. Jurczak, A. Gołębiowski, *Chem. Rev.*, **89**, 149 (1989).
7. W. C. Still, J. A. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1035 (1980).
8. K. Mead, T. L. MacDonald, *J. Org. Chem.*, **50**, 422 (1985).
9. M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 556 (1984).
10. C. H. Heathcock, *Asymmetric Synthesis*, ed. J. D. Morrison,
vol. IIIB, Academic Press, New York, 1984.
11. D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.*, **13**, 1 (1983).
12. S. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Angew. Chem.*, **99**, 15 (1987).
13. R. R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.*, **19**, 250 (1986).
14. J. Jurczak, S. Pikul, K. Ankner, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1711 (1986).
15. J. Jurczak, S. Pikul, J. Raczko, K. Ankner,
J. Am. Chem. Soc., **109**, 3981 (1987).
16. T. Mukaiyama, K. Suzuki, Y. Yuki, *Chem. Lett.*, 1529 (1981).
17. J. Jurczak, A. Gołębiowski, J. Raczko,
Tetrahedron Lett., **29**, 5975 (1988).
18. J. Jurczak, A. Gołębiowski, J. Raczko, *J. Org. Chem.*, **54**, 2495 (1989).
19. J. Jurczak, A. Gołębiowski, U. Jacobsson, J. Raczko,
J. Org. Chem., **54**, 3759 (1989).
20. E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.*, **71**, 171, 213 (1849).
21. E. Frankland, *J. Chem. Soc.*, **2**, 263 (1850).

22. P. Barbier, *Compt. Rend. Hebd. Acad. Sci.*, **128**, 110(1899).
23. V. Grignard, *Compt. Rend. Hebd. Acad. Sci.*, **130**, 1322(1900).
24. T. Mukayama, *ACS Symp. Ser.*, **185**, 21(1982).
25. T. Mukayama, *Org. Synth. Interdiscip. Challenge Proceed.*
5-th IUPAC Symp., 237(1984).
26. A. Alexakis, *Actual. Chim.*, **6**, 203(1987).
27. *Natural Prod. Chem. Proceed. Int. Symp.*,
ed. A. U. Rahman, Vol I, 383(1984).
28. K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette,
J. Am. Chem. Soc., **102**, 6611(1980).
29. D. B. Collum, J. Mc Donald, W. C. Still,
J. Am. Chem. Soc., **102**, 2117(1980).
30. *Asymmetric Synthesis*, Vol 2A, Chpt. 6, 1983 i Vol 3, Chpt. 2, 1984
ed. Academic Press, New York, 1984.
31. Y. Izumi, A. Tai, *Stereodifferentiating Reactions*
ed. Academic Press, New York, 1977.
32. D. J. Cram, F. A. Abdelhafez, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5828, 5935(1952).
33. J. Cram, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6005(1953).
34. D. J. Cram, K. R. Kopecky, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2748(1959).
35. D. J. Cram, D. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1245(1963).
36. J. W. Cornforth, R. M. Cornforth, K. K. Mathews,
J. Chem. Soc., 112(1959).
37. G. J. Karabatsos, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1367(1967).
38. M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent,
Tetrahedron Lett., 2199, 2201, 2205(1968).
39. N. T. Anh, O. Eisenstein, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 155(1976).
40. N. T. Anh, *Topics Curr. Chem.*, **88**, 146(1980).
41. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff,

- Tetrahedron, **30**, 1563(1974).
42. S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **24**, 1(1985).
 43. J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, Tetrahedron, **42**, 447(1986).
 44. J. Mulzer, A. Angermann, Tetrahedron Lett., **24**, 2843(1983).
 45. Y. Ohgo, J. Yoshimura, M. Kono, T. Sato
Bull. Soc. Chem. Jpn., **42**, 2957(1969).
 46. T. Sugiyama, K. Yamashita, Agr. Biol. Chem., **44**, 1983(1980).
 47. F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, T. Chiba, Y. Takeda, M. Kusakabe
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1636(1985).
 48. F. Sato, S. Okamoto, T. Shimazaki, Y. Kitano, Y. Kobayashi
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1352(1986).
 49. A. Dondoni, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini
Tetrahedron Lett., **26**, 5477(1985).
 50. L. J. Altman, S. L. Richheimer, Tetrahedron Lett., **12**, 4709(1971).
 51. A. I. Meyers, R. Munaru, J. Durandetta,
Tetrahedron Lett., **13**, 3929(1972).
 52. A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici,
Angew. Chem., **98**, 822(1986).
 53. W. C. Still, J. H. McDonald, Tetrahedron Lett., **21**, 101(1980).
 54. M. T. Reetz, M. Hüllmann, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1600(1986).
 55. M. Larchevêque, G. Tamagnan, Y. Petit,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 31(1989).
 56. D. A. Claremon, P. K. Lumma, B. T. Phillips,
J. Am. Chem. Soc., **108**, 8265(1986).
 57. M. T. Reetz, A. Jung, J. Am. Chem. Soc., **105**, 4833(1983).
 58. S. Kiyooka, C. H. Heathcock, Tetrahedron Lett., **24**, 4765(1983).
 59. M. T. Reetz, K. Kessler, Tetrahedron Lett., **25**, 729(1984).

60. A. Ito, R. Takahashi, Y. Baba, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3081(1975).
61. K. E. Rittle, C. F. Homnick, G. S. Ponticello, B. E. Evans
J. Org. Chem., **47**, 3061(1982).
62. G. J. Hamson, T. J. Lindberg, *J. Org. Chem.*, **50**, 5399(1985).
63. M. W. Holladay, D. M. Rich, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4401(1983).
64. Y. Saitoh, Y. Moriyama, T. Takahashi, Q. Khuong-Huu,
Tetrahedron Lett., **21**, 75(1980).
65. H. Newmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4098(1973).
66. P. Tkaczuk, E. R. Thornton, *J. Org. Chem.*, **46**, 4393(1981).
67. K. Mori, Y. Funaki, *Tetrahedron*, **41**, 2379(1985).
68. A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici,
J. Chem. Soc., Chem Commun., 10(1988).
69. P. Garner, J. M. Park, *J. Org. Chem.*, **52**, 2361(1987).
70. P. Harold, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 354(1988).
71. M. T. Reetz, M. W. Drewes, A. Schmitz,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **26**, 1141(1987).
72. M. T. Reetz, M. W. Drewes, K. Harms, W. Reif,
Tetrahedron Lett., **29**, 3295(1988).
73. T. R. Govindachari, K. Nagarayan, P. C. Parthasarathy,
J. Chem. Soc., 548(1957).
74. D. H. R. Barton, W. D. Ollis, *Comprehensive Organic Chemistry Vol VI*
ed. Pergamon Press, Oxford, 1979.
75. Y. C. Hwang, M. Chu, F. W. Fowler, *J. Org. Chem.*, **50**, 3885(1985).
76. M. Sarkar, S. Kundu, D. P. Chakraborty,
Phytochemistry, **17**, 2145(1978).
77. Y. Kawakami, Y. Nagai, Y. Nezu, T. Sato, T. Kunii, K. Kager,
Chem. Pharm. Bull., **35**, 4389(1987).
78. R. K. Dieter, Y. Jenkitkasemwong Liu, J. Wong Dieter,

- J. Org. Chem., **49**, 3183(1984).
79. D. Woodcock, Systemic Fungicides, str. 51,
ed. R. W. Marsh, Longman London, 1977.
80. P. J. Crowley, Comprehensive Heterocyclic Chem., Vol I, Chpt. 7,
str. 185, wyd. A. R. Katritzky, Pergamon Press, N. Y., 1984.
81. J. K. Landquist, Comprehensive Heterocyclic Chem., Vol I, Chpt. 6,
str. 143, ed. A. R. Katritzky, Pergamon Press, N. Y., 1984.
82. M. Asaoka, N. Yamagoda, K. Ishibashi, H. Takei,
Tetrahedron Lett., **22**, 4269(1981).
- 83 C. W. Jefford, D. Jaggi, J. Boukouvalas,
Tetrahedron Lett., **28**, 4037(1987).
84. O. Achmatowicz, Organic Synthesis Today & Tomorrow, str. 39,
ed. B. M. Trost, C. R. Hutchinson, Pergamon Press, N. Y., 1981.
85. J. Jurczak, S. Pikul, Tetrahedron Lett., **26**, 3039(1985).
86. B. H. Lipshutz, Chem. Rev., **86**, 795(1986).
87. C. W. Bird, G. W. H. Cheeseman, Comprehensive Heterocyclic Chem.,
Vol. IV, Chpt. 2, str. 39, ed. A. R. Katritzky, Pergamon Press, N. Y., 1984.
88. F. Perron, K. F. Albizati, J. Org. Chem., **54**, 2044(1989).
89. M. Veith, C. Ruloff, V. Huch, F. Tölner, Angew. Chem., **100**, 1418(1988).
90. D. E. Seitz, S-H. Lee, R. N. Hanson, J. C. Bottaro
Synth. Commun., **13**, 121(1983).
91. K. C. Nicolaou, D. G. Mc. Garry, P. K. Sommers, C-A. Veale, G. T. Furst,
J. Am. Chem. Soc., **109**, 2504(1987).
92. C. C. Lopez, P. R. R. Costa, Quim. Nuova, **9**, 178(1986).
93. H-J. Liu, T. Dieck-Abulrach, Heterocycles, **25**, 245(1987).
94. T. L. Gilchrist, R. J. Summersel,
J. Chem. Soc., Perkin Tr I, 2595(1988).
95. J. S. Ng, J. R. Behling, A. L. Campbell, D. Nguyen, B. Lipshutz,

- Tetrahedron Lett., 29, 3045(1988).
96. S. J. Macdonald, W. G. Huizinga, T. C. McKenzie,
J. Org. Chem., 53, 3371(1988).
 97. J. R. Murdoch, M. J. Therier, R. A. Hagopian,
J. Am. Chem. Soc., 106, 5753(1984).
 98. W. Siemianowski, H. Witzel, Lieb. Ann. Chem., 1731(1984).
 99. T. Frejd, T. Klingstedt, Synthesis, 40(1987).
 100. A. Pelter, M. Rowlands, M. Clements, Synthesis, 51(1981).
 101. T. Klingstedt, T. Frejd, Organometallics, 2, 598(1983).
 102. G. M. P. Giblin, N. S. Simpkins,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 207(1987).
 103. Y. Kojima, N. Kato, Tetrahedron Lett., 20, 4365(1979).
 104. Y. Kojima, N. Kato, S. Wahita, Tetrahedron Lett., 20(1979).
 105. Y. Kojima, N. Kato, Tetrahedron Lett., 37, 2538(1981).
 106. S. Bhatia, N. K. Kaushik, G. S. Sodhi,
Z. Naturforsch. B., Chem. Sci., 43, 318(1988).
 107. J. Maeba, K. Iwata, F. Usami, H. Furukawa,
J. Org. Chem., 48, 2988(1983).
 108. H. Gilman, G. F. Wright, J. Am. Chem. Soc., 55, 3302(1933).
 109. J. T. Pinkey, E. G. Roche, J. Chem. Soc., Perkin Tr. I, 2415(1988).
 110. R. N. Hanson, S-H. Lee, D. E. Seitz,
Tetrahedron Lett., 25, 1751(1984).
 111. A. Pelter, M. Rowlands, Tetrahedron Lett., 28, 1203(1987).
 112. G. Yuan, C. Zheng, G. Zhang, Youi Huaxue, 146(1987).; CA, 108, 7545h
 113. H. C. Brown, H. Srebnik, R. K. Bakshi, T. E. Cole,
J. Am. Chem. Soc., 109, 5420(1987).
 114. E. Lukiewicz, L. Ignatowicz,
Ordona Tr. Krasnogo Znameni Inst. Org. Sint, 75(1987).

115. E. Lukiewicz, L. Ignatowicz, J. Goldberg, F. Polyak, A. Gaukhman, S. Rosite, J. Popelis, *J. Organometall. Chem.*, **348**, 11(1988).
116. J. Kuwajama, H. Urabe, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 5191(1981).
117. H. Nilsson, C. Ullenius, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1998(1968).
118. H. Nilsson, C. Ullenius, O. Wennerström, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 2713(1971).
119. B. D. Gupta, K. M. Kumar, S. Roy, *Inorg. Chem.*, **28**, 11(1989).
120. K. H. Pannel, R. Cea-Olivares, R. A. Toscano, R. N. Kapoor, *Organometallics*, **6**, 1821(1987).
121. S. Komiya, S. Ozaki, A. Shibue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1955(1986).
122. D. Boudny, J-C. Daran, Y. Dromzee, H. Ephritikhine, H. Felkin, Y. Jeanin, J. Zakrzewski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 813(1983).
123. T. Mukaiyama, Y. Yuki, K. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1169(1982).
124. S. F. Martin, P. W. Zinke, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2311(1989).
125. J. L. Marco, J. A. Hueso-Rodriquez, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2459(1988).
126. P. DeShong, S. Ramesh, J. J. Perez, C. Bodish, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2243(1982).
127. P. De Shong, S. Ramesh, V. Elango, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5219(1985).
128. F. E. Ziegler, R. T. Wester, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 617(1984).
129. P. De Shong, M-T. Lin, J. J. Perez, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2091(1986).
130. S. Czernecki, G. Ville, *J. Org. Chem.*, **54**, 610(1989).
131. H. C. Brown, A. K. Gupta, J. V. Vara Prasad, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **61**, 93(1988).
132. R. T. Lalonde, N. Muhamed, C. F. Wong, E. R. Sturiale, *J. Org. Chem.*, **45**, 3664(1980).

133. S.E.Drewes, P.A.Grieco, J.C.Huffman, *J.Org.Chem.*, **50**, 1309(1985).
134. T.Tokoroyama, Y.Fukuyama, T.Kubota, K.Yokotam,
J.Chem.Soc., Perkin Tr. I, 1557(1981).
135. W.Graf, G.Emmer, *Helv.Chim.Acta*, **64**, 1398(1981).
136. R.Baker, I.F.Cottrel, P.D.Ravenscroft. C.J.Swain,
J.Chem.Soc., Perkin Tr. I, 2469(1985).
137. R.Baker, P.D.Ravescroft, C.J.Swain,
J.Chem.Soc., Chem.Comm., 74(1984).
138. T.C.Moller, R.G.Christiansen, *J.Org.Chem.*, **32**, 2781(1967).
139. J.N.Gardner, O.Gnoj, A.S.Wartnick, J.Gobson,
Steroids, **4**, 801(1964).
140. T.Y.R.Tsai, A.Minta, K.Wiesner, *Heterocycles*, **12**, 1397(1979).
141. R.Martini-Bettolo, P.Flecker, T.Y.R.Tsai, K.Wiesner,
Can.J.Chem., **59**, 1403(1981).
142. K.S.Atwal, S.P.Sahoo, T.Y.R.Tsai, K.Wiesner,
Heterocycles, **19**, 64(1982).
143. K.Wiesner, T.R.Y.Tsai, R.Kumar, H.Sivaramakrishnan
Helv.Chim.Acta, **67**, 1128(1984).
144. K.Wiesner, T.R.Y.Tsai, F.J.Jäggi, C.S.J.Tsai, G.D.Gray
Helv.Chim.Acta, **65**, 2049(1982).
145. K.Wiesner, T.R.Y.Tsai, A.Sen, R.Kumar, M.Tsubuki,
Helv.Chim.Acta, **66**, 2633(1983).
146. T.Kametani, M.Tsabuki, K.Higurashi, T.Honda
J.Org.Chem. **51**, 2932(1986).
147. T.Kametani, M.Tsabuki, T.Honda, H.Furuyama,
J.Chem.Soc., Chem.Comm., 375(1984).
148. J.M.Ferland, Y.Lefebvre, *Can.J.Chem.*, **62**, 309(1984).
149. M.T.Reetz, W.Reif, X.Holdgrün, *Heterocycles*, **28**, 707(1989).

150. J. Jurczak, T. Bauer, S. Filipek, M. Tkacz, K. Zygo,
J. Chem. Soc., Chem. Commun., 540(1983).
151. J. Jurczak, T. Bauer, Tetrahedron, **42**, 5045(1986).
152. J. Jurczak, T. Bauer, Carbohydrate Res., 160(1987).
153. J. Jurczak, S. Pikul, Tetrahedron Lett., **25**, 3107(1984).
154. J. Jurczak, S. Pikul, Tetrahedron, **4**, 4573(1988).
155. J. Jurczak, S. Pikul, Tetrahedron Lett., **26**, 4145(1985).
156. S. Pikul, Praca Doktorska ICHO PAN Warszawa 1986.
157. O. Mitsunobu, Synthesis, 1(1981).
158. G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'auria, Synthesis, 133(1976).
159. A. J. Maucuso, S-L. Huang, D. Swern, J. Org. Chem., **43**, 2480(1978).
160. A. J. Fatiadi, Synthesis, 133(1976).
161. M. Kasai, H. Ziffer, J. Org. Chem., **48**, 2346(1983).
162. S. Pikul, G. Gryniewicz, J. Jurczak,
Bull. Pol. Acad. Sci., **35**, 293(1987), i odnośniki tam cytowane.
163. G. Stork, M. Izobe, J. Am. Chem. Soc., **97**, 6260(1975).
164. S. Hanessian, P. Lavalley, Can. J. Chem., **53**, 2975(1975).
165. G. J. Garvey, M. Kimura, J. Org. Chem., **47**, 5420(1982).
166. T. Oishi, T. Nakata, Acc. Chem. Res., **17**, 338(1984).
167. J. Jurczak, S. Pikul, K. Ankner, Pol. J. Chem., **61**, 767(1987).
168. D. G. Lance, J. K. N. Jones, Can. J. Chem., **45**, 1533(1967).
169. H. Zinner, E. Wittenburg, G. Rembarz, Chem. Ber., 1615(1959).
170. B. Fraser-Reid., Acc. Chem. Res., **8**, 200(1975).
171. H. Gotthard, W. Lenz, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., **18**, 868(1979).
172. M. Nakazaki, K. Yamamoto, M. Maeda, J. Org. Chem., **45**, 3229(1980).
173. M. Demuth, A. Palomer, H-D. Sluma, A. K. Dey, C. Kruger, Y-H. Tsay,
Angew. Chem. Int. Ed. Eng., **25**, 1117(1986).
174. M. Cugnon de Sevrécourt, M. Robba, Bull. Soc. Chim. France, 42(1977).

175. G. A. Olah, L. Ohannesian, M. Arvanaghi, *Chem. Rev.*, **87**, 671 (1987).
176. G. H. Dodd, B. T. Golding, P. V. Ioannou,
J. Chem. Soc., Perkin Tr. I, 2273 (1976).
177. W. Köhler, W. Pfeleiderer, *Ann. Chem.*, 1855 (1979).
178. C. H. Hassal, *Org. Reactions*, **9**, 73 (1957)..
179. S. J. Angyal, R. Le Fur, D. Gagnaire,
Carbohydrate Res., **23**, 121 (1973).
180. J. D. Kempf, E. de Lara, H. H. Stein, J. Cohen, J. J. Plattner,
J. Med. Chem., **30**, 1978 (1987).
181. K. Kogen, T. Nishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 311 (1987).
182. J. Jurczak, A. Gołębiowski, *Studies in Natural Product Chemistry*
str. 111, ed. A. U. Rahman, Elsevier, 1989.
183. H. Matsunaga, T. Skamaki, H. Nagaoka, Y. Yamada,
Tetrahedron Lett., **24**, 3009 (1983).
184. L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarsson,
Acta Chem. Scand., Ser. B, **40**, 745 (1986).
185. A. Gołębiowski, U. Jacobsson, J. Jurczak,
Tetrahedron, **43**, 3066 (1987).
186. Y. Hamada, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1193 (1982).
187. S. Kano, T. Yokamatsu, H. Iwasowa, S. Shibuya,
Chem. Lett., 1531 (1987).
188. K. Kamiyama, Y. Urano, S. Kobayashi, M. Ohno,
Tetrahedron Lett., **28**, 3123 (1987).
189. Y. Hamada, T. Shiori, *Chem. Pharm. Bull*, **30**, 1921 (1982).
190. M. Szelke, D. Hudson, R. Sharpe, I. McIntyre, A. M. C. Pickering,
Molecular Endocrinology, str. 57, ed. Elsevier, Amsterdam 1977.
191. G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis*, str. 145,
ed. J. Wiley & Sons, N. Y., 1987.

192. D.F.Elliott, *J.Chem.Soc.*, 62(1950).
193. K.Hintzer, B.Koppenhoefer, V.Schurig,
J.Org.Chem., 47, 3850(1982).
194. T.F.Buckley, H.Rapport, *J.Am.Chem.Soc.*, 103, 6157(1981).
195. M.Narita, S.Otsuka, S.Kobayashi, M.Ohno, Y.Umezawa,
M.Morishima, S.Saito, T.Takita, H.Umezawa,
Tetrahedron Lett., 23, 525(1982).
196. Y.Ohfune, H.Nishio, *Tetrahedron Lett.*, 25, 4133(1984).
197. B.E.Evans, K.E.Rittle, C.F.Homnick, J.P.Springer,
J.Hirshfield, D.F.Veber, *J.Org.Chem.*, 50, 4615(1985).
198. M.J.Hensel, P.L.Fuchs, *Synth.Commun.*, 16, 1285(1986).
199. T.Inui, S.Futagawa, *Bull.Soc., Chem.Jpn.*, 46, 3308(1987).
200. D.H.Rich, E.T.O.Sun, E.Ulm, *J.Med.Chem.*, 23, 27(1980).
201. D.J.Kempf, *J.Org.Chem.*, 51, 392(1986).
202. K.Komiyama, Y.Urano, S.Kobayashi, M.Ohno,
Tetrahedron Lett., 28, 3123(1987).
203. D.J.Mason, C, DeBoer, *Antimicrob.Ag.Chemother.*, 554(1962).
204. B.J.Magerlein, *Structure Activity. Relationships Among the
Semisynthetic Antibiotics*, str.602, ed. D.Perlmann,
Academic Press N.Y., 1970.
205. B.Bannister, *Tetrahedron*, 40, 1633(1984).
206. A.Gołębiowski, U.Jacobsson, M.Chmielewski, J.Jurczak,
Tetrahedron, 43, 599(1987).
207. A.Zamojski, G.Gryniewicz, *Total Synthesis of Natural
Products*, Vol.VI, str.141, ed. J.W.ApSimon, J.Wiley & Sons,
Chichester, 1984.
208. S.M.Weinreb, R.R.Steib, *Tetrahedron*, 38, 3087(1982).
209. J.Jurczak, A.Zamojski, *Tetrahedron*, 28, 1505(1972).

210. J. Jurczak, M. Chmielewski, S. Filipek, *Synthesis*, **41**(1979).
211. J. Jurczak, T. Bauer, A. Gołębiowski, *Synthesis*, **928**(1985).
212. A. Gołębiowski, J. Izdebski, U. Jacobsson, J. Jurczak, *Heterocycles*, **24**, 1205(1986).
213. J. Jurczak, T. Bauer, A. Gołębiowski, *Bull. Pol. Acad. Sci.*, **33**, 397(1985).
214. A. Gołębiowski, *Praca Doktorska ICHO PAN Warszawa 1987*.
215. R. W. Aben, J. W. Scheeren, *J. Chem. Soc., Perkin Tr. I*, 3132(1979).
216. J. L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5848(1979).
217. R. J. Ferrier, *J. Chem. Soc.*, 5443(1964).
218. S. J. Danishefsky, W. H. Pearson, D. F. Harvey, C. J. Maring, J. P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1256(1985).
219. N. S. Isaacs, *Liquid Phase High Pressure Chemistry*, str. 181-354 ed. J. Wiley & Sons, N. Y. 1981, i odnośniki tam zawarte.
220. J. P. Rosselet, J. Marquez, E. Mesek, A. Murawski, A. Hamdam, C. Joyner, R. Schmidt, D. Mighore, H. L. Herzog, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, **14**(1963).
221. T. Suami, Y. Honda, T. Kato, M. Masu, K. Matsuzawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 1372(1980).
222. N. Yasuda, K. Matsuda, H. Tsutsumi, T. Takaya, *Carbohydrate Res.*, **146**, 51(1986).
223. S. Czernecki, S. Georgoulis, C. L. Stevens, K. Vijayakumaran, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1699(1985).
224. F. W. Lichtentaler, E. Kaji, S. Weprek, *J. Org. Chem.*, **50**, 3505(1985).
225. S. J. Danishefsky, C. J. Maring, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 1269(1985).
226. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, ed. Pergamon Press, 1980.
227. W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 2939(1978).

228. W. J. Gensler, F. Johnson, A. D. B. Sloan,
J. Am. Chem. Soc., **82**, 6074 (1960).
229. K. Balenović, N. Bregant, T. Galijan, Z. Stefanac, J. Jambresic
J. Org. Chem., **18**, 297 (1953).
230. K. Balenović, D. Cerar, V. Fuks, J. Chem. Soc., 3316 (1952).
231. E. Atherton, J. Meienhofer, Z. Physiol. Chemie, **354**, 689 (1973).
232. G. M. Sheldrick, Crystallographic Computing 3, str. 175,
ed. G. M. Sheldrick, C. Krüger, R. Goddard, Oxford Univ. Press, 1985.
233. S. J. Danishefsky, M. Bednarski, J. Am. Chem. Soc., **105**, 3716, (1983).
234. S. Danishefsky, J. Kerwin, J. Org. Chem, **47**, 1597 (1982).



B. Org. 176/90

Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.176/90



7000000017304